

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-185190

(P2007-185190A)

(43) 公開日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 P 17/00 (2006.01)	C 1 2 P 17/00	4 B O 6 4
C O 7 D 277/20 (2006.01)	C O 7 D 277/46	4 C O 3 3
C O 7 D 277/46 (2006.01)	C 1 2 P 17/00	
C 1 2 R 1/72 (2006.01)	C 1 2 R 1:72	

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2007-2980 (P2007-2980)	(71) 出願人	507010496
(22) 出願日	平成19年1月11日 (2007.1.11)		ディファルマ・フランシス・ソシエタ・ア
(31) 優先権主張番号	M12006A000044		・レスポンサビリティ・リミタータ
(32) 優先日	平成18年1月13日 (2006.1.13)		D i p h a r m a F r a n c i s S .
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		r . l .
			イタリア20021バランツァーテ (ミラ
			ノ)、ヴィア・ピッソーネ5番
		(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100087114
			弁理士 齋藤 みの里
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

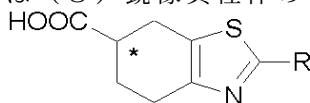
(54) 【発明の名称】 プラミペキソールの製造のための中間体の合成

(57) 【要約】 (修正有)

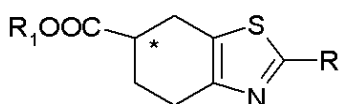
【課題】 プラミペキソールの製造のための中間体の合成方法の提供。

【解決手段】 単一の (R) または (S) 鏡像異性体としての式 (I) [Rは保護されているアミノ基であり; アステリスク*は立体異性炭素原子を示す] で示される酸またはその塩の製造方法であって、有効な条件下、(R, S) 鏡像異性体の混合物としての式 (I I) [R₁は適宜フェニルで置換されていてもよい直鎖または分枝鎖C₁—C₆アルキルであり; アステリスク*およびRは上記で定義されている意味を有する] で示されるエステルまたはその塩とカンジダ・アンタルクティカ由来のリパーゼとを接触させて、単一の (R) 鏡像異性体の酸および単一の (S) 鏡像異性体のエステルを含む混合物を得; 次いで該エステルを加水分解して単一の (S) 鏡像異性体としての酸を得; 所望ならば (R) または (S) 鏡像異性体のいずれかとしての酸をその塩に変換する製造方法。

10



(I)



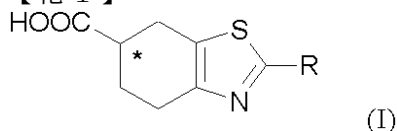
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単一の (R) または (S) 鏡像異性体としての式 (I) :

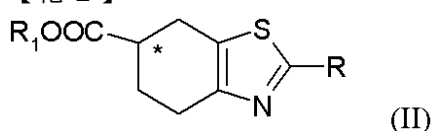
【化 1】



[式中、Rは保護されているアミノ基であり；アステリスク*は立体異性炭素原子を示す]

で示される酸またはその塩の製造方法であって、有効な条件下、(R, S) 鏡像異性体の混合物としての式 (I I) :

【化 2】



[式中、R₁は適宜フェニルで置換されていてもよい直鎖または分枝鎖 C₁ - C₆ アルキルであり；アステリスク*およびRは上記で定義されている意味を有する]

で示されるエステルまたはその塩とカンジダ・アンタルクティカ由来のリパーゼとを接触させて、単一の (R) 鏡像異性体としての式 (I) の酸および単一の (S) 鏡像異性体としての式 (I I) のエステルを含む混合物を得；次いで該エステルを加水分解して単一の (S) 鏡像異性体としての式 (I) の酸を得；所望ならば (R) または (S) 鏡像異性体のいずれかとしての式 (I) の酸をその塩に変換する製造方法。

【請求項 2】

カンジダ・アンタルクティカ由来の酵素リパーゼがカンジダ・アンタルクティカ B 由来のリパーゼである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

反応が水性緩衝液中、約 5.5 ~ 10.0 の範囲の pH にて行われる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

