

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4093967号
(P4093967)

(45) 発行日 平成20年6月4日(2008.6.4)

(24) 登録日 平成20年3月14日(2008.3.14)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 C 253/30 (2006.01) C O 7 C 253/30
C O 7 C 253/34 (2006.01) C O 7 C 253/34
C O 7 C 255/46 (2006.01) C O 7 C 255/46

請求項の数 19 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2004-418 (P2004-418)
 (22) 出願日 平成16年1月5日(2004.1.5)
 (62) 分割の表示 特願平10-535065の分割
 原出願日 平成10年2月12日(1998.2.12)
 (65) 公開番号 特開2004-149546 (P2004-149546A)
 (43) 公開日 平成16年5月27日(2004.5.27)
 審査請求日 平成17年2月2日(2005.2.2)
 (31) 優先権主張番号 60/037, 608
 (32) 優先日 平成9年2月12日(1997.2.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591002957
 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ
 ション
 SMITHKLINE BEECHAM
 CORPORATION
 アメリカ合衆国19101ペンシルベニア
 州 フィラデルフィア、ポスト・オフィス
 ・ボックス7929、ワン・フランクリン
 ・プラザ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

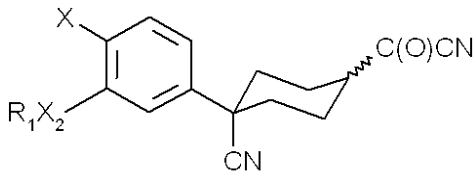
(54) 【発明の名称】 置換4-フェニル-4-シアノシクロヘキサン酸の中間体および製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(V) :

【化2】



(V)

[式中、

XはYR₂、ハロゲン、ニトロ、NH₂、またはホルミルアミンであり；

YはOまたはS(O)_{m'}であり；

m'は0、1または2であり；

R₂は1またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい-CH₃または-CH₂CH₃より独立して選択され；

R₁は-(CR₄R₅)_rR₆であり；

rは0ないし6であり；

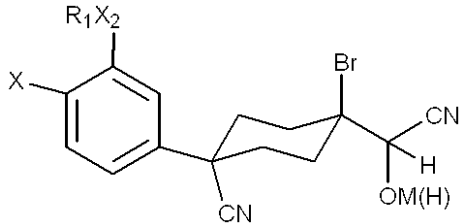
R₄およびR₅は、独立して、水素またはC₁₋₂アルキルより選択され；

R₆は1ないし3個のメチル基または1個のエチル基により置換されていてもよいC₃

R_6 シクロアルキルであり；
 X_2 はOまたはNR₈であり；および
 R_8 は水素または1ないし3個のフッ素によって置換されていてもよいC₁ - 4アルキルを意味する]

で示される化合物の製法であって、式(Z)：

【化2】



10

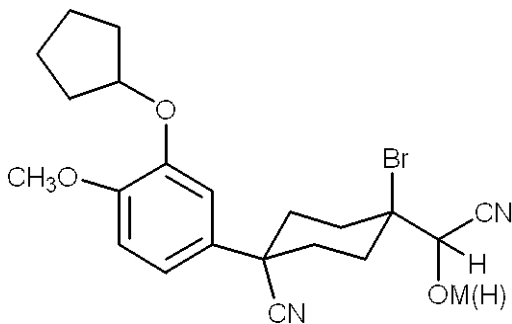
[式中、XおよびR₁X₂は式(V)の記載と同じであり、MはLiまたはMgであって、基(H)は水素を意味する]

で示される化合物を転化させるのに十分な時間、約室温で溶液中に維持することからなる方法。

【請求項2】

式(Z)の化合物が、図式1：

【化2】



20

図式1

[式中、MはLiまたはMgであり、(H)は水素である]

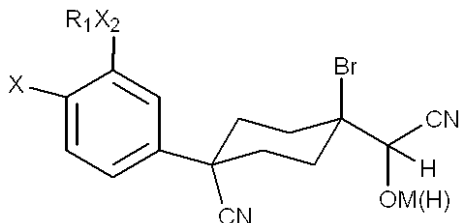
30

で示される化合物である請求項1記載の方法。

【請求項3】

式(Z)：

【化2】



40

(Z)

[式中、

XはYR₂、ハロゲン、ニトロ、NH₂、またはホルミルアミンであり；

YはOまたはS(O)_{m'}であり；

m'は0、1または2であり；

R₂は1またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい-CH₃または-CH₂C
H₃より独立して選択され；

R₁は-(CR₄R₅)_rR₆であり；

rは0ないし6であり；

R₄およびR₅は、独立して、水素またはC₁ - 2アルキルより選択され；

50

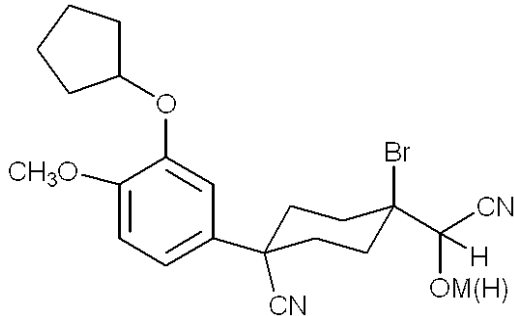
R_6 は 1 ないし 3 個のメチル基または 1 個のエチル基により置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルであり；
 X_2 は O または NR_8 であり；
 R_8 は水素または 1 ないし 3 個のフッ素によって置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；および

M は Li または Mg であり、(H) は水素を意味する]
 で示される化合物。

【請求項 4】

M が Li または Mg であり、(H) が水素である、

【化 2】



10

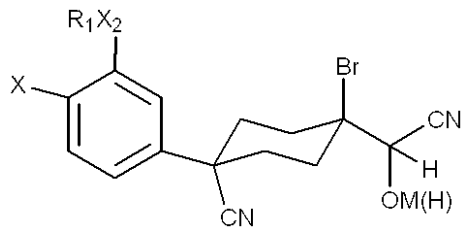
で示される、請求項 3 記載の式 (Z) で示される化合物。

20

【請求項 5】

式 (Z) :

【化 2】



(Z)

30

[式中、

X は YR_2 、ハロゲン、ニトロ、 NH_2 、またはホルミルアミンであり；

Y は O または $S(O)_m$ であり；

m' は 0、1 または 2 であり；

R_2 は 1 またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい $-CH_3$ または $-CH_2C$
 H_3 より独立して選択され；

R_1 は $-(CR_4R_5)_rR_6$ であり；

r は 0 ないし 6 であり；

R_4 および R_5 は、独立して、水素または C_1 - C_2 アルキルより選択され；

R_6 は 1 ないし 3 個のメチル基または 1 個のエチル基により置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルであり；

40

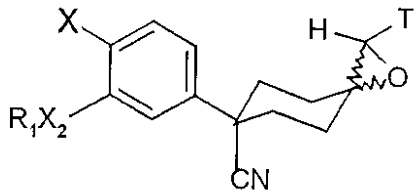
X_2 は O または NR_8 であり；

R_8 は水素または 1 ないし 3 個のフッ素によって置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；

M は Li または Mg であり、(H) は水素を意味する]

で示される化合物の製法であって、式 (II') :

【化2】



(II')

[式中、Xおよび R_1X_2 は式(Z)の記載と同じ、TはCNまたは SO_2R であり、Rは C_{1-6} アルキルまたは C_{0-3} アルキルフェニルを意味する] 10
 で示されるエポキシドを、無水条件下でルイス酸と反応させることからなる方法。

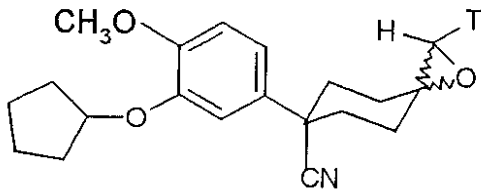
【請求項6】

ルイス酸がLiBrである請求項5記載の方法。

【請求項7】

式(II')のエポキシドが、図式2：

【化2】



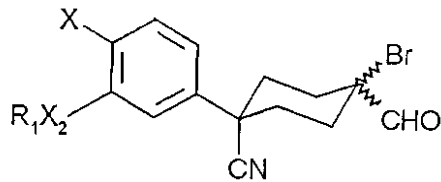
図式2

[式中、TはCNまたはRが C_{1-6} アルキルもしくは C_{0-3} アルキルフェニルである SO_2R である] 20
 で示される構造式を有する、請求項5記載の方法。

【請求項8】

式(IV)：

【化2】



(IV)

