

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3717053号  
(P3717053)

(45) 発行日 平成17年11月16日(2005.11.16)

(24) 登録日 平成17年9月9日(2005.9.9)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

C07C 49/753  
C07B 53/00  
C07C 43/23  
C07C 45/45  
C07C 49/255

C07C 49/753  
C07B 53/00  
C07B 53/00  
C07C 43/23  
C07C 45/45

C  
B  
G  
A

請求項の数 9 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-517942 (P2000-517942)  
(86) (22) 出願日 平成10年10月26日 (1998.10.26)  
(65) 公表番号 特表2004-500303 (P2004-500303A)  
(43) 公表日 平成16年1月8日 (2004.1.8)  
(86) 国際出願番号 PCT/US1998/022585  
(87) 国際公開番号 W01999/021830  
(87) 国際公開日 平成11年5月6日 (1999.5.6)  
審査請求日 平成12年8月28日 (2000.8.28)  
(31) 優先権主張番号 08/957,736  
(32) 優先日 平成9年10月24日 (1997.10.24)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500190535  
ユナイテッド セラピューティックス コ  
ーポレーション  
アメリカ合衆国 ワシントン ディーシー  
20009、ノースウエスト、アール  
ストリート 1826番  
(74) 代理人 100102978  
弁理士 清水 初志  
(72) 発明者 モリアーティ、ロバート エム  
アメリカ合衆国 イリノイ州 60302  
、オーク パーク、エリー ストリート  
1030番

最終頁に続く

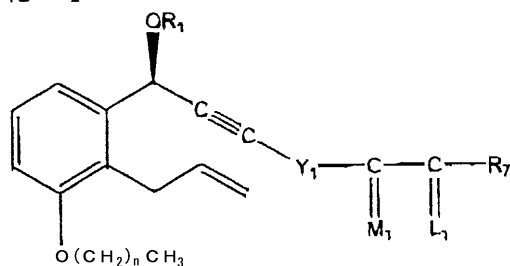
(54) 【発明の名称】 プロスタサイクリン誘導体の立体選択的合成法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

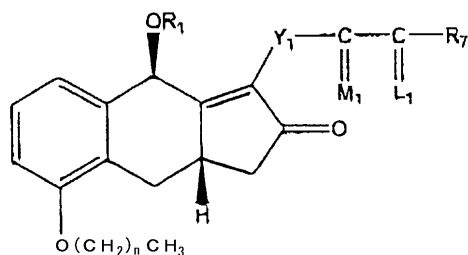
式：

【化1】



の開始化合物を次式：

## 【化2】



の化合物へと環化することを含む、9 - デオキシ - P G F<sub>1</sub>型化合物の製造方法において

10

式中、nが0、1、2または3であり；

Y<sub>1</sub>が - CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - であり；mが1、2または3であり；

R<sub>1</sub>がアルコール保護基であり；

R<sub>7</sub>が - C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub> - CH<sub>3</sub>、その際のpは1から5までの整数であり；

M<sub>1</sub>が - OH、- R<sub>5</sub>、- R<sub>5</sub>、- OR<sub>1</sub>、- R<sub>5</sub>、または - R<sub>5</sub>、  
- OR<sub>1</sub>であり、その際のR<sub>5</sub>は水素またはメチルであり、R<sub>1</sub>はアルコール保護基であり；且つ

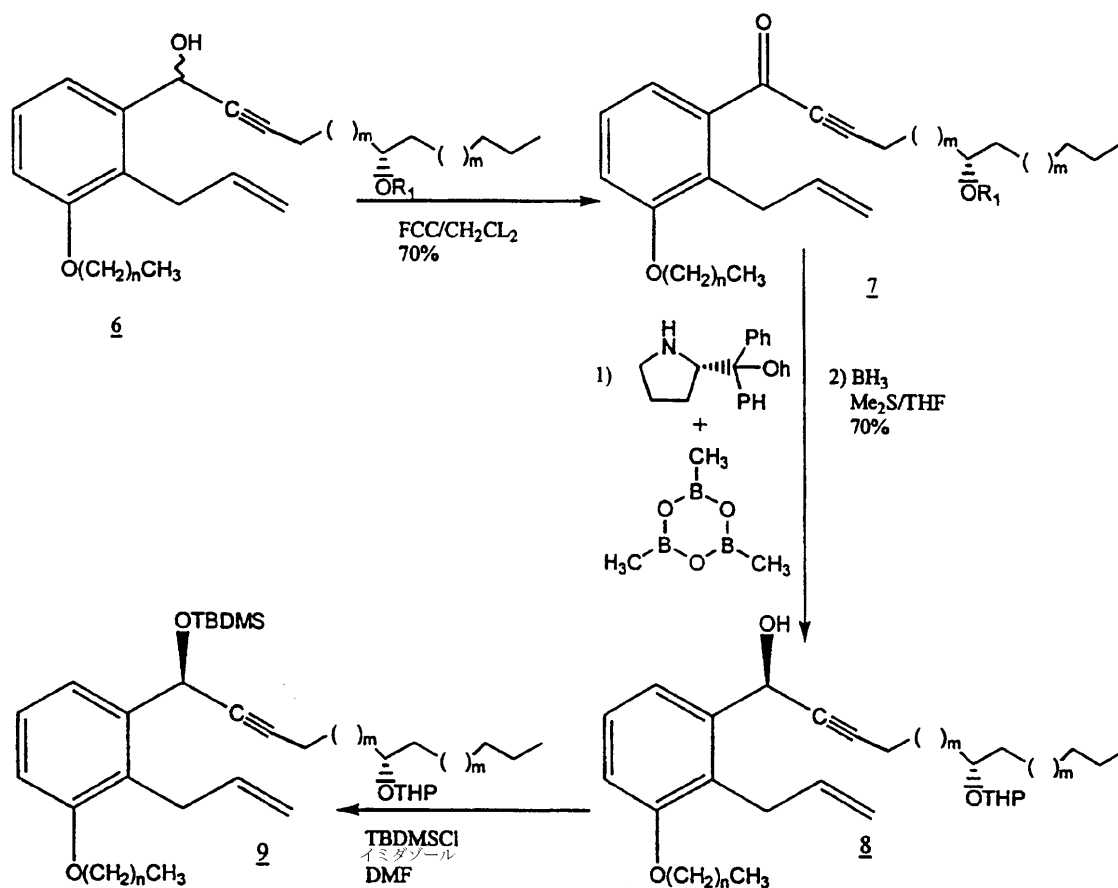
L<sub>1</sub>が - R<sub>3</sub>、- R<sub>4</sub>、- R<sub>4</sub>、- R<sub>3</sub>、または、- R<sub>3</sub>、- R<sub>4</sub>及び - R<sub>4</sub>、  
- R<sub>3</sub>の混合であり、その際のR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、同一または異なって、水素、メチルまたはフルオロであり、但し、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである方法。

