

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2018年10月4日(04.10.2018)



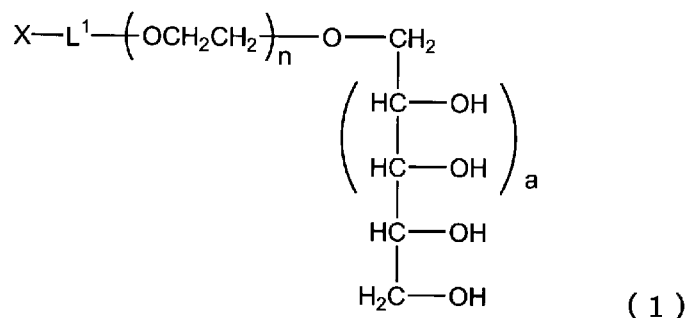
(10) 国際公開番号

WO 2018/180917 A1

- (51) 国際特許分類:  
C08G 65/32 (2006.01) C08G 65/28 (2006.01)  
A61K 47/60 (2017.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/011497
- (22) 国際出願日: 2018年3月22日(22.03.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2017-069699 2017年3月31日(31.03.2017) JP
- (71) 出願人: 日油株式会社 (NOF CORPORATION)  
[JP/JP]; 〒1506019 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 吉岡 宏樹 (YOSHIOKA Hiroki);  
〒2100865 神奈川県川崎市川崎区千鳥町3-3 日油株式会社内 Kanagawa (JP). 山本 裕二 (YAMAMOTO Yuji); 〒2100865 神奈川県川崎市川崎区千鳥町3-3 日油株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 信栄特許事務所 (SHIN-EI PATENT FIRM, P.C.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目7番13号 虎ノ門イーストビルディング8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYOXYETHYLENE DERIVATIVE HAVING HYDROXY GROUPS AT TERMINAL

(54) 発明の名称: 末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体の製造方法



(57) Abstract: Provided is a method for industrially producing a polyoxyethylene derivative (1) having a plurality of hydroxy groups at a terminal. The method, which is for producing a polyoxyethylene derivative represented by formula (1), comprises steps (A), (B), (C), and (D): step (A) in which a polyhydric alcohol having five or seven hydroxy groups is subjected to a hydroxy-protecting reaction to protect four or six of the hydroxy groups by forming a cyclic benzylidene acetal, thereby obtaining a compound that has a hydroxy group at the 1-position and has a protective group having a cyclic benzylidene acetal structure; step (B) in which ethylene oxide is polymerized with the compound obtained in step (A), in an amount of 11 to 3,650 mol to obtain a polyoxyethylene derivative; step (C) in which the terminal hydroxy group of the polyoxyethylene derivative obtained in step (B) is converted to a functional group reactive with a physiologically active substance; and step (D) in which the protective group of the polyoxyethylene derivative is removed. (In formula (1), L<sup>1</sup> is a divalent linker; X is a functional group reactive with a physiologically active substance; a is 1 or 2; and n is 11-3,650.)

WO 2018/180917 A1

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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

---

(57) 要約：末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体（1）の工業的な製造方法を提供する。工程（A）、工程（B）、工程（C）および工程（D）を実施する、下式（1）で示されるポリオキシエチレン誘導体の製造方法。（ $L^1$ は2価のリンカーであり、Xは、生理活性物質と反応可能な官能基であり、aは1または2であり、nは11～3650である。）工程（A）：5個または7個の水酸基を有する多価アルコールにおいて4個または6個の前記水酸基を環状ベンジリデンアセタール化により保護することによって、1位に水酸基を有し、かつ環状ベンジリデンアセタール構造の保護基を有する化合物を得る。工程（B）：工程（A）で得られた化合物に対して、エチレンオキシドを11～3650モル重合し、ポリオキシエチレン誘導体を得る。工程（C）：工程（B）で得られたポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を、生理活性物質と反応可能な官能基に変換する工程。工程（D）：ポリオキシエチレン誘導体の前記保護基を脱保護する。

## 明 細 書

発明の名称：

末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、生理活性物質を修飾する用途に使用される、末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体の製造方法に関するものである。

### 背景技術

[0002] ホルモンやサイトカイン、酵素などの生理活性物質は、生体内へ投与されると腎臓における糸球体濾過や肝臓や脾臓などにおけるマクロファージの取り込みにより生体内から排出されてしまう。そのため血中半減期が短く、十分な薬理効果を得ることが難しい。この問題を解決するため、生理活性物質を糖鎖やポリオキシエチレンなどの両親媒性高分子やアルブミンなどによって化学修飾する試みがなされている。これらの試みにより、分子量の増大や水和層の形成などにより生理活性物質の生体内挙動が改善される。また、ポリオキシエチレンでの修飾により、毒性や抗原性の低下などの効果が得られることも知られている。

[0003] ポリオキシエチレンで修飾された生理活性物質は、すでに10品種以上が医薬品としてFDAなどで承認されており、ポリオキシエチレンによる修飾の有効性は良く知られている。現在でもポリオキシエチレンを修飾した生理活性物質の開発は多数行われており、新たな付加価値を有したポリオキシエチレン誘導体の開発が望まれている。

[0004] 新たな付加価値を有したポリオキシエチレン誘導体として、特許文献1には、複数の水酸基を末端に有したポリオキシエチレン誘導体に関する記載がある。このポリオキシエチレン誘導体は末端に複数の水酸基を有することから、修飾した薬剤の周囲に強固で大きい水和層を形成する。その結果、オプソニンとの相互作用を低下させ、抗原性を低減するとの記載がある。しかしながら、文献に記載されているポリオキシエチレン誘導体の製造方法では、

キシリトールやボレミトール等の多価アルコールの水酸基をイソプロピリデンアセタール化にて保護するため、異性体が副生し、それを除去するためには多段階の精製工程が必要であり、歩留まりが大きく低下する。そのため工業的な生産には更なる改良が必要である。

- [0005] 非特許文献1にはキシリトールのベンジリデンアセタール化による保護に関する記載がある。キシリトールのベンジリデンアセタール化による保護においては、イソプロピリデンアセタール化にて発生する異性体が副生せず、1位の水酸基を残し、他の水酸基を保護することができる。

### 先行技術文献

#### 特許文献

- [0006] 特許文献1：日本国特開2012-214747号公報

#### 非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Arthur T. Ness, Raymond M. Hann, C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 75, 132-134 (1953)

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

- [0008] しかし、非特許文献1にはキシリトールの保護のみに関して記載されており、保護体を原料にポリオキシエチレン誘導体を合成するような反応に関する記載はない。さらにいうと、ベンジリデンアセタール化されたキシリトールの溶解性は極めて低く、水にも有機溶剤にもほとんど溶解しないため、効率よく1位の水酸基を反応で変換することは非常に困難である。

- [0009] 本発明の課題は、医薬用途に適した高純度な末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体を工業的に収率良く製造できる製法を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

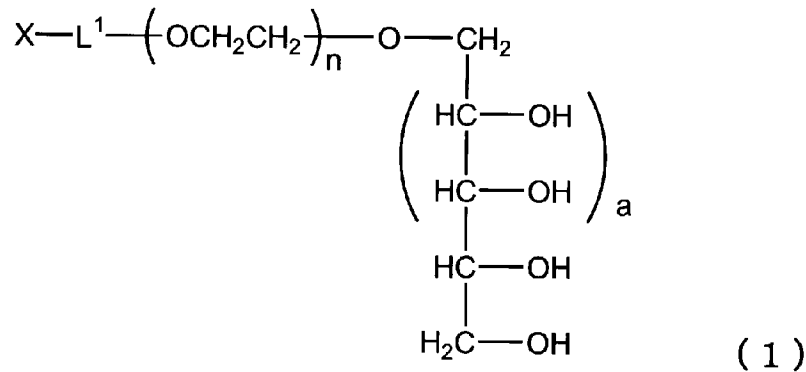
- [0010] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、下記の構成からなる末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体の製造方法

を確立した。

[0011] 即ち、本発明は以下の通りである。

[1] 下記工程（A）、工程（B）、工程（C）および工程（D）を実施することを特徴とする、下式（1）で示されるポリオキシエチレン誘導体の製造方法。

[化1]



（式（1）中、

L<sup>1</sup>は2価のリンカーであり、

Xは、生理活性物質と反応可能な官能基であり、

aは1または2であり、

nは11～3650である。）

工程（A）： 5個または7個の水酸基を有する多価アルコールにおいて4個または6個の前記水酸基を環状ベンジリデンアセタール化により保護することによって、1位に前記水酸基を有し、かつ環状ベンジリデンアセタール構造の保護基を有する化合物を得る工程

工程（B）： 前記工程（A）で得られた前記化合物に対して、エチレンオキシドを11～3650モル重合し、ポリオキシエチレン誘導体を得る工程

工程（C）： 前記工程（B）で得られた前記ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を、前記生理活性物質と反応可能な前記官能基に変換する工程

工程（D）： 前記ポリオキシエチレン誘導体の前記保護基を脱保護する工程

[0012] [2] 前記工程（A）において、酸性溶液を溶媒として用いることを特徴

とする、[1]の方法。

[0013] [3] 前記工程(C)および前記(D)を連続して行うことを特徴とする、[1]または[2]の方法。

[0014] [4] 前記工程(D)を酸性条件にて行うことを特徴とする、[1]～[3]のいずれかの方法。

[0015] [5] 前記工程(D)を還元反応にて行うことを特徴とする、[1]～[3]のいずれかの方法。

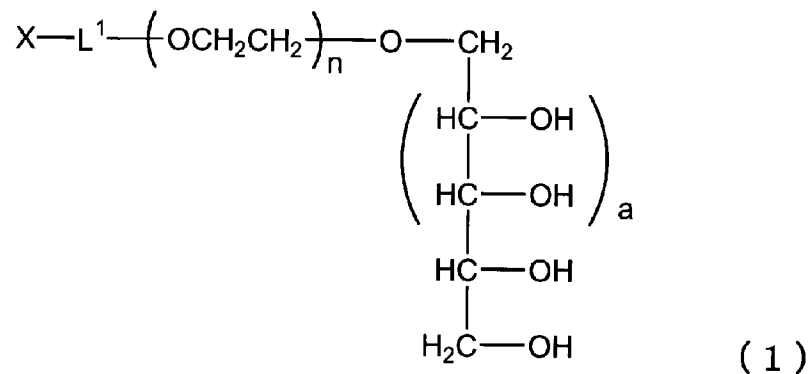
### 発明の効果

[0016] 本発明は、医薬用途に適した高純度な、末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体の新規な製造方法である。この製造方法では、原料であるキシリトールやボレミトール等の多価アルコールの1位の水酸基を残したまま、偶数個の水酸基を効率的にベンジリデンアセタール化で保護することができる。また、特定の条件で1位の水酸基にエチレンオキシドを重合させることで、高い純度のポリオキシエチレン誘導体を得ることが可能である。そして、得られたポリオキシエチレン鎖の末端の水酸基を官能基化し、その後ベンジリデンアセタールを外すことで、生理活性物質を効果的に修飾することができる末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体を得ることができる。

