(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4月26日(26.04.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/074568 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 209/16 (2006.01) *C07C 211/21* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2017/037923

(22) 国際出願日： 2017年10月20日(20.10.2017)

(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 2016-206193 2016年10月20日(20.10.2016) JP

(71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社 (**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 愛宕 孝之 (**ATAGO, Takayuki**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 稲葉 良幸，外 (**INABA, Yoshiyuki** et al.); 〒1066123 東京都港区六本木６－１０－１ 六本木ヒルズ森タワー２３階 ＴＭＩ総合法律事務所 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, JP, 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, 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).

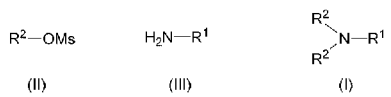
添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2018/074568 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING ALIPHATIC TERTIARY AMINE COMPOUND

(54) 発明の名称： 脂肪族３級アミン化合物の製造方法



(57) **Abstract:** The present invention provides an efficient production method for the industrial mass synthesis of an aliphatic tertiary amine compound represented by formula (I) or a salt thereof, the method being characterized in that a compound represented by formula (II) is reacted with a compound represented by formula (III) or a salt thereof in a solvent.

(57) 要約：本発明は、式(II)で表される化合物を、溶媒中、式(III)で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、式(I)：で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法を提供する。

明　細　書

発明の名称 ： 脂肪族３級アミン化合物の製造方法

技術分野

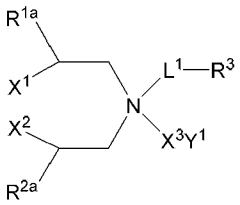
[0001] 本発明は、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の製造方法等に関する。

背景技術

[0002] 1級アミン化合物から脂肪族3級アミン化合物への変換反応は、反応に金属触媒を用いたり(例えば特開平4-230246等)、マイクロウェーブ反応装置を使用したり(例えば特許文献1等)と、過酷な反応条件を要する。比較的温和な反応条件では、反応が2級アミン化合物の生成で止まってしまい、目的の3級アミンの収率は低い(例えばBioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007), p.7789-7794等)。1級アミン化合物から段階的に脂肪族3級アミン化合物へと変換する手法が知られている(例えば、WO92/02486等)。

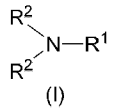
下記式

[0003] [化1]



[0004] (式中、R^{1a}及びR^{2a}は、同一または異なって炭素数10～24の直鎖状もしくは分岐状のアルケニル等を表し、X^1及びX^2は水素原子等を表し、X^3は存在しない場合があり、その場合、Y^1は存在せず、L^1は単結合であり、R^3は炭素数1～6のアルキル等を表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩等は、核酸を細胞内等に導入することを容易にする脂質ナノ粒子を構成するためのカチオン性脂質として知られており、例えば式(I)

[0005] [化2]

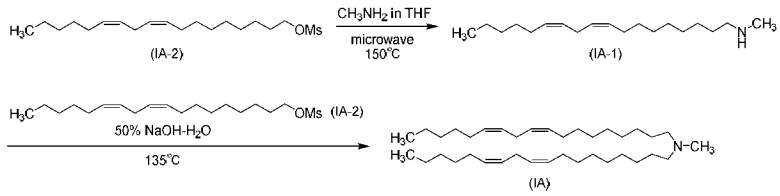


(I)

[0006] (式中、R^1はC_{1-6}アルキルを表し、R^2はC_{12-24}アルキル又はC_{12-24}アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物等が例示されている(特許文献1、2)。

[0007] 例えば式(IA)で表される脂肪族3級アミン化合物の製造方法としては、例えば下記の製造方法が知られている(特許文献1の参考例1参照)が、マイクロウェーブ反応装置を使用し、段階的な反応であり、トータル収率は67.2%である。

[0008] [化3]



[0009] (式中、Msはメシルを表し、THFはテトラヒドロフランを表す)