20

## 【請求項2】

次のステップ：

## 【化3】



30

40

をさらに含み、その際、

式中R<sub>1</sub>が独立して選ばれたアルコール保護基であり、mが1、2または3であり、及

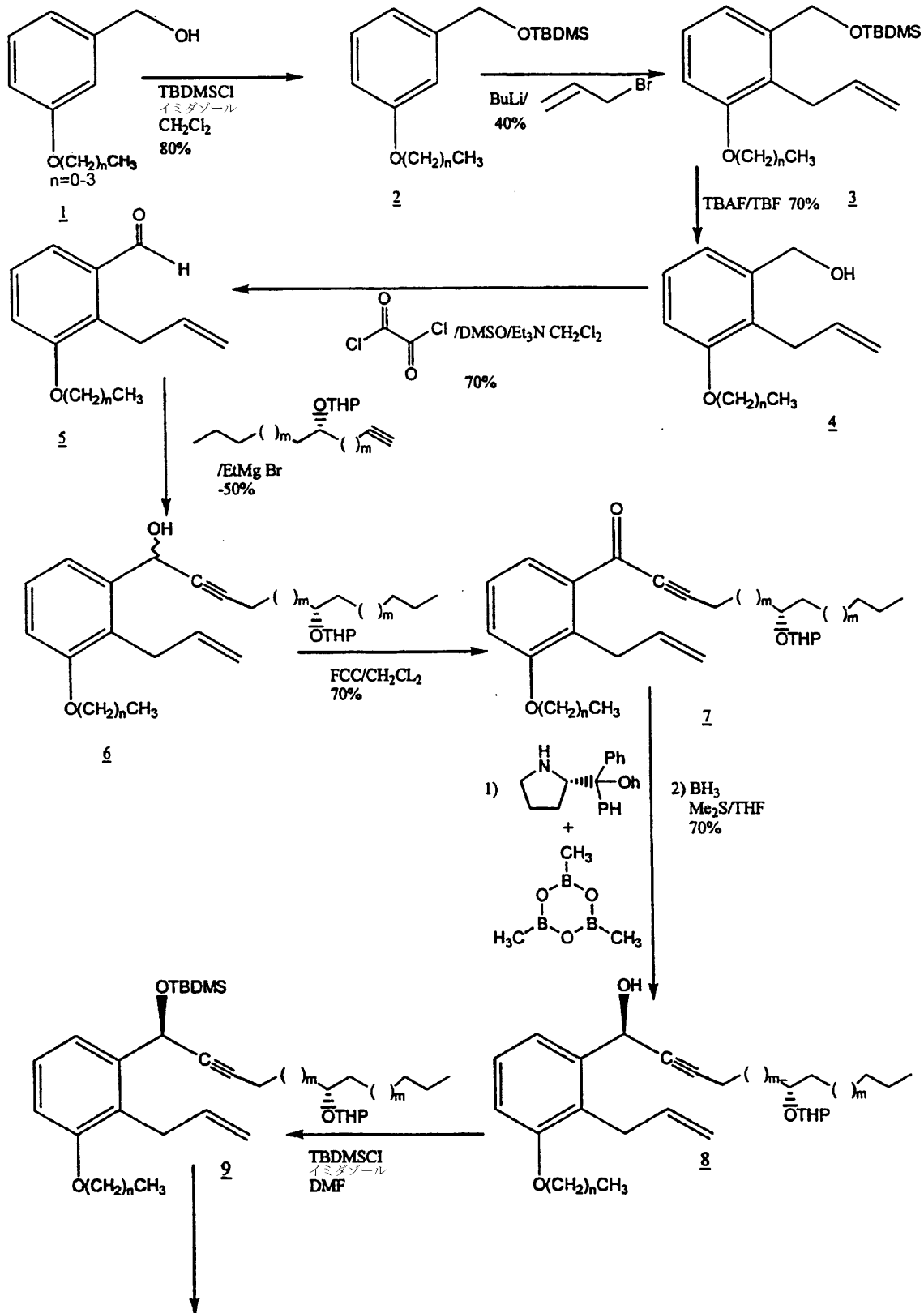
50

び、 $n$ が0、1、2または3であり、 $( )_m$ が $(CH_2)_m$ を示す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

次のステップ：

【化4】



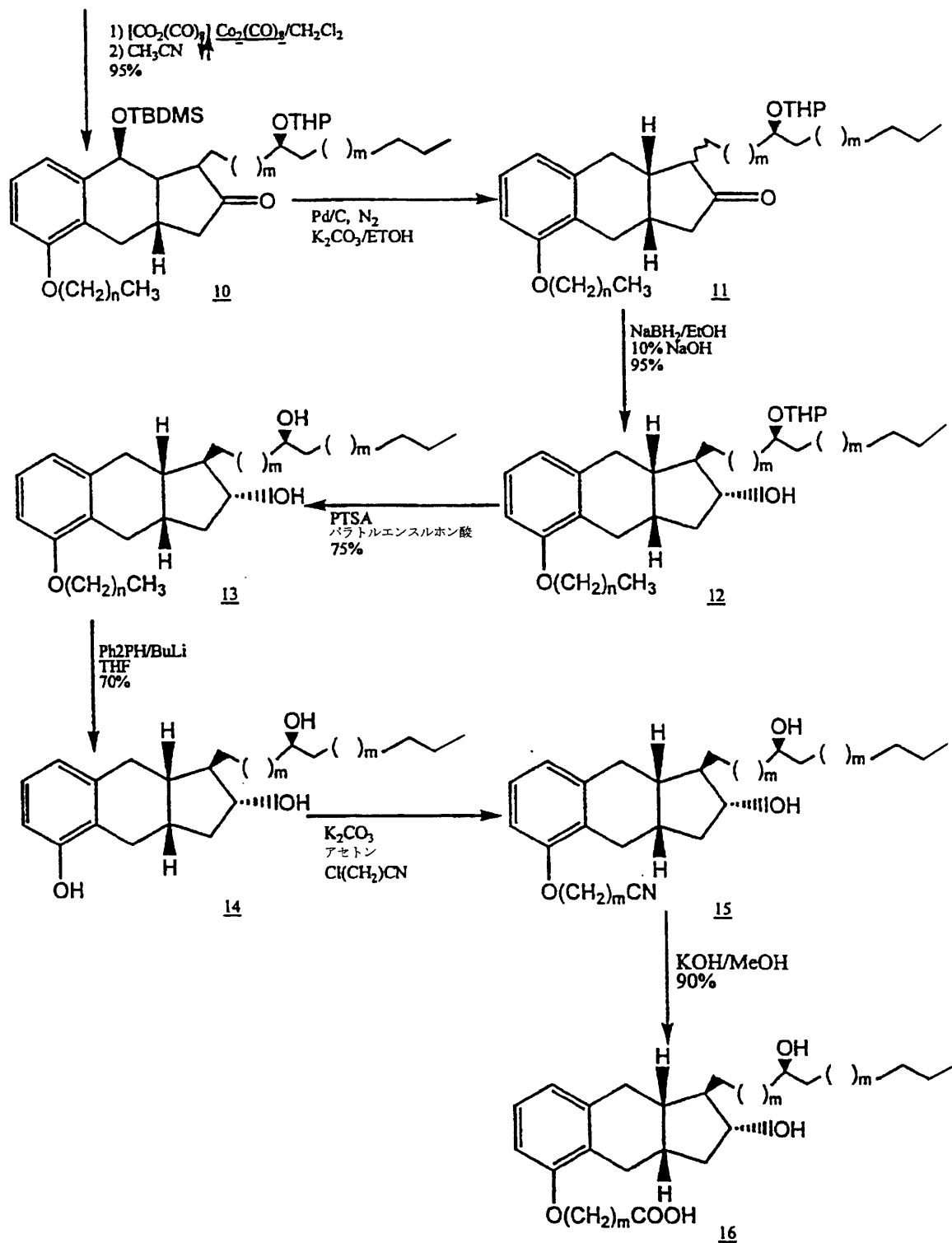
10

20

30

40

## 【化5】



10

20

30

40

を含み、( ) $m$ が $(\text{CH}_2)_m$ を示す、請求項2に記載の方法。

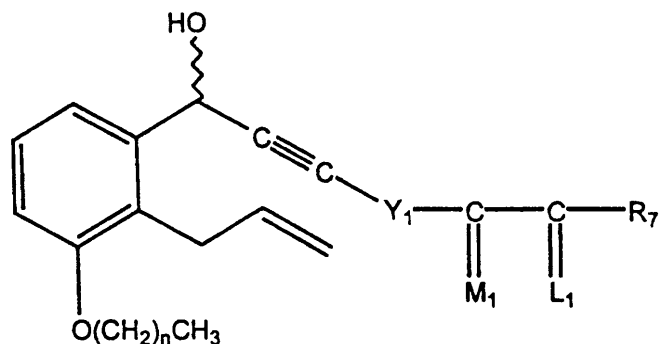
【請求項4】

$m$ が1であり、及び $n$ が0である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

式：

## 【化6】



10

で表され、

式中  $Y_1$  が  $-CH_2(CH_2)_m-$  であり；  $m$  が 1、2 または 3 であり；

$n$  が 0、1、2 または 3 であり；

$R_7$  が  $-C_pH_{2p}-CH_3$ 、その際の  $p$  は 1 から 5 までの整数であり；

$M_1$  が  $-OH$ ；  $-R_5$  または  $-R_5$ ；  $-OH$  であり、その際の  $R_5$  は水素またはメチルであり；

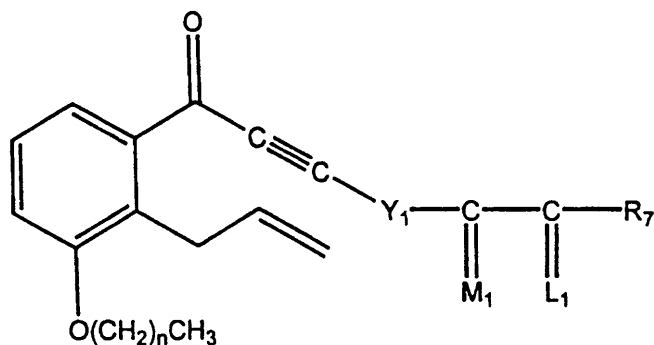
$L_1$  が  $-R_3$ ；  $-R_4$ 、  $-R_4$ ；  $-R_3$ 、または、  $-R_3$ ；  $-R_4$  及び  $-R_4$ ；  $-R_3$  の混合であり、その際の  $R_3$  及び  $R_4$  は、同一または異なって、水素、メチルまたはフルオロであり、但し、 $R_3$  及び  $R_4$  の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである化合物。

