

(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2020-7226

(P2020-7226A)

(43) 公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C07C 209/16	(2006.01)	C O 7 C 209/16	4 H 0 0 6
C07C 211/21	(2006.01)	C O 7 C 211/21	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2016-206193 (P2016-206193)</p> <p>(22) 出願日 平成28年10月20日 (2016.10.20)</p>	<p>(71) 出願人 000001029 協和キリン株式会社 東京都千代田区大手町一丁目9番2号</p> <p>(72) 発明者 愛宕 孝之 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内</p> <p>Fターム(参考) 4H006 AA02 AB20 AC52 BB31 BC10 BC19</p>
--	---

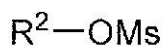
(54) 【発明の名称】 脂肪族3級アミン化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等を提供すること。

例えばW02013/089151等に記載されている方法では、段階的な反応工程であり、マイクロウェーブ反応装置を要する等の制約もあるため、工業的な大量合成を志向した製造方法には不向きであり、その改善が求められる。

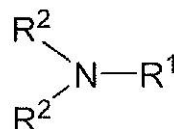
【解決手段】式(II)で表される化合物又はその塩を、式(III)で表される化合物と反応させることを特徴とする、式(I)：



(II)



(III)



(I)

10

(式中、R¹はC₁₋₆アルキルを表し、R²はC₁₂₋₂₄アルキル又はC₁₂₋₂₄アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法を提供する。

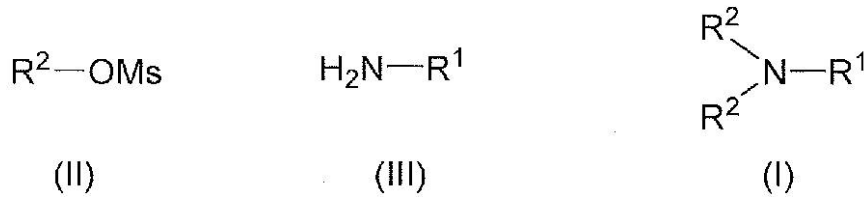
20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)で表される化合物を、溶媒中、式(III)で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、式(I)：

【化8】



10

(式中、 R^1 は C_{1-6} アルキルを表し、 R^2 は C_{12-24} アルキル又は C_{12-24} アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩の製造方法。

【請求項2】

R^1 がメチルである請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

R^2 が C_{12-24} アルケニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】

R^2 がオクタデカジエニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

20

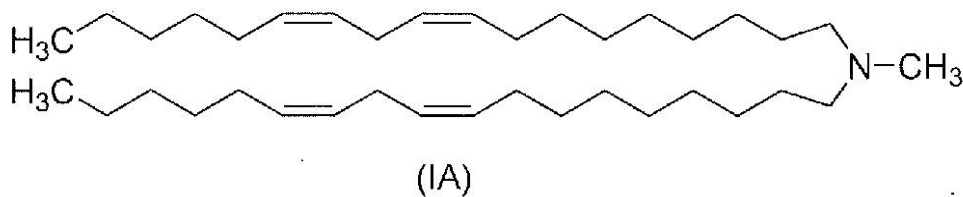
【請求項5】

R^2 が(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項6】

式(I)で表される脂肪族3級アミンが、式(IA)：

【化9】



30

で表される脂肪族3級アミン化合物である請求項1~5のいずれかに記載の製造方法。

【請求項7】

溶媒が水である請求項1~6のいずれかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の製造方法等に関する。

40

【背景技術】

【0002】

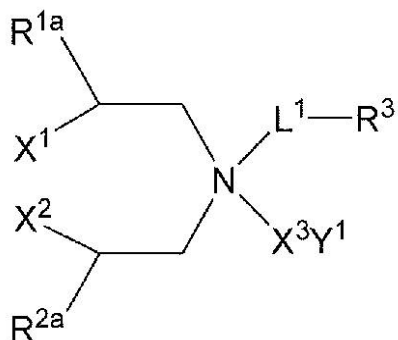
1級アミン化合物から脂肪族3級アミン化合物への変換反応は、反応に金属触媒を用いたり(例えば特開平4-230246等)、マイクロウェーブ反応装置を使用したり(例えばWO2013/089151等)と、過酷な反応条件を要する。比較的温和な反応条件では、反応が2級アミン化合物の生成で止まってしまい、目的の3級アミンの収率は低い(例えばBioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007), p.7789-7794等)。1級アミン化合物から段階的に脂肪族3級アミン化合物へと変換する手法が知られている(例えば、WO92/02486等)。

