

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年10月1日(01.10.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/195437 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 405/00 (2006.01) C07D 307/935 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/007196

(22) 国際出願日: 2020年2月21日(21.02.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-060295 2019年3月27日(27.03.2019) JP

(71) 出願人: 協和ファーマケミカル株式会社(KYOWA PHARMA CHEMICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒9338511 富山県高岡市長慶寺 5
3 0 番地 Toyama (JP).

(72) 発明者: 浅野 健裕 (ASANO Tatsuhiko);
〒9338511 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地
協和ファーマケミカル株式会社内 Toyama
(JP). 前西 亮太(MAENISHI Ryota); 〒9338511
富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 協和ファ
ーマケミカル株式会社内 Toyama (JP). 竹
中 淳平(TAKENAKA Junpei); 〒9338511 富山
県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 協和ファーマ

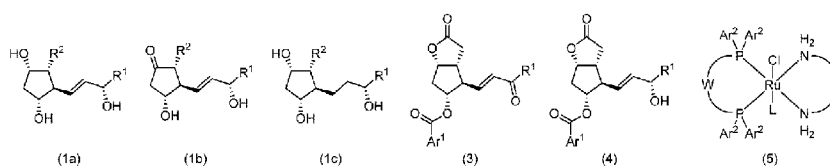
ケミカル株式会社内 Toyama (JP). 愛宕 孝
之(ATAGO Takayuki); 〒1948533 東京都町田
市旭町 3-6-6 協和キリン株式会社 東京
リサーチパーク内 Tokyo (JP). 金井 千裕
(KANAI Chihiro); 〒4118731 静岡県駿東郡長
泉町下土狩 1 1 8 8 協和キリン株式会社 富
士リサーチパーク内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki
et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二
丁目 1 番 1 号丸の内 M Y P L A Z A
(明治安田生命ビル) 9 階 創英国際特
許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PKROSTAGLANDIN

(54) 発明の名称: プロスタグランジンの製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing a compound represented by formula (1a), (1b) or (1c), the method including a step in which a compound represented by formula (3) is reduced to obtain a compound represented by formula (4) in the presence of a metal complex represented by formula (5), an inorganic base, and a solvent and under the hydrogen atmosphere. [In the formulae, Ar¹ is an aryl group, each Ar² is independently a phenyl group or the like, W is a biphenyl group or the like, Z is an ethylene group substituted by a phenyl group or the like, L is a chlorine atom or, if Z has a phenyl group or a C₁₋₃ alkoxyphenyl group, one of the carbon atoms constituting the phenyl group or the C₁₋₃ alkoxyphenyl group.]

(57) 要約: 本発明は、式(1a)、(1b)、又は(1c)で表される化合物の製造方法であって、式(5)で表される金属錯体、無機塩基、及び、溶媒の存在下、水素雰囲気下において、式(3)で表される化合物を還元して式(4)で表される化合物を得る工程を含む、方法。[式中、Ar¹はアリール基であり、各Ar²はそれぞれ独立に、フェニル基等であり、Wはビフェニル基等であり、Zは、フェニル基等で置換されたエチレン基であり、Lは、塩素原子であるか、又は、Zがフェニル基又はC₁₋₃アルコキシフェニル基を有する場合において、上記フェニル基又は上記C₁₋₃アルコキシフェニル基を構成する炭素原子の1つである。]を提供する。

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：プロスタグランジンの製造方法

技術分野

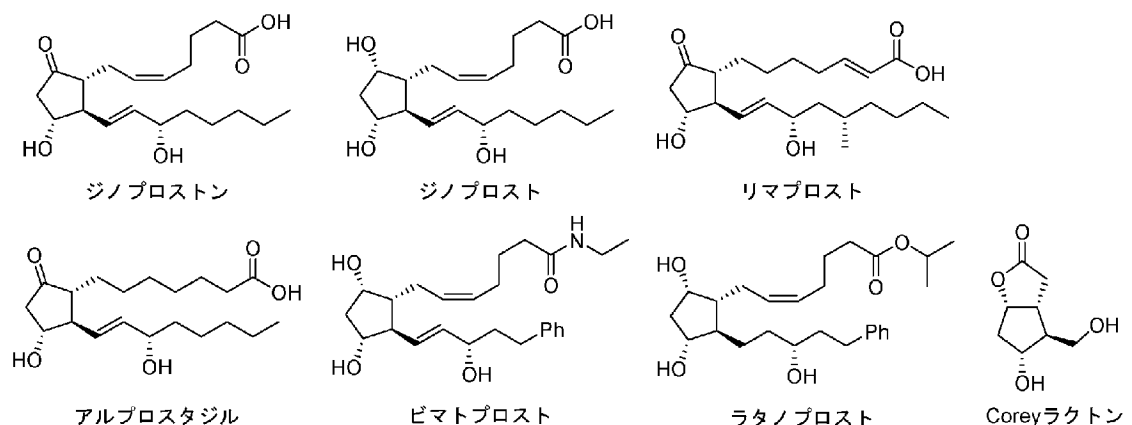
[0001] 本発明は、プロスタグランジンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジン（PG）は、生体内でアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼによる代謝を受けて合成される内因性生理活性物質群の総称である。プロスタグランジンには、数多くの種類があり、プロスタグランジン H_2 、プロスタグランジン D_2 、プロスタグランジン E_1 、プロスタグランジン E_2 、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 、プロスタグランジン I_2 等が知られている。プロスタグランジンは、それぞれに特異的なGタンパク質共役型受容体を介して、多様な生理機能に関与している。

[0003] プロスタグランジンの化学構造は、4つの不斉炭素を有するシクロペンタン環及び2つの脂肪族側鎖を備える特徴的なものである。そのため、古くから合成研究の標的又は創薬のシーズとして注目され、これまでに様々なプロスタグランジン誘導体が開発されている。その共通中間体として利用される（3a S, 4 R, 5 S, 6 a R）-（+）-ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-（ヒドロキシメチル）-2 H-シクロペンタ[b]フラン-2-オンは、「Coreyラクトン」とも呼ばれる。Coreyラクトン及び代表的な市販のプロスタグランジン誘導体の化学構造を、以下に示す。

[化1]



[0004] Coreyラクトンが開発されて以後、プロスタグランジン誘導体の合成における主な課題は、側鎖に存在する置換基の立体化学の制御である。特に所望の立体化学を有する水酸基を導入するために、さらに多くの検討が行われた。特許文献1では、対応するカルボニル基を還元した後、カラムクロマトグラフィーによりジアステレオマーを分離する方法、還元により生じた水酸基に更なる置換基を導入し、結晶化等により光学純度を高める方法が報告されている。特許文献2では、所望の立体化学を有する側鎖ユニットをシクロペンタン誘導体とカップリング反応により結合させる方法が開示されている。特許文献3では、対応するカルボニル基を、(−)-DIP-クロリドTM等の光学活性な還元剤を用いて還元することを検討している。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2012/011128号
特許文献2：米国特許出願公開第2007/167641号明細書
特許文献3：中国特許出願公開第105985371号
特許文献4：欧州特許出願公開第2837621号
特許文献5：国際公開第2002/096898号
特許文献6：国際公開第2007/091697号
特許文献7：米国特許第6248783号明細書
特許文献8：米国特許第3726983号明細書
特許文献9：米国特許出願公開第2009/259066号明細書

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 5675.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] しかしながら、上述の方法では、カラムクロマトグラフィーによる精製、誘導体化による工程数の増加、化学量論量の光学活性試薬の使用等が必要と

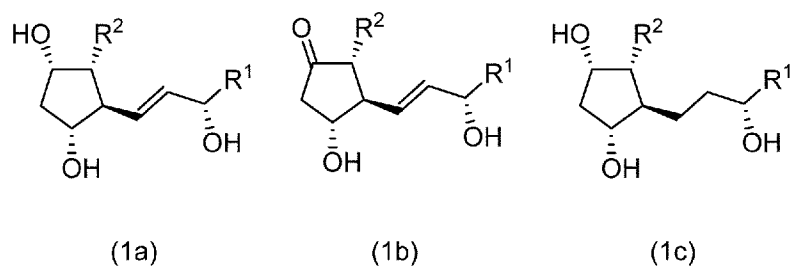
なり、経済的負荷及び環境負荷が懸念される。そこで、本発明の目的は、光学活性触媒を用いたプロスタグランジンの効率的製造方法及びその合成中間体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下の〔1〕～〔6〕を提供する。

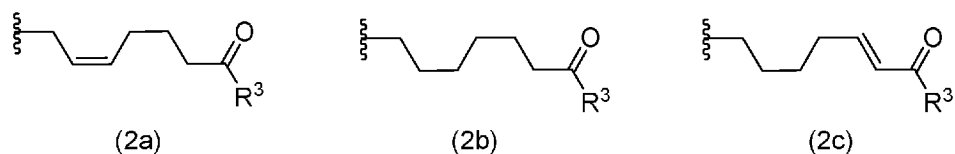
〔1〕 式（1 a）、（1 b）、又は（1 c）で表される化合物の製造方法であって、

[化2]



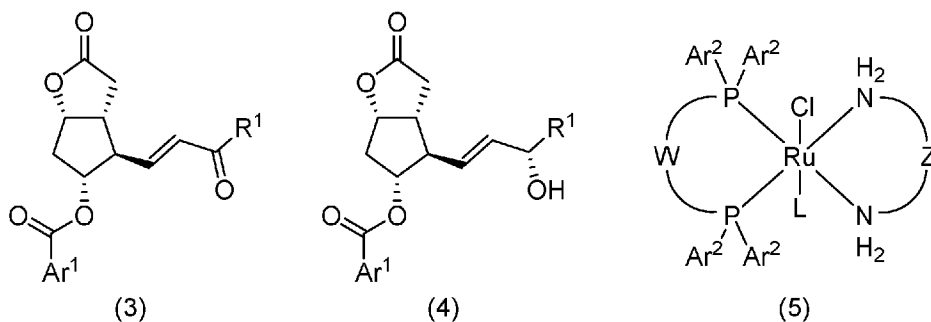
[式中、 R^1 は、フェニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり、 R^2 は、式（2 a）、（2 b）、又は（2 c）で表される基（式中、 R^3 は、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基又はジ C_{1-3} アルキルアミノ基である。）である。]

