

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-518735

(P2006-518735A)

(43) 公表日 平成18年8月17日(2006.8.17)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C07D 493/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	493/14	4 C O 7 1
C O 7 B 57/00	(2006.01)	C O 7 B	57/00 3 4 0	4 H O O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2006-503009 (P2006-503009)	(71) 出願人	502141050
(86) (22) 出願日	平成16年1月27日 (2004. 1. 27)		ダウ グローバル テクノロジーズ イン
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月18日 (2005. 10. 18)		コーポレイティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/002068		アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 7 4,
(87) 国際公開番号	W02004/074294		ミッドランド, ワシントン ストリート,
(87) 国際公開日	平成16年9月2日 (2004. 9. 2)		1 7 9 0 ビルディング
(31) 優先権主張番号	10/369, 984	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成15年2月19日 (2003. 2. 19)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トランス-カラノライドケトン中間体の製造及びラセミ体カラノライドAを得るカラノライドアルコールのキララ分離

## (57) 【要約】

本発明の方法はラセミ体トランス-カラノライドAの合成において使用するトランス-カラノライドAケトン中間体の合成方法を含む。本発明は、カラノライドAの合成の最終工程において形成されるカラノライドA及びカラノライドBジアステレオマーの混合物からラセミ体カラノライドBジアステレオマーを結晶化によって除去する方法を更に含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1) 塩化メチレン溶液中のクロメン中間体を、四塩化チタンと、次いでジイソプロピルエチルアミンと、次いでアセトアルデヒドと段階的に反応させ;

2) 生成したアルドール中間体を、テトラヒドロフラン中でジメチルホルムアミドジメチルアセタールのような脱水試薬で処理して、シス及びトランス環状ケトンの混合物を生成せしめ;

3) シス及びトランス環状ケトン、t-アミルアルコールのような溶媒中でトリエチルアミンのような塩基を用いて平衡化させて、トランス型の沈殿を生成せしめ;そして

4) 結晶ケトンを濾過によって単離する

工程を含んでなるトランス-カラノライドAケトン中間体の合成方法。

10

## 【請求項 2】

1) カラノライドBがカラノライドAよりも低い溶解度を有するトルエンのような溶媒からラセミ体カラノライドA及びカラノライドBの混合物を繰り返し結晶化し;

2) カラノライドAが富化され、かつカラノライドBが貧化された、合した母液を回収して濃縮し;そして

3) 水性2-プロパノールのような溶媒から、合した母液の残渣を再結晶させて、残留カラノライドBを除去し且つ精製ラセミ体カラノライドAを単離する

工程を含んでなる前記混合物からのラセミ体カラノライドBジアステレオマーの除去方法

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、トランス-カラノライドケトン中間体の合成方法及びラセミ体カラノライドAを得る生成物アルコールの2つのジアステレオマーを互いに分離方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

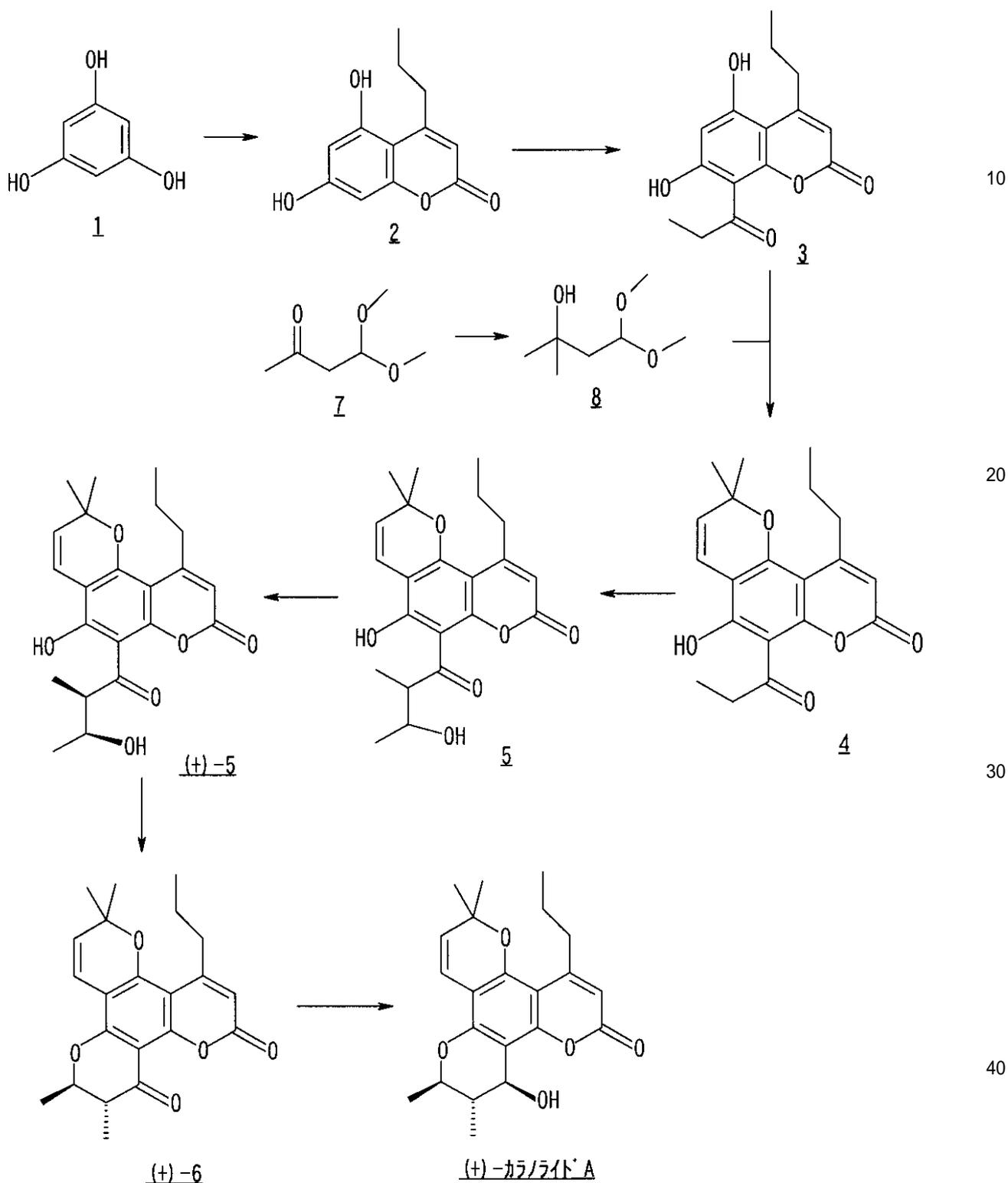
(+) -カラノライドAはAIDS治療のために研究中のHIV-1特異的逆転写酵素阻害剤(specific reverse transcriptase inhibitor)である(特許文献1)。(+) -カラノライドA合成の最新技術は、以下の合成経路に示す通りである(特許文献1及び2並びに非特許文献1)。

30

## 【0003】

## 【化 1】

## (+) -カラノライド Aの合成



## 【0004】

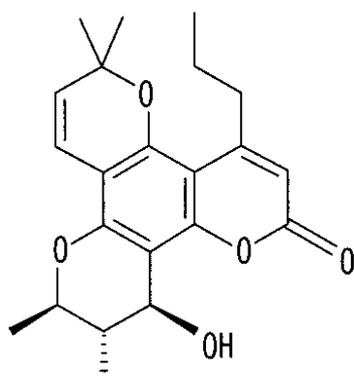
この経路において、中間体5は、酢酸ビニルと共に当重量のリパーゼAKを用いる、時間のかかる、酵素触媒による速度論的分割によって分割される。所望の(+) - 5から(-) - 5の酢酸エステルを分離するには、クロマトグラフィー分離が必要である。最新技

