

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523481

(P2010-523481A)

(43) 公表日 平成22年7月15日(2010.7.15)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 493/04	(2006.01)	C O 7 D 493/04	1 1 1	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428		4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		4 H O 3 9
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2010-500148 (P2010-500148)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成20年3月27日 (2008.3.27)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月27日 (2009.11.27)		チエンゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/002652		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02008/119563		ベルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成20年10月9日 (2008.10.9)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	102007016046.3		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成19年3月30日 (2007.3.30)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的触媒的エポキシ化によるエポチロン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

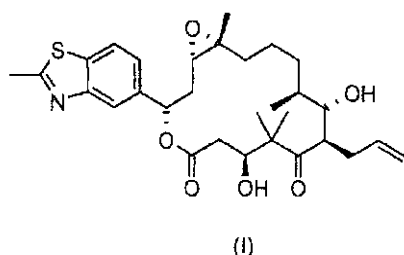
本発明は、置換ピリジン類及びメチルトリオキソレニウムを触媒として用いて、エポチロン誘導体を製造する新規の方法を記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

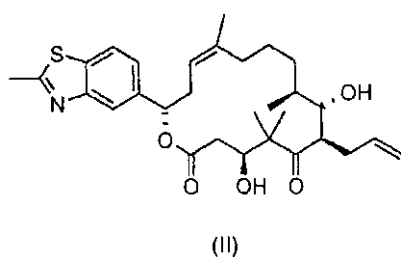
【化 1】



10

で表されるエポチロン誘導体の製造方法であって、メチルトリオキシソレニウムをエポキシ化試薬と用いて以下の式 (I I) :

【化 2】



20

で表されるジアルケン、 $-60 \sim -20$ にて非プロトン性溶媒中でエポキシ化することを特徴とする、前記方法。

【請求項 2】

30

前記エポキシ化試薬が、過酸化水素水溶液である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

置換ピリジン誘導体をさらに添加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

6 ~ 36 mol % の置換ピリジン、1 ~ 7 mol % のメチルトリオキシソレニウム、及び 2 ~ 5 等量の 10 ~ 60 % 強度の過酸化水素水溶液を用いて、式 (I I) のジアルケン、 $-60 \sim -20$ にて、溶媒として塩化炭化水素又は塩化炭化水素と低沸点アルカン類、トルエン、又はトリフルオロトルエンとの混合物中で反応させることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

40

反応時間が、20 ~ 120 時間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

式 (I I) の化合物の濃度が、5 ml の溶媒中に 1 g ~ 50 ml の溶媒中に 1 g の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

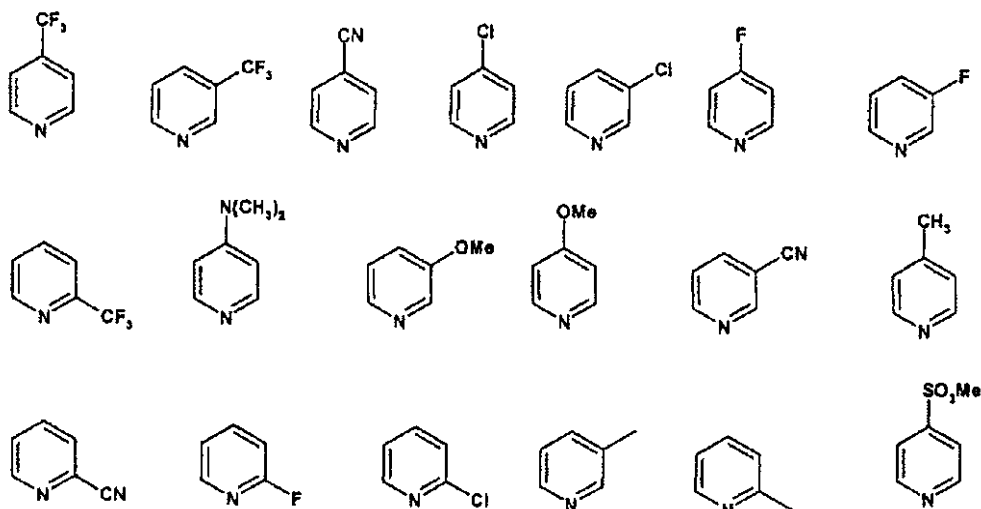
前記溶媒が、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、及びそれらと、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン又はトリフルオロトルエンとの混合物、或いはトルエン又はトリフルオロトルエン自体からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

50

前記置換ピリジンが、以下の：

【化 3】



10

20

で表される群から選ばれる、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記置換ピリジンが、4 位において、CN、Br、Cl、F、CF₃、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH₂、SO₂N[(C₁-C₄)アルキル]₂、COOH、COO(C₁-C₄)アルキルにより置換される電子不足ピリジン誘導体であることを特徴とする、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法により調製される、レニウムを含む式 I のエポチロン誘導体。

【請求項 11】

0.01 ~ 30 ppm レニウムを含む、請求項 10 に記載のエポチロン誘導体。

30

【請求項 12】

得られた粗製生成物を結晶化することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特許請求の範囲において特徴決定される主題、つまり式 I のエポチロン誘導体を製造するための新規の選択的エポキシ化法に関する。本発明の方法は、高い化学純度及びジアステレオマー純度、かなり良好な収率で、式 I の標的化合物を生成し、そして大規模調製を可能にする。

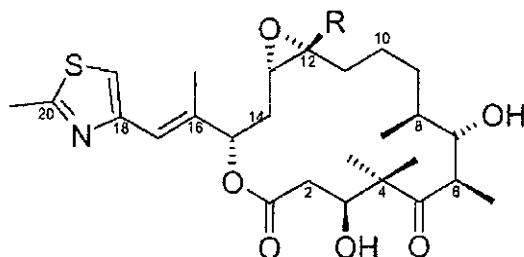
【背景技術】

40

【0002】

Hofleらは、例えばAngew. Chem. 1996, 108, 1671-1673において、以下の天然物エポチロン A (R = 水素) 及びエポチロン B (R = メチル)：