### 発明を実施するための形態

[0017] 本発明に係るポリオキシエチレン誘導体は、式(1)：

[0018] [化2]



(式(1)中、

L<sup>1</sup>は2価のリンカーであり、

Xは、生理活性物質と反応可能な官能基であり、

aは1または2であり、

nは11～3650である。)

で表されるポリオキシエチレン誘導体(以下、「本発明のポリオキシエチレン誘導体(1)」とも称す。)である。

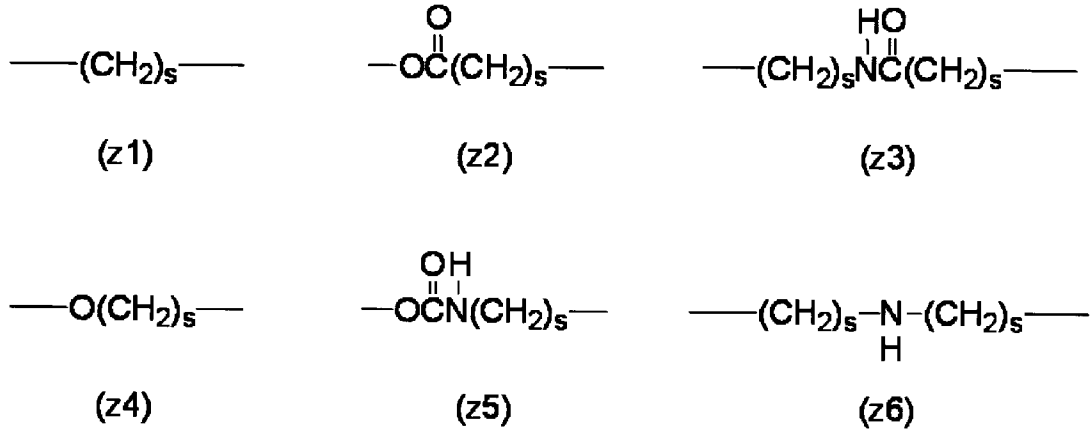
[0019] かかる式(1)のポリオキシエチレン誘導体の分子量は、通常500～160,000であり、好ましくは1,000～80,000であり、更に好ましくは2,000～40,000である。

[0020] 式(1)中の、L<sup>1</sup>は、ポリオキシエチレンと生理活性物質と反応可能な官能基X間を共有結合にて繋ぐ2価のリンカーを示す。

[0021] このリンカーは共有結合を形成しうる基であれば特に制限は無いが、好ましくは、アルキレン基、フェニレン基、エステル結合、アミド結合、エーテル結合、ウレタン結合、カーボネート結合、2級アミノ基から選択された一種またはこれらの組合せである。より好ましくは、アルキレン基、フェニレン基、または、エステル結合、アミド結合、エーテル結合、ウレタン結合、カーボネート結合もしくは2級アミノ基と1個または2個のアルキレン基との結合であり、特に好ましい態様は、下記の群(1)に示されるものである。

[0022] 群(1) :

[化3]



[0023] 式(式(z1)~式(z6))において、式中のsは0または1~10の整数を示し、好ましくは1~6の整数、更に好ましくは1~3の整数を示す。また、式(z3)および式(z6)において、式中の2個のsは同一でも、異なってもよいが、同一であることが好ましい。

[0024] 式(1)中のXで示される「生理活性物質と反応可能な官能基」は、生理活性物質が有するアミノ基、メルカプト基、アルデヒド基、カルボキシル基、不飽和結合またはアジド基などの官能基と化学結合可能な官能基であれば特に制限されない。具体的には、活性エステル基、活性カーボネート基、アルデヒド基、イソシアネート基、イソチオシアネート基、エポキシド基、カルボキシル基、チオール基、マレイミド基、置換マレイミド基、ヒドラジド基、ジチオピリジン基、置換スルホネート基、ビニルスルホン基、アミノ基、オキシアミノ基、ヨードアセトアミド基、アルキルカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、アジド基等が挙げられる。

[0025] 好適な実施形態において、かかる官能基Xは、下記の群(I I)、群(I I I)、群(I V)、群(V)、群(V I)および群(V I I)に分類することができる。

[0026] 群(I I) :

生理活性物質が有するアミノ基と反応可能な官能基

下記の(a)、(b-1)、(b-2)、(c)、(d)、(e)、(f)、(i)

[0027] 群(I I I) : 生理活性物質が有するメルカプト基と反応可能な官能基

下記の(a)、(b-1)、(b-2)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)

[0028] 群 (I V) : 生理活性物質が有するアルデヒドと反応可能な官能基

下記の(g)、(k)、(l)、(m)

[0029] 群 (V) : 生理活性物質が有するカルボキシル基と反応可能な官能基

下記の(g)、(k)、(l)、(m)

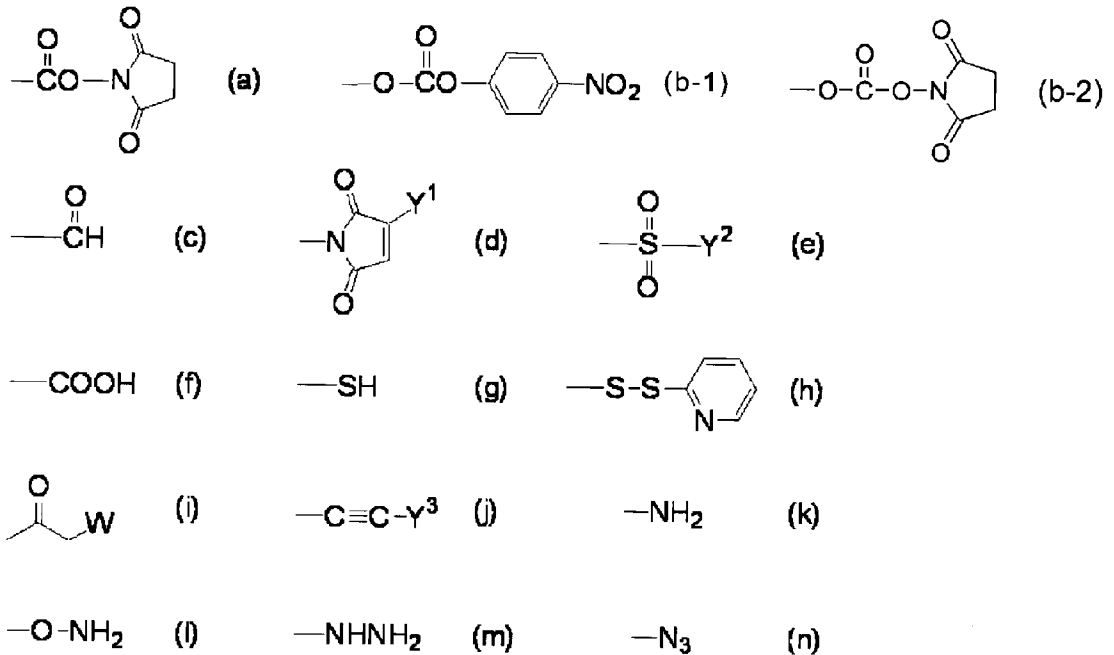
[0030] 群 (V I) : 生理活性物質が有する不飽和結合と反応可能な官能基

下記の(g)、(k)、(n)

[0031] 群 (V I I) : 生理活性物質が有するアジド基と反応可能な官能基

下記の(j)

[0032] [化4]



[0033] 官能基(i)において、式中のWは塩素原子 (C l)、臭素原子 (B r) またはヨウ素原子 (I) などのハロゲン原子を示し、好ましくはB r、I、より好ましくはIである。

[0034] また、官能基(d)及び官能基(j)において、式中のY<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または炭素数1~5の炭化水素基を示し、好ましくは炭素数1~5の炭化水素基である。炭素数1~5の炭化水素基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第三

ブチル基などが挙げられる。好ましくはメチル基、エチル基である。

[0035] また、官能基(e)において、式中のY<sup>2</sup>はフッ素原子を含んでいてもよい炭素数が1～10の炭化水素基を示し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第三ブチル基、ヘキシル基、ノニル基、ビニル基、フェニル基、ベンジル基、4-メチルフェニル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基等が挙げられる。好ましくはメチル基、ビニル基、4-メチルフェニル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

[0036] 活性エステル基とは、カルボキシル基を脱離能の高いアルコキシ基と縮合させたエステル基である。カルボキシル基とニトロフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミド、ペンタフルオロフェノールなどとのエステルが挙げられ、好ましくはカルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドと縮合させたエステル基である。

[0037] 活性カーボネート基とは、脱離能の高いアルコキシ基を有したカーボネート基である。脱離能の高いアルコキシ基はニトロフェノールやN-ヒドロキシスクシンイミド、ペンタフルオロフェノール等が挙げられ、好ましくはニトロフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミドと結合したカーボネート基である。

[0038] 置換マレイミド基とは、マレイミド基の二重結合の片方の炭素原子に炭化水素基が結合しているマレイミド基である。炭化水素基は、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第三ブチル基などが挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基である。

[0039] 置換スルホネート基とは、スルホネート基の硫黄原子にフッ素原子を含んでいてもよい炭化水素基が結合しているスルホネート基である。フッ素原子を含んでいてもよい炭化水素基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第三ブチル基、ヘキシル基、ノニル基、ビニル基、フェニル基、ベンジル基、4-メチルフェニル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、4-(トリフルオ

ロメトキシ) フェニル基等が挙げられる。好ましくはメチル基、ビニル基、4-メチルフェニル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

[0040] 式(1)中のaが1の場合はキシリトール構造、aが2の場合はボレミトール構造である。

[0041] 式(1)中のnはオキシエチレン基の平均付加モル数であり、nは通常11~3650、好ましくは22~1825、さらに好ましくは44~910である。

[0042] 本発明のポリオキシエチレン誘導体は、次のように工程(A)、(B)、(C)、(D)を実施することで製造する。

[0043] 工程(A)は、5個または7個の水酸基を有する多価アルコールの1位の水酸基のみを残し、残りの4個または6個の水酸基を環状ベンジリデンアセタール化により保護することによって、1位に水酸基を有し、かつ環状ベンジリデンアセタール構造の保護基を有する化合物を得る工程である。

[0044] 工程(B)は、工程(A)で得られた前記化合物に対して、エチレンオキシドを11~3650モル重合し、ポリオキシエチレン誘導体を得る工程である。

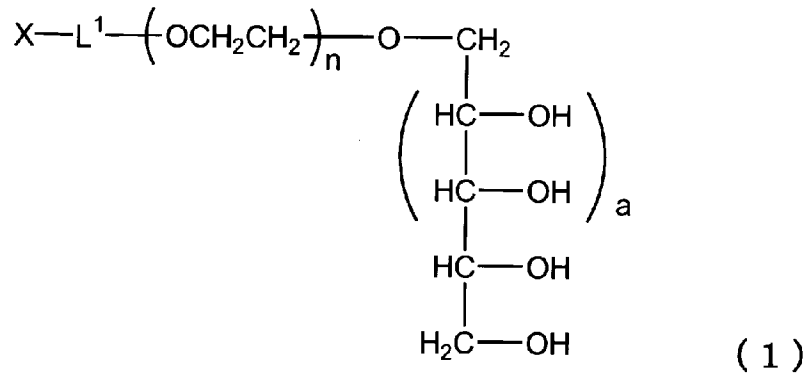
[0045] 工程(C)は、工程(B)で得られた前記ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を、生理活性物質と反応可能な前記官能基に変換する工程である。官能基の種類によっては、工程(D)の脱アセタール後にさらに官能基化を行うこともできる。また官能基の種類によっては、官能基化の際に、同時に工程(D)の脱アセタールを行うことができる。