術によれば、トランス-カラノライドケトン中間体(+) - 6は、Mitsunobu反応条件下でジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)及びトリフェニルホスフィンで(+) - 5を処理することによって生成する。所望のトランス-カラノライドケトンから副生ジエチルヒドラジノジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンオキシドを除去するには、第二の、より難しいクロマトグラフィー精製が必要である。塩化セリウムと共に水素化硼素ナトリウムを用いる、ケトン官能基のアルコールへの還元[Luche条件(非特許文献2)]により、Mitsunobu反応からの副生物を依然として含む粗製(+) - カラノライドAが生成する。Luche還元生成物は、ジアステレオマー(+) - カラノライドBも含む。粗製(+) - カラノライドAは、Mitsunobu反応の副生物及び(+) - カラノライドBを除去するために分取用クロマトグラフィーによって精製して、クロメン中間体4から17%の単離収率で得られる。

10

【0005】

【化2】



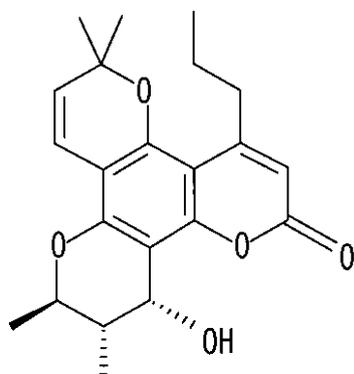
20

(+) - カラノライドA

30

【0006】

【化3】



40

(+) - カラノライドB

【0007】

セミ分取用キラルHPLCによるラセミ体からの(+) - カラノライドAの分離を予め

50

用いて、少量の純粋な立体異性体が生成する（特許文献2、非特許文献1及び非特許文献3）。

【0008】

【特許文献1】米国特許第6,277,879号（Z. Q. Xu, M. T. Flavin及びD. Zembower; 2001年8月21日）

【特許文献2】米国特許第5,489,697号（W. A. Boulanger, M. T. Flavin, A. Kucherenko, A. K. Sheynkman; 1996年2月6日）

【0009】

【非特許文献1】M. T. Flavinら; J. Med. Chem. 39, 1303 (1996) 10

【非特許文献2】A. L. Gemal及びJ. L. Lucche; J. Am. Chem. Soc. 103, 5454 (1981)

【非特許文献3】J. H. Cardellina II, H. R. Bokesh, T. C. McKee, M. R. Boyd; Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1011 (1995)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

長時間の酵素分割工程を回避するための代替製造方法として、より大規模の分離が提案されている。このために、ラセミ体カラノライドAの実際的製造方法が望まれている。 20

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の方法は、トランス-カラノライドAケトン中間体を合成するための新しい拡張性のある（scalable）合成方法を含む。この方法は、1）塩化メチレン溶液中のクロメン中間体を四塩化チタンと、次いでジイソプロピルエチルアミンと、次いでアセトアルデヒドと段階的に反応させ；2）生成物を低温の塩化アンモニウム水溶液中に浸漬することによって急冷し；3）有機相を酸性化水洗浄液で洗浄し；4）有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ；5）濾過し；6）溶媒を蒸発させ；7）得られたアルドール中間体を、テトラヒドロフラン中のジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し；8）飽和ブライン及び水で処理し；9）水相及び溶媒を除去し；10）トリエチルアミン含有t-アミルアルコールで平衡化し、そして11）結晶ケトンを経過によって除去する工程を含む。 30

【発明の効果】

【0012】

本発明の方法は、現状方法において必要とされている長時間の酵素分割工程と難しいクロマトグラフィー精製工程をなくす。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明の合成方法によれば、ラセミ体トランス-カラノライドケトンは、アルドール中間体をジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMFDMA）で処理し、次いでt-アミルアルコール中トリエチルアミンを用いて平衡化させることによって製造できる。所望のトランス-カラノライドケトンは、溶液から晶出し、濾過によって単離できる。中間体は、この方法に関しては単離を必要とせず、先行技術の方法によって生成される副生物は存在しない。従って、本発明の方法は、副生物の除去のためのクロマトグラフィー精製を必要とせず、同様な単離収率を示す。 40

【0014】

本発明は、カラノライドAの合成の最終工程において形成されるカラノライドAジアステレオマーとカラノライドBジアステレオマーとの混合物からのラセミ体カラノライドBジアステレオマーの除去方法を更に含む。この方法は、1）混合物中のカラノライドBを 50

トルエンから繰り返し再結晶させ、そして2)合した母液を濃縮し、水性2-プロパノールから残渣を再結晶させて、精製ラセミ体カラノライドAを単離する工程を含む。

【0015】

本発明の方法は、ラセミ体トランス-カラノライドAの合成において使用されるトランス-カラノライドAケトン中間体を合成するための新しい拡張性のある方法を含む。この方法は、1)塩化メチレン溶液中のクロメン中間体を四塩化チタンと、次いでジイソプロピルエチルアミンと、次いでアセトアルデヒドと段階的に反応させ；2)生成物を低温の塩化アンモニウム水溶液中に浸漬することによって急冷し；3)有機相を酸性化水洗浄液で洗浄し；4)有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ；5)濾過し；6)溶媒を蒸発させ；7)得られたアルドール中間体を、テトラヒドロフラン中ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し；8)飽和ブライン及び水で処理し；9)水相及び溶媒を除去し；10)トリエチルアミン含有t-アミルアルコールで平衡化し、そして11)結晶ケトン

10

20

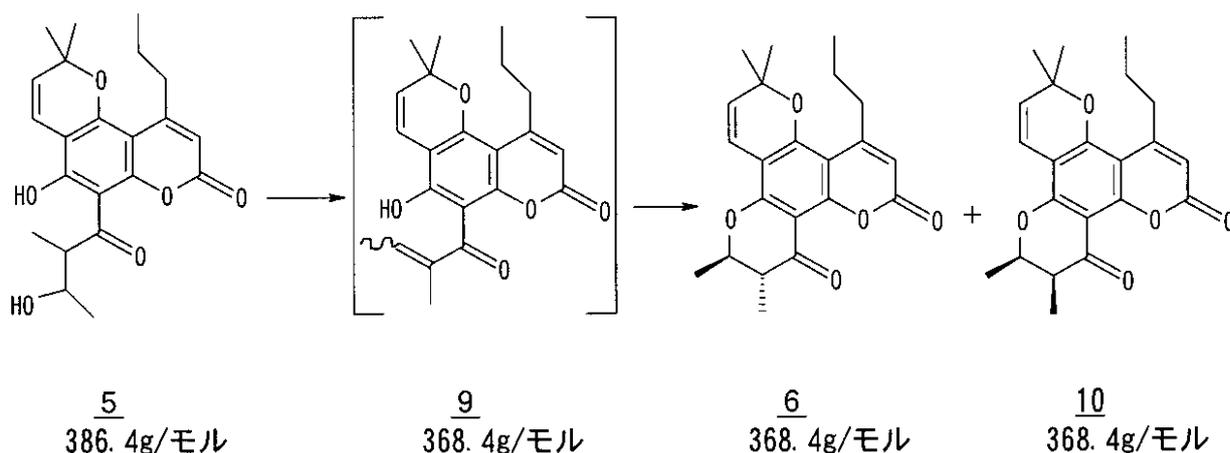
【0016】

先行技術は、アルドール型中間体の塩基触媒縮合を同様な環構造の製造に使用できることを教示している(T. Ishikawa, Y. Oku, Y. K. I. Kotake, H. Ishii; J. Org. Chem. 61, 6484 (1996))。しかし、フッ化セシウム又はトリエチルアミンをアルドール縮合生成物5と共に使用すると、部分転化のみがなされ、同時に分解生成物が生成した。脱水剤の使用によってアルケン9が生成し、次いで環化され、以下に示す通り、所望の環構造が形成された(アルドール中間体の脱水及び環化参照)。

