

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5118968号
(P5118968)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年10月26日(2012.10.26)

(51) Int.Cl.

C07H 15/12 (2006.01)

F 1

C07H 15/12

請求項の数 15 (全 48 頁)

(21) 出願番号 特願2007-533245 (P2007-533245)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月29日 (2006.8.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/316941
 (87) 国際公開番号 WO2007/026675
 (87) 国際公開日 平成19年3月8日 (2007.3.8)
 審査請求日 平成21年8月19日 (2009.8.19)
 (31) 優先権主張番号 60/712,431
 (32) 優先日 平成17年8月31日 (2005.8.31)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-253044 (P2005-253044)
 (32) 優先日 平成17年9月1日 (2005.9.1)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ティー・マネジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100103447
 弁理士 井波 実
 (72) 発明者 田上 克也
 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
 (72) 発明者 佐藤 圭三
 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
 (72) 発明者 松尾 公博
 茨城県神栖市砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内

最終頁に続く

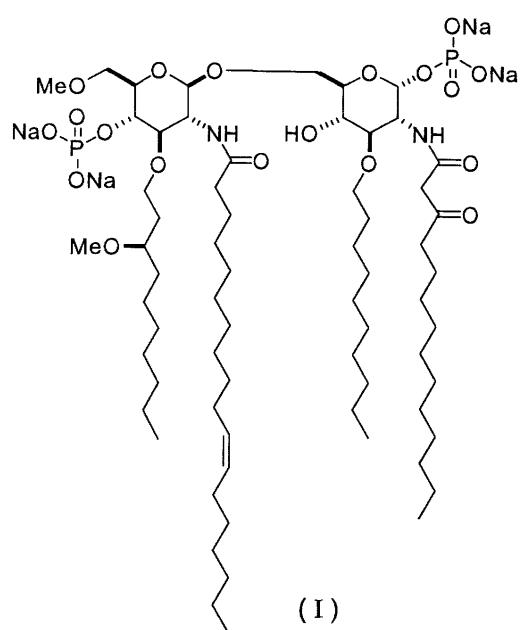
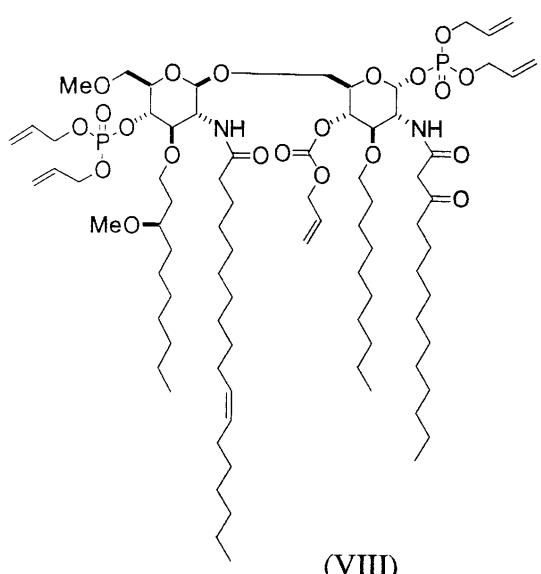
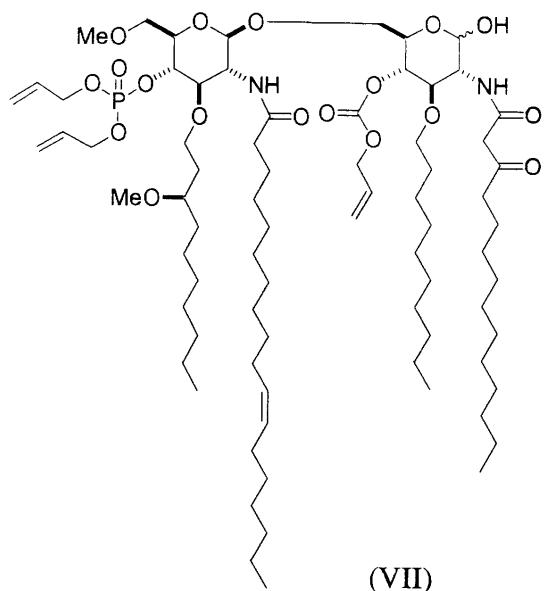
(54) 【発明の名称】 リピッドA類縁体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第1の芳香族炭化水素溶媒中、ピリジン-トリフルオロ酢酸存在下、式(VII)で表される化合物にジアリル-N,N-ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式(VII)で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式(VIII)で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式(I)で表される化合物を製造する方法。

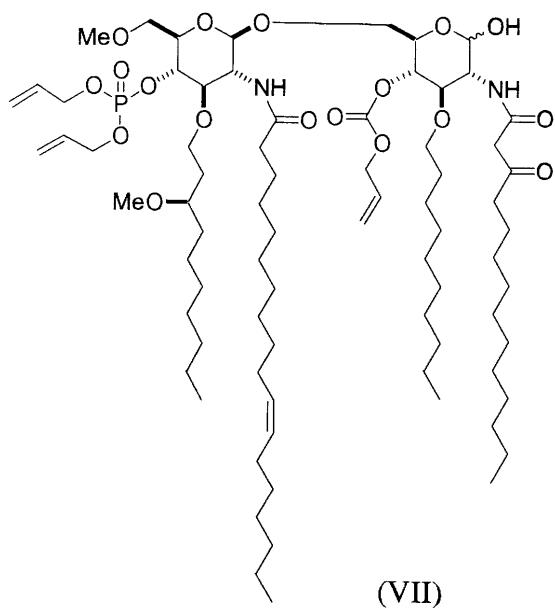
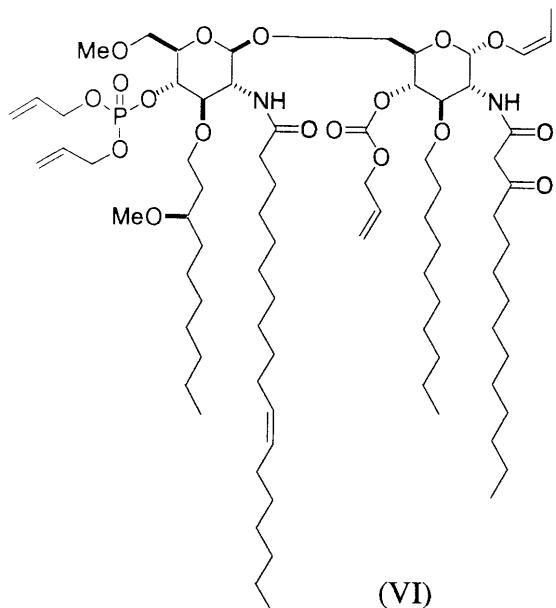
【化 1】



【請求項 2】

式 (VII) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (VIII) で表される化合物を得、次いで、第 1 の芳香族炭化水素溶媒中、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式 (VII) で表される化合物にジアリル N, N - デイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式 (VIII) で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式 (VIII) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

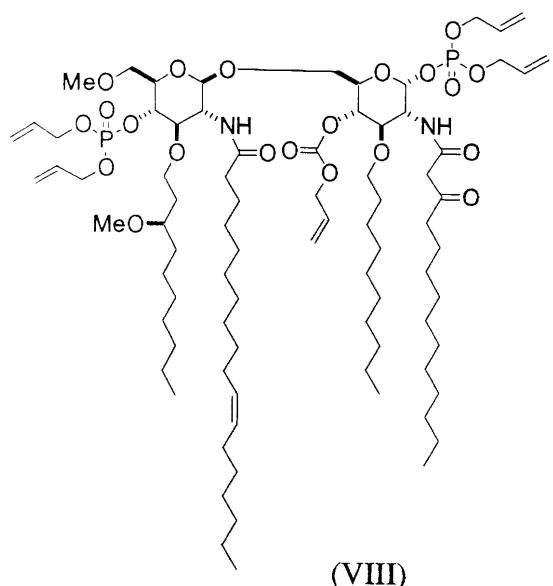
【化 2】



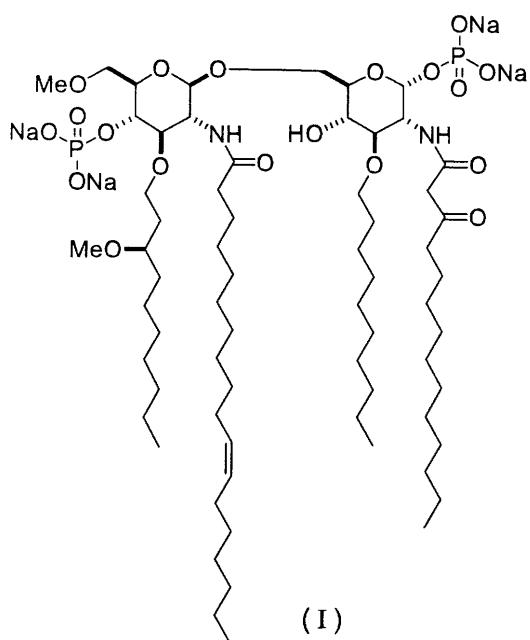
30

40

【化 3】



(VIII)



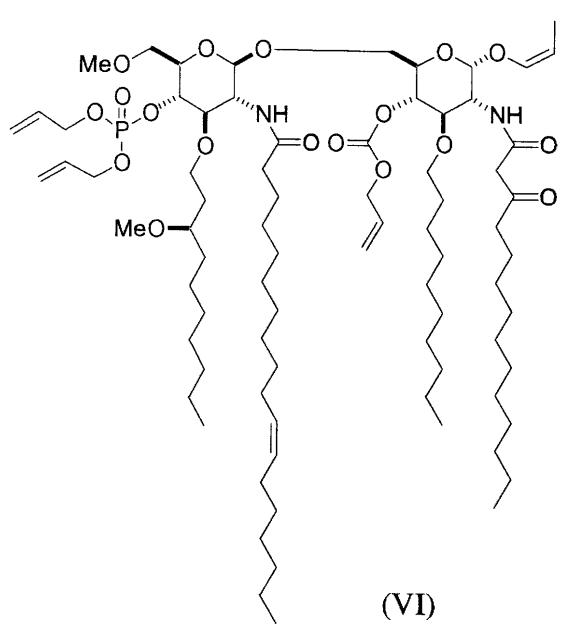
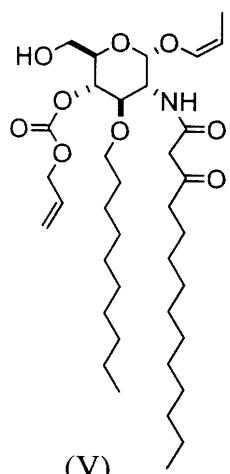
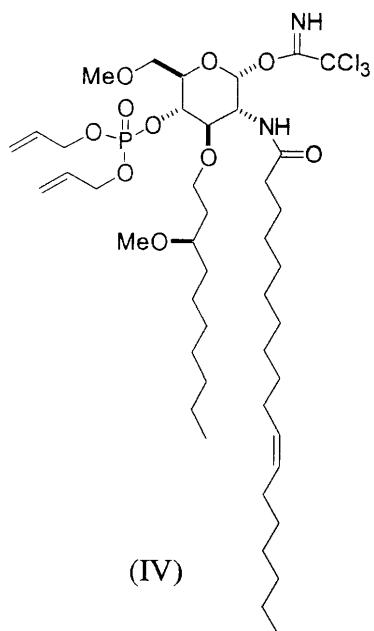
(I)

【請求項 3】

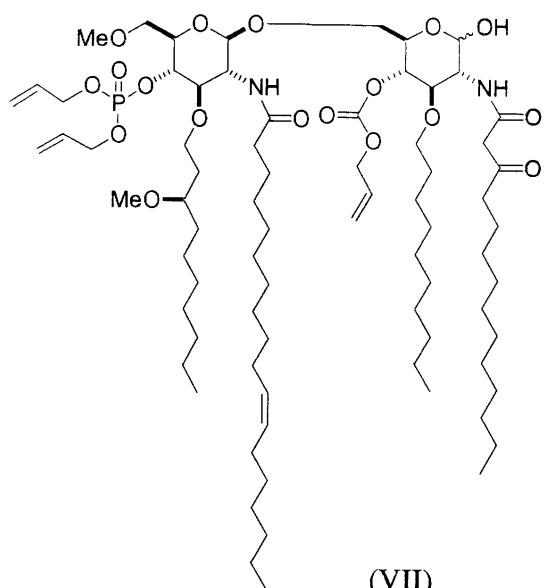
炭化水素類溶媒及び / 又は第 2 の芳香族炭化水素溶媒を含んでなる第 1 の溶媒中、有機スルホン酸存在下、式 (IV) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを反応させて、式 (VI) で表される化合物を得、次いで式 (VI) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (VII) で表される化合物を得、次いで、第 1 の芳香族炭化水素溶媒中、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式 (VII) で表される化合物にジアリル N, N - ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式 (VIII) で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式 (VIII) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

40

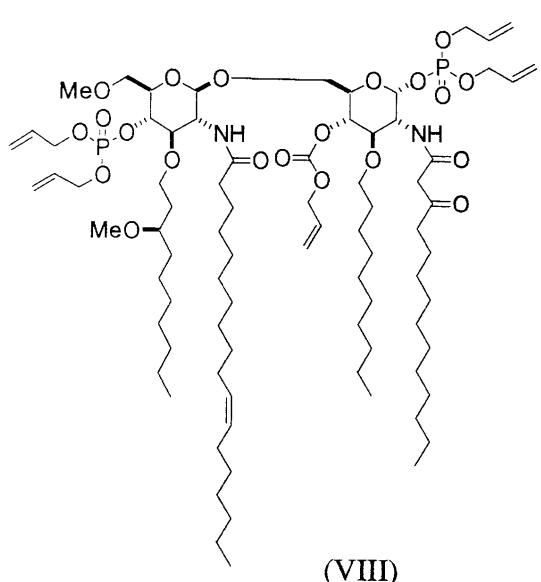
【化 4】



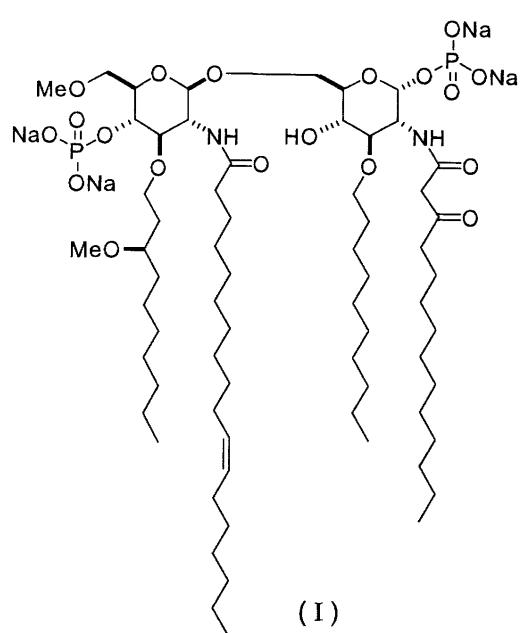
【化 5】



10



20



30

40

【請求項 4】

50

前記第1の芳香族炭化水素溶媒がトルエン溶媒である請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項 5】

