

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年6月15日 (15.06.2006)

PCT

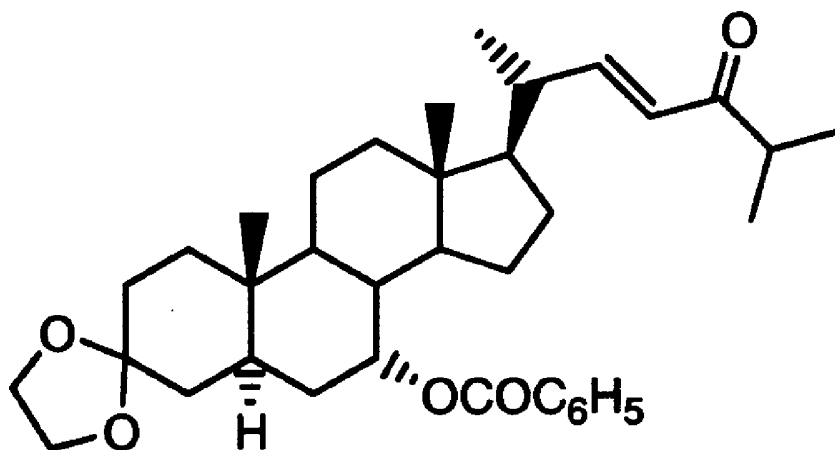
(10) 国際公開番号  
WO 2006/062129 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07J 21/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022457
- (22) 国際出願日: 2005年12月7日 (07.12.2005)
- (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2004-354787 2004年12月8日 (08.12.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7108622 岡山県倉敷市酒津1621番地 Okayama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小役丸 健一 (KOYAKUMARU, Kenichi) [JP/JP]; 〒7050025 岡山県備前市鶴海4342 株式会社クラレケミカル内
- (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING (5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3-SPIRO-2'-(1',3'-DIOXOLAN) -24-OXOCHOLEST-22-EN-7-YL BENZOATE

(54) 発明の名称: (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキソコレステ-22-エン-7-イル ベンゾアートの製造方法



(57) Abstract: A process for producing (5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3-spiro-2'-(1',3'-dioxolan)-24-oxocholest-22-en-7-yl benzoate (unsaturated ketone (I)), which is represented by the formula (I), (I) characterized by dissolving in methanol a crude reaction product which contains the unsaturated ketone (I) and has been obtained in a reaction step, the amount by mass of the methanol being 1.5-3 times the amount by mass of the unsaturated ketone (I) contained, to obtain a solution, adding the solution to water, the amount by mass of the water being 5-30 times the amount by mass of the unsaturated ketone (I) contained, to thereby obtain a suspension containing the unsaturated ketone (I) which has been solidified, separating the solid from the suspension, and drying the solid obtained. The unsaturated ketone (I) obtained is useful as an intermediate for squalamine, which has potent antibacterial activity and anticancer activity.

[続葉有]

WO 2006/062129 A1

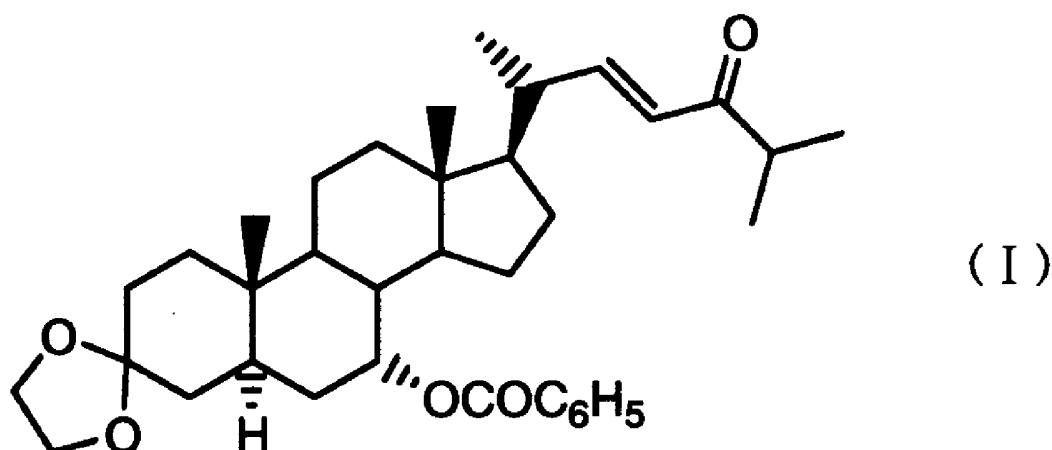


添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、式(I)



で示される(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアート(不飽和ケトン(I))を製造するにあたり、反応工程から得られる不飽和ケトン(I)を含む粗生成物を、含有される不飽和ケトン(I)に対し質量比として1.5~3の範囲のメタノールに溶解して溶液を得、かつ含有される不飽和ケトン(I)に対し質量比として5~30の範囲の水に該溶液を添加することにより不飽和ケトン(I)を固化せしめた懸濁液を得、該懸濁液より固体を分離し、得られた固体を乾燥することを特徴とする不飽和ケトン(I)の製造方法である。

本発明により得られる不飽和ケトン(I)は、強力な抗菌活性および抗ガン活性を有するスクアラミンの製造中間体として有用である。

## 明 細 書

(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートの製造方法

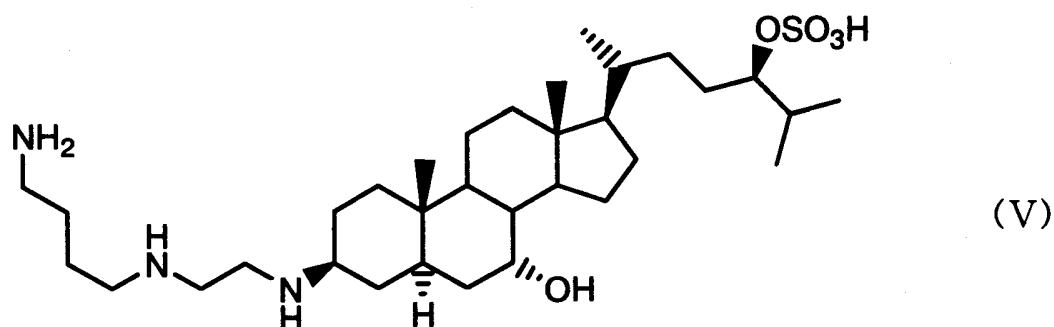
## 技術分野

[0001] 本発明は、スクアラミンの合成中間体として有用な(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートの製造方法に関する。