【化 1】

エポチロン A (R=H) , エポチロン B (R=CH₃)

10

の細胞障害性効果を記載した。エポチロン類は、多くの癌株に対して効き目があることが試験された有望な抗腫瘍薬剤のクラスの代表格である。合成の要旨は、J. Mulzerにより *Monatsh. Chem.* 2000, 131, 205-238において記載された。これらの薬剤は、パクリタキセルや他のタキサン類と同じ生物学的作用メカニズムを示す（パクリタキセルについて、D.G.I. Kingston, *Chem.* 2000, 131, 205-238を参照のこと）。エポチロンは、多くの抵抗性細胞株に対して活性であるという点で後者と異なっている（S.J. Stachelら、*Curr. Pharmaceut. Design* 2001, 7, 1277-1290; K.-H. Altmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001, 5, 424-431を参照のこと）。

20

【0003】

乳腺細胞株及び腸細胞株に対する *in vitro* 選択性のため、そしてタキソールに比べて p-グリコプロテイン形成多剤抵抗性腫瘍株に対する際立って高い活性のため、そしてタキソールに比べて改善された物理的性質、例えば30倍も高い水溶性、のため、この新規の構造クラスは、悪性腫瘍の治療用の医薬を開発するために特に関心が高い。

【0004】

一連の非常に多くの合成的に改変されたエポチロン誘導体が調製され、メチルチアゾールメチルビニル側鎖の代わりに、1位において、芳香基又は複素環式芳香基を有するものが含まれる。

30

【0005】

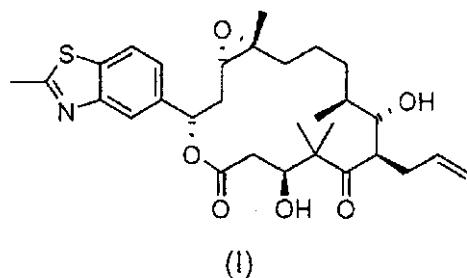
1位において融合芳香族複素環を有するエポチロン誘導体が、特許文献、例えば *Schering AG* による WO 00/66589 及び *Novartis* による WO 2000/037473 に開示されている。これらの化合物は、かなり強力な抗腫瘍薬剤であるので、利用可能なこの構造クラスを経済的かつ効率的に合成することについて関心が高い。

【0006】

Schering の出願、WO 00/66589 に記載される化合物の中で、以下の化合物 (I) :

40

【化 2】



10

は特に注目すべきである。

【0007】

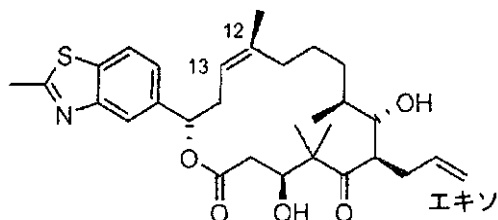
動物実験から得た際立ったデータのため、当該化合物は製品開発に選択された。当該化合物について現在臨床試験が行われている。合成法は、Angewandte Chemie, Int. Ed. (2006), 45 (47), 7942に記載されている。

【0008】

12位、13位において3置換された二重結合をエポキシ化するための選択的方法についてニーズが高い。

20

【化 3】



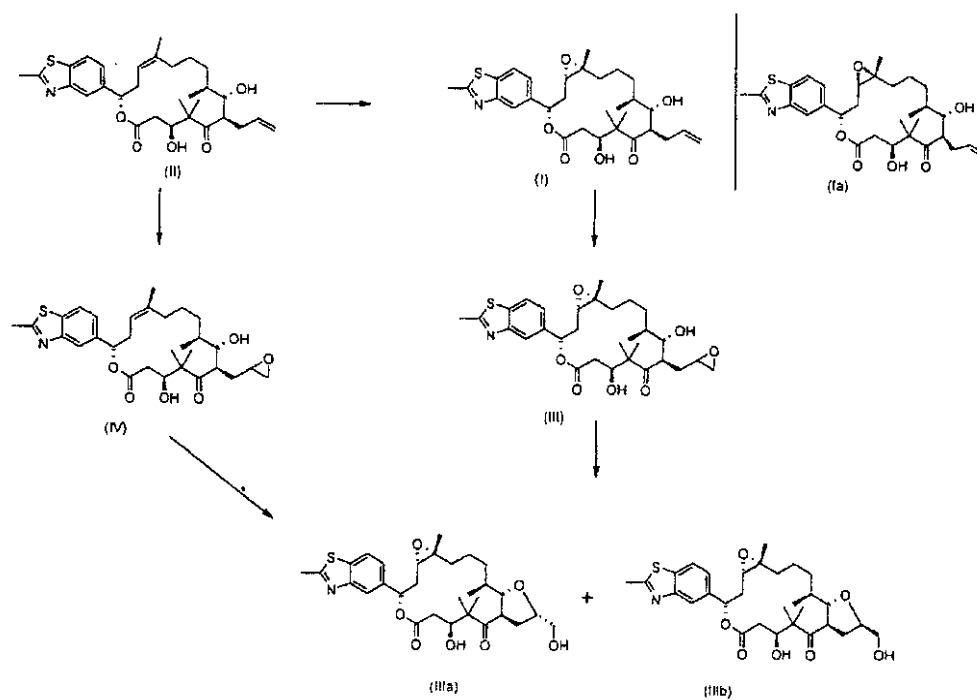
30

なぜなら、従来技術において記載された工程（以下を参照のこと）と一緒に、第一に、比較的中程度の選択性（平均7～10：1の / エポキシド）、次にエキソ二重結合に対するエポキシ化試薬の追加攻撃が観察されるからである。

【0009】

エキソ二重結合のエポキシ化は、下記の反応において以下に言及される不所望な不純物（III a + III b）をもたらす。これらの不純物は、（酸化により）式Iの生成物から生じうるし、又はさらにアルケン（II）から生じることもある。

