

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6373378号
(P6373378)

(45) 発行日 平成30年8月15日 (2018. 8. 15)

(24) 登録日 平成30年7月27日 (2018. 7. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 59/72 (2006. 01)

C O 7 C 59/72 C S P

C O 7 C 51/41 (2006. 01)

C O 7 C 51/41

C O 7 C 51/43 (2006. 01)

C O 7 C 51/43

C O 7 B 61/00 (2006. 01)

C O 7 B 61/00 3 O O

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00 G

請求項の数 20 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-530933 (P2016-530933)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月7日 (2014. 11. 7)
 (65) 公表番号 特表2016-537363 (P2016-537363A)
 (43) 公表日 平成28年12月1日 (2016. 12. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/064519
 (87) 国際公開番号 W02015/073314
 (87) 国際公開日 平成27年5月21日 (2015. 5. 21)
 審査請求日 平成29年11月6日 (2017. 11. 6)
 (31) 優先権主張番号 61/903, 730
 (32) 優先日 平成25年11月13日 (2013. 11. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510298034
 ケイマン ケミカル カンパニー, イン
 コーポレーテッド
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン,
 アン アーバー, イースト エルスワース
 ロード 1 1 8 0
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

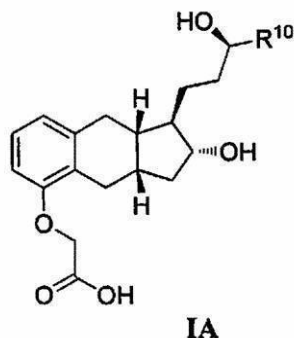
(54) 【発明の名称】 プロスタサイクリン類似体のアミン塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a

【化 1】



10

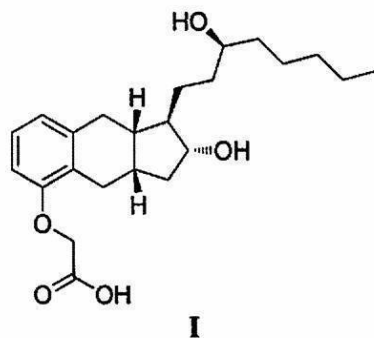
(式中、R¹⁰ が、直鎖状または分枝鎖状 C₁ ~ 6 アルキルである) の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩。

【請求項 2】

式 I a の前記化合物が、式 I

20

【化 2】



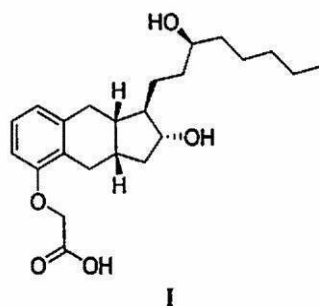
10

の化合物である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

式 I

【化 3】

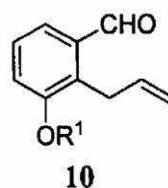
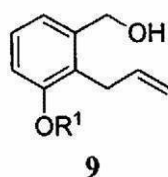


20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10

【化 4】

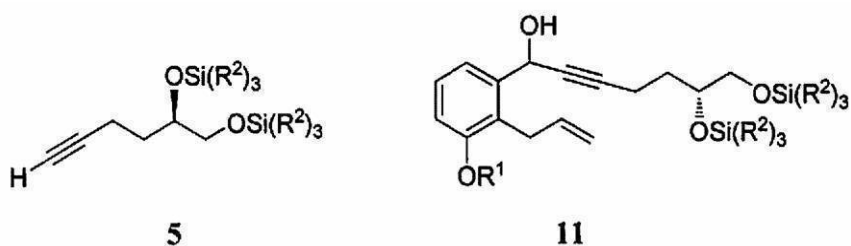


30

(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の前記化合物を、式 5 の化合物と反応させて、式 11 (式中、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程と；

【化 5】



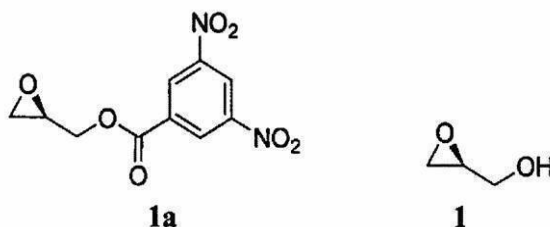
50

iii) 式 11 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

【請求項 4】

iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

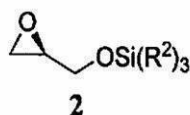
【化 6】



10

v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

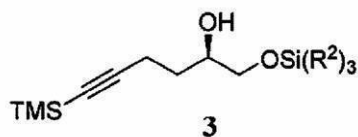
【化 7】



20

vi) 式 2 の前記化合物を、1 - TMS - 1 - プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 8】



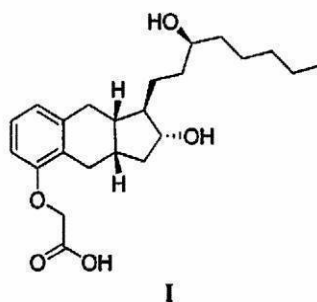
30

vii) 式 3 の前記化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

式 I

【化 9】



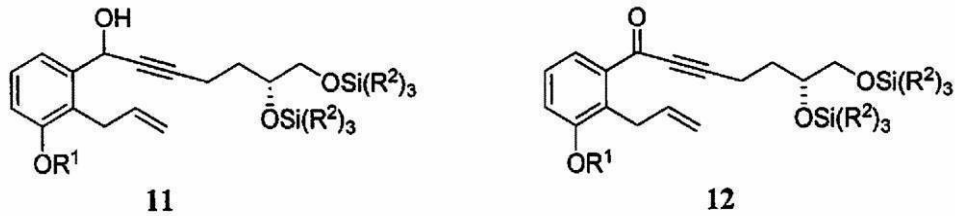
40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

viii) 有機溶媒の存在下で、式 11 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 12

50

【化 10】



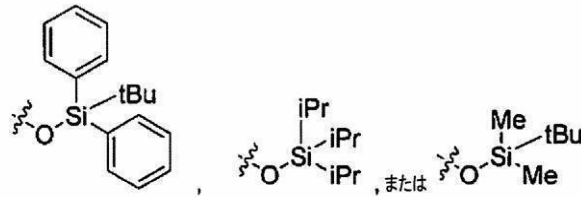
(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO_2 を含む工程と；

i x) 式 12 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

【請求項 6】

式 11 および 12 の前記化合物中の $-OSi(R^2)_3$ 基のそれぞれが、独立して、

【化 11】

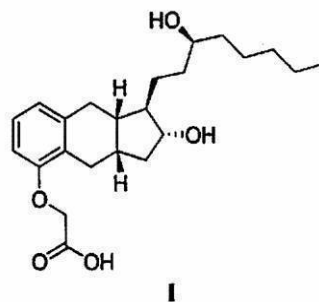


から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

式 I

【化 14】



の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x) 有機溶媒の存在下で、式 12 の化合物を、還元剤と反応させて、式 13

【化 15】



10

20

30

40

50

の化合物を生成する工程であって、前記有機溶媒がTHFを含み、 R^1 が C_{1-6} アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルから選択される工程と；

x i) 式13の前記化合物を、式Iの前記化合物の前記N-メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

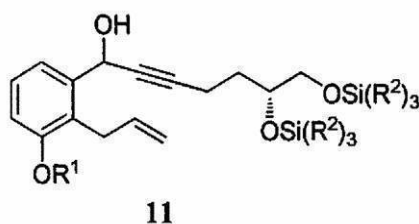
【請求項8】

工程x)の前記還元剤が、キラルボラン化合物を含み、前記キラルボラン化合物が、必要に応じて、(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-1-ブチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-テトラヒドロ-1,3,3-トリフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサボロール、(4S)-2-メチル-4,5,5-トリフェニル-1,3,2-オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記方法が、viii)式11

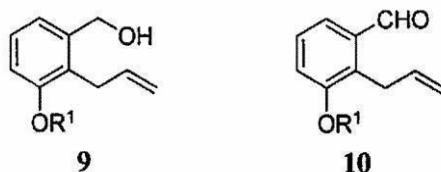
【化16】



の化合物を、酸化剤と反応させて、式12の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含み、そして前記方法が、

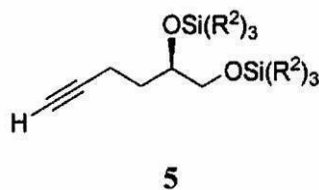
i) 式9の化合物を、酸化剤と反応させて、式10の化合物を生成する工程と；

【化17】



ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式10の前記化合物を、式5

【化18】



の化合物と反応させて、式11の化合物を生成する工程とをさらに含み、

前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む、請求項7に記載の方法。

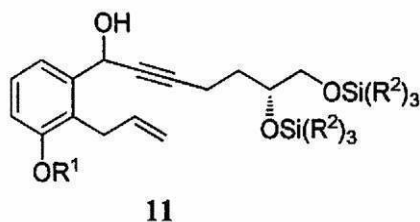
【請求項 10】

工程 i i) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含み、前記アルキルリチウム試薬が、必要に応じて、sec - ブチルリチウムである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法が、v i i i) 式 1 1

【化 1 6】

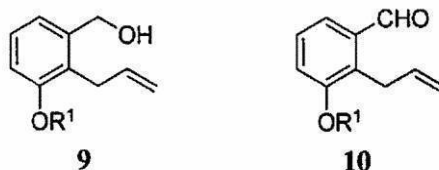


10

の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO₂ を含む工程をさらに含み、そして前記方法が、

i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

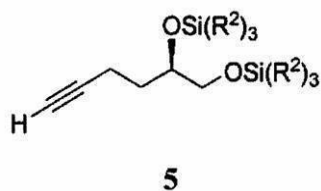
【化 1 7】



20

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5

【化 1 8】



30

の化合物と反応させて、式 1 1 の化合物を生成する工程とをさらに含み、

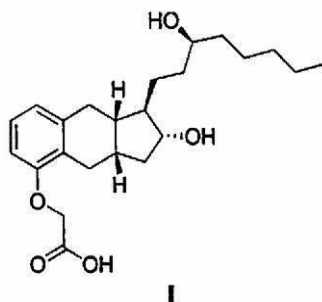
工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

式 I

40

【化 2 2】

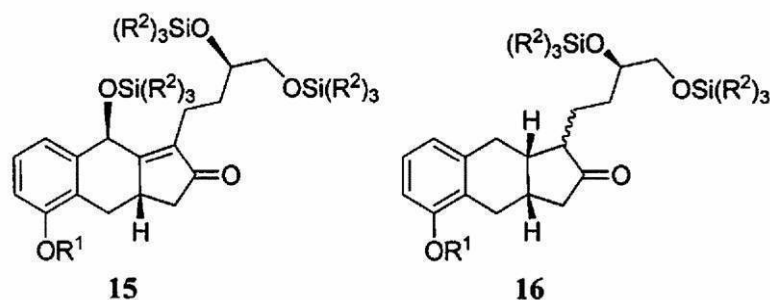


10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 5 の化合物を水素化して、式 1 6

【化 2 3】



20

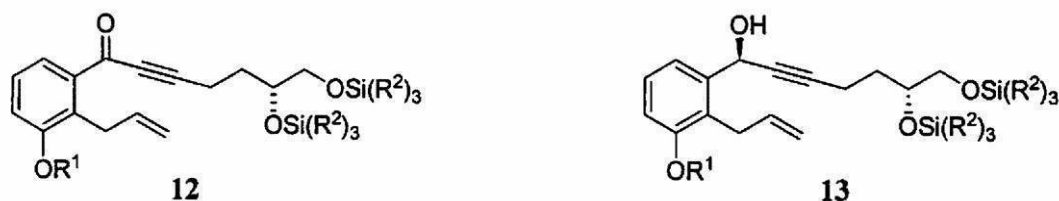
(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程と ;

x i i i) 式 1 6 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

【請求項 1 3】

x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3

【化 2 4】



30

の化合物を生成する工程であって、前記有機溶媒が T H F を含む工程と ;

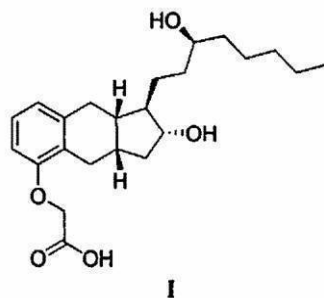
x i v) 式 1 3 の前記化合物を、式 1 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

式 I

40

【化 3 1】

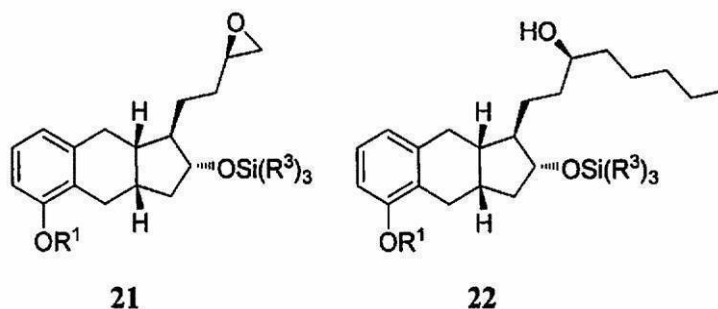


10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2

【化 3 2】



20

(式中、 R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルである) の化合物を生成する工程と；

x v i) 式 2 2 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

【請求項 1 5】

30

工程 x v) の前記遷移金属触媒が、+ 1 酸化状態を有する Cu をいずれも含む化合物または錯体を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

工程 x v) の前記遷移金属触媒が、 CuX を含み、ここで、X が、ハロゲン、アセテート、ベンゾエート、シアン化物、水酸化物、ニトレート、またはそれらの任意の組合せから選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

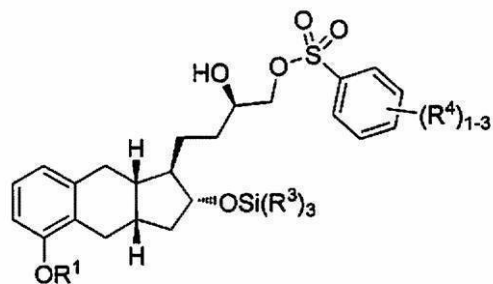
x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 の化合物を、 R^4 置換ベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、式 2 0 (式中、各 R^4 が、独立して、- H または $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される) の化合物を生成する工程と；

40

【化 3 3】



19



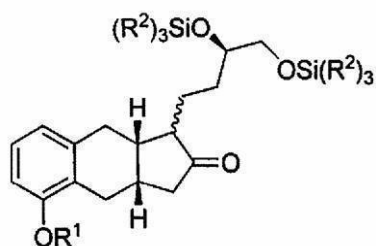
20

10

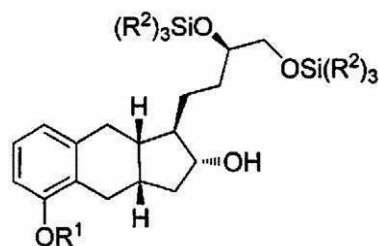
x v i i i) 塩基性条件下で、式 20 の前記化合物を、メタノールと反応させて、式 21 の前記化合物を生成する工程と
をさらに含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

x i x) 式 16 の化合物を、還元剤と反応させて、式 17 の化合物を生成する工程と；
【化 3 4】



16



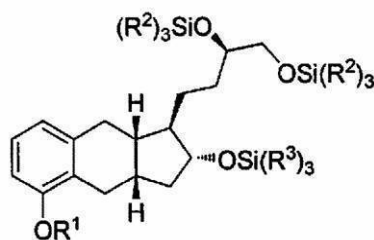
17

20

x x) 塩基性条件下で、式 17 に記載の化合物を、 $\text{Si}(\text{R}^3)_3\text{Cl}$ と反応させて、式 18 の化合物を生成する工程と；

【化 3 5】

30



18

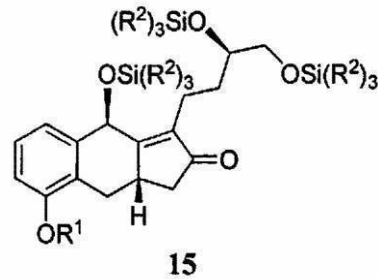
x x i) 式 18 の前記化合物を選択的に脱保護して、式 19 の前記化合物を生成する工程と
をさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

40

【請求項 19】

x i i) 有機溶媒の存在下で、式 15

【化 3 6】



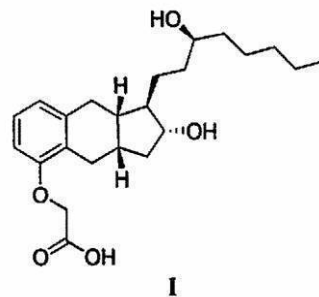
10

の化合物を水素化して、式 16 の前記化合物を生成する工程をさらに含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

式 I

【化 4 5】



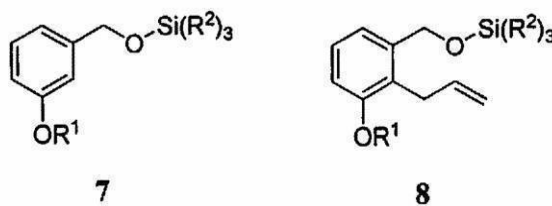
20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

xxii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 (式中、R¹ が C₁ - 6 アルキルであり、各 R² が、独立して、C₁ - 6 アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を、3 - ハロプロパ - 1 - エンと反応させて、式 8 の化合物を生成する工程と；

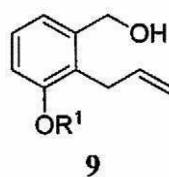
【化 4 6】

30



xxiii) 式 8 の前記化合物を脱保護して、式 9 の化合物を生成する工程と、
【化 4 7】

40



xxiv) 式 9 の前記化合物を、式 I の前記化合物に転化する工程とを含み、
工程 xxii) の前記塩基が sec - ブチルリチウムを含む方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、開示内容全体が参照により本明細書に援用される、2013年11月13日に出願された米国仮特許出願第61/903,730号明細書の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、高血圧症および他の疾患を治療するのに有用なプロスタサイクリン類似体の新規なアミン塩に関する。さらに、本発明は、このような塩を合成する方法に関する。

【背景技術】

10

【0003】

プロスタサイクリン誘導体および類似体が、血小板凝集阻害、胃液分泌減少、損傷阻害、血管拡張、および気管支拡張などの活性を有する有用な医薬化合物である。

トレプロスチニルは、Remodulin（登録商標）の商標で、肺動脈高血圧症を阻害するその能力のために医薬品有効成分（API）として現在販売されている合成プロスタサイクリン誘導体である。トレプロスチニルは、米国特許第4,306,075号明細書に最初に記載された。

プロスタサイクリン誘導体は、J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374、米国特許第4,306,075号明細書；同第6,441,245号明細書；同第6,528,688号明細書；同第6,700,025号明細書；同第6,765,117号明細書；同第6,809,223号明細書および米国特許出願公開第2009/0163738号明細書、同第2011/0319641A1号明細書、ならびにカナダ特許出願公開第2710726A1号明細書に記載される様々な方法を用いて従来合成される。これらの文献の全教示内容は、全体が参照により本明細書に援用される。トレプロスチニルの調製に有用な方法および中間体もこれらの刊行物に開示されている。しかしながら、これらの教示の方法には、毒性の酸化剤、低下した収率、増加したレベルの不純物、低い拡張可能性、ならびに中間体および最終的な生成物を精製するための多くのクロマトグラフィー工程を含む1つまたは複数の問題がある。したがって、トレプロスチニルの調製のための安全な、規模が拡張可能な、効率的な、経済的な方法が依然として必要とされている。

20

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第4,306,075号明細書

【特許文献2】米国特許第4,306,075号明細書

【特許文献3】米国特許第6,441,245号明細書

【特許文献4】米国特許第6,528,688号明細書

【特許文献5】米国特許第6,700,025号明細書

【特許文献6】米国特許第6,765,117号明細書

40

【特許文献7】米国特許第6,809,223号明細書

【特許文献8】米国特許出願公開第2009/0163738号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第2011/0319641号明細書

【特許文献10】カナダ国特許出願公開第2710726号明細書

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374

【発明の概要】

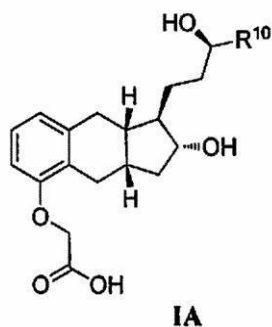
【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 6 】

本明細書に記載されるように、本発明は、式 I A

【化 1】



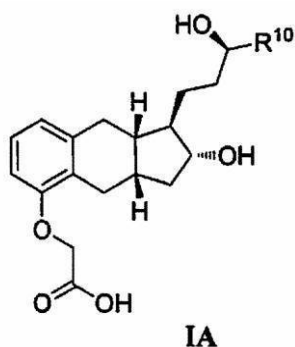
10

(式中、 R^{10} が、直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物の新規なアミン塩を提供する。

【 0 0 0 7 】

例えば、本発明は、式 I A

【化 2】



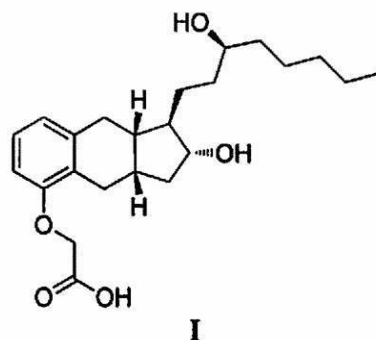
20

(式中、 R^{10} が、直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を提供する。

【 0 0 0 8 】

別の例において、式 I A の化合物は、式 I

【化 3】



40

の化合物である。

【 0 0 0 9 】

本発明は、式 I A :

Chemical structure of compound 1A, a tricyclic molecule. It features a benzene ring fused to a six-membered ring, which is further fused to a five-membered ring. A carboxylic acid group (COOH) is attached to the benzene ring. A hydroxyl group (OH) is attached to the five-membered ring. The structure is labeled **1A**.

10

【 0 0 1 0 】

20

【 0 0 1 1 】

本発明の一態様は、式 I

O=C(O)COc1ccc2c(c1)[C@H]3[C@@H](O)CC[C@H]3[C@H](COCCCC(O)C)c2

I

30

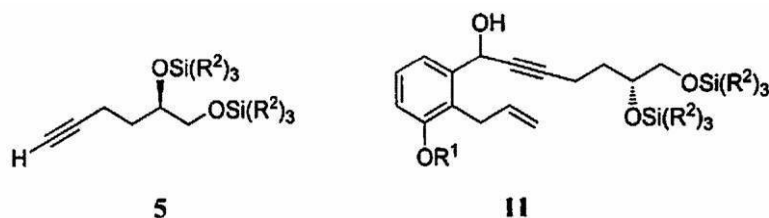
【化 6】



40

(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルである)の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と； $i i$) 塩基および有機溶媒の存在下で、式10の化合物を、式5の化合物と反応させて、式11(式中、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される)の化合物を生成する工程と；

【化 7】



i i i) 式 1 1 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

10

【 0 0 1 2 】

ある実装例において、工程 i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。例えば、工程 i) の有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 1 3 】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 i i) の塩基は、s e c - ブチルリチウムを含む。

【 0 0 1 4 】

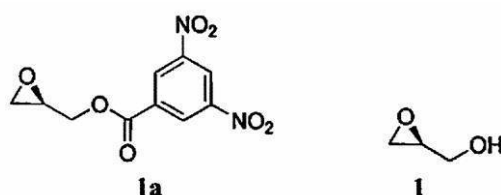
ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 i i) の有機溶媒は、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む。

20

【 0 0 1 5 】

ある方法は、i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

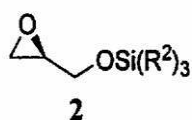
【化 8】



30

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

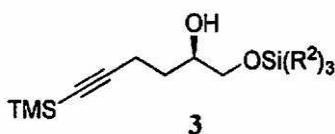
【化 9】



40

v i) 式 2 の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 1 0】



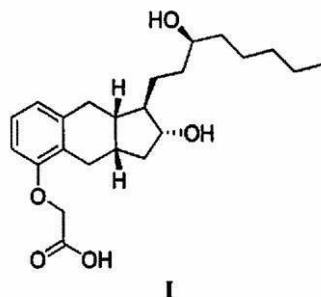
50

v i i) 式 3 の化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様は、式 I

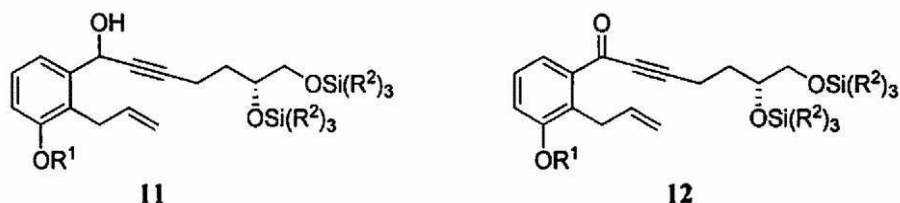
【 化 1 1 】



10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、v i i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 1 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2

【 化 1 2 】



20

(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程と；i x) 式 1 2 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

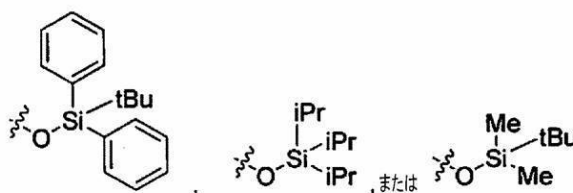
【 0 0 1 7 】

ある実装例において、式 1 1 および 1 2 の化合物中の $-OSi(R^2)_3$ 基のそれぞれ

30

が、独立して、

【 化 1 3 】



から選択される。

40

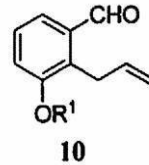
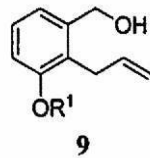
【 0 0 1 8 】

ある実装例において、工程 v i i i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。ある例において、工程 v i i i) のハロゲン化有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 1 9 】

ある方法は、i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0

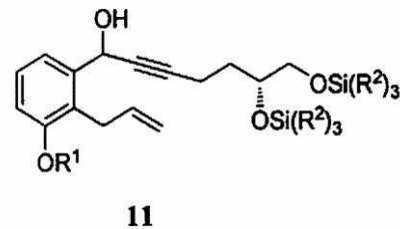
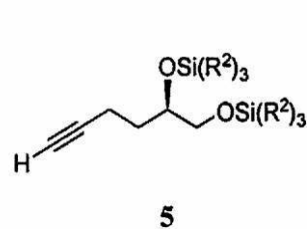
【化 1 4】



(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と； i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5

10

【化 1 5】



20

の化合物と反応させて、式 11 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0020】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 i i) のアルキルリチウム試薬は、*sec*-ブチルリチウムを含む。

【0021】

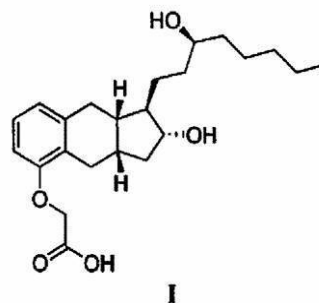
ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 i i) の有機溶媒は、メチル-*tert*-ブチルエーテルを含む。

【0022】

30

本発明の別の態様は、式 I

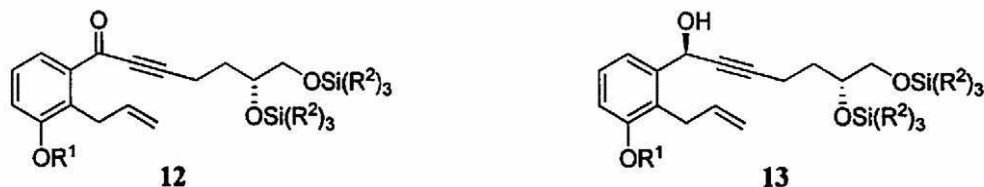
【化 1 6】



40

の化合物の N-メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x) 有機溶媒の存在下で、式 12 の化合物を、還元剤と反応させて、式 13

【化 17】



の化合物を生成する工程であって、有機溶媒がTHFを含み、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルである工程と；x i) 式13の化合物を、式Iの化合物のN-メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

10

【0023】

ある実装例において、工程x)の還元剤は、キラルボラン化合物を含む。さらに、ある例において、キラルボラン化合物は、(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-1-ブチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-テトラヒドロ-1,3,3-トリフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサボロール、(4S)-2-メチル-4,5,5-トリフェニル-1,3,2-オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される。

20

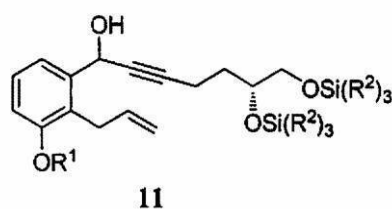
【0024】

ある実装例において、工程x)の有機溶媒は、トルエンをさらに含む。

【0025】

ある方法は、v i i i) 式11

【化 18】



30

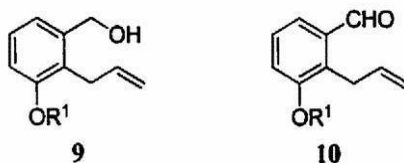
の化合物を、酸化剤と反応させて、式12の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

【0026】

ある方法は、i) 式9の化合物を、酸化剤と反応させて、式10の化合物を生成する工程と；

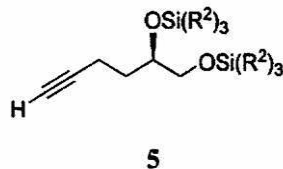
【化 19】

40



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式10の化合物を、式5

【化 20】



の化合物と反応させて、式 11 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0027】

10

ある実装例において、酸化剤は、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む。

【0028】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 i i) のアルキルリチウム試薬は、*sec*-ブチルリチウムを含む。

【0029】

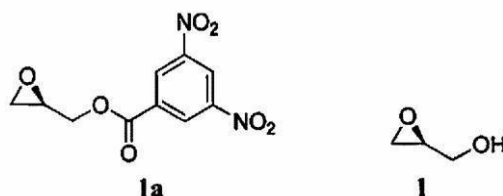
ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 i i) の有機溶媒は、メチル-*tert*-ブチルエーテルを含む。

20

【0030】

ある方法は、i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% を超える *e.e.* を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

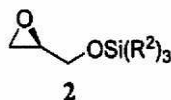
【化 21】



30

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

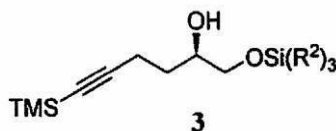
【化 22】



v i) 式 2 の化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

40

【化 23】

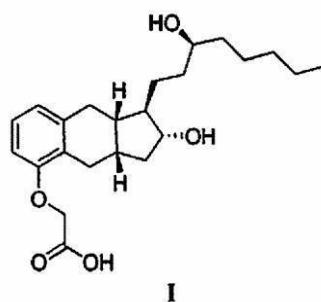


v i i) 式 3 の化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0031】

50

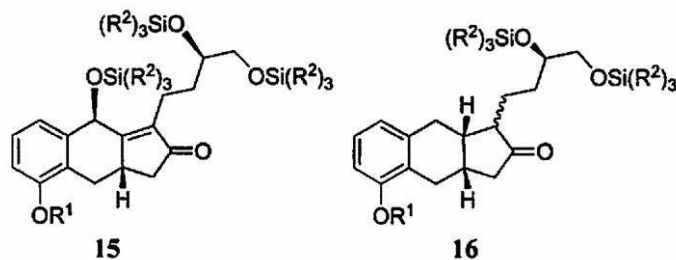
本発明の別の態様は、式 I
【化 2 4】



10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 x i i) 有機溶媒 (例えば、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ)、任意選択的に置換される T H F (例えば、2 - メチル - T H F または T H F)、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ) の存在下で、式 1 5 の化合物を水素化して、式 1 6

【化 2 5】



20

(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程と; x i i i) 式 1 6 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

30

【0032】

ある方法は、x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3

【化 2 6】



40

の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が T H F を含む工程と; x i v) 式 1 3 の化合物を、式 1 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0033】

ある実装例において、工程 x) の還元剤は、キラルボラン化合物を含む。さらに、ある例において、キラルボラン化合物は、(R) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1, 2 - c][1, 3, 2]オキサザボロール、(R) - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1, 2 - c][1, 3, 2]オキサザボロール、(R) - 1 - ブチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1, 2 - c][1, 3, 2]オキサザボ

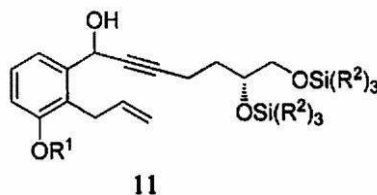
50

ロール、(R)-テトラヒドロ-1,3,3-トリフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサボロール、(4S)-2-メチル-4,5,5-トリフェニル-1,3,2-オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される。

【0034】

ある方法は、viii)式11

【化27】



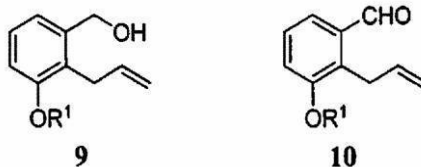
10

の化合物を、酸化剤と反応させて、式12の化合物を生成する工程であって、酸化剤がMnO₂を含む工程をさらに含む。

【0035】

ある方法は、i)式9の化合物を、酸化剤と反応させて、式10の化合物を生成する工程と；

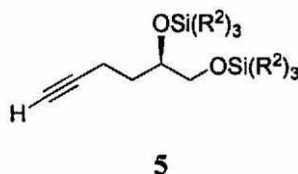
【化28】



20

ii)塩基および有機溶媒の存在下で、式10の化合物を、式5

【化29】



30

の化合物と反応させて、式11の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0036】

ある実装例において、工程i)の酸化剤は、MnO₂またはデス・マーチン・ベルヨージナンを含む。

【0037】

ある実装例において、工程ii)の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程ii)のアルキルリチウム試薬は、sec-ブチルリチウムを含む。

40

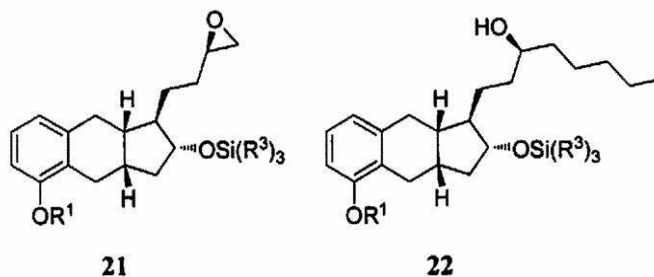
【0038】

ある実装例において、工程ii)の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程ii)の有機溶媒は、メチル-tert-ブチルエーテルを含む。

【0039】

ある方法は、iv)メタノールの存在下で、式1aの化合物を還流させて、約98%を超えるe.e.を有する式1の化合物を生成する工程と；

【化 3 4】



(式中、 R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルである)の化合物を生成する工程と；
x v i) 式 2 2 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

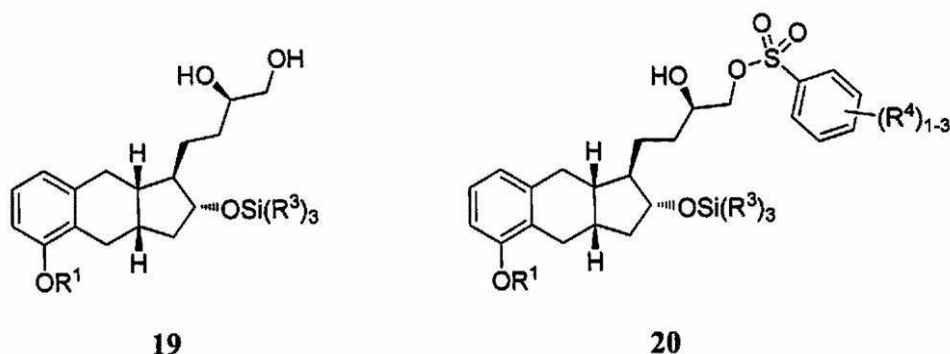
【0041】

ある実装例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、+ 1 酸化状態を有する Cu をいずれも含む化合物または錯体を含む。例えば、工程 x v) の遷移金属触媒は、 CuX を含み、ここで、X が、ハロゲン、アセテート、ベンゾエート、シアン化物、水酸化物、ニトレート、またはそれらの任意の組合せから選択される。他の例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、 CuI を含む。

【0042】

ある方法は、x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 の化合物を、 R^4 置換ベンゼンスルホンクロリドと反応させて、式 2 0 (式中、各 R^4 が、独立して、- H または $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される)の化合物を生成する工程と；

【化 3 5】

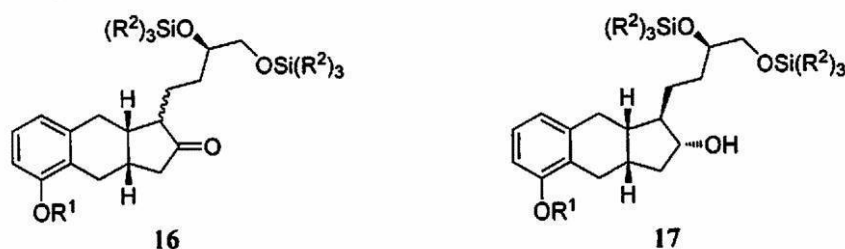


x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 の化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0043】

ある方法は、x i x) 式 1 6 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 の化合物を生成する工程と；

【化 3 6】



10

20

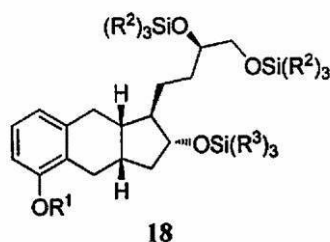
30

40

50

××) 塩基性条件下で、請求項 17 に記載の化合物を、 $\text{Si}(\text{R}^3)_3\text{Cl}$ と反応させて、式 18 の化合物を生成する工程と；

【化 37】



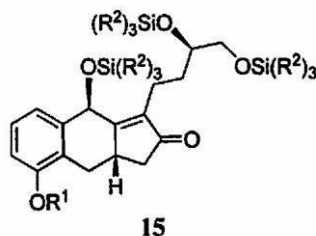
10

××i) 式 18 の化合物を選択的に脱保護して、式 19 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0044】

ある方法は、×ii) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される THF（例えば、2 - メチル - THF または THF）、EtOAc、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 15

【化 38】



20

の化合物を水素化して、式 16 の化合物を生成する工程をさらに含む。

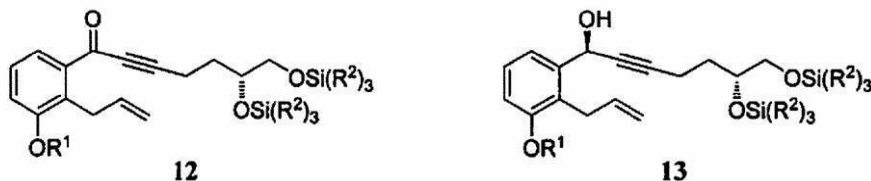
【0045】

ある実装例において、式 15 の化合物の水素化はまた、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム）の存在下で行われる。

【0046】

ある方法は、×) 式 12 の化合物を、還元剤と反応させて、式 13 の化合物を生成する工程と；

【化 39】



40

×iv) 式 13 の化合物を、式 15 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0047】

ある実装例において、工程 ×) の還元剤は、キラルボラン化合物を含む。さらに、ある例において、キラルボラン化合物は、(R) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1, 2 - c][1, 3, 2]オキサザボロール、(R) - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1, 2 - c][1, 3, 2]オキサザボロール、(R) - 1 - プ

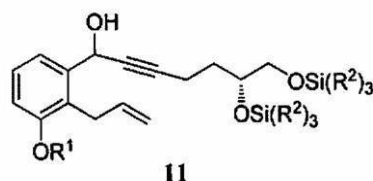
50

チル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1, 2 - c] [1, 3, 2] オキサザボ
ロール、(R) - テトラヒドロ - 1, 3, 3 - トリフェニル - 1 H, 3 H - ピロロ [1,
2 - c] [1, 3, 2] オキサボロール、(4 S) - 2 - メチル - 4, 5, 5 - トリフェ
ニル - 1, 3, 2 - オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される。

【 0 0 4 8 】

ある方法は、v i i i) 式 1 1

【 化 4 0 】



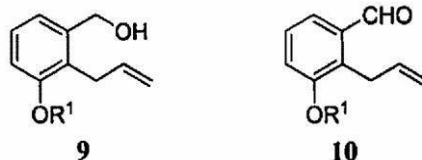
10

の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

【 0 0 4 9 】

ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工
程と；

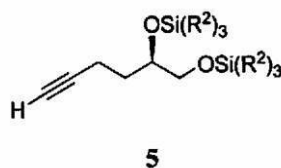
【 化 4 1 】



20

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5

【 化 4 2 】



30

の化合物と反応させて、式 1 1 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【 0 0 5 0 】

ある実装例において、工程 i) の酸化剤は、 MnO_2 またはデス・マーチン・ベルヨー
ジナンを含む。

40

【 0 0 5 1 】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工
程 i i) のアルキルリチウム試薬は、s e c - ブチルリチウムを含む。

【 0 0 5 2 】

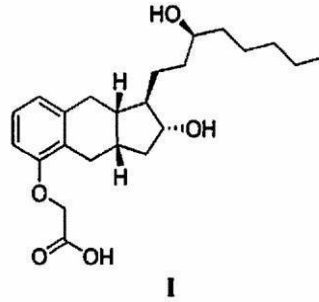
ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン
、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテ
ル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、
工程 i i) の有機溶媒は、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む。

【 0 0 5 3 】

ある方法は、i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 9 % を

50

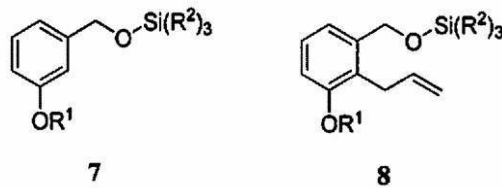
【化 4 7】



10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 x x i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 (式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を、3 - ハロプロパン - 1 - エンと反応させて、式 8 の化合物を生成する工程と；

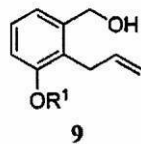
【化 4 8】



20

x x i i i) 式 8 の化合物を脱保護して、式 9 の化合物を生成する工程と、

【化 4 9】



30

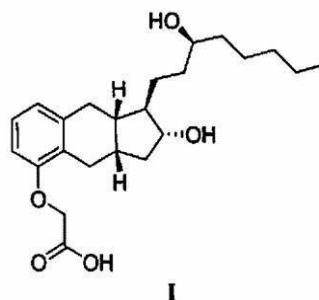
x x i v) 式 9 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含み、

工程 x x i i) の塩基が s e c - ブチルリチウムを含む方法を提供する。

【 0 0 5 6】

本発明の別の態様は、式 I

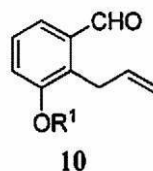
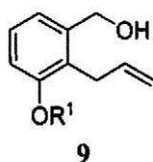
【化 5 0】



40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0

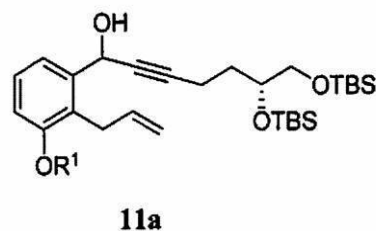
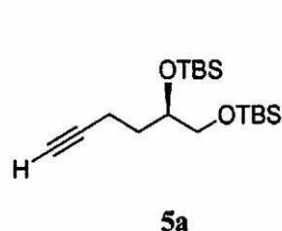
【化 5 1】



(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5 a の化合物と反応させて、式 11 a の化合物を生成する工程と；

【化 5 2】



iii) 式 11 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0057】

ある実装例において、工程 i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。例えば、工程 i) の有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。

【0058】

ある実装例において、工程 ii) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 ii) の塩基は、*sec*-ブチルリチウムを含む。

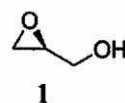
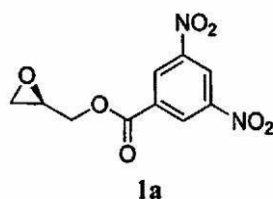
【0059】

ある実装例において、工程 ii) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 ii) の有機溶媒は、メチル-*tert*-ブチルエーテルを含む。

【0060】

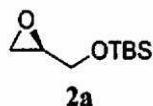
ある方法は、iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% を超える *e.e.* を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 5 3】



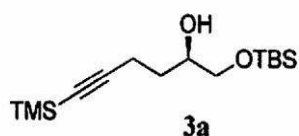
v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、TBS-Cl と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

【化 5 4】



v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 5 5】



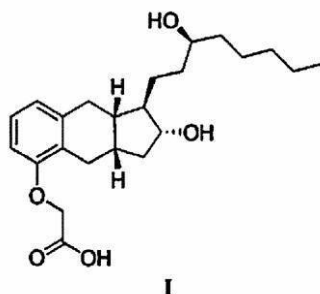
10

v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 0 6 1】

本発明の別の態様は、式 I

【化 5 6】

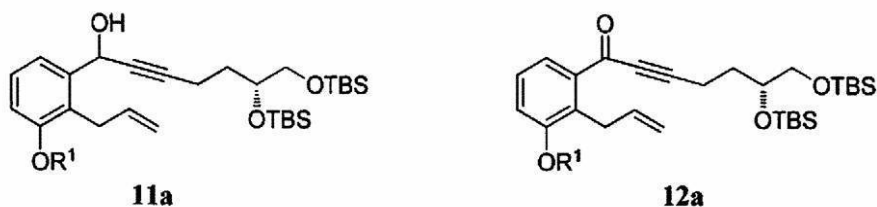


20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、v i i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 1 a の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a

30

【化 5 7】



40

(式中、R¹ が C₁ - 6 アルキルである) の化合物を生成する工程であって、酸化剤が M n O₂ を含む工程と；i x) 式 1 2 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

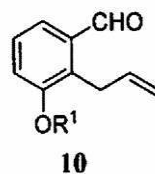
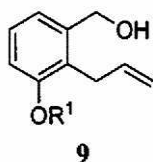
【 0 0 6 2】

ある実装例において、工程 v i i i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。例えば、工程 v i i i) のハロゲン化有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 6 3】

ある方法は、i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0

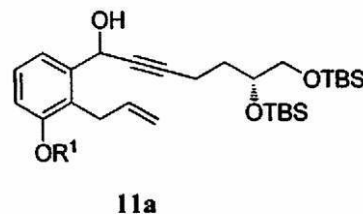
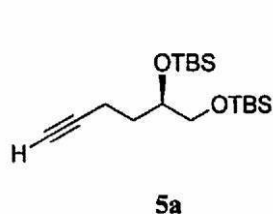
【化 5 8】



の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と； i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5 a

【化 5 9】

10



の化合物と反応させて、式 11 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

20

【 0 0 6 4 】

ある実装例において、工程 i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。例えば、工程 i) の有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 6 5 】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 i i) の塩基は、*sec*-ブチルリチウムを含む。