【0017】

【化4】

アルドール中間体の脱水及び環化



30

40

【0018】

本発明の合成方法によれば、ラセミ体トランス-カラノライドケトン6は、アルドール中間体5をジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMFDMA)で処理してから、t-アミルアルコール中のトリエチルアミンを用いて平衡化することによって生成できる。所望のトランス-カラノライドケトンは溶液から晶出する。これは、濾過によって単離できる。所望のトランス-カラノライドケトンは、トリエチルアミン及びt-アミルアルコールのような溶媒中への溶解度が低いので、溶液から結晶化する。さらに、トランス-カラノライドケトンへの環化反応において同様に形成されたシス-カラノライドケトン異性体10の平衡化は、塩基性溶液中で容易に起こる。結晶化によって溶液からトランス-

50

カラノライド型を除去することによって、全体的平衡が、所望のトランス - カラノライド型を生成するように促進される。先行技術の方法によって生成する副生物は、この方法には存在しない。従って、本発明の方法は、副生物を除去するクロマトグラフィー精製を必要とせず、同様な単離収率を示す。

【0019】

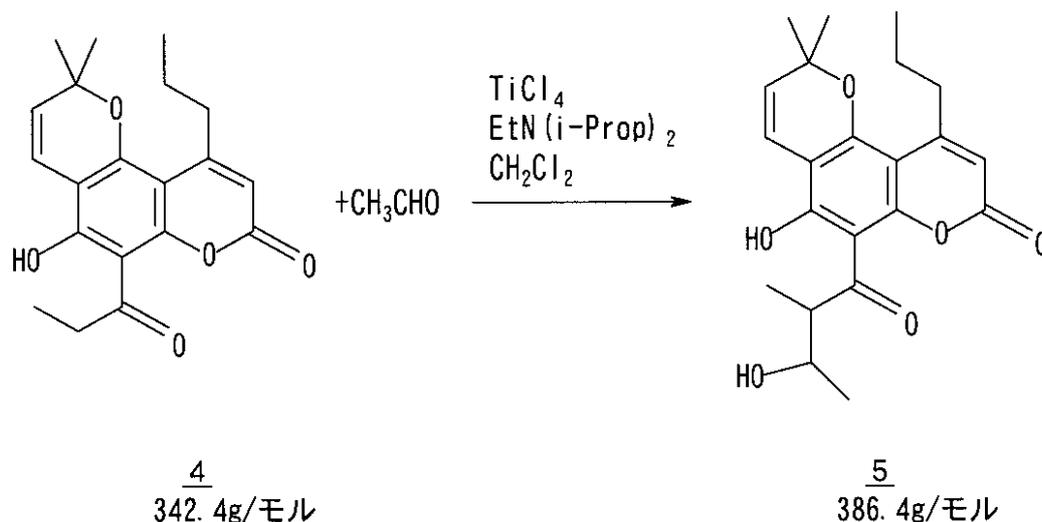
塩化メチレン中の四塩化チタン及びジイソプロピルエチルアミンの存在下におけるアセトアルデヒドによる4のアldール縮合により、以下の反応式に示すように5が得られる。この反応は、四塩化チタンによる生成物の初期錯化によって媒介される。四塩化チタン又はジイソプロピルエチルアミン単位比が減少すると、転化率が低くなる。転化率が低い反応混合物では、追加量の四塩化チタン、ジイソプロピルエチルアミン又はアセトアルデヒドを用いても完了させることができなかつた。転化率は約90%であると報告したが、単離収率はわずか47%であった。これは処理の間に出発原料を再生するための、予め観察されたレトロ - Aldール反応及びクロマトグラフィー精製によるものと思われる。

10

【0020】

【化5】

#### 4のアldール縮合による5の生成



20

30

【0021】

この反応は、0 ~ 10 の反応温度において4の塩化メチレン溶液に四塩化炭素、次いでジイソプロピルエチルアミン、次いでアセトアルデヒドを添加することによって実施した。反応混合物を冷(0 ~ 10)塩化アンモニウム水溶液中に浸漬して急冷した。塩化メチレン溶液の水洗を用いて、残留四塩化チタン/ジイソプロピルエチル - アミン錯体を除去したが、出発原料のレベルも増加することが判明した。しかし、洗浄液の酸性化により、一夜放置に対して安定である混合物が得られた。塩化メチレン相を、硫酸マグネシウムで乾燥させてから、周囲温度における蒸発によって溶媒を除去した。

40

【0022】

反応転化率は四塩化チタン、ジイソプロピルエチルアミン及び塩化メチレンの単位比に影響されやすいようであり、四塩化チタンの必要量は、4のバッチ間で異なるようであった。4の6個の異なるバッチ(SMA ~ SMF)を評価した。反応装填量を、各試薬の添加の間に到達した最高温度と共に、表Iに記載する。

【0023】

【表 1】

表 1 : アルドール反応条件及び生成物転化率

評価	S. M.	4の装填量 (g/g)				T <sub>max</sub> (°C)		HPLC (面積%)		
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TiCl <sub>4</sub>	アミン	CH <sub>3</sub> CHO	TiCl <sub>4</sub>	アミン	CH <sub>3</sub> CHO	4	5
A	SMA	13.8	2.10	0.84	0.95	5	10	-	18	71
B	SMA	34.8	1.65	0.81	0.79	5	8	5	4.4	91.6
C	SMA	34.8	1.65	0.61	0.79	5	7	7	2.5	95.3
D	SMA	34.8	1.72	0.61	0.79	5	7	7	0.5	96.2
E	SMA	27.3	2.06	0.82	0.84	6	8	-	3.8	91.7
F	SMA	19.0	2.03	0.81	0.86	12	20	17	41	54
G	SMA	19.0	2.03	0.81	0.86	-13	-13	-8	26	59
H	SMB	19.0	2.03	0.81	0.86	-18	-13	-10	3.2	89.9
I	SMB	25.7	2.06	0.83	0.84	5	16	-	16	73
J	SMC	25.0	1.67	0.84	0.79	-7	6	3	0.7	96.6
K	SMD	25.0	2.00	1.00	0.79	-15	-5	-5	1.4	95.8
L	SME	25.0	2.00	1.00	0.79	0	4	14	2.8	93.8
M	SME	25.0	2.00	1.32	0.79	0	5	8	4.2	71
N	SMF	25.0	1.67	0.84	0.79	-7	-6	-3	17	77
O	SMF	25.0	1.67	0.84	0.79	0	6	6	14	83
P	SMF	25.0	2.00	1.00	0.79	2	13	6	2.3	92.7

10

20

30

40

## 【0024】

このデータから、比較的高い反応濃度は転化には不利であるようである(評価A)。塩化メチレン単位比2.5では一貫して良好な結果が得られた。1.67の四塩化チタン単位比は、SMA及びSMCからの場合には5面積%未満の4を生じ、SMF(評価N及びO)からの場合には約15%の出発原料が残っていた。2.0のより高い四塩化チタン比は、この材料との完全な反応をもたらした(評価P)。ジイソプロピルエチルアミン単位比の増加は、より高レベルの他の不純物を生じた(評価M)。また、反応温度が高いほど転化率

