

(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2015-500875

(P2015-500875A)

(43) 公表日 平成27年1月8日 (2015. 1. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 37/055 (2006. 01)	C O 7 C 37/055	4 H O O 6
C O 7 C 39/15 (2006. 01)	C O 7 C 39/15	4 H O 3 9
C O 7 B 61/00 (2006. 01)	C O 7 B 61/00 3 0 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

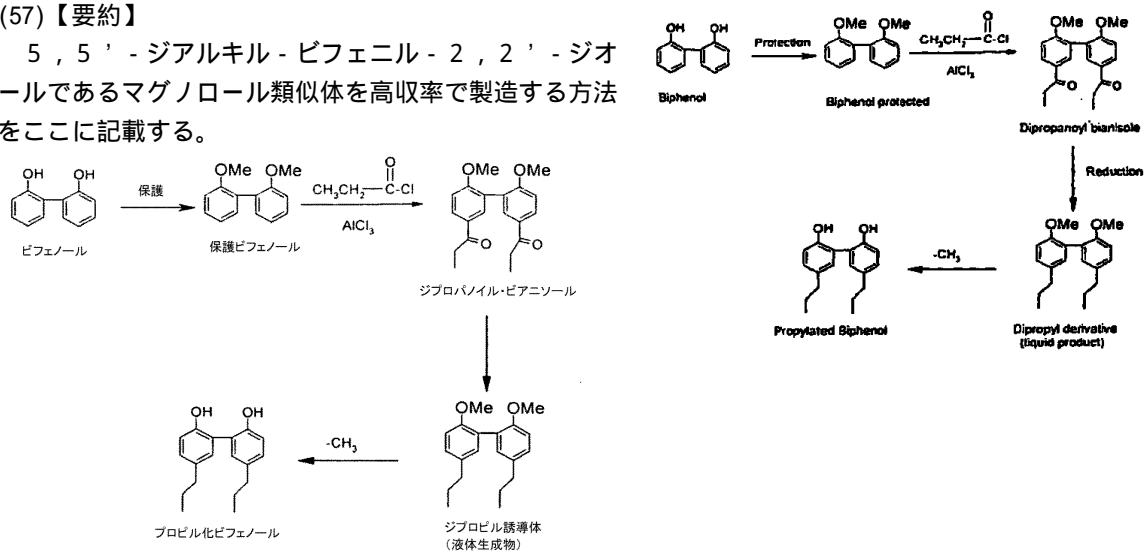
(21) 出願番号	特願2014-548744 (P2014-548744)	(71) 出願人	590002611 コルゲート・パーモリブ・カンパニー COLGATE-PALMOLIVE COMPANY アメリカ合衆国ニューヨーク州10022 、ニューヨーク、パーク・アベニュー 300
(86) (22) 出願日	平成23年12月20日 (2011. 12. 20)	(74) 代理人	110001874 特許業務法人 I P y S 特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年7月29日 (2014. 7. 29)	(72) 発明者	ラメス・ナイク インド560105カルナータカ、バンガロール、アネカル・タルク、ジガニ・インダストリアル・エリア、ロード・ナンバー3アンド5、プロット・ナンバー36ビー
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/066053		
(87) 国際公開番号	W02013/095364		
(87) 国際公開日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マグノロール類似体を製造するための方法

(57) 【要約】

5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールであるマグノロール類似体を高収率で製造する方法をここに記載する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程：

(i) 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルを得るために、硫酸ジメチルを用いてビフェニル - 2, 2' - ジオールをメチル化する工程；

(ii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキオニル - ビフェニルを得るために、塩化アルキオニルを用いて 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルをアシル化する工程；

(iii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキル - ビフェニルを得るために、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキオニル - ビフェニルを還元する工程；

(iv) 塩化アルミニウムおよびチオ尿素との反応によって、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキル - ビフェニルを脱メチル化する工程；および

