

【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 0 7 C 209/16 (2006.01)

B 0 1 J 31/12 (2006.01)

C 0 7 C 209/52 (2006.01)

C 0 7 C 211/25 (2006.01)

C 0 7 C 211/36 (2006.01)

C 0 7 C 211/40 (2006.01)

C 0 7 C 213/04 (2006.01)

C 0 7 C 215/20 (2006.01)

C 0 7 C 231/12 (2006.01)

C 0 7 C 233/03 (2006.01)

C 0 7 C 233/41 (2006.01)

C 0 7 C 309/66 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 209/16

B 0 1 J 31/12 X

C 0 7 C 209/52

C 0 7 C 211/25

C 0 7 C 211/36

C 0 7 C 211/40

C 0 7 C 213/04

C 0 7 C 215/20

C 0 7 C 231/12

C 0 7 C 233/03

C 0 7 C 233/41

C 0 7 C 309/66

C 0 7 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

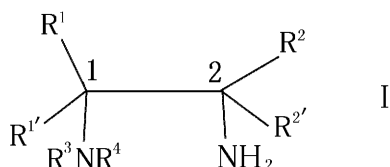
【補正方法】変更

【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

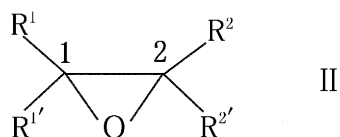
R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子2個と一緒にあって、炭素環式若しくは複素環式環系であるか、あるいは

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個と一緒にあって、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】

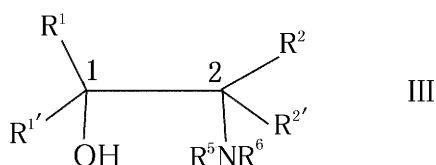


(式中、

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^5NHHR^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】

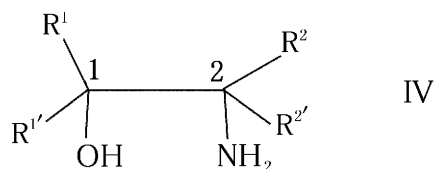


(式中、

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)：

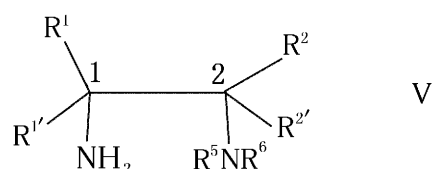
【化4】



(式中、
 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 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)：

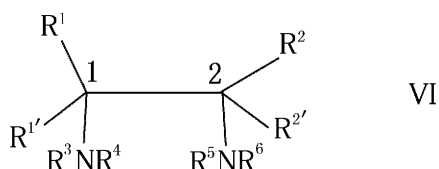
【化5】



(式中、
 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^5 及び R^6 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】



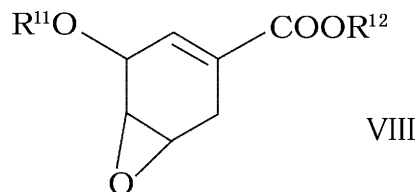
(式中、
 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上記と同義である)のアシル化1,2-ジアミノ化合物を形成する工程、及び最後に

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。

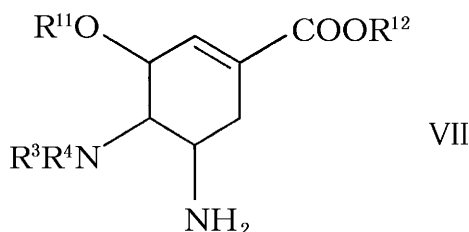
【請求項2】 式(VIII)：

【化7】



(式中、
 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)のシクロヘキセンオキシドから、式(VII)：

【化 8】



(式中、

R^{11} 及び R^{12} は、上記と同義であり、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 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： R^5NHR^6 のアミンの R^5 及び R^6 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クリルメチルである、請求項 1 ~ 3 記載の方法。

【請求項 5】 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 4 記載の方法。

【請求項 6】 式： R^5NHR^6 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、

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ク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 ~ 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、

(c1) 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、

(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： $R^5NH R^6$ (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 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フ塩基であるか、又は式 (IV) の 2 - アミノアルコールとアシル化剤を反応させて形成させるアシル基である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】 シッフ塩基が、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 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 15 記載の方法。