50

が低くなるようであった（評価F）。

【0025】

5を、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMDMA）のような脱水剤で処理すると、アルケン9が生成する（前記アルドール中間体の脱水及び環化参照）。周囲温度において一夜攪拌後、9は環化してラセミ体6と10の混合物が生成した。所望のトランス-ケトン6はトリエチルアミン又はt-アミルアルコール中への溶解度が低いこと並びに塩基性溶液中では10の6への平衡化が容易に起こること（平衡状態で6/10比は約3/1である）が判明した。

【0026】

残留DMDMAの急冷による分解を最小限に留めるために、THF反応混合物をブラインで洗浄した。次いで、THFをトリエチルアミンと交換した。トリエチルアミンへの反応混合物油の溶解を助けるために、少量のt-アミルアルコールを添加した。トリエチルアミン中に6及び10を含む反応混合物を40～45において攪拌することによって、6が溶液から晶出するにつれて、10が6に平衡化された。

10

【0027】

反応の進捗状況は、表IIに示す通りである。4が95～98面積%である材料から出発して、塩化アンモニウム急冷後には一般に、約90面積%のアルドール生成物5が検出された。最良の結果は、DMDMAを添加してから数時間後に最小量の5が検出された場合に得られた（評価Q）。この反応混合物を20において一夜攪拌して、6と10との約50/50の混合物が得られた。0において、エノン9の転化率は不十分であった（評価J）。ケトン6と10との混合物をトリエチルアミン中で一夜加熱して、60～80面積%の6を含むスラリーが得られた。

20

【0028】

【表 2】

表II：6を生成するための反応中間体のHPLC分析

評価	サンプル		HPLC (面積%)					
			4	5	9	10	6	
Q	出発原料	SMC	98.1					10
J		SMC	98.1					
N		SMF	94.8					
P		SMF	94.8					
L		SME	96.4					
K		SMD	98.6					
Q	アルドール (急冷)		1.5	95.8				20
J			1.0	93.5				
N			20.4	74.0				
P			1.4	88.2				
L			3.1	93.3				
K			1.2	95.8				
Q	DMDMA	10℃において1時間	6.0	2.6	54.9	2.9	19.2	20
J		0℃において一夜			70.5	0.6	17.8	
N		0~20℃において2時間	27.1	16.4	30.4		12.9	
		20℃において一夜		7.9	6.7	32.4	31.1	
P		0~20℃において2時間	6.7	8.8	33.2	9.0	18.5	
L		20℃において一夜			4.95	34.2	41.5	
K		20℃において一夜			3.0	39.6	47.6	
J	Et <sub>3</sub> N	約1時間			11.3	31.8	31.4	30
N						21.6	39.6	
P						13.5	51.1	
L						33.6	50.7	
K						25.2	59.3	
J	Et <sub>3</sub> N	40℃において一夜				6.6	65.1	40
P						7.6	63.7	
L						9.6	79.4	
K						11.5	77.0	

## 【0029】

反応混合物を周囲温度まで冷却してから、真空濾過によって6を単離し；濾過ケーキを少量のt-アミルアルコールで洗浄し、それによって色の大部分を除去する。生成物は一般に、還流させながらエタノール中に温浸するか又はエタノール中で再結晶することによって精製する。単離収率は24~47%であった。これを表IIIにまとめる。最も低い収率(評価N)は、アルドール反応からの転化が不十分なバッチから得られた。アルドール反応生成物は残渣4を約20%含んでいたが、材料を繰り越した際に次の反応がうまくいかないということはなく、トリエチルアミン反応混合物から6がうまく結晶化された。

## 【0030】

【表 3】

表III：6の単離収率及びHPLC分析

評価	S. M.	HPLC (面積%)		収率 (%)
		6	14	
Q	SMC	98.2	1.4	46
J	SMC	97.4	2.0	46
K	SMD	97.2	2.2	45
L	SME	95.7	2.2	34
R	SME	97.6	1.1	47
N	SMF	97.7	0.41	24

10

## 【0031】

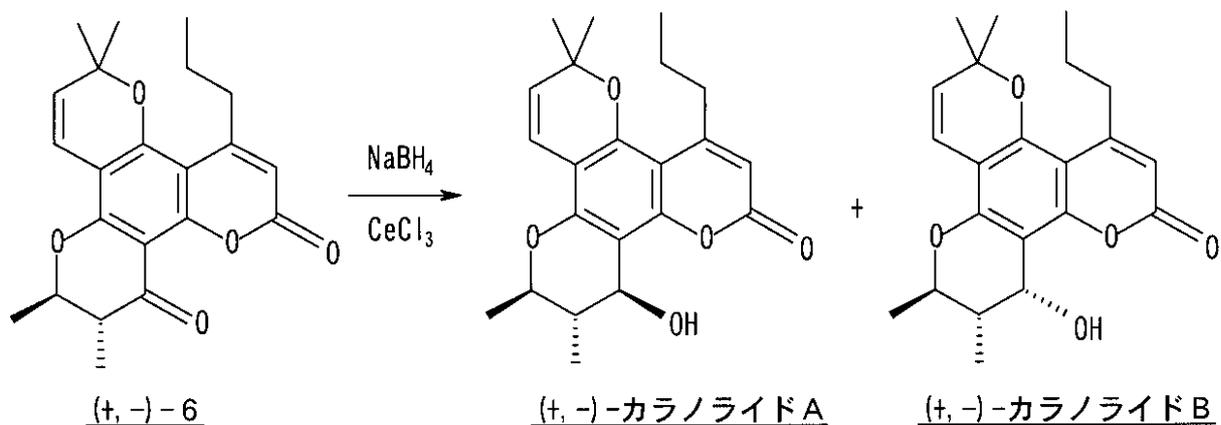
エタノール中水素化硼素ナトリウムによって6を還元すると、カラノライドAとカラノライドBとの混合物が得られる(以下のカラノライドAへの還元反応式参照)。-10 ~ -40において塩化セリウムを使用すると(Luche条件)、カラノライドAがカラノライドBを上回って90%得られる。Daicel Chiralpak ADカラム及びペンタン中の2.5%メタノールを用いるキラルHPLCを、カラノライド異性体比を求めるのに使用した。この系を使用すると、カラノライドB異性体の一方は一般に第一のカラノライドA異性体と同時溶出されるが、時折、ピーク分離が観察された。カラノライドBのレベルは、第二の、常に分離されるカラノライドBピークの面積%を2倍することによって求めた。

20

## 【0032】

## 【化6】

## カラノライドAへの還元



30

40

## 【0033】

本発明は、カラノライドAの合成の最終工程において形成されたカラノライドAジアステレオマーとカラノライドBジアステレオマーとの混合物からのラセミ体カラノライドBジアステレオマーの除去方法を更に含む。この方法は、1)トルエンから混合物中のカラノライドBを繰り返し再結晶し、2)合した母液を濃縮し、水性2-プロパノールから残渣を再結晶して、精製されたラセミ体カラノライドAを単離する工程を含む。

50

## 【 0 0 3 4 】

先行技術は、カラノライド A からのカラノライド B の分離にクロマトグラフィー精製を用いた（米国特許第 6, 277, 879 号（Z. Q. Xu, M. T. Flavin 及び D. Zembower, 2001 年 8 月 21 日））。次いで、所望の（+）-カラノライド A から（-）-カラノライド A を分離するには、キラル固定相を用いた更なるクロマトグラフィー分離が必要である。従って、Luche 還元生成物から所望の（+）-カラノライド A を単離するには、2 つのクロマトグラフィー精製が必要である。大規模クロマトグラフィー精製は、典型的には、結晶化による分離よりも長時間を要し、経済的ではない。

