

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5735277号
(P5735277)

(45) 発行日 平成27年6月17日(2015.6.17)

(24) 登録日 平成27年4月24日(2015.4.24)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 493/14	(2006.01)	C07D 493/14	C S P
C07D 493/04	(2006.01)	C07D 493/04	1 O 6 A
C07D 493/18	(2006.01)	C07D 493/18	
C07D 493/20	(2006.01)	C07D 493/20	
C07D 307/33	(2006.01)	C07D 307/32	G

請求項の数 77 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-528165 (P2010-528165)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月3日 (2008.10.3)
 (65) 公表番号 特表2010-540658 (P2010-540658A)
 (43) 公表日 平成22年12月24日 (2010.12.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/078762
 (87) 國際公開番号 WO2009/046308
 (87) 國際公開日 平成21年4月9日 (2009.4.9)
 審査請求日 平成23年10月3日 (2011.10.3)
 (31) 優先権主張番号 60/997,625
 (32) 優先日 平成19年10月3日 (2007.10.3)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ティー・マネジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聰
 (74) 代理人 100076680
 弁理士 溝部 孝彦
 (74) 代理人 100121061
 弁理士 西山 清春
 (72) 発明者 チェイス, チャールズ
 アメリカ合衆国ニューハンプシャー州03053, ロンドンテリー, デヴォンシティ・レーン・18

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ハリコンドリンB類似体の合成のための中間体および方法

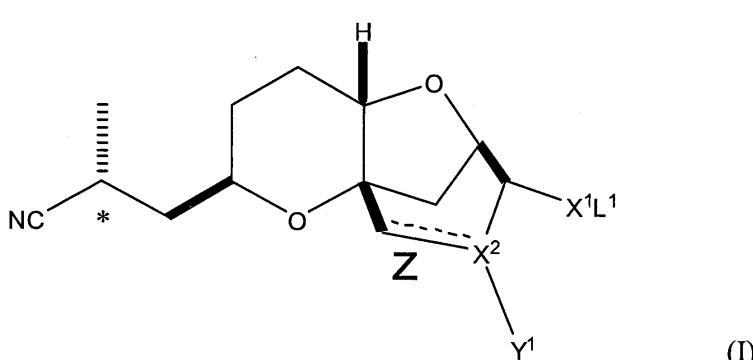
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物の、実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得るための方法であつて、

前記式(I)の化合物対アステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物の比が少なくとも8:1である組成物を得るよう前記式(I)の化合物をジアステレオマーの混合物より結晶化するステップを含み、ここで前記式(I)の化合物は

【化50】



10

20

またはその塩であって、

式中、

z は単結合もしくは二重結合であって、そして z が二重結合であるとき X^2 が C でかつ Y^1 が水素であるという条件であり；そして z が単結合であるとき、 X^2 が CH もしくは O であるという条件であり；

X^1 は O 、 S もしくは CN であり、そして X^1 が CN もしくは S であるとき、 X^2 が O であるという条件であり；

Y^1 はハライド、水素もしくは $O-L^2$ であるか、または X^2 が O であるとき存在せず；

L^1 および L^2 は独立して水素またはシリル、 C_1-C_{15} アルキルシリル、 C_1-C_{12} アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキル、アリール (C_1-C_6) アルキル、カルボナート、 C_1-C_6 アルコキシ- (C_1-C_6) アルキルおよびベンゾイルより選択される保護基であるか、または、 L^1 および L^2 は 一緒になって ベンジリデン、環状 C_1-C_6 アセタール、環状 C_3-C_6 ケタール、環状カルボナート、および環の一つの要素が Y^1 の O と X^1 の両方へと共有結合する C_4-C_7 アルキル環より選択される保護基であり、ただし X^1 が CN であるとき L^1 が存在しないという条件であるかまたは X^1 と X^2 が O であるとき L^1 と L^2 が 一緒になって 環状 C_3-C_7 ケタールあるという条件である、方法。

【請求項 2】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 C_1-C_{12} アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1-C_6) アルキル、カルボナート、 C_1-C_6 アルコキシ- (C_1-C_6) アルキル、もしくは C_1-C_6 アルキルエステルであるか、または L^1 および L^2 が 一緒になって 環状 C_1-C_6 アセタール、環状 C_3-C_7 ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 C_1-C_6 シリル、 C_1-C_6 アルキル、ベンゾイルもしくは C_1-C_8 アルキル置換カルボニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが保護基であって、独立して、メトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、 t -ブチル、 $3,4$ -ジメトキシベンジル、 p -メトキシベンジル、ベンジルもしくはトリチルであるか、または L^1 および L^2 が 一緒になって シクロヘプチリジンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが C_1 アルキルカルボニルであるか、または L^1 および L^2 が 一緒になって アセトニド、ベンジリデン、シクロヘキシリデンもしくはシクロベンチリデンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

Y^1 が $O-L^2$ であり、 X^1 が O もしくは S であり；そして L^1 および L^2 が 一緒になつて、環の一つの要素が Y^1 の O と X^1 の両方へと共有結合する C_4-C_7 アルキル環である保護基を形成する、請求項 1 に記載の方法。

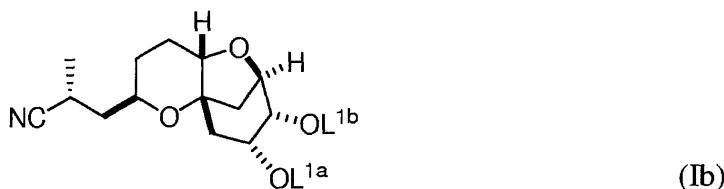
【請求項 7】

前記比率が少なくとも 20 : 1 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記式 (I) の化合物が、式 (Ib) :

【化 5 1】



の化合物であって、式中、 L^1a および L^1b が独立して水素もしくは保護基であるかまたは、 L^1a および L^1b が一緒になって二価の保護基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

L^1a および L^1b がそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、シリル ($C_1 - C_{10}$)、もしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステルであるか、または L^1a および L^1b が 一緒になって 環状 $C_1 - C_6$ アセタール、環状 $C_3 - C_7$ ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 8 に記載の方法。

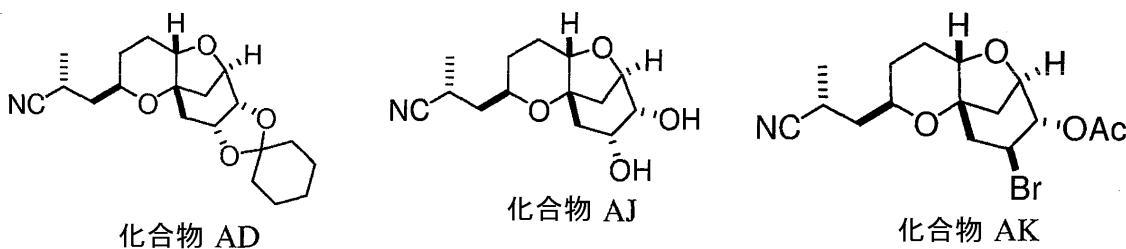
【請求項 10】

前記二価の保護基がシクロヘキシリジン保護基である、請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

前記式(Ⅰ)の化合物が：

【化 5 2】



からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

ヘプタンが反溶媒として存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

tert-ブチルメチルエーテルおよびイソプロパノールからなる群より選択される共溶媒がさらに存在する請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

塩基が添加される、請求項 1 に記載の方法。

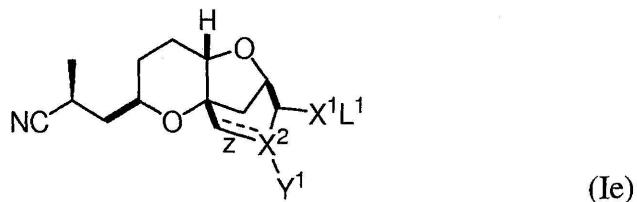
【請求項 15】

前記塩基がカリウム t e r t - プトキシドである、請求項 1.4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記組成物が、少なくとも 30 : 1 である式 (I) の化合物対式 (Ie) の化合物の比率を含有し、ここで前記式 (Ie) の化合物が：

【化 5 3】



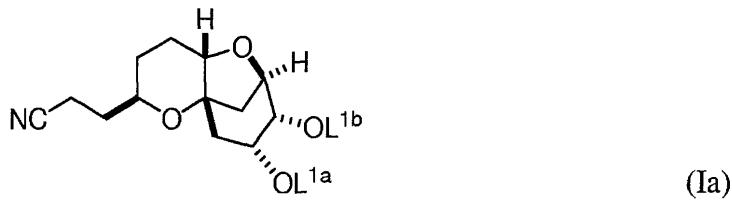
である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

10

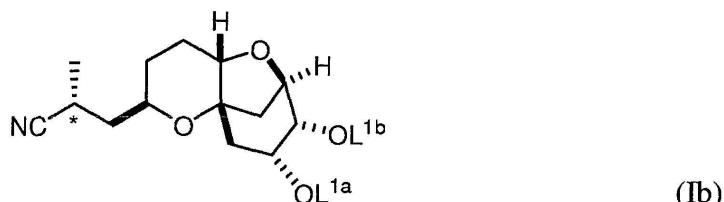
式 (Ia) の化合物から実質的にジアステレオマーとして純な式 (Ib) の化合物の組成物を作製する方法であって、ここで式 (Ia) の化合物が、

【化 5 4】



であり、そして式 (Ib) の化合物が

【化 5 5】



30

であり、式中、 L^{1a} および L^{1b} は独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、シリル ($C_1 - C_{10}$)、および $C_1 - C_6$ アルキルエステルより選択される保護基であるか、または、 L^{1a} および L^{1b} が一緒にになって環状 $C_1 - C_6$ アセタール、環状 $C_3 - C_7$ ケタールおよび環状カルボナートより選択される二価の保護基であり、ただし、式 (Ia) および (Ib) の L^{1a} は同一でありそして、式 (Ia) および (Ib) の L^{1b} は同一であるという条件であり、

そして前記方法が、アルキル化条件において式 (Ia) 化合物を反応させて化合物 (Ib) およびそのジアステレオマーを含有する混合物を生成するステップと、

前記式 (Ib) の化合物対アステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物の比が少なくとも 8 : 1 である組成物を得るために混合物から式 (Ib) の化合物を結晶化するステップとを含む、方法。

40

【請求項 1 8】

前記アルキル化条件が、非プロトン性溶媒、塩基ならびに C_1 アルキルハライドもしくは $C_1 - C_7$ メチルスルホナートを含有する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記非プロトン性の溶媒がテトラヒドロフラン、トルエンもしくは t - ブチルメチルエーテルである、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記結晶化が塩基の添加を含有する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

50

前記塩基がリチウムジイソプロピルアミド、カリウム - ヘキサメチルジシラザンもしくはカリウム t - ブトキシドである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記比率が少なくとも 20 : 1 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

L^1 ^a および L^1 ^b がそれぞれ独立して、 C_1 - C_6 アルキル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、シリル (C_1 - C_{10})、もしくは C_1 - C_6 アルキルエステルの保護基であるか、または L^1 ^a および L^1 ^b が一緒に環状 C_1 - C_6 アセタール、環状 C_3 - C_7 ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 24】

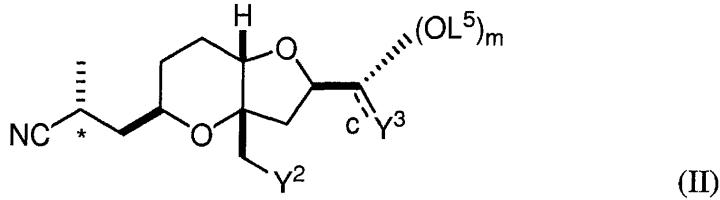
前記二価の保護基がシクロヘキシリジン保護基である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 25】

式 (II) の化合物の実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得る方法であって

前記式 (II) の化合物対アステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物の比が少なくとも 8 : 1 である組成物を得るように前記式 (II) の化合物をジアステレオマーの混合物より結晶化するステップを含有し、ここで前記式 (II) の化合物は

【化 56】



またはその塩であって、式中、

c は単結合もしくは二重結合であって、ただし、 c が二重結合のとき、 m が 0 であり Y^3 が O もしくは $CHCO_2 - L^3$ という条件であり、そして、 c が単結合のとき、 m が 0 もしくは 1 であり Y^3 が $CH_2O - L^3$ 、 $CH_2CH_2 - L^3$ もしくは $CH_2CH_2O - L^3$ であるという条件であり；

Y^2 は C_1 - C_7 スルホナート、 $O - L^4$ もしくはハライドであり；

L^4 は水素または C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナート、および C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキル基より選択される保護基であり；

そして L^3 および L^5 はそれぞれ独立して水素または C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナート、および C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキル基より選択される保護基であるか、または L^3 および L^5 が一緒に環状 C_1 - C_6 アセタール、環状 C_3 - C_7 ケタールおよび環状カルボナートより選択される保護基であるかまたは Y^3 が $CH_2CO_2 - L^3$ であるとき、 L^3 が C_1 - C_{10} アルキル、 C_6 - C_{10} アリール - C_1 - C_6 アルキル、もしくは C_6 - C_{10} アリールである、方法。

【請求項 26】

L^3 および L^5 の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナート、もしくは C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキルであるか、または L^3 および L^5 が一緒に環状 C_1 - C_6 アセタール、環状 C_3 - C_6 ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

L^4 が、 C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキ

10

20

30

40

50

ルシリル、アリール($C_1 - C_6$)アルキル、カルボナート、および $C_1 - C_6$ アルコキシ-($C_1 - C_6$)アルキルからなる群より選択される保護基である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

L^3 、 L^4 もしくは L^5 が、メトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、 t -ブチル、3,4-ジメトキシベンジル、 p -メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または、 L^3 および L^5 が一緒になってアセトニド、ベンジリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリジンもしくはシクロヘプチリジンである、請求項 25 に記載の方法。

10

【請求項 29】

Y^3 が $CH_2CO_2 - L^3$ であり、そして L^3 が $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキル、もしくは $C_6 - C_{10}$ アリールである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

L^3 がメチルである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 31】

L^3 および L^5 が一緒になって環状 $C_1 - C_6$ アセタールもしくは環状 $C_3 - C_7$ ケタールである、請求項 25 に記載の方法。

20

【請求項 32】

前記結晶化が、式(II)の化合物を極性の溶媒へと溶解することを含有する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 33】

前記極性の溶媒が、 t -ブチルメチルエーテルである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

さらに反溶媒を添加することを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

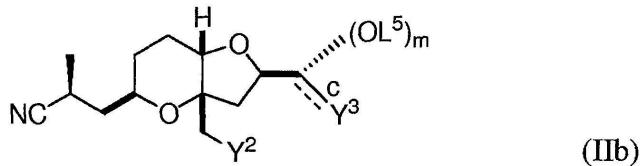
前記比率が少なくとも 20:1 である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 36】

30

前記組成物が少なくとも 30:1 である式(II)の化合物対式(IIb)の化合物の比率を含有し、ここで式(IIb)の化合物が：

【化 57】



である、請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 37】

前記式(II)の化合物が：

【化 58】



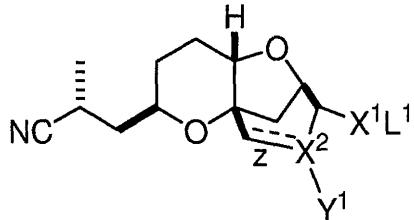
50

である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

式 (I) :

【化 5 9】



(I)

10

〔式中、

z は単結合もしくは二重結合であって、そして z が二重結合であるとき X^2 が C でかつ Y^1 が水素であるという条件であり；そして z が単結合であるとき、 X^2 が CH もしくは O であるという条件であり；

X^1 は O、S もしくは CN であり、そして X^1 が CN もしくは S であるとき、 X^2 が O であるという条件であり；

Y^1 はハライド、水素もしくは O-L² であるか、または X^2 が O であるとき存在せず；

20

L^1 および L^2 は独立して水素またはシリル、C₁-C₁₅ アルキルシリル、C₁-C₁₂ アルキルカルボニル、C₁-C₆ アルキル、アリール (C₁-C₆) アルキル、カルボナート、C₁-C₆ アルコキシ-(C₁-C₆) アルキルおよびベンゾイルより選択される保護基から選択されるかまたは、 L^1 および L^2 が一緒になってベンジリデン、環状 C₁-C₆ アセタール、環状 C₃-C₆ ケタール、環状カルボナート、および環の一つの要素が Y^1 の O と X^1 の両方へと共有結合する C₄-C₇ アルキル環より選択される保護基であり、ただし X^1 が CN であるとき L^1 が存在しないという条件であるかまたは X^1 と X^2 が O であるとき L^1 と L^2 が一緒になって環状 C₃-C₇ ケタールであるという条件である]

