

【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19年7月12日(2007.7.12)

【公開番号】特開2001-31631(P2001-31631A)

【公開日】平成13年2月6日(2001.2.6)

【出願番号】特願2000-171482(P2000-171482)

【国際特許分類】

C 07 C 209/16	(2006.01)
B 01 J 31/12	(2006.01)
C 07 C 209/52	(2006.01)
C 07 C 211/25	(2006.01)
C 07 C 211/36	(2006.01)
C 07 C 211/40	(2006.01)
C 07 C 213/04	(2006.01)
C 07 C 215/20	(2006.01)
C 07 C 231/12	(2006.01)
C 07 C 233/03	(2006.01)
C 07 C 233/41	(2006.01)
C 07 C 309/66	(2006.01)
C 07 B 61/00	(2006.01)

【F I】

C 07 C 209/16	
B 01 J 31/12	X
C 07 C 209/52	
C 07 C 211/25	
C 07 C 211/36	
C 07 C 211/40	
C 07 C 213/04	
C 07 C 215/20	
C 07 C 231/12	
C 07 C 233/03	
C 07 C 233/41	
C 07 C 309/66	
C 07 B 61/00	3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月25日(2007.5.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

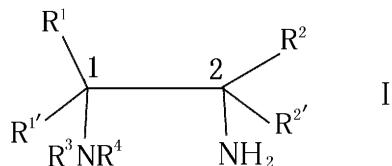
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I) :

【化1】



(式中、

R^1 、 R^1' 、 R^2 及び R^2' は、互いに独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-低級アルキル、シクロアルキル-低級アルケニル、シクロアルキル-低級アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-低級アルキル、ヘテロシクリル-低級アルケニル、ヘテロシクリル-低級アルキニル、アリール、又はアリール-低級アルキル、アリール-低級アルケニル、アリール-低級アルキニルであるか、あるいは

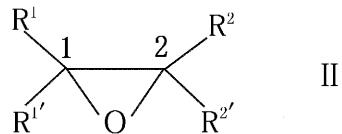
R^1 及び R^2 、 R^1' 及び R^2' 、 R^1 及び R^2 又は R^1' 及び R^2' は、それらが結合する炭素原子2個と一緒にになって、炭素環式若しくは複素環式環系であるか、あるいは

R^1 及び R^1' 又は R^2 及び R^2' は、それらが結合する炭素原子1個と一緒にになって、炭素環式若しくは複素環式環系であるが、ただし、 R^1 、 R^1' 、 R^2 及び R^2' の少なくとも1個はHではなく、そして

R^3 及び R^4 は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^3 及び R^4 の両方はHではない)の1,2-ジアミノ化合物又はその薬剤学的に許容し得る付加塩の調製方法であり、

a) 式(II) :

【化2】

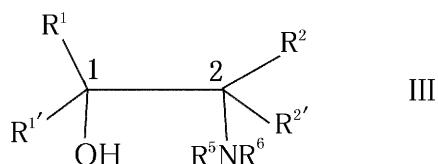


(式中、

R^1 、 R^1' 、 R^2 及び R^2' は、上記と同義である)の1,2-エポキシドを、式： $R^5NH R^6$ (式中、 R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^5 及び R^6 の両方はHではない)のアミンと処理し、

式(III) :

【化3】

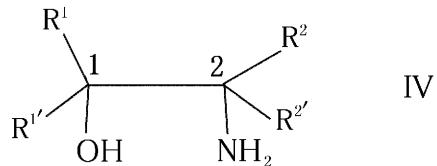


(式中、

R^1 、 R^1' 、 R^2 、 R^2' 、 R^5 及び R^6 は上記と同義である)の2-アミノアルコールを形成する工程、

b) 式(III)の2-アミノアルコールを、式(IV) :

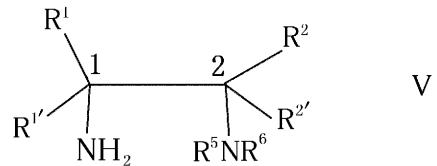
【化4】



(式中、
R¹、R^{1'}、R²及びR^{2'}は、上記と同義である)の2-アミノアルコールに変換する工程、

c) 式(IV)のこの2-アミノアルコールを、式(V)：

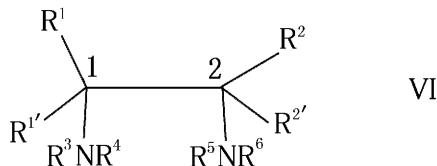
【化5】



(式中、
R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R⁵及びR⁶は、上記と同義である)の1,2-ジアミノ化合物に転換する工程、

d) 位置1の遊離アミノ官能基をアシル化して、式(VI)：

【化6】



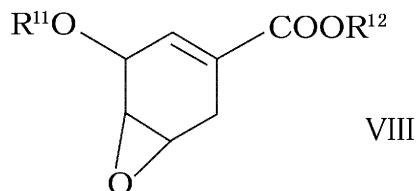
(式中、
R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は上記と同義である)のアシル化1,2-ジアミノ化合物を形成する工程、及び最後に

e) 位置2のアミノ基を解放し、必要ならば、

得られた式(I)の1,2-ジアミノ化合物を薬剤学的に許容し得る付加塩に更に転換する工程、を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 式(VIII)：

