

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6084680号
(P6084680)

(45) 発行日 平成29年2月22日 (2017. 2. 22)

(24) 登録日 平成29年2月3日 (2017. 2. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 17/08 (2006. 01)
A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)
A 6 1 P 33/14 (2006. 01)
A 6 1 P 33/10 (2006. 01)

C O 7 H 17/08 C S P L
 A 6 1 K 31/7048
 A 6 1 P 33/14
 A 6 1 P 33/10

請求項の数 9 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2015-503739 (P2015-503739)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月2日 (2013. 4. 2)
 (65) 公表番号 特表2015-512424 (P2015-512424A)
 (43) 公表日 平成27年4月27日 (2015. 4. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/073604
 (87) 国際公開番号 W02013/149577
 (87) 国際公開日 平成25年10月10日 (2013. 10. 10)
 審査請求日 平成26年10月17日 (2014. 10. 17)
 (31) 優先権主張番号 201210102405.7
 (32) 優先日 平成24年4月3日 (2012. 4. 3)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 510116819
 浙江海正薬業股▲ふん▼有限公司
 Zhejiang Hisun Pharmaceutical CO., LTD.
 中華人民共和国318000浙江省台州市
 椒江区外沙路46号
 No. 46 Waisha Road, J
 iaojiang District, T
 aizhou, Zhejiang 318
 000, P. R. China
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人HARAKENZO WOR
 LD PATENT & TRADEMA
 RK

最終頁に続く

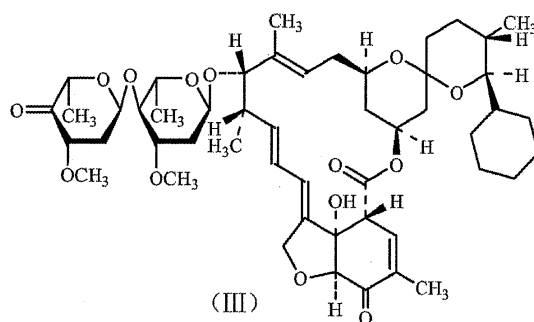
(54) 【発明の名称】 抗寄生虫薬セラメクチンの新規合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I I I) で表される化合物。

【化 1】

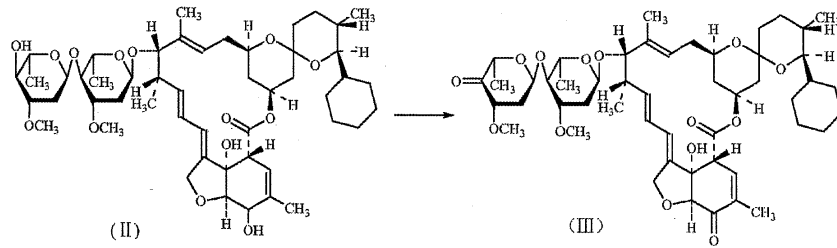


【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I I I) の化合物を調製する方法であって、

酸化反応により式 (I I) の化合物から式 (I I I) の化合物を調製することを特徴とする、方法。

【化 2】



【請求項 3】

10

上記酸化反応は、塩基性条件下、酸化剤としてジメチルスルホキシドを用い、活性化剤存在下で行うことを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

上記活性化剤は、フェノキシホスホロジクロリド、無水酢酸、および三酸化硫黄-ピリジン錯体から選択され、

上記塩基は、トリエチルアミンおよび N, N-ジイソプロピルエチルアミンから選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

上記酸化反応に用いる酸化剤は、デス・マーチン試薬であることを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 6】

上記酸化反応に用いる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、アセトン、およびテトラヒドロフランから選択され、

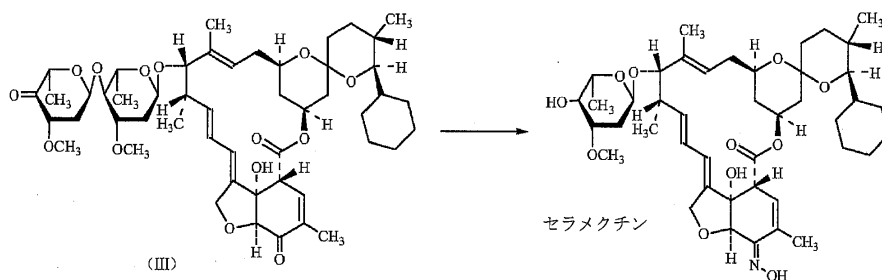
上記酸化反応の温度は、 -78°C ～ 30°C であることを特徴とする、請求項 2～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

式 (I I I) の化合物を、オキシム化および脱糖反応により、セラメクチンに変換する工程を含むことを特徴とする、セラメクチンの調製方法。

【化 3】

30



【請求項 8】

上記反応に用いる溶媒は、 C_1 - C_3 アルコールとジオキサンと水とにより形成される均一系、または、 C_1 - C_3 アルコールと水とにより形成される均一系から選択され、

40

反応温度は、 0 ～ 60°C であることを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

セラメクチンの調製における、請求項 1 に記載の式 (I I I) の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔技術分野〕