[化3]



式（5）で表される金属錯体、無機塩基、及び、溶媒の存在下、水素雰囲気下において、式（3）で表される化合物を還元して式（4）で表される化合物を得る工程を含む、方法。

[化4]



[式中、 Ar^1 は、置換されていてもよいアリール基であり、

各 Ar^2 はそれぞれ独立に、フェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、又は、3, 5-ジ(*tert*-ブチル)-4-メトキシフェニル基であり、

W は、置換されていてもよいビフェニル基、又は、置換されていてもよいビナフチル基であり、

Z は、フェニル基、 C_{1-3} アルコキシフェニル基及び C_{1-8} アルキル基から選択される2つ以上の基で置換されたエチレン基であり、 L は、塩素原子であるか、又は、 Z がフェニル基又は C_{1-3} アルコキシフェニル基を有する場合において、上記フェニル基又は上記 C_{1-3} アルコキシフェニル基を構成する炭素原子の1つである。]

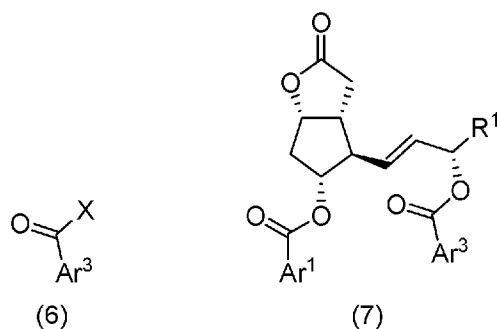
[2] 溶媒が、エーテル、アルコール、アセトニトリル及び水から選択される少なくとも1つの溶媒を含む、[1]に記載の方法。

[3] Ar^1 が、フェニル基であり、 Ar^2 が、3, 5-ジメチルフェニル基である、[1]又は[2]に記載の方法。

[4] R^1 が、*n*-ペンチル基、2-メチルヘキシル基、又は、2-フェニルエチル基である、[1]～[3]のいずれかに記載の方法。

[5] 式(4)で表される化合物と式(6)で表される化合物との反応により、式(7)で表される化合物を得る工程を更に含む、[1]～[4]のいずれかに記載の方法。

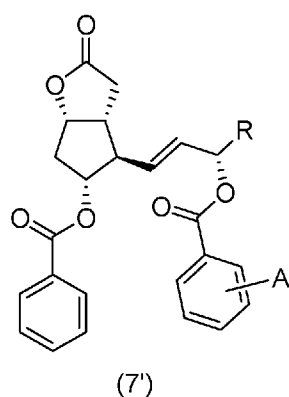
[化5]



[式中、 R^1 は、フェニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり、 Ar^1 及び Ar^3 はそれぞれ独立にアリール基であり、 X は脱離基である。]

[6] 式(7')で表される化合物。

[化6]



[式中、 R は、フェニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり、 A は、ニトロ基である。]

発明の効果

[0009] 本発明によれば、光学活性触媒を用いた接触水素還元を行うことにより、高い立体選択性で側鎖の水酸基を導入することができ、効率的にプロスタグランジン誘導体を製造することができる。

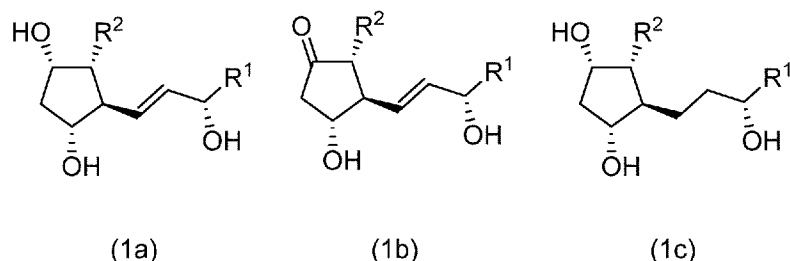
発明を実施するための形態

[0010] 本発明の一実施形態について、以下に詳述する。本明細書において、便宜上、「式(1)で表される化合物」等を「化合物(1)」等ともいう。

[0011] 本発明の一実施形態は、化合物(1a)、(1b)、又は(1c)の製造

方法である。

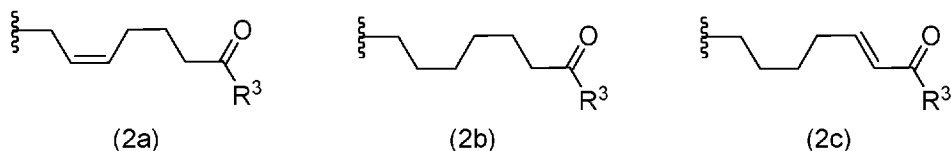
[化7]



[0012] 式(1a)、(1b)、又は(1c)において、R¹は、無置換又はフェニル基で置換されたC₁₋₈アルキル基である。C₁₋₈アルキル基は、炭素原子数が1～8個である直鎖状又は分枝鎖状アルキル基であり、光学活性な分枝鎖状アルキル基であってもよい。C₁₋₈アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基（イソプロピル基ともいう。）、1-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基（イソブチル基ともいう。）、1-メチル-2-プロピル基、tert-ブチル基、1-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-ペンチル基、3-メチル-1-ブチル基（イソペンチル基ともいう。）、2,2-ジメチル-1-プロピル基（ネオペンチル基ともいう。）、1-ヘキシル基、1-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、1-ヘプチル基、2-ヘプチル基、2-メチル-1-ヘキシル基、2-エチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ヘキシル基、3-エチル-1-ペンチル基、3-ヘプチル基、4-ヘプチル基、1-オクチル基、2-オクチル基、2-メチル-1-ヘプチル基、3-エチル-1-ペンチル基、3-プロピル-1-ブチル基等が挙げられる。また、フェニル基で置換されたC₁₋₈アルキル基とは、上述の炭素原子数が1～8である直鎖状又は分枝鎖状アルキル基を構成する水素原子の一部がフェニル基に置き換えられた基である。フェニル基で置換されたC₁₋₈アルキル基の具体例としては、フェニルメチル基（ベンジル基ともいう。）、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基等が挙げられる。

[0013] 式(1a)、(1b)、又は(1c)において、 R^2 は、式(2a)、(2b)、又は(2c)で表される基であり、 R^3 は、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、又はジ C_{1-3} アルキルアミノ基である。

[化8]



[0014] C_{1-3} アルコキシ基は、炭素原子数が1～3個の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基が結合した酸素原子からなる基である。 C_{1-3} アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基（イソプロピルオキシ基ともいう。）が挙げられる。

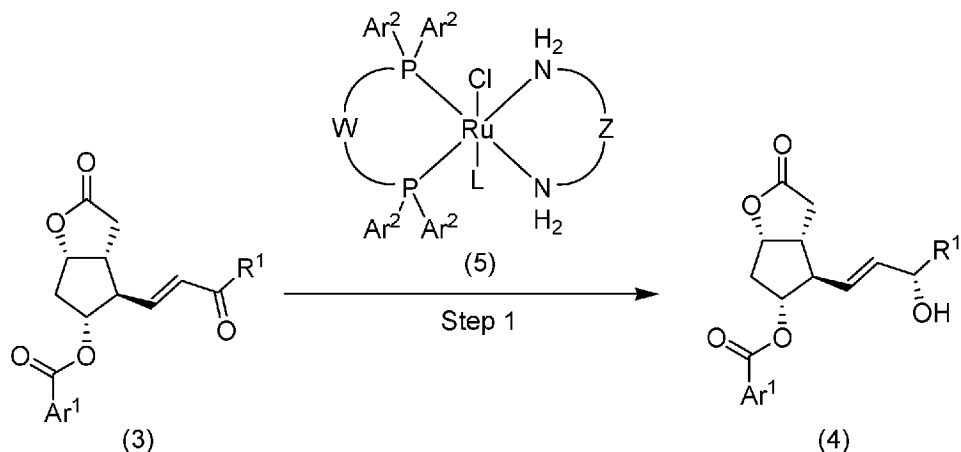
[0015] モノ C_{1-3} アルキルアミノ基は、炭素原子数が1～3個の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基が1つ結合したアミノ基からなる基である。モノ C_{1-3} アルキルアミノ基としては、例えば、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、モノ1-プロピルアミノ基、モノ2-プロピルアミノ基が挙げられる。

[0016] ジ C_{1-3} アルキルアミノ基は、炭素原子数が1～3個の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基が2つ結合したアミノ基からなる基である。ジ C_{1-3} アルキルアミノ基としては、例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-(1-プロピル)アミノ基、N, N-ジ(1-プロピル)アミノ基、N, N-ジ(2-プロピル)アミノ基が挙げられる。

[0017] (工程1)

本実施形態に係る方法は、金属錯体(5)、無機塩基、及び、溶媒の存在下、水素雰囲気下において、化合物(3)を還元して化合物(4)を得る工程を含む。式(3)又は(4)において、 R^1 は式(1)における定義と同じであり、 Ar^1 は置換されていてもよいアリール基である。

[化9]



[0018] アリール基は、芳香族炭化水素基であり、例えば、炭素原子数6～10の芳香族炭化水素基であってもよい。アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。アリール基は、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、又はシアノ基で置換されていてもよい。

[0019] 式(5)において、各 Ar^2 はそれぞれ独立に、フェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、又は3,5-ジ(*tert*-ブチル)-4-メトキシフェニル基である。好ましくは、4つの Ar^2 は互いに同じ基である。

[0020] 式(5)において、Wは、置換されていてもよいビフェニル基、又は、置換されていてもよいビナフチル基である。また、 $(Ar^2)_2P-W-P(Ar^2)_2$ は、ルテニウム原子に配位可能な二座配位子であり、Wは、単一のアトロプ異性体であるビス(メチレンジオキシフェニル)基又はビナフチル基であることが好ましい。 $(Ar^2)_2P-W-P(Ar^2)_2$ としては、例えば、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、2,2'-ビス[ジ(*p*-トリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル(*tol*-BINAP)、2,2'-ビス[ジ(*m*-トリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル(*xylyl*-BINAP)、2,2'-ビス[ジ(*p*-*tert*-ブチルフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス[ジ(*p*-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'