【 0 0 6 6 】

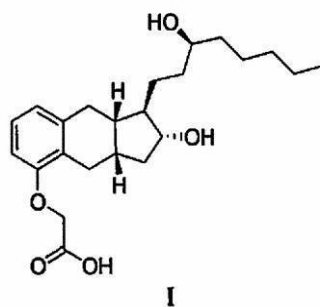
ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - *tert* - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 i i) の有機溶媒は、メチル - *tert* - ブチルエーテルを含む。

30

【 0 0 6 7 】

本発明の別の態様は、式 I

【化 6 0】



40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 x) 有機溶媒の存在下で、式 12 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 13 a

【化 6 1】



の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が T H F を含み、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される工程と； x i) 式 1 3 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

10

【 0 0 6 8 】

ある実装例において、工程 x) の還元剤は、キラルボラン化合物を含む。さらに、ある例において、キラルボラン化合物は、(R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 1 - ブチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - テトラヒドロ - 1 , 3 , 3 - トリフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサボロール、(4 S) - 2 - メチル - 4 , 5 , 5 - トリフェニル - 1 , 3 , 2 - オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される。

20

【 0 0 6 9 】

ある実装例において、工程 x) の有機溶媒は、T H F を含む。

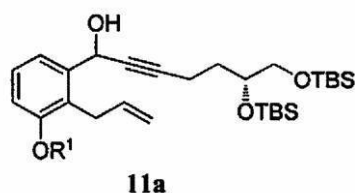
【 0 0 7 0 】

ある実装例において、工程 x) の有機溶媒は、トルエンをさらに含む。

【 0 0 7 1 】

ある方法は、v i i i) 式 1 1 a

【化 6 2】



30

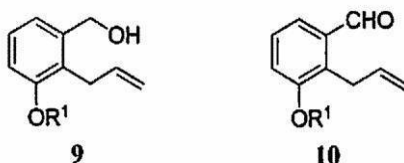
の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

【 0 0 7 2 】

ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

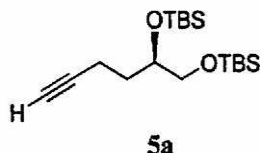
40

【化 6 3】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5 a

【化 6 4】



の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【 0 0 7 3】

10

ある実装例において、工程 i) の酸化剤は、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む。

【 0 0 7 4】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 i i) のアルキルリチウム試薬は、*sec*-ブチルリチウムを含む。

【 0 0 7 5】

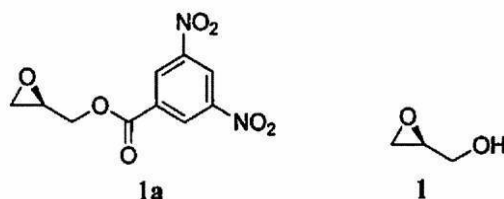
ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - *tert* - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 i i) の有機溶媒は、メチル - *tert* - ブチルエーテルを含む。

20

【 0 0 7 6】

ある方法は、i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える *e . e .* を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

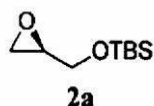
【化 6 5】



30

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

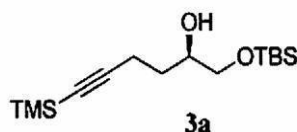
【化 6 6】



v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

40

【化 6 7】

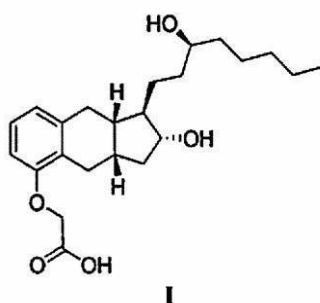


v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 0 7 7】

50

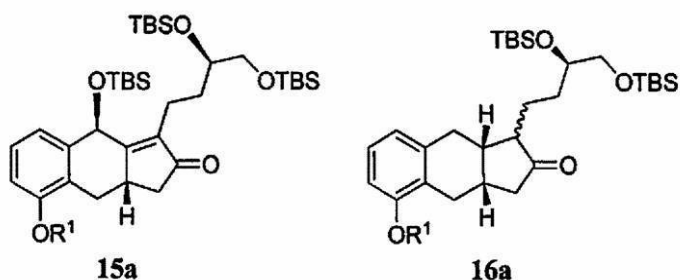
本発明の別の態様は、式 I
【化 6 8】



10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 x i i) 有機溶媒 (例えば、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ)、任意選択的に置換される T H F (例えば、2 - メチル - T H F または T H F)、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ) の存在下で、式 1 5 a の化合物を水素化して、式 1 6 a

【化 6 9】



20

(式中、R¹ が C₁ ~ 6 アルキルである) の化合物を生成する工程と ; x i i i) 式 1 6 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0078】

ある実装例において、式 1 5 a の化合物の水素化はまた、塩基 (例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム) の存在下で行われる。

【0079】

ある方法は、x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a

【化 7 0】



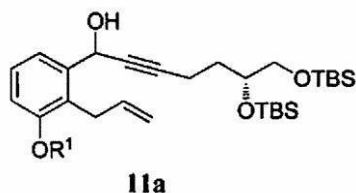
40

の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が T H F を含む工程と ; x i v) 式 1 3 a の化合物を、式 1 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0080】

ある方法は、v i i i) 式 1 1 a

【化 7 1】



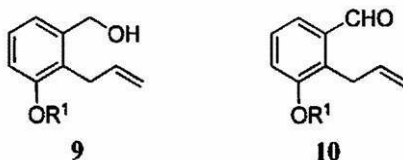
の化合物を、酸化剤と反応させて、式 12 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

10

【0081】

ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10 の化合物を生成する工程と；

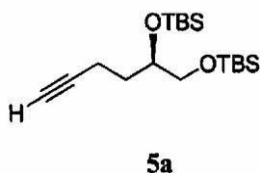
【化 7 2】



20

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5 a

【化 7 3】



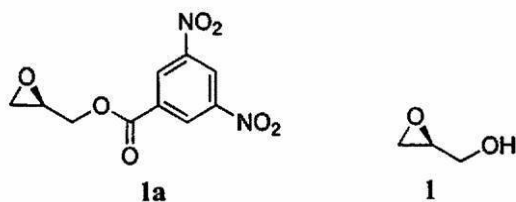
の化合物と反応させて、式 11 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0082】

30

ある方法は、iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

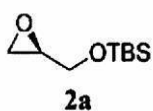
【化 7 4】



40

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、TBSCl と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

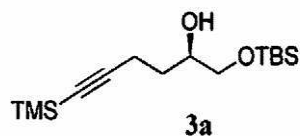
【化 7 5】



vi) 式 2 a の化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

50

【化 7 6】



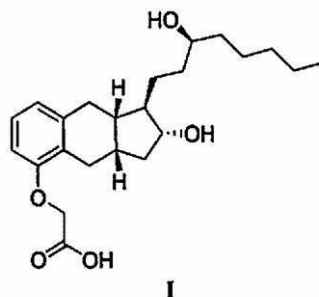
v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 0 8 3】

本発明の別の態様は、式 I

10

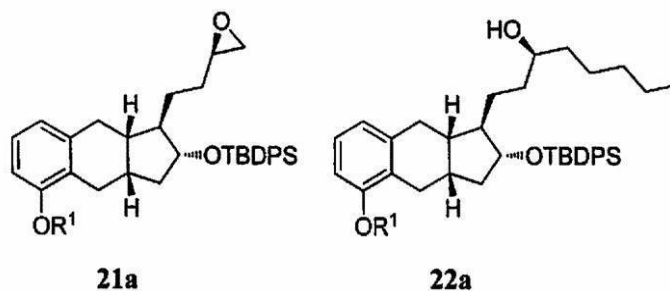
【化 7 7】



20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 a の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2 a

【化 7 8】



30

(式中、R¹ が C₁ ~ 6 アルキルである) の化合物を生成する工程と ; x v i) 式 2 2 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【 0 0 8 4】

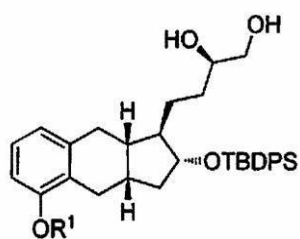
ある実装例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、+ 1 酸化状態を有する Cu をいずれも含む化合物または錯体を含む。例えば、工程 x v) の遷移金属触媒は、Cu X を含み、ここで、X が、ハロゲン、アセテート、ベンゾエート、シアン化物、水酸化物、ニトレート、またはそれらの任意の組合せから選択される。他の例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、Cu I を含む。

40

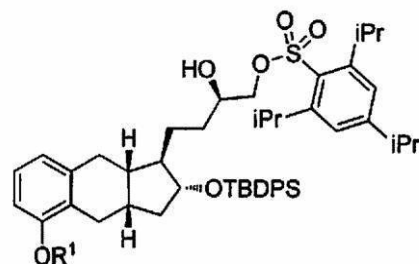
【 0 0 8 5】

ある方法は、x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 a の化合物を、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、式 2 0 a の化合物を生成する工程と ;

【化 79】



19a



20a

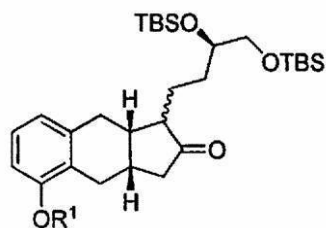
10

x v i i i) 塩基性条件下で、式 20 a の化合物を、メタノールと反応させて、式 21 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

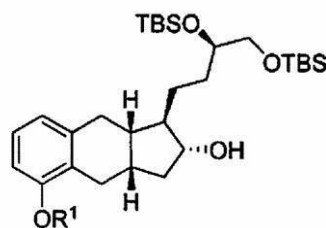
【0086】

ある方法は、x i x) 式 16 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 17 a の化合物を生成する工程と；

【化 80】



16a



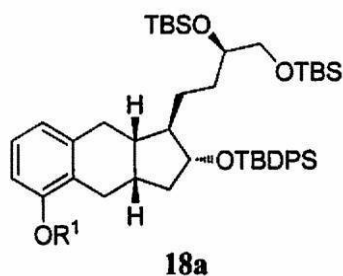
17a

20

x x) 塩基性条件下で、式 17 a の化合物を、T B D P S C l と反応させて、式 18 a の化合物を生成する工程と；

【化 81】

30



18a

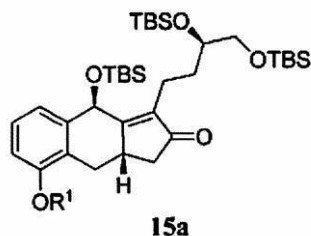
x x i) 式 18 a の化合物を選択的に脱保護して、式 19 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

40

【0087】

ある方法は、x i i) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される T H F（例えば、2 - メチル - T H F または T H F ）、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 15 a

【化 8 2】



の化合物を水素化して、式 1 6 a の化合物を生成する工程をさらに含む。

10

【 0 0 8 8 】

ある実装例において、工程 x i i) のアルコールは、無水（例えば、無水メタノール）である。

【 0 0 8 9 】

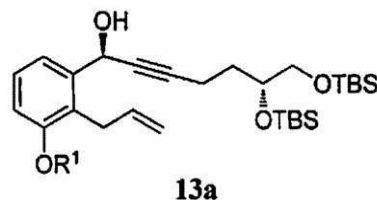
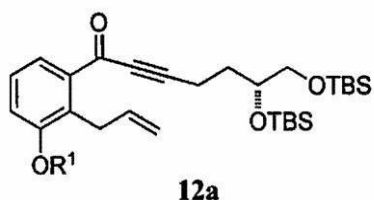
ある実装例において、式 1 5 a の化合物の水素化は、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム）の存在下で行われる。

【 0 0 9 0 】

ある方法は、x) 式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 8 3】

20



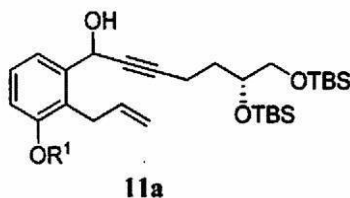
x i v) 式 1 3 a の化合物を、式 1 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 0 9 1 】

30

ある方法は、v i i i) 式 1 1 a

【化 8 4】



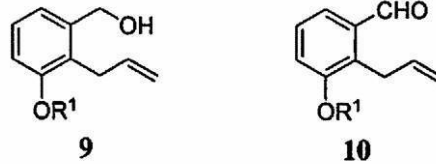
の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

40

【 0 0 9 2 】

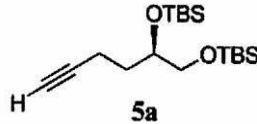
ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

【化 8 5】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5 a
 【化 8 6】

10



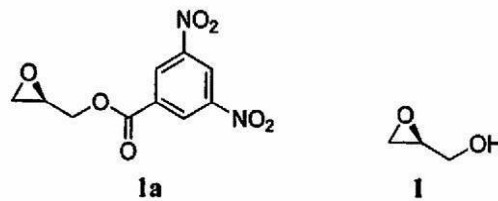
の化合物と反応させて、式 11 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0093】

ある方法は、i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% を
 超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

20

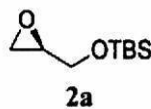
【化 8 7】



v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C 1 と反応させて、式 2 a の化合物を生成
 する工程と；

30

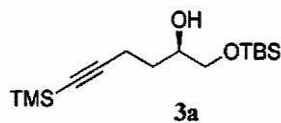
【化 8 8】



v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生
 成する工程と；

【化 8 9】

40

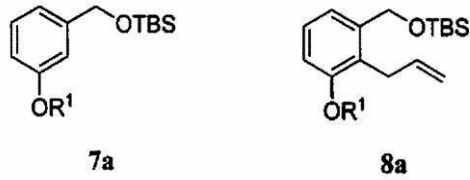


v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0094】

ある方法は、x x i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 a の化合物を、3 - 八口
 プロパ - 1 - エンと反応させて、式 8 a の化合物を生成する工程と；

【化 9 0】



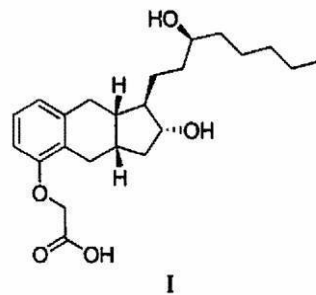
× × i i i) 式 8 a の化合物を脱保護して、式 9 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

10

【 0 0 9 5】

本発明の別の態様は、式 I

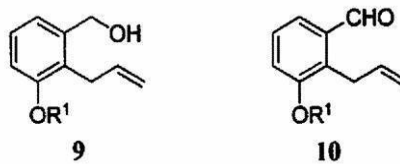
【化 9 1】



20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

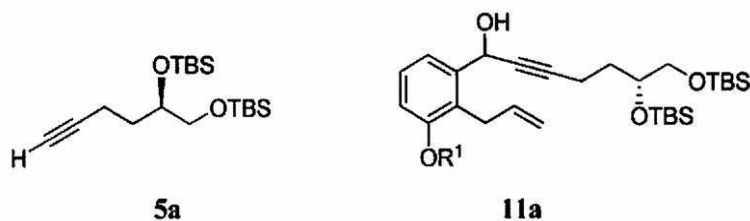
【化 9 2】



30

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5 a の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と；

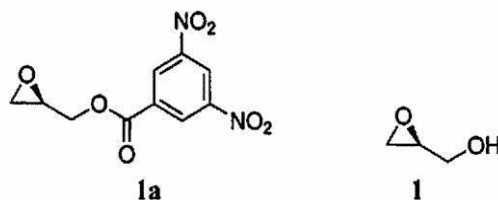
【化 9 3】



40

i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

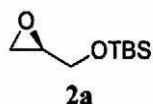
【化 9 4】



v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C 1 と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

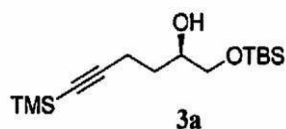
10

【化 9 5】



v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 9 6】

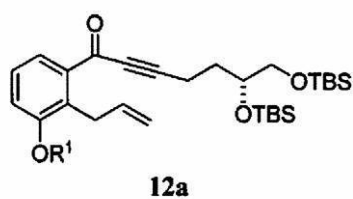


20

v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程と；

v i i i) 式 1 1 a の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程と；

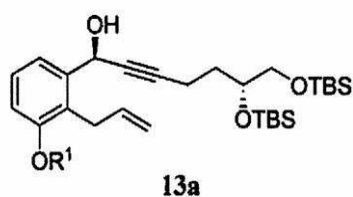
【化 9 7】



30

x) 式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a の化合物を生成する工程と；

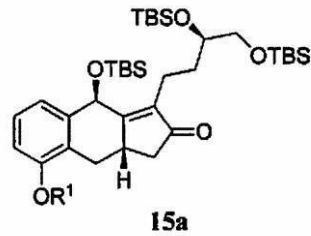
【化 9 8】



40

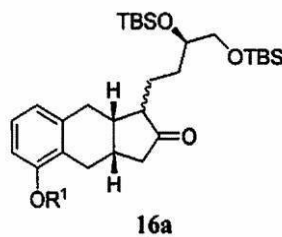
x i v) 式 1 3 a の化合物を、式 1 5 a の化合物に転化する工程と；

【化 9 9】



x i i) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される T H F（例えば、2 - メチル - T H F または T H F）、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 1 5 a の化合物を水素化して、式 1 6 a の化合物を生成する工程と；

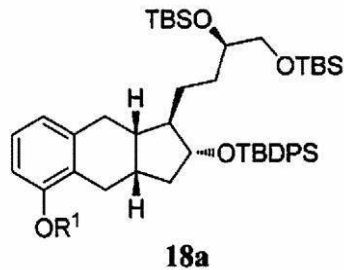
【化 1 0 0】



x i x) 式 1 6 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 a の化合物を生成する工程と；

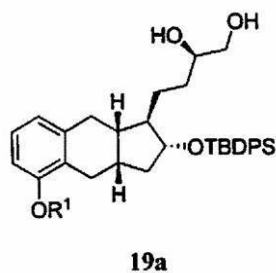
x x) 塩基性条件下で、式 1 7 a の化合物を、T D P S C l と反応させて、式 1 8 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 1】



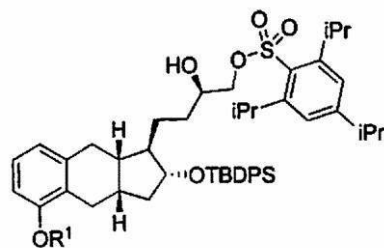
x x i) 式 1 8 a の化合物を選択的に脱保護して、式 1 9 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 2】



x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 a の化合物を、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、式 2 0 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 3】

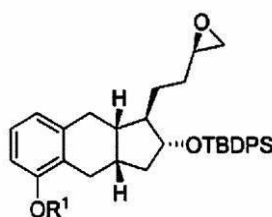


20a

10

x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 a の化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 4】

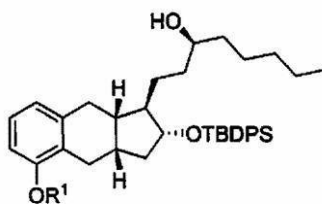


21a

20

x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 a の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 5】



22a

30

x v i) 式 2 2 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0 0 9 6】

ある方法は、x x i v) 有機溶媒の存在下で、式 I の化合物を、N - メチルジエタノールアミンと反応させて、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する工程をさらに含む。約 9 7 % 以上。

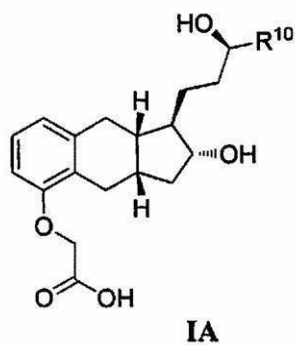
40

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項 目 1)

式 I a

【化 1】



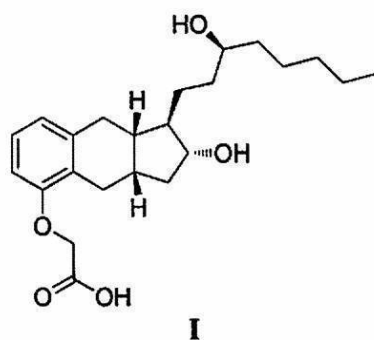
10

(式中、 R^{10} が、直鎖状または分枝鎖状 C_{1-6} アルキルである) の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩。

(項目 2)

式 I a の前記化合物が、式 I

【化 2】



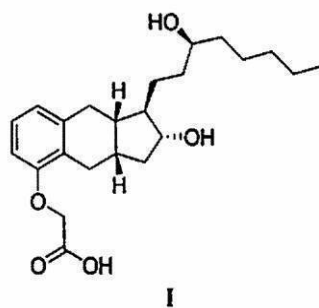
20

の化合物である、項目 1 に記載の塩。

(項目 3)

式 I

【化 3】

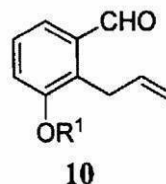


40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10

【化 4】

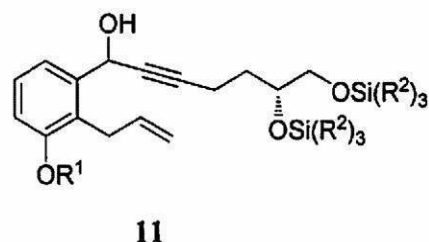
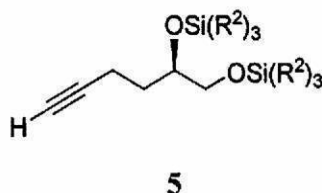


(式中、 R^1 が C_{1-6} アルキルである) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

10

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の前記化合物を、式 5 の化合物と反応させて、式 11 (式中、各 R^2 が、独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程と；

【化 5】



20

iii) 式 11 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

(項目 4)

工程 i) の前記有機溶媒が、ハロゲン化有機溶媒を含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記ハロゲン化有機溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 4 に記載の方法。

30

(項目 6)

工程 ii) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記アルキルリチウム試薬が、*sec*-ブチルリチウムである、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

工程 ii) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 9)

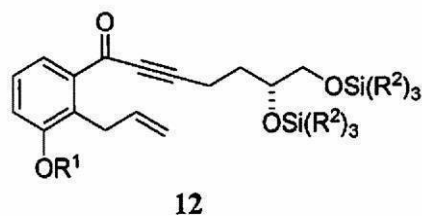
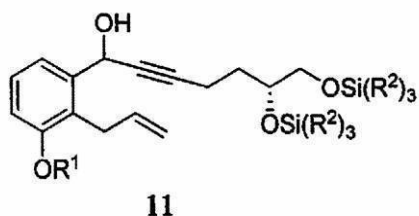
工程 ii) の前記有機溶媒が、メチル-*tert*-ブチルエーテルを含む、項目 8 に記載の方法。

40

(項目 10)

iv) メタノールの存在下で、式 1a の化合物を還流させて、約 98% を超える *e.e.* を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 10】



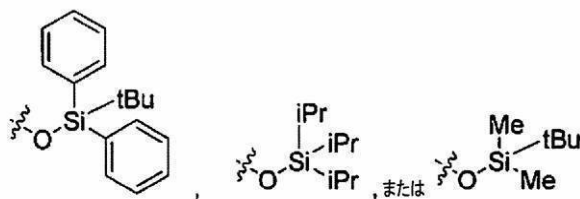
(式中、 R^1 が C_{1-6} アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO_2 を含む工程と；

i x) 式 12 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

(項目 12)

式 11 および 12 の前記化合物中の $-OSi(R^2)_3$ 基のそれぞれが、独立して、

【化 11】



から選択される、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

工程 v i i i) の前記有機溶媒が、ハロゲン化有機溶媒を含む、項目 11 に記載の方法。

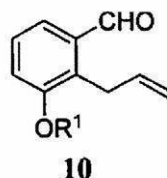
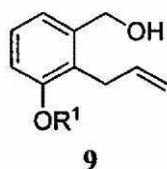
(項目 14)

前記ハロゲン化有機溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10

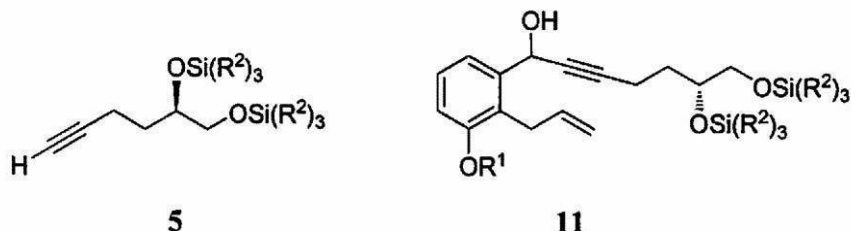
【化 12】



(式中、 R^1 が C_{1-6} アルキルである) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の前記化合物を、式 5

【化 1 3】



の化合物と反応させて、式 11 の化合物を生成する工程とをさらに含む、項目 11 に記載の方法。

(項目 16)

工程 i i) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記アルキルリチウム試薬が、*sec*-ブチルリチウムである、項目 16 に記載の方法

(項目 18)

工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 15 に記載の方法。

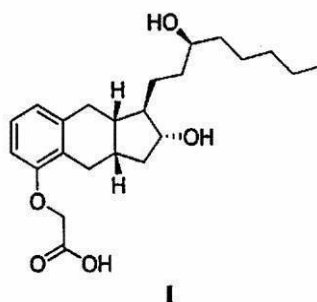
(項目 19)

工程 i i) の前記有機溶媒が、メチル-*tert*-ブチルエーテルを含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

式 I

【化 1 4】



の化合物の N-メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x) 有機溶媒の存在下で、式 12 の化合物を、還元剤と反応させて、式 13

【化 1 5】



の化合物を生成する工程であって、前記有機溶媒が THF を含み、 R^1 が C_{1-6} アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルから選択される工程と

i

x i) 式 13 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

(項目 2 1)

工程 x) の前記還元剤が、キラルボラン化合物を含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記キラルボラン化合物が、(R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 1 - ブチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - テトラヒドロ - 1 , 3 , 3 - トリフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサボロール、(4 S) - 2 - メチル - 4 , 5 , 5 - トリフェニル - 1 , 3 , 2 - オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される、項目 21 に記載の方法。

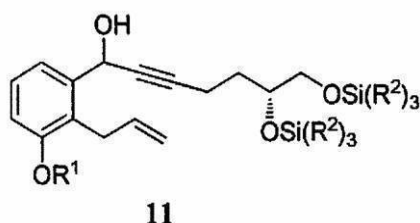
(項目 2 3)

工程 x) の前記有機溶媒が、トルエンをさらに含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 2 4)

v i i i) 式 1 1

【化 1 6】

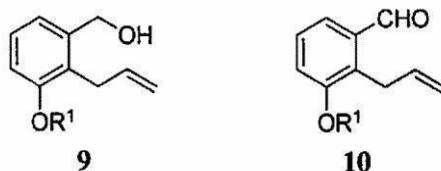


の化合物を、酸化剤と反応させて、式 12 の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO₂ を含む工程をさらに含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 2 5)

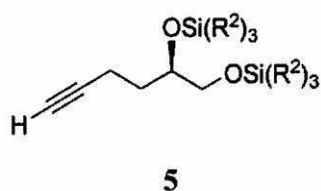
i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10 の化合物を生成する工程と；

【化 1 7】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の前記化合物を、式 5

【化 1 8】



の化合物と反応させて、式 11 の化合物を生成する工程とをさらに含む、項目 24 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む、項目 25 に記載の方法。

(項目 2 7)

工程 i i) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記アルキルリチウム試薬が、sec-ブチルリチウムである、項目27に記載の方法

(項目 2 9)

工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 2 5 に記載の方法。

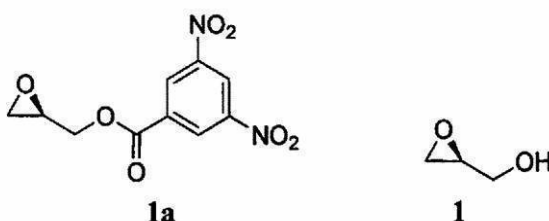
(項目 3 0)

工程 i i) の前記有機溶媒が、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

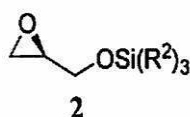
i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% を超える e . e を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 1 9】



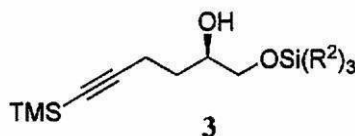
v) 塩基性条件下で、式1の前記化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式2の化合物を生成する工程と；

【化 20】



v i) 式 2 の 前 記 化 合 物 を、 1 - T M S - 1 - プ ロ ピ ン と 反 応 さ せ て、 式 3 の 化 合 物 を 生 成 す る 工 程 と；

【化 2 1】

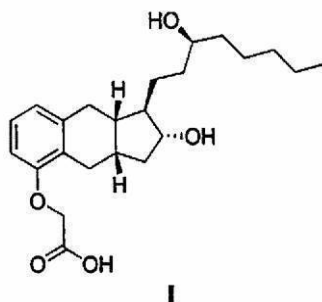


v i i) 式 3 の 前 記 化 合 物 を、 式 5 の 前 記 化 合 物 に 転 化 す る 工 程 と を さ ら に 含 む、 項 目 2 5 に 記 載 の 方 法。

(項目 3 2)

式 I

【化 2 2】

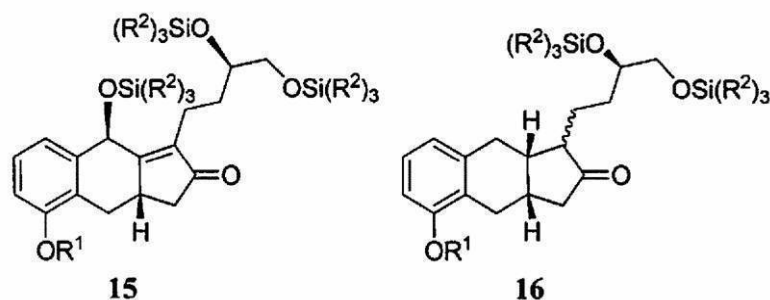


10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 5 の化合物を水素化して、式 1 6

【化 2 3】



20

(式中、 R^1 が C_{1-6} アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程と；

x i i i) 式 1 6 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程と

を含む方法。

(項目 3 3)

30

工程 x i i) の前記有機溶媒が、アルコール、T H F、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3

【化 2 4】



40

の化合物を生成する工程であって、前記有機溶媒が T H F を含む工程と；

x i v) 式 1 3 の前記化合物を、式 1 5 の化合物に転化する工程と

をさらに含む、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 5)

工程 x) の前記還元剤が、キラルボラン化合物を含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記キラルボラン化合物が、(R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザポロール、(R) - 3 , 3 - ジフェニルヘキ

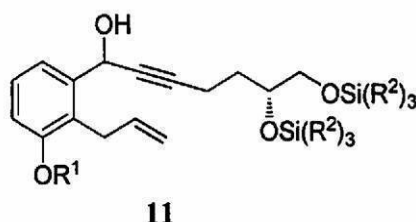
50

サヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-1-ブチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(R)-テトラヒドロ-1,3,3-トリフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサボロール、(4S)-2-メチル-4,5,5-トリフェニル-1,3,2-オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される、項目35に記載の方法。

(項目37)

viii) 式11

【化25】



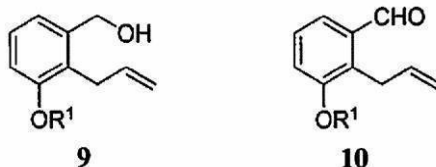
10

の化合物を、酸化剤と反応させて、式12の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤がMnO₂を含む工程をさらに含む、項目34に記載の方法。

(項目38)

i) 式9の化合物を、酸化剤と反応させて、式10の化合物を生成する工程と；

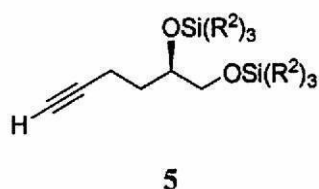
【化26】



20

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式10の前記化合物を、式5

【化27】



30

の化合物と反応させて、式11の化合物を生成する工程とをさらに含む、項目37に記載の方法。

(項目39)

工程i)の前記酸化剤が、MnO₂またはデス・マーチン・ベルヨージナンを含む、項目38に記載の方法。

(項目40)

工程ii)の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目38に記載の方法。

(項目41)

前記アルキルリチウム試薬が、sec-ブチルリチウムである、項目40に記載の方法。

(項目42)

40

50

工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 3 8 に記載の方法。

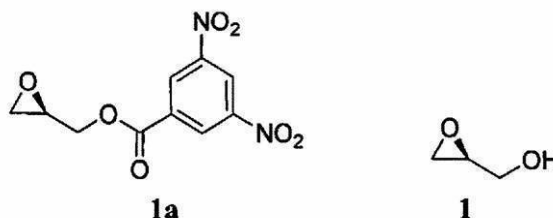
(項目 4 3)

工程 i i) の前記有機溶媒が、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

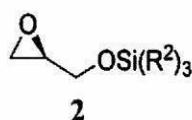
i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 2 8】



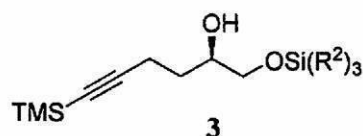
v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

【化 2 9】



v i) 式 2 の前記化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 3 0】

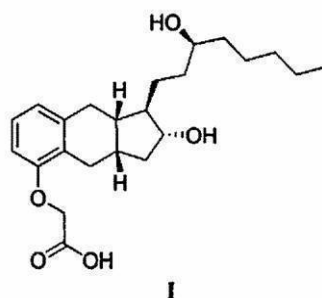


v i i) 式 3 の前記化合物を、式 5 の前記化合物に転化する工程とをさらに含む、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 5)

式 I

【化 3 1】



10

20

30

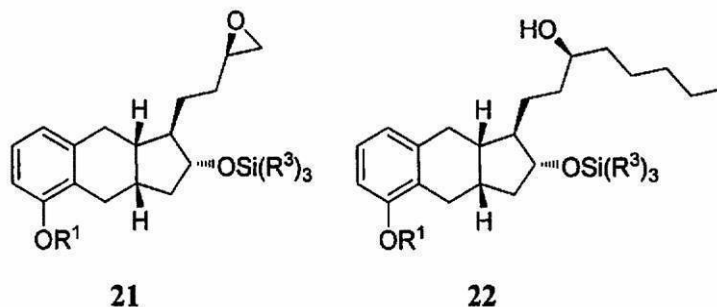
40

50

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2

【化 3 2】



10

(式中、R³ が、C₁ - 6 アルキルまたはフェニルである) の化合物を生成する工程と；

x v i) 式 2 2 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程と

を含む方法。

(項目 4 6)

工程 x v) の前記遷移金属触媒が、+ 1 酸化状態を有する Cu をいずれも含む化合物または錯体を含む、項目 4 5 に記載の方法。

20

(項目 4 7)

工程 x v) の前記遷移金属触媒が、Cu X を含み、ここで、X が、ハロゲン、アセテート、ベンゾエート、シアン化物、水酸化物、ニトレート、またはそれらの任意の組合せから選択される、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

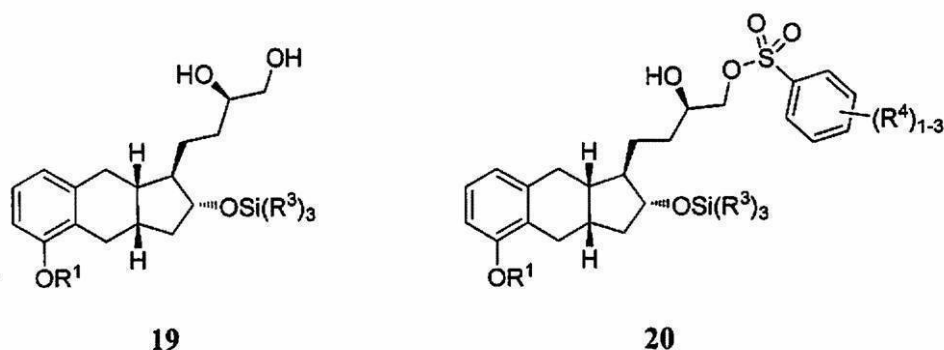
工程 x v) の前記遷移金属触媒が、Cu I を含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 の化合物を、R⁴ 置換ベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、式 2 0 (式中、各 R⁴ が、独立して、- H または C₁ - 3 アルキルから選択される) の化合物を生成する工程と；

30

【化 3 3】



40

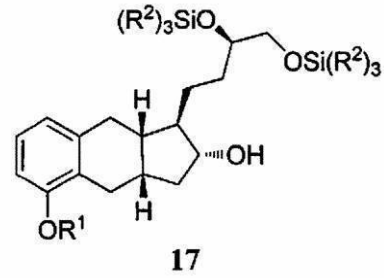
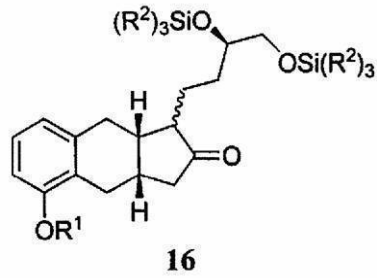
x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 の前記化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 の前記化合物を生成する工程と

をさらに含む、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 5 0)

x i x) 式 1 6 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 の化合物を生成する工程と；

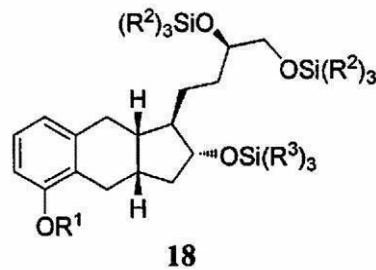
【化 3 4】



10

xx) 塩基性条件下で、項目 17 に記載の化合物を、 $\text{Si}(\text{R}^3)_3\text{Cl}$ と反応させて、式 18 の化合物を生成する工程と；

【化 3 5】



20

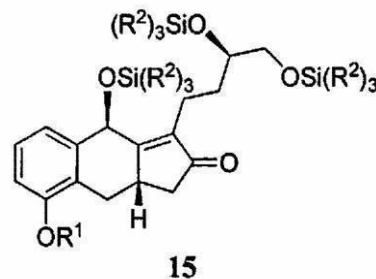
xxi) 式 18 の前記化合物を選択的に脱保護して、式 19 の前記化合物を生成する工程と

をさらに含む、項目 49 に記載の方法。

(項目 51)

xi) 有機溶媒の存在下で、式 15

【化 3 6】



30

の化合物を水素化して、式 16 の前記化合物を生成する工程をさらに含む、項目 50 に記載の方法。

(項目 52)

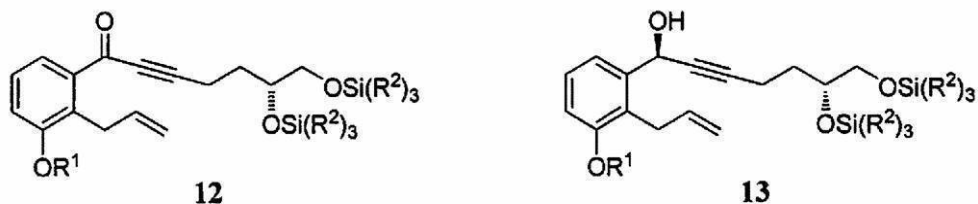
工程 xii) の前記有機溶媒が、アルコール、THF、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 51 に記載の方法。

(項目 53)

x) 式 12 の化合物を、還元剤と反応させて、式 13 の化合物を生成する工程と；

40

【化 3 7】



x i v) 式 1 3 の前記化合物を、式 1 5 の化合物に転化する工程と
をさらに含む、項目 5 2 に記載の方法。

10

(項目 5 4)

工程 x) の前記還元剤が、キラルボラン化合物を含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

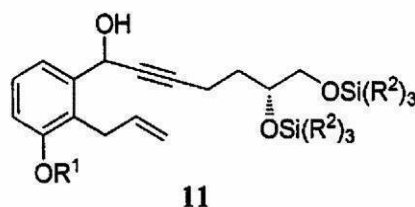
前記キラルボラン化合物が、(R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 1 - ブチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - テトラヒドロ - 1 , 3 , 3 - トリフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサボロール、(4 S) - 2 - メチル - 4 , 5 , 5 - トリフェニル - 1 , 3 , 2 - オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される、項目 5
4 に記載の方法。

20

(項目 5 6)

v i i i) 式 1 1

【化 3 8】



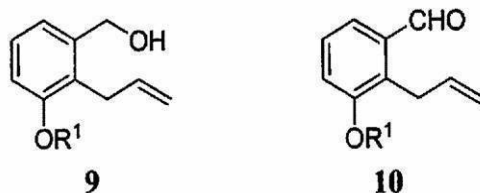
30

の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO₂ を含む工程をさらに含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 7)

i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

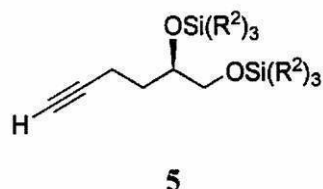
【化 3 9】



40

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5

【化 4 0】



の化合物と反応させて、式 1 1 の化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 5 6 に記載の方法。

10

(項目 5 8)

工程 i) の前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

工程 i i) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記アルキルリチウム試薬が、*sec*-ブチルリチウムである、項目 5 9 に記載の方法

。

(項目 6 1)

工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 5 7 に記載の方法。

20

(項目 6 2)

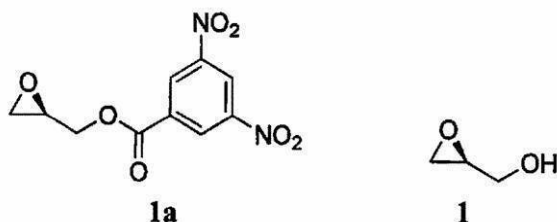
工程 i i) の前記有機溶媒が、メチル-*tert*-ブチルエーテルを含む、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 99% を超える *e.e.* を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 4 1】

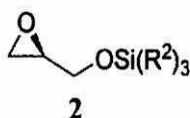
30



v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、 $SiCl(R^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

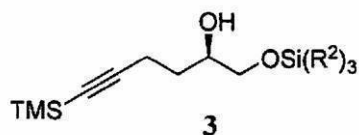
40

【化 4 2】



vi) 式 2 の前記化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 4 3】

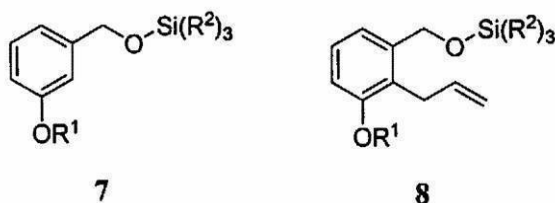


v i i) 式 3 の前記化合物を、式 5 の前記化合物に転化する工程とをさらに含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 4)

x x i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 の化合物を、3 - ハロプロパ - 1 - エンと反応させて、式 8 の化合物を生成する工程と；

【化 4 4】

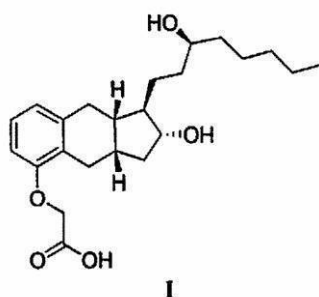


x x i i i) 式 8 の前記化合物を脱保護して、式 9 の前記化合物を生成する工程とをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

式 I

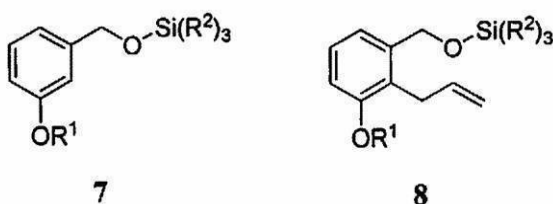
【化 4 5】



の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

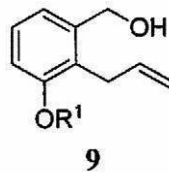
x x i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 (式中、R¹ が C₁ - 6 アルキルであり、各 R² が、独立して、C₁ - 6 アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を、3 - ハロプロパ - 1 - エンと反応させて、式 8 の化合物を生成する工程と；

【化 4 6】



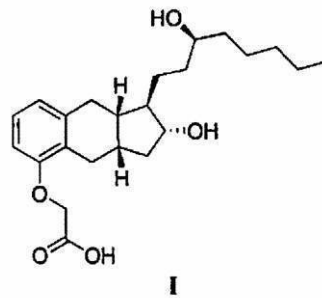
x x i i i) 式 8 の前記化合物を脱保護して、式 9 の化合物を生成する工程と、

【化 4 7】

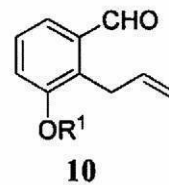


xxiv) 式 9 の前記化合物を、式 I の前記化合物に転化する工程とを含み、
工程 xxi) の前記塩基が sec - ブチルリチウムを含む方法。
 (項目 6 6)

式 I
 【化 4 8】



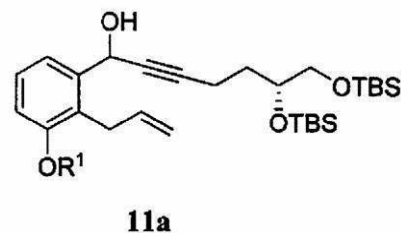
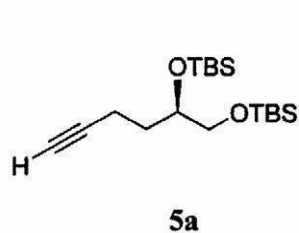
の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、
i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0
 【化 4 9】



(式中、R¹ が C₁ - ₆ アルキルである) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤
が、MnO₂ またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5 a の化合物と反応
させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と；

【化 5 0】



iii) 式 1 1 a の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールア
ミン塩に転化する工程と
を含む方法。

(項目 6 7)

10

20

30

40

50

工程 i) の前記有機溶媒が、ハロゲン化有機溶媒を含む、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記ハロゲン化有機溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

工程 i i) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記アルキルリチウム試薬が、s e c - ブチルリチウムである、項目 6 9 に記載の方法

。 (項目 7 1)

工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 6 6 に記載の方法。

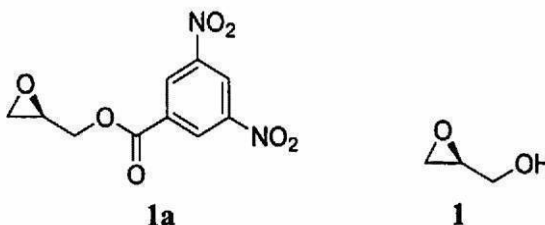
(項目 7 2)

工程 i i) の前記有機溶媒が、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

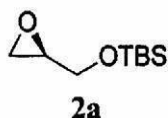
i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 5 1】



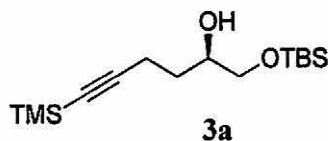
v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

