

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4478561号
(P4478561)

(45) 発行日 平成22年6月9日 (2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日 (2010.3.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 319/24 (2006.01)

C O 7 C 319/24

C O 7 C 323/66 (2006.01)

C O 7 C 323/66

C O 7 F 9/38 (2006.01)

C O 7 F 9/38

E

請求項の数 8 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2004-501366 (P2004-501366)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月29日 (2003.4.29)
 (65) 公表番号 特表2005-523935 (P2005-523935A)
 (43) 公表日 平成17年8月11日 (2005.8.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/013178
 (87) 国際公開番号 W02003/093226
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日 (2003.11.13)
 審査請求日 平成18年4月27日 (2006.4.27)
 (31) 優先権主張番号 10/135,756
 (32) 優先日 平成14年4月30日 (2002.4.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500175967
 バイオニューメリック・ファーマスーティ
 カルズ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国テキサス州78229・サ
 ン・アントニオ, データポイント・ドライ
 ブ・8122, スイート・1250
 (74) 代理人 100090686
 弁理士 鎌田 充生
 (72) 発明者 コチャット, ハリー
 アメリカ合衆国, テキサス州 7824
 8, サン アントニオ, スティーブル
 ウェイ 2507

審査官 前田 憲彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬学的に活性なジスルフィド塩の合成方法

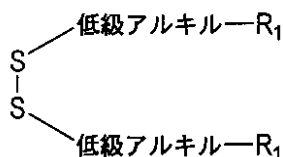
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

(I)

(式中、 R_1 は、スルホネート又はホスホネートである)

で表される化合物を合成するための方法であって、下記の工程を含む方法：

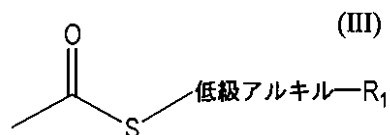
(i) 式 (II) :

X - 低級アルキル - R_1 (II)(式中、X は、脱離基であり、 R_1 は前記に同じ)

で表される出発原料を用意し、そして前記出発原料を反応容器中で溶解する工程；

(ii) 前記出発原料を硫化試薬と反応させて下記式 (III) で表される中間体：

【化 2】



(式中、 R_1 は前記に同じ)

を生成する工程；及び

(iii) 前記中間体を塩基及び酸素源と反応させて前記式 (I) の化合物を生成する工程。

【請求項 2】

10

X が、ハロゲンであり、かつ硫化試薬が、チオ酢酸のアルカリ金属塩である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

X が、 $CH_2 = CH -$ である請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

塩基が、強塩基である請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

強塩基が、水酸化ナトリウムである請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

酸素源が酸素ガスであり、前記酸素源が反応容器中にバブリングされる請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 7】

水溶液中で行われる請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

式 (I) の化合物が対称ジスルフィドである請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジスルフィド塩を合成するための方法に関し、本発明は、薬学的に活性なジスルフィドを合成するための方法に適用することができる。

30

【0002】

(発明の背景)

2, 2' - ジチオビスエタンスルホン酸二ナトリウム (ジメスナ (Dimesna)) ならびに 2, 2' - ジチオビスエタンスルホン酸の他の塩及び誘導体は、化学療法における保護剤として知られており、特定の型の癌を患う患者に与えられる白金錯体系抗腫瘍剤 (platinum complex antitumor drug) の毒性を軽減するために使用される。白金の保護剤としてのジメスナなどの化合物は、米国特許第 5, 789, 000 号；同第 5, 866, 169 号；同第 5, 866, 615 号；同第 5, 866, 617 号；及びこの文献の他の箇所に開示されている。

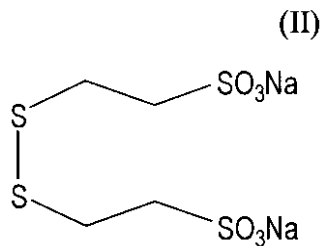
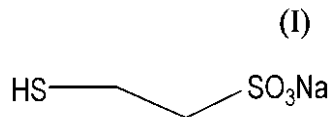
【0003】

40

ジメスナは、2 - メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム (メスナ (Mesna)) の生理的な自動酸化による生成物であり、化学療法薬剤に対する保護剤でもある。メスナ及びジメスナの好ましいナトリウム塩の構造 (ジアニオン性ジメスナ分子の場合には二ナトリウム) を、それぞれ、式 (I) 及び式 (II) として以下に示す。

