

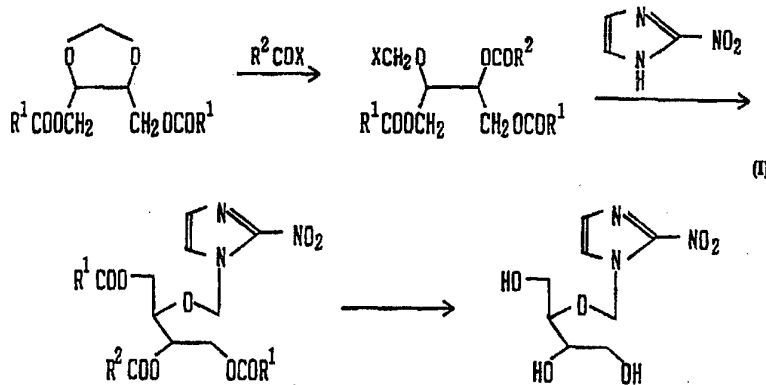


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 233/91, C07C 69/63, 69/76</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/14778</p> <p>(43) 国際公開日 1994年7月7日 (07.07.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01519 (22) 国際出願日 1993年10月21日 (21. 10. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/339035 1992年12月18日 (18. 12. 92) JP 特願平5/16530 1993年2月3日 (03. 02. 93) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ポーラ化成工業株式会社 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.) [JP/JP] 〒420 静岡県静岡市弥生町648番地 Shizuoka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 鈴木利光 (SUZUKI, Toshimitsu) [JP/JP] 西尾 東 (NISHIO, Azuma) [JP/JP] 〒244 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 医薬品研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>	<p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : OPTICALLY ACTIVE 2-NITROIMIDAZOLE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND INTERMEDIATE FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 光学活性2-ニトロイミダゾール誘導体、その製造法及びその製造中間体

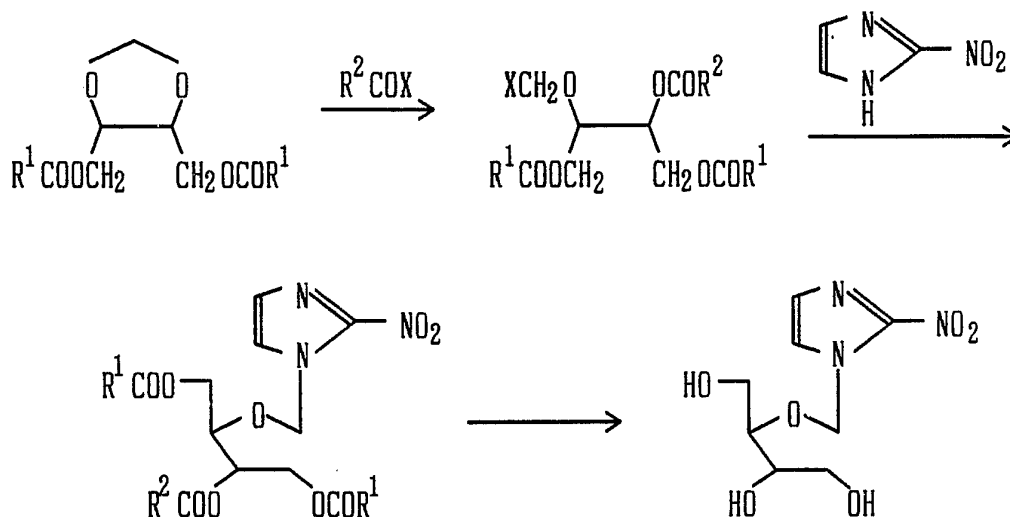


(57) Abstract

A highly pure, optically active 2-nitroimidazole derivative that can be used as a concomitant drug for the radiotherapy of various tumors because it has an excellent radiosensitizing effect and a high safety. It can be produced from an inexpensive diester of tartaric acid in a high yield according to reaction scheme (I), wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, which may be the same or different from each other, represent each an aliphatic or aromatic group, and X represents halogen.

(57) 要約

優れた放射線増感作用を有し、かつ安全性が高いことから各種腫瘍を放射線治療する際に併用薬として好適に使用し得る高純度の光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体を安価な酒石酸ジエステルを原料として下記反応式により高収率で得る。



〔式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は同一又は異なって脂肪族基又は芳香族基を示し、X はハロゲン原子を示す〕

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

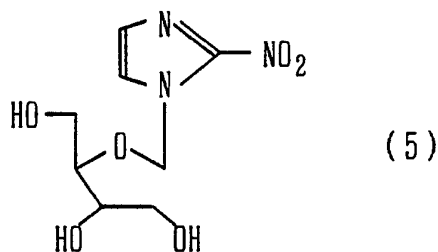
明 細 書

光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体、その製造法及びその製造中間体  
技術分野

本発明は腫瘍の放射線治療の際に併用する薬剤として有用な光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体及びそれを有効成分とする放射線増感剤、該誘導体の製造法並びにその製造中間体に関する。

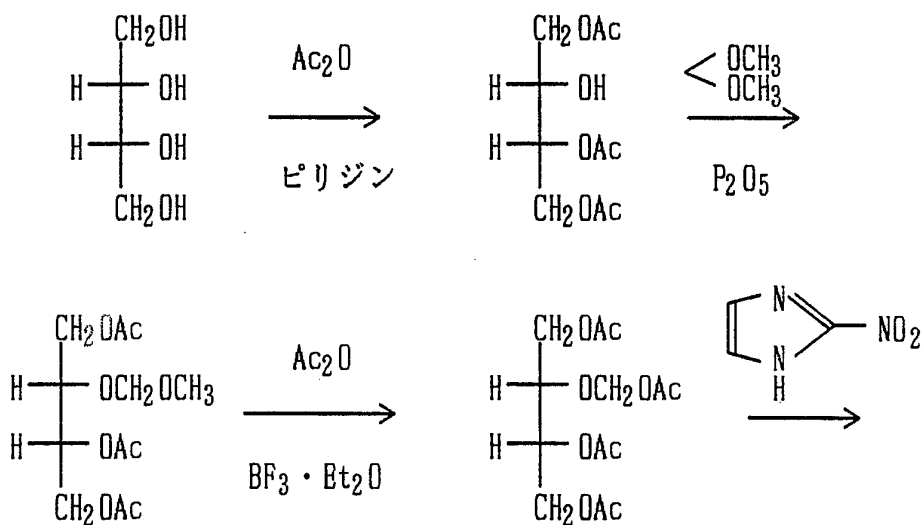
背景技術

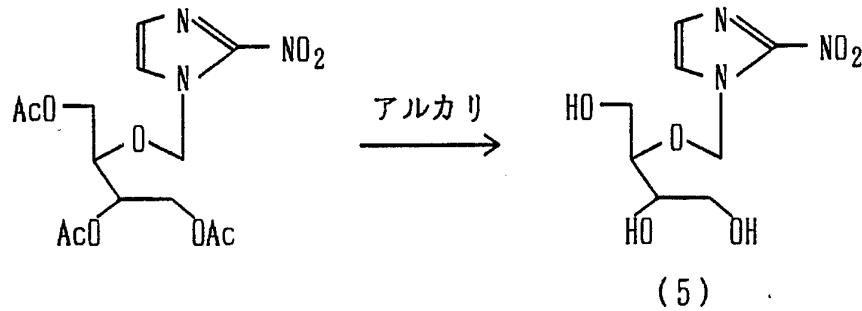
次の式 (5)



で表わされる 2-ニトロイミダゾール誘導体は、腫瘍内にある低酸素性細胞の放射線感受性を高める作用、すなわち、優れた放射線増感作用を有し、かつ安全性が高いため、腫瘍の放射線治療の際に併用する薬剤として有用であることが知られている (特開平 3-223258 号公報)。

この 2-ニトロイミダゾール誘導体 (5) の製造法としては以下の反応式で表わされる方法が知られている。





この方法は、原料化合物であるエリトリトールの4個の水酸基のうち、一級水酸基2個、二級水酸基1個の計3個の水酸基を選択的にアシル化する工程を経るものであり、一級水酸基と二級水酸基の反応性に差異を設けるためには、低温にて反応させる必要があるが、原料化合物の溶解性が低いため、大量の溶媒を必要とする。また、この工程による生成物は、テトラアシル化物、トリアシル化物、ジアシル化物、モノアシル化物及び未反応物の混合物として得られ、目的とするトリアシル化物のみを選択的に得るにはカラムクロマトグラフィー等による精製が必要となる。また、この工程における単離収率が低いため、全体の収率も低いという欠点を有する。さらに、光学活性2-ニトロイミダゾール誘導体を製造するためには、D-エリトリトールやL-エリトリトール等の高価な原料を用いなければならないという問題点を有していた。

一方、上記2-ニトロイミダゾール誘導体(5)には2個の不斉炭素原子が存在し、その光学活性体の分離は困難であり、未だ成功した例は報告されておらず、当該光学活性体の薬理作用についても全く知られていない。

