

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5657834号
(P5657834)

(45) 発行日 平成27年1月21日(2015.1.21)

(24) 登録日 平成26年12月5日(2014.12.5)

(51) Int.Cl.

C07H 17/08 (2006.01)
C07B 51/00 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

F 1

C07H 17/08
C07B 51/00
C07B 61/00B
F
300

請求項の数 9 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2014-500495 (P2014-500495)
 (86) (22) 出願日 平成24年3月12日 (2012.3.12)
 (65) 公表番号 特表2014-510096 (P2014-510096A)
 (43) 公表日 平成26年4月24日 (2014.4.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2012/051137
 (87) 国際公開番号 WO2012/127351
 (87) 国際公開日 平成24年9月27日 (2012.9.27)
 審査請求日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 (31) 優先権主張番号 824/MUM/2011
 (32) 優先日 平成23年3月22日 (2011.3.22)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

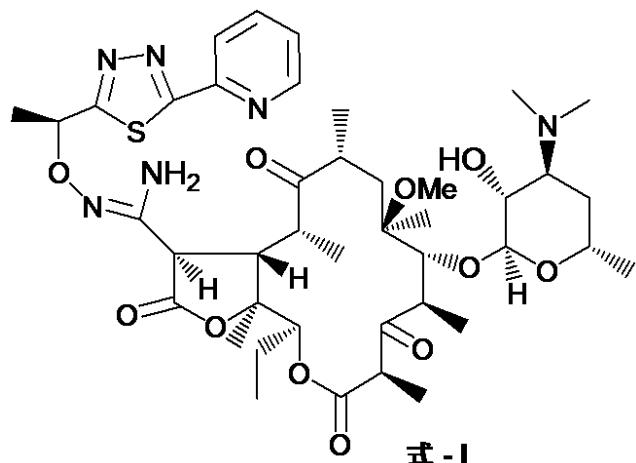
(73) 特許権者 506224012
 ウオックハート リミテッド
 インド マハラシュトラ 431210
 ウランガバッド チカルタナ エムアイ
 ディーシー インダストリアル エリア
 ディー-4
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 穎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ケトライド化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

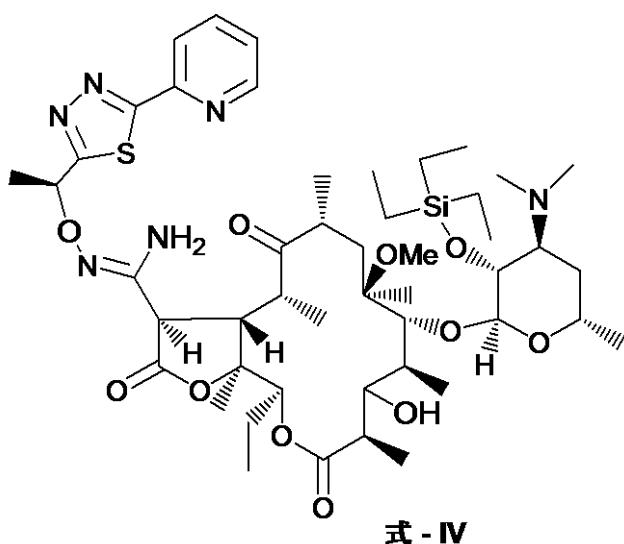
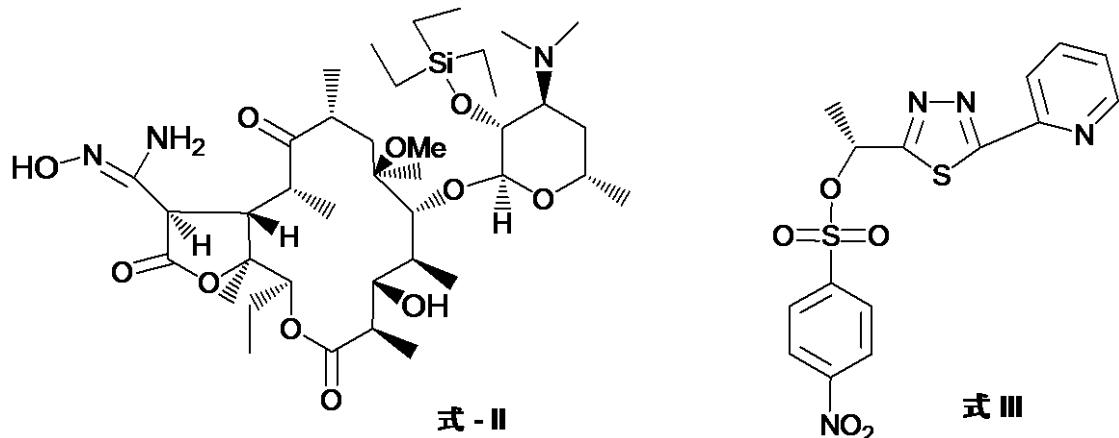
【請求項 1】

