

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-518820

(P2007-518820A)

(43) 公表日 平成19年7月12日(2007.7.12)

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)  
**C07H 13/08 (2006.01)** C O 7 H 13/08 C S P 4 C O 5 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 9 頁)

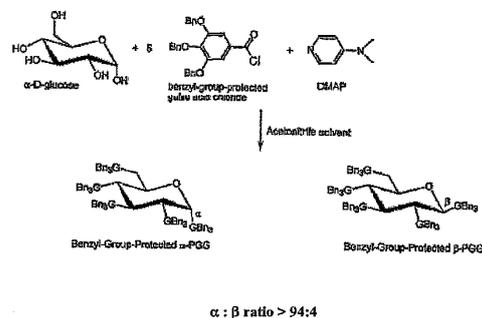
(21) 出願番号	特願2006-551385 (P2006-551385)	(71) 出願人	500031836 オハイオ ユニバーシティー アメリカ合衆国 45701-3751 オハイオ州 アテンズ、イースト サークル ドライブ 20、スイート 190、 テクノロジー アンド エンタープライズ ビルディング、テクノロジー トランス ファー オフィス
(86) (22) 出願日	平成17年1月24日 (2005. 1. 24)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月21日 (2006. 7. 21)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/002261	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02005/072765		
(87) 国際公開日	平成17年8月11日 (2005. 8. 11)		
(31) 優先権主張番号	60/539, 063		
(32) 優先日	平成16年1月23日 (2004. 1. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンジル基保護  $\alpha$ -ペンタガロイルグルコース ( $\alpha$ -PGG) およびそのアナログを合成する効率的な方法

## (57) 【要約】

ベンジル基保護 - ペンタガロイルグルコース ( $\alpha$ -PGG) および関連化合物を合成する方法である。この方法は：反応性が高いアシル化剤およびアシル化触媒をドナー溶媒に懸濁する工程；  $\alpha$ -D-グルコースまたはそのアナログをこの混合物に加える工程；この混合物を、室温で、反応が生じるのに十分な時間、反応させる工程；この溶媒を蒸発させる工程；その残渣を適切な溶媒中に溶解する工程；この残渣と溶媒との混合物をろ過する工程；およびこの溶媒を蒸発させる工程を包含する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- ペンタガロイルグルコース ( - P G G ) 前駆体を合成する方法であって、該方法は :

a ) 反応性が高いアシル化剤およびアシル化触媒をドナー溶媒に懸濁する工程 ;

b ) - D - グルコースまたはそのアナログを前記工程 ( a ) の混合物に加える工程 ;

および

c ) 該混合物を、室温で、反応が生じるのに十分な時間、反応させる工程

を包含し、該反応生成物は、該 - P G G 前駆体またはそのアナログを含有する、方法。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、該方法は :

d ) 前記工程 ( c ) の混合物から前記溶媒を蒸発させる工程 ;

e ) 工程 ( d ) の残渣を第 2 溶媒中に溶解する工程 ;

f ) 該残渣と第 2 溶媒との混合物をろ過する工程 ; および

g ) 該第 2 溶媒を蒸発させる工程

をさらに包含する、方法。

## 【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、 - P G G またはそのアナログを生成するために前記工程 ( g ) の生成物を水素化する工程をさらに包含する、方法。

## 【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、前記反応性が高いアシル化剤は、酸塩化物である、方法。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、前記アシル化触媒は、ピリジン誘導体である、方法。

## 【請求項 6】

請求項 5 に記載の方法であって、前記アシル化触媒は、4 - ( N , N - ジメチルアミノ ) ピリジン ( D M A P ) である、方法。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 - D - グルコースのアナログは、 - D - グルコース、ヘキソース、ペントース、およびテトロースからなる群より選択される、方法。

## 【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、前記 - D - グルコースのアナログは、 - D - グルコース、ヘキソース、ペントース、およびテトロースからなる群より選択され、該 - D - グルコース、ヘキソース、ペントース、およびテトロースの環の酸素は、炭素、窒素、および硫黄からなる群より選択される原子と置換されている、方法。

