

【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30年3月15日 (2018.3.15)

【公表番号】特表2017-501118(P2017-501118A)

【公表日】平成29年1月12日 (2017.1.12)

【年通号数】公開・登録公報2017-002

【出願番号】特願2016-528529(P2016-528529)

【国際特許分類】

C 0 7 C 327/22 (2006.01)

C 0 7 C 321/08 (2006.01)

C 0 7 C 321/18 (2006.01)

C 0 7 C 319/14 (2006.01)

C 0 7 C 29/14 (2006.01)

C 0 7 C 33/02 (2006.01)

C 0 7 C 319/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 327/22

C 0 7 C 321/08

C 0 7 C 321/18

C 0 7 C 319/14

C 0 7 C 29/14

C 0 7 C 33/02

C 0 7 C 319/02

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月30日 (2018.1.30)

【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】

多価不飽和エステルまたは多価不飽和チオエステルの製造方法であって、前記方法は、

(1) 第 1 容器中に、ホスフィン化合物とアゾジカルボキシラート化合物の存在下、カルボン酸またはチオ酸を、容器内全ての前記カルボン酸または前記チオ酸が本質的に脱プロトン化する条件下で混ぜ合わせる工程、

(2) 第 2 容器中に、多価不飽和アルコールと少なくとも一つの医薬的に許容される抗酸化剤とを混ぜ合わせる工程、

(3) 前記第 1 容器と前記第 2 容器の内容物を混合し、前記多価不飽和エステルまたは多価不飽和チオエステルを得る工程を含む方法。

【請求項 2】

多価不飽和チオールの製造方法であって、前記方法は、

(1) 第 1 容器中に、ホスフィン化合物とアゾジカルボキシラート化合物の存在下、チオ酸を、容器内すべての前記チオ酸が本質的に脱プロトン化する条件下で混ぜ合わせる工程、

(2) 第 2 容器中に、多価不飽和アルコールと少なくとも一つの医薬的に許容される抗酸化剤とを混ぜ合わせる工程；

(3) 前記第 1 容器と前記第 2 容器の内容物を混合し、多価不飽和チオエステルを得る

工程、

(4) 少なくとも一つの医薬的に許容され、工程(2)において用いられる抗酸化剤と同一または異なる抗酸化剤を工程(3)の前記多価不飽和チオエステルに添加し、前記多価不飽和チオールを得るのに十分な条件下で工程(3)の前記チオエステルを還元する工程を含む方法。

【請求項3】

多価不飽和ケトン化合物の製造方法であって、前記方法は、

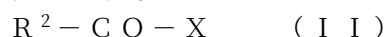
(1) 第1容器中に、ホスフィン化合物とアゾジカルボキシラート化合物の存在下、チオ酸を、容器内すべてのチオ酸が本質的に脱プロトン化する条件下で混ぜ合わせる工程、

(2) 第2容器中に、式 ROH の多価不飽和アルコール(式中、 R は C_{9-23} 多価不飽和炭化水素である)と、少なくとも一つの医薬的に許容される抗酸化剤とを混ぜ合わせる工程、

(3) 前記第1容器と前記第2容器の内容物を混合し、多価不飽和チオエステルを得る工程、

(4) 少なくとも一つの医薬的に許容され、工程(2)において用いられる抗酸化剤と同一または異なる抗酸化剤を工程(3)の前記多価不飽和チオエステルに添加し、多価不飽和チオール RSH を得るのに十分な条件下で工程(3)の前記チオエステルを還元する工程、

(5) 前記多価不飽和チオールを、化合物 $(\text{LG})\text{R}^3\text{COX}$ (式中、 X は電子求引基であり、 R^3 は脱離基 LG を運ぶ C_{1-3} アルキレン基である)と、任意にさらに添加した抗酸化剤の存在下、反応させ、観念的に式(I I)の多価不飽和ケトン化合物を得る工程を含む方法。



[前記式中、 R^2 は、ケトン基から β 、 γ または δ 位が S 原子により割り込まれた C_{10-24} 多価不飽和炭化水素基であり、 X は、電子求引基である。]

【請求項4】

前記医薬的に許容される抗酸化剤は、トコフェロールである請求項1～3のいずれか一つに記載の方法。

【請求項5】

前記多価不飽和チオエステルは、 HPLC (面積%)により決定された純度が少なくとも90%である請求項1～4のいずれか一つに記載の方法。

【請求項6】

前記多価不飽和チオエステルは、 HPLC (面積%)により決定された純度が少なくとも91%、92%、93%、94%または少なくとも95%である請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記多価不飽和ケトンは、 HPLC (面積%)により決定された純度が少なくとも90%である請求項3に記載の方法。