本発明は、抗寄生虫薬の合成方法に関し、特に、セラメクチンの新規合成方法に関する。

50

【 0 0 0 2 】

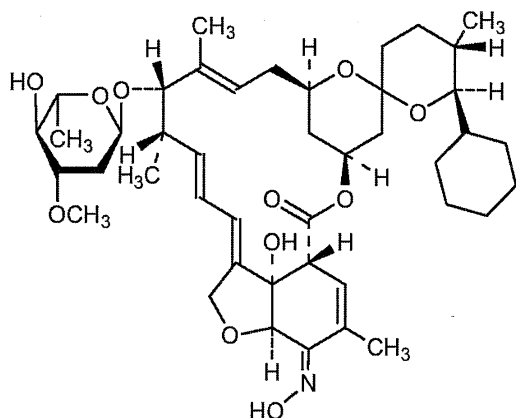
〔背景技術〕

セラメクチンは、(5Z, 25S)-25-シクロヘキシル-4'-O-デ(2, 6-ジデオキシ-3-O-メチル- α -L-アラビノ-ヘキソピラノシル)-5-デメトキシ-25-デ(1-メチルプロピル)-22, 23-ジヒドロ-5-(ヒドロキシイミノ)エバーメクチン A 1 a との化学名を有する(“a”は25位の置換基が(s)-sec-ブチル基である天然のエバーメクチンを表し、“A”は5位の置換基がメトキシ基であるエバーメクチンを表し、“1”は22-23位に二重結合があるエバーメクチンを表している)。セラメクチンは、次の化学式を有する。

【 0 0 0 3 】

10

【化 1】



20

【 0 0 0 4 】

セラメクチンは、新しい遺伝子組換え菌株であるストレプトマイセスエバーミチリス (*Streptomyces avermitilis*) の発酵によって生産される。セラメクチンは、エバーメクチン類に属する新規化合物である。この新世代の抗寄生虫薬は、アメリカのファイザー社で開発され、化学合成を経由した、ドラメクチンの構造修飾によって生産される。

【 0 0 0 5 】

セラメクチンは、内部寄生虫（線虫）と外部寄生虫（節足昆虫）との両者に対して抗寄生虫活性を示す。他のエバームクチン類も同様の効果を有するが、セラメクチンは、昆虫の、グルタミン酸によってコントロールされる塩素イオンチャネルを阻害することによって、迅速かつ致死的に、昆虫に非麻痺性の神経筋麻痺を引き起こす。猫または犬の皮膚表面に投与後、上記薬剤は血中に吸収され、薬剤の一部は動物が毛づくろいをする際に経口から消化管および血中に入る。薬物動態学の結果は、セラメクチンが、局所的な外用後、血漿中に持続的に吸収されることを示している。実験データは、セラメクチンが皮膚（特に皮脂腺）に貯留することによって、髪の毛の寄生虫を死滅させるのに十分な薬物濃度になることを示している。薬剤を適用して30日間経過後に捕集した皮膚片は、依然として蚤の幼生と卵を死滅させ得る。従って、従来の同様の薬剤と比較して、セラメクチンは、有効性が低い、容易に再発する、不便、ペットの抵抗力が低い、という欠点を克服できる。セラメクチンは、ペットやその飼い主を苦しめる蚤や糸状虫やマダニや疥癬虫や耳ダニのような内部寄生虫と外部寄生虫を、迅速に、効果的に、都合よく、完全に殺すことができる。セラメクチンの安全性は高く、経口投与または注射のどちらでも良い効果を得ることができる。

30

40

【 0 0 0 6 】

セラメクチンの合成方法は以下の文献で報告されている：米国特許第5981500号、欧州特許第677054号、国際公開第94015944号、および中国特許第94101917号。セラメクチンは、ドラメクチンの水素化、脱糖、酸化、およびオキシム化によって調製される。第一工程の水素化では、トルエンを溶媒とし、ウィルキンソン触媒を用いて式（II）の化合物が調製される。第二工程の脱糖は、硫酸を用いてイソプロパ

50

ノール中で行う。第三工程の酸化は、活性二酸化マンガンの存在下、無水エチルエーテル中で行う。第四工程のオキシム化は、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて無水ピリジン中で行う。最終的に、セラメクチンは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた精製により得られる。この方法は、セラメクチンの調製方法の基本特許の方法である。この方法は、反応経路が長く、全収率が低く、工業化における操作性が悪いという欠点がある。

【0007】

米国特許第6906184号、欧州特許第1003764号、国際公開第99007721号、中国特許第98808106号などでは、セラメクチンは、ドラメクチンを出発原料として用いた三工程の化学合成によって調製されている。初めに、C-22, 23位の二重結合を水素化によって単結合に変換する。第二工程は酸化であり、C-5位の水酸基のみをケトンに酸化する。第三工程はオキシム化と脱糖であり、C-5位のケトンをオキシム化する一方、糖分子を脱糖することにより、セラメクチンが得られる。この方法はファイザー社によって開発された基本特許の方法を改良したものである。この方法では、酸化生成物とヒドロキシルアミン塩酸塩との中間体から5-オキシムが得られる反応と、単糖誘導体が生成する加水分解反応とが、単一の同時反応として同時に起こる。これにより、反応操作が極めて簡便になり、処理と分離工程とを減らすことができ、結果としてセラメクチンの全収率および品質を高める。しかしながら、第二工程では、後処理が困難である活性二酸化マンガンを経済的に使用するため、工業生産すると重大な環境問題をもたらすだろう。第三工程のオキシム化と脱糖では、イソプロパノール／水系を使用するため、長い反応時間を要し、工業生産の効率を上げるには不適切である。

