(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-164143
(P2016-164143A)
(43)公開日　平成28年9月8日(2016.9.8)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07C 51/43	***(2006.01)***	C07C	51/43	CSP	4C037
C07D 307/00	***(2006.01)***	C07D	307/00		4C063
C07D 417/04	***(2006.01)***	C07D	417/04		4H006
C07C 62/24	***(2006.01)***	C07C	62/24		
C07C 69/757	***(2006.01)***	C07C	69/757	B	

審査請求 有　請求項の数 18　ＯＬ　（全 52 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-21576(P2016-21576)
(22)出願日　平成28年2月8日(2016.2.8)
(62)分割の表示　特願2012-557537(P2012-557537)の分割
原出願日　平成23年3月16日(2011.3.16)
(31)優先権主張番号　10156681.8
(32)優先日　平成22年3月16日(2010.3.16)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

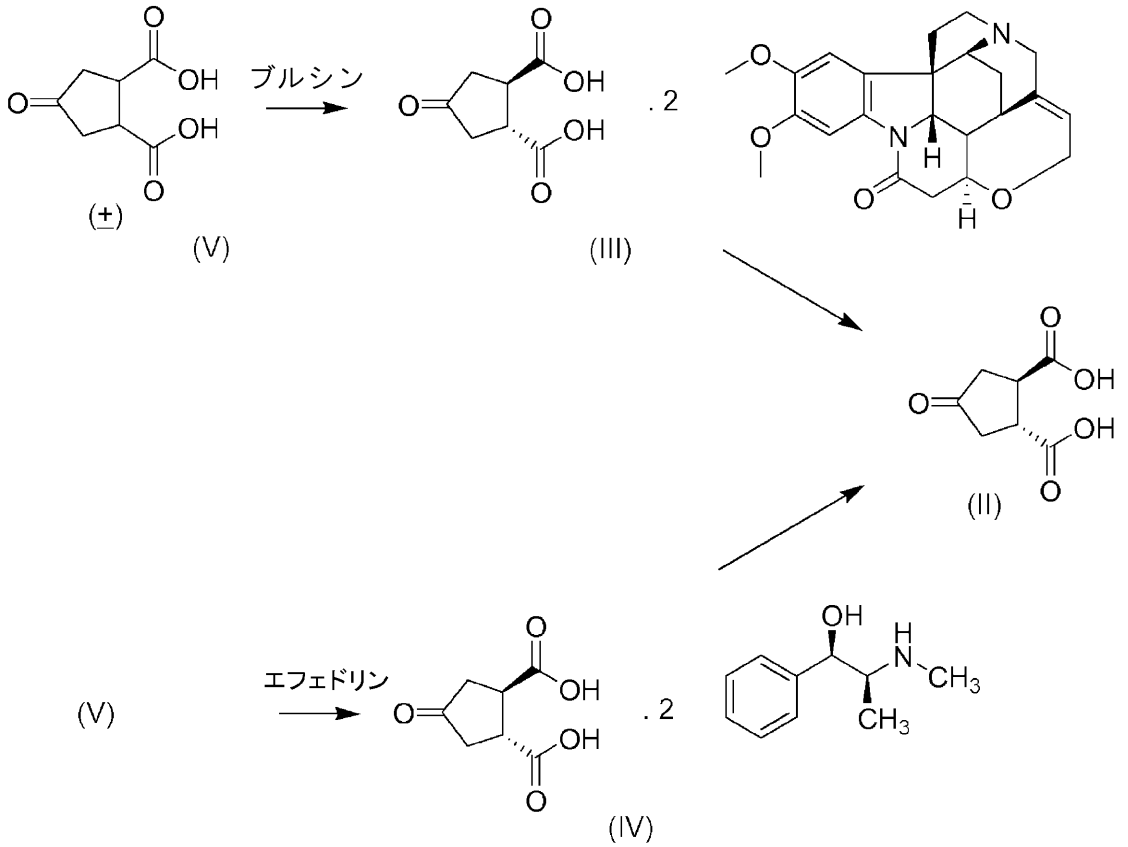
(71)出願人　511257377
ジヤンセン・フアーマシユーチカルズ・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ニユージヤージイ州０８５６０タイタスビル・トレントン－ハーバートンロード１１２５
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　ドミニク・ジヨン・オルメロド
ベルギー・ビー－２３２０ホークストラテン・ジヤンバンクイツクストラート２４
(72)発明者　ドミニク・ポール・ミシエル・デプレ
ベルギー・ビー－１３２０ハム－ミル・リユルネメナダ８１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＣＶの大環状プロテアーゼ阻害剤の製造のための方法及び中間体

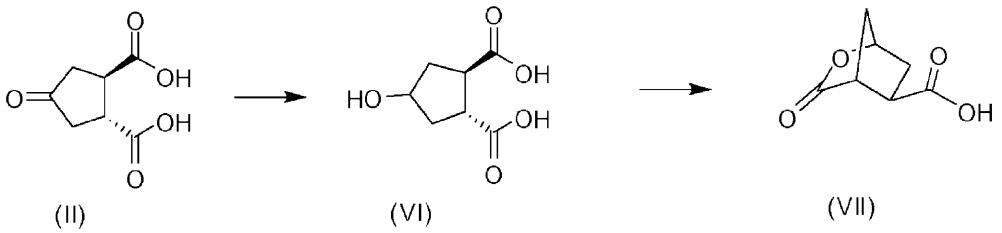
(57)【要約】　（修正有）
【課題】ラセミ４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の分割による［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の製造。
【解決手段】４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸をブルシン又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンと反応させ、得られた［（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を溶液から選択的に沈殿させ、その沈殿した塩からブルシン又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンを除去することにより［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸を遊離させる。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ラセミ４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（Ｖ）の分割による［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩを製造する方法であって、以下の反応スキームに概述される通り：
【化１】



（ａ）４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（Ｖ）をブルシン（ｂｒｕｃｉｎｅ）又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンと反応させ、かくして（Ｖ）のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を製造し、そして
（ｂ）［（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩が溶液中に留まる間に、（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩのビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を選択的に沈殿させ；
（ｃ）段階（ｂ）で得られる沈殿した塩からのブルシン又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンの除去により酸ＩＩを遊離させる
ことを含んでなる方法。
【請求項２】
以下の反応スキームに示される通り：

【化２】

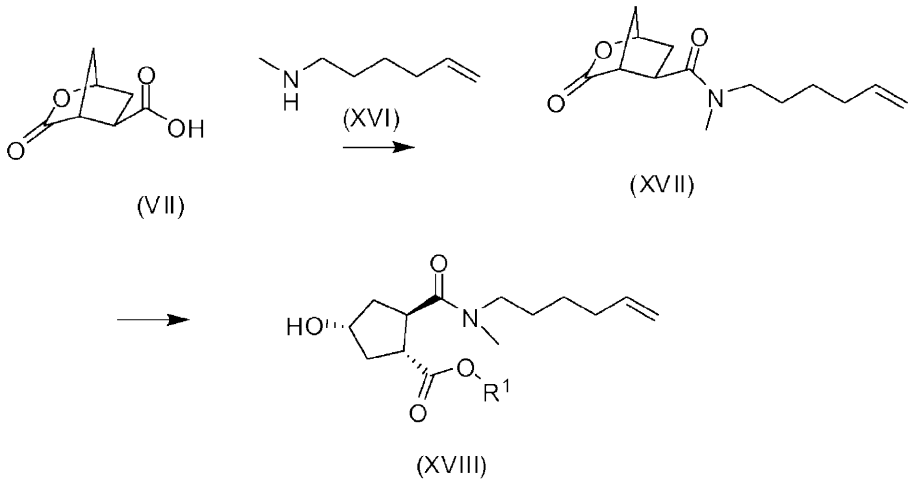


請求項１の方法により得られる４－ケトシクロペンタンジカルボン酸ＩＩ又はその塩を４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタン－ジカルボン酸（ＶＩ）に還元し、それをラクトン（ＶＩＩ）に環化することを含んでなる二環式ラクトン（ＶＩＩ）の製造方法。

【請求項３】

R^1がC_{1-4}アルキルである、特にR^1がメチルである下記のスキームに示される通り：

【化３】



二環式ラクトンＶＩＩをアミド－形成反応においてＮ－メチル－ヘキセンアミン（ＮＭＨＡ）ＸＶＩと反応させて二環式ラクトンアミドＸＶＩＩを生成せしめ、そこでラクトン基を開環させて所望の生成物ＸＶＩＩＩを生成せしめるシクロペンタン誘導体ＸＶＩＩＩの製造方法。

【請求項４】

構造ＩＩＩを有するブルシンとの［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）。

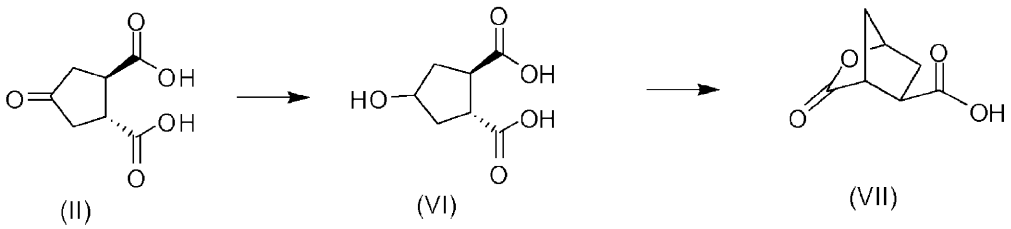
【請求項５】

構造ＩＶを有する（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンとの［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）。

【請求項６】

水中でＩＩの還元を行い、ＶＩの単離又は水の除去なしで、有機溶媒を加え又は加えずに、トリアジン誘導体を用いて中間体ＶＩからＶＩＩへの環化を行うことを含んでなる請求項２に従う方法。

【化４】



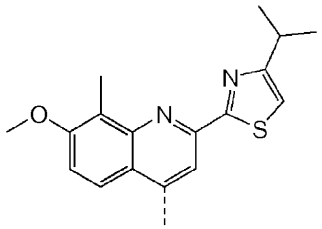
【請求項７】

有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ＭｅＴＨＦ、ＣＰＭＥ（シクロペンチルメチルエーテル）、C_{1-4}アルキルアセテート、C_{1-4}アルキルプロピオネート、C_{1-4}アルキルブチレート又はトルエンであり、トリアジンが２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（ＴＣＴ）、クロロ－ジメトキシトリアジン（ＣＤＭＴ）、ジクロロメトキシトリアジン（ＤＣＭＴ）又はＮ－（３，５－ジメトキシトリアジニル）－Ｎ－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴＭＭ）である請求項６の方法。

【請求項８】

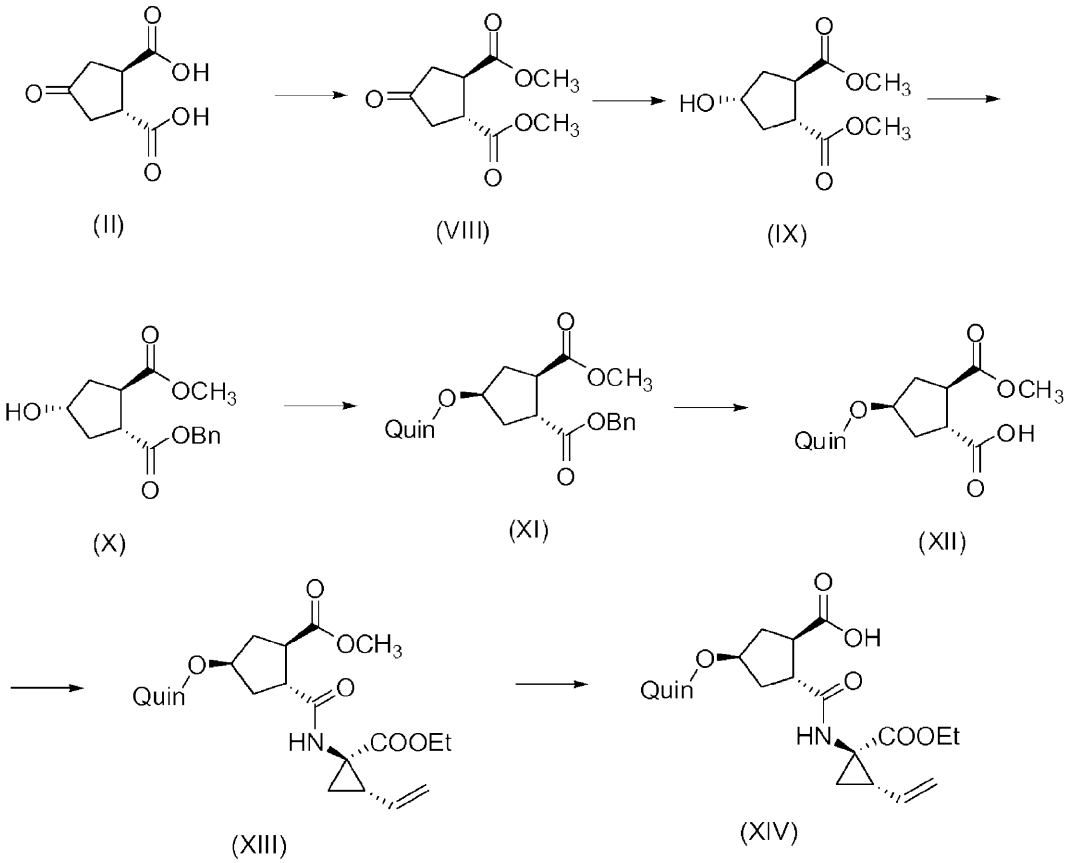
Ｑｕｉｎが式：

【化５】



のキノリン基を示す以下のスキームに示される通り：

【化６】



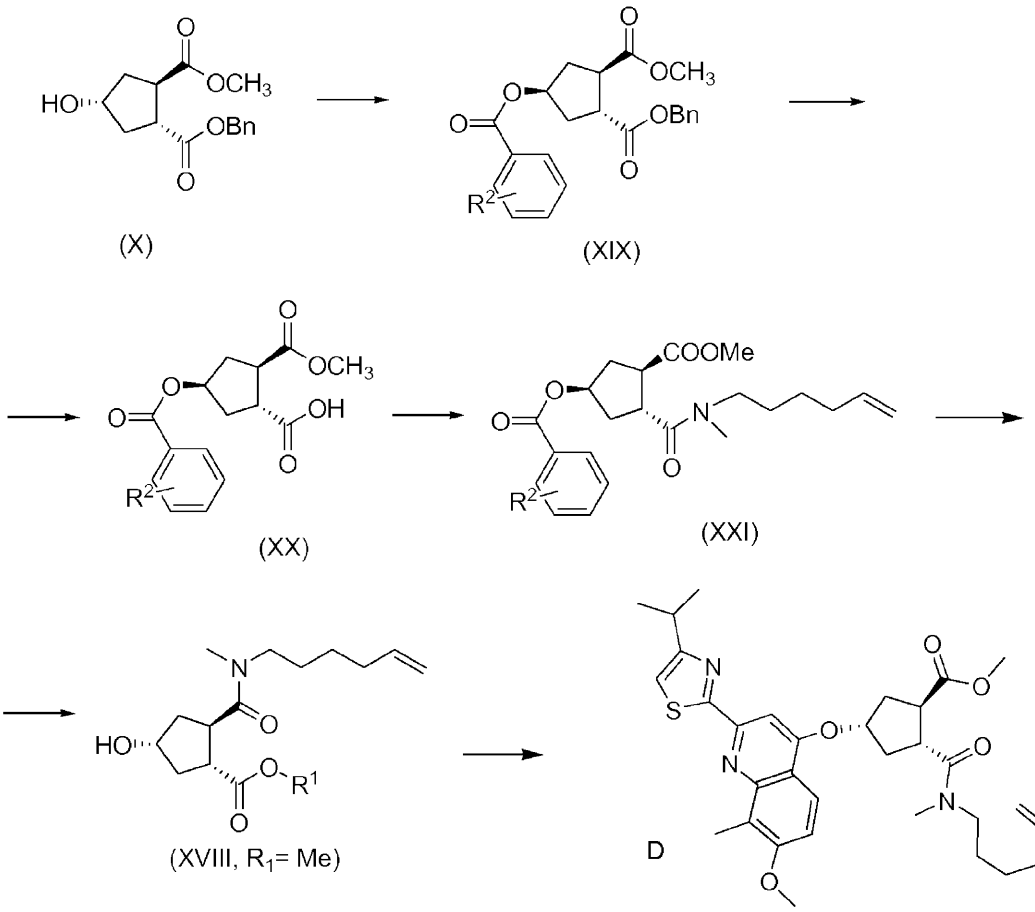
中間体ＩＩをジメチル（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボキシレートエステルＶＩＩＩに転換し；ＶＩＩＩ中のケト基を還元して中間体ＩＸを生成せしめ；それをヒドロキシ－補助エステル交換反応によりＸに転換し；Ｘ中のヒドロキシ－官能基を、ヒドロキシ－保有炭素原子における反転を含むＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応を用い、ＸＩ中のキノリニルエーテル基に転換し；ＸＩ中のベンジル基の除去して中間体ＸＩＩを生成せしめ；後者をシクロペンチルアミノ酸エステルとカップリングさせてＸＩＩＩとし、そこでメチルエステルを加水分解してＸＩＶを生成せしめ；ＸＩＶをＮ－メチル－ヘキセンアミンとカップリングさせ、かくして中間体Ｂを得ることを含んでなる式Ｂの中間体の製造方法。

【請求項９】

化合物ＸをＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応において芳香族酸、アゾジカルボキシレート及びホスフィンと反応させてＸＩＸを与え；ＸＩＸを酢酸パラジウム及びギ酸ナトリウムと反応させてＸＸを与え；ＸＸをＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミンＸＶＩとカップリングさせてＸＸＩを与え；ＸＸＩをメタノール中で塩基を用いて処理し、ＸＶＩＩＩ（R^1＝Ｍｅ）を与え；ＸＶＩＩＩを、Ｑｕｉｎが請求項８で定義した通りである式Ｑｕｉｎ－Ｏ

Ｈの化合物を用いてＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応において処理し、かくして中間体Ｄを得る：

【化７】



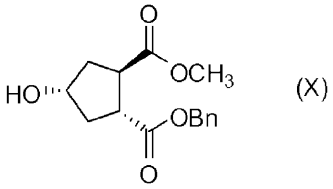
［式中、R^2は水素、C_{1-4}アルキル、アリール、ハロゲン、－SO_2－C_{1-4}アルキル、ＣＮ又はNO_2である］

ことを含んでなる式Ｄの中間体の製造方法。

【請求項１０】

式Ｘ：

【化８】



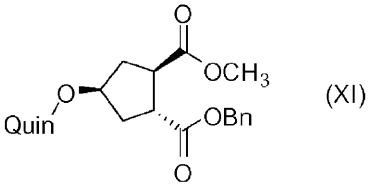
［式中、Ｂｎはベンジルである］

の化合物。

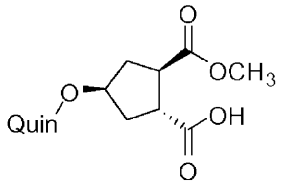
【請求項１１】

式ＸＩ：

【化９】

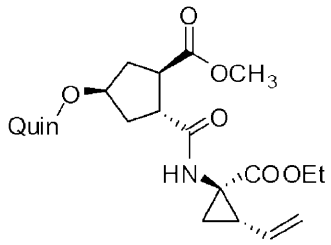


［式中、Ｂｎはベンジルであり、Ｑｕｉｎは請求項８で定義された通りである］
の化合物。
【請求項１２】
式ＸＩＩ：
【化１０】



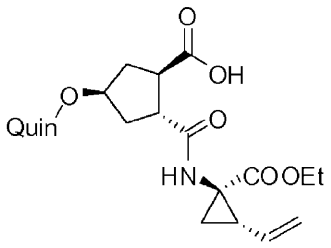
(XII)

［式中、Ｑｕｉｎは請求項８で定義された通りである］
の化合物。
【請求項１３】
式ＸＩＩＩ：
【化１１】



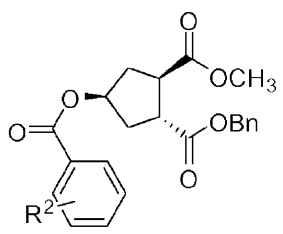
(XIII)