反応が TRIS [トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン]/HCl、リン酸塩、重炭酸アンモニウム、エタノールアミン/HCl および四ホウ酸ナトリウム (Na₂B₄O₇)/HCl 緩衝液から選択される緩衝液中にて行われる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

反応が共溶媒の存在下にて行われる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

共溶媒が双極性非プロトン性溶媒、ケトン、エーテル、塩素化溶媒または非極性溶媒から選択される、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

緩衝液の共溶媒に対する容積比が約 1 ~ 10 の範囲である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

共溶媒 - 緩衝液混合物の基質に対する容積比が約 6 ~ 20 の範囲である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

酵素の基質に対する比が 1.0 ~ 10.0 U / 基質 mg の範囲である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

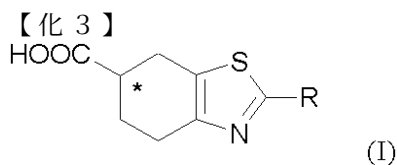
単一の (S) 鏡像異性体としての式 (I) :

10

20

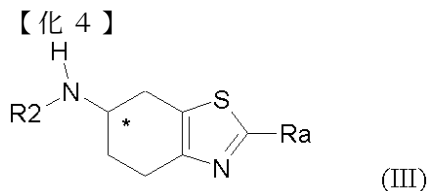
30

40



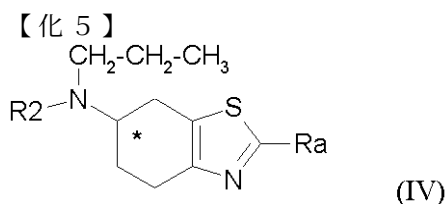
[式中、Rは保護されているアミノ基であり、アステリスク*は立体異性炭素原子を示す]

で示される化合物またはその塩を再配列して、単一の(S)鏡像異性体としての式(I I I)：



[式中、Raは遊離のまたは保護されているアミノ基であり、R₂は水素またはR₃-O R-C O-基(ここに、R₃は直鎖または分枝鎖C₁-C₄アルキルであり、アステリスク*は上記で定義されている意味を有する)である]

で示される化合物を得ること；式(I I I)の化合物をアルキル化して、式(I V)：



[式中、Ra、R₂およびアステリスク*は上記で定義されているとおりである]

で示される化合物を得、必要ならば、第一級アミノ基から保護基を除去し、および／または第二級アミノ基からR₃-O R-C O-基を除去し、所望ならばその医薬的に許容される塩に変換し、プラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩を得ることをさらに含む、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

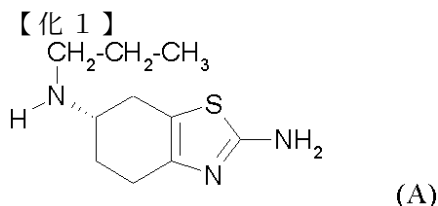
本発明はプラミペキソールの製造に有用な中間体の新規な製造方法およびその製造におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

技術的背景

式(A)：



で示されるプラミペキソール、(S)-2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールは、二塩酸塩一水和物の形態におけるパーキンソン病の治療に用いられる、US 4,843,086で知られるドーパミン作動薬である。

【0003】

10

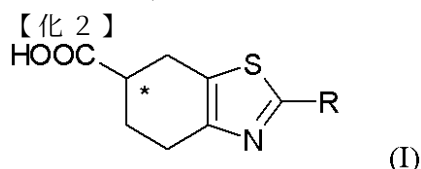
20

30

40

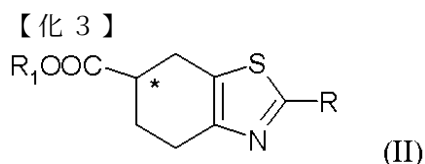
50

W0 2005/092871は、単一の（S）鏡像異性体としての式（I）：



〔式中、Rは保護されているアミノ基であり；アステリスク*は立体異性炭素原子を示す〕

で示される化合物またはその塩から出発するプラミペキソールおよびその塩の合成を開示する。単一の（S）鏡像異性体としての式（I）の化合物は、式（II）：



〔式中、R₁は適宜フェニルで置換されていてもよい直鎖または分枝鎖C₁－C₆アルキルであり；アステリスク*およびRは上記で定義されているとおりである〕

で示されるエステル（R，S）鏡像異性体の混合物またはその塩を加水分解し、次いで式（I）の酸（R，S）鏡像異性体の混合物を分割して、単一の（S）鏡像異性体を得ることにより得ることができる。あるいは、単一の（S）鏡像異性体としての式（I）の酸は、式（II）のエステルの（R，S）鏡像異性体の混合物またはその塩から酵素的に得ることができる。