下記式

【0003】

50

【化1】



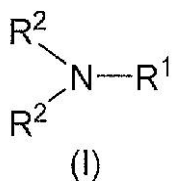
10

【0004】

(式中、R^{1a}及びR^{2a}は、同一または異なって炭素数10~24の直鎖状もしくは分岐状のアルケニル等を表し、X¹及びX²は水素原子等を表し、X³は存在しない場合があり、その場合、Y¹は存在せず、L¹は単結合であり、R³は炭素数1~6のアルキル等を表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩等は、核酸を細胞内等に導入することを容易にする脂質ナノ粒子を構成するためのカチオン性脂質として知られており、例えば式(1)

【0005】

【化2】



20

【0006】

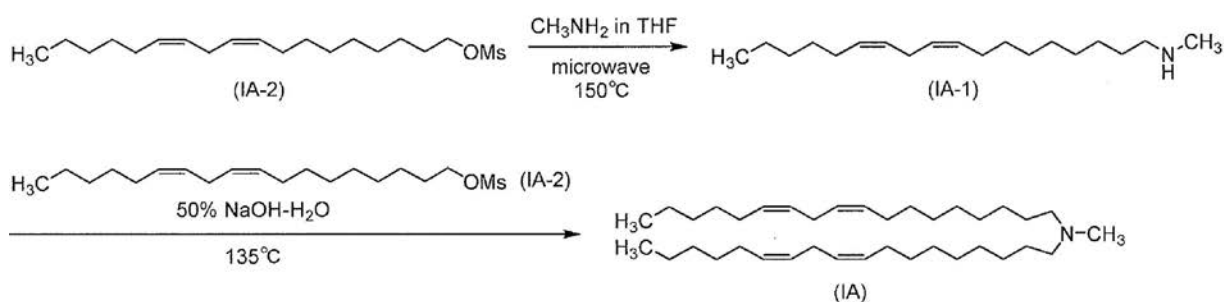
(式中、R¹はC₁₋₆アルキルを表し、R²はC₁₂₋₂₄アルキル又はC₁₂₋₂₄アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物等が例示されている(特許文献1、2)。

30

例えば式(IA)で表される脂肪族3級アミン化合物の製造方法としては、例えば下記の製造方法が知られている(特許文献1の参考例1参照)が、マイクロウェーブ反応装置を使用し、段階的な反応であり、トータル収率は67.2%である。

【0007】

【化3】



40

【0008】

(式中、Msはメシルを表し、THFはテトラヒドロフランを表す)

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【0009】

【特許文献1】国際公開第2013/089151号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2013/089152号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等を提供することにある。

【0011】

例えばWO2013/089151等に記載されている方法では、段階的な反応工程であり、マイクロウェーブ反応装置を要する等の制約もあるため、工業的な大量合成を志向した製造方法には不向きであり、その改善が求められる。

10

【課題を解決するための手段】

【0012】

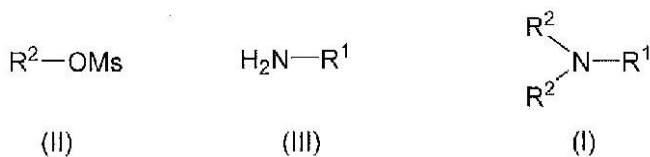
本発明は、以下の(1)~(7)に関する。

(1) 式(II)で表される化合物を、溶媒中、式(III)で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、式(I)：

【0013】

【化4】

20



【0014】

(式中、 R^1 は C_{1-6} アルキルを表し、 R^2 は C_{12-24} アルキル又は C_{12-24} アルケニルを表す)で表される脂肪族3級アミン化合物又はその塩の製造方法。

