

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 21 年 8 月 27 日 (2009.8.27)

【公開番号】特開 2009-62381 (P2009-62381A)

【公開日】平成 21 年 3 月 26 日 (2009.3.26)

【年通号数】公開・登録公報 2009-012

【出願番号】特願 2008-263962 (P2008-263962)

【国際特許分類】

C 0 7 D 309/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 309/10 C S P

A 6 1 K 31/351

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/04

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 7 月 14 日 (2009.7.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

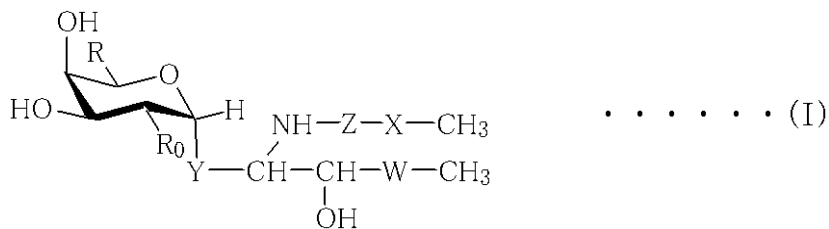
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の一般式 (I) :

【化 1】



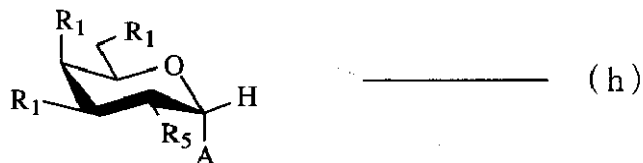
[式中、Wは炭素数 9～17 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。Xは炭素数 11～25 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。Yは $-S(O)_0 \sim 2 CH_2-$ を表す。Zは $-CO-$ 又は $-SO_2-$ を表す。Rは $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2OCH_2CO_2H$ 又は $-CH_2OSO_3H$ 基を、 R_0 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NHAc$ 基を表す。]

によって示される化合物又は薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

次式の一般式 (h) :

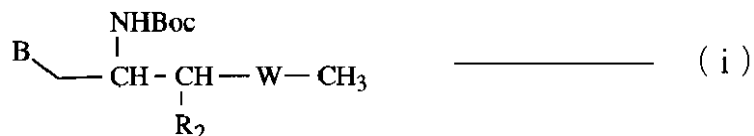
【化 2】



(式中、 R_1 は $-O-R_4$ 、 $-O-Si(R_4)_3$ 又は $-O-CO-R_4$ を、 R_5 は $-O-R_4$ 、 $-O-Si(R_4)_3$ 、 $-O-CO-R_4$ 、 $-NAc_2$ 又は $-NHAc$ を表す。但し、 R_4 は低級アルキル基又はフェニル誘導体である。A は $-SH$ 基を表す。)

で示される化合物と次式の一般式 (i) :

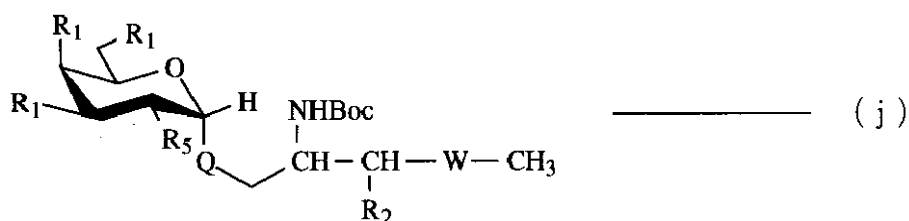
【化 3】



(式中、 R_2 は $-O-R_4$ 、 $-O-Si(R_4)_3$ 又は $-O-CO-R_4$ (但し、 R_4 は前記と同じ) を表す。 W は炭素数 9~17 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 B はメタンスルホニルオキシ基、ハロゲン等の脱離基、 Boc は t -ブチルオキシカルボニル基を表す。)

で示される化合物を塩基存在下グリコシデーション反応させ、次式の一般式 (j) :

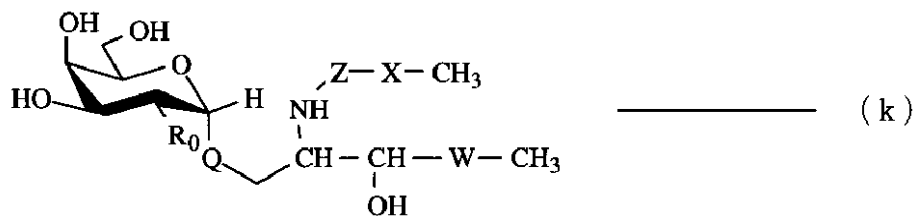
【化 4】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 W は前記と同じであり、 Q は $-S-$ を表す。)

で示される化合物となし、次いで脱 Boc 化した後、アミド化又はスルホニル化を行い、さらに脱保護基を行うことを特徴とする次式の一般式 (k) :