[0046] 工程(D)は、ポリオキシエチレン誘導体の前記保護基を脱保護する工程であり、環状アセタール構造のアセタール環を切断して水酸基を生成させる。

[0047] 上記の工程(A)(B)(C)(D)を行うことで、式(1)で表されるポリオキシエチレン誘導体(1)が製造される。

[0048]

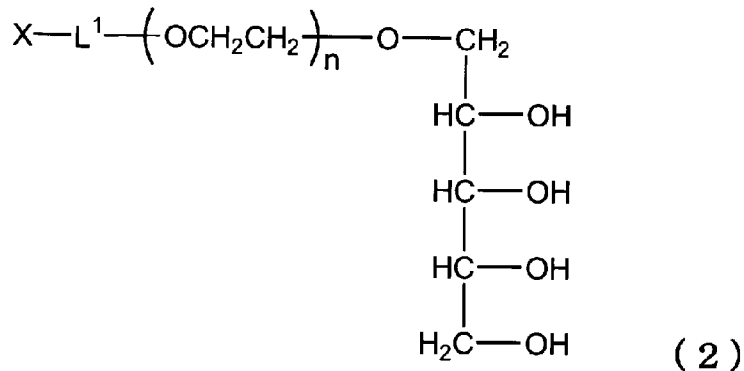
[化5]



(式(1)中、 $\text{L}^1$ 、 $\text{X}$ 、 $a$ 、 $n$ は上述のとおりである。)

[0049] 以下に、かかるポリオキシエチレン誘導体(1)の製造方法の好適な具体例をさらに説明するが、 $a=1$ と、 $a=2$ のどちらの場合においても、同様の製法にて製造することができるため、 $a=1$ の誘導体、すなわち、以下の式(2)で表されるポリオキシエチレン誘導体(ポリオキシエチレン誘導体(2))について説明を行う。下記の製造条件は、 $a=2$ のポリオキシエチレン誘導体についても同様に適合するものである。

[0050] [化6]



(式中、 $\text{L}^1$ 、 $\text{X}$ 、 $n$ は前記と同義である。)

[0051] ポリオキシエチレン誘導体(2)は、次のように工程(A)、(B)、(C)、(D)の順で行うことで製造することができる。

[0052] 工程(A)は、5個の水酸基を有するキシリトールの1位の水酸基のみを残し、4個の水酸基を環状ベンジリデンアセタール化により保護する工程である。この工程では、高純度の2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトール

ルを得ることができる。3位の水酸基を残した構造異性体である、1, 2, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールは、工程(A)で生成することはない。構造異性体が含まれていないことは<sup>1</sup>H-NMR分析にて確認することができる。

[0053] アセタール化の方法としては、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THEODORA W. GREENE et al)等に記載があるような一般的な水酸基の保護法であれば特に制限はないが、具体的には、硫酸、塩酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸一水和物などの酸触媒存在下、キシリトールにベンズアルデヒドを反応させることにより、2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールを得ることができる。

[0054] 酸の使用量は、キシリトールに対して $5 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-3}$ 当量が好ましく、 $5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$ 当量がより好ましい。

また、キシリトールを溶解させるために、酸を溶媒として大量に使用しても良く、その場合は、キシリトールに対して、5~100重量倍が好ましく、10~50重量倍がより好ましい。酸の種類としては、硫酸、塩酸、リン酸であり、好ましくは硫酸、塩酸であり、より好ましくは硫酸である。

[0055] ベンズアルデヒドの使用量は、キシリトールに対して2.0~5.0当量が好ましく、2.5~4.0当量がより好ましい。

[0056] 当該反応は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどの溶媒を用いることができ、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、通常0~60℃、好ましくは、10~50℃である。反応時間は、3~24時間が好ましい。反応時間が短いと反応が不十分となる。

[0057] 反応で、アセタール化されなかったキシリトールや不純物などは、除去することが好ましい。反応で生成した2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールは、反応液中で結晶化するため、ろ過するだけで精製することができる。得られた結晶はあらゆる溶剤に対して溶解性が低いので、さらに純度を上げる方法として、結晶を溶媒に懸濁させて攪拌し、ろ過を繰り返すことで

、不純物を除去することができる。この懸濁洗浄に用いる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、メチル *t*-ブチルエーテル、THF、アセトニトリルなどの溶媒が好ましく、これらの混合液を使用しても良い。洗浄温度は、通常0～60℃、好ましくは、10～50℃である。攪拌時間は、10分～3時間が好ましい。攪拌時間が短いと精製が不十分となる。

[0058] 工程(B)は以下の(B1)、(B2)の2つの工程から成る。

[0059] 工程(B1)は、2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールをアルコール化する工程であり、触媒としてナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシドまたはカリウムメトキシド等を用いる。

[0060] 工程(B2)は50～130℃の反応温度でエチレンオキシドを付加重合する工程である。

[0061] 工程(B1)は触媒としてナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はカリウムメトキシド、水酸化カリウムを、好ましくはナトリウムメトキシドを5～50モル%の量で添加し、20～80℃で反応させる。アルコール化反応に使用する溶媒については、トルエン、ベンゼン、キシレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒であれば特に制限はないが、好ましくはトルエンである。使用する溶媒は、2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールに対して、1重量倍から50重量倍であり、好ましくは、2重量倍～30重量倍である。また、2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールは吸湿しやすく、水分を含んでいるので、共沸による脱水操作を行うことが好ましく、エチレンオキシドを添加する前に2回行うことがより好ましい。

[0062] 触媒量は5モル%未満だとエチレンオキシドの重合反応速度が遅くなり、長時間の高温反応により末端ビニルエーテル体等の不純物が生じるため、5モル%以上が高品質の高分子量体を製造する上で有利である。触媒が50モル%を超えると、アルコール化反応の際に反応液の粘性が高まり、あるい

は固化してしまい、攪拌効率が低下し、アルコラート化が促進されない傾向がある。また固化した場合はハンドリングが悪くなる傾向があり、吸湿の原因となる。アルコラート化物が吸湿してしまうと、水分由来のポリアルキレングリコール体が生成し、医薬品用途としては望ましくない不純物として混入してしまう。

[0063] 反応温度については、20℃より低いと、交換反応の反応率が低下し、メタノール等のアルコールが残存し、エチレンオキシドの付加重合を経て、目的物と同分子量を有する不純物が生成する。80℃より高いと分解反応が起きる。このアルコラート化反応は、分解反応が起き易いため、反応時間は1～3時間とするのが望ましい。

[0064] 工程(B2)は、50～130℃の反応温度でエチレンオキシドを付加重合し、2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールの1位にポリオキシエチレンが導入された目的物を得る工程である。反応温度は、50℃より低いと重合反応の速度が遅く、目的物の品質が低下する傾向がある。また、130℃より高いと、重合中に末端のビニルエーテル化等の副反応が起き、目的物の品質が低下する傾向がある。重合中、分子量が大きくなるにつれ、反応液の粘度が上がるため、適宜非プロトン性溶剤、好ましくはトルエンを加えてもよい。反応圧力は0.03～1.0MPaでコントロールすることが好ましい。

[0065] 2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールは溶解性に乏しく、溶媒中に分散しており、常圧等の反応条件ではエチレンオキシドを付加することはできない。しかし、適した触媒を使用し、高温高圧の反応条件においては、1位の水酸基にエチレンオキシドを付加することが可能になる。

[0066] 工程(C)は、工程(B)で得られたポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を官能基化する工程である。官能基の種類によっては、官能基化の際に同時に工程(D)の脱アセタールを行うことができる。

[0067] 工程(B)で得られたポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を用いて、群(II)、群(III)、群(IV)、群(V)、群(VI)および群

(V I I) に示した各種官能基へ変性させることができる。

また、群 (I I)、群 (I I I)、群 (I V)、群 (V)、群 (V I) および群 (V I I) の各官能基を有する化合物を中間体として、これらに更に他の化合物と反応させて官能基化を行うことができる。例えば、(k) の官能基を有する中間体を原料とし、(a) や (d) の官能基を得ることができる。

[0068] 以下、ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基への官能基導入方法を詳細に説明する。

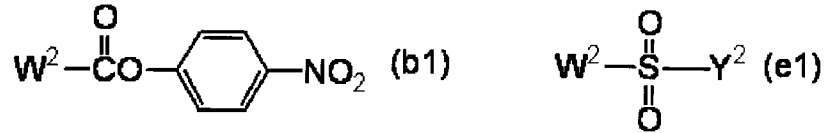
[0069] [官能基 (b)、(e) の導入方法]

ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基とトルエン、ベンゼン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、もしくは炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム等の無機塩基と、下記の式 (b 1)、式 (e 1) で示される化合物 (化合物 (b 1)、化合物 (e 1)) のいずれかとを反応させることで、それぞれ官能基 (b)、(e) を導入することができる (官能基 (b)、(e) が導入された化合物 (b)、(e) が得られる)。

[0070] 有機塩基、無機塩基の使用割合は、特に制限はないが、ポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上が好ましい。また、有機塩基を溶媒として用いてもよい。式 (b 1) 及び式 (e 1) における  $W^2$  は Cl、Br、I より選択されるハロゲン原子であり、好ましくは Cl である。化合物 (b 1) 及び化合物 (e 1) の使用割合は、特に制限はないが、ポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～50倍モルの範囲で反応させるのが好ましい。反応温度としては、0～300℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく

、更に好ましくは30分～24時間である。生成した化合物は、抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよい。

[0071] [化7]



(式中、 $\text{W}^2$ はC l、B r、Iより選択されるハロゲン原子を示す。 $\text{Y}^2$ は炭素数1～10のフッ素原子を含んでもよい炭化水素基を示す。)

[0072] [官能基(f)の導入方法]

ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基や後述するアミン(k)を無水コハク酸や無水グルタル酸等のジカルボン酸無水物と反応させることで、官能基(f)が導入されたカルボキシル体(f)を得ることができる。化合物(8)やアミン(k)とジカルボン酸無水物との反応は、上述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中で行う。

[0073] ジカルボン酸無水物の使用割合は、特に制限はないが、ポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。反応にはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基や炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を触媒として用いてもよい。触媒の使用割合は0.1～50重量%が好ましく、さらに好ましくは0.5～20重量%である。このようにして生成したカルボキシル体(f)は、抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよいし、縮合反応の原料として用いる場合は、そのまま用いてもよい。

[0074] ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を、6-ブロモヘキサン酸エチ

ルや7-ブロモヘプタン酸エチル等のハロゲン化アルキルエステルと反応させることで、カルボキシル体 (f) を得ることができる。ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基とハロゲン化アルキルエステルとのエーテル化反応は、上述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中で行う。