(2) R^1 がメチルである(1)に記載の製造方法。

(3) R^2 が C_{12-24} アルケニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

30

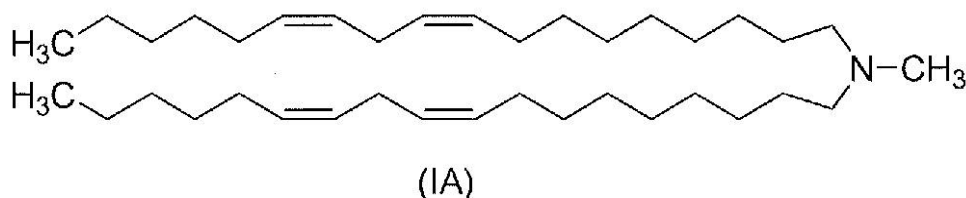
(4) R^2 がオクタデカジエニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

(5) R^2 が(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

(6) 式(I)で表される脂肪族3級アミン化合物が、式(IA)：

【0015】

【化5】



40

で表される脂肪族3級アミン化合物である(1)~(5)のいずれかに記載の製造方法。

(7) 溶媒が水である(1)~(6)のいずれかに記載の製造方法。

【発明の効果】

【0016】

本発明により、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等が提供される。

【発明を実施するための形態】

50

【0017】

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

【0018】

式(I)、(II)及び(III)の各基の定義において、

C₁₋₆アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数1~6のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられ；

【0019】

C₁₂₋₂₄アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数12~24のアルキルがあげられ、より具体的にはドデシル、トリデシル、テトラデシル、2,6,10-トリメチルウンデシル、ペンタデシル、3,7,11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-イル、ノナデシル、2,6,10,14-テトラメチルペンタデシル、イコシル、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル等があげられ；

【0020】

C₁₂₋₂₄アルケニルとしては、例えば1~3つの二重結合を含む直鎖又は分岐状の炭素数12~24のアルケニルがあげられ、より具体的には(Z)-トリデカ-8-エニル、(Z)-テトラデカ-9-エニル、(Z)-ペンタデカ-8-エニル、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル、(Z)-ヘプタデカ-5-エニル、(Z)-オクタデカ-6-エニル、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル、(Z)-オクタデカ-9-エニル、(E)-ヘプタデカ-8-エニル、(E)-オクタデカ-9-エニル、(Z)-ヘプタデカ-10-エニル、(Z)-オクタデカ-11-エニル、(8Z,11Z)-ヘプタデカ-8,11-ジエニル、(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル、(8Z,11Z,14Z)-オクタデカ-8,11,14-トリエニル、(9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-9,12,15-トリエニル、(Z)-ノナデカ-10-エニル、(Z)-イコサ-11-エニル、(10Z,13Z)-ノナデカ-10,13-ジエニル、(11Z,14Z)-イコサ-11,14-ジエニル、2,6,10-トリメチルウンデカ-1,5,9-トリエニル、3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル、2,6,10,14-テトラメチルペンタデカ-1-エニル、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エニル等があげられる。

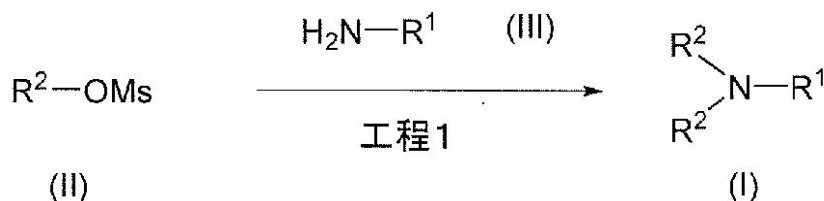
【0021】

次に化合物(I)の製造方法について具体的に説明する。

製造方法1

【0022】

【化6】



(式中、R¹及びR²はそれぞれ前記と同義である)