【0008】

セラメクチンと(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル(Shixiang Lv, Master's Thesis of Northeast Agricultural University, 2009)との合成方法の研究でもドラメクチンを出発原料として用いており、セラメクチンが三工程で合成されている。第一工程は、触媒の水素化による式(II)の化合物の調製を含んでおり、反応条件が最適化され、95.8%の収率が得られる。第二工程の酸化では、酸化剤Aの添加と酸化剤Aの刺激とのそれぞれによって上記中間体IIが調製され、収率は93.4%である。第三工程のオキシム化と脱糖では、粗製のセラメクチンが得られる。最適な反応条件は、トリエチルアミンおよび45℃であり、この反応条件は、トリエチルアミン法とリン酸水素二ナトリウム法とを用い、反応濃度を変え、室温で反応を行うことで決定された。この反応条件により、75.5%の収率が得られる。最後に、溶媒Aを用いて二度結晶化し、セラメクチン(純度>98.5%)が得られる。その全収率は55%である。この方法は、上述した二つの方法に基づいて開発された、成功した改良である。この方法は、短い反応経路、穏やかな反応条件、全収率55%という利点を有している。しかし、第二工程の酸化において、酸化剤の後処理によって重金属で汚染された汚染水が大量に生成するため、工業生産が制限される可能性がある。

【0009】

本発明は、従来技術に基づいた創意に富む成果を生み出し、上述した方法の欠点を克服し、操作性が容易な酸化、反応時間の短縮、生産効率の向上、および汚染を低減するセラメクチンの新規合成スキームを提供する。

【0010】

〔発明の説明〕

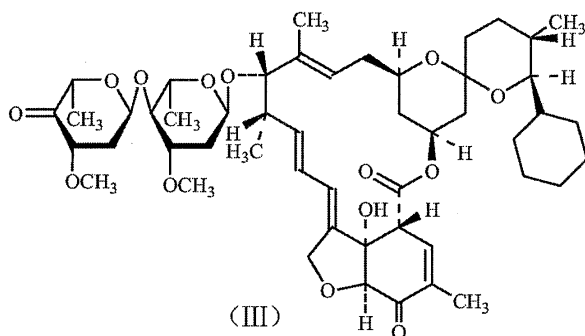
本発明の一つの目的は、セラメクチンの新規な重要中間体(式(III)の化合物と式(IV)の化合物)およびその調製方法を提供することである。本発明の別の目的は、上記中間体に基づくセラメクチンの新規調製方法を提供することである。

【0011】

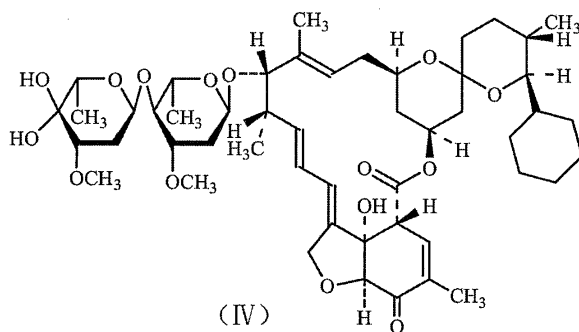
本発明の一形態では、セラメクチンの合成に用い得る、次のような新規中間体を提供する。

【0012】

【化 2】



10



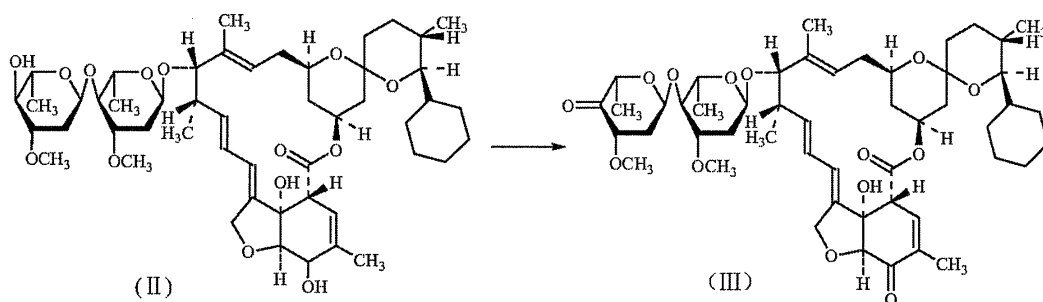
20

【0013】

本発明の他の形態では、式 (III) の化合物の調製方法を提供する。この方法は、式 (I) の化合物の酸化により式 (III) の化合物を調製することを含む。

【0014】

【化 3】



30

【0015】

好ましくは、上記酸化における酸化剤はジメチルスルホキシドであって、酸化は塩基性条件下でジメチルスルホキシドと活性化剤の相乗効果のある状態で行う。ここで、活性化剤は、フェノキシホスホロジクロリド、塩化オキサリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、および三酸化硫黄-ピリジン錯体から好ましくは選択され、塩基は、トリエチルアミンおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミンから選択される。

40

【0016】

また好ましくは、上記酸化における酸化剤としてデス・マーチン試薬を用いる。

【0017】

好ましくは、酸化時の溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、アセトン、テトラヒドロフランである。