【0004】

式（I）の出発化合物の鏡像異性体純度が高くなればなるほど、W0 2005/092871にて得られる最終生成物プラミペキソールの鏡像異性体純度は高くなるだろう。それゆえ、本法における単一の（S）鏡像異性体としての式（I）の酸またはその塩は、典型的に少なくとも約96%、好ましくは少なくとも約99%の鏡像異性体純度を有する。式（I）の化合物またはその塩の製造は、加水分解、ラセミ中間体（I）の回収、光学活性な塩基による加塩化（salification）、光学活性な塩の回収、再結晶および光学活性な酸の脱保護などの多くの工程を高純度で必要とする。工業的な観点から、これらの操作はより長い生産時間および高いコストを伴う。本基質に最も適合した酵素ならびに最適な反応条件が確定するのに困難であるので、今まで、酵素学的製造はまた、問題でもあり、工業的に適用することができなかった。

【0005】

それゆえ、（R，S）鏡像異性体の混合物としての式（II）のエステルの、式（I）の単一の（S）鏡像異性体への変換のための改善された方法についての必要性がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

発明の概要

カンジダ・アンタルクティカ（*Candida antarctica*）由来のリパーゼを用いた、単一の（S）鏡像異性体としての式（I）の中間体の製造のための酵素学的方法を現在見出し、これは工業的量の生産のための必要性を果たす。

【0007】

本発明により、酵素ユニットは、30℃、pH＝7にて対応トリグリセリドからの脂肪酸1.0μmol／分の放出を触媒する酵素の量である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の詳細な開示

本発明の目的は、単一の（R）または（S）鏡像異性体としての式（I）：

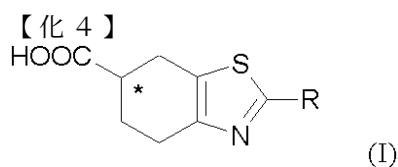
10

20

30

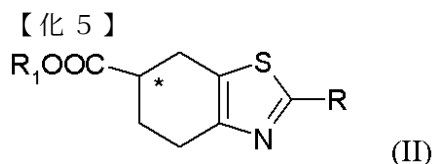
40

50



[式中、Rは保護されているアミノ基であり；アステリスク*は立体異性炭素原子を示す]

で示される酸またはその塩の製造方法であって、有効な条件下、(R, S) 鏡像異性体の混合物としての式 (I I)：



10

[式中、R₁は適宜フェニルで置換されていてもよい直鎖または分枝鎖C₁－C₆アルキルであり；アステリスク*およびRは上記で定義されている意味を有する]

で示されるエステルまたはその塩とカンジダ・アンタルクティカ由来のリパーゼとを接触させて、単一の(R) 鏡像異性体としての式 (I) の酸および単一の(S) 鏡像異性体としての式 (I I) のエステルを含む混合物を得；次いで該エステルを加水分解して単一の(S) 鏡像異性体としての式 (I) の酸を得；所望ならば(R) または(S) 鏡像異性体のいずれかとしての式 (I) の酸をその塩に変換する製造方法である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

R₁は好ましくはC₁－C₄アルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルまたはtert-ブチル、より好ましくはエチルまたはプロピルであり；またはベンジルもしくはフェニルエチル、特にエチルである。

【0010】

R 基は例えば、W0 2005/092871に例示されるアシルアミノ、カルバモイル、アリールメチルアミノ、フタルイミドまたはシリルアミノ基などの保護されているアミノ基であることができる。アセチルアミノ、プロピオニルアミノまたはピバロイルアミノ基が好ましい