式(I)の化合物の製造方法であって、
【化1】

10

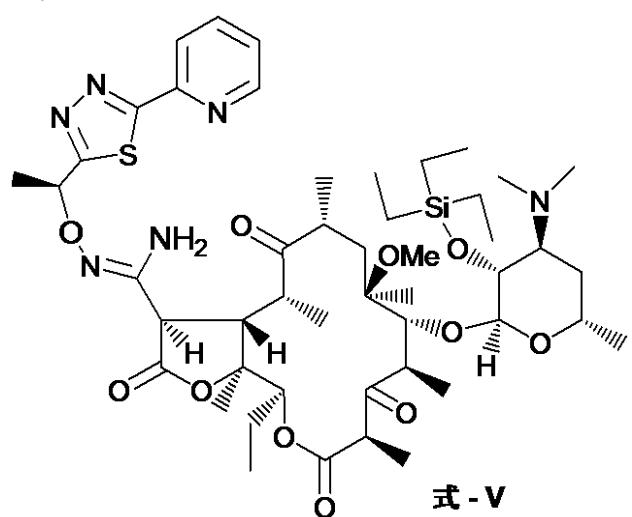
(a) 塩基およびプロトン性溶媒の存在下で、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させて、式(IV)の化合物を得る工程、

【化 2】



(b) 溶媒の存在下で、式 (IV) の化合物を N - クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィドと反応させて、式 (V) の化合物を得る工程、

【化 3】



(c) 式 (V) の化合物中のシリル保護基を脱保護して、式 (I) の化合物を得る工程を含む、製造方法。

【請求項 2】

工程 (a) で使用される塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム

50

、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドおよびナトリウムエトキシドから選択される1つまたは複数である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程(a)で使用されるプロトン性溶媒が、C₁-C₆アルコールである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

工程(a)で使用されるプロトン性溶媒が、イソプロパノールである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

工程(b)で使用される溶媒が、非極性非プロトン性溶媒、塩素系溶媒、または、非極性非プロトン性溶媒と塩素系溶媒との混合物である、請求項1に記載の方法。 10

【請求項6】

非極性非プロトン性溶媒が、n-ヘキサン、ベンゼンおよびトルエンから選択される1つまたは複数である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