【0018】

好ましくは、反応温度は -78°C ～ 30°C の間である。

【0019】

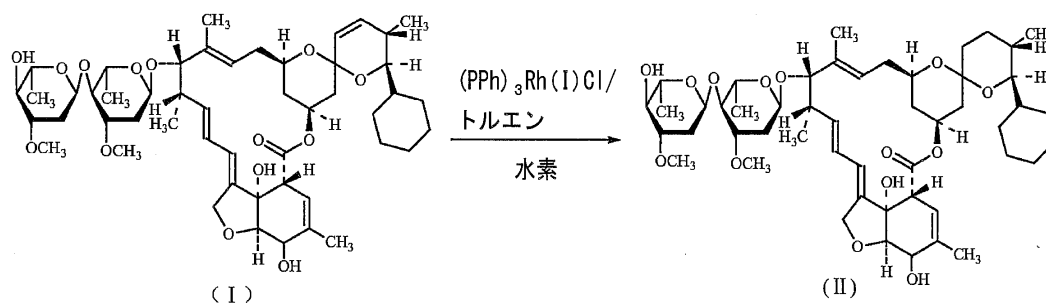
米国特許第6906184号によれば、上述した酸化における式 (I) の化合物は、

50

ウィルキンソン触媒の作用下での二重結合への付加によってC-22, 23位の二重結合を単結合へと変換することによって得られる。

【0020】

【化4】



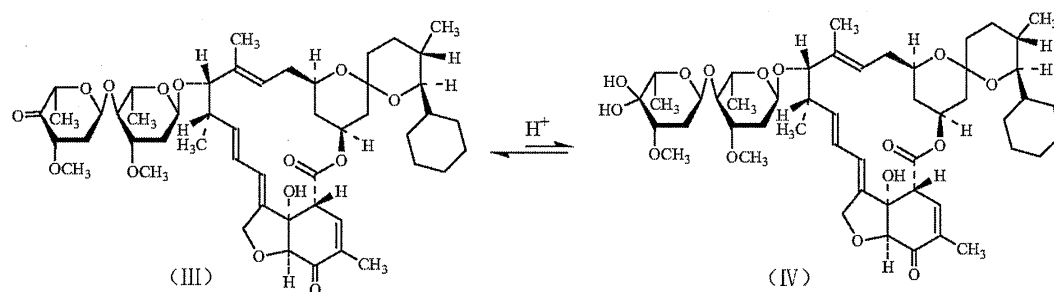
10

【0021】

本発明の他の形態では、式(I V)の化合物の調製方法を提供する。この方法は、酸性条件下で、式(I I I)の化合物と求核試薬とを、式(I V)の化合物に変換することを含む。

【0022】

【化5】



20

【0023】

好ましくは、この反応で用いられる求核試薬は水である。

30

【0024】

この反応は酸性条件下で行われ、酸性条件は、好ましくは、酸性シリカゲル、C₁-C₈の一塩基酸、C₂-C₈の二塩基酸、またはC₄-C₈の三塩基酸によって形成される。

【0025】

この反応において、式(I I I)の化合物は、好ましくは、酸性条件下で水などの求核試薬による求核付加反応を起こし、付加生成物としてケトン-水化合物、すなわち式(I V)の化合物を生成する。この化合物は熱力学的に不安定であり、脱水により元のケトンに戻る傾向がある。この付加反応は可逆反応であり、反応の平衡は反応物質に大きく偏り易い。分離工程中、式(I V)の化合物は脱水によって式(I I I)の化合物に戻る傾向にあるため、式(I V)の化合物を分離することは難しい。また、式(I I I)の化合物は、式(I V)の化合物と同等の効果を有するため、精製する必要は無い。

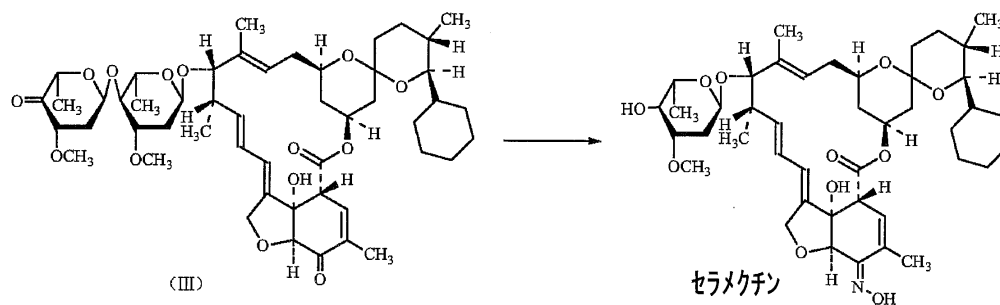
40

【0026】

本発明の更に別の形態では、セラメクチンの調製方法を提供する。この方法は、オキシム化および脱糖反応により、式(I I I)の化合物、式(I V)の化合物、またはそれらの混合物からセラメクチンを形成する工程を含む。