【化 4】



10

20

【 0 0 1 0 】

記載されたエポキシド化方法の中程度の選択性のため、反応混合物は、標的化合物 I の他に、アイソマー (I a) も含み、これから同様の様式で対応する不純物が生じる。これらの副産物の全てを取り除くことは、時間の無駄であり、そして困難で複雑かつ費用の掛かるクロマトグラフィーにより行われる。

【 0 0 1 1 】

エポチロンをエポキシ化するための多くの方法が現在公開されている。エポチロン誘導体をエポキシ化することについて文献に記載されているエポキシ化試薬は、以下に実質的に言及されている。

30

【表 1】

試薬	文献	収率 (選択性)
DMSO (2, 2-ジメチルジオキシラン)	JACs, 2001, 5407 JACS 2000, 10521 Tetrahedron Lett. 2001, 6785 JACS, 1999, 7050 Angewandte Chemie, 1998, 2821 JOC, 1999, 684	78% 97% 100% 80% 98% 78%
2-トリフルオロメチル-2- メチルジオキシラン 当該試薬についての総説: Acc. Chem. Rev. 2004, 37, 497-505	Chem. Commun. 1997, 2343 Chem. Eur. J., 1997, 1971 JACS, 2001, 5249 Org. Lett. 2001, 3607 JACS, 1997, 7974	20%/55% 76% (8:1) 60% (2:1) 60% 56% 85% (5:1)
MCPBA (メタ-クロロ過安息香酸)	JACS, 1997, 7974 Chem. Europ. J. 1997, 1971 Org. Biomol. Chem. 2004, 127 Org. Lett. 2001, 2221	66% (5:1) 34%/38% 55% 65%
Shi 触媒/オキシソ 総説:synthesis, 2000, No. 14, 1979-2000 Acc. Chem. Res. 2004, 37, 488-496	Angew. Chem. 2005, 117, 7636 Application to ZK EPO starting from dialkene II	65% (5:1) 63% (5:1)
メチルトリオキシレニウム (MTO)	Angew. Chem. 2005, 117, 7636 and Bioorganic Med. Chem. 10 (2000), 2765	9-10:1

10

20

30

40

【0012】

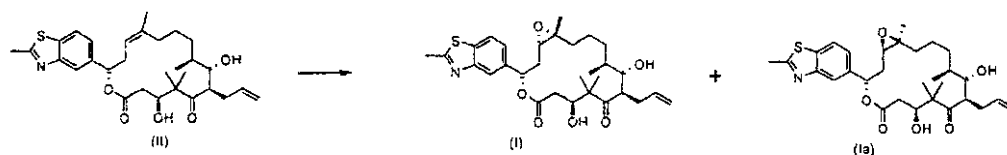
これらの試薬の全てが、エポキシドにおける / 選択性が悪いことの他に、エキソ二重結合について過度の攻撃が存在するという欠点（幾つかの場合 > 5%）を有する。これは、位置選択性がうまく言っていないということを意味する。合成の最終段階において収率がかなり減少することはこの結果である。ジアルケン（II）自体はかなり価値が高いため、多段階を経て調製されるが、最終段階における生成物の数%のロス、かなり非経済的なものである。

【0013】

パイロットプラントスケールに移行された唯一の実施可能な方法は、低い温度かつ高い

50

希釈率で、ジメチルジオキシラン（DMDOを加えたアセトン）を使用することである：
【化5】



+ エキソ攻撃から
生じる不純物

10

【0014】

多くの文献において比較的高い収率が記載されているが（上の記載を参照のこと）、この方法は、本発明者らの基質（Substrat）について満足行くものではない。このプロセスで達成される選択性は、7 ~ 7.6 : 1（ / ）であり、そして研究室における（小バッチの際の）純粋な化合物の単離後の収率は、（クロマトグラフィー及び結晶化後において）理論値の71%であったが、運転可能なスケールにおいては、理論値の64%に過ぎなかった。

20

【0015】

広範囲のピリジン誘導体と組み合わせて、エポキシ化触媒としてMTOを使用することは、それ自体、昔から知られている：

Chem. Eur. J. 2002, 8, No. 13, 3053 ;

Chem. Commun. 200, 1165 ;

Tetrahedron Letters 40 (1999), 3991 ;

JACS 1997, 119, 11536 ;

JACS 1997, 119, 6189 ;

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30 (1991) No. 12, 1638 ;

JOC 2000, 65, 5001 and 8651 ;

J. Organometallic Chemistry 555 (1998), 293 ;

JACS 1998, 120, 11335 ; 及び

Monograph: "Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis", Andrei K. Yudin, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2006, pp. 185-228

30

並びにこれらの文献に引用される文献。

【0016】

しかしながら、多くの場合、反応は室温で行われる。本方法を用いて、3置換、2置換及び1置換の二重結合の両方をエポキシ化することができる。

【0017】

しかしながら、（例えば、エポチロン型の天然生成物に対する）高い選択性を有するジアステレオ選択的エポキシ化は記載されていない。

40

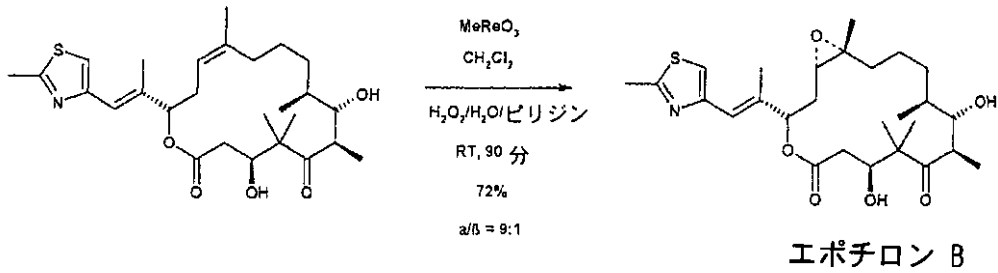
【0018】

Altmanによる刊行物（Angew. Chem. 2005, 117, 7646 and Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 2765）は、ピリジン及び（酸素源として）過酸化水素と組み合わせて、触媒量のメチルトリオキシレニウム（MTO）を使用することを記載する。