塩素系溶媒が、クロロホルム、メチレンジクロリド、エチレンジクロリドおよびクロロベンゼンから選択される1つまたは複数である、請求項5に記載の方法。

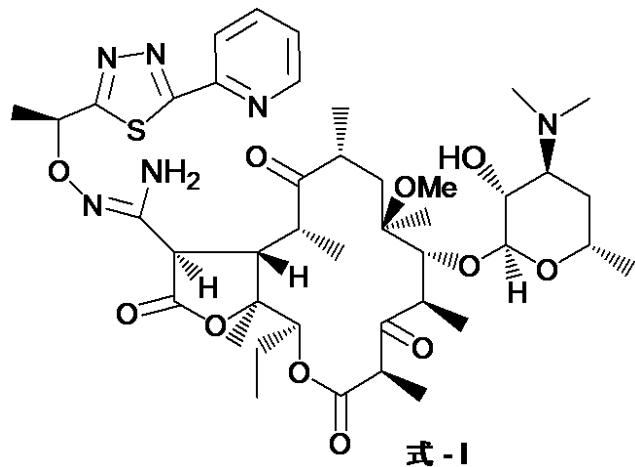
【請求項8】

シリル保護基の脱保護が、メタノール-水-HClを用いてなされる、請求項1に記載の方法。 20

【請求項9】

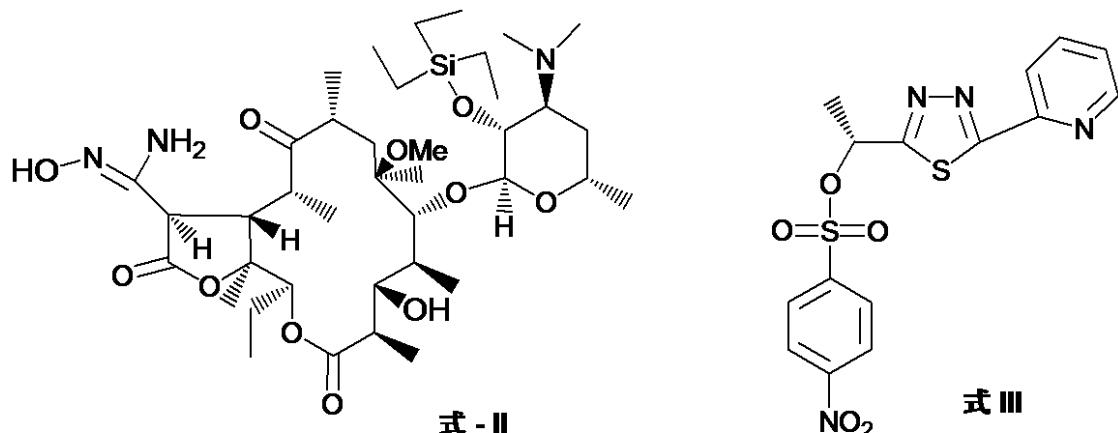
式(I)の化合物の製造方法であって、

【化4】

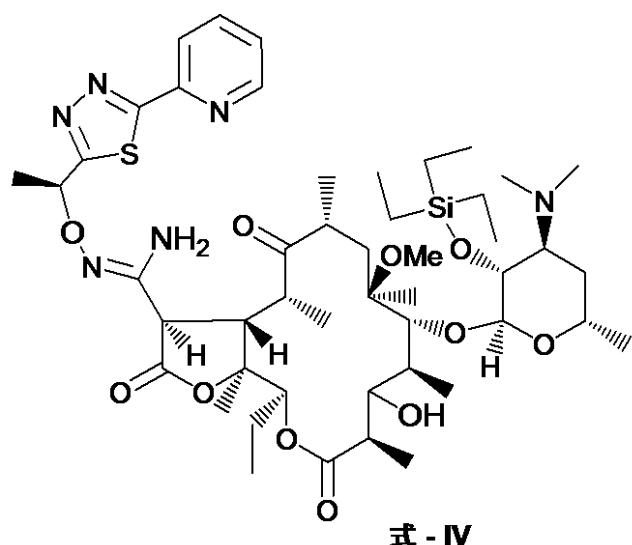


(a) 水酸化カリウムおよびイソプロパノールの存在下で、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させて、式(IV)の化合物を得る工程、 30

【化5】



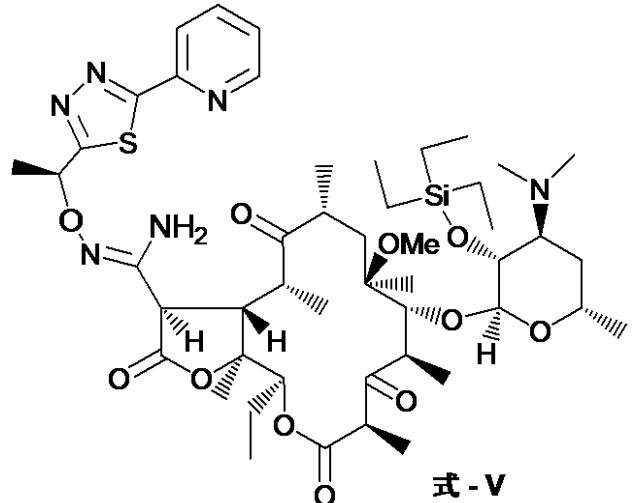
10



20

(b) トルエンとメチレンジクロリドとの混合物の存在下で、式(IV)の化合物を
N-クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィドと反応させて、式(V)の化合物を得る工程、

【化6】



30

(c) 式(V)の化合物中のシリル保護基を脱保護して、式(I)の化合物を得る工程を含む、製造方法。

【発明の詳細な説明】

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、ケトライド化合物の改良された製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

マクロライドは、公知の抗菌剤のファミリーである。14員のマクロライドであるエリスロマイシンAは、*Streptomyces erythraeus*から1952年に単離された。治療薬として使用されているマクロライドの例は、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシン（アザライド）である。ケトライドは、マクロラクトン環内に存在するL-クラジノース部分の代わりに3位においてケト官能基が存在することを特徴とする、半合成の14員環マクロライド誘導体である。テリスロマイシンおよびセスロマイシンはケトライドの例である。