従って、本発明の目的は、2-ニトロイミダゾール誘導体(5)の光学活性体及びそれを有効成分とする医薬を提供することにある。

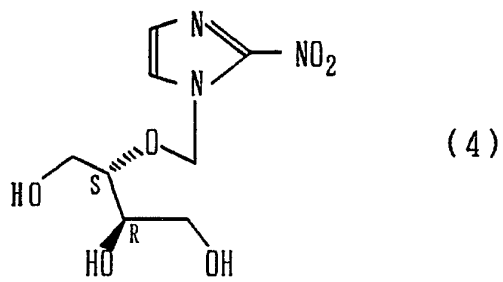
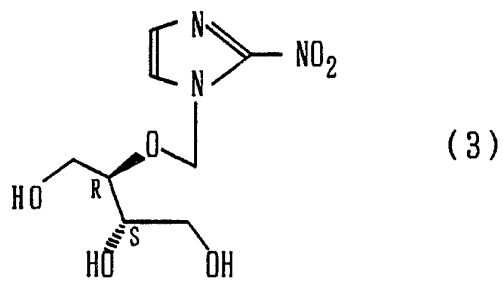
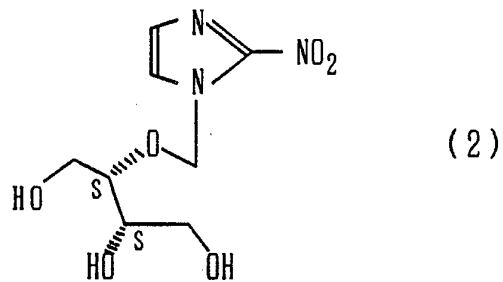
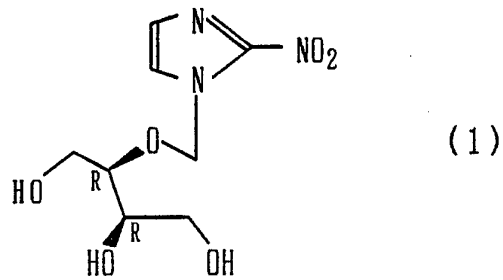
本発明の目的は、さらに、2-ニトロイミダゾール誘導体(5)の新規な製造法及びその製造中間体を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、かかる実情に鑑み鋭意検討した結果、安価な酒石酸ジエステルを原料とし、ジオキサラン化合物を開環して得られる2-ハロメトキシ-1,3,4-トリアシロキシブタンを中間体として経由すれば、高収率で、工業的に有利に2-ニトロイミダゾール誘導体及びその光学活性体が見出し、

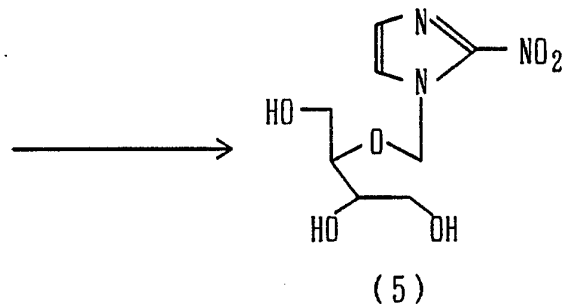
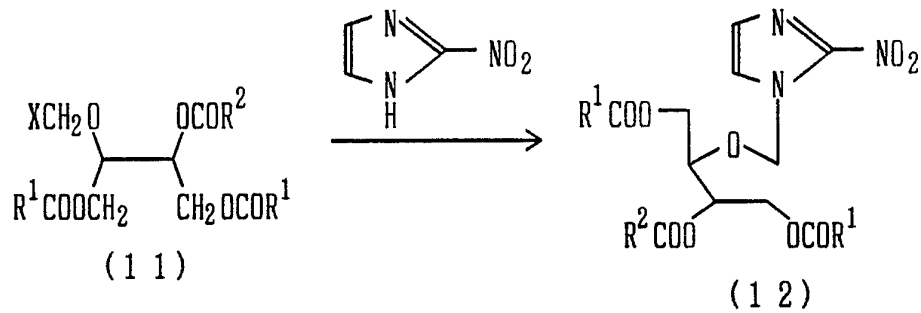
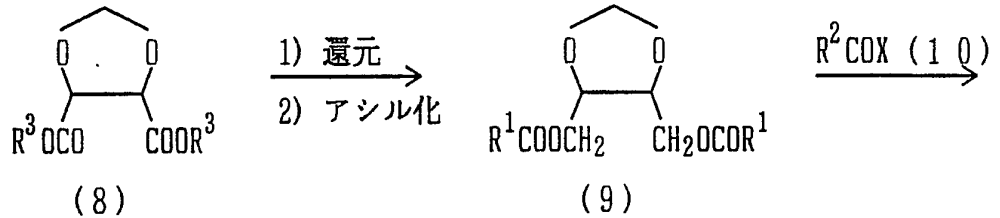
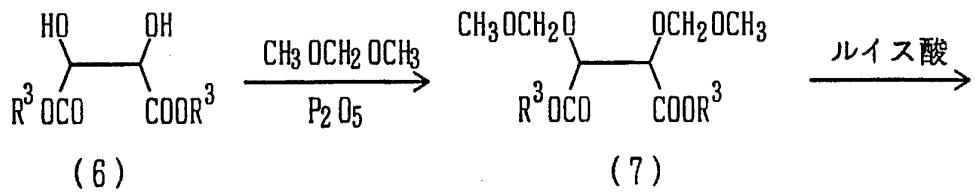
本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の式 (1) ~ (4)



のいずれかで表わされる光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体及びこれを有効成分とする放射線増感剤に係るものである。

本発明は、さらに、次の反応式



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は、同一又は異なって、脂肪族基又は芳香族基を示し、Xはハロゲン原子を示す)

で表わされる2-ニトロイミダゾール誘導体の製造法及びその製造中間体に係るものである。

すなわち、本発明は酒石酸ジエステル(6)より容易に製造できる1,3-ジオキソラン誘導体(9)にアシルハライド(10)を反応させることを特徴とする2-ハロメトキシ-1,3,4-トリアシロキシブタン誘導体(11)の製造法に係るものである。

また、本発明は当該 2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体 (11) に 2-ニトロイミダゾールを反応させることを特徴とする 2-ニトロイミダゾール誘導体 (12) の製造法に係るものである。

さらに本発明は 2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体 (11) に 2-ニトロイミダゾールを反応させ、得られた化合物 (12) を脱アシル化することを特徴とする 2-ニトロイミダゾール誘導体 (5) の製造法に係るものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、上記反応式に従って、本発明を説明する。

上記反応式において、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  で示される脂肪族基としては、炭素数 1~24 の直鎖、分岐鎖若しくは環状のアルキル又はアルケニル基が挙げられる。その具体例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*n*-オクチル基、パルミチル基等が挙げられる。また、芳香族基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。また、X で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。

まず、化合物 (6) から化合物 (7) を得る反応は、化合物 (6) とジメトキシメタンの混合物に、室温又は加温下、五酸化リンを少量ずつ添加することにより行なうのが好ましい。

化合物 (7) から化合物 (8) を得る反応は、化合物 (7) にルイス酸を反応させて閉環させる反応である。化合物 (7) に反応させるルイス酸としては、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素エーテラート、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化スズ等が挙げられる。化合物 (7) とルイス酸との反応は、化合物 (7) に触媒量から等量のルイス酸を加え、室温又は加温下に攪拌すればよい。なお、化合物 (6) とジメトキシメタンの反応において、五酸化リンの作用により一部閉環反応が生起し、1, 3-ジオキサラン誘導体 (8) が生成するまで進行するが、これを分離することなくそのままルイス酸を加えて閉環反応を完了させることができる。

一般に、ジオールの閉環を 1, 3-ジオキサラン環へ誘導するには、パラホル

ムアルデヒド、1, 3, 5-トリオキサン等が用いられるが、化合物(6)の場合、これらの試薬を用いてもほとんど1, 3-ジオキソラン環が形成されないか又は収率が非常に低い。しかし、上記方法によれば化合物(6)から1, 3-ジオキソラン誘導体(8)が90%以上の高収率で得られる。

化合物(8)から化合物(9)を得る反応は、化合物(8)を還元した後、脂肪族若しくは芳香族のカルボン酸又はその反応性誘導体を反応させることにより行なうことができる。

還元反応は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いるのが好ましい。また、脂肪族カルボン酸又は芳香族カルボン酸の反応性誘導体としては酸ハライド、酸無水物等が挙げられる。アシル化反応は、常法に従い、例えばピリジン等の塩基の存在下、室温から加温下に行なうのが好ましい。

得られた1, 3-ジオキソラン誘導体(9)とアシルハライド(10)との反応は、無触媒下でも、ルイス酸の存在下に行なうこともできる。また無溶媒下でも、溶媒中に行なってもよい。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロルメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等を用いることができ、ルイス酸としては無水塩化亜鉛、無水臭化亜鉛、塩化第二スズ、無水塩化アルミニウム等を用いることができる。反応温度は、-30~100℃で行なわれるが、通常は発熱反応であるため、水冷下に行なうのが望ましい。