【化7】

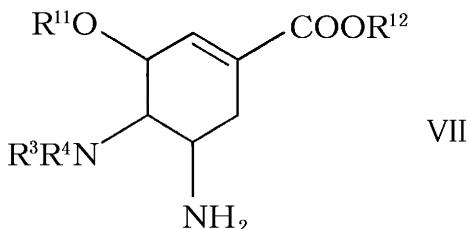


(式中、

R¹¹は、場合により置換されているアルキル基であり、そして

R¹²は、アルキル基である)のシクロヘキセンオキシドから、式(VII)：

【化8】



(式中、

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、上記と同義であり、そして

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の両方はHではない)の4,5-ジアミノ-シキミ酸誘導体又はその薬理学的に許容し得る付加塩を調製する方法を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】 式(I)の1,2-ジアミノ化合物又は式(VII)の4,5-ジアミノ-シキミ酸誘導体が、(3R,4R,5S)-5-アミノ-4-アセチルアミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-シクロヘキサ-1-エン-カルボン酸エチルエステル又は(3R,4R,5S)-5-アミノ-4-アセチルアミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-シクロヘキサ-1-エン-カルボン酸エチルエステルホスファート(1:1)であるか、あるいは式(II)の1,2-エポキシド又は式(VIII)のシクロヘキセンオキシドが、(1S,5R,6R)-5-(1-エチル-プロポキシ)-7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エン-3-カルボン酸エチルエステルである、請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】 工程a)に適用される、式: R⁵NHR⁶のアミンのR⁵及びR⁶が、互いに独立して、炭素数2~6の直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、場合により置換されているベンジル、トリ-置換シリルメチル又はヘテロシリルメチルである、請求項1~3記載の方法。

【請求項5】 式: R⁵NHR⁶のアミンが、アリルアミン、ジアリルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン又はトリメチルシリルアミンである、請求項4記載の方法。

【請求項6】 式: R⁵NHR⁶のアミンが、アリルアミンである、請求項4又は5記載の方法。

【請求項7】 工程a)の反応が、触媒の存在下で実施される、請求項1~6記載の方法。

【請求項8】 触媒が、金属触媒又はマグネシウムハロゲン化物である、請求項7記載の方法。

【請求項9】 触媒が、臭化マグネシウムジエチルエテラートである、請求項7又は8記載の方法。

【請求項10】 工程b)の変換が、

R⁵及びR⁶が、互いに独立して、炭素数2~6の直鎖又は分岐鎖アルケニルである場合、金属触媒の存在下で実施する異性化/加水分解であるか、

R⁵及びR⁶が、互いに独立して、場合により置換されているベンジル若しくはヘテロシリルメチルである場合、金属触媒の存在下で水素により実施する水添分解であるか、又は

R⁵及びR⁶が、互いに独立して、トリ-置換シリルメチルである場合、酸化開裂である、請求項1~9記載の方法。

【請求項11】 工程b)の反応が、金属触媒の存在下で実施される異性化/加水分解である、請求項10記載の方法。

【請求項12】 Pd/C触媒を使用する、請求項11記載の方法。

【請求項13】 第一級アミンを更に加える、請求項11又は12記載の方法。

【請求項14】 第一級アミンが、エタノールアミンである、請求項13記載の方法

【請求項 15】 工程 c) が、
 (c 1) アミノ基置換基を、工程 b) で得られる式 (IV) の 2 - アミノアルコールに導入する工程、

(c 2) ヒドロキシ基を離脱基に転換する工程、及び

(c 3) アミノ基の置換基を開裂し、式 : R^5NR^6 (式中、 R^5 及び R^6 は上記と同義である) のアミンを使用して、反応生成物を式 (V) の 1 , 2 - ジアミノ化合物に転換する工程を含む、請求項 1 ~ 14 記載の方法。