## 【請求項 9】

請求項 7 に記載の方法であって、前記 - D - グルコースのアナログは、ヘキソースである、方法。

## 【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、前記ヘキソースは、ガラクトース、マンノース、イドース、タロース、アルトロース、アロース、グルコース、フルクトース、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、方法。

## 【請求項 11】

請求項 7 に記載の方法であって、前記 - D - グルコースのアナログは、ペントースである、方法。

## 【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法であって、前記ペントースは、キシロース、リボース、アラビノース、リキソース、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、方法。

## 【請求項 13】

請求項 7 に記載の方法であって、前記 - D - グルコースのアナログは、テトロースで

10

20

30

40

50

ある、方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法であって、前記テトロースは、トレオース、エリトロース、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、方法。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の方法であって、前記工程 (c) の混合物は、数時間の間、反応させられる、方法。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の方法であって、前記ドナー溶媒は、少なくとも 90 : 10 の、 - PGG 対 - PGG 比 ( : 比) を生じるために選択される、方法。

10

【請求項 17】

請求項 16 に記載の方法であって、前記ドナー溶媒は、少なくとも 95 : 5 の : 比を生じるために選択される、方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の方法であって、前記ドナー溶媒は、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、およびテトラヒドロフランからなる群より選択される、方法。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の方法であって、前記ドナー溶媒は、アセトニトリルである、方法。

【請求項 20】

請求項 2 に記載の方法であって、前記第 2 溶媒は、トルエンである、方法。

20

【請求項 21】

請求項 2 に記載の方法であって、前記第 2 溶媒は、加熱される、方法。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 - PGG 対 - PGG 比 ( : 比) は、90 : 10 より大きい、方法。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の方法であって、前記 : 比は、95 : 5 より大きい、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

(関連出願の相互参照)

本出願は、2004年1月23日に提出された米国特許仮出願第60/539,063号に優先権を主張する。この米国特許仮出願第60/539,063号は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

- PGG は、抗糖尿病生物活性および他の生物活性を有することが示されている。これらの活性により - PGG は、新薬の開発のための標的となっている。 - PGG は天然では生じないので、多段階合成によって調製されなければならない。現在知られている、 - PGG を合成する手順は、2つの主要な工程を包含する：初期のアシル化反応は、ベンジル基保護 - PGG を生成する。この前駆体は、最後の水素化反応において純粋な - PGG を得るために、単離されなければならない。第1の工程(アシル化)は、除去することが大変困難な大量の副産物を生成する。最も重要なこれら不要な化学物質は、PGG前駆体の - 異性体、ジアルキルウレア、およびN-アシルウレア誘導体である。非常に高価なクロマトグラフィーは、ベンジル基保護 - PGG の精製を可能にする唯一の技術である。グラム量のみで標的化合物が生成され得る。クロマトグラフィーの高いコストおよびキログラム~トン量の生成物を生成するのに適したスケールアップ手順における困難さは、この手順の産業的用途を妨げている。

40

【発明の開示】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

従って、 $\alpha$ -PGGの前駆体を生成するより良い方法の必要性が存在する。新たな方法は、クロマトグラフィーの必要性を排除するはずであり、かつキログラム量またはトン量へのスケールアップが許容され得るはずである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

## (発明の要旨)

提供されるものは、 $\alpha$ -ペンタガロイルグルコース( $\alpha$ -PGG)の重要な前駆体を合成する新たな方法である。この新たなプロセスは、 $\alpha$ -PGGの合成にかかるコストを60%以上も減少する。この方法は、キログラムスケール~トンスケールでこの前駆体を生成することを可能にする。さらに、この方法は、分子の炭素化物部分またはアシル部分において修飾されている、 $\alpha$ -PGGのアナログを効率的に合成するために使用され得る。

