

(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2011-173912

(P2011-173912A)

(43) 公開日 平成23年9月8日(2011.9.8)

(51) Int.Cl.

C07D 215/14 (2006.01)

F I

C07D 215/14 C S P

テーマコード (参考)

4C031

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2011-100693 (P2011-100693)	(71) 出願人	000000206 宇部興産株式会社
(22) 出願日	平成23年4月28日 (2011. 4. 28)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(62) 分割の表示	特願2001-145358 (P2001-145358) の分割	(72) 発明者	西野 繁栄 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内
原出願日	平成13年5月15日 (2001. 5. 15)	(72) 発明者	横山 修司 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	河内 康弘 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内

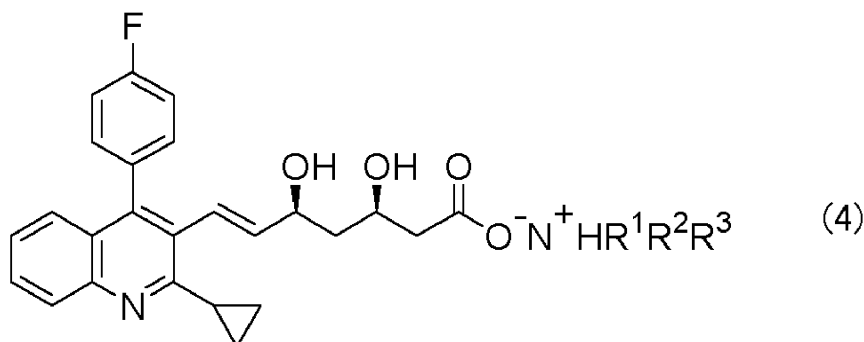
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の製法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 コレステロール低下剤 (HMG - CoA還元酵素阻害薬) の合成中間体として有用な中間体の提供。

【解決手段】 一般式 (4)



(式中、 R^1 及び R^2 が水素原子で R^3 が炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基を示すか、 R^1 が水素原子で R^2 及び R^3 が炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基を示す。) で示される (3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩。

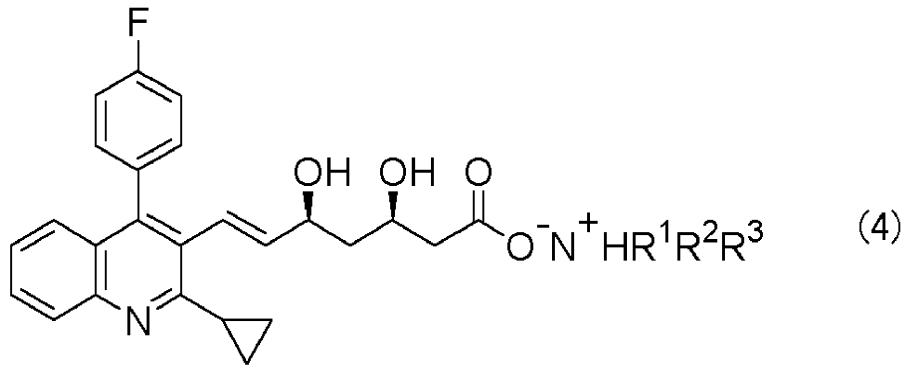
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (4)

【化 7】



10

(式中、 R^1 及び R^2 が水素原子で R^3 が炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基を示すか、 R^1 が水素原子で R^2 及び R^3 が炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基を示す。)
 で示される (3 R , 5 S) - 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、コレステロール低下剤 (H M G - C o A 還元酵素阻害薬) の合成中間体として有用な、(3 R , 5 S) - 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の製法に関し、特に、(3 R , 5 S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の製法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の光学異性体混合物から、(3 R , 5 S) - 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸を選択的に製造する方法としては、キラルなアミン (例えば、(R) - (+) - - メチルベンジルアミン) を使用する方法が知られている (B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 9 , 2 9 7 7 (1 9 9 9)) 。しかしながら、この方法では、高価なキラルなアミンを化学量論量用いなければならず、又、目的とする (3 R , 5 S) - 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の収率が 3 0 % 程度と低い等、工業的に好適な方法ではなかった。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、上記の問題点を解決し、工業的に好適な (3 R , 5 S) - 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の製法を提供するものである。

