

【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23年3月17日(2011.3.17)

【公表番号】特表2008-531487(P2008-531487A)

【公表日】平成20年8月14日(2008.8.14)

【年通号数】公開・登録公報2008-032

【出願番号】特願2007-555511(P2007-555511)

【国際特許分類】

C 07 D 491/052 (2006.01)

C 07 D 491/22 (2006.01)

A 61 K 31/4745 (2006.01)

C 07 B 53/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/052

C 07 D 491/22

A 61 K 31/4745

C 07 B 53/00 C

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年1月26日(2011.1.26)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

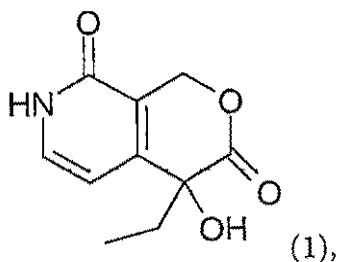
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

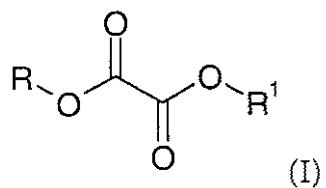
式(1)の化合物を製造するための方法であつて、

【化1】

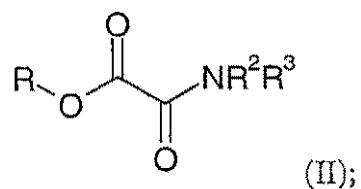


a) 式(I)の化合物を

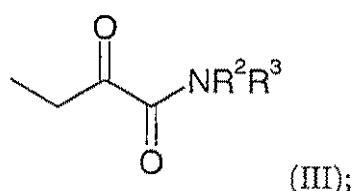
【化 2】



式 HNR^2R^3 のアミンの存在下で反応させて、式 (II) の化合物を得
【化 3】

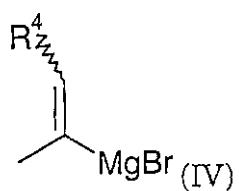


b) 式 (II) の化合物を、エチル塩基の存在下で更に反応させて、式 (III) の化合物を得、
【化 4】



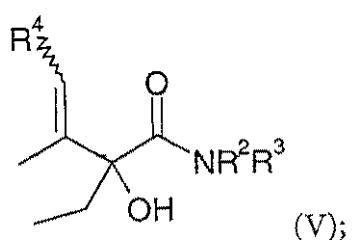
c) 式 (III) の化合物を、式 (IV) の化合物と更に反応させて

【化5】



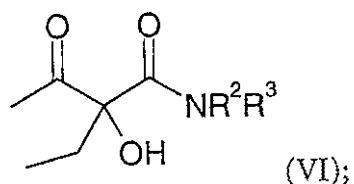
式(V)の化合物を得

【化6】



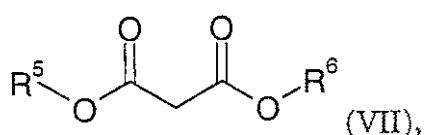
d) 式(V)の化合物を、オゾンの存在下で更に反応させて、式(VI)の化合物を得

【化7】

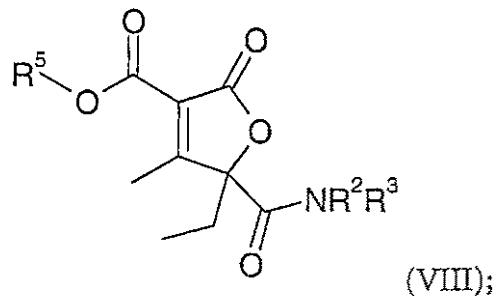


e) 式(VI)の化合物を、化合物(VII)の化合物

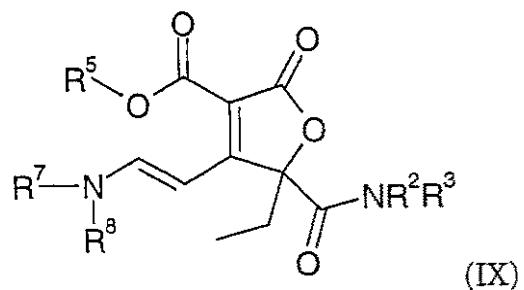
【化8】



及び塩基の存在下で更に反応させて、式（VIII）の化合物を得
【化9】

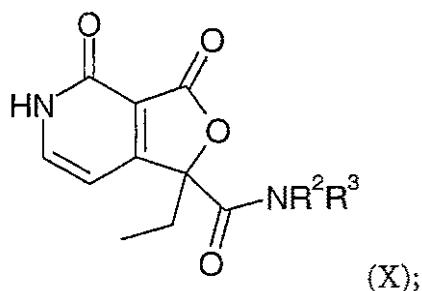


f) 式（VIII）の化合物を、ジ（C₁ - C₆） - アルキルホルムアミド ジ（C₁ - C₆） - アルキルアセタール又は式（R⁷R⁸N）₃ - CHの化合物の存在下で更に反応させて、式（IX）の化合物を得
【化10】