の化合物もしくはその塩。

30

【請求項 3 9】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが保護基であって、独立して、C₁-C₁₂ アルキルカルボニル、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₁₅ アルキルシリル、アリール (C₁-C₆) アルキル、カルボナート、C₁-C₆ アルコキシ-(C₁-C₆) アルキル、もしくは C₁-C₆ アルキルエステルであるか、または L^1 および L^2 が一緒になって環状 C₁-C₆ アセタール、環状 C₃-C₆ ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

L^1 および L^2 の少なくとも一つがメトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、t-ブチル、3,4-ジメトキシベンジル、p-メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または L^1 および L^2 が一緒になってシクロヘプチリジンである、請求項 3 8 に記載の化合物。

40

【請求項 4 1】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが C₁ アルキルカルボニルであるか、または L^1 および L^2 が一緒になってアセトニド、ベンジリデン、シクロヘキシリデンもしくはシクロペンチリデンである、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが保護基であって、シリル、C₁-C₆ アルキルもしくは C₁-C₈ アルキル置換カルボニルである、請求項 3 8 に記載の化合物。

50

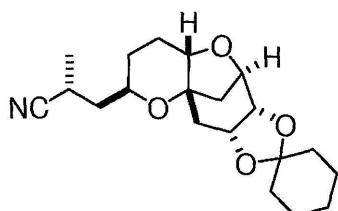
【請求項 4 3】

Y^1 が $O - L^2$ であり、 X^1 が O もしくは S であり；そして L^1 および L^2 が 一緒に なつて、環の一つの要素が、 Y^1 の O と X^1 の両方へと共有結合する $C_4 - C_7$ アルキル環である保護基を形成する、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

前記化合物が：

【化 6 0】



化合物 AD

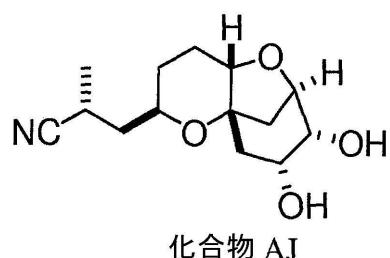
10

である、請求項 3 8 に記載の化合物。

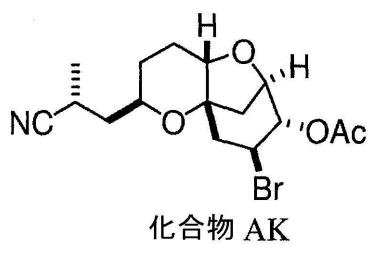
【請求項 4 5】

前記化合物が：

【化 6 1】



化合物 AJ



化合物 AK



化合物 AL

20

【化 6 2】

30



化合物 AM

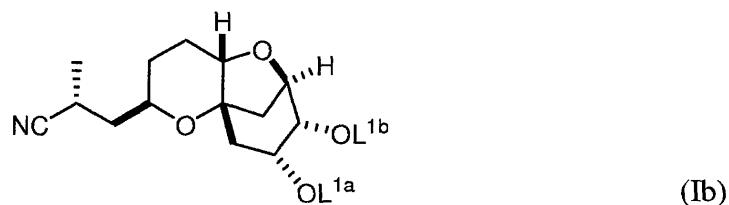
からなる群より選択される請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

40

前記式 (I) の化合物が式 (Ib) ：

【化 6 3】



(Ib)

であり、

50

式中、 L^1 ^a および L^2 ^b が独立して水素もしくは保護基であるかまたは、 L^1 ^a および L^2 ^b が一緒にになって二価の保護基である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 47】

L^1 ^a および L^1 ^b が、 C_1 - C_6 アルキル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、シリル (C_1 - C_{10})、および C_1 - C_6 アルキルエステルからなる群より選択される保護基であるか、または L^1 ^a および L^1 ^b が一緒にになって環状 C_1 - C_6 アセタール、環状 C_3 - C_7 ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 46 に記載の化合物。

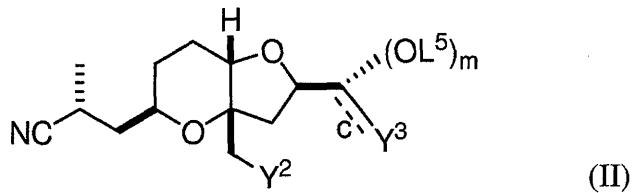
【請求項 48】

前記二価の保護基がシクロヘキシリジン保護基である、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 49】

式 (II) :

【化 64】



〔式中、

c は単結合もしくは二重結合であって、ただし、 c が二重結合のとき、 m が 0 であり Y^3 が O もしくは $CHCO_2 - L^3$ という条件であり、そして、 c が単結合のとき、 m が 0 もしくは 1 であり Y^3 が $CH_2O - L^3$ 、 $CH_2CH_2 - L^3$ もしくは $CH_2CH_2O - L^3$ であるという条件であり；

Y^2 は C_1 - C_7 スルホナート、 $O - L^4$ もしくはハライドであり；

L^4 は水素または C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナートおよび C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキル基より選択される保護基であり；

そして L^3 および L^5 はそれぞれ独立して水素または C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナートおよび C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキル基より選択される保護基であるか、または L^3 および L^5 が一緒にになって環状 C_1 - C_6 アセタール、環状 C_3 - C_7 ケタールもしくは環状カルボナートより選択される保護基であるかまたは Y^3 が $CH_2CO_2 - L^3$ であるとき、 L^3 が C_1 - C_{10} アルキル、 C_6 - C_{10} アリール - C_1 - C_6 アルキル、もしくは C_6 - C_{10} アリールである] の化合物もしくはその塩。

【請求項 50】

L^3 および L^5 の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナート、もしくは C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキルであるか、または L^3 および L^5 が一緒にになって環状 C_1 - C_6 アセタール、環状 C_3 - C_6 ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

L^4 が、 C_1 - C_{12} アルキルカルボニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_{15} アルキルシリル、アリール (C_1 - C_6) アルキル、カルボナート、および C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6) アルキルからなる群より選択される保護基である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 52】

L^3 、 L^4 もしくは L^5 が、メトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t - ブチルジメチルシリル、 t - ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メ

10

20

30

40

50

チル、t-ブチル、3,4-ジメトキシベンジル、p-メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または、L³およびL⁵ が一緒になってアセトニド、ベンジリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリジンもしくはシクロヘプチリジンである、請求項4-9に記載の化合物。

【請求項 5 3】

Y³ が CH₂CO₂-L³ であり、そして L³ が C₁-C₁₀ アルキル、C₆-C₁₀ アリール-C₁-C₆ アルキル、もしくは C₆-C₁₀ アリールである、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

L³ がメチルである、請求項 4 9 に記載の化合物。

10

【請求項 5 5】

L³ および L⁵ が 一緒に 環状 C₁ - C₆ アセタールもしくは環状 C₃ - C₇ ケタールである、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

Y² がハライドである、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

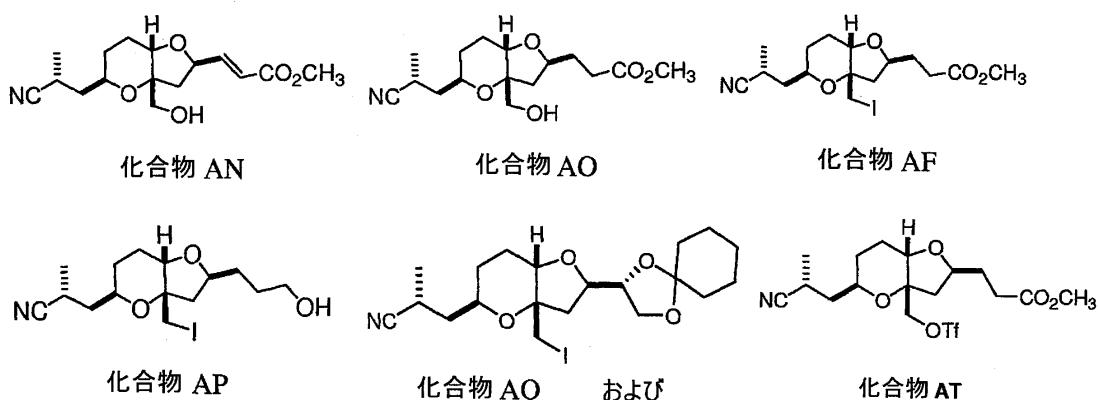
前記ハライドがヨウ化物である、請求項 5, 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

前記化合物が・

前言化 5

20



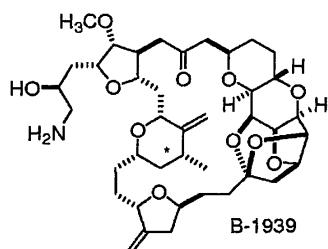
30

からなる群より選択される、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

化合物 B - 1939 :

【化 6 6】



40

を製造するための方法であって、

化合物 A F

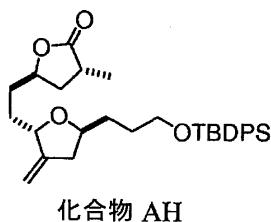
【化67】



を化合物 AH :

10

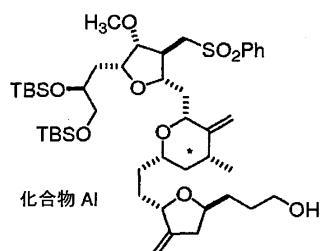
【化68】



20

へと転換するステップと、化合物 AH を化合物 AI :

【化69】



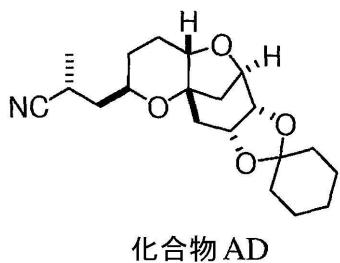
30

へと転換するステップと、化合物 AI を化合物 B - 1939 へと転換するステップを含有する、方法。

【請求項60】

(a) 化合物 AF が化合物 AD :

【化70】



40

より製造され、

(b) 化合物 AF が請求項25に記載されるような方法によって製造される、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

50

前記化合物 A-D が請求項 1 に記載されるような方法によって製造される、請求項 6-0 に記載の方法。

【請求項 6-2】

式：

【化 7-1】



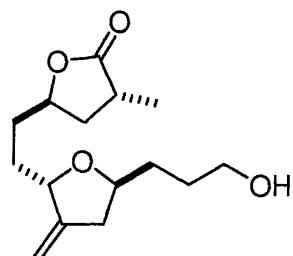
10

を持つ、化合物。

【請求項 6-3】

式：

【化 7-2】



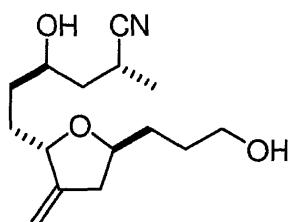
20

を持つ、化合物。

【請求項 6-4】

式：

【化 7-3】



30

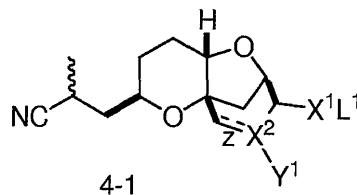
を持つ、化合物。

【請求項 6-5】

式：

40

【化74】



の化合物またはその塩を含む組成物であって、

10

式中、

z は単結合もしくは二重結合であって、そして z が二重結合であるとき X^2 が C でかつ Y^1 が水素であるという条件であり；そして z が単結合であるとき、 X^2 が CH もしくは O であるという条件であり；

X^1 は O であり；

Y^1 はハライド、水素もしくは O - L² であるか、または X^2 が O であるとき存在せず；

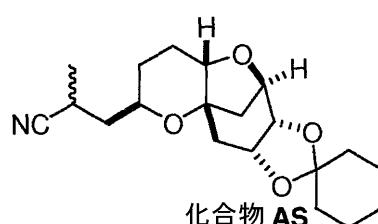
L^1 および L^2 は独立して水素ならびにシリル、C₁ - C₁₅ アルキルシリル、C₁ - C₁₂ アルキルカルボニル、C₁ - C₆ アルキル、アリール (C₁ - C₆) アルキル、カルボナート、C₁ - C₆ アルコキシ - (C₁ - C₆) アルキルおよびベンゾイルより選択される保護基より選択されるか、または、 L^1 および L^2 が一緒になって ベンジリデン、環状 C₁ - C₆ アセタール、環状 C₃ - C₆ ケタール、環状カルボナート、および環の一つの要素が Y^1 の O と X^1 の両方へと共有結合する C₄ - C₇ アルキル環より選択される保護基であるか；または X^1 と X^2 が O であるとき L^1 と L^2 が一緒になって 環状 C₃ - C₇ ケタールあるという条件である。

組成物。

【請求項 66】

前記化合物が式：

【化75】

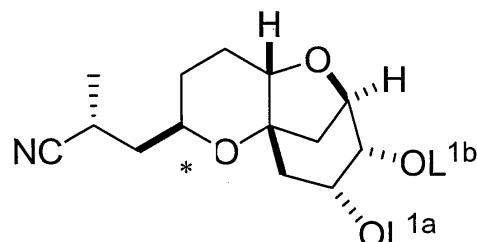


を持つ、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

化合物のジアステレオマーが式：

【化76】



20

30

40

50

を持ち、式中、 L^1^a および L^1^b が独立して水素もしくは保護基であるかまたは、 L^1^a および L^1^b が 一緒になって 二価の保護基である、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 6 8】

L^1^a および L^1^b が独立して $C_1 - C_6$ アルキル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、シリル ($C_1 - C_{10}$)、 $C_1 - C_6$ エステルより選択される保護基であるかまたは L^1^a および L^1^b が 一緒になって 環状 $C_1 - C_6$ アセタール、環状 $C_3 - C_7$ ケタール、環状カルボナートもしくはシクロヘキシリジンである、請求項 6 7 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

L^1^a および L^1^b の少なくとも一つが独立して $C_1 - C_{12}$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_{15}$ アルキルシリル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、カルボナート、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - ($C_1 - C_6$) アルキルもしくは $C_1 - C_6$ アルキルエステルより選択される保護基であるかまたは L^1^a および L^1^b が 一緒になって 環状 $C_1 - C_6$ アセタール、環状 $C_3 - C_7$ ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 6 5 に記載の組成物。 10

【請求項 7 0】

L^1 および L^2 の少なくとも一つがメトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t - ブチルジメチルシリル、 t - ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、 t - ブチル、3, 4 - ジメトキシベンジル、 p - メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または L^1 および L^2 が 一緒になって シクロヘプチリジンである、請求項 6 5 に記載の組成物。 20

【請求項 7 1】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが C_1 アルキルカルボニルであるか、または L^1 および L^2 が 一緒になって アセトニド、ベンジリデン、シクロヘキシリデンもしくはシクロベンチリデンである、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 2】

L^1 および L^2 の少なくとも一つが保護基であり、 $C_1 - C_6$ シリル、 $C_1 - C_6$ アルキル、もしくは $C_1 - C_8$ アルキル置換カルボニルである、請求項 6 5 に記載の組成物。

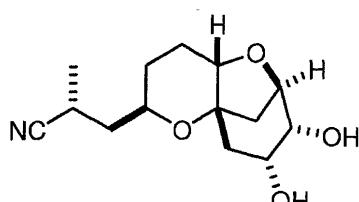
【請求項 7 3】

Y^1 が $O - L^2$ であり、 L^1 および L^2 が 一緒になって 環の一つの要素が Y^1 の O と X^1 の両方へと共有結合する $C_4 - C_7$ アルキル環である保護基を形成する、請求項 6 5 に記載の組成物。 30