【化 5 2】



v i) 式 2 a の前記化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 5 3】

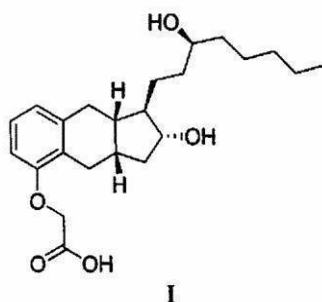


v i i) 式 3 a の前記化合物を、式 5 a の前記化合物に転化する工程とをさらに含む、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 4)

式 I

【化 5 4】

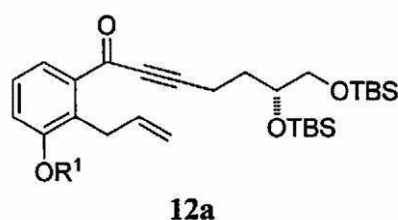
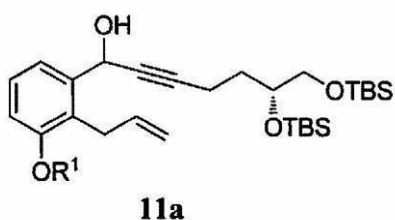


10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

v i i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 1 a の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a

【化 5 5】



20

(式中、R¹ が C₁ - 6 アルキルである) の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO₂ を含む工程と；

i x) 式 1 2 a の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程と

を含む方法。

(項目 7 5)

工程 v i i i) の前記有機溶媒が、ハロゲン化有機溶媒を含む、項目 7 4 に記載の方法

。

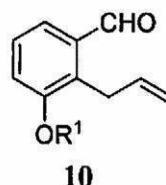
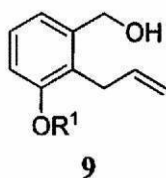
(項目 7 6)

前記ハロゲン化有機溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0

【化 5 6】

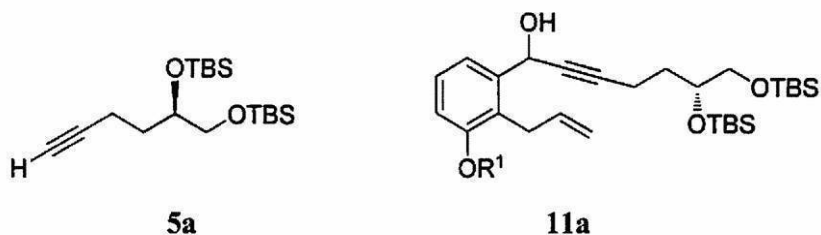


40

の化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が、MnO₂ またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5 a

【化 5 7】



10

の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 8)

工程 i i) の前記塩基が、アルキルリチウム試薬を含む、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記アルキルリチウム試薬が、s e c - ブチルリチウムである、項目 7 8 に記載の方法

。

(項目 8 0)

工程 i i) の前記有機溶媒が、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e
r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 7 7 に記載の方法。

20

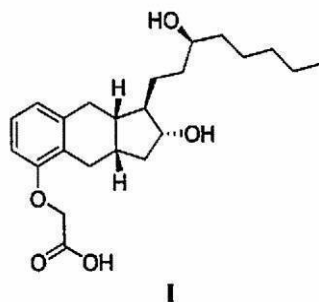
(項目 8 1)

工程 i i) の前記有機溶媒が、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む、項目 8 0 に
記載の方法。

(項目 8 2)

式 I

【化 5 8】



30

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a

【化 5 9】

40



の化合物を生成する工程であって、前記有機溶媒が T H F を含み、R¹ が C₁ ~ 6 アルキ
ルであり、各 R² が、独立して、C₁ ~ 6 アルキルまたはフェニルから選択される工程と

50

i

x i) 式 1 3 の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法。

(項目 8 3)

工程 x) の前記還元剤が、キラルボラン化合物を含む、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記キラルボラン化合物が、(R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 1 - ブチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - テトラヒドロ - 1 , 3 , 3 - トリフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサボロール、(4 S) - 2 - メチル - 4 , 5 , 5 - トリフェニル - 1 , 3 , 2 - オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される、項目 8 3 に記載の方法。

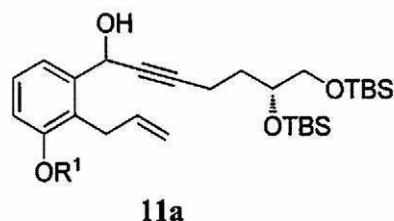
(項目 8 5)

工程 x) の前記有機溶媒が、トルエンをさらに含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

v i i i) 式 1 1 a

【化 6 0】

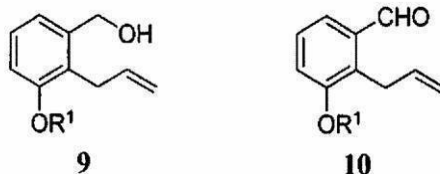


の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 7)

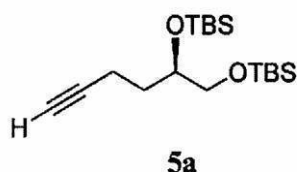
i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

【化 6 1】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5 a

【化 6 2】



の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 8 6 に記載の方法。

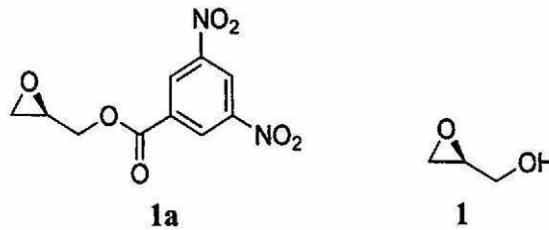
(項目 8 8)

前記酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

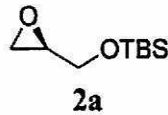
【化 6 3】



10

v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

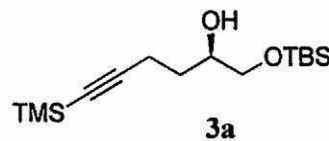
【化 6 4】



20

v i) 式 2 a の前記化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 6 5】



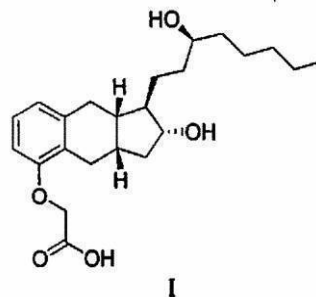
30

v i i) 式 3 a の前記化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程と
をさらに含む、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 0)

式 I

【化 6 6】

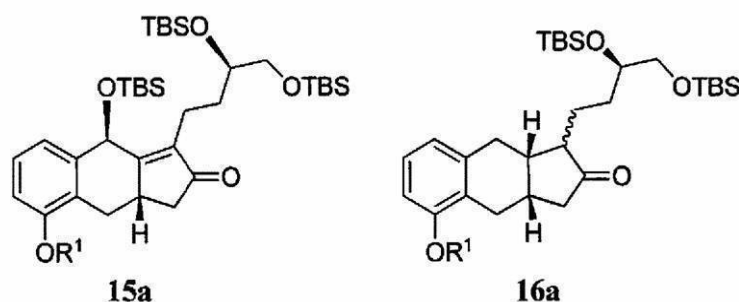


40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

50

x i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 5 a の化合物を水素化して、式 1 6 a
【化 6 7】



10

(式中、R¹がC₁~₆アルキルである)の化合物を生成する工程と；

x i i i) 式 1 6 a の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノール
アミン塩に転化する工程と
を含む方法。

(項目 9 1)

工程 x i i) の前記有機溶媒が、アルコール、任意選択的に置換される T H F、E t O
A c、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a
【化 6 8】



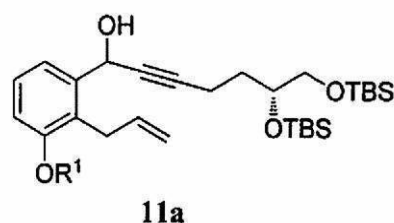
30

の化合物を生成する工程であって、前記有機溶媒が T H F を含む工程と；

x i v) 式 1 3 a の前記化合物を、式 1 5 a の化合物に転化する工程と
をさらに含む、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

v i i i) 式 1 1 a
【化 6 9】



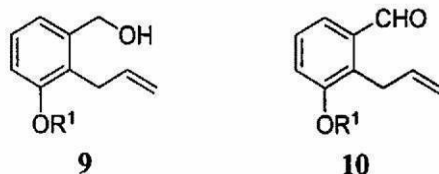
40

の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の前記化合物を生成する工程であって、前記
酸化剤が M n O₂ を含む工程をさらに含む、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

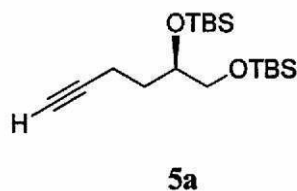
【化 7 0】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5 a

【化 7 1】

10



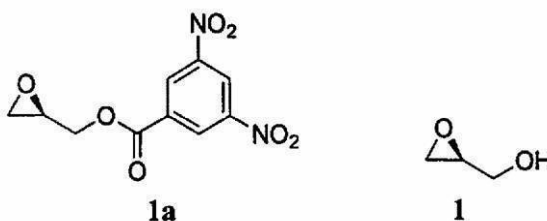
の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 9 3 に記載の方法。

20

(項目 9 5)

i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e
. を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

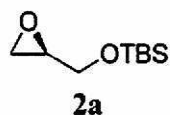
【化 7 2】



30

v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物
を生成する工程と；

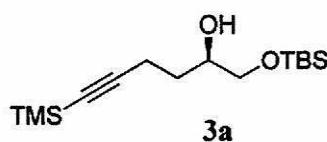
【化 7 3】



40

v i) 式 2 a の前記化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物
を生成する工程と；

【化 7 4】



v i i) 式 3 a の前記化合物を、式 5 a の前記化合物に転化する工程と

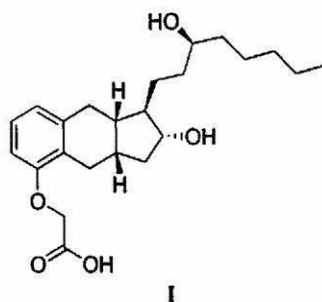
50

をさらに含む、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

式 I

【 化 7 5 】

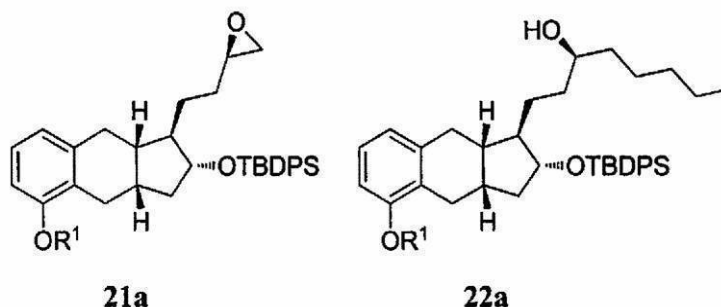


10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 a の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2 a

【 化 7 6 】



20

(式中、R¹ が C₁ - 6 アルキルである) の化合物を生成する工程と；

x v i) 式 2 2 a の前記化合物を、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程と

を含む方法。

(項目 9 7)

前記遷移金属触媒が、+ 1 酸化状態を有する銅をいずれも含む化合物または錯体を含む、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

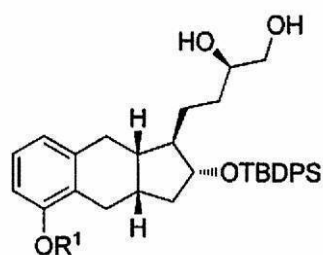
前記遷移金属触媒が、Cu I を含む、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

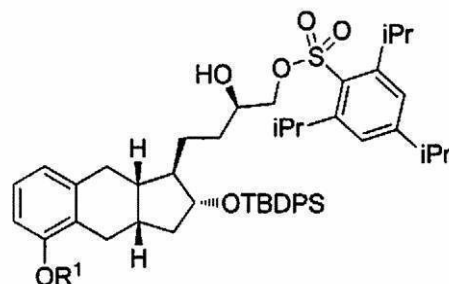
x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 a の化合物を、トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドと反応させて、式 2 0 a の化合物を生成する工程と；

40

【化 7 7】



19a



20a

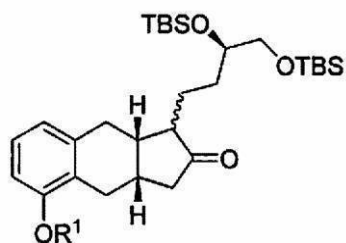
10

x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 a の前記化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 a の前記化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 9 6 に記載の方法。

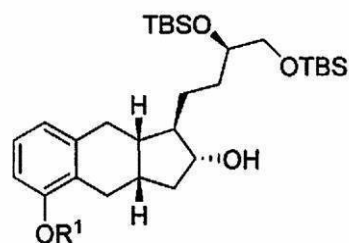
(項目 1 0 0)

x i x) 式 1 6 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 a の化合物を生成する工程と
と；

【化 7 8】



16a

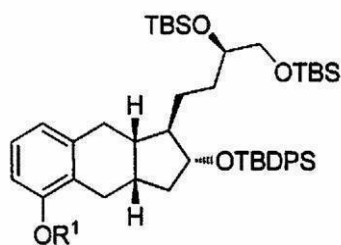


17a

20

x x) 塩基性条件下で、式 1 7 a の前記化合物を、T B D P S C l と反応させて、式 1 8 a の化合物を生成する工程と
と；

【化 7 9】



18a

30

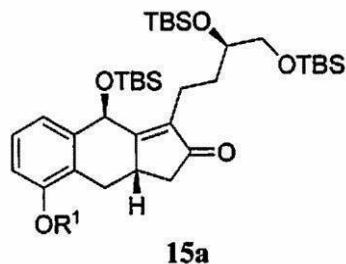
x x i) 式 1 8 a の前記化合物を選択的に脱保護して、式 1 9 a の前記化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 9 9 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

x i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 5 a

40

【化 8 0】



10

の化合物を水素化して、式 1 6 a の化合物を生成する工程をさらに含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

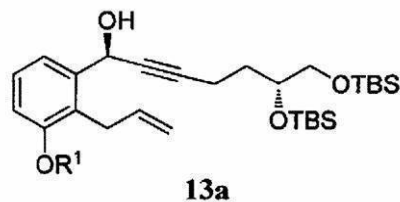
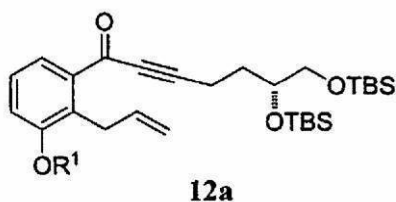
(項目 1 0 2)

工程 x i i) の前記有機溶媒が、アルコール、T H F、またはそれらの任意の組合せを含む、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

x) 式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 8 1】



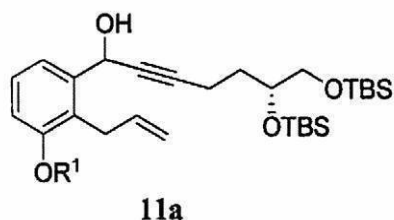
20

x i v) 式 1 3 a の前記化合物を、式 1 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む、項目 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

v i i i) 式 1 1 a

【化 8 2】



30

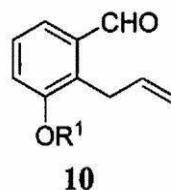
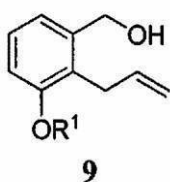
の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の前記化合物を生成する工程であって、前記酸化剤が M n O ₂ を含む工程をさらに含む、項目 1 0 3 に記載の方法。

40

(項目 1 0 5)

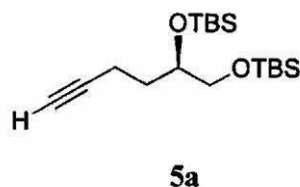
i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

【化 8 3】



50

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の前記化合物を、式 5 a
【化 8 4】



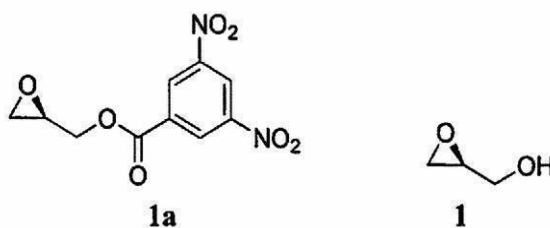
10

の化合物と反応させて、式 11 a の化合物を生成する工程と
をさらに含む、項目 104 に記載の方法。

(項目 106)

i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98 % を超える e . e
. を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

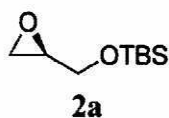
【化 8 5】



20

v) 塩基性条件下で、式 1 の前記化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物
を生成する工程と；

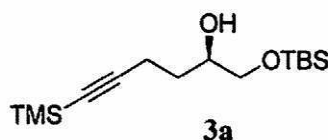
【化 8 6】



30

v i) 式 2 a の前記化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合
物を生成する工程と；

【化 8 7】



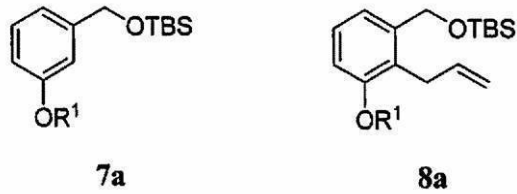
40

v i i) 式 3 a の前記化合物を、式 5 a の前記化合物に転化する工程と
をさらに含む、項目 105 に記載の方法。

(項目 107)

x x i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 a の化合物を、3 - ハロプロパ - 1 -
エンと反応させて、式 8 a の化合物を生成する工程と；

【化 8 8】



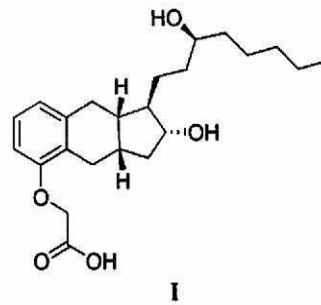
xxiii) 式 8 a の前記化合物を脱保護して、式 9 の前記化合物を生成する工程とをさらに含む、項目 1 0 6 に記載の方法。

10

(項目 1 0 8)

式 I

【化 8 9】

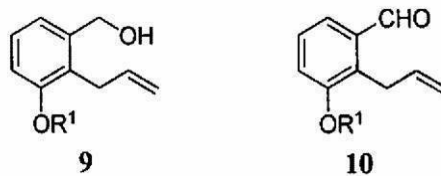


20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、

i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

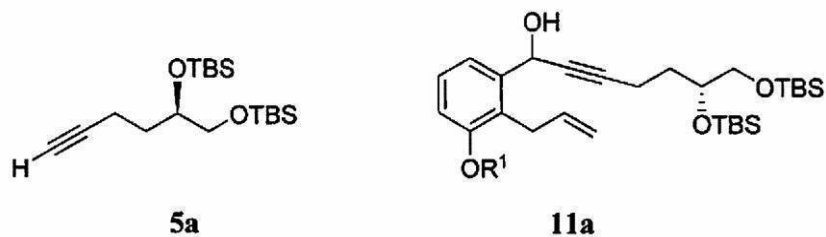
【化 9 0】



30

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の前記化合物を、式 5 a の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と；


【化 9 1】



40

iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

10



2a

20

3a

30

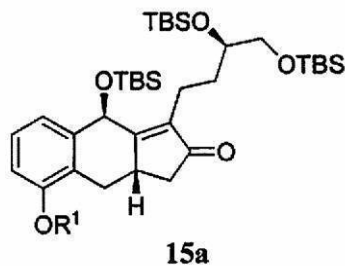
12a

40

13a

50

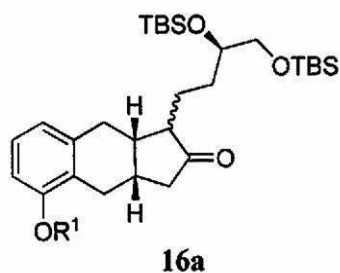
【化 9 7】



10

 x i i) メタノールまたは T H F の存在下で、式 1 5 a の化合物を水素化して、式 1 6 a の化合物を生成する工程と；

【化 9 8】

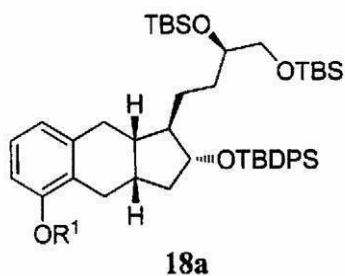


20

 x i x) 式 1 6 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 a の化合物を生成する工程と；

 x x) 塩基性条件下で、式 1 7 a の前記化合物を、T D P S C l と反応させて、式 1 8 a の化合物を生成する工程と；

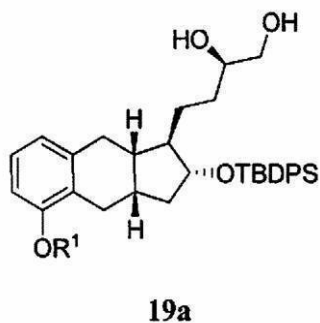
【化 9 9】



30

 x x i) 式 1 8 a の前記化合物を選択的に脱保護して、式 1 9 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 0】

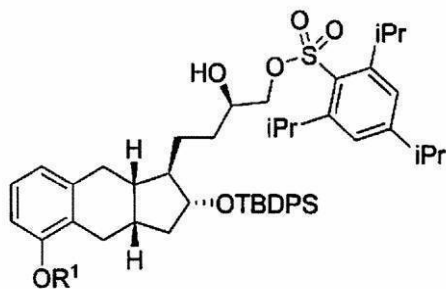


40

50

x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 a の化合物を、トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドと反応させて、式 2 0 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 1】

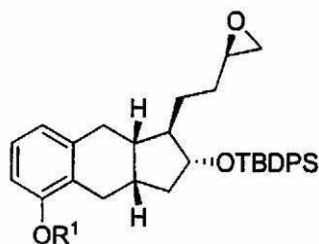


20a

10

x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 a の前記化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 a の前記化合物を生成する工程と；

【化 1 0 2】

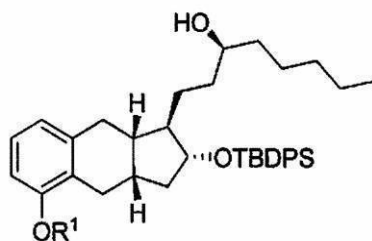


21a

20

x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 a の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 0 3】



22a

30

x v i) 式 2 2 a の前記化合物を、式 I の前記化合物に転化する工程とを含む方法。

(項目 1 0 9)

x x i v) 有機溶媒の存在下で、式 I の前記化合物を、N - メチルジエタノールアミンと反応させて、式 I の前記化合物の前記 N - メチルジエタノールアミン塩を生成する工程をさらに含む、項目 1 0 8 に記載の方法。

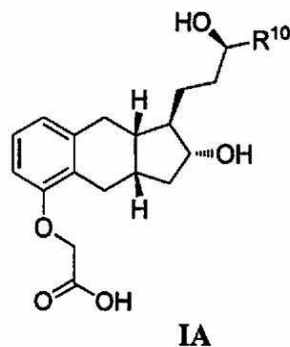
【発明を実施するための形態】

【 0 0 9 7 】

本発明は、式 I A

40

【化 106】



10

の化合物のアミン塩およびこれらの塩を生成する方法を提供する。

【0098】

本発明は、式 I の化合物の合成に有用な新規な中間体も提供する。

【0099】

I. 定義

本明細書において使用される際、以下の定義が、特に示されない限り、適用されるべきである。

【0100】

本発明のために、化学元素が、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に準拠して特定される。さらに、有機化学の一般的原理が、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、これらの内容全体が、参照により本明細書に援用される。

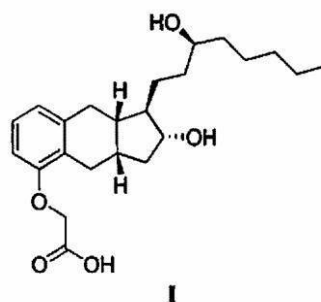
20

【0101】

本明細書において使用される際、「トレプロスチニル」という用語は、式 I の化合物の、以下に示される化学構造を有する (1R, 2R, 3aS, 9aS) - [[2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(3S) - 3 - ヒドロキシオクチル] - 1H - ベンズ[f]インデン - 5 - イル]オキシ]酢酸を指す。

30

【化 107】



40

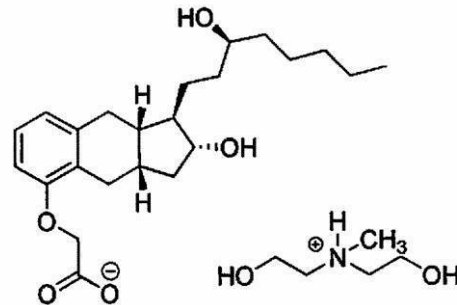
トレプロスチニルは、患者の肺動脈高血圧症および他の疾患の治療に適応されるプロスタサイクリン (PGI₂) の合成類似体である。トレプロスチニルは、静脈内 (i.v.) 注入 (infusion) および吸入に適した形態を含む様々な剤形へと製剤化される。

【0102】

本明細書において使用される際、「2 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシエチル) -

50

N - メチルエタンアミニウム 2 - (((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イル) オキシ) アセテート」という用語は、トレプロスチニルの N - メチルジエタノールアミン塩を指す。トレプロスチニルの N - メチルジエタノールアミン塩はまた、以下の構造図【化 1 0 8】



10

およびその均等物によって表される。

【 0 1 0 3 】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、上に一般に示されるように、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および化学種によって例示されるように、1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。

20

【 0 1 0 4 】

本明細書において使用される際、「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、-OH部分を指す。

【 0 1 0 5 】

本明細書において使用される際、「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニルという用語を包含し、これらのそれぞれが、以下に記載されるように任意選択的に置換される。

【 0 1 0 6 】

本明細書において使用される際、「アルキル」基は、1 ~ 12 個（例えば、1 ~ 8 個、1 ~ 6 個、または 1 ~ 4 個）の炭素原子を含有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直鎖状または分枝鎖状であり得る。アルキル基の例としては、以下に限定はされないが、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、n-ペンチル、n-ヘプチル、または 2-エチルヘキシルが挙げられる。アルキル基は、ハロ、ホスホ、脂環式 [例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル]、ヘテロ脂環式 [例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル]、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル [例えば、(脂肪族)カルボニル、(脂環式)カルボニル、または(ヘテロ脂環式)カルボニル]、ニトロ、シアノ、アミド [例えば、(シクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラールカルボニルアミノアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、またはヘテロアリールアミノカルボニル]、アミノ [例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノ、またはヘテロ脂環式アミノ]、スルホニル [例えば、脂肪族-SO₂-]、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシなどの1つまたは複数の置換基で置換され得る（すなわち、任意選択的に置換され得る）。限定はされな

30

40

50

いが、置換アルキルのいくつかの例としては、カルボキシアルキル（ H O O C - アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、およびアルキルカルボニルオキシアルキルなど）、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルアルキル、アラルキル、（アルコキシアリール）アルキル、（スルホニルアミノ）アルキル（（アルキル - S O_2 - アミノ）アルキルなど）、アミノアルキル、アミドアルキル、（脂環式）アルキル、またはハロアルキルが挙げられる。

【0107】

本明細書において使用される際、「アルケニル」基は、2～8個（例えば、2～12個、2～6個、または2～4個）の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を含有する脂肪族炭素基を指す。アルキル基と同様に、アルケニル基は、直鎖状または分枝鎖状であり得る。アルケニル基の例としては、以下に限定はされないが、アリル、1-または2-イソプロペニル、2-ブテニル、および2-ヘキセニルが挙げられる。アルケニル基は、ハロ、ホスホ、脂環式〔例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル〕、ヘテロ脂環式〔例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル〕、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニル、または（ヘテロ脂環式）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、またはヘテロアリールアミノカルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノ、ヘテロ脂環式アミノ、または脂肪族スルホニルアミノ〕、スルホニル〔例えば、アルキル - S O_2 - 、脂環式 - S O_2 - 、またはアリール - S O_2 - 〕、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。限定はされないが、置換アルケニルのいくつかの例としては、シアノアルケニル、アルコキシアルケニル、アシルアルケニル、ヒドロキシアルケニル、アラルケニル（*aralkeny l*）、（アルコキシアリール）アルケニル、（スルホニルアミノ）アルケニル（（アルキル - S O_2 - アミノ）アルケニルなど）、アミノアルケニル、アミドアルケニル、（脂環式）アルケニル、またはハロアルケニルが挙げられる。

【0108】

本明細書において使用される際、「アルキニル」基は、2～8個（例えば、2～12個、2～6個、または2～4個）の炭素原子を含有し、少なくとも1つの三重結合を有する脂肪族炭素基を指す。アルキニル基は、直鎖状または分枝鎖状であり得る。アルキニル基の例としては、以下に限定はされないが、プロパルギルおよびブチニルが挙げられる。アルキニル基は、アロイル、ヘテロアロイル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、スルファニル〔例えば、脂肪族スルファニルまたは脂環式スルファニル〕、スルフィニル〔例えば、脂肪族スルフィニルまたは脂環式スルフィニル〕、スルホニル〔例えば、脂肪族 - S O_2 - 、脂肪族アミノ - S O_2 - 、または脂環式 - S O_2 - 〕、アミド〔例えば、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニル〕、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、アルコキ

シカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、脂環式、ヘテロ脂環式、アリアル、ヘテロアリアル、アシル [例えば、(脂環式)カルボニルまたは(ヘテロ脂環式)カルボニル]、アミノ [例えば、脂肪族アミノ]、スルホキシ、オキシ、カルボキシ、カルバモイル、(脂環式)オキシ、(ヘテロ脂環式)オキシ、または(ヘテロアリアル)アルコキシなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。

【0109】

本明細書において使用される際、「アミド」は、「アミノカルボニル」および「カルボニルアミノ」の両方を包含する。単独でまたは別の基に関連して使用される際のこれらの用語は、末端に使用される際、 $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ または $-C(O)-N(R^X)_2$ 、および内部に使用される際、 $-C(O)-N(R^X)-$ または $-N(R^X)-C(O)-$ などのアミド基を指し、ここで、 R^X および R^Y は、脂肪族、脂環式、アリアル、芳香脂肪族 (araliphatic)、ヘテロ脂環式、ヘテロアリアルまたはヘテロ芳香脂肪族 (heteroaraliphatic) であり得る。アミド基の例としては、アルキルアミド (アルキルカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルなど)、(ヘテロ脂環式)アミド、(ヘテロアラルキル)アミド、(ヘテロアリアル)アミド、(ヘテロシクロアルキル)アルキルアミド、アリアルアミド、アラルキルアミド、(シクロアルキル)アルキルアミド、またはシクロアルキルアミドが挙げられる。

【0110】

本明細書において使用される際、「アミノ」基は、 $-NR^X R^Y$ を指し、ここで、 R^X および R^Y のそれぞれが、独立して、水素、脂肪族、脂環式、(脂環式)脂肪族、アリアル、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、(ヘテロ脂環式)脂肪族、ヘテロアリアル、カルボキシ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、(脂肪族)カルボニル、(脂環式)カルボニル、((脂環式)脂肪族)カルボニル、アリアルカルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(ヘテロ脂環式)カルボニル、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル、(ヘテロアリアル)カルボニル、または(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニルであり、これらのそれぞれが、本明細書において定義され、任意選択的に置換される。アミノ基の例としては、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアリアルアミノが挙げられる。「アミノ」という用語が、末端基 (例えば、アルキルカルボニルアミノ) でない場合、それは、 $-NR^X-$ によって表され、式中、 R^X が、上に定義されるのと同じ意味を有する。

【0111】

本明細書において使用される際、単独でまたは「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリアルオキシアルキル」のようなより大きい部分の一部として使用される「アリアル」基は、単環式 (例えば、フェニル)；二環式 (例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロインデニル)；および三環式 (例えば、フルオレニルテトラヒドロフルオレニル、またはテトラヒドロアントラセニル、アントラセニル) 環系を指し、ここで、単環式環系は芳香族であり、または二環式もしくは三環式環系中の環の少なくとも1つが芳香族である。二環式および三環式基は、ベンゾ縮合2~3員炭素環を含む。例えば、ベンゾ縮合基は、2つ以上の C_{4-8} 炭素環式部分とともに縮合されたフェニルを含む。アリアルは、脂肪族 [例えば、アルキル、アルケニル、またはアルキニル]；脂環式；(脂環式)脂肪族；ヘテロ脂環式；(ヘテロ脂環式)脂肪族；アリアル；ヘテロアリアル；アルコキシ；(脂環式)オキシ；(ヘテロ脂環式)オキシ；アリアルオキシ；ヘテロアリアルオキシ；(芳香脂肪族)オキシ；(ヘテロ芳香脂肪族)オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキシ (ベンゾ縮合二環式または三環式アリアル) の非芳香族炭素環における)；ニトロ；カルボキシ；アミド；アシル [例えば、(脂肪族)カルボニル；(脂環式)カルボニル；((脂環式)脂肪族)カルボニル；(芳香脂肪族)カルボニル；(ヘテロ脂環式)カルボニル；((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル；または(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニル]；スルホニル [例えば、脂肪族 $-SO_2-$ またはアミノ $-SO_2-$]；スルフィニル [例えば、脂肪族 $-S(O)-$ または脂環式 $-S(O)-$]；スルファニル [例えば、脂肪族 $-S-$]；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；尿素；チオ尿素；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイ

ルを含む1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。あるいは、アリールは非置換であり得る。

【0112】

置換アリールの非限定的な例としては、ハロアリール [例えば、モノ -、ジ (p, m - ジハロアリールなど)、および (トリハロ) アリール]; (カルボキシ) アリール [例えば、(アルコキシカルボニル) アリール、((アラルキル) カルボニルオキシ) アリール、および (アルコキシカルボニル) アリール]; (アミド) アリール [例えば、(アミノカルボニル) アリール、(((アルキルアミノ) アルキル) アミノカルボニル) アリール、(アルキルカルボニル) アミノアリール、(アリールアミノカルボニル) アリール、および (((ヘテロアリール) アミノ) カルボニル) アリール]; アミノアリール [例えば、((アルキルスルホニル) アミノ) アリールまたは ((ジアルキル) アミノ) アリール]; (シアノアルキル) アリール; (アルコキシ) アリール; (スルファモイル) アリール [例えば、(アミノスルホニル) アリール]; (アルキルスルホニル) アリール; (シアノ) アリール; (ヒドロキシアルキル) アリール; ((アルコキシ) アルキル) アリール; (ヒドロキシ) アリール、((カルボキシ) アルキル) アリール; (((ジアルキル) アミノ) アルキル) アリール; (ニトロアルキル) アリール; (((アルキルスルホニル) アミノ) アルキル) アリール; ((ヘテロ脂環式) カルボニル) アリール; ((アルキルスルホニル) アルキル) アリール; (シアノアルキル) アリール; (ヒドロキシアルキル) アリール; (アルキルカルボニル) アリール; アルキルアリール; (トリハロアルキル) アリール; p - アミノ - m - アルコキシカルボニルアリール; p - アミノ - m - シアノアリール; p - ハロ - m - アミノアリール; または (m - (ヘテロ脂環式) - o - (アルキル)) アリールが挙げられる。

【0113】

本明細書において使用される際、「アラルキル」基などの「芳香脂肪族」が、アリール基で置換された脂肪族基 (例えば、C₁₋₄ アルキル基) を指す。「脂肪族」、「アルキル」、および「アリール」が本明細書において定義される。アラルキル基などの芳香脂肪族の例がベンジルである。

【0114】

本明細書において使用される際、「アラルキル」基は、アリール基で置換されたアルキル基 (例えば、C₁₋₄ アルキル基) を指す。「アルキル」および「アリール」は両方とも、上に定義されている。アラルキル基の例がベンジルである。アラルキルは、脂肪族 [例えば、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、またはトリフルオロメチルなどのハロアルキルを含む、アルキル、アルケニル、またはアルキニル]、脂環式 [例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル]、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミド [例えば、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル) カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、またはヘテロアラルキルカルボニルアミノ]、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

【0115】

本明細書において使用される際、「二環式環系」は、2つの環を形成する6~12 (例えば、8~12または9、10、または11) 員構造を含み、ここで、2つの環は、少なくとも1個の原子を共有する (例えば、2個の原子を共有する)。二環式環系としては、二脂環式脂肪族化合物 (bicyclic aliphatics) (例えば、ビスクロアル

10

20

30

40

50

キルまたはビスクロアルケニル)、二脂環式ヘテロ脂肪族化合物(bicycloheteroaliphatics)、二環式アリール、および二環式ヘテロアリールが挙げられる。

【0116】

本明細書において使用される際、「脂環式」基は、「シクロアルキル」基および「シクロアルケニル」基を包含し、これらのそれぞれが、以下に記載されるように任意選択的に置換される。

【0117】

本明細書において使用される際、「シクロアルキル」基は、3～10個(例えば、5～10個)の炭素原子の飽和炭素環式単環式または二環式(縮合または架橋)環を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、キュビル(cubyl)、オクタヒドロ-インデニル、デカヒドロ-ナフチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[3.3.2.]デシル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル、または((アミノカルボニル)シクロアルキル)シクロアルキルが挙げられる。

【0118】

本明細書において使用される際の「シクロアルケニル」基は、1つまたは複数の二重結合を有する、3～10個(例えば、4～8個)の炭素原子の非芳香族炭素環を指す。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、1,4-シクロヘキサ-ジ-エニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ヘキサヒドロ-インデニル、オクタヒドロ-ナフチル、シクロヘキセニル、ビスクロ[2.2.2]オクテニル、またはビスクロ[3.3.1]ノネニルが挙げられる。

【0119】

シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は、ホスホ、脂肪族[例えば、アルキル、アルケニル、またはアルキニル]、脂環式、(脂環式)脂肪族、ヘテロ脂環式、(ヘテロ脂環式)脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、(脂環式)オキシ、(ヘテロ脂環式)オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(芳香脂肪族)オキシ、(ヘテロ芳香脂肪族)オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド[例えば、(脂肪族)カルボニルアミノ、(脂環式)カルボニルアミノ、((脂環式)脂肪族)カルボニルアミノ、(アリール)カルボニルアミノ、(芳香脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロ脂環式)カルボニルアミノ、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロアリール)カルボニルアミノ、または(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニルアミノ]、ニトロ、カルボキシ[例えば、HOOC-、アルコキシカルボニル、またはアルキルカルボニルオキシ]、アシル[例えば、(脂環式)カルボニル、((脂環式)脂肪族)カルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(ヘテロ脂環式)カルボニル、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル、または(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニル]、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル[例えば、アルキル-SO₂-およびアリール-SO₂-]、スルフィニル[例えば、アルキル-S(O)-]、スルファニル[例えば、アルキル-S-]、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。

【0120】

本明細書において使用される際、「ヘテロ脂環式」という用語は、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルケニル基を包含し、これらのそれぞれが、以下に記載されるように任意選択的に置換される。

【0121】

本明細書において使用される際、「ヘテロシクロアルキル」基は、3～10員の単環式または二環式(縮合または架橋)(例えば、5員～10員の単環式または二環式)飽和環構造を指し、ここで、環原子のうちの1つまたは複数がヘテロ原子(例えば、N、O、S、またはそれらの組合せ)である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジル、

ピペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、1,4-ジオキサニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサニル、オキサゾリジル、イソオキサゾリジル、モルホリニル、チオモルホリル、オクタヒドロベンゾフリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロチオクロメニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロピリジニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ[b]チオフェニル、2-オキサ-ピシクロ[2.2.2]オクチル、1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクチル、3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、および2,6-ジオキサ-トリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノニルが挙げられる。単環式ヘテロシクロアルキル基は、フェニル部分とともに縮合されて、ヘテロアリールとして分類され得るテトラヒドロイソキノリンなどの構造を形成することができる。

10

【0122】

本明細書において使用される際の「ヘテロシクロアルケニル」基は、1つまたは複数の二重結合を有する単環式または二環式（例えば、5員～10員の単環式または二環式）非芳香環構造を指し、ここで、環原子のうちの1つまたは複数がヘテロ原子（例えば、N、O、またはS）である。単環式および二環式ヘテロ脂環式化合物は、標準的な化学命名法に準拠して付番される。

【0123】

ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基は、ホスホ、脂肪族[例えば、アルキル、アルケニル、またはアルキニル]、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド[例えば、（脂肪族）カルボニルアミノ、（脂環式）カルボニルアミノ、（（脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（アリール）カルボニルアミノ、（芳香脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロ脂環式）カルボニルアミノ、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロアリール）カルボニルアミノ、または（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルアミノ]、ニトロ、カルボキシ[例えば、HOOC-、アルコキシカルボニル、またはアルキルカルボニルオキシ]、アシル[例えば、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル、または（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル]、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル[例えば、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル]、スルフィニル[例えば、アルキルスルフィニル]、スルファニル[例えば、アルキルスルファニル]、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。

20

30

【0124】

本明細書において使用される際の「ヘテロアリール」基は、4～15個の環原子を有する単環式、二環式、または三環式環系を指し、ここで、環原子のうちの1つまたは複数がヘテロ原子（例えば、N、O、S、またはそれらの組合せ）であり、単環式環系は芳香族であり、または二環式もしくは三環式環系中の環の少なくとも1つが芳香族である。ヘテロアリール基は、2～3つの環を有するベンゾ縮合環系を含む。例えば、ベンゾ縮合基は、1つまたは2つの4～8員のヘテロ脂環式部分（例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェン-イル、キノリニル、またはイソキノリニル）とともに縮合されたベンゾを含む。ヘテロアリールのいくつかの例は、アゼチジニル、ピリジル、1H-インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサンテン、チオキサンテン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ[1,3]ジオキサール、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シンノリル、キノリル、キナゾリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、

40

50

キノキサリル、イソキノリル、4H-キノリジル、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾリル、または1,8-ナフチリジルである。

【0125】

限定はされないが、単環式ヘテロアリールとしては、フリル、チオフエン-イル、2H-ピロリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピリジル、ピリダジル(pyriddy)、ピリミジル、ピラゾリル、ピラジル(pyrazyl)、または1,3,5-トリアジルが挙げられる。単環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法に準拠して付番される。

【0126】

限定はされないが、二環式ヘテロアリールとしては、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ベンゾ[b]フリル、ベキソ[b]チオフエニル、インダゾリル、ベンズイミダジル(benzimidazyl)、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、1,8-ナフチリジル、またはプテリジル(pteridy)が挙げられる。二環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法に準拠して付番される。

【0127】

ヘテロアリールは、脂肪族[例えば、アルキル、アルケニル、またはアルキニル]；脂環式；(脂環式)脂肪族；ヘテロ脂環式；(ヘテロ脂環式)脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；(脂環式)オキシ；(ヘテロ脂環式)オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；(芳香脂肪族)オキシ；(ヘテロ芳香脂肪族)オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ(二環式または三環式ヘテロアリールの非芳香族炭素環または複素環における)；カルボキシ；アミド；アシル[例えば、脂肪族カルボニル；(脂環式)カルボニル；((脂環式)脂肪族)カルボニル；(芳香脂肪族)カルボニル；(ヘテロ脂環式)カルボニル；((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル；または(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニル]；スルホニル[例えば、脂肪族スルホニルまたはアミノスルホニル]；スルフィニル[例えば、脂肪族スルフィニル]；スルファニル[例えば、脂肪族スルファニル]；ニトロ；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；尿素；チオ尿素；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイルなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。あるいは、ヘテロアリールは非置換であり得る。

【0128】

置換ヘテロアリールの非限定的な例としては、(ハロ)ヘテロアリール[例えば、モノ-およびジ-(ハロ)ヘテロアリール]；(カルボキシ)ヘテロアリール[例えば、(アルコキシカルボニル)ヘテロアリール]；シアノヘテロアリール；アミノヘテロアリール[例えば、((アルキルスルホニル)アミノ)ヘテロアリールおよび((ジアルキル)アミノ)ヘテロアリール]；(アミド)ヘテロアリール[例えば、アミノカルボニルヘテロアリール、((アルキルカルボニル)アミノ)ヘテロアリール、(((アルキル)アミノ)アルキル)アミノカルボニルヘテロアリール、(((ヘテロアリール)アミノ)カルボニル)ヘテロアリール、((ヘテロ脂環式)カルボニル)ヘテロアリール、および((アルキルカルボニル)アミノ)ヘテロアリール]；(シアノアルキル)ヘテロアリール；(アルコキシ)ヘテロアリール；(スルファモイル)ヘテロアリール[例えば、(アミノスルホニル)ヘテロアリール]；(スルホニル)ヘテロアリール[例えば、(アルキルスルホニル)ヘテロアリール]；(ヒドロキシアルキル)ヘテロアリール；(アルコキシアルキル)ヘテロアリール；(ヒドロキシ)ヘテロアリール；((カルボキシ)アルキル)ヘテロアリール；(((ジアルキル)アミノ)アルキル)ヘテロアリール；(ヘテロ脂環式)ヘテロアリール；(脂環式)ヘテロアリール；(ニトロアルキル)ヘテロアリール；(((アルキルスルホニル)アミノ)アルキル)ヘテロアリール；((アルキルスルホニル)アルキル)ヘテロアリール；(シアノアルキル)ヘテロアリール；(アシル)ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール〔例えば、(アルキルカルボニル)ヘテロアリール〕；(アルキル)ヘテロアリール；または(ハロアルキル)ヘテロアリール〔例えば、トリハロアルキルヘテロアリール〕が挙げられる。

【0129】

本明細書において使用される際の「ヘテロ芳香脂肪族(ヘテロアラルキル基など)は、ヘテロアリール基で置換された脂肪族基(例えば、 C_{1-4} アルキル基)を指す。「脂肪族」、「アルキル」、および「ヘテロアリール」は、上に定義されている。

【0130】

本明細書において使用される際の「ヘテロアラルキル」基は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基(例えば、 C_{1-4} アルキル基)を指す。「アルキル」および「ヘテロアリール」は両方とも、上に定義されている。ヘテロアラルキルは、アルキル(カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、およびトリフルオロメチルなどのハロアルキルを含む)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

【0131】

本明細書において使用される際、「環状部分」および「環式基」は、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリールを含む、単環式、二環式、および三環式環系を指し、これらのそれぞれが、上に定義されている。

【0132】

本明細書において使用される際、「架橋二環式環系」は、環が架橋された二環式ヘテロ脂環式環系または二環式脂環式環系を指す。架橋二環式環系の例としては、以下に限定はされないが、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[3.3.2]デシル、2-オキサビシクロ[2.2.2]オクチル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、および2,6-ジオキサ-トリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノニルが挙げられる。架橋二環式環系は、アルキル(カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、およびトリフルオロメチルなどのハロアルキルを含む)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、またはカルバモイルなどの1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。