'ービナフチル、2, 2'ービス [ジ (3, 5ージー tーブチルー4ーメト
 キシフェニル) ホスフィノ]ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス [ジ
 (シクロペンチル) ホスフィノ]ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス
 [ジ (シクロヘキシル) ホスフィノ]ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ー
 ビス (ジフェニルホスフィノ)ー5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'
 ーオクタヒドロー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス (ジー pートリル
 ホスフィノ)ー5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロー
 1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス (ジー mートリルホスフィノ)ー5
 , 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロー1, 1'ービナフ
 チル、2, 2'ービス (ジー 3, 5ーキシリルホスフィノ)ー5, 5', 6
 , 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロー1, 1'ービナフチル (x y
 l y lーH 8ーB I N A P)、2, 2'ービス (ジー pーtーブチルフェニ
 ルホスフィノ)ー5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロ
 ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス (ジー pーメトキシフェニルホス
 フィノ)ー5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロー1,
 1'ービナフチル、2, 2'ービス (ジー pークロロフェニルホスフィノ)
 ー5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロー1, 1'ービ
 ナフチル、2, 2'ービス (ジシクロペンチルホスフィノ)ー5, 5', 6
 , 6', 7, 7', 8, 8'ーオクタヒドロー1, 1'ービナフチル、2,
 2'ービス (ジシクロヘキシルホスフィノ)ー5, 5', 6, 6', 7, 7
 ', 8, 8'ーオクタヒドロー1, 1'ービナフチル、((4, 4'ービー
 1, 3ーベンゾジオキソール)ー5, 5'ージイル) ビス (ジフェニルホス
 フィン) (s e g p h o s)、(4, 4'ービー1, 3ーベンゾジオキソー
 ル)ー5, 5'ージイル) ビス (ジ (3, 5ーキシリル) ホスフィン) (d
 mーs e g p h o s)、((4, 4'ービー1, 3ーベンゾジオキソール)
 ー5, 5'ージイル) ビス (ジ (3, 5ージー tーブチルー4ーメトキシフ
 ェニル) ホスフィン)、((4, 4'ービー1, 3ーベンゾジオキソール)
 ー5, 5'ージイル) ビス (ジ (4ーメトキシフェニル) ホスフィン)、(

(4, 4' - ビー 1, 3 - ベンゾジオキソール) - 5, 5' - ジイル) ビス (ジシクロヘキシルホスフィン)、((4, 4' - ビー 1, 3 - ベンゾジオキソール) - 5, 5' - ジイル) ビス (ビス (3, 5 - ジー t - ブチルフェニル) ホスフィン)、2, 2' - ビス (ジ - 3, 5 - キシリルホスフィノ) - 6, 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル (x y | y | - Me O - b i p h e p)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ビス (ジ - o - トリルホスフィノ) - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ビス (ジ - m - フルオロフェニルホスフィノ) - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 6, 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 6, 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' , 6, 6' - テトラメトキシ - 4, 4' - ビス (ジ - 3, 5 - キシリルホスフィノ) - 3, 3' - ビピリジン (x y | y | - p - p h o s)、2, 2' , 6, 6' - テトラメトキシ - 4, 4' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 3 , 3' - ビピリジン、2, 2' , 6, 6' - テトラメトキシ - 4, 4' - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 3, 3' - ビピリジン、2, 2' , 6, 6' - テトラメトキシ - 4, 4' - ビス (ジ - o - トリルホスフィノ) - 3 , 3' - ビピリジン、4, 12 - ビス (ジ - 3, 5 - キシリルホスフィノ) - [2. 2] - パラシクロファン、4, 12 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2. 2] - パラシクロファン、4, 12 - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - [2. 2] - パラシクロファン、4, 12 - ビス (ジ - o - トリルホスフィノ) - [2. 2] - パラシクロファン、1, 1' - ビス (2, 4 - ジエチルホスフォタノ) フェロセン、1, 13 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ジベンゾ [f, h] [1, 5] ジオキソニン、1, 13 - ビス (ビス (3, 5 - ジメチルフェニル) ホスフィノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ジベンゾ [f, h] [1, 5] ジオキソニン (x

$y | y | -C_3-tunephos$)、6, 6'-ビス(ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-5, 5'-ビー-1, 4-ベンゾジオキシン($xy | y | -synphos$)等が挙げられる。

[0021] 式(5)において、Zは、フェニル基、 C_{1-3} アルコキシフェニル基及び C_{1-8} アルキル基から選択される2つ以上の基で置換されたエチレン基であってもよく、その場合、Lは、塩素原子である。 $H_2N-Z-NH_2$ は、ルテニウム原子に配位可能な二座配位子である。 $H_2N-Z-NH_2$ としては、例えば、(S, R)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン、(R, S)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1, 2-ビス(4-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン(DP I P E N)、1-メチル-2, 2-ビス(4-メトキシフェニル)エチレンジアミン(D A M E N)、1-イソブチル-2, 2-ビス(4-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ビス(4-メトキシフェニル)エチレンジアミン(D A I P E N)、1-フェニル-2, 2-ビス(4-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)エチレンジアミン(D A E N)、1-イソプロピル-2, 2-ビス(3-メトキシフェニル)エチレンジアミン(3-D A I P E N)等が挙げられる。好ましい $H_2N-Z-NH_2$ は、光学活性な1, 2-ジフェニルエチレンジアミン又は1-イソプロピル-2, 2-ジ(4-メトキシフェニル)エチレンジアミンである。

[0022] また、Zがフェニル基又は C_{1-3} アルコキシフェニル基を有する場合において、ルテナビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン構造を形成するように、当該フェニル基又は C_{1-3} アルコキシフェニル基を構成する炭素原子の1つが、ルテニウム原子と直接結合していてもよい。

[0023] 工程1では、所定の容器中で化合物(3)を溶媒に溶解させ、無機塩基を加えて、容器の気相を不活性ガスで置換する。次に、金属錯体(5)を加え

た後、気相を水素ガスで置換し、所定の時間、水素雰囲気下で攪拌する。反応溶液中に気相中の水素ガスが混じりやすくなるように、強く攪拌することが好ましい。

[0024] 溶媒は、化合物（３）を溶解可能であり、接触水素還元を阻害しない溶媒であればよい。溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *t e r t*－ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、２－メチルテトラヒドロフラン等のエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*－ブチルアルコール、２－ブチルアルコール、*t e r t*－ブチルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、１，２－プロパンジオール、グリセリン等のアルコール、アセトニトリル、*N*，*N*－ジメチルホルムアミド（*D M F*）、*N*，*N*－ジメチルアセトアミド等が挙げられる。これらの溶媒は、単一溶媒として用いてもよく、任意に混合して用いてもよい。化合物（３）を溶解可能な範囲において、水を混合してもよい。好ましい溶媒は、エーテル、アルコール、アセトニトリル及び水から選択される少なくとも１種である。

[0025] 溶媒の使用量は、化合物（３）のモル濃度が、０．０５～１．５モル／Ｌとなる量であることが好ましく、０．１～０．９モル／Ｌとなる量であることがより好ましい。

[0026] 無機塩基は、塩基性の無機塩であればよい。無機塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムが挙げられる。

[0027] 無機塩基の使用量は、金属錯体（５）のモル数に対して、０．１～５０当量であってよく、より好ましくは１～２０当量である。

[0028] 金属錯体（５）の使用量は、化合物（３）の量、反応条件及び金属錯体（５）の種類によって異なるが、一般的に、化合物（３）のモル数に対して、０．１～２５モル％、より好ましくは１～５モル％である。

[0029] 反応温度は、使用する溶媒の種類によって異なるが、－５０～５０℃で行うことができる。好ましい反応温度は、－２０～１０℃である。反応温度が低すぎると、化合物（３）の溶解性が低下する場合があります、反応温度が高すぎると、化合物（３）、化合物（４）又は金属錯体（５）が分解する場合があります。

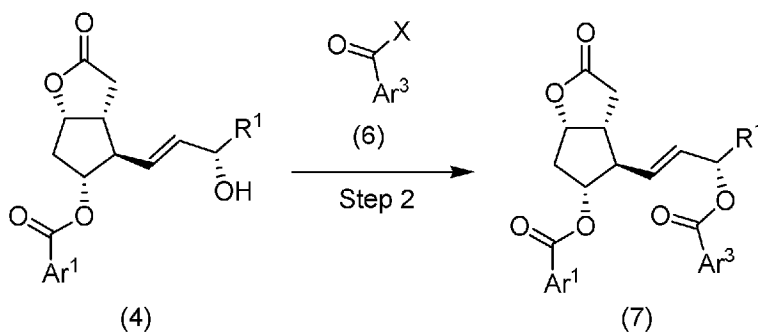
[0030] 反応は、常圧で行ってもよく、所定の圧力下で行ってもよい。例えば、ゴム製のバルーンに水素ガスを封じ込めて、バルーンを容器（フラスコ等）の開口部に接続する方法で行ってもよい。反応の進行に伴い、水素ガスが消費されるため、十分な量の水素ガスを使用するか、反応の途中で水素ガスを補充する。

[0031] 反応終了するときは、容器の気相を不活性ガスで置換した後、必要に応じて、金属錯体をろ去し、抽出、結晶化、蒸留、各種クロマトグラフィー等、通常用いられる精製法を単独又は適宜組み合わせで精製することができる。

[0032] （工程２）

本実施形態に係る方法は、化合物（４）と化合物（６）との反応により、化合物（７）を得る工程を更に含んでもよい。式（７）において、 R^1 及び Ar^1 は、式（４）における定義と同じである。

[化10]



[0033] 式（６）又は式（７）において、 Ar^3 は置換されていてもよいアリール基

である。A r³における置換されていてもよいアリール基は、A r¹の定義と同じであってよいが、A r¹及びA r³は互いに異なる基であることが好ましい。好ましいA r³は、*o*-ニトロフェニル基、*m*-ニトロフェニル基、又は *p*-ニトロフェニル基である。