## 【 0 0 3 5 】

本発明の方法による単離固体の繰り返し再結晶は、カラノライド A とカラノライド B との 50 / 50 混合物までを生成し、カラノライド B 中の母液を激減させた。単離固体中のカラノライド B のレベルを激減させるが単独分離法として有用なレベルではないことがわかっている水性 2 - プロパノールを用いて、母液から精製ラセミ体カラノライド A を単離した。この方法を用いて、カラノライド B を 10.6% 含む供給材料から、純度 98.2% のラセミ体カラノライド A が 66% の回収率で得られた。

10

## 【 0 0 3 6 】

ケトン 6 は、エタノール反応溶媒中への溶解度が低いので、反応混合物は還元反応全体を通してスラリーのままであった。トルエンの添加により、ケトンの初期溶液が得られたが、反応は -20 の反応温度では不完全であり；周囲温度まで加温することにより、数時間で完全な還元が達成され、15 ~ 20% のカラノライド B が生成した。-60 ~ -70 における反応は、補助溶媒として THF を用いても用いなくても、周囲温度に加温されるまでは不完全な還元を生じた。カラノライド B レベルは、これらの条件下で約 10% であった。

20

## 【 0 0 3 7 】

粉末水素化硼素ナトリウムを用いたエタノール中の還元反応は、-20 において一夜攪拌した後には完全であった。アセトンを用いた過剰の水素化硼素ナトリウムの急冷後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、生成物をトルエン中に抽出した。溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を除去して、オイルを得た。ヘプタンの添加により、固体が得られた。反応混合物に関するカラノライド B のレベルを表 I V に示す。

30

## 【 0 0 3 8 】

ラセミ体カラノライド A は、種々の溶媒を用いて生成オイルから結晶化できた。結果を表 I V に示す。アセトン及びメチルエチルケトンのようなケトン溶媒を使用すると、生成物が分解された。これは、溶液の暗色化及び HPLC 分析によって観察された不純物レベルの増加によって証明された。分解はまた、メタノール中でも観察され、不純物レベルの増加が母液中で認められた。

## 【 0 0 3 9 】

【表 4】

表IV：ラセミ体カラノライドAの結晶化

評価	溶媒	カラノライドB (%)			収率
		反応混合物	単離	母液	
S	メタノール	8.6	22.4	2.5	20%
T	トルエン	12.6	26.3	2.9	35%
U	MTBE	11.3	18.7		38%
	セカンドクロップ		2.2	12.9	35%
V	ヘプタン	11.1	11.8	4.8	84%

10

## 【0040】

結晶化は、単離固体中のカラノライドBレベルを増加させ、従って、母液中のレベルを減少させることがわかった。MTBE結晶化母液の第二収得物からは、カラノライドBを2.2%含むラセミ体カラノライドAを収率35%で得た。ヘプタンは良好な回収率を示したが、カラノライドBレベルには大きな効果はなかった。

## 【0041】

メタノール、トルエン及びメチル t - ブチルエーテルからのラセミ体カラノライドAの結晶化は、単離固体中のカラノライドBの比を高め、それによって母液中の比を減少させることがわかった。カラノライドBを少なくとも10%含むラセミ体カラノライドAは、カラノライドB量の増加につれて、最大約50%までトルエンから結晶化することがわかった。得られたA : Bの比は、HPLC分析によって  $\lambda = 312 \text{ nm}$  において測定した。さらに、ジアステレオマー比を、プロトンスペクトルの積分によって測定した；アルコール含有炭素上の水素のピークは、カラノライドA及びカラノライドBのそれぞれについて  $3.92 \text{ ppm}$  及び  $4.25 \text{ ppm}$  である。HPLC分析及びNMR分析は共に同じジアステレオマー比を示し、これはモル比及びカラノライドA及びカラノライドBに関して等しいUVレスポンス・ファクターを確認した。トルエン結晶化からの結果を表IVにまとめる。

20

30

## 【0042】

【表 5】

表 V : ラセミ体カラノライド A のトルエン結晶化

評価	T°C	トルエン (g/g)	HPLC (面積%)						収率 (%)
			出発原料		単離		母液		
			カラノライド A	カラノライド B	カラノライド A	カラノライド B	カラノライド A	カラノライド B	
T	23	1.3	87.40	12.60	73.70	26.30	97.10	2.90	35
W	25	3.7	79.80	19.70	54.80	43.60	86.50	13.20	14
X	25	7.2	91.20	8.80	94.26	5.74	90.24	9.72	10
Y	23	3.7	79.46	20.25	55.10	44.00	89.70	9.90	27
Z	-8	3.0	79.46	20.25	60.31	39.69	97.64	1.88	47
AA	1	3.0	87.67	12.32	74.75	25.25	95.44	3.93	31
BB	8	3.0	79.46	20.25	60.50	39.00	93.64	5.45	41
CC	1	4.0	60.50	39.00	48.00	51.62	89.98	9.94	62

10

20

30

40

## 【 0 0 4 3 】

単離温度を低下させるか又は濃度を増加させることによって、母液中のカラノライド B レベルが 2% に向かって低下するにつれて、単離固体へのカラノライド A の損失が増加した。例えば、実験「評価 Y」と「評価 Z」とを比較すると、評価 Z において固体フラクシ

50

ヨンとして約20%多く単離することによって、単離固体中のカラノライドレベルが55.1%から60.3%に増加し、母液中に残るカラノライドBが2%未満となった。出発原料がカラノライドBを8.8%含む場合(評価X)には、カラノライドBが激減した単離固体が低回収率で得られた。

【0044】

装填及び単離された量及びジアステレオマー比から計算した、表VIのトルエン結晶化母液中のカラノライドA及びBの濃度は、温度によってはそれほど変化しないようであった。溶液中のカラノライドBの濃度は、温度の低下に伴って約2%から約0.5%未満に低下した。ラセミ体カラノライドA及びジアステレオマー混合物に関して、24.5における溶解度はそれぞれ、13.3重量%及び3.3重量%、5における溶解度はそれぞれ、5.1重量%及び1.6重量%であった。純粋なラセミ体は、混合物の溶解度の約4倍の溶解度を示した。

10

【0045】

トルエンから得られた単離固形分の融点は、カラノライドBのレベルによって影響された(表VI)。最も高い融点は、カラノライドBレベルが最高の材料の場合に検出された。

【0046】

【表6】

表VI：トルエンからのラセミ体カラノライドA及びBの混合物の融点

20

評価	カラノライドA (%)	カラノライドB (%)	mp (°C)
CC	48.00	51.86	151-3
Y	55.12	43.97	145-6
AA	74.75	25.25	130-4
U	81.30	18.70	126-9
DD	90.97	5.54	103-5
EE	98.5	1.5	128-9

30

【0047】

ラセミ体カラノライドAは、水性2-プロパノールから結晶化するのがわかった。評価した他の溶媒とは異なり、水性2-プロパノールからの固体は、単離固体中のカラノライドBレベルが激減し、母液中のレベルが増加した。

【0048】

水性2-プロパノールから得られた固体の顕微鏡検査は、結晶が細長い棒状であることを示した。綿毛状の白色湿潤ケーキは、40において真空乾燥する間に部分的に液化及び固化して硬化塊を形成するから、周囲温度で乾燥するのが最良であった。乾燥されたサンプルは113~117の融点範囲を有し、Karl Fisher分析によって4.3重量%の水を含んでいた。これは、材料が水和物を形成する可能性があることを示唆する。モル比1:1の水和物は、水を4.6重量%含む。