【請求項 16】 工程 c 1) での置換されているアミノ基が、式 (IV) の 2 - アミノアルコールと化合物を含有するカルボニル基を反応させて形成させるシップ塩基であるか、又は式 (IV) の 2 - アミノアルコールとアシリル化剤を反応させて形成させるアシリル基である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】 シップ塩基が、ベンズアルデヒドにより形成される、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】 工程 c 2) が、ヒドロキシ基をスルホン酸エステルに転換することを含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 19】 工程 c 2) が、ヒドロキシ基をメタンスルホン酸エステルに転換することを含む、請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】 工程 c 3) で用いられる式 : R^5NR^6 のアミンが、アリルアミン、ジアリルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン又はトリメチルシリルアミンである、請求項 15 記載の方法。

【請求項 21】 式 : R^5NR^6 のアミンが、アリルアミンである、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】 工程 d) が、位置 1 の遊離アミノ官能基の アセチル化を含む、請求項 1 ~ 21 記載の方法。

【請求項 23】 工程 e) の変換が、

R^5 及び R^6 が、互いに独立して、炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖アルケニルである場合、金属触媒の存在下で実施する異性化 / 加水分解であるか、

R^5 及び R^6 が、互いに独立して、場合により置換されているベンジル若しくはヘテロシリルメチルである場合、金属触媒の存在下で水素により実施する水添分解であるか、又は

R^5 及び R^6 が、互いに独立して、トリ - 置換シリルメチルである場合、酸化開裂である、請求項 1 ~ 22 記載の方法。

【請求項 24】 工程 e) の反応が、金属触媒の存在下で実施する異性化 / 加水分解である、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】 金属触媒が、Pd / C 触媒である、請求項 24 記載の方法。

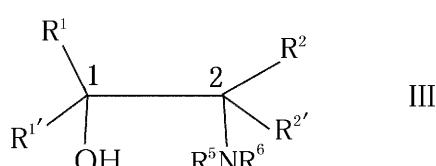
【請求項 26】 第一級アミンを更に加える、請求項 24 又は 25 記載の方法。

【請求項 27】 第一級アミンが、エタノールアミンである、請求項 26 記載の方法

。

【請求項 28】 式 (III) :

【化 9】



(式中、

R^1 、 R^1' 、 R^2 及び R^2' は、互いに独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニ

ル、シクロアルキル、シクロアルキル - 低級アルキル、シクロアルキル - 低級アルケニル、シクロアルキル - 低級アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - 低級アルキル、ヘテロシクリル - 低級アルケニル、ヘテロシクリル - 低級アルキニル、アリール、又はアリール - 低級アルキル、アリール - 低級アルケニル、アリール - 低級アルキニルであるか、あるいは

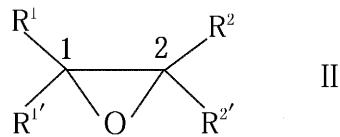
R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子 2 個と一緒にになって、炭素環式若しくは複素環式環系であるか、あるいは

R^1 及び R^1 又は R^2 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子 1 個と一緒にになって、炭素環式若しくは複素環式環系であるが、ただし、 R^1 、 R^1 、 R^2 及び R^2 の少なくとも 1 個は H ではなく、そして

R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H 又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^5 及び R^6 の両方は H ではない) の 1, 2 - アミノアルコールの調製方法であって、

式 (II) :

【化 10】



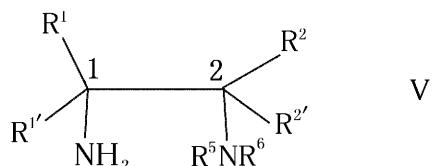
(式中、

R^1 、 R^1 、 R^2 及び R^2 は上記と同義である) の 1, 2 - エポキシドと式 : R^5NH R^6 (式中、 R^5 及び R^6 は、上記と同義である) のアミンを、マグネシウムハロゲン化物触媒の存在下で処理することを特徴とする方法。

【請求項 29】 式 : R^5NH R^6 のアミンが、アリルアミン、ジアリルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン又はトリメチルシリルアミンであり、マグネシウムハロゲン化物触媒が、臭化マグネシウムジエチルエテラートである、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】 式 (V) :

【化 11】



(式中、

R^1 、 R^1 、 R^2 及び R^2 は、互いに独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル - 低級アルキル、シクロアルキル - 低級アルケニル、シクロアルキル - 低級アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - 低級アルキル、ヘテロシクリル - 低級アルケニル、ヘテロシクリル - 低級アルキニル、アリール、又はアリール - 低級アルキル、アリール - 低級アルケニル、アリール - 低級アルキニルであるか、あるいは

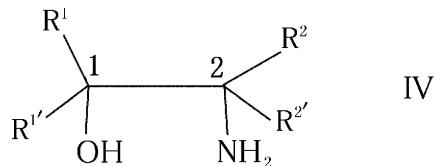
R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子 2 個と一緒にになって、炭素環式若しくは複素環式環系であるか、あるいは