[0034] 化合物（6）は、化合物（4）の水酸基をアシル化する試薬である。式（6）において、Xは脱離基である。脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、比較的嵩高いアシルオキシ基（例えば、ピバロイルオキシ基）が挙げられる。

[0035] 工程2では、例えば、所定の容器中で化合物（4）に、必要に応じて溶媒、塩基及び添加剤を加えて、化合物（6）を加えた後、所定の時間、攪拌する。

[0036] 反応は、無溶媒で行ってもよく、溶媒中に行ってもよい。反応は、有機溶媒中で行われることが好ましい。使用される溶媒は、化合物（4）、化合物（6）を溶解することができ、反応を阻害しないものであればよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のカルボン酸エステル、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン等のエーテルが挙げられる。これらの溶媒は、単一溶媒として用いてもよく、任意に混合して用いてもよい。溶媒の使用量は、化合物（4）のモル濃度が、0.2～1.2モル/Lとなる量であることが好ましい。

[0037] 反応を加速するために、塩基を反応溶液に加えてもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N-ジエチル-N-イソプロピルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、2，6-ジメチルピリジン等の含窒素芳香族化合物が挙げられる。塩基の使用量は、化合物（4）の量により異なるが、化合物（4）のモル数に対して、1～10当量であることが好ましい。

[0038] また、反応をさらに加速するために、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール等の添加剤を加えてもよい。添加剤の使用量は、化合物(4)の量及び塩基の種類及び使用量により異なるが、化合物(4)のモル数に対して、0.001~0.05当量であることが好ましい。

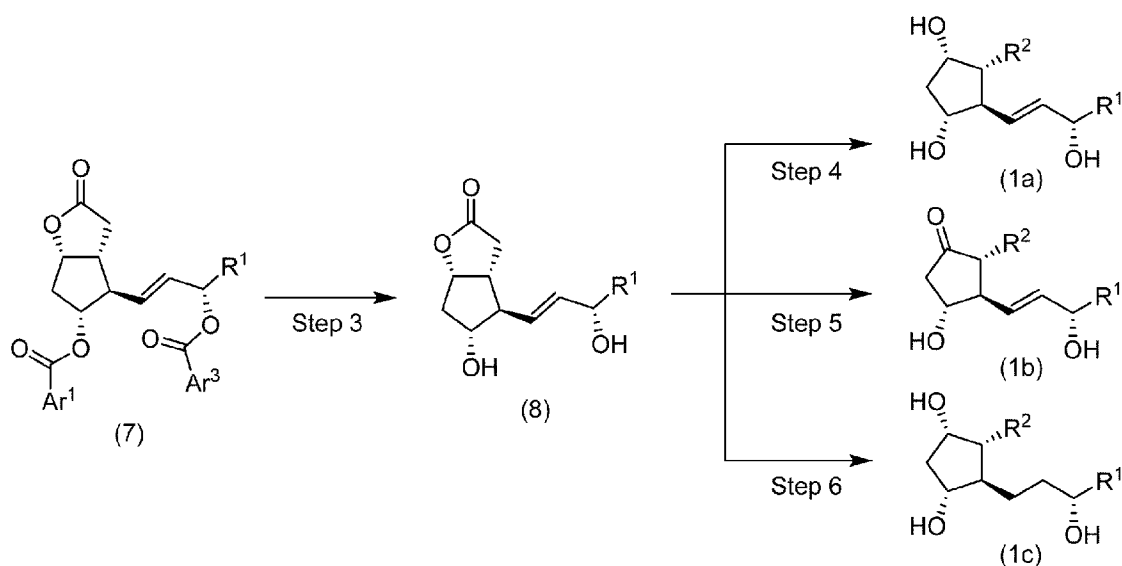
[0039] 反応は、通常アシル化反応に適用される温度で行うことができる。反応温度は、例えば、-20~60℃であってもよく、0~30℃であることが好ましい。

[0040] 生成物は、抽出、結晶化、蒸留、各種クロマトグラフィー等、通常用いられる精製法を単独又は適宜組み合わせて精製することができる。

[0041] (工程3)

本実施形態に係る方法は、化合物(7)を溶媒中、塩基で処理することにより、化合物(8)に変換する工程を更に含んでもよい。式(8)において、R¹は式(7)における定義と同じである。

[化11]



[0042] 工程3では、例えば、所定の容器中で化合物(7)に溶媒を加えて混合し、塩基を加えた後、所定の時間、攪拌する。

[0043] 工程3における塩基は、有機塩基であってもよく、無機塩基であってもよい。有機塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジエチル-N

ーイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-ジメチルピリジン等の含窒素芳香族化合物、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。無機塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムが挙げられる。塩基の使用量は、化合物(7)の量により異なるが、化合物(7)のモル数に対して、1~10当量であることが好ましい。

[0044] 工程3における溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン等のエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、2-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 2-プロパンジオール、グリセリン等のアルコール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。これらの溶媒は、単一溶媒として用いてもよく、任意に混合して用いてもよい。好ましくは、水又はアルコールを含む。

[0045] 溶媒の使用量は、化合物(7)のモル濃度が、0.05~1.0モル/Lとなる量であることが好ましく、0.1~0.5モル/Lとなる量であることがより好ましい。

[0046] 反応生成物は、抽出、結晶化、蒸留、各種クロマトグラフィー等、通常用いられる精製法を単独又は適宜組み合わせで精製することができる。

[0047] 本実施形態に係る方法は、化合物(8)から化合物(1a)又は(1b)

に変換するための工程を更に含んでもよい。これらの工程は、特許文献 1 ～ 4 及び非特許文献 1 の記載を参考にすることができる。

[0048] (工程 4)

工程 4 は、化合物 (1 a) を得るための工程であり、複数の段階からなっているてもよい。化合物 (1 a) は、例えば、ジノプロスト等のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体、ビマトプロスト等であり得る。

[0049] (工程 5)

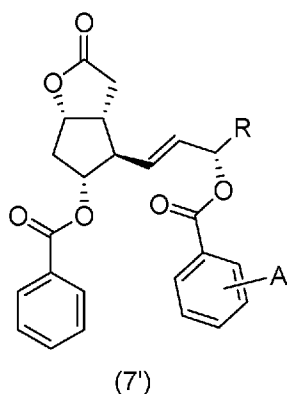
工程 5 は、化合物 (1 b) を得るための工程であり、複数の段階からなっているてもよい。化合物 (1 b) は、例えば、アルプロスタジル、リマプロスト等のプロスタグランジン E_1 誘導体、ジノプロストン等のプロスタグランジン E_2 誘導体であり得る。

[0050] (工程 6)

工程 6 は、化合物 (1 c) を得るための工程であり、複数の段階からなっているてもよい。化合物 (1 c) は、例えば、ラタノプロスト等プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体であり得る。

[0051] 本発明の他の実施形態は、化合物 (7') である。

[化12]



[0052] 式 (7') において、R は、無置換又はフェニル基で置換された C_{1-8} アルキル基である。R の定義は、式 (1 a) における R' の定義と同じである。

[0053] 式 (7') において、A は、ベンゼン環のオルト位、メタ位、パラ位のいずれかの位置に結合しているニトロ基である。

[0054] 化合物（7'）は、単一のジアステレオマーであってもよく、複数のジアステレオマーの混合物であってもよい。化合物（1 a）、（1 b）、又は（1 c）を製造するためには、化合物（7'）は光学純度が高いことが好ましい。

[0055] 化合物（7'）の光学純度は、再結晶化を行うことにより向上させることができる。結晶化に使用する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のカルボン酸エステル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *tert*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン等のエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1-ブタノール等のアルコール等が挙げられる。これらの溶媒は、単一溶媒として用いてもよく、任意に混合して用いてもよい。好ましくは、カルボン酸エステル又はアルコールを含む。光学純度の低い化合物（7'）を、必要に応じて加熱しながら、溶媒に溶解させ、徐々に冷却することによって、光学純度のより高い化合物（7'）を得ることができる。

[0056] 化合物（7'）は結晶性に優れており、光学純度の高い化合物（1 a）、（1 b）、又は（1 c）を製造するための製造中間体として有用である。

実施例

[0057] 本発明の一実施形態を、実施例を用いてより詳細に説明する。

[0058] 以下の説明において使用される略語は、通常、当該分野の技術常識にしたがって理解されるべきである。略語の意味は、具体的には、以下のとおりである。

Bz：ベンゾイル

CAN：ヘキサニトラトセリウム（IV）酸アンモニウム

CSA：10-カンファースルホン酸

D I B A L - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム

D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

E t : エチル

I P A : イソプロピルアルコール

n - : ノルマル

N M R : 核磁気共鳴スペクトル

p - : パラ

p h : フェニル

P M B : パラメトキシベンジル

M e - T H F : 2 - メチルテトラヒドロフラン

T E A : トリエチルアミン

t e r t : ターシャリー

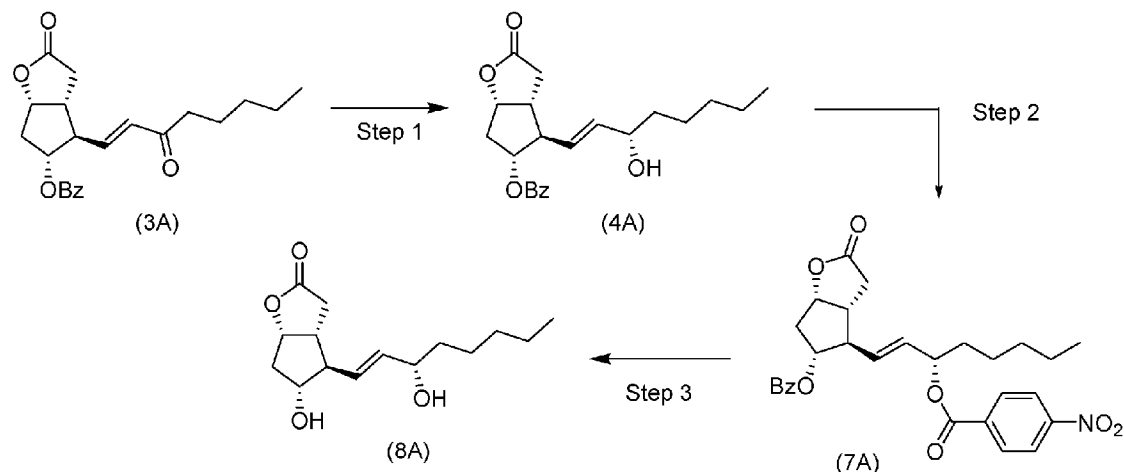
T H F : テトラヒドロフラン

T H P : テトラヒドロピラン - 2 - イル

[0059] ^1H -NMRスペクトルは、テトラメチルシランを内部標準 (0 ppm) として補正した化学シフト値 (δ) で示し、分裂パターンは、以下のように略記する。s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : カルテット、dd : ダブルダブルレット、ddd : ダブルダブルダブルレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、br : ブロード。