米国特許第4,331,803号は、エリスロマイシンの6-O-メチル誘導体すなわちクラリスロマイシンを開示している。米国特許第4,349,545号は、ロキシスロマイシンを開示している。アザライドアジスロマイシンは、米国特許第4,517,359号において開示されている。テリスロマイシンは、欧州特許出願公開第680967号および対応する米国特許第5,635,485号およびBioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9(21), 3075-3080において記載されている。別のケトライドセスロマイシン（ABT773）は、国際公開第98/09978号、およびJ. Med. Chem. 2000, 43, 1045において開示されている。

マクロライドおよびケトライド化合物が広い分野で抗菌化合物として幅広く利用されていることを鑑みて、これらの化合物の開発が非常に注目されている。以上のように、これらの化合物は、それらの合成および精製を困難にする、様々な不斉中心を有する複雑な化合物である。そのような状況で、驚いたことに本願発明者は、より高い収率と純度でこれらの化合物を合成する効率的な方法を発見した。

【発明の概要】

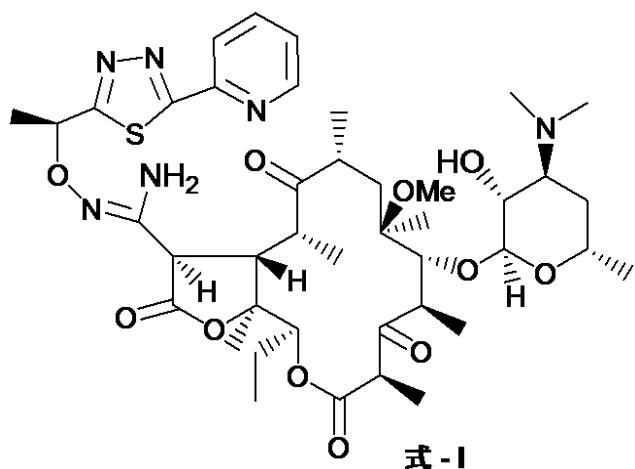
【課題を解決するための手段】

【0003】

発明の概要

一つの包括的な態様において、式（I）の化合物の製造方法を提供する。

【化1】



本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細が以下の説明において記述される。本発明の他の特徴、目的および利点は、特許請求の範囲を含む以下の説明で明らかになるだろう。

【発明を実施するための形態】

【0004】

以下に例示的な実施形態を言及し、かつ、本願明細書では特定の用語を使用して同一のものを説明するが、本発明の範囲の限定を意図するものではないと理解すべきである。本

10

20

30

40

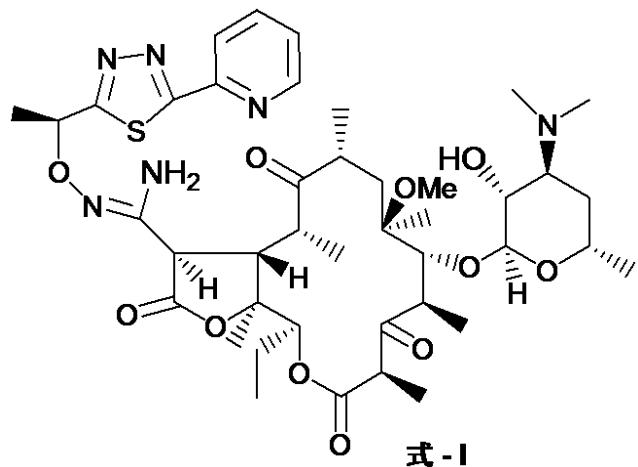
50

願明細書に示す本発明の特徴の変更や更なる修正、本願明細書に示すような本発明の基本的原理の更なる応用については、当該分野の当業者及び本開示を有する当業者であれば思いつくであろうが、それらは本発明の範囲に含むものと理解される。本明細書及び添付の請求の範囲において使用されているように、単数形（「a」、「an」、「the」）は、明らかに記載されていないかぎり、複数のものを含むことに留意しなければならない。

