

(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2010-500344

(P2010-500344A)

(43) 公表日 平成22年1月7日 (2010. 1. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 209/58 (2006. 01)	C 0 7 C 209/58	4 H 0 0 6
C 0 7 C 211/40 (2006. 01)	C 0 7 C 211/40	
C 0 7 C 233/58 (2006. 01)	C 0 7 C 233/58	
C 0 7 C 231/02 (2006. 01)	C 0 7 C 231/02	
C 0 7 B 53/00 (2006. 01)	C 0 7 B 53/00 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2009-523745 (P2009-523745)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成19年8月2日 (2007. 8. 2)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月2日 (2009. 4. 2)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/SE2007/000707		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02008/018823	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成20年2月14日 (2008. 2. 14)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	0615620. 2	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成18年8月5日 (2006. 8. 5)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学的に活性なシクロプロピルアミンの製造方法

(57) 【要約】

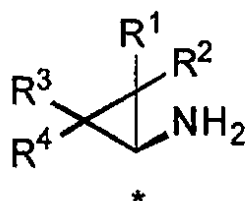
本発明は、光学的に活性な 2 - (二置換アリール) シクロプロピルアミン誘導体、および、光学的に活性な 2 - (二置換アリール) シクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法に関するものであり、これら誘導体は、薬剤の製造、および、具体的には化合物 [1 S - (1 α , 2 α , 3 β (1 S * , 2 R *) , 5 β)] - 3 - [7 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - シクロプロピル] アミノ] - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオールの製造に有用な中間体である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (2) :

【化 1】



10

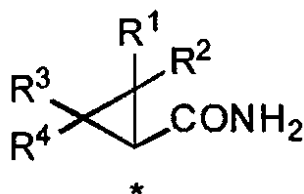
(2)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は、水素原子、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性なシクロプロピルアミン誘導体、または、それらの塩の製造方法であって、一般式 (1) :

【化 2】

20



(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および * は、上記と同じ定義を有する)

30

で示される光学的に活性なシクロプロパンカルボキサミド誘導体と、次亜塩素酸塩とを、水中で、5 ~ 30 当量のアルカリ金属水酸化物の存在下で反応させることを特徴とする、上記方法。

【請求項 2】

式 (1) で示される誘導体と次亜塩素酸塩とを水中で、5 ~ 30 当量のアルカリ金属水酸化物の存在下で反応させることによる式 (2) で示される誘導体の製造方法において、アルカリ金属水酸化物の濃度が、反応混合物に対して 5 ~ 30 重量 % の範囲の濃度である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記次亜塩素酸塩が、次亜塩素酸ナトリウムである、請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

40

【請求項 4】

用いられる前記次亜塩素酸塩の量が、式 (1) で示される化合物に対して 1 ~ 5 モル当量である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

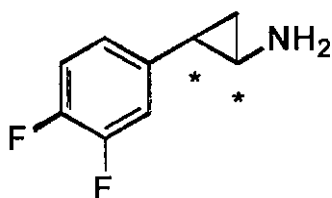
【請求項 5】

R^1 、 R^2 、 R^3 が、水素原子であり、 R^4 が、3, 4 - ジフルオロフェニル基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 6】

一般式 (9) :

【化 3】

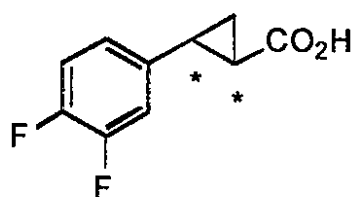


(9)

10

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)
 で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロピルアミン誘導体、または、それらの塩の製造方法であって、ここで一般式 (7) :

【化 4】

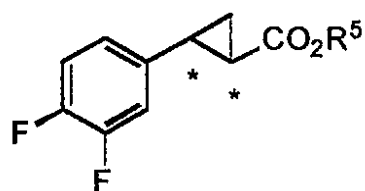


20

(7)

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)
 で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体は、一般式 (6) :

【化 5】



30

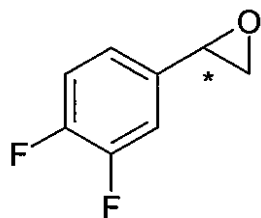
(6)

(式中、R⁵ は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体を脱エステル化することにより得られ、ここで式 (6) で示される化合物は、一般式 (3) :

40

【化 6】



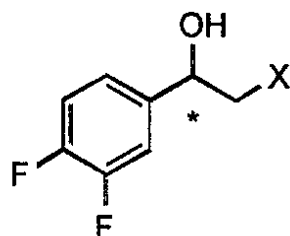
(3)

10

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な酸化スチレン誘導体、または、一般式(4)：

【化 7】



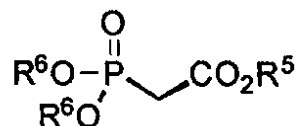
(4)

20

(式中、X は、ハロゲン原子を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性なハロヒドリン誘導体を、一般式(5)：

【化 8】



(5)

30

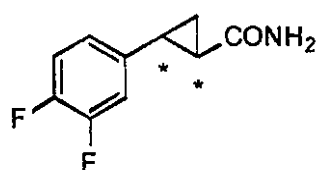
(式中、 R^5 または R^6 は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味する)

で示されるホスホノ酢酸エステル誘導体と、塩基の存在下で反応させることによって得られ、

および、得られた式(7)で示される 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を、カルボン酸の活性化因子との反応によって活性化させ、その後、アンモニアと反応させることによって、一般式(8)：

40

【化 9】



(8)

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)

50

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体を得られ、これを酸化剤と反応させることによって、式 (9) で示される化合物を得る、上記方法。

【請求項 7】

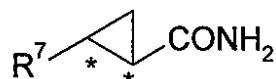
式 (3) で示される化合物が、(S) - 酸化スチレン誘導体であり、式 (4) で示される化合物が、(S) - ハロヒドリン誘導体であり、式 (9) で示される (1 R , 2 S) - 2 - アリールシクロプロピルアミン誘導体が製造される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

一般式 (1 2) :

【化 1 0】

10



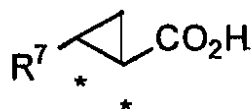
(1 2)

(式中、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法であって、一般式 (1 0) :

【化 1 1】

20



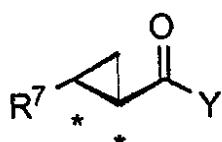
(1 0)

(式中、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体と、カルボン酸の活性化因子とを反応させ、一般式 (1 1) :

30

【化 1 2】



(1 1)

(式中、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、Y は、カルボニル基が活性化された基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

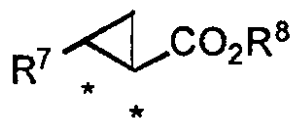
40

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を形成し、その後、この一般式 (1 1) で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体をアンモニアと反応させることを特徴とする、上記方法。

【請求項 9】

前記反応が、一般式 (1 3) :

【化 1 3】



(1 3)

(式中、 R^8 は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、 R^7 および $*$ は、請求項 8 に記載の定義を有する)

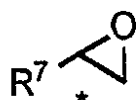
10

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体脱エステル化することにより得られた前述の式 (1 0) を用いることによって行われる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記反応が、一般式 (1 4) :

【化 1 4】



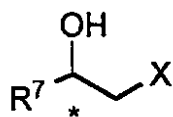
20

(1 4)

(式中、 R^7 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

で示される光学的に活性な酸化スチレン誘導体、または、一般式 (1 5) :

【化 1 5】



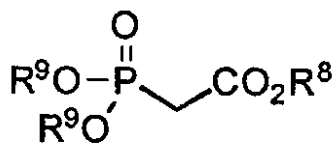
30

(1 5)

(式中、 R^7 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

で示される光学的に活性なハロヒドリン誘導体を、一般式 (1 6) :

【化 1 6】



40

(1 6)

(式中、 R^9 は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、 R^8 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

50

で示されるホスホノ酢酸エステル誘導体と、塩基の存在下で反応させることにより得られた前述の式(13)を用いることによって行われる、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

式(10)で示される化合物が、(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体であり、式(12)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体が製造される、請求項8に記載の方法。

【請求項12】

式(13)で示される化合物が、(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体であり、式(10)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体が製造される、請求項9に記載の方法。

10

【請求項13】

式(14)で示される化合物が、(S) - 酸化スチレン誘導体であり、式(15)で示される化合物が、(S) - ハロヒドリン誘導体であり、式(13)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体が製造される、請求項10に記載の方法。

【請求項14】

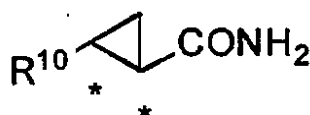
R⁷が、3, 4 - ジフルオロフェニル基である、請求項8 ~ 13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

一般式(17)：

20

【化17】



(17)

(式中、R¹⁰は、2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、*は不斉炭素中心を意味する)

30

で示される光学的に活性な2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体。

【請求項16】

R¹⁰が、3, 4 - ジフルオロフェニル基である、請求項15に記載の光学的に活性な2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体。