[0060] 実施例 1 : ジノプロストンの製造方法

[化13]



[0061] (工程1)

特許文献5の実施例1および特許文献6の実施例8に記載の方法により、市販の(一)－Corey Lactone－Benzoate(商品名)及びジメチルー2－オキソヘプチルホスホナートから化合物(3A)を調製した。化合物(3A)(20.0g、54mmol)及びリン酸三カリウム(1.1g)をTHF(100mL)及びエタノール(20mL)の混液に懸濁させた。氷浴下で容器内の気相を窒素ガスで置換した。懸濁液に(R)－RUCY－xyBINAP(東京化成工業、0.64g、0.52mmol)を加えた後、気相を水素ガスで置換して24時間撹拌した。気相を窒素ガスで置換した後、溶媒を減圧留去して化合物(4A)(ジアステレオマー過剰率87%)を得た。得られた化合物(4A)は、更なる精製を行わずに、工程2に使用した。

[0062] (工程2)

化合物(4A)に酢酸エチル(50mL)を加えて溶解させ、TEA(10.9g)及びDMAP(33mg)を加えた。得られた溶液に、p－ニトロ安息香酸クロリド(14.0g)の酢酸エチル溶液(40mL)を滴下し、1時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水で洗浄して有機層を回収した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にエタノール(100mL)を加えて、加熱しながら溶解させ、0℃まで徐々に冷却して結晶を得た。得

られた結晶をエタノールで洗浄し、減圧下乾燥して、化合物（7 A）（21.1 g、40 mmol、収率74%、ジアステロオマー過剰率99%）を得た。

mp : 105°C ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.26–8.21 (m, 2 H), 8.14–8.09 (m, 2 H), 7.91 (dd, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.38 (dd, 2 H), 5.76–5.65 (m, 2 H), 5.46 (ddd, 1 H), 5.25 (ddd, 1 H), 5.06 (ddd, 1 H), 2.90–2.74 (m, 3 H), 2.61 (ddd, 1 H), 2.51 (d, 1 H), 2.22 (ddd, 1 H), 1.74 (m, 2 H), 1.36–1.26 (m, 6 H), 0.86 (t, 3 H) ;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 176.1, 165.8, 163.8, 150.4, 135.7, 133.3, 132.0, 131.3, 130.6, 129.5, 129.4, 128.4, 123.5, 83.0, 78.5, 75.8, 53.9, 42.4, 37.5, 34.7, 34.2, 31.4, 24.8, 22.4, 13.9

[0063] (工程3)

化合物（7 A）（20.0 g、38 mmol）のメタノール溶液（100 mL）を氷冷し、炭酸カリウム（10.6 g）を加えて、4時間反応させた。水で希釈したリン酸を加え、トルエン／ヘキサン混液（体積比1／1）で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を回収した。有機層の溶媒を減圧留去して、化合物（8 A）（9.8 g、37 mmol、収率95%）を得た。

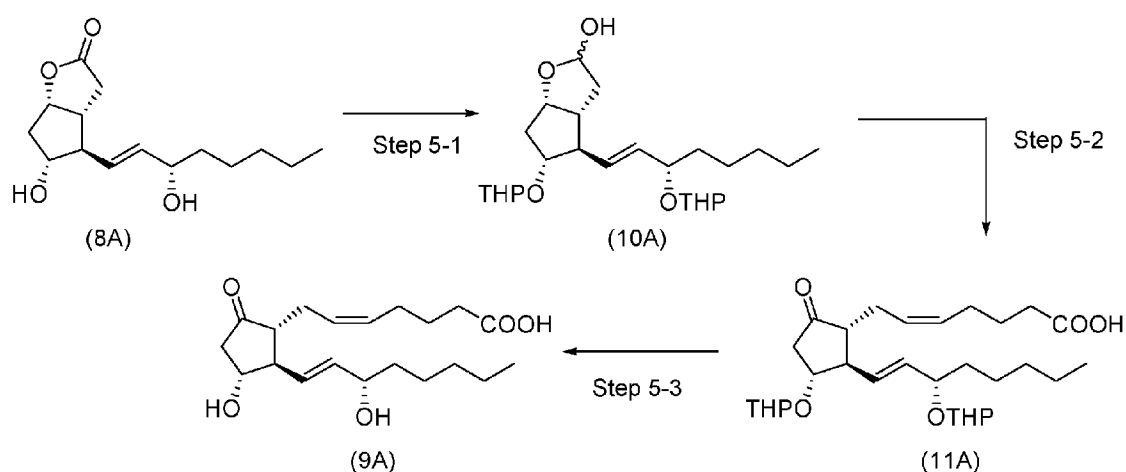
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.60 (dd, 1 H), 5.44 (dd, 1 H), 4.88 (ddd, 1 H), 4.08–4.03 (m, 1 H), 3.97–3.91 (m, 1 H), 2.78–2.69 (m, 1 H), 2.62–2.49 (m, 2 H), 2.47–2.38 (m, 2 H), 2.31–2.22 (m, 2 H), 1.98–1.91 (m, 1 H), 1

. 63–1. 42 (m, 2H), 1. 38–1. 23 (m, 6H), 0. 89 (t, 3H);

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176. 9, 136. 8, 130. 2, 82. 4, 76. 3, 72. 8, 56. 12, 42. 34, 39. 61, 37. 05, 34. 0, 31. 6, 25. 1, 22. 5, 13. 9)

[0064] (工程5)

[化14]



特許文献7の実施例14に記載の方法により、化合物(8A)(9. 8g、37mmol)を化合物(10A)に変換した。化合物(10A)を特許文献8の実施例1に記載の方法により、化合物(11A)に変換し、さらに特許文献9の実施例14に記載の方法を参考にして、化合物(9A)(7. 2g、19mmol、収率51%(3工程))に変換した。

mp: 66°C

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5. 68 (dd, 1H), 5. 58 (dd, 1H), 5. 47–5. 34 (m, 2H), 4. 20–4. 10 (m, 1H), 4. 05 (dd, 1H), 2. 75 (dd, 1H), 2. 47–1. 93 (m, 9H), 1. 82–1. 43 (m, 4H), 1. 40–1. 20 (m, 6H), 0. 89 (t, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 214. 4, 177. 6, 1

36.7, 130.9, 126.9, 73.2, 72.5, 54.6, 53.6, 46.4, 37.2, 33.2, 31.8, 26.4, 25.3, 24.6, 22.8, 14.2

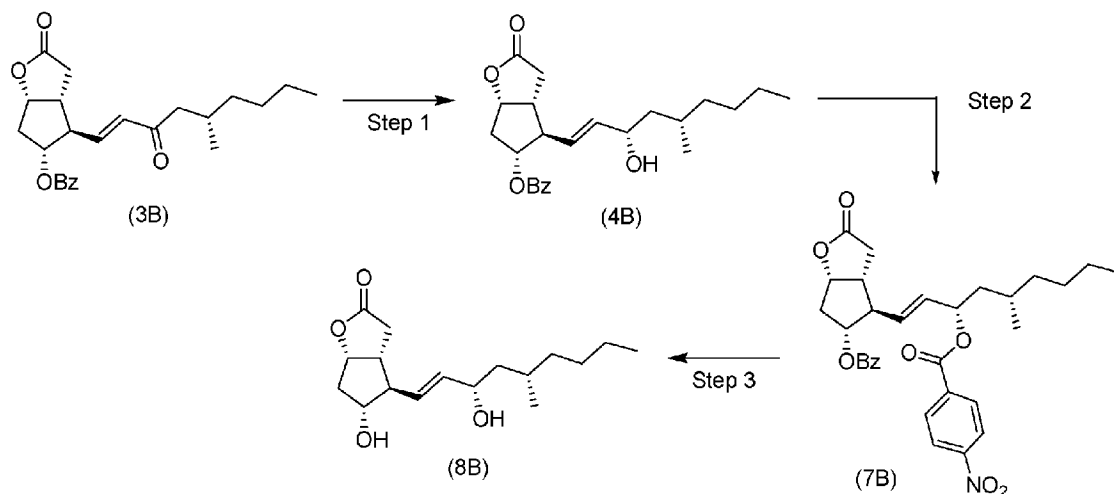
[0065] 工程1について、以下の条件で同様に接触水素還元を行った。反応条件及び結果を表1に示す。

[表1]

	金属錯体		還元剤	塩基	溶媒	反応温度 (°C)	%d. e.
	種類	使用量					
実施例 2	(R)-RUCYxyIBINAP	3mol%	水素ガス	K ₃ PO ₄	THF/水 (5:1)	0	90
実施例 3	(R)-RUCYxyIBINAP	3mol%	水素ガス	K ₃ PO ₄	THF/IPA (1:1)	0	88
実施例 4	(R)-RUCYxyIBINAP	1mol%	水素ガス	K ₃ PO ₄	THF/エタノール (5:1)	-10	94
実施例 5	(R)-RUCYxyIBINAP	3mol%	水素ガス	K ₃ PO ₄	CPME/IPA (1:10)	25	85
実施例 6	(R)-RUCYxyIBINAP	3mol%	水素ガス	K ₃ PO ₄	IPA	25	85
実施例 7	(R)-RUCYxyIBINAP	3mol%	水素ガス	Cs ₂ CO ₃	THF/IPA (1:10)	25	87
実施例 8	(R)-RUCYxyIBINAP	3mol%	水素ガス	K ₃ PO ₄	Me-THF/IPA (2:20)	25	86
比較例 1	RuCl [(R, R)-Tsdpen] (p-cymene)	1mol%	ギ酸	TEA	THF	60	16
比較例 2	RuCl [(R, R)-Tsdpen] (mesitylene)	1mol%	ギ酸	TEA	THF	60	9
比較例 3	Ru [(R, R)-Tsdpen] (p-cymene)	1mol%	ギ酸	TEA	THF	60	20
比較例 4	RuCl [(R, R)-Msdpen] (p-cymene)	1mol%	ギ酸	TEA	THF	60	36
比較例 5	R (R, R)-Ts-DENEB	1mol%	ギ酸	TEA	THF	25	-13