## 背景技術

[0002] 式(V)

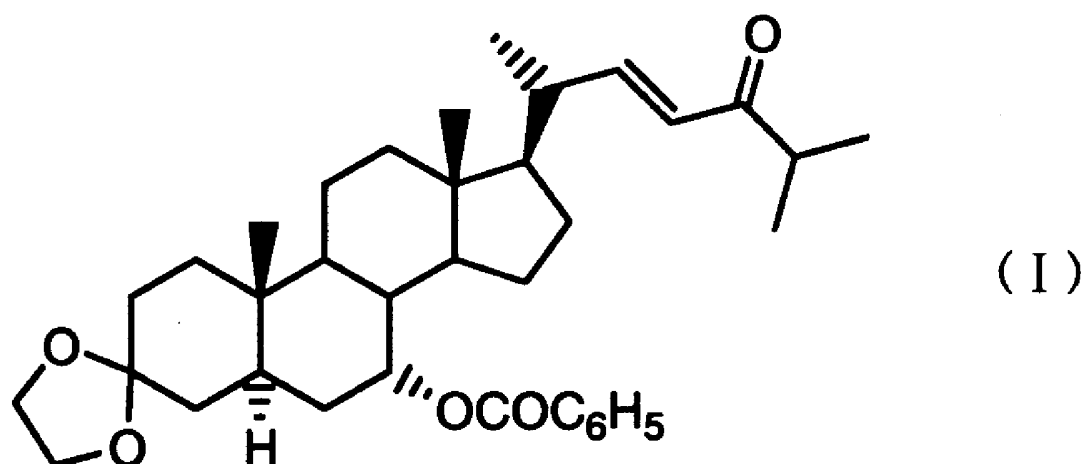
[0003] [化1]



[0004] で示されるスクアラミン(squalamine)は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌などに対する強力な抗菌活性を有するとともに、抗ガン活性を有することが報告され、新たな抗生物質として注目されている化合物である。

[0005] 従来、スクアラミンはサメの肝臓から抽出されていたが、その含有率が0.001~0.002質量%と極めて低く、抽出効率が悪いため、化学的合成方法が種々検討されてきた。特に、式(I)

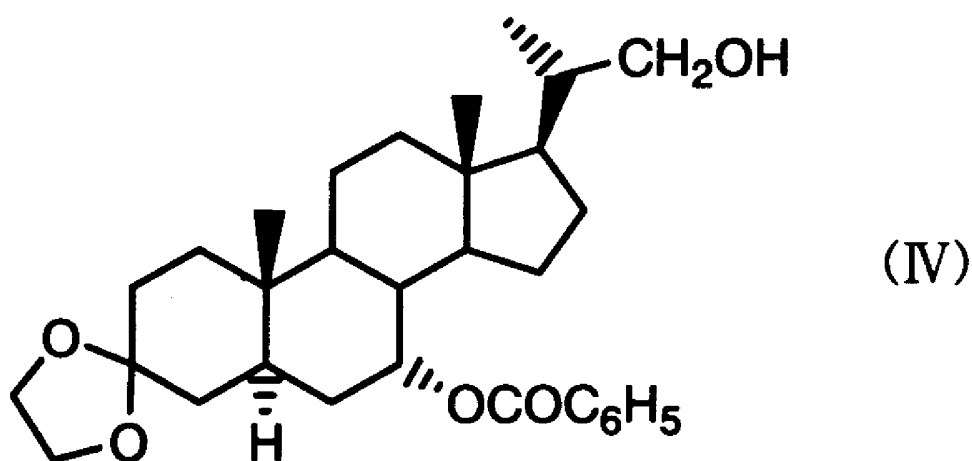
[0006] [化2]



[0007] で示される(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアート(以下、不飽和ケトン(I)と呼ぶことがある。)はスクアラミンの重要な合成中間体であることが知られている(特許文献1、非特許文献1参照)。

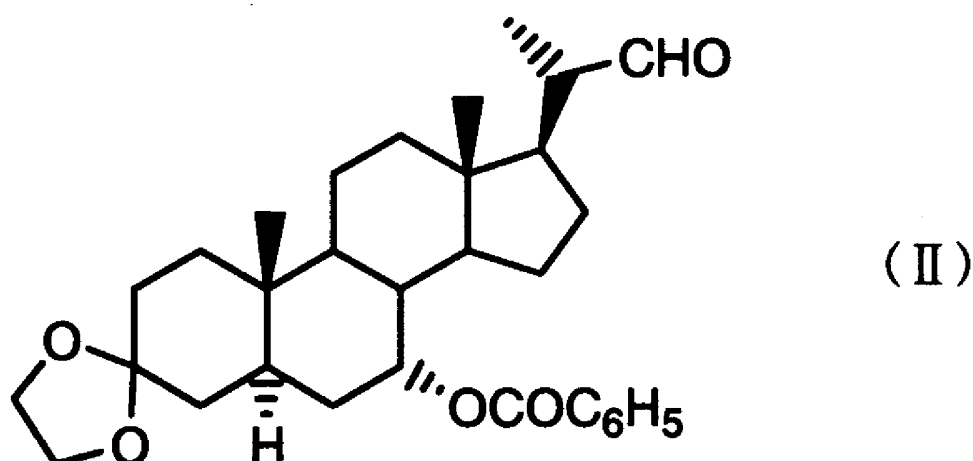
[0008] 従来、不飽和ケトン(I)を製造する方法としては、  
工程(a'): 下記式(IV)

[0009] [化3]



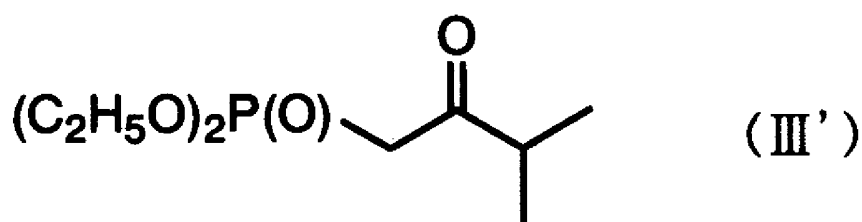
[0010] で示されるアルコール化合物(以下、アルコール(IV)と呼ぶことがある。)および2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン N-オキシルの塩化メチレン溶液に臭化カリウム水溶液を加えた後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてpH9.5に調整した水溶液を添加して、下記式(II)