【請求項17】

前記式(17)で示される化合物が、(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体である、請求項15または16に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、光学的に活性な2 - (二置換アリール)シクロプロピルアミン誘導体、および、光学的に活性な2 - (二置換アリール)シクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法に関し、これらは、薬剤の製造、および、具体的には化合物[1S - (1α, 2α, 3β(1S*, 2R*)) - 3 - [7 - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - シクロプロピル]アミノ] - 5 - (プロピルチオ) - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールの製造に有用な中間体である。これらの化合物、および、それらに類似した化合物は、WO 00 / 34283、および、WO 99 / 05143で開示されている。これらの化合物は、P₂T (現在これは、一般的にはP₂Y₁₂と称される) 受容体アンタゴニストとして開示されている。このようなアンタゴニストは、特に、血小板活

50

性化、凝集、または、脱顆粒の阻害剤として用いることができる。

【背景技術】

【0002】

光学的に活性な2-シクロプロパンカルボキサミド誘導体、光学的に活性な2-アリー
ルシクロプロピルアミン誘導体、および、光学的に活性な2-アリールシクロプロパン-
1-カルボキシラートエステル誘導体を製造する方法がいくつか知られている。

【0003】

光学的に活性な2-アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法の例は、
以下の通りである：

(i) 過量の塩化チオニルと、ベンゼン溶媒中の光学的に活性な2-フェニルシクロプロ
パンカルボン酸とを反応させ、対応する酸塩化物を形成し、さらに、過量の塩化チオニ
ルおよびベンゼンを減圧下で濃縮した後に、酸塩化物を単離し、蒸留し、これにアンモニ
ア水を作用させてることによって精製し、2-フェニルシクロプロパンカルボキサミドを
得る方法(J. Am. Chem. Soc. Vol.109, p.2311(1987), Journal of Medicinal Chemistr
y Vol.20, p.771(1977))；

10

(ii) 塩化チオニルと光学的に活性な3-アリール-2-ジメチルシクロプロパン-
1-カルボン酸とを反応させて形成された対応する酸塩化物にアンモニア水を作用させる
ことによって、光学的に活性な3-アリール-2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボ
キサミドを得る方法(J. Org. Chem. Vol.68, p.621(2003))；

光学的に活性な2-アリールシクロプロピルアミン誘導体の製造方法の例は、以下の通
りである：

20

(iii) クロロ炭酸エチルエステルと2-アリールシクロプロパンカルボン酸とを反
応させ、混合型の酸無水物を形成し、さらにこれにアジ化ナトリウムを作用させること
によって、対応する酸アジ化物を形成し、さらに、これを用いたクルチウス転位によっ
て2-アリールシクロプロピルアミンを得る方法(Journal of Medicinal Chemistry Vol.20,
p.771(1977), WO01/92263)；

(iv) 塩基の存在下で、光学的に活性な2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カル
ボキサミドに、塩素、臭素または次亜塩素酸ナトリウムを作用させることによって対応
する2,2-ジメチルシクロプロピルアミンを得る方法(公告5-3865)；

光学的に活性な2-アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体の製造方法の例
は、例えば、以下の通りである：

30

(v) 出発原料としてベンズアルデヒド誘導体を用いた数種の工程を経て光学的に活
性なエステルまたはアミドに誘導体化した後に、シクロプロパン化によって光学的に活
性なシクロプロパンカルボン酸誘導体を得る方法(WO01/92263)；

(vi) 塩基の存在下で、ホスホノ酢酸エステル誘導体と光学的に活性なジヒドロベン
ゾフラニルエチレンオキシド誘導体とを反応させることによって、光学的に活性な2-ジ
ヒドロフラニルシクロプロパンカルボキシラート誘導体を得る方法(Organic Process Re
search & Development, vol 6, p.618(2002))；

光学的に活性な2-アリールシクロプロパンカルボン酸から光学的に活性な2-アリー
ルシクロプロピルアミン誘導体を製造する方法の例は：

40

(vii) 出発原料としてベンズアルデヒドを用いて、数種の工程を経て光学的に活
性なエステルまたはアミドに誘導体化し、その後シクロプロパン化により光学的に活
性な2-アリールシクロプロパンカルボン酸エステルを得る方法である。この光学的に活
性なカルボン酸誘導体は、酸アジ化物に形成され、光学的に活性な2-アリールシクロ
プロピルアミン誘導体がクルチウス転位によって製造される(WO01/92263)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】WO00/34283

【特許文献2】WO99/05143

50

【特許文献 3】公告 5 - 3 8 6 5

【特許文献 4】W O 0 1 / 9 2 2 6 3

【特許文献 5】W O 0 1 / 9 2 2 6 3

【非特許文献】

【 0 0 0 5 】

【非特許文献 1】J. Am. Chem. Soc. Vol.109, p.2311(1987), Journal of Medicinal Chemistry Vol.20, p.771(1977)

【非特許文献 2】J. Org. Chem. Vol.68, p.621(2003)

【非特許文献 3】Journal of Medicinal Chemistry Vol.20, p.771(1977), W001/92263

【非特許文献 4】Organic Process Research & Development, vol 6, p.618(2002)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

上記の (i) で言及された光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミドの製造方法では、2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミドを 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸から製造する方法だけが説明されており、2 - (二置換アリール)シクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法は開示されていない。さらに、方法 (i i) において、2, 2 - ジメチル - 3 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド、および、2, 2 - ジメチル - 3 - イソプロピリデンシクロプロパンカルボキサミドの製造方法だけが述べられているが、2 - (二置換アリール)シクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法は開示されていない。

20

【 0 0 0 7 】

第二に、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロピルアミン誘導体の製造方法において、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロピルアミン誘導体は、前述の方法 (i i i) において光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸からクルチウス転位によって製造されるが、これは、中間体として爆発性を有する酸アジ化物を介するため、安全性の観点から商業的な製造方法としては不適切である。その上、方法 (i v) において、光学的に活性なアミンは、ホフマン転位によって光学的に活性なカルボキサミドから製造される。しかしながら、これは、反応が次亜塩素酸ナトリウムを用いて行われると収率が低いため、経済性の観点から商業的な製造方法として不適切である。その上、前述の方法 (i v) に関しては、光学的に活性な 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボキサミドから光学的に活性な 2, 2 - ジメチルシクロプロピルアミンを製造する方法しか述べられておらず、2 - (二置換アリール)シクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法は開示されていない。

30

【 0 0 0 8 】

第三に、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体の製造方法に関して、前述の方法 (v) では、光学的に活性な 3, 4 - ジフルオロフェニルシクロプロパンカルボン酸誘導体は、出発原料の 3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒドを、数種の工程を介して光学的に活性なエステルまたはアミドに変換した後、シクロプロパン化することによって得られる。しかしながらこれは、生産性および経済性の観点から商業的に不適切である。例えば、このような出発原料は高価であり、シクロプロパン化における立体選択性が不十分であり、さらに多数の工程も要する。その上、方法 (v i) において、光学的に活性なジヒドロベンゾフラニルエチレンオキシドから光学的に活性なジヒドロフラニルシクロプロパンカルボン酸エステルを製造する例のみが述べられている。これは、一般的な光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステルの製造方法ではない。

40

【 0 0 0 9 】

第四に、(v i i) を用いた光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体からの光学的に活性な 2 - アリールシクロプロピルアミン誘導体の製造方法は、中間体の酸アジ化物は爆発性を有するために、安全性の観点から商業的に実現不可能

50

である。またこの方法は、シクロプロパン化中の不十分な立体選択性のために精製も必須であり、従って、生産性が低く商業的な製造には不適切である。

【 0 0 1 0 】

従って、上記で概説した方法は、商業的な製造には不適切である。安全性、経済性、生産性などの領域に取り組んだ商業的な方法への必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

今般、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロピルアミン誘導体またはそれらの塩を製造するための効率的な方法が見出された。この方法は、出発原料として容易に入手可能な光学的に活性な酸化スチレン誘導体を用いることによって高い光学純度をもたらす。次亜塩素酸ナトリウムを用いたホフマン転位による光学的に活性なシクロプロピルアミン誘導体の効率的な製造方法が見出されている。この方法は、商業的な製造方法として安全に、且つ廉価で用いることができる。

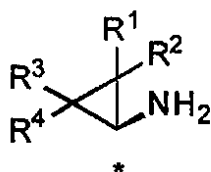
10

【 0 0 1 2 】

従って、本発明によれば、一般式 (2) :

【 0 0 1 3 】

【化 1】



20

(2)

【 0 0 1 4 】

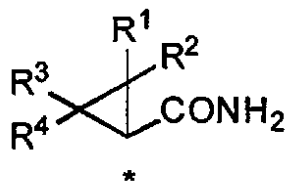
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は、水素原子、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

30

で示される光学的に活性なシクロプロピルアミン誘導体、または、それらの塩の製造方法が提供され、この方法は、一般式 (1) :

【 0 0 1 5 】

【化 2】



40

(1)

【 0 0 1 6 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および * は、上記と同じ定義を有する)

で示される光学的に活性なシクロプロパンカルボキサミド誘導体を、水中で、5 ~ 30 当量のアルカリ金属水酸化物の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることを特徴とする。

【 0 0 1 7 】

適切には、次亜塩素酸塩は、次亜塩素酸ナトリウムであり ; および、具体的には、次亜塩素酸塩の用いられる量は、式 (1) で示される化合物に対して 1 ~ 5 モル当量である。