得られた2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体(11)と2-ニトロイミダゾールとの反応は塩基の存在下に行なうことが好ましい。用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、ピリジン、トリブチルアミン等の有機塩基が挙げられる。反応は、通常、有機溶媒中に行なわれ、用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒が挙げられる。反応温度は、低温にしても加熱してもよいが、室温が好ましい。

化合物(12)の脱アシル化は常法により行なうことができ、当該脱アシル化

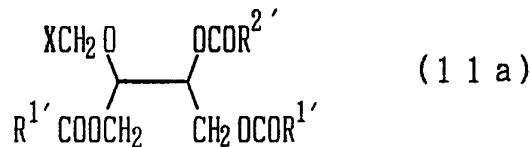
反応により、放射線増感剤として有用な化合物(5)が得られる。

脱アシル化は、例えばナトリウムアルコラートを含む無水アルコール中、あるいはアンモニアガスを飽和させた無水アルコール中で、0℃～室温にて数時間～一夜処理する方法、又は含水アルコール中、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基中で室温～80℃にて処理する方法等が行なわれる。

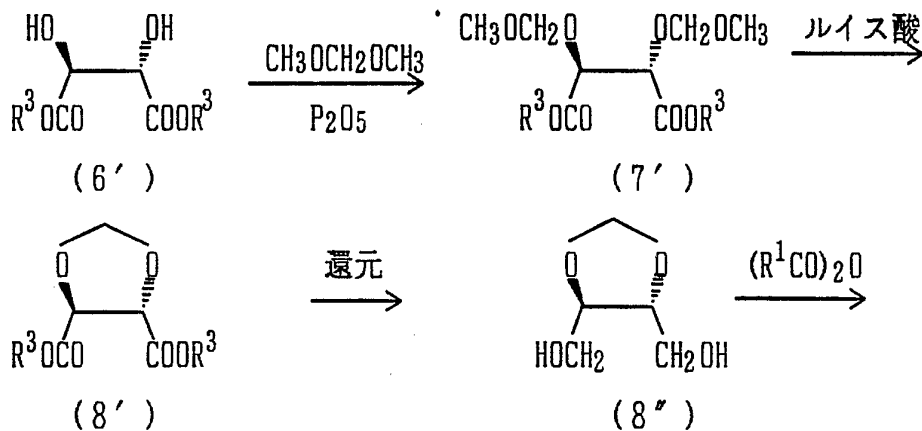
前記の反応において、反応終了後、目的物は常法に従い反応液から分離精製される。例えば反応液を濃縮し、結晶化させるか、抽出洗浄後濃縮し、残留物をクロマトグラフィー等によって分離精製すれば目的物が得られる。

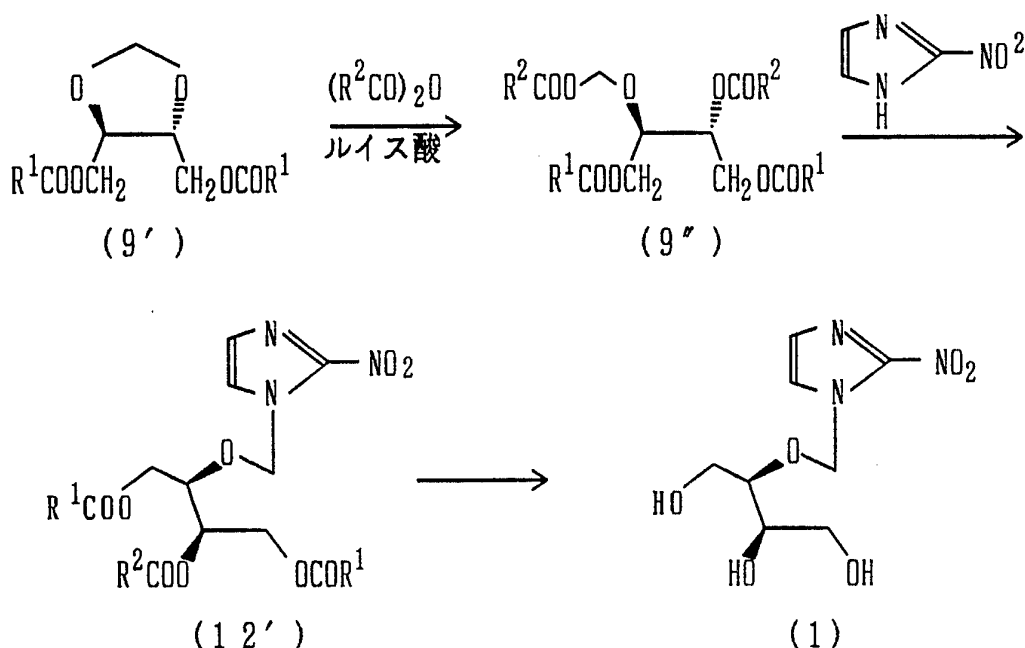
本発明の反応において、原料である化合物(6)として光学活性体を用いれば、立体配置の保持された化合物(7)、(8)、(9)、(11)、(12)及び(5)が得られる。

なお、一般式(11)において、 $R^1$ 及び $R^2$ がそれぞれ脂肪族基 $R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ である下記一般式(11a)の化合物は文献未記載の新規化合物である。



本発明の光学活性2-ニトロイミダゾール誘導体のうち、式(1)で表わされる化合物は、例えば光学活性な酒石酸ジエステルを出発原料として用い、次の反応式に従って製造される。





(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ前記と同義である)

すなわち、D-(-)-酒石酸ジエステル(6')に、五酸化リンの存在下、ジメトキシメタンを反応させて化合物(7')を得、次いでこれにルイス酸を反応させることにより閉環し、1,3-ジオキソラン誘導体(8')とする。1,3-ジオキソラン誘導体(8')を還元後、アシル化することにより化合物(9')を得、これにルイス酸の存在下に酸無水物を反応させることにより化合物(9'')を得る。化合物(9'')に2-ニトロイミダゾールを反応させて化合物(12')を得、これを脱アシル化すればRR体(1)が得られる。

以下、上記反応式に従い、各工程について説明する。

D-(-)-酒石酸ジエステル(6')から化合物(7')を得る反応は、D-(-)-酒石酸ジエステル(6')とジメトキシメタンの混合物に、室温又は加温下、五酸化リンを少量ずつ添加することにより行なうのが好ましい。

化合物(7')から1,3-ジオキソラン誘導体(8')を得る反応は、化合物(7')にルイス酸を反応させて閉環させる反応である。化合物(7')に反応させるルイス酸としては、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素エーテラート、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化スズ等が挙げられる。化合物

(7') とルイス酸との反応は、化合物 (7') に触媒量から等量のルイス酸を加え、室温又は加温下に攪拌すればよい。なお、D-(-)-酒石酸ジエステル (6') とジメトキシメタンとの反応において五酸化リンの作用により一部閉環反応が生起し、1, 3-ジオキソラン誘導体 (8') が生成するまで進行するが、これを分離することなくそのままルイス酸を加えて閉環反応を完了させることができる。

1, 3-ジオキソラン誘導体 (8') から化合物 (9') を得る反応は、1, 3-ジオキソラン誘導体 (8') を還元して化合物 (8'') を得、これに脂肪酸無水物を反応させることにより行なう。

還元反応は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いるのが好ましい。また、脂肪酸無水物によるアシル化反応は、常法に従い、例えばピリジン等の塩基の存在下、室温から加温下に行なうのが好ましい。

化合物 (9') と酸無水物との反応は、ルイス酸の存在下に行なう。ルイス酸としては、無水塩化亜鉛、無水臭化亜鉛、塩化第二スズ、無水塩化アルミニウム等を用いることができる。反応は無溶媒下又は溶媒中のいずれで行なってもよく、溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等を用いることができる。反応温度は低温にしても加熱してもよいが、通常室温が好ましい。

得られる化合物 (9'') と 2-ニトロイミダゾールとの反応は、酸触媒の存在下、減圧しながらこれらの化合物を溶融することにより行なう。ここで用いる酸触媒としては、例えばパラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリクロル酢酸等のプロトン酸や無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化第二銅等のルイス酸が挙げられる。化合物 (9'') と 2-ニトロイミダゾールの使用割合は任意に定めることができるが、通常は前者を等モルないし小過剰用いるのがよい。反応温度は通常 50~150℃が好ましく、また反応時間は反応試薬、溶媒、温度、酸触媒等によって異なるが、通常は 30分~6時間が好ましい。

化合物 (12') の脱アシル化は、例えばナトリウムアルコラートを含む無水アルコール中、あるいはアンモニアガスを飽和させた無水アルコール中で、0℃ないし室温にて数時間ないし一夜処理する方法、又は含水アルコール中、トリエ

チルアミン、ピリジン等の有機塩基中で、室温ないし加温下、加水分解する方法等により行なう。アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールが好ましい。

本発明の光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体のうち、式(2)で表わされる化合物は、前記反応式において出発原料として D-(-)-酒石酸ジエステル(6')の代わりに L-(+)-酒石酸ジエステルを用いて同様の反応を行なうことにより製造される。