［式中、Ｑｕｉｎは請求項８で定義された通りである］
の化合物。
【請求項１４】
式ＸＩＶ：
【化１２】



(XIV)

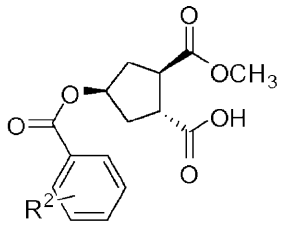
［式中、Ｑｕｉｎは請求項８で定義された通りである］
の化合物。
【請求項１５】
式ＸＩＸ：
【化１３】



(XIX)

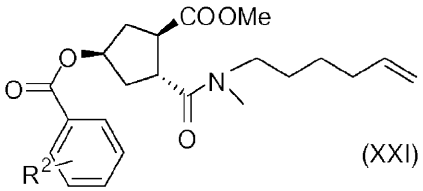
［式中、Ｒ^{2}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリール、ハロゲン、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1-4}$アル

キル、ＣＮ又はＮＯ$_2$である］
の化合物。
【請求項１６】
式ＸＸ：
【化１４】



(XX)

［式中、Ｒ^{2}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリール、ハロゲン、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ又はＮＯ$_2$である］
の化合物。
【請求項１７】
式ＸＸＩ：
【化１５】



(XXI)

［式中、Ｒ^{2}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリール、ハロゲン、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ又はＮＯ$_2$である］
の化合物。
【請求項１８】
それぞれ式ＸＩＸ、ＸＸ又はＸＸＩの化合物において、Ｒ^{2}が４－ＮＯ$_2$である請求項１５、１６又は１７の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）の大環状プロテアーゼ阻害剤（ｍａｃｒｏｃｙｃｌｉｃ ｐｒｏｔｅａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ｔｈｅ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ（ＨＣＶ））の合成方法及び合成中間体に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）は慢性肝炎の第１の原因であり、それは肝硬変、末期肝臓病及びＨＣＣ（肝細胞ガン）に導く肝線維症に進行し得、それを肝臓移植の第１の原因としている。リバビリンと組み合わされた（ポリエチレングリコール化（ｐｅｇｙｌａｔｅｄ））インターフェロン－アルファ（ＩＦＮ－α）に基づく現在の抗－ＨＣＶ治療は、限られた有効性、有意な副作用に苦しめられ、多くの患者においてあまり許容されない。これは、より有効、簡便且つより許容される治療を求める研究を促進した。
【０００３】
ＨＣＶのゲノムの複製は複数の酵素により媒介され、それらの中にＨＣＶ ＮＳ３セリ

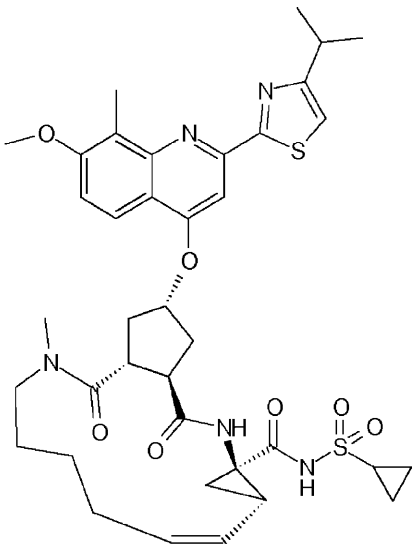
ンプロテアーゼ及びその関連補因子ＮＳ４Ａがある。この酵素を阻害する種々の薬剤が記載されている。特許文献１は、中心の置換プロリン部分を有する線状及び大環状ＮＳ３セリンプロテアーゼ阻害剤を開示しており、特許文献２は、中心のシクロペンタン部分を有するものを開示している。これらの中で、大環状誘導体は、それらのＨＣＶに対する顕著な活性及び魅力的な薬物動態学的側面により人目を引く。

【０００４】

特許文献３は、下記に示す構造を有する式Ｉの化合物を含む大環状シクロペンタン及びプロリン誘導体を記載している。式Ｉの化合物はＨＣＶセリンプロテアーゼの非常に有効な阻害剤であり、特に薬物動態学の点で魅力的である。その好ましい性質の故に、それは抗－ＨＣＶ薬としての開発のために有力な候補として選ばれてきた。結果として、高収率で、且つ高い純度を以て生成物を与える方法に基づいてより多量のこの活性成分を製造する必要がある。特許文献４は、式Ｉの化合物の製造のための方法及び中間体を記載している。

【０００５】

【化１】



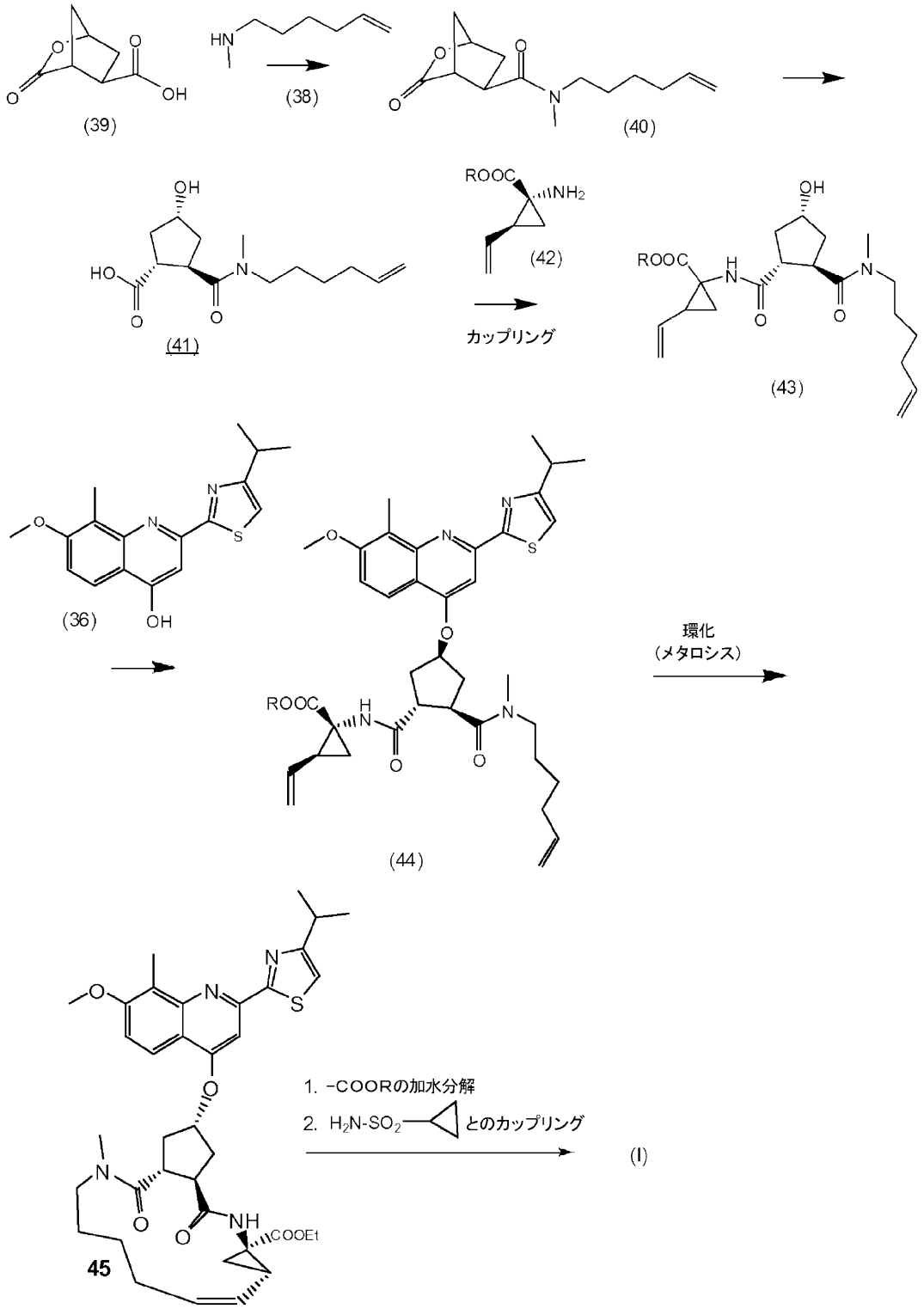
(I)

【０００６】

特許文献３に基づくと、実施例４において化合物３９又はこの参照文献の一般的な記述において化合物１７ｂ又はこの記述及び請求項において化合物ＶＩＩと称される二環式ラクトンカルボン酸から出発して式Ｉの化合物を製造することができる。二環式ラクトンカルボン酸中のカルボン酸をＮ－メチルヘキセ－５－エニルアミン３８とカップリングさせ、続いてラクトンを開環して４－ヒドロキシ－シクロペンタン誘導体４１とする。後者の誘導体４１を、次いでアミノシクロプロピルカルボン酸エステルとカップリングさせてシクロペンタンジカルボン酸ジアミド４３とし、それを、ヒドロキシ－保有炭素における反転を含むＭｉｔｓｕｎｏｂｕエーテル－形成反応においてキノリン３６とカップリングさせる。得られる中間体４４を、メタセシス反応を介して大環状誘導体に環化し、その中でエステル基を加水分解し、シクロプロピルスルホニルアミドとカップリングさせて所望の式Ｉの最終的な生成物を与える。これらの反応は以下のスキームに例示され、そこにおいてＲはC_{1-4}アルキルを示し、実施例４においてＲはエチルである。

【０００７】

【化２】



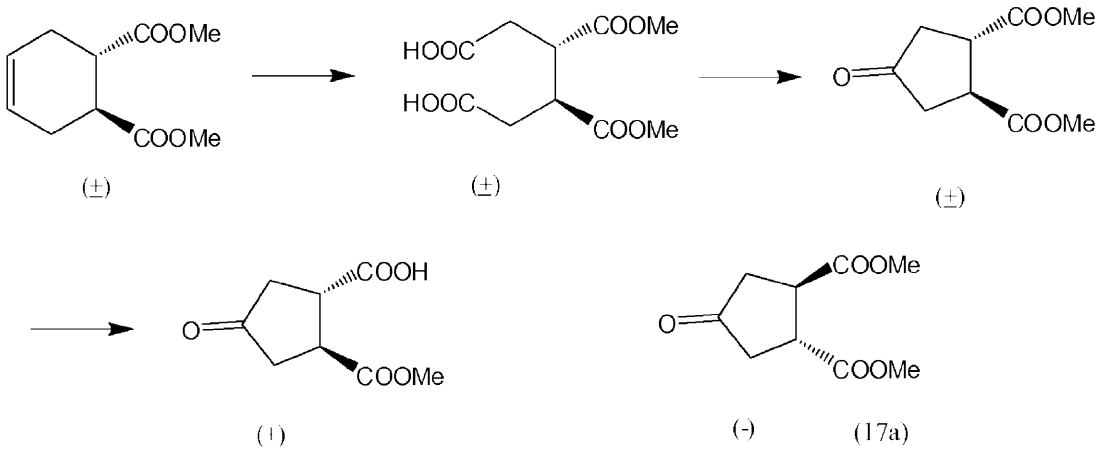
【０００８】

エナンチオマー的に純粋な二環式ラクトン３９は、特許文献３において（１７ａ）と称される３，４－ビス（メトキシカルボニル）シクロ－ペンタノンのエナンチオマーから出発して製造された。後者は、非特許文献１により記載された通りに製造された。ラセミシクロヘキセンジカルボン酸メチルエステルは、３－スルホレン及びフマル酸ジメチルのＤｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ反応を介して合成され、二重結合の酸化的切断、環化及び脱カルボキシル化が続き、（±）４－ケトシクロペンタンジカルボン酸ジメチルエステルを生じた。ブタ肝臓エステラーゼを用いる加水分解による後者の分割は、対応する（＋）－モノ酸

及び（－）ジエステルを生じ、それは特許文献３の中間体（１７ａ）である。

【０００９】

【化３】



【００１０】

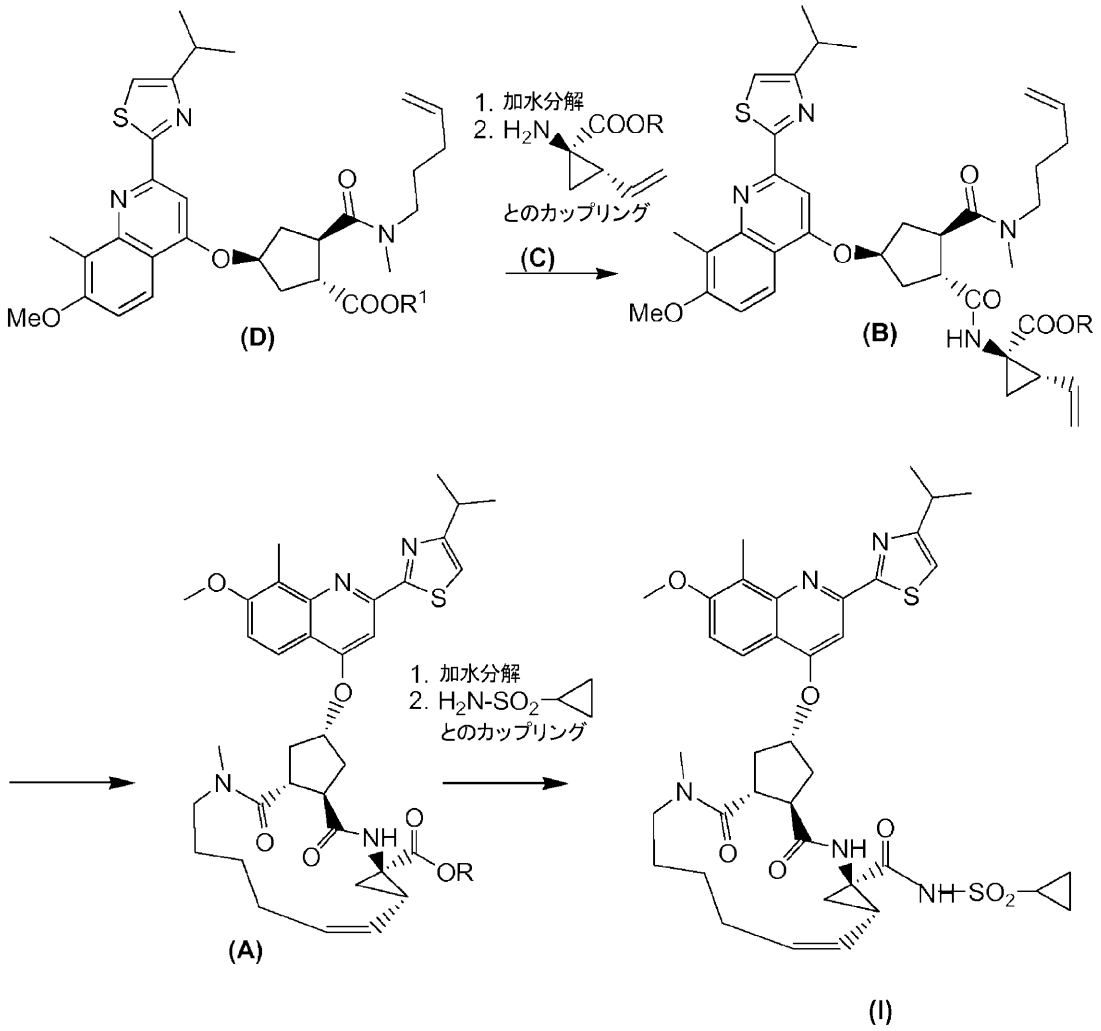
（＋）－モノ酸の除去の後、ｔｒａｎｓ（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ビス（メトキシカルボニル）シクロペンタノンジエステル（１７ａ）は、最初にケトからアルコールへの還元、続くエステルの加水分解及びラクトン形成により、二環式ラクトン１７ｂ（化合物ＶＩＩとも称される、上記を参照されたい）に転換された。

【００１１】

特許文献４に記載されているＩの製造のための合成法は中間体Ｄから出発し、その中のエステル官能基を加水分解し、シクロプロピルアミノ酸エステルＣとカップリングさせる。得られる中間体Ｂをオレフィンメタセシス反応により環化して大環状エステルＡとし、それを加水分解し、シクロプロピルスルホニルアミドとカップリングさせて最終的な生成物Ｉとする。これらの反応は、下記の反応スキームに概述される。この及び続く反応スキームにおいて、ＲはＣ$_{1-4}$アルキルであり、特にＲはエチルである。Ｒ^{1}はＣ$_{1-4}$アルキルであり、特にＲ^{1}はメチル又はエチルである。

【００１２】

【化４】



【００１３】

中間体Ｄは代わって、式Ｈ１のヒドロキシシクロペンチルビス－エステルから出発して、以下の反応スキーム中に概述される通り、

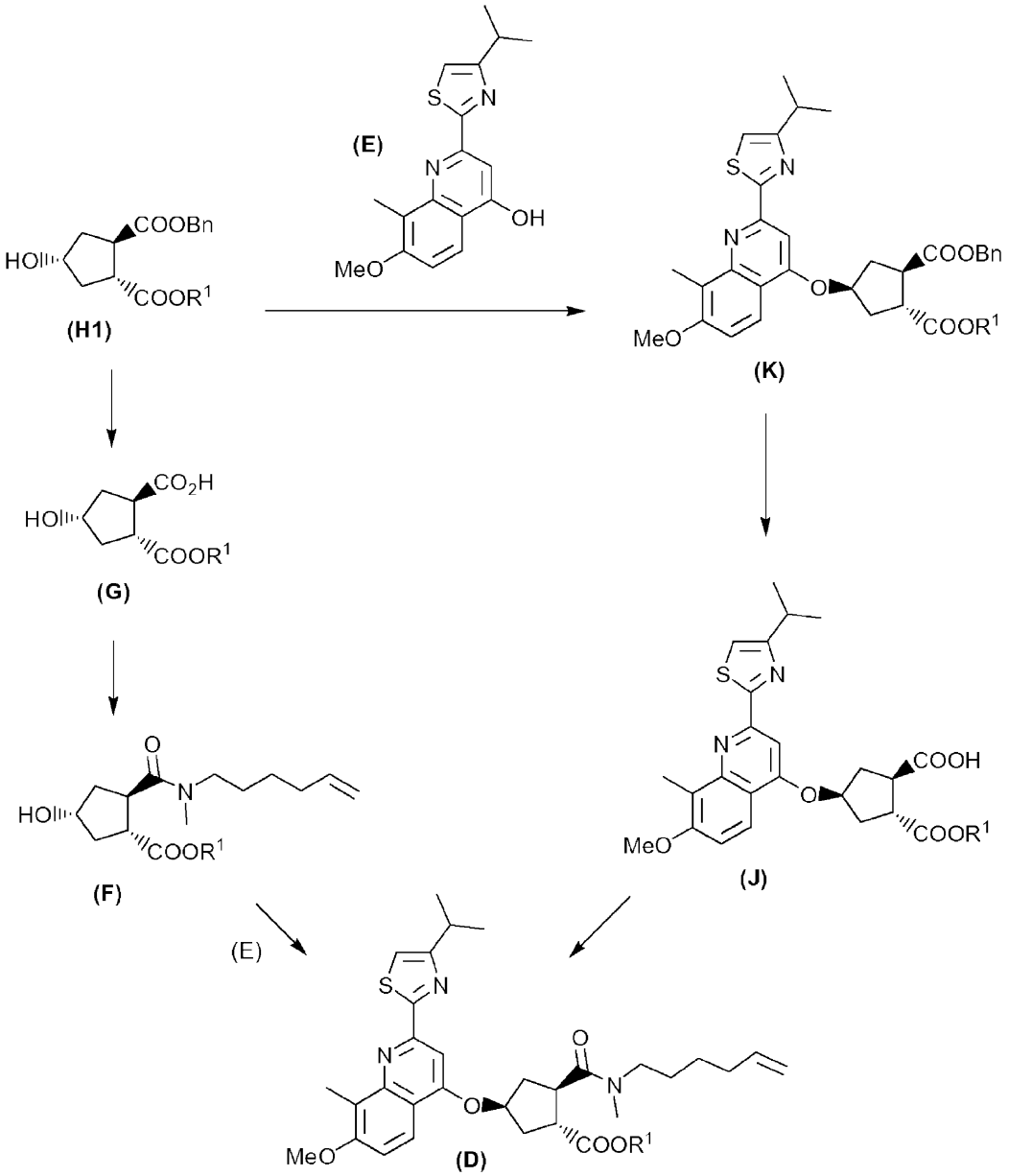
（ａ）Ｈ１をチアゾリル置換キノリノールＥと反応させて式Ｋのキノリニルオキシ－シクロペンチルビス－エステルとし、続いてベンジルエステル基を切断してモノ－カルボン酸Ｊとし、それを今度はＮ－メチルヘキセンアミンとカップリングさせて中間体Ｄとするか；あるいは

