

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4781597号  
(P4781597)

(45) 発行日 平成23年9月28日 (2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日 (2011.7.15)

(51) Int.Cl. F 1  
C 0 7 H 15/203 (2006.01) C 0 7 H 15/203

請求項の数 4 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2002-69679 (P2002-69679)	(73) 特許権者	000173924
(22) 出願日	平成14年3月14日 (2002.3.14)		公益財団法人野口研究所
(65) 公開番号	特開2003-267988 (P2003-267988A)		東京都板橋区加賀 1-8-1
(43) 公開日	平成15年9月25日 (2003.9.25)	(72) 発明者	水野 真盛
審査請求日	平成16年2月12日 (2004.2.12)		埼玉県富士見市針ヶ谷 1-40-8-203
審判番号	不服2008-10717 (P2008-10717/J1)	(72) 発明者	稲津 敏行
審判請求日	平成20年4月28日 (2008.4.28)		神奈川県小田原市飯田岡 165
		(72) 発明者	山ノ井 孝
			神奈川県横浜市磯子区栗木 1-26-14
		合議体	
		審判長	川上 美秀
		審判官	内藤 伸一
		審判官	平井 裕彰

最終頁に続く

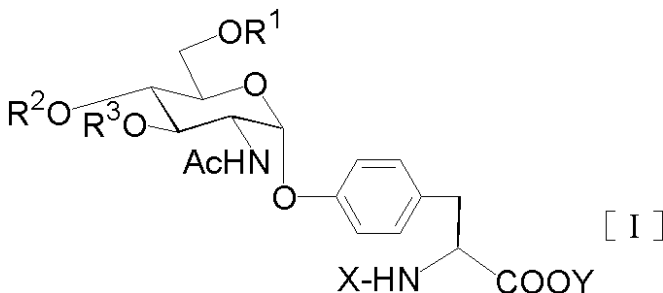
(54) 【発明の名称】 N-アセチルグルコサミニルチロシン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N-アセチルグルコサミンアセテート誘導体とチロシン誘導体とを 0.1 ~ 1 モル / 1 の範囲の反応濃度で反応させ、下記式 [ I ]

【化 1】



(式中 X はアミノ基の保護基または H を表す。 Y はカルボキシル基の保護基または H を表す。 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は水酸基の保護基または H を表す。) で表される N-アセチルグルコサミニルチロシン誘導体を製造する方法。

【請求項 2】

X がベンジルオキシカルボニル基、Y 及び R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> がベンジル基で表されることを特徴とする請求項 1 記載の N-アセチルグルコサミニルチロシン誘導体の製造方法。

【請求項 3】

X、Y及びR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>がHで表されることを特徴とする請求項1記載のN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体の製造方法。

【請求項4】

Xが9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル基、Y及びR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>がHで表されることを特徴とする請求項1記載のN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は糖アミノ酸に関する。具体的にはN - アセチルグルコサミンがチロシンの側鎖水酸基に - O - グリコシド結合したN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体に関する。糖ペプチドは医薬品や試薬などとして注目されている。糖ペプチドの合成には、原料となる糖アミノ酸が必要であり、今日では一般的な糖アミノ酸の合成技術が確立されてきている。

10

【0002】

【従来の技術】

医薬品や試薬などとして注目されている糖ペプチドの原料となる糖アミノ酸は、目的とする医薬品等により、特定の糖アミノ酸が必要である。その中で、重要な糖ペプチドの原料となる糖アミノ酸の一つ、即ちN - アセチルグルコサミンがチロシンの側鎖水酸基に - O - グリコシド結合したN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体が多くの特許請求されている。

20

【0003】

しかしながら、N - アセチルグルコサミンを糖供与体として用いるグリコシル化反応においては - グリコシドの生成が優先されるため - グリコシド結合を形成させるのは非常に困難である。そのため、N - アセチルグルコサミンがチロシンの側鎖水酸基に - O - グリコシド結合したN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体は、今なお製造例がなく、産業界の要求に応じ得ていないのである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、糖ペプチドの合成原料となるN - アセチルグルコサミンがチロシンの側鎖水酸基に - O - グリコシド結合したN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体を提供することである。