30

【0011】

式 (I) または (I I) の化合物の塩、好ましくは医薬的に許容される塩の例は、W0 2005/092871に示されている。

【0012】

カンジダ・アンタルクティカ由来のリパーゼは、麴菌 (*Aspergillus oryzae*) にて発現され、産生し、商標名Novozym (登録商標) にてNovozymeにより市販されている、好ましくはカンジダ・アンタルクティカ B 由来のリパーゼ、より好ましくはCAL Bである。

【0013】

酵素は遊離しているか、または固定されていることができ、典型的にNovozym (登録商標) CALB-LまたはNovozym (登録商標) 435として市販されている。

40

【0014】

カンジダ・アンタルクティカ由来のリパーゼは驚くべきことに、工業的条件下のこれらの反応における触媒的效果を通常有する他の酵素よりも有利であることが分かった。

【0015】

次の第1表は、本発明による同条件下、異なる酵素で得られた結果を比較する。

第1表

【表 1】

酵素	共溶媒 v/v (20%)	ee 酸 (%)	c (%)	時間
ブタ膵臓由来のリパーゼ	DMF	N.A.	8	12 h
	DMF	N.A.	27	4 gg
キモトリプシン	DMF	N.A.	3	12h
	DMF	N.A.	11	4 gg
リパーゼ PS	DMF	N.A.	0,3	16 h
	DMF	N.A.	2,1	3 gg
リパーゼ CV	DMF	N.A.	0,3	16 h
	DMF	N.A.	2,5	3 gg
カンジダ・シリンドラッセ由来のリパーゼ	DMF	0	100	12 h
	DMF	15	82	2 h
	DMF	25	34	2 h
Lipasi CE-5	DMF	25	33	12 h
	DMF	N.A.	7	2 h
ブタ肝臓由来のエステラーゼ	DMF	0	99	12 h
プロテアーゼ (スノリッ Carlsberg)	DMF	7,5	83	12 h
	DMF	13	45	2 h
CALB-L	DMF	78	56	30 min.

10

【0016】

より長い時間で操作するとき、他のほとんどの酵素は反応を促進しないが、一方で二つの場合（カンジダ・シリンドラッセ（*Candida cylindracea*）由来のリパーゼおよびブタ肝臓由来のエステラーゼ）において、式（I I）の R および S の両方のエステルの加水分解を触媒するため、反応が非特異的であることに注意すべきである。

20

【0017】

反応は、水性緩衝液中、pH 約 5.5～10.0 の範囲；好ましくは約 6.0～約 7.5 の範囲にて行うことができる。緩衝液の例は、TRIS [トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン]/HCl、リン酸緩衝液、重炭酸アンモニウム、エタノールアミン/HCl、四ホウ酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$)/HCl である。反応は、好ましくはリン酸緩衝液または重炭酸アンモニウムの存在下にて行う。

【0018】

所望ならば、反応は、共溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドなどの双極性非プロトン性溶媒；アセトンまたはメチル-イソブチルケトンなどのケトン；テトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル；または塩素化溶媒、例えばジクロロメタン；トルエンまたはヘキサンなどの非極性溶媒の存在下にて行うことができ；好ましい溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシドおよびジオキサンから選択され、より好ましい共溶媒はテトラヒドロフランである。

30

【0019】

緩衝液の共溶媒に対する容積比は、約 1～10 の範囲、好ましくは約 1～3 の範囲であることができる。驚くべきことに CAL B 酵素は、共溶媒に対する水の比が高くないときでさえ活性であるので、反応は、通常の酵素反応のように非常に希釈された操作条件を必要としないことが認識されよう。これは、工業スケールにおいて、有機合成にて従来用いられるサイズの反応体における反応を行うことを可能にする高容積生産性をもたらす。

40

【0020】

反応は、約 15～80℃ の範囲、好ましくは約 20～70℃、典型的には 25℃ の温度にて行うことができる。

【0021】

共溶媒－緩衝液混合物の基質に対する容積比は、約 6～20 容積の範囲、好ましくは約 8～15 容積、特に約 10 容積である。

【0022】

50

基質に対する酵素の比は、約1.0～10.0 U／基質mg、好ましくは1.0 U～3.0 U／基質mgの範囲である。

【0023】

反応時間は、用いられる酵素の量に応じて約20分～48時間の範囲であることができる。規則として、反応は約50%の変換を得るまで続ける。次いで式（I）の酸の（R）鏡像異性体の得られた析出物をろ過する一方、液相は式（II）のエステルの（S）鏡像異性体を含む。