【請求項 7 4】

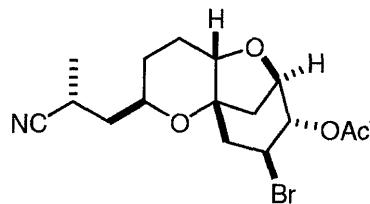
化合物のジアステレオマーが

【化 7 7】



化合物 AJ

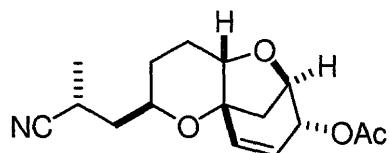
【化 7 8】



化合物 AK

10

【化 7 9】

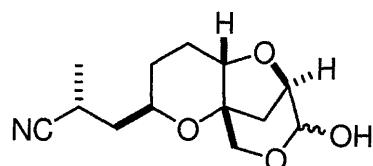


化合物 AL

20

および

【化 8 0】



化合物 AM

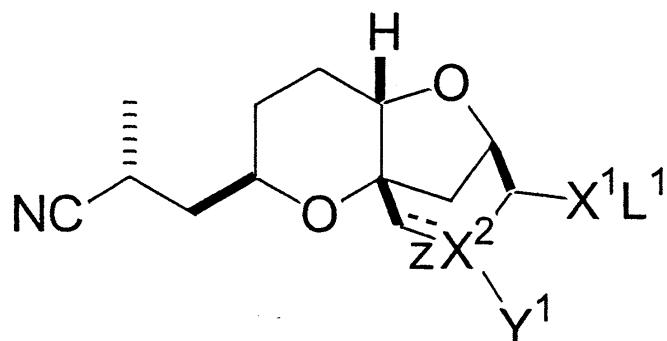
30

より選択される、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

式：

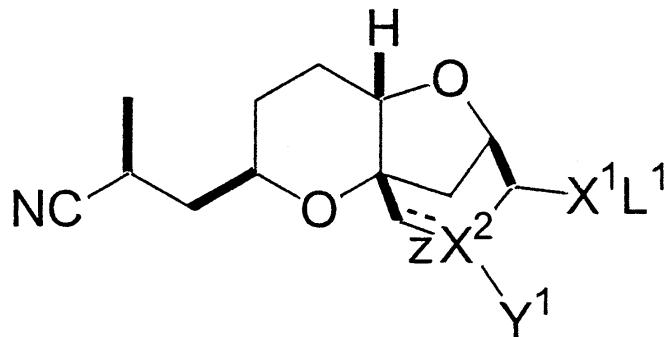
【化 8 1】



40

を持つジアステレオマー対式：

【化 8 2】



10

を持つジアステレオマーの比率が、少なくとも 8 : 1 である、請求項 65 ~ 74 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 76】

前記比率が少なくとも 20 : 1 である、請求項 75 に記載の組成物。

【請求項 77】

前記比率が少なくとも 30 : 1 である、請求項 75 に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2007年10月3日出願の米国特許出願連続番号 60/997,625 に対する優先権を主張し、ここでの参照によりその全ての内容をここに組み入れる。

【0002】

本発明は、抗癌活性もしくは抗有糸分裂活性（有糸分裂阻害）のような薬剤活性を持つハリコンドリン B およびその類似体の合成方法に関する。B-1939 (E7389 もしくはエリブリンとしても知られる)、すなわちハリコンドリン B 類似体は、癌の治療、ならびに、黒色腫（メラノーマ）、線維肉腫、白血病、結腸癌、卵巣癌、乳癌、骨肉種、前立腺癌、肺癌および ras - 形質転換線維芽細胞を含む他の増殖性疾患に有用であるとして報告されてきている。

30

【背景技術】

【0003】

ハリコンドリン B は、拡張された炭素骨格上に複数のキラル中心を含有する構造的に複雑な海産の天然産物である。天然のソースからのハリコンドリン B の限定された利用可能性のために、ハリコンドリン B の合成方法は、最大の薬効の可能性のあるハリコンドリン B 類似体の開発の目的において価値を持つ。ハリコンドリン B 類似体の合成方法は 1992 年に公開された (Aicher, T. D. らの J. Am. Chem. Soc. 114: 3162 - 3164)。B-1939 を含むハリコンドリン B 類似体の合成方法は WO 2005/118565 (EISAI COMPANY, LTD.) に記載されている。WO 2005/118566 に記載される方法は、Aicher によって開示される方法を超えるいくつかの実用上の利点を持ち、それらは改善された品質管理、再現性およびスループットを可能にするいくつかの結晶中間体の発見を含むがそれらに限定されない。これらの利点に反して、特に C14 - C16 フラグメントに関して、いくつかのスループットの限界があるクロマトグラフィー精製がある。例えば、C14 - C16 フラグメントは、C17、C20、C23 および C25 に 4 つのキラル中心を持ち、それはクロマトグラフィーに対し、このフラグメントの品質を制御することを要求する。より詳細には、C25 キラル中心の配置は高い選択性をもって起こらず、そして C14 - C26 合成後期の結晶中間体の不在のため実用的に向上させられない。

40

50

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

求められるのは、より効率的で、よりコストのかからない、より実用的な、ハリコンドリンB類似体、特にB-1939の合成方法である。

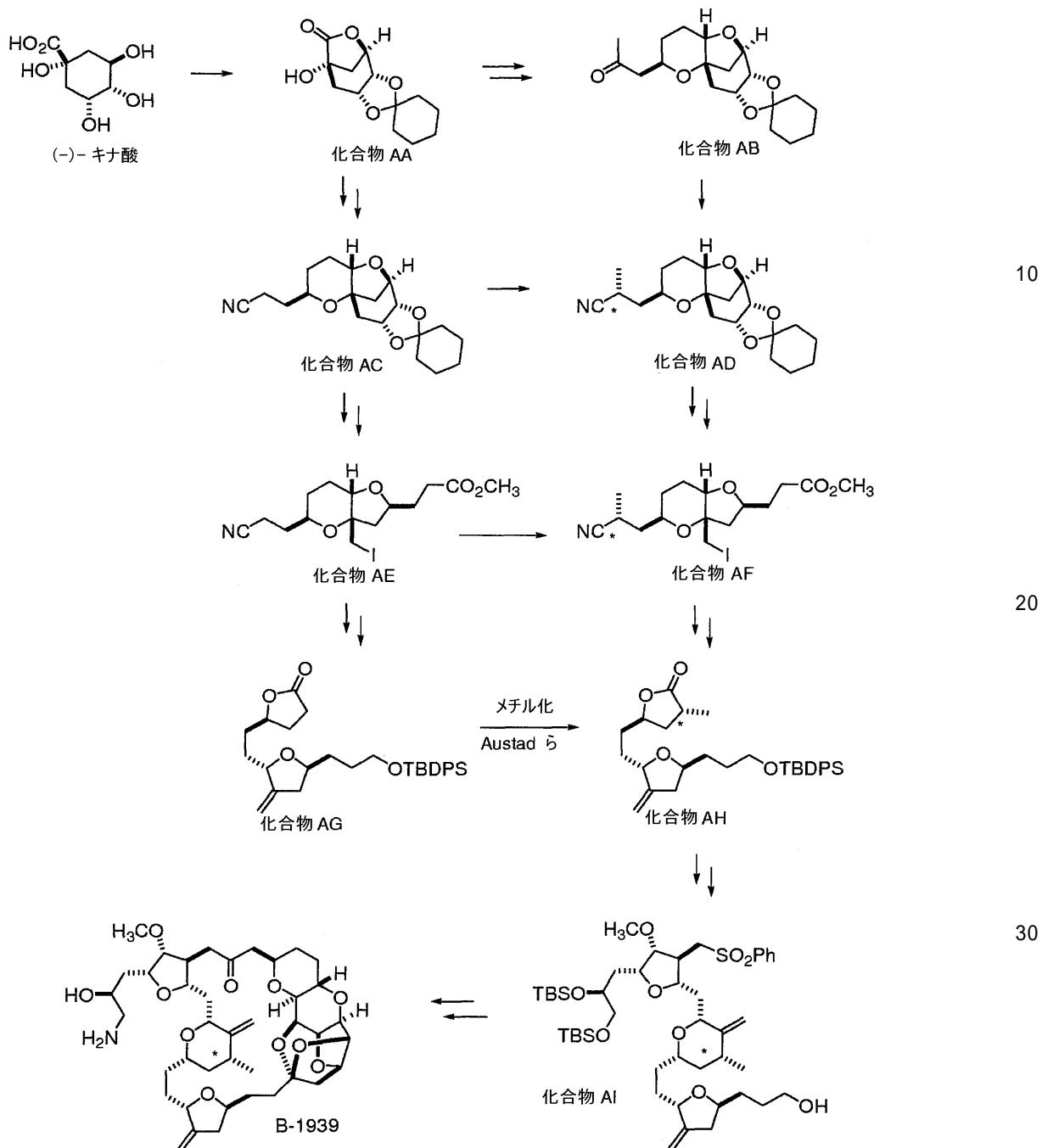
【課題を解決するための手段】**【0005】**

本発明は、下のスキーム1に図解されるプロセスによるB-1939のようなハリコンドリンB類似体の(-)-キナ酸からの合成方法に関する。この方法は数多くの新しい結晶の中間体を導入し、合成される化合物の立体化学的な品質を向上させ、クロマトグラフィーステップの必要性を減ずる。上述される方法と異なり、今般請求される方法は、薬剤製造にとって相当により適切である。10

【0006】

本発明はまた、ここに開示される新規の中間体にも関する。

【化1】



【0007】

WO 2005/118565 は、(1) (-)-キナ酸から式 I a の化合物を作製する合成ルート、および(2) 化合物 A G から B - 1939 を作製する合成ルートを含む、B - 1939 のようなハリコンドリン B 類似体の作製方法を開示する。両方の合成ルートは本発明の方法における使用に適しており、ここでの参照により組み入れられる。

【0008】

本発明の方法は、WO 2005/118565 に開示される方法とは、化合物 A A から化合物 A H を合成するプロセスにおいて異なる。特に、本発明は、スキー^ム 1 の関連する化合物においてアステリスク (*) によってマークされている C 25 キラル中心を生成するための、アルファ - メチル化ニトリルを介する所望の C 25 異性体の平衡化および選択的結晶化のプロセスによる高度に効果的な方法を開示する。WO 2005/118565 に記載される方法において、化合物 A H は、上述のような化合物 A G へとメチル基を付加

することによって合成される。この反応はC 2 5 キラル中心を生成する。この反応の産物は、キラル中心の周りの各々の可能性のある構造のジアステレオマーの混合物である。WO 2 0 0 5 / 1 1 8 5 6 5 に開示されるようにクロマトグラフィーはジアステレオマーの混合物より化合物 A H を部分的に単離するのに用いられ得るが、化合物 A H の残余のジアステレオマーは続く反応ステップにおける望まない不純物を生じ、不純物は追加の精製手順を通じてのみ除去できる。

【0009】

上述のハリコンドリン B の合成方法と異なり、本発明の方法は、化合物 A H の合成の初期の段階において C 2 5 キラル中心を生成することを含む。化合物 A D および化合物 A F を含むいくつかのメチル化した中間体は、結晶化可能である。本発明の方法による一つもしくはそれ以上のメチル化した中間体の結晶化によって、実質的に純なジアステレオマーである化合物 A H を含有する組成物を産生出来る。例えば、化合物 A C はメチル化されて化合物 A D を産生する。化合物 A D が産生される時、C 2 5 キラル中心が産生され、化合物 A H に関して同一のキラル中心が述べられる。この反応が起こるとき、ジアステレオマー混合物がキラル中心の周りのそれぞれの可能な立体構造を含んで産生される。メチル化それ自体は低い立体選択性をもって起こるが、驚くべきことに化合物 A D の所望のジアステレオマーが立体選択的に結晶化する。さらに、望まない C 2 5 立体異性体は、所望の C 2 5 立体異性体がそこから結晶化されるような条件において、エピマー化できる。このように C 2 5 立体異性体の収量および品質は、結晶化誘導動力学的分割 (C I D R) によって向上する。

【0010】

化合物 A D から化合物 A H へ合成ルートにおいて産生されるいくつかの他の中間体は、反応混合物から結晶化でき、これまでに開示される方法によって産生されるよりも、非常に高い純度の化合物 A H の組成物を生じる。特に、化合物 A F は結晶化合物である一方で、対応する非メチル化の化合物 A E は精製のためにクロマトグラフィーを必要とする。化合物 A F は、化合物 A D から合成しても良く、または、化合物 A E をメチル化することによって合成できる。

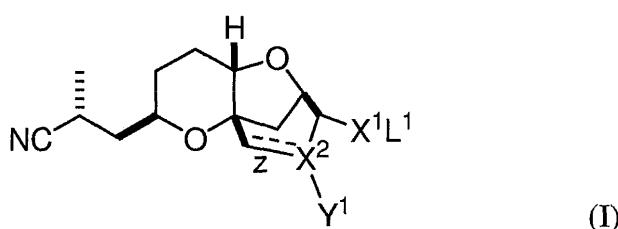
【0011】

ハリコンドリン B 類似体を合成するために用いられるプロセスからのクロマトグラフィーの除去は、産物の収量および再現性を劇的に増加させ、一方でコストおよび産生時間を減少させる。本方法は、化合物 A H および化合物 A I の産生というくらいの早い時点のような、プロセスの非常に早い時点におけるキラル中心を分離する困難さを解決する。B - 1 9 3 9 は WO 2 0 0 5 / 1 1 8 5 6 5 に記載されるもののような方法を用いて化合物 A I より適切に合成される。

【0012】

一実施態様において、本発明は、少なくとも部分的に、式 (I) の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得る方法に関する。本発明は、式 (I) の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物が生成するような適切な結晶化条件において、ジアステレオマーの混合物から式 (I) の化合物を結晶化するステップを含有する。式 (I) の化合物は：

【化2】



およびそれらの塩であって、式中、

10

20

30

40

50

z は単結合もしくは二重結合であって、そして z が二重結合であるとき X^2 が C でかつ Y^1 が水素であるという条件であり；そして z が単結合であるとき、 X^2 が CH もしくは O であるという条件であり；

X^1 は O 、 S もしくは CN であり、そして X^1 が CN もしくは S であるとき、 X^2 が O であるという条件であり；

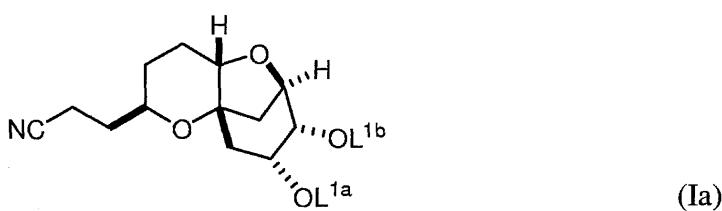
Y^1 はハライド、 H もしくは $O - L^2$ であるか、または X^2 が O であるとき存在せず；

L^1 および L^2 は独立して水素および保護基から選択されるかまたは、 L^1 および L^2 はどちらも保護基であり、ただし X^1 が CN であるとき L^1 が存在しないという条件である。本発明はまた、式 (I) の化合物と同様の、実質的にジアステレオマーを持たない式 (I) の化合物の組成物に関する。 10

【0013】

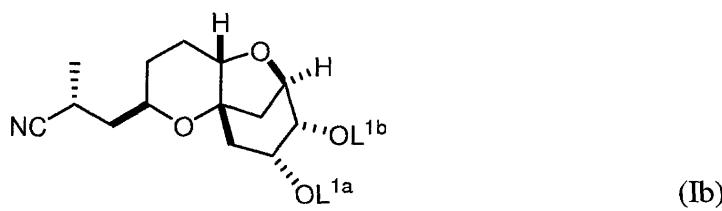
他の実施態様において、本発明はジアステレオマーとして純な式 (Ib) の化合物の組成物を式 (Ia) の化合物から作製する方法に関し、ここで式 (Ia) の化合物は：