【0005】

1つの包括的な態様において、式（I）の化合物の製造方法であって、

【化2】

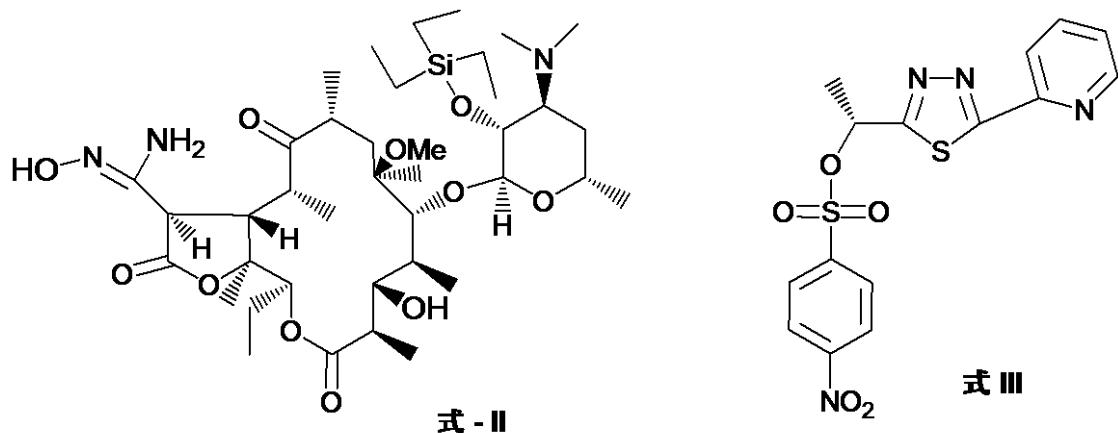


10

20

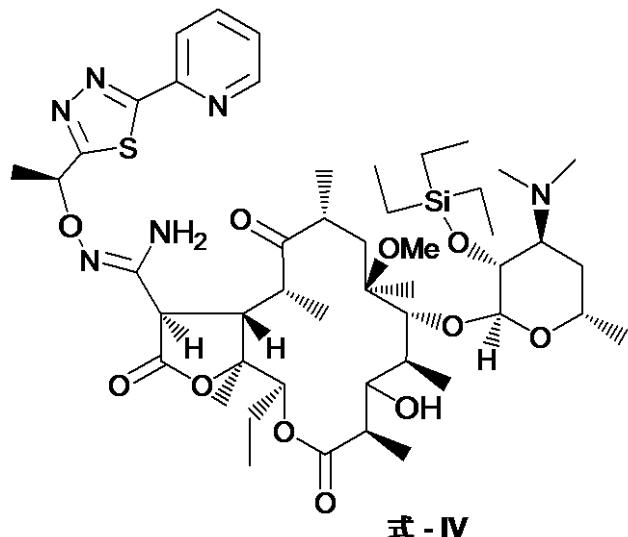
(a) 塩基およびプロトン性溶媒の存在下で、式（II）の化合物を式（III）の化合物と反応させて、式（IV）の化合物を得る工程、

【化3】



10

式-III



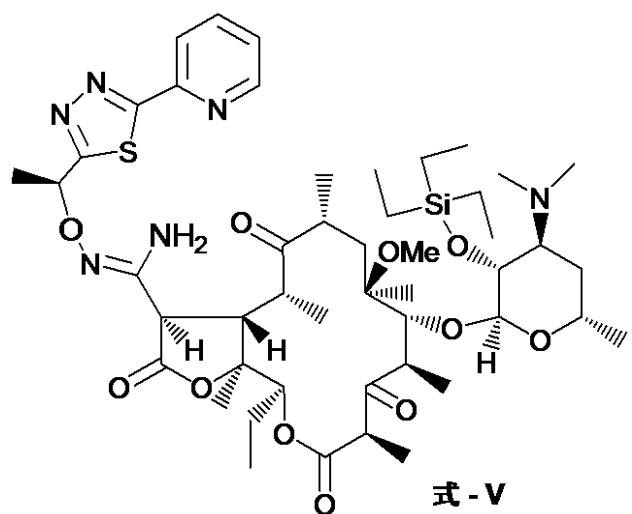
20

式-IV

(b) 溶媒の存在下で、式(IV)の化合物をN-クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィドと反応させて、式(V)の化合物を得る工程、