[0011] [化4]



[0012] で示されるアルデヒド化合物(以下、アルデヒド(II)と呼ぶことがある。)を得る工程(以下、工程(a')と呼ぶことがある。);および  
 工程(b'):前記工程(a')で得られるアルデヒド(II)に、下記式(III')

[0013] [化5]



[0014] で示されるジエチル (3-メチル-2-オキソブチル)ホスホナート(以下、化合物(II I')と呼ぶことがある。)および水素化ナトリウムの反応物を作用させて、不飽和ケトン(I)を得る工程(以下、工程(b')と呼ぶことがある。)からなる方法が知られている(特許文献1、非特許文献1参照)。

[0015] 特許文献1:国際公開第98/24800号パンフレット

非特許文献1:ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(Journal of Organic Chemistry), 1998年、第63巻、p3786

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0016] しかしながら、不飽和ケトン(I)は、通常ゴム状の性状を有する化合物であり、工業的に有利な精製法の一つである再結晶法による精製を実施することは困難である。

上記工程(a')および工程(b')を行う方法(特許文献1、非特許文献1参照)によれば、粗生成物をピリジン4滴を含むメタノール5mlに溶解し、得られた溶液を100mlの水に振盪させながら滴下することにより固化させ、得られた固体を濾別した後、20mlの水で3回洗浄する方法により、499mgの不飽和ケトン(I)を収率90%、85~121°Cの融点を示す固体として得ている。

[0017] この方法では、得られる不飽和ケトン(I)の量に比較して、溶媒であるメタノールおよび不飽和ケトン(I)を固体として析出するために必要な貧溶媒である水を大量に使用しなければならず、しかも得られる不飽和ケトン(I)の融点の幅が広く純度も高いとは言い難いことから、工業的に実施するためには生産性、製造コストの観点から大いに改善の余地がある。

[0018] すなわち、本発明により解決しようとする課題は、大量の溶媒、および不飽和ケトン(I)を固体として析出させるために必要な貧溶媒を大量に使用することなく、生産性よく、簡便に、工業的に有利に、スクアラミンの合成中間体として使用可能な不飽和ケトン(I)を高純度かつ高い回収率で製造し得る方法を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

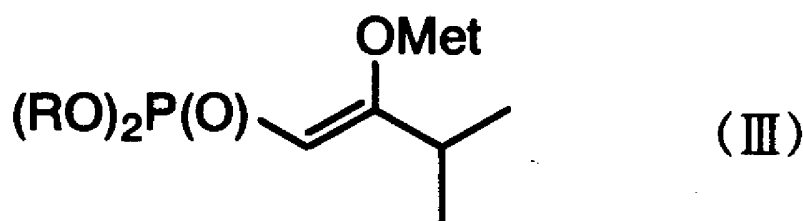
[0019] 不飽和ケトン(I)は、水に対して不溶である。本発明者らは、特許文献1及び非特許文献1で開示されている方法で不飽和ケトン(I)を固体として得る方法は、高分子化学分野において、いわゆる再沈殿操作と称する単離操作と同様であることに着想を得て、水と混和しかつ不飽和ケトン(I)を溶解する、メタノールのような水混和性溶媒に不飽和ケトン(I)を溶解させ、次いで水に添加することによって水と水混和性溶媒の混合液中で固体として析出させることが可能との仮説を立てて、不飽和ケトン(I)の溶解に用いる水混和性の溶媒の種類およびその使用量、水の使用量、温度などの条件について詳細に検討した。その結果、意外にも不飽和ケトン(I)に対して特定範囲の質量比のメタノール及び水を用いて不飽和ケトン(I)の析出操作を行うことにより、大量の溶媒、および不飽和ケトン(I)を固体として析出させるために必要な貧溶媒を大量に使用せず、従来技術より融解温度範囲が狭く純度の高い、スクアラミンの合成中間体として使用可能な不飽和ケトン(I)が簡便に、高い回収率で得られることを見出し、本発明を完成した。

[0020] すなわち、本発明は以下のように示される。

[0021] [1]不飽和ケトン(I)を製造するにあたり、反応工程より得られる不飽和ケトン(I)を含む粗生成物を、含有される不飽和ケトン(I)に対し質量比として1.5～3の範囲のメタノールに溶解して溶液を得、該溶液を不飽和ケトン(I)に対し質量比として5～30の範囲の水に添加することにより不飽和ケトン(I)を固化せしめて懸濁液を得、該懸濁液より固体を分離し、得られた固体を乾燥することを特徴とする不飽和ケトン(I)の製造方法。

[2]反応工程が、アルデヒド(II)と一般式(III)

[0022] [化6]



[0023] (式中、Rはアルキル基またはアリール基を表し、Metは金属原子を表す)

で示されるケトホスホナートの金属塩(以下、金属ホスホナート(III)と称する)とを縮合させる工程である、[1]に記載の不飽和ケトン(I)の製造方法。

[3]アルコール(IV)を含む溶液と緩衝液との混合物にN-オキシル化合物存在下に、水層のpHが7～11の範囲で次亜塩素酸塩を酸化剤として添加して酸化して得られるアルデヒド(II)を用いることを特徴とする[2]に記載の不飽和ケトン(I)の製造方法。

### 発明の効果

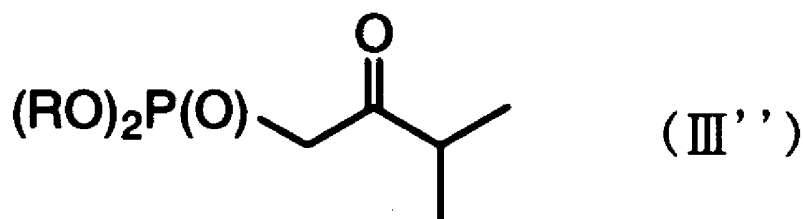
[0024] 本発明によれば、抗菌活性および抗ガン活性を有するスクアラミンの合成中間体として有用である不飽和ケトン(I)を生産性よく、簡便に、工業的に有利に、高純度かつ高い回収率で製造することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0025] 不飽和ケトン(I)は、好ましくはアルデヒド(II)と金属ホスホナート(III)とを縮合させる反応により製造できる。

[0026] 本反応工程に用いる金属ホスホナート(III)は、下記一般式(III'')