40

【課題を解決するための手段】

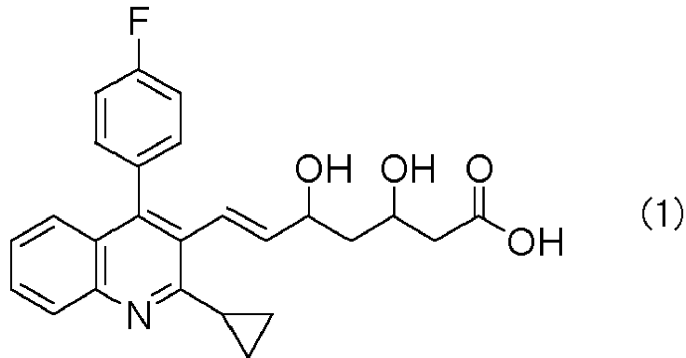
【0004】

本発明の課題は、

(A) 式 (1)

【0005】

【化 1】



10

【0006】

で示される 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 (光学異性体混合物) に、一般式 (2)

【0007】

【化 2】



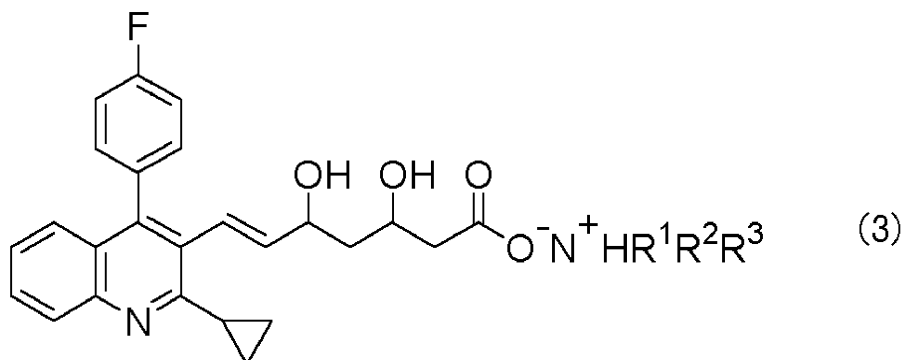
【0008】

20

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、水素原子又は炭化水素基を示す。)
で示されるアキラルなアミンを反応させて、一般式 (3)

【0009】

【化 3】



30

【0010】

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。)

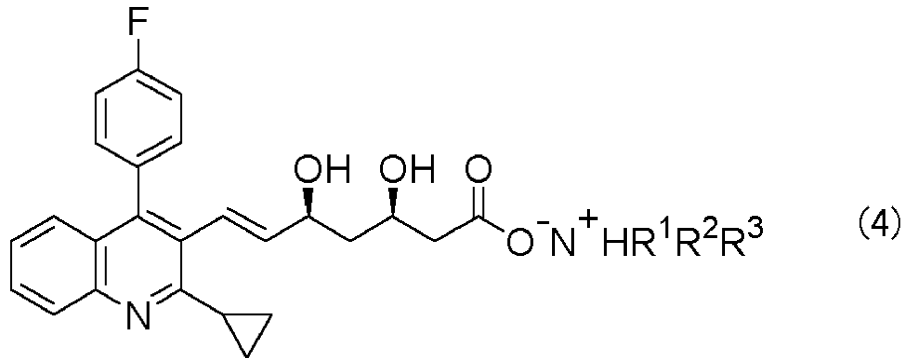
で示される 7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩 (光学異性体混合物) を生成させる第一工程、

(B) 次いで、7 - 置換 - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩 (光学異性体混合物) を溶媒中で晶析させて、一般式 (4)

40

【0011】

【化4】



10

【0012】

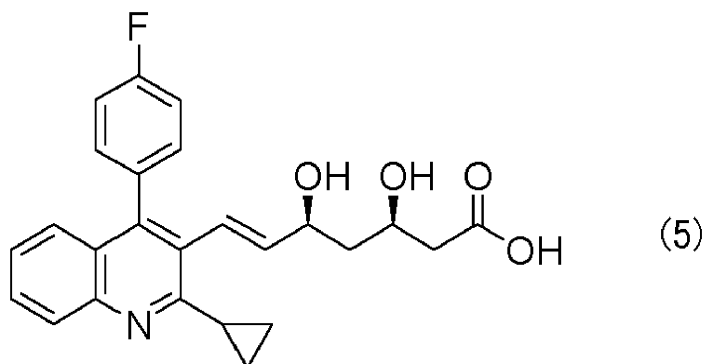
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。)