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第2013/089151号

特許文献2：国際公開第2013/089152号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の目的は、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等を提供することにある。

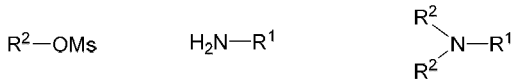
[0012] 例えば特許文献1等に記載されている方法では、段階的な反応工程であり、マイクロウェーブ反応装置を要する等の制約もあるため、工業的な大量合成を志向した製造方法には不向きであり、その改善が求められる。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明は、以下の(1)～(7)に関する。

[0014] (1) 式(II)で表される化合物を、溶媒中、式(III)で表される化合物又はその塩と反応させる、式(I)：

[0015] [化4]



(II) (III) (I)

[0016] (式中、R^1はC_{1-6}アルキルを表し、R^2はC_{12-24}アルキル又はC_{12-24}アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩の製造方法。

[0017] (2) R^1がメチルである(1)に記載の製造方法。

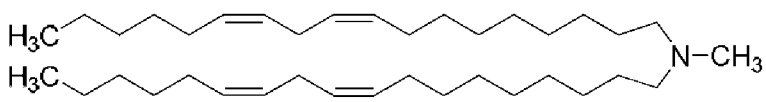
[0018] (3) R^2がC_{12-24}アルケニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

[0019] (4) R^2がオクタデカジエニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

[0020] (5) R^2が(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

[0021] (6) 式(I)で表される脂肪族3級アミン化合物が、式(IA):

[0022] [化5]



(IA)

[0023] で表される脂肪族3級アミン化合物である(1)～(5)のいずれかに記載の製造方法。

[0024] (7) 溶媒が水である(1)～(6)のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0025] 本発明により、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等が提供される。

発明を実施するための形態

[0026] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

[0027] 式(I)、(II)及び(III)の各基の定義において、

[0028] C_{1-6}アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数1～6のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イ

ソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられ；

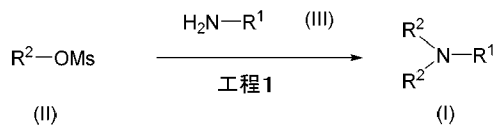
[0029] C_{12-24}アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数12～24のアルキルがあげられ、具体的にはドデシル、トリデシル、テトラデシル、2,6,10-トリメチルウンデシル、ペンタデシル、3,7,11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-イル、ノナデシル、2,6,10,14-テトラメチルペンタデシル、イコシル、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル等があげられ；

[0030] C_{12-24}アルケニルとしては、例えば1～3つの二重結合を含む直鎖又は分岐状の炭素数12～24のアルケニルがあげられ、具体的には(Z)-トリデカ-8-エニル、(Z)-テトラデカ-9-エニル、(Z)-ペンタデカ-8-エニル、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル、(Z)-ヘプタデカ-5-エニル、(Z)-オクタデカ-6-エニル、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル、(Z)-オクタデカ-9-エニル、(E)-ヘプタデカ-8-エニル、(E)-オクタデカ-9-エニル、(Z)-ヘプタデカ-10-エニル、(Z)-オクタデカ-11-エニル、(8Z,11Z)-ヘプタデカ-8,11-ジエニル、(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル、(8Z,11Z,14Z)-オクタデカ-8,11,14-トリエニル、(9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-9,12,15-トリエニル、(Z)-ノナデカ-10-エニル、(Z)-イコサ-11-エニル、(10Z,13Z)-ノナデカ-10,13-ジエニル、(11Z,14Z)-イコサ-11,14-ジエニル、2,6,10-トリメチルウンデカ-1,5,9-トリエニル、3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル、2,6,10,14-テトラメチルペンタデカ-1-エニル、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エニル等があげられる。

[0031] 次に化合物(I)の製造方法について具体的に説明する。

製造方法1

[0032] [化6]



[0033] (式中、R^1及びR^2はそれぞれ前記と同義である)