また、光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体のうち、式(3)で表わされる化合物及び式(4)で表わされる化合物は、前記反応式において出発原料として D-(-)-酒石酸ジエステル(6')の代わりに meso-酒石酸ジエステルを用いて同様の反応を行なうことにより、あるいは特開平 1-110675 号公報記載の方法により得られたラセミ 2-ニトロイミダゾール誘導体(5)の 3 個の水酸基をベンゾイル化し、得られたトリベンゾエート体を光学分割した後、脱ベンゾイル化することにより製造することができる。

ラセミ 2-ニトロイミダゾール誘導体(5)のベンゾイル化は、例えばピリジンのような塩基の存在下、塩化ベンゾイルを作用させ室温にて攪拌すれば高収率で反応は進行する。ここで得られるラセミトリベンゾエート体はキラルカラムを用いた HPLC にて光学分割され、光学活性なトリベンゾエート体を得られる。脱ベンゾイル化は、トリエチルアミン等の有機塩基を用いて、含水アルコール中、室温で加水分解する方法等により行なうことができる。

前記の反応において、反応終了後、目的物を常法に従い反応液から分離精製する。例えば反応液を抽出し、洗浄後濃縮し、残留物をクロマトグラフィー等によって分離精製することにより目的物を得ることができる。

かくして得られる本発明化合物(1)~(4)は、後記試験例に示すように毒性が低く、かつインビボ及びインビトロのいずれにおいても優れた放射線増感作用を有し、腫瘍の放射線療法における放射線増感剤として有用である。

本発明の放射線増感剤は、患者に放射線を照射する 5 分ないし 5 時間前に投与するのが好ましく、投与は経口あるいは非経口によって行なわれる。製剤は、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤などの適当な添加剤を加えた形で、錠剤、カプセ

ル剤、顆粒剤、散剤、坐剤、又は注射剤とする。投与量は、年齢、腫瘍の発生部位、種類、症状等によって異なるが、通常0.2～5.0 g/m<sup>2</sup>体表が好ましい。

### 実施例

以下に実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

(S, S) -ビス (O-メトキシメチル) 酒石酸ジエチルの合成:

D-(-)-酒石酸ジエチル25.76 gをジメトキシメタン50 mlに完全に混合溶解した。室温下、攪拌しながら五酸化リンを少量ずつ添加し反応させた。反応の進行をTLC (展開溶媒; CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH=19:1、検出; ヨウ素) でチェックし、R<sub>f</sub>値0.88に単一スポットになるまで五酸化リンを添加した。反応終了後、反応液を分液ロートに移し、酢酸エチル:ベンゼン=5:1の混合溶液700 mlにて抽出した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後溶媒をエバポレーターにて留去し、標題化合物をオイル状物質として得た。

MS: 294 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.30 (6H, t, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、

3.34 (6H, s, -OCH<sub>3</sub> × 2)、

4.16-4.30 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、

4.66-4.79 (6H, m, >CHO- × 2及び-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> × 2)

#### 実施例2

(4S, 5S) -4, 5-ビス (エトキシカルボニル) -1, 3-ジオキサランの合成:

実施例1で得た (S, S) -ビス (O-メトキシメチル) 酒石酸ジエチル30.07 gにベンゼン300 mlを加え溶解した中に、三フッ化ホウ素エーテラート16.12 gを加え室温にて攪拌し、反応させた。一晚反応させた後、酢酸エチル500 mlを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。その

後、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を留去した。このものは、このまま次の反応に用いることができるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、無色透明オイルとして標題化合物がほぼ定量的に得られた。

MS : 218 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 31 (6H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、

4. 26 (4H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、

4. 76 (2H, s, >CHO- × 2)、

5. 26 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O- × 2)

### 実施例 3

(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジオキソランの合成 :

水素化リチウムアルミニウム 25.75 g にジエチルエーテル 300 ml を加え加熱し還流させた。そこへ、実施例 2 で得た (4 S, 5 S) - 4, 5 - ビス (エトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキソラン 130.46 g をエーテル 100 ml に溶かしたものを徐々に滴下した。滴下終了後、約 1 時間還流を続け反応させた。放冷冷却後、氷冷下徐々に水 30 ml を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した。次いで 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml、水 90 ml を滴下した。反応混合物を吸引濾過し、沈殿部分を約 60 °C のエタノールとジオキサンの混合液 1000 ml で抽出し、吸引濾過を行なった。この操作を 3 回繰り返した。濾液はエバポレーターで濃縮し、粗製の (4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジオキソランを得た。

### 実施例 4

(4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (アセトキシメチル) - 1, 3 - ジオキソランの合成 :

実施例 3 で得た粗製の (4 R, 5 R) - 4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジオキソランをピリジン 300 ml に溶解し、水冷下過剰の無水酢酸 150 g を加え、室温下約 16 時間攪拌し、反応させた。水浴で冷却しながら、

過剰の無水酢酸を分解するためエタノール 20 ml を少量ずつ滴下した。エバポレーターで濃縮後、酢酸エチル 500 ml を加え抽出し水で洗浄しエバポレーターで溶媒を留去した。このまま次の反応に用いることもできるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチルで溶出) で精製し淡黄色オイルとして (4R, 5R) -4, 5-ビス (アセトキシメチル) -1, 3-ジオキソラン 79.29 g を得た。

MS : 218 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 2.11 (6H, s, -COCH<sub>3</sub> × 2)、
- 4.00-4.04 (2H, m, >CHO- × 2)、
- 4.21-4.23 (4H, d, -CH<sub>2</sub>OCO- × 2)、
- 5.06 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)

#### 実施例 5

(2R, 3R) -2-ブロモトキシ-1, 3, 4-トリアセトキシブタンの合成:

臭化アセチル 25.0 g、実施例 4 で得た (4R, 5R) -4, 5-ビス (アセトキシメチル) -1, 3-ジオキソラン 42.0 g を氷冷下混合攪拌し、無水塩化亜鉛 1.0 g を加えた。30 分間反応させた後、氷水浴を外し、さらに 1 時間室温下に攪拌し反応させた。反応終了後ベンゼン 50 ml を加え不溶物を濾別し、低温下 (室温以下) でベンゼンをエバポレーターで留去した。反応物の NMR 測定では原料のピークは全く認められず、定量的に開環しており、標題化合物が生成していることが認められた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 2.0-2.2 (9H, -COCH<sub>3</sub> × 3)、
- 4.0-4.4 (5H, -CH<sub>2</sub>OAc × 2, >CHOCH<sub>2</sub>-)、
- 5.3 (1H, >CHOCO-)、
- 5.7-5.8 (2H, -OCH<sub>2</sub>Br)

#### 実施例 6

(1' R, 2' R) -1- [ (1' -アセトキシメチル-2', 3' -ジアセ

トキシ) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの合成:

実施例5で得た粗製の(2R, 3R)-2-ブロモトキシ-1, 3, 4-トリアセトキシブタン全量に、2-ニトロイミダゾール21.5g、トリエチルアミン20.0gのジメチルホルムアミド50ml溶液を加えると発熱して反応しトリエチルアミン臭素酸塩の白色沈澱を生じた。反応温度が40℃を超えないように冷却した。室温下さらに数時間攪拌し、反応させた。生成した臭素酸塩を吸引濾過し、沈澱物を酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗浄液を一つにし、エバポレーターで濃縮した。ジメチルホルムアミドをほとんど留去した後酢酸エチルを加えて抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2-ニトロイミダゾールの黄色液の生成がなくなるまで充分洗浄した。水洗後、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=9:1で溶出)で精製し標題化合物49.7g(収率70.0%)を得た。

MS: 373(M<sup>+</sup>)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:

- 2.0-2.2(9H, -COCH<sub>3</sub>×3)、
- 4.0-4.4(5H, m, -CH<sub>2</sub>OCO-×2, >CHOCH<sub>2</sub>-)、
- 5.1-5.2(1H, m, >CHOCO-)、
- 5.8-6.1(2H, nq, -OCH<sub>2</sub>N(環))、
- 7.2-7.3(d×2, 環プロトン)

#### 実施例7

(1'R, 2'R)-1-[(2', 3'-ジヒドロキシ-1'-ヒドロキシメチル)プロポキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールの合成:

実施例6で得た(1'R, 2'R)-1-[(1'-アセトキシメチル-2', 3'-ジアセトキシ)プロポキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール11.58gをメタノール100mlに溶解し室温下に攪拌した。トリエチルアミン10ml、水20mlを加え、攪拌を続け加水分解した。TLC(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=9:1、検出;UV吸収)で反応完了をチェックした後、エバポレーターで溶媒を留去し、結晶化させた。エタノールから再結晶し、黄白色柱状晶として標題化合物4.30gを得た。

融点：99～101.5℃

MS(m/e)：248(M+1)

NMR(DMSO)  $\delta$ ：

- 3.25-3.33(2H, m, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)、
- 3.39-3.64(4H, m, -CH<sub>2</sub>×2及び-CH(OCH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>OH)、
- 4.46(1H, t, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)、
- 4.59(1H, d, -CH(OH)-)、
- 4.64(1H, t, -CH(OCH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>OH)、
- 5.88(2H, nq, -CH<sub>2</sub>N(環))、
- 7.21(1H, s, 環プロトン)、
- 7.83(1H, s, 環プロトン)