で示される (3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩を選択的に得る第二工程、

(C) 更に、(3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩を酸性化して、式 (5)

【0013】

【化5】



20

【0014】

で示される (3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸を得る第三工程、を含んでなることを特徴とする、(3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の製法によって解決される。

30

【発明の効果】

【0015】

本発明により、工業的に好適な (3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸、特に、(3R, 5S) - 7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の製法を提供することが出来る。

【発明を実施するための形態】

40

【0016】

本発明は、

(A) 式 (1) で示される 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 (光学異性体混合物) に、一般式 (2) で示されるアキラルなアミンを反応させて、一般式 (3) で示される 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩 (光学異性体混合物) を生成させる第一工程、

(B) 次いで、7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩 (光学異性体混合物) を溶媒中で晶析させて、一般式 (4) で示される (3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミンを選択的に得る第二工程、

50

(C) 更に、(3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩を酸性化して、式(5)で示される(3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸を得る第三工程、
を含んでなる三工程によって、(3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸を製造するものである。

【0017】

引き続き、前記の三つの工程を順次説明する。

(A) 第一工程

本発明の第一工程は、式(1)で示される7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸(光学異性体混合物)に、一般式(2)で示されるアキラルなアミンを反応させて、一般式(3)で示される7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のアキラルなアミン塩(光学異性体混合物)を生成させる工程である。

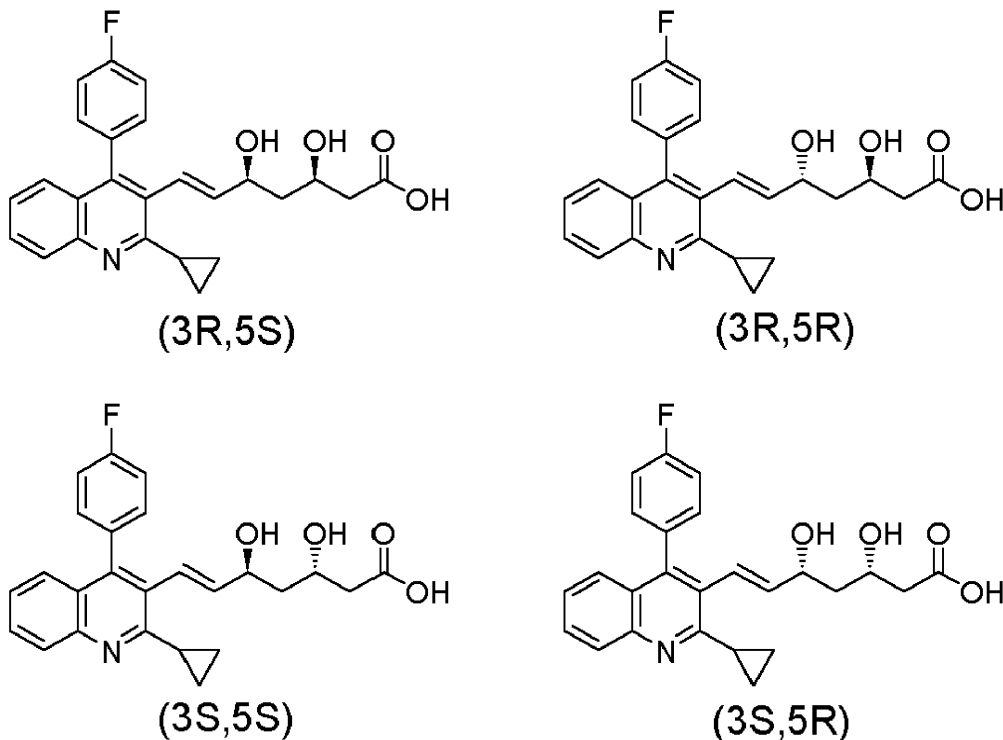
10

【0018】

本発明の第一工程で使用される7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸(光学異性体混合物)は、前記の式(1)で示されるが、具体的には、式(6)