【化 5】



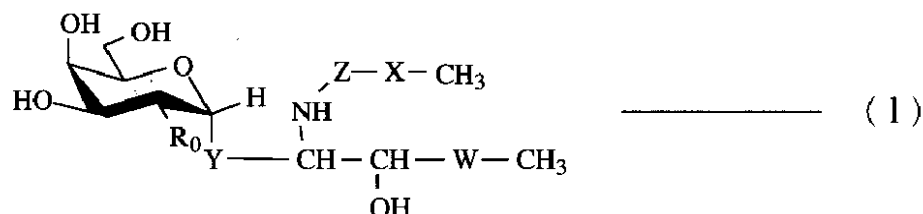
(式中、 X は炭素数 11~25 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 R_0 、 Z 、 W 、 Q は前記と同じである。)

で示される化合物の製造方法。

【請求項 3】

次式の一般式 (1) :

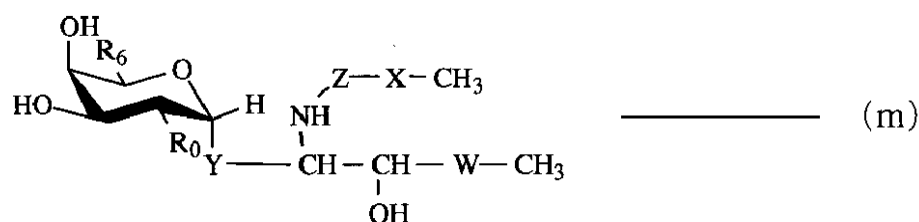
【化 6】



(式中、 R_0 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NHAc$ 基を表す。 W は炭素数 9 ～ 17 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 X は炭素数 11 ～ 25 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 Y は $-S(O)_0 \sim 2 CH_2-$ を表す。 Z は $-CO-$ 又は $-SO_2-$ を表す。)

で示される化合物に 2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル酸化 (TEMPO 酸化)、スルホン化又はカルボキシメチル化を行うことを特徴とする一般式 (m) :

【化 7】



(式中、 R_0 、 X 、 Y 、 Z 、 W は前記と同じである。 R_6 は $-CO_2H$ 、 $-CH_2OCH_2CO_2H$ 又は $-CH_2OSO_3H$ 基を表す。)

で示される化合物の製造方法。

【請求項 4】

一般式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項 5】

一般式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する免疫賦活剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

α -2, 3, 4, 6-テトラベンジルガラクトピラノシルメタノール (B-2) 5.2 g 4 A モレキュラーシーブス 10 g のベンゼン溶液 120 mL にトリフェニルホスフィン 3.7 g、イミダゾール 1.9 g、ヨウ素 3.6 g を加え、室温にて 1 時間攪拌する。反応液にエーテル 150 mL を加えろ過、ろ液を減圧濃縮、残渣を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 = 10 : 1) にて精製し、 α -(2, 3, 4, 6-テトラベンジルガラクトピラノシル)メチルヨウダイド 2.7 g を得る。これとトリフェニルホスフィン 1.57 g のアセトニトリル溶液 20 mL を 18 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、(化合物 B-4) 2.7 g を得る。

Mass (ESI) m/z : 944 $[M+H_2O]$.

IR (neat, cm^{-1}) : 3004, 2914, 1584, 1452, 1357, 1215, 1026, 915.

^1H -NMR ($CDCl_3$) : 3.30 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J=8.2, 2.8$ Hz), 3.97 ~ 4.83 (15H

、m)、7.17~7.86(35H、m)。

参考例 1 3

化合物 2 6 の製造例

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

α -(2, 3, 4, 6-テトラベンジルガラクトピラノシル)メチルホスホニウムヨード(D-4)520mgのテトラヒドロフラン:ヘキサメチルホスホリクトリアミド(2:1)溶液30mLに、4Aモレキュラーシーブス500mgを加え、-40℃で攪拌下、n-BuLiヘキサン溶液0.35mLを滴下し、30分間攪拌する。これに(2S, 3S, 4R)-2-ヘキサコサノイルアミノ-3, 4-ジベンジルオキシオクタデカナール(化合物21)490mgのテトラヒドロフラン溶液4.0mLを滴下し、-10℃まで昇温する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ、酢酸エチル30mL×2回抽出する。水洗い、脱水乾燥後、減圧濃縮し、残渣を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=5:1)にて精製し、(化合物26)110mgを得る。

Mass (ESI) m/z : 1397 [M⁺+1].

¹H-NMR (CDCl₃): 0.89(6H、t、J=7.2Hz)、1.10~1.82(76H、m)、1.58~1.65(2H、m)、3.40(1H、dd、J=4.8、8.2Hz)、3.52~3.64(2H、m)、3.88(1H、dd、J=4.6、10.2Hz)、3.80~5.10(14H、m)、6.09(1H、d、J=8.8Hz)、6.63(2H、m)、7.11~7.36(30H、m)。

参考例 1 4

(3'S, 4'S, 5'R)-3'-N-ヘキサコサノイルアミノ-4', 5', -ヒドロキシナデカン- α -C-D-ガラクトジラノシド(化合物1)の製造例

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

(化合物26)110mgのエタノール溶液10mLに、20%水酸化パラジウム20mg、4-メチルシクロヘキセン1.0mLを加え、水素気流下6時間加熱還流を行う。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、(化合物1)2.1mgを得る。

Mass (ESI) m/z : 855 [M⁺-H].