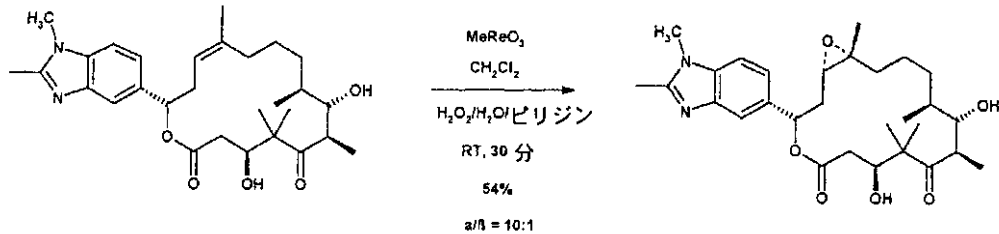
【0019】

Altmanによる刊行物は、エポチロン類の選択的製造のためにMTO試薬を最初に適用することを記載する：

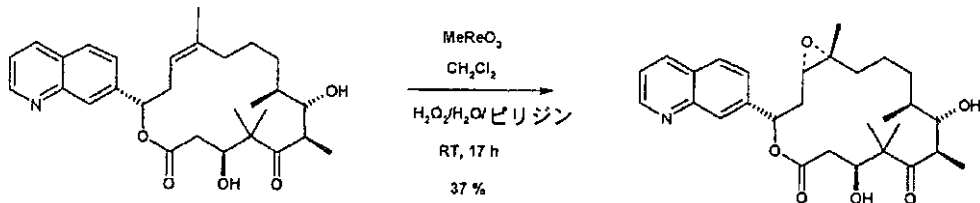
【化 6】



10



20



【0020】

これらの刊行物に記載された例は、式 I の化合物のタイプの追加のエキソ二重結合を含まないが、エポチロン B の場合、チアゾール環に結合する追加の二重結合が存在する。しかしながら、この二重結合が、低い電子密度のため、他のエポキシ化試薬により攻撃されないということが知られている（電子不足性二重結合、芳香環系に結合されているためである）。達成された選択性は、中程度の範囲 9 ~ 10 : 1 であり、理論値の 37 ~ 72 % の収率であった。反応は、室温で行われ、そして反応時間の延長は、収率の低下をもたらす。

30

【0021】

従来技術では、-10 以下の低温度における H_2O_2 水溶液との反応は記載されていない。なぜなら、当業者は、当該条件下では試薬が凍結し、そうしてもはや反応することができないと推測するからである。

【0022】

しかしながら、本発明者らは、驚くべきことに、-60 以下の温度でさえ、試薬が溶液内において凍結状態で存在するにも関わらず、反応が生じるということを見出した。

40

【0023】

それにもかかわらず、温度を低下させることにより式 I の化合物を製造するための Altman 法を使用する試みは、満足いくものではない。なぜなら、全ての場合において選択性は 10 : 1 (/) 未満であったためである。さらに、上述の不純物（約 2 ~ 4 %）が同様に観察された。以下の表は、得られた結果を示す：

【表 2】

温度	変換率	選択性	反応時間
-50℃	90%	9.8:1	12h
-40℃	96%	9.2:1	5h
-30℃	99%	8.6:1	5h
-20℃	99%	7.4:1	3h
-10℃	99%	6.7:1	3h
0℃	99%	6.5:1	3h
RT (20℃)	99%	5.1:1	3h

10

【0024】

従来技術の方法が、式(I)のエポチロン誘導体の合成に満足行くものではないということが、当該結果により示される。

【0025】

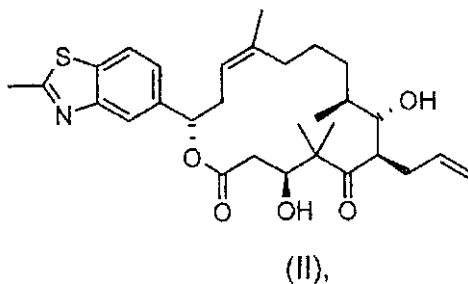
その結果、上で記載された副産物のクロマトグラフィー除去を避けることができるように、パイロット規模において高い / 選択性、高い位置選択性、粗製生成物の高い純度、及び高い収率で式Iのエポチロン誘導体の調製を可能にする新規方法を提供することが

20

【0026】

本発明は、当該目的を達成し、そして同様に文献公知の式II:

【化7】



30

で表されるジアルケンから開始して、式Iのエポチロン誘導体を調製する新規の方法であって、当該誘導体が、低温、特に -60 ~ -20 にて、非プロトン性溶媒中でメチルトリオキソ・レニウムを用いて3置換二重結合をエポキシ化することにより高い選択性で得られる方法を記載する。

【0027】

40

驚くべきことに当該反応は、メチルトリオキソレニウム(MTO)と置換ピリジン、特に4-シアノピリジンとの組み合わせを用いて特に良好に行われる。

【0028】

-60 ~ -20 の非プロトン性溶媒中における過酸化水素水溶液は、エポキシ化試薬として特に有用である。

【0029】

式(I)の化合物は、以下の反応:

溶媒として、非プロトン性溶媒、具体的に塩化炭化水素、好ましくはジクロロメタン、又はそれらと低沸点アルカン類、トリフルオロトルエン又はトルエンとの混合物中で、5倍(「5倍」とは、5mlの溶媒中に1gのジアルケンが溶解していることを言う

50

) ~ 50 倍 (50 ml の溶媒中に 1 g のジアルケンが溶解している) の濃度で、好ましくは 5 ~ 20 倍、特に好ましくは 10 倍の濃度で、

6 ~ 36 mol %、好ましくは 10 ~ 25 mol %、特に好ましくは 18 mol % の置換ピリジン、好ましくは電子不足置換ピリジン、特に好ましくは 4-CN-ピリジン、