（ｂ）Ｈ１中のベンジルエステルを切断してモノ－カルボン酸Ｇとし、後者をＮ－メチルヘキセンアミンとカップリングさせてヒドロキシシクロペンチルアミドＦとし、それを今度はＥと反応させ、かくしてＤを得る；

ことにより製造され得る。

【００１４】

【化５】



【００１５】

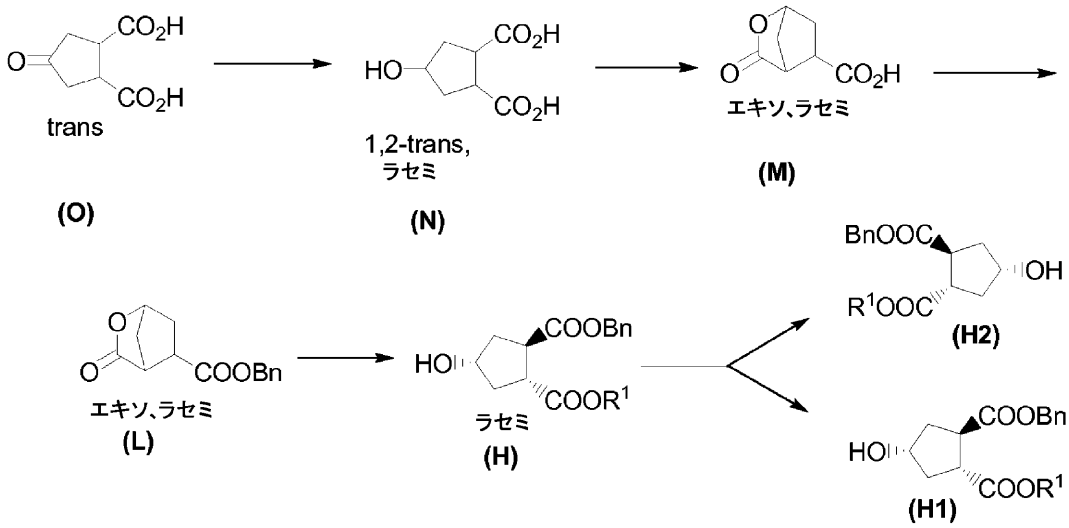
このスキーム中で、各Ｒ^{1}は上記で規定した通りであり、Ｂｎはベンジルを示す。

【００１６】

特許文献４はさらに、４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸Ｏから出発し、ケトからアルコールに還元し、かくして４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸Ｎを得、それを今度は環化して二環式ラクトンＭとすることによる中間体Ｈ１の製造方法を記載している。以下の反応スキーム中に概述される通り、Ｍ中のカルボン酸基のエステル化はラクトンベンジルエステルＬを生成せしめ、ここでラクトンをＣ$_{1-4}$アルカノールの存在下におけるエステル交換反応により開環し、かくして中間体Ｈを生成せしめ、それをそのエナンチオマーＨ１及びＨ２に分割する：

【００１７】

【化６】



【００１８】

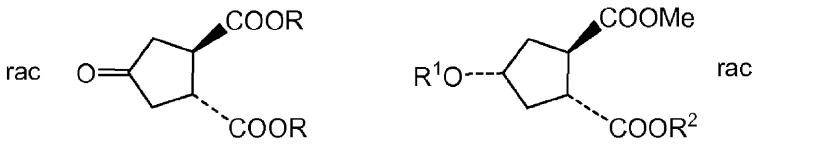
上記の方法の欠点は、それが大規模製造において行うのが困難なやっかいな方法であるキラルカラムクロマトグラフィーによるＨのエナンチオマーの分割を含むことである。別の欠点は、分割が合成の後期の段階で行われ、それにより構成単位Ｈの半分を捨てなければならないことである。式Ｉの化合物及びその前駆体（ｐｒｅｄｅｃｅｓｓｏｒｓ）中における種々のキラル中心の存在は、治療的な用途に許容され得る生成物を得るためにエナンチオマー的純度が必須である点で、特別な問題を呈する（ｐｏｓｅｓ　ｐａｒｔｉｃｕｌａｒ　ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ）。従ってＤの製造方法は、実質的な量の望ましくない立体異性体を失うやっかいな精製法を用いずに、許容され得るエナンチオマー的純度の生成物を生じなければならない。

【００１９】

非特許文献２は、以下の出発材料：

【００２０】

【化７】



2 R = H ; rac
3 R = Me ; rac

4 R^1 = H , R^2 = Me ; rac
5 R^1 = H , R^2 = $CH_2C_6H_5$; rac
6 R^1 = Ac , R^2 = H ; rac

【００２１】

を用いるブレフェルジン　Ａ（（±）－ｂｒｅｆｅｌｄｉｎ　Ａ）の合成を記載している。

【００２２】

非特許文献２の合成はｄｌ－ｔｒａｎｓ－４－オキソシクロペンタン－１，２－ジカルボン酸２から出発し、それを対応するメチルエステル３にエステル化し、Ｒａｎｅｙ－Ｎｉを用いてアルコール４に還元した。４のモノカルボン酸への部分的な加水分解及びベンジルブロミドを用いるベンジル化は、主にジアステレオ異性体５、すなわちヒドロキシ及びベンジルエステル基がシス位にあるジアステレオ異性体を与えた。非特許文献２におけ

る後者のエステル５及び化合物Ｈは両方ともラセミ体であるが、互いのジアステレオ異性体、より正確にはヒドロキシ基を保有する第４炭素上のエピマーである。化合物Ｈ１は、ラセミ化合物Ｈから分離により得られる２つのエナンチオマーの１つである。他方のエナンチオマーは化合物Ｈ２である。

【００２３】

二環式ラクトン（１７ｂ）は、式Ｉの化合物の合成における興味深い構成単位である。高収率及び高いエナンチオマー的純度でこのラクトンを得るための合成経路の発見は、達成が望ましい目的である。本発明は、二環式ラクトン（１７ｂ）に容易に転換され得る（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の製造方法を提供する。

【００２４】

本発明の方法は、それらが大規模製造に適している点で有利である。特にクロマトグラフィーによるやっかいな精製段階は避けられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００２５】

【特許文献１】国際公開第０５／０７３１９５号パンフレット

【特許文献２】国際公開第０５／０７３２１６号パンフレット

【特許文献３】国際公開第２００７／０１４９２６号パンフレット

【特許文献４】国際公開第２００８／０９２９５５号パンフレット

【非特許文献】

【００２６】

【非特許文献１】Ｒｏｓｅｎｑｕｉｓｔ ｅｔ ａｌ．著，Ａｃｔａ Ｃｈｅｍｉｃａ Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ ４６，１９９２年，１１２７－１１２９

【非特許文献２】Ｈｏｎｄａ ｅｔ ａｌ．著，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ，ｖｏｌ．２２，ｎｏ．２８，１９８１年，２６７９－２６８２

【発明の概要】

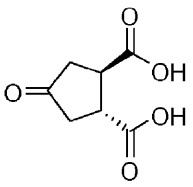
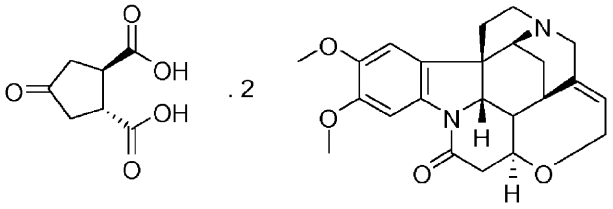
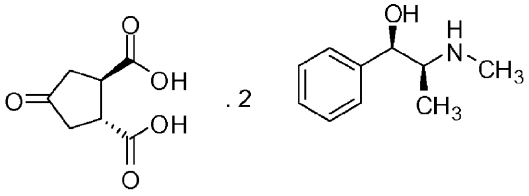
【００２７】

発明の説明

本説明及び請求項中に記載される構造の概覧

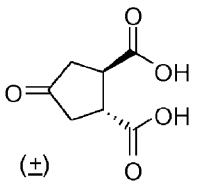
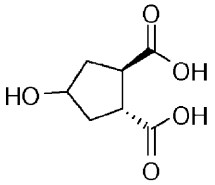
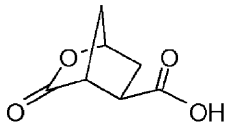
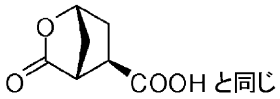
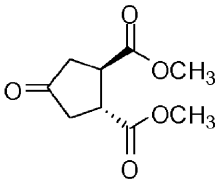
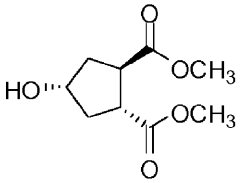
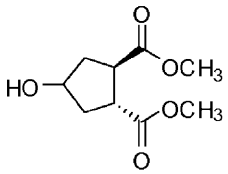
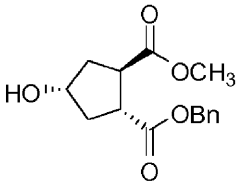
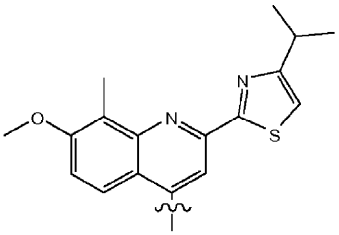
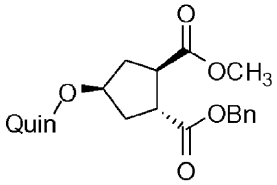
【００２８】

【表１】

化合物番号	構造
II	
III	
IV	

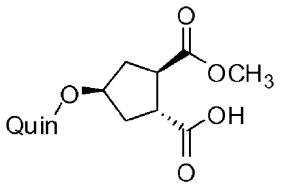
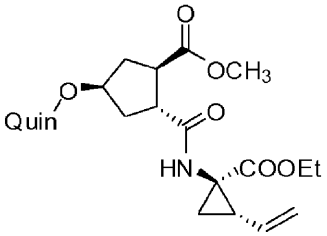
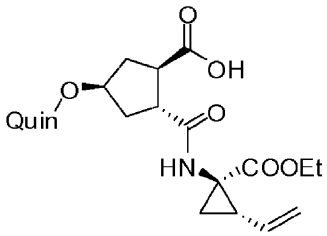
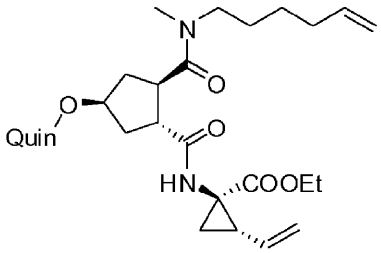
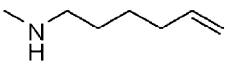
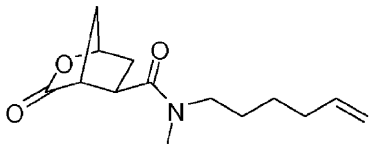
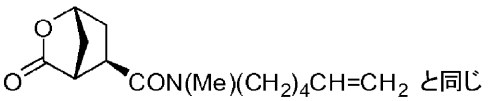
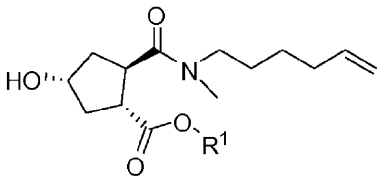
【００２９】

【表２】

化合物番号	構造
V	
VI	
VII	  COOH と同じ
VIII	
IX	  と同じ
X	
Quin	
XI	

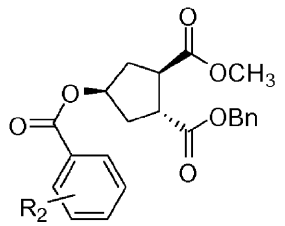
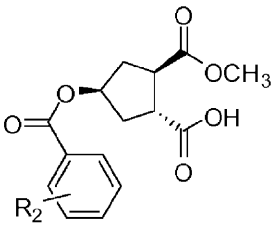
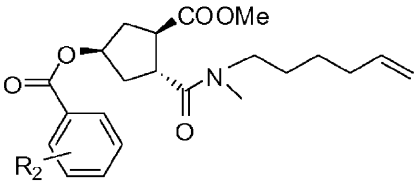
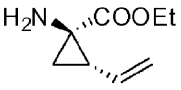
【００３０】

【表３】

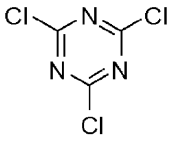
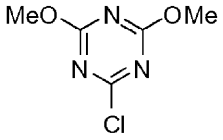
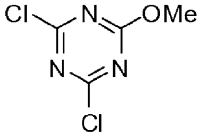
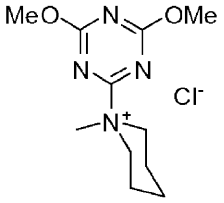
化合物番号	構造
XII	
XIII	
XIV	
XV	
XVI	
XVII	 
XVIII	

【００３１】

【表４】

化合物番号	構造
XIX	
XX	
XXI	
XXII	

【００３２】
【表５】

	TCT 2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン 塩化シアヌル
	CDMT クロロ－ジメトキシトリアジン
	DCMT ジクロロメトキシトリアジン
	DMTMM N-(3,5-ジメトキシトリアジニル)-N- メチルモルホリニウムクロリド

【００３３】
１つの側面において、本発明はラセミ４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン

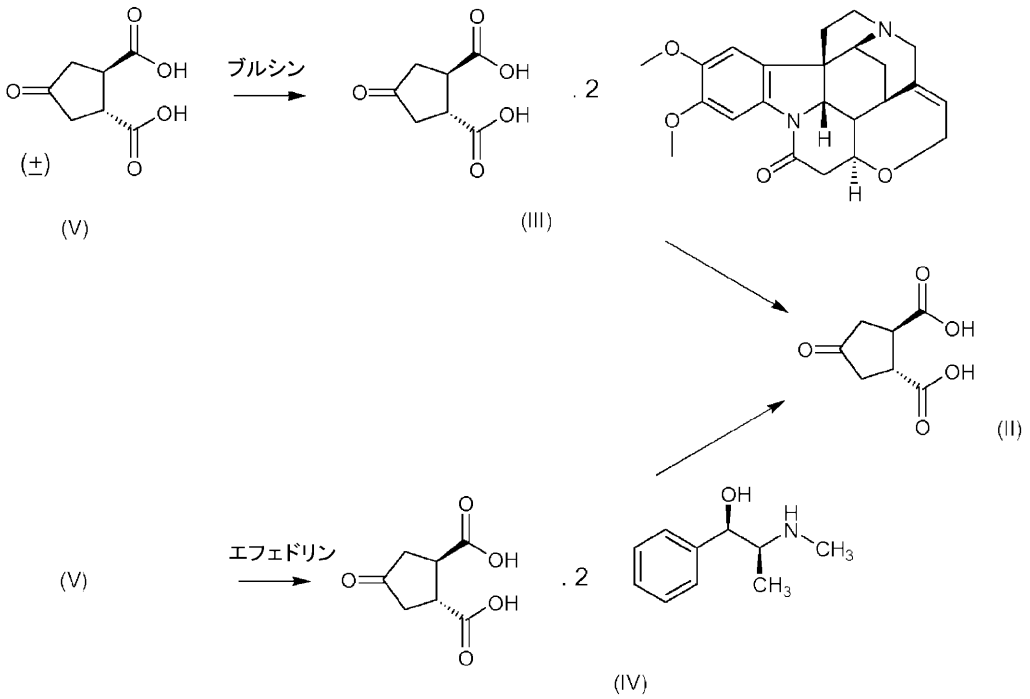
酸（Ｖ）の分割による［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩの製造方法に関し、該方法は、
（ａ）４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（Ｖ）をブルシン（ｂｒｕｃｉｎｅ）又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンと反応させ、かくして（Ｖ）のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を製造し、そして
（ｂ）［（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩が溶液中に留まる間に、（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩのビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を選択的に沈殿させ；
（ｃ）段階（ｂ）で得られる沈殿した塩からのブルシン又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンの除去により酸ＩＩを遊離させる
ことを含んでなる。

【００３４】

この方法を以下の反応スキームに概述する：

【００３５】

【化８】



【００３６】

本発明は、構造ＩＩＩを有する中間体、ブルシンとの［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）及び構造ＩＶを有する（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンとの［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）にも関する。

【００３７】

溶媒の存在下でブルシン及びｔｒａｎｓ－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸を混合し、すべての固体が溶解するまで混合物を加熱し、混合物を冷まし、それによりブルシン塩を結晶化させることによって、ブルシン塩ＩＩＩを得ることができる。

【００３８】

溶媒には、メタノール又はエタノールのようなアルコール及びメタノール又はエタノール水溶液のようなアルコール水溶液が含まれる。興味深いのは、少量の水を有する、例えば約２％～約２０％又は約５％～約１０％（ｗ／ｗ）の範囲内の含水率を有するアルコール／水混合物である。特に約５％～約１０％、例えば約５％（ｗ／ｗ）の範囲内の含水率

を有する水／メタノールの混合物を用いることができる。１つの態様において、アルコール水溶液とブルシンの混合物を作り、約３０℃～約５０℃の範囲内の温度に、例えば約４０℃にわずかに加熱し、それからｔｒａｎｓ－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の溶液を加える。得られる混合物を、すべての固体が溶解するまで、特に環流温度に加熱することにより加熱する。次いで混合物を、好ましくはゆっくり、室温に冷ます。生成する固体を濾過する。それらを、例えば水から再結晶することができる。

【００３９】

類似して（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩（ＩＶ）を得ることができるが、アルコール水溶液の代わりにアセトン水溶液のようなケトン水溶液を用いることができる。興味深いのは、少量の水を有する、例えば約２％～約２５％又は約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）、例えば約１６％（ｗ／ｗ）の範囲内の含水率を有するアセトン／水混合物である。

【００４０】

（１Ｓ，２Ｒ）－（＋）－エフェドリンを用いて分割を行うこともでき、（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（１Ｓ，２Ｒ）－（＋）－エフェドリン（２：１）塩が白色の固体として生成する。

【００４１】

シンコニジン（ｃｉｎｃｈｏｎｉｄｉｎｅ）を用いるｔｒａｎｓ－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の分割も試みられ、［（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸シンコニジン（１：２）］塩が固体として単離された。

【００４２】

シンコニン（ｃｉｎｃｈｏｎｉｎｅ）を用いる分割も試みられたが、塩がそのラセミ形態でガラス状固体として単離されるのみであった。

【００４３】

ニコチンを用いる分割も試みられたが、この場合もｔｒａｎｓ－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の塩が油として単離され、不成功であった。

【００４４】

（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸のブルシン及び（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を、式ＩＩの遊離の酸に転換することができる。第１段階に、塩の水性懸濁液を塩基、例えば水酸化アンモニウムを用いて処理することにより、ブルシン及び（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンを除去する。好ましくは高められた温度で、例えば６０℃～１００℃の範囲内である温度で、例えば８０℃でこれを行う。室温への冷却は固体ブルシンの結晶化を生じ、それを濾過により単離することができる。蒸発乾固及び残留物の水中での再－溶解により、残る溶液の仕上げを行うことができる。この溶液に酸、例えばＨＣｌを加え、（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸を沈殿させた。得られる固体を濾過し、冷水で洗浄することができる。