[0066] 実施例9：リマプロストの製造方法

[化15]



[0067] (工程1)

特許文献5及び6に記載の方法を参考にして、市販の(一)Corey Lactone-Benzoate(商品名)、及びジメチルー2-オキソ-4-メチルオクチルホスホナートから化合物(3B)を調製した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02–7.96 (m, 2 H), 7.62–7.55 (m, 1 H), 7.50–7.42 (m, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 5.33 (q, 1 H), 5.14–5.08 (m, 1 H), 2.96–2.85 (m, 3 H), 2.68–2.28 (m, 5 H), 2.05–1.93 (m, 1 H), 1.32–1.15 (m, 6 H), 0.92–0.84 (m, 6 H)

実施例1に記載の方法を参考にして、化合物(3B)(20.0 g、50 mmol)より化合物(4B)(ジアステロマー過剰率87%)を得た。

[0068] (工程2)

実施例1に記載の方法を参考にして、化合物(4B)より化合物(7B)(18.1 g、33 mmol、収率66%、ジアステロマー過剰率97%)を得た。

mp: 74 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22–8.19 (m, 2 H), 8.10–8.07 (m, 2 H), 7.90–7.88 (m, 2 H)

, 7.52–7.49 (m, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 5.77–5.71 (m, 1H), 5.67–5.61 (m, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.04 (ddd, 1H), 2.89–2.71 (m, 3H), 2.59 (ddd, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.20 (ddd, 1H), 1.64 (t, 2H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.26–1.10 (m, 6H), 0.91 (d, 3H), 0.85 (t, 3H);

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176.2, 165.9, 163.9, 150.5, 135.9, 133.4, 132.4, 131.5, 130.7, 129.6, 128.5, 123.6, 83.1, 78.6, 74.7, 54.0, 42.5, 41.5, 37.6, 36.6, 34.8, 29.5, 29.0, 23.0, 19.9, 14.2

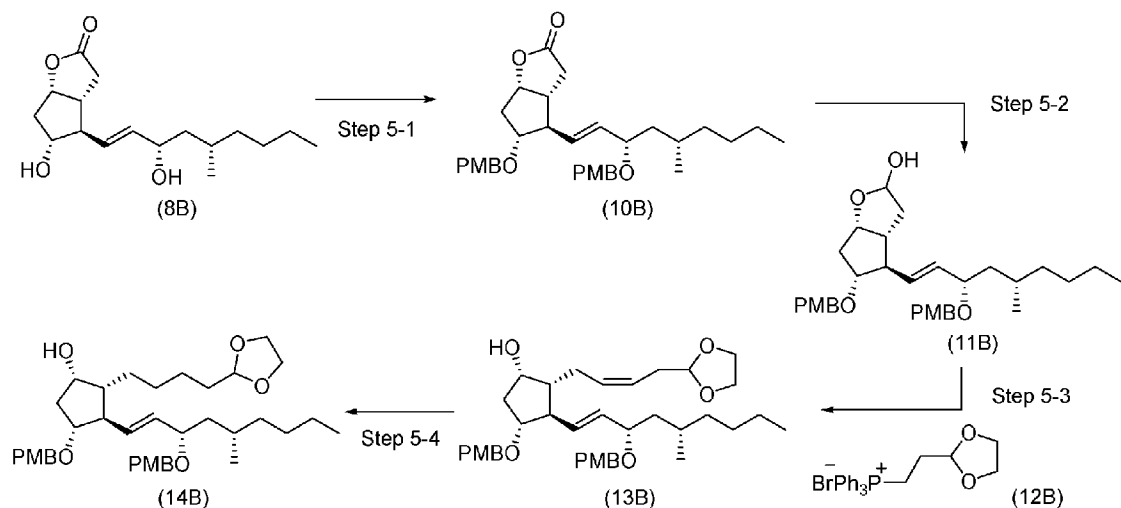
[0069] (工程3)

実施例1に記載の方法を参考にして、化合物(7B) (18.1g、33mmol)より化合物(8B) (9.2g、31mmol、収率95%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.56 (dd, 1H), 5.44 (dd, 1H), 4.88 (ddd, 1H), 4.17–4.08 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 2.78–2.21 (m, 6H), 1.93 (ddd, 1H), 1.87 (br, 1H), 1.63 (Br, 1H), 1.45–1.08 (m, 9H), 0.93–0.82 (m, 6H)

[0070] (工程5)

[化16]



[0071] (工程 5-1)

(3aR, 4R, 5R, 6aS) - 5 - [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 4 - { (3S, 5S, E) - 3 - [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 5-メチルノナ-1-エン-1-イル } ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-2-オン (10B)

化合物 (8B) (0.29 g、0.98 mmol) にジクロロメタン (3 mL) を加えて溶解させ、4-メトキシベンジル 2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート (0.69 g) 及び CSA (0.01 g) を加え、室温で撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて珪藻土でろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣を超臨界液体クロマトグラフィー (装置名: Viridis CSH Fluoro-Phenyl OBD Prep Column、二酸化炭素/メタノール/クロロホルム=90/5/5~80/10/10) で精製することにより、化合物 (10B) (0.374 g、収率71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.25–7.16 (m, 4 H), 6.88–6.83 (m, 4 H), 5.48 (dd, 1 H), 5.41 (dd, 1 H), 4.98–4.93 (m, 1 H), 4.57–4.21 (m, 4 H), 3.81–3.73 (m, 8 H), 2.79–2.61 (m, 3 H), 2.53–2.46 (m, 1 H), 2.34–2.11 (m, 2

H), 1.55–1.02 (m, 7H), 0.91–0.82 (m, 6H)

[0072] (工程5-2)

(3aR, 4R, 5R, 6aS)–5–[(4-メトキシベンジル)オキシ]–4–{(3S, 5S, E)–3–[(4-メトキシベンジル)オキシ]–5-メチルノナ-1-エン-1-イル}ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オール(11B)

化合物(10B)(0.370g、0.69mmol)をジクロロメタン(7mL)に溶解し、-78℃でDIBAL-H(1mol/Lヘキサン溶液、0.758mL)を静かに滴下した。-78℃で30分間攪拌後、飽和Roselle塩水溶液を加えて室温で30分間攪拌し、酢酸エチルを加えて珪藻土でろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより、化合物(11B)(0.348g、収率94%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.25–7.18 (m, 4H), 6.87–6.79 (m, 4H), 5.68–5.36 (m, 3H), 4.68–4.20 (m, 5H), 3.81–3.69 (m, 8H), 2.52–2.17 (m, 4H), 2.06–1.77 (m, 2H), 1.54–1.36 (m, 3H), 1.29–0.99 (m, 7H), 0.91–0.82 (m, 6H)

[0073] (工程5-3)

(1S, 2R, 3R, 4R)–2–[(Z)–4–(1,3-ジオキサラン-2-イル)ブト-2-エン-1-イル]–4–[(4-メトキシベンジル)オキシ]–3–{(3S, 5S, E)–3–[(4-メトキシベンジル)オキシ]–5-メチルノナ-1-エン-1-イル}シクロペンタノール(13B)

化合物(12B)(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチルトリフェニルホスホニウムブロミド、1.40g、3.16mmol)をTHF(6mL)に懸濁し、カリウムtert-ブトキシド(0.354g、3.

16 mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。褐色懸濁状の反応溶液に、氷冷下、化合物(11B)(0.340g、0.631mmol)のTHF(2mL)溶液を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加えて珪藻土でろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=4/1~2/1、続いてクロロホルム/メタノール=50/1~30/1)で精製することにより、化合物(13B)(0.258g、収率66%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.25–7.18 (m, 4H), 6.86–6.79 (m, 4H), 5.56–5.40 (m, 4H), 4.93–4.89 (m, 1H), 4.54–4.22 (m, 4H), 4.13–4.07 (m, 1H), 4.01–3.83 (m, 4H), 3.81–3.74 (m, 8H), 3.01–2.97 (m, 1H), 2.68–2.55 (m, 2H), 2.45–2.34 (m, 2H), 2.18–1.99 (m, 2H), 1.90–1.83 (m, 1H), 1.56–1.37 (m, 4H), 1.30–1.01 (m, 6H), 0.89–0.82 (m, 6H)

[0074] (工程5-4)

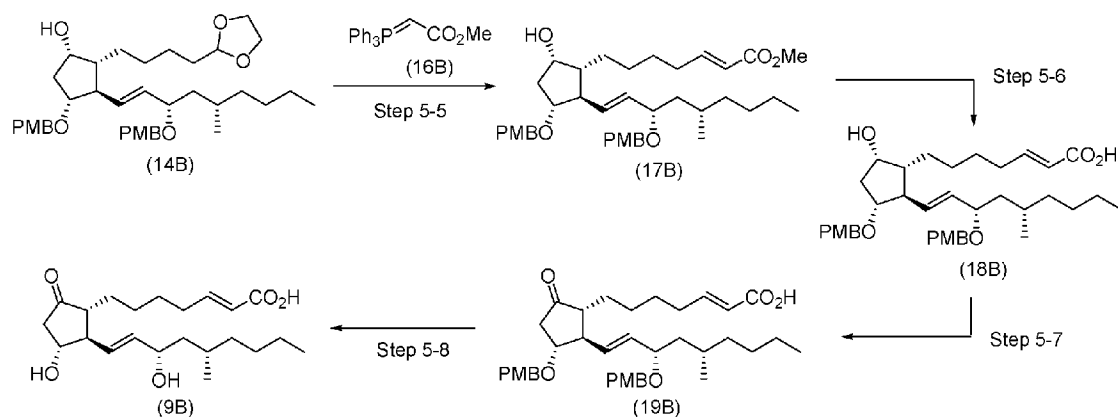
(1S, 2R, 3R, 4R)-2-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-3-{(3S, 5S, E)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-メチルノナ-1-エン-1-イル}シクロペントノール(14B)