IR(cm<sup>-1</sup>)：3385(OH), 1540(NO<sub>2</sub>), 1370(NO<sub>2</sub>)

旋光度： $[\alpha]_D^{25} = -12.09^\circ$  (c=1.0, MeOH)

$[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$  (C=2.0, H<sub>2</sub>O)

#### 実施例 8

(2RS, 3SR) - 2 - アセトキシ - 3 - ブロモメトキシ - 1, 4 - ジベンゾイルオキシブタンの合成：

(4RS, 5SR) - 4, 5 - ビス (ベンゾイルオキシメチル) - 1, 3 - ジオキサラン 3.4. 2 g、臭化アセチルを氷冷下攪拌混合させた。臭化亜鉛 1.0 g を加えさらに反応させた。氷水浴を取り除いたのち、ジクロルメタン 50 ml を加え室温下に攪拌し反応させた。2 時間反応させた後不溶物を濾別し、低温 (室温以下) 下にエバポレーターで濃縮し、標題化合物を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ：

- 4.0-4.7(5H, m, -CH<sub>2</sub>OBz×2, >CHOCH<sub>2</sub>)、
- 5.2(1H, m, >CHOCO-)、
- 5.7(2H, s, -OCH<sub>2</sub>Br)、
- 7.2-8.1(10H, m, 芳香族)

#### 実施例 9

(1' S, 2' S) - 1 - [ (1' - アセトキシメチル - 2' , 3' - ジアセ

トキシ) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの合成:

(2S, 3S) -2-ブロモメトキシ-1, 3, 4-トリアセトキシブタン 17.0g、2-ニトロイミダゾール 5.7g、炭酸カリウム 8.8g、エチルアルコール 100ml を混合し、室温下に一昼夜攪拌し反応させた。不溶物を濾過後エバポレーターにて濃縮し、酢酸エチル 100ml を加えて攪拌混合した。不溶分を濾別し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2-ニトロイミダゾールの黄色溶液がなくなるまで充分に洗浄した。水洗後乾燥しエバポレーターで溶媒を留去した。シリカゲルカラムを用いて精製 (ベンゼン:酢酸エチル=9:1で溶出) し、標題化合物を 7.9g (収率 43.0%) 得た。

MS: 373 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 2.0-2.2 (9H, s×3, -COCH<sub>3</sub>×3)、
- 4.0-4.4 (5H, m, -CH<sub>2</sub>OCO-×2, >CHOCH<sub>2</sub>-)、
- 5.1-5.2 (1H, m, -CH-OCO-)、
- 5.8-6.1 (2H, nq, -OCH<sub>2</sub>N(環))、
- 7.2-7.3 (d×2, 環プロトン)

#### 実施例 10

(1' S, 2' S) -1- [(2', 3' -ジヒドロキシ-1'-ヒドロキシメチル) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの合成:

実施例 9 で得た (1' S, 2' S) -1- [(1'-アセトキシメチル-2', 3'-ジアセトキシ) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾール 68.9g をメタノール 200ml に混合溶解した。トリエチルアミン 100g を加え、室温下に攪拌した。水 30ml を加え一昼夜攪拌して反応させ加水分解した。TLC (酢酸エチル展開 UV 検出) でチェックし、反応が完結したことを確認後エバポレーターで濃縮した。濃縮液にイソプロパノール、トルエンを加えて濃縮を繰り返し、完全に生成した酢酸及びトリエチルアミンを留去した。エタノール 50ml を加えて溶解し、グラスフィルターで濾別した後種結晶を加えて結晶化させ、濾別後、乾燥して淡黄色結晶として標題化合物 26.2g (収率 57.0%) を得た。

融点：97～98℃

MS：248 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO)  $\delta$ ：

3.2-3.7 (6H, m,  $-\underline{\text{CH}_2\text{OH}} \times 2, >\underline{\text{CHO}}- \times 2$ )、

4.50 (1H, t,  $-\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ )、

4.6-4.7 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ 及び $>\underline{\text{CHOH}}$ )、

5.85 (2H, nq,  $-\underline{\text{OCH}_2\text{N}}$ (環))、

7.18 (1H, d, 環プロトン)、

7.80 (1H, d, 環プロトン)

旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.2^\circ$  (c=1.0, CH<sub>3</sub>OH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.4^\circ$  (c=2.0, H<sub>2</sub>O)

光学純度：99.5%ee

元素分析

実測値 (%)：C;16.93 H;38.88 N;5.35

計算値 (%)：C;17.00 H;38.87 N;5.30

#### 実施例 11

(2R, 3R) - 2 - アセトキシメトキシ - 1, 3, 4 - トリアセトキシブタンの合成：

実施例 4 で得た (4R, 5R) - 4, 5 - ビス (アセトキシメチル) - 1, 3 - ジオキソラン 70.12 g に無水酢酸 100 ml を加え、室温下に混合溶解した。無水塩化亜鉛 3.05 g、氷酢酸 10 ml を加え一晩攪拌を続けた。酢酸エチル 700 ml を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和分解した。水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、溶媒留去を行ない、赤茶色オイルとして標題化合物 99.48 g を得た。

MS：320 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ：

2.07 (3H, s,  $-\underline{\text{COCH}_3}$ )、

2.09 (3H, s,  $-\underline{\text{COCH}_3}$ )、

2.01 (3H, s,  $-\underline{\text{COCH}_3}$ )、

2. 12 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ )、  
 4. 04-4. 38 (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{OCO}\times 2$ 及び $>\text{CHOCH}_2-$ )、  
 5. 21-5. 27 (1H, m,  $>\text{CHOCO}-$ )、  
 5. 31 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ )

### 実施例 1 2

(2 R, 3 R) -ビス (O-メトキシメチル) 酒石酸ジエチルの合成:

L- (+) -酒石酸ジエチル 20. 6 g をジメトキシメタン 60. 8 g に完全に混合溶解した。室温下に攪拌しながら五酸化リンを少量ずつ添加し反応させた。反応の進行を TLC (展開溶媒; ベンゼン: 酢酸エチル = 3 : 2、検出; ヨウ素) でチェックし R<sub>f</sub> 値 0. 63 にワンスポットになるまで五酸化リンを添加した。反応終了後上澄み液を分液ロートに移し、酢酸エチル 200 ml を加えて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で数回洗浄後、乾燥し、エバポレーターにて濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (溶離液: ベンゼン) し、標題化合物 23. 7 g (収率 80. 8%) を得た。

MS: 294 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 32 (6H, t,  $-\text{CH}_3\times 2$ )、  
 3. 35 (6H, s,  $-\text{OCH}_3\times 2$ )、  
 4. 25 (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3\times 2$ )、  
 4. 6-4. 9 (6H, m,  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3\times 2$ 及び $>\text{CHOCH}_2-\times 2$ )

### 実施例 1 3

(4 R, 5 R) -4, 5-ビス (エトキシカルボニル) -1, 3-ジオキサランの合成:

実施例 1 2 で得た (2 R, 3 R) -ビス (O-メトキシメチル) 酒石酸ジエチル 23. 7 g をベンゼン 50 ml に溶解した。三フッ化ホウ素エーテラート 11. 5 g を加え攪拌し反応させた。室温下に一晚反応させた後分液ロートに移し、酢酸エチル 200 ml を加え抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、水洗、乾燥後エバポレーターにて濃縮した。このままだも次の反応に用いることができるが、シリカゲルカラムを用いて、ベンゼンで溶出させて精製し、標

題化合物 17. 6 g (収率 99.8%) を得た。

MS : 218 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 35 (6H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、

4. 30 (4H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、

4. 75 (2H, s, >CHO- × 2)、

5. 25 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)

#### 実施例 14

(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソランの合成:

水素化リチウムアルミニウム 43. 61 g にテトラヒドロフラン 300 ml を氷冷しながら滴下した。実施例 13 で得た (4R, 5R) - 4, 5-ビス (エトキシカルボニル) - 1, 3-ジオキソラン 125. 3 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解したものを氷冷下に激しく攪拌しながら滴下し、反応させた。滴下終了後、還流下に 1 時間反応させた。次いで氷冷下に水を一滴ずつ加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した。4 モル/l の水酸化ナトリウム 0. 5 ml を滴下した後 30 分間攪拌し、吸引濾過した。沈澱部分にエタノール 700 ml を加え、60 ~ 70 °C に加温、攪拌、吸引濾過を 3 回くり返した。全部の濾液を集めてエバポレーターにて濃縮し、粗製の標題化合物を得た。

#### 実施例 15

(4S, 5S) - 4, 5-ビス (アセトキシメチル) - 1, 3-ジオキソランの合成:

実施例 14 で得た粗製の (4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソランにピリジン 200 ml を加え溶解させた。過剰の無水酢酸 200 g を氷冷下に滴下し、反応させた。数時間反応後エチルアルコールを滴下し、過剰の無水酢酸を分解した。反応混合物をエバポレーターにて濃縮し、ほとんどのピリジンを留去した。濃縮液に酢酸エチル 500 ml を加えて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄後、乾燥し、エバポレーターにて濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : 酢酸エチ