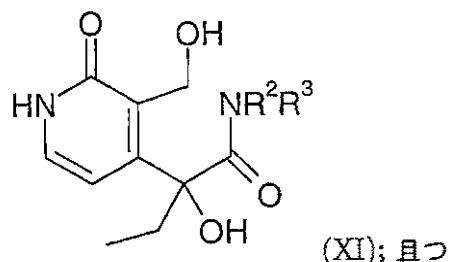
g) 式（IX）の化合物を、酢酸アンモニウムの存在下で更に反応させて、式（X）の化合物を得

【化11】



h) 式 (X) の化合物を、水素化ホウ素アルカリ金属及び希土類金属塩の存在下で更に反応させて、式 (XI) の化合物を得

【化12】



j) 式 (XI) の化合物を、濃鉱酸の存在下で更に反応させて、式 (1) の化合物を得る、前記方法；

{ 式中、

R 、 R¹ 、 R⁷ 及び R⁸ は、互いに独立に、 (C₁ - C₆) - アルキルであり；

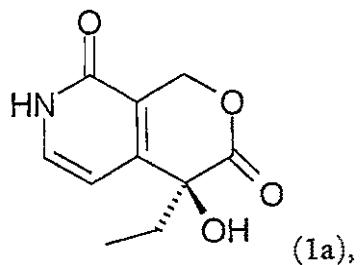
R² 、 R³ 及び R⁴ は、独立に、 (C₁ - C₆) - アルキル及び (C₃ - C₇) - シクロアルキルを表し；且つ

R⁵ 及び R⁶ は、両方とも同一であるか又は異なる (C₁ - C₆) - アルキル、或いはアリール基である } 。

【請求項2】

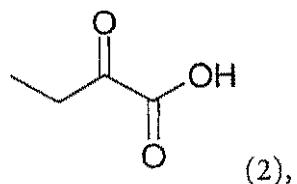
式 (1a) の化合物の製造のための、請求項 1 に記載の方法であって、

【化13】

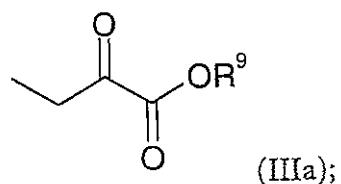


a a) 式 (2) の化合物を

【化14】

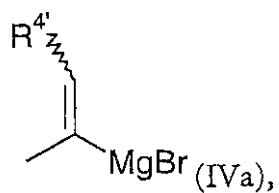
式 R^9OH のキラル二級アルコールの存在下で反応させて、式 (IIIa) のエステルを得

【化15】



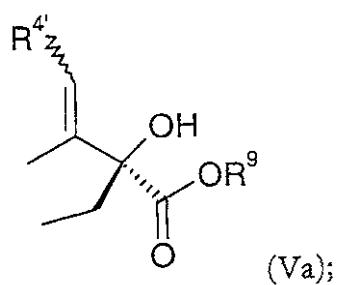
b b) 式 (IIIa) のエステルを、式 (IVa) の化合物と更に反応させて

【化16】



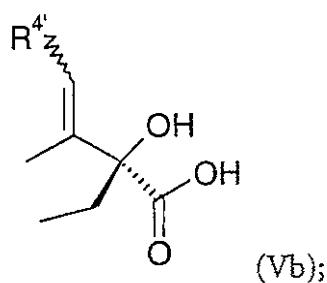
式(Va)の化合物を得

【化17】



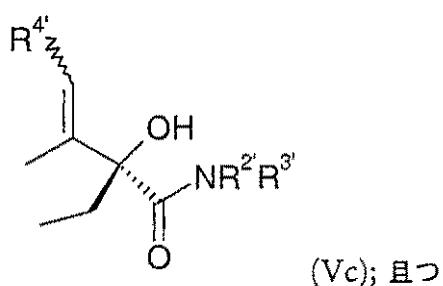
c c) 式(Va)の化合物からのエステル開裂を、アルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物の存在下で、任意に過酸化水素の存在下で実施し、式(Vb)の化合物を得

【化18】



d d) 式(Vb)の化合物を、式HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>のアミンの添加の前に、三級アミン及び塩化チオニルの存在下で更に反応させて、式(Vc)の化合物を得