20

## 【請求項6】

式：

## 【化7】



30

で表され、

式中  $Y_1$  が  $-CH_2(CH_2)_m-$  であり；  $m$  が 1、2 または 3 であり；

$n$  が 0、1、2 または 3 であり；

$R_7$  が  $-C_pH_{2p}-CH_3$ 、その際の  $p$  は 1 から 5 までの整数であり；

$M_1$  が  $-OH$ ；  $-R_5$  または  $-R_5$ ；  $-OH$  であり、その際の  $R_5$  は水素またはメチルであり；

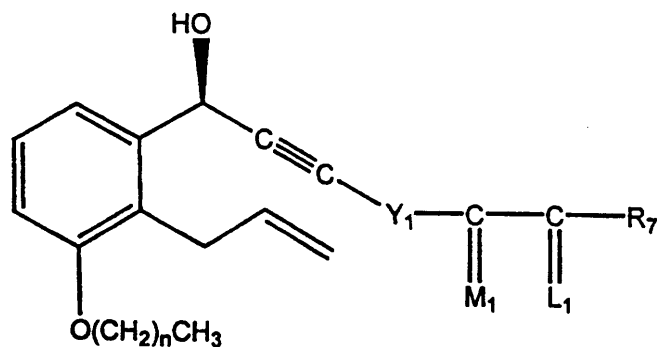
40

$L_1$  が  $-R_3$ ；  $-R_4$ 、  $-R_4$ ；  $-R_3$ 、または、  $-R_3$ ；  $-R_4$  及び  $-R_4$ ；  $-R_3$  の混合であり、その際の  $R_3$  及び  $R_4$  は、同一または異なって、水素、メチル、またはフルオロであり、但し、 $R_3$  及び  $R_4$  の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである化合物。

## 【請求項7】

式：

## 【化 8】



10

で表され、

式中  $Y_1$  が  $-CH_2(CH_2)_m-$  であり；  $m$  が 1、2 または 3 であり；

$n$  が 0、1、2 または 3 であり；

$R_7$  が  $-C_pH_{2p}-CH_3$ 、その際の  $p$  は 1 から 5 までの整数であり；

$M_1$  が  $-OH$ 、 $-R_5$  または  $-R_5$ 、 $-OH$  であり、その際の  $R_5$  は水素またはメチルであり；

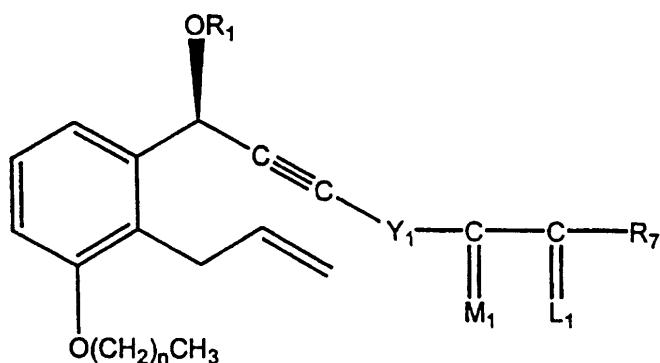
$L_1$  が  $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-R_4$ 、 $-R_3$ 、または、 $-R_3$ 、 $-R_4$  及び  $-R_4$ 、 $-R_3$  の混合であり、その際の  $R_3$  および  $R_4$  は、同一または異なって、水素、メチルまたはフルオロであり、但し、 $R_3$  及び  $R_4$  の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである化合物。

20

## 【請求項 8】

式：

## 【化 9】



30

で表され、

式中  $R_1$  がアルコール保護基であり；

$n$  が 0、1、2、または 3 であり；

$Y_1$  が  $-CH_2(CH_2)_m-$  であり；  $m$  が 1、2 または 3 であり；

$R_7$  が  $-C_pH_{2p}-CH_3$ 、その際の  $p$  は 1 から 5 までの整数であり；

$M_1$  が  $-OH$ 、 $-R_5$  または  $-R_5$ 、 $-OH$  であり、その際の  $R_5$  は水素またはメチルであり；

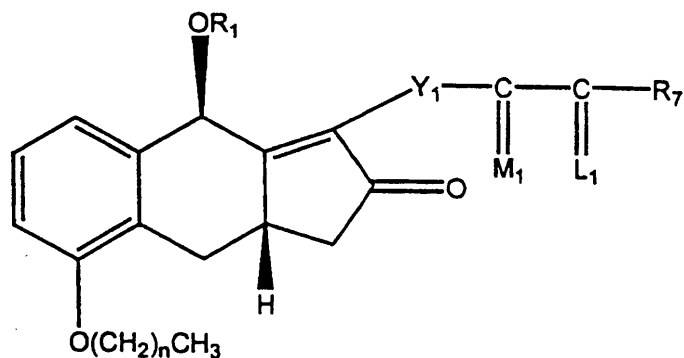
40

$L_1$  が  $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-R_4$ 、 $-R_3$ 、または、 $-R_3$ 、 $-R_4$  及び  $-R_4$ 、 $-R_3$  の混合であり、その際の  $R_3$  および  $R_4$  は、同一または異なって、水素、メチルまたはフルオロであり、但し、 $R_3$  及び  $R_4$  の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである化合物。

## 【請求項 9】

式：

## 【化10】



10

で表され、

式中  $R_1$  がアルコール保護基であり；

$n$  が 0、1、2 または 3 であり；

$Y_1$  が  $-CH_2(CH_2)_m-$  であり； $m$  が 1、2 または 3 であり；

$R_7$  が  $-C_p/subH_{2p}-CH_3$ 、その際の  $p$  は 1 から 5 までの整数であり；

$M_1$  が  $-OH$ ； $R_5$  または  $R_5$  が  $-OH$  であり、その際の  $R_5$  は水素またはメチルであり；

$L_1$  が  $-R_3$ ； $-R_4$ 、 $-R_4$ ； $-R_3$ 、または、 $-R_3$ ； $-R_4$  及び  $-R_4$ ； $-R_3$  の混合であり、その際の  $R_3$  及び  $R_4$  は、同一または異なって、水素、メチルまたはフルオロであり、但し、 $R_3$  及び  $R_4$  の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである化合物。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の分野

本出願は、プロスタサイクリン誘導体の製法、及びその方法において有用な新規中間体化合物に関する。

## 【0002】

発明の背景

プロスタサイクリン誘導体は、血小板凝集阻害、胃の分泌減少、病変阻害及び気管支拡張のような作用を有する、有用な医薬品化合物である。

30

## 【0003】

便宜上、これらの新規プロスタサイクリン誘導体は、N. A. Nelson の J. Med. Chem. 17: 911 (1974) 中、プロスタグランジンに関して記載されている技術的に容認された慣用的命名法によって、命名されるものとする。従って、本文の新規プロスタサイクリン誘導体の全ては、9-デオキシ-PGF1-型化合物と命名されることになる。

## 【0004】

米国特許第 4,306,075 号には、プロスタサイクリン誘導体の製法が開示されている。しかしながら、これら及び他の既知の方法には、数多くのステップが含まれている。本発明の一つの目的は、より少ないステップでプロスタサイクリン誘導体を製造する改良法を提供することである。

40

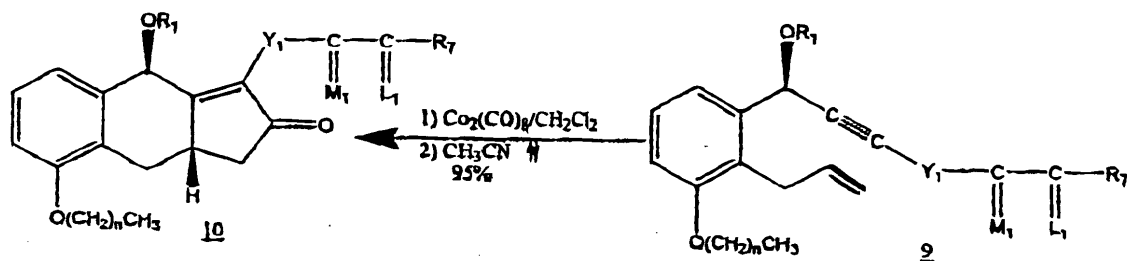
## 【0005】

詳細な説明

ある態様において本発明は、次の反応を含む、9-デオキシ-PGF1-型化合物を製造するための改良された立体選択的製造法に関する。

## 【0006】

## 【化10】



## 【0007】

式中nは0、1、2または3であり；

Y1はトランス-CH=CH-、シス-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、  
または-C-C-であり；mは1、2または3であり；

R1はアルコール保護基であり；

R7は

(1) -C<sub>p</sub>H<sub>2</sub>p-CH<sub>3</sub>、その際のpは1から5までの整数である、

(2) 1、2または3個のクロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、(C1-C3)アルキルまたは(C1-C3)アルコキシで置換されていてもよい、フェノキシ、但し、アルキル以外の置換基は2個より多くてはならず、但し、R3及びR4が同一または異なって、水素またはメチルの場合に限り、R7はフェノキシまたは置換されたフェノキシである、