[式中、

Xは YR_2 、ハロゲン、ニトロ、 NH_2 、またはホルミルアミンであり；

YはOまたは $S(O)_{m'}$ であり；

m' は0、1または2であり；

R_2 は1またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい $-CH_3$ または $-CH_2C$ 40
 H_3 より独立して選択され；

R_1 は $-(CR_4R_5)_rR_6$ であり；

rは0ないし6であり；

R_4 および R_5 は、独立して、水素または C_{1-2} アルキルより選択され；

R_6 は1ないし3個のメチル基または1個のエチル基により置換されていてもよい C_3

-6 シクロアルキルであり；

X_2 はOまたは NR_8 であり；および

R_8 は水素または1ないし3個のフッ素によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキ 50

ルを意味する]
 で示される化合物。

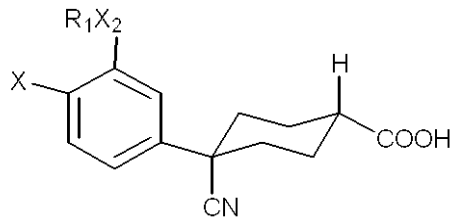
【請求項 9】

X がメトキシであり、 R_1 がシクロペンチルであって、 X_2 が酸素である請求項 8 記載の式 (IV) の化合物。

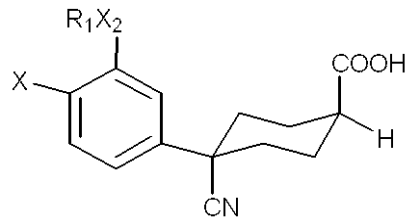
【請求項 10】

式 (I a) または (I b) :

【化 2】



(I a)



(I b)

10

[式中、

X は YR_2 、ハロゲン、ニトロ、 NH_2 、またはホルミルアミンであり；

Y は O または $S(O)_m$ であり；

m' は 0、1 または 2 であり；

R_2 は 1 またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい $-CH_3$ または $-CH_2C$
 H_3 より独立して選択され；

R_1 は $-(CR_4R_5)_rR_6$ であり；

r は 0 ないし 6 であり；

R_4 および R_5 は、独立して、水素または C_{1-2} アルキルより選択され；

R_6 は 1 ないし 3 個のメチル基または 1 個のエチル基により置換されていてもよい C_3
 -6 シクロアルキルであり；

X_2 は O または NR_8 であり；および

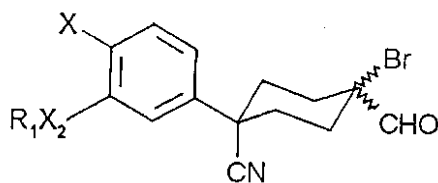
R_8 は水素または 1 ないし 3 個のフッ素によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキ
 ルを意味する]

20

30

で示される化合物の製法であって、式 (IV) :

【化 2】



[式中、X および R_1X_2 は式 (I a) および (I b) の記載と同じ]

で示されるアルデヒドを、アルカリ金属シアニドと反応させること
 からなる方法。

【請求項 11】

シアニドが $LiCN$ である請求項 10 記載の方法。

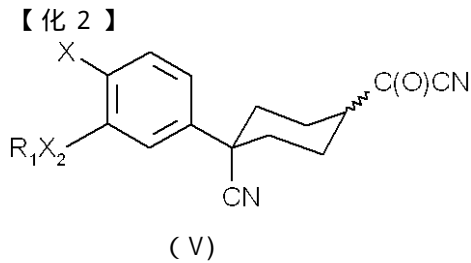
【請求項 12】

式 (IV) において、X がメトキシであり、 R_1 がシクロペンチルであり、 X_2 が酸素であ
 る、請求項 10 または 11 記載の方法。

【請求項 13】

式 (V) :

40



[式中、

XはYR₂、ハロゲン、ニトロ、NH₂、またはホルミルアミンであり；

YはOまたはS(O)_{m'}であり；

m'は0、1または2であり；

R₂は1またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい-CH₃または-CH₂CH₃より独立して選択され；

R₁は-(CR₄R₅)_rR₆であり；

rは0ないし6であり；

R₄およびR₅は、独立して、水素またはC₁₋₂アルキルより選択され；

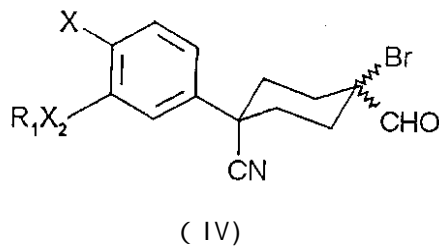
R₆は1ないし3個のメチル基または1個のエチル基により置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルであり；

X₂はOまたはNR₈であり；および

R₈は水素または1ないし3個のフッ素によって置換されていてもよいC₁₋₄アルキルを意味する]

で示されるアシルニトリルの製法であって、式(IV)：

【化2】



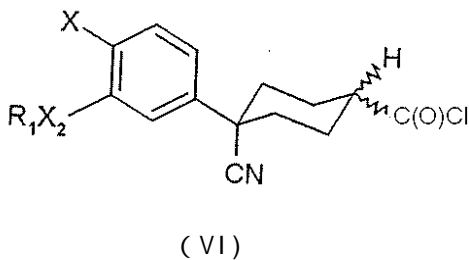
[式中、XおよびR₁X₂は式(V)の記載と同じ]

で示されるアルデヒドをLiCNおよび触媒量のジメチルホルムアミドと反応させることからなる方法。

【請求項14】

式(VI)：

【化2】



[式中、

XはYR₂、ハロゲン、ニトロ、NH₂、またはホルミルアミンであり；

YはOまたはS(O)_{m'}であり；

m'は0、1または2であり；

R₂は1またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい-CH₃または-CH₂CH₃より独立して選択され；

10

20

30

40

50

R_1 は $-(C R_4 R_5)_r R_6$ であり；
 r は 0 ないし 6 であり；
 R_4 および R_5 は、独立して、水素または C_{1-2} アルキルより選択され；
 R_6 は 1 ないし 3 個のメチル基または 1 個のエチル基により置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり；
 X_2 は O または NR_8 であり；および
 R_8 は水素または 1 ないし 3 個のフッ素によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを意味する]
 で示される化合物。

【請求項 15】

X がシクロペンチルオキシであり、 R_2 が $-CH_3$ である請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

シスおよびトランス異性体の 4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)- r -シクロヘキサンカルボン酸の混合物より、シス異性体を豊富にする方法であって、シスおよびトランス異性体のヘキサン/酢酸エチル溶液から基本的にトランス異性体を含まないシス異性体を結晶化させることからなる方法。

【請求項 17】

シス/トランス混合物を酢酸エチルに溶かし、ついでヘキサンを加える請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

シス/トランス混合物を酢酸エチルに溶かし、ついでヘキサンを加える請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

シス/トランス異性体の酢酸エチル溶液を加熱還流し、冷却し、ついでヘキサンを加えて結晶化させる請求項 18 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の範囲

本発明は、4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン酸およびその類似体を製造するための中間体および合成経路を含む。本酸およびその列挙された類似体は、IV と命名されたホスホジエステラーゼ II 酵素 (以下 PDE II) の触媒部位を選択的に抑制し、従って該酸は、PDE II 酵素およびそのサブタイプに影響を与えることにより緩和される多くの疾患の治療に有用である。

【0002】

発明の分野

気管支喘息は複雑で、多因子性疾患であり、気道の可逆的狭窄および外的刺激に対する気道の過敏性により特徴付けられる。

喘息に対する新規治療薬の同定は、多数のメディエーターが該疾患の発症原因であるという事実により困難となる。従って、単一メディエーターの効果を除去することが慢性喘息の三要素全てに実質的な効果を持つとは考え難い。「メディエーター対策」に代わる方法は該疾患の病態生理の原因細胞の活性を制御することである。

一つのかかる方法は cAMP (サイクリックアデノシン 3', 5'-リン酸) の濃度を上昇させることによる。サイクリック AMP は、広範なホルモン、神経伝達物質および薬物に対する生物学的反応を媒介する第 2 の伝達物質であることが示されている；[クレブス・エンドクリノーロジー・プロシーディングス・オブ・ザ・フォース・インターナショナル・コンGRESS・エクサープタ・メディカ (Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica)、17-29、1973]。適当なアゴニストが特異的細胞表面受容体に結合すると、アデニレートシクラーゼが活性化され、