化合物(13B)(0.250g、0.401mmol)を酢酸エチル(3mL)に溶解し、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.074g、0.080mmol)を加えて、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=4/1~2/1)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製することにより、

化合物 (14B) (0.208 g、収率 83%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.25–7.18 (m, 4 H), 6.87–6.81 (m, 4 H), 5.48 (dd, 1 H), 5.38 (dd, 1 H), 4.86–4.81 (m, 1 H), 4.52–4.21 (m, 4 H), 4.18–4.12 (m, 1 H), 3.98–3.91 (m, 2 H), 3.86–3.73 (m, 10 H), 2.54–2.47 (m, 1 H), 2.20–1.95 (m, 3 H), 1.72–1.02 (m, 18 H), 0.91–0.81 (m, 6 H)

[0075] [化17]



[0076] (工程 5-5)

(E)-メチル 7-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2-{(3S, 5S, E)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-メチルノナ-1-エン-1-イル}シクロペンチル)ヘプト-2-エノエート (17B)

化合物 (14B) (0.190 g、0.304 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、氷冷下、6 mol/L 塩酸 (2 mL) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより、化合物 15B の粗精製物を白色固体として得た。得られた粗精製物をジクロロメタン (4 mL)

L) に溶解し、氷冷下、メチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (16B) (0.508 g, 1.52 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより、化合物 (17B) (0.131 g、収率68%) を白色固体として得た。

[0077] (工程5-6)

(E)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2-[(3S, 5S, E)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-メチルノナ-1-エン-1-イル]シクロペンチル)ヘプト-2-エン酸 (18B)

化合物 (17B) (0.0900 g, 0.141 mmol) をエタノール (2 mL) に懸濁し、氷冷下、1 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (0.565 mL, 0.565 mmol) を加えて、40℃で3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に1 mol/L 塩酸 (0.60 mL)、酢酸エチルを加えて珪藻土でろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=4/1~2/1、続いてクロロホルム/メタノール=20/1~10/1) で精製することにより化合物 (18B) (0.0826 g、収率94%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.17 (m, 4 H), 7.04 (dt, 1 H), 6.87-6.81 (m, 4 H), 5.81 (dt, 1 H), 5.49 (dd, 1 H), 5.39 (dd, 1 H), 4.53-4.23 (m, 4 H), 4.17-4.12 (m, 1 H), 3.86-3.72 (m, 8 H), 2.55-2.46 (m, 1 H), 2.26-2.19 (m, 2 H), 2.02-1.93 (m, 2 H), 1.68-1.03 (m, 17 H), 0.91-0.81 (m, 6 H)

[0078] (工程5-7)

(E)-7-((1R, 2R, 3R)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2-[(3S, 5S, E)-3-[(4-メトキシベンジル)オキ

シ] - 5 - メチルノナ - 1 - エン - 1 - イル} - 5 - オキソシクロペンチル)
ヘプト - 2 - エン酸 (19B)

化合物 (18B) (80.0 mg、0.128 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、氷冷下、Dess-Martin Periodinane (109 mg、0.257 mmol) を加えて室温で2時間撹拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加えて珪藻土でろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 ~ 10/1、続いてヘプタン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、化合物 (19B) (80.0 mg、定量的) を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.24–7.18 (m, 4 H), 7.02 (dt, 1 H), 6.87–6.80 (m, 4 H), 5.80 (dt, 1 H), 5.61 (dd, 1 H), 5.52 (dd, 1 H), 4.56–4.25 (m, 4 H), 3.92–3.75 (m, 8 H), 2.77–2.59 (m, 2 H), 2.28–2.16 (m, 3 H), 2.02–1.94 (m, 1 H), 1.69–1.03 (m, 18 H), 0.90–0.83 (m, 6 H)

[0079] (工程5-8)

(E) - 7 - { (1R, 2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(3S, 5S, E) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルノナ - 1 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソシクロペンチル} ヘプト - 2 - エン酸 (9B)

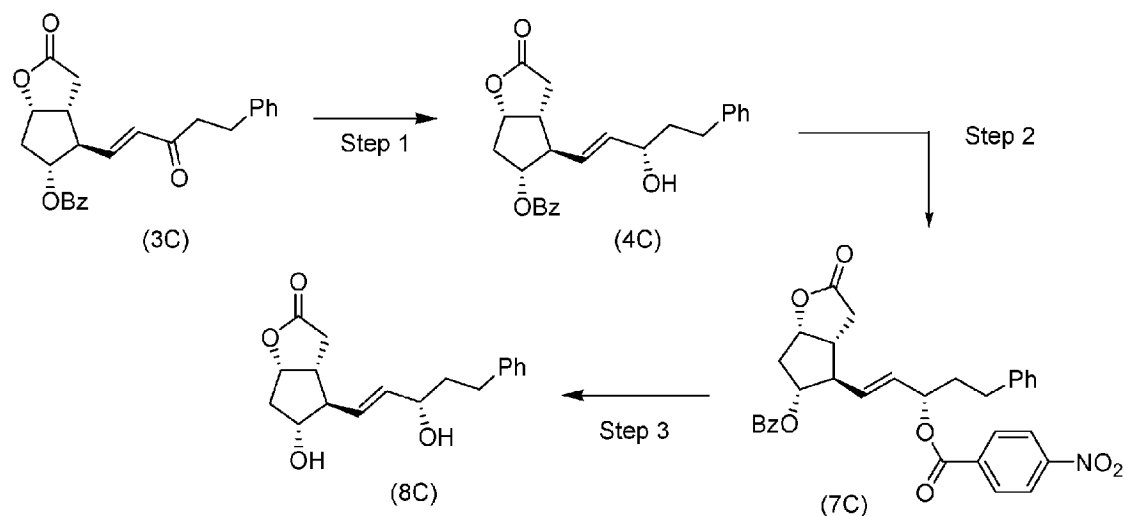
化合物 (19B) (10.0 mg、16.0 μmol) をアセトニトリル (0.5 mL) 及び水 (0.05 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、CAN (35.3 mg、64.0 μmol) を加えて、室温で30分間撹拌した。氷冷下、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層に1 mol/L塩酸を液性がpH5になるまで加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホ

ルム／メタノール＝２０／１～１０／１）で精製することにより、化合物（９Ｂ）（４．４ｍｇ、収率７４％）を得た。

$^1\text{H NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ）： δ ７．００（ｄｔ，１Ｈ），５．８１（ｄ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，１Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｂｒ，１Ｈ），２．７５（ｄｄ，１Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．１１（ｍ，１６Ｈ），０．９５－０．８４（ｍ，６Ｈ）

[0080] 実施例１０：ラタノプロストの製造方法

[化18]



[0081] （工程１）

特許文献５に記載の方法を参考にして、市販の（－）－Corey Lactone－Benzoate（商品名）及びジメチル－２－オキソ－４－フェニルブチルホスホナートから化合物（３Ｃ）を調製した。実施例１と同様にして、化合物（３Ｃ）（２０．０ｇ、４９ｍｍｏｌ）より化合物（４Ｃ）（ジアステレオマー過剰率８０％）を得た。

[0082] （工程２）

実施例１と同様にして、化合物（４Ｃ）より化合物（７Ｃ）（２０．０ｇ、３６ｍｍｏｌ、収率７４％（２工程）、ジアステレオマー過剰率９９％）を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.22–8.19 (m, 2H), 8.07–8.03 (m, 2H), 7.91–7.89 (m, 2H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.26–7.17 (m, 2H), 7.16–7.10 (m, 3H), 5.74–5.67 (m, 2H), 5.51–5.46 (m, 1H), 5.25–5.21 (m, 1H), 5.05–5.01 (m, 1H), 2.88–2.46 (m, 7H), 2.23–1.99 (m, 3H) ;

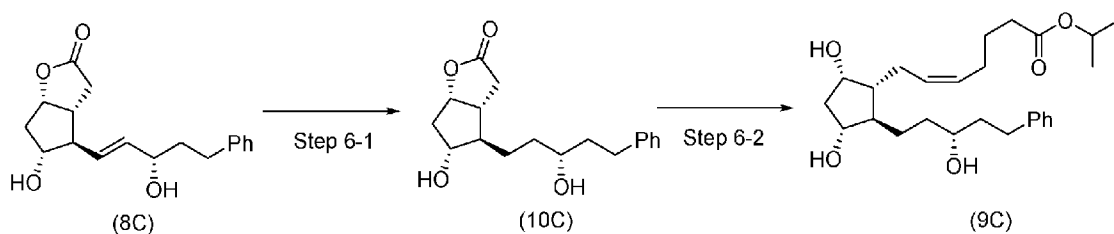
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) : δ 176.2, 165.9, 163.8, 150.6, 140.8, 135.6, 133.4, 132.5, 130.9, 130.7, 129.6, 129.4, 128.7, 128.5, 128.4, 126.3, 123.6, 83.1, 78.6, 77.5, 77.1, 76.8, 75.3, 54.0, 42.5, 37.5, 35.8, 34.8, 31.6

[0083] (工程3)

特許文献1に記載の方法にしたがい、化合物(7C)より化合物(8C)を得た。

[0084] (工程6)

[化19]



特許文献5の実施例7に記載の方法にしたがい、化合物(8C) (5.0g, 9.0mmol)より化合物(10C)を得た。さらに、特許文献4に記載の方法にしたがい、化合物(10C)より化合物(9C) (1.1g、2.5mmol、収率28%(3工程))を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.29–7.23 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 5.48–5.43 (m, 1H)

, 5.41–5.36 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.82–2.77 (m, 3H), 2.70–2.09 (m, 8H) 1.90–1.31 (m, 12H), 1.22 (d, 6H);