前記有機スルホン酸は、メタンスルホン酸又はエタンスルホン酸である請求項3又は4記載の方法。

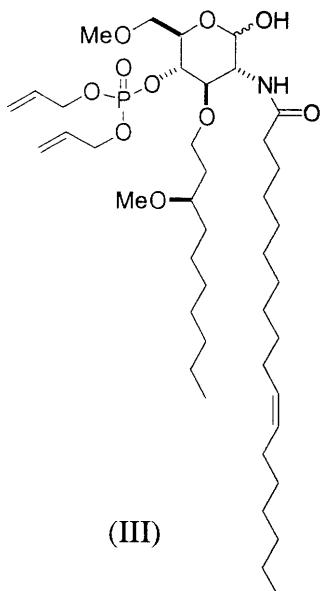
【請求項 6】

前記第1の溶媒は、トルエン・ヘプタン混合溶媒である請求項3～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項 7】

前記式(IV)で表される化合物は、酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式(III)で表される化合物と、該式(III)で表される化合物1当量に対して1ないし10当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得る請求項3～6のいずれか1項記載の方法。

【化 6】



【請求項 8】

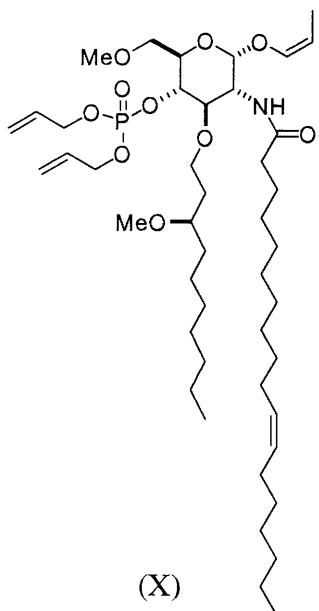
前記式(IV)で表される化合物は、式(X)で表される化合物の1-プロペニル基を選択的に脱保護して、式(III)で表される化合物を得、次いで酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式(III)で表される化合物と、該式(III)で表される化合物1当量に対して1ないし10当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得る請求項3~7のいずれか1項記載の方法。

10

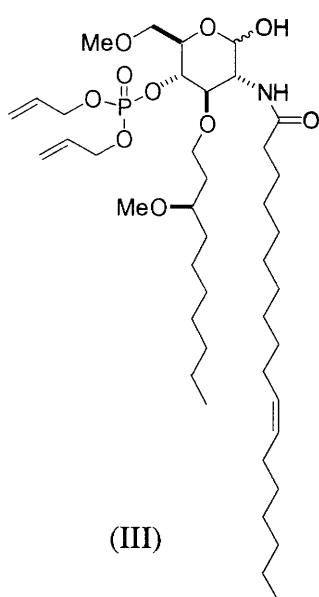
20

30

【化7】



10



20

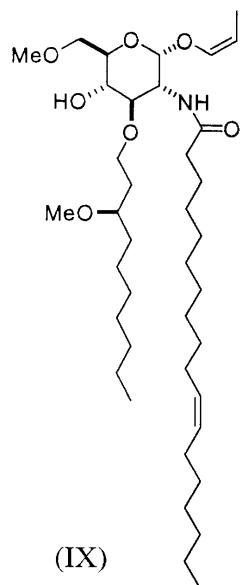
30

【請求項9】

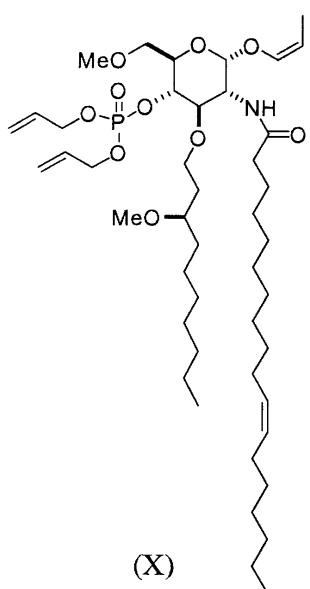
前記式(IV)で表される化合物は、ピリジン-トリフルオロ酢酸存在下、式(X)で表される化合物にジアリルN,N-ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式(X)で表される化合物を得、次いで式(III)で表される化合物の1-プロペニル基を選択的に脱保護して、式(III)で表される化合物を得、次いで酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式(III)で表される化合物と、該式(III)で表される化合物1当量に対して1ないし10当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得る請求項3~8のいずれか1項記載の方法。

40

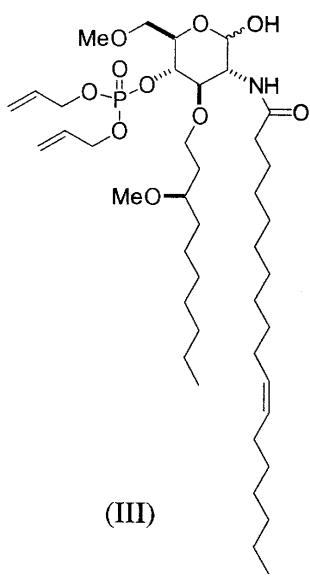
【化 8】



10



20



30

【請求項 10】

50

前記酢酸エステル系溶媒が酢酸メチルである請求項7 ~ 9のいずれか1項記載の方法。

【請求項11】

前記水の含量が混合溶媒中、1 ~ 10% (容量 / 容量比) である請求項7 ~ 10のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項12】

前記求核剤が環状有機酸エステル類または環状ケトン類である請求項1 ~ 11のいずれか1項記載の方法。

【請求項13】

前記求核剤がメルドラム酸またはジメドンである請求項1 ~ 12のいずれか1項記載の方法。

10

【請求項14】

前記パラジウム触媒がテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである請求項1 ~ 13のいずれか1項記載の方法。

【請求項15】

前記テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムが酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンから系内で生成される請求項14記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

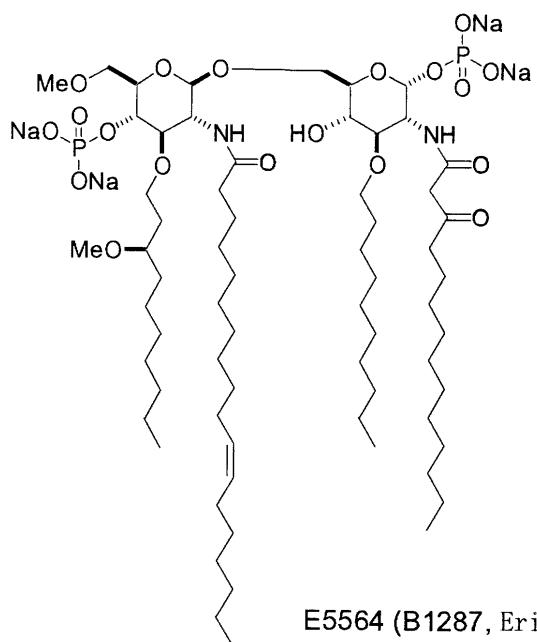
【0001】

本発明は、医薬として有用な、式(I)で表されるリピッドA類縁体E5564 (B1287, Eritoranの名称でも知られる)の製造方法に関する。

20

【0002】

【化1】



30

(I)

40

【背景技術】

【0003】

式(I)で表されるE5564 (B1287, Eritoranの名称でも知られている)については、グラム陰性菌外膜に存在するリポ多糖類(LPS: Lipopolysaccharide)成分あるいはエンドトキシンが引き起こす致死率の高いグラム陰性菌血症、特にエンドトキシンショックの予防・治療等に優れた効果を有することが知られている。また、E5564は、ヒトにおいても優れた抗エンドトキシン作用が確認されており(非特許文献1)、また、細菌の菌体成分を認識する受容体のひとつであるTLR4 (toll-like receptor 4) に対して拮抗作用を有することも知られ

50

ている（特許文献1，非特許文献2）。それらの作用に基づいてE 5564は、敗血症（sepsis）、内毒素症（endotoxemia）、冠動脈バイパス形成術の予後改善（CABG: prognosis of coronary-artery bypass graft surgeries）等の予防または治療剤として特に有用であることが報告されている（例えば、特許文献2、3、4参照）。

【0004】

特許文献2には、式（I）で表されるE 5564のフリー体、特許文献3には、式（I）で表されるE 5564（B 1287）が記載されている。さらに、特許文献5、6および7にはE 5564の合成法が開示されている。

【0005】

特許文献5、6および7に開示されている合成法によれば、E 5564は2つの糖類（サッカライド）を結合した後、2本のアシル型側鎖を導入しているが、側鎖導入のための官能基変換に多くの工程が必要で、また、多くの工程においてジクロロメタンの使用が必要とされている。特許文献6、7には、1本のアシル型側鎖を予め導入後、2つの糖類を結合させる別合成法も開示されているが、残る2本目のアシル型側鎖の導入は低収率であり、また、ジクロロメタンの使用も回避されていない。さらに、特許文献3には予め2本のアシル型側鎖を導入後、2つの糖類を結合して式（I）で表されるリピッドA類縁体を製造する方法が記載されている。例えば、特許文献3の実施例5のステップ3（p 123 - 124）には、本発明に係る式（VII）の化合物が記載されている。しかし、ステップ3記載の方法によれば、式（VII）の化合物を得るために、ジクロロメタンを溶媒とし、爆発性を有するテトラゾールの存在下で亜リン酸基を導入後、反応温度 - 78

にて高価なm-クロロ過安息香酸を酸化剤として投入することおよび生成物のカラムクロマトグラフィーによる精製が必要とされている。さらに、ステップ4（p 124 - 125）には、本発明に係る式（II）の化合物とその4ナトリウム塩（B 1287）の製造法が開示されているが、その製造法によればテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムの窒素充填グローブバッグを使用した反応容器への移送が必要である。また、本発明に係るリピッドA類縁体の-Dグルコピラノシリル部分を構成する糖類の合成例として、例えば、実施例1ステップ3（p 100 - 101）には、本発明に係る式（X）から式（III）の化合物の製造法が開示されているが、収率が極めて低い。

【特許文献1】WO 2004 / 071465

30

【特許文献2】WO 96 / 39411

【特許文献3】WO 2004 / 074303

【特許文献4】US 20050153929

【特許文献5】US 5750664

【特許文献6】US 5935938

【特許文献7】US 6417172

【非特許文献1】Lynn et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 308 (1): 175 - 181, 2004)

【非特許文献2】Mullarkey et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 304 (3): 1093 - 1102, 2003)

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

E 5564は、敗血症（sepsis）、内毒素症（endotoxemia）、冠動脈バイパス形成術の予後改善（CABG: prognosis of coronary-artery bypass graft surgeries）等の予防・治療剤として良好な作用を示すが、既存の製造法は医薬品の原薬としての商業的生産の観点から、工程数の多さ、原料原価、製造過程における安全性、操作性、再現性等に課題を有している。また、既存の製法によれば、E 5564の合成過程では、例えば反応溶媒としてジクロロメタンの使用が必要であるが、該ジクロロメタンは人体への影響から、国連危険物分

50

類 (U N H a z a r d C l a s s) によれば 6 . 1 [T o x i c s u b s t a n c e s] に分類され、医薬品規制調和国際会議 (I C H) 品質ガイドライン Q 3 C [不純物に関するガイドライン：残留溶媒] によればクラス 2 [医薬品中の残留量を規制すべき溶媒] に分類され、また、日本においては大気汚染、水質汚濁に係る環境基準としての上限値が設定されている。

2 本のアシル型側鎖を予め導入後、2 つの糖類を結合する特許文献 3 記載の製法はトータル工程数の減少、特に糖類の結合後における工程改善の面で優れているが、毒性を有する試薬の大量使用、爆発性試薬の使用、製造過程における操作性、再現性等に課題を有し、またジクロロメタンの使用も回避されていない。

したがって、環境に優しく、安全性、操作性、再現性に優れた E 5 5 6 4 の製造方法が求められている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、鋭意研究した結果、式 (I) で表される E 5 5 6 4 の新規製造法およびその合成中間体の環境に優しく、安全性、操作性、再現性に優れた新規製造法を見出し、以下の本発明を完成した。

【 0 0 0 8 】

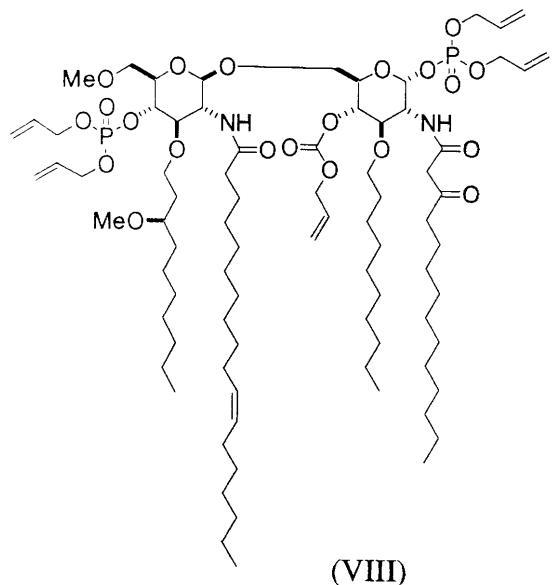
< 1 > 求核剤の存在下、式 (V I I I) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

【 0 0 0 9 】

10

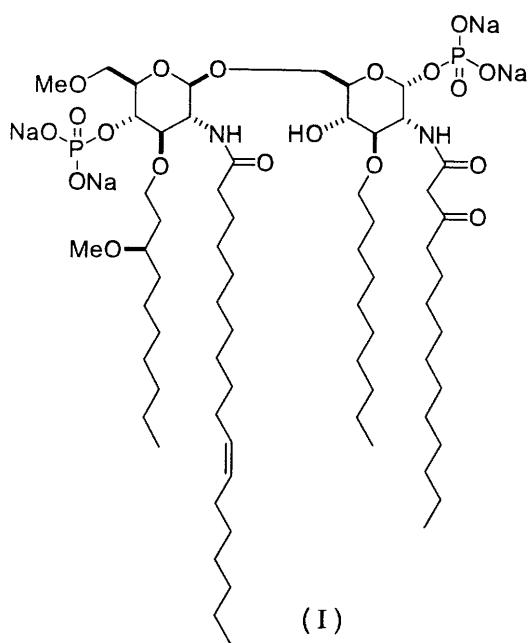
20

【化2】



10

(VIII)