[0027] [化7]



[0028] (式中、Rは前記定義と同様である)

で示される対応するケトホスホナート(以下、ホスホナート(III''))と金属を含む塩基性物質とを反応させることにより得られる。

[0029] 一般式(III)及び一般式(III'')においてRが表すアルキル基は、好ましくは炭素数1~4であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などが挙げられる。Rが表すアリアル基は、好ましくは炭素数6~10であり、例えばフェニル基、トリル基、ナフチル基などが挙げられる。また、Metが表す金属原子としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属原子が挙げられる。

[0030] 金属ホスホナート(III)を生成させるためにホスホナート(III'')と反応させる塩基性物質としては、有機合成化学の分野において、ケトホスホナートから対応する金属塩を生成するために通常用いられるものを使用することができる。例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、ナトリウムt-アミロキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド;メチルリチウム、n-ブチルリチウムなどのアルキル金属;ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミドなどが挙げられる。工業的な取り扱いやすさ、反応制御のし易さなどの観点からは金属アルコキシド、特にナトリウムt-ブトキシドなどの第三級アルコールのアルカリ金属アルコキシドが好ましい。

[0031] 塩基性物質の使用量は、通常、ホスホナート(III'')1モルに対して、0.8~2モルの範囲であるが、過剰の塩基性物質が残存した場合、アルデヒド(II)との反応においてアルデヒド(II)の20位メチル基のエピマー化などの副反応を併発するなど、悪影響を与えることがあることから、可能な限り塩基性物質が残存しない範囲の使用量で

あることが好ましい。具体的には、ホスホナート(III'') 1モルに対して0.8~1.1モルの範囲であることが好ましい。

- [0032] ホスホナート(III'')と塩基性物質の反応は、通常、溶媒中で行う。用いる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンなどのエーテル；トルエンなどの芳香族炭化水素；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。溶媒の使用量に特に制限はないが、通常、ホスホナート(III'')に対して2~50質量倍の範囲である。反応温度は、通常、-20~50℃の範囲である。
- [0033] このようにして得られた金属ホスホナート(III)は、通常、精製することなくそのままアルデヒド(II)との反応に用いる。反応は、通常、溶媒中に行ない、用いる溶媒としては、ホスホナート(III'')と塩基性物質との反応で用いる溶媒と同様の溶媒が挙げられる。工業的な観点からは、ホスホナート(III'')と塩基性物質との反応に用いる溶媒と、得られる金属ホスホナート(III)とアルデヒド(II)との反応に用いる溶媒が同じものであることが有利であり、特にテトラヒドロフランなどのエーテルが好ましい。
- [0034] この反応は、通常、アルデヒド(II)を溶媒に溶解させて得られる溶液に対し、金属ホスホナート(III)もしくはその溶液を添加するか、または金属ホスホナート(III)もしくはその溶液にアルデヒド(II)の溶液を添加する方法で行う。アルデヒド(II)の使用量は、通常、ホスホナート(III'') 1モルに対して0.5~2モルの範囲であるが、反応後にアルデヒド(II)が残存した場合、目的生成物である不飽和ケトン(I)との分離が困難であることから、反応においてアルデヒド(II)が可能な限り消費されることが好ましい。より具体的には、アルデヒド(II)の使用量は、ホスホナート(III'') 1モルに対して、0.5~0.95モルの範囲であることが好ましい。
- [0035] アルデヒド(II)を溶解させる溶媒の使用量は、通常アルデヒド(II)に対して2~50質量倍の範囲である。反応温度は、通常-20~50℃の範囲で行う。反応時間は、金属ホスホナート(III)の種類、使用量比、反応温度などによって異なり得るが、通常、0.5~48時間の範囲である。
- [0036] このようにして得られた反応混合物からの不飽和ケトン(I)を含む粗生成物の取得は、通常の有機合成化学において用いられる単離操作を適用できる。例えば反応混

合物に水または炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、必要に応じて有機層を有機溶媒で希釈した後、有機層と水層を分離し、水層をイソプロピルエーテル、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出して、抽出液を先に分離した有機層と合わせ、必要に応じてアルカリ水溶液で洗浄後、濃縮することにより不飽和ケトン(I)を含む粗生成物を得る。

[0037] このようにして得られた不飽和ケトン(I)を含む粗生成物は、該粗生成物中に含有される不飽和ケトン(I)に対し質量比として1.5~3の範囲のメタノールに溶解させて、得られるメタノール溶液を、該粗生成物中に含有される不飽和ケトン(I)に対し質量比として5~30の範囲の水に滴下などの方法で添加することにより、不飽和ケトン(I)が工業的に取り扱い可能な微細な固体として分散した懸濁液を得ることができる。メタノール及び水の使用量比は重要である。この操作の際、粗生成物中に含有される不飽和ケトン(I)に対するメタノールの使用量が質量比として1.5を下回ると、不飽和ケトン(I)の粗生成物が完全には溶解せず、また3を上回ると不飽和ケトン(I)の回収率を高めるために必要な水の使用量が増えるため、大量の溶媒および不飽和ケトン(I)を固体として析出させるために必要な貧溶媒を大量に使用することが必要となる。かつ、粗生成物中に含有される不飽和ケトン(I)に対する水の使用量が質量比として5を下回ると、不飽和ケトン(I)の回収率が低下し、極端な場合には後述する比較例のように、その系全体が固化して取り出しが極めて困難となってしまう。一方、30を上回ると溶媒および生成物を固体として析出させるために必要な貧溶媒の使用量が増加するため、製造コストの面で不利となる。

[0038] 不飽和ケトン(I)を含む粗生成物を溶解する水混和性の溶媒として、メタノール以外の溶媒、例えばエタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどを用いた場合には、たとえ溶媒及び貧溶媒としての水の使用量を本発明の範囲のように規定して用いたとしても、粗生成物を溶解させた溶液を水に滴下しても不飽和ケトン(I)が固化せず油状物質として分離してしまい、固体として取り出せなかつたりする。あるいは粗生成物を溶解させた溶液を水に滴下すると、分散した懸濁液にならずにガム状に固化して、取り出しが極めて困難となる場合など、メタノールを使用した場合のような、工業的に取り扱い可能な微細な固体が析出して分散した懸濁液を生じない。そのため、工業的に取り扱うことが困難であるか、もしくは不可能となる。