【化3】



であり、そして式 (Ib) の化合物は

【化4】

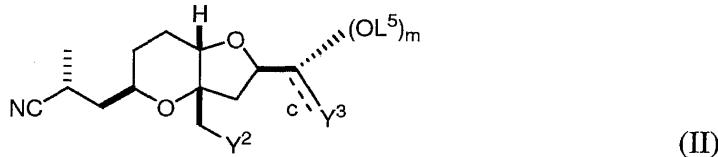


であり、式中、 L^{1a} および L^{1b} は独立して、水素および保護基より選択されるかまたは、 L^{1a} および L^{1b} のどちらも二価の保護基であり、ただし、式 (Ia) および (Ib) の L^{1a} は同一でありそして、式 (Ia) および (Ib) の L^{1b} は同一であるという条件である。 L^{1a} もしくは L^{1b} が保護基であるとき、それは好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキルエーテル、シリル ($C_1 - C_{10}$) エーテル、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、環状 $C_1 - C_6$ アセタール、環状 $C_2 - C_7$ ケタール、および環状カルボナートからなる群より選択される。方法は、アルキル化条件において式 (Ia) 化合物を反応させて化合物 (Ib) およびそのジアステレオマーを含有する混合物を生成するステップと、適切な結晶化条件において混合物から式 (Ib) の化合物を結晶化するステップとを含む。 40

【0014】

他の実施態様において、本発明は、少なくとも部分的には、実質的にジアステレオマーとして純な式 (II) の化合物を含有する組成物を得る方法に関する。方法は、実施的にジアステレオマーとして純な式 (II) の化合物を含有する組成物が生成するような第二の適切な結晶化条件において、ジアステレオマーの混合物から式 (II) の化合物を結晶化するステップを含む。式 (II) の化合物は、

【化5】



またはその塩であって、式中、

c は単結合もしくは二重結合であって、ただし、c が二重結合のとき、m が 0 であり Y³ が O もしくは C H C O₂ - L³ という条件であり、そして、c が単結合のとき、m が 0 もしくは 1 であり Y³ が C H₂ O - L³、C H₂ C H₂ - L³ もしくは C H₂ C H₂ O - L³ であるという条件であり； 10

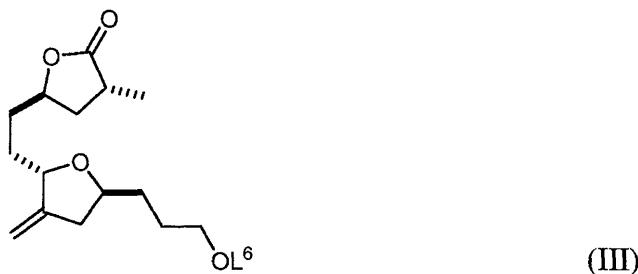
Y² は C₁ - C₇ スルホナート、O - L⁴ もしくはハライドであり；

L⁴ は水素もしくは保護基であり；そして L³ および L⁵ はそれぞれ独立して水素もしくは保護基であるか、または L³ および L⁵ が共に保護基である。本発明はまた、式 (I I) と同様に、実質的にジアステレオマーを持たない式 (I I) の化合物の組成物に関する。 20

【0015】

他の実施態様において、本発明はまた、式 (I I I) :

【化6】

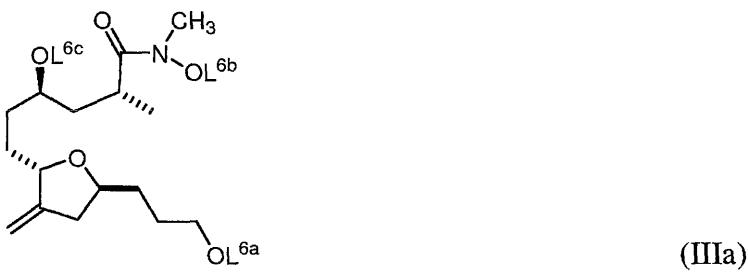


の化合物およびその塩に関し、式中、L⁶ は水素もしくは保護基である。 30

【0016】

さらに他の実施態様において、本発明は式 (I I I a) :

【化7】



の化合物もしくはその塩に関し、L^{6a}、L^{6b} および L^{6c} はそれぞれ保護基であって、そして組成物は実質的にジアステレオマーを持たない。 40

【0017】

さらに本発明はまた、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I I) および (I I I a) からなる群より選択される化合物を含有する組成物に関する。本発明はまた、ここに記載されるそれぞれ化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、少なくとも部分的には、ハリコンドリンBおよびその類似体の合成に有用な中間体および他の化合物の、調製及び結晶化んとための方法および中間体に関する。

【0019】

A. 定義

本発明がより容易に理解されるために、特定の用語を最初に定義する。追加の定義は詳細な記載を通じて説明される。

【0020】

用語「アセチル」は、アシル基(例えば、-C(=O)-CH₃)と、C₁-C₈アルキルで置換されるカルボニル(例えば-C-(=O)-(C₁-C₇)アルキル)の両方を指す。好ましくは、アセチル基はアシルである。

10

【0021】

用語「アルキル」は、一つもしくはそれ以上の炭素原子を持つ飽和炭化水素を指し、直鎖アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、環状アルキル基(または「シクロアルキル」または「脂環式」または「炭素環式」基)(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、分岐鎖のアルキル基(イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチルなど)、ならびにアルキル置換アルキル基(例えば、アルキル置換シクロアルキル基およびシクロアルキル置換アルキル基)を含む。用語「アルケニル」および「アルキニル」はアルキルに類似する不飽和の脂肪族基を指すが、それらはそれぞれ、少なくとも一つの二重もしくは三重炭素-炭素結合を含有する。

20

【0022】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して分子の残りの部分へと結合するアルキル基を指す。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシ基を含むがそれらに限定されない。アルコキシ基は直鎖もしくは分岐であり得る。好ましいアルコキシ基はメトキシを含む。

【0023】

用語「ヘテロ環基」は、炭素環式基に類似する閉環構造を指し、ここで環内の一つもしくはそれ以上の炭素原子は、例えば窒素、硫黄もしくは酸素のような炭素以外の要素である。ヘテロ環基は飽和もしくは不飽和であって良い。さらにヘテロ環基(ピロリル、ピリジル、イソキノリル、ブリニルおよびフリル)は芳香族的性質を持ってよく、その場合、それらは「ヘテロアリール」もしくは「ヘテロ芳香族」基と称される。例示的なヘテロ環基は、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチジリン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、もしくはインドリジンを含むがそれらに限定されない。

30

【0024】

用語「アミン」もしくは「アミノ」は、式-NR^aR^b〔式中、R^aおよびR^bはそれぞれ独立して、水素、アルキル、アリールもしくはヘテロシクリルであるか、またはR^aおよびR^bはそれらが結合する窒素原子と共に、環内に3から8個の原子を持つ環状部分を生成する〕の不飽和もしくは飽和部分を指す。用語アミノは、他に指示が無ければ、ビペリジニルもしくはピロリジニル基のような環状アミノ部分を含む。

40

【0025】

結合性に関して、例えば「アリールアルキル」基は、アリール基(例えばフェニルメチル(すなわちベンジル))によって置換されたアルキル基である。「アルキルアリール」部分は、アルキル基(例えばp-メチルフェニル(すなわち、p-トリル))で置換されたアリール基である。用語イミダゾリル-アルキルは、イミダゾリル部分によって置換されたアルキル基を指す。

50

【0026】

用語「スルホナート」は式：R - SO₂ - O - の部分を指し、式中、RはC₁ - C₄アルキルもしくはC₆ - C₈アリールである。スルホナートの例は、メタンスルホナート（メシラート）、トリフルオロメタンスルホナート（トリフラーと）、p - トルエンスルホナート（トシラート）およびベンゼンスルホナート（ベンシラート）を含む。

【0027】

記載および図において用いられるように、任意選択の単結合 / 二重結合は、第二の点線を伴う実線によって表わされ、単結合もしくは二重結合であり得る二つの炭素原子の間の共有結合を指す。例えば、構造：

【化8】

10



は、ブタンもしくはブテンのいずれかを表わし得る。

【0028】

用語「保護基」は、化合物から開裂されヒドロキシル基、チオール基、カルボン酸基、もしくは当業者が保護するために望む他の官能基を得るような部分を指す。一般的に保護基は、分子の他の部分に重点を置いた反応中に開裂に対抗するようなものから選択される。保護基は、それらが酸に不安定（例えば酸の存在下で開裂可能）、塩基性に不安定（例えば塩基の存在下で開裂可能）もしくは選択的に開裂可能な他のものようなものから選択できる。好適な保護基の例は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」第三版、John Wiley & Sons, Inc. に見出される。

20

【0029】

保護基の例は、C₁ - C₁₂アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₁₅アルキルシリル部分（例えば、近接の酸素と結合するときアルキルシリルエーテルを產生する部分）、アリール（C₁ - C₆）アルキル、カルボナートおよびC₁ - C₆アルコキシ - (C₁ - C₆)アルキル（例えばメトキシメチル）を含むがそれらには限定されない。

【0030】

30

C₁ - C₁₀アルキルシリル保護基の例は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t - プチルジメチルシリル、t - プチルジフェニルシリルもしくはトリプロピルシリル（例えば、近接する酸素と同時に含まれるときの、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、t - プチルジメチルシリルエーテル、t - プチルジフェニルシリルエーテルもしくはトリイソプロピルシリルエーテル）を含むがそれらには限定されない。好ましくはありきるシリル保護基はt - プチルジメチルシリルエーテルである。

【0031】

C₁ - C₆アルキル保護基は、メチルおよびt - プチル（例えば、近接する酸素と同時に含まれるときの、メチルエーテルおよびt - プチルエーテル）を含む。

【0032】

40

アリール（C₁ - C₆）アルキル保護基の例は3, 4 - ジメトキシベンジル、p - メトキシベンジル、ベンジルもしくはトリチル（例えば、近接する酸素と同時に含まれるときの、3, 4 - ジメトキシベンジルエーテル、p - メトキシベンジルエーテル、ベンジルエーテルもしくはトリチルエーテル）を含む。

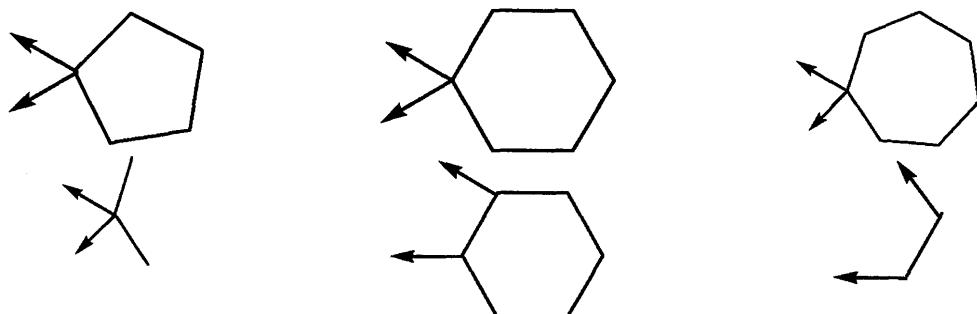
【0033】

保護される二つもしくはそれ以上の基（例えばヒドロキシルおよび/もしくはチオール基）を持つ化合物は、保護が望まれるヒドロキシルおよび/もしくはチオール基の両方と結合する保護基を用いて同時に保護されても良い。それらの保護基は、ここでは「二価の保護基」と呼ばれる。二つのヒドロキシルおよび/もしくはチオール基を保護する二価の保護基の例は、C₁ - C₆アセタール、C₂ - C₆ケタールおよび環状カルボナートを含

50

むがそれらには限定されない。環状保護基の例は、アセトニド、ベンジリジン、および好ましくはシクロヘキシリジンを含むがそれらには限定されない。二つのヒドロキシおよび/もしくはチオール基を保護する保護基の例は、以下に示されるものを含む。矢印は部分が化合物上のヒドロキシもしくはチオール基と結合するところを示す。

【化9】



10

【0034】

用語「許容される塩」は、本発明の方法、例えば、ハリコンドリンB類似体の中間体の合成において許容される本発明の化合物の塩を指す。

【0035】

本来酸性である本発明の化合物は、広い範囲の塩基塩を生成できる。本発明の本来酸性であるそれら化合物の許容できる塩基塩を調整するための試薬として用いられる化学的な塩基は、そのような化合物と塩基塩を生成するものである。そのような塩基塩は、アルカリ金属カチオン（例えばカリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン（例えばカルシウムおよびマグネシウム）のような薬剤として許容できるカチオン、アンモニウムもしくはN-メチルグルカミン-（メグルミン）のような水溶性アミン添加塩、そして低級アルカノールアンモニウムおよび他の薬剤として許容できる有機アミンの塩基塩を含むがそれらに限定されない。本来酸性である本発明の化合物のアルカリ添加塩を、従来の方法によってカチオンで生成しても良い。

20

【0036】

用語「反溶媒（anti-solvent）」は、対象の化合物が実質的にそこへ通うせいでない有機溶媒を含む。式（I I）の本発明の化合物に対する反溶媒の例は、ヘプタンのような無極性有機溶媒を含む。

30

【0037】

用語「アルキル化試薬」は、式（I a）の化合物を含むがそれらには限定されないここに記載される特定の有機化合物に対して、アルキル基、好ましくはメチル基を付加可能な試薬を指す。好ましくは、アルキル化試薬はC₁ - C₄アルキルハライド（好ましくはMeI）もしくはスルホナートである。

【0038】

用語「適切なアルキル化条件」は、アルキル化反応が実施できるように選択される条件を指す。これらの条件は、非プロトン性の溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、トルエンもしくはt-ブチルメチルエーテル）および塩基（例えば、金属アミドもしくは金属アルコキシド）を含む。アルキル化条件において用いてもよい塩基の例は、LDA、KHMSおよびカリウムt-ブトキシドを含むがそれらには限定されない。

40

【0039】

言葉「適切な結晶化条件」は、特定の化合物、好ましくは式（I）もしくは（I b）の化合物の所望のジアステレオマーが結晶化するように選択される条件を指す。この結晶化を実施するのに用いられる溶媒システムの例はヘプタンおよびヘプタンと一つもしくはそれ以上のたとえばt-ブチルメチルエーテルおよびイソプロパノールであるがそれらには限定されない共溶媒との混合物を含む。ヘプタンとt-ブチルメチルエーテルもしくはイソプロパノールに対する比率は、所望のジアステレオマーが結晶化されるように選択される。比率は約5:1から約3:1、そして好ましくは約4:1の範囲であ

50

つて良い。適切な条件は塩基の添加も含む。そのような塩基の例はC₁ - C₆アルコキシド（例えばt-ブチルオキシドもしくはイソプロポキシド）を含む。代替的にプロトン性溶媒と反溶媒との組み合わせのような他の溶媒系もまた用いても良い。

【0040】

言葉「第二の適切な結晶化条件」は、好ましくは式(I I)もしくは(I I a)の化合物である特定の化合物の所望のジアステレオマーが結晶化されるように選択される条件を指す。式(I I)および/もしくは(I I a)の化合物の結晶化のための第二の適切な結晶化条件の例は、極性溶媒（例えばM T B E）中に化合物を溶解させ、そして任意選択で化合物を沈殿させるために反溶媒を添加することを含む

【0041】

用語「接触する」は、一つもしくはそれ以上の化学結合の開裂もしくは生成のようなものであるがそれらに限定されないような化学反応を生じる、二つもしくはそれ以上の化合物の間の任意の相互作用を指す。

【0042】

言葉「ジアステレオマーの混合物」は二つもしくはそれ以上のジアステレオマーを含有する組成物を指す。

【0043】

用語「プロトン性溶媒」は、解離性のH⁺もしくは水素結合を生成できる基（例えばヒドロキシルもしくはアミン基）を含有する溶媒を指す。例は、水、メタノール、エタノール、ギ酸、フッ化水素およびアンモニアである。好ましいプロトン性溶媒はイソプロパノールのようなアルコールを含む。

【0044】

言葉「実質的にジアステレオマーとして純な組成物」は、特定の化合物の、スキーム1においてアステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物に対する比率が、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約10:1もしくはそれ以上、少なくとも約15:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、または好ましくは少なくとも約30:1もしくはそれ以上である組成物を指す。ジアステレオマーとして純なことは、複数の速度論的分割もしくは結晶化誘導動力学的分割によって向上する。

【0045】

言葉「実施的にクロマトグラフィーのない」は、4もしくはそれ以下、3もしくはそれ以下、2もしくはそれ以下、1もしくはそれ以下または無しのクロマトグラフィーステップを用いる合成方法を指す。好ましくはその用語は調整用HPLCステップを必要としない合成方法を指す。