10

20

30

40

50

それが Mg^{+2} -ATP を cAMP に速やかに変換させる。

【0003】

サイクリックAMPは、全てではないにしろほとんどの、外因性(アレルギー性)喘息の病態生理の一因となる細胞の活性を調節する。それ自体、cAMPの上昇は：1) 気道平滑筋の弛緩、2) 肥満細胞のメディエーター放出の抑制、3) 好中球の脱顆粒反応の抑制、4) 好塩基球の脱顆粒反応の抑制、および5) 単球およびマクロファージの活性化の抑制を含む有益な効果を生み出すであろう。よって、アデニル酸シクラーゼを活性化するかまたはホスホジエステラーゼを抑制する化合物は、気道平滑筋および多種多様な炎症性細胞の不適当な活性化を抑制する上で有効であろう。cAMP不活化の主な細胞機構は、サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDEs)と呼ばれる1種類以上のアイソザイムのファミリーによる、3'-ホスホジエステル結合の加水分解である。

10

【0004】

区別されるサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)アイソザイム、PDE IVが、気道平滑筋および炎症性細胞中のcAMP分解の原因であることが今回示された。[トーフイー(Torphy)、「ホスホジエステラーゼアイソザイム：新規抗喘息薬の潜在的標的」、喘息の新薬、バーンズ(Barnes)編、アイ・ビー・シー・テクニカル・サービス社(IBC Technical Services Ltd.)、1989]。研究により、本酵素の抑制は気道平滑筋を弛緩させるのみならず、肥満細胞、好塩基球および好中球の脱顆粒反応を抑制すると共に、単球および好中球の活性化も抑制することが示されている。さらに、in vivoの場合に考えられるのと同様に、適当なホルモンまたはオータコイドによって標的細胞のアデニル酸シクラーゼ活性が上昇している際には、PDE IV抑制剤の有益な効果は顕著に増強される。従ってPDE IVは、プロスタグランジン E_2 およびプロスタサイクリン(アデニル酸シクラーゼの活性化物質)の濃度が上昇している喘息患者の肺において有効であろう。かかる化合物は気管支喘息の薬物療法における独特な対策を提供し、現在市販されている薬剤に比し、著しい治療上の利点を有する。

20

【0005】

本発明の製法および中間体は、PDE IV酵素およびそのサブタイプに影響を与えることにより緩和できる、喘息およびその他の疾患の治療に有用な、ある種の4-置換-4-(3,4-二置換フェニル)シクロヘキサン酸の合成手段を提供する。特に注目すべき最終産物は、1996年9月3日発行の米国特許第5,552,483号に完全に記載されている。該特許中に開示される情報および表示は、該情報および該表示が本発明の理解および実践に必要な限りにおいて、全て引用し本明細書の一部とする。

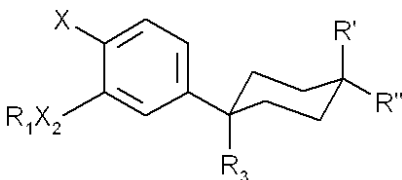
30

【0006】

発明の概要

本発明は式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

R₁はアルキル基が所望により1個以上のハロゲンによって置換されていてもよい-(CH₂R₅)_nC(O)O(CR₄R₅)_mR₆、-(CR₄R₅)_nC(O)NR₄(CR₄R₅)_mR₆、-(CR₄R₅)_nO(CR₄R₅)_mR₆、または-(CR₄R₅)_rR₆であり；

mは0ないし2であり；

nは1ないし4であり；

rは0ないし6であり；

50

R_4 および R_5 は水素または C_{1-2} アルキルから独立して選択され；

R_6 は水素、メチル、ヒドロキシル、アリール、ハロゲン置換されたアリール、アリールオキシ C_{1-3} アルキル、ハロゲン置換されたアリールオキシ C_{1-3} アルキル、インダニル、インデニル、 C_{7-11} ポリシクロアルキル、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、テトラヒドロチオピラニル、チオピラニル、 C_{3-6} シクロアルキル、あるいは1または2個の不飽和結合を含む C_{4-6} シクロアルキルであり、ここに該シクロアルキルおよび複素環基は所望により1ないし3個のメチル基または1個のエチル基によって置換されているもよく；

但し、

a) R_6 がヒドロキシルである場合、 m は2であるか；または

b) R_6 がヒドロキシルである場合、 r は2ないし6であるか；または

c) R_6 が2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロチオピラニル、2-テトラヒドロフラニル、または2-テトラヒドロチエニルである場合、 m は1または2であるか；または

d) R_6 が2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロチオピラニル、2-テトラヒドロフラニル、または2-テトラヒドロチエニルである場合、 r は1ないし6であり；

e) n が1であり m が0である場合、 R_6 は $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ 中のH以外である；

X は YR_2 、ハロゲン、ニトロ、 NH_2 、またはホルミルアミンであり；

X_2 はOまたは NR_8 であり；

Y はOまたは $S(O)_m$ であり；

m' は0、1、または2であり；

R_2 は所望により1個以上のハロゲンによって置換されているもよい $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ から独立して選択され；

R_3 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$ 、ハロゲン置換された C_{1-4} アルキル、 $-CH=CR_8$ 、 R_8 、所望により R_8 、 CN 、 OR_8 、 CH_2OR_8 、 NR_8R_{10} 、 $CH_2NR_8R_{10}$ 、 $C(Z')H$ 、 $C(O)OR_8$ 、 $C(O)NR_8R_{10}$ 、または $C-CR_8$ によって置換されているもよいシクロプロピルであり；

R_8 は水素または所望により1ないし3個のフッ素によって置換されているもよい C_{1-4} アルキルであり；

R_8 は R_8 またはフッ素であり；

R_{10} は OR_8 または R_{11} であり；

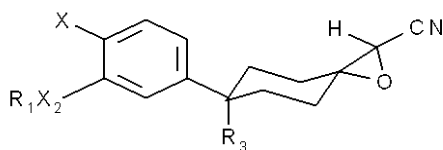
R_{11} は水素、または所望により1ないし3個のフッ素によって置換されているもよい C_{1-4} アルキルであり；

Z' はO、 NR_9 、 NOR_8 、 NCN 、 $C(-CN)_2$ 、 CR_8CN 、 CR_8NO_2 、 $CR_8C(O)OR_8$ 、 $CR_8C(O)NR_8R_8$ 、 $C(-CN)NO_2$ 、 $C(-CN)C(O)OR_9$ 、または $C(-CN)C(O)NR_8R_8$ 、であり；

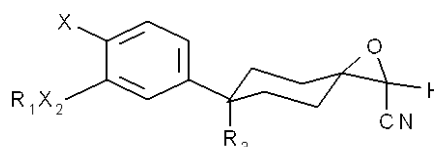
R' および R'' は独立して水素または $-C(O)OH$ である]

の化合物の製法に関し、該方法は式II(a)またはII(b)：

【化2】



II (a)



II (b)

[式中、 R_1 、 R_3 、 X_2 および X は式 (I) と同様である]

10

20

30

40

50

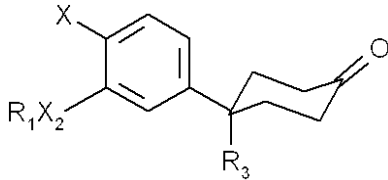
の化合物を、極性溶媒中で、約60 および100 の間の温度にて、所望により不活性雰囲気下で、反応が完結するに十分な時間、臭化リチウムまたは臭化マグネシウムで処理することを含む。

【0007】

本発明はまた式IIの化合物そのものにも関する。

もう一つの態様において、本発明は本明細書中で以下により完全に記載されるように、イソバニリンから出発する、式III:

【化3】



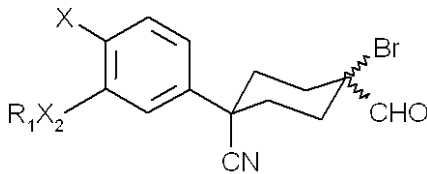
10

(III)

[式中、 R_1 、 R_3 、 X_2 および X は式(I)と同様である] のケトンのワンポット (one-pot) 製法に関する。

さらに第三の態様において、本発明は式(IV):

【化4】



20

(IV)

[式中、式IIIと同じく、 R_1 、 X および X_2 は式Iと同様である]