(3) 芳香族環が1、2または3個のクロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、(C1-C3)アルキルまたは(C1-C3)アルコキシで置換されていてもよい、フェニル、ベンジル、フェニルエチルまたはフェニルプロピル、但し、アルキル以外の置換基は2個より多くてはならない、

(4) シス-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、

(5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>、または

(6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；

-C(L1)-R7は、一緒になって

(1) 1から3個の(C1-C5)アルキルで置換されていてもよい(C4-C7)シクロアルキル、

(2) 2-(2-フリル)エチル、

(3) 2-(3-チエニル)エトキシ、または

(4) 3-チエニルオキシメチルであり；

M1は -OH； -R5または -R5； -OHであり、その際のR5は水素またはメチルであり；

L1は -R3； -R4、 -R4； -R3、または、 -R3； -R4及び -R4； -R3の混合であり、その際のR3及びR4は、同一または異なって、水素、メチルまたはフルオロであり、但し、R3及びR4の一方が水素またはフルオロの場合に限り、もう一方はフルオロである。

## 【0008】

また本発明は、前記反応を用いる、次の化合物の製法に関する。

## 【0009】

## 【化11】

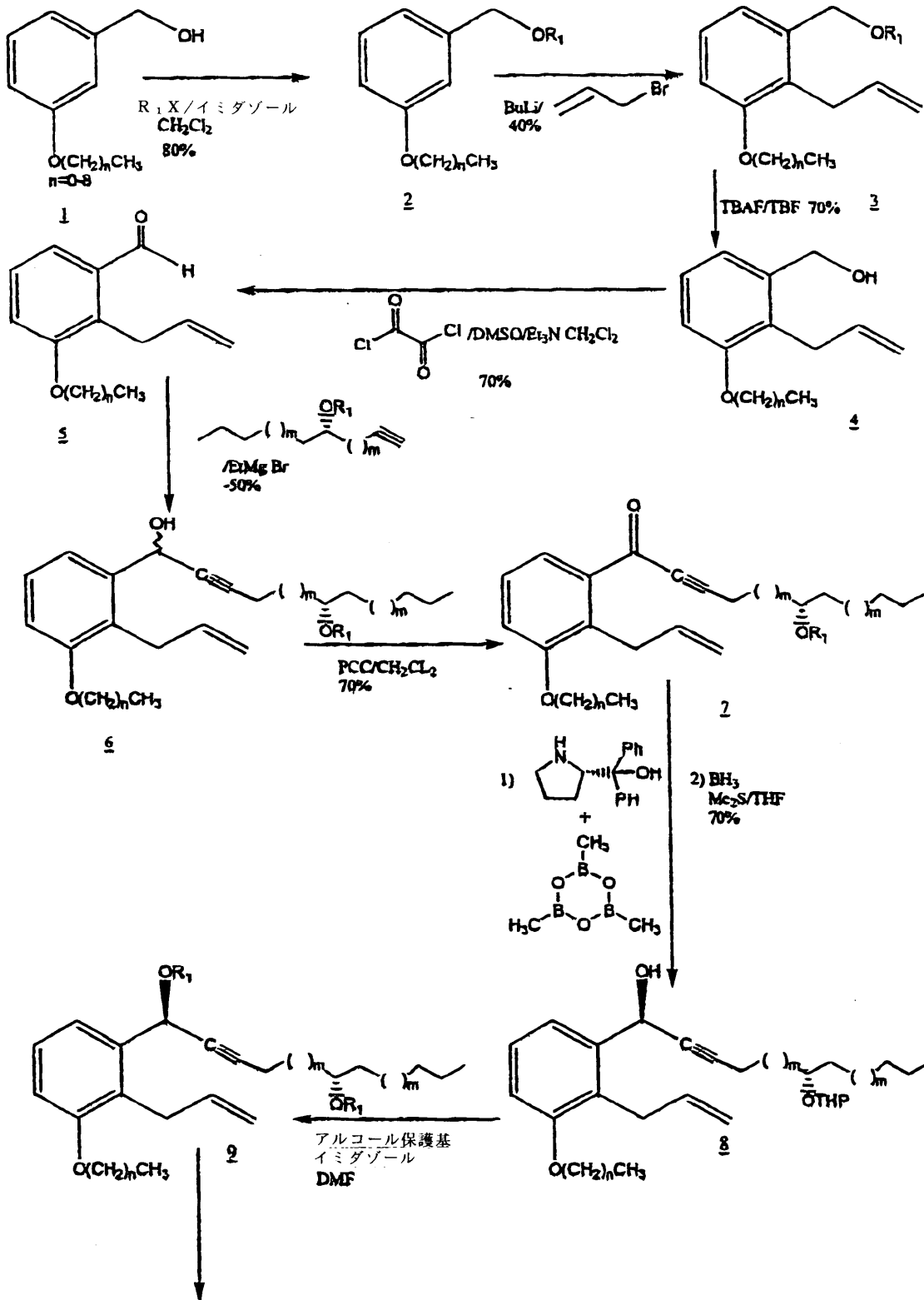
10

20

30

40





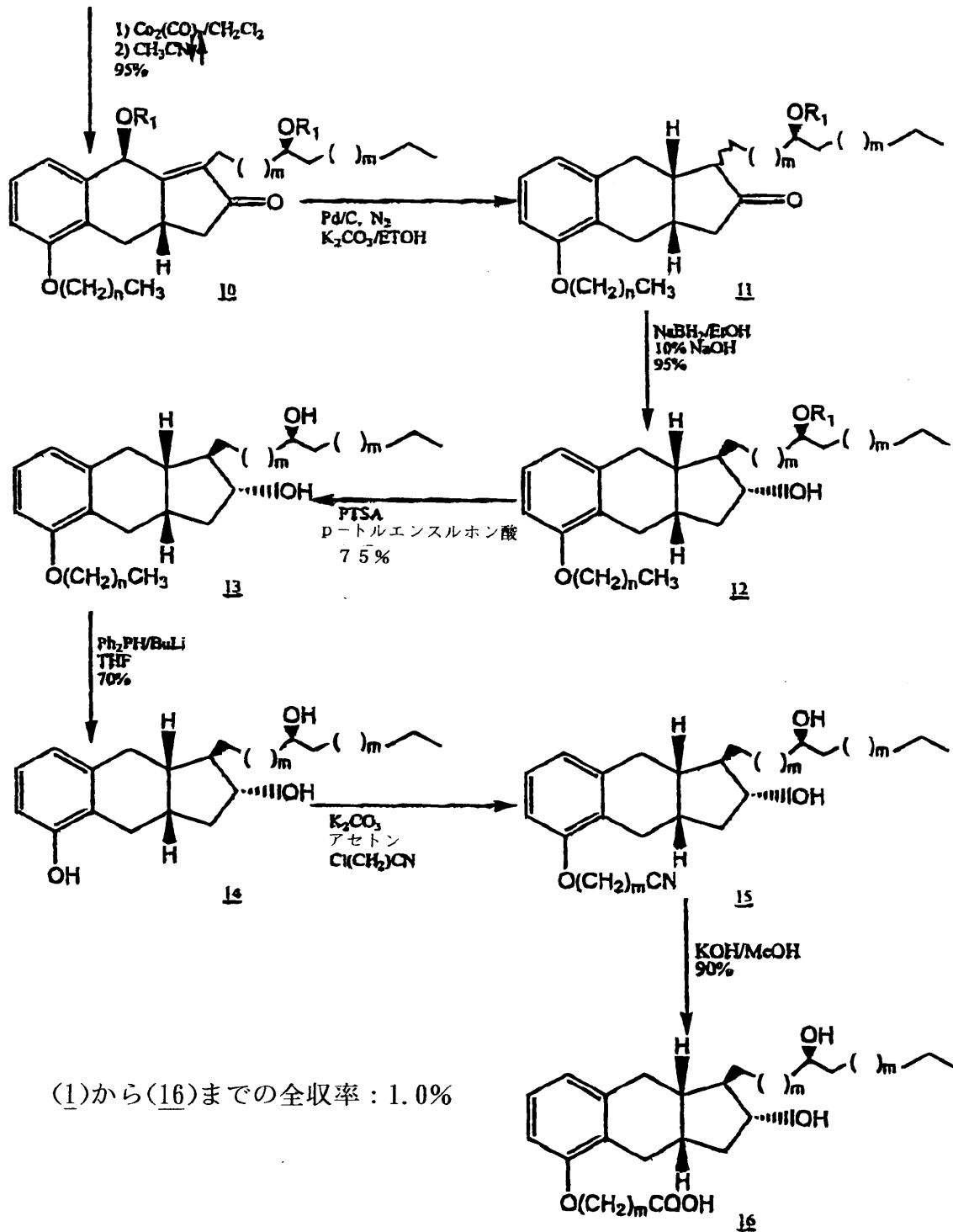
10

20

30

40

【 0 0 1 0 】  
【 化 1 2 】



10

20

30

40

【0011】

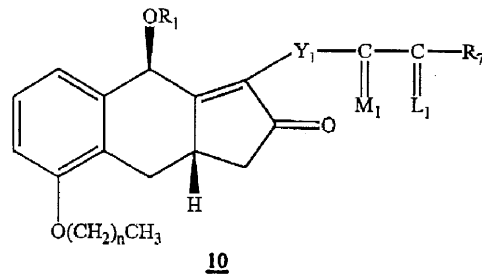
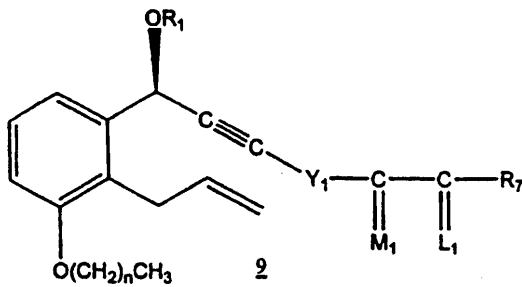
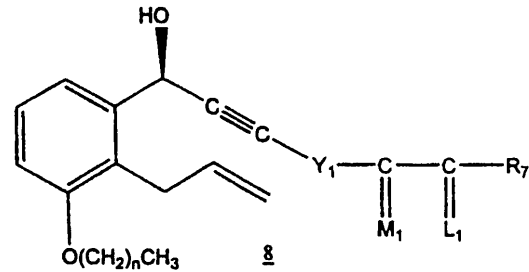
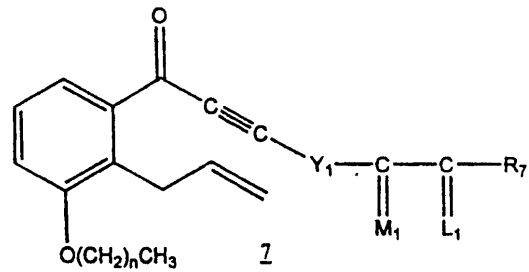
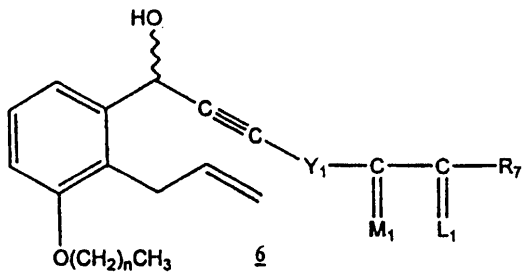
式中R1は、いずれの場合にも、独立して選ばれたアルコール保護基である。アルコール保護基は、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)及びテトラヒドロピラニル(THP)が好ましい。

【0012】

また本発明は、次の新規中間体化合物にも関する。

【0013】

【化13】



【 0 0 1 4 】

式中 Y 1、M 1、L 1 及び R 7 は上記定義の通りである。

【 0 0 1 5 】

本発明は、次の実施例によりさらに説明されるが、それらに限定されるものではない。

【 0 0 1 6 】

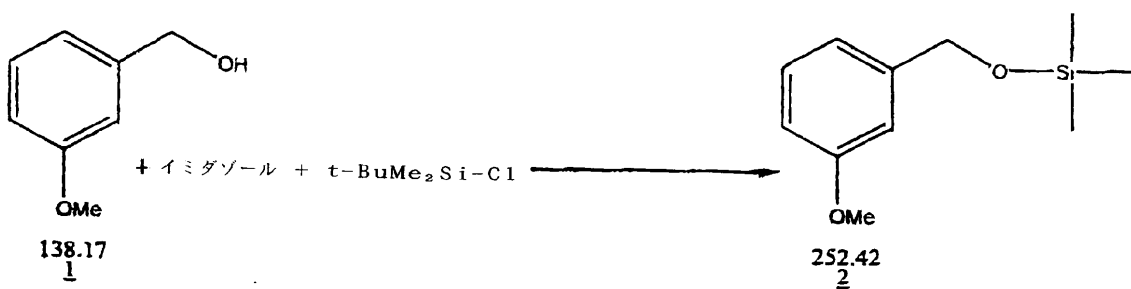
実施例 1