【００４５】

ＩＩのビスアルカリ金属塩形態を製造し、単離することもできる。

【００４６】

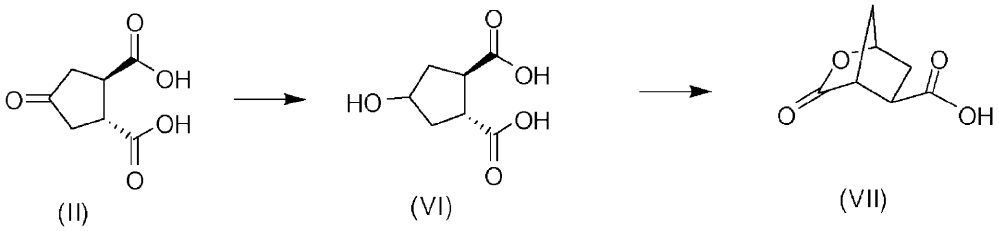
回収されるブルシンを乾燥し、水－エタノール（５０：５０）から再結晶してブルシンを精製することができ、それを分割において再利用することができる。

【００４７】

さらに別の側面において、上記の方法により得られる（Ｒ，Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩあるいはブルシン塩ＩＩＩ又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩（ＩＶ）を、ケト官能基をアルコールに還元して４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタン－ジカルボン酸（ＶＩ）を生じ、それをラクトン（ＶＩＩ）に環化することによる二環式ラクトン（ＶＩＩ）の製造方法における出発材料として用いることができる。

【００４８】

【化９】



【００４９】

ラセミ４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸Ｖ出発材料は、発明の背景の節で上記に記載した通りに製造され得る。ＩＩからＶＩへにおけるケトからヒドロキシへの還元は、反応に不活性な溶媒中で、例えば水のような水性媒体中で、塩基、例えばＮａＯＨ、ＫＯＨ又はトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンもしくはＨｕｎｉｇ’ｓ塩基（ジイソプロピルエチルアミン）のような有機塩基の存在下に、適した還元剤を用いて、特に金属触媒、例えば炭素上又はアルミナ上のロジウムあるいはＲａｎｅｙ　Ｎｉの存在下で水素により行われ得る。

【００５０】

得られる４－ヒドロキシシクロペンタン－１，２－ジカルボン酸ＶＩを塩、例えばビス第３級アミン塩、例えばビス－トリエチルアミン塩又はビスアルカリ金属塩、例えばビスナトリウムもしくはビスカリウム塩に転換することができる。

【００５１】

中間体ＶＩを、クロロホルメートとの、例えばクロロギ酸エチル又はメチルとの反応により環化し、ラクトンＶＩＩを形成することができる。この反応を、反応に不活性な溶媒、例えばケトン、特にアセトンあるいはエーテル、例えばＴＨＦ又はＭｅＴＨＦあるいはアセトニトリル中で行うことができる。塩基、例えばトリエチルアミン又はＮ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）のような第３級アミンを加えることができる。別の態様において、ラクトン－形成剤は２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（ＴＣＴ）又はその誘導体である。

【００５２】

特別な態様において、上記の還元反応により中間体ＩＩを４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタン－ジカルボン酸ＶＩに転換し、それを、中間生成物を単離せずにワン－ポット法（ｏｎｅ－ｐｏｔ　ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ）において、トリアジン誘導体を用いてラクトンＶＩＩに環化する。ＶＩは還元段階の後に水中に得られ、第２段階においてそれに有機補助溶媒、例えばアセトン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）又は２－メチルテトラヒドロフラン（ＭｅＴＨＦ）を加えることができる。この反応のためのトリアジン誘導体は、２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（ＴＣＴ）、クロロ－ジメトキシトリアジン（ＣＤＭＴ）、Ｎ－（３，５－ジメトキシ－トリアジニル）－Ｎ－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴＭＭ）又はジクロロ－メトキシトリアジン（ＤＣＭＴ）のような薬剤を含む。この反応順（ｒｅａｃｔｉｏｎ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）は、高い収率及び純度でラクトンＶＩＩを製造するための単純で短く、且つ経済的な方法を与える。還元段階に溶媒として用いられる水を除去する必要はなく、中間４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタン－ジカルボン酸ＶＩの分離は必要でない。

【００５３】

（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸のブルシン及び（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩ＩＩＩ又はＩＶを、ジメチル　（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボキシレートエステルに、直接転換することができる。第１段階に、上記の通りにブルシン及び（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンを除去し、固体ブルシン及び（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンを単離する。ブルシン及び（－）－エフェドリンの回収後の母液を蒸発させて、エナンチオマー的に純粋な

（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸を与える。これを用い、国際公開第２００７／０１４９２６号パンフレットに記載されている通りにＩを製造することができる。かくして、蒸発後に得られる残留物をメタノール／トルエン混合物中に取り上げ、強酸、例えば硫酸を加える。反応混合物を、好ましくは還流まで加熱し、その後＞７０℃の内部温度に達するまで反応混合物から溶媒を蒸留する。次いで混合物を約３０℃に冷まし、水を加える。得られる混合物を室温で撹拌し、形成される有機層を単離することによりさらに仕上げる。蒸発により所望のジメチルエステルが生成する。

【００５４】

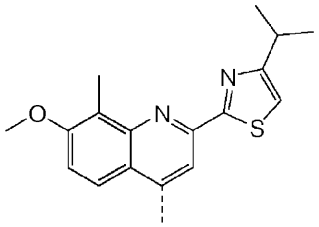
後者を上記の通りにジメチル （１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボキシレートエステルＶＩＩＩに転換し、さらに式Ｉの化合物の合成における他の中間体に転換することができる。ＶＩＩＩ中のケト基を還元して中間体ＩＸを与え、それをヒドロキシ－補助エステル交換反応によりＸに転換する。Ｘ中のヒドロキシ－官能基を、ヒドロキシ－保有炭素原子における反転を含むＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応を用い、ＸＩ中のキノリニルエーテル基に転換する。ＸＩ中のベンジル基を除去し、続いて中間体ＸＩＩを与え、後者をシクロプロピルアミノ酸エステルＸＸＩＩとカップリングさせてＸＩＩＩを与え、その中でメチルエステルを加水分解してＸＩＶを与える。後者をＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミンＸＶＩとカップリングさせ、中間体ＸＶを生じ、それは上記の通りであり、それを環化して大環状中間体Ａとすることができ、それを最終的な生成物Ｉに転換する。

【００５５】

この反応順は以下のスキームに示され、スキーム中でＱｕｉｎは式：

【００５６】

【化１０】

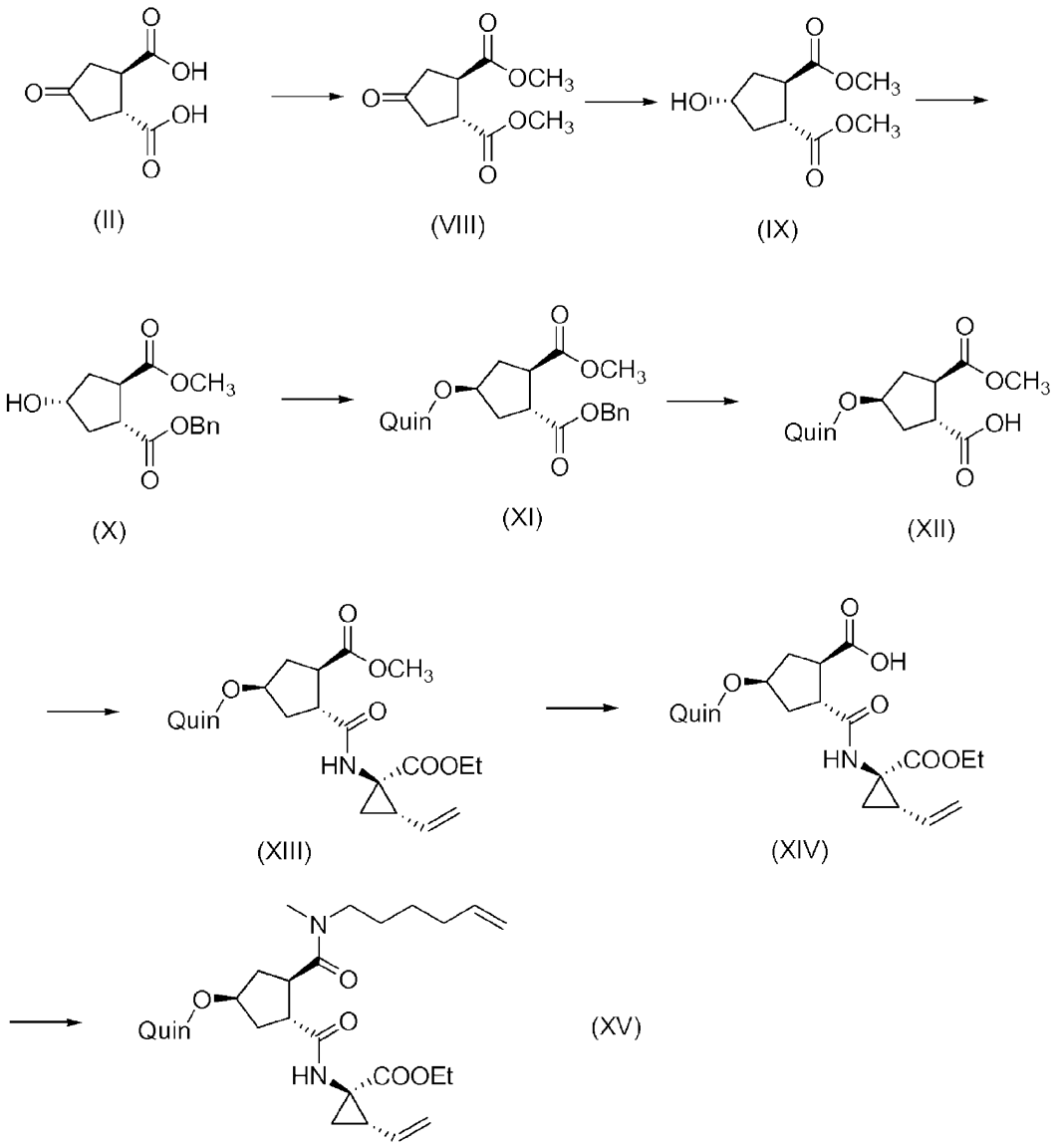


【００５７】

のキノリン基を示す。

【００５８】

【化１１】



【００５９】

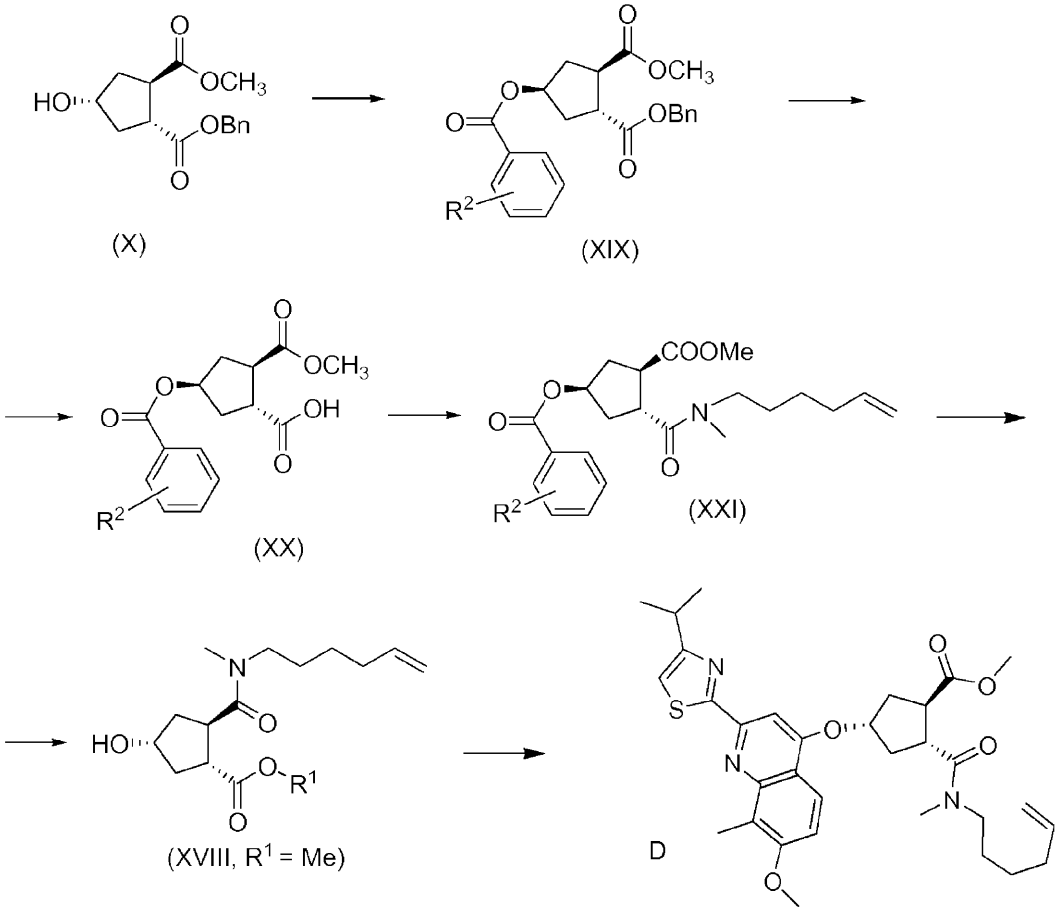
この合成法は、いくつかの中間体を結晶化させることができ、不純物の除去を可能にする利点を与える。最終的な生成物は高い収率及び純度で、特に高い立体化学的純度で得られる。固体として単離され得る中間体は、中間体ＸＩ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩ及びＸＩＶである。

【００６０】

さらに別の側面において、Ｉの製造のための有用な中間体である化合物ＸＶＩＩＩは、中間体Ｘから下記に記載する経路を介して得られる：

【００６１】

【化１２】



【００６２】

上記のスキーム及び下記において、R^2は水素、C_{1-4}アルキル、アリール、ハロゲン、－SO_2－C_{1-4}アルキル、ＣＮ又はNO_2である。R^2はｏ、ｍ又は特にｐ－位において置換されていることができる。興味深いのはNO_2、特にｐ－NO_2（４－NO_2）である。R^1は上記で規定した通りであり、特にメチルである。

【００６３】

化合物ＸをＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応において芳香族酸、アゾジカルボキシレート及びホスフィンと反応させてＸＩＸを与え、それを反応混合物から結晶性の固体として単離し、それによりＸ中の不純物及び同様にＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応からの不純物の両方からの有効な精製を与える。ＸＩＸを酢酸パラジウム及びギ酸ナトリウムで処理してＸＸを与え、それをＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミンＸＶＩとカップリングさせてＸＸＩを与え、それをメタノール中で塩基を用いて処理し、ＸＶＩＩＩ（R^1＝Ｍｅ）を与える。

【００６４】

本発明の合成方法は、キラルクロマトグラフィーを用いずにシクロペンタン部分における正しい立体化学が得られる利点を与える。ブルシン塩ＩＩＩ及びエフェドリン塩ＩＶは、高いジアステレオマー的純度で（高いエナンチオマー的純度で酸ＩＩを含有する）選択的に結晶化することが見出された。

【００６５】

結晶化により塩ＩＩＩ及びＩＶを単離することができるという発見は、（Ｒ，Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩ及び結局二環式ラクトンＶＩＩを高いエナンチオマー的純度で得る見事な方法を与える。再結晶又は再スラリ化は、これらの塩のさらなる精製を可能にする。上記の通り、塩ＩＩＩ及びＩＶを、酸ＶＩのさらに別の合成における出発材料として用いることができる。酸ＶＩを、今度は式Ｉの化合物の製造

における重要な構成単位であるラクトンＶＩＩに転換することができる。

【００６６】

別の態様において、本発明は式ＩＩＩ又はＩＶの化合物自体に関する。

【００６７】

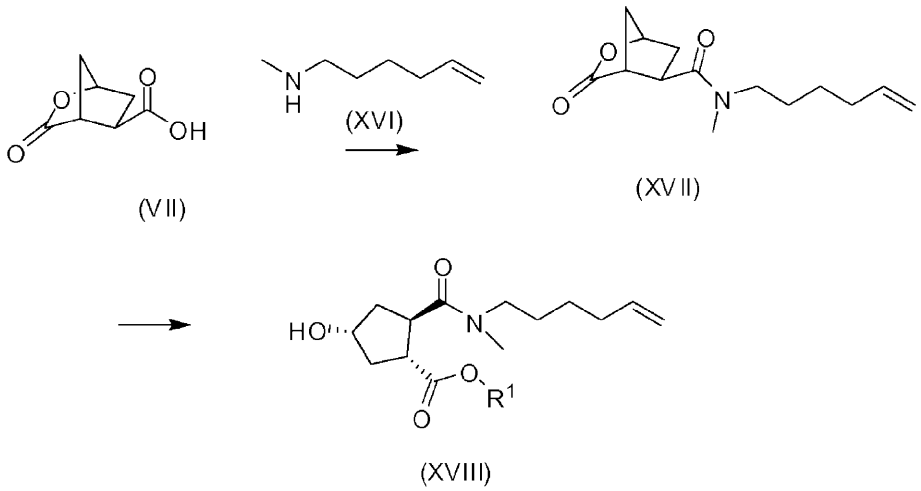
環状ラクトン酸ＶＩＩを酸又はその塩として単離することができるが、上記の反応順において得られるＶＩＩの水－有機溶液を直接アミンＸＶＩとのカップリンリグ反応において用い、アミドＸＶＩＩを得ることができる。

【００６８】

さらに別の側面において、単離された、もしくは単離されない二環式ラクトン酸ＶＩＩ又はその塩は、二環式ラクトンＶＩＩをアミド－形成反応においてＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミン（ＮＭＨＡ）ＸＶＩと反応させて二環式ラクトンアミドＸＶＩＩを与え、その中でラクトン基を開環させて所望の生成物ＸＶＩＩＩを与えることにより、シクロペンタン誘導体ＸＶＩＩＩの製造方法において出発材料として用いられる。これらの反応は下記のスキームに示され、スキーム中、R^1は上記で規定した通りである。

【００６９】

【化１３】



【００７０】

式Ｉの最終的な生成物への式ＸＶＩＩＩの化合物のさらなる処理は上記の反応スキームに概述される通り、特に国際公開第２００８／０９２９５５号パンフレットに記載される通りである。二環式ラクトンＶＩＩとＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミンＸＶＩの反応はアミド形成反応であり、それは国際公開第０５／０７３１９５号パンフレット及び国際公開第２００７／０１４９２６号パンフレットに記載されている通り、場合により塩基の存在下に溶媒中で、出発材料をアミド－カップリング試薬と反応させることを含む。この反応を、例えば溶媒としてジクロロメタン（ＤＣＭ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）又は２－メチルテトラヒドロフラン（ＭｅＴＨＦ）中で、カップリング剤としてＮ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン（ＥＥＤＱ）を用いることにより行うことができるか、あるいは水又は水と有機溶媒の混合物中でＴＣＴ又はその誘導体（ＣＤＭＴ、ＤＣＭＴ、ＤＭＴＭＭ）を用いることにより行うことができる。この目的のための有機溶媒にはアセトン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ＭｅＴＨＦ、ＣＰＭＥ（シクロペンチルメチルエーテル）、C_{1-4}アルキルアセテート、C_{1-4}アルキルプロピオネート、C_{1-4}アルキルブチレート及びトルエンが含まれる。

【００７１】

前記及び下記で用いられる場合、他にことわらなければ以下の定義が適用される。「C_{1-4}アルキル」という用語は、１～４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状飽

和炭化水素基、例えばメチル及びエチル；ならびにまた１－プロピル、２－プロピル、１－ブチル、２－ブチル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピルを定義する。

【００７２】

立体化学的化合物を示すために一般的に受け入れられており、本明細書でも固守されている約束（ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ）は以下である：

－立体結合（ｓｔｅｒｅｏｂｏｎｄｓ）なしで示される化合物はラセミ体であるか、又はステレオジェン中心の立体配置が定義されていない。

－立体結合ならびに記述字（ｄｅｓｃｒｉｐｔｏｒｓ）「±」、「ｒｅｌ」又は「ｒａｃ」の１つを用いて示される化合物はラセミ体であり、立体化学は相対的である。

－立体結合を用いるが、記述字「±」、「ｒｅｌ」又は「ｒａｃ」なしで示される化合物は、非－ラセミ化合物（スケールミック（ｓｃａｌｅｍｉｃ）物質）、すなわちエナンチオマー的に濃縮された化合物（ｅｎａｎｔｉｏ－ｅｎｒｉｃｈｅｄ）を指す。