40

【0049】

20~50の温度における、水性2-プロパノールへのラセミ体カラノライドAの溶解度を測定した(表VII)。カラノライドAの溶解度は、50%の水性2-プロパノールでは0.5重量%未満までスムーズに低下した。比較的低い温度及び比較的高い水濃度において認められる低い溶解度は、水性2-プロパノールからの高い回収率を可能にした。

【0050】

50

## 【表 7】

表VII：水性 2-プロパノールへのラセミ体カラノライドAの溶解度

温度	〔水〕	〔カラノライドA〕
23℃	5 wt%	4.11wt%
23	10	2.84
23	15	2.07
31	15	3.34
41	15	5.78
51	15	10.3
23	20	1.78
23	25	1.21
31	25	1.80
41	25	3.04
51	25	5.69
23	30	1.02
23	40	0.55
41	40	0.89
51	40	1.66
23	50	0.28

10

20

## 【0051】

緩慢で選択的な結晶成長を実現するために、温度の低下及び水濃度の増加を共に使用して、過飽和点にゆっくり到達した。しかし、得られた選択性は、この方法単独でカラノライドAからカラノライドBを分離するためのベースを形成するには充分でなかった。カラノライドBの濃度は母液中で高められたが、単離固形分中のレベルの減少はごくわずかしが観察されなかった。結果を表VII Iに示す。

30

## 【0052】

【表 8】

表VIII：水性2-プロパノールからの結晶化

評価	結晶化条件	カラノライドA (%) / カラノライドB (%)		収率 (%)
		出発原料	単離 M.L	
KK	35°Cにおいて100分間にわたって水を30重量%まで添加。23°Cにおいて濾過	86.8/11.6	88.4/11.6	81
LL	15%水溶液を43°Cから23°Cまで0.1°C/分で冷却。	87.5/11.8	91.2/8.8	55
MM	50°Cにおいて4.8時間にわたって水を38重量%まで添加。50°Cにおいて濾過。	87.5/11.8	90.8/9.2	67
PP	23°Cにおいて4.5時間にわたって水を15重量%まで添加。3日間攪拌。	87.5/11.8	91.3/8.7	71

10

20

30

40

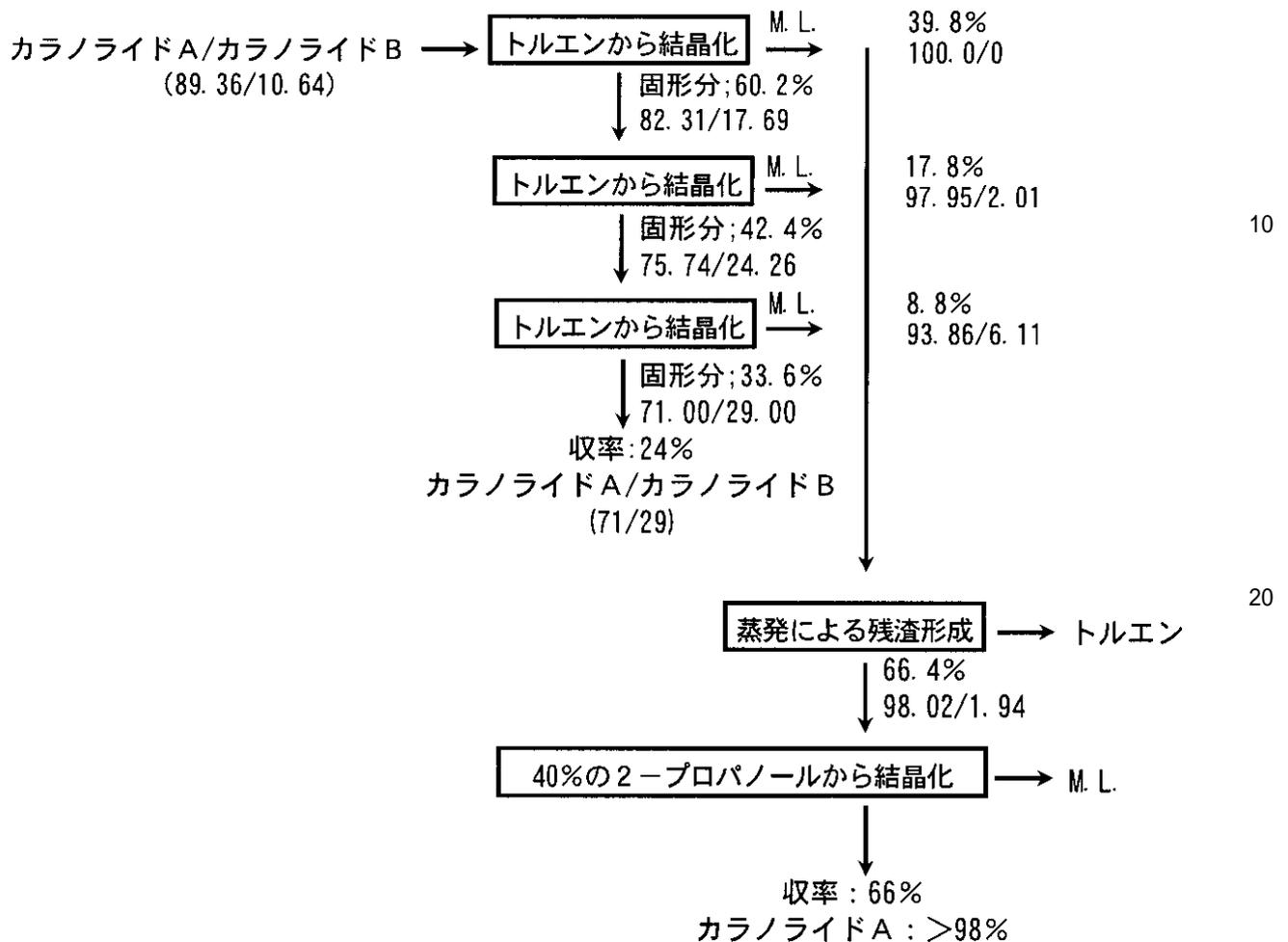
【0053】

カラノライドBからラセミ体カラノライドAを除去する分離方法全体を以下に経路として示した。

【0054】

## 【化7】

## トルエンからの結晶化によるカラノライドAからのカラノライドBの除去



## 【0055】

固体をトルエンから3回再結晶して、最終的にはカラノライドBを29%含む材料を得た。上記経路には、各流れのカラノライドA/カラノライドB比から計算した、各フラクションに関する出発原料の総量(%)を含めた。母液中に回収される量は、再結晶1回毎に2倍減少し、母液中のカラノライドBレベルは再結晶化毎に増加した。トルエンからの単離固体の全回収率は24%であった。

## 【0056】

カラノライドB 1.94%を含む、合した母液を、40%水性2-プロパノールから結晶化して、カラノライドBを1.77%含むラセミ体カラノライドAを65.6%の回収率で得た。40以下で真空乾燥することによって、Karl Fisher分析によって水を4.26重量%含む固体を得た。

## 【0057】

ジアステレオマー混合物の結晶化特性に基づき、トルエンは、カラノライドA対カラノライドB比が約1/1までの混合物中においてカラノライドBを結晶固体として除去するのに有効であることが判明した。これは、母液中のカラノライドBレベルを、場合によっては1%未満まで激減させた。トルエンからの繰り返し再結晶及び母液の回収によって、カラノライドBを10.6%含む供給材料から、純度98.2%のラセミ体カラノライドAを回収率66%で得た。単離固体中のカラノライドBレベルを激減させるが単独の分離法としては有用なレベルではないことがわかっている水性2-プロパノールを用いて、合