具体的な実施態様において、光学的に活性なシクロプロピルアミン誘導体、または、それ

50

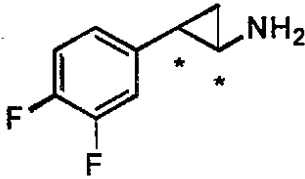
らの塩の製造方法が提供され、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 は、水素原子であり、 R^4 が、3, 4 - ジフルオロフェニル基である。

【0018】

さらなる実施態様において、一般式(9)：

【0019】

【化3】



10

(9)

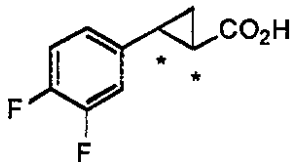
【0020】

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な2-アリールシクロプロピルアミン誘導体、または、それらの塩の製造方法が提供され、ここで一般式(7)：

【0021】

【化4】



20

(7)

【0022】

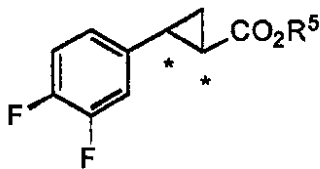
(式中、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な2-アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体は、一般式(6)：

30

【0023】

【化5】



(6)

40

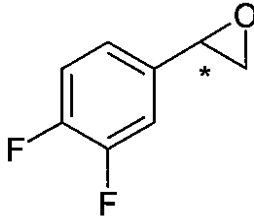
【0024】

(式中、 R^5 は、任意に置換されていてもよい1~10C環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基、または、任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な2-アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体を脱エステル化することにより得られ、ここでこの一般式(6)で示される誘導体は、一般式(3)：

【0025】

【化 6】



(3)

10

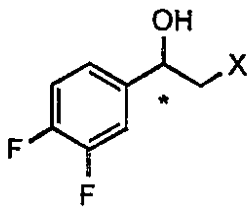
【0026】

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な酸化スチレン誘導体、または、一般式(4)：

【0027】

【化 7】



(4)

20

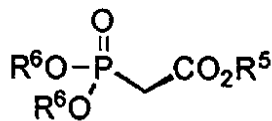
【0028】

(式中、X は、ハロゲン原子を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性なハロヒドリン誘導体を、一般式(5)：

【0029】

【化 8】



(5)

30

【0030】

(式中、R⁵ または R⁶ は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味する)

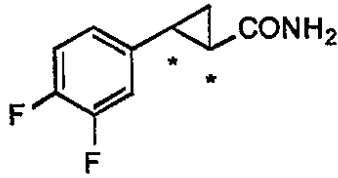
で示されるホスホノ酢酸エステル誘導体と、塩基の存在下で反応させることによって得られ、

40

および、得られた前述の 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を、カルボン酸の活性化因子で活性化させ、その後、アンモニアと反応させることによって、一般式(8)：

【0031】

【化 9】



(8)

【0032】

10

(式中、* は不斉炭素中心を意味する)

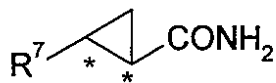
で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体を得られ、これを、酸化剤と反応させる。

【0033】

さらに、一般式 (12) :

【0034】

【化 10】



(12)

20

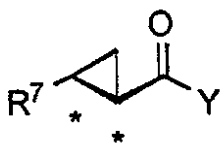
【0035】

(式中、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法も提供され、この方法は、一般式 (11) :

【0036】

【化 11】



(11)

30

【0037】

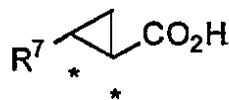
(式中、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、Y は、カルボニル基が活性化された基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

40

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体をアンモニアと反応させることを特徴とし、この一般式 (11) で示される誘導体は、一般式 (10) :

【0038】

【化 1 2】



(10)

【0039】

(式中、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、 $*$ は不斉炭素中心を意味する)

10

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体をカルボン酸の活性化因子と反応させることによって得られる。

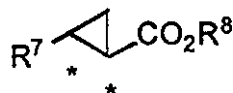
【0040】

さらに、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法も提供され、ここでこの反応は、一般式 (13) で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体を脱エステル化することにより得られた式 (13) :

【0041】

【化 1 3】

20



(13)

【0042】

(式中、 R^8 は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、 R^7 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

30

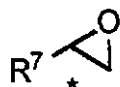
で示される化合物を用いることによって行われる。

【0043】

さらに、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法も提供され、ここでこの反応は、式 (13) で示される化合物を用いることによって行われ、この式 (13) で示される化合物は、一般式 (14) :

【0044】

【化 1 4】



(14)

40

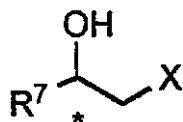
【0045】

(式中、 R^7 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

で示される光学的に活性な酸化スチレン誘導体、または、一般式 (15) :

【0046】

【化 1 5】



(15)

【0047】

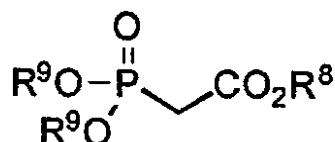
(式中、 R^7 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

10

で示される光学的に活性なハロヒドリン誘導体を、一般式(16)：

【0048】

【化 1 6】



(16)

20

【0049】

(式中、 R^9 は、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、 R^8 および $*$ は、上記と同じ定義を有する)

で示されるホスホノ酢酸エステル誘導体と、塩基の存在下で反応させることにより得られる。さらに、式(10)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を用いて、式(12)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体を得るための、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法も提供される。本発明はまた、式(13)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体を用いて、式(10)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を得るための、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法も提供する。

30

【0050】

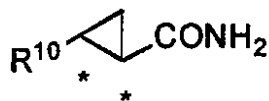
さらに、式(14)で示される(S) - 酸化スチレン誘導体、および、式(15)で示される(S) - ハロヒドリン誘導体を用いて、式(13)で示される(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体を得るための、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法も提供される。具体的には、光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体の製造方法が提供される(ここで R^7 は、3, 4 - ジフルオロフェニル基である。)

40

本発明はまた、一般式(17)：

【0051】

【化 1 7】



(17)

【0052】

(式中、 R^{10} は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、* は不斉炭素中心を意味する)

で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体を提供する。

10

【0053】

具体的には、式 (17) で示される光学的に活性な 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体において、 R^{10} は、3, 4 - ジフルオロフェニル基である。

【0054】

より具体的には、式 (17) で示される化合物は、(1R, 2R) - 2 - アリールシクロプロパンカルボキサミド誘導体である。

20

【0055】

本発明は、ホフマン転位を用いて、廉価な 3, 4 - ジフルオロベンゼンから光学的に活性なアミノシクロプロパン誘導体を製造する方法を提供する。一般的に、この方法は、医薬および殺虫剤の製造における中間体として有用な、光学的に活性なアミノシクロプロパン誘導体を製造する安全且つ廉価な方法である。

【0056】

式 (14) で示される化合物の (2) で示される化合物への変換は、4 つの工程、すなわち全体で、1) シクロプロパン化プロセス、2) 脱エステル化プロセス、3) アミド化プロセス、および、4) ホフマン転位プロセスを含む。以下、本発明を各プロセスごとに詳細に説明する。

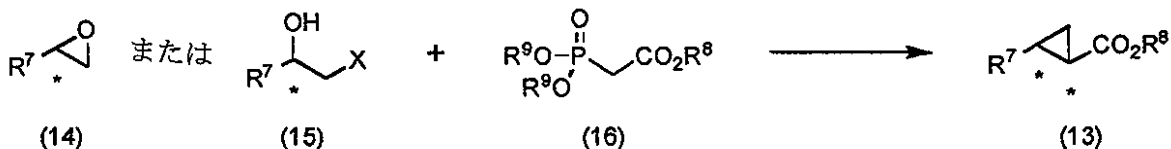
30

【0057】

まず第一に、1) シクロプロパン化プロセスを説明する。

【0058】

【化 1 8】



【0059】

工程 1 . シクロプロパン化プロセス

40

式 (14) で示される化合物において、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味する。 R^7 として適切な値としては、例えば、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブromoフェニル基、3, 4 - ジブromoフェニル基、2, 4 - ジブromoフェニル基、2, 3, 4 - トリブromoフェニル基、3, 4, 5 - トリブromoフェニル基、2, 3, 4,

50

5 - テトラブロモフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブロモフェニル基が挙げられる。3, 4 - ジフルオロフェニル基が好ましい。さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式(14)で示される酸化スチレン誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式(14)で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が(S)である化合物である。

【0060】

式(15)で示される化合物において、 R^7 は、2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、Xは、ハロゲン原子を意味する。 R^7 として適切な値としては、例えば、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブロモフェニル基、3, 4 - ジブロモフェニル基、2, 4 - ジブロモフェニル基、2, 3, 4 - トリブロモフェニル基、3, 4, 5 - トリブロモフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブロモフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブロモフェニル基が挙げられる。3, 4 - ジフルオロフェニル基が好ましい。

10

20

【0061】

さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、一般式(15)で示されるハロヒドリン誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式(15)で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が(S)である化合物である。