【0133】

本明細書において使用される際、「アシル」基は、ホルミル基または $R^X - C(O) -$ (「アルキルカルボニル」とも呼ばれるアルキル - $C(O) -$ など) を指し、ここで、 R^X および「アルキル」は、上に定義されている。アセチルおよびピバロイルが、アシル基の例である。

【0134】

本明細書において使用される際、「アロイル」または「ヘテロアロイル」は、アリール - $C(O) -$ またはヘテロアリール - $C(O) -$ を指す。アロイルまたはヘテロアロイルのアリールおよびヘテロアリール部分は、上で定義されるように任意選択的に置換される。

【0135】

本明細書において使用される際、「アルコキシ」基は、アルキル - $O -$ 基を指し、ここで、「アルキル」が、上で定義されている。

【0136】

本明細書において使用される際、「カルバモイル」基は、構造 - $O - CO - NR^X R^Y$ または - $NR^X - CO - O - R^Z$ を有する基を指し、ここで、 R^X および R^Y が、上に定義されており、 R^Z が、脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、またはヘテロ芳香脂肪族であり得る。

【0137】

本明細書において使用される際、「カルボキシ」基は、末端基として使用される際、- $COOH$ 、- $COOR^X$ 、- $OC(O)H$ 、- $OC(O)R^X$ を指し；または内部の基として使用される際、- $OC(O) -$ または - $C(O)O -$ を指す。

【0138】

本明細書において使用される際、「ハロ脂肪族」基は、1 ~ 3つのハロゲンで置換された脂肪族基を指す。例えば、ハロアルキルという用語は、基 - CF_3 を含む。

【0139】

本明細書において使用される際、「メルカプト」基は、- SH を指す。

【0140】

本明細書において使用される際、「スルホ」基は、末端に使用される際、- SO_3H または - SO_3R^X を指し、または内部に使用される際、- $S(O)_3 -$ を指す。

【0141】

本明細書において使用される際、「スルファミド」基は、末端に使用される際、構造 - $NR^X - S(O)_2 - NR^Y R^Z$ を指し、内部に使用される際、- $NR^X - S(O)_2 - NR^Y -$ を指し、ここで、 R^X 、 R^Y 、および R^Z が、上に定義されている。

【0142】

本明細書において使用される際、「スルファモイル」基は、構造 - $O - S(O)_2 - NR^Y R^Z$ を指し、ここで、 R^Y および R^Z が、上に定義されている。

【0143】

本明細書において使用される際、「スルホンアミド」基は、末端に使用される際、構造 - $S(O)_2 - NR^X R^Y$ または - $NR^X - S(O)_2 - R^Z$ を指し；または内部に使用される際、- $S(O)_2 - NR^X -$ または - $NR^X - S(O)_2 -$ を指し、ここで、 R^X 、 R^Y 、および R^Z が、上に定義される。

【0144】

本明細書において使用される際、「スルファニル」基は、末端に使用される際、- $S - R^X$ を指し、内部に使用される際、- $S -$ を指し、ここで、 R^X が、上に定義されている。スルファニルの例としては、脂肪族 - $S -$ 、脂環式 - $S -$ 、アリール - $S -$ などが挙げられる。

【0145】

本明細書において使用される際、「スルフィニル」基は、末端に使用される際、- $S(O) - R^X$ を指し、内部に使用される際、- $S(O) -$ を指し、ここで、 R^X が、上に定義されている。例示的なスルフィニル基としては、脂肪族 - $S(O) -$ 、アリール - $S(O) -$

10

20

30

40

50

O) -、(脂環式(脂肪族)) - S(O) -、シクロアルキル - S(O) -、ヘテロ脂環式 - S(O) -、ヘテロアリール - S(O) - などが挙げられる。

【0146】

本明細書において使用される際、「スルホニル」基は、末端に使用される際、 $-S(O)_2-R^X$ を指し、内部に使用される際、 $-S(O)_2-$ を指し、ここで、 R^X が、上に定義されている。例示的なスルホニル基としては、脂肪族 - S(O)₂ -、アリール - S(O)₂ -、(脂環式(脂肪族)) - S(O)₂ -、脂環式 - S(O)₂ -、ヘテロ脂環式 - S(O)₂ -、ヘテロアリール - S(O)₂ -、(脂環式(アミド(脂肪族))) - S(O)₂ - などが挙げられる。

【0147】

本明細書において使用される際、「スルホキシ」基は、末端に使用される際、 $-O-S(O)-R^X$ または $-S(O)-O-R^X$ を指し、内部に使用される際、 $-O-S(O)-$ または $-S(O)-O-$ を指し、ここで、 R^X が、上に定義されている。

【0148】

本明細書において使用される際、「ハロゲン」または「ハロ」基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0149】

本明細書において使用される際、単独でまたは別の基に関連して使用されるカルボキシという用語によって包含される「アルコキシカルボニル」は、アルキル - O - C(O) - などの基を指す。

【0150】

本明細書において使用される際、「アルコシアルキル」は、アルキル - O - アルキル - などのアルキル基を指し、ここで、アルキルが、上に定義されている。

【0151】

本明細書において使用される際、「カルボニル」は、 $-C(O)-$ を指す。

【0152】

本明細書において使用される際、「オキシ」は、 $=O$ を指す。

【0153】

本明細書において使用される際、「ホスホ」という用語は、ホスフィネートおよびホスホネートを指す。ホスフィネートおよびホスホネートの例としては、 $-P(O)(R^P)_2$ が挙げられ、式中、 R^P が、脂肪族、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(脂環式)オキシ、(ヘテロ脂環式)オシリアルール、ヘテロアリール、脂環式またはアミノである。

【0154】

本明細書において使用される際、「アミノアルキル」は、構造 $(R^X)_2N-$ アルキル - を指す。

【0155】

本明細書において使用される際、「シアノアルキル」は、構造 $(NC)-$ アルキル - を指す。

【0156】

本明細書において使用される際、「尿素」基は、構造 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ を指し、「チオ尿素」基は、末端に使用される際、構造 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ を指し、内部に使用される際、 $-NR^X-CO-NR^Y-$ または $-NR^X-CS-NR^Y-$ を指し、ここで、 R^X 、 R^Y 、および R^Z が、上に定義されている。

【0157】

本明細書において使用される際、「グアニジン」基は、構造 $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ または $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$ を指し、ここで、 R^X および R^Y が、上に定義されている。

【0158】

本明細書において使用される際、「アミジノ」基という用語は、構造 $-C=(NR^X)$

10

20

30

40

50

$N(R^X R^Y)$ を指し、ここで、 R^X および R^Y が、上に定義されている。

【0159】

一般に、「ビシナル(vicinal)」という用語は、2個以上の炭素原子を含む基における、隣接する炭素原子に結合された置換基の置換を指す。

【0160】

一般に、「ジェミナル(geminal)」という用語は、2個以上の炭素原子を含む基における、同じ炭素原子に結合された置換基の置換を指す。

【0161】

「末端に」および「内部に」という用語は、置換基内の基の位置を指す。基が、化学構造の残りの部分にさらに結合されず、置換基の末端に存在する場合、基は末端である。カルボキシアルキル、すなわち、 $R^X O(O)C$ -アルキルは、末端に使用されるカルボキシ基の例である。基が、化学構造の置換基の真ん中に存在する場合、基は内部である。アルキルカルボキシ(例えば、アルキル-C(O)O-またはアルキル-O C(O)-)およびアルキルカルボキシアリール(例えば、アルキル-C(O)O-アリール-またはアルキル-O(CO)-アリール-)は、内部に使用されるカルボキシ基の例である。

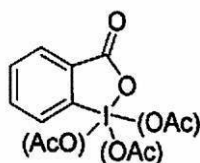
【0162】

本明細書において使用される際、「脂肪族鎖」は、分枝鎖状または直鎖状脂肪族基(例えば、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基)を指す。直鎖状脂肪族鎖は、構造- $[CH_2]_v$ -を有し、ここで、 v が1~12である。分枝鎖状脂肪族鎖は、1つまたは複数の脂肪族基で置換された直鎖状脂肪族鎖である。分枝鎖状脂肪族鎖は、構造- $[CQQ]_v$ -を有し、ここで、 Q が、独立して、水素または脂肪族基であるが; Q は、少なくとも1つの場合、脂肪族基でなくてはならない。脂肪族鎖という用語は、アルキル鎖、アルケニル鎖、およびアルキニル鎖を含み、ここで、アルキル、アルケニル、およびアルキニルが、上に定義される。

【0163】

本明細書において使用される際、「デス・マーチン・ペルヨージナン」およびその略語「DMP」は、同義的に使用される。DMPは、構造

【化109】



を有する1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オンを指す。

【0164】

「任意選択的に置換される」という語句は、「置換または非置換」という語句と同義的に使用される。本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、上に一般に示されるように、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および化学種によって例示されるように、1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。本明細書に記載されるように、変数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、および本明細書に記載される式IAおよびIに含まれる他の変数は、アルキルおよびアリールなどの特定の基を包含する。特に断りのない限り、変数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、およびその中に含まれる他の変数の特定の基のそれぞれは、本明細書に記載される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る。特定の基の各置換基はさらに、ハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、脂環式、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、ハロアルキル、およびアルキルのうちの1~3つで任意選択的に置換される。例えば、アルキル基は、アルキルスルファニルで置換され得、アルキルスルファニルは、ハロ、シアノ、オキソ、ア

ルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキル、およびアルキルのうちの1～3つで任意選択的に置換され得る。さらなる例として、(シクロアルキル)カルボニルアミノのシクロアルキル部分は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、およびアルキルのうちの1～3つで任意選択的に置換され得る。2つのアルコキシ基が、同じ原子または隣接する原子に結合される場合、2つのアルコキシ基は、それらが結合される原子と一緒に環を形成することができる。

【0165】

一般に、「置換される」という用語は、「任意選択的に」という用語が前にあるか否かにかかわらず、所与の構造における、特定の置換基のラジカルによる水素原子の置換を指す。特定の置換基は、定義において上述され、化合物およびその例の説明において以下に記載される。特に示されない限り、任意選択的に置換される基は、基の各置換可能な位置における置換基を有することができ、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置において、同じかまたは異なり得る。ヘテロシクロアルキルなどの環置換基は、シクロアルキルなどの別の環に結合されて、スピロ-二環式環系を形成することができ、例えば、両方の環が、1つの共通の原子を共有する。当業者が認識するように、本発明によって想定される置換基の組合せは、安定したまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組合せである。

【0166】

本明細書において使用される際の「安定したまたは化学的に実現可能な」という語句は、化合物の生成、検出、および好ましくは化合物の回収、精製、および本明細書に開示される目的の1つまたは複数のための使用を可能にする条件にさらされたときに実質的に変化しない化合物を指す。ある実施形態において、安定した化合物または化学的に実現可能な化合物は、少なくとも1週間にわたって、水分または他の化学的に反応性の高い条件の非存在下で、40℃以下の温度に保持された場合、実質的に変化しない化合物である。

【0167】

本明細書において使用される際、「化学的純度」は、物質、すなわち、所望の生成物または中間体が、化学副生成物などの異物と希釈も混合もされていない程度を指す。

【0168】

特に記載しない限り、本明細書に記載される構造はまた、構造の全ての異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体(または配座異性体))形態;例えば、各不斉中心についてRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)配座異性体を含むことが意図される。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体(または配座異性体)混合物は、本発明の範囲内である。特に記載しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。さらに、特に記載しない限り、本明細書に記載される構造はまた、1つまたは複数の同位体富化原子の存在のみが異なる化合物を含むことが意図される。例えば、ジュウテリウムまたはトリチウムによる水素の置換、または¹³C-もしくは¹⁴C富化炭素による炭素の置換を除く、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的検定法における分析手段もしくはプローブとして、または治療剤として有用である。

【0169】

化学構造および命名法は、ChemDraw, version 11.0.1, Cambridge, MAに基づいている。

【0170】

「第1の」、「第2の」、「第3の」などの記述の使用は、別個の要素(例えば、溶媒、反応工程、プロセス、試薬など)を区別するのに用いられ、記載される要素の相対的順序または相対的配列を示してもよく、または示さなくてもよいことが留意される。

【0171】

II. 一般的に使用される略語

10

20

30

40

50

以下の略語が使用される：

P G	保護基	
L G	脱離基	
D C M	ジクロロメタン	
A c	アセチル	
T H F	テトラヒドロフラン	
T M S	トリメチルシリル	
T B S	t e r t - ブチルジメチルシリル	
T I P S	トリ - イソ - プロピルシリル	
T B D P S	t e r t - ブチルジフェニルシリル	10
T O M	トリ - イソ - プロピルシリルオキシメチル	
D M P	デス・マーチン・ペルヨージナン	
I B X	2 - ヨードキシ安息香酸	
D M F	ジメチルホルムアミド	
M T B E	メチル - t e r t - ブチルエーテル	
T B A F	テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド	
d . e .	ジアステレオマー過剰率	
e . e .	鏡像異性体過剰率	
E t O A c	酢酸エチル	
D M S O	ジメチルスルホキシド	20
M e C N	アセトニトリル	
T C A	トリクロロ酢酸	
A T P	アデノシン三リン酸	
E t O H	エタノール	
P h	フェニル	
M e	メチル	
E t	エチル	
B u	ブチル	
i P r	イソプロピル	
t B u	t e r t ブチル	30
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル	
H E P E S	4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸	
D T T	ジチオスレイトール	
M O P S	4 - モルホリンプロパンスルホン酸	
N M R	核磁気共鳴	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
R t	保持時間	
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	40
M s	メシル	
T s	トシル	
T f	トリフリル	
B s	ベシル	
N s	ノシル	
C b z	カルボキシベンジル	
M o z	p - メトキシベンジルカルボニル	
B o c	t e r t - ブチルオキシカルボニル	
F m o c	9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル	
B z	ベンゾイル	50

B n ベンジル
 P M B p - メトキシベンジル
 D M P M 3 , 4 - ジメトキシベンジル
 P M P p - メトキシフェニル

【 0 1 7 2 】

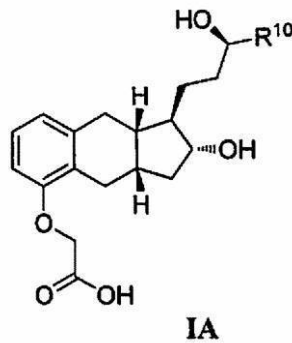
I I I . アミン塩

本明細書に記載される工程が、工程番号に関係なく任意の時間順に行われてもよいことが留意される。例えば、工程 i i) は、工程 i) 、工程 i i i) 、または工程 i v) の前であってもまたは後であってもよい。

【 0 1 7 3 】

一態様において、本発明は、式 I A

【 化 1 1 0 】

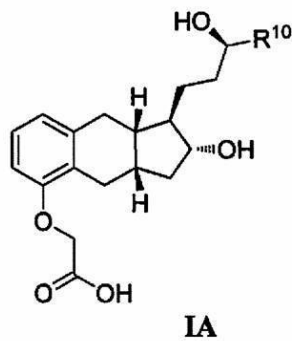


(式中、 R^{10} が、直鎖状または分枝鎖状 C_{1-6} アルキルである) の化合物の新規なアミン塩を提供する。

【 0 1 7 4 】

例えば、本発明は、式 I A

【 化 1 1 1 】

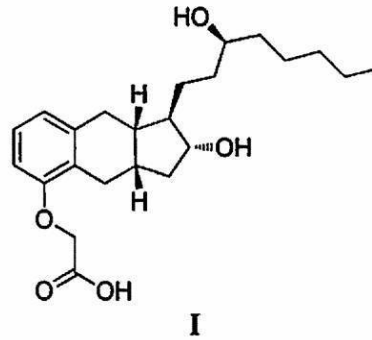


(式中、 R^{10} が、直鎖状または分枝鎖状 C_{1-6} アルキルである) の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を提供する。

【 0 1 7 5 】

別の例において、式 I A の化合物は、式 I

【化 1 1 2】



10

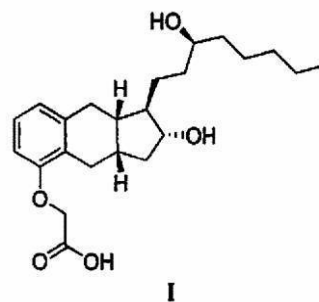
の化合物である。

【 0 1 7 6】

I I I . 合成方法

本発明の別の態様は、式 I

【化 1 1 3】

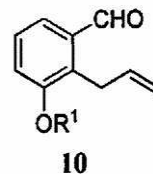
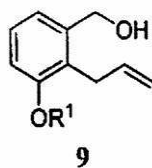


20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0

【化 1 1 4】

30

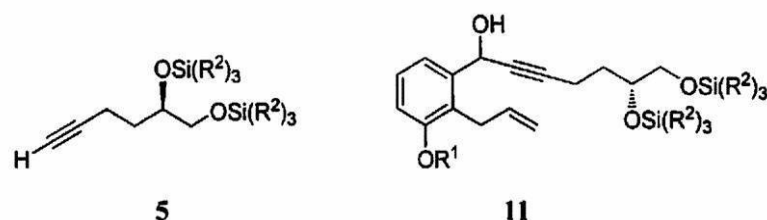


(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5 の化合物と反応させて、式 1 1 (式中、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程と；

40

【化 1 1 5】



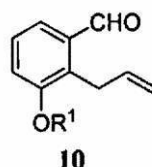
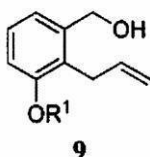
50

iii) 式 11 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0177】

A . 工程 i)

工程 i) は、有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10
【化 116】



10

(式中、R¹ が C₁ - 6 アルキルである) の化合物を生成する工程を含む。

【0178】

ある実装例において、R¹ が、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、sec - ブチル、または tert - ブチルである。例えば、R¹ がメチルである。

【0179】

ある実装例において、工程 i) の酸化剤は、酸化マンガニ (IV)、すなわち、MnO₂、DMP、または IBX を含む。例えば、酸化剤は、MnO₂ または DMP を含む。さらに、場合によっては、酸化剤は、MnO₂ を含む。

20

【0180】

工程 i) の有機溶媒は、式 9 の化合物を実質的に溶解させることが可能であり、かつ酸化剤および式 9 の化合物と組み合わせられたときに実質的に不活性である任意の好適な溶媒である。ある実装例において、工程 i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。例えば、ハロゲン化有機溶媒は、ジクロロメタン、すなわち、塩化メチレン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。他の実装例において、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) は無水である。

【0181】

ある実装例において、工程 i) の反応は、約 10 °C ~ 約 40 °C の温度で行われる。例えば、工程 i) の反応は、室温で行われる。

30

【0182】

他の実装例において、工程 i) の反応は、かき混ぜ (agitation)、例えば、攪拌 (stirring) しながら行われる。

【0183】

ある実装例において、工程 i) の反応は、不活性ガス (例えば、窒素ガス) 下で行われる。

【0184】

他の実装例において、工程 i) の反応は、約 15 時間 (例えば、約 14 ~ 約 18 時間) 後に約 99 % 完全 (例えば、約 95 % ~ 約 99 . 9 % 完全である)。

40

【0185】

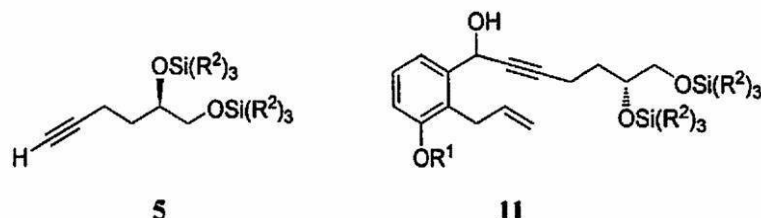
ある実装例において、工程 i) は、約 95 % 超 (例えば、約 95 % ~ 約 99 . 9 % または約 99 %) の収率を有する式 10 の化合物を生成する。

【0186】

B . 工程 ii)

工程 ii) が、塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5 の化合物と反応させて、式 11 (式中、各 R² が、独立して、C₁ - 6 アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する工程を含む。

【化 1 1 7】



【 0 1 8 7】

ある実装例において、塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。アルキルリチウム試薬の例としては、ブチルリチウム、ヘキシルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、およびメチルリチウムを含む。場合によっては、塩基は、*sec*-ブチルリチウムを含む。

10

【 0 1 8 8】

工程 *ii*) の反応に有用な有機溶媒は、アルカン、環状アルカン、複素環（例えば、THF、1,4-ジオキサン、またはそれらの任意の組合せ）、エーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。

【 0 1 8 9】

ある実装例において、工程 *ii*) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、MTBE、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 *ii*) の有機溶媒は、MTBEを含む。

20

【 0 1 9 0】

他の実装例において、工程 *ii*) の有機溶媒は、無水（例えば、無水MTBE）である。

【 0 1 9 1】

さらに、ある実装例において、工程 *ii*) の塩基は、*sec*-ブチルリチウムを含み、工程 *ii*) の有機溶媒は、MTBEを含む。

【 0 1 9 2】

ある実装例において、式 5 の化合物は、約 98% 以上（例えば、約 98.0% ~ 約 99.9%）の *e.e.* を有する。他の実装例において、式 5 の化合物は、約 95% 以上（例えば、約 97% ~ 約 99.9%）の化学的純度を有する。

30

【 0 1 9 3】

ある実装例において、工程 *ii*) の反応は、約 -80 ~ 約 30 の温度（例えば、約 -78 から約室温）で行われる。

【 0 1 9 4】

他の実装例において、工程 *ii*) の反応は、かき混ぜ、例えば、攪拌しながら行われる。

【 0 1 9 5】

ある実装例において、工程 *ii*) の反応は、不活性ガス（例えば、窒素ガス）下で行われる。

40

【 0 1 9 6】

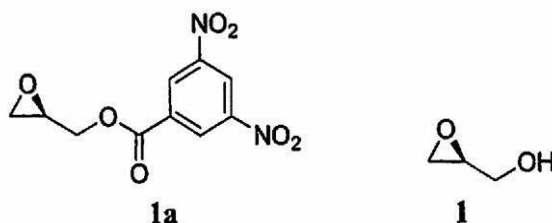
C. さらなる工程

工程 *iv*) ~ *vii*) は、式 I の化合物を生成するために、任意選択的に、本明細書に記載される他の工程とともに行われ得る。

【 0 1 9 7】

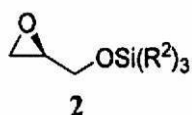
ある方法は、*iv*) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% を超える *e.e.* を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 1 1 8】



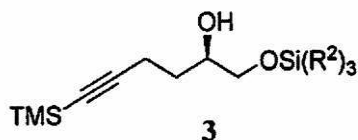
v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

【化 1 1 9】



vi) 式 2 の化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 1 2 0】



vii) 式 3 の化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0 1 9 8】

工程 iv) は、さらなるクロマトグラフィーを必要としない、98%を超える e.e. を有する式 1 の化合物を生成するための効率的な立体選択的方法である。さらに、ある実装例において、工程 iv) は、少なくとも約 90% (例えば、少なくとも約 91%、または約 92%) の収率を有する式 1 の化合物を生成する。

【0 1 9 9】

ある実装例において、式 1 a の化合物を還流させる工程が、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ) の存在下で行われる。他の実装例において、式 1 a の化合物は、メタノール (例えば、無水メタノール) の存在下で還流を起こす。

【0 2 0 0】

他の実装例において、式 1 a の化合物は、不活性ガス (例えば、窒素) 下で加熱還流される。

【0 2 0 1】

さらに、ある実装例において、式 1 a の化合物は、約 1 ~ 約 3 時間 (例えば、約 2 時間) の期間にわたって加熱還流される。

【0 2 0 2】

工程 v) は、式 2 のアルキルシリルエーテル化合物を生成するための、塩基性条件下における式 1 の化合物のヒドロキシ官能基の保護を含む。

【0 2 0 3】

ある実装例において、工程 v) の塩基は、窒素塩基を含む。ある例において、窒素塩基は、 Et_3N 、イミダゾール、ピペリジン、ピペラジン、それらの任意の組合せなどを含む。例えば、工程 v) の塩基は、イミダゾールを含む。

【0204】

ある実装例において、工程 v) の $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ 試薬は、クロロ - *tert* - ブチルジメチルシラン (TBS - Cl)、*tert* - ブチルクロロジフェニルシラン (TBDS - Cl)、クロロトリメチルシラン (TMS - Cl)、トリイソプロピルシリルオキシメチルクロリド (TOM - Cl)、またはクロロトリイソプロピルシラン (TIPS - Cl) を含む。

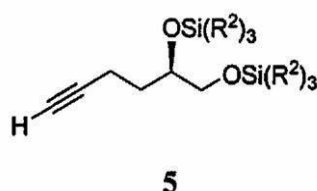
【0205】

ある実装例において、工程 vi) の 1 - TMS - 1 - プロピンを、まず、アルキルリチウム試薬と反応させた後、式 2 の化合物と反応させる。

【0206】

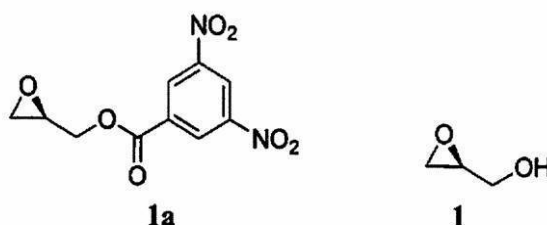
本発明は、式 5

【化 1 2 1】



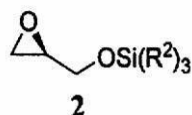
(式中、各 R^2 が、独立して、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を生成する方法であって、iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 98% 超 (例えば、約 98.5% 超、約 99% 超または約 98.5% ~ 約 99.9%) の e.e. を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

【化 1 2 2】



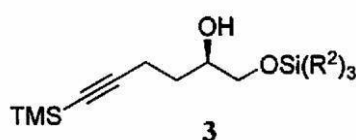
v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ (式中、各 R^2 が、独立して、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

【化 1 2 3】



vi) 式 2 の化合物を、1 - TMS - 1 - プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 1 2 4】



10

20

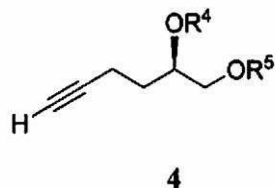
30

40

50

1) 塩基性条件下で、式3の化合物を脱保護して、式4(式中、 R^4 および R^5 のそれぞれが、Hまたは $-OSi(R^2)_3$ である)の化合物を生成する工程と;

【化125】



10

1i) 塩基性条件下で、式4の化合物を、 $SiCl(R^2)_3$ と反応させて、式5の化合物を生成する工程であって、式5の化合物が、約98%以上(例えば、約98.5%超、約99%超または約98.5%~約99.9%)の化学的純度および約98%以上(例えば、約99%~約99.99%)のe.e.を有する工程とを含む方法を提供する。

【0207】

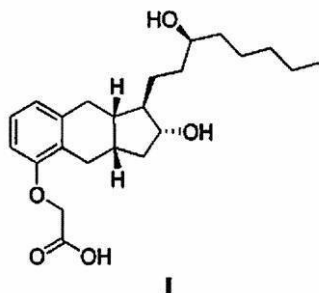
実装例において、式5の化合物は、約95%以上(例えば、約97%~約99.9%または約99%以上)の化学的純度および約98%以上(例えば、約99%以上)のe.e.を有する。ある実装例において、式5の化合物は、約100%、例えば、約98%以上、約99%以上、または99%超のe.e.を有する。

20

【0208】

本発明の別の態様は、式I

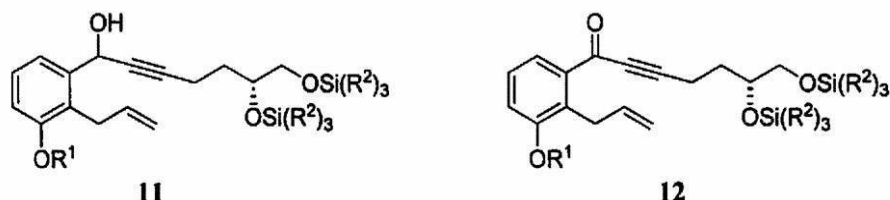
【化126】



30

の化合物のN-メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、viii) 有機溶媒の存在下で、式11の化合物を、酸化剤と反応させて、式12

【化127】



40

(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される)の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程と; ix) 式12の化合物を、式Iの化合物のN-メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0209】

D. 工程viii)

工程viii)の反応は、従来のクロムベースの酸化剤(例えば、 PCl_5)より減少し

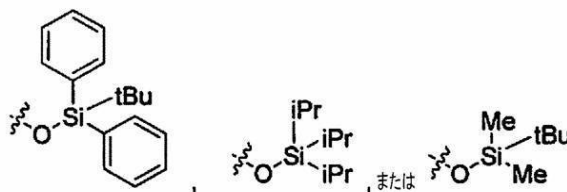
50

た毒性を有する酸化剤を用いて、式 12 の化合物を生成するために、式 11 の化合物の酸化を行う。

【0210】

ある実装例において、式 11 および 12 の化合物中の $-OSi(R^2)_3$ 基のそれぞれが、独立して、

【化 128】



10

から選択される。

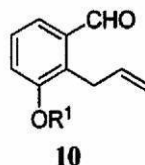
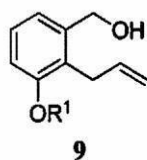
【0211】

ある実装例において、工程 v i i i) の有機溶媒は、ハロゲン化有機溶媒を含む。ある例において、工程 v i i i) のハロゲン化有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを含む。他の例において、工程 v i i i) の有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）は無水である。

【0212】

ある方法は、i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10

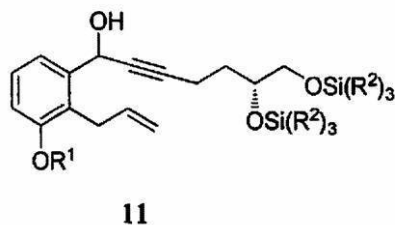
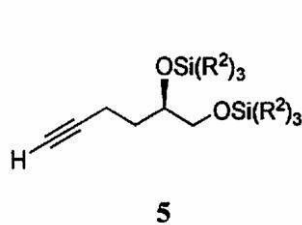
【化 129】



20

（式中、 R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである）の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5

【化 130】



30

40

の化合物と反応させて、式 11 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

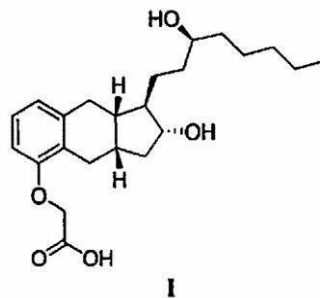
【0213】

工程 i) および ii) は、上に詳細に記載される。

【0214】

本発明の別の態様は、式 I

【化 1 3 1】



10

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3

【化 1 3 2】



20

の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が THF を含み、R¹ が C₁ ~ ₆ アルキルであり、R² が、独立して、C₁ ~ ₆ アルキルまたはフェニルから選択される工程と；xi) 式 1 3 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0 2 1 5】

E . 工程 x)

ある実装例において、工程 x) の還元剤は、キラルボラン化合物を含む。ある実装例において、工程 x) のキラルボラン化合物は、式 1 2 の化合物と反応して、約 9 7 % 以上（例えば、約 9 7 . 5 % 以上）の d . e . を有する式 1 3 の化合物を生成する。他の実装例において、キラルボラン還元剤は、インサイチュまたはエクスサイチュで形成される。さらに、ある例において、キラルボラン化合物は、(R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - 1 - ブチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール、(R) - テトラヒドロ - 1 , 3 , 3 - トリフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサボロール、(4 S) - 2 - メチル - 4 , 5 , 5 - トリフェニル - 1 , 3 , 2 - オキサザボロリジン、またはそれらの任意の組合せから選択される。

30

【0 2 1 6】

ある実装例において、工程 x) の有機溶媒は、トルエンをさらに含む。

40

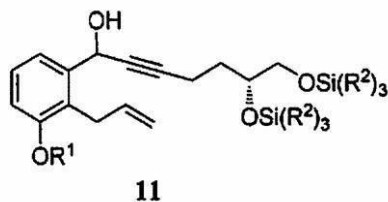
【0 2 1 7】

さらに、ある実装例において、工程 x) の有機溶媒は、無水である。

【0 2 1 8】

ある方法は、v i i i) 式 1 1

【化 1 3 3】



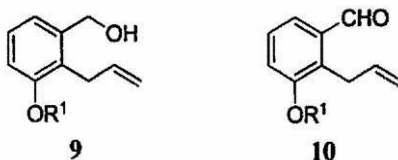
の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

10

【0 2 1 9】

ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

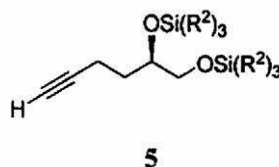
【化 1 3 4】



20

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5

【化 1 3 5】



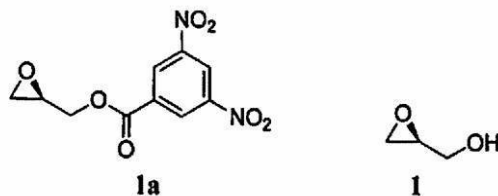
の化合物と反応させて、式 1 1 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

30

【0 2 2 0】

ある方法は、iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

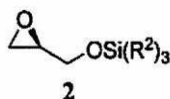
【化 1 3 6】



40

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $SiCl(R^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

【化 1 3 7】

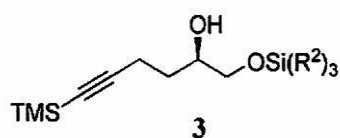


vi) 式 2 の化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成す

50

る工程と；

【化 1 3 8】



v i i) 式 3 の化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

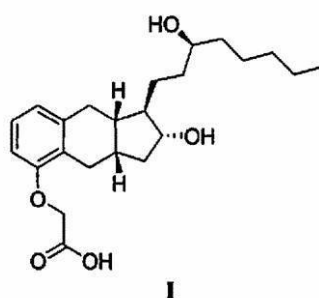
【 0 2 2 1】

工程 i)、i i)、および i v) ~ v i i i) のそれぞれは上述される。

【 0 2 2 2】

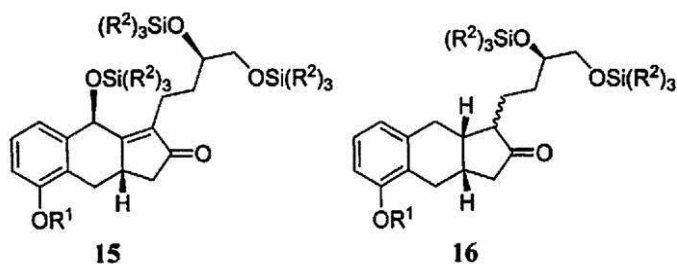
本発明の別の態様は、式 I

【化 1 3 9】



の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x i i) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される T H F（例えば、2 - メチル - T H F または T H F）、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 1 5 の化合物を水素化して、式 1 6

【化 1 4 0】



（式中、R¹ が C₁ ~ 6 アルキルであり、各 R² が、独立して、C₁ ~ 6 アルキルまたはフェニルから選択される）の化合物を生成する工程と；x i i i) 式 1 6 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【 0 2 2 3】

F . 工程 x i i)

工程 x i i) は、式 1 6 の化合物を生成するための式 1 5 の化合物の改良された水素化を含む。ある実装例は、式 1 6 の化合物を生成するための、アルコール、任意選択的に置換される T H F、E t O A c、またはそれらの任意の組合せなどの有機溶媒の存在下における、式 1 5 の化合物の水素化を含む。他の実装例において、式 1 5 の化合物の水素化は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）および塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム）の存在下で行われる。代替的な実

10

20

30

40

50

装例において、式 15 の化合物の水素化は、任意選択的に置換される T H F (例えば、T H F または 2 - メチル - T H F) および塩基の存在下で行われる。

【 0 2 2 4 】

工程 x i i) において従来のエタノールの代わりにメタノールを用いることで、式 16 の化合物の向上した収率 (例えば、少なくとも約 8 8 %) および向上した化学的純度が得られる。

【 0 2 2 5 】

ある方法は、x) 有機溶媒の存在下で、式 12 の化合物を、還元剤と反応させて、式 13

【 化 1 4 1 】

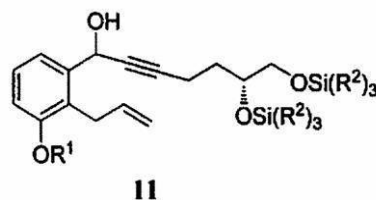


の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が T H F を含む工程と ; x i v) 式 13 の化合物を、式 15 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 2 2 6 】

ある方法は、v i i i) 式 11

【 化 1 4 2 】

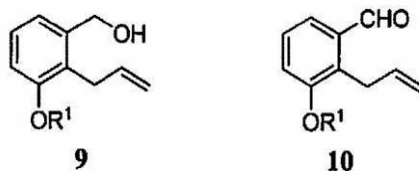


の化合物を、酸化剤と反応させて、式 12 の化合物を生成する工程であって、酸化剤が M n O₂ を含む工程をさらに含む。

【 0 2 2 7 】

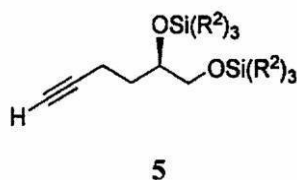
ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10 の化合物を生成する工程と ;

【 化 1 4 3 】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5

【 化 1 4 4 】



10

20

30

40

50

の化合物と反応させて、式 11 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

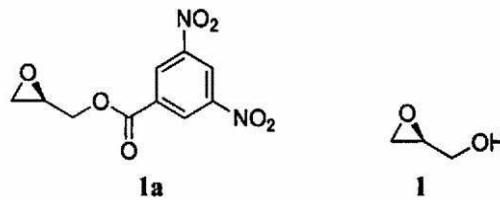
【0228】

ある実装例において、工程 i) の酸化剤は、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む。

【0229】

ある方法は、iv) メタノールの存在下で、式 1a の化合物を還流させて、約 98% を超える e. e. を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

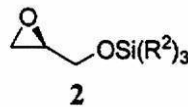
【化145】



10

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $SiCl(R^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

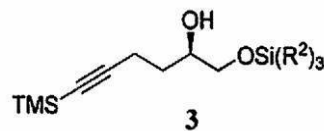
【化146】



20

vi) 式 2 の化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化147】



30

vii) 式 3 の化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

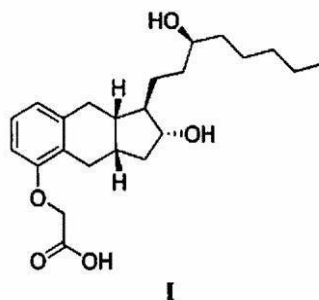
【0230】

工程 i)、ii)、iv)、v) ~ viii)、x)、およびxiv) のそれぞれは上述される。

【0231】

本発明の別の態様は、式 I

【化148】

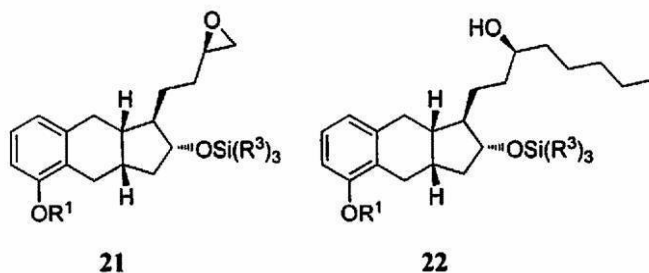


40

50

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2

【化 1 4 9】



10

(式中、R³ が、C₁ - 6 アルキルまたはフェニルである) の化合物を生成する工程と；x v i) 式 2 2 の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0 2 3 2】

G . 工程 x v)

工程 x v) により、式 2 2 の化合物の少なくとも約 7 0 % (例えば、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、または約 8 2 %) の収率が得られる。

20

【0 2 3 3】

ある実装例において、工程 x v) の反応は、約 - 8 0 ~ 約 - 2 0 (例えば、約 - 7 8 ~ 約 - 3 0) の温度で行われる。

【0 2 3 4】

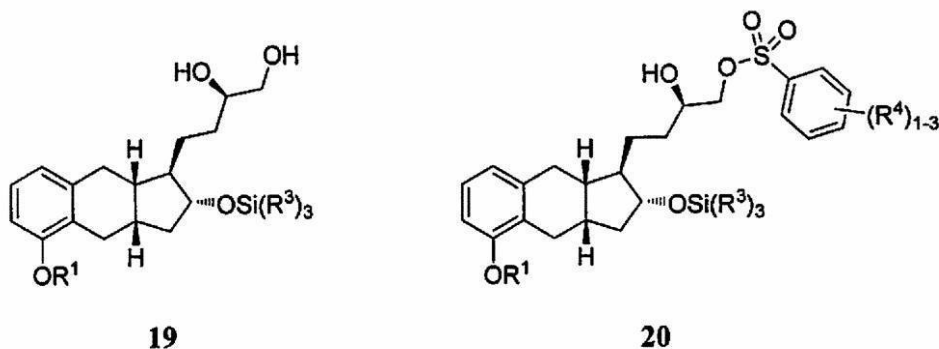
ある実装例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、+ 1 酸化状態を有する銅を含む。例えば、遷移金属触媒は、Cu が + 1 酸化状態を有する、銅化合物または銅錯体を含む。他の例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、Cu X を含み、ここで、X が、ハロゲン、アセテート、ベンゾエート、シアン化物、水酸化物、ニトレート、またはそれらの任意の組合せから選択される。他の例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、Cu I を含む。

30

【0 2 3 5】

ある方法は、x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 の化合物を、R⁴ 置換ベンゼンスルホンクロリドと反応させて、式 2 0 (式中、各 R⁴ が、独立して、- H または C₁ - 3 アルキルから選択される) の化合物を生成する工程と；

【化 1 5 0】



40

x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 の化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0 2 3 6】

ある実装例において、工程 x v i i) の R⁴ 置換ベンゼンスルホンクロリドは、2 -

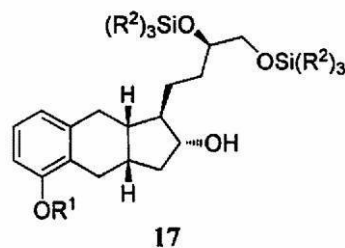
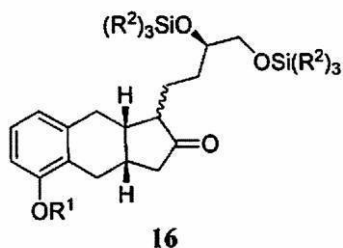
50

メシチレンスルホニルクロリド (2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホニルクロリド)
または塩化トシル (T s C l) である。

【 0 2 3 7 】

ある方法は、 x i x) 式 1 6 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 の化合物を生成する工程と；

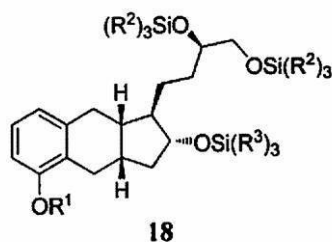
【 化 1 5 1 】



10

x x) 塩基性条件下で、請求項 1 7 に記載の化合物を、 S i (R ³) ₃ C l と反応させて、式 1 8 の化合物を生成する工程と；

【 化 1 5 2 】



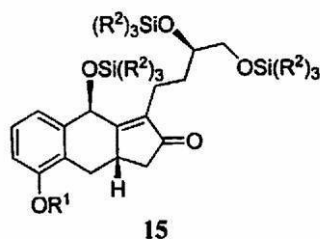
20

x x i) 式 1 8 の化合物を選択的に脱保護して、式 1 9 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【 0 2 3 8 】

ある方法は、 x i i) 有機溶媒 (例えば、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ) 、任意選択的に置換される T H F (例えば、 2 - メチル - T H F または T H F) 、 E t O A c 、またはそれらの任意の組合せ) の存在下で、式 1 5

【 化 1 5 3 】



40

の化合物を水素化して、式 1 6 の化合物を生成する工程をさらに含む。

【 0 2 3 9 】

ある実装例において、式 1 5 の化合物の水素化は、塩基 (例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム) の存在下で行われる。

【 0 2 4 0 】

ある方法は、 x) 式 1 2 の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 の化合物を生成する

50

【化 1 5 4】



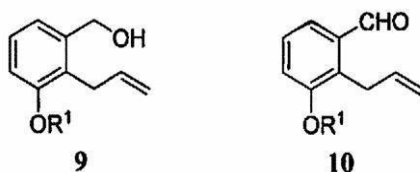
10

ある方法は、v i i i) 式 1 1

CC1=CC=C(C=C1C(=C)C=C(C)C(C)C#CCCC[C@H](C)OSi(R2)3)C(=O)O

20

【化 1 5 6】



30

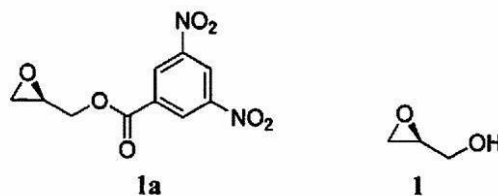
OSi(R2)3[C@H](C#C)CCOSi(R2)3

5

40

ある方法は、i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 99 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

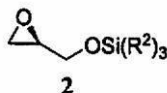
【化 1 5 8】



v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、 $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ と反応させて、式 2 の化合物を生成する工程と；

10

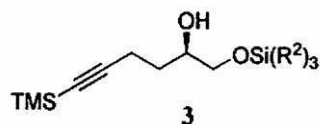
【化 1 5 9】



vi) 式 2 の化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式 3 の化合物を生成する工程と；

【化 1 6 0】

20



vii) 式 3 の化合物を、式 5 の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0 2 4 4】

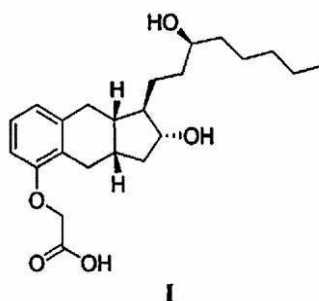
工程 i)、ii)、iv) ~ viii)、x)、xi)、および xiv) は上述される。

【0 2 4 5】

30

本発明は、式 I

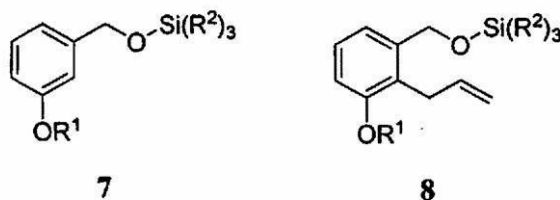
【化 1 6 1】



40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、xxii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 (式中、 R^1 が $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^2 が、独立して、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される) の化合物を、3-ハロプロパ-1-エンと反応させて、式 8 の化合物を生成する工程と；