(v) かくして得られた 5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを回収する工程

を含む、5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールの製造方法。

【請求項 2】

工程 (i) が無機塩基、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの存在下、水性媒体中で行われる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 (ii) が塩化アルミニウムの存在下、無極非プロトン溶媒中で行われる前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 4】

工程 (iii) が熱、強酸、例えば HCl、および亜鉛触媒の存在下で行われる前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

工程 (iv) が 30 ~ 60 の温度で行われる前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

「アルキ」または「アルキル」が直鎖、分枝鎖または環状の C_{2-10} アルキルを示す、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

生成物が 5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールであり、以下の工程：

(i) 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルを得るために、硫酸ジメチルを用いてビフェニル - 2, 2' - ジオールをメチル化する工程；

(ii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピオニル - ビフェニルを得るために、塩化プロピオニルを用いて 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルをアシル化する工程；

(iii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピル - ビフェニルを得るために、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピオニル - ビフェニルを還元する工程；

(iv) 塩化アルミニウムおよびチオ尿素との反応によって、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピル - ビフェニルを脱メチル化する工程；および

(v) かくして得られた 5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを回収する工程

を含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

[0001] オーラルケア組成物で使用するのに安全で効果的な抗菌剤と抗炎症薬についてのニーズがある。マグノリア抽出物が抗菌および/または抗炎症特性を有する化合物を含むことは知られており、該化合物はオーラルケア組成物での使用に相当の興味をもって注目されている。オーラルケア組成物における該化合物の使用は、たとえば、国際公開第 2001/085116 号、国際公開第 2011/106492 号および国際公開第 201

10

20

30

40

50

1 / 1 0 6 4 9 3 号に記載され、該出願の開示内容は引用により本明細書中に組み込まれる。マグノロールを合成する方法は、例えば国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 6 0 0 3 号に開示されている。マグノリア抽出物の種々の成分の合成非天然類似体も抗菌活性を有することが知られているが、該化合物は合成するには高価な場合がある。

【 0 0 0 2 】

アリルの位置に低級アルキルを有するマグノリア類似体には特に興味があり、アルキルまたはアリル側鎖がヒドロキシ (hydroxy) 基 (イソマノロール: isomanolol) に対してパラ位よりはオルト位にある化合物であるからである。テトラヒドロマグノロール (5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオール) は、オーラルケア製品およびパーソナルケア製品に潜在的な応用性を有する広域抗菌スペクトルの抗菌剤および抗炎症剤である。それは、例えば、練り歯磨きにおいて抗菌剤 / 抗炎症剤として使用した場合に、歯ブラシの毛を汚さない点で、マグノロールに勝る利点を有する。しかしながら、マグノロール誘導体を製造するための既存の合成方法は、高コストの試薬を伴い、収率が低い。マグノロール誘導体を製造するための、より安価でより高収率な合成手順についてのニーズがある。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 3 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 1 / 0 8 5 1 1 6 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 6 4 9 2 号

20

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 6 4 9 3 号

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 6 0 0 3 号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

(概要)

[0003] マグノロールを製造するこれまでの合成アプローチは、一般に、5, 5' - ジプロモ - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを得るためのビフェニル - 2, 2' - ジオールの臭素化から出発し、次いで、メチルまたは他の O - 保護基を用いた O - 保護、保護形態のマグノロールを得るための臭化アリルとの反応、マグノロールを得るための脱保護であり、次いで、それを脱水素化して、プロピルマグノロールを得ることができる。類似化合物は同様にして生成される。我々は、スケールアップに際して、5, 5' - ジプロモ - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを O - 保護する工程が、効率が悪く、遅いことを見出した。我々は、臭素化工程前に O - 保護工程を行うことが、より効率的な反応およびより高収率をもたらすことを見出した。