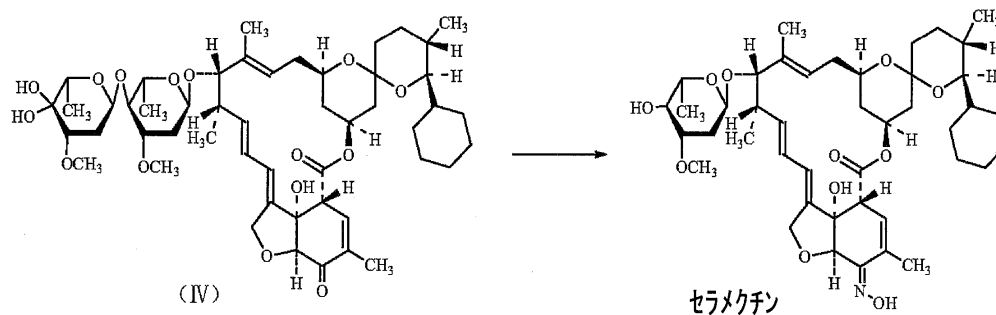
【0027】

【化 6】



10

または



20

【0028】

好ましくは、この反応は、 $C_1 - C_3$ アルコールとジオキサンと水とにより形成される均一系、または、 $C_1 - C_3$ アルコールと水とにより形成される均一系中で行われる。

【0029】

好ましくは、この反応の温度は $0 \sim 60^\circ\text{C}$ である。

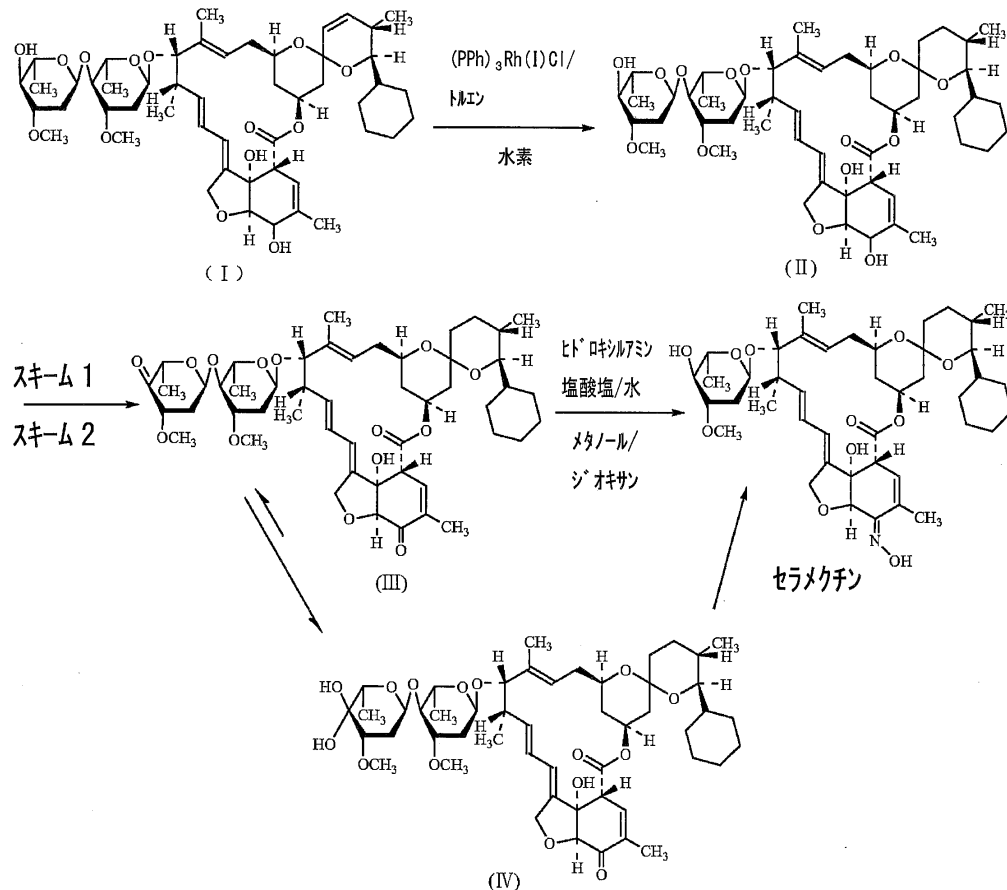
【0030】

以下に示すように、セラムクチンの好ましい反応スキームは、スキーム 1 の酸化剤としてジメチルスルホキシドを用い、スキーム 2 の酸化剤としてデス・マーチン試薬を用いることである。

【0031】

30

【化 7】



10

20

【0032】

上記反応の第一工程では、ドラメクチンを、好ましくはトルエンを溶媒として、溶解する。この反応は、ウィルキンソン触媒である塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）の作用下で、0～10 kg の圧力、20～60℃の温度で行われ、1～48時間後に終了する。式（I I）の化合物は、濾過および溶媒の除去によって分離される。

30

【0033】

第二工程では、溶媒として、好ましくはジクロロメタンが用いられるが、クロロホルム、トルエン、アセトン、テトラヒドロフラン等の他の有機溶媒を使用することもできる。攪拌しながらジメチルスルホキシドを添加し、攪拌しながら0℃に冷却した後、トリエチルアミンを滴下する。トリエチルアミンの滴下終了後、混合液を-35℃～25℃に冷却する。その後、フェノキシホスホロジクロリドを滴下し、滴下終了後、温度を維持する。この反応は、約0.5～4時間後に終点に達し、炭酸水素ナトリウム水溶液により反応をクエンチする。得られた反応物を分液して抽出し、有機層を回収した後、濃縮、乾燥することにより、黄色がかった物質として式（I I I）の化合物が得られる。式（I I I）の化合物は、酸性条件下、求核試薬の存在により、式（I V）の化合物に変換し得る。しかしながら、式（I I I）の化合物と式（I V）の化合物との間の相互変換は、第三工程および最終生成物の品質に影響を及ぼさないだろう。