10

## 【0005】

本明細書中に記載される方法は：

(a) 反応性が高いアシル化剤およびアシル化触媒をドナー溶媒に懸濁する工程；

(b)  $\alpha$ -D-グルコースまたはそのアナログを工程(a)の混合物に加える工程；および

(c) この混合物を、室温で、反応が生じるのに十分な時間、反応させる工程

(d) 上記溶媒を蒸発させる工程；

20

(e) 工程(d)の残渣を適切な溶媒中に溶解する工程；

(f) この残渣と溶媒との混合物をろ過する工程；および

(g) この溶媒を蒸発させる工程

を包含する。

## 【0006】

いくつかの実施形態において、上記反応性が高いアシル化剤は、酸塩化物である。アシル化触媒の適切なクラスはピリジン誘導体であるが、他のアシル化触媒も当業者によって決定され得る。いくつかの実施形態において、このアシル化触媒は、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)である。いくつかの適切な $\alpha$ -D-グルコースアナログは、このアナログがヘキソース、ペントース、およびテトロースから選択されるか、あるいは、環の酸素が炭素、窒素、または硫黄によって置換される、 $\alpha$ -D-グルコースアナログである。

30

## 【0007】

いくつかの実施形態において、選択された溶媒は、少なくとも90:10の $\alpha$ -D-グルコース:溶媒比を生じる；他の実施形態において、選択された溶媒は、少なくとも95:5の $\alpha$ -D-グルコース:溶媒比を生じる。本明細書中に記載されるいくつかの実施形態において、溶媒としては、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、およびTHFが挙げられる。多くの実施形態において、溶媒は、アセトニトリルである。

## 【0008】

アシル化触媒を加えた後、この混合物は、アシル化剤が溶解されるまで、室温で攪拌される。いくつかの実施形態において、これは、約5分間~約10分間かかる。

40

## 【0009】

混合物は、一般に、十分な時間の間、室温で反応させられる。この時間は、当業者によって決定され得る。いくつかの実施形態において、混合物は、数時間の間、反応させられる。いくつかの実施形態において、混合物は、溶媒が蒸発されるまで室温で反応させられる。いくつかの実施形態において、工程(e)において残渣を溶解するのに使用される溶媒は、約60°Cに加熱されたトルエンである。加熱された溶媒が使用される場合、溶媒と残渣との混合物は、ろ過工程の前に室温で冷却される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0010】

50

## (発明の詳細な説明)

- PGG前駆体を合成する公知の方法は、触媒としてN,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)とともに、カルボジイミドカップリング剤(例えば、DCC)を使用する手順を基にする。例えば、Tetrahedron, 第53巻、No. 31、10725~10732頁(1997)を参照のこと。この手順は、大量の副産物が生成されるので、小規模の- PGG前駆体の合成にだけ適する。加えて、時間がかかりかつ高価なクロマトグラフィーによる精製工程が、必要である。加えて、このプロセスで使用されるカルボジイミド試薬は、大規模生成施設の操作者に重い健康上のリスクを課す、強力な感作物質である。

## 【0011】

10

本明細書中で提供されるものは、従来方法とは異なる試薬を使用する、- PGGの重要な前駆体を生成する新たな方法である。この新たな方法において使用される試薬は、従来の方法において使用された試薬量よりも少ない量で使用される。この新たな方法はまた、副産物を除去するためのクロマトグラフィーの必要性を排除する。加えて、この新たな方法は、室温で行われ得、その反応混合物を加熱および/または冷却することにより被っていたコストを回避する。全体的に、新たなプロセスは、コスト効率が高く、そしてこのプロセスは、トン量の- PGG前駆体の合成を可能にする。さらに、このプロセスは、分子の炭水化物部分またはアシル化部分で修飾されている、ベンジル基保護- PGGのアナログの合成を可能にする。

## 【0012】

20

図1は、本明細書に記載される合成スキームを示す。本明細書に記載される方法を使用すると、クロマトグラフィー工程は不要となり、これは、生成コストを大いに削減し、- PGGまたはそのアナログを大規模で生成することを可能にする。形成される少量の- 異性体は、PGG合成の最後の工程(水素化によるベンジル基の除去)の後で、容易に除去され得る。この方法の収率は、ほぼ定量的である。図2は、ベンジル基保護- PGGの生成のための合成技法スキームの状態を示す。最後のクロマトグラフィー工程は、非常に高価であり、そして工業規模での生成を妨げる。ベンジル基保護PGGの- 異性体と- 異性体との完全な分離は、極めて困難である。