30

【化4】



40

式-V

(c) 式(V)の化合物中のシリル保護基を脱保護して、式(I)の化合物を得る工程を含む、製造方法を提供する。

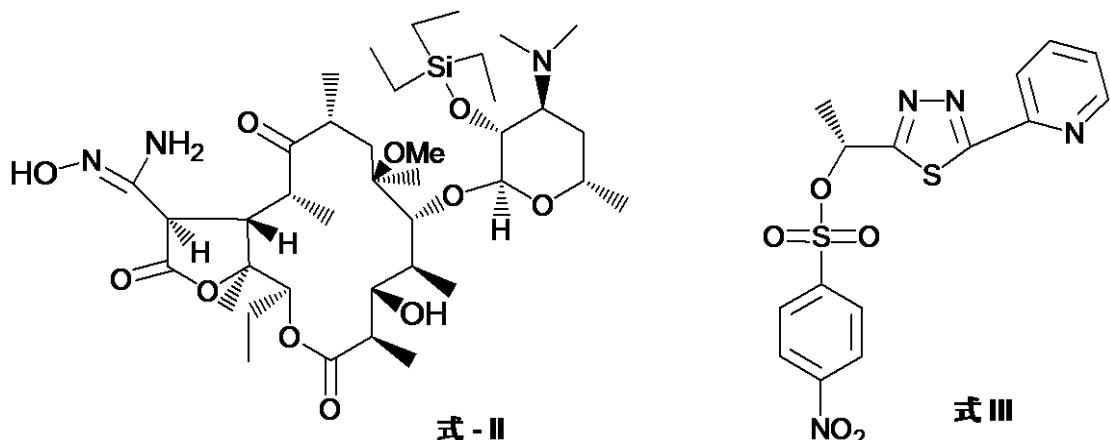
【0006】

<式(IV)の化合物>

50

概して、式(IV)の化合物は、塩基およびプロトン性溶媒の存在下で、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させて、製造される。

【化5】



【0007】

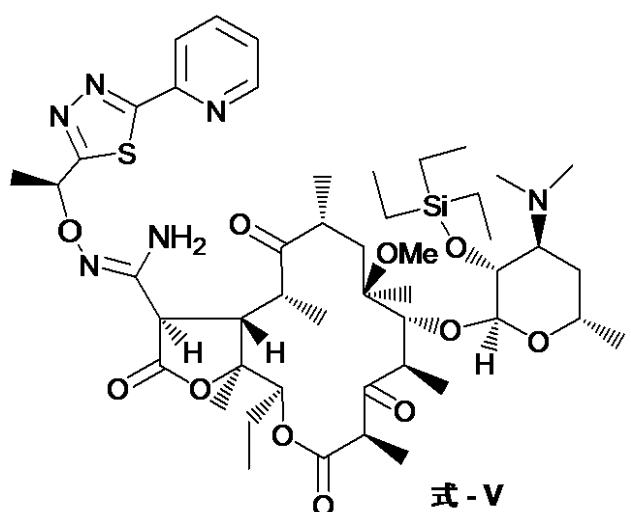
この反応では、幅広い種類の塩基を使用しうる。塩基は、有機塩基でも無機塩基でもよい。典型的な、限定されない無機塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化リチウムから選択される1つまたは複数が挙げられる。典型的な、限定されない有機塩基の例としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドが挙げられる。この反応は、典型的にプロトン性溶媒の存在下で行われる。典型的な、限定されないプロトン性溶媒の例としては、C₁-C₆アルコールから選択される1つまたは複数が挙げられる。好適には、限定されないC₁-C₆アルコールの例としては、メタノール、エタノール、n-プロパノールおよびイソプロパノールから選択される1つまたは複数が挙げられる。

【0008】

<式(V)の化合物>

式(V)の化合物は、溶媒の存在下で、式(IV)の化合物をN-クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィドと反応させることで得られる。

【化6】



20

30

40

【0009】

反応は、典型的に溶媒の存在下で行われる。好適な、限定されない溶媒の例としては、非極性非プロトン性溶媒、塩素系溶媒、および、非極性非プロトン性溶媒と塩素系溶媒との混合物が挙げられる。典型的な、限定されない非極性溶媒の例としては、n-ヘキサン、ベンゼンおよびトルエンから選択される1つまたは複数が挙げられる。典型的な、限定されない塩素系溶媒の例としては、クロロホルム、メチレンジクロリド、エチレンジクロ

50

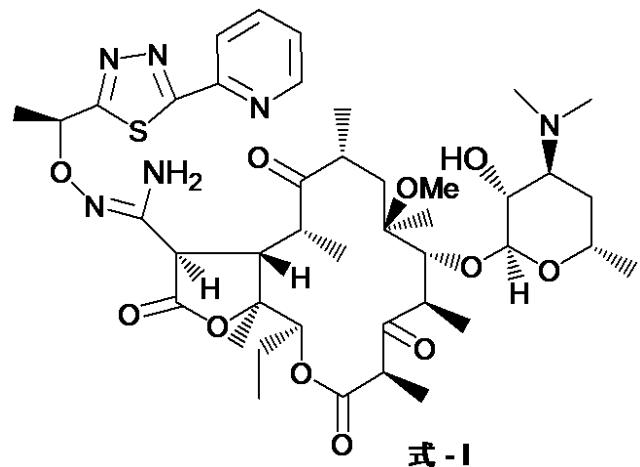
リドおよびクロロベンゼンから選択される1つまたは複数が挙げられる。

式(V)の化合物は、シリル保護基を含む。式(I)の化合物は、このシリル保護基を除去することで得られる。典型的には、このような除去は、様々な脱保護試薬の存在下で行われる。1つの包括的な、限定されない方法において、シリル保護基の脱保護は、メタノール-水-HClを用いてなされる。