[0075] ハロゲン化アルキルエステルの使用割合は、特に制限はないが、ポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～30倍モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。反応にはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基や炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を触媒として用いてもよい。触媒の使用割合は0.1～500重量%が好ましく、さらに好ましくは0.5～300重量%である。

[0076] エーテル化後、有機塩基の場合は水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の水溶液を、無機塩基の場合は、水を追加してエステルの加水分解を行う。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～100℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。反応後、塩酸や硫酸等で中和を行う。このようにして生成したカルボキシル体 (f) は、抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよいし、縮合反応の原料として用いる場合は、そのまま用いてもよい。

[0077] [官能基 (a) の導入方法]

カルボキシル体 (f) を、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC) 等の縮合剤存在下、N-ヒドロキシコハク酸イミドと縮合反応させることで、官能基 (a) が導入されたコハク酸イミド体 (a) を得ることができる。かかる縮合反応は、上述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中で行う。縮合剤としては、特に制限は無いが、好ましくはDCCである。DC

Cの使用割合は、カルボキシル体（f）に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。N-ヒドロキシコハク酸イミドの使用割合はカルボキシル体（f）に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成したコハク酸イミド体（a）は抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよい。

[0078] また、コハク酸イミド体（a）は、ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基とN，N'-ジスクシンイミドカーボネートとを反応させることでも得ることができる。反応は、上記の反応と同様に非プロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中で行う。N，N'-ジスクシンイミドカーボネートの使用割合はポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよい。

[0079] [官能基（k）の導入方法]

ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基に、水、アセトニトリル等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を触媒とし、アクリロニトリル等を付加させてニトリル体を得ることができる。さらにオートクレーブ中でニッケルやパラジウム触媒下でニトリル基の水添反応を行うことで、官能基（k）を有するアミン体（k）を得ることができる。ニトリル体を得る際の無機塩基の使用割合は、特に制限はないが、ポリオキシエチレン誘導体に対して0.01～50重量%が好ましい。アクリロニトリル等の使用割合は、特に制限はないが、ポリオキシエチレン誘導体の重量に対して0.5～5倍重量が好ましく、更に好ましくは1～4倍重量の範囲で反応させ

るのが、より好ましい。また、アクリロニトリルを溶媒として用いてもよい。反応温度としては、 $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、更に好ましくは、 $-20\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～24時間である。

[0080] 続くニトリル体の水添反応における反応溶媒は、反応に関与しない溶媒であれば特に制限は無いが、好ましくはトルエンである。ニッケル、もしくはパラジウム触媒の使用割合は、特に制限は無いが、ニトリル体に対して0.05～30重量%であり、好ましくは0.5～20重量%である。反応温度は $20\sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、更に好ましくは $50\sim 150^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～24時間である。水素圧は $2\sim 10\text{MPa}$ が好ましく、更に好ましくは $3\sim 8\text{MPa}$ である。また、2量化を防ぐために反応系中にアンモニアを加えてもよい。アンモニアを加える場合のアンモニア圧は特に制限はないが、 $0.1\sim 10\text{MPa}$ であり、更に好ましくは $0.3\sim 2\text{MPa}$ である。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0081] アミン体(k)は、化合物(e)をアンモニア水と反応させることでも得ることができる。反応は、アンモニア水中で行い、アンモニアの濃度は特に制限は無いが、好ましくは10～40%の範囲である。アンモニア水の使用割合は、化合物(e)の重量に対して1～300倍であるのが好ましい。反応温度としては、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、更に好ましくは、 $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は10分～72時間が好ましく、更に好ましくは1～36時間である。また、アミン体(k)は、オートクレーブ中、化合物(e)をアンモニアと反応させても得ることができる。反応溶剤については、特に制限はないが、好ましくはメタノール、エタノールが挙げられる。アンモニア量は化合物(e)に対して10～300重量%が好ましく、更に好ましくは20～200重量%である。反応温度としては、 $50\sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $80\sim 150^{\circ}\text{C}$ が更に好ましい。反応時間については、10分～24時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は前述の精

製手段にて精製してもよい。

[0082] また、アミン体 (k) は非プロトン性溶媒中、光延反応でポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基とフタルイミドを結合させ、多価アミンで脱保護することで得ることもできる。光延反応の反応条件は特に制限は無いが、反応溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタンが好ましい。また、トリフェニルホスフィンをポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上、好ましくは等モル～50倍モル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルをポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上、好ましくは等モル～50倍モル使用するのが好ましい。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、10～50℃である。反応時間は10分～72時間が好ましく、更に好ましくは30分～6時間である。

[0083] 脱保護については、ヒドラジン、もしくはエチレンジアミンのような多価アミンをポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上、好ましくは等モル～500倍モル使用するのが好ましい。反応溶媒としては特に制限は無いが、メタノールが好ましい。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～72時間が好ましく、更に好ましくは1～10時間である。生成した化合物は抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよい。

[0084] [官能基 (d) の導入方法]

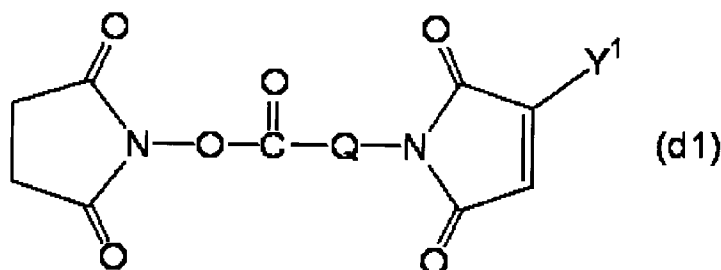
前述の手法により得られたアミン体 (k) のアミノ基を、前述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中、無水マレイン酸と反応させてマレイミド体を得たあと、無水酢酸及び酢酸ナトリウムを触媒として、閉環反応させることで、官能基 (d) が導入されたマレイミド体 (d) を得ることができる。マレイミド化反応における無水マレイン酸の使用割合は、特に制限はないが、アミン体 (k) に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～120℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に

好ましくは30分～12時間である。生成したマレイミド体(d)は、前述の精製手段にて精製してもよい、そのまま次の閉環反応に用いてもよい。

[0085] 続く閉環反応における反応溶媒は特に限定されないが、非プロトン性溶媒または無水酢酸が好ましい。酢酸ナトリウムの使用割合は、特に制限はないが、マレイミド体(d)に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～50倍モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0086] 上記マレイミド体(d)は、下記の式(d1)に示される化合物(d1)と、上述のアミン体(k)のアミノ基を反応させることでも得ることができる。反応は、前述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中で行い、化合物(d1)をアミン体(k)のアミノ基に対して等モル以上加えて反応させる。化合物(d1)の使用割合はアミン体(k)のアミノ基に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。反応時は遮光してもよい。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0087] [化8]



(式中、Qは炭素数1～9の炭化水素基を示す。Y<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～5の炭化水素を示す。)

[0088] [官能基(i)の導入方法]

前述の手法により得られたアミン体 (k) のアミンを、前述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中、ヨード酢酸無水物と反応させることで官能基 (i) を得ることができる。ヨード酢酸無水物の使用割合は、特に制限はないが、アミン体 (k) のアミノ基に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～120℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した官能基 (i) を有する化合物 (i) は、抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよい。

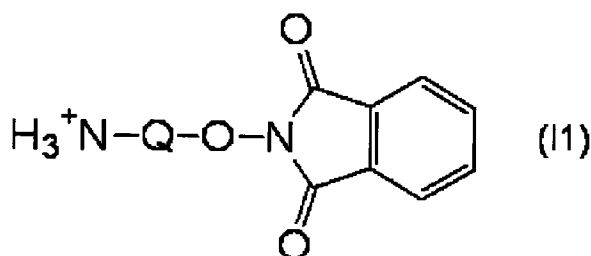
[0089] また、官能基 (i) は、アミン体 (k) を、DCC、EDC等の縮合剤存在下、ヨード酢酸と縮合反応させることで、得ることができる。縮合反応も同様に前述の非プロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中で行う。縮合剤としては、特に制限は無いが、好ましくはDCCである。DCCの使用割合はアミン体 (k) に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。ヨード酢酸の使用割合はアミン体 (k) に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0090] [官能基 (l) の導入方法]

カーボネート体 (b) を、トリエチルアミンやピリジン等のアルカリ触媒存在下、下記の式 (l1) で示される化合物 (化合物 (l1)) と反応させることで、オキシフタルイミド基が導入されたオキシフタルイミド体を得ることができる。反応は無溶媒下もしくは極性溶媒下で行うことができ、溶媒は特に制限はないが、好ましくはメタノールである。アルカリ触媒の使用割合は、特に制限はないが、カーボネート体 (b) に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～20倍モルである。化合物 (l1) の使用割合は、カーボネート体 (b) に対して等モル以上が好ましく、更に好ましく

は等モル～20モルである。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよいし、精製せず次の工程に進めてもよい。

[0091] [化9]



(式中、Qは炭素数1～9の炭化水素基を示す。)

[0092] オキシフタルイミド体は非プロトン性溶媒中、光延反応でポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基とヒドロキシフタルイミドを結合させ、多価アミンで脱保護することで得ることもできる。光延反応の反応条件は特に制限は無いが、反応溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタンが好ましい。また、トリフェニルホスフィンを用いてポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上、好ましくは等モル～50倍モル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いてポリオキシエチレン誘導体に対して等モル以上、好ましくは等モル～50倍モル使用するのが好ましい。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、10～50℃である。反応時間は10分～72時間が好ましく、更に好ましくは30分～6時間である。

[0093] これらの方法で得られたオキシフタルイミド体を、ヒドラジンやエチレンジアミン等の多価アミン存在下で反応させることで、官能基(1)が導入されたオキシアミン体(1)を得ることができる。

[0094] 反応溶媒は、特に制限はないが、メタノール、ジクロロメタン、水が好ましい。多価アミンの使用割合は、特に制限はないが、オキシフタルイミド体に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～50倍モルである。

。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよい。

[0095] [官能基(c)の導入方法]

化合物(e)を下記の式(c1)で示されるアセタール化合物(化合物(c1))と反応させてアセタール体を得た後、酸性条件にて加水分解を行うことで、官能基(c)を有するアルデヒド体(c)を得ることができる。アセタール化反応は前述の非プロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中、化合物(e)と等モル以上、好ましくは等モル～50倍モルの化合物(c1)を反応させることで得ることができる。化合物(c1)は相当するアルコールから、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いて調製することができる。反応温度としては、0～300℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～24時間である。

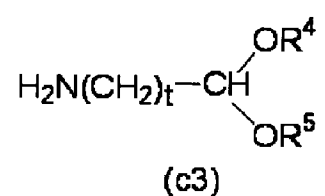
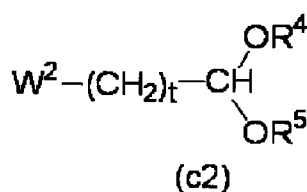
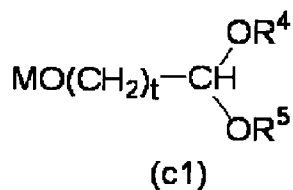
[0096] 下記の式(c2)で示される化合物(化合物(c2))を用いる場合、ポリオキシエチレン誘導体の末端の水酸基を上述の方法でアルコラートとした後、前述の非プロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中、化合物(c2)を等モル以上、好ましくは等モル～100倍モルの割合で反応させることでアセタール体を得ることができる。反応温度としては、0～300℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、特に好ましくは30分～24時間である。