- [0039] 不飽和ケトン(I)を含む粗生成物のメタノール溶液を水に添加する際には、より工業的に取り扱いやすい懸濁液を得るため、水を攪拌もしくは振盪させながら該添加操作を行うこともできる。添加の際の温度は適宜選ぶことができるが、通常5～30℃の範囲で実施することが好ましい。添加時間は適宜選択することができるが、余り速く添加すると工業的に取り扱いの困難な懸濁液となってしまうおそれがあること、また余り時間をかけると生産性が下がることから、通常5分～2時間の範囲で添加する(例えば滴下など)ことが好ましい。さらに添加後、懸濁液を熟成することも可能である。熟成は、通常-10～30℃の範囲の温度で5分～3時間攪拌することにより行うことができる。
- [0040] 工業的に入手可能なメタノール中には、ギ酸等の酸性物質が含まれているおそれがある。この酸性物質による不飽和ケトン(I)のアセタール部分などの保護基の脱離、二重結合の異性化あるいは20位メチル基のエピマー化などの悪影響を回避するため、不飽和ケトン(I)を含む粗生成物を溶解させるメタノールには、塩基性物質を加えることができる。かかる塩基性物質としては、例えばピリジン、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、メタノール中に含まれる酸性物質を中和するに必要な量に対して、通常1～3倍の範囲である。
- [0041] また、同様の理由で不飽和ケトン(I)を含む粗生成物のメタノール溶液を添加する水の側にも、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性物質を添加することができる。その使用量は、メタノール中に含まれる酸性物質を中和するに必要な量に対して、通常1～3倍の範囲である。
- [0042] このようにして得られた懸濁液から固体を分離することにより不飽和ケトン(I)を得ることができる。固体を分離する方法としては、例えば減圧濾過、加圧濾過、遠心濾過など、通常工業的に実施される方法を適宜選択することができる。この際、固体の分離を円滑に実施する目的で、懸濁液を添加時の温度、もしくは熟成した場合には熟成時の温度に保ったまま分離操作を行うことが好ましい。
- [0043] 得られた固体を必要に応じて水で洗浄した後、乾燥することにより、不飽和ケトン(I)を高純度かつ回収率よく取得することができる。
- [0044] 一方、アルデヒド(II)は、アルコール(IV)の水酸基を酸化することにより得ることが

できる。この酸化は、種々の酸化剤を用いて実施することができるが、例えば、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン N-オキシド、4-メトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン N-オキシド、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン N-オキシドなどのN-オキシド化合物触媒の存在下、次亜塩素酸ナトリウムなどの次亜塩素酸塩により酸化する方法などが挙げられる。以下、この方法について詳しく述べる。

- [0045] この酸化反応は、通常、溶媒中で行う。用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル；トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素などが挙げられる。これらの溶媒は水と混和せず、一方、酸化剤として加える次亜塩素酸塩は通常工業的に入手できる水溶液の形態で添加するため、反応系は通常二相系となる。溶媒の使用量は特に限定されないが、アルコール(IV)に対し、通常、5~50質量倍の範囲である。
- [0046] 次亜塩素酸塩の使用量は、酸化剤としてアルコール(IV)の水酸基を酸化させるに必要な量に対して、通常、0.8~2倍の範囲である。但し、使用量が少ない場合には、原料であるアルコール(IV)が残存し、精製を困難にするおそれがあること、また使用量が過剰である場合には、生成物であるアルデヒド(II)がさらに酸化されることにより収率が下がるおそれがあるため、可能な範囲内でアルコール(IV)が消費されるに必要な量だけ使用することが好ましい。具体的には、反応中にアルコール(IV)の転化率を追跡し、アルコール(IV)の消失を確認した時点で次亜塩素酸塩の添加を終了する等の方法が採用される。
- [0047] 次亜塩素酸塩は、その安定性の観点から、pH11~12の水溶液として添加するのが好ましい。但し、添加により反応系の水相のpHが高くなりすぎると、生成物であるアルデヒド(II)の20位メチル基のエピマー化などの副反応を併発する恐れが高くなるため、水相のpHを制御しつつ反応を行うことが好ましい。水相のpHの制御範囲としては、酸化反応速度、副反応の併発の可能性などを勘案すると、7~11であることが好ましい。このpHを制御する方法としては、例えば水相にpHを7~11に制御できる緩衝液を予め混合させる方法、緩衝能を有する物質を予め添加する方法、次亜塩

素酸塩水溶液の添加に合わせて酸性物質を添加する方法などが挙げられる。なお、緩衝能を有する物質としては、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

- [0048] 触媒として用いるN-オキシル化合物の使用量に特に限定はないが、通常、アルコール(IV)に対して0.001~0.10モルの範囲であり、0.001~0.05モルの範囲がより好ましい。
- [0049] 反応温度は、好ましくは-20~70℃の範囲であり、より好ましくは-10~40℃の範囲である。反応時間は反応条件によって異なり、また、実際にはアルコール(IV)の転化率を追跡しながら実施するので変化し得るが、工業的には、通常、0.5~10時間の範囲である。
- [0050] 本酸化反応においては、反応を円滑に進めるため、助触媒を使用することができる。助触媒としては、例えば臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどが挙げられ、中でも臭化ナトリウム、臭化カリウムが好ましい。助触媒をさらに使用する場合、その添加量はアルコール(IV)1モルに対して、通常、0.05~0.5モルの範囲である。
- [0051] かかる酸化反応により得られるアルデヒド(II)の単離・精製方法は特に制限されず、抽出操作などを行った後に、再結晶またはカラムクロマトグラフィーを行うなどの有機化合物の単離・精製に通常用いられる方法を採用することが可能である。また、精製操作を加えずに、抽出液を濃縮して、次工程の反応に用いる溶媒に溶解させて、次工程に用いることも可能である。

## 実施例

- [0052] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

参考例1: (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-20-メチル-21-オキソプレグナン-7-イル ベンゾアート(アルデヒド(II))の製造

窒素雰囲気下、容量1000mlのフラスコに、(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-20-メチル-21-ヒドロキシプレグナン-7, 21-ジオール 7-ベンゾアート(アルコール(I)) (含有量104g, 209mmol)、酢酸エチル(569g)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン N-オキシル(167mg, 1mmol)、臭化カリ