工程1

[0034] 化合物(I)は、適当な溶媒中、化合物(II)及び化合物(III)を反応させることにより得られる。

[0035] 化合物(III)の使用量は特に限定されないが、化合物(II)に対し、例えば4.0～5.0当量である。

[0036] 溶媒としては特に限定されないが、例えば水、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等があげられ、これらを単独で、又は混合して用いられる。好ましい溶媒は水である。溶媒として水を用いた場合、2層系での反応となり、副生するメシル酸塩が水層に除けるため、反応が効率よく進行すると考えられる。また、溶媒として水を用いた場合、副生成物である2級アミンや4級アミンの生成比を抑制し、目的の3級アミンを効率よく取得することができる。

[0037] 反応は、好ましくは80℃と100℃の間の温度で、より好ましくは85℃と95℃の間の温度で、通常5分間～72時間、好ましくは2時間～4時間行われる。

[0038] 化合物(II)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、Angewandte Chemie, International Edition, 51(34), 2012, p.8529-8533等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。

[0039] 化合物(III)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 51(52), 2015, p.10419-10422等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。

[0040] 上記工程の生成物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。特に、上記反応では、目的の3級アミンの他に、2級アミン及び4級アンモニウム塩等も副生することが確認されているが、反応終了後の混合物にシリカゲルを加え、酢酸エチル等の溶媒中で撹拌することにより、副生した2級アミン及び4級アンモニウム塩等の大部分を効率よく除去することができる。

[0041] また、上記工程で用いられる原料化合物、得られる生成物は、塩や溶媒和

物の形態であってもよい。

[0042] 上記工程で得られる生成物の塩を取得したいとき、上記工程で得られる生成物が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、上記工程で得られる生成物を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0043] 上記工程で用いられる原料化合物、得られる生成物の塩は、例えば酸付加塩等を包含する。該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩等があげられる。

[0044] 本発明の製造方法により、化合物(I)を公知の方法(例えば特許文献1)より短工程で簡便に得ることができる。また、医薬品の原料の合成方法は不純物の混入量を低減させることが重要であり、該製造方法は化合物(I)を一定の品質で効率的に再現性よく製造することができ、工業的製造方法として好適である。さらに、該製造方法は、2級アミン化合物で反応が止まることなく、1ステップで1級アミン化合物から脂肪族3級アミン化合物へ変換することができ、なおかつ、マイクロウェーブ反応装置を使用した過酷な条件を要することもないため、工業的な大量合成を志向した場合、優れた製造方法と言える。

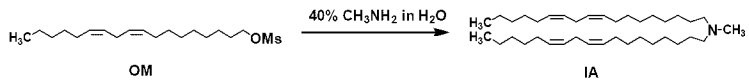
[0045] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

[0046] なお、実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^{1}H NMR)は、300 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いる。

実施例 1

[0047]

[化7]



OM IA

[0048] (9Z,12Z)-N-メチル-N-[(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル]オクタデカ-9,12-ジエン-1-アミン(化合物(IA))の製造

[0049] 窒素雰囲気下、9Z,12Z-オクタデカジエノール メタンスルホネート(化合物OM)(350 g, 1.01 mol)を、90℃に加熱し、40%メチルアミン水溶液(399 mL, 4.6 mol)を滴下し、90℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル(1.75 L)、水(875 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(525 mL)を添加し10分間撹拌し、10分間静置した。水層と有機層を分離し、有機層にシリカゲル(1.05 kg)及び酢酸エチル(1.05 L)を加え、室温で30分間撹拌した。混合物を濾過し、シリカゲルを酢酸エチル(7.70 L)で洗浄した後、得られた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、NHシリカゲルを用いて、シリカゲルクロマトグラフィー精製(n-ヘプタン：酢酸エチル=100：1)し、化合物(IA) (202 g, 収率75%)を得た。

[0050] ESI-MS m/z: 529 $(M+H)^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.18-1.56 (m, 36H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 8H), 2.19 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 5.28-5.44 (m, 8H).