20

30

(I)

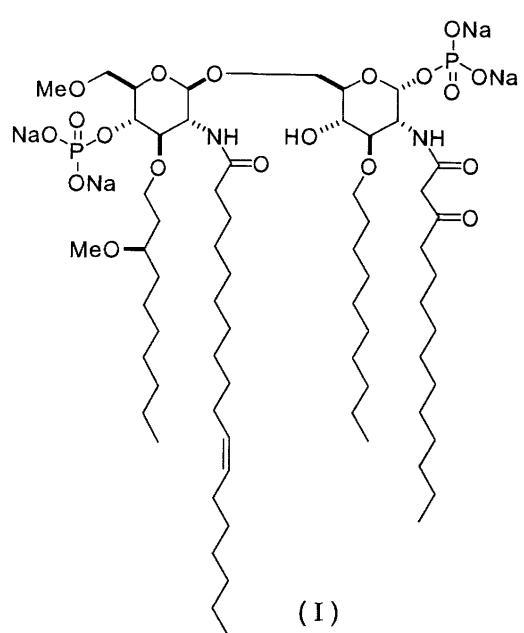
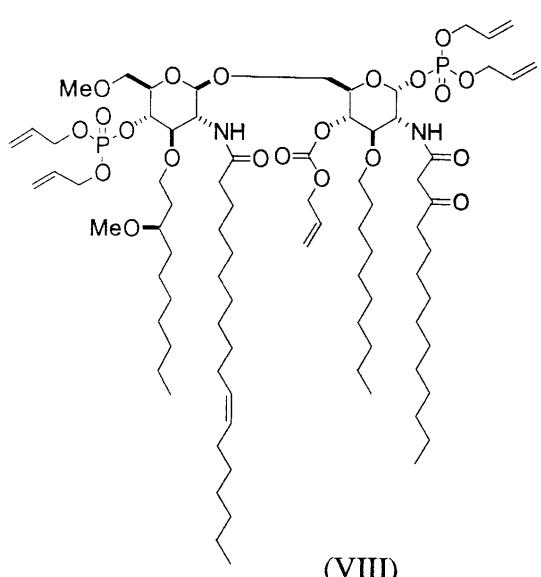
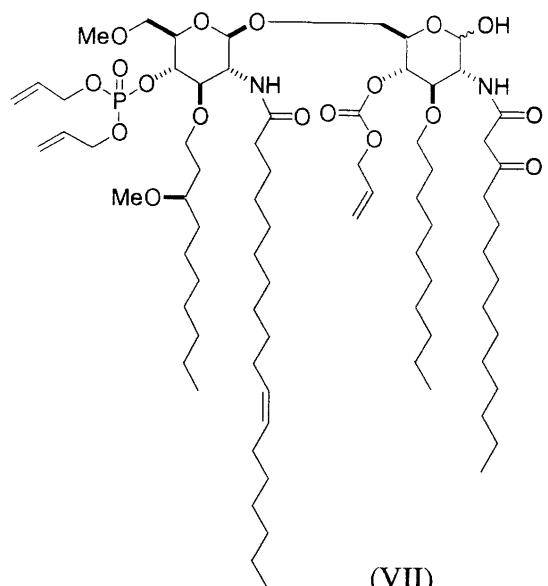
【0010】

<2> 第1の芳香族炭化水素溶媒中、ピリジン-トリフルオロ酢酸存在下、式(VI I)で表される化合物にジアリルN,N-ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式(VI I I)で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式(VI I I)で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式(I)で表される化合物を製造する方法。

40

【0011】

【化3】



【0012】

10

20

30

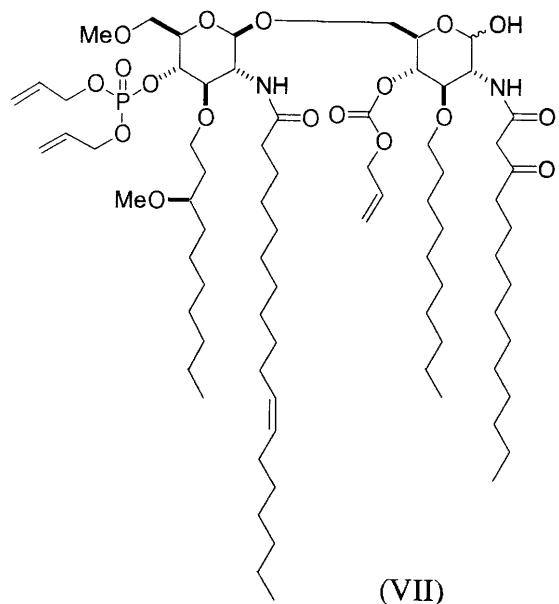
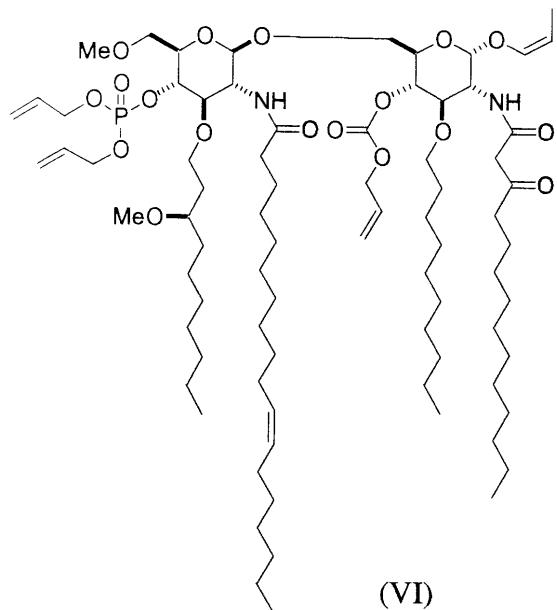
40

50

< 3 > 式 (V I) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (V I I) で表される化合物を得、次いで、第 1 の芳香族炭化水素溶媒中、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式 (V I I) で表される化合物にジアリル N, N - ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式 (V I I I) で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式 (V I I I) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

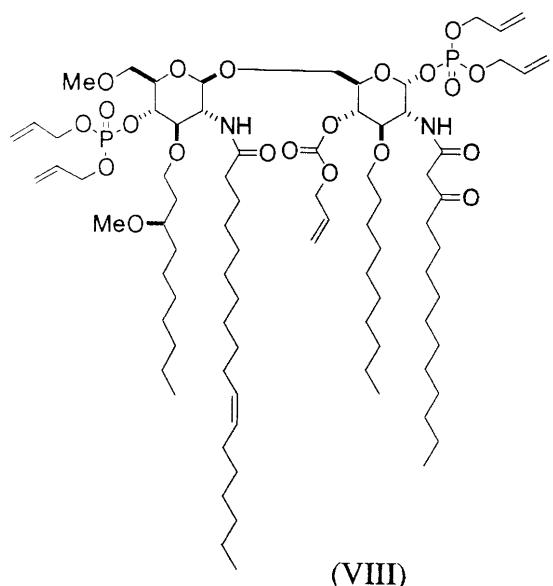
【 0 0 1 3 】

【 化 4 】

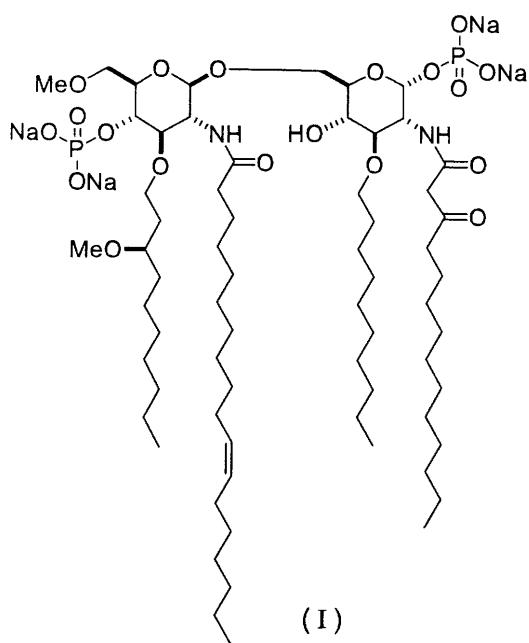


【 0 0 1 4 】

【化5】



(VIII)



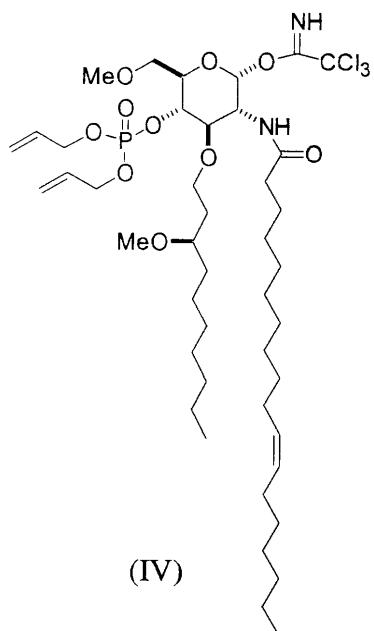
(I)

【0015】

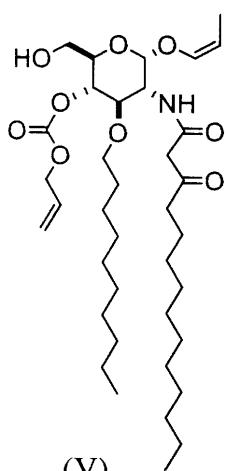
<4> 炭化水素類溶媒及び/又は第2の芳香族炭化水素溶媒を含んでなる第1の溶媒中、有機スルホン酸存在下、式(IV)で表される化合物と式(V)で表される化合物とを反応させて、式(VI)で表される化合物を得、次いで式(VII)で表される化合物の1-プロペニル基を選択的に脱保護して、式(VIII)で表される化合物を得、次いで、第1の芳香族炭化水素溶媒中、ピリジン-トリフルオロ酢酸存在下、式(VIII)で表される化合物にジアリルN,N-ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式(VII)で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式(VIII)で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式(I)で表される化合物を製造する方法。

【0016】

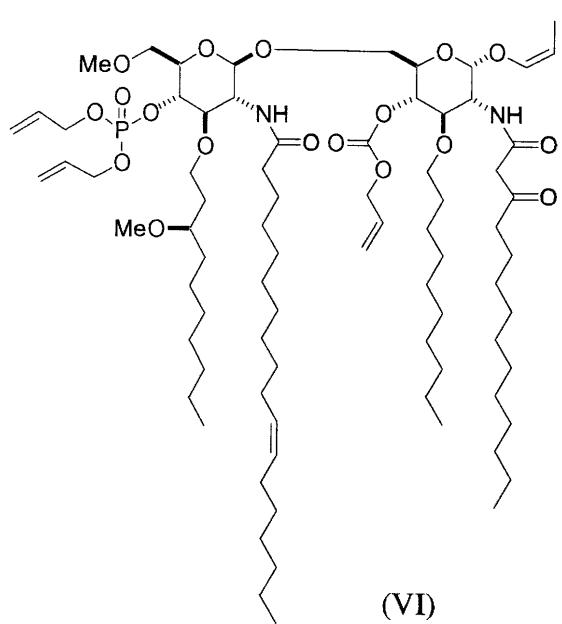
【化 6】



10



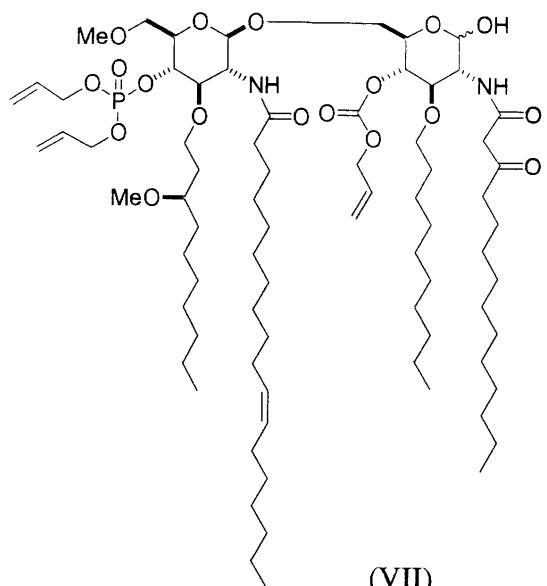
20



30

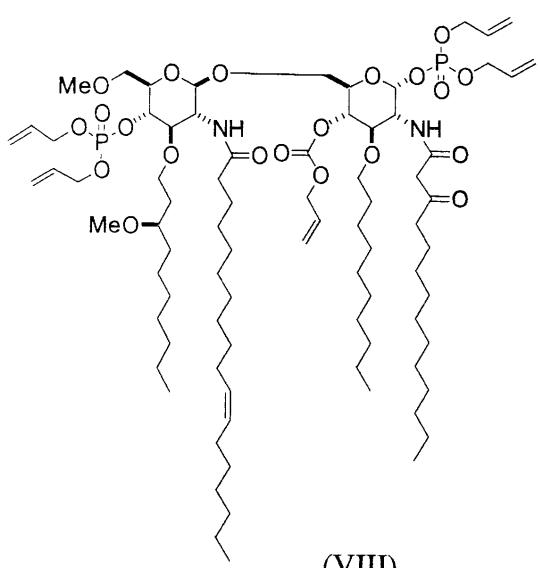
【 0 0 1 7 】

【化7】



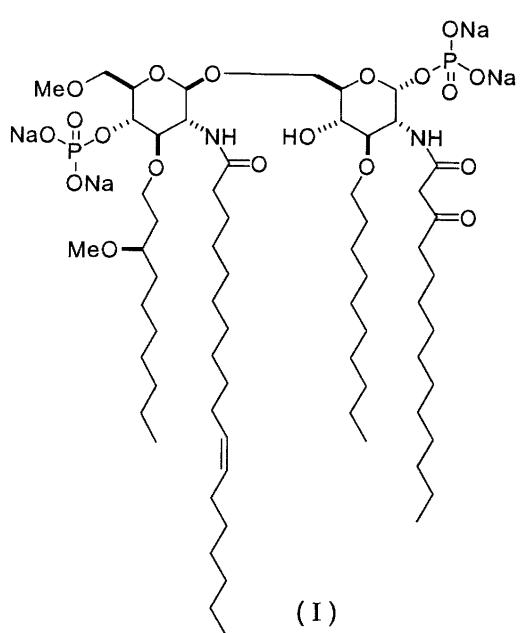
10

(VII)