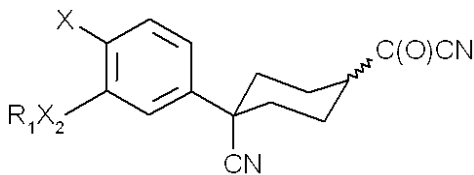
の化合物を、アルカリ金属シアン化物、例えばLiCNを用いて、少量の水を含有するジメチルホルムアミドのごとき混合可能な溶媒中で処理することを含む、式Iの化合物の整法に関する。

【0008】

さらなる具体例において本発明は、式Vのアシルニトリルを水で処理することを含む式Iの化合物の製法に関する。

30

【化5】



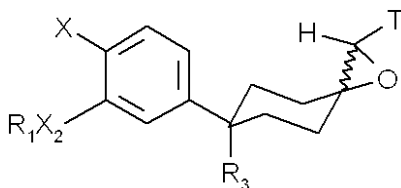
(V)

式Vの X 、 X_2 および R_1 基は式Iのそれと同様である。

さらなる具体例において本発明は式II:

40

【化6】



(II)

[式中、

R_1 はアルキル基が所望により1個以上のハロゲンによって置換されていてもよい - (CH₄R₅)_nC(O)O(CR₄R₅)_mR₆、- (CR₄R₅)_nC(O)NR₄ (

50

$C R_4 R_5)_m R_6$ 、 $-(C R_4 R_5)_n O(C R_4 R_5)_m R_6$ 、または $-(C R_4 R_5)_r R_6$ であり；

m は0ないし2であり；

n は1ないし4であり；

r は0ないし6であり；

R_4 および R_5 は水素または C_{1-2} アルキルから独立して選択され；

R_6 は水素、メチル、ヒドロキシル、アリール、ハロゲン置換されたアリール、アリールオキシ C_{1-3} アルキル、ハロゲン置換されたアリールオキシ C_{1-3} アルキル、インダニル、インデニル、 C_{7-11} ポリシクロアルキル、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、テトラヒドロチエニル、チエニル、テトラヒドロチオピラニル、チオピラニル、 C_{3-6} シクロアルキル、あるいは1または2個の不飽和結合を含む C_{4-6} シクロアルキルであり、ここに該シクロアルキルおよび複素環基は所望により1ないし3個のメチル基または1個のエチル基によって置換されていてもよい；

但し、

a) R_6 がヒドロキシルである場合、 m は2であるか；または

b) R_6 がヒドロキシルである場合、 r は2ないし6であるか；または

c) R_6 が2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロチオピラニル、2-テトラヒドロフラニル、または2-テトラヒドロチエニルである場合、 m は1または2であるか；または

d) R_6 が2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロチオピラニル、2-テトラヒドロフラニル、または2-テトラヒドロチエニルである場合、 r は1ないし6であり；

e) n が1であり m が0である場合、 R_6 は $-(C R_4 R_5)_n O(C R_4 R_5)_m R_6$ 中のH以外である；

X は $Y R_2$ 、ハロゲン、ニトロ、 NH_2 、またはホルミルアミンであり；

X_2 はOまたは NR_8 であり；

Y はOまたは $S(O)_m$ であり；

m' は0、1、または2であり；

R_2 は所望により1個以上のハロゲンによって置換されていてもよい $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ から独立して選択され；

R_3 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$ 、ハロゲン置換された C_{1-4} アルキル、 $-CH=CR_8$ 、 R_8 、所望により R_8 、 CN 、 OR_8 、 CH_2OR_8 、 NR_8R_{10} 、 $CH_2NR_8R_{10}$ 、 $C(Z')H$ 、 $C(O)OR_8$ 、 $C(O)NR_8R_{10}$ 、または $C-CR_8$ によって置換されていてもよいシクロプロピルであり；

R_8 は水素または所望により1ないし3個のフッ素によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；

R_8 は R_8 またはフッ素であり；

R_{10} は OR_8 または R_{11} であり；

R_{11} は水素、または所望により1ないし3個のフッ素によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；

Z' はO、 NR_9 、 NOR_8 、 NCN 、 $C(-CN)_2$ 、 CR_8CN 、 CR_8NO_2 、 $CR_8C(O)OR_8$ 、 $CR_8C(O)NR_8R_8$ 、 $C(-CN)NO_2$ 、 $C(-CN)C(O)OR_9$ 、または $C(-CN)C(O)NR_8R_8$ であり；および

T は CN または R が C_{1-6} アルキルまたは C_{0-3} アルキルフェニルである SO_2R である]

の化合物に関する。

【0009】

本発明の具体例

本製法は、ある種の4-置換-4-(3,4-二置換フェニル)シクロヘキサン酸を調製するための9工程から成る合成法を含む。出発物質はイソバニリン、3-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

4 - メトキシベンズアルデヒド、またはそれらの類自体である。「類自体」とは式(Ⅰ)の定義における R_1 、 R_3 、 X_2 および X の定義に従った、もう一つの3および/または4位が置換された化合物を意味する。

本製法によって作成された化合物は P D E I V 抑制物質である。それらは 1996 年 9 月 3 日に発行された米国特許第 5,552,438 号に記載された様な多くの疾患の治療に有用である。

【0010】

本製法によって合成できる好ましい化合物は以下の通りである：

全ての列挙された式の化合物のための好ましい R_1 置換基は、 CH_2 - シクロプロピル、 CH_2 - C_{5-6} シクロアルキル、置換されていないかまたは OH C_{7-11} ポリシクロアルキルによって置換された C_{4-6} シクロアルキル、(3 - または 4 - シクロペンチル)、フェニル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、ベンジルまたは置換されていないかまたは 1 個以上のフッ素によって置換された C_{1-2} アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、および $-(CH_2)_{2-4}OH$ である。

10

【0011】

式(Ⅰ)、(Ⅱ)または(Ⅲ)のための好ましい X 基は、 X が YR_2 で Y が酸素の基である。式(Ⅰ)のための好ましい X_2 基は、 X_2 が酸素のものである。好ましい R_2 基は置換されていないかまたは 1 個以上のハロゲンによって置換された C_{1-2} アルキルである。ハロゲン原子は好ましくはフッ素または塩素、より好ましくはフッ素である。より好ましい R_2 基は R_2 がメチル、またはフルオロ - 置換アルキル、特に $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2CHF_2$ 基のごとき C_{1-2} アルキルである。最も好ましいのは、 $-CHF_2$ および $-CH_3$ 基である。

20

【0012】

最も好ましいのは、 R_1 が $-CH_2$ - シクロプロピル、シクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、メチルまたは CF_2H であり； X が YR_2 であり； Y が酸素であり； X_2 が酸素であり；および R_2 が CF_2H またはメチルであり；および R_3 が CN である化合物である。

