

【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 29 年 10 月 5 日 (2017.10.5)

【公表番号】特表 2016-513709 (P2016-513709A)

【公表日】平成 28 年 5 月 16 日 (2016.5.16)

【年通号数】公開・登録公報 2016-029

【出願番号】特願 2016-502520 (P2016-502520)

【国際特許分類】

C 07 C 227/20 (2006.01)

C 07 C 229/42 (2006.01)

C 12 P 13/02 (2006.01)

C 12 P 7/66 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

C 07 B 53/00 (2006.01)

【F I】

C 07 C 227/20

C 07 C 229/42

C 12 P 13/02

C 12 P 7/66 Z

C 07 B 61/00 3 0 0

C 07 B 53/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 8 月 23 日 (2017.8.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

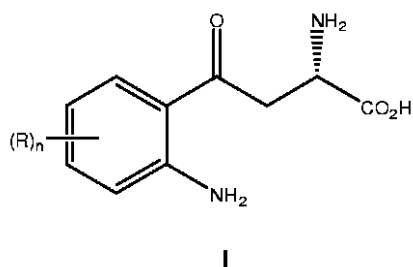
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(式中、各 R は独立して水素、ハロゲン、アルキル及び置換アルキルからなる群から選択され、

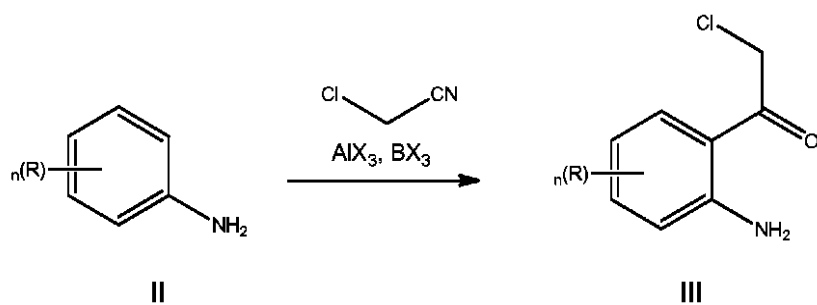
n = 0 ~ 4 である)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形体、水和物、溶媒和物、互変異性体若しくは立体異性体を調製する方法であって、

a) 式 I のアシル化アニリン化合物を得るために、三八ロゲン化アルミニウム及び三八ロゲン化ホウ素の存在下でクロロアセトニトリルを用いて式 I のアニリン化合物をア

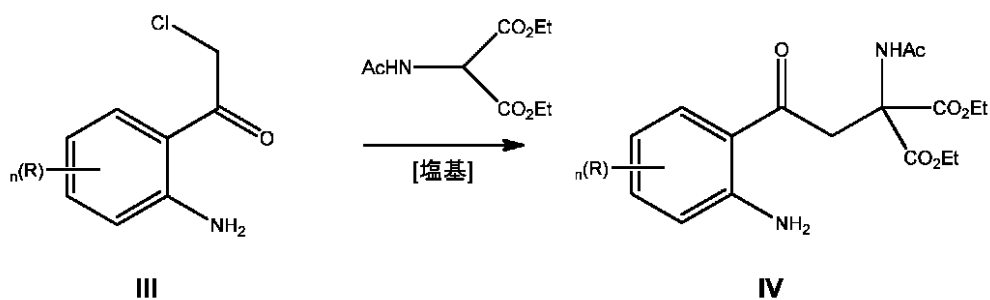
シル化すること

【化 2】



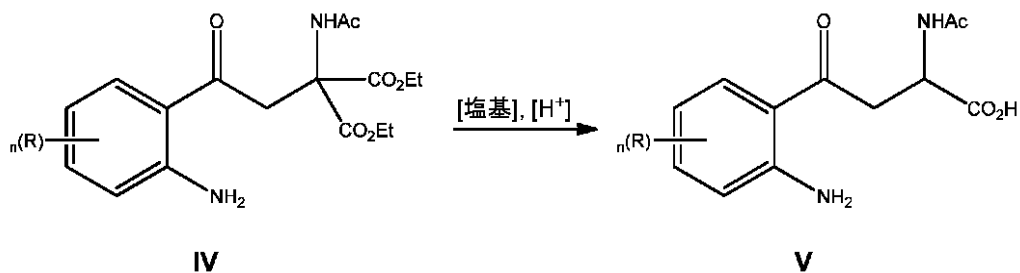
；
b) 式 I V のジエチルエステル化合物を得るために、アセトアミドジエチルマロナートを用いて式 I I I のアシル化アニリン化合物をアルキル化すること