【0046】

特定の略語および頭字語がここで用いられる。それらの略語および頭字語の定義は下に列挙される。

A C N	アセトニトリル	
A c O H	酢酸	
C I D R	結晶化誘導動力学的分割	40
D B U	ジアザビシクロウンデカン	
D C M	ジクロロメタン	
D I B A L	ジイソブチルアルミニウムヒドリド	
D M E	ジメトキシエタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
E S I	電子スピン注入	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t O A c	エチルアセタート	
E t O H	エタノール	
F D A	食品医薬品局	50

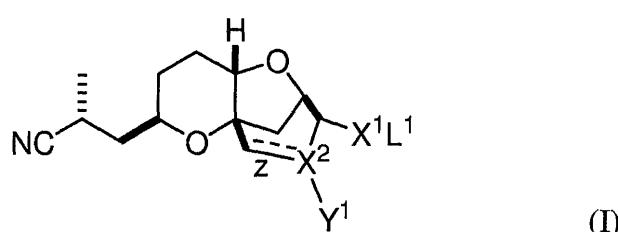
H P L C	高压液体クロマトグラフィー	
I P A	イソプロパノール	
ⁱ P r ₂ N E t	ジイソプロピルエチルアミン	
K H M D S	カリウム - ヘキサメチルジシラザン	
K O ^t B u	カリウム t e r t - ブトキシド	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L R M S	低分解能マススペクトロメトリー	
M e I	メチルイオジド	
M e O H	メタノール	
M s C l	メシリクロリド (メタンスルフォニルクロリド; C H ₃ S O ₂ C l)	10
M T B E	メチル t e r t - ブチルエーテル	
M s O -	メシラート (メタンスルホナート)	
N a O E t	ナトリウムエトキシド	
N a O M e	ナトリウムメトキシド	
N B S	N - ブロモスクシンイミド	
N I S	N - イオドスクシンイミド	
N M R	核磁気共鳴	
P h ₃ P	トリフェニルホスフィン	
T B D P S C l	t e r t - ブチルジフェニルシリルクロリド	
T B M E	t e r t - ブチルメチルエーテル	20
T B S	t e r t - ブチルジメチルシリル	
T B S C l	t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド	
T B S O T f	t e r t - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート	
^t B u O K	カリウム t e r t - ブトキシド	
T E A	トリエチルアミン	
T E S O T f	トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナート	
T s C l	トシリクロリド (p - トルエンスルホニルクロリド)	
T f O -	トリフラート (トリフルオロメタンスルホナート)	
T f ₂ O	トリフル無水物 (C F ₃ S O ₂) ₂ O	
T s O -	トシラート (p - トルエンスルホナート)	30
T H F	テトラヒドロフラン	
T s O H	p - トルエンスルホン酸	
T o s M I C	トルエンスルホニルメチルイソシアニド	
T r t	トリチル (トリフェニルメチル)	

【0047】

B. 化合物

—実施態様において、本発明は式 (I) :

【化10】



の化合物およびそれらの塩に関し、式中、

z は単結合もしくは二重結合であって、そして z が二重結合であるとき X ² が C でかつ Y ¹ が水素であるという条件であり；そして z が単結合であるとき、 X ² が C H もしくは O であるという条件であり；

X^1 は O、S もしくは CN であり、そして X^1 が CN もしくは S であるとき、 X^2 が O であるという条件であり；

Y^1 はハライド、水素もしくは O-L² であるか、または X^2 が O であるとき存在せず；

L¹ および L² は独立して水素および保護基から選択されるかまたは、L¹ および L² は同時に保護基であり、ただし X^1 が CN であるとき L¹ が存在しないという条件である。本発明はまた、式(I)の化合物に関する。

【0048】

一実施態様において、L¹ および / もしくは L² はそれぞれ独立してシリルエステル、C₁-C₈ アルキルエーテル、アシル(-C(=O)CH₃) もしくはアセチル基である。好ましくは、X¹ は酸素である。 10

【0049】

好ましくは、L¹ および L²、Y¹ が O-L² であるときの X² の O および X¹ の両方を介して分子と結合する同一の保護基を表わす。そのような保護基の例は、C₁-C₆ アセタール、環状 C₂-C₆ ケタールおよび環状カルボナートを含むがそれらには限定されない。さらなる実施態様において、L¹ および L² は単一の二価の保護基へと結合する。二価の保護基の例はアセトニド、ベンジリジン、そして好ましくはシクロヘキシリジンを含む。特定の実施態様において、L¹ および L² の両方が保護基であるとき、L¹ および L² は共にペンタン、ヘキサンもしくはピラン環を生成し、そして単一の炭素原子を介して X¹ から X² へと結合しても良い。好ましくは、Y¹ は O-L² であるとき、X¹ は O もしくは S であり；L¹ および L² は同時に、環の一つの要素が O-L² の O および X¹ へと共有結合している C⁴-C⁷ アルキル環を生成する。 20

【0050】

一実施態様において、X² は CH であり、Y¹ は O-L² であり、そして X¹ は O である。

【0051】

他の実施態様において、Y¹ がハライドであるときそれはフッ化物、塩化物、ヨウ化物もしくは好ましくは臭化物である。他の実施態様において、L¹ はアセチルである。

【0052】

他の実施態様において、z は二重結合であって、Y は水素であり、そして X² は C である。他の実施態様において、X¹ は酸素であり、そして L¹ は C₁-C₆ アルキルエーテル、アリール(C₁-C₆) アルキルエーテル、C₁-C₆ エステルおよびシリル(C₁-C₁₀) エーテルからなる群より選択される保護基である(X¹ と共に含まれるとき)。 30

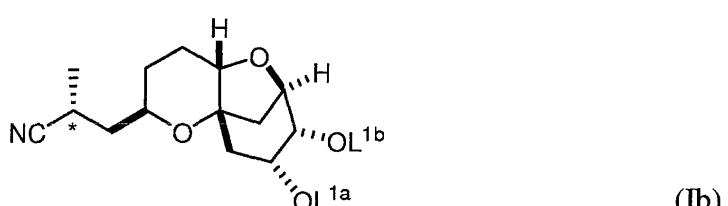
【0053】

他の実施態様において、z が単結合であるとき、X² は酸素である。他の実施態様において、L¹ は水素である。他の更なる実施態様において L¹ は、グリコシド、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ アセチルおよび C₁-C₆ エステルより選択される保護基である。

【0054】

好ましくは、式(I)の化合物は式(Ib)：

【化11】



の化合物であり、L^{1a} および L^{1b} は水素、独立して選択される保護基、または同時に单一の二価の保護基である。 50

【0055】

さらなる実施態様において、 L^1 ^a および L^1 ^b は、それぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキルエーテル、シリル ($C_1 - C_{10}$) エーテル、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、環状 $C_1 - C_6$ アセタール、環状 $C_2 - C_7$ ケタールおよび環状カルボナートより選択される保護基である。

【0056】

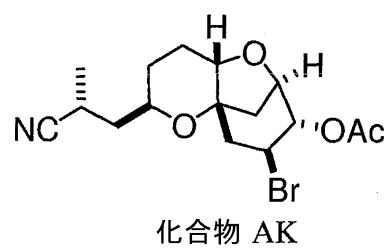
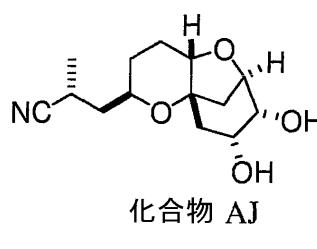
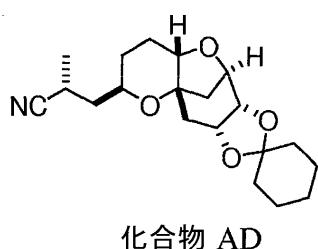
さらなる実施態様において、本発明は、式 (Ib) の化合物を含有する組成物に関し、ここで、組成物は実質的にジアステレオマーとして純である。さらなる実施態様において、式 (Ib) の化合物の、アステリスクでマークされるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物に対する比率は、少なくとも約 8 : 1 もしくはそれ以上、少なくとも約 20 : 1 もしくはそれ以上、または好ましくは少なくとも約 30 : 1 もしくはそれ以上である。

10

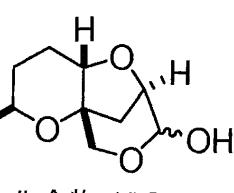
【0057】

さらなる実施態様において、式 (I) の化合物は

【化12】



20



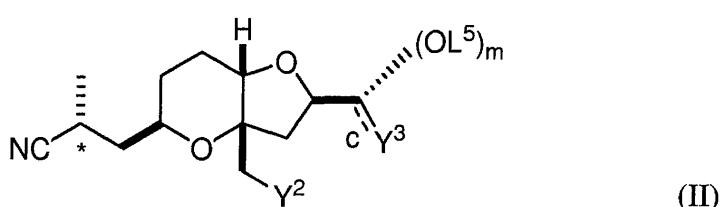
30

またはそれらの塩からなる群より選択される。

【0058】

他の実施態様において、本発明は式 (II) :

【化13】



40

の化合物またはその塩に関し、式中、

c は単結合もしくは二重結合であって、ただし、 c が二重結合のとき、 m が 0 であり Y^3 が O もしくは $CHCO_2 - L^3$ という条件であり、そして、 c が単結合のとき、 m が 0 もしくは 1 であり Y^3 が $CH_2O - L^3$ 、 $CH_2CH_2 - L^3$ もしくは $CH_2CH_2O - L^3$ であるという条件であり；

Y^2 は $C_1 - C_7$ スルホナート、 $O - L^4$ もしくはハライドであり；

L^4 は水素もしくは保護基であり；そして

L^3 および L^5 はそれぞれ独立して水素もしくは保護基であるか、または L^3 および L^5

50

が共に保護基である。

【0059】

Y²の例はハライドを含み、例えば、フッ化物、塩化物、臭化物、もしくは好ましくはヨウ化物である。他の実施態様において、Y²はO-L⁴である。L⁴の例は水素を含む。他の実施態様において、cは二重結合である。Y³の例は、cが二重結合であるとき、CH₂CO₂-L³を含む。L³基の例はC₁-C₆アルキル、例えばメチルを含む。

【0060】

他の実施態様において、cは単結合である。Y³の例は、cが単結合であるとき、CH₂CH₂-OL³を含む。さらなる実施態様において、L³およびL⁵は環状C₁-C₆アセタールもしくは環状C₂-C₇ケタールを生成するために結合しても良い。

10

【0061】

他の実施態様において、Y³はCH₂CH₂-L³であり、そして、L³はC₁-C₁₀アルキル、C₄-C₁₀アリール-C₁-C₆アルキルもしくはC₄-C₁₀アリールである。他の実施態様において、Y²はハライド、例えばヨウ化物である。

【0062】

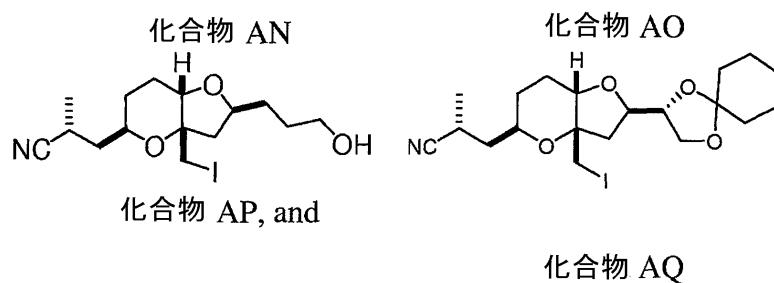
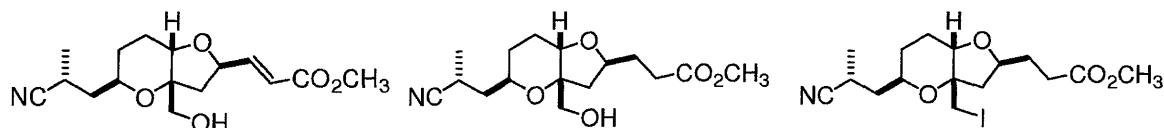
他の実施態様において、本発明は、式(I1)の化合物を含有する組成物に関し、ここで、組成物は実質的にジアステレオマーとして純である。さらなる実施態様において、式(I1)の化合物の、アステリスクでマークされるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物に対する比率は、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、または好ましくは少なくとも約30:1もしくはそれ以上である。

20

【0063】

他の更なる実施態様において、式(I1)の化合物は、

【化14】



30

もしくはその塩からなる群より選択される。

【0064】

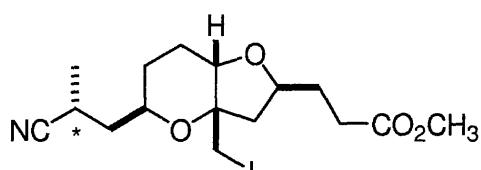
本発明はまた、実質的にジアステレオマーを含まない上に示される化合物を含有する組成物に関する。

40

【0065】

さらなる実施態様において、本発明は、式(I1a)：

【化15】



(IIa).

50

の化合物に関する。

【0066】

さらなる実施態様において、式(IIa)の化合物は、実質的にジアステレオマー、例えば上述の式中、アステリスクで示されるキラル炭素における反対の立体科学を持つ化合物を含まない。一実施態様において、本発明は式(IIa)の化合物を含有するジアステレオマーとして純な組成物に関し、ここで、式(IIa)の化合物の、アステリスクでマークされるキラル中心における反対の立体化学を持つ化合物に対する比率は、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、または好ましくは少なくとも約30:1もしくはそれ以上である。

10

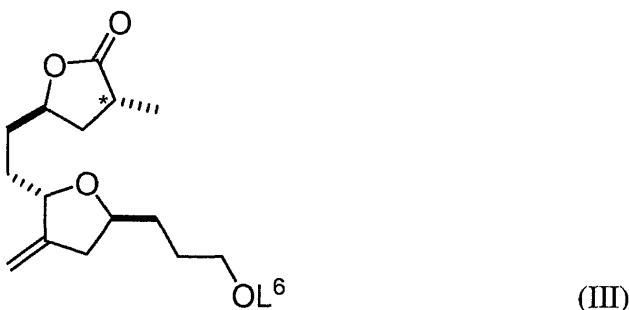
【0067】

式(IIa)の化合物は、それが結晶であり、対応する非メチル化の中間体が結晶でなく、クロマトグラフィーを介する精製を必要とするため、特に重要である。本発明はまた、結晶形状の式(IIa)の化合物に関する。

【0068】

他の実施態様において、本発明は式(III)：

【化16】



20

の化合物またはその許容可能な塩に関し、ここで L^6 は水素もしくは保護基である。一実施態様において、本発明は、式(III)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な化合物に関し、式(III)の化合物の、アステリスクでマークされるキラル中心における反対の構造化学を持つ化合物に対する比率は、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、または好ましくは少なくとも約30:1もしくはそれ以上である。

30

【0069】

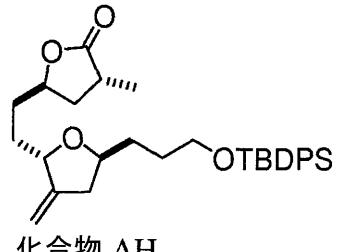
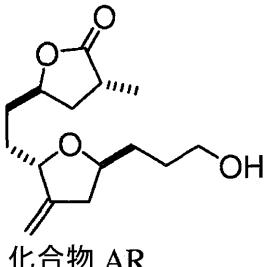
さらなる実施態様において、 L^6 は水素であるかまたは、もしそれが結合する酸素と共に取り入れられるとき、シリル C_{1-10} エーテルである。そのような C_{1-10} エーテルの例は、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリルエーテル、*t*-ブチルジフェニルシリルエーテルもしくはトリイソプロピルシリルエーテルを含むが、それらには限定されない。

40

【0070】

さらなる実施態様において、式(III)の化合物は：

【化17】



50

である。

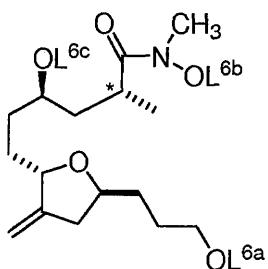
【0071】

本発明はまた、実質的にジアステレオマーを含まない上に示される化合物を含有する組成物に関する。

【0072】

他の実施態様において、本発明は式(IIIa)：

【化18】



(IIIa)

10

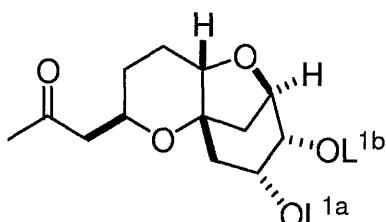
の化合物またはその塩に関し、式中、 L^{6a} 、 L^{6b} 、 L^{6c} はそれぞれ保護基である。さらなる実施態様において、本発明は、式(IIIa)の化合物を含有する組成物に関し、ここで組成物はジアステレオマー（例えば上の式(IIIa)においてアステリスクで示されるキラル中心における反対の立体科学を持つ化合物）を実質的に含まない。

20

【0073】

本発明はまた、少なくとも部分的には式(Ia)：

【化19】



(Id)

30

の化合物またはその塩に関し、式中 L^{1a} および L^{1b} は独立して水素および保護基より選択されるか、または L^{1a} および L^{1b} は共に二価の保護基である。

【0074】

C. 方法

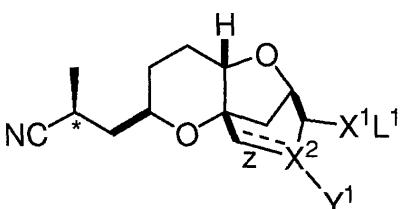
一実施態様において、本発明は、式(I)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得る方法に関する。方法は、式(I)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物が生成するような適切な結晶化条件において、ジアステレオマーの混合物から式(I)の化合物を結晶化するステップを含む。

40

【0075】

ジアステレオマーの混合物は好ましくは、式(I)の化合物と式(Ie)の化合物との混合物であり、ここで前記式(Ie)の化合物は：

【化20】



(Ie).