【0062】

式(16)で示される化合物において、 R^8 は、任意に置換されていてもよい1~10C環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基、または、任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基を意味し、 R^9 は、任意に置換されていてもよい1~10C環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基、または、任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基を意味する。1~10C環式もしくは非環式アルキル基として適切な値としては、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、シクロプロピル基、n - ブチル基、s - ブチル基、i - ブチル基、t - ブチル基、シクロブチル基、n - ペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、n - ヘキシル基、シクロヘキシル基、n - ヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、n - オクチル基、n - デシル基が挙げられる。任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基として適切な値としては、例えば、フェニル基、o - メトキシフェニル基、m - メトキシフェニル基、p - メトキシフェニル基、o - ニトロフェニル基、m - ニトロフェニル基、p - ニトロフェニル基、o - クロロフェニル基、m - クロロフェニル基、p - クロロフェニル基、o - メチルフェニル基、m - メチルフェニル基、p - メチルフェニル基が挙げられる。任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基として適切な値としては、例えば、ベンジル基、o - メトキシベンジル基、m - メトキシベンジル基、p - メトキシベンジル基、o - ニトロベンジル、m - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、o - クロロベンジル基、m - クロロベンジル基、p - クロロベンジル基、o - メチルベンジル基、m - メチルベンジル基、p - メチルベンジル基が挙げられる。

30

40

【0063】

具体的には、 R^8 および R^9 の一方または両方が、メチル基、または、エチル基であり、好ましくは、 R^8 および R^9 の両方が、メチル基、または、エチル基である。

【0064】

50

式(13)で示される化合物において、置換基 R^7 、 R^8 の値は、酸化スチレン誘導体、または、式(15)で示されるハロヒドリン誘導体、および、一般式(16)で示されるカルボン酸エステル誘導体におけるそれぞれの値に基づく。言い換えれば、 R^7 は、2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し、 R^8 は、任意に置換されていてもよい1~10C環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基、または、任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基を意味し、 R^9 は、任意に置換されていてもよい1~10C環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基、または、任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基を意味する。2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基として適切な値としては、例えば、2,3-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、2,3,4,5-テトラフルオロフェニル基、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,3,4-トリクロロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、2,3,4,5-テトラクロロフェニル基、2,3,4,5,6-ペンタクロロフェニル基、2,3-ジブROMOFフェニル基、3,4-ジブROMOFフェニル基、2,4-ジブROMOFフェニル基、2,3,4-トリブROMOFフェニル基、3,4,5-トリブROMOFフェニル基、2,3,4,5-テトラブROMOFフェニル基、または、2,3,4,5,6-ペンタブROMOFフェニル基が挙げられる。1~10C環式もしくは非環式アルキル基として適切な値としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、シクロブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、*n*-オクチル基、または、*n*-デシル基が挙げられる。任意に置換されていてもよい6~10Cアリール基として適切な値としては、例えば、フェニル基、*o*-メトキシフェニル基、*m*-メトキシフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*o*-ニトロフェニル基、*m*-ニトロフェニル基、*p*-ニトロフェニル基、*o*-クロロフェニル基、*m*-クロロフェニル基、*p*-クロロフェニル基、*o*-メチルフェニル基、*m*-メチルフェニル基、または、*p*-メチルフェニル基が挙げられる。任意に置換されていてもよい7~10Cアラルキル基として適切な値としては、例えば、ベンジル基、*o*-メトキシベンジル基、*m*-メトキシベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*m*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*o*-クロロベンジル基、*m*-クロロベンジル基、*p*-クロロベンジル基、*o*-メチルベンジル基、*m*-メチルベンジル基、または、*p*-メチルベンジル基が挙げられる。一般的には、 R^7 が、3,4-ジフルオロフェニル基であり、 R^8 が、エチル基であることが好ましい。

10

20

30

40

【0065】

さらに、*は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式(13)で示されるエステル誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式(13)で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が(1*R*, 2*R*)である化合物である。

【0066】

本発明の出発原料である式(15)で示される光学的に活性なハロヒドリン誘導体は、例えば、ベンゼン誘導体と α -ハロ酢酸の塩化物とを塩化アルミニウムの存在下で反応させることにより得られた α -ハロメチルアリールケトン誘導体を、エナンチオ選択的に反応させることにより容易に得ることができる。式(14)で示される光学的に活性な酸化スチレン誘導体は、式(15)で示される光学的に活性な α -ハロヒドリン誘導体のエポキシ化により容易に得ることができる。

【0067】

式(14)または式(15)で示される化合物を、式(16)で示される化合物と塩基

50

の存在下で反応させ、それによって、式(13)で示される化合物に変換する。適切な塩基の例としては、例えば、有機リチウム化合物、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウムまたは同種のもの、グリニャール試薬、例えば*n*-ブチルマグネシウム塩化物、メチルマグネシウム臭化物または同種のもの；アルカリ土類金属のアミド、または、アルカリ金属のアミド、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、マグネシウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドまたは同種のもの；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドまたは同種のもの；アルカリ土類金属水素化物、または、アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムまたは同種のもので挙げられる。

10

【0068】

塩基としては、アルカリ金属-*t*-ブトキシド、アルカリ金属水素化物または同種のもので、一般的に好ましい。

【0069】

用いられる塩基の量は、用いられる塩基の種類、溶媒の種類、および、反応条件に応じて異なる。具体的な量は、式(14)または(15)で示される化合物に対して、1~5倍のモル比、好ましくは1~3倍のモル比である。

【0070】

20

用いられる式(16)で示される化合物の量は、溶媒の種類、および、反応条件に応じて異なる。具体的な量は、式(14)または(15)で示される化合物に対して、1~5倍のモル比、好ましくは1~3倍のモル比である。

【0071】

一般的に、上記反応において、通常、溶媒が用いられる。実例としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、1,3-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、イソプロピル酢酸エステル、酢酸-*t*-ブチル、*t*-ブタノールなどが挙げられる。溶媒は、単独で用いてもよいし、または、それらの混合物として用いてもよく、その場合において、それらの混合比率は限定されない。

30

【0072】

溶媒としては、トルエン、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、または、1,4-ジオキサンが一般的に好ましい。

【0073】

反応温度の適切な値としては、-30~用いられる溶媒の沸点の範囲、および、20~90の範囲の温度から選択される値が挙げられる。一般的に、必要な反応時間は、通常、30分間~24時間である。

【0074】

40

反応が完了したら、蒸留によって溶媒を除去してもよい。続いて反応混合物を水に添加してもよいし、または、水をそれらに添加してもよく、その後、適切な量の酸を添加することによってそれらを中和してもよい。式(13)で示される化合物は、有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたは同種のもので抽出、水での洗浄、および、濃縮のような手法を用いることによって得てもよい。得られた化合物はさらに、カラムクロマトグラフィー、または、蒸留によって精製してもよい。

【0075】

反応が完了した後に中和に用いられる酸の例としては、有機カルボン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、

50

シュウ酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、マンデル酸または同種のもの；光学的に活性な有機カルボン酸、例えば酒石酸、乳酸、アスコルビン酸、アミノ酸または同種のもの；有機スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸または同種のもの；無機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸または同種のもので挙げられる。塩酸または硫酸が一般的に好ましい。

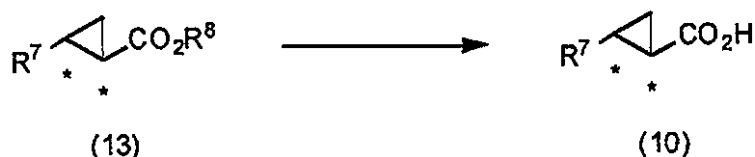
【 0 0 7 6 】

続いて、2) 脱エステル化プロセスを説明する。

【 0 0 7 7 】

【 化 1 9 】

10



【 0 0 7 8 】

工程 2 . 脱エステル化プロセス

式 (1 3) で示される化合物における R^7 、 R^8 および $*$ の値は、上述の 1) シクロプロパン化プロセスと同じであり、それぞれ適切で好ましい値を含む。式 (1 0) で示される化合物において、置換基 R^7 の値は、式 (1 3) で示されるエステル誘導体に基づいて適切で好ましい値を含む。言い換えれば、 R^7 は、2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味する。2 個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基の適切な値としては、例えば、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブromoフェニル基、3, 4 - ジブromoフェニル基、2, 4 - ジブromoフェニル基、2, 3, 4 - トリブromoフェニル基、3, 4, 5 - トリブromoフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブromoフェニル基、または、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブromoフェニル基が挙げられる。3, 4 - ジフルオロフェニル基が一般的に好ましい。

20

30

【 0 0 7 9 】

さらに、 $*$ は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式 (1 0) で示されるカルボン酸誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式 (1 0) で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が (1 R, 2 R) である化合物である。

40

【 0 0 8 0 】

この工程において、式 (1 3) で示される化合物は、脱エステル化することによって式 (1 0) で示される化合物に変換されるが、化合物 (1 3) の脱エステル化の反応条件は限定されない。この反応は、一般的な脱エステル化条件を用いてもよい。脱エステル化条件の例としては、DDQ (2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノベンゾキノン) およびCAN (セリウム硝酸塩) を用いた酸化により p - メトキシベンジルエステルを除去するプロセス、ヨードトリメチルシランを用いてベンジルエステル、t - ブチルエステルを除去するプロセス、水素雰囲気下でパラジウム触媒を用いて、還元によりベンジルエステルを除去するプロセス、TFA (トリフルオロ酢酸) を用いて t - ブチルエステルを除