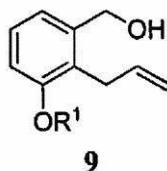
【化 1 6 2】



××iii) 式 8 の化合物を脱保護して、式 9 の化合物を生成する工程と、

10

【化 1 6 3】



××iv) 式 9 の化合物を、式 I の化合物に転化する工程とを含み、工程 ××iii) の塩基が sec - ブチルリチウムを含む方法も提供する。

20

【0 2 4 6】

H. 工程 ××iii)

工程 ××iii) の反応は、さらなるクロマトグラフィー工程なしで、向上した化学的純度を有する式 8 の化合物を生成する。

【0 2 4 7】

ある実装例において、工程 ××iii) の反応は、約 2 時間（例えば、約 1.5 ~ 約 2.5 時間）の期間にわたって室温（例えば、約 20 ~ 約 30）で行われ、次に、攪拌しながら約 0（例えば、約 -5 ~ 約 5）の温度に冷却される。

【0 2 4 8】

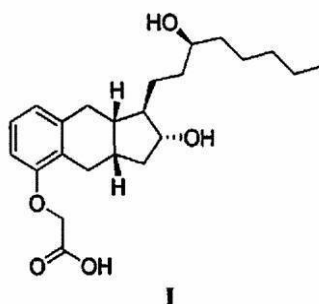
ある実装例において、工程 ××iii) の有機溶媒は、1 つまたは複数のアルカンを含む。例えば、工程 ××iii) の有機溶媒は、ヘプタン、シクロヘキサン、またはそれらの任意の組合せを含む。他の実装例において、工程 ××iii) の有機溶媒は、MTBE を含む。

30

【0 2 4 9】

本発明の別の態様は、式 I

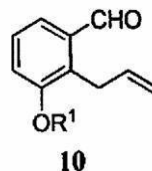
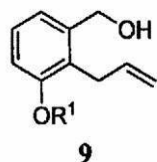
【化 1 6 4】



40

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10

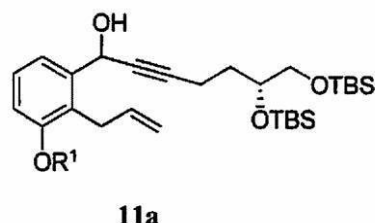
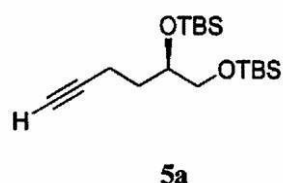
【化 1 6 5】



(式中、R¹がC₁～₆アルキルである)の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、MnO₂またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と；

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式10の化合物を、式5aの化合物と反応させて、式11aの化合物を生成する工程と；

【化 1 6 6】



iii) 式11aの化合物を、式Iの化合物のN-メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

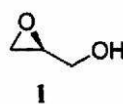
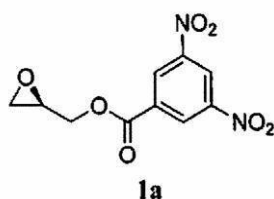
【0 2 5 0】

工程i)およびii)は、上に詳細に記載される。

【0 2 5 1】

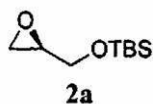
ある方法は、iv)メタノールの存在下で、式1aの化合物を還流させて、約98%を超えるe.e.を有する式1の化合物を生成する工程と；

【化 1 6 7】



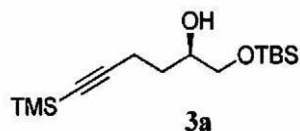
v) 塩基性条件下で、式1の化合物を、TBSClと反応させて、式2aの化合物を生成する工程と；

【化 1 6 8】



vi) 式2aの化合物を、1-TMS-1-プロピンと反応させて、式3aの化合物を生成する工程と；

【化 1 6 9】



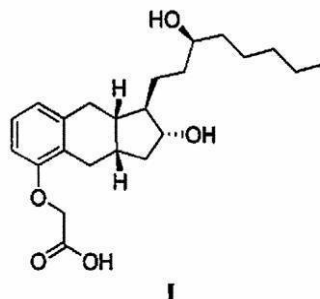
v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【 0 2 5 2】

本発明の別の態様は、式 I

10

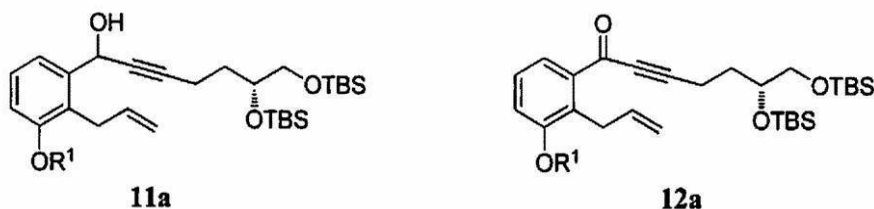
【化 1 7 0】



20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、v i i i) 有機溶媒の存在下で、式 1 1 a の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a

【化 1 7 1】



30

(式中、R¹ が C₁ ~ 6 アルキルである) の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO₂ を含む工程と ; i x) 式 1 2 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【 0 2 5 3】

工程 v i i i) は上述される。

【 0 2 5 4】

ある方法は、i) 有機溶媒の存在下で、式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0

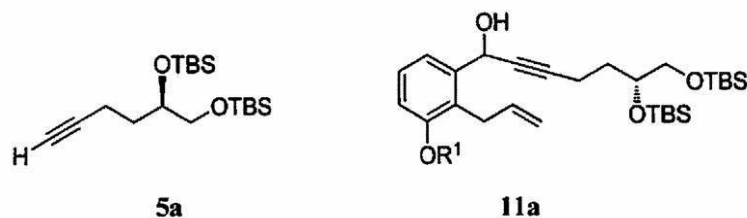
【化 1 7 2】



40

の化合物を生成する工程であって、酸化剤が、MnO₂ またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む工程と ; i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5 a

【化 1 7 3】



の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

10

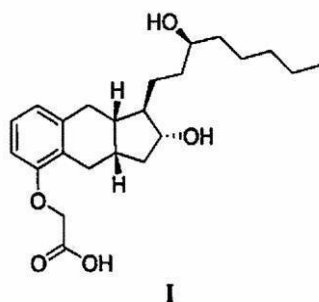
【 0 2 5 5】

工程 i) および i i) は、上に詳細に記載される。

【 0 2 5 6】

本発明の別の態様は、式 I

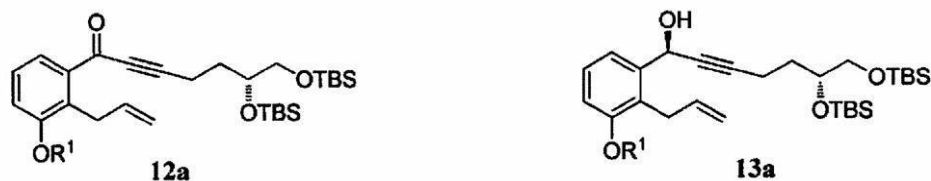
【化 1 7 4】



20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、 x) 有機溶媒の存在下で、式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a

【化 1 7 5】



30

の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が T H F を含み、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、各 R^2 が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルから選択される工程と； x i) 式 1 3 の化合物を、式 I の化合物に転化する工程とを含む方法を提供する。

【 0 2 5 7】

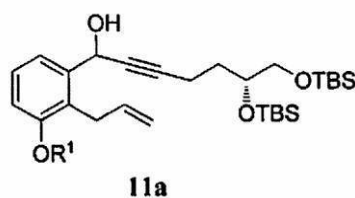
工程 x) および x i) は、上に詳細に記載される。

40

【 0 2 5 8】

ある方法は、v i i i) 式 1 1 a

【化 1 7 6】



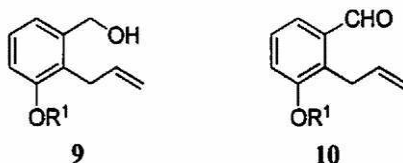
50

の化合物を、酸化剤と反応させて、式 12 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

【 0 2 5 9 】

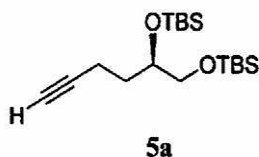
ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10 の化合物を生成する工程と；

【化 1 7 7】



i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5 a

【化 1 7 8】



の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【 0 2 6 0 】

ある実装例において、工程 i) の酸化剤は、 MnO_2 またはデス・マーチン・ペルヨージナンを含む。

【 0 2 6 1 】

ある実装例において、工程 i i) の塩基は、アルキルリチウム試薬を含む。例えば、工程 i i) のアルキルリチウム試薬は、s e c - ブチルリチウムを含む。

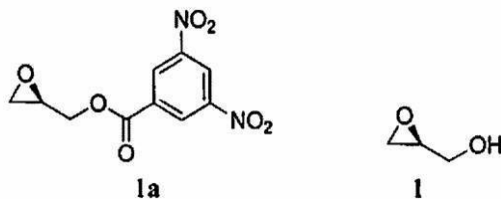
【 0 2 6 2 】

ある実装例において、工程 i i) の有機溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、石油エーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、またはそれらの任意の組合せを含む。例えば、工程 i i) の有機溶媒は、メチル - t e r t - ブチルエーテルを含む。

【 0 2 6 3 】

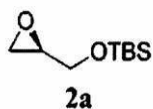
ある方法は、i v)メタノールの存在下で、式1 aの化合物を還流させて、約98%を超えるe . e .を有する式1の化合物を生成する工程と；

【化 1 7 9】



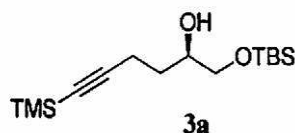
v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C 1 と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 8 0】



v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 8 1】



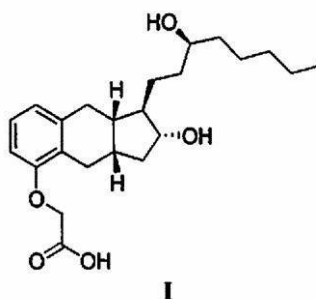
10

v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0 2 6 4】

本発明の別の態様は、式 I

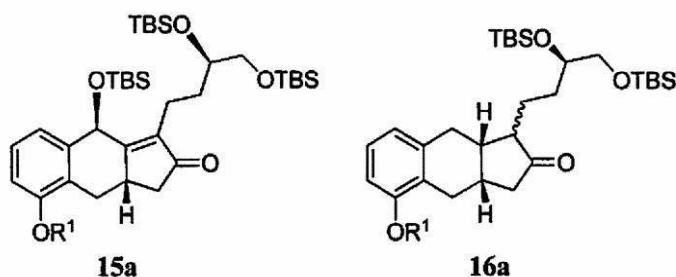
【化 1 8 2】



20

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x i i) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される T H F（例えば、2 - メチル - T H F または T H F）、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 1 5 a の化合物を水素化して、式 1 6 a

【化 1 8 3】



30

40

（式中、R¹ が C₁ ~ 6 アルキルである）の化合物を生成する工程と；x i i i) 式 1 6 a の化合物を、式 I の化合物に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0 2 6 5】

ある実装例において、式 1 5 a の化合物の水素化は、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム）の存在下で行われる。

【0 2 6 6】

50

ある方法は、x) 有機溶媒の存在下で、式 12a の化合物を、還元剤と反応させて、式 13a

【化 184】



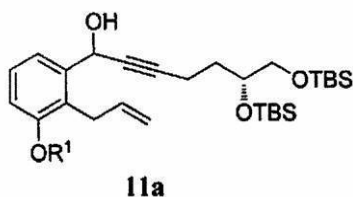
10

の化合物を生成する工程であって、有機溶媒が THF を含む工程と；xiv) 式 13a の化合物を、式 15a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0267】

ある方法は、viii) 式 11a

【化 185】



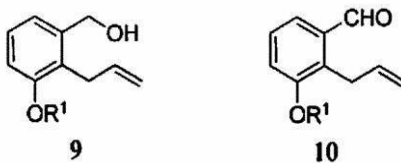
20

の化合物を、酸化剤と反応させて、式 12a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

【0268】

ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 10 の化合物を生成する工程と；

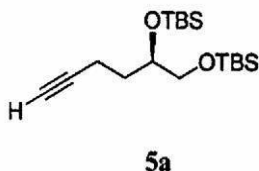
【化 186】



30

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 10 の化合物を、式 5a

【化 187】



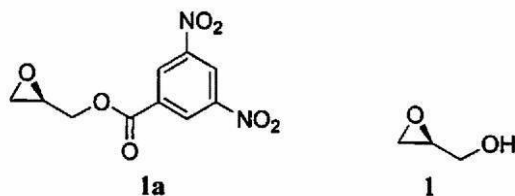
40

の化合物と反応させて、式 11a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0269】

ある方法は、iv) メタノールの存在下で、式 1a の化合物を還流させて、約 98% を超える e.e. を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

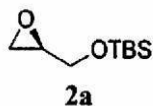
【化 1 8 8】



v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C 1 と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

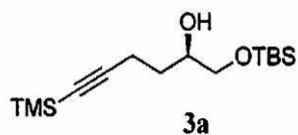
10

【化 1 8 9】



vi) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 1 9 0】



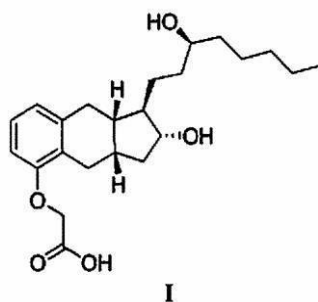
20

vii) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0 2 7 0】

本発明の別の態様は、式 I

【化 1 9 1】

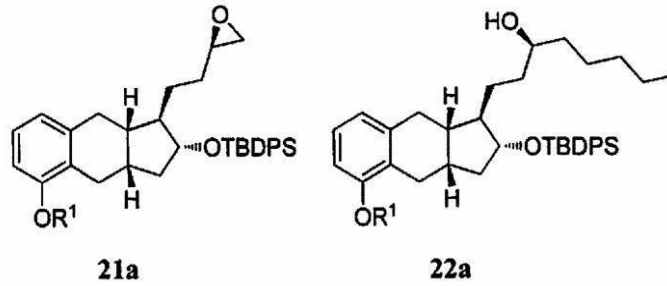


30

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 a の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2 a

40

【化 1 9 2】



10

(式中、 R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物を生成する工程と; x v i) 式 2 2 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【0 2 7 1】

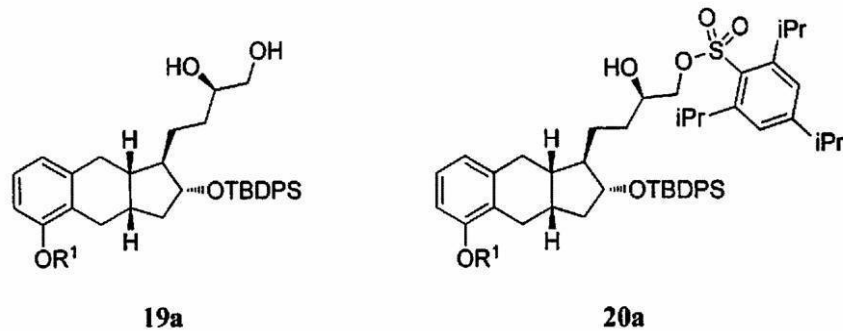
ある実装例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、+ 1 酸化状態を有する Cu をいずれも含む化合物または錯体を含む。例えば、工程 x v) の遷移金属触媒は、Cu X を含み、ここで、X が、ハロゲン、アセテート、ベンゾエート、シアン化物、水酸化物、ニトレート、またはそれらの任意の組合せから選択される。他の例において、工程 x v) の遷移金属触媒は、Cu I を含む。

20

【0 2 7 2】

ある方法は、x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 a の化合物を、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、式 2 0 a の化合物を生成する工程と;

【化 1 9 3】



30

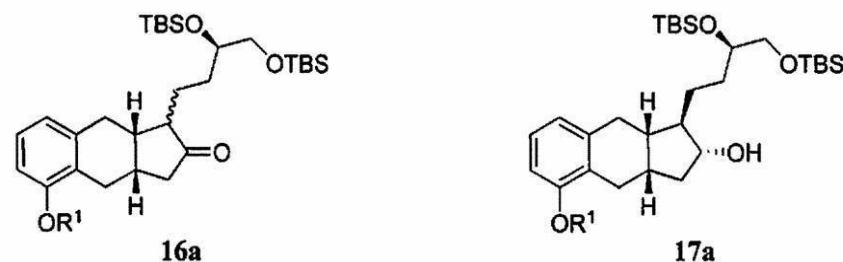
x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 a の化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0 2 7 3】

ある方法は、x i x) 式 1 6 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 a の化合物を生成する工程と;

40

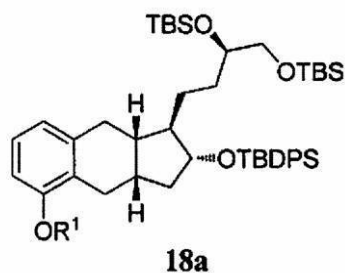
【化 1 9 4】



50

xx) 塩基性条件下で、式 17 a の化合物を、TBDPSCl と反応させて、式 18 a の化合物を生成する工程と；

【化 195】



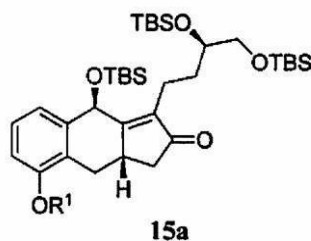
10

xxi) 式 18 a の化合物を選択的に脱保護して、式 19 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0274】

ある方法は、xii) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される THF（例えば、2 - メチル - THF または THF）、EtOAc、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 15 a

【化 196】



20

の化合物を水素化して、式 16 a の化合物を生成する工程をさらに含む。

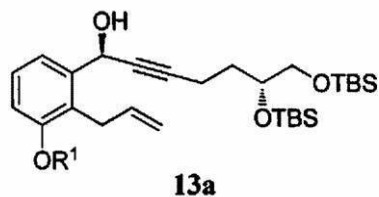
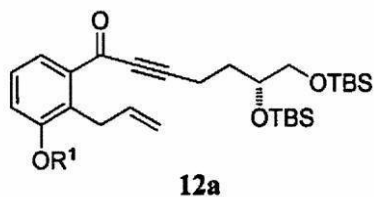
【0275】

ある実装例において、式 15 a の化合物の水素化は、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム）の存在下で行われる。

【0276】

ある方法は、x) 式 12 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 13 a の化合物を生成する工程と；

【化 197】



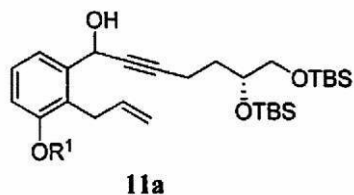
40

xiv) 式 13 a の化合物を、式 15 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0277】

ある方法は、viii) 式 11 a

【化 1 9 8】



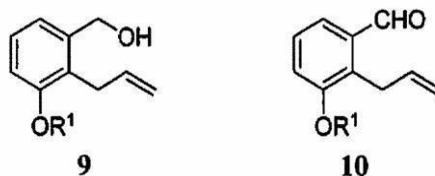
の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が MnO_2 を含む工程をさらに含む。

10

【 0 2 7 8】

ある方法は、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

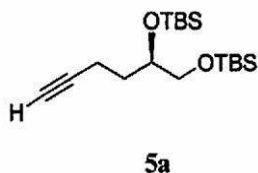
【化 1 9 9】



20

ii) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5 a

【化 2 0 0】



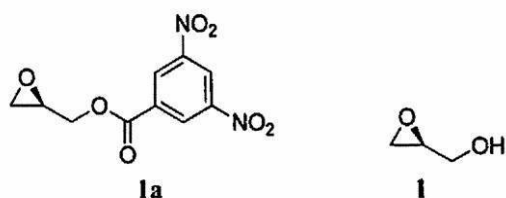
30

の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【 0 2 7 9】

ある方法は、iv) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と；

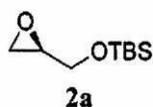
【化 2 0 1】



40

v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と；

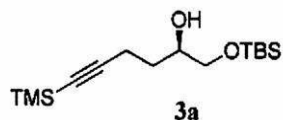
【化 2 0 2】



50

v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

【化 2 0 3】



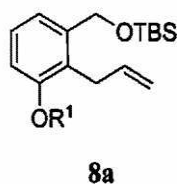
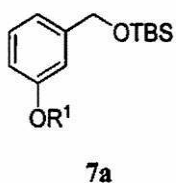
10

v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程とをさらに含む。

【0 2 8 0】

ある方法は、x x i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 7 a の化合物を、3 - ハロプロパ - 1 - エンと反応させて、式 8 a の化合物を生成する工程と；

【化 2 0 4】



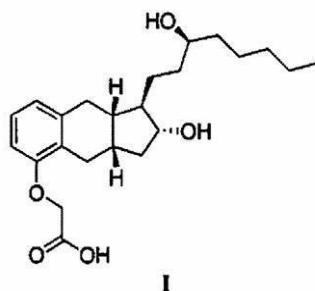
20

x x i i i) 式 8 a の化合物を脱保護して、式 9 の化合物を生成する工程とをさらに含む。

【0 2 8 1】

本発明の別の態様は、式 I

【化 2 0 5】

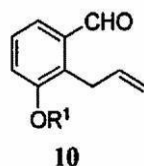
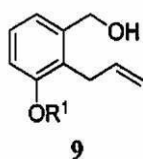


30

の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を生成する方法であって、i) 式 9 の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 0 の化合物を生成する工程と；

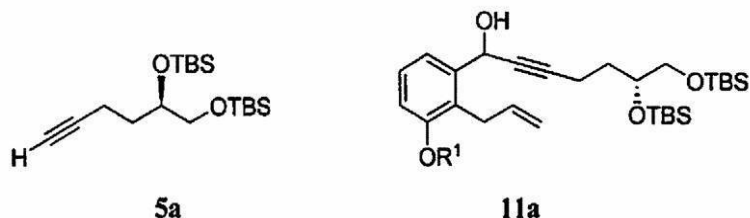
【化 2 0 6】

40



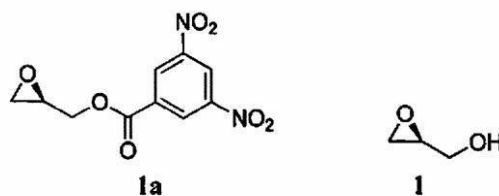
i i) 塩基および有機溶媒の存在下で、式 1 0 の化合物を、式 5 a の化合物と反応させて、式 1 1 a の化合物を生成する工程と；

【化 2 0 7】



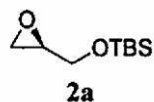
i v) メタノールの存在下で、式 1 a の化合物を還流させて、約 9 8 % を超える e . e . を有する式 1 の化合物を生成する工程と； 10

【化 2 0 8】



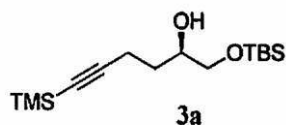
v) 塩基性条件下で、式 1 の化合物を、T B S C l と反応させて、式 2 a の化合物を生成する工程と； 20

【化 2 0 9】



v i) 式 2 a の化合物を、1 - T M S - 1 - プロピンと反応させて、式 3 a の化合物を生成する工程と；

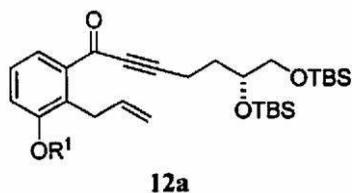
【化 2 1 0】



v i i) 式 3 a の化合物を、式 5 a の化合物に転化する工程と；

v i i i) 式 1 1 a の化合物を、酸化剤と反応させて、式 1 2 a の化合物を生成する工程であって、酸化剤が M n O ₂ を含む工程と；

【化 2 1 1】

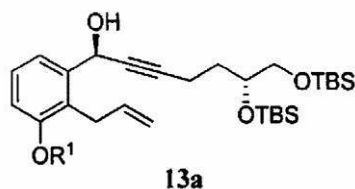


x) 式 1 2 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 3 a の化合物を生成する工程と；

30

40

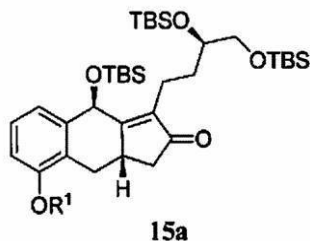
【化 2 1 2】



x i v) 式 1 3 a の化合物を、式 1 5 a の化合物に転化する工程と；

10

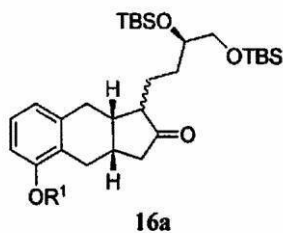
【化 2 1 3】



x i i) 有機溶媒（例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、またはそれらの任意の組合せ）、任意選択的に置換される T H F（例えば、2 - メチル - T H F または T H F）、E t O A c、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 1 5 a の化合物を水素化して、式 1 6 a の化合物を生成する工程と；

20

【化 2 1 4】

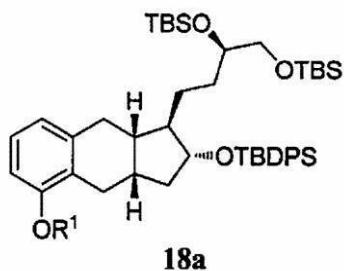


30

x i x) 式 1 6 a の化合物を、還元剤と反応させて、式 1 7 a の化合物を生成する工程と；

x x) 塩基性条件下で、式 1 7 a の化合物を、T D P S C l と反応させて、式 1 8 a の化合物を生成する工程と；

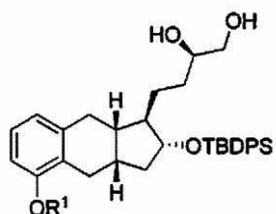
【化 2 1 5】



40

x x i) 式 1 8 a の化合物を選択的に脱保護して、式 1 9 a の化合物を生成する工程と；

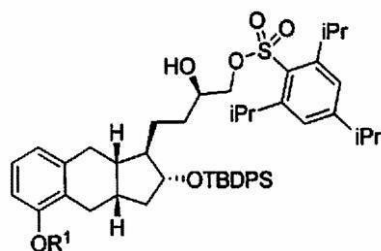
【化 2 1 6】



19a

x v i i) 塩基性条件下で、式 1 9 a の化合物を、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、式 2 0 a の化合物を生成する工程と；

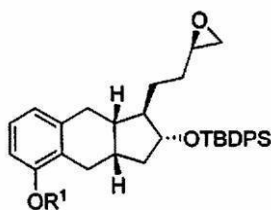
【化 2 1 7】



20a

x v i i i) 塩基性条件下で、式 2 0 a の化合物を、メタノールと反応させて、式 2 1 a の化合物を生成する工程と；

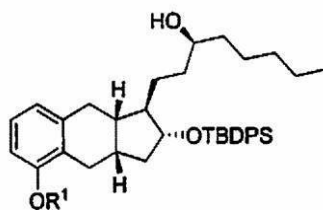
【化 2 1 8】



21a

x v) 有機溶媒および遷移金属触媒の存在下で、式 2 1 a の化合物を、n - ブチルリチウムと反応させて、式 2 2 a の化合物を生成する工程と；

【化 2 1 9】



22a

x v i) 式 2 2 a の化合物を、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩に転化する工程とを含む方法を提供する。

【 0 2 8 2】

ある実装例において、式 15 a の化合物の水素化は、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム）の存在下で行われる。

【0283】

ある方法は、xxiv) 有機溶媒の存在下で、式 I の化合物を、ジエタノールアミンと反応させて、式 I の化合物のジエタノールアミン塩を生成する工程をさらに含む。

【0284】

ある方法は、xxv a) アルコール（例えば、エタノール、メタノール、イソ - プロパノール、またはそれらの任意の組合せ）の存在下で、式 I の化合物を、アルカリ金属水酸化物（例えば、NaOH、KOH など、またはそれらの任意の組合せ）で処理して、式 I の化合物のアルカリ金属塩（例えば、Na 塩）を生成する工程をさらに含む。

10

【0285】

ある実装例において、アルカリ金属水酸化物は、NaOH を含む。

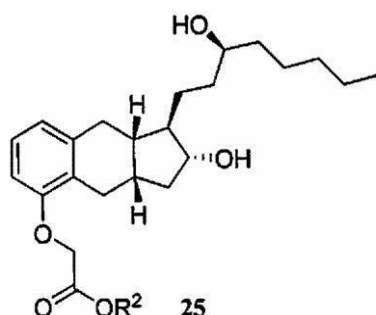
【0286】

他の実装例において、アルコールは、エタノールを含む。

【0287】

あるいは、ある方法は、xxvi) アルコールおよび水の存在下で、式 25

【化220】



20

（式中、R² が上に定義される）の化合物を、アルカリ金属水酸化物（例えば、NaOH、KOH など、またはそれらの任意の組合せ）で処理して、式 I の化合物のアルカリ金属塩（例えば、Na 塩）を生成する工程をさらに含む。

30

【0288】

ある実装例において、アルコールは、メタノールを含む。

【0289】

ある方法は、xxvii) 式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩を再結晶化させて、式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩の第 1 の純粋な形態（例えば、約 90 % 以上の化学的純度、約 95 % 以上の化学的純度、または約 97.5 % 以上の化学的純度）を生成する工程をさらに含む。ある方法は、xxviii) 式 I の化合物の N - メチルジエタノールアミン塩の第 1 の純粋な形態を、酸と反応させて、式 I の化合物の第 2 の純粋な形態（例えば、約 98 % 以上の化学的純度、約 98.5 % 以上の化学的純度、または約 99 % 以上の化学的純度）を生成する工程をさらに含む。さらに、ある方法は、

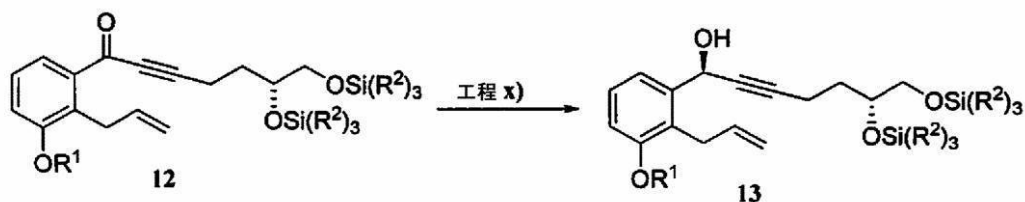
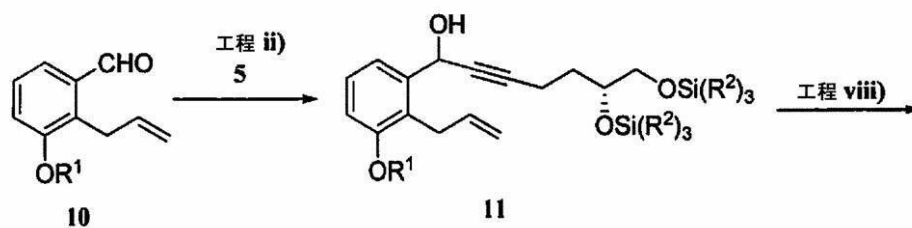
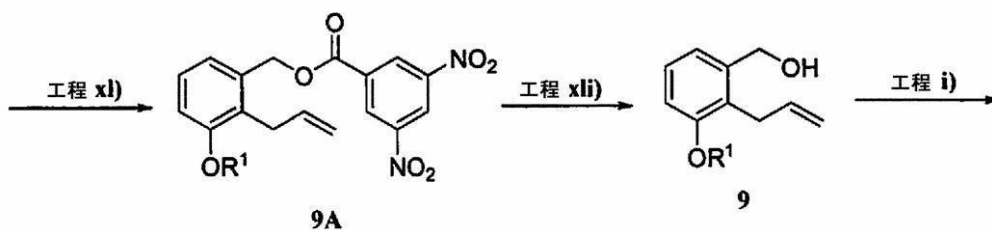
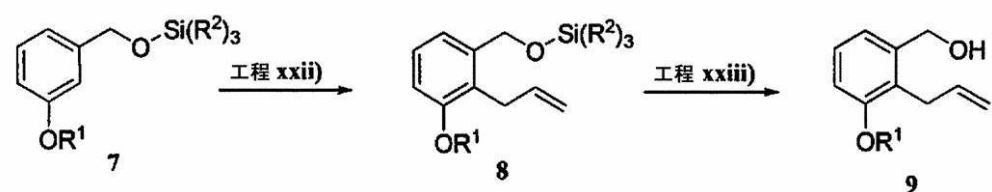
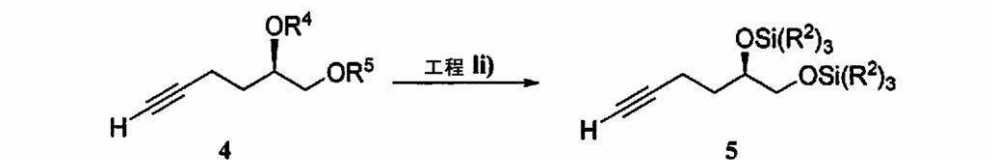
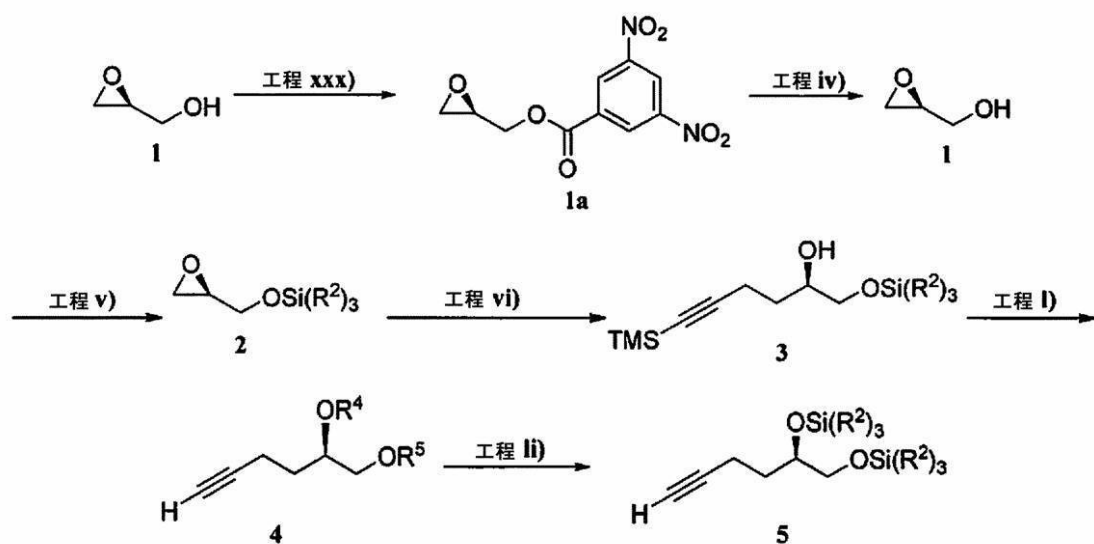
40

【0290】

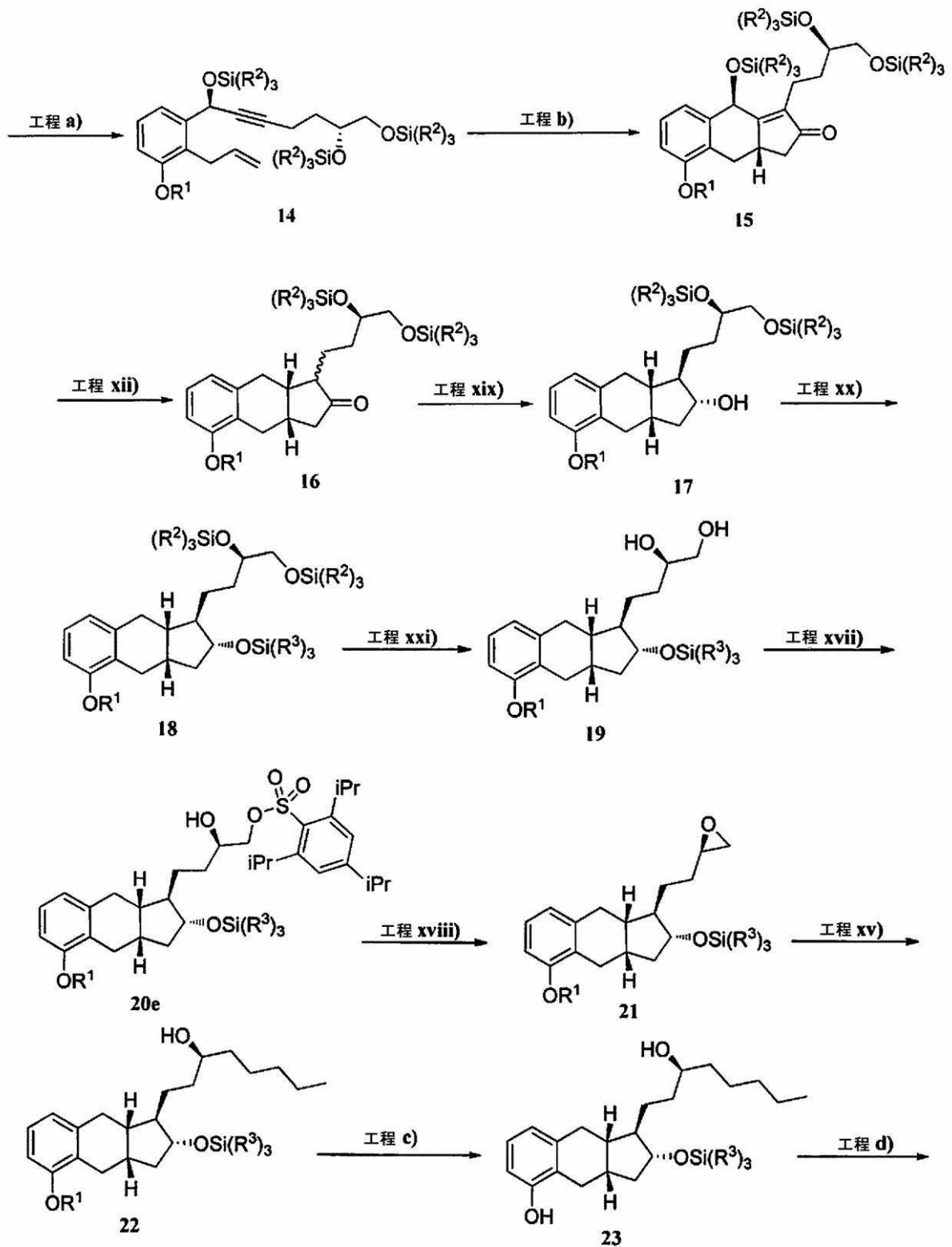
V. 一般的な合成スキーム

式 I の化合物およびその塩を生成するための一般的なスキームが、以下に示される。

【化 2 2 1】



【化 2 2 2】



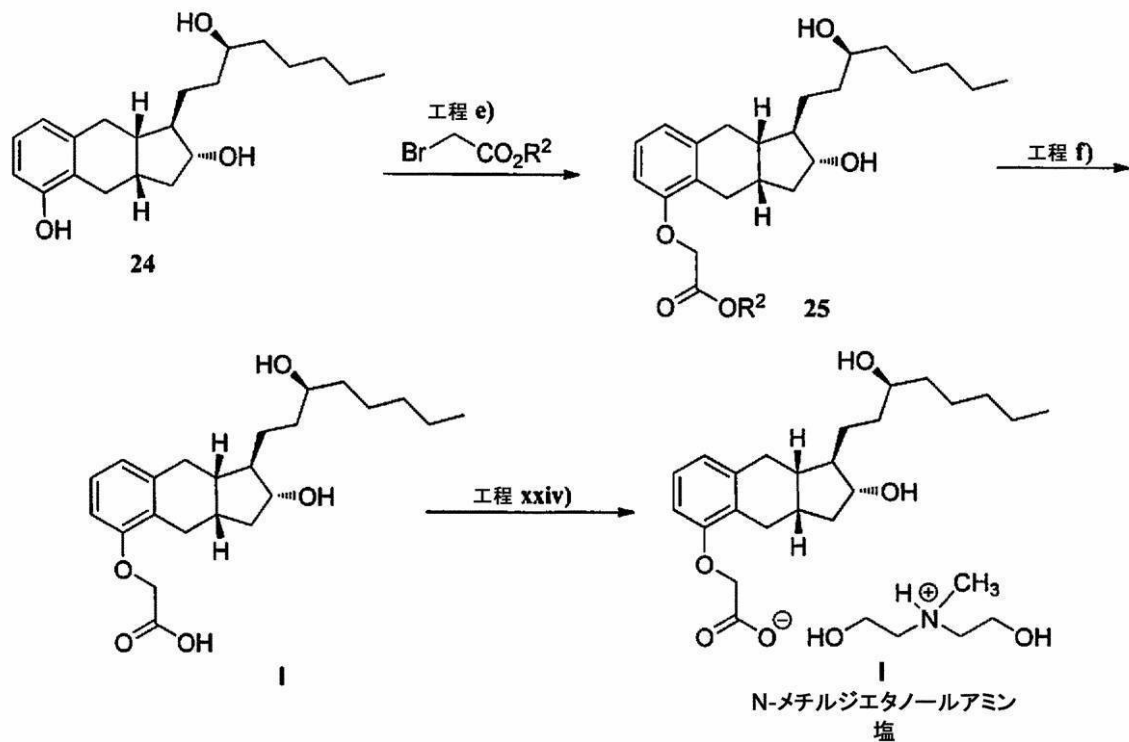
10

20

30

40

【化 2 2 3】



【0 2 9 1】

上記の一般的なスキームにおいて、 R^1 、 R^2 、および R^3 が、上に定義されるとおりである。

【0 2 9 2】

本発明のある方法は、以下の反応条件のうちの1つまたは複数を含む。

工程xxx) : 1. 3, 5 - ジニトロベンゾイルクロリド、DMAP、 NEt_3 、 CH_2Cl_2 、0 から室温

2. 再結晶化

工程iv) : MeOH、還流

工程v) : TBSCl、イミダゾール、DMF、0

工程vi) : 1 - TMS - 1 - プロピン、 $sec-BuLi$ 、CuI、MTBE、- 78

工程l) : KOH、EtOH

工程li) : TBSCl、イミダゾール、DMF、0

工程xii) : 3 - プロモプロパ - 1 - エン、 $sec-BuLi$ 、ヘプタン、0

工程xiii) : 1NのHCl水溶液、MeOH

工程xl) : 1. 3, 5 - ジニトロベンゾイルクロリド、DMAP、 NEt_3 、 CH_2Cl_2 、0 から室温

2. 再結晶化

工程xli) : KOH、MeOH

工程i) : MnO_2 、 CH_2Cl_2

工程ii) : 式5の化合物、 $sec-BuLi$ 、THF、- 78 から室温

工程viii) : MnO_2 、 CH_2Cl_2

工程x) : (R) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1, 2 - c][1, 3, 2]オキサザボロール、 BH_3 、DMS、トルエン/THF

工程a) : TBSCl、イミダゾール、DMF、0

工程b) : 1. $Co_2(CO)_8$ 、 CH_2Cl_2 、室温

2. CH_3CN 、還流

工程 x i i) : H_2 、10%のPd/C、 K_2CO_3 、MeOHまたはTHF

工程 x i x) : NaBH_4 、NaOH水溶液、EtOH、-10

工程 x x) : TBDPSCl 、イミダゾール、DMF、50

工程 x x i) : HCl 水溶液、THF/MeOHまたはTBAF、THF、0

工程 x v i i) : トリイソプロピルベンゼン - スルホニルクロリド、 Et_3N 、DMA P、 CH_2Cl_2 、0 から室温

工程 x v i i i) : K_2CO_3 、MeOH

工程 x v) : $n\text{BuLi}$ 、CuI、THF、-78 から室温

工程 c) : Ph_2PH 、 $n\text{BuLi}$ 、THF、-20 から還流

工程 d) : TBAF、THF、50

工程 e) : R^2 置換 2 - プロモアセテート、 K_2CO_3 、KI、アセトン

工程 f) : KOH、MeOH

工程 x x i v) : N - メチルジエタノールアミン、EtOAc、EtOH、還流から室温
【0293】

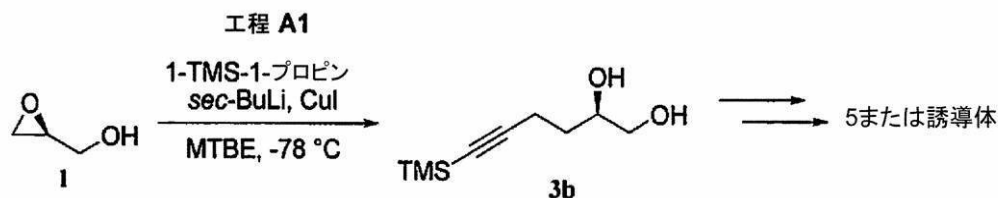
VI. 代替的な工程

本発明は、以下の合成工程も提供し、ここで、以下の工程のうちの1つまたは複数が、任意選択的に、上述される1つまたは複数の代わりに用いられ得る。

【0294】

工程 A 1) :

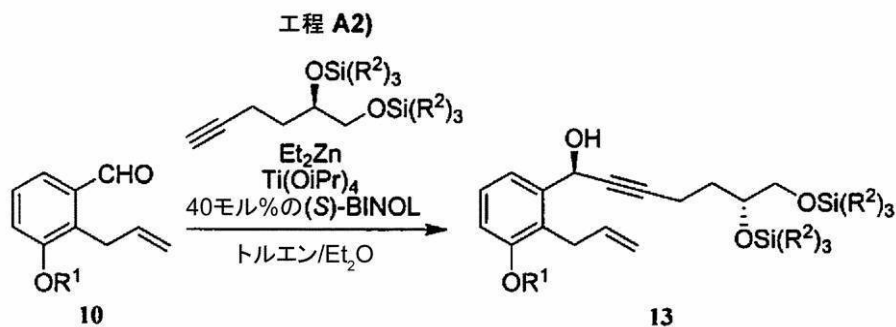
【化224】



【0295】

工程 A 2) :

【化225】



【0296】

工程 A 3) および A 4) :