30

【 0 0 0 5 】

[0004] 脱保護工程は、既存プロセスにおける別のコスト高で収率を制限する工程である。脱メチル反応について報告される方法は、しばしば高コストで、時に非常に低い温度 (BBr_3 を用いる場合 - 78) および時に還流条件を要求する。該反応混合物を、分離して精製することは常に難しく、マグノロールの低い収率をもたらす結果となる。我々は、脱保護についての塩化アルミニウム / チオ尿素錯体の使用が、極端な温度または高価な試薬を要求せず、結果的に高収率となることを見出した。

40

【 0 0 0 6 】

[0005] 最終的に、我々は、臭素化工程もしくは水素化工程、または 2, 2' - ビアニソールのフリーデル・クラフツ (F i e d e l - C r a f t s) アシル化によりアルキル基を導入し、続くアルキオニル (alkionyl) 誘導体のクレメンセン還元によるマグノロールからのマグノロールアルキル類似体の困難な分離についての必要性を回避する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

[0006] かくして、本発明は、5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオー

50

ルの単純で比較的高収率な合成であって、

(i) 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルを得るために、硫酸ジメチルを用いてビフェニル - 2, 2' - ジオールをメチル化すること；

(ii) 対応する 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキオニル - ビフェニルを得るために、ハロゲン化アルキオニル、例えば塩化プロピオニルを用いて 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルをアシル化すること；

(iii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキル - ビフェニルを得るために、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキオニル - ビフェニルを還元すること；

(iv) 塩化アルミニウムおよびチオ尿素との反応によって、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピル - ビフェニルを脱メチル化すること；および

(v) かくして得られた 5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを回収 (recover) すること、を含み、

ここで、「アルキ (alk)」または「アルキル (alkyl)」が、例えば n - プロピル、イソプロピル、n - ブチルおよびイソブチルから選択される直鎖、分枝鎖または環状の C_{2-10} アルキル、例えば n - プロピルを示す、合成を提供する。

【0008】

[0007] 本発明の利用性のさらなる領域は、以下に提供される詳しい説明から明らかとなるであろう。詳しい説明および具体的な実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すものであるが、単なる例示を目的とするものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではないことは理解されるべきである

【発明を実施するための形態】

【0009】

(詳しい説明)

[0008] かくして、本発明は、5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオール、例えば 5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを製造する方法であって、

(i) 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルを得るために、硫酸ジメチルを用いてビフェニル - 2, 2' - ジオールをメチル化すること；

(ii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキオニル - ビフェニルを得るために、塩化アルキオニルを用いて 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルをアシル化すること；

(iii) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキル - ビフェニルを得るために、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキオニル - ビフェニルを還元すること；

(iv) 塩化アルミニウムおよびチオ尿素との反応によって、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジアルキル - ビフェニルを脱メチル化すること；および

(v) かくして得られた 5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを回収することを含み、

ここで、「アルキ」または「アルキル」が、例えば n - プロピル、イソプロピル、n - ブチルおよびイソブチルから選択される直鎖、分枝鎖または環状の C_{2-10} アルキル、例えば、n - プロピルを示す、製造方法 (方法 1) を提供する。

【0010】

1.1. 工程 (i) が無機塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの存在下、水性媒体中で行われる方法 1。

1.2. 工程 (ii) が、塩化アルミニウム触媒の存在下、無極非プロトン溶媒、例えば二塩化エチレン中で行われる前記方法のいずれか。

1.3. 工程 (iii) が、熱、強酸、例えば HCl、および亜鉛触媒の存在下で行われる前記方法のいずれか。

1.4. 工程 (iv) が温度 30 ~ 60 で行われる前記方法のいずれか。

【0011】

1.5. 生成物が 5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールであり、

(i) 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルを得るために、硫酸ジメチルを用いてビフェ

10

20

30

40

50

ニル - 2, 2' - ジオールをメチル化すること；

(i i) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピオニル - ビフェニルを得るために、塩化プロピオニルを用いて 2, 2' - ジメトキシ - ビフェニルをアシル化すること；

(i i i) 2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピル - ビフェニルを得るために、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピオニル - ビフェニルを還元すること；