ウム(5.1g, 42mmol)、炭酸水素ナトリウム(5.3g, 63mmol)及び水(54g)の2層になった混合物を内温0~5°Cで攪拌した。この混合物に、内温を0~5°Cに保ちつつ、12質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(138g, 239mmol)を滴下により添加した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の添加は、49g、48g、37g、4gの4回に分けて行い、それぞれの添加終了後に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にてアルコール(I)の転化率を分析した。この間、反応混合物のpHは8~10の範囲内に保たれていた。

アルコール(I)の消失を確認した後、反応混合物内に残存する過剰の次亜塩素酸ナトリウムを分解するために、反応混合物に亜硫酸ナトリウム(42mg, 0.3mmol)を0~2°Cで加えて攪拌した。有機層を分離し、脱気した3質量%食塩水で2回(285g+40g)洗浄し、洗浄した水層のpHが7~8の範囲であることを確認した。有機層を50°Cで濃縮し、さらに溶媒をテトラヒドロフランに置換して、テトラヒドロフラン/酢酸エチル=98/2とし、アルデヒド(II)(含有量103g, 208mmol, 99%収率)を含有するテトラヒドロフラン溶液(440g)を得た。

[0053] 実施例1: (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアート(不飽和ケトン(I)の製造)

窒素雰囲気下、容量1000mlのフラスコに、ナトリウムt-ブトキシド(22g, 229mmol)及びテトラヒドロフラン(278g)を入れ、攪拌して懸濁させた。この懸濁液にジエチル(3-メチル-2-オキソブチル)ホスホナート(57g, 250mmol)を内温20~25°Cで1時間かけて滴下した後、10分間攪拌した。次いで、この溶液に、参考例1で得た(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-20-メチル-21-オキソプレグナン-7-イル ベンゾアート(アルデヒド(II))のテトラヒドロフラン溶液(439g; アルデヒド(II)含有量103g, 208mmol)を内温20~25°Cで1時間かけて滴下し、さらに同温度で20時間反応させた。

アルデヒド(II)の残存量が1%以下であることをHPLCにて確認した後、反応混合物に2質量%炭酸水素ナトリウム水溶液(174g)を加え反応を停止させた。さらにイソプロピルエーテル(139g)を加えて有機層と水層を分離し、水層をイソプロピルエーテル(139g)で抽出した。抽出液と先に分離した有機層を合わせて、20位がカルボン酸に酸化された副生成物を目的化合物(不飽和ケトン(I))に対して1%以下に除

去するため、5質量%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した(87g×4回)。この有機層に、2質量%炭酸水素ナトリウム水溶液(87g)を加えて洗浄し、60℃で濃縮した。この時点で、濃縮物中に不飽和ケトン(I)が含有されることをHPLCにて確認した(net. 113g, 201mmol)。得られた濃縮物に、ピリジンを1.5質量%含有するメタノールを、含有される不飽和ケトン(I)／メタノール=1／2(質量比)となるように加えて溶解させた。

得られたメタノール溶液を、炭酸水素ナトリウム1gを溶解させた水1128g(不飽和ケトン(I)に対して9.98質量倍)に15～20℃で1時間かけて滴下した。滴下終了後、得られた懸濁液を0～4℃で1時間攪拌した後、同温度でろ過した。得られた固体を水で洗浄した後、50℃で10時間、減圧下に乾燥し、下記の物性を有する不飽和ケトン(I)をオフホワイトの粉末として得た(117g、純度95%(HPLC分析による)、融点: 87～92℃)。

[0054]  $^1\text{H-NMR}$ スペクトル(270MHz、 $\text{CDCl}_3$ 、TMS、ppm)  $\delta$ : 0.71(s, 3H), 0.88(s, 3H), 1.07–2.00(m, 30H), 2.18–2.30(m, 1H)、2.79(heptet, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ )、3.87(brs, 4H)、5.15(brs, 1H)、6.03(d, 1H,  $J=15.8\text{Hz}$ )、6.64(dd, 1H,  $J=8.9\text{Hz}$ ,  $15.8\text{Hz}$ )、7.47(t, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ )、7.58(t, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ )、8.05(d, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ )

[0055] 実施例2～5

実施例1と同様にして得られた濃縮物を、表1に示す量比(不飽和ケトン(I)に対する使用量比(質量比))で、ピリジンを1.5質量%含有するメタノールに溶解させて水に滴下することにより、不飽和ケトン(I)を工業的に取り扱い可能な粉末として得た。

[0056] [表1]

表 1

	不飽和ケトン(I) の含量(g)	メタノール使用量 (g(質量比))	水の使用量 (g(質量比))	熟成温度 及び時間	取得量 (g)	融点(℃)
実施例2	0.37	0.8(2.16)	10(27)	熟成なし	0.37	85～95
実施例3	1.0	2(2)	7(7)	20℃, 1hr	0.96	86～93
実施例4	1.0	2(2)	10(10)	0℃, 1hr	0.97	86～92
実施例5	2.8	5.3(1.89)	28(10)	0℃, 1hr	2.5	86～92

※添加時の温度: 20℃

[0057] 特許文献1または非特許文献1では、499mgの不飽和ケトン(I)を得るために少量

のピリジンを含有するメタノール5ml(不飽和ケトン(I)に対して10質量倍)に溶解させ、その溶液を100mlの水(不飽和ケトン(I)に対し200質量倍)に滴下して固化させて、融点が85~121°Cと幅広く、純度の低い不飽和ケトン(I)しか得られていない。一方、上記の実施例の結果より、反応で得られた粗生成物中に含有される不飽和ケトン(I)に対して、特定質量範囲のメタノール及び水を用いて、同様に固化させると、融点幅が狭い不飽和ケトン(I)を高い回収率で得られることが分かる。ここにおける特定質量範囲のメタノール及び水の使用量はいずれも特許文献1または非特許文献1で開示されているメタノール及び水の使用量よりも少なく、このように少量の溶媒による操作で、従来得られていたものと同等もしくはそれ以上の純度を持つ、本来の目的である医薬品の中間体として使用可能な化合物が得られることを見出したことは、本発明者らにとっても意外で、かつ満足できる結果である。

[0058] 比較例1~4

実施例1と同様にして得られた粗反応物を各種溶媒に溶解し、水に滴下した。使用した溶媒種とその使用量(不飽和ケトン(I)に対する使用量比(質量比))、及び水の使用量(不飽和ケトン(I)に対する使用量比(質量比))をまとめ、結果とともに表2に示す。いずれの場合も不飽和ケトン(I)を取り扱い易い固体として取得することはできなかった。