20

(VIII)



30

40

(I)

【0018】

50

< 5 > 上記 < 1 > ~ < 4 > のいずれかにおいて、第 1 の芳香族炭化水素溶媒がトルエン溶媒であるのがよい。

< 6 > 上記 < 4 > 又は < 5 > において、有機スルホン酸は、メタンスルホン酸又はエタンスルホン酸であるのがよい。

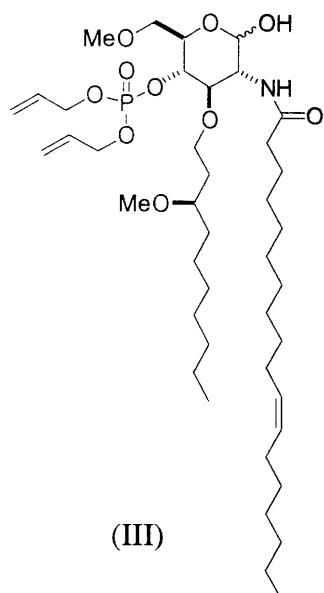
< 7 > 上記 < 4 > ~ < 6 > のいずれかにおいて、第 1 の溶媒は、トルエン - ヘプタン混合溶媒であるのがよい。

【 0 0 1 9 】

< 8 > 上記 < 4 > ~ < 7 > のいずれかにおいて、式 (IV) で表される化合物は、酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式 (III) で表される化合物と、該式 (III) で表される化合物 1 当量に対して 1 ないし 10 当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得るのがよい。 10

【 0 0 2 0 】

【 化 8 】

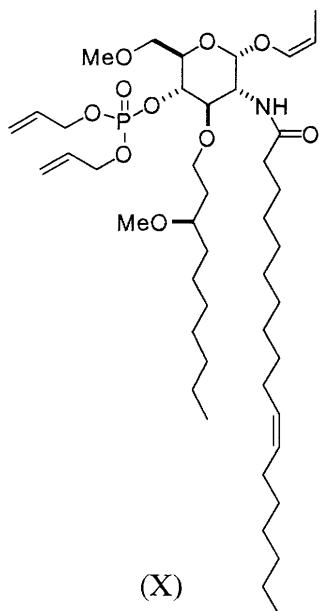


【 0 0 2 1 】

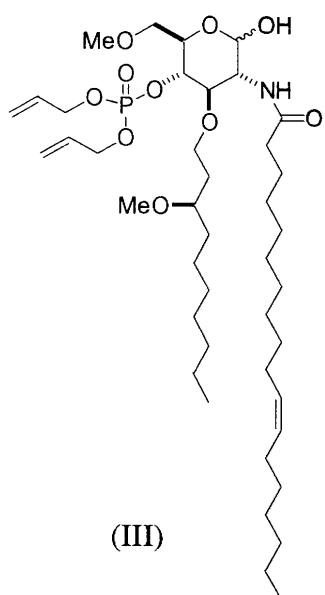
< 9 > 上記 < 4 > ~ < 8 > のいずれかにおいて、式 (IV) で表される化合物は、式 (X) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (III) で表される化合物を得、次いで酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式 (III) で表される化合物と、該式 (III) で表される化合物 1 当量に対して 1 ないし 10 当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得るのがよい。 30

【 0 0 2 2 】

【化9】



10



20

30

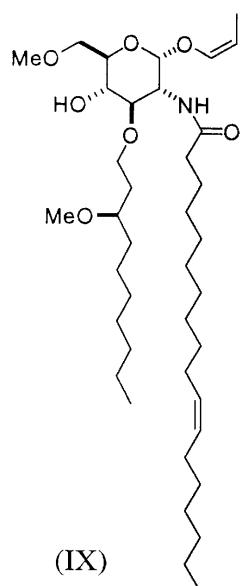
【0023】

<10> 上記<4>～<9>のいずれかにおいて、式(IV)で表される化合物は、ピリジン-トリフルオロ酢酸存在下、式(X)で表される化合物にジアリルN,N-ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式(X)で表される化合物を得、次いで式(X)で表される化合物の1-プロペニル基を選択的に脱保護して、式(III)で表される化合物を得、次いで酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式(III)で表される化合物と、該式(III)で表される化合物1当量に対して1ないし10当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得るのがよい。

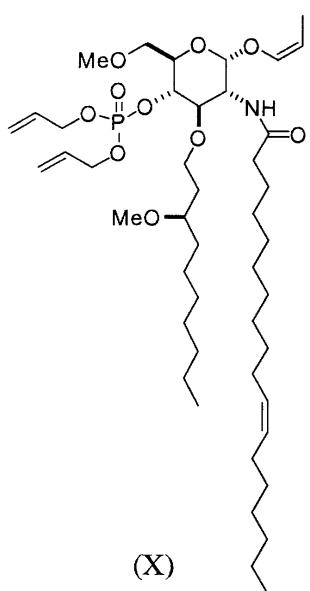
40

【0024】

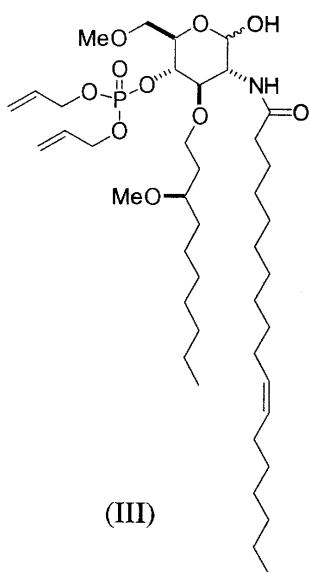
【化 1 0】



10



20



30

40

【 0 0 2 5 】

50

< 1 1 > 上記 < 8 > ~ < 1 0 > のいずれかにおいて、酢酸エステル系溶媒が酢酸メチルであるのがよい。

< 1 2 > 上記 < 8 > ~ < 1 1 > のいずれかにおいて、水の含量が混合溶媒中、1 ~ 10 % (容量 / 容量比) であるのがよい。

< 1 3 > 上記 < 1 > ~ < 1 2 > のいずれかにおいて、求核剤が環状有機酸エステル類または環状ケトン類であるのがよい。

【 0 0 2 6 】

< 1 4 > 上記 < 1 > ~ < 1 3 > のいずれかにおいて、求核剤がメルドラム酸またはジメドンであるのがよい。

< 1 5 > 上記 < 1 > ~ < 1 4 > のいずれかにおいて、パラジウム触媒がテトラキス (10 トリフェニルホスフィン) パラジウムであるのがよい。

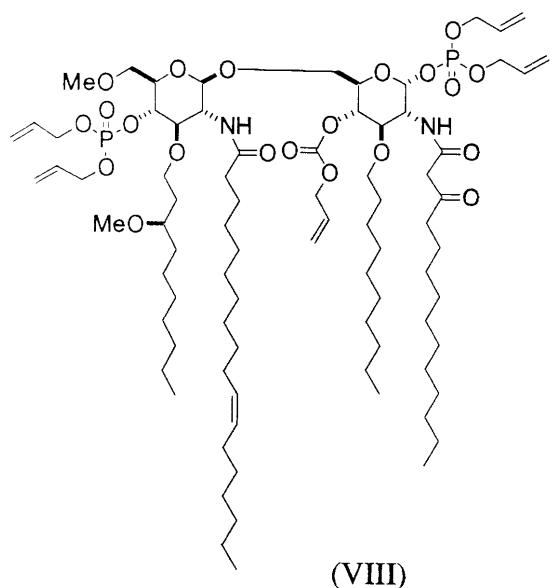
< 1 6 > 上記 < 1 5 > において、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムが酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンから系内で生成されるのがよい。

【 0 0 2 7 】

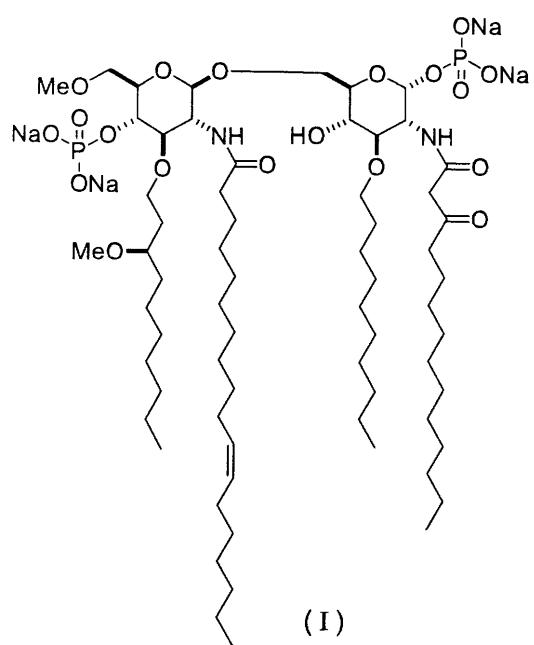
< A 1 > 求核剤の存在下、式 (V I I I) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

【 0 0 2 8 】

【化11】



10



20

30

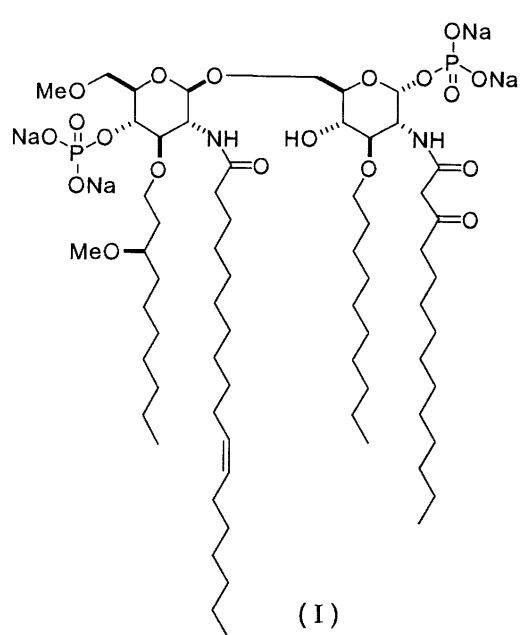
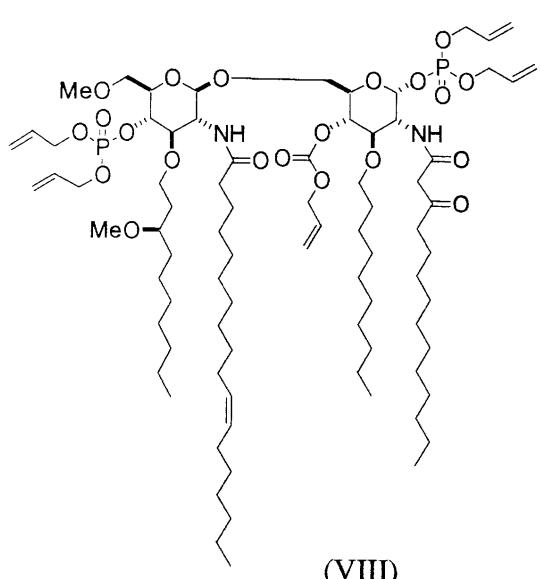
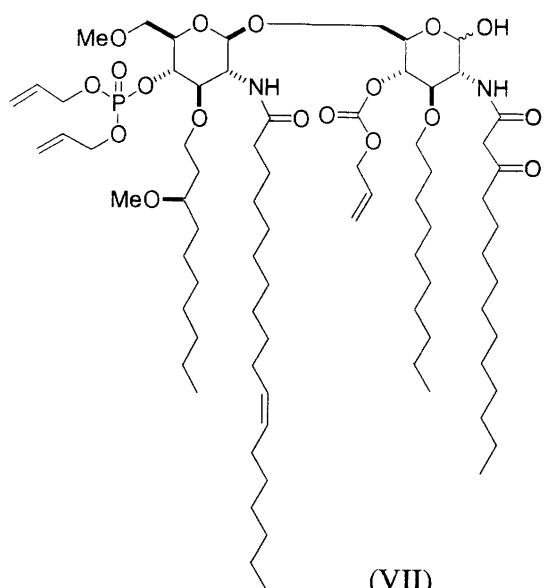
【0029】

< A2 > トルエン溶媒中、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式(VII)で表される化合物にジアリル N, N - ジイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式(VII)で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式(VII)で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式(I)で表される化合物を製造する方法。

40

【0030】

【化 1 2】



【 0 0 3 1 】

10

20

30

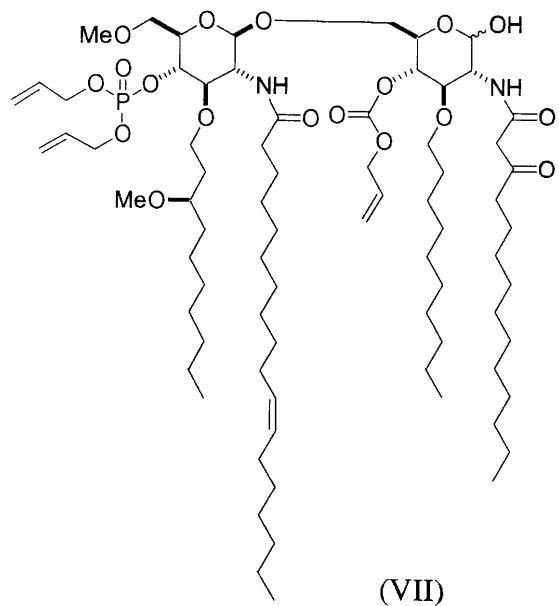
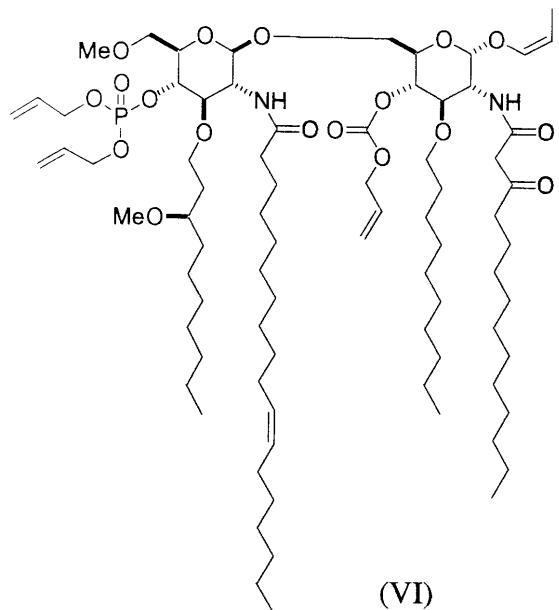
40