【化 3】



；
c) 式 V のアシル化キヌレニン化合物を得るために、式 I V のジエチルエステル化合物からカルボキシル基を除去すること

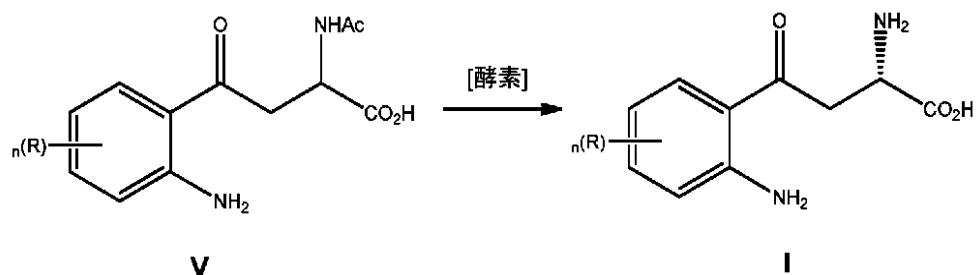
【化 4】



；及び

d) 式 I の化合物を得るために、酵素を用いて式 V のアシル化キヌレニン化合物を分解すること

【化 5】



を含む上記方法。

【請求項 2】

酵素がアスペルギルス・メリウス (*aspergillus melleus*) 由来のアシラーゼ I である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

少なくとも 10 g の式 I の化合物が生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

アシル化するステップ a) が、クロロアセトニトリルを 0 ~ 10 の第 1 の温度にてアニリン化合物 II、三ハロゲン化ホウ素、及び三ハロゲン化アルミニウムのトルエン溶液に添加すること続き、55 ~ 60 の第 2 の温度に加熱することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

アルキル化するステップ b) がアルカリ金属塩の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

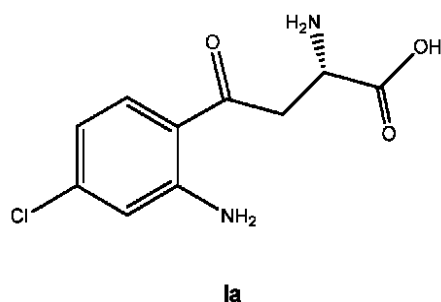
【請求項 6】

アルカリ金属塩がヨウ化ナトリウムである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

式 I a

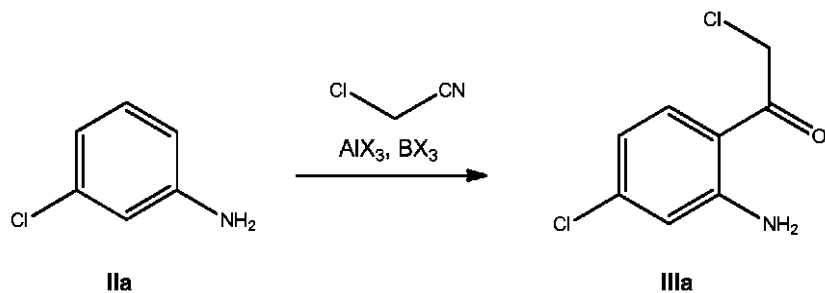
【化 6】



の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形体、水和物、溶媒和物、互変異性体若しくは立体異性体を調製する方法であって、

a) 1 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 2 - クロロ - エタノン (III a) を得るために、三ハロゲン化アルミニウム及び三ハロゲン化ホウ素の存在下でクロロアセトニトリルを用いて 3 - クロロアニリン (II a) をアシル化すること