R^1 及び R^1 又は R^2 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子 1 個と一緒にになって、炭素環式若しくは複素環式環系であり、そして

R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H 又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^5 及び R^6 の両方は H ではない) の 1, 2 - ジアミノ化合物の調製方法であり、

(c 1) アミノ基置換基を、式 (IV) :

【化12】



(式中、

(R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^5 及び R^6 は、上記と同義である)の2-アミノアルコールに導入する工程、

(c2)ヒドロキシ基を離脱基に転換する工程、及び

(c3)アミノ基の置換基を開裂し、式： R^5NHR^6 (式中、 R^5 及び R^6 は上記と同義である)のアミンを使用して、反応生成物を式(V)の1,2-ジアミノ化合物に転換する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項31】工程c1)での置換されているアミノ基が、式(IV)の2-アミノアルコールと、化合物を含有するカルボニル基を反応させて形成させるシップ塩基であるか、又は式(IV)の2-アミノアルコールと、アシリル化剤を反応させて形成させるアシリル基である、請求項30記載の方法。

【請求項32】シップ塩基が、ベンズアルデヒドにより形成される、請求項29又は30記載の方法。

【請求項33】工程c2)が、ヒドロキシ基をスルホン酸エステルに転換することを含む、請求項30記載の方法。

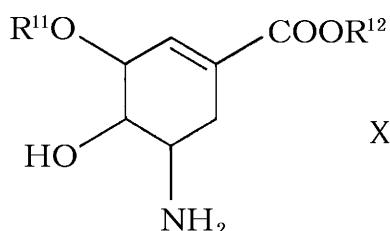
【請求項34】工程c2)が、ヒドロキシ基をメタンスルホン酸エステルに転換することを含む、請求項33記載の方法。

【請求項35】工程c3)で使用される式： R^5NHR^6 のアミンが、アリルアミン、ジアリルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン又はトリメチルシリルアミンである、請求項30記載の方法。

【請求項36】工程c3)で使用される式： R^5NHR^6 のアミンが、アリルアミンである、請求項35記載の方法。

【請求項37】式(X)：

【化13】



(式中、

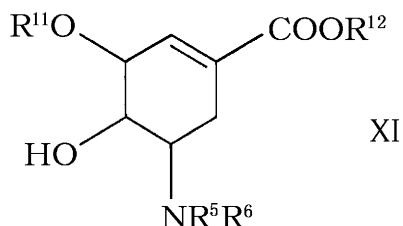
R^{11} は、場合により置換されているアルキル基であり、そして

R^{12} は、アルキル基である)の化合物又はその付加塩。

【請求項38】(3R,4S,5R)-5-アミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-4-ヒドロキシ-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル。

【請求項39】式(XI)：

【化14】



(式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルキル基であり、

R^{12} は、アルキル基であり、そして

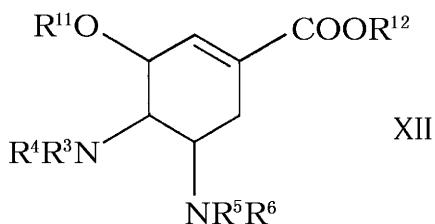
R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアリールであるが、ただし、 R^5 及び R^6 の両方はHではない)の化合物又はその付加塩。

【請求項40】(3R,4S,5R)-5-アリルアミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-4-ヒドロキシ-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル。

【請求項41】(3R,4R,5R)-5-ホルミルアミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-4-ヒドロキシ-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル。

【請求項42】式(XII)：

【化15】



(式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルキル基であり、

R^{12} はアルキル基であり、そして

R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^5 及び R^6 の両方はHではなく、そして

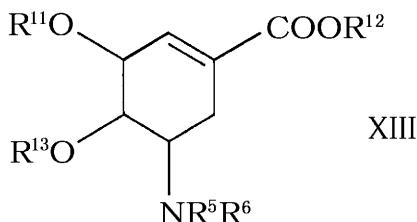
R^3 及び R^4 は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^3 及び R^4 の両方はHではない)の化合物又はその付加塩。

【請求項43】(3R,4R,5S)-4-アセチルアミノ-5-アリルアミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル。

【請求項44】(3R,4R,5S)-4-アミノ-5-アリルアミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル。

【請求項45】式(XIII)：

【化16】



(式中、

R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^5 及び

R⁶の両方はHではなく、

R¹¹は、場合により置換されているアルキル基であり、

R¹²は、アルキル基であり、そして

R¹³は、スルホニル基である)の化合物又はその付加塩。

【請求項46】(3R,4R,5R)-5-ホルミルアミノ-4-メタンスルホニル-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル。

【請求項47】(3R,4R,5R)-5-アミノ-4-メタンスルホニル-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルメタンスルホナート(1:1)。