50

< A 3 > 式 (V I) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (V I I) で表される化合物を得、次いで、トルエン溶媒中、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式 (V I I) で表される化合物にジアリル N, N - デイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式 (V I I I) で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式 (V I I I) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

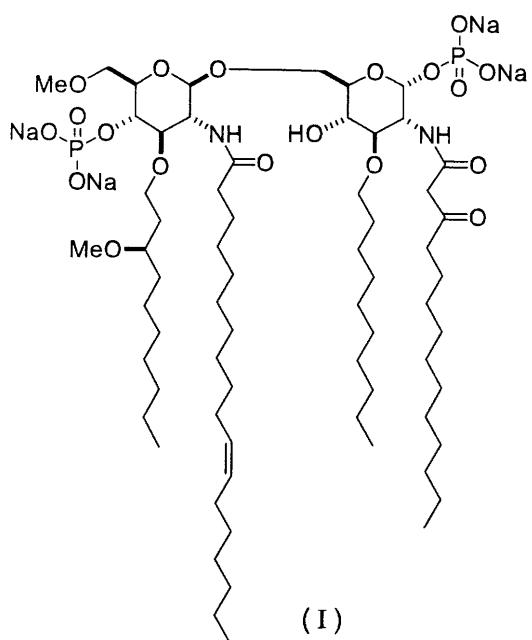
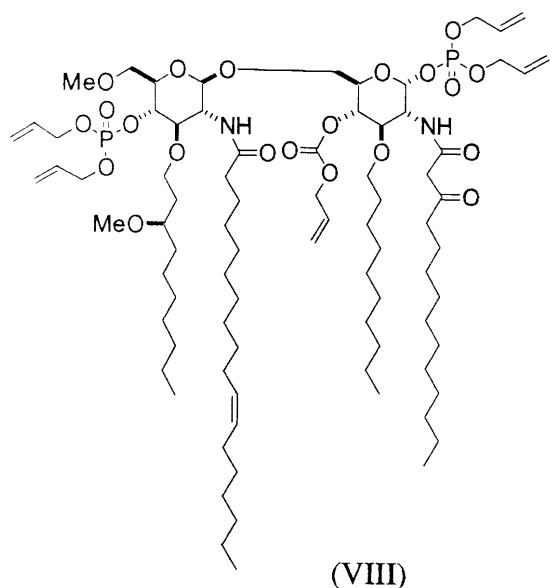
【 0 0 3 2 】

【 化 1 3 】



【 0 0 3 3 】

【化14】



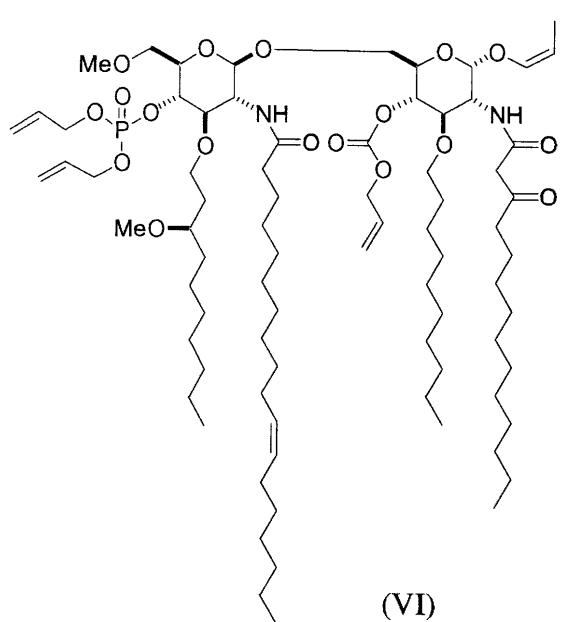
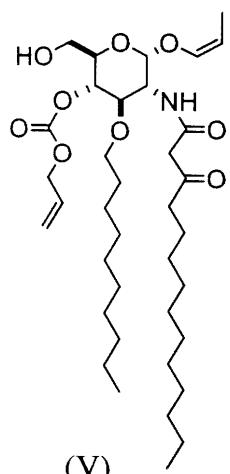
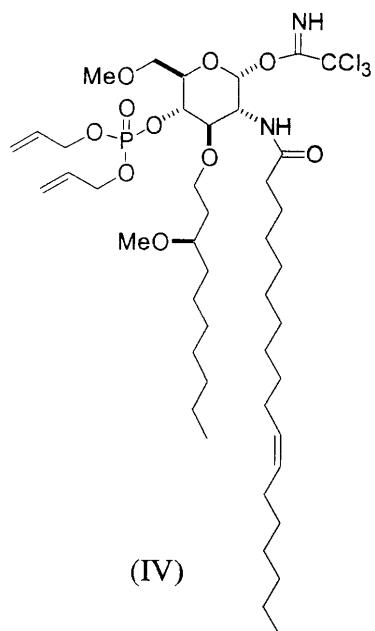
【0034】

< A4 > トルエン - ヘプタン混合溶媒中、メタンスルホン酸存在下、式 (IV) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを反応させて、式 (VI) で表される化合物を得、次いで式 (VI) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (VII) で表される化合物を得、次いで、トルエン溶媒中、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式 (VII) で表される化合物にジアリル N, N - デイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式 (VIII) で表される化合物を得、次いで求核剤の存在下、式 (VIII) で表される化合物とパラジウム触媒とを反応させた後、ナトリウム源で処理して、式 (I) で表される化合物を製造する方法。

40

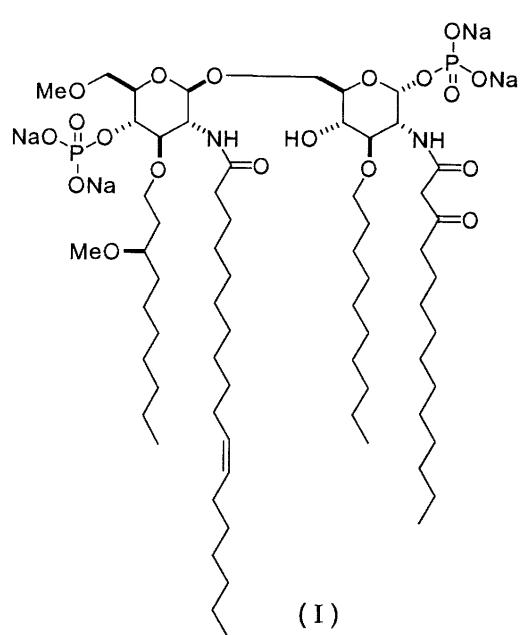
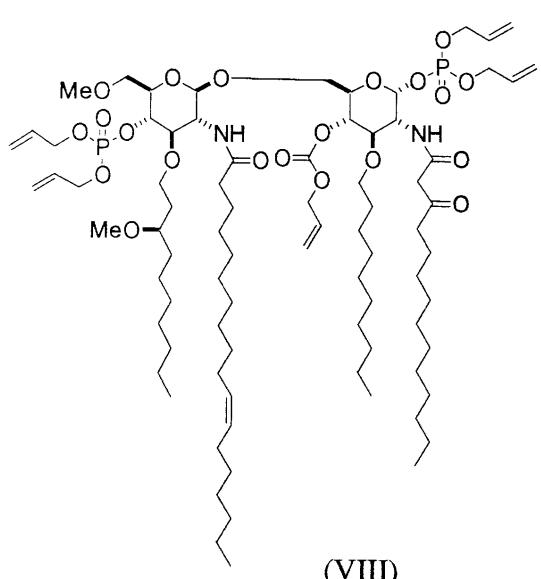
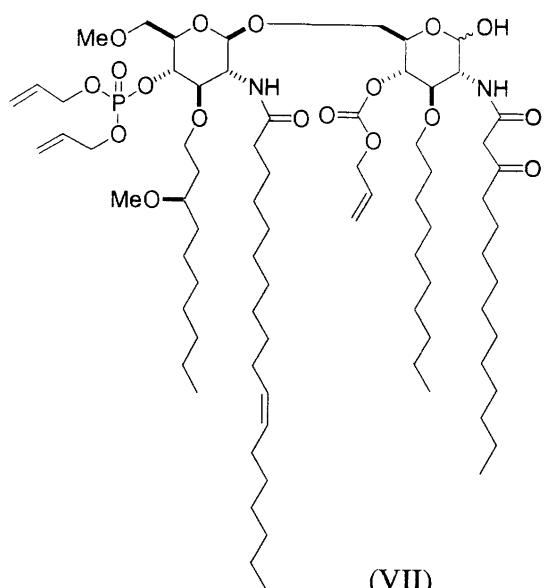
【0035】

【化 15】



【 0 0 3 6 】

【化 1 6】

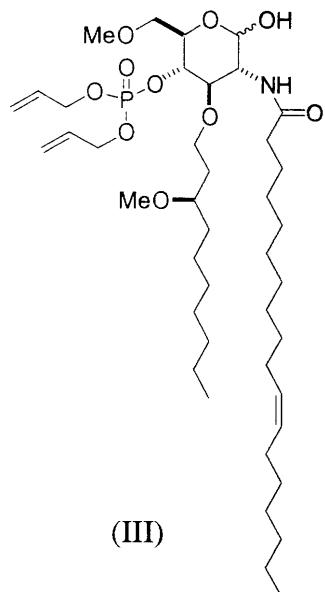


【 0 0 3 7 】

< A 5 > 上記 < A 4 > において、式 (IV) で表される化合物は、酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式 (III) で表される化合物と、該式 (III) で表される化合物 1 当量に対して 1 ないし 10 当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得るのがよい。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 7 】



10

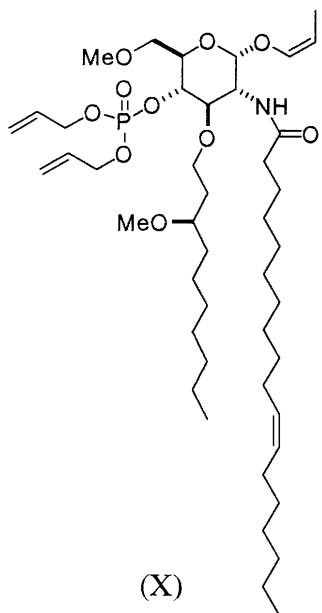
20

【 0 0 3 9 】

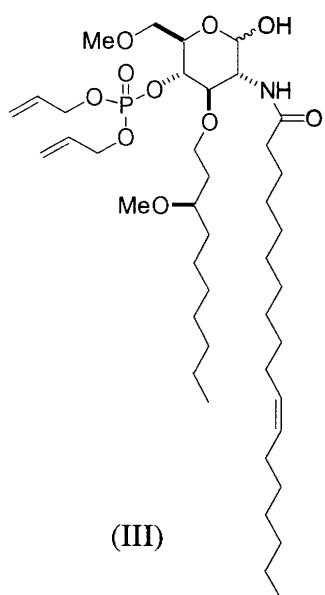
< A 6 > 上記 < A 4 > において、式 (IV) で表される化合物は、式 (X) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (III) で表される化合物を得、次いで酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式 (III) で表される化合物と、該式 (III) で表される化合物 1 当量に対して 1 ないし 10 当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得るのがよい。

【 0 0 4 0 】

【化 1 8】



10



20

30

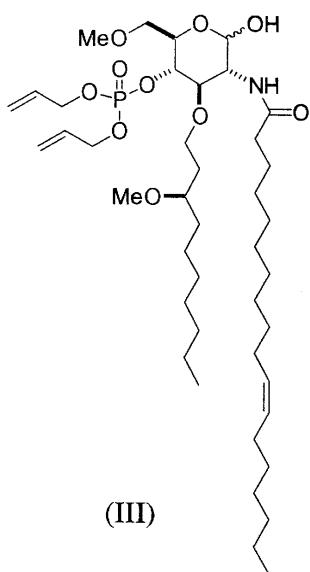
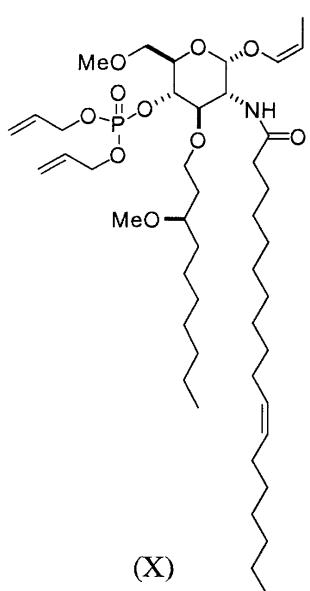
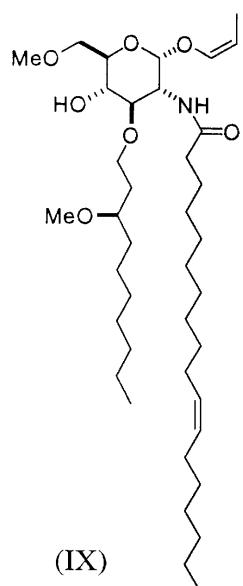
【 0 0 4 1 】

< A 7 > 上記 < A 4 >において、式 (I V) で表される化合物は、ピリジン - トリフルオロ酢酸存在下、式 (I X) で表される化合物にジアリル N , N - デイソプロピルホスホラミデートおよび酸化剤を順次反応させて、式 (X) で表される化合物を得、次いで式 (X) で表される化合物の 1 - プロペニル基を選択的に脱保護して、式 (I I I) で表される化合物を得、次いで酢酸エステル系溶媒と水との混合溶媒中、炭酸カリウム存在下、式 (I I I) で表される化合物と、該式 (I I I) で表される化合物 1 当量に対して 1 ないし 10 当量のトリクロロアセトニトリルとを反応させることにより得るのがよい。

40

【 0 0 4 2 】

【化 1 9】



【 0 0 4 3 】

< A 8 > 上記 < A 5 > ~ < A 7 > のいずれかにおいて、酢酸エステル系溶媒が酢酸メチルであるのがよい。

< A 9 > 上記 < A 5 > ~ < A 8 > のいずれかにおいて、水の含量が混合溶媒中、 1 ~ 10 % (容量 / 容量比) であるのがよい。

< A 10 > 上記 < A 1 > ~ < A 9 > のいずれかにおいて、求核剤が環状有機酸エステル類または環状ケトン類であるのがよい。

【 0 0 4 4 】

< A 11 > 上記 < A 1 > ~ < A 10 > のいずれかにおいて、求核剤がメルドラム酸またはジメドンであるのがよい。

< A 12 > 上記 < A 1 > ~ < A 11 > のいずれかにおいて、パラジウム触媒がテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムであるのがよい。 10