【0024】

式（I）の酸の単一の（S）鏡像異性体を得るための式（II）のエステルの（S）鏡像異性体の加水分解は、極性プロトン性溶媒、例えば水またはC₁～C₄アルカノール、特にメタノール、エタノール、i-プロパノールまたはその混合物；または上記で定義されている共溶媒との混合物中；約0℃～溶媒還流温度の範囲の温度、好ましくは約10～50℃、特に20℃にて、約1～4当量、好ましくは約1.5～2.5当量の量にて、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ水酸化物との反応により行うことができる。

10

【0025】

（R）または（S）鏡像異性体のいずれかとしての式（I）の酸は、知られている方法によりその塩に変換することができる。

【0026】

本発明により、式（II）のエステルの（R，S）鏡像異性体の混合物は、互いに対するいずれの比にても二つの単一の鏡像異性体を含むことができる。本発明により得られる混合物にて存在する式（I）の単一の（R）鏡像異性体および式（II）の単一の（S）鏡像異性体の比は、実質的に式（II）の出発エステルにおける鏡像異性体比に関する。式（II）の化合物またはその塩は、US 4,988,699およびWO 05/092871による例により得ることができる。

20

【0027】

鏡像異性体純度は通常、「鏡像体過剰率」として表され、 $(S - R) / (R + S) \times 100$ （ここに、SおよびRはそれぞれ（S）および（R）鏡像異性体の量である）として定義される。本発明によれば、単一の（S）または（R）鏡像異性体という用語は、鏡像異性体純度が通常、少なくとも約96%、好ましくは少なくとも約99%であることを意味する。

30

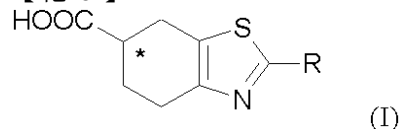
【0028】

上記のように、単一の（S）鏡像異性体としての式（I）の化合物は、特にプラミペキソールの製造に有用である。

【0029】

それゆえ、本発明はまた、単一の（S）鏡像異性体としての式（I）：

【化6】

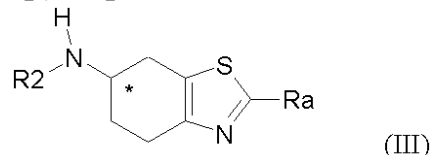


40

[式中、Rは保護されているアミノ基であり、アステリスク*は立体異性炭素原子を示す]

で示される化合物またはその塩を再配列して、従って単一の（S）鏡像異性体としての式（III）：

【化7】

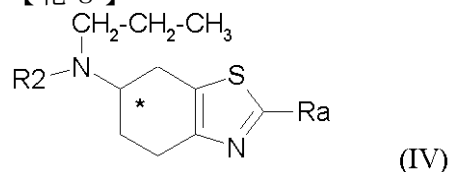


50

〔式中、R_aは遊離のまたは保護されているアミノ基であり、R₂は水素またはR₃-O R-CO-基（ここに、R₃は直鎖または分枝鎖C₁-C₄アルキルであり、アステリスク*は上記で定義されている意味を有する）である〕

で示される化合物を得ること；式（I I I）の化合物をアルキル化して、式（I V）：

【化 8】



10

〔式中、R_a、R₂およびアステリスク*は上記で定義されているとおりである〕
で示される化合物を得、必要ならば、第一級アミノ基から保護基を除去し、および／または第二級アミノ基からR₃-O R-CO-基を除去し、所望ならばその医薬的に許容される塩に変換することを含む、プラミベキソールまたはその医薬的に許容される塩の製造方法も提供する。単一の（S）鏡像異性体としての式（I）の化合物またはその塩の再配列、式（I I I）の化合物のアルキル化およびプラミベキソールのその医薬的に許容される塩への変換は、W005/092871により行うことができる。