【請求項8】

前記多価不飽和ケトンは、 HPLC (面積%)により決定された純度が少なくとも91%、92%、93%、94%または少なくとも95%である請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記ホスフィン、トリフェニルホスフィンである請求項1～8のいずれか一つに記載の方法。

【請求項10】

前記アゾジカルボキシラートは、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(DIAD)である請求項1～9のいずれか一つに記載の方法。

【請求項11】

工程(1)において、チオ酸または酸に対し、ホスフィンおよびアゾジカルボキシラー

トがモル的に過剰である請求項 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 12】

前記多価不飽和アルコールは、式 (I) のアルコールである請求項 1 ～ 11 のいずれか一つに記載の方法。



[式中、Rは、S、O、N、SO、SO₂から選択される1以上のヘテロ原子またはヘテロ原子群により任意に割り込まれた、任意に置換されたC₉₋₂₃不飽和炭化水素基であり、前記炭化水素基は、少なくとも2つ、好ましくは少なくとも4つの二重結合を含む。]

【請求項 13】

前記多価不飽和アルコールは、5つの二重結合を含むC18アルコールである請求項 1 ～ 12 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 14】

前記多価不飽和アルコールは、(2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)ーオクタデカ-2, 6, 9, 12, 15ーペンタエン-1ーオールである請求項 13に記載の方法。

【請求項 15】

前記多価不飽和チオエステルは、5つの二重結合を含むC18多価不飽和チオ酢酸エステルである請求項 1 ～ 14 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 16】

前記多価不飽和チオ酢酸エステルは、Sー((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z,)ーオクタデカ-2, 6, 9, 12, 15ーペンタエン-1ーイル)エタンチオアートである請求項 15に記載の方法。

【請求項 17】

A) 第1容器中に、ホスフィン、アゾジカルボキシラートおよびチオ酢酸を溶媒中で混ぜ合わせ、混合物を形成し、前記チオ酢酸の完全な脱プロトン化が起こるようにさせる工程、

B) 第2容器中に、(2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)ーオクタデカ-2, 6, 9, 12, 15ーペンタエン-1ーオール(C18アリルアルコール)および抗酸化剤を混ぜ合わせる工程、

C) 前記第1容器と前記第2容器の内容物を混合し、Sー((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z,)ーオクタデカ-2, 6, 9, 12, 15ーペンタエン-1ーイル)エタンチオアートを製造する工程を含む請求項 1に記載の方法。

【請求項 18】

D) 工程Cにおいて製造された前記エステルを、HPLC(面積%)により決定された純度が少なくとも90%まで前記エステルを精製する条件下で、乾式フラッシュクロマトグラフィに付す工程、

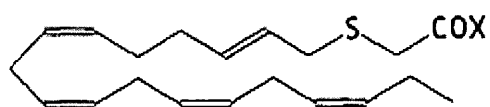
E) 工程Cまたは工程Dで製造され、前記任意に精製されたSー((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z,)ーオクタデカ-2, 6, 9, 12, 15ーペンタエン-1ーイル)エタンチオアートを、前記エステル基を還元し、対応するチオール(2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)ーオクタデカ-2, 6, 9, 12, 15ーペンタエン-1ーチオール)を製造する条件下で、金属炭酸塩(例えば炭酸カリウム)およびトコフェロールと接触させる工程

を任意に更に含む請求項 17に記載の方法。

【請求項 19】

F) 工程Eにおいて製造された前記チオールを、3ーブロモ-1, 1, 1ートリフルオロアセトンと、以下を製造する条件下で接触させる工程
をさらに含む請求項 18に記載の方法。

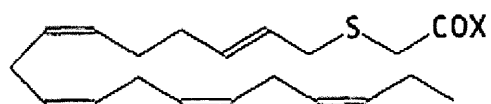
【化 1 4】

〔式中、Xは、 CF_3 である。〕

【請求項 2 0】

前記ケトンが、以下である請求項 3 に記載の方法。

【化 1 5】

〔式中、Xは、 CF_3 である。〕

【請求項 2 1】

前記多価不飽和アルコールは、求電子性還元剤（例えば DIBALH ）の存在下に、対応するアルデヒドの還元により得られる、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一つに記載の方法。