< A 13 > 上記 < A 12 > において、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムが酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンから系内で生成されるのがよい。

【発明の効果】

【 0 0 4 5 】

本発明によれば、グラム陰性菌外膜に存在するリポ多糖類 (LPS : L i p o p o l y s a c c h a r i d e) 成分あるいはエンドトキシンが引き起こす致死率の高いグラム陰性菌血症、特にエンドトキシンショックにおいて主要な役割を担うリピッド A に拮抗し、優れた抗エンドトキシン作用を示し、また、細菌の菌体成分を認識する受容体のひとつであるTLR4 (t o l l - l i k e r e c e p t o r 4) に対して拮抗作用を示すことから、敗血症 (sepsis)、内毒素症 (endotoxemia)、冠動脈バイパス形成術の予後改善 (CABG : p r o g n o s i s o f c o r o n a r y - a r t e r y b y p a s s g r a f t s u r g e r i e s) の予防または治療剤として特に有用である式 (I) 化合物 (E 5564) を医薬品の製造原体として生産することができる。 20

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 4 6 】

本明細書においては、次の略号を使用することがある。

DDP : ジアリル N, N - デイソプロピルホスホラミデート ;

Py : ピリジン ; 及び

TFA : トリフルオロ酢酸。 30

【 0 0 4 7 】

次に、本発明に係る式 (I) の化合物の製造法を詳細に説明する。

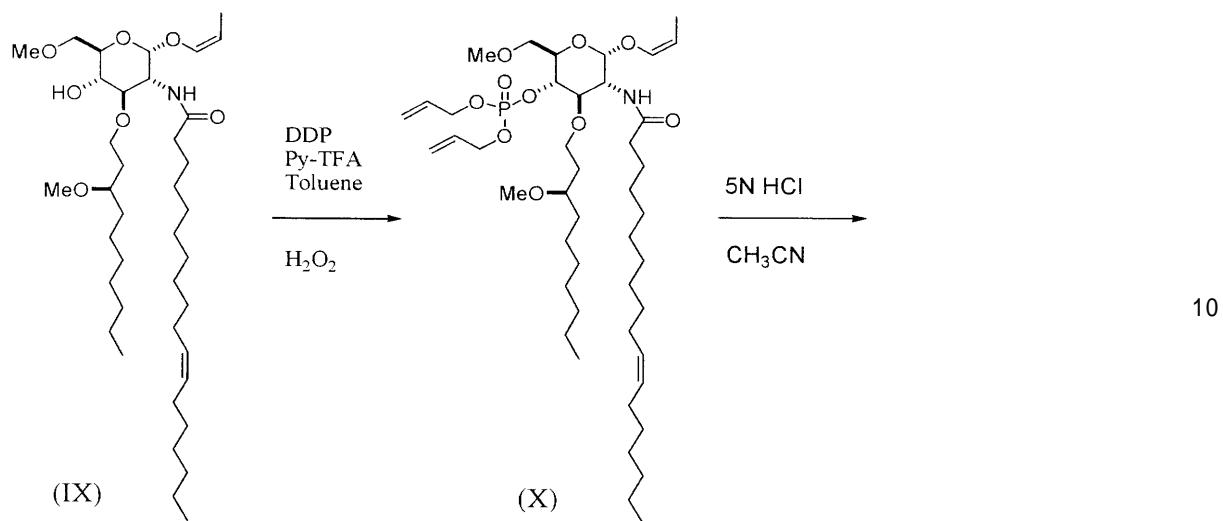
式 (I) の化合物は、以下の製造法により、製造することができる。

【 0 0 4 8 】

製造法

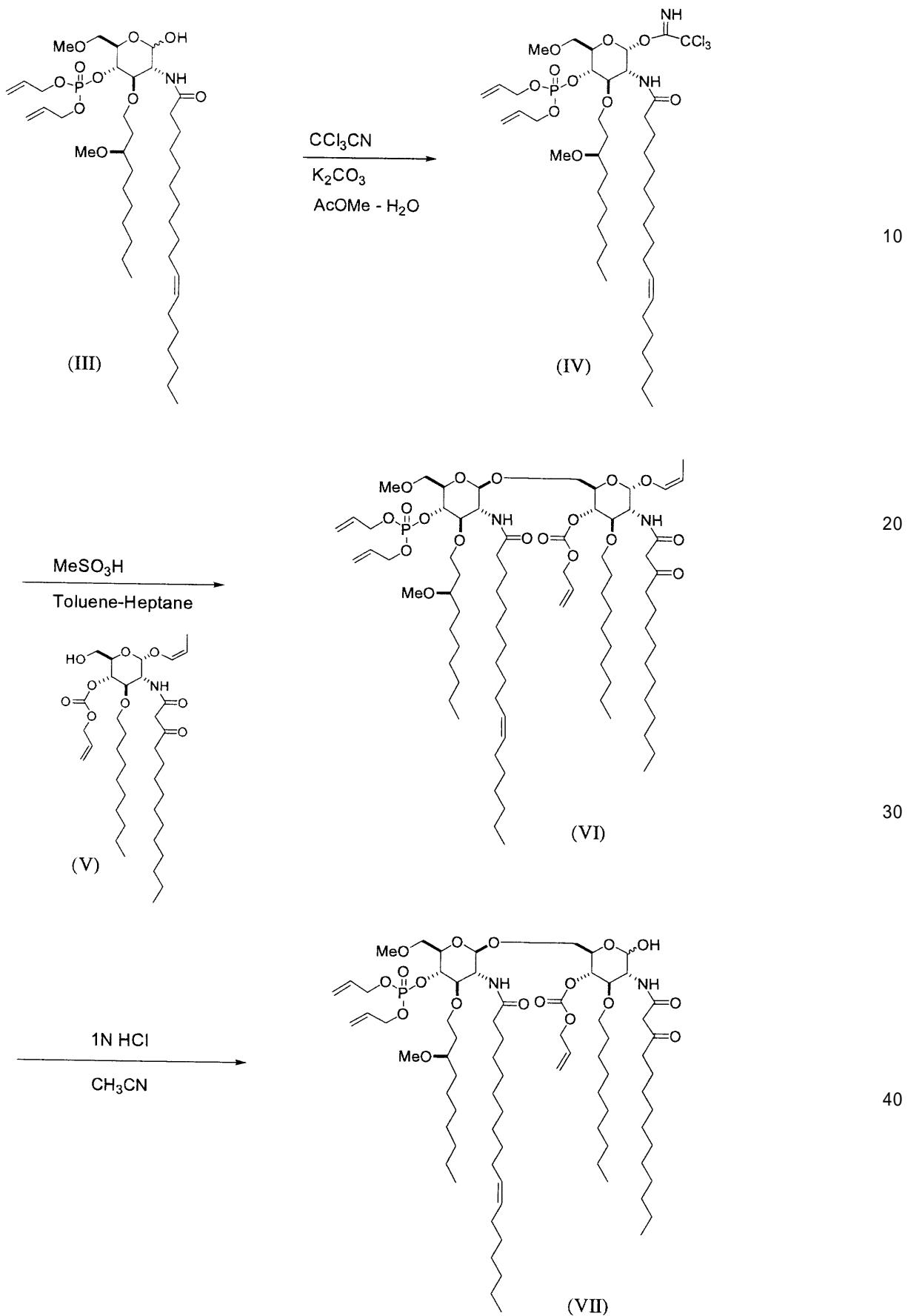
【 0 0 4 9 】

【化 2 0】



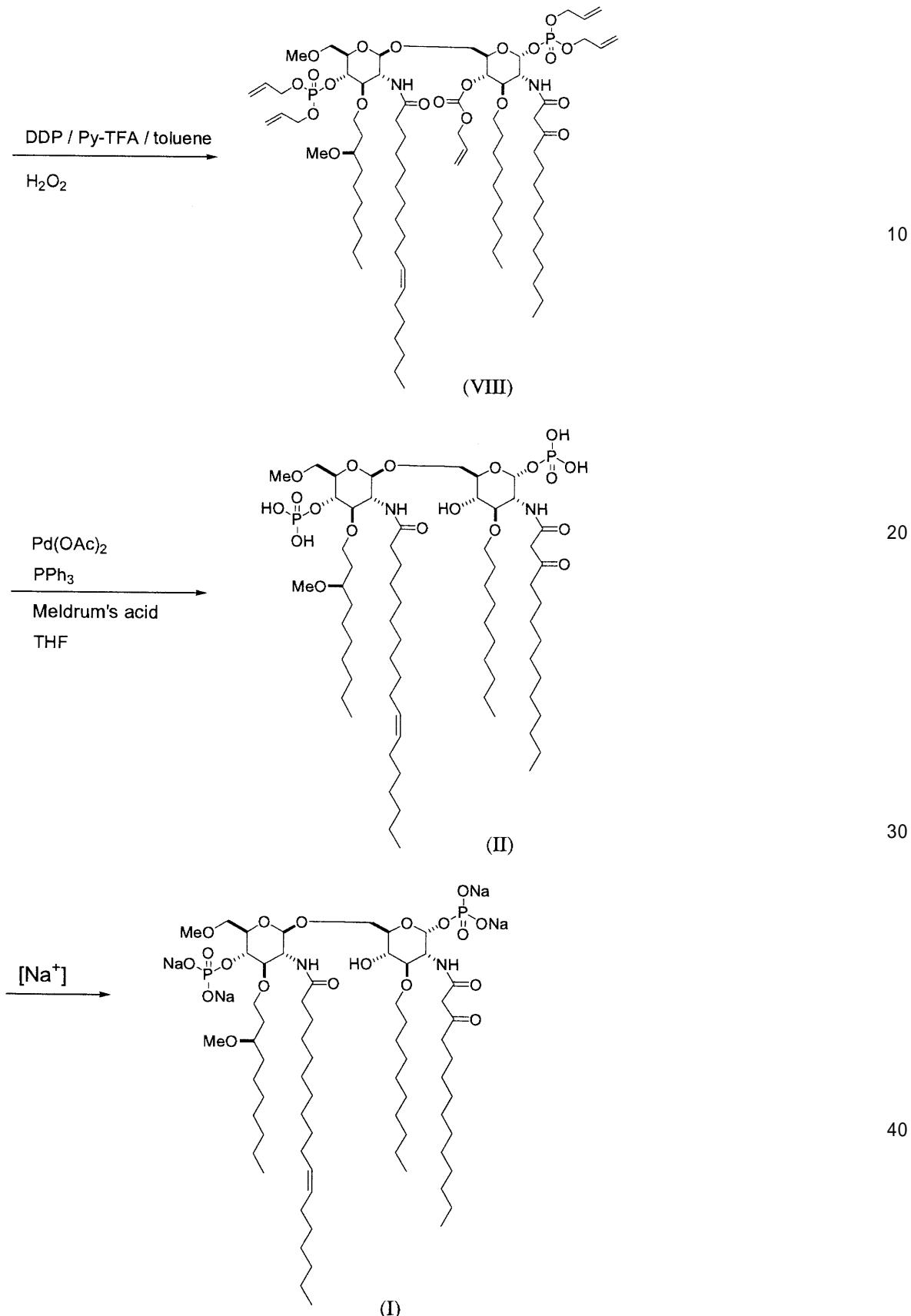
【 0 0 5 0 】

【化 2 1】



【0051】

【化 2 2】



【0052】

本製造法の第1工程は、式(X)の化合物に亜リン酸基を導入後、酸化反応を経て式(X)の化合物とする工程である。本工程で用いられる溶媒は、特に限定されないが、原

料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えば酢酸エチル、酢酸メチル等の酢酸エステル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピペリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類およびそれらの混合溶媒等が挙げられ、中でも芳香族炭化水素溶媒が好ましく、特に例えばトルエンが好適である。

【0053】

本工程は、ピリジンおよびトリフルオロ酢酸の存在下で行うことにより、緩和な条件で反応が進行する。本工程で使用するピリジンとトリフルオロ酢酸は、式(IX)の化合物に対して、等量ないし過剰に使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、それぞれ1.0~3.0当量および1.0~3.0当量が好ましく、中でもそれぞれ1.0~2.0当量および1.0~2.0当量が好適である。

10

【0054】

本工程は、亜リン酸基を導入する工程と酸化工程の全2工程からなり、亜リン酸基を導入する工程で使用されるジアリルN,N-ジイソプロピルホスホラミデートは式(IX)の化合物に対し、当量ないし過剰量用いることができるが、好ましくは1.0~2.0当量である。亜リン酸基導入工程の反応時間は0.5~4時間であり、好ましくは1~2時間である。反応温度は-78~室温で、好ましくは-40~0である。酸化工程で使用される酸化剤は、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、オクソノン等が挙げられるが、過酸化水素が最も好適である。過酸化水素は式(IX)の化合物に対して、等量ないし過剰量用いることができるが、1.0~3.0当量が好ましい。酸化工程の反応時間は、0.5~6時間であり、好ましくは1~4時間である。反応温度は-50~0が好ましい。

20

【0055】

本製造法の第2工程は、式(X)の化合物から酸加水分解により1-プロペニル基を選択的に脱保護し、式(III)の化合物を製造する工程である。本工程で用いられる溶媒は、特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジグライム等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピペリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類があげられ、中でもアセトニトリル等のニトリル類が好適である。

30

【0056】

本工程で使用される酸とは、一般的な有機酸および無機酸が挙げられ、有機酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等の一カルボン酸；シュウ酸等の二カルボン酸；メタンスルホン酸、トシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機スルホン酸、無機酸としては、例えばリン酸、塩酸、硫酸、硝酸を使用することができ、塩酸、硫酸等の無機酸が好適である。

40

【0057】

本工程で使用する酸は、式(X)の化合物に対して触媒量ないし過剰に使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、0.01~1.5当量が好ましく、中でも0.1~1.0当量が好適である。

【0058】

反応時間は0.5~12時間であり、好ましくは1~6時間である。反応温度は0な

50

いし加熱還流であり、好ましくは 10 ~ 60 である。

【0059】

なお、得られた式(III)の化合物は至適条件下で結晶を得ることにより純度の向上等の効果が得られる。

【0060】

本製造法の第3工程は、式(III)の化合物に塩基の存在下、脱離基としてトリクロロエタンイミデート基を導入し、式(IV)の化合物を製造する工程である。本工程で使用されるトリクロロアセトニトリルは、式(III)の化合物に対して、等量ないし過剰に使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、1.0 ~ 10.0 当量が好ましく、中でも 2.0 ~ 5.0 当量が好適である。

10

【0061】

本工程で用いられる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸エステル類、水、それらの混合溶媒等が挙げられ、中でも酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸エステル類と水の混合溶媒が好適であり、反応を再現性良く行うことができる。