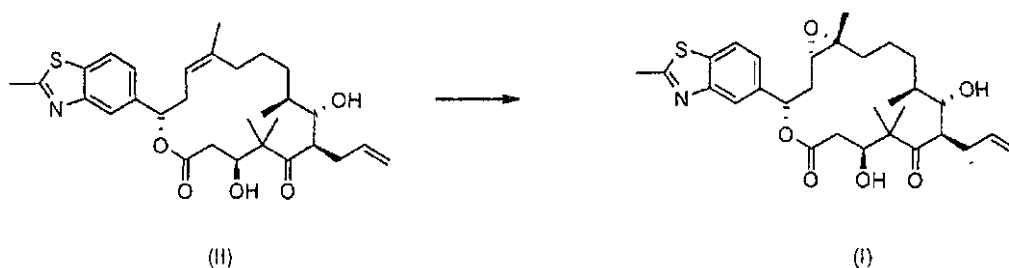
及び 1 ~ 7 mol %、好ましくは 1 ~ 5 %、特に好ましくは 3 mol % のメチルトリオキソレニウム、及び

2 ~ 5 等量 (eq.)、好ましくは 3 ~ 4 eq.、特に好ましくは 3 eq. の 10 ~ 60 %、好ましくは 30 ~ 35 % の強度の過酸化水素水溶液を用いて、

- 60 ~ - 20 °C、好ましくは - 55 ~ - 35 °C、特に好ましくは - 50 °C の反応温度で、

20 ~ 120 時間、好ましくは 40 ~ 100 時間、特に好ましくは 50 ~ 90 時間の反応時間の反応により、式 I I のジアルケンから生成する：

【化 8】



【0030】

本発明の 1 の実施態様は、第一の条件の全てを組み合わせた場合の上記方法を表す：

溶媒として、塩化炭化水素、又はそれと、低沸点アルカン類、若しくはトルエン、又はトリフルオロトルエンとの混合物中で、

1 g / 5 ml ~ 50 ml の濃度のジアルケン、

6 ~ 36 mol % の置換ピリジン、

1 ~ 7 mol % のメチルトリオキソレニウム、及び

2 ~ 5 等量の 10 ~ 60 % 強度の過酸化水素水溶液。

【0031】

さらなる実施態様は、以下の条件：

溶媒として塩化炭化水素、又はそれと、低沸点アルカン類、又はトルエン、又はトリフルオロトルエンとの混合物、

1 g / 5 ml ~ 50 ml の濃度のジアルケン、

6 ~ 36 mol % の置換ピリジン、

1 ~ 7 mol % のメチルトリオキソレニウム、

2 ~ 5 等量の 10 ~ 60 % 強度の過酸化水素水溶液、

- 60 ~ - 20 °C の反応温度、及び

20 ~ 120 時間の反応時間

が組み合わせられた方法に関する。

【0032】

本発明の 1 の態様は、好ましい条件：

溶媒としてジクロロメタン、又はそれと低沸点アルカン類、トリフルオロトルエン又はトルエンとの混合物、

1 g / 5 ml ~ 20 ml の濃度のジアルケン、

10 ~ 25 mol % の電子不足置換ピリジン、

1 ~ 5 % のメチルトリオキソレニウム、

3 ~ 4 等量の 30 ~ 35 % 強度の過酸化水素水溶液、
が組み合わされた場合の上記方法を表す。

【0033】

本発明のさらなる実施態様は、全ての好ましい条件：

溶媒としてジクロロメタン、又はそれと低沸点アルカン類、トリフルオロトルエン
又はトルエンとの混合物、

1 g / 5 ml ~ 20 ml の濃度のジアルケン、

10 ~ 25 mol % の電子不足置換ピリジン、

1 ~ 5 % のメチルトリオキソレニウム、

3 ~ 4 等量の 30 ~ 35 % 強度の過酸化水素水溶液、

- 55 ~ - 35 の反応温度、及び

40 ~ 100 時間の反応時間

が組み合わされた場合の上記方法を表す。

10

【0034】

本発明の更なる実施態様は、特に好ましい条件の全てを組み合わせた場合の上記方法を
表し、特に好ましい範囲が記載されていない場合は、好ましい範囲が組み合わされることが
意図される：

溶媒としてジクロロメタン、又はそれと低沸点アルカン類、トリフルオロトルエン
又はトルエンとの混合物、

1 g / 10 ml の濃度のジアルケン、

18 mol % の 4 - CN - ピリジン、

3 mol % のメチルトリオキソレニウム、

3 等量の 30 ~ 35 % 強度の過酸化水素水溶液、

- 50 の反応温度、及び

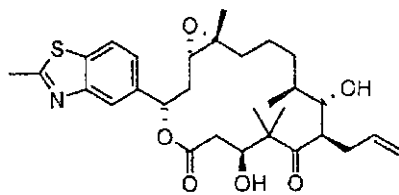
50 ~ 90 時間の反応時間。

20

【0035】

本発明の具体的な実施態様は、以下の式 (I)：

【化 9】

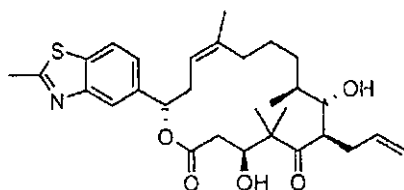


(I)

30

で表される化合物を製造する方法であって、以下の式 (II)：

【化 10】



(II)

40

50

で表されるジアルケンを、溶媒としてジクロロメタン中で、 $18\text{ mol } \%$ 4 - C N - ピリジン、及び 3% メチルトリオキシソレニウム、及び 3 等量の $10 \sim 60\%$ 強度の過酸化水素水溶液を、 $-60 \sim -20$ の反応温度で、 $50 \sim 90$ 時間の反応時間を用いて、 10 ml の溶媒中の 1 g のジアルケンの濃度で反応させる方法である。