9 - デオキシ - 2' , 9 - メタノ - 3 - オキサ - 4 , 5 , 6 - トリノル - 3 , 7 - ( 1' , 3' - インター - フェニレン ) - 1 3 , 1 4 - ジヒドロ P G F 1

【 0 0 1 7 】

【 化 1 4 】

PGF<sub>1</sub>



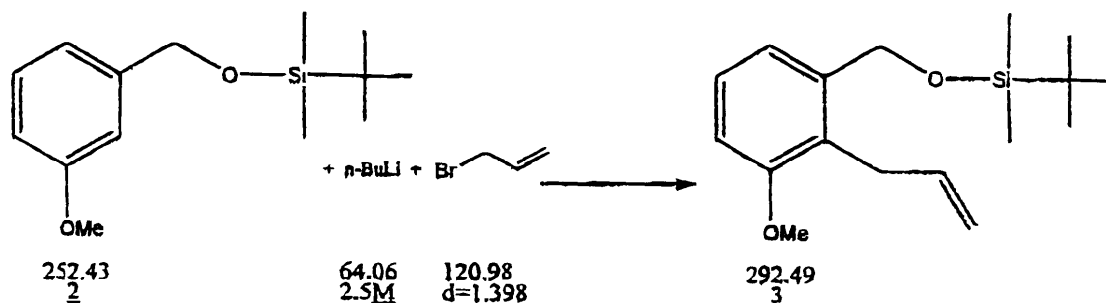
【 0 0 1 8 】

製法

イミダゾール (29.6 g, 434 ミリモル, 2.8 当量) の塩化メチレン (1.0 L) 溶液に、塩化メチレン (200 mL) 中の 3-メトキシベンジルアルコール (25 g, 181 ミリモル) を加えた。全ての物質を溶かした後、*t*-ブチルジメチルクロロシラン (32.7 g, 217 ミリモル, 1.2 当量) を何回かに分けて加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を分離して MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して蒸発濃縮すると、透明な黄色のオイルが 53 g 得られ、これはさらに精製することなく、次のステップに用いた。

【0019】

【化15】



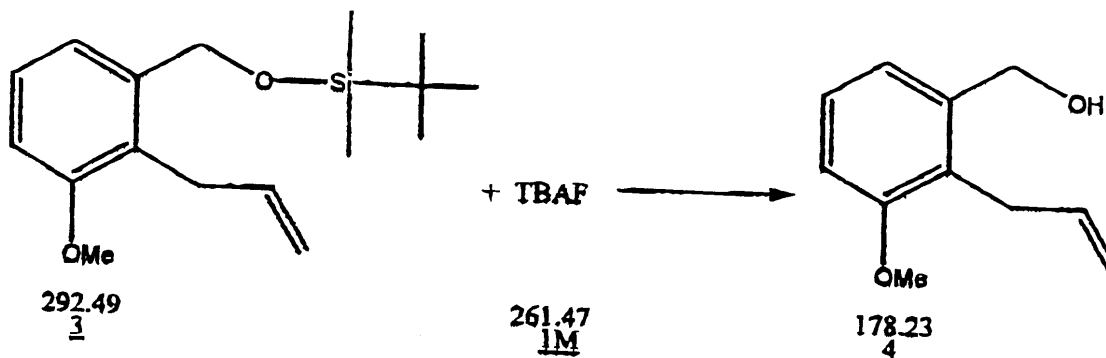
【0020】

製法

2 (95 g, 376 ミリモル) のヘキサン (400 mL) 溶液に、アルゴン下、室温で、ヘキサン (166 mL) 中の BuLi (26.5 g, 414 ミリモル, 1.1 当量) を滴下して加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、さらにこの反応物を氷浴中で冷やし、アリルプロミド (54.6 g, 452 ミリモル) を滴下して加えた。反応物を一晩放置して室温にまで昇温させた。24 時間攪拌した後、TLC が 60% の転化を示したところで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl で反応を終了させた。有機層を分離してブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて濾過した。溶媒を蒸発濃縮すると、黄色のオイルが得られ、これはさらに精製することなく次の反応に用いた。

【0021】

【化16】



【0022】

製法

3 (110 g, 376 ミリモル) の THF (2.0 L) 溶液に、THF (489 mL) 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) (128 g, 489 ミリモル, 1.1 当量) を加えた。反応は、室温で攪拌すると、4 時間後に完了した。水 (500 mL) を加えることによって反応を終了させた。有機層を分離してブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過して溶媒を蒸発濃縮すると、オレンジ色のオイルが得られ、これをシリカゲル上、溶離剤として 10-30% の酢酸エチル/ヘキサンを用い、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。望みの生成物を含む画分を蒸発濃縮すると、黄色のオイルが 24 g (3-メトキシベンジルアルコールから 36%) 得られた。