【化19】



更なる反応を、請求項1に記載の反応段階d)~j)に従って実施し、式(1a)の化合物を得る、前記方法

{式中、

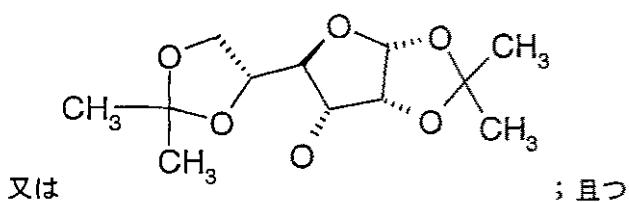
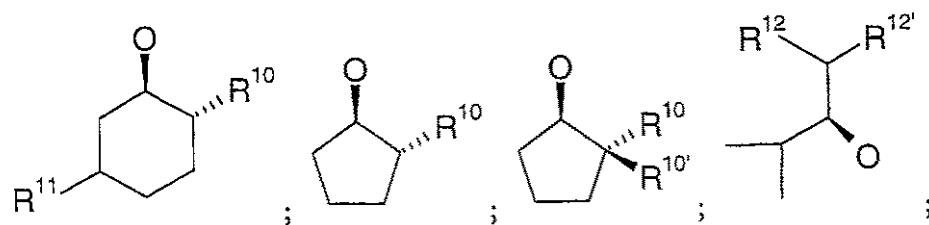
R^{2'}は、請求項1に記載のR²の意味を有し；

R^{3'}は、請求項1に記載のR³の意味を有し；

R^{4'}は、請求項1に記載のR⁴の意味を有し；

-OR⁹は、

【化20】



を表し；且つ

R¹⁰及びR^{10'}は、独立に、アリール基、又は(C₃~C₁₂)アルキル基を表し、これは非置換であるか又はフェニルにより置換される；

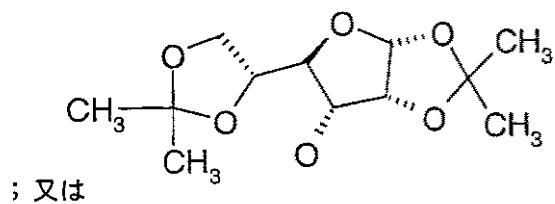
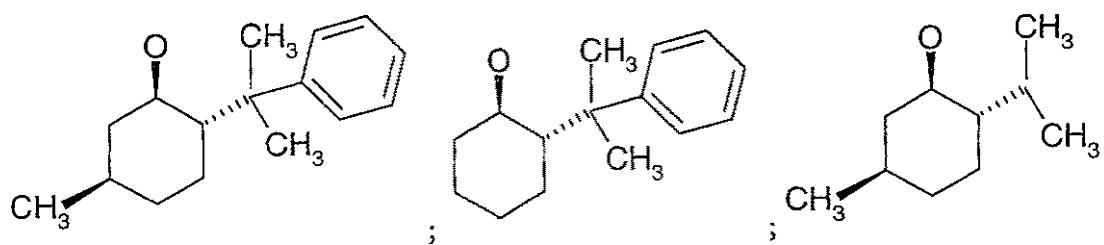
R¹¹は、水素又は(C₁~C₆)アルキルであり；且つ

R¹²及びR^{12'}は、独立に、アリール基を表す}。

【請求項3】

-OR⁹が

【化 2 1】

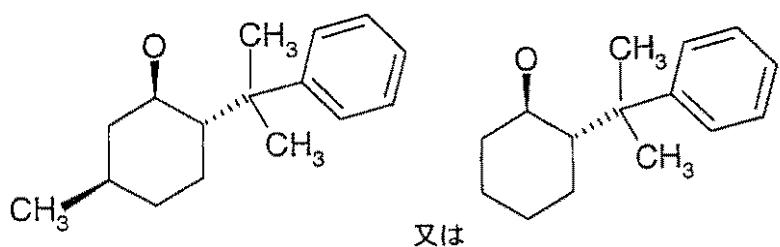


を表す、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

- OR⁹が

【化 2 2】

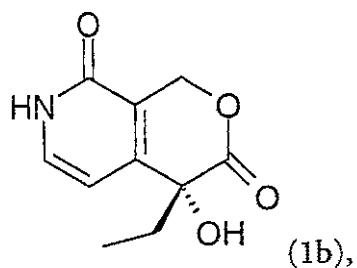


を表す、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

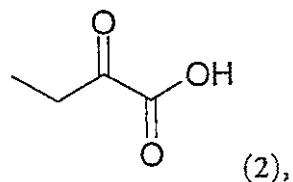
式(1b)の化合物の製造のための、請求項 1 に記載の方法であつて

【化23】

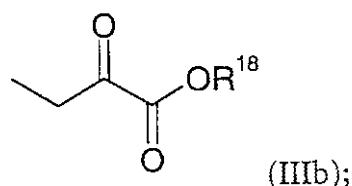


a a a) 式 (2) の化合物を

【化24】

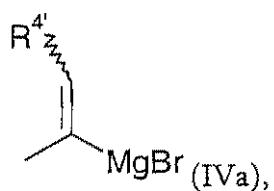
式 R¹⁸O H のキラル二級アルコールの存在下で反応させて、式 (III I b) のエステルを得