## 【0013】

30

- PGGおよびそのアナログの製造の第1段階(アシル化)には、反応性の高いアシル化剤(例えば、酸塩化物)が使用される。さらに、反応に使用される溶媒は、PGG、またはPGGアナログの前駆体の- 異性体の形成を支持し、そして、PGG、またはPGGアナログの前駆体の- 異性体の形成を抑制するように選択される。いくつかの実施形態において、選択された溶媒は、90:10を超える : 比を生じる。他の実施形態において、選択された溶媒は、95:5を超える : 比を生じる。適切な溶媒としては、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、およびテトラヒドロフランのようなドナー溶媒が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書に記載される多くの実施形態においては、アセトニトリルが溶媒として使用される。さらに、本明細書中に記載される方法は、反応プロセスの間に、ジアルキルウレア副産物もN-アシルウレア副産物も生成しない。さらに、反応収率は、ほぼ定量的であり、95%より高い。

40

## 【0014】

- PGGおよびそのアナログの前駆体を得るための、ベンジル基保護された没食子酸の- D-グルコース出発物質とのカップリングは、反応性の高いアシル化剤(例えば、酸塩化物)を使用して実施される。これにより、- D-グルコースが、- D-グルコースへと再配列し得る前に、アシル化剤と反応することを確実にする。これは、次いで、PGG前駆体、またはPGGアナログの前駆体の- 異性体の形成を回避する。高い : 比を生じる溶媒(例えば、アセトニトリル)の選択は、生成物における非常に高い : 比の達成を助ける、第2の要因である。

## 【0015】

さらに、反応における酸塩化物の使用は、カルボジイミドカップリング剤の使用を不要

50

にする。このことは、次いで、ジアルキルウレア副産物およびN - アシルウレア副産物の形成を回避する。このことは、クロマトグラフィー精製に対する必要性を排除する。

【0016】

また、 $\beta$ -PGGアナログの前駆体を作製する方法も提供される。本明細書中に記載される方法は、PGGのグルコース部分が他の糖（例えば、ヘキソース、ペントースまたはテトロース）で置換されている、 $\beta$ -PGGのアナログを作製するのに有用である。いくつかの実施形態において使用されるヘキソースとしては、ガラクトース、マンノース、イドース、タロース、アルトロース、アロース、グロース、フルクトースなどが挙げられる。いくつかの実施形態において使用されるペントースとしては、キシロース、リボース、アラビノースおよびリキソースが挙げられる。いくつかの実施形態において使用されるテトロースとしては、トレオースおよびエリスロースが挙げられる。当業者はまた、使用され得る他のヘキソース、ペントースおよびテトロースを認識する。本明細書中に記載される方法はまた、PGGのグルコース部分がグルコース、他のヘキソース、ペントースまたはテトロースの糖アナログで置換されたアナログを作製するのにも有用であり、ここで、糖アナログの環の酸素は、炭素、窒素または硫黄で置換される。本明細書中に記載される方法はまた、PGGの没食子酸部分が他のフェノールで置き換えられているアナログを作製するのにも有用である。いくつかの実施形態において、フェノールは、2,3 - ジヒドロキシ安息香酸、3,4 - ジヒドロキシ安息香酸および3,5 - ジヒドロキシ安息香酸から選択される。他のフェノールもまた使用され得る。当業者は、本明細書中に記載される方法により調製され得る $\beta$ -PGG前駆体の他の修飾を認識し得る。

10

20

【実施例】

【0017】

（材料および方法）

ベンジル基保護されたPGGの名称およびChemical Abstract登録番号は、以下のとおりである： $\beta$ -D - グルコピラノースペンタキス[3,4,5 - トリス(フェニルメトキシ)ベンゾエート] (CA登録番号70424 - 95 - 2) および $\beta$ -D - グルコピラノースペンタキス[3,4,5 - トリス(フェニルメトキシ)ベンゾエート] (CA登録番号122625 - 60 - 9)。