40

【0034】

第三工程では、ヒドロキシルアミン塩酸塩を、式（I I I）の化合物、式（I V）の化合物、またはそれらの混合物と、0～60℃の水浴中で1～48時間反応させると終点に達し、好ましくは、メタノール/ジオキサン/水の混合溶媒の作用下で反応させる。その後、抽出のためにジクロロメタンと水とを反応溶液に加え、有機層を回収し、濃縮、乾燥することにより、粗製のセラメクチンを得る。

【0035】

本発明は、従来技術と比較して、以下の利点を有している。

50

【0036】

本発明は、従来の技術文献に記載されている製法に基づいて開発された新規な製法であり、従来技術の製法の欠点を克服し、セラメクチンの新規な調製方法を提供する。

【0037】

本発明によれば、セラメクチンは、ドラメクチンを出発原料として三工程の化学合成を経て調製される。第一工程の水素化は、米国特許第6906184号を参照して、ウィルキンソン触媒の作用下での付加反応によって、C-22, 23位の二重結合を単結合に変換することを含んでいる。本発明において、第二工程の酸化では、ジメチルスルホキシドやデス・マーチン試薬等を酸化剤として使用し、C-5位のヒドロキシル基をケトンに酸化する一方、C-4'位の糖をカルボニルに酸化する。これにより、セラメクチン調製のための新規な中間体が得られる。これらの酸化剤は、後処理が容易であり、低汚染である。第三工程におけるオキシム化および脱糖では、C-5位のケトンをおキシム化する一方、C-4'位の糖分子を脱糖することにより、セラメクチンが得られる。本発明では、溶媒の種類を替えることによって反応時間が著しく短縮される。本発明の製法は、従来技術文献に記載されている水素化、酸化、オキシム化、および脱糖の各工程よりも、次の点で明らかに優れている。本製法の全収率が著しく向上し、本製法の反応時間が短縮され、生産効率が著しく向上すると共に、汚染が低減される。

10

【0038】

〔実施例〕

以下の実施例は、本発明の具体的な実施形態を例証するために、本発明の全ての態様について十分に説明することを目的としているが、本発明は以下の実施例に限定されない。

20

【0039】

〔実施例1〕

水素化反応

圧力テストされた清浄な5Lの水素化タンクにトルエンを3L秤量し、フィードバルブを開け、ドラメクチン300gと塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）9gとを攪拌しながら上記タンクに添加した。フィード口を閉じ、タンク中の空気を窒素で三度パージした。水素バルブを開け、タンク中の圧力を3kgに維持した。タンク内の温度を50℃になるまで上昇させ、この温度を1～6時間維持した。水素化終了後、タンク内の水素圧力を解除した。窒素で三度パージした後、空にした。その後、底のバルブを開きタンク中の物質をフラスコへ移した。溶媒を濾過によって取り除き、式（II）の化合物を分離した（288g, HPLC: 95.2%）。

30

【0040】

〔実施例2〕

酸化反応

上述した式（II）の化合物を100g秤量し、ジクロロメタン1Lに溶解した。デス・マーチン試薬188gをよく攪拌しながら添加した。終点に達するまで、反応を室温で2時間行った。生成物を、珪藻土を補助に用いて濾過し、不溶性の固体残渣を除去した。炭酸水素ナトリウム／チオ硫酸ナトリウム（1:1）の水溶液500mLを、濾液に加え洗浄した。水層をジクロロメタン200mLで再度一回洗浄した。有機層を混合し、水で一回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで30分間乾燥した。固形物を濾過によって取り除き、濾液を濃縮し、淡黄色の式（III）の化合物を得た（96g, HPLC: 89%）。

40

【0041】

式（III）の化合物の¹H NMRおよび¹³C NMRデータを以下に示す。

【0042】

【表 1】

^1H NMR (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$) δ : 0.81 (d, $J=1.51$ Hz, 3H), 0.87