【0010】

その他の包括的な態様において、式(I)の化合物の製造方法であって、

【化7】

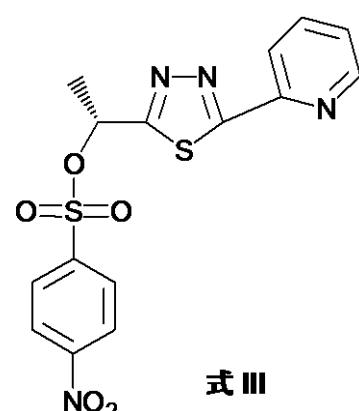
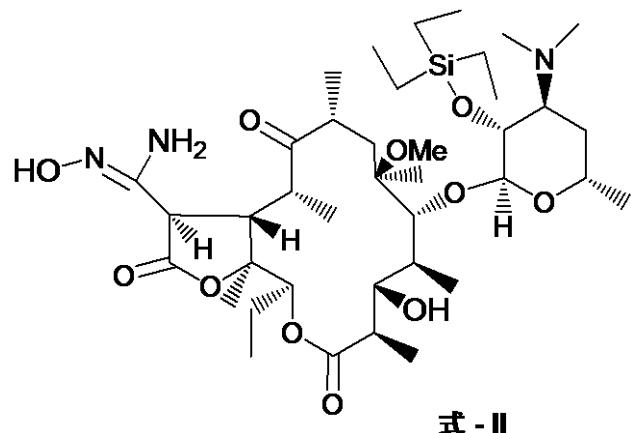


10

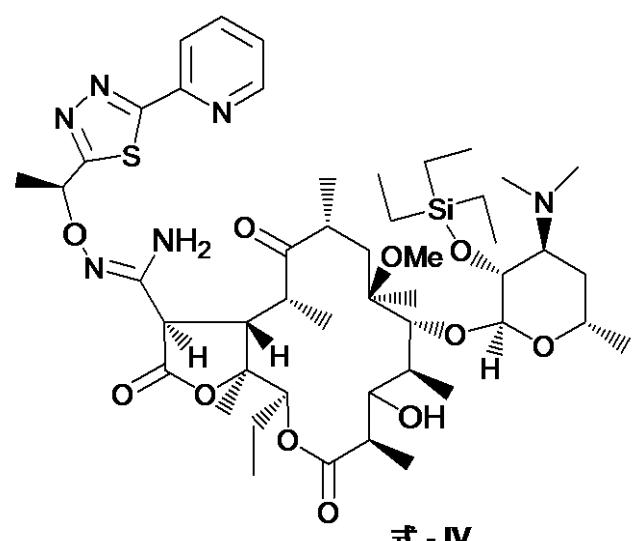
20

(a) 水酸化カリウムおよびイソプロパノールの存在下で、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させて、式(IV)の化合物を得る工程、

【化 8】



10

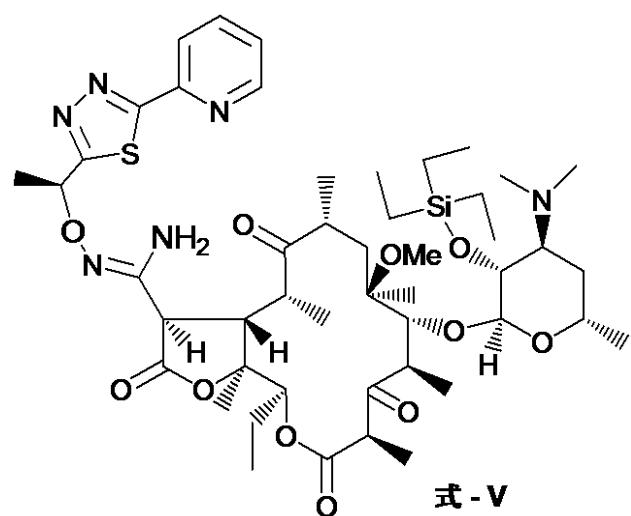


20

30

(b) トルエンとメチレンジクロリドとの混合物の存在下で、式 (IV) の化合物を N - クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィドと反応させて、式 (V) の化合物を得る工程、