50

去するプロセス、酸またはアルカリ加水分解または同種のものによってエステル基を除去するプロセスが挙げられる。廉価さの観点、および、ほとんどの種類のエステル基に適用することができるプロセスであるという観点から、酸またはアルカリ加水分解によってエステル基を除去するプロセスが好ましく、アルカリ加水分解によってエステル基を除去するプロセスがより好ましい。

【0081】

適切なアルカリとしては、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムまたは同種のもの；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムまたは同種のもの；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは同種のもものが挙げられる。無機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸または同種のもものが一般的に好ましい。

10

【0082】

適切な脱エステル化のための反応溶媒としては、例えば、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、トルエン、ベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、ブタノール、プロパノール、エタノール、メタノール、水などが挙げられる。溶媒は、単独で用いてもよいし、または、それらの混合物として用いてもよく、その場合において、それらの混合比率は具体的に限定されない。

20

【0083】

一般的に、溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、エタノール、または、メタノールが好ましい。

【0084】

適切な反応温度としては、-30 ~ 用いられる溶媒の沸点の範囲から選択される温度が挙げられ、好ましくは、それらは、0 ~ 80 である。通常、反応時間が30分間~27時間であることが必要である。

【0085】

反応が完了したら、蒸留によって溶媒を除去してもよく、その後、必要に応じて、この混合物を水に添加してもよいし、または、水をそれらに添加してもよい。この混合物は、酸の添加によって中和される。式(10)で示される化合物は、有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたは同種のもので抽出；水での洗浄、濃縮などのような手法により得てもよい。さらに、得られた化合物をカラムクロマトグラフィーで精製してもよいし、または、結晶化してもよく、または、これらは処理せずに次の工程で用いてもよい。

30

【0086】

反応が完了した後に中和に用いられる適切な酸としては、例えば、有機カルボン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、シュウ酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、マンデル酸または同種のもの；光学的に活性な有機カルボン酸、例えば酒石酸、乳酸、アスコルビン酸、アミノ酸または同種のもの；有機スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸または同種のもの；無機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸または同種のもものが挙げられる。塩酸および硫酸が一般的に好ましい。

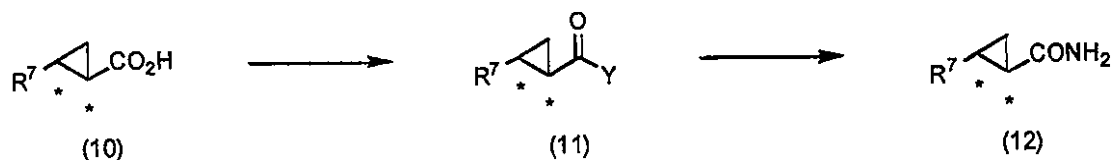
40

【0087】

続いて、3)アミド化プロセスを説明する。

【0088】

【化 20】



【0089】

工程 3 . アミド化プロセス

10

式(10)で示される化合物において、置換基 R^7 の値および * は、2) 脱エステル化プロセスで上述したのと同じであり、それぞれ適切で好ましい値を含む。

【0090】

式(11)で示される化合物において、置換基 R^7 の値は、式(10)で示されるエステル誘導体に基づく。言い換えれば、 R^7 は、2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を示すものであり得る。2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基として適切な値としては、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブロモフェニル基、3, 4 - ジブロモフェニル基、2, 4 - ジブロモフェニル基、2, 3, 4 - トリブロモフェニル基、3, 4, 5 - トリブロモフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブロモフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブロモフェニル基または同種のもものが挙げられる。3, 4 - ジフルオロフェニル基が一般的に好ましい。さらに、Y は、活性化されたカルボニル基が活性化された基を意味し、これは、カルボン酸の活性化因子(以下で説明する)から誘導される。

20

【0091】

30

さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式(11)で示されるカルボン酸誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式(11)で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が(1R, 2R)である化合物である。

【0092】

式(12)で示される化合物において、置換基 R^7 の値は、式(10)で示されるエステル誘導体に基づく。言い換えれば、 R^7 は、2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味し得る。2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基として適切な値としては、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブロモフェニル基、3, 4 - ジブロモフェニル基、2, 4 - ジブロモフェニル基、2, 3, 4 - トリブロモフェニル基、3, 4, 5 - トリブロモフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブロモフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブロモフェニル基または同種のもものが挙げられる。3, 4 - ジフルオロフェニル基が一般的に好ましい。

40

50

【 0 0 9 3 】

さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式 (1 2) で示されるカルボン酸誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式 (1 2) で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が (1 R , 2 R) である化合物である。

【 0 0 9 4 】

式 (1 0) で示される化合物は、カルボン酸の活性化因子と反応させてカルボニル部分を活性化することによって、式 (1 1) で示される化合物の形態に形成してもよい。このような活性化された化合物は、アンモニアと反応させることによって式 (1 2) で示される化合物に変換される。適切なカルボン酸の活性化因子としては、例えば脱水縮合剤が挙げられ、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、および、カルボニルジイミダゾール；クロロ炭酸エステル、例えばメチルクロロ炭酸エステル、エチルクロロ炭酸エステル、プロピルクロロ炭酸エステル、イソプロピルクロロ炭酸エステル、クロロ炭酸ブチルエステル、*t*-ブチルクロロ炭酸エステル、ベンジルクロロ炭酸エステルまたは同種のもの；酸無水物、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水メタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸または同種のもの；カルボン酸エステル種、例えば炭酸ジ-*t*-ブチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルまたは同種のもの、酸塩化物、例えば塩化メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル塩化物、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、塩化アセチル、プロピオン酸クロライド、塩化ピバロイル、塩化ベンゾイル、塩化チオニル、クロロスルホン酸、塩化オキサリル；ホスゲンまたは同種のもの、および、金属塩化物、例えば塩化チタン、塩化アルミニウム、塩化第二鉄または同種のものが挙げられる。

【 0 0 9 5 】

具体的なカルボン酸の活性化因子は、クロロ炭酸エステル、酸無水物、カルボン酸エステル、酸塩化物（ただし、ホスゲンを除く）である。一般的に、反応後の取り扱いおよび後処理の観点で利点を提供することから、塩化チオニルが特に好ましい。

【 0 0 9 6 】

カルボン酸の活性化因子の用いられる量は、用いられる塩基の種類および溶媒の種類、ならびに反応条件に応じて異なる。具体的には、前述の式 (1 0) で示される化合物に対して、1 ~ 3 倍のモル比を用いてもよいし、好ましくは1 ~ 1.5 倍のモル比である。

【 0 0 9 7 】

式 (1 0) で示される化合物をカルボン酸の活性化因子と反応させる場合、必要条件に従って塩基を用いてもよい。適切な塩基としては、例えば、有機リチウム化合物、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウムまたは同種のもの、グリニャール試薬、例えば塩化*n*-ブチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウムまたは同種のもの、アルカリ土類金属アミドもしくはアルカリ金属アミド、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、マグネシウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドまたは同種のもの、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドまたは同種のもの、アルカリ土類金属水素化物もしくはアルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムまたは同種のもの、アルカリ土類金属水酸化物もしくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムまたは同種のもの、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは同種のもの、アルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは同種のもの、有機第三アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、D B U (1 , 8 - ジアザビシクロ [5 , 4

10

20

30

40

50

、 0] ウンデセン) または同種のもの、塩基性有機溶媒、例えば N , N - ジメチルホルムアミドまたは同種のもので挙げられる。

【 0 0 9 8 】

具体的には、上記塩基は、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ土類金属水素化物もしくはアルカリ金属水素化物、アルカリ土類金属水酸化物もしくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、または、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、または、有機第三アミンであり得る。一般的に、アルカリ土類金属水酸化物もしくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属炭酸塩、または、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、有機第三アミンまたは同種のもので好ましい。

【 0 0 9 9 】

10

塩基の用いられる量は、用いられる塩基の種類および溶媒の種類、ならびに反応条件に応じて異なる。具体的には、前述の式 (1 0) で示される化合物に対して、 1 ~ 3 倍のモル比を用いてもよいし、好ましくは 1 ~ 1 . 5 倍のモル比である。

【 0 1 0 0 】

用いられるアンモニアの適切な形態としては、例えば、液状のアンモニア、アンモニアガス、アンモニアの有機溶媒溶液、および、アンモニア水が挙げられる。具体的な例は、アンモニアガス、アンモニアの有機溶媒溶液、アンモニア水であり、アンモニア水が一般的に好ましい。

【 0 1 0 1 】

20

アンモニアの形態がアンモニア水である場合、用いられるアンモニア水の濃度は限定されない。具体的には、 5 ~ 3 0 重量 % を用いてもよく、一般的には 2 0 ~ 2 8 重量 % が好ましい。

【 0 1 0 2 】

用いられるアンモニアの量は、用いられるアンモニアの形態、溶媒の種類、および、反応条件に応じて異なる。具体的には、前述の式 (1 0) で示される化合物に対して、 1 ~ 6 倍のモル比を用いてもよいし、好ましくは 3 ~ 5 倍のモル比である。