[0097] 下記の(c3)で示される化合物(化合物(c3))を用いる場合、前述の官能基(a)、(b)、(e)もしくは(f)が導入された化合物(化合物(a)、(b)、(e)もしくは(f))と該化合物(c3)を反応させることでアセタール体を得ることができる。該反応の溶媒は特に制限されないが、好ましくは前述の非プロトン性溶媒中で行う。化合物(a)、(b)

、(e) もしくは (f) に対する化合物 (c3) の仕込み割合は、等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～10倍モルである。反応温度としては、-30～200℃が好ましく、更に好ましくは、0～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～24時間である。化合物 (f) を用いる場合は、適宜DCC、EDC等の縮合剤を用いてもよい。いずれのアセタール化反応も遮光して行ってもよい。このようにして得られたアセタール体は前述の精製手段にて精製してもよいし、精製を行わずにそのまま次のアルデヒド化反応に用いてもよい。

[0098] アセタール体を0.1～50%の水溶液とし、酢酸、リン酸、硫酸、塩酸等の酸にてpH1～4に調整した水溶液中で加水分解させることで、アルデヒド体 (c) を得ることができる。反応温度としては、-20～100℃が好ましく、更に好ましくは、0～80℃である。反応時間は10分～24時間が好ましく、更に好ましくは30分～10時間である。反応は遮光して行ってもよい。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。また、このアルデヒド化においては、同時に工程 (D) の脱アセタールを行うこともできる。

[0099] [化10]



[0100] (上記した各式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して炭素数1～3の炭化水素基を示し、互い同一であっても、異なってもよい。また、相互に環を形成していてもよい。Mはナトリウムもしくはカリウムを示し、W<sup>2</sup>はCl、Br、Iから選択されるハロゲン原子であり、tは1～5の整数である。)

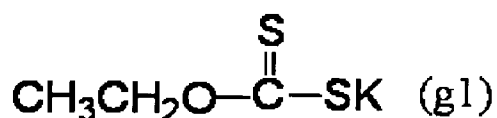
[0101] [官能基 (g) の導入方法]

官能基 (g) を有するメルカプト体 (化合物 (g)) は、化合物 (e) とチオウレア等のチア化剤と反応させることで得ることができる。化合物 (e)

)の製造は前述の通りである。チア化反応は水、アルコール、アセトニトリル等の溶媒中もしくは無溶媒中で行う。チオウレアの使用割合は、化合物(e)に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モルから50倍モルの範囲である。反応温度としては、0~300℃が好ましく、更に好ましくは、20~150℃である。反応時間は10分~48時間が好ましく、更に好ましくは30分~24時間である。反応後、生成したチアゾリウム塩をアルカリ加水分解し、メルカプト体を得ることができる。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。また、このメルカプト化においては、加水分解後のpH調製において、同時に工程(D)の脱アセタールを行うこともできる。

[0102] また、上記メルカプト体は、化合物(e)を下記の式(g1)で示される化合物(化合物(g1))と反応させ、1級アミンにて分解させることでも得ることができる。(e)と(g1)との反応は、前述の非プロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中で行う。化合物(g1)の使用割合は、化合物(e)に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モルから50倍モルの範囲である。反応温度としては、0~300℃が好ましく、更に好ましくは、20~80℃である。反応時間は10分~48時間が好ましく、更に好ましくは30分~24時間である。続く1級アミンによるアルカリ分解は、前述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中で行う。用いる1級アミンとしては特に制限は無いが、好ましくはアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、プロパノールアミン、ブタノールアミン等が挙げられる。当然、これらの1級アミンを溶媒として用いてもよい。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0103] [化11]



[0104] [官能基(h)の導入方法]

官能基 (h) を有する化合物 (化合物 (h)) は、化合物 (g) を 2, 2-ジピリジルジスルフィドと反応させることで得ることができる。反応では、溶媒は特に制限されないが、好ましくはアルコール中で行う。化合物 (g) に対する 2, 2-ジピリジルジスルフィドの仕込み割合は、等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～50倍モルである。反応温度としては、-30～100℃が好ましく、更に好ましくは、0～60℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～24時間である。このようにして得られたアセタール体は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0105] [官能基 (m) の導入方法]

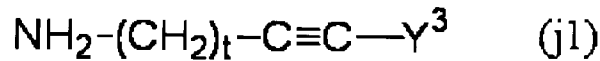
前述の化合物 (a)、(b)、(c) もしくは (e) を、前述の非プロトン性溶媒、もしくは無溶媒中、カルバジン酸 tert-ブチルと反応させ、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc基) を脱保護することで、官能基 (m) を有する化合物 (化合物 (m)) を得ることができる。カルバジン酸 tert-ブチルの使用割合は、特に制限はないが、化合物 (a)、(b)、(c) もしくは (e) に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～10モルである。反応温度としては、0～200℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物 (m) は、前述の精製手段にて精製してもよい。また、このBoc基を脱保護する際に、同時に工程 (D) の脱アセタール化を行うこともできる。

[0106] [官能基 (j) の導入方法]

前述の化合物 (a)、(b)、(c) もしくは (e) を、下記式 (j1) で示されるアセチレン化合物 (化合物 (j1)) と反応させることで、官能基 (j) を有するアセチレン化合物 (化合物 (j)) を得ることができる。アセチレン化反応はプロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中、化合物 (a)、(b)、(c) もしくは (e) に対して等モル以上、好ましくは等モル～50倍モルの化合物 (j1) を反応させることで得ることができる。反応温度

としては、0～300℃が好ましく、更に好ましくは、20～150℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～24時間である。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0107] [化12]

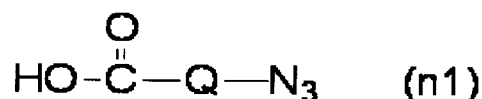


(式中、tは1～5の整数である。Y<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～5の炭化水素基を示す。)

[0108] [官能基(n)の導入方法]

前述の通りの手法で得られたアミン体(k)を、DCC、EDC等の縮合剤存在下、下記の式(n1)で示される化合物(化合物(n1))と反応させることで、官能基(n)を有するアジド化合物(化合物(n))を得ることができる。縮合反応は前述の非プロトン性溶媒中、もしくは無溶媒中で行う。縮合剤としては、特に制限は無いが、好ましくはDCCである。DCCの使用割合はアミン体(k)に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。化合物(n1)の使用割合は化合物(k)に対して等モル以上が好ましく、更に好ましくは等モル～5倍モルである。反応温度としては、0～100℃が好ましく、更に好ましくは、20～80℃である。反応時間は10分～48時間が好ましく、更に好ましくは30分～12時間である。生成した化合物は前述の精製手段にて精製してもよい。

[0109] [化13]



(式中、Qは炭素数1～9の炭化水素基を示す。)

[0110] 工程(D)は、工程(C)にて官能基を導入されたポリオキシエチレン誘導体の環状ベンジリデンアセタール構造を切断する脱保護工程である。官能基の種類によっては、工程(D)の脱アセタール後にさらに官能基化を行うこともできる。

[0111] 環状アセタールの脱保護の方法としては、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THEODORA W. GREENE et al)等に記載があるような一般的な脱保護法であれば特に制限はないが、具体的には、酸触媒存在下、脱保護することができる。酸触媒は酢酸、塩酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、リン酸、トリフルオロ酢酸であり、より好ましくはリン酸である。

[0112] 酸の使用量は、化合物(9)に対して0.05~2重量倍が好ましく、0.1~1重量倍がより好ましい。脱保護反応に使用する溶媒については、水、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドであり、水あるいはメタノールが好ましい。溶媒の使用量は、化合物(8)の1~50重量倍、好ましくは2~35重量倍、さらに好ましくは5~20重量倍である。

[0113] 反応時間は、1~24時間が好ましい。1時間より短いと脱保護反応が不十分となる。24時間より長いと、酸によるポリオキシエチレンの酸化分解や官能基の失活が起こる恐れがある。反応温度は、通常0~60℃、好ましくは、10~40℃である。

[0114] 脱保護後、抽出、再結晶、吸着処理、再沈殿、超臨界抽出等の精製手段にて精製してもよく、好適には、再結晶を行い、結晶を減圧下にて乾燥することで、化合物(9)を得ることができる。

[0115] 工程(D)の脱アセタール後にさらに官能基化を行うこともできる。脱アセタール条件にて反応、分解してしまう恐れのある官能基については、工程(D)後に官能基化を行うことが望ましい。

[0116] 本発明により、末端に複数の水酸基を有するポリオキシエチレン誘導体(1)を高純度で効率よく、工業的に製造することができる。

また、本発明により得られるポリオキシエチレン誘導体(1)は、従来のポリオキシエチレン誘導体に比べ、血中半減期、抗原性を改善できる利点を有しており、生理活性物質を修飾するのに有用である。

## 実施例

[0117] 以下、実施例に基づいて本発明をさらに具体的に説明する。なお、例中の化合物の分析、同定には<sup>1</sup>H-NMR、GPCを用いた。

[0118] <<sup>1</sup>H-NMRの分析方法>

<sup>1</sup>H-NMR分析では、日本電子データム（株）製JNM-ECP400を用いた。NMR測定値における積分値は理論値である。

[0119] <GPC分析の分析方法>

GPC分析は、下記条件にて測定を行った。

装置： 島津LC-10Avp

カラム： PL gel MIXED-D×2 （ポリマーラボラトリー）

展開溶媒： ジメチルホルムアミド

流速： 0.7 ml/min

カラム温度： 65℃

検出器： RI

サンプル量： 1mg/g、100μl

分子量はピークトップ分子量M<sub>p</sub>である。

[0120] （実施例1）

ポリオキシエチレン誘導体（p2）の合成

(L<sup>1</sup>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, X=マレイミド基、a=1、分子量約20000の場合)

[0121] （実施例1-1：2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールの合成

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機を付した反応器にキシリトール150g、6M 硫酸3700gを入れ、室温にてキシリトールを溶解した。ベンズアルデヒド315gを投入後、約30℃に加温し、攪拌を継続すると結晶が析出した。そのまま6時間以上攪拌を行った。冷却した蒸留水4.5Lを加え、析出物をろ過で回収し、この結晶をエタノール水溶液3Lに懸濁させ、10N水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、ろ過した。得られた結晶をさらに、エタノール水溶液、エタノール/メチルト-ブチルエーテル（MTBE）混

合液、MTBEで順次、懸濁洗浄とろ過を繰り返した後、減圧乾燥を行い、2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールを260g得た(モル収率: 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)  $\delta$  (ppm):

3.80-4.40 (7H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH-O-}$ ),

5.59 (1H, s,  $\text{Ph-CH-O-}$ ),

5.67 (1H, s,  $\text{Ph-CH-O-}$ ),

7.30-7.65 (10H, m,  $\text{Ph-CH-O-}$ )