【0004】

【化 1】



10

【0005】

メスナ及びジメスナは両方とも、白金錯体系抗腫瘍剤とともに投与するための保護剤として、異なる成功度合いで使用されている。特に、ジメスナは、シスプラチン（シス - ジアンミンジクロロ白金）により惹起される腎毒性に対する保護を与えるのに有効であることが示されており、メスナ及びジメスナはともに、カルボプラチン（シス - ジアンミン - 1, 1 - シクロブタンジカルボキシラト白金）により惹起される骨髄抑制（myelosuppression）に対して有効であることが示されている。メスナは、他の抗腫瘍剤とともに用いる保護剤としても使用されており、米国及び多くの外国管轄（foreign jurisdiction）においてこのような使用について認可されている。メスナ、ジメスナ、及び各々の誘導体の作用に関しては、1又はそれ以上の上記の参考文献において十分な開示がなされており、公開された文献においても、多く見いだすことができる。保護剤としてのメスナ及びジメスナ両方の広範な有用性は、この分野において立証されている。

20

【0006】

上記のように、メスナは、体内において、穏やかな塩基性条件下及び酸素存在下（例えば、血漿中に存在する条件下）で、ジメスナに自動酸化される。ジメスナを製造する従来の合成方法は、メスナを酸化して、そのダイマー（ジメスナ）を実質的に定量的な収量で形成することを包含していた。この合成は、溶解されたメスナを酸化剤と反応させることによって達成され、酸化剤として又は水性媒体中のヨウ素酸塩の形態で、ヨウ素元素供給源を含んでいた。

30

【0007】

メスナ及びジメスナ（などのスルフヒドリル類及びジスルフィド類）を合成するための先行技術の方法としては、種々のアルキルスルホン酸を各々対応するメルカプタン誘導体に変換し、次いで、酸化剤としてヨウ素含有試薬を使用して、それらの誘導体を各々対応するジスルフィドに酸化する方法が挙げられる。これらの方法は、有効ではあるが、使用された試薬から最終生成物を単離精製するために単離操作を行う必要がある。さらに、先行技術の方法では、処理を要する環境汚染物質を発生させる。結局、先行技術の方法は、単一容器での方法（シングルポット方法（single - pot process））では実施できなかった。

40

【0008】

本出願人は、以前に、メスナの酸化を経てジメスナを合成するための2工程のシングルポット方法を創案した。この方法は、米国特許第5,808,140号；及び特許許可された米国特許出願第09/108,168号（1998年6月30日出願）に開示されている。

【0009】

（発明の要約）

50

本発明の方法は、一般的に入手可能な出発原料からジメスナ及びその誘導体を合成する2工程のシングルポット方法を包含する。

【0010】

この方法の第1の工程は、所望のジスルフィドのS - アセチル誘導体である鍵となる中間体の合成を包含する。強塩基及び酸素源（又は酸素供給源）の添加により、この鍵となる中間体は、所望のジスルフィドに変換される。

【0011】

この方法によって合成された化合物は、医薬品として、特に上記に参照されるような用途のみならず、さらに他の医薬用途に有用である。

【0012】

したがって、本発明の目的は、薬学的に活性なジスルフィドを合成する新規な方法を提供することである。

【0013】

本発明の別の目的は、ジスルフィドの効率的かつ経済的な合成方法を提供することである。

【0014】

本発明の他の目的は、以下の記載を読むことにより明らかとなるであろう。

【0015】

（発明を実施するための最良の形態）

本明細書に記載される好ましい実施形態は、完全であることを意図するものではなく、開示された明確な形態に本発明を限定することを意図するものでもない。これらの好ましい実施形態は、本発明の原理ならびにその適用及び実用を説明することにより、当業者がその教示を理解できるように選択及び記載される。

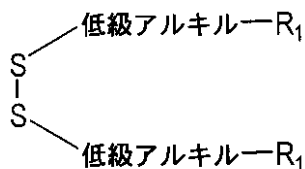
【0016】

本発明の方法は、2つの工程で構成され、そして市販の出発原料から所望のジスルフィド最終生成物を合成するように機能する。合成されるべきジスルフィドは、下記式Iを有する：

【0017】

【化2】

(I)



【0018】

式中、 R_1 は、スルホネート又はホスホネートであり、低級アルキルは、合計1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素を示す。