【化25】



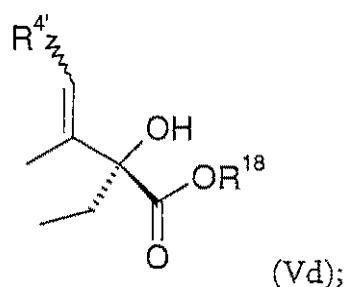
b b b) 式 (III I b) のエステルを、請求項 2 に記載の式 (IV a) の化合物と更に反応させて

【化26】



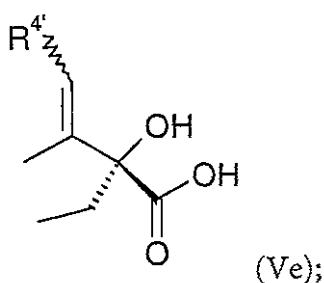
式(Vd)の化合物を得

【化27】

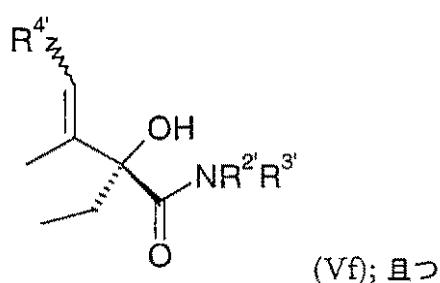


c c c) 式(Vd)の化合物からのエステル開裂を、アルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物の存在下で、任意に過酸化水素の存在下で実施し、式(Ve)の化合物を得

【化28】

d d d) 式(Ve)の化合物を、請求項2に記載の式 $\text{HN R}^2' \text{R}^3'$ のアミンの添加の前に、三級アミン及び塩化チオニルの存在下で更に反応させて、式(Vf)の化合物を得

【化 29】



更なる反応を、上記の反応段階 d) ~ j) に従って実施し、式 (1 b) の化合物を得る
、前記方法

{ 式中、

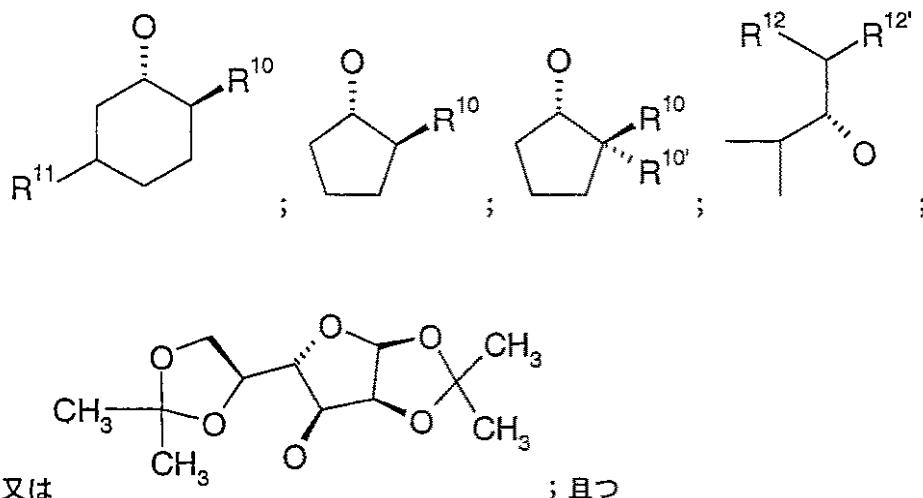
$R^{2'}$ は、請求項 2 に記載の意味を有し；

$R^{3'}$ は、請求項 2 に記載の意味を有し；

$R^{4'}$ は、請求項 2 に記載の意味を有し；

- OR¹⁸ は、

【化 30】



を表し； 且つ

R^{10} 及び $R^{10'}$ は、独立に、アリール基、又は ($C_3 - C_{12}$) アルキル基を表し、これは
非置換であるか又はフェニルにより置換される；