【００７３】

例えばＨｏｎｄａ　ｅｔ　ａｌ．の参照文献において、論文の表題で「±」の指定が用いられ、それはラセミ中間体を用いるラセミ合成が記載されていることを意味する。しかしながら、すべての公開文献において必ずしも上記の約束に従っているとは限らない。

【００７４】

エナンチオマー的純度はエナンチオマー比（ｅ．ｒ．）として示される。塩の場合、ｅ．ｒ．値は、ジアステレオマー塩の混合物中における酸の２つのエナンチオマーの比を指す。

【発明を実施するための形態】

【００７５】

実施例

以下の実施例は本発明を例示することを目的とし、本発明の範囲の制限としてみなされるべきではない。

【実施例１】

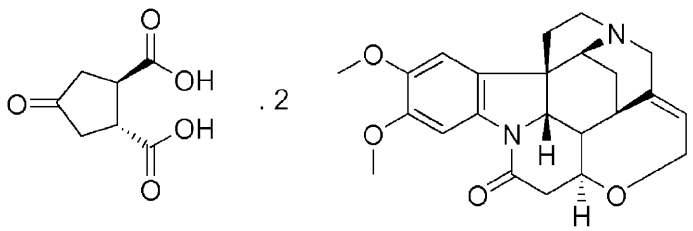
【００７６】

ブルシンを用いる４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の分割。

４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ビスブルシン塩、すなわちブルシンとの（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）の製造

【００７７】

【化１４】



【００７８】

ブルシン（２８８．７ｇ，０．７３モル）を、メタノール（１６５３ｍｌ）中の水（８７ｍｌ）の溶液に加えた。混合物を４０℃に加熱し、メタノール（６６５ｍｌ）及び水（３５ｍｌ）中のｒａｃ－ｔｒａｎｓ－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（６０ｇ，０．３５モル）の溶液を１５分かけて滴下した。得られる懸濁液を、すべての固体が溶解するまで加熱還流した。混合物を２２℃にゆっくり冷ました。固体を濾過し、少量の水で洗浄した。固体材料を真空下に５０℃で１６時間乾燥し、２６５ｇのブルシン塩（ジアステレオマーの約１：１混合物）を与えた。この塩を次いで水（１０２６ｍｌ）

から再結晶し、乾燥後に１２０．６ｇ（３６％）のブルシンとの（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸化合物（１：２）をオフホワイト色の結晶性の固体として与えた。

［α］$_D$：－９１．４

【実施例２】

【００７９】

（－）－エフェドリンを用いる４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸の分割。

４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ビスエフェドリン塩、すなわち（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン［（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンとの（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸化合物（１：２）］の製造

（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン（２０．１６ｇ，０．１２モル）を、アセトン（２００ｍｌ）及び水（２６ｍｌ）中のｔｒａｎｓ－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（１０ｇ，５８ミリモル）の懸濁液に加えた。均一な溶液が生成するまで、混合物を加熱還流した。混合物を２２℃にゆっくり冷ました。固体を濾過し、アセトンで洗浄した。固体材料を真空下に５０℃で乾燥し、１０．３ｇ（３５％）の（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンとの（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸化合物（１：２）を白色の固体として与えた。

［α］$_D$：－６９．１

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）２．２９－２．３９（ｍ，１Ｈ）２．３９－２．４７（ｍ，１Ｈ）２．４９（ｓ，６Ｈ）２．９６－３．１２（ｍ，４Ｈ）４．８９（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ）７．１９－７．３２（ｍ，２Ｈ）７．３３－７．５４（ｍ，８Ｈ）．１３Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１１．１７，３１．８１，４２．１２，４４．０６，５９．５５，７１．０８，１２５．９７，１２６．９２，１２７．９３，１４２．１７，１７５．７４，１７６．４７，２１５．４０．

（１Ｓ，２Ｒ）－（＋）－エフェドリンを用いても分割を行うことができ、３２％の収率で（１Ｓ，２Ｒ）－（＋）－エフェドリンとの（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸化合物（１：２）を白色の固体として与えた。

［α］$_D$：＋６６．３

【実施例３】

【００８０】

（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸及びエフェドリンの回収

（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンとの（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）（２５１ｇ，０．５モル）の溶液に、８ＮのＫＯＨ水溶液（１９９．２１ｇ，１．１０モル）を加え、混合物を５分間撹拌した。２－メチルテトラヒドロフラン（６８８ｍｌ）を加え、混合物を２０分間激しく撹拌した。２層を分離し、水相をＨＣｌで酸性化した。２－メチルテトラヒドロフラン有機相はエフェドリンを含有し、それはその相から再循環することができた。水相を次いで回転蒸発器上で蒸発乾固し、残留物を水（５０ｍｌ）から再結晶して５５．１５ｇ（収率６４％）の（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸をオフホワイト色の固体として与えた。

【００８１】

エフェドリンの２－メチルテトラヒドロフラン溶液を回転蒸発器上で蒸発乾固し、粗エフェドリンを黄色の油として与え、それは放置すると３日後に固化した。粗エフェドリンを２－メチルテトラヒドロフラン（４００ｍｌ）中に溶解し、イソプロパノール中のＨＣｌを用いて混合物を酸性にした。固体材料を濾過し、２－メチルテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）で洗浄した。固体エフェドリン塩酸塩を真空下に５０℃で乾燥してから、４０℃で水（３００ｍｌ）中に溶解した。温かい水溶液に、２－相系が得られるまで十分な炭酸

カリウムを分けて加えた。２－メチルテトラヒドロフラン（２００ｍｌ）を加え、混合物を５分間激しく撹拌した。２層を分離し、水相を２－メチルテトラヒドロフラン（２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、１２４．７ｇ（収率７５％）の回収されたエフェドリンを白色の固体として与えた。

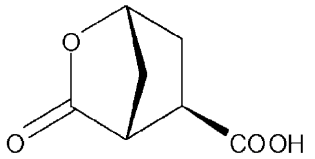
【実施例４】

【００８２】

二環式ラクトンカルボン酸ＶＩＩの製造

【００８３】

【化１５】



(VII)

【００８４】

２３７．５ｍｌの水中の３２．７ｇ（０．１９モル）の（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（中間体ＩＩ）の懸濁液に、窒素の雰囲気下で１．０ｍｌ（０．０１９モル）の５０％ｗｔ／ｗｔＮａＯＨ水溶液を加えた。混合物を６０℃に温め、２．５ｇのＲｈ／Ｃ（５％ｗｔ／ｗｔ）を加えた。次いで反応フラスコを水素でパージし、完全な転換に達するまで、撹拌しながら水素の雰囲気下に保った。温かい反応混合物をＣｅｌｉｔｅ上で濾過し、フィルターケークを１０ｍｌの水で２回洗浄した。トリエチルアミン（５５．６１ｍｌ，０．４０モル）を加え、３０ミリバールの圧力下で溶媒体積の８０％を蒸留した。反応フラスコに、２－メチルテトラヒドロフランで満たされたＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップを取り付け、反応混合物に２－メチルテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）を加えた。混合物を４時間還流させ、残る水を除去した。次いで周囲圧力下で溶媒体積の８０％を蒸留した。混合物を５０℃に冷まし、アセトン（３８０ｍｌ）を加えた。混合物をさらに２２℃に冷まし、追加のアセトン（７６０ｍｌ）を加えた。得られる懸濁液を窒素の雰囲気下で－５℃に冷却し、トリエチルアミン（２７．８ｍｌ，２０．２４ｇ，０．２モル）を加えた。続いてクロロギ酸エチル（２２．６８ｇ，０．２１モル）を滴下し、混合物を０℃で３時間、次いで２２℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、固体をアセトン（１００ｍｌ）で洗浄した。得られるアセトン中のＶＩＩの溶液を、中間体ＸＶＩＩの製造のためのさらなる方法において用いることができた。

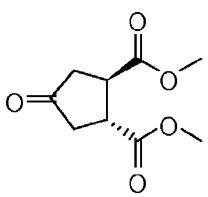
【実施例５】

【００８５】

ＶＩＩＩ、（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ジメチルの合成

【００８６】

【化１６】



【００８７】

水（７５０ｍｌ）中の４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ビスブルシン塩（１４４ｇ，０．１５モル）の懸濁液を８０℃に加熱した。水酸化アンモニウム（水中の５０％溶液、１１．８ｍｌ，０．３２モル）を滴下し、得られる混合物を８０℃で３０

分間撹拌した。懸濁液を２２℃に冷まし、濾過し、固体材料を次いで水（３７ｍｌ）で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を回転蒸発器上で蒸発乾固した。残留物にメタノール（３００ｍｌ）及びトルエン（７５０ｍｌ）を加えた。硫酸（４．３ｍｌ）を加え、混合物を2時間加熱還流した。＞７０℃の内部温度に達するまで、反応物から溶媒を蒸留した。混合物を３０℃に冷まし、水（１５０ｍｌ）を加えた。得られる混合物を２２℃で６０分間撹拌した。２層を分離し、有機相をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して２７ｇの（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ジメチルを淡黄色の油として与え、それは放置すると固化した。

ＧＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２００（Ｍ＋）．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）δｐｐｍ２．３５－２．４０（ｍ，２Ｈ）２．５０－２．５６（ｍ，２Ｈ）３．２５－３．３１（ｍ，２Ｈ）３．７５（ｓ，６Ｈ））．^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）４０．５６，４３．２３，５２．０９，１７２．８７，２１２．０３．

$[\alpha]_D$：－１９２．２

【実施例６】

【００８８】

ＩＸ、（１Ｒ，２Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ジメチルの合成

テトラヒドロフラン（１０００ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ジメチル（１００ｇ，０．５モル）の溶液に、アルミナ上のロジウム（５％湿潤，２５ｇ）を加えた。反応容器を水素でパージし、次いで水素の雰囲気下で完全な転換まで撹拌した。反応混合物をＤｉｃａｌｉｔｅ上で濾過し、フィルターケークをテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を蒸発乾固して９５．９ｇの（１Ｒ，２Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ジメチルを無色の油として与えた。

【００８９】

この還元を、６バールの圧力における水素下でＲａｎｅｙ－Ｎｉを触媒として用いて行うこともできた。

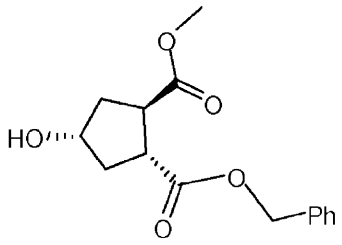
【実施例７】

【００９０】

中間体Ｘ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルの合成

【００９１】

【化１７】



【００９２】

Ｄｅａｎ－ｓｔａｒｋトラップが取り付けられたフラスコに、トルエン（４３５ｍｌ）、炭酸ナトリウム（２３．６ｇ，０．２２モル）及びベンジルアルコール（４８．１３ｇ，０．４５モル）を加えた。混合物を９０分間加熱還流して微量の水を除去した。混合物を８０℃に冷まし、反応フラスコを窒素でパージした。（１Ｒ，２Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ジメチル（３０ｇ，０．１５モル）を加え、反応混合物上に窒素をわずかに流して混合物を6時間加熱還流した。水（５６ｍｌ）中のＨＣｌ（４２ｍｌ，０．４６モル）の溶液を滴下し、混合物を２２℃で１５分間撹拌した。２層を分離し、水相をトルエン（３０ｍｌ）及びジクロロメタン（３０ｍｌ）で抽出した。

合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、回転蒸発器上で蒸発乾固し、粗中間体Ｘを得た。

【００９３】

残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、CH_2Cl_2／酢酸エチル（８５：１５）を用いて溶離させ、２３．９ｇ（単離収率５８％）の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルを無色の油として与えた。

ＧＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２７８（Ｍ＋）．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣl_3）δｐｐｍ１．９０－２．０２（ｍ，２Ｈ）２．１０－２．１６（ｍ，１Ｈ）２．２６（ｄｄｄ，１Ｈ）２．３７（ｄ，Ｊ＝４．９１Ｈｚ，１Ｈ）３．２５－３．２９（ｍ，１Ｈ）３．４５（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）３．６６（ｓ，３Ｈ）４．３７－４．４０（ｍ，１Ｈ）５．１５（ｓ，２Ｈ）７．３０－７．３７（ｍ，５Ｈ）．

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＣＤＣl_3）３８．５９，３９．８２，４５．２１，４５．４９，５２．１２，６６．９１，７２．８６，１２８．０５，１２８．２８，１２８．５８，１３５．７３，１７５．２１

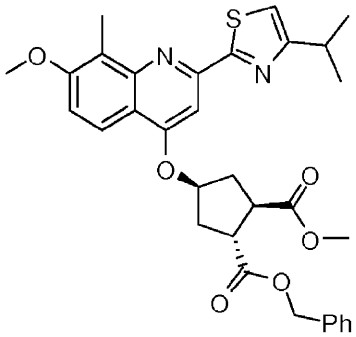
【実施例８】

【００９４】

ＸＩ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ）－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルの合成

【００９５】

【化１８】



【００９６】

トルエン（７４ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチル（中間体Ｘ，４．１ｇ，１４．７ミリモル）、２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４（１Ｈ）－キノリノン（Ｑｕｉｎ－ＯＨ，４．４０ｇ，１４．０ミリモル）及びトリフェニルホスフィン（５．８０ｇ，２２．１ミリモル）の溶液を、Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋ条件下で９０分間加熱還流した。混合物を－５℃に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（４．４７ｇ，２２．１ミリモル）を、温度が５℃より低く留まるような速度で滴下した。反応混合物を０～５℃で３時間撹拌してから、ゆっくり２２℃に温まるのを許し、１６時間撹拌した。水（１４．７ｍｌ）を加え、混合物を１０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を少量のトルエンで洗浄した。濾液の２相を分離し、有機相を蒸発乾固した。残留物に１－ブタノール（７４ｍｌ）を加え、得られる溶液を２２℃で２時間撹拌した。固体を濾過し、１－ブタノール（５ｍｌ）で洗浄して、乾燥後に６．８ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ）－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルを白色の固体として与えた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣl_3）δｐｐｍ１．３８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）１．６８　２．２６－２．３１（ｍ，１Ｈ）２．４７－２．４９（ｍ，１Ｈ）２．５

６－２．６４（ｍ，２Ｈ）２．６９（ｓ，３Ｈ）３．１９（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）３．３５－３．３９（ｍ，１Ｈ）３．５７（ｓ，３Ｈ）３．６８－３．７２（ｍ，１Ｈ）３．９７（ｓ，３Ｈ）５．１８（ＡＢＪ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．２７－５．３４（ｍ，１Ｈ）７．０１（ｓ，１Ｈ）７．２１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ）７．３０－７．３９（ｍ，５Ｈ）７．４４－７．４９（ｍ，１Ｈ）７．９４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ）^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）９．８９，２２．５０，３１．１１，３５．９２，３６．７９，４５．３２，４５．７３，５２．２１，５６．２５，６６．８６，７８．２６，９５．７０，１１２．３４，１１４．２０，１１６．８１，１２０．２８，１２１．９２，１２８．１６，１２８．３４，１２８．４８，１３２．０８，１３５．７１，１４８．７１，１５１．８０，１５８．１３，１６０．５７，１６４．９７，１６９．９３，１７４．０６．

ｍｐ：１１２．４℃

［α］Ｄ：－１９．６

ＨＲＭＳ：５７５．２２０９５－質量は式$C_{32}H_{35}N_2O_6S$と一致する。

計算される質量：５７５．２２１５８

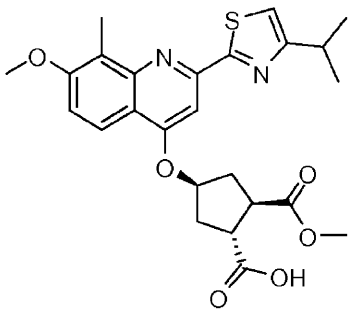
【実施例９】

【００９７】

ＸＩＩ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］－２－（メトキシカルボニル）シクロペンタンカルボン酸の合成

【００９８】

【化１９】



【００９９】

２－メチルテトラヒドロフラン（２７ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ）－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチル（ＸＩ，７．８ｇ，１３．６ミリモル）の溶液に、窒素雰囲気下で酢酸パラジウム（ＩＩ）（１５２ｍｇ，０．６８ミリモル）を加えた。混合物を４５℃に温め、トリエチルシラン（６．５２ｍｌ，４０．７ミリモル）を加えた。得られる混合物を６０℃に加熱し、１６時間撹拌した。塩酸（１１５ｍｇ，１．１ミリモル）、活性炭（０．４ｇ）及びＣｅｌｉｔｅ（Ｒ）（０．４ｇ）を加え、混合物を６０℃でさらに６０分間撹拌した。反応混合物を温時に濾過し、固体を２－メチルテトラヒドロフラン（６．８ｍｌ）で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を蒸発乾固した。残留物をメタノール中に溶解し、加熱還流した。水（１３．６ｇ）を加え、混合物を還流に戻した。混合物を２２℃にゆっくり冷まし、固体材料を濾過し、冷メタノール（５．５ｍｌ）で洗浄した。固体を真空下に５０℃で乾燥し、５．６ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］－２－（メトキシカルボニル）シクロペンタンカルボン酸を白色の固体として与えた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）δｐｐｍ１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）２．３０－２．３９（ｍ，１Ｈ）２．４８－２．６９（ｍ，２Ｈ）２．７０（ｓ，３

Ｈ）３．１６－３．２９（ｍ，１Ｈ）３．３６－３．４４（ｍ，１Ｈ）３．６４（ｓ，３Ｈ）３．６９－３．７７（ｍ，１Ｈ）３．９９（ｓ，３Ｈ）５．３２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）７．０３（ｄ，Ｊ＝０．７６Ｈｚ，１Ｈ）７．２４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ）７．５１（ｓ，１Ｈ）７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）１０．０３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）．^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）９．８５，２２．４２，２２．５３，３０．９０，３５．９２，３６．５７，４５．０１，４５．５５，５２．３１，５６．２２，７８．２５，９５．６９，１１２．４６，１１４．２７，１１６．７７，１２０．２４，１２１．９５，１４８．７０，１５１．４９，１５８．１６，１６０．６３，１６４．８９，１７０．３６，１７４．１０，１７８．７６．

ｍｐ：１３４．８℃

［α］Ｄ：－１３．８

ＨＲＭＳ：４８５．１７７７６－質量は式Ｃ$_{25}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$Ｓと一致する。

計算される質量４８５．１７４６３

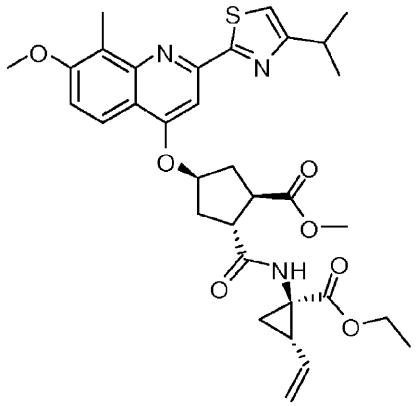
【実施例１０】

【０１００】

ＸＩＩＩ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピル］カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸メチルの合成

【０１０１】

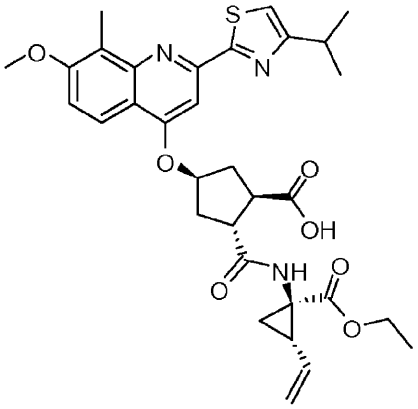
【化２０】



【０１０２】

ＴＨＦ（３１ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］－２－（メトキシカルホニル）シクロペンタンカルボン酸（ＸＩＩ，３ｇ，６．１９ミリモル）の溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$の１Ｍ水溶液（６．０ｍｌ）を加え、得られる溶液を２２℃で１５分間撹拌した。２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン（１．６１ｇ，６．５０ミリモル）及び（１Ｒ，２Ｓ）－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパン－カルボン酸エチル．４－メチルベンゼンスルホネート（ＸＸＩＩ．ＴｓＯＨ，２．０３ｇ，６．１９ミリモル）を加え、混合物を２２℃で１６時間撹拌した。１ＭのＨＣｌ水溶液（１２．４ｍｌ）を反応物に加え、混合物を数分間撹拌した。２－メチルテトラヒドロフラン（３１ｍｌ）を反応混合物に加え、２相を分離した。有機層を１ＭのＮａＯＨ水溶液（１２．４ｍｌ）及び水（９．３ｍｌ）で洗浄してから、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濾液を蒸発乾固した。残留物をイソプロパノール（１８．６ｍｌ）から再結晶し、乾燥の後に２．２ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピル］カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸メチル（ＸＩＩＩ）をオフホワイト色