[0122] (実施例1-2:

$\alpha$ - (2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトール)  $\omega$ -ヒドロキシポリオキシエチレン (分子量約20,000) の合成

2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールを50g (0.15mol)、脱水トルエンを2000g、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶液3.8gをオートクレーブへ仕込み、系内を窒素置換後、50°Cに昇温し、減圧にてトルエンとメタノールを留去した。さらに脱水トルエンを1000g入れ、減圧留去後、100~150°C、1MPa以下の圧力でエチレンオキシド2950g (67mol)を加えた後、1時間反応を続けた。減圧にて未反応のエチレンオキシドガスを除去後、目的物を2800g得た(モル収率: 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)  $\delta$  (ppm):

3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$ ),

5.59 (1H, s,  $\text{Ph-CH-O-}$ ),

5.67 (1H, s,  $\text{Ph-CH-O-}$ ),

7.30-7.65 (10H, m,  $\text{Ph-CH-O-}$ )

分子量 (GPC/Mp):

20644 (m=約469)

[0123] (実施例1-3:

$\alpha$ - (2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトール)  $\omega$ -アミン ポ

リオキシエチレン（分子量約20,000）の合成

[0124] 温度計、窒素吹き込み管、攪拌機、Dean-Stark管及び冷却管を付した四つ口フラスコに、 $\alpha$ -（2,3,4,5-ジベンジリデンキシリトール） $\omega$ -ヒドロキシポリオキシエチレンを200g（10mmol）、トルエン600gを加え、攪拌、窒素吹き込みをしながら60℃に加温して溶解した。110℃に昇温し、トルエンと共沸させながら約300gの留分を抜き取り、脱水を行った。40℃まで冷却し、脱水アセトニトリル1.0kgを加え、フタルイミド2.2g（15mmol）、トリフェニルホスフィン3.9g（15mmol）を加えた後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート3.0g（15mmol）を加え、室温で2時間反応した。

[0125] 反応後、減圧にて溶剤を留去し、メタノール400g、エチレンジアミン30g（0.5mol）を加え、60℃で4時間反応した。これにジクロロメタン1.0kgで希釈し、25%食塩水500gで2回抽出を行った。40℃、微減圧下で約1.5kgの留分を抜き取り、その後室温まで冷却し、これに酢酸エチル600gを加え、硫酸マグネシウムを添加し脱水を行った。硫酸マグネシウムを濾別後、濾液にn-ヘキサン600gを加えて結晶化した。結晶を濾取した後、酢酸エチル800gに40℃で溶解し、室温に冷却後n-ヘキサン600gを加えて結晶化した。濾取した結晶をn-ヘキサン1.0kgで洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して $\alpha$ -（2,3,4,5-ジベンジリデンキシリトール） $\omega$ -アミンポリオキシエチレン184gを得た（モル収率：92%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)  $\delta$  (ppm) :

2.85-2.92 (2H, t,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ),

3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{O}-$ ),

5.59 (1H, s,  $\text{Ph}-\text{CH}-\text{O}-$ ),

5.67 (1H, s,  $\text{Ph}-\text{CH}-\text{O}-$ ),

7.30-7.65 (10H, m,  $\text{Ph}-\text{CH}-\text{O}-$ )

[0126] (実施例1-4-1)

化合物 (p 1)  $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレン (分子量約 20,000) の合成 (酸を用いた脱保護工程)

[0127] 温度計、攪拌機を付した 3 L 三口フラスコに、 $\alpha$ - (2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトール)  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレンを 100 g (5 mmol)、イオン交換水 1.8 kg を加え、攪拌、窒素吹込みをしながら溶解した。85%リン酸を滴下しながら pH 1.40 になるように添加し、室温で 8 時間反応した。

[0128] 反応後、10N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、食塩 360 g を添加後、更に 10N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12.0 に調製した。そこにトルエンを 500 g 加え、50°C で 2 回抽出を行った。減圧にて溶剤を留去し、酢酸エチル 500 g を加え、硫酸マグネシウムを添加し脱水を行った。硫酸マグネシウムを濾別後、濾液に n-ヘキサン 400 g を加えて結晶化した。濾取した結晶を n-ヘキサン 400 g で洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して化合物 (p 1) 90 g を得た (モル収率: 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):

2.84-2.88 (2H, t,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}_2$ )、

3.40-3.90 (約 1880H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{O}(\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\text{O})_m-\underline{\text{CH}}_2-$ )

[0129] (実施例 1-4-2:

化合物 (p 1)  $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレン (分子量約 20,000) の合成 (還元反応を用いた脱保護工程)

温度計、攪拌機を付した 500 mL 三口フラスコに、 $\alpha$ - (2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトール)  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレンを 40 g (1.0 mmol)、5%パラジウムカーボン(50%含水品) 20 g を仕込み、窒素置換後、メタノール 400 mL、シクロヘキセン 67 mL を加えて昇温し、52~55°C で緩やかに還流させ、3 時間反応させた。室温まで冷却後、パラジウムカーボンを濾別し、濾液を濃縮した。濃縮液にトルエン 350 g、n-ヘキサン 250 g を加えて結晶化した。濾取した結晶を n-ヘキサン 200 g で洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して化合物 (

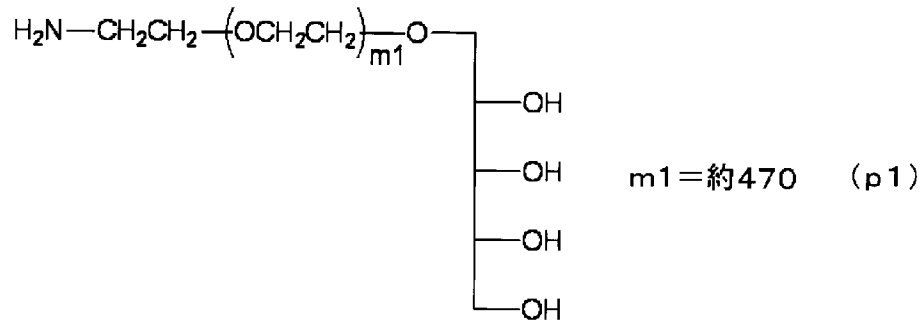
p 1) 36 g を得た(モル収率 : 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) :

2.84-2.88 (2H, t,  $-\underline{\text{CH}_2}\text{-NH}_2$ )、

3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\underline{\text{CH}_2}\text{O}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\underline{\text{CH}_2}-$ )

[0130] [化14]



[0131] (実施例 1 - 5 :

化合物 (p 2)  $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -マレイミド ポリオキシエチレン  
(分子量 20,000) の合成

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機及び冷却管を付した 100 mL 四つ口フラスコに、化合物 (p 1) を 10 g (0.5 mmol)、トルエンを 50 g 仕込み、40°C に加温して溶解した。遮光後、N-スクシンイミジルマレイミドプロピオン酸を 160 mg (0.6 mmol) 添加し、40°C で 4 時間反応した。

[0132] 反応後、ろ過し、酢酸エチル 30 g を加え希釈し、*n*-ヘキサン 40 g を加えて結晶化した。結晶を濾取した後、酢酸エチル 100 g に 40°C で溶解し、室温に冷却後 *n*-ヘキサン 50 g を加えて結晶化した。結晶の溶解、結晶化工程をさらに 1 回繰り返した。濾取した結晶を *n*-ヘキサン 50 g で洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して下記化合物 (p 2) 9 g を得た(モル収率 : 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準 TMS)  $\delta$  (ppm) :

2.49-2.54 (2H, t,  $-\text{NHCO}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}-$ )、

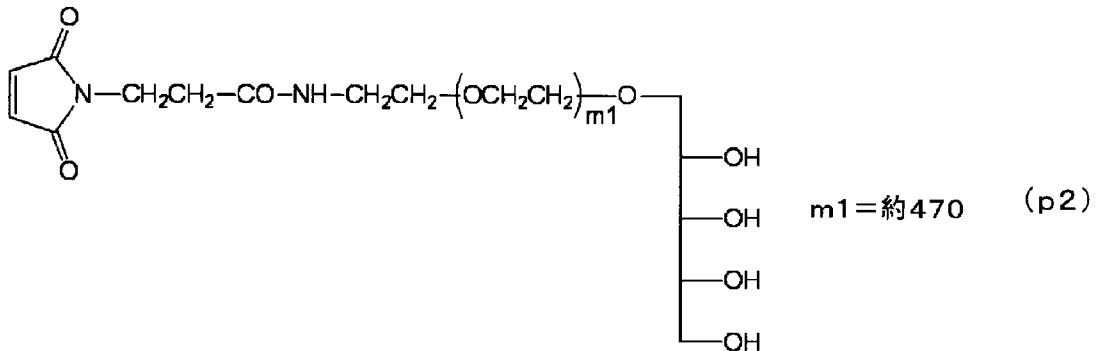
3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\underline{\text{CH}_2}\text{O}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\underline{\text{CH}_2}-$ ,  $-\underline{\text{CH}_2}\text{NHCO}-$ )、

6.70 (2H, s, -CH=CH-)

NMR純度：

3.40-3.90(ppm)のPEG鎖由来のピーク積分値を1880とした際の6.70(ppm)のマレイミド基由来のピーク積分値1.86を理論値の2で割った百分率  
化合物 (p 2) のNMR純度：  $1.86 / 2 \times 100 = 93\%$

[0133] [化15]



[0134] (実施例2)

ポリオキシエチレン誘導体 (p 3) の合成

( $L^1 = -CH_2CH_2-$ 、 $X = p$ -ニトロフェニルカーボネート基、 $a = 1$ 、  
分子量約5000の場合)

[0135] (実施例2-1) :

$\alpha$ - (2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトール)  $\omega$ -ヒドロキシ  
ポリオキシエチレン (分子量約5, 000) の合成

2, 3, 4, 5-ジベンジリデンキシリトールを100g (0.30mol)、脱水トルエンを2000g、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶液2.0gをオートクレーブへ仕込み、系内を窒素置換後、50℃に昇温し、減圧にてトルエンとメタノールを留去した。さらに脱水トルエンを1000g入れ、減圧留去後、100~150℃、1MPa以下の圧力でエチレンオキシド1410g (32mol)を加えた。1時間反応を続け、減圧にて未反応のエチレンオキシドガスを除去後、目的物を1450g得た(モル収率：92%)。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ , 内部標準TMS)  $\delta$  (ppm) :

3.40-3.90 (約480H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O})_m\text{H}$ ),

5.59 (1H, s, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -O-),

5.67 (1H, s, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -O-),

7.30-7.65 (10H, m,  $\underline{\text{P}}\text{h}$ -CH-O-)

分子量 (GPC/Mp) : 5244 (m=約119)

[0136] (実施例2-2 :

化合物(p3)  $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -p-ニトロフェニルカーボネート  
ポリオキシエチレン(分子量約5,000)の合成