10

20

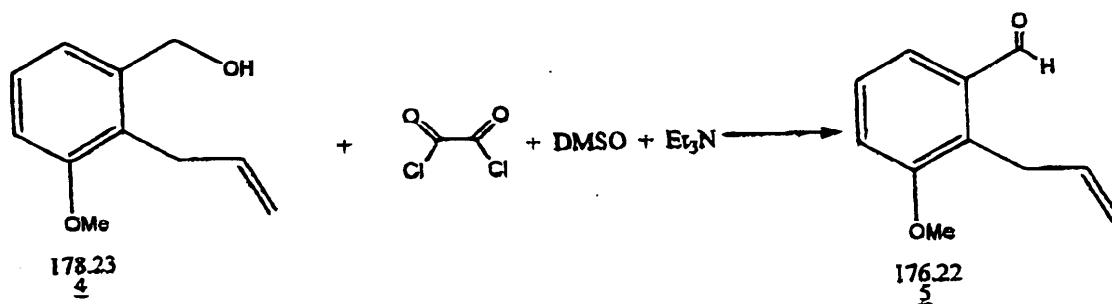
30

40

50

【0023】

【化17】



10

【0024】

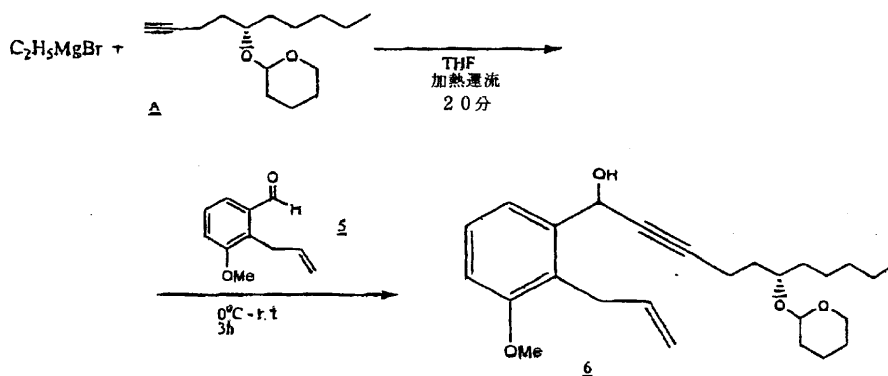
製法

オキサリクロリド (20.6 g, 162 ミリモル, 1.2 当量) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) 溶液に、アルゴン下、 $-78^\circ\text{C}$  で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 中の DMSO (24.2 g, 310 ミリモル) を滴下して加えた。10 分後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 中の 4 (24 g, 135 ミリモル) を滴下して加えた。混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌し、続いて、 $\text{Et}_3\text{N}$  (68.3 g, 675 ミリモル, 5.0 当量) を加えた。反応物が室温になるまで攪拌し続けた。 $\text{H}_2\text{O}$  で反応を終了させ、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液及びブラインで洗浄した。有機層を分離して  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。濾過して溶媒を蒸発濃縮すると、褐色のオイルが得られ、これをシリカゲル上、溶離剤として 5% の酢酸エチル/ヘキサンを用い、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。望みの化合物を含む画分を蒸発濃縮すると、褐色のオイルが 20.5 g (86%) 得られた。

20

【0025】

【化18】



30

【0026】

製法

化合物 A は、S. Takano 等の *Chemistry Lett.*, 1987, 2017 ページに従って合成可能である。側鎖 (A) (1.6 g, 6.72 ミリモル) の乾燥 THF (10 mL) 溶液を、アルゴン下、穏やかに加熱還流させ、ここに、 $\text{EtMgBr}$  (2.24 mL, 6.72 ミリモル, 3 M 溶液) を加えた。加え終わった後、得られた溶液を 20 分間加熱還流した。

40

【0027】

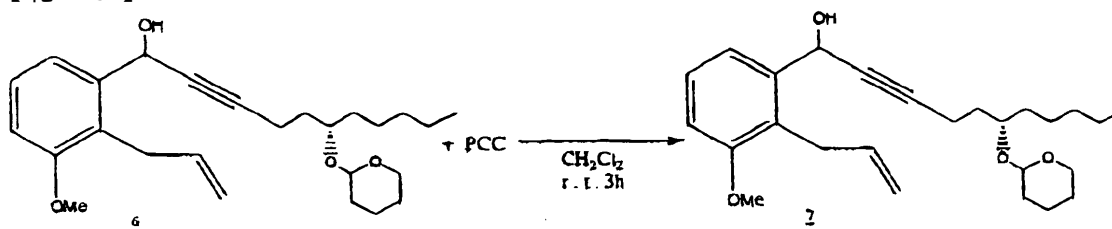
これを  $0^\circ\text{C}$  まで冷やし (アルゴン下)、攪拌しながら、5 (1.183 g, 6.72 ミリモル) の THF (10 mL, モレキュラーシーブスで乾燥させた) 溶液を滴下して加えた。加え終わった後、反応混合物を自然に室温まで昇温させ、2 - 3 時間攪拌した。反応混合物を、 $0^\circ\text{C}$  まで冷やして飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液で希釈し、濃縮して酢酸エチル (4 x 25 mL) で抽出し、乾燥させて ( $\text{MgSO}_4$ )、真空下で溶媒を留去した。粗製の生成物 (2.65 g) をシリカゲル上、10 - 30% のエーテル/ヘキサンを用いて、フラッシュ

50

クロマトグラフィーにより精製すると、無色のオイル6が1.45g(52%)得られた。

【0028】

【化19】



10

【0029】

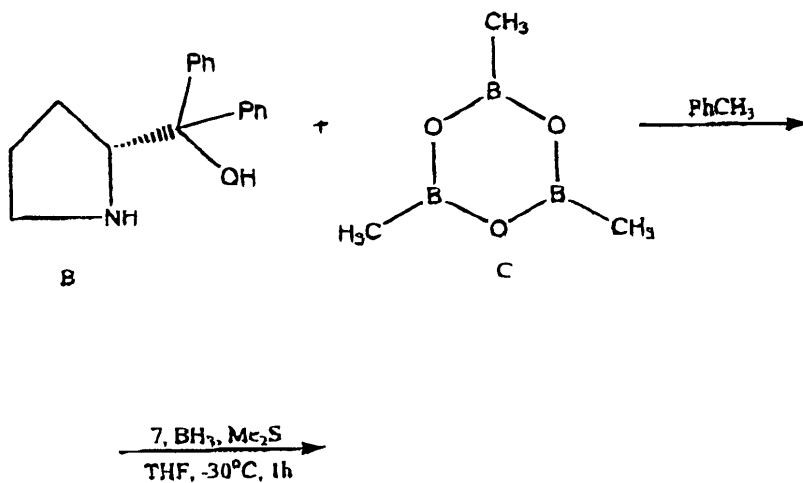
製法

アルコール6(1.27g, 13.07ミリモル)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)(1.32g, 6.12ミリモル)を加え、混合物を室温で撹拌した。PCCはゆっくりと溶解、約5分後、溶液の色はオレンジ-黒色へと変化した。3時間撹拌し続けた。反応混合物をエーテル(100mL)で希釈し、シリカゲルの柱を通して濾過した。固体はエーテル(3×50mL)で3回洗浄した。溶媒を除去した後、粗製の生成物(1.3g)をシリカゲル上、10%のエーテル/ヘキサンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、淡黄色のオイルが900

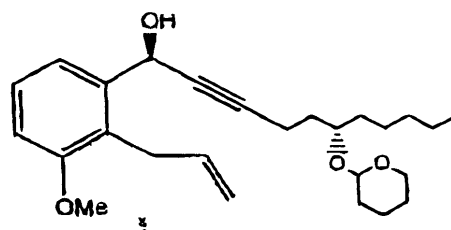
20

【0030】

【化20】



30



40

【0031】

製法

ステップI：試薬の製造：

化合物Bは、D. S. Mathre等のJ. Org. Chem., 1991, 56巻, 7

50

51ページ; P. BeakのJ. Org. Synth., 1997, 23ページに従って合成可能である。化合物B (1.08g, 4.26ミリモル)を、アルゴン下、無水トルエン(30mL)に溶かした。トリメチルボロキシ(C) (0.357g, 2.84ミリモル)を滴下して加え、得られた溶液を室温で攪拌した。3-4分後、白色固体が分離した。30分攪拌した後、大気圧でトルエンを留去した。再び乾燥トルエン(20mL)を加え、さらに留去した。この蒸留をもう2回繰り返した。試薬のトルエン溶液を、アルゴン下で放置して冷やした。