ル=9:1で溶出)で精製し、無色液体として標題化合物を90.0g得た。

MS: 218 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.10 (6H, s, CH<sub>3</sub>CO-×2)、

4.02 (2H, m, >CHO-×2)、

4.25 (4H, m, -CH<sub>2</sub>CO-×2)、

5.05 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)

#### 実施例 16

(2S, 3S) - 2 - アセトキシメトキシ - 1, 3, 4 - トリアセトキシブタンの合成:

実施例 15 で得た (4S, 5S) - 4, 5 - ビス (アセトキシメチル) - 1, 3 - ジオキソラン 61.0g に無水酢酸 100.2g、氷酢酸 11.8g を加え、混合溶解した。無水塩化亜鉛 3.4g を加え攪拌を続けると塩化亜鉛は徐々に溶解黄色溶液が茶褐色になった。一晚反応後、酢酸エチル 500ml を入れた分液漏斗に反応液を注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し分解した。水洗乾燥後エバポレーターにて濃縮した。未分解の無水酢酸はケミカルポンプにて留去し黄色油状物として標題化合物 91.9g (収率 87.7%) を得た。

MS: 320 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.05-2.15 (12H, s×4, CH<sub>3</sub>CO-×4)、

4.1-4.4 (5H, m, -CH<sub>2</sub>O-×2, >CHOCH<sub>2</sub>-)、

5.25 (1H, m, >CHOCO-)、

5.35 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)

#### 実施例 17

(2RS, 3SR) - ビス (O - メトキシメチル) 酒石酸ジエチルの合成:

meso - 酒石酸ジエチル 20.6g をジメトキシメタンに完全に混合溶解した。室温下に攪拌しながら五酸化リンを少量ずつ添加し反応させた。反応の進行を TLC (展開溶媒: ベンゼン: 酢酸エチル = 3: 2、検出: ヨウ素) でチェックし、R<sub>f</sub> 値 0.62 にワンスポットになるまで五酸化リンを添加した。反応終

了後、反応液を分液ロートに移し、酢酸エチル 200 ml にて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後溶媒をエバポレーターにて留去し、標題化合物をオイル状物質として得た。

MS : 294 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 35 (6H, t, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、
3. 45 (6H, s, -OCH<sub>3</sub> × 2)、
4. 1-4. 4 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、
4. 6-4. 9 (6H, m, >CHO- × 2 及び -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> × 2)

#### 実施例 18

(4RS, 5SR) - 4, 5 - ビス (エトキシカルボニル) - 1, 3 - ジオキソランの合成 :

実施例 17 で得た (2RS, 3SR) - ビス (O - メトキシメチル) 酒石酸ジエチル 29. 4 g にベンゼン 100 ml を加え溶解した中に、三フッ化ホウ素エーテラート 14. 2 g を加え室温にて攪拌し反応させた。一晚反応させた後、酢酸エチル 200 ml を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。その後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒留去した。このものは、このまま次の反応に用いることができるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色透明オイルとして標題化合物をほぼ定量的に得た。

MS : 218 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 35 (6H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、
4. 25 (4H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2)、
4. 80 (2H, s, >CHO- × 2)、
5. 2 (1H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)、
5. 4 (1H, s, -CH<sub>2</sub>O-)

#### 実施例 19

(4RS, 5SR) - 4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジオキソランの合成 :

水素化リチウムアルミニウム 11.4 g にテトラヒドロフラン 100 ml を加え加熱し還流させた。そこへ実施例 18 で得た (4RS, 5SR) -4, 5-ビス(エトキシカルボニル) -1, 3-ジオキソラン 21.8 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かしたものを徐々に滴下した。滴下終了後、約 1 時間還流を続け反応させた。放冷冷却後、氷冷下徐々に水 30 ml を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し次いで 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml、水 90 ml を滴下した。反応混合物を吸引濾過し、沈殿部分を約 60 °C のエタノールとジオキサンの混合液 1000 ml で抽出し、吸引濾過を行なった。この操作を 3 回繰り返した。濾液はエバポレーターで濃縮し、粗製の標題化合物を得た。

#### 実施例 20

(4RS, 5SR) -4, 5-ビス(アセトキシメチル) -1, 3-ジオキソランの合成:

実施例 19 で得た (4RS, 5SR) -4, 5-ビス(ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキソランをピリジン 100 ml に溶解し、水冷下過剰の無水酢酸 30.6 g を加え、室温下約 4 時間攪拌し反応させた。水浴で冷却しながら、過剰の無水酢酸を分解するためエタノール 10 ml を少量ずつ滴下した。エバポレーターで濃縮後、酢酸エチル 300 ml を加え抽出し水で洗浄しエバポレーターで溶媒を留去した。このものは、このまま次の反応に用いることもできるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=95:5で溶出)で精製し、淡黄色オイルとして標題化合物 18.5 g (収率 85.0%) を得た。

MS: 218 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 2.15 (6H, s, -COCH<sub>3</sub> × 2)、
- 4.1-4.2 (2H, m, >CHO- × 2)、
- 4.3-4.4 (4H, d, -CH<sub>2</sub>OCO × 2)、
- 4.9 (1H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)、
- 5.2 (1H, s, -OCH<sub>2</sub>O-)

#### 実施例 21

(2RS, 3SR) -2-アセトキシメトキシ-1, 3, 4-トリアセトキシ

## ブタンの合成：

実施例 20 で得た (4RS, 5SR) - 4, 5 - ビス (アセトキシメチル) - 1, 3 - ジオキソラン 12.2 g に無水酢酸 20 ml を加え、室温にて混合溶解した。無水塩化亜鉛 0.7 g、氷酢酸 2 ml を加え一晩攪拌を続け酢酸エチル 300 ml を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し分解した。次いで水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、溶媒留去を行ない、標題化合物 19.0 g (収率 92.0%) を得た。

MS : 320 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 2.08 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>)、
- 2.09 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>)
- 2.10 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>)、
- 2.11 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>)、
- 4.1-4.5 (5H, m, -CH<sub>2</sub>OCO×2 及び >CHOCH<sub>2</sub>-)、
- 5.1-5.2 (1H, m, >CHO-CO-)、
- 5.32 (2H, q, -OCH<sub>2</sub>O-)

## 実施例 22

(1'RS, 2'SR) - 1 - [(1' - アセトキシメチル - 2', 3' - ジアセトキシ) プロポキシ] メチル - 2 - ニトロイミダゾールの合成：

実施例 21 で得た (2RS, 3SR) - 2 - アセトキシメトキシ - 1, 3, 4 - トリアセトキシブタン 23.8 g に 2 - ニトロイミダゾール 8.4 g、触媒量のパラトルエンスルホン酸 0.2 g を加え、反応中に生成する酢酸を除くためにアスピレーターで吸引しながら徐々に加熱攪拌した。油浴の温度が 80 ~ 90 °C 位から酢酸が留去し始め、140 °C 位でほぼ留去し終わり反応が終了する。放冷後、100 ml を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗液の 2 - ニトロイミダゾールの黄色が消えるまで充分洗浄した。次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、溶媒留去を行なった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、標題化合物を淡黄色オイルとして 13.8 g (収率 50.0%) 得た。

MS : 373 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 2.03 (3H, s, -CH<sub>3</sub>)
- 2.05 (3H, s, -CH<sub>3</sub>)、
- 2.08 (3H, s, -CH<sub>3</sub>)、
- 3.95-4.50 (5H, m, -CH<sub>2</sub>OCO×2及び>CHOCH<sub>2</sub>-)、
- 5.05-5.15 (1H, m, >CHOCO-)、
- 5.90 (2H, s, >CHOCH<sub>2</sub>-)、
- 7.20 (1H, s, 環プロトン)、
- 7.30 (1H, s, 環プロトン)

### 実施例 2 3

(1' RS, 2' SR) -1- [(2', 3' -ジヒドロキシ-1' -ヒドロキシメチル) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの合成:

実施例 2 2 で得た (1' RS, 2' SR) -1- [(1' -アセトキシメチル-2', 3' -ジアセトキシ) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾール 6.9 g をメタノール 30 ml に溶解し室温にて攪拌した。トリエチルアミン 10 ml 及び水 5 ml を加え、攪拌を続け加水分解した。TLC (展開溶媒; 酢酸エチル, 検出; UV 吸収) で反応完了をチェックした後、エバポレーターで溶媒を留去し結晶化させた。エタノールから再結晶し、淡黄色結晶として標題化合物 2.6 g (収率 57.0%) を得た。

融点: 136.0~137.0℃

MS : (m/e) : 284 (M+1)

NMR (DMSO) δ :

- 3.15-3.70 (6H, m, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH×2及び-CH(OCH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>OH)、
- 4.40 (1H, t, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)、
- 4.75 (1H, d-CH(OH)-)、
- 4.65 (1H, t, -CH(OCH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>OH)、
- 5.85 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>N(環))、
- 7.15 (1H, s, 環プロトン)、