した母液から精製ラセミ体カラノライドAを単離した。

【0058】

2つのクロマトグラフィー精製を必要とせずに元の方法と同様な収率でラセミ体カラノライドAを生成する、拡張性のある2段法を開発した。中間体アルドール生成物は単離する必要がなく、従って、精製を必要としない。この方法はまた、Mitsunobu反応を必要とせず、従って、Mitsunobu副生物を除去するクロマトグラフィーの必要がない。ケトンの硼水素化物還元から得られたラセミ体カラノライドAの結晶化は、単離固体中のカラノライドBレベルを増加させ、従って母液中のカラノライドBレベルを低下させた。

【実施例】

10

【0059】

原料及び溶媒は、Aldrich Chemical、Alfa又はFisher Scientificから入手した。融点は、Thomas Hoover毛細管融点測定装置を用いて測定し、補正はしなかった。HPLC分析は、移動相に溶解されたサンプル2~10 $\mu$ Lを25cm $\times$ 4.6mmのDiazem Phenyl IIカラム(燐酸でpH2.5~3.5に調整した水32%、アセトニトリル68%で1mL/分で溶離)上に注入することによって、 $\lambda = 312$ nmにおいて実施した(系A)。別法として、燐酸でpH2.5~3.5に調整した水30%、アセトニトリル70%の1.5mL/分の流れを用いる25cm $\times$ 4.6mmのZorbax SB-Phenylカラムを用いた(系B)。両系に関するおおよその保持時間を表IXに記載する。

20

【0060】

【表9】

表IX：逆相HPLC保持時間

化合物	系A保持時間(分)	系B保持時間(分)
<u>4</u>	10.9	4.9
<u>5</u>	6.3	2.7
<u>6</u>	8.2	3.2
<u>9</u>	6.3	2.5
<u>10</u>	7.6	3.0
カラノライドA	7.5	7.2
カラノライドB	—	6.7

30

【0061】

キラルHPLC分析は、移動相に溶解されたサンプル10 $\mu$ Lを25cm $\times$ 4.6mmのDaicel Chiralpak ADカラム上に注入し且つペンタン中2.5容量%メタノールを用いて1mL/分で溶離することによって、 $\lambda = 312$ nmで実施した。これらの条件下において、カラノライドA異性体は17.7分と20.6分に溶出し、カラノライドB異性体は17.7分と24.7分に溶出した(おおよその保持時間)。

40

【0062】

実施例1

ケトン6の製造

1Lのジャケット付きボトムドレン反応器に窒素下で、クロメン4(以下、出発原料D又は「SMD」と称する)44.4g(0.130モル)及び塩化メチレン835mLを装入した。ジャケットを-15~-20に冷却した。内部温度-18において、四塩化チタン51mL(0.47モル)を50分にわたって滴加した。この添加中に到達した

50

最高温度は - 15 であった。ジイソプロピルエチルアミン ( 60 mL , 0.34 モル ) を 1 時間にわたって滴加した。到達した最高温度は - 5 であった。黒色溶液を約 - 17 において 30 分間攪拌してから、アセトアルデヒド 45 mL ( 0.80 モル ) を約 10 分間にわたって 15 mL ずつ 3 回に分けて添加した。この添加中に到達した最高温度は - 5 であった。暗色溶液を - 17 において 1 時間攪拌した。溶液を、塩化アンモニウム 180 g を含む水 600 mL に添加した。下層の有機相を、37% 塩酸を 11 mL 含む水 140 mL で洗浄した。HPLC 分析によって、5 が 95.8 面積% 及び 4 が 1.4 面積% 検出された。暗色溶液を、硫酸マグネシウム 44 g を用いて乾燥させ、溶液を濾過した。ロータリー・エバポレーターを用いて浴温度 25 で溶媒を除去した。THF ( 70 g ) を添加し、溶媒を除去して残留オイル 91.3 g を得た。このオイルを、1 L 丸底フラスコ中で THF 620 g 中に溶解させ、この溶液を、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 45 g ( 0.38 モル ) の添加のために氷浴中で冷却した。周囲温度で一夜攪拌後、HPLC 分析によって、9 が 3.0 面積%、10 が 39.6 面積% 及び 6 が 47.6 面積% 検出された。この混合物を氷浴中で冷却し、飽和ブライン 60 mL 及び水 90 mL を添加した。下層の水相を排出し、ロータリー・エバポレーターを用いて浴温度 25 で有機相から溶媒を除去して、残渣 107.8 g を得た。この残渣をトリエチルアミン 54 g で処理し、溶媒を除去して残渣 99 g を得た。この暗赤色の半固体残渣を、t-アミルアルコール 12 g を含むトリエチルアミン 130 g 中に溶解させ、混合物を、1 L のジャケット付きボトムドレン反応器に移した。HPLC 分析によって、10 が 25.2 面積% 及び 6 が 59.3 面積% 検出された。スラリーを 40 に加温し且つ 8 時間攪拌した後、HPLC 分析によって、10 が 11.5 面積% 及び 6 が 77.0 面積% 検出された。上清の HPLC 分析によって、10 が 26.9 面積% 及び 6 が 55.8 面積% 検出された。スラリーを 20 に冷却し且つ 3 時間攪拌してから、固体を真空濾過によって単離し、t-アミルアルコール 10 g で洗浄した。単離固体の HPLC 分析によって 6 が 93.2 面積% 及び 10 が 5.6 面積% 検出され；母液は 10 を 19.4 面積% 及び 6 を 31.5 面積% 含んでいた。湿潤ケーキ ( 24.7 g ) を、エタノール 2 B を 75.8 g 含む 250 mL 丸底フラスコに装入し、スラリーを還流するまで加温し、次いで氷浴中で冷却した。固体を、真空濾過によって単離し、10 g のエタノール 2 B ですすいで、6 ( 6 が 95.9 面積% 及び 10 が 3.4 面積% ) を 22.51 g 得た。エタノール母液は、10 を 55.1 面積% 及び 6 を 33.1 面積% 含んでいた。固体を還流させながらエタノール B 78 g で 2 回処理して、6 [ 0.0582 モル ( 収率 45% ) ; 6 が 97.2 面積% 及び 10 が 2.2 面積% ] を 21.45 g 生成した。エタノール母液は 10 を 43.3 面積% 及び 6 を 48.6 面積% 含んでいた。

【 0063 】

## 実施例 2

### ラセミ体カラノライド A の製造

オーバーヘッド攪拌機及び窒素バブラーを装着した 1 L ボトムドレン反応器に、前記の製造した 6 ( 0.0578 モル ; 6 が 97.2 面積% 及び 10 が 2.2 面積% ) を 21.4 g、塩化セリウム七水和物を 34.4 g ( 0.092 モル ) 及びエタノール 2 B を 206 g 装入した。スラリーを内部温度 - 18 まで冷却し、粉末水素化硼素ナトリウム 3.38 g ( 0.0893 モル ) を約 30 分間にわたって、概ね等量ずつ 3 回に分けて添加した。この添加中に到達した最高温度は - 16 であった。添加 30 分後の HPLC 分析によって、カラノライドが 72.7 面積% 及び 6 が 26.4 面積% 検出された。- 18 で 4 時間後に、これらのレベルはそれぞれ、96.5 面積% 及び 2.3 面積% であった。スラリーを同温度で一夜攪拌し、次いでアセトン 10 mL の添加によって急冷した。反応混合物を、塩化アンモニウム 35 g を含む水 350 mL に添加し、生成物をトルエン 350 mL 中に抽出した。キラル HPLC 分析によって、カラノライド A 及び B ( 1 ピーク ) 48.6 面積%、カラノライド A 44.0 面積%、及びカラノライド B 5.6 面積% が検出された。トルエン溶液を、硫酸マグネシウム 20 g を用いて乾燥させ、混合物を濾過し、溶媒を回転蒸発によって除去して、黄色油を 22.89 g 得た。メチル t-ブチルエ