R^{11} は、水素又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり； 且つ

R^{12} 及び $R^{12'}$ は、独立に、アリール基を表す}。

【請求項 6】

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、エチルであり； 且つ

R^4 、 R^7 及び R^8 は、メチルである、

請求項 1 に記載の方法。

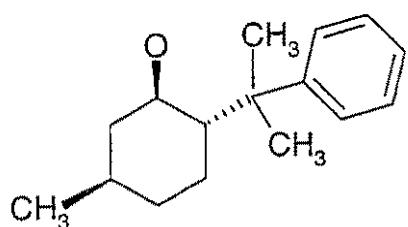
【請求項 7】

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は、エチルであり；

$R^{4'}$ は、メチルであり；且つ

- O R^9 は、

【化 3 1】

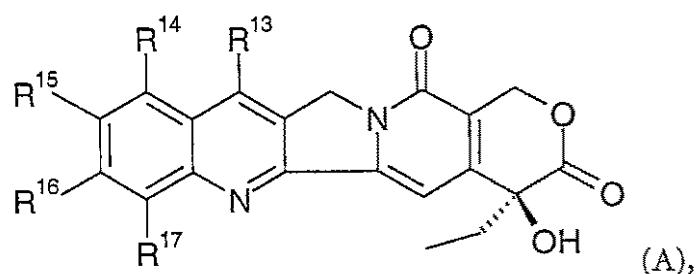


である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

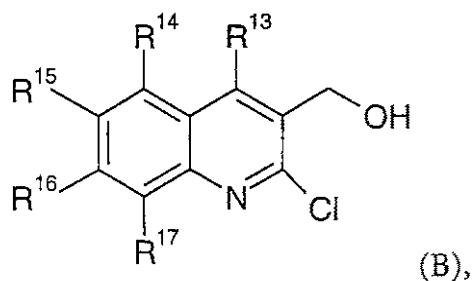
式(1a)の化合物を、以下の段階により式(A)の化合物に変換する、請求項 2 に記載の方法：

【化 3 2】



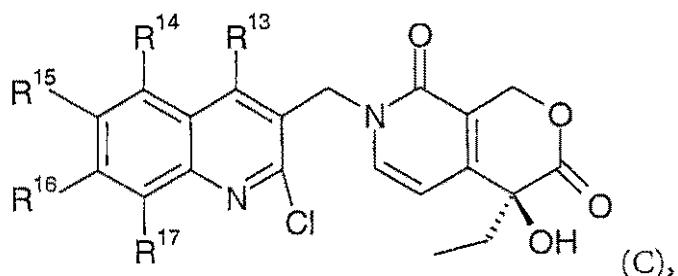
a) 式(1a)の化合物を、式(B)の化合物と、

【化33】



ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩（DIA'D）、エチルジフェニルホスフィン（EtPh₂）及びジメチルアセトアミド（DMA）の存在下で更に反応させて、式（C）の化合物を得ること

【化34】



及び

b) 式（C）の化合物を、酢酸パラジウム（II）（Pd(OAc)₂）、酢酸カリウム（KOAc）、トリフェニルホスフィン（Ph₃P）、テトラブチルアンモニウム臭化物（Bu₄NBr）及びアセトニトリル（MeCN）の存在下で更に反応させて、対応する式（A）の化合物を得ること

{式中、

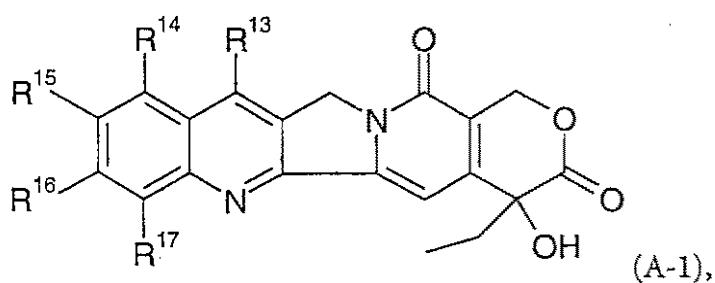
R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷は、独立に、水素；ハロゲン；シアノ；（C₁-C₆）アルキル；-O-（C₁-C₆）アルキル；-S-（C₁-C₆）アルキル；ヒドロキシル；アミノ；モノ（C₁-C₆）アルキルアミノ；ジ（C₁-C₆）アルキルアミノ；ニトロ；トリフルオロメチルから選択され；且つ

R¹³及びR¹⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、6員不飽和環状炭化水素を形成することもでき、ここで、1又は2個の炭素原子は、窒素により任意に置換され、そして窒素は非置換であるか、又は（C₁-C₆）アルキルにより一回置換される}。

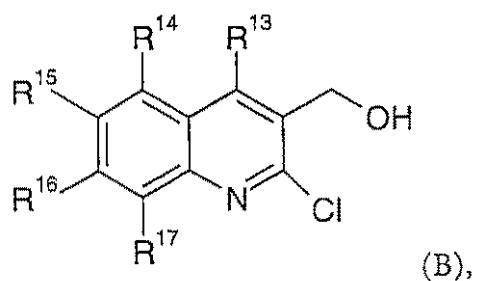
【請求項9】

式（1）の化合物を、以下の段階により式（A-1）の化合物に変換する、請求項1に記載の方法：

【化35】

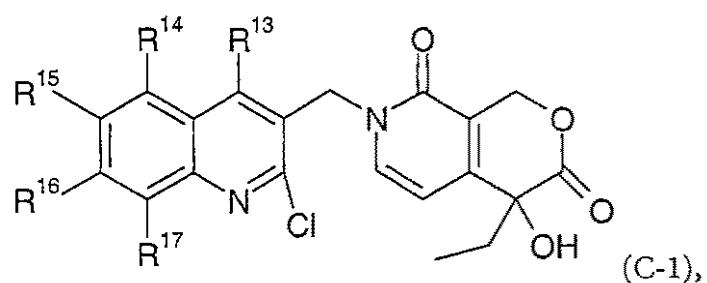


a) 式 (1) の化合物を、請求項 8 に記載の式 (B) の化合物と、
【化36】



ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩 (D I A D) 、エチルジフェニルホスフィン (Et P P h₂) 及びジメチルアセトアミド (D M A) の存在下で更に反応させて、式 (C - 1) の化合物を得ること