7.80 (1H, s, 環プロトン)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3385 (OH), 1540 (NO<sub>2</sub>), 1370 (NO<sub>2</sub>)

#### 実施例 2 4

(1' R, 2' S) / (1' S, 2' R) -1- [(1' -ベンゾイルオキシメチル-2', 3' -ジベンゾイルオキシ) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの合成及び光学分割:

実施例 2 3 で得た (1' RS, 2' SR) -1- [(2', 3' -ジヒドロキシ-1' -ヒドロキシメチル) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾール 4.59 g にピリジン 100 ml を加え水浴下に攪拌し、塩化ベンゾイル 10 ml を滴下した。約一昼夜攪拌した後溶媒をエバポレーターにて留去し、酢酸エチル/ベンゼン (4/1) の混合液 500 ml を加え抽出した。水、d-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムにて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、溶媒留去を行なった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:酢酸エチル) にて精製し、定量的に標題化合物を淡黄色オイルとして得た。

得られた標題化合物はキラルカラム (AS 0.46 φ × 2.5 L) を用いた HPLC にて光学分割し、光学活性体 (式 (3) 及び式 (4) の化合物のトリベンゾエート体) を単離した。

MS: 559 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 3.42-4.85 (5H, m, -CH<sub>2</sub>OCO × 2 及び -CH(OCH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>-)、
- 5.68-5.73 (1H, m, -CH(OCO-)CH<sub>2</sub>-)、
- 5.95-6.07 (2H, nq, -OCH<sub>2</sub>N (環))、
- 7.00 (1H, d, イミダゾール環プロトン)、
- 7.27 (1H, d, イミダゾール環プロトン)、
- 7.39-7.48 (6H, m, m-ベンゼン環プロトン)、
- 7.53-7.62 (3H, m, p-ベンゼン環プロトン)、
- 7.93-8.02 (6H, m, o-ベンゼン環プロトン)

#### 実施例 2 5

(1' R, 2' S) / (1' S, 2' R) -1- [(2', 3' -ジヒドロキシ-1' -ヒドロキシメチル) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの合成:

実施例 24 で光学分割した (1' R, 2' S) / (1' S, 2' R) -1- [(1' -ベンゾイルオキシメチル-2', 3' -ジベンゾイルオキシ) プロポキシ] メチル-2-ニトロイミダゾールの片方 15.99 g をエタノール 150 ml と酢酸エチル 10 ml に溶かし室温下に攪拌した。水 50 ml、トリエチルアミン 15 ml を加え、攪拌を続け加水分解した。TLC (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 19:1) にて反応終了をチェックした後、エバポレーターで溶媒を留去し結晶化させた。また、同様に光学分割した他方も同様に処理して結晶化させた。これらをそれぞれエタノールにて再結晶を行ない、白色針状晶として標題化合物を得た。

融点: 129~130.5℃

MS: 248 (M+1)

NMR (DMSO)  $\delta$ :

3.16-3.63 (6H, m, >CHO- $\times$ 2 及び -CH<sub>2</sub>OH $\times$ 2)、

4.22 (1H, t, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)、

4.95 (1H, t, -CH(OCH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>OH)、

4.68 (1H, d, -CHOH-),

5.83 (2H, nq, -OCH<sub>2</sub>N(環))、

7.19 (1H, d, 環プロトン)、

7.78 (1H, d, 環プロトン)

旋光度: (1' R\*, 2' S\*) 体:  $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$  (c=2, H<sub>2</sub>O)

(1' S\*, 2' R\*) 体:  $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$  (c=2, H<sub>2</sub>O)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3315 (OH), 1545 (NO<sub>2</sub>), 1365 (NO<sub>2</sub>)

試験例 1 (インビトロにおける低酸素性細胞増感効果)

SR-RS ラセミ体は特開平 3-223258 号に示すようにミソニダゾールと同程度の低酸素性細胞放射線増感効果を有していることが知られている。本発明の光学活性体が、ラセミ体に比しどの程度の低酸素性細胞増感効果を有してい

るかインビトロのアッセーで調べた。

すなわち、Ba1b/cマウス由来の乳ガン細胞EMT6/KUを用いて放射線増感効果を検討した。すなわち、最終濃度が1mMになるように被験化合物を加えた $4 \times 10^5$ 個/mlの濃度のEMT6/KU細胞のMEM懸濁液を、5%CO<sub>2</sub>含有の窒素ガス気流下、室温で1時間軽く振とうして低酸素性細胞懸濁液を得た。これに対してガンマ線照射を行ない、コロニー形成法により、線量-生存率曲線を求めた。この線量-生存率曲線より被験化合物無添加時の低酸素性細胞の生存率を1%下げる放射線量を、被験化合物添加時の低酸素性細胞の生存率を1%下げさせる放射線量で除した値を求めて増感率とした。結果を表1に示す。

表1

検 体	低酸素性細胞増感率
RS-SRラセミ体	1.7
SS体	1.8
RR体	1.8
SR体, RS体のうち旋光度 (+) 体	1.7
SR体, RS体のうち旋光度 (-) 体	1.7

表1に示す結果より明らかなように本発明の光学活性化合物はラセミ体と同程度に優れた低酸素性細胞増感効果を有しており、癌放射線治療に有益である。

#### 試験例2 (インビボ-インビトロでの低酸素性細胞放射線増感効果)

インビボ-インビトロ系でも同様に低酸素性細胞放射線増感効果をRS-SRラセミ体を対照として調べた。すなわち、EMT6/KU担癌Ba1b/cマウスを用いて、インビボ-インビトロ法による低酸素性細胞放射線増感効果を検討した。各被験物質は200mg/kg投与し、投与後30分にガンマ線を20Gy照射し、癌を取り出してトリプシン処理を行ない、細胞浮遊液を作り、コロニー形成法により生存率を求めた。対照には、生理食塩水を投与した。結果を表2に示す。

表 2

検 体	低酸素性細胞生存率 (%)
非照射生理食塩水投与	36.21
照射生理食塩水投与	0.81
SR-RSラセミ体	0.08
SS体	0.07
RR体	0.07
SR体, RS体のうち旋光度 (+) のもの	0.08
SR体, RS体のうち旋光度 (-) のもの	0.08

表 2 に示す結果より明らかなように、本発明の光学活性化合物はラセミ体と同程度の低酸素性細胞放射線増感効果を示した。従って、本発明化合物は癌放射線治療に有益であることがわかる。

#### 試験例 3 (溶解性試験)

SS体, RR体, SR体, RS体, SR-RSラセミ体について水及び生理食塩水に対する溶解度を調べた。結果を表 3 に示す。

表 3

	SS体	RR体	RS体, SR体のうち旋光度 (+) のもの	RS体, SR体のうち旋光度 (-) のもの	SR-RSラセミ体
水に対する溶解性 (g/ml)	0.85	0.74	実施せず	実施せず	0.04
生理食塩水に対する溶解性 (g/ml)	0.82	0.87	0.07	0.06	0.04

表 3 に示す結果より明らかなように、SS体, RR体, SR体及びRS体はいずれもSR-RSラセミ体に比し著しく溶解度が増していることがわかる。このことは、一回の投与量が多く、しかも想定される最も好ましい剤型が注射剤である低酸素性細胞放射線増感剤にとって水性担体量を著しく減少させることができるという意味で非常に有益である。

#### 試験例 4 (オクタノールーリン酸塩緩衝液分配係数の決定)

神経組織への配向の度合いの1つの指標であるオクタノールリン酸塩緩衝液平衡系における分配係数を求めた。すなわち、各サンプルのオクタノールに対する溶解度の1.4倍量と0.7倍量を正確に量りとり、これらに日本薬局方に定める0.2モルリン酸塩緩衝液(pH7.4)10mlとオクタノール10mlとをそれぞれに加え、遮光下20℃で24時間振とうし、オクタノール相とリン酸塩相を分液し、それぞれの相の吸光度を測定し、その比より、オクタノールに対する溶解度の1.4倍量における分配係数と0.7倍量における分配係数を求めた。これらの分配係数を平均してその試料の分配係数とした。結果を表4に示す。

表4

	SS体	RR体	SR体、 RS体の うち旋光 度(+)	SR体、 RS体の うち旋光 度(-)	SR- RSラ セミ体	ミソニダゾー ル
1.4倍量	0.026	0.024	0.053	0.048	0.037	0.378
0.7倍量	0.031	0.026	0.059	0.058	0.057	0.401
分配係数	0.028	0.025	0.056	0.053	0.047	0.390

表4に示す結果より明らかなように、光学活性体のうちSS体及びRR体はオクタノール相へ配向しにくく、従って神経毒の発現もしにくいことがわかる。

#### 試験例5 (急性毒性試験)

生後5週のICR系雄性マウスを用い、生理食塩液又は10%DMSOを含む生理食塩液に溶解した化合物を静脈内又は腹腔内投与し、投与後14日間にわたり観察し、50%致死率(LD<sub>50/14</sub>)を求めた。結果を表5に示す。

表5

	LD <sub>50/14</sub> 値 (mg/kg)
本発明化合物(1)	6,000
本発明化合物(2)	6,000
本発明化合物(3)	5,900
本発明化合物(4)	5,900