【0036】

特に好ましい実施態様では、当該方法は、実施例1の条件下で正確に行われる。

【0037】

本発明の1の実施態様は、上に記載される方法のうちの1であり、ここで反応温度は $-60 \sim -20$ である。

【0038】

本発明の1の実施態様では、反応は、 $-55 \sim -35$ の温度で行われる。

【0039】

さらなる実施態様は、請求項1に記載される方法であって、反応時間が $20 \sim 120$ 時間である方法である。

【0040】

本発明の1の実施態様では、反応時間は $40 \sim 80$ 時間である。

【0041】

本発明の1の実施態様では、メチルトリオキシソレニウムの量は、 $1 \sim 5\text{ mol } \%$ であり、ここで当該量は、ジアルケンに基づく。

【0042】

更なる実施態様は、上に記載される方法であって、式IIの化合物の濃度が、溶媒 5 ml 中に $1\text{ g} \sim$ 溶媒 50 ml 中に 1 g である、方法のうちの1つである。

【0043】

更なる実施態様は、上に記載される方法であって、ジアルケンが 5 ml の溶媒中に $1\text{ g} \sim 20\text{ ml}$ の溶媒中に 1 g の濃度で存在する、方法のうちの1つである。

【0044】

ジクロロメタンの代わりに、1, 2ジクロロエタン、クロロホルムなどの他の溶媒、及びそれらと、様々な割合のペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、又は他の低沸点アルカン類との混合物、及び芳香族溶媒（アリアルアルカン類）、例えばトルエン、トリフルオロトルエンを使用することは可能である。上記のアルカン類及びアリアルアルカン類と混合されるジクロロメタンを使用することも可能である。

【0045】

低沸点アルカン類は、 $35 \sim 100$ の沸点を有する直鎖及び分岐状のアルカン類及びシクロアルカン類を意味する。

【0046】

本発明の1の実施態様では、溶媒は、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、及びそれらと、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、又はトリフルオロトルエンとの混合物、又はトルエン若しくはトリフルオロトルエン自体の群から選ばれる。

【0047】

本発明の1の実施態様では、溶媒は、ジクロロメタンと、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、又はトリフルオロトルエンとの混合物の群から選ばれる。

【0048】

本発明のさらなる実施態様では、溶媒は、ジクロロメタン、並びにジクロロメタンと、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、又はトリフルオロトルエンの群から選ばれる。

【0049】

4 - シアノピリジンに加えて、代替のピリジン触媒として、例えば、以下の：

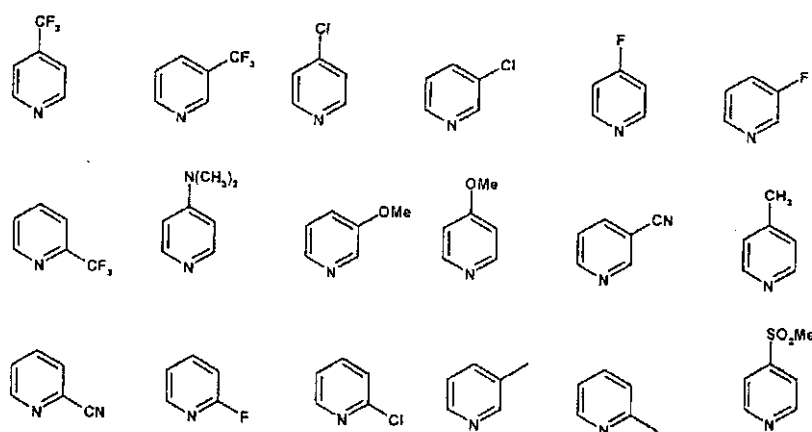
10

20

30

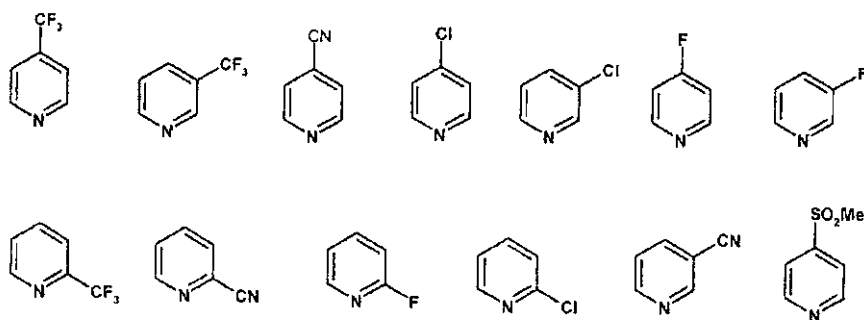
40

【化 1 1】



10

好ましくは、



20

を使用する事ができる。

【0050】

さらなる実施態様では、CN、Br、Cl、F、CF₃、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH₂、SO₂N[(C₁-C₄)アルキル]₂、COOH、COO(C₁-C₄)アルキルにより置換される2-又は4-置換電子不足ピリジン誘導体、特にCN、Cl、F、SO₂CH₃、COOH、COO(C₁-C₄)アルキルにより置換されるピリジン類が使用される。

30

【0051】

好ましい実施態様では、CN、Br、Cl、F、CF₃、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH₂、SO₂N[(C₁-C₄)アルキル]₂、COOH、COO(C₁-C₄)アルキルにより置換される4-置換電子不足ピリジン誘導体、特にCN、Cl、F、SO₂CH₃、COOH、COO(C₁-C₄)アルキルにより置換されるピリジン類が使用される。

【0052】

2-及び4-CN-ピリジンが特に好ましく、そして4-CN-ピリジンが非常に好ましい。

40

【0053】

C₁-C₄-アルキルという語句は、直鎖又は分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルを意味する。

【0054】

本発明の1の実施態様では、置換ピリジンの量は、10~20mol%であり、その量はジアルケンに基づいている。

【0055】

本発明の1の実施態様では、30~35%強度の過酸化水素水溶液が使用される。

50

【 0 0 5 6 】

本発明の 1 の実施態様では、ジアルケンに基づいて 3 ~ 4 等量の過酸化水素が使用される。

【 0 0 5 7 】

幾つかの場合、過酸化水素を、尿素 - 過酸化水素複合体 (U H P) に置き換えることに利点があることが証明された (Lit. Angew. Chemie 1991, 103, 1706 及び Angew. Chemie, 1996, 108, 578)。