【0019】

以下のスキームは、本発明により用いられる一般的な方法を示す。

【0020】

10

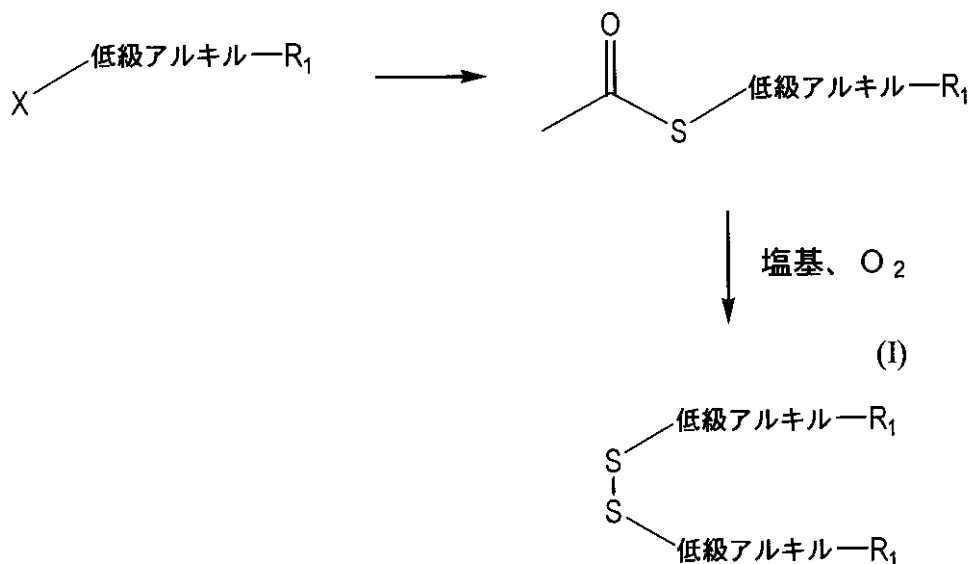
20

30

40

【化 3】

スキーム 1



10

【0021】

スキーム 1 は、本発明による式 I の化合物の合成を説明する。この図において、X は、
脱離基、好ましくはハロゲン原子であり、低級アルキル及び R₁ は、上記に規定されたと
おりである。

20

【0022】

すべての方法は、水溶液中で行ってもよい。出発原料は、脱離基が、示される S - アセ
チル部分により置換される置換反応を経て、出発原料の S - アセチル誘導体である鍵とな
る中間体に変換される。この変換を促進するための好ましい反応体（又は反応剤）は、チ
オ酢酸のアルカリ金属塩である。

【0023】

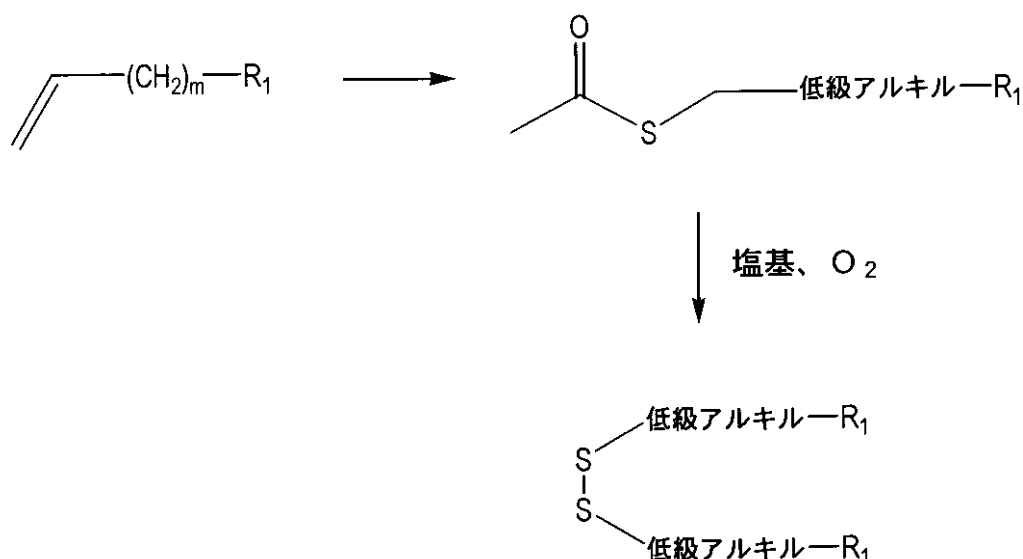
この方法の第 2 工程は、好ましくは同一の反応容器（ポット）で行われる。この工程は
、強塩基及び酸素ガス源（供給源）を添加することを包含し、チオアセテート中間体をそ
のスルフヒドリル体に、次いでその酸化ジスルフィドに変換する。用いた方法の結果とし
て、式 I の化合物は、好ましくは対称ジスルフィドであろう。