ーテル ( M T B E ) 6 0 m L の添加によって、周囲温度においてスラリーが得られた。スラリーを氷浴中で冷却し、生成物を真空濾過によって単離し、M T B E 1 0 m L ですすいで、( + / - ) - カラノライド A [ 逆相 H P L C : 9 9 . 0 面積 % ; キラル H P L C : カラノライド A 及びカラノライド B ( 1 ピーク ) 4 8 . 9 面積 % 、カラノライド A 4 1 . 7 面積 % 及びカラノライド B 9 . 3 5 面積 % ] を 8 . 2 7 g ( 0 . 0 2 2 2 モル , 収率 3 8 % ) 生成した。母液を約 1 / 2 容量に濃縮して、( + / - ) - カラノライド A のセカンドクロップ [ 逆相 H P L C : 9 9 . 8 面積 % ; キラル H P L C : カラノライド A 及びカラノライド B ( 1 ピーク ) 4 9 . 1 面積 % 、カラノライド A 4 9 . 1 面積 % 及びカラノライド B 1 . 1 % ] 7 . 5 4 g ( 0 . 0 2 0 2 モル , 収率 3 5 % ) を生成した。最終母液残渣は、重量が 3 . 0 g であった [ 逆相 H P L C : カラノライド A 8 8 . 4 面積 % ; キラル H P L C : カラノライド A 及びカラノライド B ( 1 ピーク ) 3 3 . 7 面積 % 、カラノライド A 2 8 . 0 面積 % 及びカラノライド B 4 . 2 面積 % ] 。

10

20

30

40

### 【 0 0 6 4 】

#### 実施例 3

#### 結晶化によるカラノライド A からのカラノライド B の除去

1 L ジャケット付きボトムドレン反応器にオーバーヘッド攪拌しながら、ラセミ体カラノライド A ( カラノライド A 8 9 . 3 6 面積 % , カラノライド B 1 0 . 6 4 面積 % ) 4 9 . 4 g 及びトルエン 1 5 0 g を装入した。混合物を 5 0 に加熱して溶液を生成し、次いで 0 . 1 / 分の速度で - 8 まで冷却し、同温度に 5 時間保持した。上清の H P L C 分析は、1 0 0 面積 % のカラノライド A を検出した。固体を、真空濾過によって単離し、トルエン 1 4 g で洗浄して、湿潤ケーキ ( カラノライド A 8 2 . 3 1 面積 % , カラノライド B 1 7 . 6 9 面積 % ) 2 6 . 9 6 g を得た。母液 ( カラノライド A 9 9 . 9 0 面積 % ) を蒸発させて、残渣 2 0 . 8 g を得た。トルエン湿潤ケーキ 2 6 . 9 6 g をトルエン 7 6 g と共に 1 L 反応器中に装入し、5 0 に加熱して、溶液を得た。この溶液を 1 / 分の速度で 2 5 に冷却した。約 3 3 において結晶化が始まった。スラリーを 0 . 5 / 分で - 8 に冷却し、同温度に約 1 時間保持した。上清の H P L C 分析によって、カラノライド A が 9 8 . 2 7 面積 % 及びカラノライド B が 1 . 6 9 面積 % 検出された。固体を、真空濾過によって単離し、トルエン 7 g で洗浄して、湿潤ケーキ ( カラノライド A 7 5 . 7 4 面積 % , カラノライド B 2 4 . 2 6 面積 % ) 2 2 . 8 1 g を得た。母液 ( カラノライド A 9 7 . 9 5 面積 % , カラノライド B 2 . 0 1 面積 % ) を、前の母液と合し、蒸発させて、3 2 . 1 g の残渣を得た。2 2 . 8 1 g の湿潤ケーキをトルエン 7 5 g と共に 1 L 反応器中に装入し、5 0 に加熱して溶液を生成し、次いで 2 5 に冷却してスラリーを得た。このスラリーを 0 . 1 / 分の速度で - 9 に冷却し、同温度に 9 時間保持した。上清の H P L C 分析によって、カラノライド A が 9 5 . 8 4 面積 % 及びカラノライド B が 4 . 1 7 面積 % 検出された。固体を真空濾過によって単離し、トルエン 7 g で洗浄し、真空下で 4 0 において乾燥させて、1 1 . 9 6 g ( 回収率 2 4 重量 % ; カラノライド A 7 1 . 0 0 面積 % 及びカラノライド B 2 9 . 0 0 面積 % ) を得た。母液 ( カラノライド A 9 3 . 8 9 面積 % 及びカラノライド B 6 . 1 1 面積 % ) を、前の母液と合し、蒸発させて、残渣 ( カラノライド A 9 8 . 0 2 面積 % 及びカラノライド B 1 . 9 4 面積 % ) 3 9 . 0 g を得た。5 0 0 m L 丸底フラスコ中のこの固体にオーバーヘッド攪拌しながら、2 - プロパノール 2 0 0 g を添加し、混合物を 5 0 まで加温して、淡色のスラリーを得た。水 ( 1 3 0 m L ) を 3 0 分間かけて滴加して、白色スラリーを得た。このスラリーを氷浴中で冷却し、固体を真空濾過によって採取し、6 0 % 水性 2 - プロパノール 2 0 g で洗浄し、真空下において最初は周囲温度で、次いで 4 0 において乾燥させて、3 3 . 8 9 g のラセミ体カラノライド A ( K a r l F i s h e r によって水 4 . 2 6 重量 % , 含水量に関して補正された回収率 6 5 . 6 % , カラノライド A 9 8 . 2 3 面積 % 及びカラノライド B 1 . 7 7 面積 % , m p 1 1 3 ~ 7 ) を得た。母液及び洗液 ( カラノライド A 9 1 . 0 0 面積 % 及びカラノライド B 6 . 5 8 面積 % ) を蒸発させて、1 . 5 g の残渣を得た。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US2004/002068		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D493/04 C07D493/14 A61K31/352 A61P31/12				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 00/64903 A (CAO HUA ; LI AILING (US); CRABB JENNIFER (US); SAMY RAGHU (US); XU ZE) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 5-35, fig. 1-9	1,2		
A	KUCHERENKO A ET AL: "Novel Approach for Synthesis of (+-)-Calanolide A and Its Anti-HIV Activity" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 31, 31 July 1995 (1995-07-31), pages 5475-5478, XPO04027525 ISSN: 0040-4039 the whole document	1,2		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            *E* earlier document but published on or after the international filing date            *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.            *&amp;* document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
12 July 2004		20/07/2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Wolf, C		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/002068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064903	A	02-11-2000	US 6369241 B1 09-04-2002
			AU 4491800 A 10-11-2000
			EP 1173442 A2 23-01-2002
			WO 0064903 A2 02-11-2000
			US 2002013480 A1 31-01-2002

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダウグス, エドワード ディー .

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 2 , ミッドランド, テューペロ ドライブ 2 7 8 8

Fターム(参考) 4C071 AA01 AA08 BB02 BB05 CC13 EE07 FF17 GG01 HH08 HH09

KK01 KK16 LL01 LL07

4H006 AA02 AC83 AD15 BB11 BB14