[0059] [表2]

表 2

	不飽和ケトン(I) の含量(g)	溶媒種及び使用量 (g(質量比))	水の使用量 (g(質量比))	析出物 の性状
比較例1	0.5	メタノール 0.8(1.6)	1(2)	系全体 が固化
比較例2	1.0	アセトニトリル 2.0(2.0)	10(10)	ガム状
比較例3	1.0	テトラヒドロフラン 2.0(2.0)	10(10)	ガム状
比較例4	1.5	エタノール 6.0(4.0)	2(1.33)	油状

※添加時の温度：20°C

産業上の利用可能性

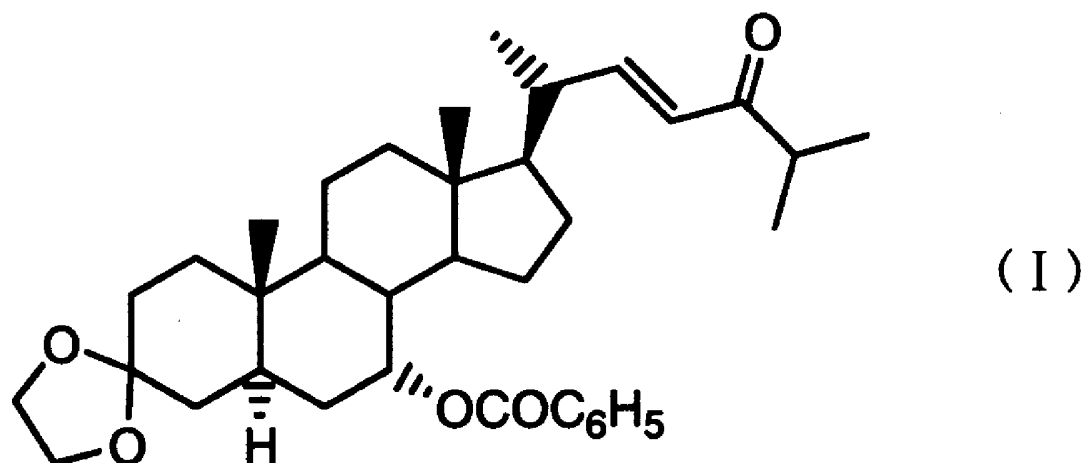
[0060] 強力な抗菌活性および抗ガン活性を有するスクアラミンの製造中間体として有用な

不飽和ケトン(I)を、大量の溶媒および生成物を固化させるために必要な貧溶媒である水を大量に使用することなく、工業的に有利に製造できる。

## 請求の範囲

[1] 式(I)

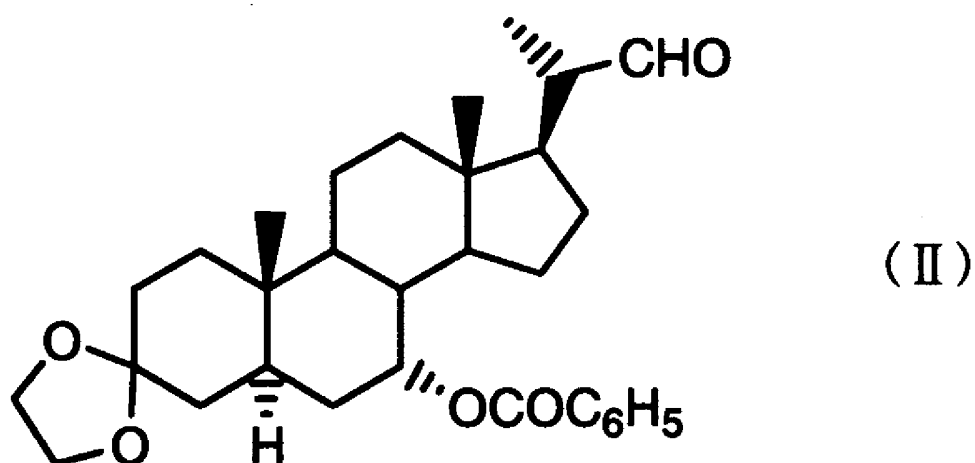
[化1]



で示される(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートを製造するにあたり、反応工程から得られる(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートを含有する粗生成物を、含有される(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートを対し質量比として1.5~3の範囲のメタノールに溶解して溶液を得、かつ含有される(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートを対し質量比として5~30の範囲の水に該溶液を添加することにより(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートを固化せしめた懸濁液を得、該懸濁液より固体を分離し、得られた固体を乾燥することを特徴とする(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキシコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートの製造方法。

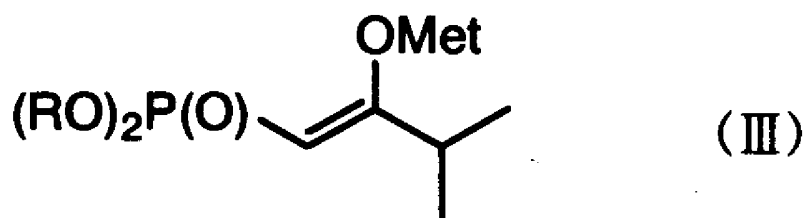
[2] 反応工程が、式(II)

[化2]



で示されるアルデヒド化合物と一般式(III)

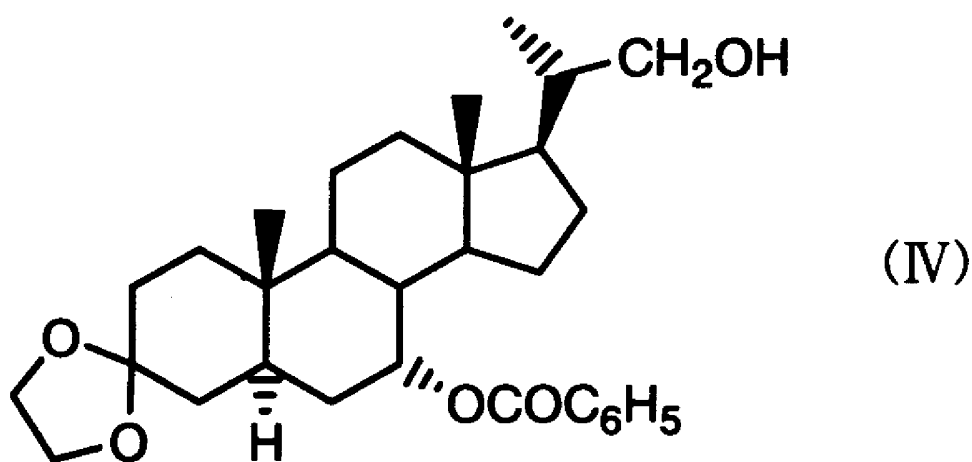
[化3]