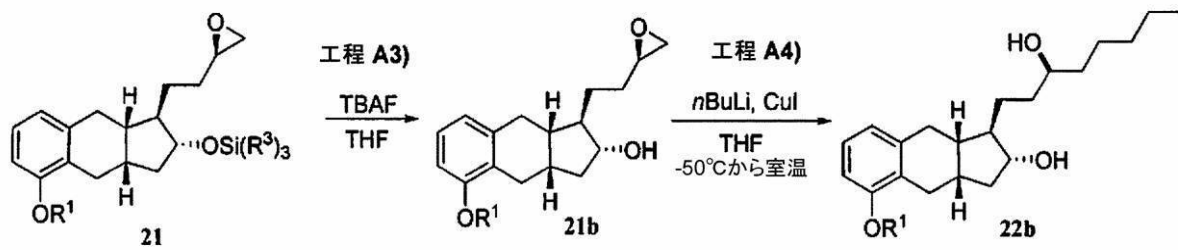
10

20

30

40

【化226】

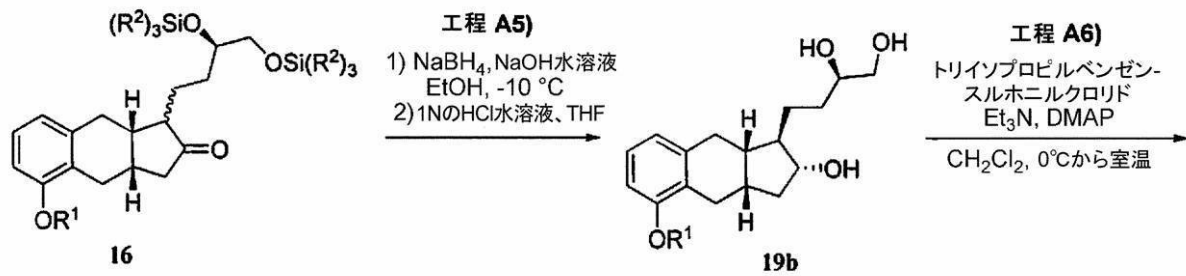


10

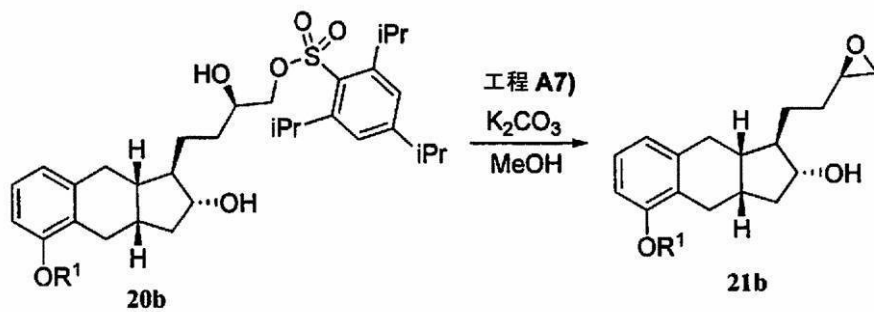
【0297】

工程 A5) ~ A7) :

【化227】



20

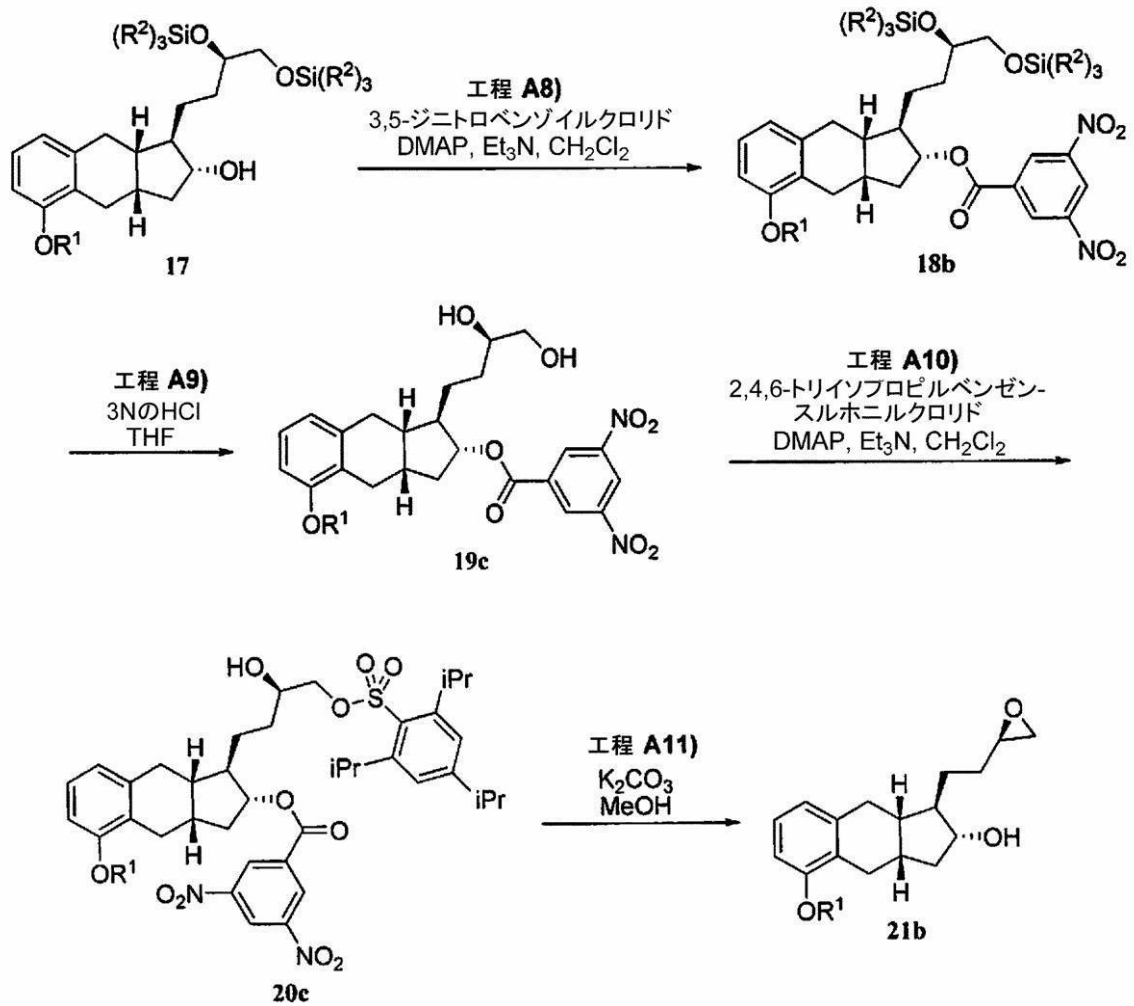


30

【0298】

工程 A8) ~ A11) :

【化 2 2 8】



【 0 2 9 9】

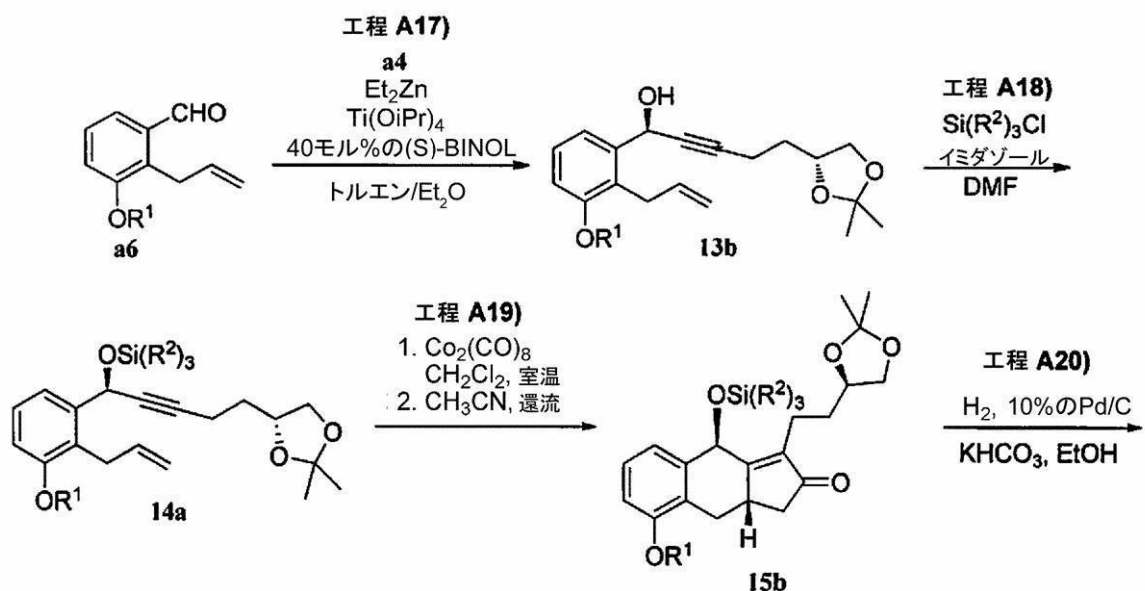
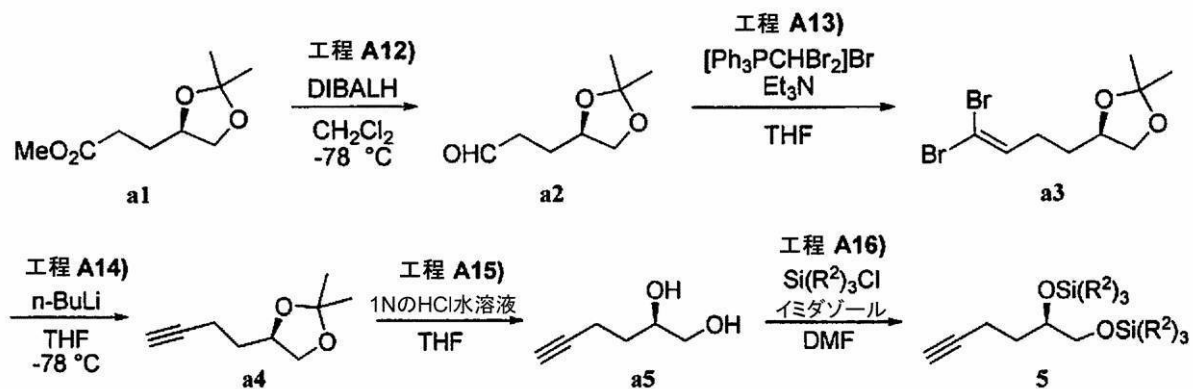
工程 A 1 2) ~ A 2 3) :

10

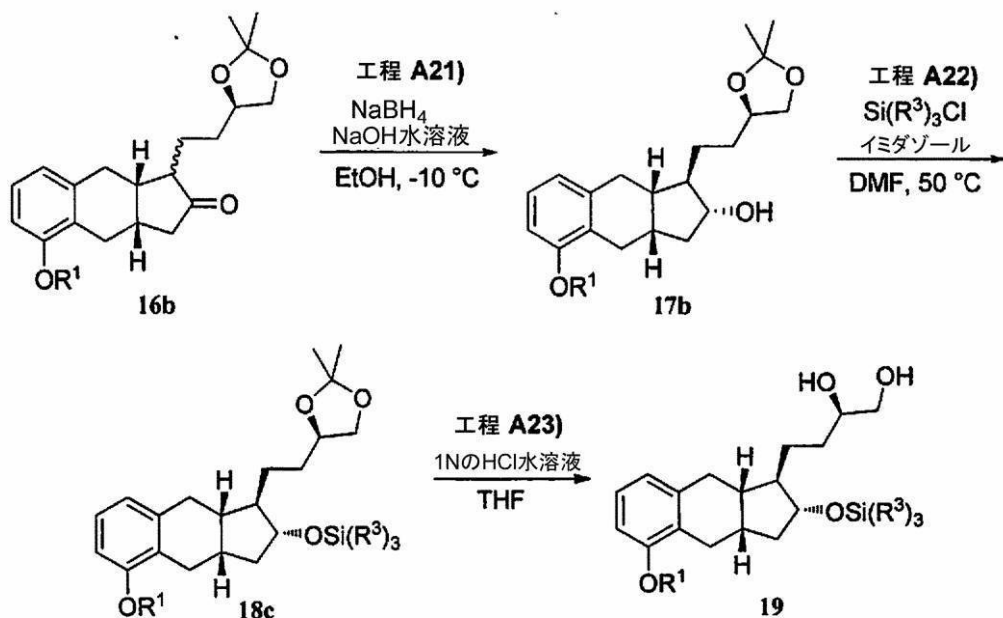
20

30

【化 2 2 9】



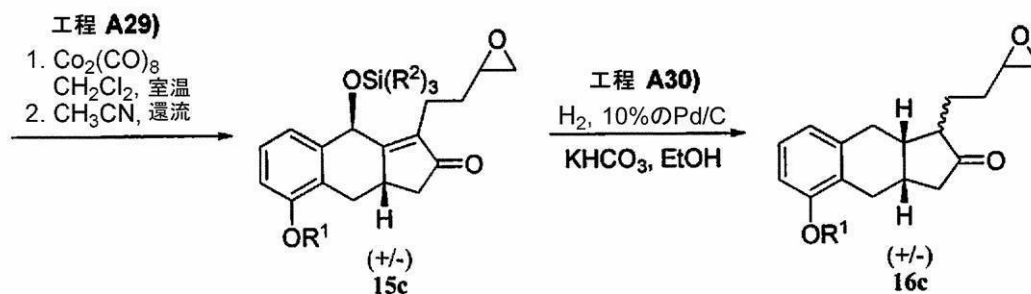
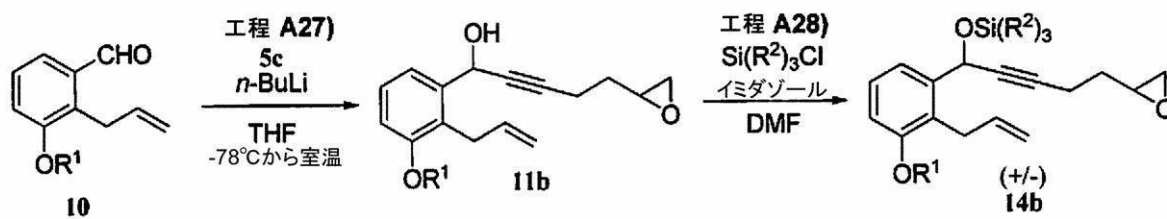
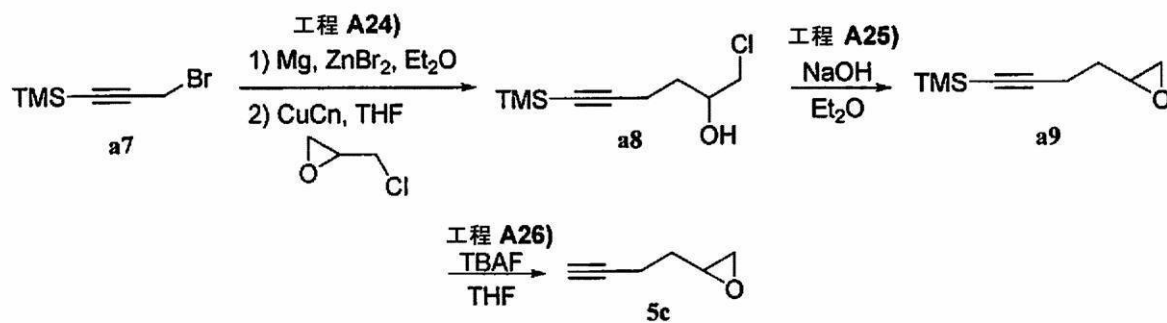
【化 2 3 0】



【 0 3 0 0 】

工程 A 2 4) ~ A 3 0) :

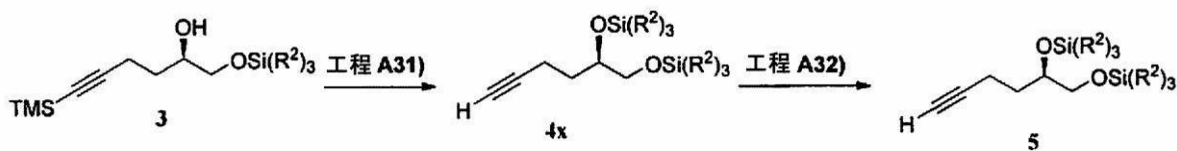
【 化 2 3 1 】



【 0 3 0 1 】

工程 A 3 1) および A 3 2)

【 化 2 3 2 】

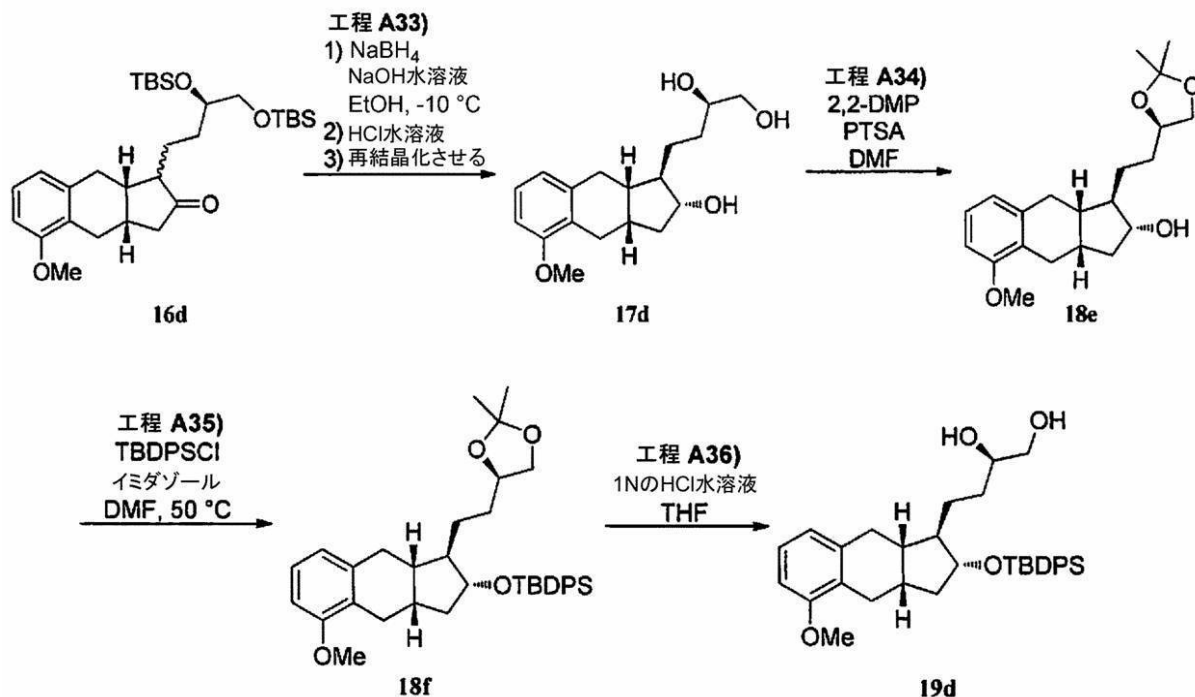


【 0 3 0 2 】

工程 A 3 3) ~ A 3 6)

40

【化 2 3 3】



10

20

【実施例】

【 0 3 0 3】

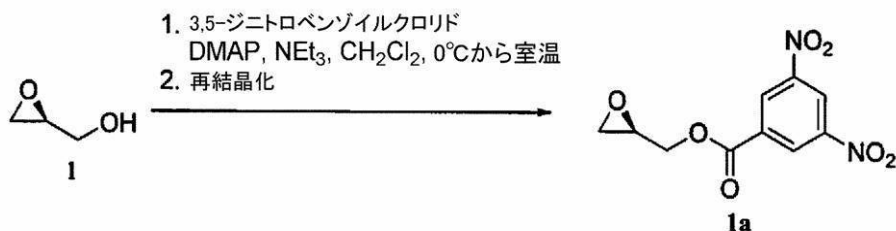
V I I . 実施例

以下の実施例は、本発明の範囲を限定することを意図されていない。

【 0 3 0 4】

実施例 1 : (R) - オキシラン - 2 - イルメチル 3 , 5 - ジニトロベンゾエート (1 a)

【化 2 3 4】



30

トリエチルアミン (8 . 5 2 g m L、8 4 . 2 m m o l、1 . 2 5 当量) および 4 - ジメチルアミノピリジン (1 0 0 m g、0 . 8 1 8 m m o l、0 . 0 1 当量) を、窒素下で撹拌しながら、無水塩化メチレン (1 0 0 m L) 中の (S) - (-) - グリシドール 1 (5 . 0 0 g、6 7 . 5 m m o l、1 . 0 当量、9 9 . 5 % の e e) の溶液に加えた。次に、反応物を 3 0 °C まで温め、3 , 5 - ジニトロベンゾイルクロリド (1 6 . 3 g、7 0 . 9 m m o l、1 . 0 5 当量) を、無水塩化メチレン (5 0 m L) 中の溶液として 2 0 分間にわたって滴下して加えた。この温度で 3 0 分間撹拌した後、反応を、1 0 % の炭酸水素カリウム水溶液 (5 0 m L) の添加によってクエンチし、さらに 3 0 分間にわたって撹拌しながら室温に冷ました。2 つの相を分離し、有機相を、1 0 % のクエン酸水溶液 (5 0 m L) で洗浄した。次に、有機相を、シリカゲルのプラグに通したる過によって精製したところ、1 4 . 6 9 g の白色の固体が得られ、これは、キラル H P L C によって 9 9 . 4 % の e . e . であることが示された。再結晶化 (1 8 0 m L の 3 : 2 v / v のヘプタン - ジクロロメタン) により、1 1 . 5 g (6 4 %) の表題化合物が白色の固体として得られた。1 a についてのデータ : R_f = 0 . 4 3 (1 0 0 % の塩化メチレン) ; ¹ H N M R

40

50

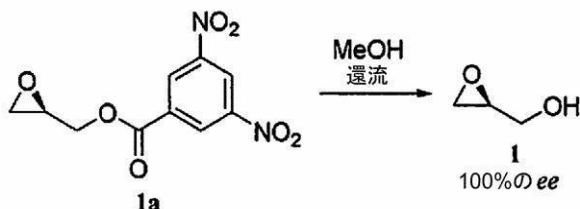
(400 MHz, CDCl₃) 9.25 - 9.28 (m, 1H)、9.21 (d, J = 2.20 Hz, 2H)、4.82 (dd, J = 2.93、12.45 Hz, 1H)、4.20 - 4.33 (m, 1H)、3.42 (tdd, J = 2.61、4.07、6.82 Hz, 1H)、2.92 - 3.04 (m, 1H)、2.77 (dd, J = 2.75、4.58 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 291.0 (M + Na⁺). HPLC、Chiralpak IAカラム (4.6 × 250 mm²)、5 mm; 流量 1.0 mL / 分; 210 nm; 移動相ヘプタン (80%) : エタノール (20%); 保持時間、27.0 分間、純度 (100.0%)。

【0305】

実施例 2 : (S) - (-) - グリシドール (1、約 100% の ee)。

10

【化 235】



無水メタノール (190 mL) 中のジニトロベンゾエート 1a (30.06 g、112.1 mmol、1.0 当量) の溶液を、窒素下で、撹拌しながら 2 時間にわたって加熱還流させた。次に、反応物を、氷浴中で 0℃ に冷却して、結晶性固体を形成させ、これを、ろ過によって除去し、氷冷したメタノール (15 mL) ですすいだ。ろ液を減圧下で濃縮したところ、白色のスラリーが形成され、これを、tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) に溶解させ、濃縮乾固した。残渣を、メタノール (15 mL) 中で再度スラリー化し、固体をろ過によって除去し、さらなるメタノール (5 mL) ですすいだ。ろ液を濃縮したところ、7.6 g (92%) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。1 についてのデータ: R_f = 0.12 (20% の EtOAc / ヘプタン)。

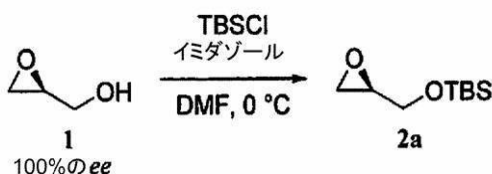
20

【0306】

実施例 3 : (R) - tert-ブチルジメチル (オキシラン - 2 - イルメトキシ) シラン (2a)。

30

【化 236】



ジメチルホルムアミド (80 mL) 中の tert-ブチル (クロロ) ジメチルシラン (26.540 g、176.21 mmol、1.3 当量) およびイミダゾール (14.786 g、217.19 mmol、1.6 当量) の 0℃ の溶液に、(S) - オキシラン - 2 - イルメタノール (10.013 g、135.16 mmol、1.0 当量) を滴下して加え、得られた混合物を、30 分間にわたって窒素下で、その温度で撹拌した。次に、反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) および水 (200 mL) の添加によってクエンチした。得られた混合物を、ヘプタン (5 × 200 mL) で抽出し、組み合わせられた有機相を、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮したところ、25.142 g (99%) の表題化合物が黄色の油として得られた。この材料を精製せずに次の工程に使用した。2a についてのデータ: R_f = 0.64 (20% の EtOAc / ヘプタン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.85 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、3.75 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、3.45 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、3.35 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、3.25 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、3.15 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、3.05 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.95 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.85 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.75 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.65 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.55 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.45 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.35 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.25 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.15 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、2.05 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.95 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.85 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.75 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.65 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.55 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.45 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.35 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.25 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.15 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、1.05 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.95 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.85 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.75 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.65 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.55 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.45 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.35 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.25 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.15 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)、0.05 (dd, J = 3.22、12.01 Hz, 1H)。

40

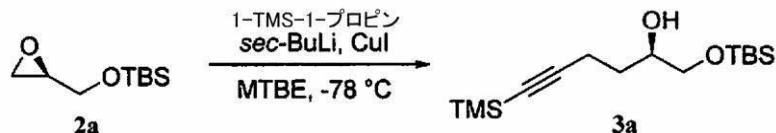
50

z, 1H)、3.66 (dd, J = 4.69、12.01 Hz, 1H)、3.05 - 3.12 (m, 1H)、2.76 (dd, J = 4.25、5.13 Hz, 1H)、2.63 (dd, J = 2.64、4.98 Hz, 1H)、0.90 (s, 9H)、0.08 (s, 3H)、0.07 (s, 3H)。

【0307】

実施例4：(R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-(トリメチルシリル)ヘキサ-5-イン-2-オール(3a)。

【化237】



10

メカニカルスターラー、熱電対および添加漏斗を備えた3つ口フラスコに、窒素下に保ちながら、1-(トリメチルシリル)-1-プロピン(120.0g、1.07mol、2.2当量)、続いて、tert-ブチルメチルエーテル(600mL)を充填した。溶液を、攪拌しながら0±5℃に冷却し、反応温度を5℃未満に維持しながら、sec-ブチルリチウム(696mL、mmol、2.0当量、シクロヘキサン中2M)をゆっくりと加えた。完全な添加の後、得られた混合物を、3時間にわたって窒素下で、0±5℃で攪拌した。メカニカルスターラー、熱電対、および添加漏斗を備えた別個の3つ口フラスコ中に、窒素下に保ちながら、エポキシド2a(92.5g、0.49mol、1.0当量)、続いて、tert-ブチルメチルエーテル(1800mL)およびヨウ化銅(18.6g、0.1mol、0.2当量)を充填した。得られた混合物を、-78±5℃に冷却し、次に、1-(トリメチルシリル)-1-プロピン溶液を、エポキシド反応混合物中にカニュレで加えた(cannulate)。得られた反応混合物を、ゆっくりと室温に温めた。18時間攪拌した後、TLCによって反応が完了したと判断された。反応を、5%のクエン酸水溶液(1500mL)の添加によってクエンチし、層を分離し、下側の水層を、ヘプタン(1000mL)で抽出した。組み合わせられた有機相を、セライト(150g)のパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したところ、147g(約100%)の表題化合物が暗黄色/褐色の油として得られた。この材料を精製せずに次の工程に使用した。3aについてのデータ：R_f = 0.55(20%のEtOAc/ヘプタン)；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 3.72 - 3.82 (m, 1H)、3.65 (dd, J = 3.81、9.96 Hz, 1H)、3.45 (dd, J = 7.03、9.96 Hz, 1H)、2.47 (d, J = 3.81 Hz, 1H)、2.34 - 2.42 (m, 2H)、1.63 (q, J = 7.13 Hz, 2H)、0.91 (s, 9H)、0.14 (s, 9H)、0.08 (s, 6H)；MS(ESI+) m/z 324.4 (M+Na⁺)。

20

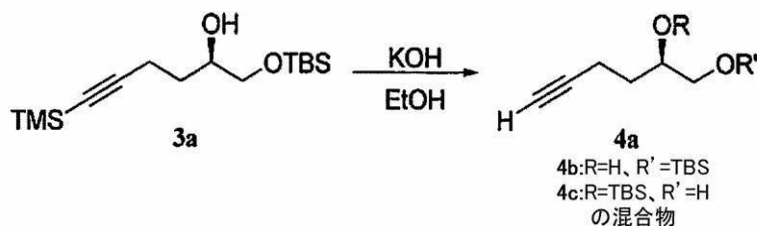
30

【0308】

実施例5：(R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサ-5-イン-2-オール(4a)。

40

【化238】



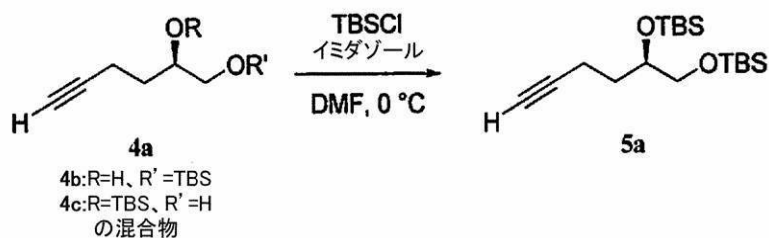
50

メカニカルスターラーおよび熱電対を備えた3つ口フラスコに、窒素下で、エタノール(1200 mL)に溶解された(R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-(トリメチルシリル)ヘキサ-5-イン-2-オール3a(147 g、489 mmol、1当量)を充填した。固体水酸化カリウムペレット(55 g、980 mmol、2.0当量)を加え、得られた溶液を、室温で2時間撹拌した。TLCによって反応の完了が判断された後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を、ヘプタン(1000 mL)および10%のクエン酸溶液(1700 mL)で処理し、得られた混合物を、5分間撹拌した。層を分離し、下側の水層を、ヘプタン(700 mL)で抽出した。組み合わせられた有機相を、セライト(120 g)のパッドを通してろ過し、減圧下で濃縮したところ、85 g(77%)の表題化合物が淡褐色の油として得られた。この材料は、シリル保護基の移動による位置異性体の定量化されていない混合物であり、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。クロマトグラフィー(0%~25%の酢酸エチル/ヘプタン勾配)による少量の粗製の4aの精製により、4bおよび4cの分析的に純粋な試料が得られた。4bについてのデータ: $R_f = 0.50$ (20%のEtOAc/ヘプタン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.73-3.84 (m, 1H)、3.60-3.68 (m, 1H)、3.44 (dd, $J = 7.14, 10.07$ Hz, 1H)、2.45 (br. s., 1H)、2.35 (dt, $J = 2.56, 7.14$ Hz, 2H)、1.95 (t, $J = 2.56$ Hz, 1H)、1.59-1.67 (m, 2H)、0.90 (s, 9H)、0.07 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 229.2 ($M + H^+$)。4cについてのデータ: $R_f = 0.40$ (20%のEtOAc/ヘプタン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 3.84-3.97 (m, 1H)、3.56-3.66 (m, 1H)、3.43-3.54 (m, 1H)、2.25 (dt, $J = 2.56, 7.14$ Hz, 2H)、1.96 (t, $J = 2.75$ Hz, 1H)、1.89 (br. s., 1H)、1.65-1.81 (m, 2H)、0.78-0.98 (m, 9H)、0.12 (s, 3H)、0.10 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 229.2 ($M + H^+$)。

【0309】

実施例6: (R)-5-(ブタ-3-イン-1-イル)-2,2,3,3,8,8,9,9-オクタメチル-4,7-ジオキサ-3,8-ジシラデカン(5a)。

【化239】



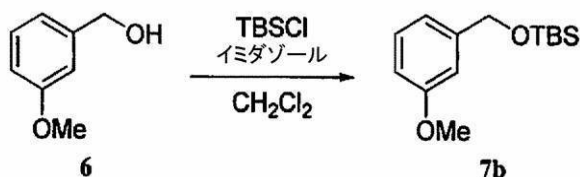
メカニカルスターラー、熱電対および添加漏斗を備えた3つ口フラスコに、ジメチルホルムアミド(1100 mL)中のtert-ブチルジメチルシリルクロリド(59.0 g、391 mmol、1.05当量)およびイミダゾール(40.5 g、595 mmol、1.6当量)を充填した。溶液を、撹拌しながら $0 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、(R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサ-5-イン-2-オール4a(85 g、372 mmol、1.0当量)の溶液をジメチルホルムアミド(200 mL)に溶解させ、5 未満の温度に維持しながら反応物にゆっくりと加えた。完全な添加の後、得られた混合物を、3時間にわたって窒素下で、 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ で撹拌し、次に、ゆっくりと室温に温め、窒素下で少なくとも15時間撹拌した。次に、反応混合物を、メチルtert-ブチルエーテル(1500 mL)で希釈し、5%のクエン酸水溶液(1500 mL)でクエンチした。層を分離し、下側の水層を、メチルtert-ブチルエーテル(3×1000 mL)で抽出した。組み合わせられた有機相を、14%の塩化ナトリウム水溶液で洗浄

し、減圧下で濃縮したところ、オレンジ色の油が得られた。クロマトグラフィー（１％～１０％の酢酸エチル／ヘプタン勾配）により、１１４ｇ（９０％）の表題化合物が黄色の油として得られた。５ａについてのデータ： $R_f = 0.89$ （２０％のEtOAc／ヘプタン）； ^1H NMR（４００MHz， CDCl_3 ） ３．７２－３．８４（m，１H）、３．５６（dd， $J = 5.13, 10.25$ Hz，１H）、３．４１（dd， $J = 6.59, 9.89$ Hz，１H）、２．１９－２．３５（m，２H）、１．９０－１．９５（m，１H）、１．７５－１．８９（m，１H）、１．５４－１．６６（m，１H）、０．９０（s，９H）、０．８９（s，９H）、０．０９（s，３H）、０．０８（s，３H）、０．０６（s，６H）；MS（ESI⁺） m/z 343.2（ $M + H^+$ ）。Chiral GC、Restek bDEXmカラム（３０m×０．３２mm）、６５で４０分間、１３０まで１０／分、２００まで２０／分、１mLの注入；保持時間、４３．４９分間（約１００％の５ａ）；化学的純度GC、Restek Stabliwaxカラム（３０m×０．３２mm）、６０で２分間、２３０まで１０／分、１mLの注入；保持時間、１０．８２分間（９０．０％の５ａ）。

【０３１０】

実施例７：tert-ブチル（（３-メトキシベンジル）オキシ）ジメチルシラン（７b）。

【化２４０】

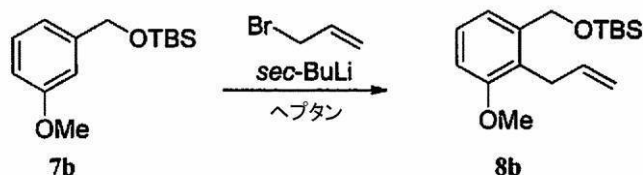


ジクロロメタン（２０Ｌ、８体積）中の３-メトキシベンジルアルコール６（２５００g、１８．０９mol、１．０当量）の溶液に、イミダゾール（１４６６g、２１．５３mol、１．１９当量）を加え、溶液を、窒素下で撹拌しながら１５℃に冷却した。冷却したら、溶液に、次の９分間にわたってtert-ブチル（クロロ）ジメチルシラン（３１６４g、２０．９９mol、１．１６当量）を充填し、その間に４２．９℃の発熱が観察された。次に、反応物を、１７時間にわたって撹拌しながら室温に冷ました。次に、反応を、５％のクエン酸水溶液（２０Ｌ、８体積）でクエンチし、下側の有機相を濃縮したところ、４９５８gの淡黄色の油が得られた。２回のバッチで行われる真空蒸留（沸点範囲１１５～１２０℃、５トルで１３２～１３５℃）により、２３３６gおよび１９６４gの無色透明の油が得られ、これは、合計で４３００g（９４％）の表題化合物であった。７bについてのデータ： $R_f = 0.27$ （１％のEtOAc／ヘプタン）； ^1H NMR（４００MHz， CDCl_3 ） ７．２５（t， $J = 8.1$ Hz，１H）、６．９１（m，１H）、６．７９（dd， $J = 2.4, 8.2$ Hz，２H）、４．７４（s，２H）、３．８２（s，３H）、０．９６（s，９H）、０．１１（s，６H）；MS（ESI⁺） m/z 275.2（ $M + Na^+$ ）。

【０３１１】

実施例８：（（２-アリル-３-メトキシベンジル）オキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン（８b）。

【化２４１】



10

20

30

40

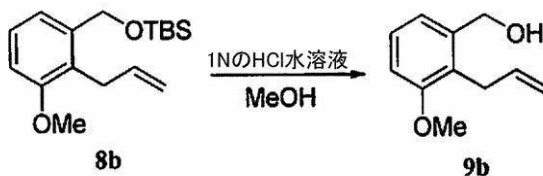
50

ヘプタン (13.30 L、5 体積) 中のシラン 7 b (2660 g、10.54 mol、1.0 当量) の溶液を、2 時間の期間にわたって sec-ブチルリチウム (15.81 L、22.13 mol、2.1 当量、シクロヘキサン中 1.4 M) で滴下して処理した。反応物を、室温でさらに 2 時間攪拌してから、0 に冷却した。冷却したら、反応物を、次の 70 分間にわたって臭化アリル (2805 g、23.18 mol、2.2 当量) で滴下して処理した。17.6 の発熱が観察され、反応物を、次の 38 分間にわたって室温に温めた。反応物を室温で 20 時間攪拌し、次に、20% の塩化アンモニウム水溶液 (13.30 L、5 体積) でクエンチした。有機相を、14% の塩化ナトリウム水溶液 (5.32 L、2 体積) で洗浄し、濃縮したところ、3274 g の黄色の油が得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。8 b についてのデータ: $R_f = 0.64$ (5% の EtOAc / ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)、5.92 (m, 1 H)、4.93 (m, 2 H)、4.74 (s, 2 H)、3.82 (s, 3 H)、3.41 (dt, $J = 1.6$ 、6.0 Hz, 2 H)、0.95 (s, 9 H)、0.10 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 315.2 ($M + \text{Na}^+$) .

【0312】

実施例 9: (2-アリル-3-メトキシフェニル)メタノール (9b)。

【化242】



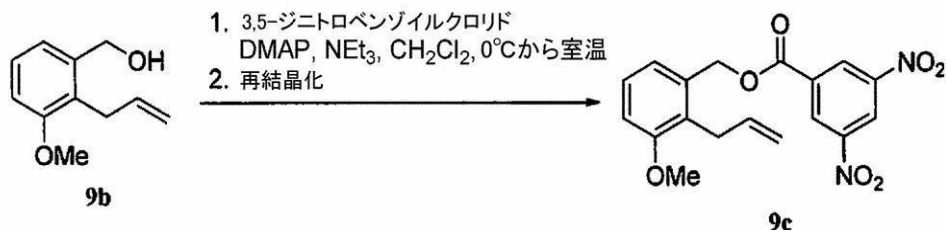
メタノール (30.82 L、10 体積) 中のシラン 8 b (3082 g、10.54 mol、1.0 当量、理論的重量) の溶液に、6 N の塩酸水溶液 (8.43 L、8.431 mol、0.8 当量) を加え、反応物を、室温で 2 時間攪拌した。反応を、10% の炭酸水素カリウム水溶液 (15.41 L、5 体積) の滴下添加によってクエンチし、次に、約 10 体積のメタノールが除去されるまで蒸発させた。得られた水溶液を、酢酸エチル (15.41 L、10 体積) で抽出した。組み合わせられた有機相を、7% の塩化ナトリウム (15.41 L、5 体積) で洗浄し、濃縮したところ、2582 g の褐色の油が得られた。真空蒸留 (5 トルで沸点範囲 132 ~ 135) により、1558 g (83%、2 工程) の表題化合物が黄色の油として得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。9 b についてのデータ: $R_f = 0.36$ (30% の EtOAc / ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、6.01 (m, 1 H)、4.97 (dq, $J = 1.8$ 、10.0 Hz, 1 H)、4.92 (dq, $J = 1.9$ 、17.1 Hz, 1 H)、4.70 (s, 2 H)、3.84 (s, 3 H)、3.52 (dt, $J = 1.7$ 、5.9 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 201.1 ($M + \text{Na}^+$) .

【0313】

実施例 10: 2-アリル-3-メトキシベンジル 3,5-ジニトロベンゾエート (9c)。

。

【化 2 4 3】



ジクロロメタン (7.789 L、5 体積) 中のアルコール 9 b (1558 g、11.2 8 mol、1.0 当量) の 0 の溶液に、3, 5 - ジニトロベンゾイルクロリド (286 0 g、12.40 mol、1.1 当量) および 4 - ジメチルアミノ - ピリジン (206 . 6 g、1.690 mol、0.15 当量) を加えたところ、12.6 の発熱が生じた。反応物を、冷却して 0 に戻し、トリエチルアミン (1.729 L、12.40 mol、1.1 当量) を、次の 57 分間にわたって滴下して加え、その間に 17.6 の発熱が観察された。トリエチルアミンの添加が完了したら、反応を、10%の炭酸水素カリウム水溶液 (7.789 L、5 体積) でクエンチし、それにより、19.8 の発熱が生じた。下側の有機層を、10%のクエン酸水溶液 (7.789 L、5 体積) で洗浄し、濃縮したところ、4118 g の淡褐色の非晶質の固体が得られた。粗固体を、メタノール (41 . 18 L、粗製品の量を基準にして 10 体積) に懸濁させ、94 分間にわたって 65 まで 20 加熱して、固体を完全に溶解させた。次に、溶液を冷却して室温に戻し、沈殿した固体を、ろ過によって単離した。固体を、40 で 20 時間にわたって真空乾燥させたところ、2131 g (65%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。9 c についてのデータ: $R_f = 0.45$ (30% の EtOAc / ヘプタン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.22 (t, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H)、9.16 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H)、7.28 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H)、7.08 (dd, $J = 0.9, 7.5 \text{ Hz}$, 1 H)、6.97 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H)、5.99 (ddt, $J = 5.8, 10.1, 17.2 \text{ Hz}$, 1 H)、5.49 (s, 2 H)、4.98 (dq, $J = 1.8, 17.2 \text{ Hz}$, 1 H)、4.89 (dq, $J = 1.7, 10.1 \text{ Hz}$, 1 H)、3.87 (s, 3 H)、3.5 7 (dt, $J = 1.8, 5.9 \text{ Hz}$, 2 H); MS (ESI+) m/z 395.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

【0314】

実施例 11: (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) メタノール (9 b)。

メタノール (17.32 L、5 体積) 中のジニトロベンゾエート 9 c (3463 g、9 . 302 mol、1.0 当量) のスラリーに、水酸化カリウム (719.9 g、11.1 6 mol、1.2 当量) および水 (3.463 L、1 体積) を加えたところ、37.7 の発熱が生じた。反応物を、1 時間にわたって攪拌しながら室温に冷まし、次に、5 体積のメタノールが除去されるまで濃縮した。得られたスラリーを、10%のクエン酸水溶液 (17.32 L、5 体積) に溶解させ、ジクロロメタン (17.32 L、5 体積) で抽出 40 した。固体ジニトロ安息香酸副生成物を、ろ過によって除去し、ろ液を、10%の炭酸カリウム水溶液 (9.02 L、5 体積) で洗浄し、濃縮したところ、1464 g (88%) の表題化合物が濃い緑色の油として得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。9 b についてのデータ: $R_f = 0.36$ (30% の EtOAc / ヘプタン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.24 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H)、7.03 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H)、6.87 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H)、6.01 (m, 1 H)、4.96 (m, 2 H)、4.70 (s, 2 H)、3.84 (s, 3 H)、3.52 (dt, $J = 1.6, 6.0 \text{ Hz}$, 2 H); MS (ESI+) m/z 201.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

【0315】

10

20

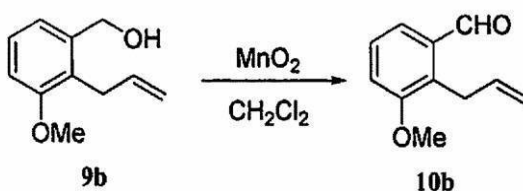
30

40

50

実施例 12 : 2 - アリル - 3 - メトキシベンズアルデヒド (10 b)。

【化 2 4 4】

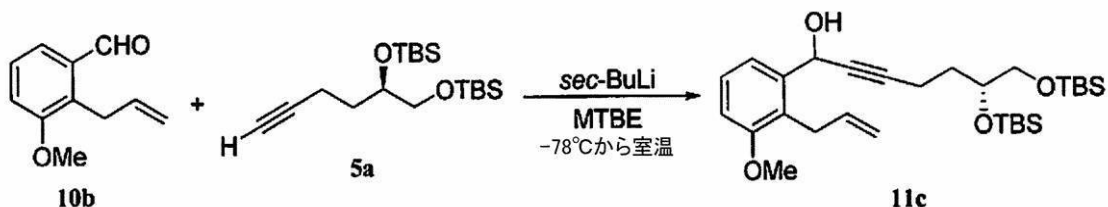


酸化マンガン (I V) (85.00 g、977.6 mmol、10.0 当量) を、無水塩化メチレン (5 mL) 中のアルコール 9 b (17.424 g、97.761 mmol、1.0 当量) の溶液に加え、混合物を、窒素下で 16 時間撹拌した。次に、反応物を、セライトを通してろ過し、固体をヘプタンで洗浄し、ろ液を濃縮したところ、534 (99 %) の表題化合物が淡色の油 (pale oil) として得られた。10 b についてのデータ : $R_f = 0.64$ (30 % の EtOAc / ヘプタン) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.28 (s, 1 H)、7.49 (dd, $J = 1.1$ 、7.7 Hz, 1 H)、7.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.13 (dd, $J = 0.9$ 、8.2 Hz, 1 H)、6.02 (ddt, $J = 5.9$ 、10.0、17.1 Hz, 1 H)、5.02 (dq, $J = 1.6$ 、10.1、5.0 Hz, 1 H)、4.93 (dq, $J = 1.7$ 、17.2、4.9 Hz, 1 H)、3.88 (s, 3 H)、3.86 (dt, $J = 1.8$ 、5.9 Hz, 2 H) ; MS (ESI+) m/z 199.1 ($M + \text{Na}^+$)。

【 0 3 1 6 】

実施例 13 : (6 R) - 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ビス (tert - ブチルジメチルシリル) オキシヘプタ - 2 - イン - 1 - オール (11 c)。

【化 2 4 5】



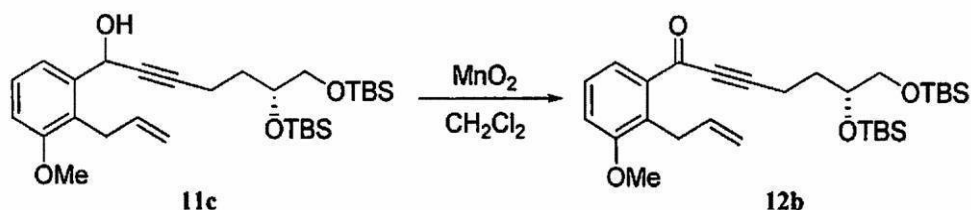
- 78 に冷却された無水 MTBE (11 mL) 中のアルキン 5 a (1.070 g、3.121 mmol、1.1 当量) の溶液を、 sec -ブチルリチウム (2.20 mL、3.12 mmol、1.1 当量、シクロヘキサン中 1.4 M の溶液) で滴下して処理し、得られた混合物を、30 分間にわたって窒素下で、その温度で撹拌した。次に、アルデヒド 10 b (500 mg、2.83 mmol、1.0 当量) を、MTBE (4 mL) 中の溶液として滴下して加え、反応物を、ゆっくりと室温に温めた。17 時間撹拌した後、反応を、10 % のクエン酸水溶液 (30 mL) の添加によってクエンチし、ヘプタン (3×30 mL) で抽出した。次に、組み合わされた有機相を、塩水で洗浄し、濃縮したところ、1.6 g の黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0 % ~ 15 % の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、1.340 g (91 %) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。11 c についてのデータ : $R_f = 0.60$ (20 % の EtOAc / ヘプタン) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.35 (d, $J = 7.91$ Hz, 1 H)、7.19 - 7.29 (m, 1 H)、6.87 (dd, $J = 0.88$ 、8.20 Hz, 1 H)、5.93 - 6.08 (m, 1 H)、5.64 (s, 1 H)、4.90 - 5.03 (m, 2 H)、3.83 (s, 3 H)、3.71 - 3.80 (m, 1 H)、3.60 - 3.70 (m, 1 H)、3.50 - 3.60 (m, 2 H)、3.40 (dd, $J = 6.74$ 、9.96 Hz, 1 H)、2.25 - 2.44 (m, 2 H)、2.04 (br. s., 1 H)、1.7

6 - 1 . 9 0 (m , 1 H)、1 . 6 0 (d t d , J = 6 . 3 0、7 . 6 7、1 3 . 8 1 H z , 1 H)、0 . 9 0 (s , 9 H)、0 . 8 8 (s , 9 H)、0 . 0 5 (s , 1 2 H) ;
MS (ESI +) m / z 5 4 1 . 4 (M + Na ⁺) .