【化37】



及び

b) 式(C-1)の化合物を、酢酸パラジウム(II)(Pd(OAc)₂)、酢酸カリウム(KOAc)、トリフェニルホスフィン(Ph₃P)、テトラブチルアンモニウム臭化物(Bu₄NBr)及びアセトニトリル(MeCN)の存在下で更に反応させて、対応する式(A-1)の化合物を得ること

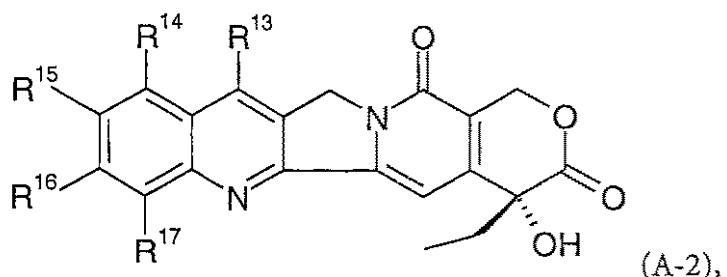
{式中、

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷は、請求項8で与えた意味を有する}。

【請求項10】

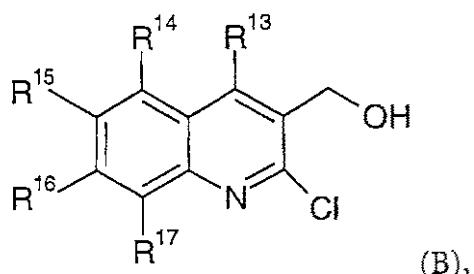
式(1b)の化合物を、以下の段階により式(A-2)の化合物に変換する、請求項5に記載の方法:

【化38】



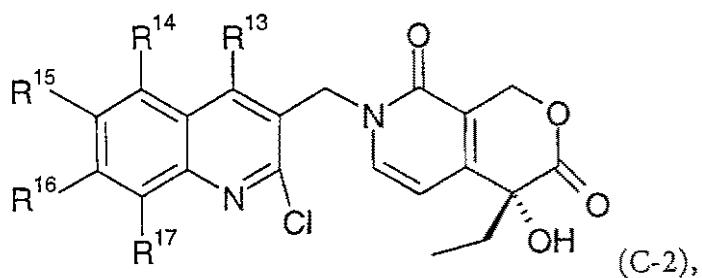
a) 式(1b)の化合物を、請求項8に記載の式(B)の化合物と、

【化39】



ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩(DIAD)、エチルジフェニルホスフィン(EtPPh₂)及びジメチルアセトアミド(DMA)の存在下で更に反応させて、式(C-2)の化合物を得ること

【化40】



及び

b) 式(C-2)の化合物を、酢酸パラジウム(II)(Pd(OAc)₂)、酢酸カリウム(KOAc)、トリフェニルホスフィン(PPh₃P)、テトラブチルアンモニウム臭化物(Bu₄NBr)及びアセトニトリル(MeCN)の存在下で更に反応させて、対応する式(A-2)の化合物を得ること