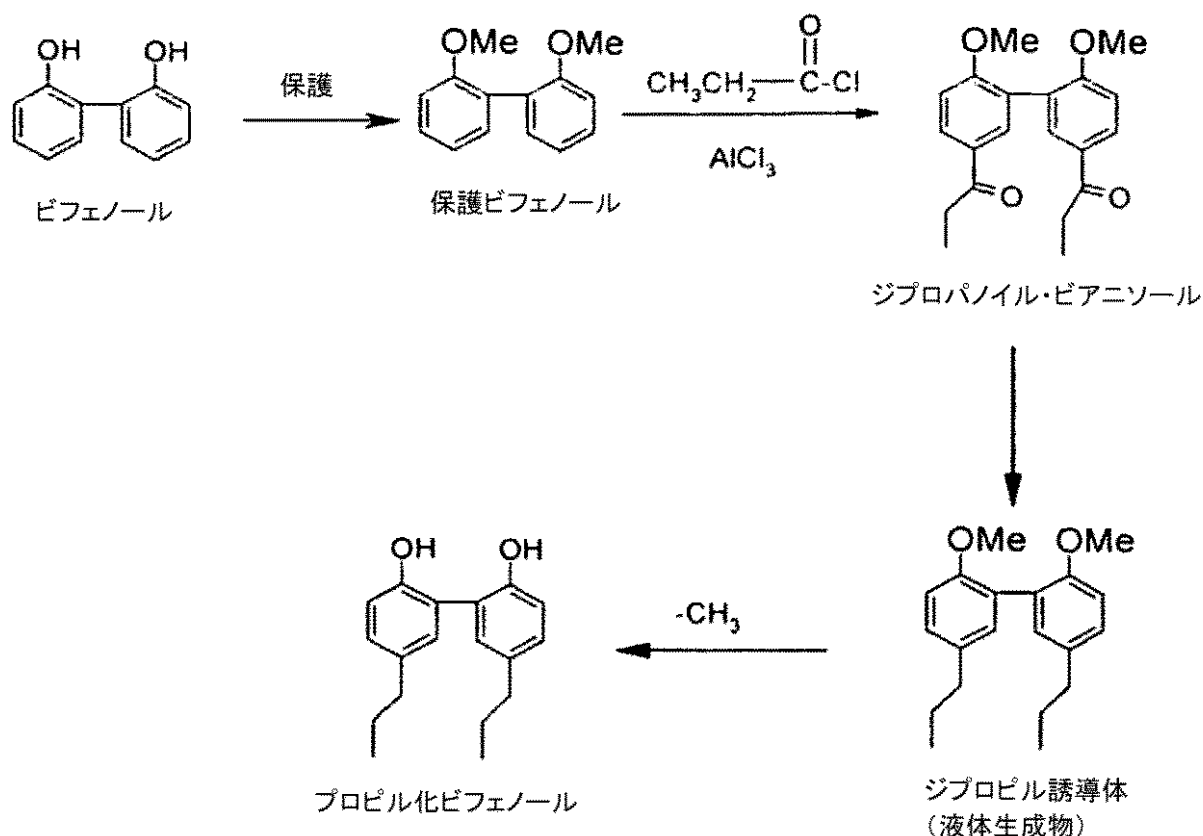
(i v) 塩化アルミニウムおよびチオ尿素との反応によって、2, 2' - ジメトキシ - 5, 5' - ジプロピル - ビフェニルを脱メチル化すること；および

(v) かくして得られた 5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールを回収することを含む、前記方法のいずれか。

【 0 0 1 2 】

[0009] 5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールについての反応スキームは以下のとおりである；他の 5, 5' - ジアルキル - ビフェニル - 2, 2' - ジオールは、塩化プロピオニルに代えて対応するアルキオニルハロゲン化物を用いて、同様に製造される；