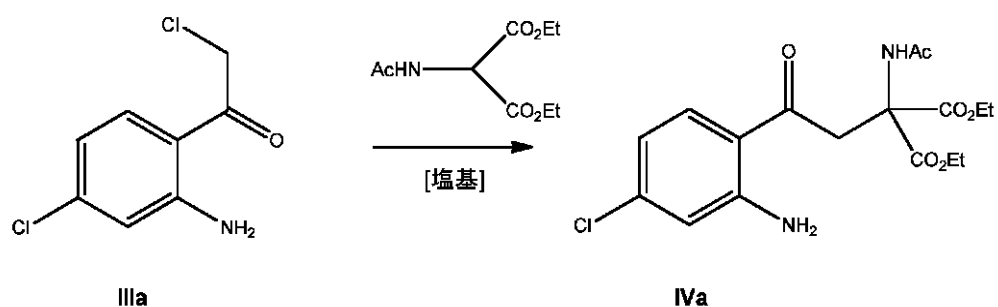
【化 7】



;

b) 2 - アセチルアミノ - 2 - [2 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - マロン酸ジエチルエステル (I V a) を得るために、アセトアミドジエチルマロナートを用いて 1 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 2 - クロロ - エタノン (I I I a) をアルキル化すること

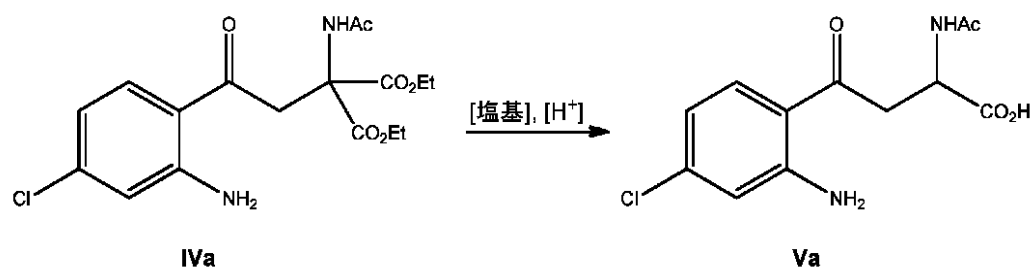
【化 8】



;

c) 2 - アセチルアミノ - 4 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸 (V a) を得るために、2 - アセチルアミノ - 2 - [2 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - マロン酸ジエチルエステル (I V a) からカルボキシル基を除去すること

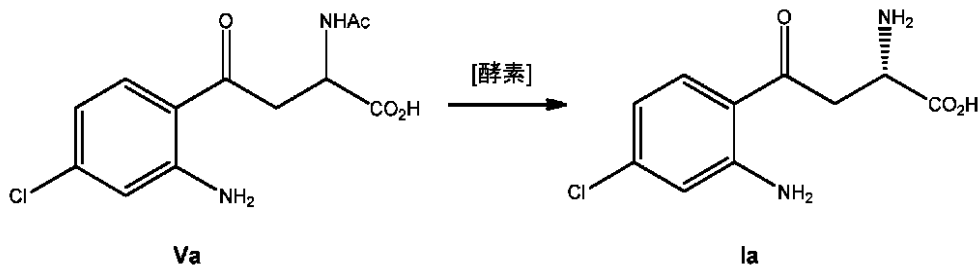
【化 9】



; 及び

d) 酵素を用いて 2 - アセチルアミノ - 4 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - 酪酸 (V a) を式 I a の化合物に分解すること

【化 10】



を含む上記方法。

【請求項 8】

酵素がアスペルギルス・メリウス (*aspergillus melleus*) 由来のアシラーゼ I である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

少なくとも 10 g の式 Ia の化合物が生成される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

少なくとも 100 g の式 Ia の化合物が生成される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

少なくとも 500 g の式 Ia の化合物が生成される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

アシル化するステップが、クロロアセトニトリルを 0 ~ 10 の第 1 の温度にて 3 - クロロアニリン、三八ロゲン化ホウ素、及び三八ロゲン化アルミニウムのトルエン溶液に添加すること続き、55 ~ 60 の第 2 の温度に加熱することを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

アルキル化するステップがアルカリ金属塩の存在下で実施される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

アルカリ金属塩がヨウ化ナトリウムである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

2 - アセチルアミノ - 2 - [2 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 2 - オキシ - エチル] - マロン酸ジエチルエステル (I V a) .

【請求項 16】

2 - アセチルアミノ - 4 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキシ - 酪酸 (V a) .