【0023】

工程1

化合物(I)は、適当な溶媒中、化合物(II)及び化合物(III)を反応させることにより得ることができる。

【0024】

化合物(III)の使用量は特に限定されないが、例えば化合物(II)に対し、好ましくは4.0~5.0当量用いられる。

【0025】

溶媒としては、例えば水、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が好ましく、これらを単独で、又は混合して用いられる。より好ましくは水等があげられる。溶媒として水を用いた場合、2層系での反応となり、副生するメシル酸塩が水層に除けるため、反応が効率よく進行すると考えられる。また、溶媒として水を用いた場合、副生成物である2級アミンや4級アミンの生成比を抑制し、目的の3級アミンを効率よく取得することができる。

【0026】

反応は、好ましくは80 と100 の間の温度で、より好ましくは85 と95 の間の温度で、通常5分間～72時間行われ、好ましくは2時間～4時間行われる。

化合物(II)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、Angewandte Chemie, International Edition, 51(34), 2012, p.8529-8533等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。

10

【0027】

化合物(III)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 51(52), 2015, p.10419-10422等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。

【0028】

上記工程の生成物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。特に、上記反応では、目的の3級アミンの他に、2級アミン及び4級アンモニウム塩等も副生することが確認されているが、反応終了後の混合物にシリカゲルを加え、酢酸エチル等の溶媒中で攪拌することにより、副生した2級アミン及び4級アンモニウム塩等の大部分を効率よく除去することができる。

20

【0029】

また、上記工程で用いられる原料化合物、得られる生成物は、塩や溶媒和物の形態であってもよい。

【0030】

上記工程で得られる生成物の塩を取得したいとき、上記工程で得られる生成物が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、上記工程で得られる生成物を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

30

【0031】

上記工程で用いられる原料化合物、得られる生成物の塩は、例えば酸付加塩等を包含する。該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩等があげられる。

【0032】

上記の製造方法により、化合物(I)を公知の方法(例えばWO2013/089151)より短工程で簡便に得ることができる。また、医薬品の原料の合成方法は不純物の混入量を低減させることが重要であり、該製造方法は化合物(I)を一定の品質で効率的に再現性よく製造することができる。工業的製造方法として好適である。さらに、該製造方法は、2級アミン化合物で反応が止まることなく、1ステップで1級アミン化合物から脂肪族3級アミン化合物へ変換することができ、なおかつ、マイクロウェーブ反応装置を使用した過酷な条件を要することもないため、工業的な大量合成を志向した場合、優れた製造方法と言える。

40

【0033】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

【0034】

なお、実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H NMR)は、300 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されない

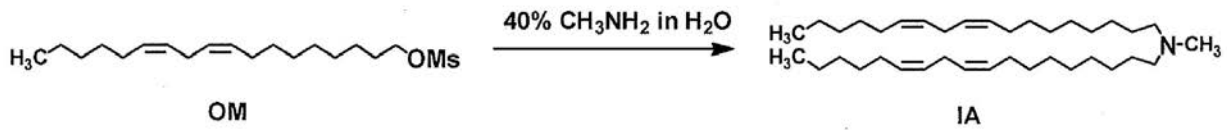
50

ことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いる。

【実施例 1】

【0035】

【化 7】



10

【0036】

(9Z,12Z)-N-メチル-N-[(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル]オクタデカ-9,12-ジエン-1-アミン(化合物(IA))の製造

【0037】

窒素雰囲気下、9Z,12Z-オクタデカジエノールメタン スルホネート(化合物OM)(350 g, 1.01 mol)を、90 に加熱し、40%メチルアミン水溶液(399 mL, 4.6 mol)を滴下し、90 で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル(1.75 L)、水(875 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(525 mL)を添加し10分間攪拌し、10分間静置した。水層と有機層を分離し、有機層にシリカゲル(1.05 kg)及び酢酸エチル(1.05 L)を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を濾過し、シリカゲルを酢酸エチル(7.70 L)で洗浄した後、得られた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、NHシリカゲルを用いて、シリカゲルクロマトグラフィー精製(n-ヘプタン：酢酸エチル=100：1)し、化合物(IA) (202 g, 収率75%)を得た。

20

ESI-MS m/z: 529 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.18-1.56 (m, 36H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 8H), 2.19 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 5.28-5.44 (m, 8H).

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明により、脂肪族3級アミン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等が提供される。

30

フロントページの続き

【要約の続き】

【選択図】なし