【 0 3 1 7 】

実施例 1 4 : (R) - 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ビス ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ヘプタ - 2 - イン - 1 - オン (1 2 b) .

【 化 2 4 6 】



10

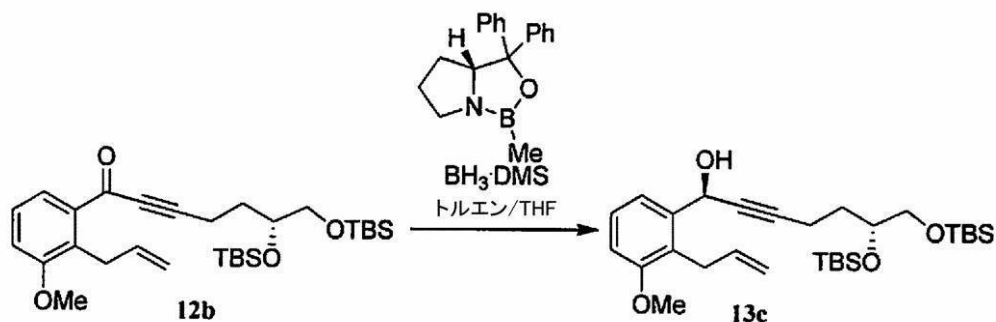
酸化マンガン (I V) (8 6 9 m g、1 0 . 0 m m o l、1 0 . 0 当量) を、無水塩化メチレン (5 m L) 中のアルコール 1 1 c (5 4 0 m g、1 . 0 4 m m o l、1 . 0 当量) の溶液に加え、混合物を、窒素下で 1 6 時間撹拌した。次に、反応物を、セライトを通してろ過し、固体をヘプタンで洗浄し、ろ液を濃縮したところ、5 3 4 (9 9 %) の表題化合物が淡色の油として得られた。1 2 b についてのデータ : R _f = 0 . 6 2 (順相、2 0 % の E t O A c / ヘプタン) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 4 (d d , J = 1 . 1 7、7 . 8 1 H z , 1 H)、7 . 2 4 - 7 . 3 5 (m , 1 H)、7 . 0 7 (d d , J = 0 . 7 8、8 . 2 0 H z , 1 H)、5 . 9 0 - 6 . 0 6 (m , 1 H)、4 . 8 6 - 5 . 0 9 (m , 2 H)、3 . 8 6 (s , 3 H)、3 . 7 5 - 3 . 8 4 (m , 3 H)、3 . 5 8 (d d , J = 5 . 2 7、9 . 9 6 H z , 1 H)、3 . 4 1 (d d , J = 6 . 8 4、9 . 9 6 H z , 1 H)、2 . 4 4 - 2 . 6 6 (m , 2 H)、1 . 8 7 - 2 . 0 1 (m , 1 H)、1 . 7 2 (d t d , J = 5 . 8 6、7 . 8 1、1 3 . 6 7 H z , 1 H)、0 . 9 0 (s , 9 H)、0 . 8 9 (s , 9 H)、0 . 0 8 (s , 6 H)、0 . 0 6 (s , 6 H) ; MS (ESI +) m / z 5 1 7 . 2 (M + H ⁺) .

20

【 0 3 1 8 】

実施例 1 5 : (1 S , 6 R) - 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ビス ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ヘプタ - 2 - イン - 1 -オール (1 3 c) .

【 化 2 4 7 】



40

アリールケトン 1 2 b (9 5 . 7 g、1 8 5 m m o l、1 . 0 当量) を、窒素下で、T H F (1 9 0 0 m L) に溶解させた。(R) - (+) - 2 - メチル - C B S - オキサザボロリジン (2 2 2 m L、2 2 2 m m o l、1 . 2 当量、トルエン中 1 M の溶液) を加え、得られた混合物を、- 5 0 ± 5 に冷却した。次に、ボラン - メチルスルフィド錯体 (3 7 0 m L、3 7 0 m m o l、4 . 0 当量、T H F 中 2 . 0 M の溶液) を、2 0 分間にわたって滴下して加えた。 - 5 0 で 7 5 分間撹拌した後、混合物を、メタノール (6 0 0

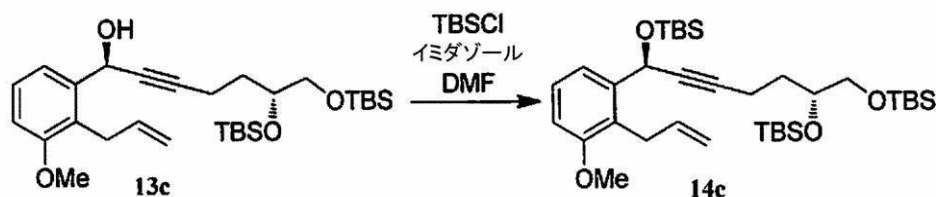
50

mL)の滴下添加によって慎重にクエンチし、続いて、一晚攪拌しながら室温に温めた。クエンチされた混合物を0 に冷却し、酢酸エチル(2000mL)で希釈し、5%のクエン酸水溶液(1500mL)で処理した。層を分離し、水相を、酢酸エチル(2×1500mL)でさらに抽出した。組み合わされた有機相を、14%の塩化ナトリウム溶液(1500mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。原油に、ヘプタン(2×500mL)を加えた(chase)ところ、96.35gの淡色の油が得られた。この材料は、そのまま持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。13cについてのデータ: $R_f = 0.58$ (20%のEtOAc/ヘプタン); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, $J = 1.03, 7.76$ Hz, 1H)、7.20 - 7.29 (m, 1H)、6.87 (dd, $J = 0.88, 8.20$ Hz, 1H)、6.00 (tdd, $J = 5.64, 10.18, 17.21$ Hz, 1H)、5.63 (br. s., 1H)、4.87 - 5.06 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.75 (dddd, $J = 4.25, 5.27, 6.66, 7.84$ Hz, 1H)、3.61 - 3.69 (m, 1H)、3.51 - 3.61 (m, 2H)、3.40 (dd, $J = 6.74, 9.96$ Hz, 1H)、2.26 - 2.42 (m, 2H)、2.06 (br. s., 1H)、1.78 - 1.90 (m, 1H)、1.60 (dtd, $J = 5.86, 7.95, 13.70$ Hz, 1H)、0.90 (s, 9H)、0.88 (s, 9H)、0.05 (s, 12H); MS (ESI+) m/z 541.2 ($M + Na^+$); HPLC、Chiral Pak IAカラム(4.6×250mm²)、5mm; 流量1.0mL/分; 210nm; 移動相ヘプタン(99%): 2-プロパノール(1%): トリフルオロ酢酸(0.1%); 保持時間、8.66分間(1.2%、(1R, 6R) - 1 - (2-アリル - 3-メトキシフェニル) - 6, 7-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘプタ - 2 - イン - 1 - オール)、保持時間、9.48分間(98.8%、13c)。

【0319】

実施例16: (5S, 10R) - 5 - (2-アリル - 3-メトキシフェニル) - 10 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2, 2, 3, 3, 13, 13, 14, 14-オクタメチル - 4, 12-ジオキサ - 3, 13-ジシラペンタデカ - 6 - イン(14c)。

【化248】



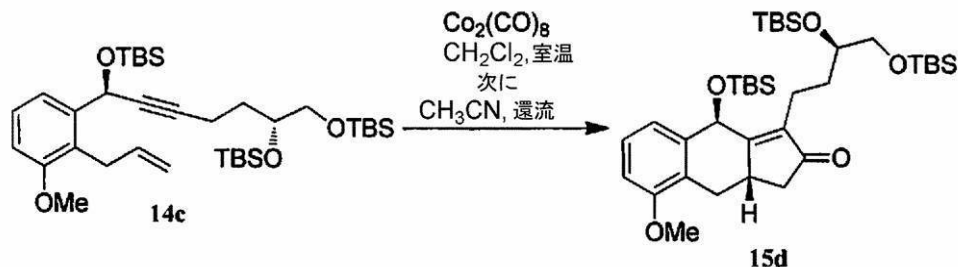
イミダゾール(1.732g、25.44mmol、1.2当量)およびtert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン(3.545g、23.32mmol、1.1当量)を、窒素下で、無水DMF中のアルキノール13c(11.002g、21.20mmol、1.0当量)の攪拌された0 の溶液に加え、次に、混合物を、室温に温めた。次に、反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)および水(100mL)の添加によってクエンチした。得られた混合物を、ヘプタン(3×200mL)で抽出し、組み合わされた有機相を、水、塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮したところ、13.351g(99%)の表題化合物が淡黄色の油として得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。14cについてのデータ: $R_f = 0.82$ (20%のEtOAc/ヘプタン); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.32 (m, 1H)、7.18 - 7.25 (m, 1H)、6.82 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H)、5.88 - 6.04 (m, 1H)、5.58 (s, 1H)、4.88 - 5.03 (m, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.67 - 3.76 (m, 1H)、3.57 - 3.66 (m, 1H)、3.46 - 3.57 (m, 2H)、3.37 (dd, $J = 6.45$

、9.96 Hz, 1H)、2.16 - 2.34 (m, 2H)、1.70 - 1.85 (m, 1H)、1.47 - 1.60 (m, 1H)、0.91 (s, 9H)、0.89 (s, 9H)、0.87 (s, 9H)、0.12 (s, 3H)、0.09 (s, 3H)、0.04 (s, 12H); MS (ESI+) m/z 655.5 (M + Na⁺) .

【0320】

実施例17: (4R, 9aS) - 3 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 8 - メトキシ - 9, 9a - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2(4H) - オン(15d) .

【化249】

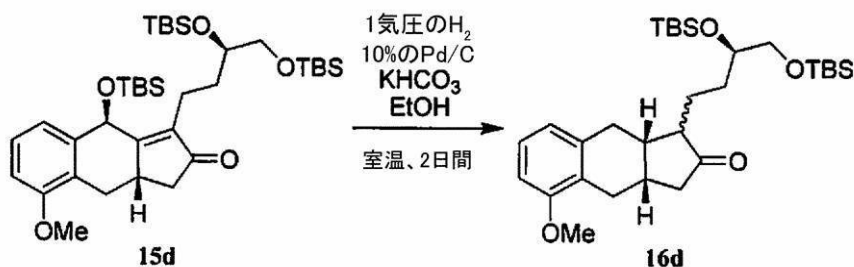


コバルトカルボニル(7.197 g、21.05 mmol、1.0当量)を、無水塩化メチレン中の化合物14c(13.326 g、21.05 mmol、1.0当量)の溶液に加え、反応物を、2時間にわたって窒素下で、室温で撹拌して、コバルト - アルキン錯体の形成を可能にした。次に、反応物を、回転蒸発によって濃縮し、残渣を、無水アセトニトリルに溶解させ、混合物を、18時間にわたって撹拌しながら加熱還流させた。次に、反応物を室温に冷まし、セライトを通してろ過し、沈殿物を、アセトンで数回に分けて洗浄した。ろ液を濃縮したところ、14.9 gの琥珀色の油が得られた。クロマトグラフィー(0% ~ 20%の酢酸エチル/ヘプタン勾配)により、13.803 g(99%)の表題化合物が無色油として得られた。15dについてのデータ: R_f = 0.57(20%のEtOAc/ヘプタン); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.24 (t, J = 7.91 Hz, 1H)、6.91 (d, J = 7.62 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 7.91 Hz, 1H)、5.51 (s, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.61 - 3.71 (m, 1H)、3.30 - 3.59 (m, 4H)、2.70 (dd, J = 6.45、18.75 Hz, 1H)、2.35 - 2.48 (m, 1H)、2.10 - 2.32 (m, 3H)、1.57 (td, J = 7.58、15.01 Hz, 2H)、0.91 (s, 9H)、0.88 (s, 9H)、0.82 (s, 9H)、0.00 - 0.14 (m, 18H); MS (ESI+) m/z 683.4 (M + Na⁺) .

【0321】

実施例18a: (3aS, 9aS) - 1 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 5 - メトキシ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2(3H) - オン(16d) .

【化250】



10

20

30

40

50

無水メタノール (225 mL) 中の三環式エノン 15d (14.86 g、22.48 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水炭酸水素カリウム (743 mg、5% w/w) および 10% の Pd/C (3.715 g、50% 湿潤、25% w/w) を加え、混合物を、室温で 64 時間攪拌しながら、水素ガスのバルーンを用いて水素化した。次に、反応混合物を、セライトを通してろ過し、残渣を、エタノールで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、黄色の油が得られた。ヘプタンを用いた研和により、少量の沈殿物が形成され、これをろ過して取り除き、ろ液を濃縮したところ、12.5 g の粘性の黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 10% の酢酸エチル/ヘプタン勾配) により、10.998 g (92%) の表題化合物が淡色の油として得られた。16d についてのデータ: $R_f = 0.47$ (20% の EtOAc/ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.11 (t, $J = 7.81$ Hz, 1H)、6.71 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.62 - 3.76 (m, 1H)、3.52 - 3.61 (m, 1H)、3.43 (dd, $J = 6.84$, 9.96 Hz, 1H)、2.10 - 3.08 (m, 8H)、1.19 - 2.04 (m, 5H)、0.91 (d, $J = 8.98$ Hz, 18H)、0.01 - 0.18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533.2 ($M + H^+$).

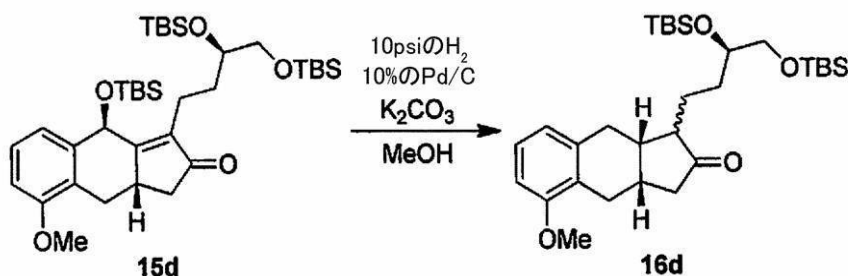
10

【0322】

実施例 18b: (3aS, 9aS) - 1 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 5 - メトキシ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2(3H) - オン(16d).

20

【化251】



30

メタノール (10 mL) 中の三環式エノン 15d (1.0 g、mmol、1.0 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (53 mg、5% w/w) および 10% の Pd/C (100 mg、50% 湿潤、10% w/w) を加え、混合物を、室温で約 18 時間攪拌しながら、10 psi の水素ガス下で水素化した。次に、反応混合物を、セライトを通してろ過し、残渣を、MTBE で数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、黄色の油が得られた。MTBE を用いた研和により、少量の沈殿物が形成され、これをろ過して取り除き、ろ液を濃縮したところ、0.98 g の粘性の黄色の油が得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされたが、分析的な特性評価のために精製された。クロマトグラフィー (0% ~ 2.5% の酢酸エチル/ヘプタン) により、0.711 g (88%) の表題化合物が粘性の無色油として得られた。16d についてのデータ: $R_f = 0.47$ (20% の EtOAc/ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.11 (t, $J = 7.81$ Hz, 1H)、6.71 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.62 - 3.76 (m, 1H)、3.52 - 3.61 (m, 1H)、3.43 (dd, $J = 6.84$, 9.96 Hz, 1H)、2.10 - 3.08 (m, 8H)、1.19 - 2.04 (m, 5H)、0.91 (d, $J = 8.98$ Hz, 18H)、0.01 - 0.18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533.2 ($M + H^+$).

40

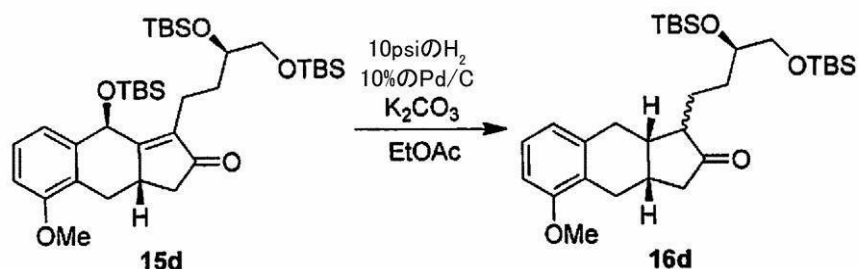
【0323】

実施例 18c: (3aS, 9aS) - 1 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 5 - メトキシ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ

50

- 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 (3 H) - オン (1 6 d) 。

【化 2 5 2】



10

酢酸エチル (7 . 5 m L) 中の三環式エノン 1 5 d (5 0 0 m g 、 0 . 7 5 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (2 5 m g 、 5 % w / w) および 1 0 % の P d / C (7 5 m g 、 5 0 % 湿潤、 1 5 % w / w) を加えた。混合物を、室温で 2 4 時間にわたって P a r r フラスコ中で振とうしながら、 1 0 p s i の水素ガス下で水素化した。次に、反応物に、さらなる 1 0 % の P d / C (7 5 m g 、 5 0 % 湿潤、 1 5 % w / w) を充填し、室温でさらに 2 4 時間にわたって P a r r フラスコ中で振とうしながら、 1 0 p s i の水素ガス下で水素化した。この時点で、T L C によって反応が完了したことが示され、セライトを通してろ過し、残渣を、酢酸エチルで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、 4 0 4 m g の淡黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0 % ~ 5 % の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、 2 9 0 m g (7 2 %) の表題化合物が粘性の無色油として得られた。1 6 d についてのデータ : $R_f = 0 . 4 7$ (2 0 % の E t O A c / ヘプタン) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 1 1 (t , $J = 7 . 8 1 \text{ Hz}$, 1 H) 、 6 . 7 1 (d , $J = 8 . 2 0 \text{ Hz}$, 2 H) 、 3 . 8 4 (s , 3 H) 、 3 . 6 2 - 3 . 7 6 (m , 1 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 6 1 (m , 1 H) 、 3 . 4 3 (d d , $J = 6 . 8 4 , 9 . 9 6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 2 . 1 0 - 3 . 0 8 (m , 8 H) 、 1 . 1 9 - 2 . 0 4 (m , 5 H) 、 0 . 9 1 (d , $J = 8 . 9 8 \text{ Hz}$, 1 8 H) 、 0 . 0 1 - 0 . 1 8 (m , 1 2 H) ; M S (E S I +) m / z 5 3 3 . 2 (M + H ^ +) 。

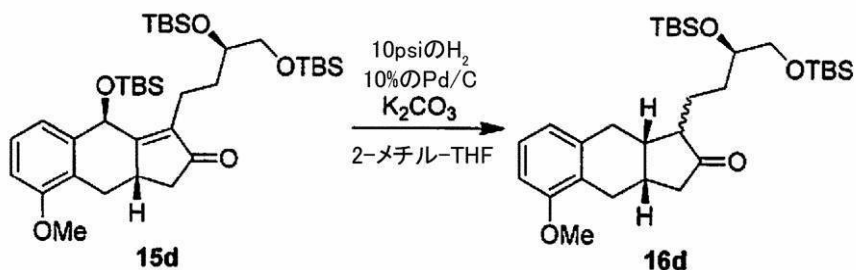
20

【 0 3 2 4】

実施例 1 8 d : (3 a S , 9 a S) - 1 - ((R) - 3 , 4 - ビス ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブチル) - 5 - メトキシ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 (3 H) - オン (1 6 d) 。

30

【化 2 5 3】



40

2 - メチルテトラヒドロフラン (1 5 m L) 中の三環式エノン 1 5 d (1 . 0 0 0 g 、 1 . 5 1 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (5 0 m g 、 5 % w / w) および 1 0 % の P d / C (1 5 0 m g 、 5 0 % 湿潤、 1 0 % w / w) を加え、混合物を、室温で約 1 8 時間攪拌しながら、 1 0 p s i の水素ガス下で水素化した。次に、反応物に、さらなる 1 0 % の P d / C (1 5 0 m g 、 5 0 % 湿潤、 1 5 % w / w) を充填し、室温で約 2 3 時間攪拌しながら、 1 0 p s i の水素ガス下で水素化した。この時点で、T L C によって反応が完了したことが示され、セライトを通してろ過し、残渣を、酢酸エチルで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、 9 8 4 m g の淡黄色の油が得られ

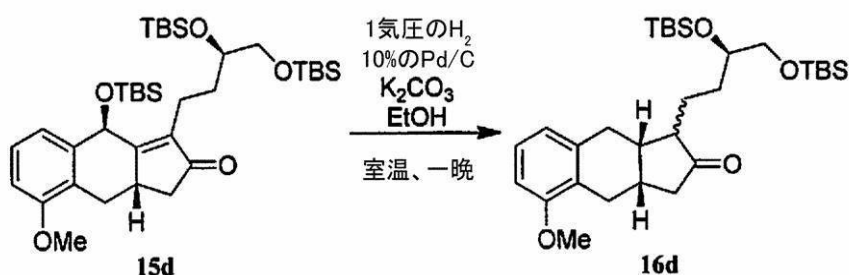
50

10

20

30

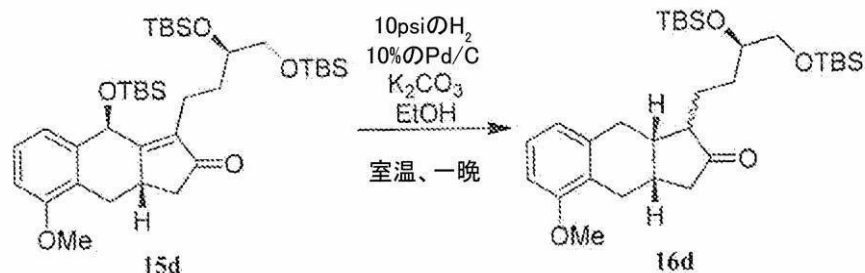
40



無水エタノール (225 mL) 中の三環式エノン 15 d (1.465 g, 2.216 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (126 mg, 8.5 % w/w) および 10 % の Pd/C (225 mg, 50 % 湿潤、15 % w/w) を加え、混合物を、室温で一晩攪拌しながら、大気圧の水素ガスで水素化した。次に、反応混合物を、セライトを通してろ過し、残渣を、エタノールで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、黄色の油が得られた。ヘプタンを用いた研和により、少量の沈殿物が形成され、これをろ過して取り除き、ろ液を濃縮したところ、粘性の黄色の油が得られた。原油を、エタノール (15 mL) に溶解させ、脱イオン水 (7 mL) を、攪拌溶液にゆっくりと加えた。白色の固体をろ過し、エタノールと脱イオン水との 1 : 1 の混合物で洗浄した。固体を、一晩真空下で乾燥させたところ、985 mg (83 %) の表題化合物が白色の固体として得られた。16 d についてのデータ: $R_f = 0.47$ (20 % の EtOAc / ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.11 (t, $J = 7.81$ Hz, 1 H)、6.71 (d, $J = 8.20$ Hz, 2 H)、3.84 (s, 3 H)、3.62 - 3.76 (m, 1 H)、3.52 - 3.61 (m, 1 H)、3.43 (dd, $J = 6.84$ 、 9.96 Hz, 1 H)、2.10 - 3.08 (m, 8 H)、1.19 - 2.04 (m, 5 H)、0.91 (d, $J = 8.98$ Hz, 18 H)、0.01 - 0.18 (m, 12 H); MS (ESI+) m/z 533.2 ($M + H^+$) .

実施例 18 f : (3 a S , 9 a S) - 1 - ((R) - 3 , 4 - ビス ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プチル) - 5 - メトキシ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 (3 H) - オン (16 d)。

【化 2 5 5】



10

無水エタノール (225 mL) 中の三環式エノン 15d (1.425 g、2.155 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (116 mg、8% w/w) および 10% の Pd/C (220 mg、50% 湿潤、15% w/w) を加え、混合物を、室温で一晩撹拌しながら、10 psi の水素ガス下で水素化した。次に、反応混合物を、セライトを通してろ過し、残渣を、エタノールで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、黄色の油が得られた。ヘプタンを用いた研和により、少量の沈殿物が形成され、これをろ過して取り除き、ろ液を濃縮したところ、粘性の黄色の油が得られた。原油を、エタノール (15 mL) に溶解させ、脱イオン水 (7 mL) を、撹拌溶液にゆっくりと加えた。白色の固体をろ過し、エタノールと脱イオン水との 1 : 1 の混合物で洗浄した。固体を、一晩真空下で乾燥させたところ、1.51 g (91%) の表題化合物が白色の固体として得られた。16d についてのデータ: $R_f = 0.47$ (20% の EtOAc / ヘプタン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 7.11 (t, $J = 7.81$ Hz, 1H)、6.71 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.62 - 3.76 (m, 1H)、3.52 - 3.61 (m, 1H)、3.43 (dd, $J = 6.84, 9.96$ Hz, 1H)、2.10 - 3.08 (m, 8H)、1.19 - 2.04 (m, 5H)、0.91 (d, $J = 8.98$ Hz, 18H)、0.01 - 0.18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533.2 ($M + H^+$) .

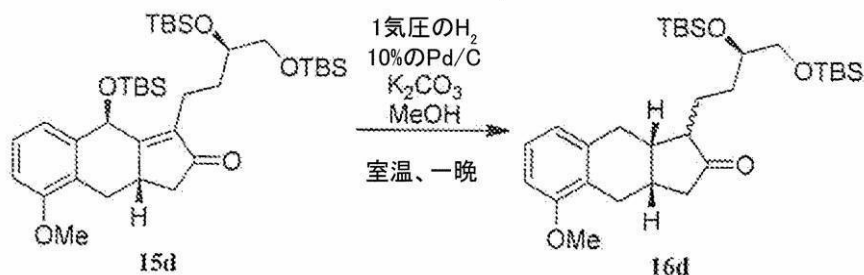
20

【0327】

実施例 18 g : (3aS, 9aS) - 1 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 5 - メトキシ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2(3H) - オン (16d) .

30

【化 2 5 6】



40

メタノール (15 mL) 中の三環式エノン 15d (2.0 g、3.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (141 mg、7% w/w) および 10% の Pd/C (294 mg、50% 湿潤、15% w/w) を加え、混合物を、室温で一晩撹拌しながら、大気圧の水素ガスで水素化した。次に、反応物を、セライトを通してろ過し、残渣を、メタノールで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、黄色の油が得られた。ヘプタンを用いた研和により、少量の沈殿物が形成され、これをろ過して取り除いた。ろ液を濃縮したところ、粘性の黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 3% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、1.51 g (94%) の表題化合物が白色の固体として得られた。16d についてのデータ: $R_f = 0.47$ (20% の EtOAc / ヘプタン)

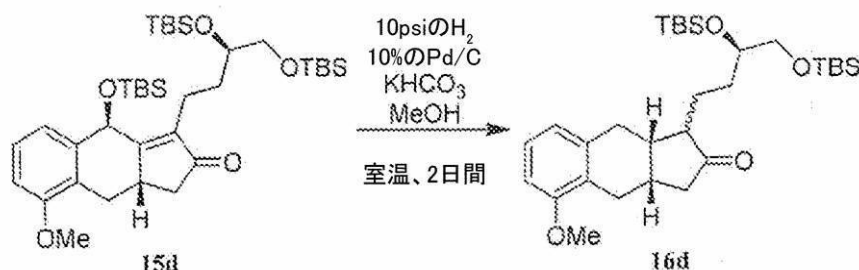
50

; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.11 (t, $J = 7.81\text{ Hz}$, 1H)、6.71 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.62 - 3.76 (m, 1H)、3.52 - 3.61 (m, 1H)、3.43 (dd, $J = 6.84$, 9.96 Hz, 1H)、2.10 - 3.08 (m, 8H)、1.19 - 2.04 (m, 5H)、0.91 (d, $J = 8.98\text{ Hz}$, 18H)、0.01 - 0.18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533.2 ($M + H^+$).

【0328】

実施例 18h: (3aS, 9aS) - 1 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 5 - メトキシ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2(3H) - オン(16d).

【化257】



メタノール(15 mL)中の三環式エノン15d(1.42 g、2.15 mmol、1.0当量)の溶液に、無水炭酸水素カリウム(110 mg、8% w/w)および10%のPd/C(220 mg、50%湿潤、15% w/w)を加え、混合物を、室温で24時間攪拌しながら、10 psiの水素ガス下で水素化した。次に、反応物に、さらなる無水炭酸水素カリウム(110 mg、8% w/w)および10%のPd/C(220 mg、50%湿潤、15% w/w)を充填し、室温で約24時間攪拌しながら、10 psiの水素ガス下で水素化した。次に、反応物を、セラライトを通してろ過し、残渣を、メタノールで数回に分けて洗浄し、ろ液を濃縮したところ、黄色の油が得られた。ヘプタンを用いた研和により、少量の沈殿物が形成され、これをろ過して取り除き、ろ液を濃縮したところ、12.5 gの粘性の黄色の油が得られた。クロマトグラフィー(0% ~ 10%の酢酸エチル/ヘプタン勾配)により、722 mg(63%)の表題化合物が淡色の油として得られた。16dについてのデータ: $R_f = 0.47$ (20%のEtOAc/ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.11 (t, $J = 7.81\text{ Hz}$, 1H)、6.71 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.62 - 3.76 (m, 1H)、3.52 - 3.61 (m, 1H)、3.43 (dd, $J = 6.84$, 9.96 Hz, 1H)、2.10 - 3.08 (m, 8H)、1.19 - 2.04 (m, 5H)、0.91 (d, $J = 8.98\text{ Hz}$, 18H)、0.01 - 0.18 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 533.2 ($M + H^+$).

【0329】

実施例 18i ~ 18s: (3aS, 9aS) - 1 - ((R) - 3, 4 - ビス((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル) - 5 - メトキシ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2(3H) - オン(16d)

ケトン16dを生成するための三環式エノン15dの水素化を、10%のPd/C(50%湿潤)触媒および表1に示される他の反応条件を用いて行った。

【0330】

【表 1】

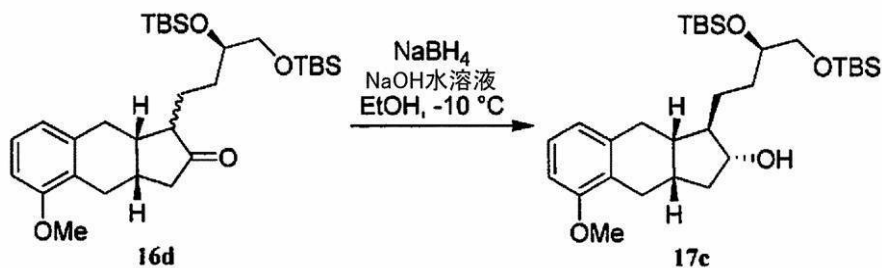
表1:三環式エノン 15d の水素化のための反応条件

実施例 番号	触媒	塩基(重量%)	溶媒	H ₂ 圧力	収率% 16d
i	15 重量%	K ₂ CO ₃ (5)	MeOH	10 psi	76
j	15 重量% (×2)	K ₂ CO ₃ (5)	EtOAc	10 psi	72
k	15 重量% (×2)	K ₂ CO ₃ (5)	THF	10 psi	102
l	15 重量% (×2)	K ₂ CO ₃ (5)	THF	10 psi	100
m	15 重量%	KHCO ₃ (2 × 7.7)	MeOH	10 psi	63
n	15 重量%	KHCO ₃ (2 × 7.7)	MeOH	大気圧	79
o	15 重量%	KHCO ₃ (8.2)	EtOH	10 psi	83
p	15 重量%	KHCO ₃ (7.4)	EtOH	大気圧	54
q	15 重量% (×2)	K ₂ CO ₃ (5)	2-Me- THF	10 psi	63
r	15 重量%	K ₂ CO ₃ (5)	EtOH	10 psi	64
s	15 重量% (×2)	KHCO ₃ (5)	EtOH	10 psi	87

【 0 3 3 1 】

実施例 19 a : (1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 1 - ((R) - 3 , 4 - ビス ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブチル) - 5 - メトキシ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オール (17 c)。

【化 2 5 8】



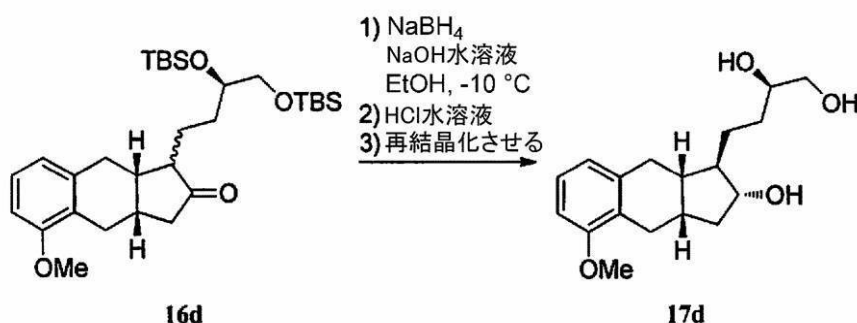
水酸化ナトリウム（28 mL の水中の 5.492 g、水中 20 % の溶液、1.0 当量）を、無水エタノール中のケトン 16 d（7.318 g、13.73 mmol、1.0 当量）の -10 の溶液に加え、反応物を、30 分間窒素下で撹拌した。次に、水素化ホウ素ナトリウム（545 mg、14.42 mmol、1.05 当量）を一度に加え、反応物を、

攪拌しながら1時間にわたって - 10℃ に維持した。その時点で、さらなる分量の水素化ホウ素ナトリウム (545 mg、14.42 mmol、1.05 当量) を加え、反応物を、 - 10℃ で17時間攪拌した。次に、反応を、氷酢酸 (10 mL) の添加によって慎重にクエンチし、6のpHを得た。これを、塩水 (200 mL) で希釈し、室温に温めた。混合物を、ヘプタン (3 × 200 mL) で抽出し、組み合わせられた有機相を、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮したところ、黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 15%の酢酸エチル/ヘプタン勾配) により、5.359 g (73%) の表題化合物が粘性の無色油として得られた。17cについてのデータ: R_f = 0.44 (20%のEtOAc/ヘプタン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、6.76 (dd, J = 2.78、7.76 Hz, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.62 - 3.78 (m, 2H)、3.51 - 3.60 (m, 1H)、3.39 - 3.49 (m, 1H)、2.70 - 2.87 (m, 2H)、2.48 (ddd, J = 6.59、11.35、14.57 Hz, 2H)、2.12 - 2.31 (m, 2H)、1.84 - 1.97 (m, 1H)、1.44 - 1.80 (m, 5H)、1.22 - 1.32 (m, 1H)、1.10 - 1.22 (m, 1H)、0.91 (s, 18H)、0.01 - 0.16 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 557.5 (M + Na⁺)。

【 0 3 3 2 】

実施例 19 b : (R) - 4 - ((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 5 -
メトキシ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフ
タレン - 1 - イル) ブタン - 1 , 2 - ジオール (17 d)。

【化 2 5 9】



水酸化ナトリウム（ 3.2 mL の水中の 648 mg 、水中 20% の溶液、 16.2 mmol 、 1.0 当量）を、無水エタノール中のケトン $16d$ （ 864 mg 、 1.62 mmol 、 1.0 当量）の -10°C の溶液に加え、反応物を、窒素下で 30 分間撹拌した。次に、水素化ホウ素ナトリウム（ 68 mg 、 1.80 mmol 、 1.1 当量）を一度に加え、反応物を、撹拌しながら 1 時間にわたって -10°C に維持した。その時点で、さらなる分量の水素化ホウ素ナトリウム（ 68 mg 、 1.80 mmol 、 1.1 当量）を加え、反応物を、 -10°C で 17 時間撹拌した。次に、反応を、 pH が約 1 になるまで 3 N の HCl 水溶液（ 10 mL ）の添加によって慎重にクエンチし、反応物を室温に温め、均一になるまで 2 時間撹拌した。これを、回転蒸発によって濃縮して、エタノールを除去し、塩水（ 10 mL ）で希釈し、得られた白色のスラリーを、 10% のエタノール／酢酸イソプロピルの溶液（ $3 \times 20\text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わされた有機相を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮したところ、 530 mg のオフホワイトの固体が得られた。粗生成物を、還流している酢酸エチル（ 10 mL ）に溶解させ、冷却して室温に戻すことによって再結晶化させたところ、 432 mg （ 87% ）の表題化合物が白色の固体として得られた。 $17d$ についてのデータ： $R_f = 0.18$ （ 100% の EtOAc ）； $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） 7.07 （ t ， $J = 7.87\text{ Hz}$ ， 1 H ）、 6.80 （ d ， $J = 8.42\text{ Hz}$ ， 1 H ）、 6.74 （ d ， $J = 7.32\text{ Hz}$ ， 1 H ）、 4.48 （ d ， $J = 5.49\text{ Hz}$ ， 1 H ）、 4.44 （ t ， $J = 5.31\text{ Hz}$ ， 1 H ）、 4.37 （ d ， $J = 4$

【 0 3 3 3 】

10

【化 2 6 0】



30

【 0 3 3 4 】

40

10



30

【化 2 6 2】



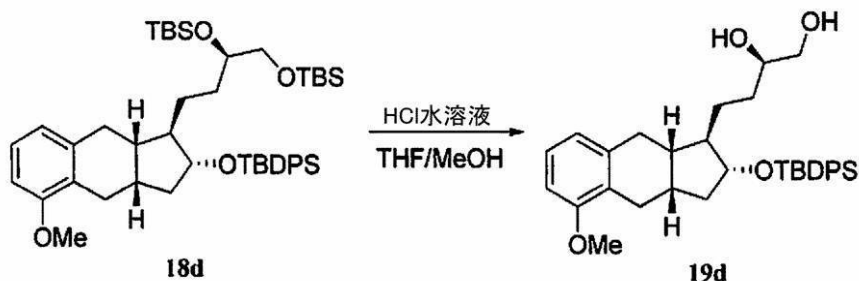
50

次に、反応を、水 (10 mL) でクエンチし、ヘプタン (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機相を、14%の塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮したところ、989 mgの淡黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 10%の酢酸エチル/ヘプタン勾配) により、882 mg (99%) の表題化合物が無色油として得られた。18f についてのデータ: $R_f = 0.55$ (20%のEtOAc/ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.69 (dt, $J = 6.59, 17.21$ Hz, 4H)、7.32 - 7.49 (m, 6H)、7.12 (t, $J = 7.69$ Hz, 1H)、6.77 (t, $J = 8.06$ Hz, 2H)、3.89 - 3.99 (m, 2H)、3.72 - 3.84 (m, 4H)、3.25 - 3.43 (m, 1H)、2.89 (dd, $J = 6.23, 14.65$ Hz, 1H)、2.75 (dd, $J = 6.23, 14.28$ Hz, 1H)、2.51 (dd, $J = 8.24, 14.10$ Hz, 1H)、2.34 (dd, $J = 8.06, 14.65$ Hz, 1H)、1.48 - 2.08 (m, 7H)、1.24 - 1.46 (m, 7H)、1.18 (td, $J = 4.94, 9.89$ Hz, 1H)、1.04 (s, 9H)。

【0336】

実施例 21a: (R) - 4 - ((1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 1 - イル) ブタン - 1, 2 - ジオール (19d)。

【化263】



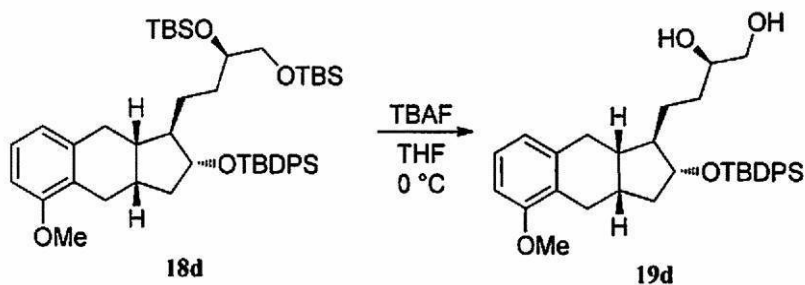
3 Nの塩酸水溶液 (10 mL) を、THF (30 mL) および MeOH (10 mL) 中のTBDMSEーテル18d (4.411 g、5.704 mmol、1.0当量) の溶液に加え、反応物を、室温で27時間撹拌した。次に、反応物を濃縮して、有機溶媒を除去し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮したところ、泡状の油が得られた。クロマトグラフィー (20% ~ 80%の酢酸エチル/ヘプタン勾配) により、1.982 g (64%) の表題化合物がふんわりした白色の固体として得られた。19dについてのデータ: $R_f = 0.26$ (40%のEtOAc/ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.60 - 7.76 (m, 4H)、7.32 - 7.49 (m, 6H)、7.12 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H)、6.77 (t, $J = 7.78$ Hz, 2H)、3.72 - 3.85 (m, 4H、sを含む、3H、3.80)、3.48 - 3.59 (m, 2H)、3.27 - 3.39 (m, 1H)、2.90 (dd, $J = 6.13, 14.74$ Hz, 1H)、2.74 (dd, $J = 6.04, 14.10$ Hz, 1H)、2.50 (dd, $J = 8.24, 14.10$ Hz, 1H)、2.34 (dd, $J = 7.78, 14.74$ Hz, 1H)、1.84 - 2.08 (m, 2H)、1.80 (s, 2H)、1.72 (td, $J = 8.03, 16.34$ Hz, 1H)、1.48 - 1.62 (m, 2H)、1.15 - 1.46 (m, 4H)、1.04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 567.5 ($M + \text{Na}^+$)。

【0337】

実施例 21b: (R) - 4 - ((1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサ

ヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 1 - イル) ブタン - 1 , 2 - ジオール (19 d)。

【化 2 6 4】



10

フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (2 . 7 5 m L 、 2 . 7 5 m m o l 、 2 . 0 当量、 T H F 中 1 . 0 M の溶液) を、 T H F (1 0 m L) 中の T B D M S エーテル 1 8 d (1 . 0 5 3 g 、 1 . 3 6 2 m m o l 、 1 . 0 当量) の氷冷した溶液に加え、反応物を、 0

で3時間撹拌した。次に、反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)でクエンチし、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 20 mL)で抽出した。組み合わされた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮したところ、1.03 gの黄色の油が得られた。クロマトグラフィー(30% ~ 100%の酢酸エチル/ヘプタン勾配)により、616 mg(83%)の表題化合物が白色の泡状の固体として得られた。19 d についてのデータ: $R_f = 0.26$ (40%のEtOAc/ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.60 - 7.76 (m, 4 H)、7.32 - 7.49 (m, 6 H)、7.12 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H)、6.77 (t, $J = 7.78$ Hz, 2 H)、3.72 - 3.85 (m, 4 H、sを含む, 3 H、3.80)、3.48 - 3.59 (m, 2 H)、3.27 - 3.39 (m, 1 H)、2.90 (dd, $J = 6.13$ 、14.74 Hz, 1 H)、2.74 (dd, $J = 6.04$ 、14.10 Hz, 1 H)、2.50 (dd, $J = 8.24$ 、14.10 Hz, 1 H)、2.34 (dd, $J = 7.78$ 、14.74 Hz, 1 H)、1.84 - 2.08 (m, 2 H)、1.80 (s, 2 H)、1.72 (td, $J = 8.03$ 、16.34 Hz, 1 H)、1.48 - 1.62 (m, 2 H)、1.15 - 1.46 (m, 4 H)、1.04 (s, 9 H); MS (ESI+) m/z 567.3 ($M + \text{Na}^+$).

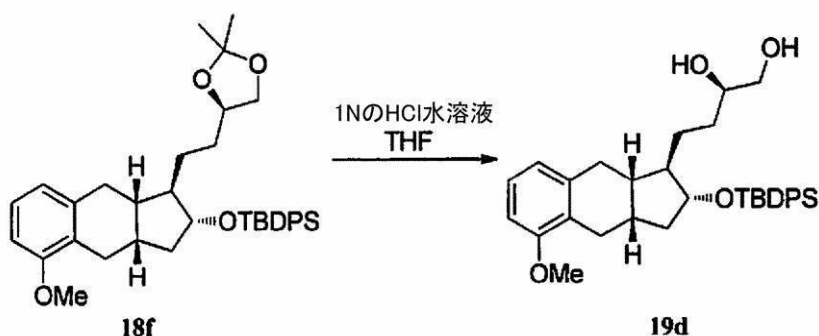
20

30

【 0 3 3 8 】

実施例 2 1 c : (R) - 4 - ((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 5 - メトキシ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 1 - イル)ブタン - 1 , 2 - ジオール (1 9 d)。

【化 2 6 5】



40

塩酸水溶液（10 mL、1 Nの溶液）を、THF（10 mL）中のアセトニド18 f（

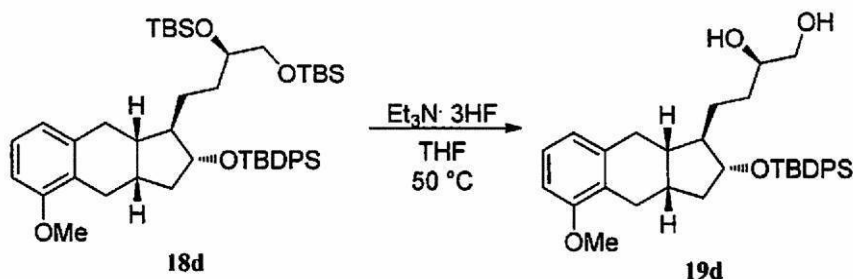
50

1.015 g、1.735 mmol、1.0 当量) の溶液に加え、反応物を、室温で 46 時間撹拌した。次に、それを、14% の塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸イソプロピル (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL)、14% の塩化ナトリウム水溶液 (40 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮したところ、1.066 g の無色油が得られた。クロマトグラフィー (40% ~ 100% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、670 mg (71%) の表題化合物が泡状の白色の固体として得られた。19 についてのデータ: R_f = 0.31 (50% の EtOAc / ヘプタン); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.58 - 7.81 (m, 4 H)、7.31 - 7.51 (m, 6 H)、7.11 (t, J = 7.91 Hz, 1 H)、6.77 (t, J = 7.62 Hz, 2 H)、3.73 - 3.85 (m, 4 H、s を含む、3 H、3.80)、3.47 - 3.62 (m, 2 H)、3.27 - 3.40 (m, 1 H)、2.90 (dd, J = 6.15、14.65 Hz, 1 H)、2.74 (dd, J = 6.15、14.06 Hz, 1 H)、2.50 (dd, J = 8.20、14.06 Hz, 1 H)、2.34 (dd, J = 7.91、14.65 Hz, 1 H)、1.83 - 2.09 (m, 2 H)、1.64 - 1.82 (m, 3 H)、1.48 - 1.62 (m, 2 H)、1.14 - 1.46 (m, 4 H)、0.96 - 1.11 (m, 9 H); MS (ESI+) m/z 567.2 (M + Na⁺) .