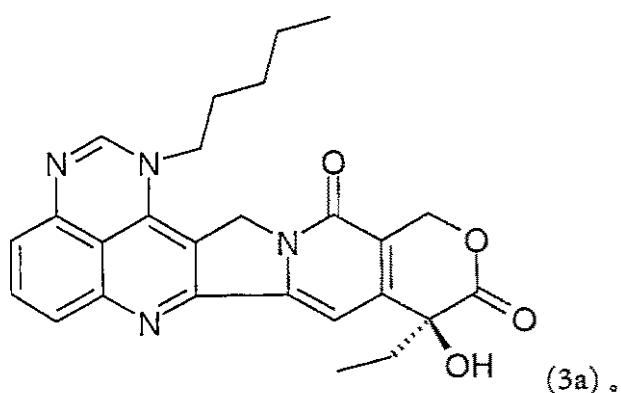
{式中、

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷は、請求項8で与えた意味を有する}。

【請求項11】

式(1a)の化合物を、式(3a)の化合物に変換する、請求項8に記載の方法

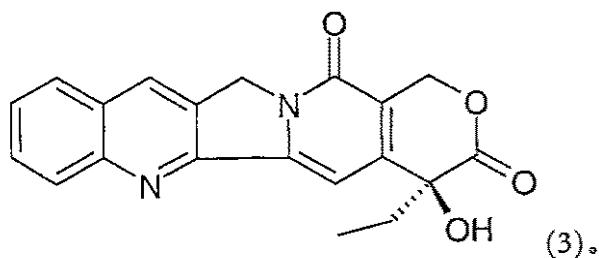
【化41】



【請求項12】

式(1a)の化合物を、式(3)の化合物に変換する、請求項8に記載の方法

【化42】



【請求項13】

請求項8に記載の式(A)の化合物の製造における、請求項2に記載の方法の使用。

【請求項14】

請求項9に記載の式(A-1)の化合物の製造における、請求項1に記載の方法の使用。

【請求項15】

請求項10に記載の式(A-2)の化合物の製造における、請求項5に記載の方法の使用。

【請求項16】

請求項12に記載の式(3)の化合物の製造における、請求項2に記載の方法の使用。

【請求項17】

請求項11に記載の式(3a)の化合物の製造における、請求項2に記載の方法の使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0005

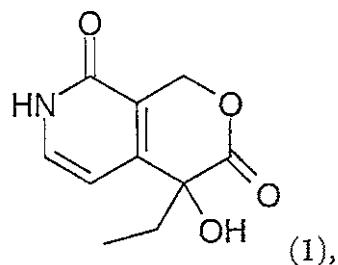
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0005】

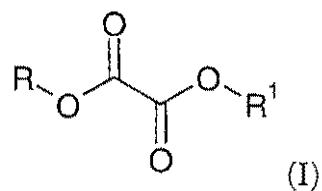
具体的には、本発明は、式(1)の化合物を製造するための方法あって、

【化2】



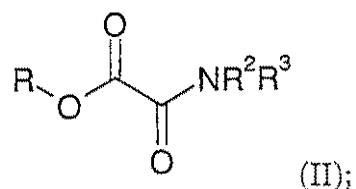
a) 式(I)の化合物を

【化3】



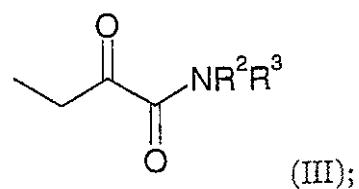
式 HNR^2R^3 のアミンの存在下で反応させて、式 (II) の化合物を得

【化4】



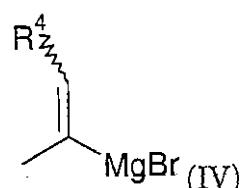
b) 式 (II) の化合物を、エチル塩基の存在下で更に反応させて、式 (III) の化合物を得、

【化5】



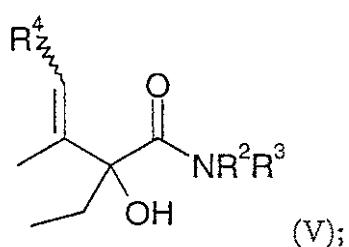
c) 式 (III) の化合物を、式 (IV) の化合物と更に反応させて

【化6】



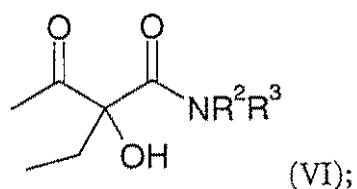
式 (V) の化合物を得

【化7】



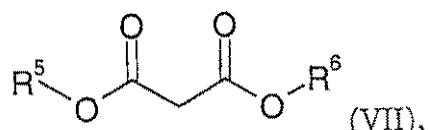
d) 式 (V) の化合物を、オゾンの存在下で更に反応させて、式 (V I) の化合物を得

【化8】



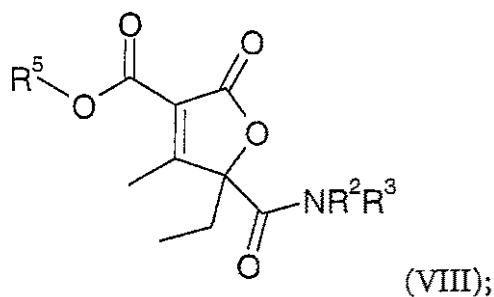
e) 式 (V I) の化合物を、化合物 (V I I) の化合物

【化9】



及び塩基の存在下で更に反応させて、式 (V I I I) の化合物を得

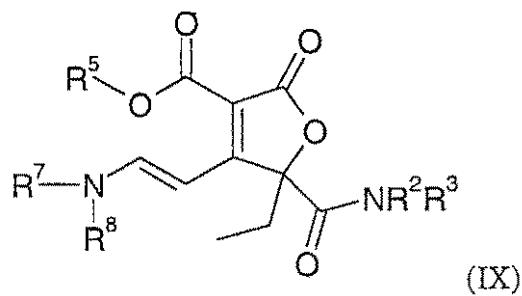
【化10】



(VIII);

f) 式 (V I I I) の化合物を、ジ (C₁ - C₆) - アルキルホルムアミド ジ (C₁ - C₆) - アルキルアセタール又は式 (R⁷R⁸N)₃ - C H の化合物の存在下で更に反応させて、式 (I X) の化合物を得