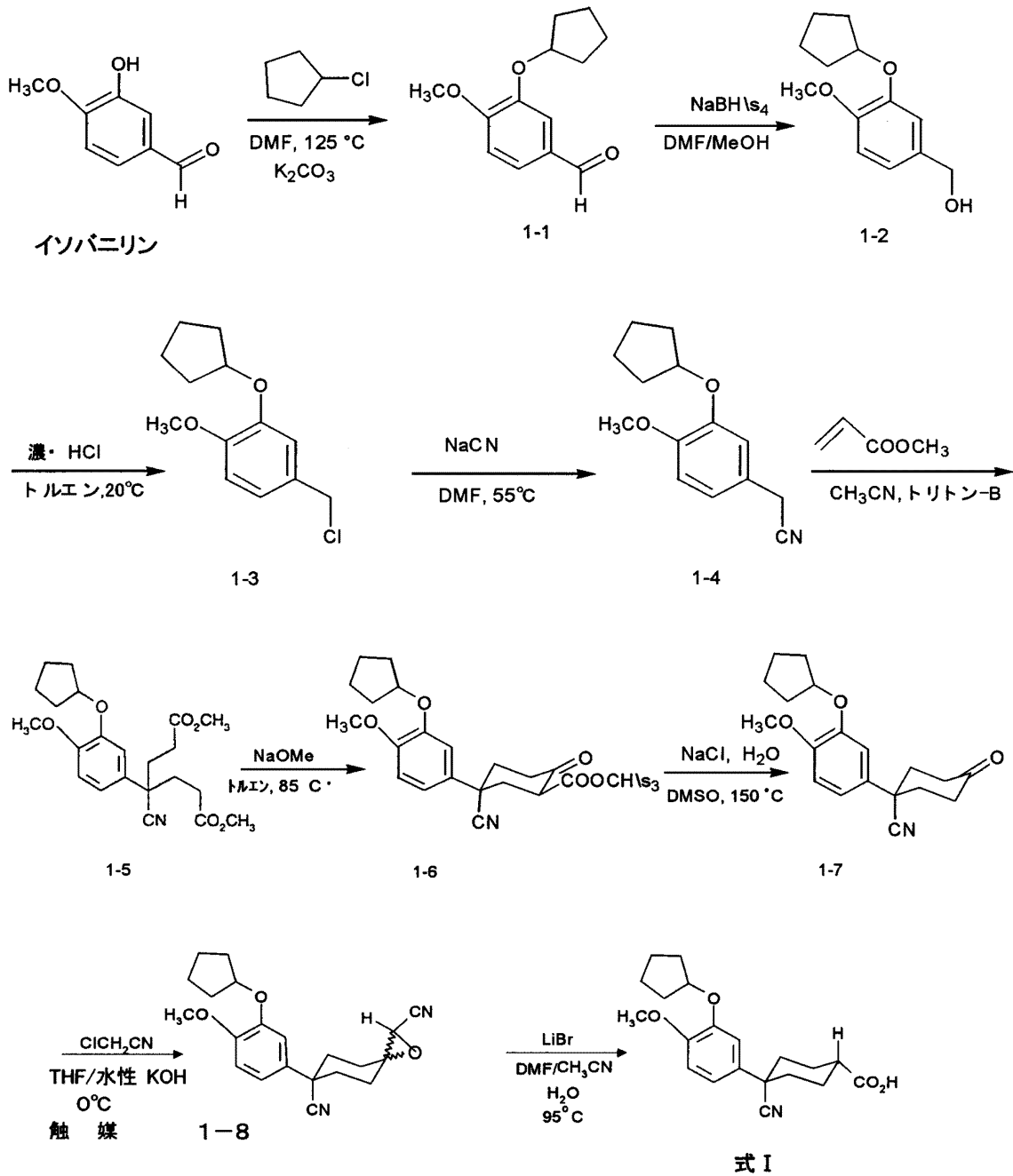
【0013】

本製法の代表的反応図式を反応図式 I に示す。本図式表示は、本発明中で用いられる一般的な原理を例示するために特定の実施例を用いている。

30

【化7】

反応図式 I



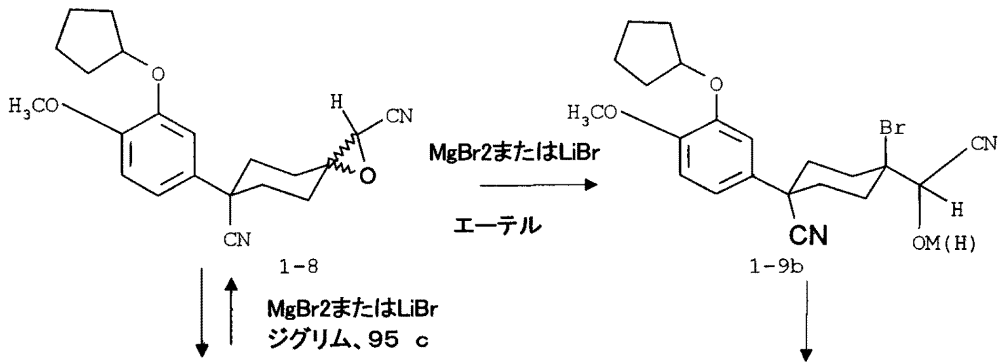
10

20

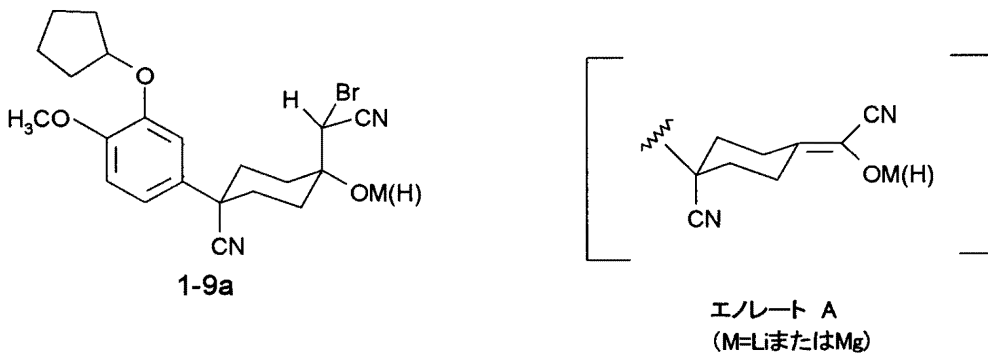
30

40

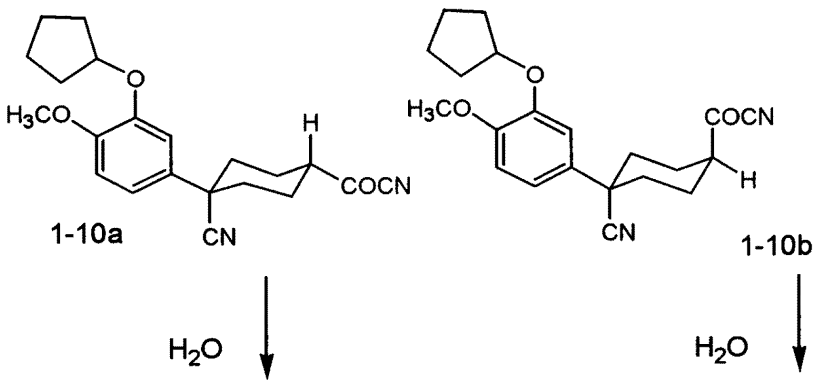
【化 8】



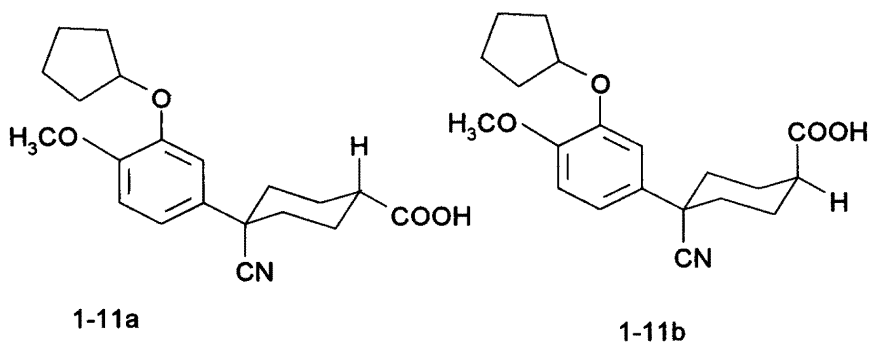
10



20



30



40

50

反応図式(1)に関して、イソバニリン、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドは容易に入手できる出発物質である。それは塩化シクロペンチルに代表されるごとき R_1X 基 ($X = Cl, Br, \text{および } I$) によってアルキル化できる。最初に反応容器を不活性ガス、例えば窒素で満たす。次いでDMFのごとき極性溶媒を容器に加え、次にイソバニリン、次に R_1X 付加物、およびいくつかの塩基を加える。イソバニリンに対し約2当量の R_1X 付加物が用いられる。同様に、これもイソバニリンに対し約2当量の塩基が用いられる。塩基はいずれの無機塩基、または炭酸塩であってもよい。ここでは、炭酸カリウムが例に挙げられている。容器を、その間に反応が完結してしまうであろうと考えられる約90ないし120分間にわたり、約125℃に加熱する。容器内容物を室温に冷却し、無機塩を除去するために濾過し、メタノールのごときアルコールで洗浄する。この濾液は1-1と命名されたアルデヒドを含む。

10

【0014】

次いでアルデヒドを無機の還元剤を用いてアルコールに還元する。これを行うために、前の反応の濾液を水素化ホウ素ナトリウムで処理し、仕上げ処理の後、望ましいアルコール、1-2がイソバニリンから総収率97%で得られる。これは濾液を約0℃に冷却し、その後還元剤、ここでは水素化ホウ素ナトリウム、を加えることによって達成される。約0.25ないし0.5当量の還元剤が用いられる。温度は還元剤を加えている間およびその後30ないし40分間にわたり約0℃に保たれる。次いで温度を室温前後に放置上昇させた後、約0.5当量のHClを反応容器に加える。次いでアルコールを有機溶媒、トルエンを例示、に抽出し、希釈された炭酸水素ナトリウムで洗浄する。