## 試験例 6 (急性毒性試験)

5週齢雄性ICRマウス(25g-30g)を各群5匹用いて、急性毒性を調べた。検体は生理食塩水に溶かし、尾静脈より投与した。生死の判定は投与後14日に行なった。結果は死亡例数/実験動物数で表わし、表6に示す。

表 6

添加量	SS体	RR体	SR体	RS体	SR-RSラセミ体
3000mg/kg	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
6000mg/kg	1/5	3/5	3/5	3/5	3/5
9000mg/kg	5/5	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず

表6に示す結果より明らかなように、光学活性体のうちSS体は他よりもさらに優れた安全性を有していることがわかる。

## 試験例 7 (急性毒性試験)

SR-RSラセミ体とSS体についてビーグル犬に対する500mg静脈注射による毒性の発現について調べた。結果を表7に示す。

表 7

	毒性の発現
SR-RSラセミ体	投与後60分, 80分, 90分に嘔吐
SS体	投与後24時間まで変化なし

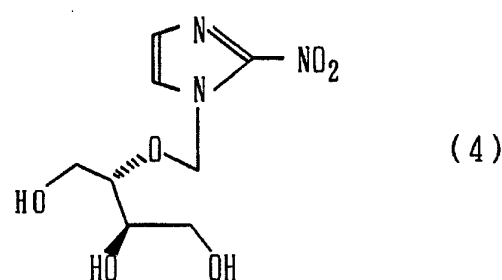
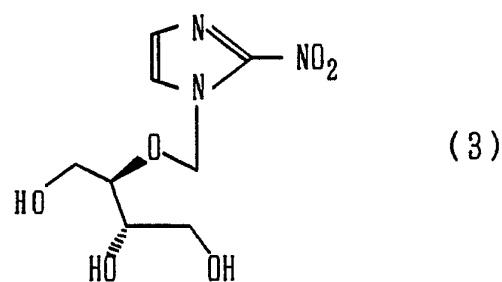
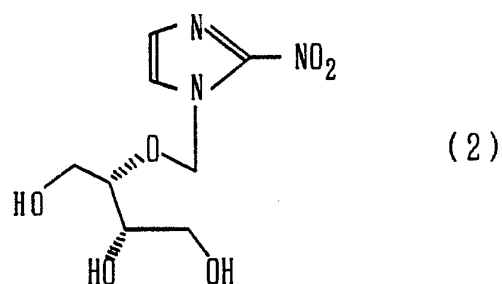
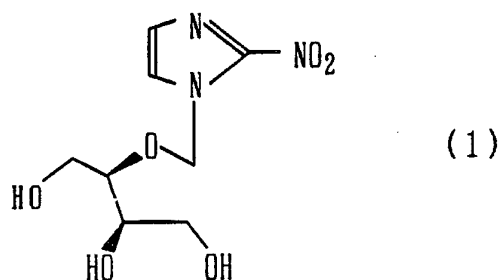
表7に示す結果より明らかなように、SS体は、ラセミ体に比し、神経毒性の発現が著しく抑制されていることがわかる。

産業上の利用可能性

本発明によれば、安価な酒石酸ジエステルを原料として高収率で高純度の光学活性2-ニトロイミダゾール誘導体を製造することができる。ここに、得られる2-ニトロイミダゾールは優れた放射線増感作用を有し、かつ安全性が高いことから、各種腫瘍を放射線治療する際に併用薬として好適に使用される。

## 請求の範囲

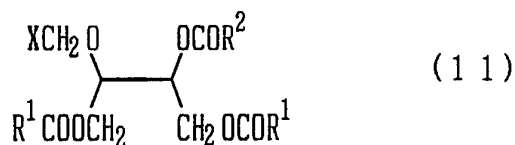
## 1. 次の式 (1) ~ (4)



のいずれかで表わされる光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体。

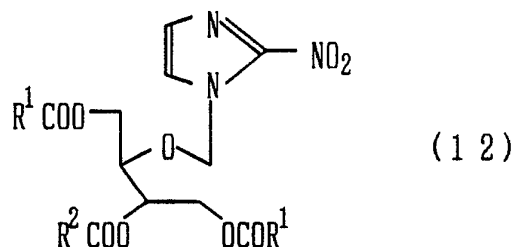
2. 請求の範囲第 1 項記載の光学活性 2-ニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする放射線増感剤。

3. 次の一般式 (11)



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって脂肪族基又は芳香族基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す]

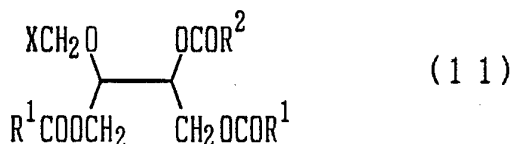
で表わされる 2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体に 2-ニトロイミダゾールを反応させることを特徴とする一般式 (12)



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記と同じ意味を示す]

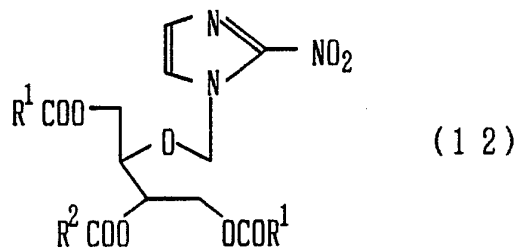
で表わされる 2-ニトロイミダゾール誘導体の製造法。

#### 4. 次の一般式 (11)



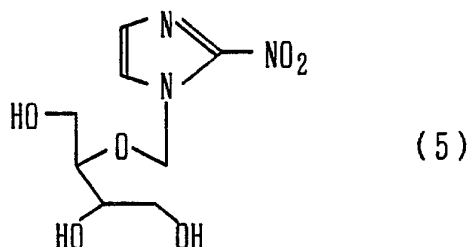
[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって脂肪族基又は芳香族基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す]

で表わされる 2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体に 2-ニトロイミダゾールを反応させ、次いで得られる一般式 (12)



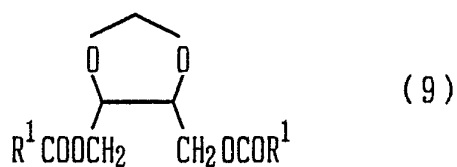
〔式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は前記と同じ意味を示す〕

で表わされる化合物を脱アシル化することを特徴とする一般式 (5)



で表わされる 2-ニトロイミダゾール誘導体の製造法。

5. 次の一般式 (9)



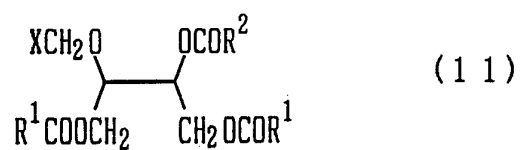
〔式中、R<sup>1</sup> は脂肪族基又は芳香族基を示す〕

で表わされる 1, 3-ジオキソラン誘導体に一般式 (10)



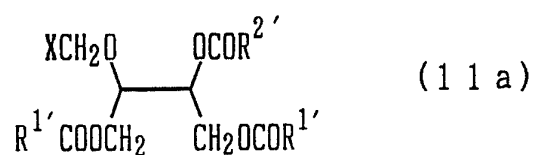
〔式中、R<sup>2</sup> は脂肪族基又は芳香族基を示し、Xはハロゲン原子を示す〕

で表わされるアシルハライドを反応させることを特徴とする一般式 (11)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びXは前記と同じ意味を示す]  
 で表わされる2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体の製造法。

6. 次の一般式(11a)



[式中、R<sup>1'</sup>及びR<sup>2'</sup>はそれぞれ脂肪族基を示し、Xはハロゲン原子を示す]  
 で表わされる2-ハロメトキシ-1, 3, 4-トリアシロキシブタン誘導体。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01519

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D233/91, C07C69/63, C07C69/76

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<sup>5</sup> C07D233/91, C07C69/63, C07C69/76

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)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, A, 3-223258 (Pola Chemical Industries Inc.) October 2, 1991 (02. 10. 91), Claim & EP, A, 513351	1, 2 3, 4
X Y	Chemical Abstracts, Vol. 114, No. 9 (1991) Abstract No. 82391n	5, 6 3, 4
Y	Chemical Abstracts, Vol. 107, No. 25 (1987) Abstract No. 237190c	3, 4

 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 5, 1994 (05. 01. 94)

Date of mailing of the international search report

January 25, 1994 (25. 01. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D233/91, C07C69/63, C07C69/76		
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 <sup>5</sup> C07D233/91, C07C69/63, C07C69/76		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
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 請求の範囲の番号
X Y	JP, A, 3-223258 (ポーラ化成工業株式会社), 2. 10月, 1991 (02. 10. 91), クレーム & EP, A, 513351	1, 2 3, 4
X Y	Chemical Abstracts, 第114巻, 第9号 (1991) 要約番号 82391n	5, 6 3, 4
Y	Chemical Abstracts, 第107巻, 第25号 (1987) 要約番号 237190c	3, 4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 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」 先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日	
05. 01. 93	25. 01. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 佐伯とも子 印	4 C 9 3 6 0
	電話番号 03-3581-1101 内線	3452