参考例 1 5

化合物 5 の製造例

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

50mLのナス型フラスコに液体アンモニアを取り、(-78℃冷却)そこへ(化合物27)(100mg/Ether2mL)5mL入れる。次にNaを加え、青色になるまで加え、そのまま1時間-78℃で攪拌する。塩化アンモニウムの粉末を加え、室温で放置する。THF30mLを加えろ過し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=10:1)で精製し、(化合物5)を35mg(収率54.3

%) 得る。融点 = 44 – 46 °C

IR (neat, cm^{-1}) : 3400, 2930, 2860, 1638, 1100.

参考例 16

化合物 7 の製造例

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

50 mL のナス型フラスコに (化合物 5) 25 mg、THF 2 mL、5%パラジウム-炭素 1 mg で水素気流下、室温で 40 分攪拌する。反応液をろ過し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1) で精製して (化合物 7) 10 mg (収率 40%) を白色結晶として得る。融点 = 142 – 144 °C

Mass (ESI) m/z : 855 [$\text{M}^+ - 2$].

IR (neat, cm^{-1}) : 3352, 2902, 1593, 1467, 1206.

実施例 1

化合物 28 の製造例

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

2, 3, 4, 6-テトラ-0-アセチル-1-チオ- α -D-ガラクトピラノース (C-7) 70 mg を DMF 5 mL に溶解し、室温で炭酸セシウム 63 mg とメタンスルホン体 (化合物 25) 108 mg を加えて 80 °C にて 3 時間攪拌する。酢酸エチル 50 mL で希釈し、水で洗浄 (2 回) して、芒硝で脱水する。ろ過し、濃縮して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 = 10 : 1) で精製し、(化合物 28) 28 mg を無色油状物として得る。

Mass (ESI) m/z : 944 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

IR (neat, cm^{-1}) : 3370, 2914, 1746, 1497, 1368, 1224, 1164, 1053, 750.

¹H-NMR (CDCl_3) : 0.88 (3H, t), 1.26 ~ 1.64 (35H, m, CH_2), 1.99 ~ 2.09 (12H, m), 2.88 ~ 3.12 (2H, m), 3.56 ~ 5.67 (15H, m), 7.26 ~ 7.36 (10H, m).

実施例 2

化合物 29 の製造例

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

(化合物 28) 28 mg を THF 2 mL に溶解し、10%塩酸水溶液 1 mL を加えた後、5%パラジウム-炭素 20 mg を加えて水素気流下、室温で 6 時間攪拌する。触媒をセライトろ過にてろ別した後、THF で洗浄し、ろ液を芒硝で脱水する。ろ過し、濃縮して (化合物 29) 16 mg を淡黄色油状物として得た。

得られた化合物をそのまま次の反応に用いた。

実施例 3

化合物 8 の製造例

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

(化合物29) 16 mgをTHF 2 mLに溶解し室温で10%水酸化カリウム水溶液 1 mLを加えて1時間攪拌する。反応液を0℃に冷却した後、酸クロリド(化合物30) 0.4 mLを加えて15分攪拌する。THF 10 mLで希釈し、芒硝で脱水した後、ろ過し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝5：1)で精製し、(化合物8) 7 mgを無色結晶で得た。

Mass (ESI) m/z : 875[M+H]⁺.

参考例 17

化合物9の製造例

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

(化合物1) 14 mgのピリジン溶液0.5 mLに三酸化イオウピリジン錯体7.6 mgを加え、室温で16時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラム(水：メタノール＝98：2)にて精製し、(化合物9)を8 mg得る。

Mass (ESI) m/z : 925[M+H]

参考例 18

化合物10の製造例

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

(化合物1) 1.6 mgのテトラヒドロフラン溶液1.0 mLに氷冷攪拌下水素化ナトリウム1 mgを加え、室温にて30分間攪拌する。これにプロモ酢酸1 mgを加え、60℃まで加温し、4時間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニア水200 mLを加え、反応液を減圧濃縮する。残渣をショートカラムにて精製し、(化合物10)を0.8 mgを得る。

Mass (ESI) m/z : 914[M+H].

参考例 19

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

(化合物1) 4.5 mgのアセトニトリル溶液1 mLに氷冷攪拌下、2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO), 次亜塩素酸ナトリウム、臭化カリウムを加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、ショートカラムにて精製し、化合物11を2.8 mg得た。

Mass (ESI) m/z : 869[M+H]⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.90(6H, m), 1.19~1.42(76H, m), 1.58(4H, m), 1.70(2H, m), 3.48~4.33(8H,

m)

参考例 2 0

(化合物 2) は参考例 1 5に従い、合成することができる。

参考例 2 1

(化合物 3) は参考例 5、6、7、及び参考例 1 3、1 4に従い、合成することができる。

参考例 2 2 ~ 2 3

(化合物 4) 及び (化合物 6) は、参考例 1 3、1 4、1 5に従い合成することができる。