【 0 0 5 8 】

本発明の 1 の実施態様は、その結果、請求項 1 に定義される方法であって、U H P がエポキシ化試薬として用いられる方法に関する。

10

【 0 0 5 9 】

ワークアップでは、当業者に知られている還元剤、例えばチオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ビタミン C などが、過剰な過酸化水素を破壊するために使用され、続いて水で洗浄され、そして (ピリジン触媒の抽出除去用の) 酸性水溶液、例えば、 KHSO_4 、 H_2SO_4 、 HCl 、リン酸、メタンスルホン酸、TFA、クエン酸をいれた水で洗浄される。適切な場合、飽和 NaCl 水溶液を含む最終洗浄が可能であり、続いて硫酸マグネシウム又は硫酸ナトリウムで乾燥されて、そして次に吸引下で蒸留により溶媒を除去される。残渣は、クロマトグラフィーにより精製され、そして次に式 (I) の化合物を、最終的に、結晶化により精製し、そして単離した。しかしながら、シリカゲルのショートレイヤーを通してろ過し (ピリジン触媒を除去する)、そして直接再結晶することもできる。達成された収率は、80 ~ 90 % である。

20

【 0 0 6 0 】

驚くべきことに、クロマトグラフィー精製を用いて分注することが可能であり、そして最終結晶化において直接粗製生成物を使用することも可能である。

【 0 0 6 1 】

こうして、本発明は、請求項 1 に記載される方法であって、ワークアップ後に直接結晶化される、方法にさらに関する。

【 0 0 6 2 】

上に記載される様式で得られる粗製生成物は、すでにかなり高い純度を有する。達成された反応は、かなり高い選択性の点で顕著である。- 50 の反応温度場合、最大で 57 : 1 (/) の選択性を得ることができた (実施例 1 を参照のこと)。二重結合に対するエキソ攻撃から得た副産物の形成は、実際にはもはや観察されなかった (このタイプの不純物の合計は、粗製生成物中で 0 . 1 % 未満であった)。

30

【 0 0 6 3 】

このようにして調製された式 I の化合物のレニウム含量は、 $< < 7 \text{ ppm}$ であった ($\text{LOD}^* 7 \text{ ppm}$) (* 検出レベル ; 方法 : ICP - OES)。7 ppm 未満の量の検出性は、どれだけ多くの量のエポチロン誘導体が、計測に利用可能であるかに依る。エポチロン誘導体の量が多くなれば、7 ppm 未満の量のレニウムが検出できる可能性が高いということの意味する。

【 0 0 6 4 】

地殻におけるレニウムの存在率は、Rutherford オンライン 2006 によると、0 . 0004 ppm である。

40

【 0 0 6 5 】

本発明のプロセスの最終生成物が、それでもレニウムを含むことがあるので、本発明のさらなる態様は、それでもなおレニウムを含む本発明の方法の生成物である。

【 0 0 6 6 】

本発明の 1 の態様は、0 . 0004 ppm を超えるレニウムを含む式 I の生成物である。

【 0 0 6 7 】

1 の実施態様では、最終生成物は、0 . 0004 ppm ~ 7 ppm のレニウムを含む。

50

【 0 0 6 8 】

さらなる実施態様では最終生成物は、0 . 0 0 0 4 p p m ~ 1 p p m のレニウムを含む。

【 0 0 6 9 】

本発明の 1 の態様は、0 . 0 1 p p m ~ 3 0 p p m の範囲のレニウムを含む式 I の生成物である。

【 0 0 7 0 】

本発明の更なる態様は、0 . 1 p p m ~ 3 0 p p m の範囲のレニウムを含む式 I の生成物である。

【 0 0 7 1 】

1 の実施態様では、反応性生物は、1 p p m ~ 最大で 3 0 p p m のレニウムを含む。

【 0 0 7 2 】

さらなる実施態様では、最終生成物は、7 p p m ~ 3 0 p p m のレニウムを含む。

【 0 0 7 3 】

さらなる実施態様では、最終生成物は、0 . 0 1 p p m ~ 7 p p m のレニウムを含む。

【 0 0 7 4 】

さらなる実施態様では、最終生成物は、0 . 0 1 p p m ~ 1 p p m のレニウムを含む。

【 0 0 7 5 】

幾つかの場合において、クロマトグラフィーにより精製される比較的純粋なジアルケン I I の代わりに、化合物 I I の粗製生成物を直接エポキシ化に使用することは、利点があると証明された。こうして、予期できない様式で、全体として 2 つの段階における全体の収率を増加させることが可能になった。

【 0 0 7 6 】

新規のプロセスは、式 (I) の化合物を高いジアステレオ選択性及び収率及び純度で調製し得ることを可能にする。当該プロセスは、実施するのが簡潔であり、そして数 k g の範囲にスケールアップすることを可能にする。従来技術に記載される方法とは別に、価値ある物質が、エキソ二重結合に対する攻撃を通して失われることがないという優れた利点を有する。その結果、この方法は実践的かつ経済的に価値ある方法として分類される。

【 0 0 7 7 】

以下の実施例は、実施例に制限することを意図することなく、本発明の主題を詳細に例示する役目を果たす。

【 実施例 】

【 0 0 7 8 】

実施例 1

1 0 0 0 k g の式 I I のジアルケン (WO 00/66589 にしたがって調製される)、1 4 . 1 7 g (3 m o l %) のメチル - トリオキシレニウム、及び 3 5 . 5 g (1 8 m o l %) の 4 - シアノピリジンは、1 0 リットルのジクロロメタン中に溶解され、そして - 5 0 に冷却される。5 7 9 m l の 3 0 % の強度の過酸化水素水溶液 (3 等量) を加え、そして混合物を - 5 0 で約 7 0 時間攪拌する。反応は、H P L C により終了にいたるまで調べられた。前駆体 (式 I I の化合物) が 1 % 未満になったら、5 8 0 m l の 2 0 % 強度のチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えることにより反応をとめる。次に、さらに 7 0 0 0 m l のチオ硫酸溶液を加え、そして + 1 0 に暖める。混合物を + 1 0 で 1 時間攪拌し、有機相を分離し、そして水層を 5 0 0 0 m l のジクロロメタンで戻し抽出する。合わせた有機相を 5 0 0 0 m l の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相を吸引下で濃縮する。残渣は、シリカゲルの層を通してろ過する (移動相 : ジクロロメタン / 酢酸エチル勾配) 。収量 : 8 7 7 g の式 (I) の化合物 (理論値の 8 5 % 、 / = 5 7 : 1) 。