20

【0015】

次いでアルコールを含む上部有機層を過剰量の濃塩酸で室温にて処理し、仕上げ処理の後望ましい塩化ベンジル、1-3を得る。塩化物をアミド溶媒、DMFで例示、中のw/w溶液として単離し、中温、ここでは55℃を例示、にて約50%モル過剰のシアン化ナトリウムで処理する。これにより望ましいニトリル1-4が得られる。ニトリルは無水アセトニトリルのごとき適当な溶媒中のw/w溶液として単離され、次の工程で直接用いられる。

【0016】

ニトリル溶液にメチルアクリレートを加える。それを約-10℃に冷却し、ニトリルの溶解に用いたのと同じ溶媒中で、触媒量のトリトンBで処理する。メチルアクリレートは3ないし4倍過剰に加える。反応は30ないし45分以内に完結し、その後アクリレートを添加し、ピメラート(pimelate)産物、1-5、をトルエン中のw/w溶液として単離し、約75℃にて約2当量のナトリウムメトキシドで処理し、 β -ケト-エステル産物、1-6を得る。反応溶液を冷却し、6N塩酸のごとき鉱酸によりpH7に中和する。溶液にジメチルスルホキシド、塩化ナトリウム、水を加え、例えば約150℃に加熱して脱カルボキシル反応を起こし1-7を得る。ケトン、1-7をオフホワイトの固体として溶媒系から単離する。

30

【0017】

ジカルボニトリル1-8は無機塩基および触媒量の塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(BTEAC)の存在下で、ケトンをクロロアセトニトリルで処理することにより、ケトンから調製される。ケトンを強塩基(水酸化カリウム水溶液)とテトラヒドロフランのごとき水と混合できる溶媒との混合物に加える。温度を下げ、約0℃またはその前後にて、僅かに過剰量のクロロアセトニトリルを加える。反応が続いている間、通常約1時間、反応溶液は該温度前後に保たれる。単離される生成物は通常、結晶性である。

40

ジカルボニトリルをルイス酸触媒を用いてシクロヘキサノールカルボン酸に変換する；反応を進行させ酸を得るためには水も必要である。水がないと、中間体1-10aおよび1-10bは二量化し得る。本反応は、容器に溶媒、この場合はDMFが例として挙げられている、アセトニトリルおよび水、ならびにルイス酸(約1.5当量)、LiBrを例示、を加え、容器に不活性ガスを流し、ジカルボニトリルIIaまたはIIb、あるいはIIaおよびIIbの混合物を加え、容器およびその内容物を数時間、8時間を例示、にわたり約10

50

0 に加熱することにより実施される。酸は通常の方法で単離される。

【0018】

この反応、即ちエポキシドの酸への変換は、単離される必要のない数個の中間体を含むことを留意すべきである。エポキシドをLiBrで処理することにより中間体1-9aおよび1-9bが生じることが判明している。中間体1-9aはLiBrが反応容器に加えられる時に形成される。しかし、中間体1-9aは前述の反応条件下では変換されてエポキシドに戻る。中間体1-9bもまた形成されるが、速やかに反応してエノラートA、1-10aおよび1-10b等のごとき中間体を形成し、その結果生成物ができると考えられる。従って、1-9aおよび1-9bが形成されるが、1-9aは変換されてエポキシドに戻り、結局は1-9bを形成し、次いでそれが他の中間体を経て変換され、酸1-11aおよび1-11bが形成されることが考えられる。括弧部分については、1-9aおよび1-9bの「OH(M)」とは、反応条件によって、アルコールの金属塩またはアルコールそのものを意味する。中間体1-9bは、括弧内に示された中間体を経て式1-10aおよび1-10bのアシルニトリルに変換すると考えられる。括弧内に示された中間体(エノラート)の存在は完全には確認されていない。また、1-10aおよび1-10bのアシルニトリルは直接観察されたわけではないが、該化合物には、ビス縮合生成物である二量体Bが単離され、それが同様のビス縮合物がアシルニトリルの生成物であるという化合物の報告と類似しているという事実によって、間接的な証明が存在する。

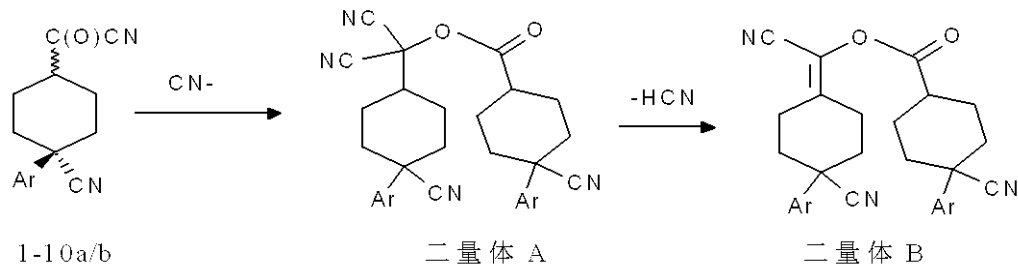
10

【0019】

【化9】

20

反応図式2



30

二量体Aのごとき二量体はHCNの存在下でアシルニトリル1-10a/bのようなものから形成されることが知られている[テシング・ジェイ (Thesing, J.); ウィツェル・ディー (Witzel, D.); プレーム・エイ (Brehm, A.). アンゲヴァンテ・ケミー (Angew Chem.), 1956, 68, 425; およびフーニグ・エス (Hunig, S.); シャラー・アール (Schaller, R.). アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション・イングリッシュ (Angew Chem. Int. Ed. Engl.), 1982, 21, 36]。

【0020】

さらに、中間体1-10aおよび1-10bの真正のサンプルが調製され、水に暴露されると酸1-11aおよび1-11bに変換することが判明した。エカトリアル異性体1-10aは約98:2のエカトリアル/アクシアル比にて酸に変換し、一方アクシアル異性体1-10aは異性化し、エカトリアル異性体が多数を占める1-11a(77:23)が得られた。アクシアルアシルニトリルは括弧内に示されたエノラート中間体を経てエカトリアルアシルニトリルに変換すると考えられる。

40

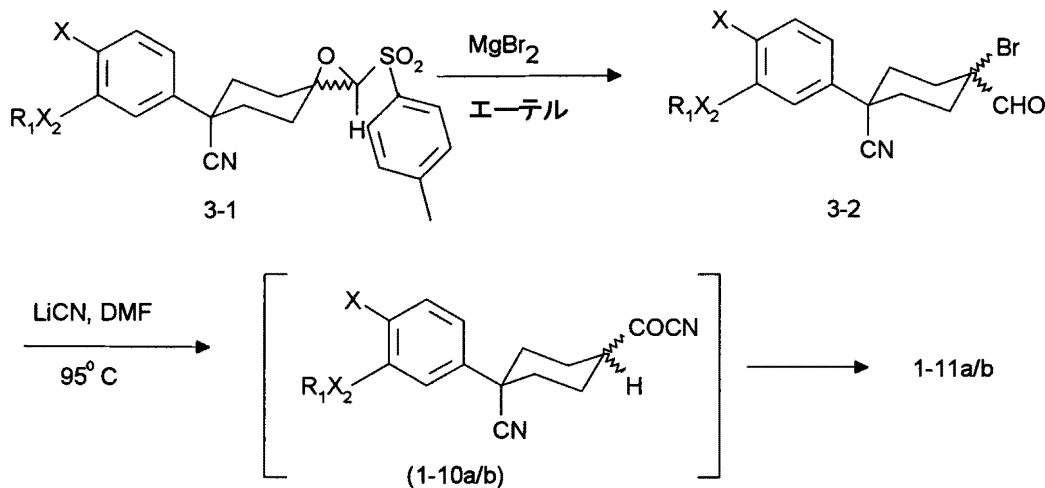
【0021】

第二に、下記の反応図式は式(IV)のプロムアルデヒドからの式(I)の酸の調製を例示する。

【0022】

【化10】

反応図式3



10

以下の実施例は本発明を限定するためではなく、その明細を例示するために提供される。本発明者らが留保する点は本明細書に添付する請求の範囲に述べられている。

【0023】

20

実施例

【0024】

実施例1

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの調製

オーバーヘッド・スターラー (overhead stirrer)、内部温度計、および窒素導入口付きの還流冷却器の付いた12リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにジメチルホルムアミド(2.4L)、イソバニリン(350g、2.3モル、1当量)、塩化シクロペンチル(481g、4.6モル、2.0当量)および炭酸カリウム(634g、4.6モル、2.0当量)を入れた。激しく攪拌された懸濁液を2時間またはイソバニリンが消失するまで125に加熱した。反応溶液を20-30に冷却し、無機塩を除くために濾過した。フィルターケーキをメタノール(1.0L)ですすいだ。