【 0 1 0 3 】

30

一般的に、上記反応において、通常、溶媒が用いられる。適切な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、 1 , 4 - ジオキサン、N , N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、 1 , 3 - ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルエステル、および、酢酸 - t - ブチルなどが挙げられる。

【 0 1 0 4 】

溶媒は、単独で用いてもよいし、または、混合物を用いてもよく、この場合においてその混合比率は限定されない。一般的に、溶媒として、トルエン、酢酸エチル、および、酢酸イソプロピルが好ましい。

【 0 1 0 5 】

40

適切な反応温度としては、 - 3 0 ~ 用いられる溶媒の沸点の範囲から選択される温度が挙げられ、好ましくは、それらは、 0 ~ 6 0 の範囲から選択される。必要な反応時間は、通常、 1 0 分間 ~ 2 4 時間である。

【 0 1 0 6 】

反応が完了したら、必要条件に従って、蒸留により溶媒を除去し、その後、反応混合物を水に添加するか、または、水をそれらに添加する。式 (1 2) で示される化合物は、有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピルエステル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたは同種のもので抽出、水での洗浄、および、濃縮のような手法を用いて得られる。さらに、得られた化合物をカラムクロマトグラフィーで精製してもよいし、または、結晶化してもよく、または、これらは処理せずに次の工程で用いてもよい。

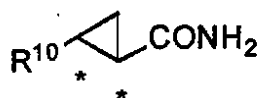
【 0 1 0 7 】

50

前述のプロセスによって製造された式 (17) :

【 0 1 0 8 】

【 化 2 1 】



(17)

10

【 0 1 0 9 】

で示される化合物は、新規の化合物であり、従って、本発明のさらなる特徴として提供される。式 (17) において、 R^{10} は、2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基を意味する。2個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されたアリール基として適切な値としては、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブロモフェニル基、3, 4 - ジブロモフェニル基、2, 4 - ジブロモフェニル基、2, 3, 4 - トリブロモフェニル基、3, 4, 5 - トリブロモフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブロモフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブロモフェニル基または同種のもが挙げられる。3, 4 - ジフルオロフェニル基が一般的に好ましい。

20

【 0 1 1 0 】

さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式 (17) で示されるカルボキサミド誘導体は不斉炭素中心を含む。本発明は、式 (17) で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が (1 R , 2 R) である化合物である。

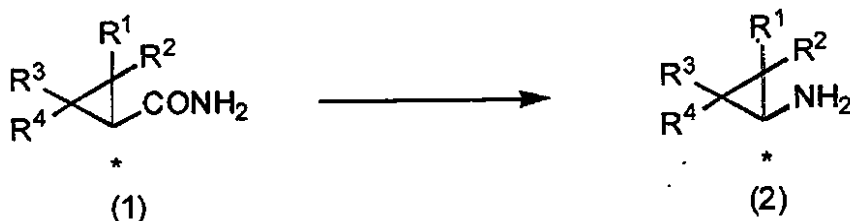
30

【 0 1 1 1 】

続いて、4) ホフマン転位プロセスを説明する。

【 0 1 1 2 】

【 化 2 2 】



40

【 0 1 1 3 】

工程 4 . ホフマン転位工程

式 (1) で示される化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されていてもよい 1 ~ 10 C 環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい 6 ~ 10 C アリール基、または、任意に置換されていてもよい 7 ~ 10 C アラルキル基を意味し、これらは、同一でもよいし、または互いに異なってもよい。炭素数 1 ~ 10 の任意に置換されていてもよい環式もしくは非環式アルキル基の適切な値としては、メチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、シクロ

50

プロピル基、n - ブチル基、s - ブチル基、i - ブチル基、t - ブチル基、シクロブチル基、n - ペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、n - ヘキシル基、シクロヘキシル基、n - ヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、n - オクチル基、n - デシル基などが挙げられる。任意に置換されていてもよい6 ~ 10 Cアリール基の適切な値としては、フェニル基、o - メトキシフェニル基、m - メトキシフェニル基、p - メトキシフェニル基、o - ニトロフェニル基、m - ニトロフェニル基、p - ニトロフェニル基、o - フルオロフェニル基、m - フルオロフェニル基、p - フルオロフェニル基、o - クロロフェニル基、m - クロロフェニル基、p - クロロフェニル基、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブROMフェニル基、3, 4 - ジブROMフェニル基、2, 4 - ジブROMフェニル基、2, 3, 4 - トリブROMフェニル基、3, 4, 5 - トリブROMフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブROMフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブROMフェニル基、o - メチルフェニル基、m - メチルフェニル基、p - メチルフェニル基などが挙げられる。任意に置換されていてもよい7 ~ 10 Cアラルキル基の適切な値としては、ベンジル基、o - メトキシベンジル基、m - メトキシベンジル基、p - メトキシベンジル基、o - ニトロベンジル基、m - ニトロベンジル基、p - ニトロベンジル基、o - クロロベンジル基、m - クロロベンジル基、p - クロロベンジル基、o - メチルベンジル基、m - メチルベンジル基、p - メチルベンジル基などが挙げられる。好ましくは、R¹、R²、R³およびR⁴のいずれかが、3, 4 - ジフルオロフェニル基であり、より好ましくは、3, 4 - ジフルオロフェニル基以外の置換基が、水素原子である。

【0114】

さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式(1)で示される化合物は、不斉炭素中心を有する。本発明は、式(1)で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が(1R, 2R)である化合物である。

【0115】

式(2)で示される化合物において、R¹、R²、R³およびR⁴に関する値は、式(1)で示される化合物に基づき、適切で好ましいものを含む。言い換えれば、R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されていてもよい1 ~ 10 C環式もしくは非環式アルキル基、任意に置換されていてもよい6 ~ 10 Cアリール基、または、任意に置換されていてもよい7 ~ 10 Cアラルキル基を意味し、これらは、同一でもよいし、または互いに異なってもよい。任意に置換されていてもよい1 ~ 10 C環式もしくは非環式アルキル基として適切な値としては、メチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、シクロプロピル基、n - ブチル基、s - ブチル基、i - ブチル基、t - ブチル基、シクロブチル基、n - ペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、n - ヘキシル基、シクロヘキシル基、n - ヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、n - オクチル基、n - デシル基などが挙げられる。任意に置換されていてもよい6 ~ 10 Cアリール基として適切な値としては、フェニル基、o - メトキシフェニル基、m - メトキシフェニル基、p - メトキシフェニル基、o - ニトロフェニル基、m - ニトロフェニル基、p - ニトロフェニル基、o - フルオロフェニル基、m - フルオロフェニル基、p - フルオロフェニル基、o - クロロフェニル基、m - クロロフェニル基、p - クロロフェニル基、2, 3 - ジフルオロフェニル基、3, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 4 - ジフルオロフェニル基、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル基、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオ

ロフェニル基、2, 3 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 3, 4 - トリクロロフェニル基、3, 4, 5 - トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニル基、2, 3 - ジブromoフェニル基、3, 4 - ジブromoフェニル基、2, 4 - ジブromoフェニル基、2, 3, 4 - トリブromoフェニル基、3, 4, 5 - トリブromoフェニル基、2, 3, 4, 5 - テトラブromoフェニル基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタブromoフェニル基、o - メチルフェニル基、m - メチルフェニル基、p - メチルフェニル基などが挙げられる。任意に置換されていてもよい7 ~ 10 Cアラルキル基として適切な値としては、ベンジル基、o - メトキシベンジル基、m - メトキシベンジル基、p - メトキシベンジル基、o - ニトロベンジル基、m - ニトロベンジル基、p - ニトロベンジル基、o - クロロベンジル基、m - クロロベンジル基、p - クロロベンジル基、o - メチルベンジル基、m - メチルベンジル基、p - メチルベンジル基などが挙げられる。ここで、好ましくはR¹、R²、R³およびR⁴のいずれかが、3, 4 - ジフルオロフェニル基であり、より好ましくは、3, 4 - ジフルオロフェニル基以外の置換基が、水素原子である。

【0116】

さらに、* は不斉炭素中心を意味する。言い換えれば、式(2)で示される化合物は、不斉炭素中心を有する。本発明は、式(2)で示される化合物の光学的に活性なあらゆる物質、または、ラセミ混合物を含む。好ましくは、それらは光学的に活性な物質であり、最も好ましくは、それらは、その不斉炭素中心の絶対配置が(1R, 2S)である化合物である。

【0117】

酸化剤が作用を引き起こす場合、いわゆるホフマン転位が進行し、式(1)で示される化合物は、* で示される不斉炭素中心の立体化学を維持しながら式(2)で示される化合物に変換される。例えば、適切な酸化剤としては、高原子価のヨウ素試薬が挙げられ、例えば、ビス(トリフルオロアセトキシ)フェニルヨウ化物、ハロゲン化剤、例えば塩素、臭素、ヨウ素、N - クロロスクシンイミド、N - ブロモスクシンイミド、N - ヨードスクシンイミド、塩化スルフリル、臭化スルフリルまたは同種のものであり、次亜塩素酸塩類、例えば次亜塩素酸リチウム、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、次亜塩素酸マグネシウム、次亜塩素酸カルシウムまたは同種のものも考えられ、さらに、塩素、N - クロロスクシンイミド、次亜塩素酸塩類または同種のものも挙げられる。一般的に、次亜塩素酸ナトリウムが好ましい。