【 化 1 】



【 0 0 1 3 】

[0010] 本明細書を通じて用いられるように、範囲はその範囲内にある各数値それぞれを表す短縮形として用いられる。該範囲内にある値はいずれも、該範囲の上限下限として選択され得る。加えて、本明細書中で引用されるすべての参考文献は、引用によりその完全な内容でここに含まれる。本開示の定義と引用の定義とに齟齬がある場合、本開示により調整される。

【 0 0 1 4 】

[0011] 特に明記しない限り、ここに、および本明細書中の他の箇所に示されるパーセンテージおよび量はすべて、重量パーセントを意味すると理解されるべきである。所定の量は、物質の有効重量 (active weight) に基づく。

【 0 0 1 5 】

実施例 1：テトラヒドロマグノロール (5, 5' - ジプロピル - ビフェニル - 2, 2' -

ジオール)の合成:

[0012] 保護: ピフェノールを、水酸化ナトリウム中、硫酸ナトリウムで1~2時間反応させる。固形物を分離し、水で洗浄して、60~65 で乾燥させる。

【0016】

[0013] アシル化: プロピオン酸クロライドを、1,2-ジクロロエタン中で無水塩化アルミニウムと合わせる。室温でピアニソールを加え、4~6時間、攪拌する。希塩酸にて反応を停止させ、その有機層を分離する。蒸留により溶媒を除き、メタノールから結晶化する。

【0017】

[0014] 還元: 塩酸中、4,4'-ジプロピオニル2,2'-ピアニソールを亜鉛粉末と共に3~5時間、還流する。メタノールを除き、攪拌しながら酢酸エチルを加える。濾過により亜鉛を除き、蒸留により溶媒を除く。

10

【0018】

[0015] 脱メチル化: 前記工程の生成物を塩化アルミニウム、チオ尿素および1,2-ジクロロエタンの混合物に50 で3時間かけてゆっくり加える。温度を維持し、さらに3~4時間攪拌する。反応物を冷却し、塩酸に加えて、相を分離する。有機層をチャコールに加え、濾過し、そして溶媒を蒸留して、標記化合物を回収する。

【0019】

[0016] 全体の収率は約55%であり、純度は98%超であった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/066053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C37/055 C07C37/62 C07C39/21
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/140880 A1 (SUBRAMANYAM RAVI [US] ET AL) 29 June 2006 (2006-06-29) paragraphs [0019], [0020], [0046] -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent 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

20 June 2012

Date of mailing of the international search report

28/06/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eberhard, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/066053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006140880	A1	29-06-2006	AR 052853 A1 04-04-2007
			AU 2005322192 A1 06-07-2006
			BR P10519414 A2 20-01-2009
			CA 2591846 A1 06-07-2006
			EP 1830925 A1 12-09-2007
			EP 2266666 A1 29-12-2010
			RU 2349300 C1 20-03-2009
			US 2006140880 A1 29-06-2006
			US 2012052026 A1 01-03-2012
			WO 2006071654 A1 06-07-2006

フロントページの続き

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

(72)発明者 サンジュ・ワリカル

インド 5 6 0 1 0 5 カルナータカ、バンガロール、アネカル・タルク、ジガニ・インダストリアル・エリア、ロード・ナンバー 3 アンド 5、プロット・ナンバー 3 6 ビー

(72)発明者 ゴヴィンダラジャル・ジェヤラマン

インド 5 6 0 1 0 5 カルナータカ、バンガロール、アネカル・タルク、ジガニ・インダストリアル・エリア、ロード・ナンバー 3 アンド 5、プロット・ナンバー 3 6 ビー

(72)発明者 クートゥンガルマドーム・ラマスワミ・ランガナタン

インド 5 6 0 1 0 5 カルナータカ、バンガロール、アネカル・タルク、ジガニ・インダストリアル・エリア、ロード・ナンバー 3 アンド 5、プロット・ナンバー 3 6 ビー

F ターム(参考) 4H006 AA02 AC13 AC22 AC41 AC43 AC80 BA02 BA07 BA09 BA29

BA37 BC10 BD70 BE01 BE10 BE24 FC52 FE13

4H039 CA60 CD10 CD20