【0062】

溶媒として使用される酢酸エステル類と水の混合比は、水の割合として 1 ~ 10 % (容量 / 容量比) が好ましく、中でも 2 ~ 5 % が好適である。

20

【0063】

本工程で使用される塩基とは、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素塩、例えばナトリウムメトキシド、カリウム tert - ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類があげられ、中でも、炭酸カリウム等の炭酸塩が好ましい。

【0064】

本工程で使用する塩基は、式(III)の化合物に対して、等量ないし過剰に使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、0.5 ~ 3.0 当量が好ましく、中でも 1.0 ~ 1.3 当量が好適である。

【0065】

30

反応時間は 0.5 ~ 24 時間であり、好ましくは 1 ~ 5 時間である。反応温度は -20 ~ 室温で行うことが好ましく、中でも -5 ~ 10 が好適である。

【0066】

本製造法の第4工程は、式(IV)の化合物と式(V)の化合物をグリコシル結合して、式(VI)の化合物を製造する工程である。グリコシル化反応は酸触媒の存在下、進行することができる。本工程で使用される酸触媒としては、有機酸、ルイス酸をあげることができるが、有機酸としてのメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、カンファースルホン酸、p - トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸が好ましく、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸が特に好適である。

【0067】

40

本工程で用いられる溶媒(第1の溶媒)は、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類(第2の芳香族炭化水素溶媒)、アセトニトリル等のニトリル類の溶媒またはこれらの混合物が挙げられる。中でも、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類の溶媒(第2の芳香族炭化水素溶媒)またはその混合溶媒が好ましく、中でもヘプタンとトルエンの混合溶媒が好適である。反応温度は、0 ないし加熱還流で行うことができ、10 ~ 30 が好ましい。反応時間は 1 時間 ~ 7 日間行うことができ、8 時間 ~ 3 日間が好ましい。

50

【0068】

本工程の第5工程は、式(VI)の化合物から酸加水分解により1-プロペニル基を選択的に脱保護し、式(VII)の化合物を製造する工程である。本工程で用いられる溶媒は、特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジグライム等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピペリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類があげられ、中でもアセトニトリル等のニトリル類が好適である。

【0069】

本工程で使用される酸とは、一般的な有機酸および無機酸が挙げられ、有機酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等の一カルボン酸；シュウ酸等の二カルボン酸；メタンスルホン酸、トシリ酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機スルホン酸、無機酸としては、例えばリン酸、塩酸、硫酸、硝酸を使用することができ、塩酸、硫酸等の無機酸が好適である。

【0070】

本工程で使用する酸は、式(VI)の化合物に対して触媒量ないし過剰に使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、0.01~1.5当量が好ましく、中でも0.1~0.5当量が好適である。

【0071】

反応時間は0.5~12時間であり、好ましくは1~6時間である。反応温度は0ないし加熱還流であり、好ましくは10~60である。

【0072】

なお、本工程は減圧下に反応、処理を行うことで収量の向上、操作性の改善、副生成物の減少等の効果が得られる。

【0073】

本製造法の第6工程は、式(VII)の化合物に亜リン酸を導入後、酸化反応を経て式(VIII)の化合物とする工程である。本工程で用いられる溶媒は、特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類(第1の芳香族炭化水素溶媒)、例えば酢酸エチル、酢酸メチル等の酢酸エステル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピペリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類およびこれらの混合溶媒等が挙げられ、中でも芳香族炭化水素溶媒(第1の芳香族炭化水素溶媒)が好ましく、特に例えばトルエンが好適である。

【0074】

本工程は、ピリジンおよびトリフルオロ酢酸の存在下で行うことにより、緩和な条件で反応が進行する。本工程で使用するピリジンとトリフルオロ酢酸は、式(VII)の化合物に対して、等量ないし過剰に使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、それぞれ1.0~3.0当量および1.0~3.0当量が好ましく、中でもそれぞれ1.0~2.0当量および1.0~2.0当量が好適である。

【0075】

本工程は、亜リン酸基を導入する工程と酸化工程の全2工程からなり、亜リン酸基を導入する工程で使用されるジアリルN,N-ジイソプロピルホスホラミデートは式(VI)

10

20

30

40

50

I) の化合物に対し、当量ないし過剰量用いることができるが、好ましくは 1.5 ~ 3.0 当量である。亜リン酸基導入工程の反応時間は 0.5 ~ 24 時間であり、好ましくは 0.5 ~ 4 時間である。反応温度は -78 ~ 室温で、好ましくは -40 ~ 0 である。酸化工程で使用される酸化剤は、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、オクソノ等が挙げられるが、過酸化水素が最も好適である。酸化工程の反応時間は、0.5 ~ 6 時間であり、好ましくは 1 ~ 3 時間である。反応温度は -50 ~ 0 が好ましい。

【0076】

本製造法の第7工程は、式(VIII)の化合物の2-プロペニル基を脱保護することにより、式(II)の化合物を製造する工程である。2-プロペニル基の除去は、文献記載の方法、例えば酸または塩基を用いる加水分解、パラジウム触媒等の金属触媒を用いる脱アリル化反応等により行うことができる。中でも、例えばパラジウム触媒等の金属触媒を用いる脱アリル化反応が好ましく、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の0価のパラジウム触媒の使用が特に好ましい。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の0価のパラジウム触媒は、市販の試薬を用いることができるが、試薬の安定性から、系内で生成させる方法が好ましく、例えば2価のパラジウム試薬とトリフェニルホスフィン等の配位子との組み合わせが好適である。本工程で使用される2価のパラジウム試薬としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等をあげることができる。例えば酢酸パラジウムを2価のパラジウム試薬として使用する場合、酢酸パラジウムは、式(VIII)の化合物に対して、触媒量使用することができるが、反応を円滑に進め、精製処理等を考慮すると、0.01 ~ 0.50 当量が好ましく、0.05 ~ 0.25 当量が好適である。トリフェニルホスフィンは式(VIII)の化合物に対し、1.5 ~ 10 当量用いることができる、3.0 ~ 5.0 当量がより好ましい。本反応に使用される求核剤としては、分子内に活性メチレン構造を有する化合物が好ましく、例えばシアノ酢酸エチル等の鎖状有機酸エステル類、メルドラム酸(isopropylidene malonate)等の環状有機酸エステル類、ジメドン(5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione)等の環状ケトン類があげられ、中でもメルドラム酸等の環状有機酸エステル類、ジメドン等の環状ケトン類が副生成物減少の点で好適である。

【0077】

本工程で用いられる求核剤は、酢酸パラジウムに対し、等量ないし過剰量、好ましくは 10 ~ 100 当量、より好ましくは 20 ~ 30 当量程度用いる。反応時間は 1 ~ 12 時間であり、好ましくは 2 ~ 6 時間である。反応温度は 10 ~ 50 の温度で、好ましくは 20 ~ 40 である。

【0078】

本工程で用いられる溶媒は、特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類の溶媒またはこれらの混合物が挙げられ、特にテトラヒドロフランが好適である。

【0079】

本工程で使用されるパラジウム触媒に起因する残留パラジウムの除去には、特に限定されないが、トリメルカプトトリアジン、ジメチルジチオカルバメートナトリウム等の硫黄含有化合物、ダイヤイオン(登録商標)CR20 等の樹脂固定型吸着剤、シリカゲルカラム等のカラムクロマトグラフィーの使用が好ましく、中でも、トリメルカプトトリアジン、ジメチルジチオカルバメートナトリウム等の硫黄含有化合物が好適である。

【0080】

本製造法の第8工程は、式(II)の化合物にナトリウムイオンを加えることにより、式(I)の化合物を製造する工程である。

【0081】

10

20

30

40

50

本工程で用いられるナトリウムイオンのナトリウム源としては、特に限定されないが、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等があげられ、中でも、水酸化ナトリウムが好適である。

【0082】

本工程で用いられる溶媒は、特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、水またはそれらの混合溶媒等が挙げられ、中でもメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類が好ましい。

【0083】

本発明の式(I)の化合物は、グラム陰性菌外膜に存在するリポ多糖類(LPS: Lipo polysaccharide)成分あるいはエンドトキシンが引き起こす致死率の高いグラム陰性菌血症、特にエンドトキシンショックにおいて主要な役割を担うリピッドAに拮抗し、優れた抗エンドトキシン作用を示し、また、細菌の菌体成分を認識する受容体のひとつであるTLR4(toll-like receptor 4)に対して拮抗作用を示すことから、敗血症(sepsis)、内毒素症(endotoxemia)、冠動脈バイパス形成術の予後改善(CABG: prognosis of coronary artery bypass graft surgeries)の予防または治療剤として特に有用である。

【0084】

(実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0085】

本発明に係る化合物の同定は、WO2004/074303(特許文献3)記載の製造法に従い合成された化合物を対照とし、HPLC法によって保持時間を比較することにより行った。化合物の定量は、WO2004/074303(特許文献3)記載の製造法に従い合成された化合物を対照として作成した検量線より、HPLC法によってUV検出器から得られる強度より算出した。

【0086】

HPLC法において使用できる固定相は、特に限定されないが、C18(ODS)、C4、C8、C22、C30等の逆相カラムが好ましい。移動相は、特に限定されないが、アセトニトリル、メタノール、水等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒が好ましく、所望により過塩素酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、リン酸等の酸類およびそれらの塩類、トリエチルアミン、ジエチルアミン等のアミン類を添加することにより良好なピーク分離が得られる。また、カラムオーブン等でカラム温度を一定に保つことにより、ピーク分離、保持時間の再現性が向上する。

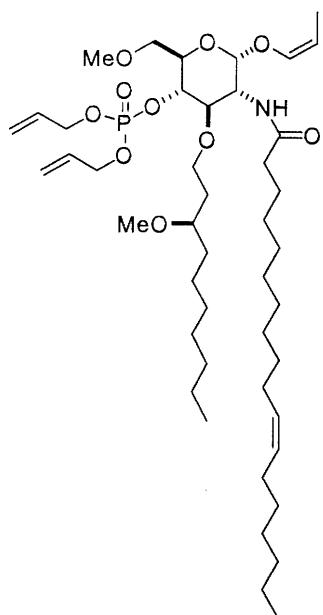
【実施例1】

【0087】

-D-グルコピラノース, (1Z)-1-プロペニル 2-デオキシ-3-O[(3R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[[(11Z)-1-オクソ-1-オクタデセニル]アミノ]-, 4-(ジ-2-プロペニル ホスフェート)

【0088】

【化23】



10

【0089】

2 Lの4径フラスコに - D - グルコース , (1Z) - 1 - プロペニル 2 - デオキシ - 3 - O - [(3R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(11Z) - 1 - オクソ - 11 - オクタデセニル] アミノ] - [C A S 登録番号 : 748165 - 17 - 5] 235 g をトルエン 933 mL に溶解した後、ジアリル N , N - ジイソプロピルホスホラミデート 129 mL 、ピリジン 39.4 mL 、トリフルオロ酢酸 36.3 mL を順次室温にて滴下した。滴下終了 1.5 時間後、反応液を - 20 に冷却し、過酸化水素 47.5 mL を含むアセトニトリル希釀溶液 (933 mL) を 37 分かけて滴下した。滴下終了 40 分かけて 10 まで昇温させた。3 時間後、5 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 940 mL を加え反応をクエンチし、室温まで昇温した。酢酸エチルで抽出し、冷蔵保存した溶液を標題化合物の溶液として、そのまま次の反応に使用した。

20

【実施例2】

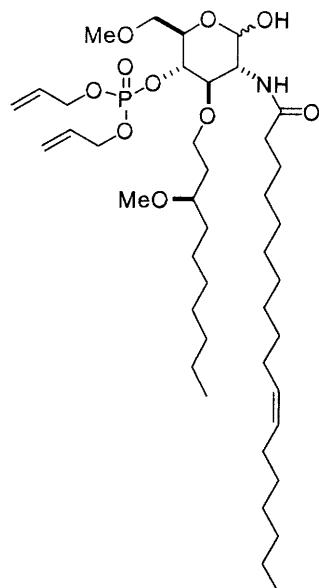
30

【0090】

- D - グルコース , 2 - デオキシ - 3 - O - [(3R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(11Z) - 1 - オクソ - 11 - オクタデセニル] アミノ] - ,
4 - (ジ - 2 - プロペニル ホスフェート)

【0091】

【化24】



10

【0092】

実施例1で得られた -D-グルコピラノース, (1Z)-1-プロペニル 2-デオキシ-3-O-[(3R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[[(11Z)-1-オクソ-11-オクタデセニル]アミノ]-, 4-(ジ-2-プロペニルホスフェート)溶液を1N塩酸水 699mLで洗浄し、5N 塩酸水 27.9mLを添加して、室温にて5時間攪拌した。5%重曹水 699mLで中和後、酢酸エチルで分液し、有機層を5%食塩水 699mLで洗浄した。無水硫酸マグネシウム 69.9gを加えて乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にアセトン466mLを加え、再び減圧濃縮した。このアセトン処理を繰り返し、標題化合物の粗体 289.1g(含有率92.1%、含量266.3g)を得た。収率97%。

得られた粗体 289.1gにアセトニトリル 1065mLを加え、20 で5分間攪拌後、4時間で0 まで冷却し、さらに4時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、減圧下室温にて終夜乾燥し、228.6g相当の標題化合物を得た。

20

30

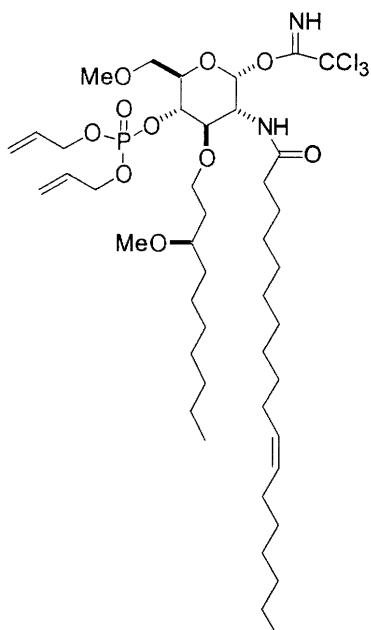
【実施例3】

【0093】

-D-グルコピラノース, 2-デオキシ-3-O-[(3R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[[(11Z)-1-オクソ-11-オクタデセニル]アミノ]-, 4-(ジ-2-プロペニル ホスフェート) 1-(2,2,2-トリクロロエタンイミデート)