50

である。

【0076】

一実施態様において、実質的にジアステレオマーとして純な組成物は、式(I)の化合物の、式(Ie)の化合物に対する、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約10:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、好ましくは少なくとも約30:1もしくはそれ以上の比率を持つ。式(I)の化合物のジアステレオマーとしての純度を上げるために、同様の適切な条件における化合物の追加の再結晶化を実施しても良い。

【0077】

適切な結晶化の条件は所望のジアステレオマーが結晶化するように選択される。この結晶化を行うために用いられる溶媒システムの例は、ヘプタン/tert-ブチルメチルエーテルおよびヘプタン/イソプロパノールを含むがそれらに限定されない。適切な条件は塩基の添加を含んでよい。そのような塩基の例はC1-C6アルコキシド(例えば、t-ブチルオキシドもしくはイソプロポキシド)を含む。

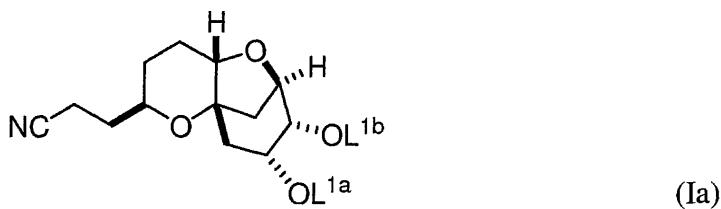
【0078】

代替的に、プロトン性溶媒(例えばイソプロパノールのような例えはアルコール)と反溶媒(例えばヘプタンのような例えは非極性有機溶媒)との組み合わせのような他の溶媒系もまた使用できる。

【0079】

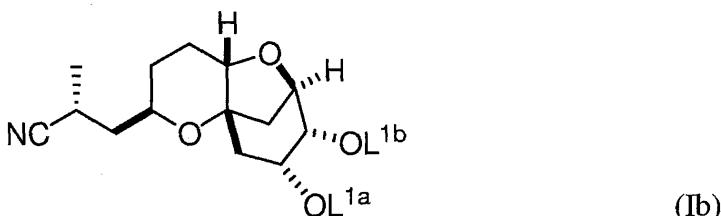
さらなる実施態様において、本発明は、式(Ia)の化合物をアルキル化試薬と適切なアルキル化条件において接触させることによって式(Ia)から式(Ib)の化合物を合成する方法に関する。式(Ia)の化合物は：

【化21】



であり、そして式(Ib)の化合物は

【化22】



であり、式中、 L^1a および L^1b は独立して、水素および保護基より選択されるかまたは、 L^1a および L^1b のどちらも二価の保護基であり、ただし、式(Ia)および(Ib)の L^1a は同一でありそして、式(Ia)および(Ib)の L^1b は同一であるという条件である。方法は、式(Ia)の化合物をアルカリ化条件のもとで反応させて式(Ib)の化合物およびそのジアステレオマーを含有する混合物を生成するステップ；ならびに、適切な結晶化条件のもと、混合物から式(Ib)の化合物を結晶化するステップを含む。

【0080】

式(Ib)の化合物のジアステレオマーとしての純度を上げるために、同様の適切な条

10

20

30

40

50

件における化合物の追加の再結晶化を実施しても良い。好ましくは、2回もしくはそれ以上の結晶化の後のジアステレオマーの混合物は、式(Ib)の化合物の、上の式(Ib)においてアステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物に対する、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約10:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、または少なくとも約30:1もしくはそれ以上の比率を生じる。

【0081】

他の実施態様において、発明はまた、少なくとも部分的に、式(I)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得る方法に関する。方法は、ジアステレオマーの混合物を適切な温度において塩基と、式(I)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物が生じるように、接触させるステップを含む。

10

【0082】

方法において使用しても良い塩基の例は、アミド塩基、金属アルコキシドおよびKHMDSのような当分野に公知な塩基を含む。所望のジアステレオマーが生成するような任意の量で存在してよい。好ましくは、塩基は化学量論的な量より低い量で存在する(例えば1等量より少なく)。他の更なる実施態様において、適切な温度は約-30以下である。さらなる実施態様において式(I)の化合物は式(Ib)の化合物である。

【0083】

立体中心の速度論的分割が望まれるとき、式(I)もしくは(II)の化合物は、化学量論的な量より低い量の強塩基(例えばKHMDSのような例えばアミド塩基)によって、低い温度(例えば約-30度以下)で処理される。一度反応が起こると、式(I)もしくは(II)の化合物は適切な結晶化溶媒系より単離され再結晶化される。用いても良い溶媒系の例は、ヘプタン、ヘプタン/t-ブチルメチルエーテルおよびヘプタン/イソブロパノールを含む。

20

【0084】

代替的に、結晶化誘導動力学的分割(CIDR)を、式(I)および/もしくは(II)の化合物のジアステレオマーとしての純度を向上させるために、用いても良い。例えば、式(I)および/もしくは(II)の化合物を、適切な結晶化溶媒系において、アルコキシド(例えば、カリウムt-ブチルオキシドもしくはカリウムイソプロポキシド)のもう弱い塩基によって処理してもよい。適切な結晶化溶媒系の例は、精製された式(I)もしくは(II)の化合物をもたらすために低温ではない温度における、プロトン性溶媒(例えばイソブロパノール)および反溶媒(例えばヘプタン)の組み合わせを含む。

30

【0085】

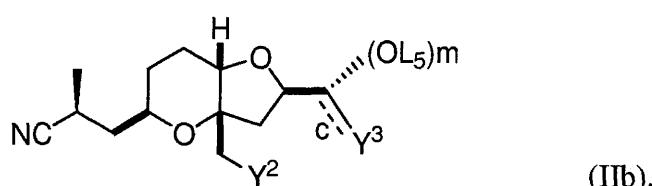
他の実施態様において、発明は、式(II)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得る方法に関する。方法は、式(II)の化合物を含有する実質的にジアステレオマーとして純な組成物が生成するような適切な結晶化条件において、ジアステレオマーの混合物から式(II)の化合物を結晶化するステップを含む。

【0086】

一実施態様において、組成物は、式(II)の化合物の、式(IIb)の化合物に対する、少なくとも約8:1もしくはそれ以上、少なくとも約10:1もしくはそれ以上、少なくとも約20:1もしくはそれ以上、または好ましくは少なくとも約30:1もしくはそれ以上の比率を含有する。式(IIb)の化合物は：

40

【化23】



50

である。式(I I)の化合物のジアステレオマーとしての純度を上げるために、同様の適切な条件における化合物の追加の再結晶化を実施しても良い。

【0087】

他の実施態様において、本発明は式(I I a)の化合物を式(I b)の化合物から合成する方法に関する。方法は、適切な結晶化条件のもとで式(I b)の化合物を選択的に結晶化するステップと、式(I b)の化合物を、式(I I a)の化合物が生成するような適切な条件のもとで反応させるステップとを含む。好ましくは、式(I I a)の化合物は実質的にクロマトグラフィーを全く用いないで生成する。式(I b)の化合物は適切な条件のもとで反応させられて、再結晶化を用いるジアステレオマーとしての精製のあと、式(I I a)の化合物を生成する。さらに、適切な条件は、式(I I a)の化合物を生成する適切な条件の下でそれを反応させる前に式(I b)の結晶化した化合物を溶媒中で溶解するステップを含有しても良い。10

【0088】

式(I b)の化合物からの式(I I a)の化合物の合成のための適切な条件は、例えばスキーム5、6、8、9および10に記載される。適切な結晶化条件のもとでのジアステレオマーの混合物からの式(I)もしくは(I b)の選択的な結晶化の方法は、上述される。

【0089】

本発明はまた、少なくとも部分的には、式(I I a)の化合物から式(I I I a)の化合物を合成する方法に関する。方法は、第二の適切な結晶化条件において式(I I a)の化合物を結晶化するステップと、式(I I a)の化合物を、式(I I I a)の化合物が生成する適切な条件において反応させるステップとを含む。20

【0090】

式(I I a)の化合物の結晶化のための第二の適切な結晶化の条件の例は、化合物を極性の溶媒(例えばM T B E)において溶解し、任意選択で化合物を沈殿するために反溶媒を添加する。用いても良い反溶媒の例は、ヘプタンを含む。好ましくは、式(I I a)の化合物は適切な条件の下反応させられ、結晶化のあと、式(I I I a)の化合物を生成する。

【0091】

他の実施態様において、本発明は、式(I b)の化合物から式(I I I a)の化合物を合成する方法に関する。方法は、式(I b)の化合物を、適切な結晶化条件のもと、選択的に結晶化するステップと；式(I I I a)の化合物が生成するような適切な条件のもと、式(I b)の化合物を反応させるステップとを含む。好ましくは式(I I I a)の化合物は実質的にクロマトグラフィーを用いることなく生成する。30

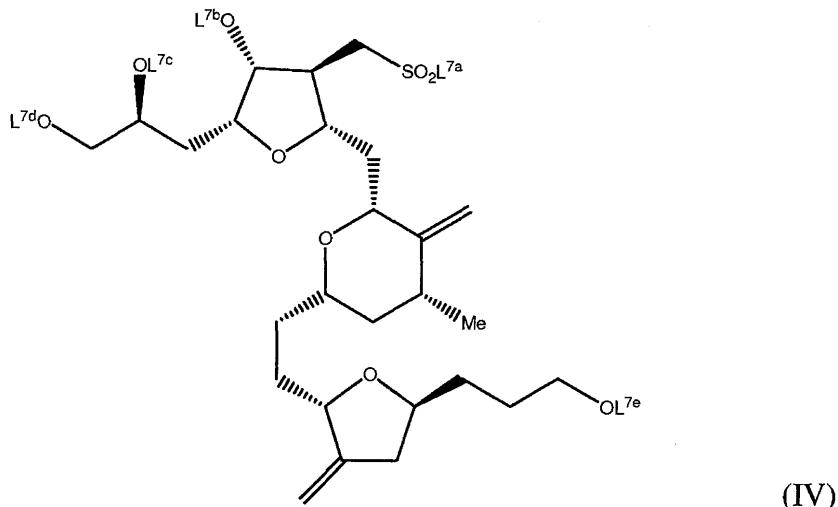
【0092】

式(I b)の化合物を、再結晶化を用いてジアステレオマーとして純にしたのちに、式(I I I a)の化合物を生成する適切な条件の下、反応させることができる。さらに適切な条件は、結晶化した式(I b)の化合物を、式(I I I a)の化合物を生成する適切な条件のもとでそれを反応させる前に、溶媒に溶解させることを含有しても良い。40

【0093】

他の実施態様において、本発明は式(I V)の化合物を合成する方法に関する。方法は、適切な結晶化条件のもと、式(I b)の化合物をジアステレオマーの混合物より結晶化するステップと；選択的に結晶化した式(I b)の化合物を、式(I V)の化合物が合成されるように、適切な試薬と反応させるステップとを含む。式(I V)の化合物は：

【化24】



10

(IV)

であって、式中、それぞれの L^{7a}、L^{7b}、L^{7c}、L^{7d} および L^{7e} は、それぞれ保護基もしくは水素である。L^{7a} の例はフェニルを含む。L^{7b} の例はメチルを含む。L^{7c} および L^{7d} の例は TBS を含む。L^{7e} の例は水素を含む。

【0094】

20

式 (Ib) の化合物から式 (IV) の化合物を合成するのに用いられる適切な試薬は、式 (IIIa) の化合物を生成するためのスキーム 5、6、8 および 9 に記載されるものを含む。式 (IIIa) の化合物を式 (IV) の化合物への転換に用いられる方法は、WO/2005/118565 にかなり詳細に記載され、そのすべての内容を参照によりここに組み入れる。

【0095】

30

式 (Ib) の化合物は、再結晶化を用いてジアステレオマーとして純化されたのちに、適切な条件のもと反応させられ、式 (IV) の化合物を生成する。さらに、適切な条件は、結晶化した式 (Ib) の化合物を、式 (IV) の化合物を生成する適切な条件のもとでそれを反応させる前に、溶媒に溶解させることを含有しても良い。

【0096】

さらなる実施態様において、式 (IV) の化合物は、約 50 % より多い収量、約 60 % より多い収量、または約 70 % より多い収量において、式 (Ib) の化合物より生成する。

30

【0097】

40

さらなる実施態様において、本発明はまた、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIIa)、(IIIb)、(III)、(IIIa)、(IV) またはここに記載される他の化合物に関する。本発明はまた、実質的にジアステレオマーを含まない、これらの式の任意の一つの化合物を含有する組成物に関する。本発明はまた、ここに記載される中間体およびプロセスのそれぞれに関する。

【0098】

さらなる実施態様において、本発明は、例えばスキーム 1 においてアステリスクで示されるキラル炭素において反対の立体化学を持つ化合物のようなジアステレオマーを実質的に含まない、ここに記載される化合物を含有する組成物に関する。本発明はまた、式 (IV) の化合物、B-1939 もしくは他のハリコンドリン B 類似体を合成するためにこれらの化合物を用いる方法に関する。

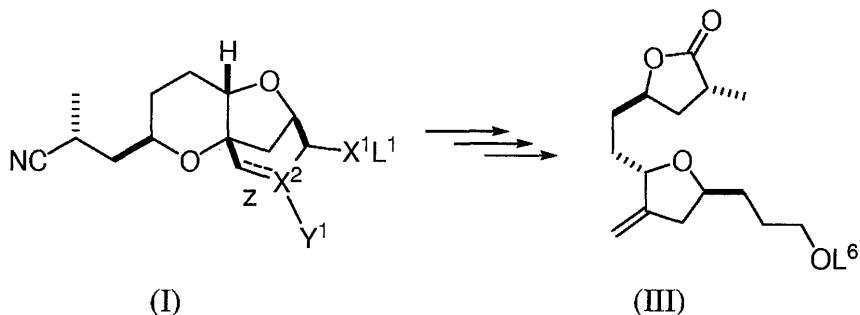
【0099】

40

本発明は、少なくとも部分的には、式 (I) の化合物を式 (III) の化合物へと転換するための方法および中間体に関する。式 (III) の化合物を、式 (IV) の化合物および / もしくはハリコンドリン B もしくはその類似体へと転換してもよい。