の固体として与えた。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$）δｐｐｍ１．１１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ）１．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）１．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．４４，５．２９Ｈｚ，１Ｈ）１．７２（ｄｄ，Ｊ＝７．９３，５．２９Ｈｚ，１Ｈ）２．０１－２．０６（ｍ，１Ｈ）２．２５－２．３４（ｍ，２Ｈ）２．３４－２．３９（ｍ，１Ｈ）２．５０－２．５５（ｍ，１Ｈ）２．５６（ｓ，３Ｈ）３．０４－３．１２（ｍ，１Ｈ）３．１４－３．１９（ｍ，１Ｈ）３．２９－３．３４（ｍ，１Ｈ）３．５３（ｓ，３Ｈ）３．８８（ｓ，３Ｈ）３．９６－４．０７（ｍ，２Ｈ）５．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．３９，１．７０Ｈｚ，１Ｈ）５．１７－５．２３（ｍ，２Ｈ）（ｍ，２Ｈ）５．６１－５．６９（ｍ，１Ｈ）６．６８（ｓ，１Ｈ）６．９６（ｄ，Ｊ＝０．７６Ｈｚ，１Ｈ）７．１５（ｄ，Ｊ＝９．０６Ｈｚ，１Ｈ）７．４２（ｓ，１Ｈ）７．８３（ｄ，Ｊ＝９．０６Ｈｚ，１Ｈ）
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＣＤ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$）１０．１７１４．５２　２２．７５　２３．５０　３１．６９　３３．９９　３６．２２　３６．３２　４０．７７　４６．２５　４６．７３　５２．７９　５６．６８　６１．９１　７９．４５　９６．２７　１１２．７６　１１４．８０　１１７．３４　１１７．９３　１２０．７０　１２２．１２　１３４．４１　１４９．１５　１５２．４１　１５８．７６　１６１．２５　１６５．５９　１７０．１８　１７０．５３　１７４．５８　１７５．６５．
［α］$_{D}$：－６．５
ｍｐ：１５５．４℃
【実施例１１】
【０１０３】
ＸＩＶ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピル］カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸の合成
【０１０４】
【化２１】



【０１０５】
ＴＨＦ（６ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピル］カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸メチル（ＸＩＩＩ，０．９７ｇ，１．５ミリモル）の溶液に、水（１．５ｍｌ）中のＬｉＯＨ（６６ｍｇ，１．５７ミリモル）の溶液を加えた。得られる混合物を２２℃で１６時間撹拌した。水（６ｍｌ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）を加え、２層を分離した。水相を２－メチルテトラヒドロフラン（５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を１ＮのＨＣｌ水溶液（５ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、０．７４ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピル］カル

バモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸（ＸＩＶ）を黄色の固体として与えた。分析は、これが＞９０％純粋であることを示し、さらなる精製なしで続く段階において用いた。

ＨＲＭＳ　６０８．２４２６２

計算される質量　６０８．２４３０４

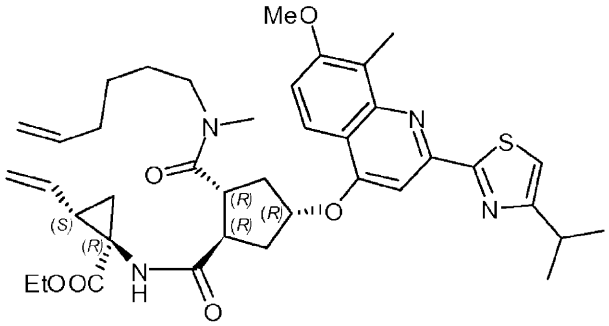
【実施例１２】

【０１０６】

ＸＶ、（１Ｒ，２Ｓ）－１－（［［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［ヘキセ－５－エン－１－イル（メチル）－カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチルキノリン－４－イル］－オキシ］シクロペンチル］カルボニル］アミノ）－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルの合成

【０１０７】

【化２２】



【０１０８】

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピル］カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸（ＸＩＶ，０．６４ｇ，１ミリモル）及びＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミン（１３１ｍｇ，１．２ミリモル）の溶液に、１－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン（３００ｍｇ，１．２ミリモル）を加えた。得られる混合物を４時間加熱還流した。溶液を２２℃に冷まし、２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）を加えた。有機溶液を１ＮのＨＣｌ水溶液（４．２ｍｌ，４．２ミリモル）及び水（２．１ｍｌ）で洗浄してから、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して４８０ｍｇの（１Ｒ，２Ｓ）－１－（［［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［ヘキセ－５－エン－１－イル（メチル）－カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチルキノリン－４－イル］オキシ］シクロペンチル］カルボニル］アミノ）－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルをガラス状の油として与えた。ＬＣ及びＮＭＲ分析は＞９０％の純度を示す。

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７０３（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）．

Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6－回転異性体の混合物）δｐｐｍ０．８７（ｔ，Ｊ＝７．３０Ｈｚ，１Ｈ）１．０６－１．１９（ｍ，３Ｈ）１．１９－１．３１（ｍ，２Ｈ）１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，６Ｈ）１．３５－１．４５（ｍ，２Ｈ）１．４６－１．６６（ｍ，２Ｈ）１．８４－２．００（ｍ，２Ｈ）２．００－２．１８（ｍ，３Ｈ）２．２５－２．３６（ｍ，１Ｈ）２．５８（ｓ，３Ｈ）２．６４－２．７７（ｍ，１Ｈ）２．８０（ｓ，３Ｈ－１つの回転異性体）３．００（ｓ，３Ｈ－１つの回転異性体）３．０８－３．３０（ｍ，２Ｈ）３．３４－３．５２（ｍ，３Ｈ）３．９７（ｓ，３Ｈ）３．９８－４．１２（ｍ，２Ｈ）４．８２－５．１３（ｍ，３Ｈ）５．１８－５．３７（ｍ，２Ｈ）５．５５－５．８６（ｍ，２Ｈ）７．３９－７．５０（ｍ，３Ｈ）８．０６

（ｔ，Ｊ＝８．９４Ｈｚ，１Ｈ）８．５９（ｓ，１Ｈ－１つの回転異性体）８．７３（ｓ，１Ｈ－１つの回転異性体）．
Ｃ－ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－回転異性体の混合物）δｐｐｍ９．７９，１３．８０，１３．９６，１３．９９，１４．１２，１４．５３，１８．５９，２２．２１，２２．３０，２５．２５，２５．３２，２６．０２，２７．６４，３０．４０，３２．０７，３２．１４，３２．８１，３３．１９，３４．６４，３４．６８，３６．３１，３６．７６，３６．９５，３６．９８，４２．２８，４６．０１，４６．４３，４６．７４，４８．７４，５６．１０，６０．３３，６０．５１，６０．５９，７８．７３，７８．８０，９５．３４，９５．３８，１１２．６７，１１２．７６，１１４．６７，１１４．８８，１１５．４７，１１６．２０，１１６．２３，１１７．３４，１２０．０３，１２０．０５，１２０．５９，１２０．６２，１３４．１３，１３４．１８，１３８．４１，１３８．４９，１４７．８５，１５１．２２，１５７．９８，１５８．０，１６０．７５，１６４．２５，１６８．６６，１６８．６９，１６９．８２，１６９．８５，１７２．４８，１７２．５１，１７３．６６，１７３．８３

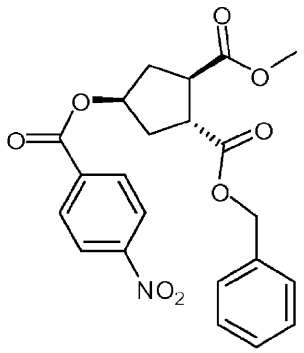
【実施例１３】

【０１０９】

ＸＩＸ（Ｒ$_2$＝ｐ－ＮＯ$_2$）、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（４－ニトロ－ベンゾイル）オキシ］－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルの合成

【０１１０】

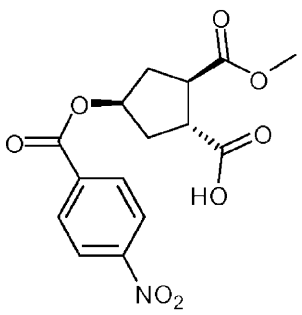
【化２３】



【０１１１】

トルエン（１３８０ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンチンジカルボン酸ベンジルメチル（Ｘ，９６ｇ，０．３４モル）、４－ニトロ安息香酸（６９．２ｇ，０．４１モル）及びトリフェニルホスフィン（１２０．３ｇ，０．４６モル）の懸濁液を、Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップが備えられた容器中で３０分間加熱還流し、すべての微量の水を除去した。混合物を－５℃に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（９２．８ｇ，０．４６モル）を滴下した。得られる混合物を０℃でさらに６０分間撹拌してから、ゆっくり２２℃に温まるのを許し、１２時間撹拌した。水（３４５ｍｌ）を加え、得られる混合物を１０分間撹拌した。固体を濾過し、トルエン（８６ｍｌ）で洗浄した。濾液から１２００ｍｌの溶媒を蒸留した。混合物を７０℃に冷まし、イソプロパノール（１３８０ｍｌ）を加えた。１４６０ｍｌの溶媒を蒸留し、混合物を７０℃に冷ました。イソプロパノール（６９０ｍｌ）を加え、混合物を加熱還流した。混合物をゆっくり２２℃に冷まし、さらに２時間撹拌した。固体を濾過し、イソプロパノール（６９ｍｌ）で洗浄した。固体材料を真空下で乾燥し、８０．２ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（４－ニトロベンゾイル）オキシ］－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルをオフホワイト色の固体として与えた。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣ１$_3$）δｐｐｍ２．１５－２．３６（ｍ，２Ｈ）２．３６－２．４６（ｍ，１Ｈ）２．４６－２．５９（ｍ，１Ｈ）３．２８－３．３８（ｍ，１Ｈ）３．５７－３．６４（ｍ，１Ｈ）３．６５（ｓ，３Ｈ）５．１７（ｄ，Ｊ＝２．

５Ｈｚ，２Ｈ）５．４９－５．５３（ｍ，１Ｈ）７．３３－７．３９（ｍ，５Ｈ）８．１５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ）８．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）
［α］Ｄ：－１６．３
ｍｐ：７９．５℃
ＨＲＭＳ　４２８．１３６３２
計算される質量　４２８．１３４５４
【実施例１４】
【０１１２】
粗中間体Ｘからの酸化によるベンジルアルコールの除去
ベンジルアルコール（１２．５ｍｌ，０．１２モル）中の実施例７で得られる粗中間体Ｘ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチル（３．１ｇ，１１．１ミリモル）をトルエン（２４６ｍｌ）中に溶解した。この溶液に、２，２’－［１，２－エタンジイルビス（イミノメタンジイル）］ジフェノール銅$^{2+}$塩（Ｖｅｌｕｓａｍｙ，Ｓ．；Ｐｕｎｎｉｙａｍｕｒｔｈｙ，Ｔ．著，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ，２００３年，３９１３を参照されたい）（２．０５ｇ，６．１５ミリモル）及び２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－Ｎ－オキシド（０．９６ｇ，６．１５ミリモル）を加えた。混合物を８０℃に加熱し、溶液を介して大気空気を３時間泡立てた。混合物を２２℃に冷まし、ジカライト上で濾過した。フィルターケークをトルエンで洗浄した。水（２４６ｍｌ）を濾液に加え、混合物を５分間撹拌した。層を分離し、有機相に水（１２３ｍｌ）及びメタ重亜硫酸ナトリウム（４６．７６ｇ，０．２４ミリモル）を加えた。得られる混合物を２２℃で１０分間撹拌し、次いでジカライト上で濾過した。濾液の２層を分離し、有機相を水（１２３ｍｌ）及び次いで２ＭのＨＣｌ水溶液（２４０ｍｌ）で洗浄した。有機溶液をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、回転蒸発器上で蒸発乾固して、２．７ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチルを明褐色の油として与え、それを続く反応において直接用いた。
【０１１３】
生成物の分析は、９５％のベンジルアルコールが除去されたことを示した。
注：大気空気の代わりに９５％窒素中の５％酸素を泡立てることによって、この反応を行うこともできる。これは反応をより安全にするが、それは反応が完全な転換に達するのに必要な時間の長さを増しもする。
【実施例１５】
【０１１４】
ＸＸ（R_2＝ｐ－NO_2）、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（メトキシカルボニル）－４－［（４－ニトロベンゾイル）オキシ］シクロペンタンカルボン酸の合成
【０１１５】
【化２４】



【０１１６】
ＤＭＦ（２０４ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（４－ニトロベンゾイル）オキシ］－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ベンジルメチル（ＸＩＸ，２９ｇ，６７．

８ミリモル）及びギ酸ナトリウム（６．９２ｇ，１０２ミリモル）の懸濁液に、窒素の雰囲気下で酢酸パラジウム（ＩＩ）（７６２ｍｇ．３．４ミリモル）を加えた。混合物を１００℃に３時間加熱した。反応物を７０℃に冷まし、Ｃｅｌｉｔｅ（Ｒ）を介して濾過した。フィルターケークをＤＭＦ（１０ｍｌ）で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を、ＨＣｌｃｐを用いてｐＨ１に酸性化し、得られる溶液を水（６１０ｍｌ）中に注いだ。得られる混合物を２２℃で１０～１５分間撹拌した。固体を濾過し、水（１４ｍｌ）で洗浄し、乾燥後に１８．４ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（メトキシカルボニル）－４－［（４－ニトロベンゾイル）オキシ］シクロペンタンカルボン酸を赤／褐色の固体として与えた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）δｐｐｍ２．２４－２．３６（ｍ，２Ｈ）２．４０－２．４５（ｍ，１Ｈ）２．５０－２．５５（ｍ，１Ｈ）３．３４－３．３８（ｍ，１Ｈ）３．５９－３．６４（ｍ，１Ｈ）３．７０（ｓ，３Ｈ）５．５１－５．５４（ｍ，１Ｈ）８．１６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）８．２９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）３６．０６，３６．６５，４５．１１，４５．１１，５２．４１，７７．０２，１２３．５８，１３０．７７，１３５．４７，１５０．６２，１６４．０２，１７４．４０，１７７．６４．

［α］$_D$：－２２．６

ｍｐ：１１１℃

ＨＲＭＳ：３３８．０８７２６

計算される質量：３３８．０８７５９

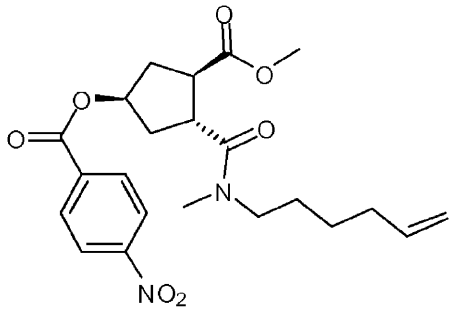
【実施例１６】

【０１１７】

ＸＸＩ（Ｒ$_2$＝ｐ－ＮＯ$_2$）、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－［５－ヘキセン－１－イル（メチル）カルバモイル］－４－（メトキシカルボニル）シクロペンチル　４－ニトロベンゾエートの合成

【０１１８】

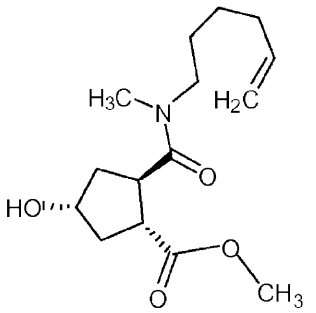
【化２５】



【０１１９】

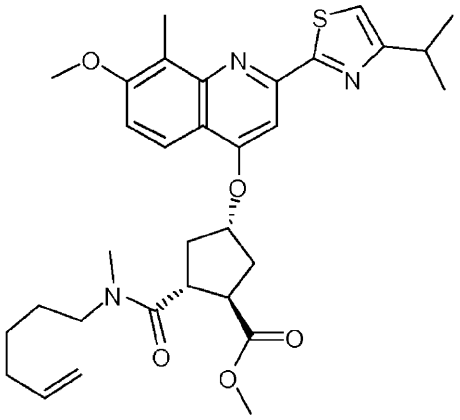
ＴＨＦ（７８ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（メトキシカルボニル）－４－［（４－ニトロベンゾイル）オキシ］シクロペンタンカルボン酸（ＸＸ，１５．３ｇ，３９．０ミリモル）及びＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミン（５．３０ｇ，４６．８ミリモル）の溶液に、１－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン（１２．０６ｇ，４８．７６ミリモル）を加え、混合物を５０℃に８時間加熱した。混合物を２２℃に冷まし、５ＮのＨＣｌ水溶液（２３．４ｍｌ，１１７．０ミリモル）を加え、混合物を２分間激しく撹拌した。２－メチルテトラヒドロフラン（７８ｍｌ）を加え、２層を分離した。有機層を１Ｍの重炭酸ナトリウム水溶液（５７ｍｌ）及び水（２９ｍｌ）で洗浄してから、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。粗材料をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン／酢酸エチル（１：１）を用いて溶離させ、１１．５ｇの（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－［５－ヘキセン－１－イル（メチル）カルバモイル］－４－（メトキシカルボニル）シクロペンチル　４－ニトロベンゾエー

トを淡黄色の油として与えた。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－回転異性体の混合物）δｐｐｍ１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）１．３６－１．４４（ｍ，２Ｈ）１．５２－１．５７（ｍ，１Ｈ）１．６－１．６７（ｍ，１Ｈ）２．０８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）２．１７－２．２４（ｍ，１Ｈ）２．２７－２．３２（ｍ，１Ｈ）２．５４－２．６１（ｍ，１Ｈ）２．９６（ｓ，３Ｈ－１つの回転異性体）３．１０（ｓ，３Ｈ－１つの回転異性体）３．４１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）３．４４－３．５０（ｍ，１Ｈ）３．６６（ｓ，３Ｈ）３．６８－３．７２（ｍ，１Ｈ）３．７６－３．８０（ｍ，１Ｈ）４．９４－５．０２（ｍ，２Ｈ）５．５３－５．５９（ｍ，１Ｈ）５．７２－５．８１（ｍ，１Ｈ）８．１６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ）８．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－回転異性体の混合物）２５．８６，２６．５３，２８．１３，３３．４１，３４．０８，３５．４０，３６．２２，３７．１６，３７．８３，４１．６４，４２．１７，４６．０１，４８．０４，４９．８６，５２．１８，７７．８８，１１４．７４，１１５．１４，１２３．５９，１３０．７１，１３５．６１，１３７．９６，１３８．４８，１５０．５７，１６４．０２，１７３．１２，１７３．３８，１７５．０７．
ＨＲＭＳ：４３３．１９７０８
計算される質量：４３３．１９７４８
【実施例１７】
【０１２０】
ＸＶＩＩＩ（Ｒ$_{1}$＝Ｍｅ）、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［５－ヘキセン－１－イル－（メチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチルの合成
【０１２１】
【化２６】



【０１２２】
メタノール（４６ｍｌ）中の（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－［５－ヘキセン－１－イル（メチル）カルバモイル］－４－（メトキシカルボニル）シクロペンチル　４－ニトロベンゾエート（ＸＸＩ，４．０ｇ，９．２５ミリモル）の溶液に、炭酸ナトリウム（９８０ｍｇ，９．２５ミリモル）を加え、不均一な混合物を２２℃で９０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をメタノール（２０ｍｌ）で洗浄した。合わせたメタノール溶液を蒸発乾固した。メタノール（９ｍｌ）を用いて残留物を磨砕し、固体を濾過した。濾液を蒸発乾固し、２．７ｇの黄色の油を与え、それは放置すると固化した。ＬＣ分析は、単離された材料が（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［５－ヘキセン－１－イル－（メチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル（５２ｗｔ／ｗｔ％）とメチル－４－ニトロベンゾエートの混合物であることを示した。この材料をさらなる精製なしで続く段階において用いた。
【実施例１８】
【０１２３】
Ｄ、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－［５－ヘキセン－１－イル（メチル）カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８