【0030】

次の実施例は本発明を例示する。

【実施例】

20

【0031】

実施例1—式（I I）のエステル（R₁=エチルおよびR=アセチルアミノ）の種々の共溶媒中での酵素分割

酵素CAL B 0.3 mgをリン酸緩衝液（pH = 7.5；0.05 M）800 μLに溶解させた後、化合物（I I）（ここに、R₁はエチルであり、Rはアセチルアミノである）10 mgの共溶媒200 μL溶液を加える。反応を室温にて可変時間攪拌した後、HPLCにより分析する。

【0032】

得られた結果、特に：式（I I）のエステルの式（I）の酸への一般的変換、得られた式（I）の（R）酸の鏡像体過剰率、および式（I I）の（S）エステルの鏡像体過剰率を、第2表に示す。

30

【表 2】

第2表				
共溶媒	時間	ee% _{酸(I)} (R)	ee% _{エステル(I I)} (S)	変換
DMF	30 min	83	98	0.52
THF	3 h	94	95	0.49
CH ₃ CN	3 h	89	100	0.53
アセトン	3 h	80	100	0.55
ジオキサン	3 h	88	100	0.53

40

【0033】

実施例2—アセトニトリル共溶媒中における式（I I）のエステル（R₁=エチル、R=アセチルアミノ）の固定リパーゼによる酵素分割

固定酵素CAL B（Novozym（登録商標）435）0.5 mgをリン酸緩衝液（pH = 7.5；0.05 M）800 μL中にて懸濁させた後、式（I I）の化合物（R₁=エチルおよびR=アセチルアミノ）10 mgのアセトニトリル200 μL溶液を加える。反応は室温にて20時間攪拌し、次いでHPLCにより分析する。

【0034】

得られた結果、特に：式（I I）のエステルの式（I）の酸への一般的変換、得られた

50

式 (I) の (R) 酸の鏡像体過剰率、および式 (II) の (S) エステルの鏡像体過剰率を、第 3 表に示す。

【表 3】

第3表				
酵素量	時間	ee% _{酸(I)} (R)	ee% _{エステル(II)} (S)	変換
0.5 mg	20 h	81	97	0.55

【0035】

10

実施例 3 - (S)-2-アセチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸の製造。式 (I) の酸の (S) 鏡像異性体。

酵素 CAL B (Novozym (登録商標) CALB-L) 11 g を重炭酸アンモニウム緩衝液 (pH = 8.0 ; 0.37 M) 25 ml に加えた後、式 (II) の化合物 (R_1 = エチルおよび R = アセチルアミノ) 5 g の THF 25 ml 溶液を加える。反応は室温にて 24 時間攪拌し、次いで THF を留去する。不均質の混合物をトルエン 25 ml に加え、次いで約 40°C まで加熱し、形成された式 (I) の酸 (R) をろ過する。ろ液を分液漏斗に入れ、相を分離し、トルエン相を回収し、NaOH 1 g の水 12 ml 溶液を加える。混合物を 5 ~ 10 時間攪拌し、その後、水相を分離し、トルエンで洗浄し、酢酸で約 pH 5 まで酸性化する。形成された析出物をろ過により回収し、乾燥し、式 (I) の酸 (S) 約 2 g を得る。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 セルジョ・リーヴァ
イタリア、セヴェソ、ヴィア・サポティーノ 4 2 番
- (72)発明者 パオラ・ファッシ
イタリア、ヴィットゥオーネ、ヴィア・シルヴィオ・ペッリコ 4 1 番
- (72)発明者 ミケーレ・スカルペッリーニ
イタリア、ベルガモ、ヴィア・モローニ 2 8 番
- (72)発明者 ピエトロ・アッレリーニ
イタリア、サン・ドナート・ミラネーゼ、ヴィア・ゴリツィア 1 番
- (72)発明者 ガブリエレ・ラッツェッティ
イタリア、セスト・エッセ・ジョヴァンニ、ヴィア・ジ・プッチーニ 6 0 番
- Fターム(参考) 4B064 AE43 CA06 CA21 CD12 CD27 CE03 CE06 DA01
4C033 AD15 AD18

【要約の続き】

【選択図】 なし