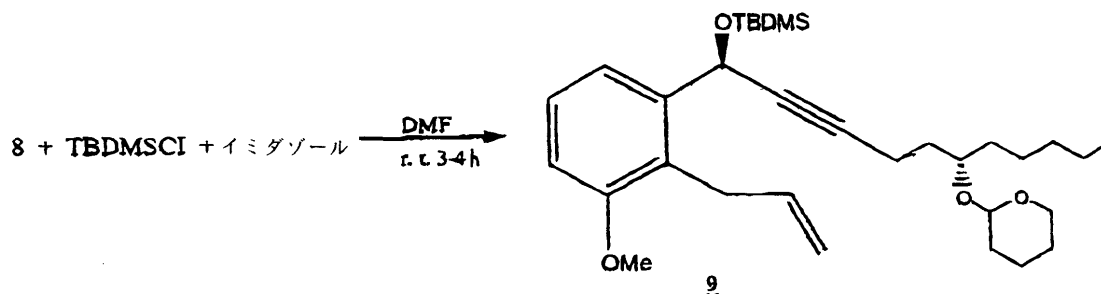
【0032】

ステップII:還元:

ケトン7 (0.88g, 2.14ミリモル)の乾燥THF(20mL)溶液を、モレキュラシーブスで2時間乾燥させ、上記の試薬溶液に加えた。得られた溶液を、アルゴン下で-30 (CH<sub>3</sub>CN, CO<sub>2</sub>)まで冷やし、攪拌しながら、ボラン-硫化メチル錯塩(1.07mL, 10.71ミリモル)を滴下して加えた。-30で1時間攪拌した後、メタノール(10mL)で反応を終了させ、エーテル(100mL)で希釈して、飽和NH<sub>4</sub>Cl、NaHCO<sub>3</sub>溶液及びブラインで順に洗浄し、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)真空下で濃縮すると、粗製の生成物(2.3g)が得られた。この粗製の生成物をシリカゲル上、10%のエーテル/ヘキサンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、8が無色のオイルとして770mg(87%)得られた。

【0033】

【化21】



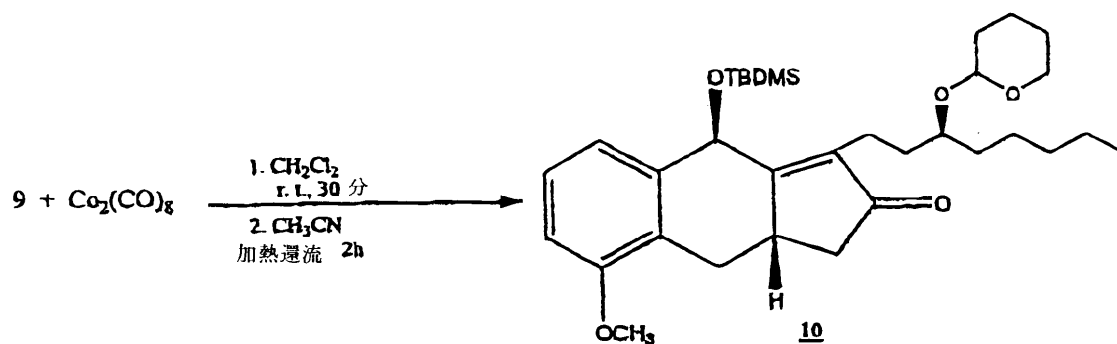
【0034】

製法

8 (0.770g, 1.86ミリモル)のDMF(20mL)溶液に、アルゴン下、室温で、TBDMSCl(0.337g, 2.23ミリモル)及びイミダゾール(0.335g, 4.65ミリモル)を加え、この混合物を室温で3-4時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Clで反応を終了させた後、反応混合物をエーテル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。粗製のオイルをシリカゲル上、5%のエーテル/ヘキサンを用いて、クロマトグラフィーにより精製すると、9が無色のオイルとして860mg(88%)得られた。

【0035】

【化22】



10

## 【0036】

製法

ステップI：錯体生成：

化合物9 (0.840g, 1.59ミリモル)を、アルゴン下、乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL)に溶かし、そこへ $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (0.653g, 1.91ミリモル)を加え、アルゴン下、室温で撹拌した。一酸化炭素がゆっくりと放出し、5分後、溶液は暗褐色へと変化した。室温で30分間撹拌し続けた。

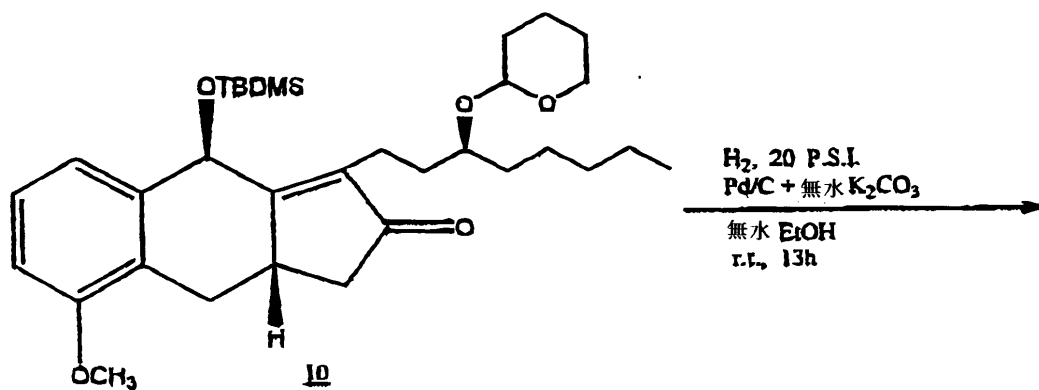
ステップII：パウソンハンド(Pauson Khand)環化

上記溶液から $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を留去した。この錯体を乾燥 $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL)に溶かし、溶液をアルゴン下、2時間加熱還流した。溶媒を留去して、粗製の塊をエーテルに溶かし、中性アンモニアのショートカラムを素早く通すと、淡褐色のオイルが850mg (96%)得られた。

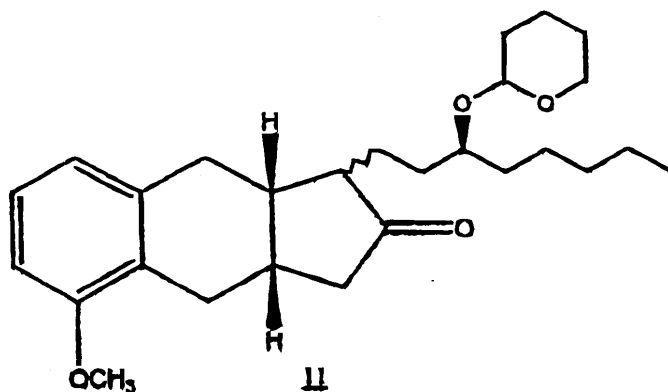
20

## 【0037】

【化23】



30



40

## 【0038】

製法

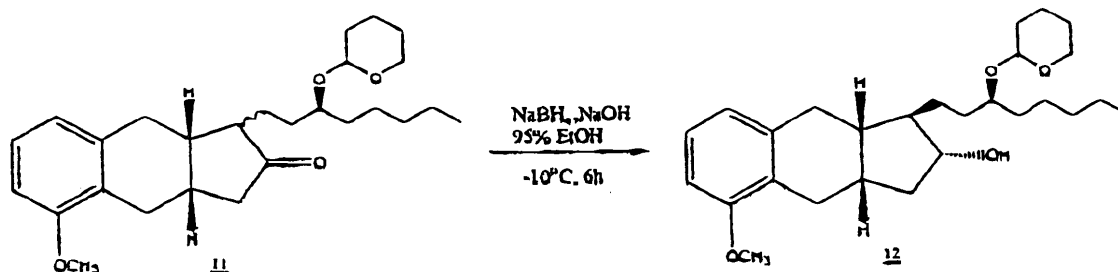
50



化合物 10 (0.850 g, 1.53 ミリモル) を無水エタノール (50 mL) に溶かした。無水  $K_2CO_3$  (0.020 g) 及び  $Pd/C$  (0.550 g, 10%, 湿潤) を加え、この混合物を  $1.406 \text{ kg/cm}^2$  (20 psi) の圧力をかけて、13 時間水素添加した。反応混合物をセライトを通して濾過し、真空下で濃縮した。粗製の生成物 (800 mg) をシリカゲル上、10 - 30% のエーテル/ヘキサンを用いて、クロマトグラフィーにより精製すると、無色のオイル 440 mg (67%) が得られた。

【0039】

【化24】



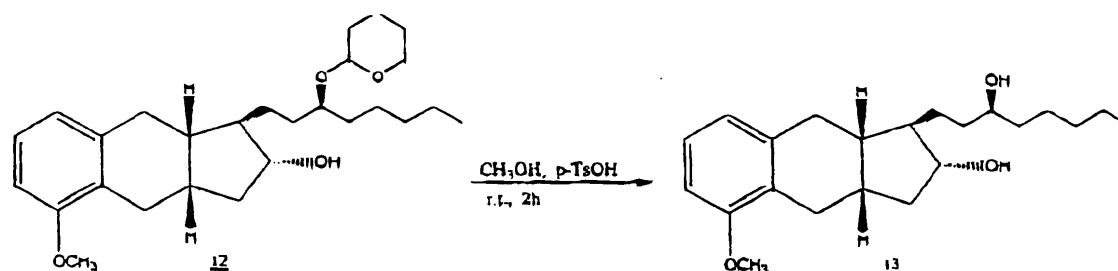
【0040】

製法

ケトン 11 (0.430 g) の 95% エタノール溶液を  $-10^\circ\text{C}$  まで冷やした。10%  $NaOH$  (6 mL) 及び  $NaBH_4$  (0.080 g) を加え、混合物を  $-10^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。さらにもう 1 当量以上の  $NaBH_4$  (0.080 g) を加え、 $-10^\circ\text{C}$  でさらに 5 時間攪拌し続けた。氷酢酸で注意深く反応を終了させた後、溶媒を減圧下で除去した。得られたオイルを酢酸エチルに溶かして、 $NaHCO_3$  水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させて ( $MgSO_4$ )、真空下で濃縮すると、TLC 上 1 スポットの無色オイル 430 mg (98%) が得られた。それ以上の精製は必要はない。