【請求項 19】 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 18 記載の方法。

【請求項 20】 工程 c3) で用いられる式： $R^5NH R^6$ 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る、請求項 15 記載の方法。

【請求項 21】 式： $R^5NH R^6$ 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ク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。

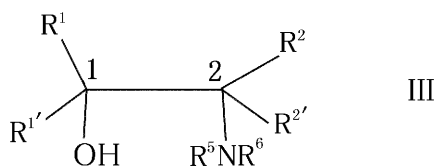
【請求項 26】 第一級アミンを更に加える、請求項 24 又は 25 記載の方法。

【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

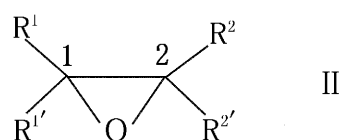
R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子 2 個と一緒にあって、炭素環式若しくは複素環式環系であるか、あるいは

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 個と一緒にあって、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 2 - アミノアルコールの調製方法であって、

式 (II) :

【化 10】



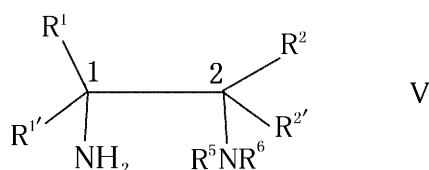
(式中、

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

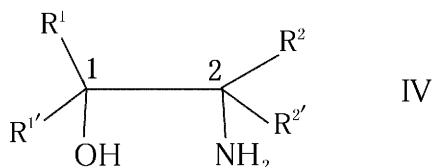
R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 、 R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子 2 個と一緒にあって、炭素環式若しくは複素環式環系であるか、あるいは

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 個と一緒にあって、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 1 2】



(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、

(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^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 3 1】 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フ塩基であるか、又は式 (IV) の 2 - アミノアルコールと、アシル化剤を反応させて形成させるアシル基である、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】 シッフ塩基が、ベンズアルデヒドにより形成される、請求項 2 9 又は 3 0 記載の方法。

【請求項 3 3】 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 3 0 記載の方法。

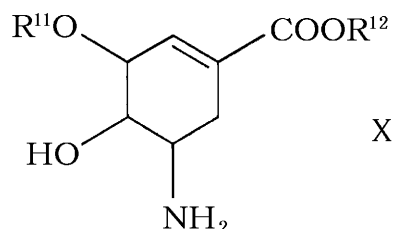
【請求項 3 4】 工程 c 2) が、ヒドロキシ基をメタンスルホン酸エステルに転換することを含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】 工程 c 3) 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 3 0 記載の方法。

【請求項 3 6】 工程 c 3) 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 3 5 記載の方法。

【請求項 3 7】 式 (X) :

【化 1 3】



(式中、

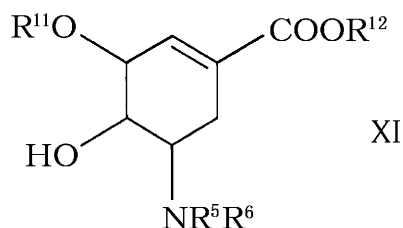
R^{11} は、場合により置換されているアルキル基であり、そして

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 3 8】 (3 R , 4 S , 5 R) - 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 3 9】 式 (XI) :

【化 1 4】



(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

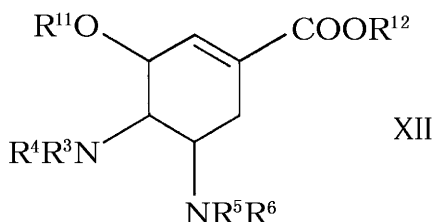
R^5 及び R^6 は、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアリールであるが、ただし、 R^5 及び R^6 の両方はHではない)の化合物又はその付加塩。

【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

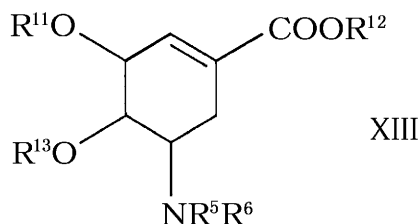
R^3 及び R^4 は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 R^3 及び R^4 の両方はHではない)の化合物又はその付加塩。

【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)。