【0019】

【化6】



20

30

【0020】

で示される4種の光学異性体の混合物であり、特に、(3R, 5S) - 7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸を主成分として含む光学異性体の混合物を示す。

40

【0021】

前記の7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸(光学異性体混合物)は、例えば、特開平8 - 92217号公報に記載の方法によって合成される7 - 置換 - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸エステル(光学異性体混合物)を加水分解することによって容易に得ることが出来る(参考例1 ~ 3に記載)。

【0022】

本発明の第一工程で使用されるアキラルなアミンとは、具体的には、不斉炭素原子を有しないアミンのことを示す。アキラルなアミンは、前記の一般式(2)で示されるが、その一般式(2)において、R¹、R²及びR³は、水素原子又は炭化水素基であり、例えば、水素原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、

50

ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素数1～10のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基等の炭素数3～10のシクロアルキル基；ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基等の炭素数7～12のアラルキル基が挙げられる。なお、前記の R^1 、 R^2 及び R^3 の好ましい態様としては、 R^1 及び R^2 が水素原子で R^3 がアラルキル基、 R^1 が水素原子で R^2 及び R^3 がシクロアルキル基である。

【0023】

前記アキラルなアミンの使用量は、7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸（光学異性体混合物）1molに対して、好ましくは0.5～2.0mol、更に好ましくは0.8～1.2molである。

10

【0024】

本発明の第一工程は、溶媒の存在下で行うのが好ましく、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル等のカルボン酸エステル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類が挙げられるが、好ましくはカルボン酸エステル類、更に好ましくは酢酸エチルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

20

【0025】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性によって適宜調節するが、7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸（光学異性体混合物）1gに対して、好ましくは5～100g、更に好ましくは10～50gである。

【0026】

本発明の第一工程は、例えば、7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸（光学異性体混合物）、アキラルなアミン及び溶媒を混合して、攪拌する等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-20～100、更に好ましくは0～50であり、反応圧力は特に制限されない。

【0027】

本発明の第一工程によって得られる7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩（光学異性体混合物）は、例えば、反応終了後、反応液を冷却することで結晶として取得することが出来る。

30

【0028】

(B) 第二工程

本発明の第二工程は、第一工程において得られた、一般式(3)で示される7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩（光学異性体混合物）を溶媒中で晶析させて、一般式(4)で示される(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩を選択的に得る工程である。

【0029】

本発明の第二工程において使用される溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル等のカルボン酸エステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が挙げられるが、好ましくはエーテル類、ケトン類、アミド類、更に好ましくはエーテル類、ケトン類、特に好ましくはテトラヒドロフラン、メチルイソブチルケトンが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

40

50

【0030】

前記溶媒の使用量は、7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩（光学異性体混合物）1gに対して、好ましくは1~100g、更に好ましくは5~50g、特に好ましくは10~30gである。

【0031】

本発明の第二工程は、例えば、第一工程において得られた7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩（光学異性体混合物）を溶媒に溶解して均一溶液とした後（必要ならば、加熱して溶解させても良い）、冷却して結晶を析出させる（晶析させる）等の方法によって行われる。その際の冷却温度は、好ましくは-50~80、更に好ましくは-20~40、特に好ましくは-10~20である。なお、必要ならば、この操作を繰り返し行っても良い。

10

【0032】

本発明の第二工程によって選択的に得られる(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩は、例えば、晶析終了後、濾過することで遊離の結晶として取得することが出来る。

【0033】

(C) 第三工程

本発明の第三工程は、第二工程において得られた、一般式(4)で示される(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩を酸性化して、式(5)で示される(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸を得る工程である。

20

【0034】

本発明の第三工程における酸性化とは、カルボン酸塩を酸性化して遊離のカルボン酸を得る一般的な方法ならば特に限定されないが、酸の存在下、溶媒中で行われるのが望ましい。

【0035】

本発明の第三工程において使用する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類が挙げられるが、好ましくは鉱酸、更に好ましくは塩酸、硫酸が使用される。これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

30

【0036】

前記酸の使用量は、(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩を酸性化して、遊離のカルボン酸((3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸)とし得る量ならば特に制限はされないが、(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩1molに対して、好ましくは1.0~1.1molである。