【0094】

【化25】



10

【0095】

20

2 L の 4 径フラスコに - D - グルコース , 2 - デオキシ - 3 - O - [(3 R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [[(1 1 Z) - 1 - オクソ - 1 1 - オクタデセニル] アミノ] - , 4 - (ジ - 2 - プロペニル ホスフェート) 280 g 、 炭酸カリウム 46.8 g 、 酢酸メチル 560 mL 、 トリクロロアセトニトリル 170 mL 、 水 8.4 mL を加え、 0 °C で窒素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し 40 °C で減圧濃縮した。続いてヘプタン 560 mL で 3 回共沸を行い、標題化合物 432 g (含量 63.9% 、 ヘプタン 171.4 mL 含有) を得た。収率 87.5 %

【実施例4】

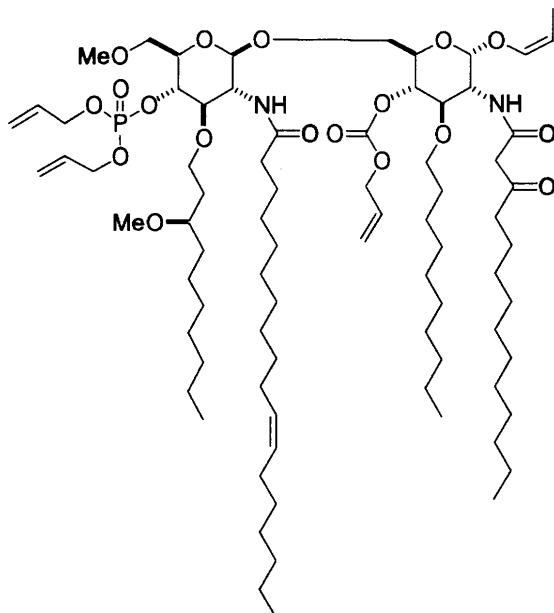
【0096】

30

- D - グルコピラノシド , (1 Z) - 1 - プロペニル 6 - O - [4 - O - (ビス (2 - プロペニルオキシ) ホスフィニル) - 2 - デオキシ - 3 - O - [(3 R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [[(1 1 Z) - 1 - オクソ - 1 1 - オクタデセニル] アミノ] - - D - グルコピラノシリル] - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - [(1 , 3 - ジオクソテトラデシル) アミノ] - , 4 - (2 - プロペニル カ - ボネート)

【0097】

【化26】



10

【0098】

20

2 Lの4径フラスコに - D - グルコピラノース, 2 - デオキシ - 3 - O - [(3R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [((11Z) - 1 - オクソ - 11 - オクタデセニル) アミノ] -, 4 - (ジ - 2 - プロペニル ホスフェート) 1 - (2, 2, 2 - トリクロロエタンイミデート) 410.8 g のヘプタン溶液 (含量 50.4 %)、ヘプタン 249.7 mL、- D - グルコピラノシド, (1Z) - 1 - プロペニル 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - [(1, 3 - ジオクソテトラデシル) アミノ] -, 4 - (2 - プロペニル カーボネート) [CAS登録番号: 185955 - 29 - 7] 105.9 g、トルエン 140 mL、メタンスルホン酸 2.89 mL を順次投入し、25 で窒素雰囲気下 15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 2000 mL、水 1000 mL を加え抽出、分液後、有機層を 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 1000 mL、10 % 食塩水 1000 mL で順次洗浄した。減圧下 (温浴 45 ~ 50) 濃縮した後、残渣にメタノール 800 mL を加え濃縮し、さらに同様の操作を繰り返すことで標題化合物の粗体を得た。

30

得られた粗体にメタノール 1920 mL を加え、不溶物をセライト濾過した。不溶物とセライトをメタノールで洗浄した。さらに、メタノール 1400 mL を溶液に加えた後、17 に冷却し水 375 mL を滴下した。その後 - 20 に冷却し 45 分間攪拌した後、濾過した。濾過物を事前に 0 に冷却した 90 % 含水メタノール 400 mL で洗浄、そのままヌッヂ上で減圧乾燥し 427.2 g の湿体を得た。

40

10 Lの4径フラスコに湿体 427.2 g を入れ、メタノール 2400 mL を加え溶解した。10 に冷却後、水 180 mL を滴下した。滴下終了後 0 に冷却し、50 分間攪拌した後、濾過した。濾過物を事前に 0 に冷却した 90 % 含水メタノール 400 mL で洗浄後、35 で減圧乾燥することにより標題化合物 199.5 g (含量: 92.2 %)を得た。収率 92.6 %

【実施例5】

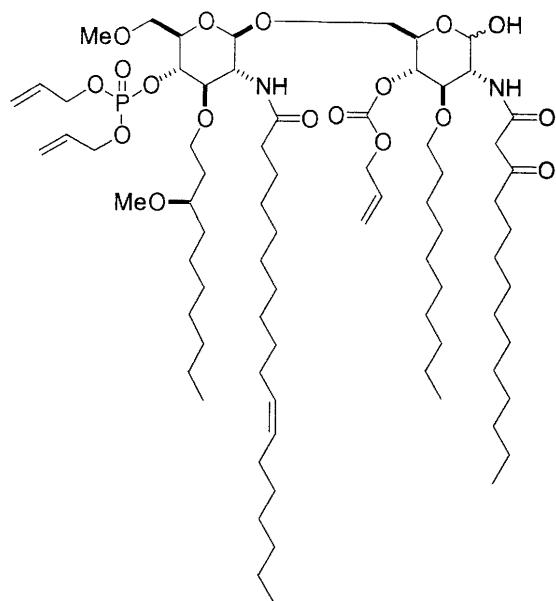
【0099】

- D - グルコピラノース, 6 - O - [4 - O - [ビス (2 - プロペニルオキシ) ホスフィニル] - 2 - デオキシ - 3 - O - [(3R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [((11Z) - 1 - オクソ - 11 - オクタデセニル) アミノ] -, - D - グルコピラノシル] - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - [(1, 3 - ジオクソテトラデシル) アミノ] -, 4 - (2 - プロペニル カーボネート)

50

【0100】

【化27】



10

【0101】

20

10 L の 4 径フラスコに - D - グルコピラノシド, (1Z)-1-プロペニル 6 - O - [4 - O - [ビス(2 - プロペニルオキシ)ホスフィニル] - 2 - デオキシ - 3 - O - [(3R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(11Z) - 1 - オクソ - 11 - オクタデセニル] アミノ] - - D - グルコピラノシリル] - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - [(1, 3 - ジオクソテトラデシル) アミノ] - , 4 - (2 - プロペニル カーボネート) 199.0 g (含量: 92.2%)、アセトニトリル 1 990 mL、1 N 塩酸水 34.6 mL を加え、真空中度 130 hPa、30 で 2 時間攪拌した。更に減圧度とジャケット温度を逐々に上げ、最終的に真空中度 106 hPa でアセトニトリルを容量約 3 / 4 位まで濃縮した。濃縮液に 10% 食塩水 995 mL、酢酸エチル 1493 mL を加え抽出した。この後有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水 995 mL、10% 食塩水 995 mL の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム 60 g で乾燥後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣にトルエン 640 mL を加え溶解し、標題化合物のトルエン溶液 778.1 g (含量 155.6 g 相当) を得た。収率 87.2%。

30

【実施例 6】

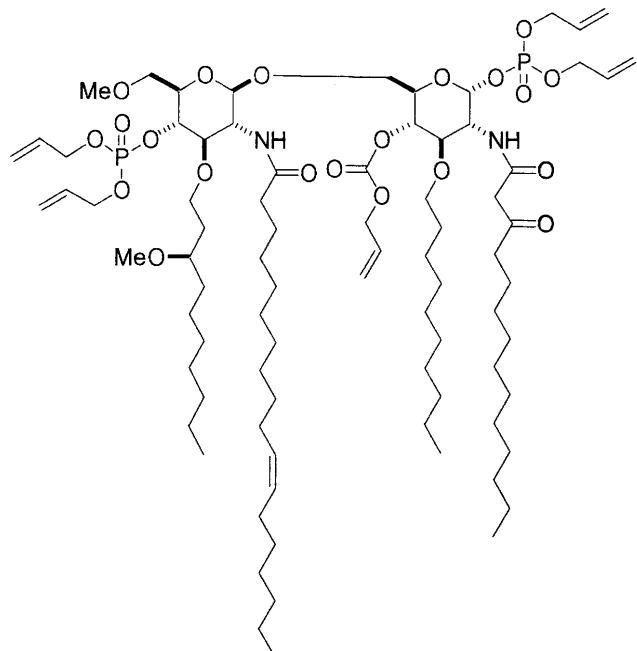
【0102】

- D - グルコピラノース, 6 - O - [4 - O - [ビス(2 - プロペニルオキシ)ホスフィニル] - 2 - デオキシ - 3 - O - [(3R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - [(11Z) - 1 - オクソ - 11 - オクタデセニル] アミノ] - - D - グルコピラノシリル] - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - [(1, 3 - ジオクソテトラデシル) アミノ] - , 1 - (ジ - 2 - プロペニル ホスフェート) 4 - (2 - プロペニル カーボネート)

40

【0103】

【化28】



10

【0104】

20

-D-グルコピラノース, 6-O-[4-O-[ビス(2-プロペニルオキシ)ホスフィニル]-2-デオキシ-3-O-[(3R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(11Z)-1-オクソ-11-オクタデセニル]アミノ]-D-グルコピラノシリル]-3-O-デシル-2-デオキシ-2-[(1,3-ジオクソテトラデシル)アミノ]-, 4-(2-プロペニル カーボネート)のトルエン溶液 550.6 g (含量 110 g 相当)を、50 で減圧濃縮した。残渣にトルエン 440 mL を加え溶解した溶液を浴温 45-50 で減圧濃縮した。さらにトルエン 440 mL を投入後窒素置換して、537.6 g (含量 109.13 g) のトルエン溶液とした。この溶液を減圧濃縮した後、乾燥トルエン 665 mL を加え、窒素置換した。トリフルオロ酢酸 11.91 mL を加え 15 時間攪拌後、ピリジン 12.50 mL を加えた。-20 に冷却後、ジアリル N,N-ジイソプロピルホスホラミデート 37.15 mL を滴下した。滴下終了 30 分後に -30 に冷却し、30% 過酸化水素 15.17 mL を滴下した。滴下終了 6 分後恒温槽を -20 に設定した。1 時間 10 分後、5% チオ硫酸ナトリウム水溶液 655 mL を加え反応をクエンチした。酢酸エチル 655 mL を加え抽出し、有機層を 0.5 N 塩酸水 655 mL、10% 食塩水 655 mL、5% 重曹水 655 mL、10% 食塩水 655 mL で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム 43.7 g を加えて乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮して、159.0 g の標題化合物 (含量 101.6 g) を得た。収率 83.5%。

30

【実施例7】

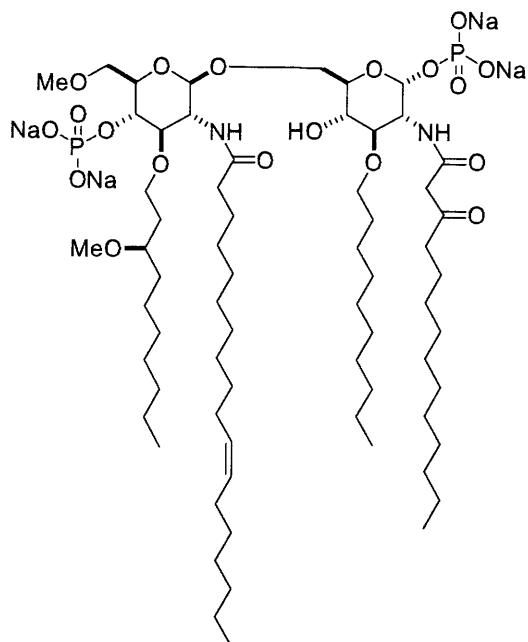
【0105】

40

-D-グルコピラノース, 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-(2-デオキシ-3-O-[(3R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[(11Z)-1-オクソ-11-オクタデセニル]アミノ)-4-O-ホスホノ-D-グルコピラノシリル]-2-[(1,3-ジオクソテトラデシル)アミノ]-, 1-(ジハイドロジエン ホスフェート), 4 ナトリウム塩

【0106】

【化 2 9】



〔 0 1 0 7 〕

3 L の 4 径フラスコに、メルドラム酸 70.49 g、酢酸パラジウム 2.93 g、トリフェニルホスフィン 51.3 g を投入した。窒素置換後、テトラヒドロフラン 1321 mLを加え、-D-グルコピラノース、6-O-[4-O-[ビス(2-プロペニルオキシ)ホスフィニル]-2-デオキシ-3-O-[(3R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-[[((11Z)-1-オクソ-11-オクタデセニル)アミノ]-D-グルコピラノシリル]-3-O-デシル-2-デオキシ-2-[(1,3-ジオクソテトラデシル)アミノ]-, 1-(ジ-2-プロペニル ホスフェート)-4-(2-プロペニル カーボネート)101.6 g のテトラヒドロフラン溶液(203 mL)を加え 32 で2時間攪拌後、30 にてさらに4時間攪拌し、反応液に250 mL のメタノールを加えて減圧濃縮し、残渣 466.7 g を得た。これにメタノール 4570 mLを加えて40 に加温し溶解させた後、トリメルカプトトリアジン 5.55 g を加え室温で終夜攪拌した。析出したトリメルカプトトリアジン-パラジウム錯体を濾別し、さらにメタノールで洗浄し、濾液 4330 g を得た。

このメタノール溶液 390.8.2 mL を減圧下濃縮し、残渣 440.9 g を得た。残渣にアセトン 450 mL を加え、減圧下濃縮後、再びアセトン 450 mL を加え濃縮した。残渣を終夜冷蔵保存後、アセトン 1800 mL を加え 40 ℃ に加温し、1.5 時間攪拌した。これを空冷し 30 ℃ 以下で 1.5 時間攪拌後濾取した。濾過物をアセトン 750 mL で洗浄後、取り出した固体を 35~40 ℃ で減圧乾燥し、粗体として標題化合物のフリーリン酸体 104.48 g (含量 74.2 %) を定量的に得た。

得られたフリーリン酸体の粗体を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液で処理して、標題化合物を得た。

10

20

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 阿部 太一
茨城県神栖市砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内

(72)発明者 羽下 豊和
茨城県神栖市砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2004/074303 (WO, A1)
国際公開第97/011708 (WO, A1)
特表平11-506793 (JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002年, 10(4), pp.1129-36
Canadian Journal of Chemistry, 2002年, 80(8), pp.973-82

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 15/12
CASREACT/CAPLUS/REGISTRY(STN)