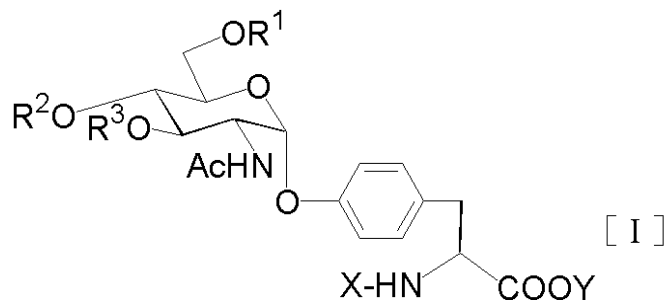
30

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはグリコシル化反応の例を参考に鋭意検討し、本発明に到達した。すなわち、本発明は、一般式 [ I ]

【化2】



40

(式中Xはアミノ基の保護基またはHを表す。Yはカルボキシル基の保護基またはHを表す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水酸基の保護基または単糖または糖鎖、またはHを表す。)で表されるN - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体である。

【0006】

すなわち、種々検討の結果、1位がアセチルで保護されたN - アセチルグルコサミンアセ

50

テート誘導体と、チロシン誘導体との反応により、N - アセチルグルコサミニルチロシン誘導体を製造することに成功したのである。反応を行うにあたっては、特開平 1 1 - 1 1 6 5 8 7 に記載された、1位がアセチル基で保護された糖誘導体を活性化剤の存在下、三フッ化ホウ素エーテル錯体共存下で糖受容体と反応させる方法を参考にした。しかし、この特許には本発明の特徴となる反応基質の濃度についての記載がない。発明者は、反応の基質濃度を従来濃度より高濃度で行うことにより、高収率で目的物が得られることを見出した。本発明のN - アセチルグルコサミニルチロシンは、N - アセチルグルコサミンの還元末端がチロシンの側鎖水酸基に - O - グリコシド結合したことを特徴とするN - アセチルグルコサミニルチロシンである。本発明により、本発明のN - アセチルグルコサミニルチロシンを、これを求めていた医薬等の産業界に供することが可能となった。

10

**【 0 0 0 7 】****【発明の実施の形態】**

以下、本発明を詳細に説明する。

一般式[1]において、アミノ基の保護基としては何ら制限はないが、好ましくはベンジルオキシカルボニル基、9 - フルオレニルオキシカルボニル基、第3ブチルオキシカルボニル基である。

カルボキシル基の保護基も何ら制限はないが、例えばメチル基、ベンジル基、第3ブチル基、フェナシル基である。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して水酸基の保護基、単糖、糖鎖、またはHである。水酸基の保護基は何ら制限はないが、例えばベンジル基、アセチル基、ベンゾイル基等を挙げることができる。また単糖および糖鎖も何ら制限はない。ピラノースでもフラノースでも、これらに含まれる水酸基が置換されていてもかまわない。例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、N - アセチルグルコサミン、N - アセチルガラクトサミン、リボース、ラクトース、マルトース等を挙げることができる。

20

**【 0 0 0 8 】**

次に本発明化合物の製造法を詳細に説明する。

まず、原料となる糖供与体は1位がアセチルで保護されたN - アセチルグルコサミンアセテート誘導体である。またN - アセチルグルコサミンの1位以外の水酸基の保護基は周知の保護基を使用することができる。例えば、アセチル基やベンゾイル基等のアシル型保護基や、アリル基やベンジル基等のエーテル型保護基、イソプロピリデン基やベンジリデン基等のアセタール型保護基を挙げることができる。

30

**【 0 0 0 9 】**

一方の原料となるチロシン誘導体としては周知の誘導体を使用できる。具体的には、アミノ基の保護基として周知の保護基を使用できる。例えばベンジルオキシカルボニル基、9 - フルオレニルオキシカルボニル基、第3ブチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

**【 0 0 1 0 】**

また、カルボキシル基の保護基としては周知の保護基を使用できる。例えばメチルエステル、ベンジルエステル、第3ブチルエステル、フェナシルエステル等を挙げることができる。