－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸メチルの合成
【０１２４】
【化２７】



【０１２５】
トルエン（２８ｍｌ）中の（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［５－ヘキセン－１－イル－（メチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル（ＸＶＩＩＩ，２．２ｇ，４．０ミリモル）の粗溶液に、２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４（１Ｈ）－キノリノン（Ｑｕｉｎ－ＯＨ，１．２７ｇ，４．０ミリモル）を加えた。トリフェニルホスフィン（１．１１ｇ，４．２５ミリモル）を加え、混合物を－５℃に冷却した。温度が５℃より低く留まるような速度で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（８６０ｍｇ，４．２５ミリモル）を滴下した。混合物を０℃でさらに６０分間撹拌してから、２２℃に温まるのを許し、１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をトルエンで洗浄した。合わせたトルエン溶液を蒸発乾固し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン／酢酸エチル（７：３）を用いて溶離させ、１．６ｇの（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－［５－ヘキセン－１－イル（メチル）カルバモイル］－４－［［２－（４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－７－メトキシ－８－メチル－４－キノリニル］オキシ］シクロペンタンカルボン酸メチルをベージュ色の固体として与えた。
【０１２６】
ＬＣ、ＭＳ及びＮＭＲ分析は、すでに報告されているものと同一であった。
【０１２７】
本明細書で用いられる場合、溶液中の塩の重量％（ｗ／ｗ％）は常に、溶液中の親酸のｗ／ｗ％を指す。例えば溶媒中の２５ｗ／ｗ％のＶＩ．２ＮＭＭ溶液（ＶＩ．２ＮＭＭは、化合物ＶＩの（２：１）Ｎ－モルホリン塩を指す）は、１００ｇの溶液中に２５ｇの親酸ＶＩが存在するＶＩ．２ＮＭＭの溶液を指す。
【実施例１９】
【０１２８】
ＶＩ，ビス－カリウム塩の２３．７ｗ／ｗ％水溶液の７３５ｍｇ（１ミリモル）を４ｍｌの水中で希釈し、３６４μＬのＮＭＭ（３．３ミリモル）と混合した。２０３ｍｇ（１．１ミリモル）のＴＣＴを加え、反応混合物を室温で終夜撹拌してから、１０ｍｌの最終的な体積まで希釈してＶＩＩの６３ｍＭ水溶液を与えた（収率：６３％）。
【実施例２０】
【０１２９】
ＶＩ，ビス－カリウム塩の２３．７ｗ／ｗ％水溶液の７３５ｍｇ（１ミリモル）を４ｍｌの水中で希釈し、７２８μＬのＮＭＭ（６．６ミリモル）と混合した。４０６ｍｇ（２．２ミリモル）のＴＣＴを加え、反応混合物を室温で終夜撹拌してから、１０ｍｌの最終的な体積まで希釈してＶＩＩの７８ｍＭ水溶液を与えた（収率：７８％）。
【実施例２１】

【０１３０】
７２８μＬのＮＭＭ（６．６ミリモル）を４ｍｌの水と混合し、４０６ｍｇ（２．２ミリモル）のＴＣＴを加えた。混合物を数分間撹拌してから、ＶＩ，ビス－カリウム塩の２３．７ｗ／ｗ％水溶液の７３５ｍｇ（１ミリモル）を加えた。得られる反応混合物を室温で終夜さらに撹拌してから、１０ｍｌの最終的な体積に希釈し、ＶＩＩの５７ｍＭ水溶液を与えた（収率：５７％）。
【実施例２２】
【０１３１】
ＶＩ，ビス－カリウム塩の２３．７ｗ／ｗ％水溶液の７３５ｍｇ（１ミリモル）を４ｍｌの水中で希釈し、２２１μＬのＮＭＭ（２ミリモル）と混合した。６４８ｍｇ（２．２ミリモル）のＤＭＴＭＭ．H_2Oを加え、反応混合物を室温で終夜撹拌してから、１０ｍｌの最終的な体積まで希釈してＶＩＩの５４ｍＭ水溶液を与えた（収率：５４％）。
【実施例２３】
【０１３２】
３８６ｍｇ（２．２ミリモル）のＣＤＭＴを４ｍｌのアセトン中に溶解し、４６３μＬ（４．２ミリモル）のＮＭＭＲを加えた。混合物を数分間撹拌し、次いでＶＩ，ビス－カリウム塩の２３．７ｗ／ｗ％水溶液の７３５ｍｇを加えた。得られる反応混合物を室温で終夜さらに撹拌してから、１０ｍｌの最終的な体積に希釈し、ＶＩＩの６９ｍＭ溶液を与えた（収率：６９％）。
【実施例２４】
【０１３３】
３８６ｍｇ（２．２ミリモル）のＣＤＭＴを４ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解し、４６３μＬ（４．２ミリモル）のＮＭＭを加えた。混合物を数分間撹拌し、次いでＶＩ，ビス－カリウム塩の２３．７ｗ／ｗ％水溶液の７３５ｍｇを加えた。得られる反応混合物を室温で終夜さらに撹拌してから、１０ｍｌの最終的な体積に希釈し、ＶＩＩの５４ｍＭ溶液を与えた（収率：５４％）。
【実施例２５】
【０１３４】
５．６６ｇ（３２．２ミリモル）のＣＤＭＴを５９ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解した。３．７ｍｌ（３３．７ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＶＩ．２ＮＭＭの２５．５ｗ／ｗ％水溶液の１０．０ｇ（１４．６ミリモル）を加え、得られる混合物を２５℃で数時間さらに撹拌した。１５ｍｌの水及び３ｍｌの濃ＨＣｌを加えた。混合物を数分間撹拌し、不溶性材料を濾過し、濾液をデカンテーションし、水層を１５ｍｌのＭｅＴＨＦで抽出した。有機層を合わせ、７ｍｌのブラインで洗浄し、ＭｅＴＨＦ中のＶＩＩの２．５９ｗ／ｗ％溶液の５３．１ｇを与え、それは０．２３ｗ／ｗ％のＶＩも含有した（収率：６０％）。
【実施例２６】
【０１３５】
５．６６ｇ（３２．２ミリモル）のＣＤＭＴを５９ｍｌの酢酸イソプロピル中に溶解した。３．７ｍｌ（３３．７ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩の２５．５ｗ／ｗ％水溶液の１０．０ｇ（１４．６ミリモル）を加え、得られる混合物を２５℃で数時間さらに撹拌した。１５ｍｌの水及び３ｍｌの濃ＨＣｌを加えた。混合物を数分間撹拌し、不溶性材料を濾過し、濾液をデカンテーションし、水層を１５ｍｌの酢酸イソプロピルで抽出した。有機層を合わせ、７ｍｌのブラインで洗浄し、酢酸イソプロピル中のＶＩＩの１．３ｗ／ｗ％溶液の５６．５ｇを与え、それは０．１８ｗ／ｗ％のＶＩも含有した（収率：３２％）。
【実施例２７】
【０１３６】
５．６６ｇ（３２．２ミリモル）のＣＤＭＴを５９ｍｌのアセトン中に溶解した。３．７ｍｌ（３３．７ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＶＩのビ

スＮ－メチルモルホリン塩の２５．５ｗ／ｗ％水溶液の１０．０ｇ（１４．６ミリモル）を加え、得られる混合物を２５℃で数時間さらに撹拌した。不溶性材料を濾過し、濾液に１ｍｌの濃ＨＣｌを加え、濾液をデカンテーションした。有機層を７ｍｌのブラインで洗浄し、ＭｅＴＨＦ中のＶＩＩの１．４４ｗ／ｗ％溶液の４４．４ｇを与え、それは０．０４ｗ／ｗ％のＶＩも含有した（収率：２８％）。

【実施例２８】

【０１３７】

１９．８０ｇ（１１３ミリモル）のＣＤＭＴを２０５ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解した。１３ｍｌ（１１８ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩の２５．５ｗ／ｗ％水溶液の３５ｇ（５１．３ミリモル）を加え、反応混合物を２５℃で終夜撹拌した。５１ｍｌの水及び１０．６ｍｌの濃ＨＣｌを加え、混合物を２５℃で数分間撹拌した。得られる固体を濾過し、濾液をデカンテーションした。有機層を５１ｍｌの水及び２６ｍｌのブラインで洗浄し、ＭｅＴＨＦ中の２．１３ｗ／ｗ％のＶＩＩの溶液の１８１．７ｇを与えた（収率：４８％）。

【実施例２９】

【０１３８】

１９．８０ｇ（１１３ミリモル）のＣＤＭＴを２０５ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解した。１３ｍｌ（１１８ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩の２５．５ｗ／ｗ％水溶液の３５ｇ（５１．３ミリモル）を１４．３ｍｌ（１０２．５ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、次いでＣＤＭＴとＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩（ＮＭＭ）の混合物に加え、反応混合物を２５℃で終夜撹拌した。５１ｍｌの水及び１９．９ｍｌの濃ＨＣｌを加え、混合物を２５℃で数分間撹拌した。得られる固体を濾過し、濾液をデカンテーションした。有機層を５１ｍｌの水及び２６ｍｌのブラインで洗浄し、ＭｅＴＨＦ中の２．５６ｗ／ｗ％のＶＩＩの溶液の１６３．６ｇを与えた（収率：５２％）。

【実施例３０】

【０１３９】

２．８３ｇ（１６ミリモル）のＣＤＭＴを２９ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解した。１．９ｍｌ（１８ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＭｅＴＨＦ中のＶＩＩの２．５９ｗ／ｗ％溶液の５２．０１ｇ（８．７ミリモル）［実施例２５から］を１．８２ｇのＮＭＨＡ及び２３２μＬ（２．９ミリモル）のＮＭＭと混合し、得られる溶液をＭｅＴＨＦ中のＣＤＭＴ－ＮＭＭの混合物に加えた。反応混合物を２０℃で終夜撹拌した。１４．６ｍｌの水及び１ｍｌの濃ＨＣｌを加えた。混合物をデカンテーションし、有機層を１４．６ｍｌの水、１５０ｍｇのＮａＯＨを含有する１４．６ｍｌの水及び７．３ｍｌの水で連続的に洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶性材料を濾過し、ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．５１ｗ／ｗ％溶液の８３．１ｇを与えた（収率：９６％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から５７％）。

【実施例３１】

【０１４０】

２．８３ｇ（１６ミリモル）のＣＤＭＴを２９ｍｌの酢酸イソプロピル中に溶解した。１．９ｍｌ（１８ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。酢酸イソプロピル中のＶＩＩの１．３ｗ／ｗ％溶液の５５．５ｇ（４．７ミリモル）［実施例２６から］を１．８２ｇのＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミン（ＮＭＨＡ）及び２３２μＬ（２．９ミリモル）のＮＭＭと混合し、得られる溶液を酢酸イソプロピル中のＣＤＭＴ－ＮＭＭの混合物に加えた。反応混合物を２０℃で終夜撹拌した。１４．６ｍｌの水及び１ｍｌの濃ＨＣｌを加えた。混合物をデカンテーションし、有機層を１４．６ｍｌの水、１５０ｍｇのＮａＯＨを含有する１４．６ｍｌの水及び７．３ｍｌの水で連続的に洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶性材料を濾過し、酢酸イソプロピル中のＸＶＩＩの１．４３ｗ／ｗ％溶液の８２．５１ｇを与えた（収率：定量的－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から３３％）。

【実施例３２】
【０１４１】
２．８３ｇ（１６ミリモル）のＣＤＭＴを２９ｍｌのアセトン中に溶解した。１．９ｍｌ（１８ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。アセトン中のＶＩＩの１．４４ｗ／ｗ％溶液の４３．３ｇ（４．７ミリモル）［実施例２７から］を１．８２ｇのＮＭＨＡ及び２３２μＬ（２．９ミリモル）のＮＭＭと混合し、得られる溶液をアセトン中のＣＤＭＴ－ＮＭＭの混合物に加えた。反応混合物を２０℃で終夜撹拌した。真空下でアセトンを除去し、残留物をトルエン（５９ｍｌ）－水（１４．６ｍｌ）－濃ＨＣｌ（１ｍｌ）混合物中で分配した。層を分離し、有機層を１４．６ｍｌの水、１５０ｍｇのＮａＯＨを含有する１４．６ｍｌの水及び７．３ｍｌの水で連続的に洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶性材料を濾過し、トルエン中のＸＶＩＩの１．４１ｗ／ｗ％溶液の７４．２７ｇを与えた（収率：定量的－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から２９％）。
【実施例３３】
【０１４２】
９．９０ｇ（５６．４ミリモル）のＣＤＭＴを１０３ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解した。６．８ｍｌ（６１．５ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＭｅＴＨＦ中のＶＩＩの２．１３ｗ／ｗ％溶液の１６２．２ｇ［実施例２８から］を０．７１ｍｌ（５．１ミリモル）のトリエチルアミン及び６．３８ｇ（５６．４ミリモル）のＮＭＨＡと混合し、次いでＣＤＭＴ－ＮＭＭの混合物に加えた。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。５１ｍｌの水及び３ｍｌの濃ＨＣｌを加え、混合物を数分間撹拌した。得られる固体を濾過し、濾液をデカンテーションした。有機層を２６ｍｌの水、０．６ｇのＮａＯＨを含有する５１ｍｌの水及び２６ｍｌの水で連続的に洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶性材料を濾過し、ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．５１ｗ／ｗ％溶液の２６５．４ｇを与えた（収率：定量的－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から５４％）。
【実施例３４】
【０１４３】
９．９０ｇ（５６．４ミリモル）のＣＤＭＴを１０３ｍｌのＭｅＴＨＦ中に溶解した。６．８ｍｌ（６１．５ミリモル）のＮＭＭを加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＭｅＴＨＦ中のＶＩＩの２．５６ｗ／ｗ％溶液の１８０．２ｇ［実施例２９から］を０．７１ｍｌ（５．１ミリモル）のトリエチルアミン及び６．３８ｇ（５６．４ミリモル）のＮＭＨＡと混合し、次いでＣＤＭＴ－ＮＭＭの混合物に加えた。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。５１ｍｌの水及び３ｍｌの濃ＨＣｌを加え、混合物を数分間撹拌した。得られる固体を濾過し、濾液をデカンテーションした。有機層を２６ｍｌの水、０．６ｇのＮａＯＨを含有する５１ｍｌの水及び２６ｍｌの水で連続的に洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶性材料を濾過し、ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．９１ｗ／ｗ％溶液の２５５．４ｇを与えた（収率：定量的－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から５８％）。
【実施例３５】
【０１４４】
ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．５１ｗ／ｗ％溶液の８２．１ｇ［実施例３０から］に、１４．６ｍｌのメタノール及び７６μＬのメタンスルホン酸を加えた。溶液を終夜還流させた。１２５ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。５１ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を７．３ｍｌの水及び３．５ｍｌのブラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ＭｅＴＨＦ中の５．３ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の３１．１ｇを与えた（収率：７１％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から４１％）。
【実施例３６】
【０１４５】

酢酸イソプロピル中のＸＶＩＩの１．４３ｗ／ｗ％溶液の８１．４ｇ［実施例３１から］を真空下で濃縮し、残留物を５９ｍｌのトルエン中に再溶解した。１４．６ｍｌのメタノール及び７６μＬのメタンスルホン酸を加え、溶液を終夜還流させた。１２５ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。３８ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を７．３ｍｌの水及び３．５ｍｌのブラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、トルエン中の３．９ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の２８．９ｇを与えた（収率：８６％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から２８％）。

【実施例３７】

【０１４６】

メチルイソプロピルケトン（ＭＩＫ）中のＸＶＩＩの１．４５ｗ／ｗ％溶液の８５．４ｇ［実施例３１から］を真空下で濃縮し、残留物を５９ｍｌのトルエン中に再溶解した。１４．６ｍｌのメタノール及び７６μＬのメタンスルホン酸を加え、溶液を終夜還流させた。１２５ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。２８ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を７．３ｍｌの水及び３．５ｍｌのブラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、トルエン中の３．２ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の３８．０ｇを与えた（収率：８６％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から３０％）。

【実施例３８】

【０１４７】

トルエン中のＸＶＩＩの１．４１ｗ／ｗ％溶液の７３ｇ［実施例３２から］に、１４．６ｍｌのメタノール及び７６μＬのメタンスルホン酸を加えた。溶液を終夜還流させた。１２５ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。３１ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を７．３ｍｌの水及び３．５ｍｌのブラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、トルエン中の１．７５ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の６３．０ｇを与えた（収率：９５％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から２８％）。

【実施例３９】

【０１４８】

ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．５１ｗ／ｗ％溶液の１３５ｇ［実施例３３から］に、２６ｍｌのメタノール及び８４μＬのメタンスルホン酸を加えた。溶液を終夜還流させた。１３６ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。約２６ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を２６ｍｌの水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ＭｅＴＨＦ中の５．３０ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の５５．１６ｇを与えた（収率：７６％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から４１％）。

【実施例４０】

【０１４９】

ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．５１ｗ／ｗ％溶液の１３５ｇ［実施例３３から］に、１５４ｍｌのトルエンを加えた。３２ｍｌの溶媒を蒸留し、濃縮液を６０℃に冷ました。２６ｍｌのメタノール及び８４μＬのメタンスルホン酸を加え、溶液を終夜還流させた。１３６ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。約５２ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を２６ｍｌの水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ＭｅＴＨＦ中の５．２１ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の８８．７４ｇを与えた（収率：定量的－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から６５％）。

【実施例４１】

【０１５０】

ＭｅＴＨＦ中のＸＶＩＩの２．９１ｗ／ｗ％溶液の１２６ｇ［実施例３４から］に、１５４ｍｌのトルエンを加えた。１９０ｍｌの溶媒を蒸留し、濃縮液を６０℃に冷ました。２６ｍｌのメタノール及び８４μＬのメタンスルホン酸を加え、溶液を終夜還流させた。１

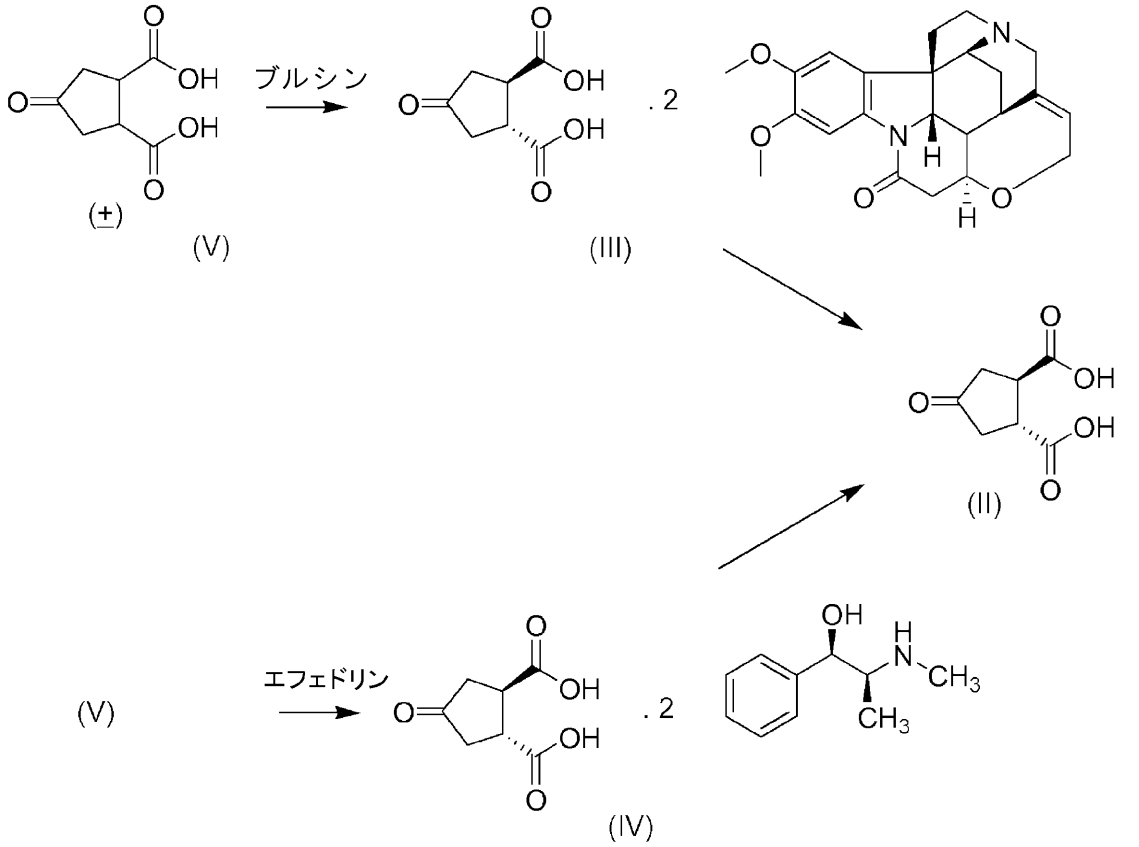
３６ｍｇの炭酸ナトリウムを加え、混合物をさらに１時間還流させた。２０ｍｌの溶媒を蒸留し（メタノールの除去）、濃縮液を２６ｍｌの水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ＭｅＴＨＦ中の２．２０ｗ／ｗ％のＸＶＩＩＩ（Ｒ１＝Ｍｅ）の溶液の９２．６ｇを与えた（収率：４９％－ＶＩのビスＮ－メチルモルホリン塩から２９％）。