【0018】

酸塩化物(459 mg、1.0 mmol)およびDMAP(128 mg、1.05 mmol)を、室温で、10 mLのアセトニトリル中に懸濁した。5 ~ 10分攪拌した後、透明な溶液が形成した。微細に粉末化した $\beta$ -D - グルコース(36.0 mg、0.2 mmol)を加えた。この混合物を、室温にて18時間攪拌した。この残渣を、60 $^{\circ}$ Cにて5 mLのトルエンに取った。室温まで冷却した後、この溶液を、シリカゲルの層(250 mg、1.2 cm厚)を通して濾過した。このシリカゲルを、トルエンおよび酢酸エチルとの混合物(100:4, 5 mL)で洗浄して、シリカゲルに固着していた可能性のある生成物を全て溶出した。溶媒を蒸発させた。これを、オイルポンプの減圧下で5時間乾燥させた後、粘性の高いオイルとして生成物を得た。収量は、455 mg(99%)であった。

30

【0019】

本明細書中に記載される実施例は、本明細書中に記載される方法の例示であり、本発明の範囲を制限することは意味しない。

40

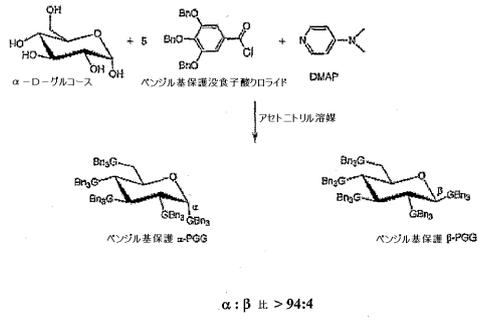
【図面の簡単な説明】

【0020】

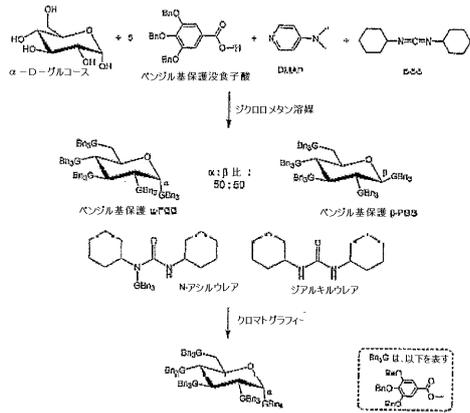
【図1】図1は、本明細書に記載される合成スキームを例示する。

【図2】図2は、ベンジル基保護 $\beta$ -PGGを合成するための技法プロセスの状態を例示する。

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/02261
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 38/00 US CL : 536/18.5, 18.6 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 536/18.5, 18.6 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) WEST, CAPLUS, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KHANBABAEE et al. "Synthesis of Enantiomerically Pure Strictinin Using a Stereoselective Esterification Reaction", Tetrahedron Letters, 1997, Vol. 38, No. 8, 1367-1368	1-23
A	KMANTEL, W. "Studies in Polyphenol Chemistry and Bioactivity. 1. Preparation of Building Blocks (+)-Catechin. Procyanidin Formation. Synthesis of the Cancer Cell Growth Inhibitor, 3-O-galloyl-(2R,3R)-epicatechin-4b,8-[3-O-galloyl-(2R,3R)-epicatechin]", J. Am. Chem. Soc. (1999), Vol. 121, 12073-12081.	1-23
<input 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 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 22 June 2005 (22.06.2005)		Date of mailing of the international search report 20 JUL 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Patrick T. Lewis</i> Patrick T. Lewis Telephone No. 571-272-1600

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヒンメルダーク, クラウス ビー.

アメリカ合衆国 オハイオ 45784, ビンセント, オーク ビュー サークル 30

(72)発明者 チェン, シャオジュオ

アメリカ合衆国 オハイオ 45701, アセンズ, マリガン ロード 62

Fターム(参考) 4C057 AA18 AA19 BB02 CC01 DD03 HH04