【0037】

本発明の第三工程において使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、更に好ましくはメタノール、エタノールが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

40

【0038】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性によって適宜調節するが、(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩1gに対して、好ましくは1~50g、更に好ましくは10~30gである。

【0039】

本発明の第三工程は、例えば、第二工程において得られた(3R,5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のアキラルなアミン塩、酸及び溶媒を混合して攪拌する等の方法によって行われる。その際の温度は、好ましくは-20~100、更

50

に好ましくは 0 ~ 50 であり、圧力は特に制限されない。

【0040】

本発明の第三工程によって得られる(3R, 5S)-7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸は、例えば、加水分解終了後、抽出、濃縮、再結晶等による一般的な方法によって分離・精製される。

【実施例】

【0041】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

なお、実施例における光学純度(エナンチオマー過剰率(%ee)及びジアステレオマー過剰率(%de))は、以下の分析条件により高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。なお、(3R, 5S)-7-{2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル}-3,5-ジヒドロヘプト-6-エン酸の光学純度は、該化合物を芳香族炭化水素溶媒中で加熱して、対応するラクトン((4R, 6S)-6-[2-{2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル}エテニル]-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン)に誘導した後に測定した(後の参考例4及び5に記載)。

【0042】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件：

(エナンチオマー過剰率)

【表1】

カラム ; CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業社製)

4.6mmφ×250mm

カラム温度 ; 30℃

溶出溶媒 ; n-ヘキサン/イソプロピルアルコール(=95/5(容量比))

流速 ; 1.0ml/min.

検出波長 ; 254nm

【0043】

(ジアステレオマー過剰率)

【表2】

カラム ; COSMOSIL 5SL-II (ナカライテスク社製)

4.6mmφ×250mm

カラム温度 ; 40℃

溶出溶媒 ; n-ヘキサン/イソプロピルアルコール(=90/10(容量比))

流速 ; 0.5ml/min.

検出波長 ; 254nm

【0044】

参考例1

(7-{2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル}5-ヒドロキシヘプト-6-エン酸イソプロピル(光学異性体混合物)の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのフラスコに、チタンテトライソプロポキシド6.58g(22.0mmol)、(S)-2-{N-(3,5-ジ-

10

20

30

40

50

tert - ブチルサリチリデン) アミノ} - 3 - メチル - 1 - ブタノール 6 . 7 0 g (2 1 . 0 m m o l) 及び塩化メチレン 4 0 m l を加え、室温で 1 時間攪拌させた。次いで、反応液を - 3 0 まで冷却し、3 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } プロブ - 2 - エナル 6 . 3 6 g (2 0 . 0 m m o l) を塩化メチレン 6 m l に溶解したものを加えて 3 0 分間攪拌させた。更に、ジケテン 2 . 5 2 g (3 0 . 0 m m o l) を加えて - 2 0 まで昇温しながら 6 時間反応させた。

反応終了後、得られた反応液を取り出し、5 . 0 質量% シュウ酸水溶液 1 0 5 . 2 9 g (4 2 . 0 m m o l) 及び 1 , 2 - ジクロロエタン 5 0 m l の混合液に加え、室温で 1 時間激しく攪拌させた。その後、有機層を取り出し、5 . 0 質量% シュウ酸水溶液 5 0 m l 、水 5 0 m l 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 3 0 m l の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。セライトで濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、濃縮物に n - ヘキサン 5 0 m l を加えて、1 時間激しく攪拌させたところ固体が析出した。これを濾過して乾燥させ、黄色粉末として 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプト - 6 - エン酸イソプロピル (光学異性体混合物) 7 . 8 4 g を得た (単離収率 : 8 5 . 0 %) 。