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機、Dean-Stark管及び冷却管を付した四つ口フラスコに、 $\alpha$ -(2,3,4,5-ジベンジリデンキシリトール)  $\omega$ -ヒドロキシポリオキシエチレンを50g(10mmol)、トルエン250gを加え、攪拌、窒素吹き込みをしながら60℃に加温して溶解した。110℃に昇温し、トルエンと共沸させながら約50gの留分を抜き取り、脱水を行った。60℃まで冷却し、トリエチルアミンを1.5g(15.0mmol)、p-ニトロフェニルクロロホルメートを2.5g(12.5mmol)を加え、60℃で6時間反応した。

[0137] その後、pH1.40のリン酸水溶液を250g添加し、室温で8時間反応した。反応後、トルエン層を除去し、10N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。食塩360gを添加後、クロロホルムを500g加え、室温で2回抽出を行った。減圧にて溶剤を留去し、酢酸エチル500gを加え、硫酸マグネシウムを添加し脱水を行った。硫酸マグネシウムを濾別後、濾液にn-ヘキサン400gを加えて結晶化した。濾取した結晶をn-ヘキサン400gで洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して下記化合物(p3)45gを得た(モル収率:90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS)  $\delta$  (ppm) :

3.40-3.90 (約480H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O})_m\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-}$ ),

4.40-4.50 (2H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-O-Ph-NO}_2$ ),

7.39 (2H, d,  $-\underline{\text{P}}\text{h-NO}_2$ ),

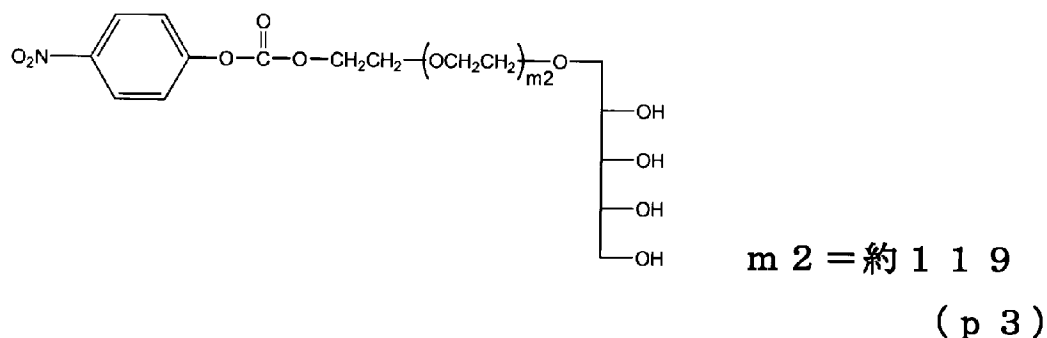
8.28 (2H, d, -Ph-NO<sub>2</sub>)

NMR純度：

3.40-3.90(ppm)のPEG鎖由来のピーク積分値を480とした際の4.40-4.50(ppm)のp-ニトロフェニルカーボネート基と結合したメチレン基由来のピーク積分値1.9を理論値の2で割った百分率

化合物 (p 3) のNMR純度：  $1.9 / 2 \times 100 = 95\%$

[0138] [化16]



[0139] (比較例 1)

特許文献 1 記載の製造方法にてポリオキシエチレン誘導体 (p 2) の合成を行った。

(L<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, X = マレイミド基、a = 1、分子量約 20000 の場合)

[0140] (比較例 1 - 1 :

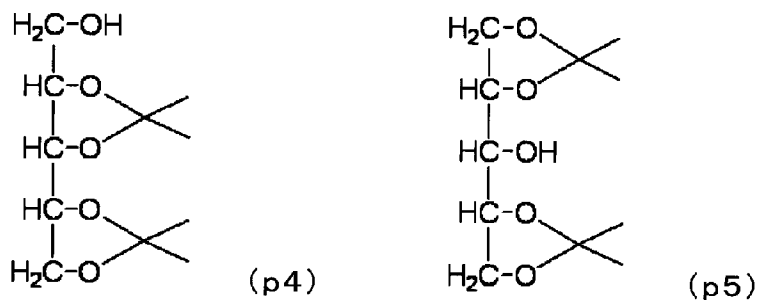
化合物 (p 4) (p 5) : ジイソプロピリデンキシリトールの合成)

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機を付した 5 L 丸底フラスコへキシリトール 1000 g、2,2-ジメトキシプロパン 1916 g、および p-トルエンスルホン酸・1水和物 37.5 mg を入れ、窒素を吹き込みながら 65 °C で反応を行った。反応液の溶媒を留去し、蒸留精製 (b. p. 108 °C / 0.15 mmHg) し、1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデンキシリトール (式 (p 4)) と 1, 2, 4, 5-ジイソプロピリデンキシリトール (式 (p 5)) の異性体混合物 1527 g を得た (モル収率 : 95%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 内部標準 TMS) δ (ppm) :

- 1.37-1.44 (12H, m,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )、  
 3.59-3.65 (1H, m,  $-\text{CH}-\text{O}-$ )、  
 3.81-3.90 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ )、  
 3.98-4.01 (1H, m,  $-\text{CH}-\text{O}-$ )、  
 4.04-4.10 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ )  
 4.11-4.23 (1H, m,  $-\text{CH}-\text{O}-$ )

[0141] [化17]



[0142] (比較例 1 - 2 :

化合物 (p 6) : 1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデン-5-(*t*-ブチルジフェニルシリル)キシリトールの合成

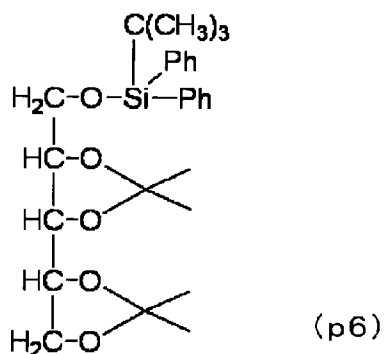
温度計、窒素吹き込み管、攪拌機を付した 2 L 丸底フラスコに、1-1 で精製したジイソプロピリデンキシリトール (異性体混合物) 250 g、ジクロロメタン 1000 g、4-ジメチルアミノピリジン 26 g、およびトリエチルアミン 109 g を入れ、窒素を吹き込みながら室温で溶解させ、10°C 以下に冷却後、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン 297 g を滴下した。滴下後室温に戻して 2 時間反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去し、135°C、減圧下 (0.2mmHg) で 1, 2, 4, 5-ジイソプロピリデンキシリトールを除去し、1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデン-5-(*t*-ブチルジフェニルシリル)キシリトール (式 (p 6)) を 200 g 得た (モル収率 : 40%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準 TMS)  $\delta$  (ppm) :

- 1.06 (9H, m,  $-\text{Si}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ )  
 1.37、1.42、1.43 (12H, s,  $-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ )

- 3.72-3.82 (1H, m, -CH-O-, -CH<sub>2</sub>-O-)  
 3.95 (1H, dd, -CH-O-)  
 3.99-4.06 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-)  
 4.11-4.15 (1H, m, -CH-O-)  
 7.36-7.54 (6H, m, Ph-Si(-Ph)-O-)  
 7.66-7.70 (4H, m, Ph-Si(-Ph)-O-)

[0143] [化18]



[0144] (比較例 1 - 3 :

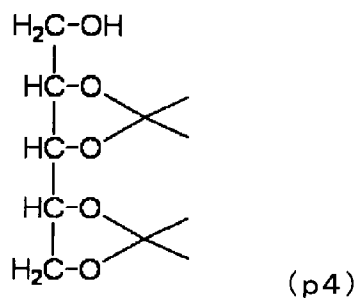
化合物 (p4) : 1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデンキシリトールの合成

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機を付した 2 L 丸底フラスコに、1-2 で得られた 1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデン-5-(*t*-ブチルジフェニルシリル)キシリトール 500 g と脱水テトラヒドロフラン 440 g を入れ、窒素を吹き込みながら室温で均一化させ、20℃以下に冷却後、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液) 1270 ml を滴下した。滴下後室温に戻して 2 時間反応後、減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチル 2000 g で溶解後、精製水で酢酸エチル層を水洗し、硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去し、クロロホルムとメタノールを溶媒、充填剤にシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて 1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデンキシリトール(式(p4))を 150 g 得た(モル収率 : 60%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 内部標準TMS) δ (ppm) :

- 1.39、1.44 (12H, s,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )、  
 3.62 (1H, dd,  $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$ )、  
 3.08-3.89 (2H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-$ )、  
 3.98-4.08 (1H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$ , 2H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}-$ )、  
 4.18-4.23 (1H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$ )

[0145] [化19]



[0146] (比較例 1 - 4)

化合物 (p 7) :  $\alpha$ -ジイソプロピリデンキシリトール ポリオキシエチレン (分子量 20,000) の合成

[0147] 1, 2, 3, 4-ジイソプロピリデンキシリトール (5) を 10g (0.043 mol)、脱水トルエンを 200g、ナトリウムメトキシド 28%メタノール溶液 1.08g をオートクレーブへ仕込み、系内を窒素置換後、50°C に昇温し、減圧にてトルエンとメタノールを留去した。100~150°C、1MPa 以下の圧力でエチレンオキシド 840g (19.1 mol) を加えた後、更に 1 時間反応を続けた。減圧にて未反応のエチレンオキシドガスを除去後、下記化合物 (p 7) を 770g 得た (モル収率 : 87%)。

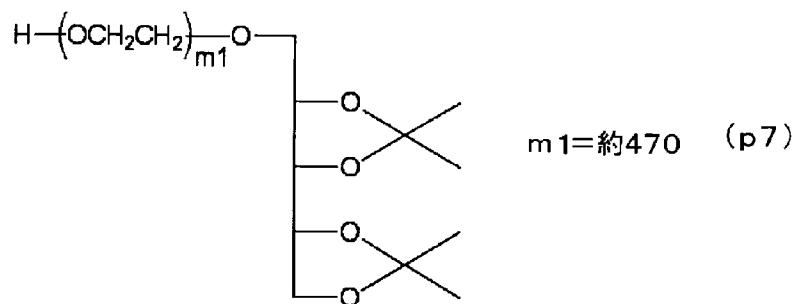
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準 TMS)  $\delta$  (ppm) :

- 1.37-1.44 (12H, m,  $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ )、  
 3.40-3.90 (約 1880H, m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\text{H}_2\text{O})_m\text{H}$ )

分子量 (GPC/Mp) : 20678 (m = 約 470)

[0148]

[化20]



[0149] (比較例 1 - 5 :

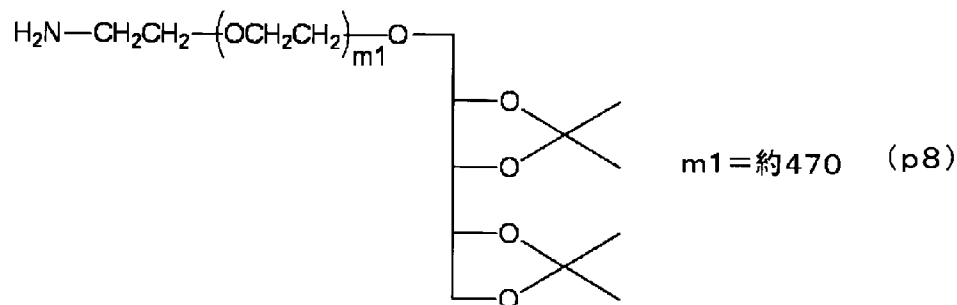
化合物 (p 8) :  $\alpha$ -ジイソプロピリデンキシリトール  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレン (分子量 20, 000) の合成