ヘキサン / トルエンからの再結晶化は、8 2 4 . 3 g の無色結晶をもたらした (化合物 I I に基づき、理論値の 8 0 %) 。

【 0 0 7 9 】

H P L C 純度 (1 0 0 % 法) : 1 0 0 % 、 0 . 0 5 % 超の不純物は検出されない。 イ

10

20

30

40

50

ソマーは完全に取り除かれた

【0080】

レニウム含量 < 7 ppm (LOD: 7 ppm)

【0081】

元素分析:

計算値: C: 66.27%, H: 7.60%, N: 2.58%, S: 5.90%

測定値: C: 66.19%, H: 7.71%, N: 2.54%, S: 5.85%

【0082】

旋光度:

$[\alpha]_D^{20}$: -73.2° (C = 0.514, CHCl₃)

10

【化12】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta = 0.98 (3H), 1.02 (3H), 1.23 (3H), 1.25-1.78 (7H), 1.31 (3H), 2.15-2.31 (3H), 2.44-2.68 (4H), 2.84 (3H), 2.91 (1H), 3.60 (1H), 3.70 (1H), 4.20 (1H), 4.40 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.73 (1H), 6.19 (1H), 7.36 (1H), 7.82 (1H), 7.94 (1H) ppm.

20

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) delta = 219.7 (s, C-9), 170.5 (s, C-5), 168.2 (s, C-aryl), 153.5 (s, C-aryl), 137.2 (s, C-aryl), 135.8 (d, = CH-allyl), 135.3 (s, C-aryl), 122.7 (d, C-aryl), 121.7 (d, C-aryl), 119.7 (d, C-aryl), 117.1 (t, = CH₂-allyl), 77.0 (d, C-11), 74.3 (d, C-3), 74.3 (d, C-7), 60.9 (s, C-16), 60.0 (d, C-1), 52.2 (s, C-8), 51.3 (d, C-10), 38.6 (t, C-6), 34.8 (d, C-12), 34.3 (t, C-2), 34.1 (t, CH₂-allyl), 31.3 (t, C-15), 29.6 (t, C-13), 22.5 (q, CH₃ on C-8), 22.1 (t, C-14), 22.1 (q, CH₃ on C-16), 20.2 (q, CH₃-aryl), 19.2 (q, CH₃ on C-8), 17.9 (q, CH₃ on C-12) ppm.

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/002652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, COMPENDEX, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F. CACHOUX ET AL.: "Entwicklung struktureller Template zur Mikrotubuli-Hemmung durch weitgehende Abwandlung der Epothilon-Grundstruktur" ANGEW. CHEM., vol. 117, 2005, pages 7636-7640, XP002507393 Weinheim cited in the application Schema 1, Seite 7637, Reaktion (1). ----- -/--	1,2,5-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 Dezember 2008		Date of mailing of the international search report 22/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 6818 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/002652

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KLAR U ET AL: "Total synthesis and antitumor activity of ZK-EP0: The first fully synthetic epothilone in clinical development"</p> <p>ANGEWANDTE CHEMIE - INTERNATIONAL EDITION 20061204 WILEY-VCH VERLAG DE, vol. 45, no. 47, 4 December 2006 (2006-12-04), pages 7942-7948, XP002507394 cited in the application Schema 7, Schritt e.</p>	1,2,5-7
A	<p>KUHN F E ET AL: "Methyltrioxorhenium and its applications in olefin oxidation, metathesis and aldehyde olefination"</p> <p>JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, vol. 689, no. 24, 29 November 2004 (2004-11-29), pages 4149-4164, XP004650661 ISSN: 0022-328X Seite 4154-4155, Kapitel 4.7.</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/002652

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D417/04		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, COMPENDEX, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	F. CACHOUX ET AL.: "Entwicklung struktureller Template zur Mikrotubuli-Hemmung durch weitgehende Abwandlung der Epothilon-Grundstruktur" ANGEW. CHEM., Bd. 117, 2005, Seiten 7636-7640, XP002507393 Weinheim in der Anmeldung erwähnt Schema 1, Seite 7637, Reaktion (1). ----- -/-	1,2,5-7
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 9. Dezember 2008		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 22/12/2008
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Von Daacke, Axel

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/002652

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>KLAR U ET AL: "Total synthesis and antitumor activity of ZK-EPO: The first fully synthetic epothilone in clinical development"</p> <p>ANGEWANDTE CHEMIE – INTERNATIONAL EDITION 20061204 WILEY-VCH VERLAG DE, Bd. 45, Nr. 47, 4. Dezember 2006 (2006-12-04), Seiten 7942-7948, XP002507394 in der Anmeldung erwähnt Schema 7, Schritt e.</p>	1,2,5-7
A	<p>KUHN F E ET AL: "Methyltrioxorhenium and its applications in olefin oxidation, metathesis and aldehyde olefination"</p> <p>JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, Bd. 689, Nr. 24, 29. November 2004 (2004-11-29), Seiten 4149-4164, XP004650661 ISSN: 0022-328X Seite 4154-4155, Kapitel 4.7.</p>	1

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ブラツェック, ヨハネス

ドイツ連邦共和国, 1 2 6 2 1 ベルリン, グロットカウアー シュトラーセ 5 5

(72)発明者 ペトロフ, オルリン

ドイツ連邦共和国, 1 4 1 9 5 ベルリン, ピュックラーシュトラーセ 8

(72)発明者 ブルース, ステファン

ドイツ連邦共和国, 4 1 4 6 0 ノイス, シュバンシュトラーセ 3 0

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC12 EE02 FF18 GG01 HH09 JJ04 KK02 LL01

4C086 AA04 CA01 GA16 ZB26

4H039 CA63 CC40 CH40