【０１５１】

以下に本発明の主な特徴と態様を列挙する。

１．ラセミ４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（Ｖ）の分割による［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩを製造する方法であって、以下の反応スキームに概述される通り：

【化２８】



（ａ）４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸（Ｖ）をブルシン（ｂｒｕｃｉｎｅ）又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンと反応させ、かくして（Ｖ）のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を製造し、そして

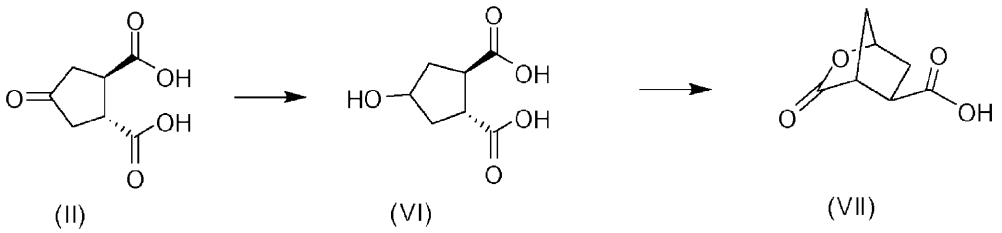
（ｂ）［（１Ｓ，２Ｓ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸のビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩が溶液中に留まる間に、（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸ＩＩのビス－ブルシン又はビス－（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリン塩を選択的に沈殿させ；

（ｃ）段階（ｂ）で得られる沈殿した塩からのブルシン又は（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンの除去により酸ＩＩを遊離させる

ことを含んでなる方法。

２．以下の反応スキームに示される通り：

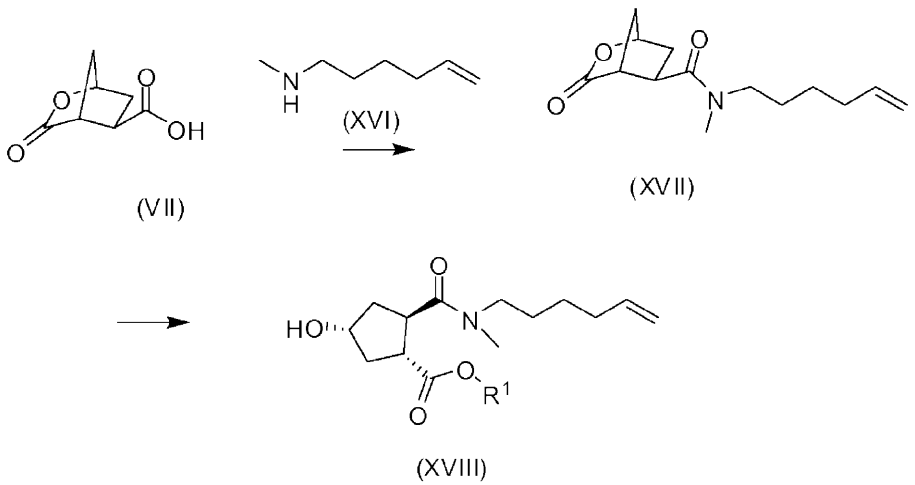
【化２９】



１．の方法により得られる４－ケトシクロペンタンジカルボン酸ＩＩ又はその塩を４－ヒドロキシ－１，２－シクロペンタン－ジカルボン酸（ＶＩ）に還元し、それをラクトン（ＶＩＩ）に環化することを含んでなる二環式ラクトン（ＶＩＩ）の製造方法。

３．R^1がC_{1-4}アルキルである、特にR^1がメチルである下記のスキームに示される通り：

【化３０】



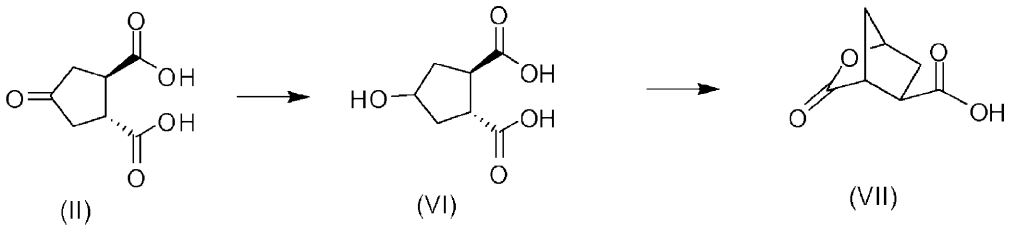
二環式ラクトンＶＩＩをアミド－形成反応においてＮ－メチル－ヘキセンアミン（ＮＭＨＡ）ＸＶＩと反応させて二環式ラクトンアミドＸＶＩＩを生成せしめ、そこでラクトン基を開環させて所望の生成物ＸＶＩＩＩを生成せしめるシクロペンタン誘導体ＸＶＩＩＩの製造方法。

４．構造ＩＩＩを有するブルシンとの［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）。

５．構造ＩＶを有する（１Ｒ，２Ｓ）－（－）－エフェドリンとの［（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボン酸塩（１：２）。

６．水中でＩＩの還元を行い、ＶＩの単離又は水の除去なしで、有機溶媒を加え又は加えずに、トリアジン誘導体を用いて中間体ＶＩからＶＩＩへの環化を行うことを含んでなる２．に従う方法。

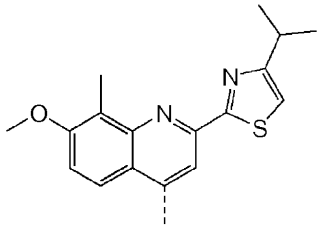
【化３１】



７．有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ＭｅＴＨＦ、ＣＰＭＥ（シクロペンチルメチルエーテル）、$Ｃ_{1-4}$アルキルアセテート、$Ｃ_{1-4}$アルキルプロピオネート、$Ｃ_{1-4}$アルキルブチレート又はトルエンであり、トリアジンが２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（ＴＣＴ）、クロロ－ジメトキシトリアジン（ＣＤＭＴ）、ジクロロメトキシトリアジン（ＤＣＭＴ）又はＮ－（３，５－ジメトキシトリアジニル）－Ｎ－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴＭＭ）である６．の方法。

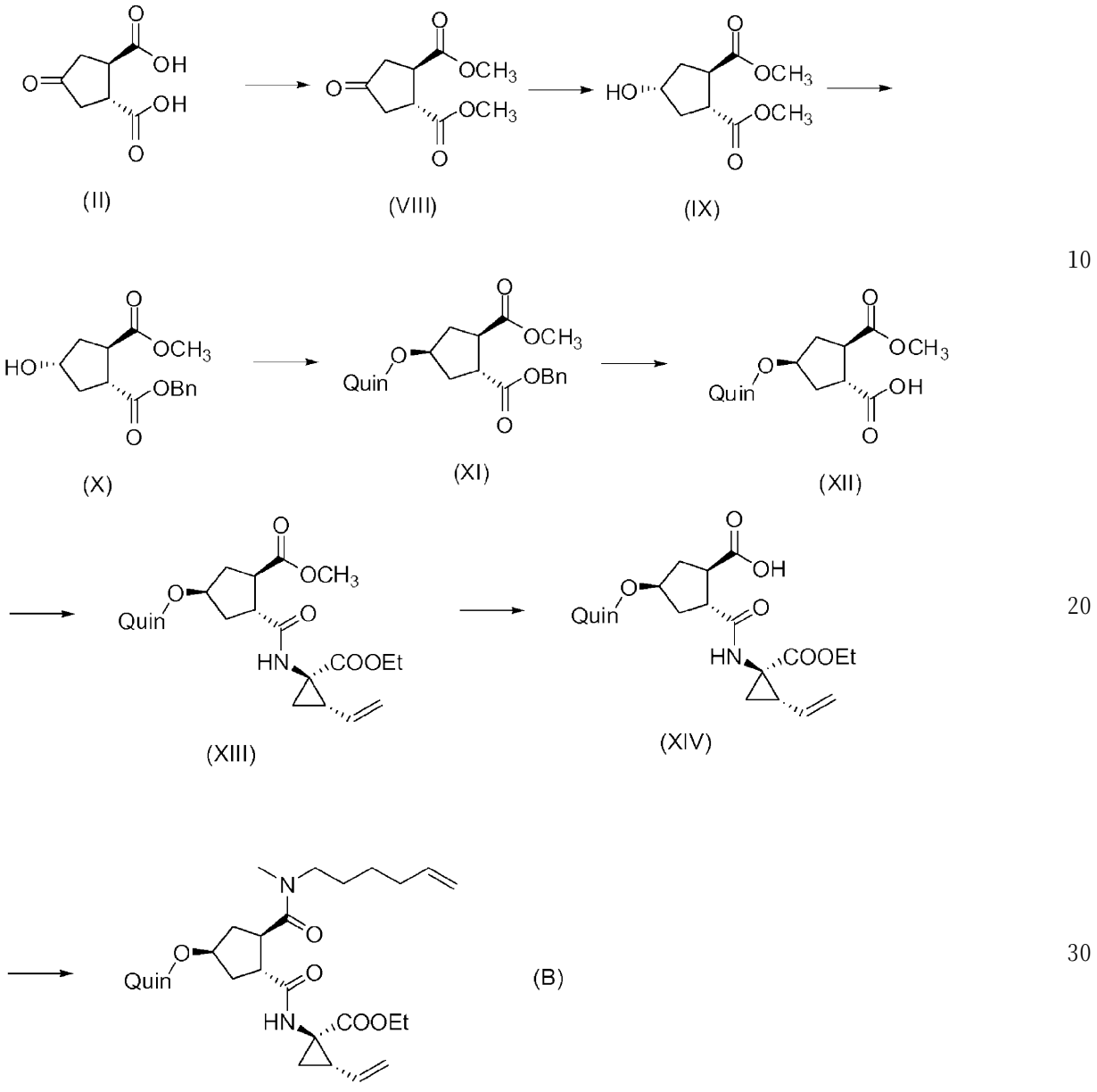
８．Ｑｕｉｎが式：

【化３２】



のキノリン基を示す以下のスキームに示される通り：

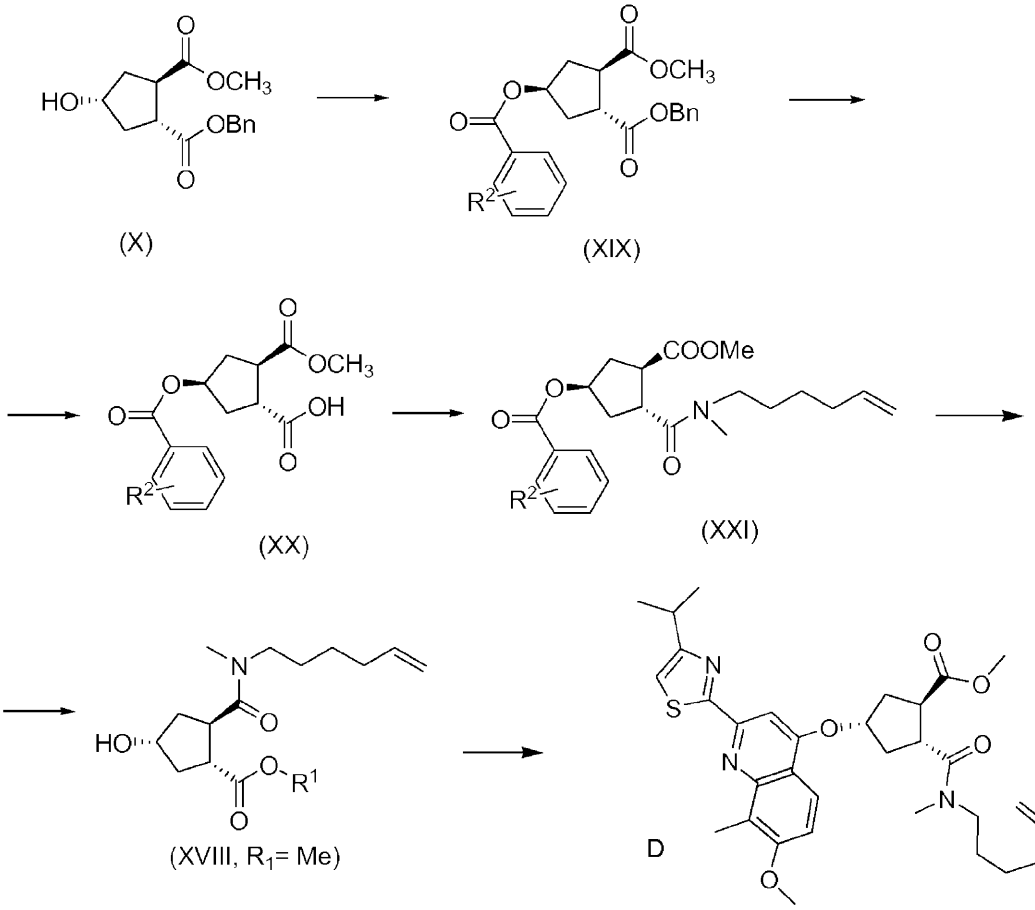
【化３３】



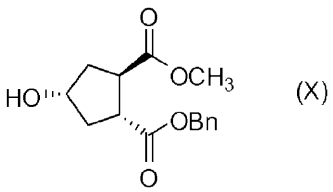
中間体ＩＩをジメチル（１Ｒ，２Ｒ）－４－オキソ－１，２－シクロペンタンジカルボキシレートエステルＶＩＩＩに転換し；ＶＩＩＩ中のケト基を還元して中間体ＩＸを生成せしめ；それをヒドロキシ－補助エステル交換反応によりＸに転換し；Ｘ中のヒドロキシ－官能基を、ヒドロキシ－保有炭素原子における反転を含むＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応を用い、ＸＩ中のキノリニルエーテル基に転換し；ＸＩ中のベンジル基の除去して中間体ＸＩＩを生成せしめ；後者をシクロペンチルアミノ酸エステルとカップリングさせてＸＩＩＩとし、そこでメチルエステルを加水分解してＸＩＶを生成せしめ；ＸＩＶをＮ－メチル－ヘキセンアミンとカップリングさせ、かくして中間体Ｂを得ることを含んでなる式Ｂの中間体の製造方法。

９．化合物ＸをＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応において芳香族酸、アゾジカルボキシレート及びホスフィンと反応させてＸＩＸを与え；ＸＩＸを酢酸パラジウム及びギ酸ナトリウムと反応させてＸＸを与え；ＸＸをＮ－メチル－５－ヘキセン－１－アミンＸＶＩとカップリングさせてＸＸＩを与え；ＸＸＩをメタノール中で塩基を用いて処理し、ＸＶＩＩＩ（R^1＝Ｍｅ）を与え；ＸＶＩＩＩを、Ｑｕｉｎが８．で定義した通りである式Ｑｕｉｎ－ＯＨの化合物を用いてＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応において処理し、かくして中間体Ｄを得る：

【化３４】

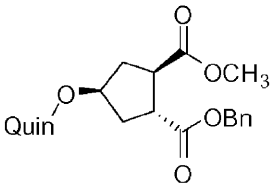


［式中、R^2は水素、C_{1-4}アルキル、アリール、ハロゲン、－SO_2－C_{1-4}アルキル、ＣＮ又はNO_2である］
ことを含んでなる式Ｄの中間体の製造方法。
１０．式Ｘ：
【化３５】



(X)

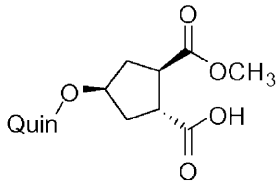
［式中、Ｂｎはベンジルである］
の化合物。
１１．式ＸＩ：
【化３６】



(XI)

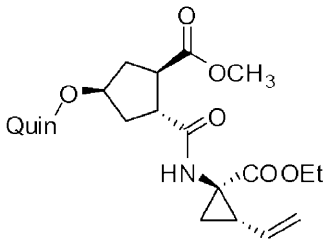
［式中、Ｂｎはベンジルであり、Ｑｕｉｎは８．で定義された通りである］
の化合物。
１２．式ＸＩＩ：

【化３７】



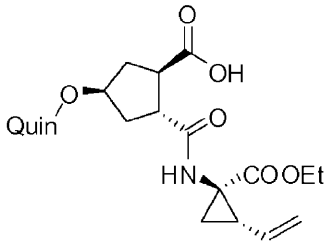
(XII)

［式中、Ｑｕｉｎは８．で定義された通りである］
の化合物。
１３．式ＸＩＩＩ：
【化３８】



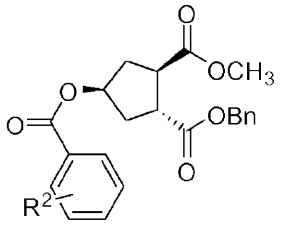
(XIII)

［式中、Ｑｕｉｎは８．で定義された通りである］
の化合物。
１４．式ＸＩＶ：
【化３９】



(XIV)

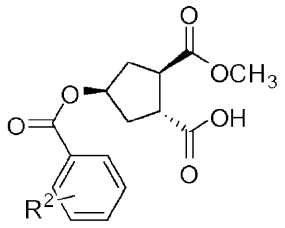
［式中、Ｑｕｉｎは８．で定義された通りである］
の化合物。
１５．式ＸＩＸ：
【化４０】



(XIX)

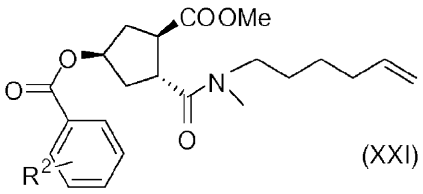
［式中、R^2は水素、C_{1-4}アルキル、アリール、ハロゲン、－SO_2－C_{1-4}アルキル、ＣＮ又はNO_2である］
の化合物。
１６．式ＸＸ：

【化４１】



(XX)

［式中、Ｒ^{2}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリール、ハロゲン、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ又はＮＯ$_{2}$である］
の化合物。
１７．式ＸＸＩ：
【化４２】



(XXI)

［式中、Ｒ^{2}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリール、ハロゲン、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ又はＮＯ$_{2}$である］
の化合物。
１８．それぞれ式ＸＩＸ、ＸＸ又はＸＸＩの化合物において、Ｒ^{2}が４－ＮＯ$_{2}$である１５．、１６．又は１７．の化合物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｃ 205/57	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	205/57	
Ｃ０７Ｃ 215/30	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	215/30	
Ｃ０７Ｃ 235/40	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	235/40	
Ｃ０７Ｂ 57/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｂ	57/00	３４６

(72)発明者　アンドラス・ホルバト
ベルギー・ビー－２３００トウルンホウト・ドクテルパウルジヤンセンラーン１６

Ｆターム(参考) 4C037 AA01
4C063 AA01 BB01 CC62 DD14 EE05
4H006 AA01 AA02 AB29 AC41 AC48 AC53 AC83 AD15 AD16 AD33
BB14 BB16 BB31 BC12 BC14 BC18 BC19 BC31 BC35 BC51
BC52 BD10 BD60 BE12 BJ20 BJ50 BN10 BN20 BR70 BS20
BT22 BU26 BU40 BV62 GN05 KA30