(t, $J=1.79$, 3.69, 5.45 Hz, 1H), 1.19 (d, $J=1.28$, 1.63, 1.79, 2.57 Hz, 4H), 1.21 (m, $J=1.51$, 1.63, 1.79 Hz, 2H), 1.28 (m, $J=1.79$, 3.89, 4.43 Hz, 7H), 1.39 (t, $J=1.99$, 5.45 Hz, 1H), 1.51 (m, $J=0.81$, 1.21, 1.63, 3.07 Hz, 10H), 1.63 (m, $J=1.21$, 1.28, 1.51, 2.31, 3.69, 4.81 Hz, 4H), 1.79 (m, $J=0.87$, 1.19, 1.21, 1.28, 5.45 Hz, 3H), 1.90 (t, 3H), 1.99 (m, $J=1.39$, 5.45 Hz, 1H), 2.14 (m, $J=2.57$, 4.19, 5.53 Hz, 1H), 2.31 (m, $J=1.63$, 3.69, 4.81, 5.02 Hz, 3H), 2.57 (m, $J=1.19$, 2.14, 3.96, 4.19, 5.53, 5.76 Hz, 2H), 3.07 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J=3.69$, 3.89 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.58 (m, $J=6.59$ Hz, 1H), 3.69 (m, $J=0.87$, 1.63, 2.31, 3.34 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.89 (m, $J=1.28$, 3.34 Hz, 1H), 3.96 (s, $J=2.57$ Hz, 1H), 4.19 (m, $J=2.14$, 2.57 Hz, 1H), 4.43 (m, $J=1.28$ Hz, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.81 (m, $J=1.63$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=2.31$ Hz, 1H), 5.45 (m, $J=0.87$, 1.39, 1.79, 1.99 Hz, 1H), 5.53 (d, $J=2.14$, 2.57 Hz, 1H), 5.76 (m, $J=2.57$, 5.95 Hz, 2H), 5.95 (m, $J=5.76$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J=3.58$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$) δ : 13.91, 15.17, 15.43, 17.42, 18.36, 20.09, 24.73, 26.58, 27.00, 28.06, 30.66, 31.29, 34.14, 34.61, 35.67, 36.96, 38.57, 39.43, 39.85, 41.11, 46.62, 56.44, 58.32, 67.02, 67.10, 69.30, 69.85, 70.78, 78.05, 78.62, 79.19, 80.82, 81.16, 81.83, 81.92, 94.87, 97.51, 98.03, 118.41, 121.87, 124.70, 134.98, 136.82, 137.98, 138.99, 172.28, 192.09,

205.92.

【0043】

[実施例 3]

酸化反応

上述した式 (I I) の化合物 100 g を秤量し、ジクロロメタン 1 L に溶解した。よく攪拌しながら、ジメチルスルホキシド 48.5 mL を添加した。溶液を攪拌しながら -60°C に冷却した後、ジクロロメタンで予め希釈された無水トリフルオロ酢酸 62.6 mL を滴下した。添加後、30 分間攪拌し、反応溶液にトリエチルアミン 123 mL を滴下し

10

20

30

40

50

た。終点に達するまで、反応を -60°C で2時間行った。反応溶液を水200 mLで二度洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで30分間乾燥した。固形物を濾過によって取り除き、濾液を濃縮し、淡黄色の式(I I I)の化合物を得た(93 g, HPLC: 85%)。

【0044】

[実施例4]

酸化反応

上述した式(I I)の化合物を100 g秤量し、1 Lのトルエンに溶解した。よく攪拌しながら、ジメチルスルホキシド46 mLを添加した。溶液を攪拌しながら -65°C に冷却した後、トルエンで予め希釈された塩化オキサリル45.3 mLを滴下した。添加後、 -65°C で30分間攪拌し、内部温度を制御しながら、その温度で反応溶液にトリエチルアミン120 mLを滴下した。終点に達するまで、反応を1時間行った。反応溶液を5%の炭酸水素ナトリウムで一度洗浄した。生成物は層分離しており、有機層を水で再度一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで1時間乾燥した。固形物を濾過によって取り除き、濾液を濃縮し、淡黄色の式(I I I)の化合物を得た(95.2 g, HPLC: 55.3%)。

【0045】

[実施例5]

酸化反応

上述した式(I I)の化合物100 gを、清浄な2 Lの四ツ口フラスコに添加し、1.0 Lのジクロロメタンに溶解した。継続的に攪拌しながら、ジメチルスルホキシド45 mLを四ツ口フラスコに添加した。溶液を攪拌しながら約 0°C に冷却した後、トリエチルアミン86 mLを滴下した。添加後、その混合溶液を -35°C に冷却し、ジクロロメタン200 mLで予め希釈された、フェノキシホスホロジクロリド溶液47 mLを加えた。添加後、終点に達するまで、反応を -30°C で2時間行った。その後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液400 mLを、フラスコに秤量して入れた。これを室温で30分間攪拌した。生成物は層分離しており、上層の有機層を回収した。水層をジクロロメタン300 mLで一度逆抽出した。有機層を混合した後、水400 mLで一度洗浄し、無水硫酸ナトリウム100 gで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過によって取り除き、溶液を回収し 45°C で乾燥し、淡黄色の式(I I I)の化合物を得た(95 g, HPLC: 93%)。

【0046】

[実施例6]

酸化反応

無水ジメチルスルホキシド20 mLと無水ジクロロメタン80 mLの混合溶媒に、式(I I)の化合物10 gとN, N-ジイソプロピルエチルアミン5.8 mLとを添加した。 0°C に冷却し、よく攪拌しながら三酸化硫黄-ピリジン錯体5.3 gを添加した。反応溶液を室温にし、終点に達するまで攪拌を続けた。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mLと、ジクロロメタン20 mLとを添加した。層分離するまで保持し、水層をジクロロメタン80 mLで逆抽出した。ジクロロメタン層を混合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mLで一度、飽和生理食塩水50 mLで一度、それぞれ洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで30分間乾燥した。減圧濾過し、濃縮し、淡黄色の式(I I I)の化合物を得た(9.1 g, HPLC: 85%)。

【0047】

[実施例7]