50

【化 2 5 】



10

【 0 1 0 0 】

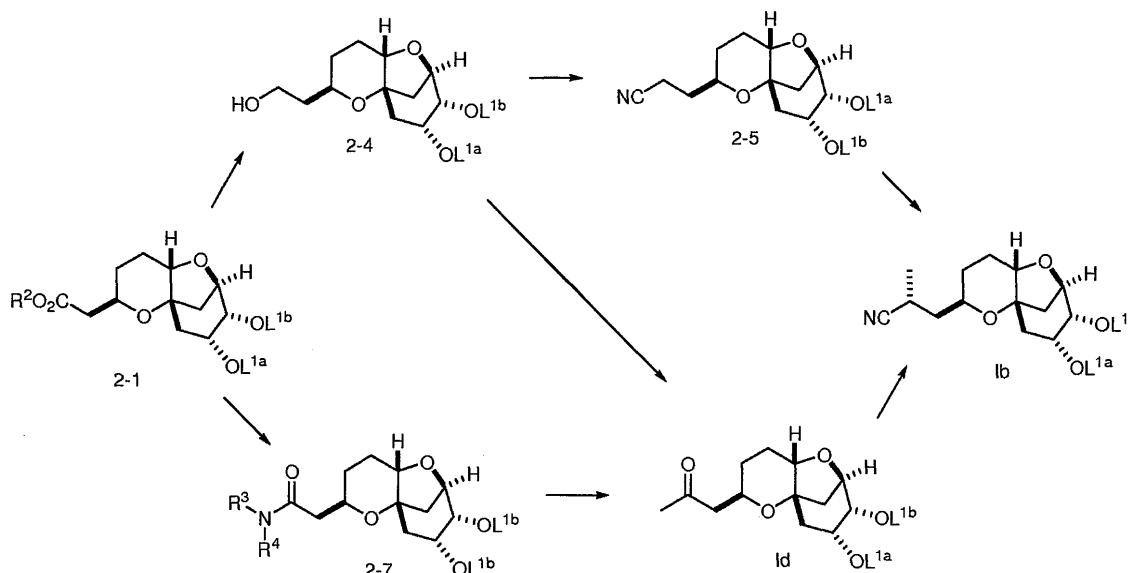
式 (I I I) の化合物はここに記載する方法によって合成できる。本発明は、少なくとも部分的には、ここに記載されるすべての化合物および中間体ならびに化合物および中間体を合成するプロセスに関する。

【 0 1 0 1 】

化合物 2 - 1 から式 (Ib) の化合物への転換

式 (Ib) の化合物は、スキーム 2 に示されるように式 2-1 の化合物から合成できる。

【化 2 6】



20

30

(0102)

化合物2-1は式(Ib)へと転換できる。スキーム2において、L^{1a}およびL^{1b}は保護基である。保護基の例は、C₁-C₆アルキルエーテル、アリール(C₁-C₆)アルキルエーテル、シリル(C₁-C₁₀)エーテル、C₁-C₆アルキルエステル、環状C₁-C₆アセタール、環状C₂-C₇ケタール、および環状カルボナートを含むがそれらには限定されない。R²の例は、水素、C₁-C₆アルキル(例えば、メチル、t-ブチルなど)、C₄-C₁₀アリール(例えばフェニル)およびC₄-C₁₀アリール-C₁-C₆アルキル基(例えばベンジル)を含む。R³およびR⁴の例は、それぞれCH₃およびOCH₃を含むかまたは、R³およびR⁴はともに(-CH₂CH₂)₂Oであり得る。

40

(0 1 0 3)

化合物 2-1 は化合物 2-4 へと適切な還元剤を用いて転換できる。そのような還元剤の例は、アルミニウムヒドリドおよびボロヒドリド（例えば、 BH_3 、 AlH_3 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaAlH_4$ 、 $ZnBH_4$ ）を含むがそれらには限定

50

されない。

【0104】

化合物2-4のヒドロキシル基は、文献に記載される方法によって非限定的にスルホナート（例えばM s O -、T s O -、T f O -）もしくはハライドのような離脱基へと転換しても良い。続くシアニド源（例えばK C NもしくはN a C N）による処理は化合物2-5の生成をもたらす。

【0105】

代替的に、化合物2-4は化合物2-5へと、文献に記載される方法によるヒドロキシル基のアルデヒドへの酸化によって転換してもよい。アルデヒドのニトリルへの転換は、非限定的にジメチルホスホロシアニダート／ヨウ化サマリウムのような適切な試薬によって達成される。化合物2-5を、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、T B M Eのような非プロトン性溶媒のような適切な溶媒中でアルキル化し、続いて金属アミドもしくは金属アルコキシド（例えばL D A、K H M D SもしくはK O t B u）ならびに適切なアルキルハライド（例えばX-Me）またはスルホナートのような強力な塩基によって処理し、式（I b）の化合物を產生してもよい。

10

【0106】

代替的に、化合物2-1を当分野に公知の方法によって化合物2-7へと転換してもよい。そのような方法の例は、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド／トリメチルアルミニウムによる処理を含むがそれらには限定されない。化合物2-7は、適切な炭素求核試薬による処理によって、式（I d）化合物へと転換できる。そのような求核試薬の例はアルキルグリニヤール試薬を含むがそれには限定されない。

20

【0107】

代替的に、化合物2-4のアルデヒドへの酸化と続くアルキルグリニヤール試薬もしくは他の炭素求核試薬の添加は第二級アルコールをもたらす。公知の方法を用いる酸化は、式（I d）の化合物の生成をもたらす。式（I b）の化合物を、例えば、N a O E t およびK O t B u（J. Org. Chem. 42 (19)、3114-3118 (1997)）のような金属アルコキシドの存在のもと、式（I d）の化合物のT o s M I Cによる処理によって合成してもよい。代替的に、式（I b）の化合物を、非限定的にジメチルホスホロシアニダート／ヨウ化サマリウムのような試薬を用いて、式（I b）の化合物へと転換してもよい。

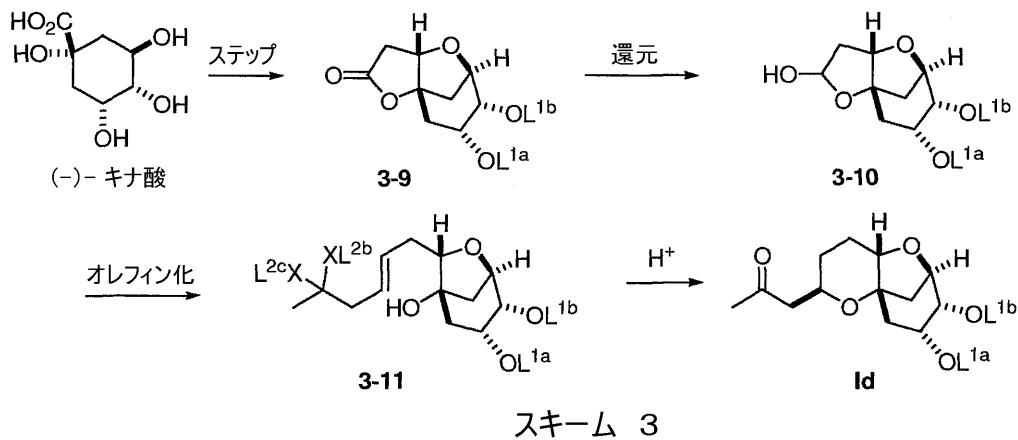
30

【0108】

(-)-キナ酸の式（I d）の化合物への転換

代替的に式（I d）の化合物をスキーム3に示されるように合成してもよい。

【化27】



40

【0109】

スキーム3において、L^{1a}およびL^{1b}は、スキーム2に記載されるように保護基である。L^{2b}およびL^{2c}もまた、非限定的に環状アセタール（X = Oおよび/もしくは

50

S)、環状ケタール(X = Oおよび/もしくはS)ならびに環状カルボナート(X = O)のような保護基である。

【0110】

化合物3-9の市販の(-)-キナ酸からの合成は以前に記載されている(WO/2005/118565)。化合物3-9を、DIBALまたはアルミニウムヒドリドおよびプロモヒドリドのような他の当分野に公知の試薬によって還元してラクトール3-10を生成してもよい。ラクトール3-10は、WittigもしくはJuliiaオレフィン化を用いて化合物3-11をもたらすように転換されても良い。二重結合移動およびマイケル付加が後に続く脱保護が化合物(I d)を生成する。

【0111】

より詳細には、Wittigオレフィン化は、MeC(O₂^b)(O₂^c)CH₂CH₂PPh₃(要事調製)を用いて極性溶媒(例えば、THF、MeOHもしくはDMF)中で0から50の範囲の温度において実施してもよい。酸触媒連続反応(例えば脱保護化、移動およびマイケル付加)は、T₅O₄もしくはHClのような酸を用いて、極性溶媒(例えばTHFもしくはアセトン)中で10から30の範囲の温度で、約2から4時間、実施してもよい。代替的に、移動およびマイケル付加はNaOMeのような塩基を用いて、極性溶媒(例えばTHFもしくはMeOH)中で実施してもよい。

10

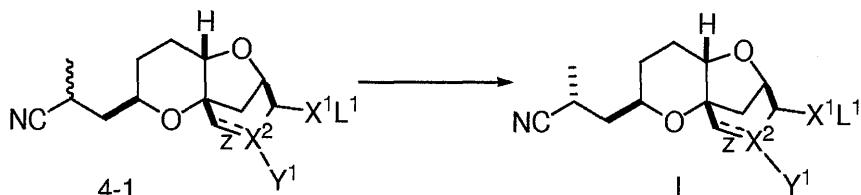
【0112】

化合物4-1から式(I)の化合物への転換

スキーム4に示されるように、化合物4-1(ジアステレオマー混合物)は異性化および結晶化をして化合物(I)を生成できる。

20

【化28】



スキーム 4

30

【0113】

スキーム4において、zは単結合もしくは二重結合であって、そしてzが二重結合であるときX²がCかつY¹が水素であるという条件であり；そしてzが単結合であるとき、X²がCHもしくはOであるという条件であり；X¹はO、SもしくはCNであり、そしてX¹がCNもしくはSであるとき、X²がOであるという条件であり；Y¹はハライド、水素もしくはO-L²であるか、またはX²がOであるとき存在せず；L¹およびL²は独立して水素および保護基から選択されるかまたは、L¹およびL²はどちらも保護基であり、ただしX¹がCNであるときL¹が存在しないという条件である。

【0114】

式4-1のジアステレオマーは式(I)の化合物へと、低温度(たとえば約-30以下)で化学量論的な量よりも少ないアミド塩基(例えばKHMDS)による処理を通じて転換される。一度急冷されると、式(I)の化合物は単離され、非限定的にヘプタン/t-ブチルメチルエーテルおよびヘプタン/イソプロパノールのような好適な結晶化溶媒系より再結晶される。

40

【0115】

代替的に、結晶化誘導力学的分割(CIDR)を、式(I)の化合物の選択的結晶化のために用いてもよい。例えば、式4-1のジアステレオマーを、適切な結晶化溶媒系でアルコキシド(例えば、t-ブチルオキシドもしくはイソプロポキシド)のような塩基によって処理してもよい。適切な結晶化溶媒系の例は、式(I)の精製された化合物をもたらす、低温でない温度でのプロトン性溶媒(例えばイソプロパノール)および反溶媒(例

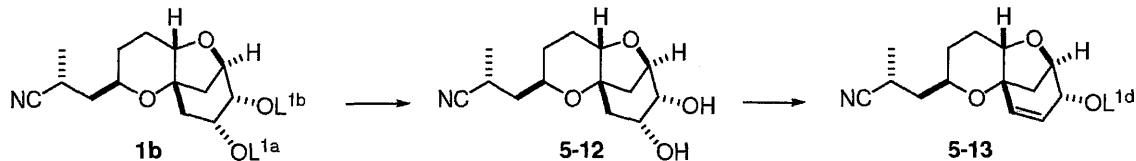
50

えはヘプタン)の組み合わせを含む。

【0116】

式(Ib)の化合物の化合物5-13への転換

【化29】



スキーム 5

10

【0117】

スキーム5において、L^{1a}およびL^{1b}は、スキーム2に記載されるようなものである。L^{1d}は例えば、C₁-C₆アルキルエーテル、アリール(C₁-C₆)アルキルエーテル、シリル(C₁-C₁₀)エーテル、C₁-C₆アルキルエステルのような好適な保護基である。

【0118】

式(Ib)の化合物を、L^{1a}およびL^{1b}の性質に依存した様々な当分野に公知の方法によって脱保護化してもよい。当業者なら、認知されている技術(Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons, Inc.を参照)にもとづいて適切な技術を選択できるであろう。

20

【0119】

L^{1a}およびL^{1b}を除去した後、脱保護化された化合物5-12を化合物5-13へと、アセトニトリルのような極性の非プロトン溶媒中において化合物5-12を2-アセトキシ-2-メチルプロピオニルプロミド、触媒の水で処理することによって転換しても良い。生じる中間体を、塩基(例えばジアザビシクロウンデカン(DBU))によって処理して化合物5-13をもたらしてもよい。

【0120】

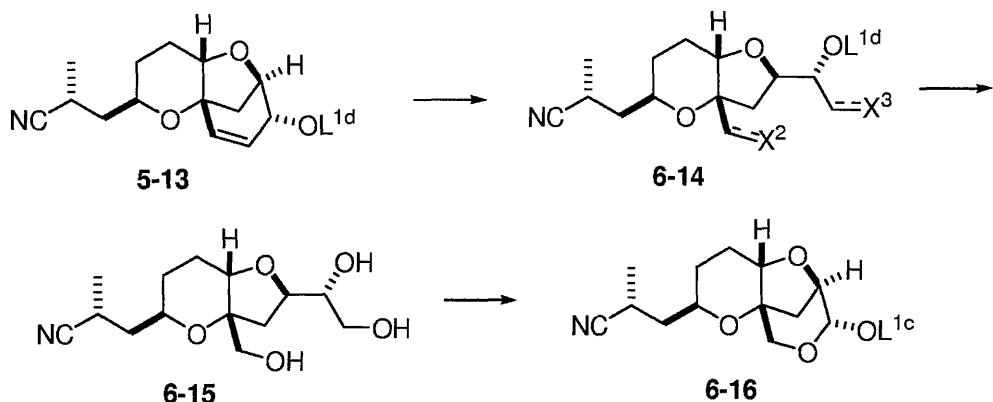
代替的に、化合物5-12を、多段階のプロセスを用いて化合物5-13へと転換してもよい。プロセスは、ハライド、MsO-、TsO-もしくはTfO-で一つのヒドロキシル基を選択的に活性化するステップと残りのヒドロキシル基を保護するステップとを含む。このステップに対する好適な保護基の例は、C₁-C₆アルキルエーテル、アリール(C₁-C₆)アルキルエーテルおよびシリル(C₁-C₁₀)エーテルのようなL^{1d}基を含む。中間体は、以前に記載される方法を用いて化合物5-13へと転換できる。

30

【0121】

化合物5-13の化合物6-16への転換

【化30】



スキーム 6

【0122】

スキーム 6において、 L^{1d} は水素、または、保護基、すなわち、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、アリール ($C_1 - C_6$) アルキルエーテル、 $C^1 - C^6$ エステルもしくはシリル ($C_1 - C_{10}$) エーテルである。 L^{1c} は水素、または、非限定的にグリコシド、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $C_1 - C_6$ エステルのような保護基である。 X^2 および X^3 はそれぞれ酸素もしくはヒドロキシである。

10

20

【0123】

化合物 5 - 13 のオレフィンの酸化開裂は、好適な溶媒（例えばメタノール）中で 0 以下の温度においてオゾンを用いて達成される。オゾン付加は文献的な方法を用いて進行し、化合物 6 - 14 [式中、 X^2 および X^3 はそれぞれカルボニルもしくはヒドロキシ] をもたらす。代替的に、金属オキシド（例えばオスミウムテトロキシドもしくはカリウムペルマンガナートならびにナトリウムペリオダート）を、化合物 6 - 14 [X^2 および X^3 はそれぞれカルボニルである] をもたらすために用いてもよい。