【0339】

実施例 21d: (R) - 4 - ((1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 1 - イル) ブタン - 1, 2 - ジオール (19d) .

【化266】



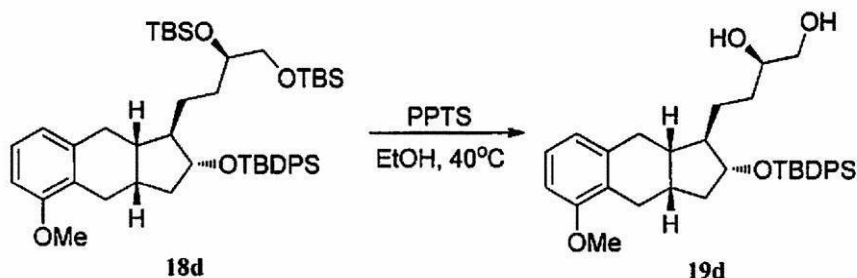
トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (0.16 mL、0.98 mmol、3.0 当量) を、窒素下で撹拌しながら、THF (2 mL) 中の TBDMS エーテル 18d (253 mg、0.327 mmol、1.0 当量) の氷冷した溶液に加えた。次に、反応物を 18 時間にわたって 50 °C まで温め、その時点で、TLC によって反応が完了したことが示された。反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) でクエンチし、水 (2 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 4 mL) で抽出した。組み合わされた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮したところ、172 mg の黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (30% ~ 100% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、99 mg (58%) の表題化合物が白色の泡状の固体として得られた。19d についてのデータ: R_f = 0.26 (40% の EtOAc / ヘプタン); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.60 - 7.76 (m, 4 H)、7.32 - 7.49 (m, 6 H)、7.12 (t, J = 7.78 Hz, 1 H)、6.77 (t, J = 7.78 Hz, 2 H)、3.72 - 3.85 (m, 4 H、s を含む、3 H、3.80)、3.48 - 3.59 (m, 2 H)、3.27 - 3.39 (m, 1 H)、2.90 (dd, J = 6.13、14.74 Hz, 1 H)、2.74 (dd, J = 6.04、14.10 Hz, 1 H)、2.50 (dd, J = 8.24、14.10 Hz, 1 H)、2.34 (dd, J = 7.78、14.74 Hz, 1 H)、1.84 - 2.08 (m, 2 H)、1.80 (s, 2 H)、1.72 (td, J = 8.03、16.34 Hz, 1 H)、1.48 - 1.62 (m, 2 H)、1.15 - 1.46 (m, 4

H)、1.04 (s, 9H)。

【0340】

実施例 21e: (R)-4-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メトキシ-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-1-イル)ブタン-1,2-ジオール(19d)。

【化267】

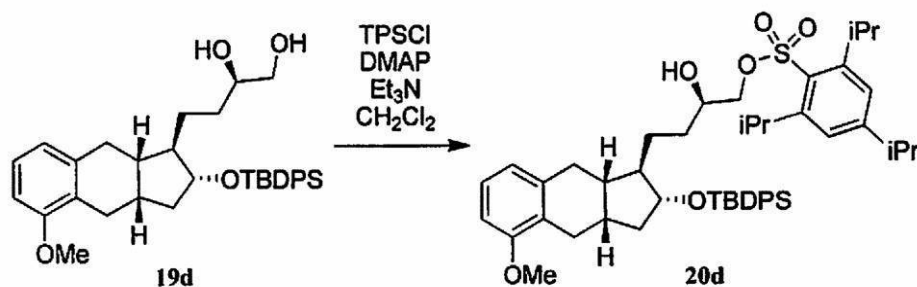


ピリジニウム p-トルエンスルホネート (5.52 g、220 mmol) を、エタノール (170 mL) 中の TBDMS エーテル 18d (17 g、221 mmol、1.0 当量) の溶液に加え、反応物を、40 で 56 時間攪拌した。次に、反応を、2 mL のピリジンでクエンチし、得られた混合物を濃縮して、有機溶媒を除去した。クロマトグラフィー (15% ~ 40% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、9.48 g (78%) の表題化合物がふんわりした白色の固体として得られた。19d についてのデータ: $R_f = 0.26$ (40% の EtOAc / ヘプタン); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.60 - 7.76 (m, 4H)、7.32 - 7.49 (m, 6H)、7.12 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H)、6.77 (t, $J = 7.78$ Hz, 2H)、3.72 - 3.85 (m, 4H、s を含む、3H、3.80)、3.48 - 3.59 (m, 2H)、3.27 - 3.39 (m, 1H)、2.90 (dd, $J = 6.13$ 、14.74 Hz, 1H)、2.74 (dd, $J = 6.04$ 、14.10 Hz, 1H)、2.50 (dd, $J = 8.24$ 、14.10 Hz, 1H)、2.34 (dd, $J = 7.78$ 、14.74 Hz, 1H)、1.84 - 2.08 (m, 2H)、1.80 (s, 2H)、1.72 (td, $J = 8.03$ 、16.34 Hz, 1H)、1.48 - 1.62 (m, 2H)、1.15 - 1.46 (m, 4H)、1.04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 567.3 ($M + \text{Na}^+$)。

【0341】

実施例 22: (R)-4-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メトキシ-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-1-イル)-2-ヒドロキシブチル 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート (20d)。

【化268】



10

20

30

40

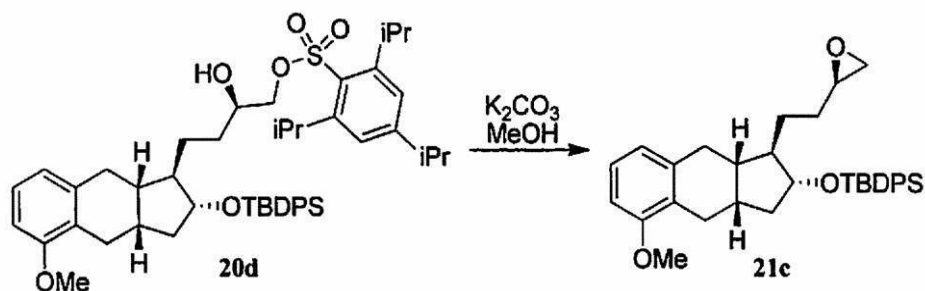
50

トリエチルアミン (3.80 mL、27.5 mmol、4.0 当量) および 4 - ジメチルアミノピリジン (168 mg、1.374 mmol、0.2 当量) を、窒素下で撹拌しながら、無水塩化メチレン (30 mL) 中のジオール 19d (3.744 g、6.872 mmol、1.0 当量) の溶液に加えた。次に、反応物を、0 に冷却し、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (2.498 g、8.247 mmol、1.2 当量) を、無水塩化メチレン (10 mL) 中の溶液として滴下して加えた。この温度で 15 時間撹拌した後、反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) の添加によってクエンチし、室温に温めた。2 つの相を分離し、水相を塩化メチレン (3 x 50 mL) で抽出した。組み合わされた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮したところ、暗黄色の油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 20% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、4.797 g (86%) の表題化合物が白色の泡状の固体として得られた。20d についてのデータ: R_f = 0.46 (20% の EtOAc / ヘプタン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.55 - 7.73 (m, 4H)、7.29 - 7.46 (m, 6H)、7.22 (s, 2H)、7.11 (t, J = 7.87 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 8.42 Hz, 2H)、4.15 (quin, J = 6.68 Hz, 2H)、3.92 (dd, J = 2.56、9.89 Hz, 1H)、3.58 - 3.84 (m, 6H, s を含む, 3H、3.80)、2.81 - 3.03 (m, 2H)、2.71 (dd, J = 6.23、14.28 Hz, 1H)、2.46 (dd, J = 8.06、14.28 Hz, 1H)、2.26 - 2.40 (m, 1H)、1.81 - 2.09 (m, 3H)、1.69 (td, J = 8.06、16.11 Hz, 1H)、1.46 - 1.61 (m, 2H)、1.28 (m, 22H)、1.01 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 828.8 (M + NH₄⁺) .

【0342】

実施例 23: tert - ブチル ((1R, 2R, 3aS, 9aS) - 5 - メトキシ - 1 - (2 - ((R) - オキシラン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル) オキシ) ジフェニルシラン (21c) .

【化269】



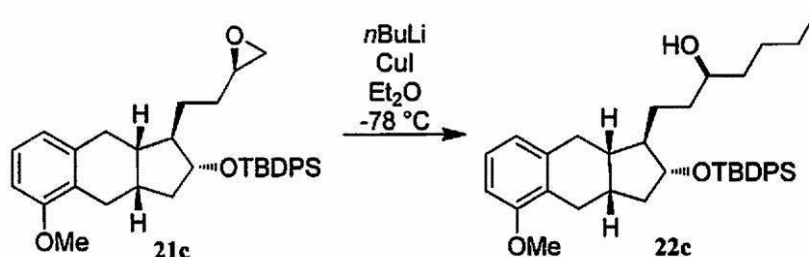
無水炭酸カリウム (1.592 g、11.52 mmol、2.0 当量) を、無水メタノール (30 mL) 中のアルコール 20d (4.674 g、5.762 mmol、1.0 当量) の溶液に加え、混合物を、窒素下で 1 時間撹拌した。次に、反応物を濃縮し、残渣を、塩化メチレン中で研和し、ろ過して、沈殿物を除去した。ろ液を濃縮し、残渣をヘプタン中で研和し、ろ過して、沈殿物を除去し、ろ液を濃縮したところ、3.032 g (99%) の表題化合物が無色油として得られた。この材料は、持ち越すのに十分に純粋であるとみなされた。21c についてのデータ: R_f = 0.50 (20% の EtOAc / ヘプタン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.59 - 7.77 (m, 4H)、7.32 - 7.49 (m, 6H)、7.11 (t, J = 7.69 Hz, 1H)、6.76 (t, J = 8.24 Hz, 2H)、3.72 - 3.86 (m, 4H, s を含む, 3H、3.80)、2.89 (dd, J = 6.23、14.65 Hz, 1H)、2.66 - 2.84 (m, 3H)、2.50 (dd, J = 8.06、14.28 Hz, 1H)、2.35 - 2.44 (m, 1H)、2.32 (dd, J = 8.06、15.01 Hz, 1H)、1.

9.2 - 2.05 (m, 1H)、1.79 - 1.90 (m, 1H)、1.22 - 1.77 (m, 7H)、1.04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 549.5 ($M + Na^+$).

【0343】

実施例 24a: (S)-1-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メトキシ-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-1-イル)ヘプタン-3-オール(22c)。

【化270】



10

-78 に冷却された無水エーテル(1.0 mL)中のエポキシド21c(56 mg、0.11 mmol、1.0 当量)およびヨウ化銅(I)(4.0 mg、0.021 mmol、0.2 当量)のスラリーを、n-ブチルリチウム(0.28 mL、0.70 mmol、6.6 当量、ヘキサン中の2.5 M)で滴下して処理し、得られた混合物を、窒素下で攪拌しながら、30分間にわたってゆっくりと-40 に温めた。濁った黄色の混合物の色が、この間にほぼ黒色になり、TLCによって反応が完了したことが示された。次に、これを、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)の添加によってクエンチし、室温に温めた。藍色の水層を、酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。組み合わされた有機相を、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮したところ、60 mgの無色油が得られた。クロマトグラフィー(0%~20%の酢酸エチル/ヘプタン勾配)により、52 mg(84%)の表題化合物が無色油として得られた。22cについてのデータ: R_f = 0.42 (20%のEtOAc/ヘプタン); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.59 - 7.77 (m, 4H)、7.31 - 7.51 (m, 6H)、7.11 (t, J = 7.81 Hz, 1H)、6.71 - 6.81 (m, 2H)、3.73 - 3.85 (m, 4H, sを含む、3H、3.80)、3.44 (br. s., 1H)、2.91 (dd, J = 6.25、14.45 Hz, 1H)、2.75 (dd, J = 6.25、14.45 Hz, 1H)、2.50 (dd, J = 8.20、14.06 Hz, 1H)、2.32 (dd, J = 8.01、14.65 Hz, 1H)、1.82 - 2.05 (m, 2H)、1.65 - 1.77 (m, 1H)、1.50 - 1.62 (m, 2H)、1.15 - 1.47 (m, 13H)、1.04 (s, 9H)、0.92 (t, J = 7.03 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 607.2 ($M + Na^+$).

20

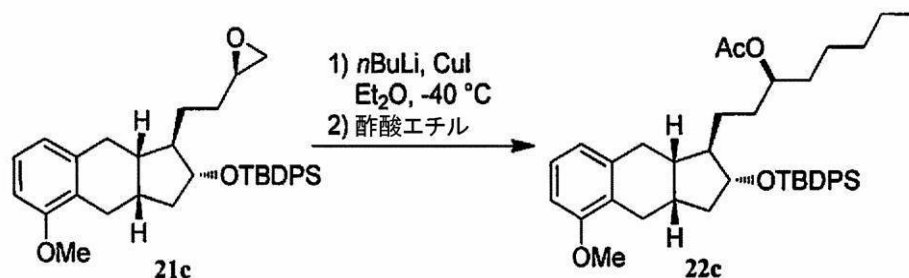
30

【0344】

実施例 24b: (S)-1-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メトキシ-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-1-イル)ヘキサン-3-イルアセテート(22a)。

40

【化 2 7 1】



10

- 40 に冷却されたメチル *tert*-ブチルエーテル (35.0 mL) 中のエポキシド 21c (3.3 g、6.3 mmol、1.0 当量) およびヨウ化銅 (I) (148 mg、0.78 mmol、0.013 当量) のスラリーを、*n*-ブチルリチウム (11.4 mL、17.1 mmol、2.74 当量、ヘキサン中 1.5 M の溶液) で滴下して処理し、得られた混合物を、窒素下で撹拌した。濁った黄色の混合物の色が、この間にほぼ黒色になり、TLC によって反応が完了したことが示された。次に、これを、酢酸エチルの添加によって処理し、室温に温め、次に、塩化アンモニウム水溶液 (75 mL) でクエンチした。藍色の水層を、酢酸エチル (2 × 75 mL) で抽出した。組み合わされた有機相を濃縮したところ、無色油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 2% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、3.3 g (88%) の表題化合物が無色油として得られた。22c についてのデータ: $R_f = 0.64$ (20% の EtOAc / ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) 7.60 - 7.73 (m, 4H)、7.31 - 7.48 (m, 6H)、7.11 (t, $J = 7.69\text{ Hz}$, 1H)、6.77 (dd, $J = 7.87$, 16.30 Hz, 2H)、4.80 (d, $J = 5.86\text{ Hz}$, 1H)、3.68 - 3.83 (m, 4H)、2.87 (dd, $J = 6.23$, 14.65 Hz, 1H)、2.73 (dd, $J = 6.23$, 13.92 Hz, 1H)、2.48 (dd, $J = 8.24$, 14.10 Hz, 1H)、2.30 (dd, $J = 8.06$, 15.01 Hz, 1H)、1.89 - 2.06 (m, 4H)、1.74 - 1.87 (m, 1H)、1.61 - 1.74 (m, 1H)、1.13 - 1.60 (m, 14H)、1.03 (s, 9H)、0.84 - 0.94 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 649.4 ($M + \text{Na}^+$).

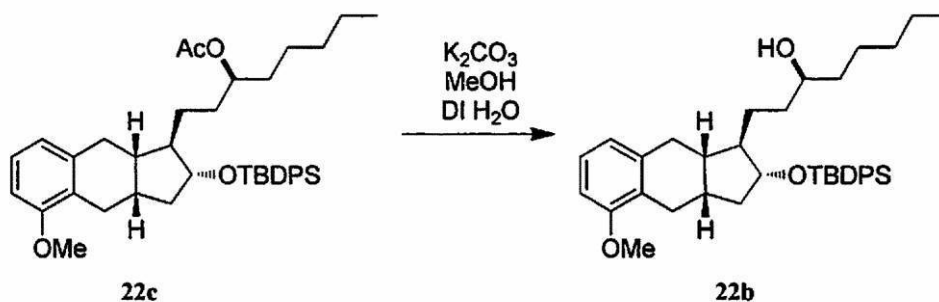
20

30

【0345】

実施例 24c: S) - 1 - ((1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - ((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 1 - イル) ヘプタン - 3 - オール (22b)。

【化 2 7 2】



40

メタノール (90 mL) 中のアセテート 22c (3.3 g、5.3 mmol、1 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (3.5 g、25.4 mmol、4.8 当量) および脱イオン水 (10 mL) を加えた。反応物を、60 で 3 時間撹拌し、次に、一晚、室温に冷ました。その時点で、TLC によって反応が完了したものとみなされ、溶媒を減圧下で除去

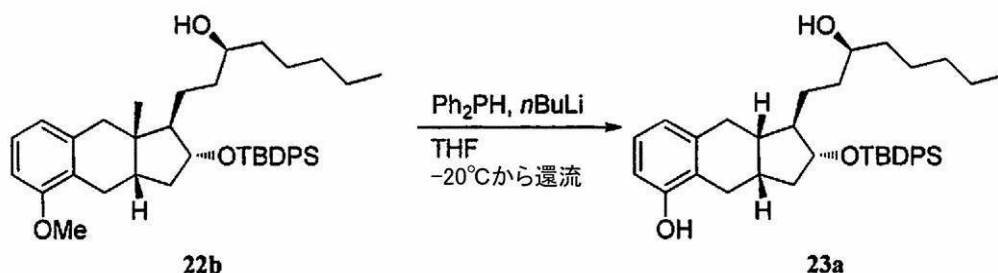
50

した。粗残渣を、ジクロロメタン (100 mL) で抽出し、有機層をろ紙を通して、得られた白色の固体を除去し、ろ液を濃縮したところ、3.12 g の淡黄色の固体 (定量的) が得られた。22b についてのデータ: $R_f = 0.42$ (20% の EtOAc / ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.59 - 7.77 (m, 4 H)、7.31 - 7.51 (m, 6 H)、7.11 (t, $J = 7.81$ Hz, 1 H)、6.71 - 6.81 (m, 2 H)、3.73 - 3.85 (m, 4 H, s を含む, 3 H、3.80)、3.44 (br. s., 1 H)、2.91 (dd, $J = 6.25$ 、14.45 Hz, 1 H)、2.75 (dd, $J = 6.25$ 、14.45 Hz, 1 H)、2.50 (dd, $J = 8.20$ 、14.06 Hz, 1 H)、2.32 (dd, $J = 8.01$ 、14.65 Hz, 1 H)、1.82 - 2.05 (m, 2 H)、1.65 - 1.77 (m, 1 H)、1.50 - 1.62 (m, 2 H)、1.15 - 1.47 (m, 13 H)、1.04 (s, 9 H)、0.92 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H)。

【0346】

実施例 25: (1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - オール (23a)。

【化 273】

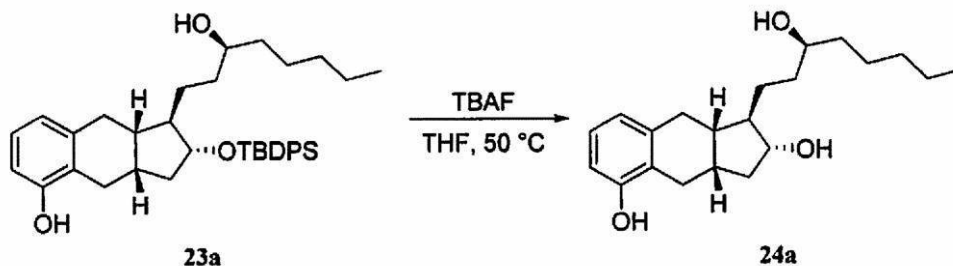


n - ブチルリチウム (6.80 mL、17.0 mmol、8.2 当量、ヘキサン中 2.5 M) の溶液を、窒素下で、THF (25 mL) 中のジフェニルホスフィン (2.714 g、14.58 mmol、7.0 当量) の -20 の溶液に滴下して加え、その温度で 30 分間攪拌した。次に、この溶液の約 2/3 を、室温で THF (5 mL) 中のメチルエーテル 22b の溶液中にカニューレで加え、得られた混合物を、窒素下で、攪拌しながら 2 時間にわたって加熱還流させた。次に、反応物を室温に冷まし、n - ブチルリチウム / ジフェニルホスフィン溶液の残りを、その上にカニューレで加え、反応物を再度加熱して、17 時間にわたって還流させた。この時点で、反応物を、氷浴中で冷却し、pH が酸性になるまで 3 M の塩酸水溶液の添加によって慎重にクエンチした。有機層を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせられた有機相を、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮したところ、4.3 g の無色油が得られた。クロマトグラフィー (0% ~ 40% の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、1.101 g (93%) の表題化合物が白色の泡状の固体として得られた。23a についてのデータ: $R_f = 0.29$ (20% の EtOAc / ヘプタン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.70 (dd, $J = 7.32$ 、17.94 Hz, 4 H)、7.32 - 7.51 (m, 6 H)、6.96 - 7.06 (m, 1 H)、6.75 (d, $J = 7.32$ Hz, 1 H)、6.67 (d, $J = 8.06$ Hz, 1 H)、3.82 (q, $J = 6.84$ Hz, 1 H)、3.49 (br. s., 1 H)、2.84 (dd, $J = 6.23$ 、14.65 Hz, 1 H)、2.75 (dd, $J = 5.86$ 、14.28 Hz, 1 H)、2.51 (dd, $J = 8.24$ 、14.10 Hz, 1 H)、2.34 (dd, $J = 7.87$ 、14.46 Hz, 1 H)、2.02 (dd, $J = 7.87$ 、15.93 Hz, 1 H)、1.91 (td, $J = 6.36$ 、12.54 Hz, 1 H)、1.73 (quin, $J = 8.06$ Hz, 1 H)、1.50 - 1.65 (m, 2 H)、1.15 - 1.49 (m, 13 H)、1.07 (s, 9 H)、0.87 - 0.97 (m, 3 H); MS (ESI+) m/z 593.3 (M + H⁺)

【 0 3 4 7 】

実施例 2 6 a : (1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 , 5 - ジオール (2 4 a) 。

【 化 2 7 4 】



10

フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (2 . 9 0 m L , 2 . 9 0 m m o l , 1 . 5 当量、THF 中 1 . 0 M の溶液) を、窒素下で、無水 THF 中の TBDPS - エーテル 2 3 a (1 . 0 8 3 g , 1 . 8 9 7 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に加え、混合物を室温で 2 2 時間撹拌した。TLC による分析により、反応が完了していないことが示されたため、それに水冷した凝縮器を装着し、3 . 5 時間にわたって 5 0 まで加熱した。次に、反応を、1 4 % の塩化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 1 5 m L) で抽出した。組み合わせられた有機相を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濃縮したところ、1 . 3 7 5 g の琥珀色の油が得られた。クロマトグラフィー (1 2 % ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / ヘプタン勾配) により、4 8 4 m g (7 7 %) の表題化合物が白色の発泡体として得られた。2 4 a についてのデータ : R_f = 0 . 1 2 (5 0 % の Et O A c / ヘプタン) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 6 . 9 5 (t , J = 7 . 5 1 H z , 1 H) 、 6 . 6 6 (d d , J = 7 . 6 9 、 1 3 . 5 5 H z , 2 H) 、 6 . 5 9 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 6 1 - 3 . 7 7 (m , 1 H) 、 3 . 5 7 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 0 2 (b r . s . , 1 H) 、 2 . 5 8 - 2 . 7 6 (m , 2 H) 、 2 . 3 4 - 2 . 5 6 (m , 3 H) 、 2 . 1 7 - 2 . 3 0 (m , 1 H) 、 2 . 0 3 - 2 . 1 4 (m , 1 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 9 3 (m , 1 H) 、 1 . 6 4 (d , J = 7 . 3 2 H z , 2 H) 、 1 . 3 8 - 1 . 5 6 (m , 4 H) 、 1 . 1 6 - 1 . 3 7 (m , 7 H) 、 1 . 1 0 (q , J = 1 0 . 6 2 H z , 1 H) 、 0 . 8 5 - 0 . 9 6 (m , 3 H) ; M S (E S I +) m / z 3 5 5 . 2 (M + N a ⁺) 。

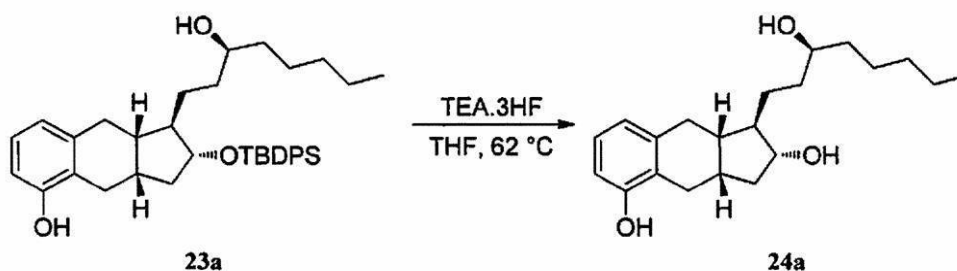
20

30

【 0 3 4 8 】

実施例 2 6 b : (1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 , 5 - ジオール (2 4 a) 。

【 化 2 7 5 】



40

トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (4 . 5 7 g , 2 8 . 3 m m o l , 3 . 7 当量) を、窒素下で、無水 THF (4 5 m L) 中の TBDPS - エーテル 2 3 a (4 . 4 g , 7 .

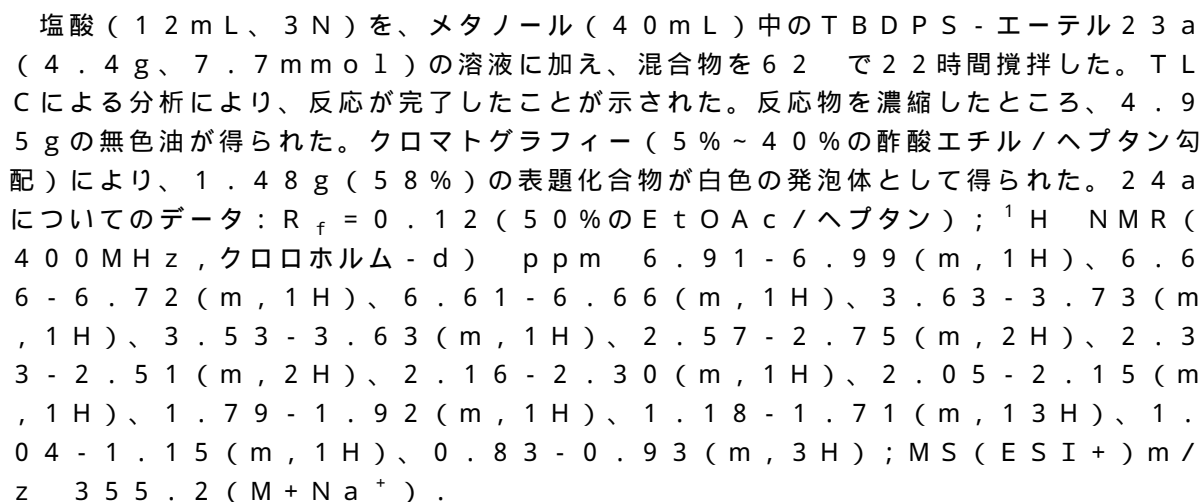
50

10

20

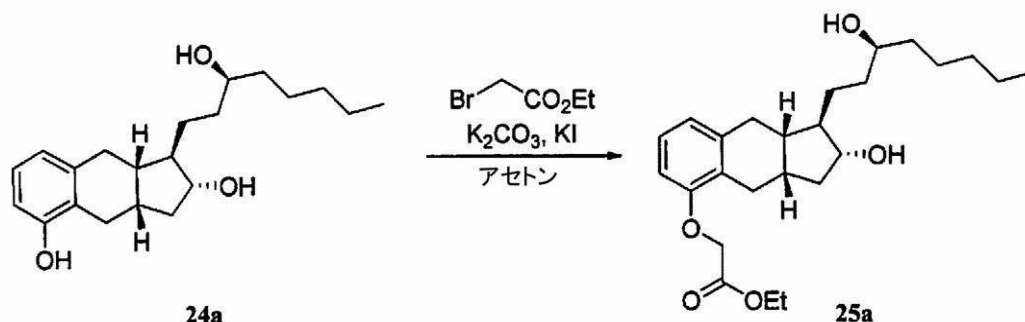
30

40



実施例 27: エチル 2 - (((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イル) オキシ) アセテート (25 a)

【化 2 7 7】



10

ブロモ酢酸エチルを、アセトン（20 mL）中のベンズインデントリオール 24a（500 mg、1.504 mmol、1.0 当量）、無水炭酸カリウム（312 mg、2.26 mmol、1.5 当量）および無水ヨウ化カリウム（25 mg、0.15 mmol、0.1 当量）のスラリーに滴下して加え、反応物を、16 時間にわたって窒素下で、撹拌しながら加熱還流させた。次に、反応物を室温に冷まし、ヘプタン（10 mL）で希釈し、セライトを通してろ過した。セライトを、酢酸エチル（3 × 30 mL）ですすぎ、ろ液を濃縮したところ、淡色の油が得られた。クロマトグラフィー（10% ~ 80% の酢酸エチル / ヘプタン勾配）により、610 mg（96%）の表題化合物が無色油として得られた。25a についてのデータ： $R_f = 0.15$ （50% の EtOAc / ヘプタン）； $^1\text{H NMR}$ （ $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） 7.07 (t, $J = 7.87 \text{ Hz}$, 1H)、6.81 (d, $J = 7.32 \text{ Hz}$, 1H)、6.64 (d, $J = 7.69 \text{ Hz}$, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.27 (q, $J = 7.32 \text{ Hz}$, 2H)、3.76 (dt, $J = 6.04, 9.61 \text{ Hz}$, 1H)、3.55 - 3.70 (m, $J = 4.40 \text{ Hz}$, 1H)、2.89 (dd, $J = 5.86, 14.65 \text{ Hz}$, 1H)、2.76 (dd, $J = 6.23, 14.28 \text{ Hz}$, 1H)、2.56 (dd, $J = 6.59, 15.01 \text{ Hz}$, 1H)、2.46 (dd, $J = 6.59, 14.28 \text{ Hz}$, 1H)、2.11 - 2.34 (m, 4H)、1.89 (tt, $J = 6.50, 9.98 \text{ Hz}$, 1H)、1.24 - 1.75 (m, 16H)、1.12 - 1.23 (m, 1H)、0.84 - 0.99 (m, 3H)；MS (ESI+) m/z 419.3 ($M + H^+$)。

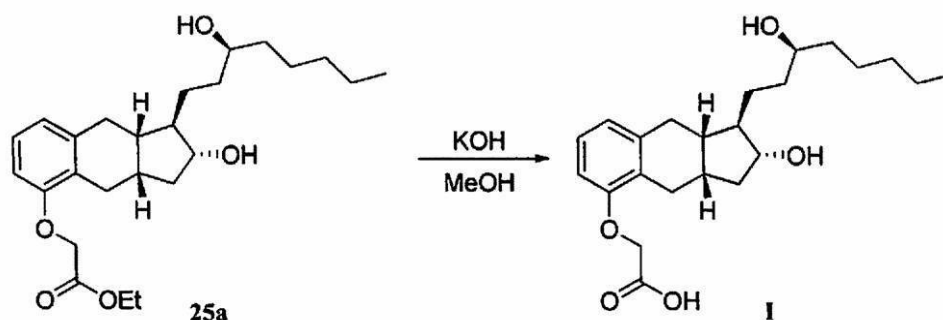
20

30

【0351】

実施例 28：2 - ((1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 5 - イル) オキシ) 酢酸 (I)。

【化 2 7 8】



40

水酸化カリウム（19 mL の水中の 5.623 g、水中 30% の溶液、100.2 mmol、5.0 当量）を、エタノール（100 mL）中のエチルエステル 25a（8.390 g、20.04 mmol、1.0 当量）の溶液に加え、90 分間にわたって窒素下で、室温で撹拌した。次に、反応物を、減圧下で濃縮して、エタノールを除去し、水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL）で抽出して、有機不純物を除去した。水層を、3

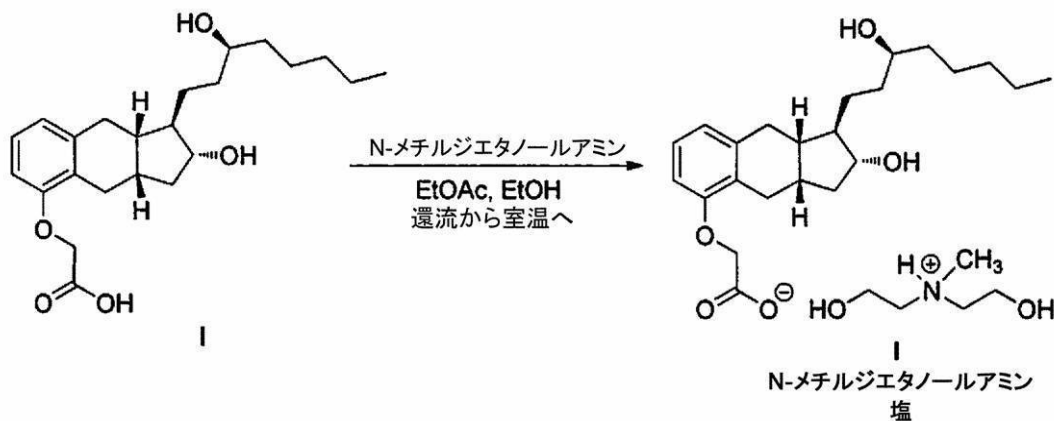
50

Nの塩酸水溶液の添加によってpH 2～3になるまで酸性化し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。組み合わされた有機相を、活性炭（800 mg）で処理し、1時間にわたって加熱還流させ、室温に冷まし、セライトを通してろ過し、濃縮したところ、8.2 gの表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。この材料を、次の工程にそのまま持ち越し、さらに特性評価しなかった。Iについてのデータ： $R_f = 0.27$ （90：10：1の塩化メチレン/メタノール/酢酸）。

【0352】

実施例29：2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルエタンアミニウム2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)アセテート(I、N-メチルジエタノールアミン塩)。

【化279】



エタノール（88 μ L）および酢酸エチル（1.6 mL）中の2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)酢酸(I)（50 mg、0.13 mmol、1.0当量）の溶液を、均一になるまで、温めて還流させ、次に、N-メチルジエタノールアミン（14.7 μ L、0.128 mmol、1.0当量）を加えた。次に、この透明の溶液を、一晩、ゆっくりと室温に冷ましたところ、沈殿物として細い白色の針状物が形成された。沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させたところ、60 mgの表題化合物が細い白色の針状物として得られた。遊離酸が96.47%のHPLC純度を有し、塩が96.98%のHPLC純度を有していたため、HPLC分析により、わずかな富化が示された。これらの結晶を、後の再結晶化のための種結晶として使用した。

【0353】

エタノール（0.45 mL）および酢酸エチル（1.6 mL）中の2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)酢酸(I)（500 mg、1.28 mmol、1.0当量）およびN-メチルジエタノールアミン（429 μ Lの、エタノール中33.3% v/vの溶液、1.25 mmol、1.0当量）の溶液を、均一になるまで、温めて還流させた。室温に冷ましたら油が形成されたため、混合物を、均一になるまで、再度温めて還流させ、得られた透明の混合物を、約50℃に冷却し、上述されるように得られた2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルエタンアミニウム2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)アセテートをシーディングした。次に、これを、5時間にわたって室温に冷ました。細い

白色の針状物の沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させたところ、551mgの表題化合物が細い白色の針状物として得られた。遊離酸が87.12%のHPLC純度を有し、塩が93.36%のHPLC純度を有していたため、HPLC分析により、かなりの富化が示された。

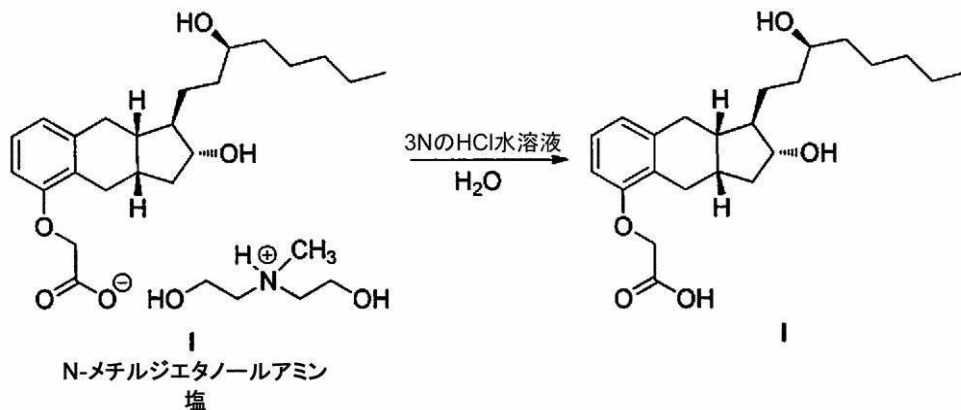
【0354】

上記の得られた443mgの2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルエタンアミニウム2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)アセテートを、均一になるまで、0.58mLのエタノールおよび10.4mLの酢酸エチル中の溶液として、温めて還流させ、次に、一晚、室温に冷ました。細い白色の針状物の沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させたところ、339mgの表題化合物が細い白色の針状物として得られた。このバッチのHPLC純度は、98.20%まで富化された。IのN-メチルジエタノールアミン塩についてのデータ：融点 (mp) = 83.5 ~ 85.5 ; $[\alpha]_D^{25} = +30.4$ (c = 0.514, EtOH) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 6.99 (t, J = 7.69 Hz, 1H)、6.64 (dd, J = 7.87, 14.83 Hz, 2H)、4.34 (s, 2H)、3.86 (t, J = 5.31 Hz, 4H)、3.39 - 3.60 (m, 2H)、3.29 (br. s., 4H)、2.83 - 2.95 (m, 3H)、2.75 (dd, J = 4.94, 14.46 Hz, 1H)、2.54 (dd, J = 5.86, 13.92 Hz, 1H)、2.21 - 2.42 (m, 2H)、2.03 (d, J = 4.03 Hz, 2H)、0.95 - 1.76 (m, 15H)、0.88 (t, J = 6.77 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) 171.25、155.07、140.30、126.58、125.70、120.11、109.39、75.47、70.12、66.14、58.86、57.43、51.50、41.73、41.16、40.52、37.02、35.01、33.42、32.45、31.50、28.33、25.66、24.92、22.14、13.92 ; IR (KBrペレット) 3392.1 (s)、3248.9 (m)、3081.7 (m)、2926.6 (s)、2903.8 (s)、2854.7 (m)、1609.9 (vs)、1473.1 (m)、1397.2 (m)、1318.9 (m)、1278.0 (m)、1243.7 (m)、1210.5 (w)、1113.9 (m)、1080.8 (m)、1051.2 (w)、1032.6 (w)、1006.0 (w)、915.2 (w)、902.6 (w)、774.0 (w) cm^{-1} ; MS (ESI+) m/z 413.2 (M+Na⁺) ; HPLC、Synergi Hydro RPカラム (4.6 x 250 mm²)、5 μm ; 流量 1.0 mL / 分 ; 277 nm ; 移動相 A : 水中 0.1% のギ酸 ; 移動相 B : アセトニトリル中 0.1% のギ酸 ; 0 ~ 45 分間 (40% の B)、45 ~ 55 分間 (40 ~ 95% の B の勾配)、55 ~ 65 分間 (90% の B)、65.1 分間 (40% の B) ; 保持時間、37.43 分間 (98.2%、27a)、保持時間、39.44 分間 (0.53%、2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルエタン-1-アミニウム2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)アセテート)。

【0355】

実施例 30 : 2-(((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)酢酸 (I)。

【化 2 8 0】



10

水 (1 m L) および酢酸イソプロピル (2 . 5 m L) 中の式 I の N - メチルジエタノールアミン塩 (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液を、塩酸水溶液 (0 . 0 8 0 m L 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 2 当量、水中 3 . 0 M の溶液) で処理し、得られた二相のスラリーを、層が透明になるまで、室温で撹拌した。層を分離し、水相を、酢酸イソプロピル (2 × 2 . 5 m L) で抽出した。組み合わせられた有機相を、水 (2 × 2 . 5 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮したところ、7 5 m g (9 7 %) の表題化合物が白色の粉末として得られた。遊離酸を、当該技術分野において公知の方法によって再結晶化させて、純度をさらに向上させた。I についてのデータ： ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 CHLOROFORM-d) 7 . 0 7 (t , $J = 7 . 8 8 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 8 2 (d , $J = 7 . 6 9 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 6 8 (d , $J = 8 . 4 3 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 4 . 5 8 - 4 . 7 2 (m , 2 H) 、 4 . 4 0 (b r . s . , 3 H) 、 3 . 7 3 (d t , $J = 6 . 2 3$ 、 9 . 3 4 Hz 、 1 H) 、 3 . 6 4 (d , $J = 3 . 6 6 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 2 . 7 6 (d d d , $J = 6 . 2 3$ 、 1 4 . 2 0 、 1 9 . 8 7 Hz 、 2 H) 、 2 . 6 1 (d d , $J = 6 . 0 4$ 、 1 4 . 8 4 Hz 、 1 H) 、 2 . 4 8 (d d , $J = 6 . 2 3$ 、 1 4 . 2 9 Hz 、 1 H) 、 2 . 2 0 - 2 . 3 6 (m , 1 H) 、 2 . 1 0 - 2 . 2 0 (m , 1 H) 、 1 . 8 2 - 1 . 9 8 (m , 1 H) 、 1 . 5 2 - 1 . 7 6 (m , 4 H) 、 1 . 4 0 - 1 . 5 2 (m , 3 H) 、 1 . 2 1 - 1 . 4 0 (m , 6 H) 、 1 . 0 8 - 1 . 2 1 (m , 1 H) 、 0 . 9 2 (t , $J = 6 . 6 0 \text{ Hz}$ 、 3 H) ; MS (ESI +) m/z 4 1 3 . 2 ($\text{M} + \text{Na}^+$) .

20

30

【 0 3 5 6】

実施例 3 1 ~ 4 1 : 2 - (((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イル) オキシ) 酢酸 (I) のアミン塩。

エタノール (8 8 μL) および酢酸エチル (1 . 6 m L) 中の 2 - (((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イル) オキシ) 酢酸 (I) (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液を、均一になるまで、温めて還流させ、次に、表 2 中のアミン A - 1 ~ A - 1 2 から選択されるアミン (0 . 1 2 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を加えた。次に、この透明の溶液を、一晚、ゆっくりと室温に冷ました。沈殿物が形成された場合、それをろ過し、真空下で乾燥させ、収率および HPLC 純度を、以下の表中で報告した。

40

【 0 3 5 7】

【表 2】

表 2: 2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2-ヒドロキシ-1-((S)-3-ヒドロキシオクチル)-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-イル)オキシ)酢酸(I)のアミン塩。

実施例	アミン	名称	CAS #	収率	HPLC純度
31	A-1	エタノールアミン	141-43-5	油状物が生じた	n/a
32	A-2	N-メチルジエタノールアミン	105-59-9	92%	98.02%
33	A-3	N-エチルジエタノールアミン	139-87-7	油状物が生じた	n/a
34	A-4	セリノール	534-03-2	90%	96.84%
35	A-5	2-(ジエチルアミノ)エタノール	100-37-8	油状物が生じた	n/a
36	A-6	N,N-ジエチルエチレンジアミン	100-36-7	油状物が生じた	n/a
37	A-7	N-メチルエチレンジアミン	109-81-9	油状物が生じた	n/a
38	A-8	1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン	929-59-9	油状物が生じた	n/a
39	A-9	チラミン	51-67-2	90%	97.00%
40	A-10	メチルヒドラジン	60-34-4	油状物が生じた	n/a
41	A-11	モルホリン	110-91-8	油状物が生じた	n/a

【0358】

表 1 に示されるように、2 - (((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イル) オキシ) 酢酸の固体形態の塩を生成する試みでは、試みた 11 のうち 3 つのみの塩が生成された。したがって、2 - (((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イル) オキシ) 酢酸のアミン塩の形成は予測できない。

【0359】

他の実施形態

本発明は、その詳細な説明とともに説明されてきたが、上記の説明は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を例示することが意図され、本発明の範囲を限定することは意図されていないことを理解されたい。他の態様、利点、および変更形態が、以下の特許請求の範囲内である。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
C 0 7 F 7/18 (2006.01) C 0 7 B 53/00 B
C 0 7 F 7/18 A
- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 シャンボニエール, ギレス
アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 8 , アン アーバー, ブルックビュー コート 4 0 5
5
- (72)発明者 エンドレス, グレゴリー ウィリアム
アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 7 6 , サリーン, ハンティントン ドライブ 3 8 6
- (72)発明者 ヘリング, カーク ウィリアム
アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 8 7 , カントン, ヘンドリー 1 2 9 8
- (72)発明者 フェディジ, ピクター
アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 9 7 , イブシランティ, ハンティントン ドライブ 5 7
0 2
- (72)発明者 マフムード, フセイン マフムード
アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 8 , アン アーバー, ブロッサム ヒル トレイル 4
4 2 9

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2011-506599(JP,A)
特開平9-100294(JP,A)
特許第6342414(JP,B2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4
C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0
C 0 7 F 7 / 0 0 - 7 / 3 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)