(式中、Rはアルキル基もしくはアリール基を表し、Metは金属原子を表す)で示されるケトホスホナートの金属塩とを縮合させる工程である請求項1記載の(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'- (1', 3'-ジオキソラン)-24-オキソコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートの製造方法。

[3] 式(IV)

[化4]



で示されるアルコール化合物を含む溶液と緩衝液との混合物にN-オキシル化合物存在下に、水層のpHが7~11の範囲内で次亜塩素酸塩を酸化剤として添加して酸化して得られるアルデヒド化合物を用いることを特徴とする請求項2に記載の(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-3-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-24-オキソコレスト-22-エン-7-イル ベンゾアートの製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>C07J21/00</b> (2006.01)		
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) C07J1/00-75/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JOIS), WPI (DIALOG)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-505207 A (Magainin Pharmaceuticals Inc.), 17 April, 2001 (17.04.01), Particularly, page 73, 3rd line from the bottom to page 75, 7th line from the bottom; Figs. 15A, 15B & WO 98/24800 A2 & AU 9855914 A & EP 942918 A2 & US 6262283 B1 & US 2002/0068834 A1 & US 6610866 B2 & EP 1389623 A2 & AU 2002300302 A1 & US 2004/0116724 A1	1-3
Y A	JONES, S.R. et al., Efficient Route to 7 $\alpha$ -(Benzoyloxy)-3-dioxolane Cholestan-24(R)-ol, a Key Intermediate in the Synthesis of Squalamine. J.Org.Chem., 1998, 63(11), pages 3786 to 3789, particularly, compounds 11, 12, 13	1,2 3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 28 February, 2006 (28.02.06)	Date of mailing of the international search report 07 March, 2006 (07.03.06)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022457

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/11228 A2 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT), 13 February, 2003 (13.02.03), Full text; particularly, examples & JP 2005-523874 A & EP 1430054 A2 & KR 2004019085 A & AU 2002329687 A1 & CZ 200400071 A3 & SK 200400047 A3 & US 2005/0032818 A1 & HU 200402253 A2 & ZA 200400378 A & US 684888 B2 & MX 2004001035 A1	1-3
Y	JP 2003-512892 A (Glaxo Group Ltd.), 08 April, 2003 (08.04.03), Full text; particularly, examples & WO 01/32125 A2 & AU 200111604 A & NO 200202059 A & EP 1225875 A2 & KR 2002047322 A & CZ 200201555 A3 & BR 200015271 A & HU 200203278 A2 & ZA 200203434 A & CN 1409627 A & MX 2002004394 A1 & NZ 518565 A & EP 1466595 A1	1-3
Y	KITAMURA, M., SUGIMOTO, M., Anti-solvent crystallization and transformation of thiazole-derivative Polymorphs- I: effect of addition rate and initial concentration. J. Cryst. Growth, 2003, 257, pages 177 to 184, full text	1-3
Y	BORISSOVA, A. et al., Examination of the Semi-Batch Crystallization of Benzophenone from Saturated Methanol Solution via Aqueous Antisolvent Drowning-Out as Monitored In-Process Using ATR FTIR Spectroscopy. Cryst. Growth Des., 2004, 4(5), pages 1053 to 1060, full text	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07J21/00 (2006.01)			
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. C07J1/00-75/00			
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 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006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 (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JOIS), WPI (DIALOG)			
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
Y	JP 2001-505207 A (マ`イ`ニ`ン` フ`ァ`-`マ`シ`ユ`-`テ`ィ`カ`ル`ズ` `イ`ン`コ`-`ポ`-`レ`-`テ`ッ`ト`) 2001.04.17, 特に第73頁下から3行-第75頁下から7行, FIG. 15A 及び FIG. 15B, & WO 98/24800 A2 & AU 9855914 A & EP 942918 A2 & US 6262283 B1 & US 2002/0068834 A1 & US 6610866 B2 & EP 1389623 A2 & AU 2002300302 A1 & US 2004/0116724 A1		1-3
<input checked="" 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」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 28.02.2006		国際調査報告の発送日 07.03.2006	
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) 荒木 英 則 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	
		4C	9736

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 請求の範囲の番号
Y	JONES, S.R., <i>et al.</i> , Efficient Route to 7 $\alpha$ -(Benzoyloxy)-3-dioxolane Cholestan-24(R)-ol, a Key Intermediate in the	1, 2
A	Synthesis of Squalamine. J. Org. Chem., 1998, 63(11), pp. 3786-3789, 特に化合物 1 1, 1 2 及び 1 3	3
Y	WO 03/11228 A2 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT) 2003. 02. 13, 全文参照, 特に実施例, & JP 2005-523874 A & EP 1430054 A2 & KR 2004019085 A & AU 2002329687 A1 & CZ 200400071 A3 & SK 200400047 A3 & US 2005/0032818 A1 & HU 200402253 A2 & ZA 200400378 A & US 684888 B2 & MX 2004001035 A1	1 - 3
Y	JP 2003-512892 A (クラクソ グループ リミテッド) 2003. 04. 08, 全文参照, 特に実施例, & WO 01/32125 A2 & AU 200111604 A & NO 200202059 A & EP 1225875 A2 & KR 2002047322 A & CZ 200201555 A3 & BR 200015271 A & HU 200203278 A2 & ZA 200203434 A & CN 1409627 A & MX 2002004394 A1 & NZ 518565 A & EP 1466595 A1	1 - 3
Y	KITAMURA, M., SUGIMOTO, M., Anti-solvent crystallization and transformation of thiazole-derivative Polymorphs - I: effect of addition rate and initial concentration. J. Cryst. Growth, 2003, 257, pp. 177-184, 全文参照	1 - 3
Y	BORISSOVA, A., <i>et al.</i> , Examination of the Semi-Batch Crystallization of Benzophenone from Saturated Methanol Solution via Aqueous Antisolvent Drowing-Out as Monitored In-Process Using ATR FTIR Spectroscopy. Cryst. Growth Des., 2004, 4(5), pp. 1053-1060, 全文参照	1 - 3