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機、Dean-Stark管及び冷却管を付した1L四つ口フラスコに、 $\alpha$ -ジイソプロピリデンキシリトール ポリオキシエチレン (p 1) を200g (10mmol)、トルエン600gを加え、攪拌、窒素吹き込みをしながら60℃に加温して溶解した。110℃に昇温し、トルエンと共沸させながら約300gの留分を抜き取り、脱水を行った。40℃まで冷却し、脱水アセトニトリル1.0kgを加え、フタルイミド2.2g (15mmol)、トリフェニルホスフィン3.9g (15mmol)を加えた後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート3.0g (15mmol)を加え、室温で2時間反応した。

[0150] 反応後、減圧にて溶剤を留去し、メタノール400g、エチレンジアミン30g (0.5mol)を加え、60℃で4時間反応した。これにジクロロメタン1.0kgで希釈し、25%食塩水500gで2回抽出を行った。40℃、微減圧下で約1.5kgの留分を抜き取り、その後室温まで冷却し、これに酢酸エチル600gを加え、硫酸マグネシウムを添加し脱水を行った。硫酸マグネシウムを濾別後、濾液にn-ヘキサン600gを加えて結晶化した。結晶を濾取した後、酢酸エチル800gに40℃で溶解し、室温に冷却後n-ヘキサン600gを加えて結晶化した。濾取した結晶をn-ヘキサン1.0kgで洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して下記化合物 (p 8) 184gを得た(モル収率: 92%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) :  
 1.37-1.44 (12H, m,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )、  
 2.84-2.88 (2H, t,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ )、  
 3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{O}-$ )

[0151] [化21]



[0152] (比較例 1 - 6 :

化合物 (p 1) :  $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレン (分子量 20,000) の合成

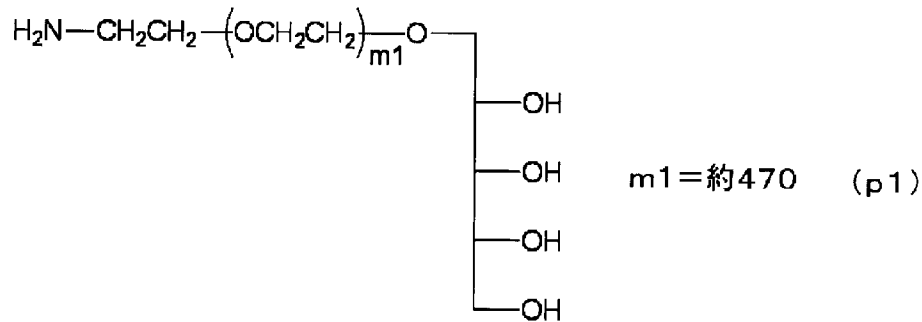
温度計、攪拌機を付した 3 L 三口フラスコに、 $\alpha$ -ジイソプロピリデンキシリトール  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレン (p 8) を 100 g (5 mmol)、イオン交換水 1.8 kg を加え、攪拌、窒素吹込みをしながら溶解した。85%リン酸を滴下しながら pH 1.40 になるように添加し、室温で 8 時間反応した。

[0153] 反応後、10N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、食塩 360 g を添加後、更に 10N水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12.0 に調製した。そこにトルエンを 500 g 加え、50°C で 2 回抽出を行った。減圧にて溶剤を留去し、酢酸エチル 500 g を加え、硫酸マグネシウムを添加し脱水を行った。硫酸マグネシウムを濾別後、濾液に n-ヘキサン 400 g を加えて結晶化した。濾取した結晶を n-ヘキサン 400 g で洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して下記化合物 (p 1) 90 g を得た (モル収率 : 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) :  
 2.84-2.88 (2H, t,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ )、

3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\underline{\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\underline{\text{CH}_2}-}$ )

[0154] [化22]



[0155] (比較例 1 - 7 :

化合物 (p 2)  $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -マレイミド ポリオキシエチレン (分子量 20,000) の合成

温度計、窒素吹き込み管、攪拌機及び冷却管を付した 50 mL 四つ口フラスコに、 $\alpha$ -キシリトール  $\omega$ -アミン ポリオキシエチレン (p 3) を 5 g (0.25 mmol)、トルエンを 50 g 仕込み、40°C に加温して溶解した。遮光後、N-スクシンイミジルマレイミドプロピオン酸を 80 mg (0.3 mmol) 添加し、40°C で 4 時間反応した。

[0156] 反応後、ろ過し、酢酸エチル 15 g を加え希釈し、n-ヘキサン 20 g を加えて結晶化した。結晶を濾取した後、酢酸エチル 50 g に 40°C で溶解し、室温に冷却後 n-ヘキサン 25 g を加えて結晶化した。結晶の溶解、結晶化工程をさらに 1 回繰り返した。濾取した結晶を n-ヘキサン 25 g で洗浄した。結晶を濾取して真空下で乾燥して下記化合物 (p 2) 4.5 g を得た (モル収率 : 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 内部標準 TMS)  $\delta$  (ppm) :

2.49-2.54 (2H, t,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$ ),

3.40-3.90 (約1880H, m,  $-\underline{\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\underline{\text{CH}_2}-}$ ,  $-\underline{\text{CH}_2\text{NHCO}-}$ ),

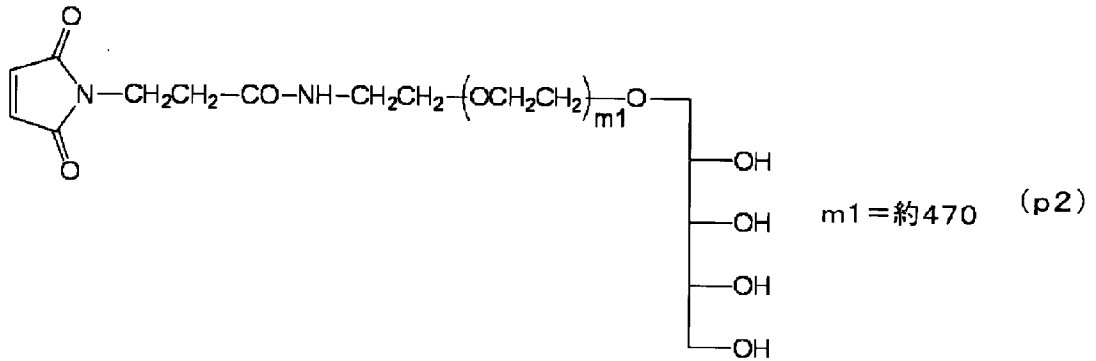
6.70 (2H, s,  $-\underline{\text{CH}=\text{CH}-}$ )

NMR 純度 :

3.40-3.90 (ppm) の PEG 鎖由来のピーク積分値を 1880 とした際の 6.70 (ppm)

のマレイミド基由来のピーク積分値1.86を理論値の2で割った百分率  
 化合物 (p 2) のNMR純度： $1.86 / 2 \times 100 = 93\%$

[0157] [化23]



[0158] (ポリオキシエチレン誘導体 (p 2) の製法による総モル収率の比較

本発明で得られるポリオキシエチレン誘導体と特許文献1 (特開2012-214747号公報) 記載の条件で得られるポリオキシエチレン誘導体の総モル収率を表1、表2にまとめた。

[0159] [表1]

実施例					
工程	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
総モル収率	85%	77%	70%	63%	57%

総モル収率：各工程の収率の積

[0160] [表2]

比較例 (特許文献1：日本国特開2012-214747号公報)							
工程	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7
総モル収率	95%	38%	23%	20%	18%	16%	15%

総モル収率：各工程の収率の積

[0161] 特許文献1記載の製造方法では、キシリトール保護体を得るのに3工程必要であり、精製工程にカラムクロマトグラフィーを用いるなど、収率の低下が大きかった。一方、本発明の製造方法では、キシリトール保護体を1工程で

、かつ特別な精製工程を必要としないことから、総モル収率を大幅に向上させることができた。また、最終のポリオキシエチレン誘導体の純度については同等の品質のものを得ることができた。

[0162] 本発明を特定の態様を参照して詳細に説明したが、本発明の精神と範囲を離れることなく様々な変更および修正が可能であることは、当業者にとって明らかである。

なお、本願は、2017年3月31日付で出願された日本国特許出願（2017-069699）に基づいており、その全体が引用により援用される。また、ここに引用されるすべての参照は全体として取り込まれる。



- [請求項2] 前記工程（A）において、酸性溶液を溶媒として用いることを特徴とする、請求項1記載の方法。
- [請求項3] 前記工程（C）および前記工程（D）を連続して行うことを特徴とする、請求項1または2記載の方法。
- [請求項4] 前記工程（D）を酸性条件にて行うことを特徴とする、請求項1記載の方法。
- [請求項5] 前記工程（D）を還元反応にて行うことを特徴とする、請求項1記載の方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2018/011497

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. C08G65/32 (2006.01) i, A61K47/60 (2017.01) i, C08G65/28 (2006.01) i

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)

Int.Cl. C08G65/32, A61K47/60, C08G65/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/133490 A1 (NOF CORPORATION) 04 October 2012, entire text & US 2012/0322955 A1, entire text	1-5
A	WO 2010/114074 A1 (NOF CORPORATION) 07 October 2010, entire text & US 2010/0261863 A1, entire text	1-5

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	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22.05.2018	Date of mailing of the international search report 05.06.2018
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2018/011497

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-157466 A (NOF CORPORATION) 18 August 2011, entire text & WO 2011/093508 A1 & CN 102741322 A	1-5
A	JP 2-231488 A (NEW JAPAN CHEMICAL CO., LTD.) 13 September 1990, entire text (Family: none)	1-5
A	JP 48-043748 B1 (NEW JAPAN CHEMICAL CO., LTD.) 20 February 1973, entire text & US 3721682 A, entire text	1-5
A	JP 57-200381 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 08 December 1982, entire text & US 4474596 A, entire text	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C08G65/32(2006.01)i, A61K47/60(2017.01)i, C08G65/28(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C08G65/32, A61K47/60, C08G65/28		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2012/133490 A1（日油株式会社） 2012.10.04, 全文 & US 2012/0322955 A1, 全文	1-5
A	WO 2010/114074 A1（日油株式会社） 2010.10.07, 全文 & US 2010/0261863 A1, 全文	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22.05.2018	国際調査報告の発送日 05.06.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 藤井 勲 電話番号 03-3581-1101 内線 3457	4 J   1153

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2011-157466 A (日油株式会社) 2011.08.18, 全文 & WO 2011/093508 A1 & CN 102741322 A	1-5
A	JP 2-231488 A (新日本理化株式会社) 1990.09.13, 全文 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 48-043748 B1 (新日本理化株式会社) 1973.02.20, 全文 & US 3721682 A, 全文	1-5
A	JP 57-200381 A (シエーリング・アクチエンゲゼルシャフト) 1982.12.08, 全文 & US 4474596 A, 全文	1-5