【 0 0 4 5 】

参考例 2

(7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸イソプロピル (光学異性体混合物) の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積 3 0 0 m l のフラスコに、参考例 1 で合成した 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプト - 6 - エン酸イソプロピル (光学異性体混合物) 6 . 9 1 g (1 5 . 0 m m o l) 、テトラヒドロフラン 1 2 0 m l 及びメタノール 3 0 m l を加えて - 7 5 に冷却し、1 m o l / l ジエチルメトキシホウ素テトラヒドロフラン溶液 1 6 . 5 m l を加えて 3 0 分間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 6 8 4 m g (1 8 . 0 m m o l) を加え、同温度で 5 時間反応させた。反応終了後、酢酸 1 1 m l 及び酢酸エチル 1 0 0 m l を加え、室温で 2 0 分間攪拌させた。得られた反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで 1 0 0 m l で 2 回、飽和食塩水 5 0 m l で 1 回の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた濃縮物に、メタノール 1 0 0 m l を加え、常圧加熱下で濃縮した。この操作を 3 回繰り返し、黄色油状物として 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸イソプロピル (光学異性体混合物) 6 . 6 0 g を得た (単離収率 : 9 5 . 3 %) 。

なお、本化合物を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、(3 R , 5 S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸イソプロピルの光学純度は 7 3 % e e 及び 9 7 % d e であった。

【 0 0 4 6 】

参考例 3

(7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 (光学異性体混合物) の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積 5 0 m l のフラスコに、参考例 2 で合成した 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸イソプロピル (光学異性体混合物) 4 . 6 3 g (1 0 . 0 m m o l) 、メタノール 1 0 m l 及び 1 m o l / l 水酸化ナトリウム水溶液 1 2 m l (1 2 . 0 m m o l) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応終了後、1 m o l / l 塩酸を加えて反応液の pH を 3 . 5 に調整した。次いで、酢酸エチル 1 0 m l で 2 回抽出した後、有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、淡黄色油状物として 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 (光学異性体混合物)

) 4.21 g を得た (単離収率: 100%)。

【0047】

実施例 1

(第一工程: 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩 (光学異性体混合物) の合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積 50 ml のフラスコに、参考例 3 で得られた 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 (光学異性体混合物) 4.21 g (10.0 mmol)、ベンジルアミン 1.07 g (10.0 mmol) 及び酢酸エチル 30 ml を加え、攪拌しながら 0 まで冷却すると結晶が析出して来た。結晶を濾過し、0 に冷却した酢酸エチル 15 ml で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、無色結晶として 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩 (光学異性体混合物) 5.01 g を得た (単離収率: 94.9%)。

【0048】

実施例 2

(第二工程: (3R, 5S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩の合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積 100 ml のフラスコに、実施例 1 で得られた 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩 (光学異性体混合物) 4.22 g (8.00 mmol) 及びテトラヒドロフラン 84 ml を加え、攪拌しながら 50 まで昇温して均一溶液とした。次いで、反応液を 0 まで冷却すると結晶が析出して来たので、結晶を濾過し、0 に冷却したテトラヒドロフラン 42 ml で洗浄した。この晶析操作を 2 回繰り返した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、無色結晶として (3R, 5S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩 2.52 g を得た (単離収率: 60.0%)。

なお、(3R, 5S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩は、以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0049】

融点; 118 ~ 120

¹H - NMR (CD₃OD, (ppm)); 1.04 ~ 1.07 (2H, m)、1.25 ~ 1.28 (2H, m)、1.28 ~ 1.33 (1H, m)、1.51 ~ 1.56 (1H, m)、2.23 ~ 2.29 (2H, m)、2.51 ~ 2.55 (1H, m)、3.76 ~ 3.80 (1H, m)、4.25 ~ 4.29 (1H, m)、5.66 (1H, dd, J = 6.3, 15.9 Hz)、6.62 (1H, dd, J = 1.2, 15.9 Hz)、7.24 ~ 7.40 (4H, m)、7.40 ~ 7.44 (2H, m)、7.44 ~ 7.49 (5H, m)、7.58 ~ 7.61 (1H, m)、7.91 (1H, d, J = 8.1 Hz)

【0050】

実施例 3

(第三工程: (3R, 5S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の合成)

攪拌装置を備えた内容積 50 ml のフラスコに、実施例 2 で得られた (3R, 5S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ベンジルアミン塩 2.11 g (4.00 mmol)

及びメタノール10mlを加えた。その後、1mol/l塩酸を加えて反応液のpHを3.5に調整した。次いで、酢酸エチル10mlで2回抽出した後、有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、無色油状物として(3R, 5S) - 7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸1.66gを得た(単離収率: 99.0%)。