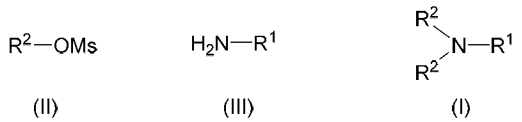
産業上の利用可能性

[0051] 本発明により、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式(II)で表される化合物を、溶媒中、式(III)で表される化合物又はその塩と反応させる、式(I):

[化1]



(II) (III) (I)

(式中、R^1はC_{1-6}アルキルを表し、R^2はC_{12-24}アルキル又はC_{12-24}アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩の製造方法。

[請求項2] R^1がメチルである請求項1に記載の製造方法。

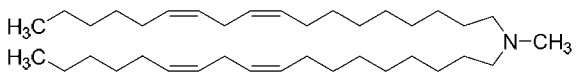
[請求項3] R^2がC_{12-24}アルケニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項4] R^2がオクタデカジエニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項5] R^2が(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項6] 式(I)で表される脂肪族3級アミンが、式(IA):

[化2]



(IA)

で表される脂肪族3級アミン化合物である請求項1～5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項7] 溶媒が水である請求項1～6のいずれか1項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/037923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. C07C209/16(2006.01)i, C07C211/21(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. C07C209/00, C07C211/00

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 1971-2017
Registered utility model specifications of Japan 1996-2017
Published registered utility model applications of Japan 1994-2017

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.
X	WO 2015/186770 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) 10 December 2015, pp. 19-20, paragraphs [0044]-[0046], page 26, table 2, pp. 47-48, embodiment 1, & US 2017/0101639 A1, pp. 6-7, paragraphs [0102]-[0109], pp. 9-10, table 2, p. 17, embodiment & EP 3153172 A1 & CN 106456661A & KR 10-2017-0012366 A	1-7
A	WO 2013/089151 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) 20 June 2013 & US 2014/0039032 A1 & EP 2792367 A1	1-7

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
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/JP2017/037923

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/089152 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) 20 June 2013, & US 2014/0045913 A1 & EP 2792368 A1 & KR 10-2014-0111272 A & CN 104159615A	1-7
A	WO 2016/153012 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) 29 September 2016, (Family: none)	1-7
A	MCNULTY, James et al., Scope and mechanistic insights into the use of tetradecyl(trihexyl)phosphonium bistriflimide: a remarkably selective ionic liquid solvent for substitution reactions, Chemistry - A European Journal, 2006, 12(36), pp. 9314-9322	1-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０３７９２３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C209/16(2006.01)i, C07C211/21(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.　C07C209/00, C07C211/00

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	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７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
X	WO 2015/186770 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2015.12.10, 第１９－２０頁の[0044]-[0046]、第２６頁の表２、第４７-４８頁の参考例１ & US 2017/0101639 A1,第６-７頁の[0102]-[0109]、第９－１０頁の表２、第１７頁の参考例１ & EP 3153172 A1 & CN 106456661 A & KR 10-2017-0012366 A	1-7
A	WO 2013/089151 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2013.06.20, & US 2014/0039032 A1 & EP 2792367 A1	1-7

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　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」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	国際調査報告の発送日
２２．１２．２０１７	１６．０１．２０１８

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｈ　８３１８
前田　憲彦
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

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	WO 2013/089152 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2013.06.20, & US 2014/0045913 A1 & EP 2792368 A1 & KR 10-2014-0111272 A & CN 104159615 A	1-7
A	WO 2016/153012 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2016.09.29, (ファミリーなし)	1-7
A	MCNULTY, James et al., Scope and mechanistic insights into the use of tetradecyl(trihexyl)phosphonium bistriflimide: a remarkably selective ionic liquid solvent for substitution reactions, Chemistry - A European Journal, 2006, 12(36), p.9314-9322	1-7