30

生成物3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを含む透明淡褐色の濾液(DMFおよびメタノール)を、次の工程で直接使用した(溶液収率100%)。

【0025】

実施例2

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルアルコールの調製

オーバーヘッド・スターラー、内部温度計、および窒素導入口付きの還流冷却器の付いた12リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにジメチルホルムアミド(2.4L)、メタノール(1.0L)、および3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(506g、2.3モル、1当量)を入れた。フラスコ内容物を0ないし5に冷却し、次いで水素化ホウ素ナトリウム(32.2g、0.85モル、0.37当量)を入れた。反応溶液を30分間にわたり0ないし5に保ち、さらに2時間またはアルデヒドが消失するまで20ないし25に暖めた。6N塩酸溶液(195mL、1.17モル、0.51当量)を20分かけて加えた。反応溶液を減圧下で濃縮し、20ないし25に冷却した。

40

フラスコにイオン交換水(1.9L)およびトルエン(1.9L)を入れた。

層を分離し、有機層を単離し、イオン交換水(2x800mL)で2回洗浄した。

生成物、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルアルコールをトルエン中の溶液として集め(97%溶液収率)、次の工程で直接使用した。

【0026】

50

実施例 3

4 - クロロメチル - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メトキシベンゼンの調製

オーバーヘッド・スターラー、内部温度計、および窒素導入口付きの還流冷却器の付いた 12 リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにトルエン溶液中の 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンジルアルコール (495 g、2.2 モル、1 当量) を入れた。22 にて激しく攪拌中の反応溶液に濃塩酸 (600 g、2.75 当量) を加えた。反応溶液を 30 分間にわたり 20 ないし 25 に保持した。上部有機層を単離し、下部酸性層を捨てた。上部有機層に 10% 炭酸水素ナトリウム (550 g、0.65 モル、0.36 当量) および t - ブチルメチルエーテル (814 g) を加えた。フラスコ内容物を激しく攪拌し、沈降させた。生成物、4 - クロロメチル - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メトキシベンゼンをトルエンおよび t - ブチルメチルエーテル中の溶液として単離した (溶液収率 96.8%)。これを次の工程で直接使用した。

【0027】

実施例 4

4 - シアノメチル - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メトキシベンゼンの調製

オーバーヘッドスターラー、および蒸留器具の付いた 12 リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにトルエンおよび t - ブチルメチルエーテル溶液中の 4 - クロロメチル - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メトキシベンゼン (519 g、2.15 モル、1.0 当量) を入れた。反応溶液を減圧濃縮し残渣を得た。12 リットルのフラスコに DMF (1.44 kg) およびシアン化ナトリウム (142 g、2.9 モル、1.35 当量) を入れた。反応溶液を 6 時間または塩化ベンジルの消失により反応が完了したとみなされるまで、55 に加熱した。反応溶液を減圧濃縮し残渣を得た。フラスコに t - ブチルメチルエーテル (2.30 kg) およびイオン交換水 (800 mL) を入れた。フラスコ内容物を激しく攪拌し、イオン交換水 (3 x 800 mL) で 3 回洗浄し、常圧下で濃縮し残渣を得た。フラスコにアセトニトリル (1.26 kg) を加え、溶媒がさらに 400 mL 集められるまで蒸留を続けた。生成物、4 - シアノメチル - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メトキシベンゼンをアセトニトリル中の溶液として単離した (収率 92.2%)。これを次の工程で直接使用した。

【0028】

実施例 5

ジメチル - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - フェニル) ピメラートの調製

オーバーヘッド・スターラー、内部温度計、および窒素導入口付きの還流冷却器の付いた 12 リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにアセトニトリル中の 4 - シアノメチル - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メトキシベンゼン溶液 (460 g、1.99 モル、1.0 当量)、およびアクリル酸メチル (520 g、6.0 モル、3.0 当量) を入れた。フラスコ内容物を -10 に冷却した。均圧化滴下漏斗にアセトニトリル (1.1 L) および水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム (メタノール中の 40% w/w 溶液、25 g、0.06 モル、0.03 当量) を入れた。滴下漏斗の内容物をフラスコに加えた。発熱が認められ、30 分間攪拌後、フラスコ内容物を 20 に冷却した。反応溶液を減圧濃縮し残渣を得た。残渣にトルエン (2.6 L) を加えた。このジメチル - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - フェニル) ピメラート溶液 (溶液収率 90%) を次の工程で直接使用した。

【0029】

実施例 6

4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) シクロヘキサノ - 1 - オンの調製

オーバーヘッド・スターラー、内部温度計、および窒素導入口付きの還流冷却器の付いた 12 リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにトルエン中のジメチル - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - フェニル) ピメラート (7

10

20

30

40

50

20 g、1.78モル、1当量)およびナトリウムメトキシド(メタノール中25wt%、545 g、2.67モル、1.5当量)を入れた。反応溶液を、2時間またはピメラートの消失により反応が完結したとみなされるまで70ないし75 に加熱した。反応溶液を25 に冷却した。pHを6.8 - 7.2に調整するために6N塩酸溶液を加えた。反応溶液を真空下で濃縮し残渣を得た。フラスコにジメチルスルホキシド(3.3 L)、イオン交換水(250 mL)および塩化ナトリウム(250 g)を加えた。

フラスコ内容物を145 - 155 に加熱し、この温度を2時間保持した。反応溶液を冷却し、真空下で濃縮し残渣を得た。残渣に水(1.9 L)、酢酸エチル(1.25 L)、およびt-ブチルメチルエーテル(620 mL)を加えた。溶液を攪拌し沈降させた。層を分離し、水層を酢酸エチル(1.25 L)で再抽出した。有機層を合わせてイオン交換水(2 x 2.5 L)で2回洗浄した。有機層を単離し、減圧濃縮し残渣を得た。この残渣にイソプロパノール(1.66 L)を加え、加熱して溶液を生成し、次いでヘキサン(1.66 L)をゆっくりと加えた。懸濁液を30分かけて5 に冷却し、2時間にわたり0ないし5 に保持した。生成物を濾過し、0 にてイソプロパノール-ヘキサンの50 - 50混合液(840 mL)で洗浄した。生成物を乾燥させ、4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン(315 g、ピメラートから56%)を得た。

【0030】

実施例7

c i s - (+ / -) - 6 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - オキソピシクロ「2.5」オクタン-2,6-ジカルボニトリルの調製

オーバーヘッド・スターラー、内部温度計、および窒素導入口付きの5リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコに50%水酸化カリウム(220 g)およびテトラヒドロフラン(550 mL)を入れた。室温にて攪拌しながら、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(8.1 g、0.035モル、0.05当量)を加えた。溶液を0 に冷却した。室温にて均圧化滴下漏斗にテトラヒドロフラン(550 mL)、4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン(230 g、0.73モル、1.0当量)、およびクロロアセトニトリル(59 g、0.78モル、1.07当量)を含む溶液を入れた。フラスコ内容物を0 にて攪拌しながら、均圧化滴下漏斗内の溶液を15分間にわたり加えた。温度を0および5 の間に保ち、1時間攪拌した。反応溶液を25 に暖め、水(900 mL)および酢酸エチル(900 mL)で希釈した。溶液を攪拌し、30分間沈降させた。層を分離し、有機層を単離し、真空蒸留にて濃縮し残渣を得た。メタノール(540 mL)を加え、溶液を40 に加熱した。90分間かけて20 に冷却しながら、ヘキサン(540 mL)を加えた。冷却を続けると、10 で生成物が結晶化し始めた。次いで懸濁液を-5 に冷却し、2時間にわたり-5 - 0 に保持した。生成物を濾過し、0 にて50 - 50メタノール-ヘキサン混合液(300 mL)で洗浄した。生成物を乾燥し、c i s - (+ / -) - 6 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - オキソピシクロ「2.5」オクタン-2,6-ジカルボニトリル(190 g、73%)を白色結晶性固体として得た。