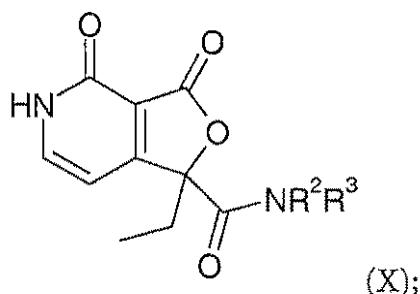
【化11】



(IX)

g) 式 (I X) の化合物を、酢酸アンモニウムの存在下で更に反応させて、式 (X) の化合物を得

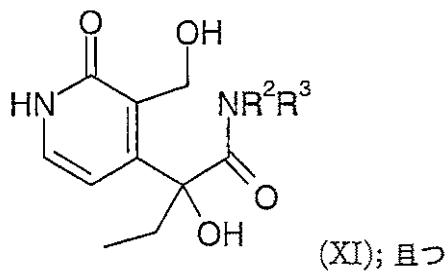
【化12】



(X);

h) 式 (X) の化合物を、水素化ホウ素アルカリ金属及び希土類金属塩の存在下で更に反応させて、式 (X I) の化合物を得

【化13】



j) 式(XI)の化合物を、濃鉱酸の存在下で更に反応させて、式(1)の化合物を得る、前記方法を提供する；

{式中、

R 、 R^1 、 R^7 及び R^8 は、互いに独立に、($C_1 - C_6$) - アルキルであり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に、($C_1 - C_6$) - アルキル及び($C_3 - C_7$) - シクロアルキルを表し；且つ

R^5 及び R^6 は、両方とも同一であるか又は異なる($C_1 - C_6$) - アルキル、或いはアリール基である}。

【誤訛訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

本発明の更に別の好ましい実施態様は、上記の方法であり、ここで、反応段階j)は、0 ~ 40 の温度において、ジメトキシエタン中で、濃塩酸の存在下において実施する。

【誤訛訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

最後の反応段階j)は、結晶化反応であり、式(I)の - ヒドロキシラクトンが生じる。この反応は、好ましくは、室温で、エーテル溶媒中、好ましくはジメトキシエタン、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン中の濃鉱酸の存在下において実施する。本発明によると、ジメトキシエタン中の濃塩酸の使用が、特に好ましい。この反応の副生成物は、結晶化反応の間に NR^2R^3 基開裂から生じる各ハロゲン化アンモニウムであり、特に塩化ジエチルアンモニウムである。このような副生成物は、メタノールを用いたトリチュレーションにより除去することができ、任意のクロマトグラフィー精製をせずに、式(1)（「DEフラグメント」）の精製ラセミ化合物が得られる。反応段階j)は、-20 ~ 80 、好ましくは0 ~ 40 の温度で起こる。

【誤訛訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0102

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0102】

実施例10

4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 , 8 - ジオン (16) の合成

11 . 2 mL のジメトキシエタン中の実施例9で得られた 560 . 0 mg の化合物 (15) の懸濁液 (1 . 983 mmol) に、 0 度で、 1 . 68 mL の濃塩酸水溶液 (36 . 5 %) (19 . 83 mmol 、 10 . 0 当量) を液滴により添加した。 15 分後に氷浴を取り除き、三相混合物を激しく攪拌した。 4 時間後に、混合物をロータリーエバポレーター中で蒸発乾固した (27 、 5 mbar 、その後 1 mbar)。粗生成物を、淡黄色の半固体として得た (805 . 4 mg 、 194 重量 %)。 333 . 3 mg の粗生成物を、室温で 18 時間、 0 . 7 mL のメタノールを用いてトリチュレーションすることにより精製し、白色の結晶として表題の化合物を得た (168 . 7 mg 、 0 . 425 mmol 、 98 重量 %)。

M p : 227 (分解)。

【誤訛訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0121

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0121】

実施例21

(S) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 , 8 - ジオン (27) の合成

実施例10に記載の手順に従い、 9 . 2 mL のジメトキシエタン中の実施例20で得られた 461 . 0 mg の化合物 (26) (1 . 633 mmol) を、 1 . 38 mL の濃塩酸水溶液 (36 . 5 % 、 16 . 33 mmol 、 10 . 0 当量) で処理し、 淡黄色の固体として粗生成物を得た (722 . 8 mg 、 212 重量 %)、これを、一晩室温で 2 . 2 mL のメタノールと共に攪拌した。この混合物をろ過し、表題の化合物を、更に 2 . 2 mL のメタノールで洗い、白色の結晶として精製した生成物を得た (117 . 4 mg 、 34 重量 % 、 e r = 95 . 0 : 5 . 0 キラルHPLC により)。

m p : 226 (分解) ;

[]_D²⁰ (c = 0 . 168 g / dL 、 MeOH) = +102 . 6 (e r = 98 . 1 : 1 . 9 を有する試料に関して)。

他の分析データは、実施例10のラセミ形態に従う。