オキシム化と脱糖反応

式(I I I)の化合物252 gを、メタノール1.8 Lおよびジオキサン1.8 Lに溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩300 gの水溶液(精製水500 mL)を攪拌しながら添加した。反応溶液の内部温度を 40°C に上昇させ、終点に達するまで4時間反応させた。反応溶液に水1 Lおよびジクロロメタン2 Lを添加し、反応をクエンチした。分液して抽出し、水層をジクロロメタン400 mLで逆抽出した。有機層を混合し、水400 mLで一度洗浄した。有機層を回収し、無水硫酸ナトリウム100 gで乾燥し、減圧濾過し

た。濾液を濃縮して乾燥し、粗製のセラメクチンを得た（201 g，HPLC：81.2 %）。

【0048】

〔実施例8〕

オキシム化と脱糖反応

式（III）の化合物100 gをイソプロパノール800 mLに溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩100 gの水溶液（水200 mL）を、攪拌しながら添加した。反応溶液の内部温度を60℃に上昇させ、終点に達するまで2.5時間反応させた。反応溶液に水1 Lおよびジクロロメタン400 mLを添加し、反応をクエンチした。分液して抽出し、水層をジクロロメタン500 mLで逆抽出した。有機層を混合し、水500 mLで一度洗

10

【0049】

〔実施例9〕

オキシム化と脱糖反応

式（III）の化合物50 gを、メタノール400 mLおよびジオキサン400 mLに溶解し、内部温度を10℃に冷却した。ヒドロキシルアミン塩酸塩50 gの水溶液（精製水50 mL）を、攪拌しながら添加した。反応溶液の内部温度を10±2℃に制御し、反応が終点に達するまで168時間反応させた。反応溶液に水400 mLおよびジクロロメタン1000 mLを添加し、反応をクエンチした。分液して抽出し、水層をジクロロメタン200 mLで逆抽出した。有機層を混合し、水200 mLで一度洗浄した。有機層を回収し、無水硫酸ナトリウム50 gで乾燥し、減圧濾過した。濾液を濃縮して乾燥し、粗製のセラメクチンを得た（46.8 g，HPLC：80.9 %）。

20

【0050】

〔実施例10〕

式（III）の化合物から式（IV）の化合物の調製

式（III）の化合物0.5 gを一口フラスコに秤量し、アセトニトリル4 mLと水1 mLとをフラスコに加えた。また、室温でフラスコに酸性シリカゲル0.25 gを加えた。室温で3時間攪拌し、濾過して残渣を除去した。濾液を回収し、濃縮することにより、白色固体の生成物約0.46 gを得た。HPLCによる測定によって、式（IV）の化合物の含有量は16 %であり、式（III）の化合物の含有量は83.2 %であった。式（IV）の化合物の質量分析データは以下の通りである。MS（m/z）：936 [M+N a]。

30

【0051】

〔実施例11〕

式（III）の化合物から式（IV）の化合物の調製

式（III）の化合物0.15 gを一口フラスコに秤量し、アセトニトリル2 mLおよび水1 mLをフラスコに加えた。室温で、10 %酢酸を一滴フラスコに加えた。室温で2時間攪拌し、濾過して残渣を除去した。濾液を回収し、濃縮することにより、白色固体の生成物約0.13 gを得た。HPLCによる測定によって、式（IV）の化合物の含有量は12.3 %であり、式（III）の化合物の含有量は87.1 %であった。

40

【0052】

〔実施例12〕

オキシム化と脱糖反応

実施例10によって得られた、式（III）の化合物と式（IV）の化合物との混合物0.2 gを、メタノール2 mLおよびジオキサン2 mLに溶解した。精製水0.2 mLおよびヒドロキシルアミン塩酸塩0.2 gを攪拌しながら加えた。反応溶液の内部温度を40℃に上昇させ、終点に達するまで4時間反応させた。反応溶液に水5 mLおよびジクロロメタン5 mLを添加し、反応をクエンチした。分液して抽出し、水層をジクロロメタン5 mLで一度逆抽出した。有機層を混合し、水5 mLで一度洗浄した。有機層を回収し、

50

無水硫酸ナトリウム 1 g で乾燥し、減圧濾過した。濾液を濃縮して乾燥し、粗製のセラメクチンを得た (0.19 g, HPLC : 78.6%)。

【0053】

[実施例 13]

式 (IV) の化合物から式 (III) の化合物の調製

逆相 C18 シリカゲルによって調製した、式 (IV) の化合物のアセトニトリル溶液 (HPLC 含有量 98.5%) を、減圧条件下、40℃で濃縮することにより、式 (III) の化合物に変換した。

フロントページの続き

- (72)発明者 尹明星
中華人民共和国 3 1 8 0 0 0 浙江省台州市椒江区外沙路 4 6 号
- (72)発明者 呉健超
中華人民共和国 3 1 8 0 0 0 浙江省台州市椒江区外沙路 4 6 号
- (72)発明者 柴健
中華人民共和国 3 1 8 0 0 0 浙江省台州市椒江区外沙路 4 6 号

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表平 0 7 - 5 0 3 0 2 0 (J P, A)
特開昭 5 8 - 1 6 7 5 9 1 (J P, A)
特表平 0 8 - 5 0 8 0 4 3 (J P, A)
特表平 0 7 - 5 0 6 3 6 1 (J P, A)
特表 2 0 0 0 - 5 1 1 9 4 3 (J P, A)
特表 2 0 0 6 - 5 1 7 5 5 4 (J P, A)
国際公開第 0 0 / 0 4 7 5 9 7 (W O, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 H
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)