【0031】

実施例8

1-9aの調製

栓をした12ドラムスクリュ-トップバイアル(12dram screw-top vial)にジグライム(5.92 g)および実施例7のエポキシニトリル(0.70 g、1当量)を加えた。この混合液を5分間オイルバスで加熱しながら攪拌した。次いでMgBr₂/6H₂O(0.906 g、1.55当量)を加えた。3時間後、出発物質は検出されなかった。反応混合液を冷却し、次いで5%クエン酸/酢酸エチル水溶液と混合し、層を振盪し分離した。エーテル/酢酸エチルを用いた二回目の抽出では有機層に色がいくらか抽出された；しかし次の抽出では色は認められなかった。有機画分を合わせて水および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。生成物はヘキサンから結晶化した；mp 151 - 152 。

元素分析：C - 58.20、H - 5.82、Br - 18.44、N - 6.46；実測値 C - 58.32、H - 5.73、Br - 18.48、N - 6.34。構造は、メチルアルコールから得た結晶性サンプルのX線構造解析で確認した。

【0032】

実施例9

1-9bの調製

エーテル中の（乳鉢および乳棒で研磨した）Mg（0.189g、2.02当量）に、少量のエーテル中の1,2-ジブロモメタン（1.55g、2.06当量）を加え、グリニャール反応を開始させた。ほとんどのマグネシウムが消費され、エタンの放出が認められなくなった時点で、反応溶液を室温にてさらに0.5時間攪拌し、その後、室温にてごく少量の乾燥したテトラヒドロフラン中の実施例7のエポキシド（1.41g；1当量）を加えた。室温にて約70時間後プロモシアンアルコール（1-9b）およびプロモシアンヒドリン（1-9a）の双方が、6：1の比で得られた。生成物1-9bは分取用HPLCにより油として単離された。構造はカーボンおよびプロトンNMRで確認した。

10

【0033】

実施例10

化合物3-1 - エポキシスルホンの調製

マグネチックスターラーおよびゴム製の隔壁の付いた25mLの丸底フラスコに1.00gの4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、0.70gのクロロメチルp-トリルスルホン、および7mLのテトラヒドロフランを入れた。これを攪拌し、次いで3mLの50%w/wNaOH水溶液および塩化ベンジルトリメチル（0.05g）を加えた。この懸濁液を2時間室温にて激しく攪拌した。反応溶液を分液漏斗に移し、50mLの酢酸エチルを加え、6NHClで酸化した。有機層を確保し、イオン交換水で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して塩を除去した。

20

【0034】

実施例11

化合物3-2 - プロモアルデヒドの調製

エーテル中のマグネシウム（0.048g、1.03当量、0.021モル；乳鉢および乳棒で研磨）に窒素下で1,2-ジブロモメタン（0.40g、1.06当量、0.02モル）を加えた。反応を開始させるためにエーテル中のヨウ素2滴を加え、その後反応溶液を緩やかに加熱した。グリニャールが形成された後、反応フラスコを約5℃に冷却し、エーテル/塩化メチレン中の実施例10のエポキシスルホン（0.93g、1当量、0.002モル）を加えた。次いで反応溶液をTLCにかけた（条件：シリカゲル/シクロヘキサン：トルエン：アセトニトリル：酢酸 40：40：20：4）。反応溶液を5℃にて2時間攪拌した。反応混合液に水およびエーテル/TBMEを加え、有機層を分離することにより生成物を単離した。これらを水および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。蒸発により得られた油を、ヘキサンおよび酢酸エチル（5-40%酢酸エチル）の混合液を用いた40gのシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけた。この結果、プロトンNMRの測定によれば、ほぼ等しい割合のエカトリアルおよびアキシャル異性体を含む、透明な油（0.49g）が得られた。マススペクトルによりm/e405に1臭素原子を含む分子イオンが示された[C₂₀H₂₄BrNO₃]。

30

40

【0035】

実施例12

c-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-r-シクロヘキサンカルボン酸の調製

オーバーヘッド・スターラー、内部温度計、および窒素導入口付きの還流冷却器の付いた5リットルの丸底フラスコを窒素で満たした。フラスコにジメチルホルムアミド（580g）、アセトニトリル（480g）、臭化リチウム（72g、0.83モル、1.62当量）およびイオン交換水（20g、1.1モル、2.2当量）を入れた。反応溶液を2

50

5 - 30 にて窒素下で攪拌し、次いで *cis* - (+ / -) - 6 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - オクソピシクロ [2 . 5] オクタン - 2 , 6 - ジカルボニトリル (180 g、0 . 51 モル、1 . 0 当量) を加えた。反応容器を 8 時間またはエポキシニトリルの消失により反応が完結したとみなされるまで 90 - 95 に加熱した。フラスコ内容物を 20 に冷却し、次いで水酸化ナトリウム溶液 (200 mL のイオン交換水に溶かした 92 g の水酸化ナトリウム、2 . 3 モル、4 . 5 当量) を加えた。懸濁液を 20 にて 30 分間攪拌し、次いで次亜塩素酸ナトリウム (600 mL、0 . 46 モル、0 . 9 当量) を加えた。フラスコ内容物を 90 分間攪拌し、次いで *t* - ブチルメチルエーテル (2 . 27 kg) および 6 N HCl (644 mL、3 . 86 モル、7 . 5 当量) を加えた。下部水層を *t* - ブチルメチルエーテル (454 g) で逆抽出し、合わせた有機層をイオン交換水 (4 x 800 mL) で 4 回洗浄した。有機層を濃縮し残渣を得た。フラスコに酢酸エチル (900 g) を入れ、加熱還流させた。フラスコ内容物を 50 に冷却し、次いでヘキサン (672 g) を加えた。フラスコ内容物を 0 に冷却し、1 時間保持した。生成物を濾過し、低温の酢酸エチル / ヘキサン (1 / 9、175 g) で洗浄した。生成物を乾燥し、*c* - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - *r* - シクロヘキサンカルボン酸 (125 g、69%) をオフホワイトの粉末として得た。

10

【 0036 】

実施例 13

c - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - *r* - シクロヘキサンカルボン酸塩化物の調製

20

窒素流入口付きの二首フラスコ中で、*c* - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - *r* - シクロヘキサンカルボン酸 (1 . 372 g、1 当量、0 . 004 モル) および塩化オキサリル (4 . 568 g、9 当量、0 . 036 モル) を混合した。次いで 1 滴のジメチルホルムアミドを加えた。この混合液を室温にて一晩攪拌した。高真空下の蒸発の後、標記生成物が得られた。

【 0037 】

実施例 14

1 - 10 a 型の 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - *r* - シクロヘキサンアシルニトリルの調製

30

フラスコ内で、実施例 12 で調製された酸塩化物 (0 . 217 g、0 . 006 モル、1 当量) のサンプルを $CDCl_3$ (2 . 34 mL) に溶解した。この溶液 (5 に冷却) にシアン化トリメチルシリル (0 . 07 g、1 . 3 当量、0 . 008 モル) および触媒量の ZnI_2 (0 . 004 g) を加えた。この溶液を一晩還流した。これにより、0 . 211 g の標記化合物が得られた。IR : $COCN$ 、 ν 2220 cm^{-1} ; $C=O$ 、 ν 1720 cm^{-1} 。1 - 10 a の異性体純度はアシルニトリルを温水中で加水分解し、生成物が主として純粋な化合物 1 - 11 a であることにより確認した。

【 0038 】

実施例 15

1 - 10 b 型の 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - *r* - シクロヘキサンアシルニトリルの調製

40

実施例 14 と同様の実験で、アキシャルカルボン酸を塩化オキサリルおよび触媒量のジメチルホルムアミドを用いて酸塩化物に変換させた。この酸塩化物を対応するアシルニトリル、実施例 14 で調製された化合物の異性体である 1 - 10 b、に変換した。異性体純度はアシルニトリルを温水中で 20 時間攪拌して加水分解することにより分析した。分析用 HPLC の測定により、生成物の > 96% が 1 - 10 b の構造を持つことが示された。

フロントページの続き

- (72)発明者 アンドリュー・アレン
アメリカ合衆国19341ペンシルベニア州エクストン、ネイランド・コート121番
- (72)発明者 アン・マリー・ディーデリッチ
アメリカ合衆国19335ペンシルベニア州ダウニングタウン、カイザー・ドライブ106番
- (72)発明者 リ・リウ
アメリカ合衆国19426ペンシルベニア州カレッジビル、ハンシッカー・ドライブ153番
- (72)発明者 ウィルフォード・メンデルソン
アメリカ合衆国19406ペンシルベニア州キング・オブ・プルシア、ジェネラル・ラード・ロード592番

審査官 藤森 知郎

(56)参考文献 米国特許第05552438(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 253/30
C07C 255/46