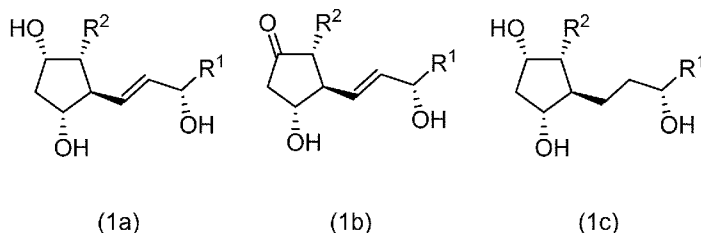
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.5, 142.1, 129.6, 129.3, 128.4, 125.8, 78.8, 74.7, 71.3, 67.7, 52.9, 51.9, 42.5, 39.0, 35.8, 34.0, 32.1, 29.6, 26.9, 26.6, 24.9, 21.8

。

請求の範囲

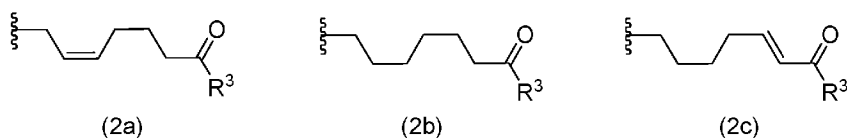
[請求項1] 式(1a)、(1b)、又は(1c)で表される化合物の製造方法であって、

[化1]



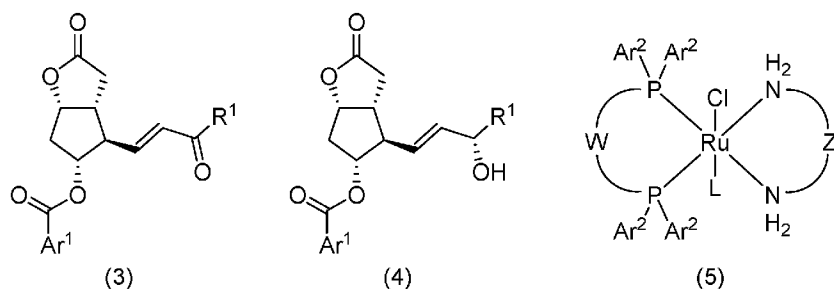
[式中、 R^1 は、フェニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり、 R^2 は、式(2a)、(2b)又は(2c)で表される基(式中、 R^3 は、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基又はジ C_{1-3} アルキルアミノ基である。)である。]

[化2]



式(5)で表される金属錯体、無機塩基、及び、溶媒の存在下、水素雰囲気下において、式(3)で表される化合物を還元して式(4)で表される化合物を得る工程を含む、方法。

[化3]



[式中、 Ar^1 は、置換されていてもよいアリール基であり、各 Ar^2 はそれぞれ独立に、フェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、又は、3,5-ジ(*tert*-ブチル)-4-メトキシフェニル基、

ル基であり、

Wは、置換されていてもよいビフェニル基、又は、置換されていてもよいビナフチル基であり、

Zは、フェニル基、 C_{1-3} アルコキシフェニル基及び C_{1-8} アルキル基から選択される2つ以上の基で置換されたエチレン基であり、Lは、塩素原子であるか、又は、Zがフェニル基又は C_{1-3} アルコキシフェニル基を有する場合において、前記フェニル基又は前記 C_{1-3} アルコキシフェニル基を構成する炭素原子の1つである。]

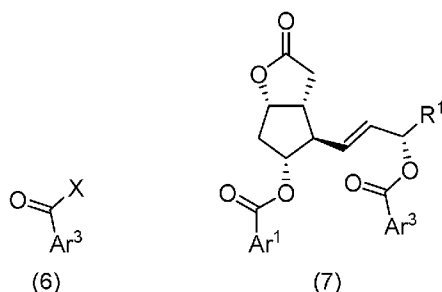
[請求項2] 前記溶媒が、エーテル、アルコール、及びアセトニトリルから選択される少なくとも1つの溶媒を含む、請求項1に記載の方法。

[請求項3] Ar^1 が、フェニル基であり、 Ar^2 が、3, 5-ジメチルフェニル基である、請求項1又は2に記載の方法。

[請求項4] R^1 が、n-ペンチル基、2-メチルヘキシル基、又は、2-フェニルエチル基である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[請求項5] 式(4)で表される化合物と式(6)で表される化合物との反応により、式(7)で表される化合物を得る工程を更に含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

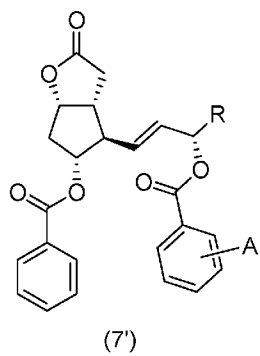
[化4]



[式中、 R^1 は、フェニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり、 Ar^1 及び Ar^3 はそれぞれ独立にアリール基であり、Xは脱離基である。]

[請求項6] 式(7')で表される化合物。

[化5]



[式中、Rは、フェニル基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基であり、Aは、ニトロ基である。]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/007196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 405/00 (2006.01)i; C07B 61/00 (2006.01)n; C07D 307/935 (2006.01)i
FI: C07C405/00 504T; C07D307/935 CSP; C07C405/00 503T; C07B61/00 300
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C405/00; C07B61/00; C07D307/935

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/011128 A1 (APTUIT LAURUS PRIVATE LIMITED) 26.01.2012 (2012-01-26) claims, example 2	6
A	claims, examples	1-5
A	JP 2008-37782 A (DAIICHI FINE CHEMICAL CO., LTD.) 21.02.2008 (2008-02-21) claims, examples	1-5
A	JP 2015-506343 A (CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA ZRT.) 02.03.2015 (2015-03-02) claims, examples	1-5
A	JP 2005-503354 A (RESOLUTION CHEMICALS LIMITED) 03.02.2005 (2005-02-03) claims, examples	1-5
A	WO 2015/133405 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 11.09.2015 (2015-09-11) claims, examples	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 April 2020 (30.04.2020)

Date of mailing of the international search report
26 May 2020 (26.05.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/007196

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NORRIS, M. D. et al., "Biomimetic Total Synthesis of Gracilioethers B and C", Org. Lett., 2015, vol. 17, pp. 668-671, in particular, scheme 4	1-5
A	MATSUMURA, K. et al., "Chiral Ruthenabicyclic Complexes: Precatalysts for Rapid, Enantioselective, and Wide-Scope Hydrogenation of Ketones", J. Am. Chem. Soc., 2011, vol. 133, pp. 10696-10699, in particular, fig. 1, 2, schemes 1, 2, tables 1, 2	1-5
A	COMAN, S. et al., "Low metal loading Ru-MCM-41 stereocontrolled hydrogenation of prostaglandin intermediates", Chem. Commun., 1999, pp. 2175-2176, in particular, scheme 1, fig. 1, 2	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/007196

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012/011128 A1	26 Jan. 2012	(Family: none)	
JP 2008-37782 A	21 Feb. 2008	EP 1886992 A1	
		claims, examples	
JP 2015-506343 A	02 Mar. 2015	US 2014/0343299 A1	
		claims, examples	
		WO 2013/093528 A1	
		EP 2802562 A1	
		CN 103998423 A	
JP 2005-503354 A	03 Feb. 2005	KR 10-2014-0107541 A	
		US 2004/0249172 A1	
		claims, examples	
		WO 2002/096898 A2	
		EP 1389198 A2	
		CN 1533385 A	
WO 2015/133405 A1	11 Sep. 2015	US 2016/0362369 A1	
		claims, examples	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 405/00(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)n; C07D 307/935(2006.01)i FI: C07C405/00 504T; C07D307/935 CSP; C07C405/00 503T; C07B61/00 300		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07C405/00; C07B61/00; C07D307/935		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2012/011128 A1 (APTUIT LAURUS PRIVATE LIMITED) 26.01.2012 (2012-01-26)	6
A	CLAIMs, Example 2	1-5
A	JP 2008-37782 A (第一ファインケミカル株式会社) 21.02.2008 (2008-02-21) 特許請求の範囲、実施例	1-5
A	JP 2015-506343 A (キノイン・ジジョーセル・エーシユ・ベジエーセテイ・テルメー ケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー) 02.03.2015 (2015-03-02) 特許請求の範囲、実施例	1-5
A	JP 2005-503354 A (レゾリューション ケミカルズ リミテッド) 03.02.2005 (2005-02-03) 特許請求の範囲、実施例	1-5
A	WO 2015/133405 A1 (日産化学工業株式会社) 11.09.2015 (2015-09-11) 請求の範囲、実施例	1-5
A	NORRIS, M. D. et al., Biomimetic Total Synthesis of Gracilioethers B and C, Org. Lett., 2015, Vol.17, pp.668-671 特に、Scheme 4	1-5
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの		
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
国際調査を完了した日 30.04.2020	国際調査報告の発送日 26.05.2020	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 薄井 慎矢 4H 7882 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	MATSUMURA, K. et al., Chiral Ruthenabicyclic Complexes: Precatalysts for Rapid, Enantioselective, and Wide-Scope Hydrogenation of Ketones, J. Am. Chem. Soc., 2011, Vol.133, pp.10696-10699 特に、Figure 1, 2, Scheme 1, 2, Table 1, 2	1-5
A	COMAN, S. et al., Low metal loading Ru-MCM-41 stereocontrolled hydrogenation of prostaglandin intermediates, Chem. Commun., 1999, pp.2175-2176 特に、Scheme 1, Fig. 1, 2	1-5

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/007196

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2012/011128	A1	26.01.2012	(ファミリーなし)	
JP	2008-37782	A	21.02.2008	EP 1886992	A1
				Claims, Examples	
JP	2015-506343	A	02.03.2015	US 2014/0343299	A1
				claims, EXAMPLES	
				WO 2013/093528	A1
				EP 2802562	A1
				CN 103998423	A
				KR 10-2014-0107541	A
JP	2005-503354	A	03.02.2005	US 2004/0249172	A1
				claims, EXAMPLES	
				WO 2002/096898	A2
				EP 1389198	A2
				CN 1533385	A
WO	2015/133405	A1	11.09.2015	US 2016/0362369	A1
				claims, EXAMPLES	