【0041】

【化25】



【0042】

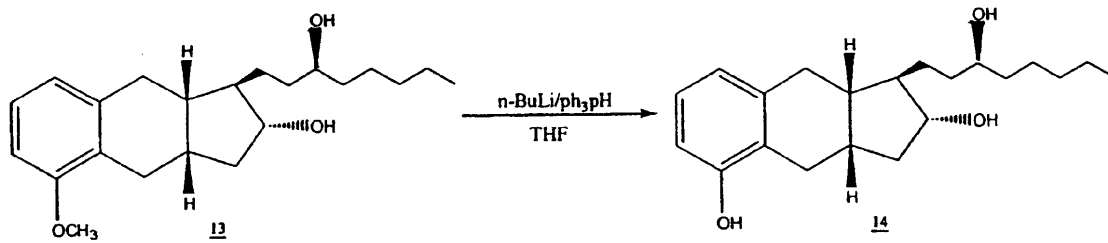
製法

メタノール (10 mL) に溶かした化合物 12 (400 mg, 0.93 ミリモル) に、 $p-TsOH$  (20 mg) を加え、この溶液を、TLC が反応の完了を示すまで (2 時間)、室温で攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残渣を  $CH_2Cl_2$  に溶かし、 $NaHCO_3$  水溶液で洗浄して乾燥させ ( $MgSO_4$ )、真空下で濃縮した。粗製の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% エーテル/ヘキサンを溶離剤として) により精製すると、13 が 250 mg (78%) 得られた。

【0043】

【化26】

40



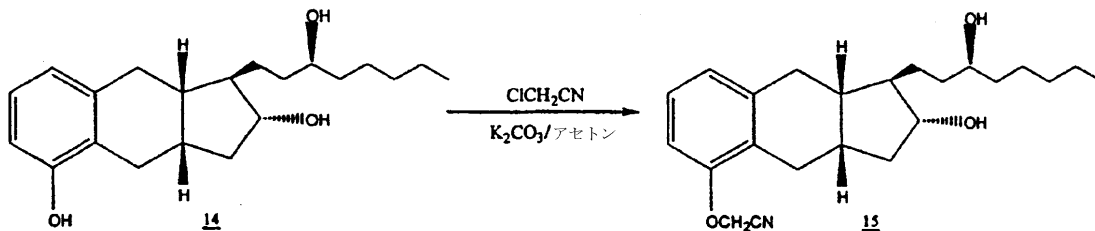
## 【 0 0 4 4 】

## 製法

ジフェニルホスフィン (0.28 g, 1.5 ミリモル) の無水 THF (8 mL) 溶液をアルゴン下、冷やして (-20 ) 撈拌し、ここに、n-BuLi (1.1 mL, 1.72 ミリモル) (1.6 M ヘキサン溶液) を滴下して加えた。反応混合物を室温 (20 ) まで昇温させた。この反応混合物に、ジオール (13) (0.17 g, 0.49 ミリモル) の乾燥 THF (0.6 mL) 溶液を滴下して加えて、溶液全体を 3 時間加熱還流し (TLC は出発原料を示している)、加熱を止めて、反応混合物を再び -20 まで冷やし、ジフェニルホスフィン (0.37 g, 1.96 ミリモル) を加え、続いてアルゴン下、n-BuLi (1.5 mL, 2.38 ミリモル) (1.6 M ヘキサン溶液) を滴下して加えた。加え終わったならば、反応混合物を 20 まで昇温し、さらに 18 時間加熱還流した。TLC は 80 - 90 % の転化 (14) を示している。反応混合物を -5 まで冷やし、続いて 5 % の濃 HCl を含む NaCl 水溶液を滴下して加え、反応を終了させた。反応混合物を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して乾燥させ (Na2SO4)、濾過して濃縮した。粗製の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % EtOAc / ヘキサンを溶離剤として) により精製すると、生成物が 0.12 g (75 %) (出発原料のジオール 22 mg が回収された) 得られた。

## 【 0 0 4 5 】

## 【 化 2 7 】



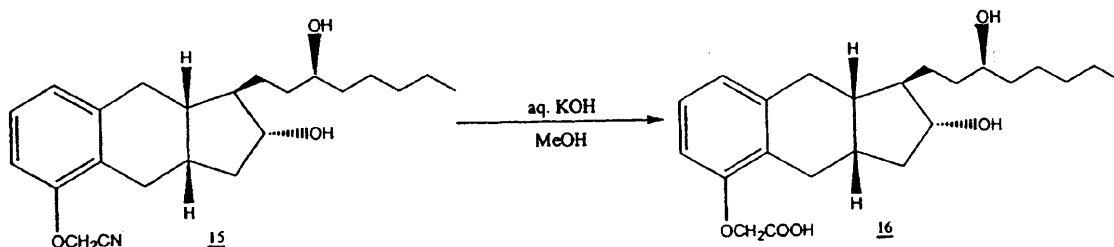
## 【 0 0 4 6 】

## 製法

化合物 (14) (0.12 g, 0.37 ミリモル)、クロロアセトニトリル (0.56 g, 7.4 ミリモル) 及び K2CO3 (0.51 g, 3.7 ミリモル) を乾燥アセトン (15 mL) に懸濁させ、この懸濁液をアルゴン下、20 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷やして、セライト (0.5 g) を加えた。混合物を濾過し、減圧下で溶媒を除去した。粗製の生成物を、溶離剤として 1 : 1 EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、生成物が 0.12 g (95 %) 得られた。

## 【 0 0 4 7 】

## 【 化 2 8 】



10

20

30

40

50

## 【0048】

## 製法

ニトリル化合物(15)(0.072g, 0.21ミリモル)のメタノール(4mL)溶液を攪拌し、ここに、KOH水溶液(0.4g, 7.12ミリモル, 水1.2mL, 35%水溶液)を滴下して加え、反応混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を10℃まで冷やし、稀HCl水溶液を加えてpHを8とし、真空下で溶媒を除去した。酢酸エチル(20mL)及びNaCl水溶液(10mL)を加え、さらに2%HClを加えて、反応混合物のpHが2と3との間になるよう酸性にした。反応混合物を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、溶離剤として3%メタノール及び0.1%酢酸を含むジクロロメタン溶液を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、生成物が0.076g(95%)得られた。

10

## 【0049】

技術熟練者にとって、本発明の方法及び新規中間体に、様々な改良及び変更が可能なことは明らかであろう。従ってそれは、それらが、上記請求項及びその等価物の範囲内にあることを条件として、本発明がこのような改良及び変更を包括することを意味している。

## 【0050】

前記の全刊行物の開示内容は、それに言及することにより、各々を個々に引用することにより含まれることになるのと同じ程度で、それらは全体として本明細書中に明示的に含まれる。

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I
C 0 7 C 405/00	C 0 7 C 49/255 Z
C 0 7 D 307/46	C 0 7 C 405/00 5 0 1 P
C 0 7 D 333/16	C 0 7 D 307/46
C 0 7 D 333/32	C 0 7 D 333/16
// A 6 1 K 31/5578	C 0 7 D 333/32
A 6 1 P 1/04	A 6 1 K 31/5578
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 7/02
	A 6 1 P 11/08

- (72)発明者 ペンマスタ、ラジュ  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 4 4 0、ボーリングブロック、ダウンハム レーン 8 1 1 番
- (72)発明者 グオ、リアーン  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 6 4 6、シカゴ ハイアシンズ 6 2 6 0 番
- (72)発明者 ラオ、ムナガラ エス  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 5 5 9、ウエストモント、ベニングフォード レーン 1 0 1  
 9 番
- (72)発明者 ステイスセウスキ、ジェイムズ ピー  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 5 6 4、ネイパーヴィル、フラッグストーン サークル 2 7  
 0 4 番

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開昭56-138130(JP,A)  
 米国特許第04306075(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C07C 49/00  
 C07B 53/00  
 C07C 43/00  
 C07C 45/00  
 C07C405/00  
 C07D307/00  
 C07D333/00  
 A61K 31/00  
 CA(STN)  
 REGISTRY(STN)