40

**【 0 0 1 1 】**

反応溶媒は、アルコールを除く周知の有機溶媒を使用することができる。例えばベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、酢酸エチル、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等を挙げることができる。これらの内、原料の溶解性を考慮するとジクロロメタンが好ましい。

**【 0 0 1 2 】**

反応温度には特に制限がない。通常 - 7 8 から溶媒の沸点までで、好ましくは、0 から室温の範囲である。

**【 0 0 1 3 】**

活性化剤は周知のパーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩を使用することができる。具

50

体的にはトリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム(III)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム(III)、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン(III)、等を挙げることができる。特に目的物の  
-グリコシド選択性を考慮すると、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム(III)が好ましい。

【0014】

パーフルオロアルキルスルホン酸希土類塩の使用量についても特に制限はない。通常、糖受容体に対して5~300モル%用いることができるが、好ましくは30~150モル%で使用する。

【0015】

三フッ化ホウ素エーテル錯体の使用量についても特に制限はない。通常、糖受容体に対して0.5~300モル%用いることができるが好ましくは1~100モル%で使用する。

【0016】

反応濃度は、0.1モル/l~1モル/lの範囲である。

【0017】

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に何等制限を受けるものではない。

【0018】

【実施例1】

アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム(III) 2.46 g (3.96 mmol)、2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-D-グルコピラノシル アセテート 2.54 g (4.76 mmol)とベンジルオキシカルボニル(Z)-L-チロシン ベンジルエステル 1.61 g (3.96 mmol)を20 mlのジクロロメタンに溶解する。これに1.0 M三フッ化ホウ素エーテル錯体のジクロロメタン溶液を0.12 ml (0.12 mmol)加え、19時間室温で撹拌した後に、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mlとジクロロメタンを100 mlを加えて反応を停止する。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和の塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無機塩を濾過した後に、有機溶媒を減圧下留去し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=19:1 4:1)で精製を行い、目的の、請求項2記載のN-アセチルグルコサミニルチロシン誘導体であるN-ベンジルオキシカルボニル-O-(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-D-グルコピラノシル)-L-チロシン ベンジルエステルが2.07 g、収率60%で得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) = 5.48 (H-1)。

【0019】

【実施例2】

N-ベンジルオキシカルボニル-O-(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-D-グルコピラノシル)-L-チロシンベンジルエステル 440 mg (0.50 mmol)をジクロロメタン(25 ml)とエタノール(40 ml)の混合溶媒に溶解させる。これに酢酸 0.032 ml (0.55 mmol)とパラジウムカーボン 450 mgを加え、この反応混合物に18時間室温で水素ガスを通した。パラジウムカーボンをセライトにより濾過したのち、濾液を減圧下留去し、目的の、請求項3記載のO-(2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル)-L-チロシンが191 mg (0.50 mmol)と、定量的に得られた。Rf値(ジクロロメタン:メタノール:水=5:5:1)=0.21。

【0020】

【実施例3】

O-(2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル)-L-チロシン 191 mg (0.50 mmol)を水10 mlに溶解させる。これに炭酸水素ナトリウム 168 mg (2.0 mmol)、1,4-ジオキサン10 ml、N-(9-フルオレニルメ

10

20

30

40

50

チロキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(Fmoc-OSu) 283 mg (0.75 mmol)を加え、4時間室温で反応させる。反応溶液をエーテルで洗浄し、得られた水層にクエン酸を加えて酸性にした。ダイヤイオンHP-20樹脂を充填したカラムに水層を展開させ固相抽出を行った。樹脂を水で洗浄した後、メタノールで溶出させ目的とする、請求項4記載のN-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-O-(2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル)-L-チロシンが274 mg (0.45 mmol)、収率90%で得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) = 4.79 (H-1)。

【0021】

【発明の効果】

本発明化合物であるN-アセチルグルコサミニルチロシン誘導体は糖ペプチドの合成原料として、その商業的、工業的価値は大である。

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平 1 1 - 1 1 3 5 9 3 ( J P , A )  
特開平 1 1 - 1 1 6 5 8 7 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 2 5 2 2 8 9 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07H15/203  
CAPIus、REGISTRY(STN)