30

【0024】

【化 4】

スキーム 2



10

【 0 0 2 5 】

スキーム 2 は、本発明の方法について代替的な出発原料を説明する。上記に表されるように、この方法は、スキーム 1 と同じであるが、出発原料は、アルケニルアルキレン塩であり、この出発原料は、チオ酢酸のアルカリ金属塩の添加によって、鍵となるチオアセテート中間体に変換される。スキーム 1 の場合のように、生成したチオアセテート中間体は、強塩基及び酸素源の添加によって、式 I のジスルフィドに変換される。

20

【 0 0 2 6 】

以下の詳細な実施例は、本発明の方法を例証する。

【 0 0 2 7 】

実施例 1

S - アセチル - メチルメルカプトホスホン酸ジエチルの調製

ブロモメチルホスホン酸二ナトリウム (2 . 6 g) の無水テトラヒドロフラン溶液に、固体のチオ酢酸カリウム (5 . 2 g) を添加し、室温で 1 5 時間攪拌する。次いで、この有機部分をエーテル (2 0 0 m L) 中に回収し、そして水で洗浄する (1 0 0 m L × 3 回) 。次いで、この有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮乾固する。次いで、この生成物を、NMR によって分析する。

30

^1H - NMR : 2 . 2 3 (3 H , s) , 2 . 7 2 (2 H , m) , 3 . 0 1 (2 H , m)

【 0 0 2 8 】

実施例 2

S - アセチル - 2 - メルカプトエタンスルホン酸ナトリウムの調製

2 5 0 m L の工程用水中の 2 - ブロモエタンスルホン酸ナトリウム塩 (2 5 グラム) 及びチオ酢酸カリウム (2 0 . 6 グラム) を用いた。次いで、この反応混合物を加熱して、1 2 時間還流する。次いで、この反応混合物を、減圧下、8 0 °C で容量 1 0 0 m L まで濃縮し、生成物を、直接結晶化させる。次いで、生成物は、NMR により特徴付けられる。

40

^1H - NMR : 2 . 2 2 (3 H , s) , 2 . 7 (2 H , m) , 3 . 0 1 (2 H , m)

【 0 0 2 9 】

実施例 3

2 , 2 ' - ジチオビス - エタンスルホン酸二ナトリウムの調製

現行の S - アセチル - 2 - メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム塩 (2 0 g) を水に溶解し、1 N 水酸化ナトリウムを添加して pH を 9 . 0 に調整する。次いで、反応混合物

50

を、酸素をバブリングしながら48時間攪拌する。次いで、この水性部分を濃縮し、濃縮物を直接結晶化させる。

【0030】

収率は、80%であると求められる。この生成物は、NMRによって特徴付けられ、その構造を基準試料で確認される。

^1H -NMR: 2.8 - 2.9 (2H, m); 3.1 - 3.2 (2H, m)。

【0031】

実施例4

S-アセチル-2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウムの調製

ビニルスルホン酸ナトリウム塩(25%水溶液、100mL)を、還流冷却器を備えたフラスコに入れ、チオ酢酸カリウム(20.6g)を添加する。次いで、この反応混合物を加熱して、96時間還流する。次いで、この反応混合物を、減圧下、80℃で容量50mLまで濃縮し、濃縮物を直接結晶化させる。次いで、この生成物は、NMRによって特徴付けられる。

^1H -NMR: 2.22 (3H, s), 2.7 (2H, m), 3.01 (2H, m)。

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第02/006216(WO,A1)

特表2001-501219(JP,A)

米国特許第02396879(US,A)

特表2001-500872(JP,A)

特表平10-509143(JP,A)

Journal of the American Chemical Society, 2000年, 122(40), p.9750-9760

Journal of Chromatography, 1982年, 246(2), p.304-307

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 319/00

C07C 323/00

C07F 9/00

CA/REGISTRY(STN)