【0118】

用いられる酸化剤の量は、用いられる酸化剤の種類、反応溶媒の種類、および、反応条件に応じて異なる。具体的には、式(1)で示される化合物に対して、1 ~ 5 倍のモル比を用いてもよいし、好ましくは2 ~ 4 倍のモル比である。その上、前述の酸化剤の用いられる量に関して述べたように、酸化剤として次亜塩素酸塩類が用いられる場合、用いられる量は、有効な塩素の変換によって決定される。

【0119】

式(1)で示される化合物と酸化剤との反応において、必要条件に従って、塩基が共に存在していてもよい。塩基は、式(1)で示される化合物と酸化剤とを混合した後に添加してもよい。適切な塩基としては、例えば、有機リチウム化合物、例えばメチルリチウム、n - ブチルリチウム、t - ブチルリチウム、フェニルリチウムまたは同種のもの、グリニャール試薬、例えばn - ブチル塩化マグネシウム、臭化メチルマグネシウムまたは同種のもの、アルカリ土類金属アミドもしくはアルカリ金属アミド、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、マグネシウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドまたは同種のもの、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム - t - ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウム - t - ブトキシド、カリウム - t - ブトキシドまたは同種のもの、アルカリ土類金属水素化物もしくはアルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウ

ム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムまたは同種のもの、アルカリ土類金属水酸化物もしくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムまたは同種のもの、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは同種のもの、アルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは同種のもの、有機第三アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU (1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン) または同種のもので挙げられる。

【0120】

一般的に、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムが好ましい。

10

【0121】

用いられる塩基の量は、用いられる塩基の種類、溶媒の種類、および、反応条件に応じて異なる。具体的には、一般式(2)で示される化合物に対して5～30倍のモル比、好ましくは5～20倍のモル比を用いることによって、この反応を高収率で進行させることもできる。

【0122】

具体的には、この反応における塩基の濃度は、5～30重量%の範囲、より具体的には15～25重量%の範囲であり得る。

【0123】

一般的に、上記反応において、通常、溶媒が用いられる。適切な溶媒としては、例えば、水、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4, - ジオキサン、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、1, 3 - ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸 - t - ブチル、t - ブタノールなどが挙げられる。

20

【0124】

溶媒は、単独で用いてもよいし、または、混合物として用いてもよい。混合物の場合、その比率は限定されない。一般的に、水が好ましい。

【0125】

適切な反応温度としては、-30～用いられる溶媒の沸点の範囲から選択される温度が挙げられ、好ましくは、それらは、20～60の範囲から選択される。必要な反応時間は、通常、30分間～24時間である。

30

【0126】

反応が完了したら、蒸留によって溶媒を除去してもよい。反応混合物を水に添加してもよいし、または、水をそれらに添加してもよく、続いて、この混合物を酸の添加によって酸性化する。化合物(2)を水層に移して、その後、液体を分離し、有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたは同種のもので洗浄し、塩基を用いて水層を塩基性にする。式(2)で示される化合物は、有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたは同種のもので抽出、水での洗浄、および、濃縮のような手法を用いて得られる。通常、反応が完了したら、蒸留によって溶媒を除去し、有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたは同種のもので抽出、水での洗浄、および、濃縮(水層へ移す工程を含まない)のような手法によって式(2)で示される化合物を得てもよい。化合物(2)は、酸の塩の形態で得ることもできる。このような化合物はさらに、カラムクロマトグラフィー、蒸留、または、結晶化で精製してもよいし、または、これらは、分離し、酸の塩の形態で精製してもよい。

40

【0127】

反応が完了した後用いられる適切な酸としては、例えば、有機カルボン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢

50

酸、シュウ酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、マンデル酸または同種のもの、光学的に活性な有機カルボン酸、例えば酒石酸、乳酸、アスコルビン酸、アミノ酸または同種のもの、有機スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸または同種のもの、無機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸が挙げられる。塩酸または硫酸が一般的に好ましい。

【0128】

反応が完了した後に用いられる適切な塩基としては、例えば、有機リチウム化合物、例えばメチルリチウム、n - ブチルリチウム、t - ブチルリチウム、フェニルリチウムまたは同種のもの、グリニャール試薬、例えばn - ブチル塩化マグネシウム、臭化メチルマグネシウムまたは同種のもの、アルカリ土類金属アミドもしくはアルカリ金属アミド、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、マグネシウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドまたは同種のもの、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム - t - ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウム - t - ブトキシド、カリウム - t - ブトキシドまたは同種のもの、アルカリ土類金属水素化物もしくはアルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムまたは同種のもの、アルカリ土類金属水酸化物もしくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムまたは同種のもの、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは同種のもの、アルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは同種のもの、有機第三アミンまたは同種のもの、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU (1, 8 - ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン) が挙げられる。

【0129】

一般的に、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ土類金属炭酸塩、有機第三アミンが好ましい。

【発明を実施するための形態】

【0130】

実施例

以下、実施例を参照しながら本発明をより詳細に説明する。しかしながら、本発明は、これらの実施例のみに限定されない。

【0131】

実施例 1

(2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) オキシランの製造

(1S) - 2 - クロロ - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - エタノール (正味 11.47 g, 59.5 mmol)、トルエン (25.23 g)、水酸化ナトリウム (2.53 g, 1.06 mol 当量)、および、水 (24.25 g) の混合物を撹拌し、40 で 1 時間加熱した。有機層を分離し、水で洗浄し、減圧下で濃縮した。その結果、(2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) オキシランを濃縮物として得た (正味 8.94 g, 収率: 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 2.71 - 2.73 (1H, dd, $J=2.44\text{Hz}$, 5.37Hz), 3.13 - 3.15 (1H, m), 3.82 - 3.83 (1H, m), 7.01 - 7.27 (4H, m)。

【0132】

実施例 2

エチル (1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - シクロプロパンカルボキシラートの製造

10

20

30

40

50

ナトリウム *t*-ブトキシド (32.22 g, 1.25 モル当量)、および、トルエン (243.0 g) を反応容器に入れ、この混合物に、トリエチルホスホノアセタート (78.06 g, ナトリウム *t*-ブトキシドに対して 1.04 モル当量) を攪拌しながら添加した。この混合物に、(2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)オキシラン (32.8 重量% 溶液, 正味 41.83 g, 267.9 mmol) のトルエン溶液を、内部温度を 60 ~ 80 に維持しながら一滴ずつ添加した。添加が終わった後、攪拌を 80 で 11 時間続けた。室温に冷却した後に、この混合物を、水で洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。その結果、エチル (1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキシラートを濃縮物として得た (正味 49.11 g, 収率: 81%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.22 - 1.26(1H, m), 1.26 - 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 1.57 - 1.62(1H, m), 1.82 - 1.87(1H, m), 2.45 - 2.50(1H, m), 4.14 - 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 6.82 - 6.91(2H, m), 7.02 - 7.09(1H, m)。

【0133】

実施例 3

(1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボン酸の製造

メタノール (322.2 g)、および、30% 水酸化ナトリウム水溶液 (65.5 g, 1.8 モル当量) を、エチル (1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキシラート (48.2 重量% のトルエン溶液, 正味 61.22 g, 270.6 mmol) の溶液に添加した。この混合物を、攪拌しながら 65 で 2 時間加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、続いてこの濃縮物にトルエンおよび水を添加した。この混合物を 35% 塩酸で酸性化した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。その結果、(1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボン酸を濃縮物として得た (正味 52.55 g, 収率: 98%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.33 - 1.38(1H, m), 1.64 - 1.69(1H, m), 1.83 - 1.88(1H, m), 2.54 - 2.59(1H, m), 6.83 - 6.93(2H, m), 7.04 - 7.10(1H, m)。

【0134】

実施例 4

(1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキサミドの製造

塩化チオニル (72.65 g, 1.21 モル当量) を、攪拌した (1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボン酸 (18 wt%, 正味 100.00 g, 504.62 mmol) のトルエン溶液に添加した。この混合物を 35 で 6 時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮し、(1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボニル塩化物の溶液を得た。28% アンモニア水溶液 (122.55 g, 4.00 モル当量)、水 (300.4 g)、および、酢酸エチル (700.2 g) の混合物に、上記で得られた (1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボニル塩化物の溶液を、10 未満で攪拌しながら徐々に添加した。この反応混合物を 10 未満で 1 時間そのまま攪拌した。この混合物を 35% 塩酸で中和し、続いて有機層を分離し、水で洗浄した。得られた溶液を、減圧下で共沸することによって濃縮し、(1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキサミドのスラリーを得た。得られたスラリーを加熱して、透明な溶液を得て、これを冷却して結晶化させた。このスラリーにヘキサンを添加し、続いて沈殿をろ過によって回収し、乾燥させ、(1R, 2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-シクロプロパンカルボキサミドを得た (正味 91.12 g, 収率: 92%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.21 - 1.27(1H, m), 1.56 - 1.64(3H, m), 2.47 - 2.49(1H, m), 5.45(1H, br), 5.6