【0051】

参考例4

((4R, 6S) - 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル}エテニル] - 4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 2 - オンの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びDean-Stark装置を備えた内容積20mlのフラスコに、実施例3で得られた(3R, 5S) - 7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸1.26g (3.00mmol)及びトルエン5mlを加え、生成する水を除去しながら、90~110で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮して得られた固体を乾燥させ、無色結晶として(4R, 6S) - 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル}エテニル] - 4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 2 - オン1.21gを得た(単離収率: 100%)。

なお、本化合物を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、(4R, 6S) - 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル}エテニル] - 4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 2 - オンの光学純度は99% ee以上及び99% de以上であった。

【0052】

実施例4

(第一工程: 7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩(光学異性体混合物)の合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積50mlのフラスコに、参考例3と同様の方法で得られた7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸(光学異性体混合物)4.21g (10.0mmol)、ジシクロヘキシルアミン1.81g (10.0mmol)及び酢酸エチル30mlを加え、攪拌しながら0まで冷却すると結晶が析出して来た。結晶を濾過し、0に冷却した酢酸エチル15mlで洗浄した後に減圧下で乾燥させ、無色結晶として7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩(光学異性体混合物)5.66gを得た(単離収率: 94.0%)。

【0053】

実施例5

(第二工程: (3R, 5S) - 7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩の合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積100mlのフラスコに、実施例4で得られた7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩(光学異性体混合物)4.81g (8.00mmol)及びテトラヒドロフラン72mlを加え、攪拌しながら50まで昇温して均一溶液とした。次いで、反応液を0まで冷却すると結晶が析出して来たので、結晶を濾過し、0に冷却したテトラヒドロフラン36mlで洗浄した。この晶析操作を3回繰り返した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、無色結晶として(3R, 5S) - 7 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル} - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩2.50gを得た(

単離収率：51.9%）。

なお、(3R, 5S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩は、以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0054】

融点；154 ~ 156

¹H - NMR (CD₃OD , (ppm)) ; 1.04 ~ 1.07 (2 H , m)、1.07 ~ 1.48 (6 H , m)、1.51 ~ 1.61 (2 H , m)、1.61 ~ 1.75 (2 H , m)、1.75 ~ 1.93 (4 H , m)、1.93 ~ 2.20 (4 H , m)、2.20 ~ 2.30 (2 H , m)、2.49 ~ 2.52 (1 H , m)、3.12 ~ 3.20 (2 H , m)、3.68 ~ 3.82 (1 H , m)、4.20 ~ 4.31 (1 H , m)、5.66 (1 H , dd , J = 6.3 , 15.6 Hz)、6.62 (1 H , dd , J = 1.2 , 15.6 Hz)、7.30 ~ 7.34 (4 H , m)、7.34 ~ 7.39 (2 H , m)、7.55 ~ 7.68 (1 H , m)、7.91 (1 H , d , J = 8.4 Hz)

【0055】

実施例 6

(第三工程 : (3 R , 5 S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸の合成)

攪拌装置を備えた内容積 50 ml のフラスコに、実施例 5 で得られた (3 R , 5 S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸ジシクロヘキシルアミン塩 2.41 g (4.00 mmol) 及びメタノール 10 ml を加えた。その後、1 mol / l 塩酸を加えて反応液の pH を 3.5 に調整した。次いで、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出した後、有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、無色油状物として (3 R , 5 S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 1.64 g を得た (単離収率 : 97.5%)。

【0056】

参考例 5

((4 R , 6 S) - 6 - [2 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } エテニル] - 4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 2 - オンの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び Dean - Stark 装置を備えた内容積 20 ml のフラスコに、実施例 6 で得られた (3 R , 5 S) - 7 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸 1.26 g (3.00 mmol) 及びトルエン 5 ml を加え、生成する水を除去しながら、90 ~ 110 で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮して得られた固体を乾燥させ、無色結晶として (4 R , 6 S) - 6 - [2 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } エテニル] - 4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 2 - オン 1.20 g を得た (単離収率 : 99.3%)。

なお、本化合物を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、(4 R , 6 S) - 6 - [2 - { 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル } エテニル] - 4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 2 - オンの光学純度は 99% ee 以上及び 99% de 以上であった。

フロントページの続き

(72)発明者 佐々木 浩史

山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内

Fターム(参考) 4C031 BA05 BA08