【化 9】



40

(c) 式 (V) の化合物中のシリル保護基を脱保護して、式 (I) の化合物を得る工程を含む、製造方法を提供する。

50

【0011】

当該分野の当業者にとっては、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、本願明細書に開示されている発明に対して、置換の変更や修正が可能であることは容易に明らかであろう。例えば、当業者であれば、記載された包括的記載の中で様々な異なる化合物を使って本発明の実施が可能であることはわかるであろう。

【実施例】

【0012】

以下の実施例は、現時点でも最もよくわかっている発明の実施形態を示すものである。しかしながら、以下の実施例は、本発明の原理を単に例示するか、その原理の応用を示すものと理解するべきである。当該分野の当業者であれば、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、数多くの修正や、組成物、方法及びシステムの他の選択肢を考案することができる。添付の請求項の範囲は、そうした修正や改変を包含するものである。前記においては本発明の特定性を説明したが、以下の実施例は、本発明の最も実践的かつ好適な実施形態と現時点で考えられているものに関して更に詳細を提示する。

10

【0013】

(実施例1) 式(IV)の化合物の合成

1 Kg の式(II)の化合物を 5 L のイソプロパノールに溶解した。この溶液に、0.03 Kg の 18 - Crown - 6、0.09 Kg の水酸化カリウム、および、0.55 Kg の式(III)の化合物を続けて添加した。30 ~ 45 で反応が終了するまで反応混合物を攪拌し、室温に冷却した。反応物を 5 L のメチレンクロリドで希釈し、水および 5 % のブラインで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を 5 L のメタノールに入れて、45 ~ 50 に温めた。1 L の水をゆっくりとその溶液に添加した。反応した塊を約 15 にゆっくりと冷却し、0.5 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過して回収し、メタノール：水(1:1)で洗浄し、乾燥させて、1 Kg (81%) の式(IV)の化合物を得た(HPLC による純度 > 99%)。

20

【0014】

(実施例2) 式(I)の化合物の合成

0.34 Kg の N - クロロスクシンイミドを含む 7 L のトルエン：メチレンクロリド(4:3)の混合物の懸濁液に、-5 ~ -10 で、ゆっくりと 0.16 Kg のジメチルスルフィドを添加した。懸濁液を -5 ~ -10 で 0.5 時間攪拌した。式(IV)の化合物の溶液(8 L のトルエン中に溶解した 1 Kg)を、-10 で、ゆっくりと添加した。反応した塊を 1.5 時間攪拌し、0.29 Kg のトリエチルアミンで急冷した。反応した塊を 0 に温めて、15 分間攪拌した。次いで、反応した塊を水、4 % の重炭酸ナトリウム水、および、水で洗浄した。有機層を蒸発乾固させ、残渣を 3 L のメタノールに入れた。2 L の約 2 N の HCl を該メタノール溶液に添加した。反応した塊を約 35 で反応が終了するまで攪拌した。反応した塊を 2 L の水で希釈し、3 L のトルエンで 2 回洗浄した。2 L のメタノールを該塊に加えて、0.1 Kg の活性炭で 0.5 時間処理した。炭を濾過で取り除き、濾液の pH を希 NaOH 水溶液で 9 に合わせた。得られた沈殿物をろ過し、4 L の水：メタノールで洗浄した。ここで、湿った固体を 50 で 15 分間、5 L のメタノールで処理し、次いで 25 に冷却し、0.5 時間攪拌した。白い固体生成物を濾過で回収した。湿った物質を乾燥させて、0.75 Kg の式(I)の化合物を得た(HPLC による純度 > 95%)。

30

40

フロントページの続き

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100154988
弁理士 小林 真知
(72)発明者 ガンガケドカール キラン クマール
インド ハイデラバード ラマンサプール シャラドナガール 3 - 9 - 13
(72)発明者 ディワン フルカン ムハンマド
インド ブルダナ 443105 タル アンド ディストリクト ブルダナ アット ポスト
デウルガート モミン ブーラ
(72)発明者 ヴァランガオンカール アニルッダ
インド ウラランガーバード 431001 サタラ パリザー カルヤラヤ ビハインド ラダ
マンガル ビード バイパス ロード アプラティム プシュバ ロウ ハウス ナンバー 53
(72)発明者 デオ ケシャヴ
インド ヴァドーダラー 390021 ゴトリ ロード オポジット ヤシュ コンブレックス
ナラヤン ガーデン プラナフーティ #エイ 52

審査官 三上 竜子

(56)参考文献 国際公開第2010/136971 (WO, A1)
国際公開第2008/023248 (WO, A2)
特表2013-544877 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 1/00 - 99/00
C07B 51/00
C07B 61/00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)