10

20

30

40

50

3(1H, br), 6.83 - 6.90(2H, m), 7.03 - 7.10(1H, m)。

【 0 1 3 5 】

実施例 5

(1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - シクロプロパンアミンの製造

(1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - シクロプロパンカルボキサミド (正味 9 . 0 0 g 、 4 5 . 6 4 m m o l) 、 および、 3 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 (5 4 . 7 7 g 、 9 . 0 0 モル当量) を反応容器に入れ、この混合物を撹拌した。撹拌して生じたスラリーに、 1 2 % 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (2 9 . 5 3 g , 2 . 2 5 m o l 当量) を、内部温度を 3 0 に維持しながら添加した。得られた混合物を、 3 0 で 1 4 時間、続いて 4 0 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後に、得られた混合物に酢酸イソプロピルを注ぎ、続いて有機層を分離し、水で洗浄し、減圧下で濃縮した。その結果、(1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - シクロプロパンアミンを濃縮物として得た (正味 6 . 8 9 g , 収率 : 8 9 %) 。

10

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.88 - 0.93(1H, m), 1.03 - 1.08(1H, m), 1.70(2H, s), 1.79 - 1.84(1H, m), 2.47 - 2.51(1H, m), 6.72 - 6.79(2H, m), 7.00 - 7.02(1H, m)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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)		
IPC: C07C, C07B, C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4411925 A (BRENNAN THOMAS M. ET AL), 25 October 1983 (25.10.1983), "Preparation E", columns 86-87 --	1-5
X	EP 0393350 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 24 October 1990 (24.10.1990), example 1, page 3 --	1-5
X	EP 1418168 A1 (EASTMAN CHEMICAL COMPANY), 12 May 2004 (12.05.2004), paragraphs [0041]-[0048], pages 9-11 --	1-5
X	US 5728873 A (KLEEMISS WOLFGANG ET AL), 17 March 1998 (17.03.1998), example 1, columns 3-4 --	1-5
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 November 2007		13 -11- 2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Eva Johansson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000707

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0205403 A1 (CIBA-GEIGY AG), 17 December 1986 (17.12.1986), example 17, page 24 --	1-5
Y	ARMSTRONG ALAN ET AL, "Stereocontrolled Synthesis of 3-(trans-2-Aminocyclopropyl)alanine, a Key Component of Belactosin A", Organic Letters 2003, Vol. 5, No. 13, p. 2331-2334 --	8-14
Y	BARBIERI CINZIA ET AL, "Chemo-enzymatic synthesis of (R)- and (S)-3,4-dichlorophenylbutanolide intermediate in the synthesis of sertraline", Tetrahedron: Asymmetry 1999, Vol. 10, p. 3931-3937 --	8-14
X	WO 0192263 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 December 2001 (06.12.2001) -- -----	15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000707

International patent classification (IPC)

C07C 209/56 (2006.01)
C07C 211/35 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 233/58 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07C 67/26 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **FKUBYLMZNN**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000707

US	4411925 A	25/10/1983	AR	227532 A	15/11/1982
			AT	9151 T	15/09/1984
			AU	527294 B	24/02/1983
			AU	540094 B	01/11/1984
			AU	554487 B	21/08/1986
			AU	6638881 A	30/07/1981
			AU	8835582 A	23/12/1982
			CA	1161839 A	07/02/1984
			CA	1173450 A	28/08/1984
			CA	1173451 A	28/08/1984
			DK	24581 A	22/07/1981
			DK	154342 B,C	07/11/1988
			DK	154652 B,C	05/12/1988
			DK	161249 B,C	17/06/1991
			DK	320688 A	13/06/1988
			DK	321981 A	18/01/1983
			EP	0034876 A,B	02/09/1981
			SE	0034876 T3	
			FI	77044 B,C	30/09/1988
			FI	79834 B,C	30/11/1989
			FI	82444 B,C	30/11/1990
			FI	810148 A	22/07/1981
			FI	870299 A	23/01/1987
			FI	870300 A	23/01/1987
			HK	53386 A	25/07/1986
			JP	1345877 C	29/10/1986
			JP	1446601 C	30/06/1988
			JP	1491226 C	07/04/1989
			JP	56127339 A	06/10/1981
			JP	61009320 B	22/03/1986
			JP	61093149 A	12/05/1986
			JP	61106569 A	24/05/1986
			JP	62054791 B	17/11/1987
			JP	63039583 B	05/08/1988
			MX	9203539 A	01/09/1992
			US	4797298 A	10/01/1989
			US	4804782 A	14/02/1989
			US	4855454 A	08/08/1989
			US	4870190 A	26/09/1989
			US	4894464 A	16/01/1990
			ZA	8100373 A	24/02/1982
			DE	3165719 D	00/00/0000
			ES	498681 A	01/05/1982
			ES	508348 A	16/11/1982
			ES	508349 A	16/11/1982
			ES	8204413 A	01/08/1982
			ES	8300686 A	01/02/1983
			ES	8301204 A	16/02/1983
			GR	73520 A	09/03/1984
			IE	50915 B	20/08/1986
			IE	810092 L	21/07/1981
			IL	61926 A	31/07/1984
			IL	70841 A	31/07/1984
			IL	70842 A	31/07/1984
			MX	5981 E	12/09/1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000707

US	4411925	A	25/10/1983	MX	7310	E	10/05/1988
				MX	7624	E	27/03/1990
				MX	7646	E	30/05/1990
				MY	63386	A	31/12/1986
				NO	156411	B,C	09/06/1987
				NO	810171	A	22/07/1981
				NZ	196037	A	06/07/1984
				NZ	203176	A	06/07/1984
				NZ	203177	A	06/07/1984
				PT	72355	A,B	01/02/1981
				YU	13881	A	30/04/1984
				YU	44681	B	31/12/1990
				YU	44749	B	28/02/1991
				YU	44817	B	28/02/1991
				YU	44856	B	30/04/1991
				YU	169483	A	30/04/1984
				YU	169583	A	30/04/1984
				YU	169683	A	30/04/1984
				US	4399163	A	16/08/1983
EP	0393350	A2	24/10/1990	DE	3909142	A	04/10/1990
				DE	59001534	D	00/00/0000
				ES	2055196	T	16/08/1994
				JP	2289538	A	29/11/1990
EP	1418168	A1	12/05/2004	CN	1498884	A	26/05/2004
				US	6683216	B	27/01/2004
US	5728873	A	17/03/1998	DE	19523868	A	02/01/1997
				JP	9020731	A	21/01/1997
EP	0205403	A1	17/12/1986	DE	3665303	D	00/00/0000
				JP	1823026	C	10/02/1994
				JP	5029214	B	28/04/1993
				JP	61286351	A	16/12/1986
				KR	9407525	B	19/08/1994
				KR	940007525	B	19/08/1994
				US	4590292	A	20/05/1986
				ZA	8604281	A	25/02/1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000707

WO	0192263	A1	06/12/2001	AR	028605	A	14/05/2003
				AU	6287601	A	11/12/2001
				AU	2001262876	B	01/03/2007
				BG	107333	A	31/07/2003
				BR	0111319	A	03/06/2003
				CA	2408914	A	06/12/2001
				CN	1200940	C	11/05/2005
				CN	1432017	A,T	23/07/2003
				CN	1680340	A	12/10/2005
				CZ	20023919	A	14/05/2003
				EE	200200669	A	15/06/2004
				EP	1299390	A	09/04/2003
				GB	0013488	D	00/00/0000
				HU	0302345	A	28/11/2003
				IL	152776	D	00/00/0000
				IS	6614	A	14/11/2002
				JP	2003535093	T	25/11/2003
				MX	PA02011793	A	10/04/2003
				NO	20025719	A	03/02/2003
				NZ	522637	A	24/09/2004
				PL	359183	A	23/08/2004
				RU	2295526	C	20/03/2007
				SK	16832002	A	03/06/2003
				UA	73182	C	17/03/2003
				US	7067663	B	27/06/2006
				US	20030148888	A	07/08/2003
				US	20060041132	A	23/02/2006
				US	20070049755	A	01/03/2007
				ZA	200209068	A	02/12/2003
				AU	770524	B	26/02/2004
				AU	1425201	A	08/05/2001
				BR	0015036	A	25/06/2002
				EP	1224831	A	24/07/2002
				JP	2003513532	T	08/04/2003
				MX	PA02003804	A	30/09/2002
				SE	0002102	D	00/00/0000

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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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, 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 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 満田 勝

大阪府大阪市北区中之島 3 - 2 - 4 株式会社力ネ力

(72)発明者 諸島 忠

大阪府大阪市北区中之島 3 - 2 - 4 株式会社力ネ力

(72)発明者 佃屋 健太郎

大阪府大阪市北区中之島 3 - 2 - 4 株式会社力ネ力

(72)発明者 渡部 和彦

大阪府大阪市北区中之島 3 - 2 - 4 株式会社力ネ力

(72)発明者 山田 正彦

大阪府大阪市北区中之島 3 - 2 - 4 株式会社力ネ力

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AC52 AC53 BB11 BB17 BB31 BE10 BE36 BV61