【0124】

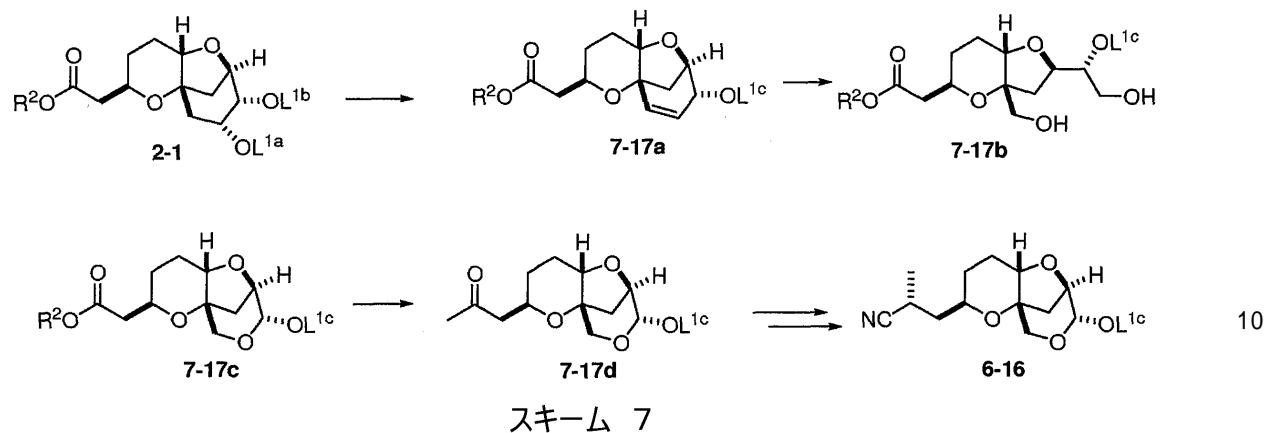
X^2 および X^3 がそれぞれカルボニルであるとき、それらを化合物 6 - 14 [式中、 X^2 および X^3 はそれぞれヒドロキシである] をもたらすために還元できる。 L^{1c} の脱保護は、化合物 6 - 15 をもたらすために文献の方法（例えば、メタノール中のカリウムカルボナート）を用いて達成される。化合物 6 - 15 を、化合物 6 - 16 [式中 L^{1c} は H である] をもたらすために $NaIO_4$ によって処理してもよい。代替的に、化合物 6 - 16 は、酸触媒の存在下でのメタノールのような当分野に公知の方法を用いて付加されるグリコシド（例えば、 L^{1c} が例えばメチルのような $C_1 - C_3$ アルキルである）保護基を含有してもよい。

30

【0125】

化合物 2 - 1 の化合物 6 - 16 への転換

【化31】



【0126】

スキーム7において、化合物6-16への代替的なルートが示される。R²の例は、水素、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、t-ブチルなど）、C₄-C₁₀アリール（例えばフェニル）およびC₄-C₁₀アリール-C₁-C₆アルキル基（例えばベンジル）を含む。L^{1a}およびL^{1b}は上述のような保護基である。L^{1c}の例は水素ならびに、グリコシド、C₁-C₆アルキルもしくはC₁-C₆アセチルのような保護基を含む。

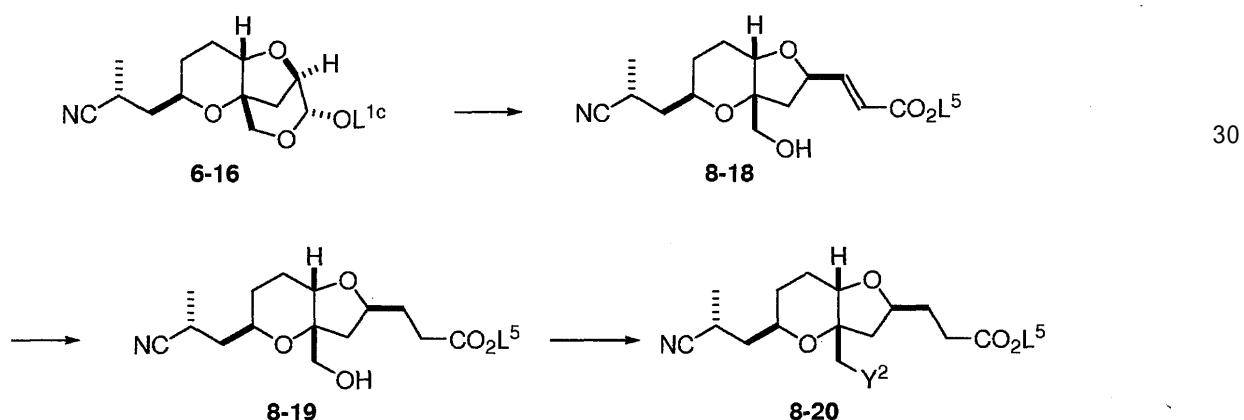
【0127】

化合物2-1を、スキーム5および6に記載されるように化合物7-17dへと転換してもよい。スキーム2および4に示されるように、式7-17dのTosMICによる処理ならびに異性化/結晶化は、化合物6-16をもたらす。

【0128】

化合物5-16の化合物7-20への転換

【化32】



【0129】

化合物8-20を、スキーム8に示されるように6-16より調製してもよい。スキーム8において、L^{1c}は水素、または上述のような保護基であり；L⁵はC₁-C₁₀アルキル、C₄-C₁₀アリール-C₁-C₆アルキルもしくはC₄-C₁₀アリールであり；Y²はスルホナートもしくはハライドである。

【0130】

L^{1c}が水素ではないとき、エーテルは文献の方法を用いて加水分解されラクトール（6-16、L^{1c}=H）をもたらす。ラクトール（6-16、L^{1c}=H）は、安定化 Wittig反応、Wadsworth-Horner-Emmons反応もしくはJuliáオレフィン化のようなオレフィン化反応によって化合物8-18へと転換される。Wittigオレフィン化は、Ph₃PCH₂CO₂L⁵のような安定化イリドを用いて極性

20

30

40

50

溶媒（例えばTHF、MeOHもしくはDMF）中で適切な温度（例えば-78から50）において実施される。Wadsworth-Horner-Emmonsオレフィン化は、安定化イリド（例えば $(MeO)_2POCH_2CO_2L^5$ ）を用いて、極性非プロトン溶媒（例えばTHFもしくはACN）中で、適切な温度（例えば-78から25）で好適な塩基（例えば $tBuOK$ 、NaHもしくはLiCl/第三級アミン（例えばDBU、 iPr_2NEt 、 Et_3N ））の存在下で実施される。

【0131】

これらの条件における変形は当分野に公知である。例えば、Wadsworth-Horner-Emmonsオレフィン化の変形は、Org. React. 25, 73-253 (1977) およびTetrahedron Lett. 25, 2183 (1984) を参考できる。さらに、Juliaオレフィン化を、極性非プロトン溶媒（例えば、THF、DMEもしくは例えば CH_2Cl_2 のようなハロゲン化溶媒）中で、アルキルスルホン（例えばアルキル（ベンゾチアゾール-2-イルスルホニル）アセタート）および好適な塩基（例えば、BuLi、LDA、KHMDSもしくはDBU）の存在下で、適切な温度（例えば、-78から25）で実施してもよい。これらの条件の変形はJuliaオレフィン化に関する文献（Org. Biomol. Chem. 3, 1365-1368 (2005) を参照）より明らかであろう。

【0132】

化合物8-19は、化合物8-18より触媒的水素化を介して得ることができ、極性溶媒（例えば $EtOAc$ 、MeOH）中で、金属触媒（例えばパラジウム（Pd/C）もしくは白金（PtO₂））の存在下で実行してもよい。好ましくは、反応は、水素雰囲気において0.04バールから1.10バールの範囲の圧で実施される。

【0133】

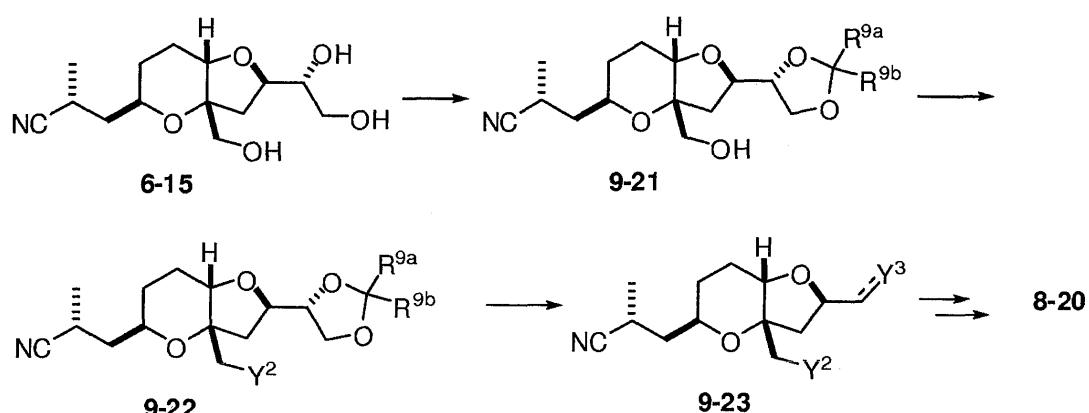
8-19のヒドロキシル基は、極性の非プロトン性溶媒（例えばTHFもしくはハロゲン化溶媒（例えば CH_2Cl_2 ）中で、好適な塩基（例えば Et_3N ）の存在下、好適なスルホニル無水物もしくはスルホニルクロリド（例えばMsCl、TSClもしくはTf₂O）を用いて、離脱基（例えばMsO-、Tso-、TfO-）へと転換され、8-20をもたらす。

【0134】

任意選択で、8-20の離脱基をハライドへと転換してもよい。この反応は、極性溶媒（例えばDMFもしくはアセトン）中においてハロゲン化試薬（例えばNaIもしくはNaBr）の存在下で実施される。代替的に、ヒドロキシル基のハライドへの転換を、ハロゲン化試薬（例えばNISもしくはNBS）を用いて、極性溶媒（例えばTHF）中において Ph_3P およびピリジンのような好適な塩基の存在下で、実施してもよい。

【0135】

【化33】



スキーム 9

【0136】

10

20

30

40

50

スキーム 9において、化合物 6 - 15 を化合物 8 - 20 へと転換する他の方法が示される。スキーム 9において、 R^9 ^a および R^9 ^b は水素、 $C_1 - C_6$ アルキルであるかまたは、共にカルボニル基であり； Y^2 はスルホナートもしくはハライドであり；そして Y^3 は O 、 OL^3 もしくは $CHCO_2 - L^3$ であり、式中 L^3 は水素もしくは保護基である。

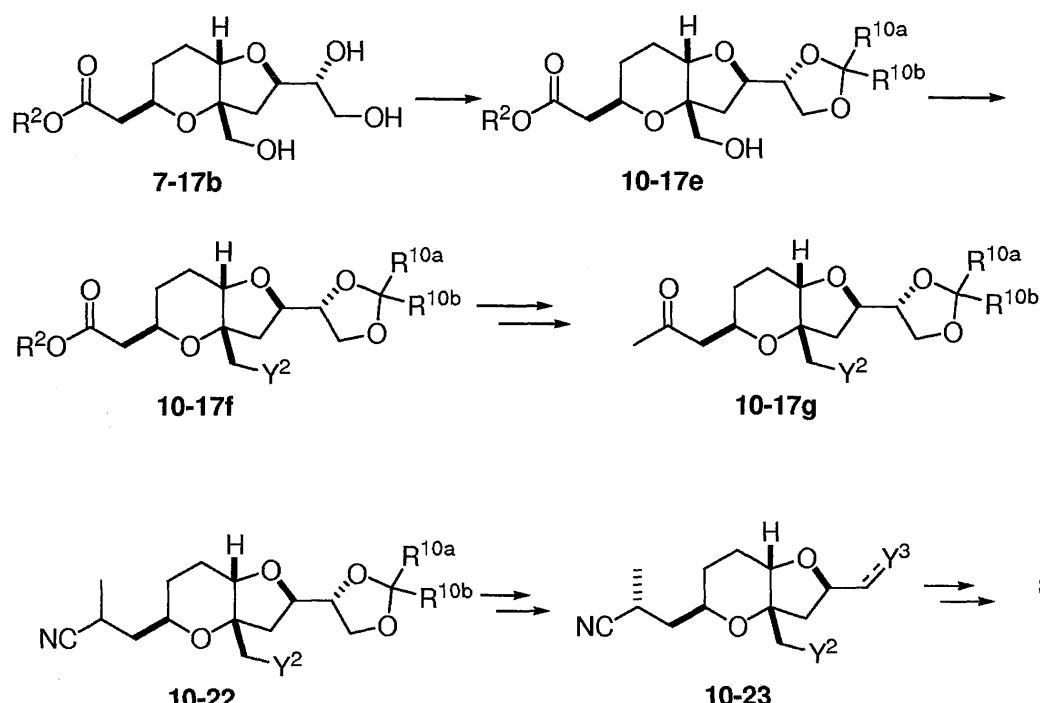
【0137】

スキーム 9に示されるように、化合物 8 - 20 は化合物 6 - 15 より、1, 2 ジオールの保護のための文献の方法を用いて調製できる。化合物 9 - 21 のネオペンチル - ヒドロキシルの（スキーム 8 に記載される方法を用いる）処理は化合物 9 - 22 をもたらす。文献の方法を用いる式 9 - 22 の脱保護はジオールをもたらす。このジオールの、ナトリウムペリオダートのような試薬による処理は、アルデヒド 9 - 23 ($Y^3 = O$) をもたらす。スキーム 8 に記載されるようなアルデヒド 9 - 23 の処理は化合物 8 - 20 をもたらす。

【0138】

化合物 7 - 17b の 8 - 20 への転換

【化34】



スキーム 10

【0139】

代替的に化合物 7 - 17b を、スキーム 10 に示されるように化合物 8 - 20 へと転換してもよい。スキーム 10 において、 R^2 は、メチル、エチルおよび *tert* - ブチルのような $C_1 - C_6$ アルキルを含み； R^{10a} および R^{10b} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキルであるか、またはともにカルボニル基であり； Y^2 はスルホナートもしくはハライドであり； Y^3 は O 、 OL^3 もしくは $CHCO_2 - L^3$ である。 L^3 は水素もしくは保護基である。

【0140】

化合物 7 - 17b を、選択的な 1, 2 - ジオールの保護と、続くネオペンチルヒドロキシル基のスルホナートもしくはハライドへの官能基転換によって化合物 10 - 17f へと転換してもよい。1, 2 - ジオールの選択的な保護は、アルデヒド、ケトン、アセタールもしくはカルボキシルクロリド（例えば、DMP、シクロヘキサン、 $MeOPhCH_2O$ もしくは Ph_3P ）によって、酸触媒の存在下で実施してもよい。ネオペンチルヒドロキシル基のスルホナートもしくはハライドへの官能基転換はスキーム 8 に記載される。化合

10

20

30

40

50

物 10 - 17 g および 10 - 22 は、スキーム 2 に記載されるのと同様の方法によって調製される。文献の手順を用いるジオール保護基の脱保護は、ナトリウムペリオダートによる処理が後に続き、10 - 23 (Y = O) をもたらす。 Wittig、Wadsworth-Horner-Emmons もしくは Peterson 型のオレフィン化は、水素化が後に続き、化合物 8 - 20 をもたらす。

【実施例】

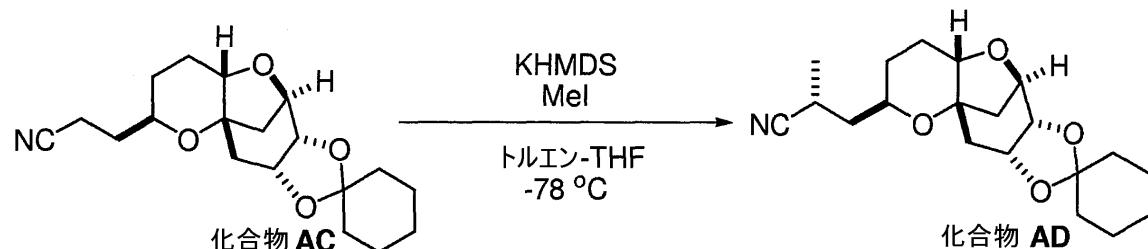
【0141】

D. 化学的な実施例

実施例 1：化合物 A C からの化合物 A D の合成

【化 35】

10



スキーム 11

【0142】

20

化合物 A C (1 Wt、1 V、1 eq) は THF (11.80 V) へと溶解され、-75 へと冷却された。KHMDS (トルエン中、0.50 M 溶液、6.60 V、1.10 eq) は、内部の温度が -65 を超えないような速度において添加された。添加の完了後、攪拌が -75 で 30 分間続けられた。THF 中の MeI (0.188 V、1.01 eq) 溶液は、内部の温度が -65 を超えないような速度において添加された。添加の完了後、攪拌が -75 で 1 時間続けられた。KHMDS (トルエン中、0.50 M 溶液、0.60 V、1.10 eq) は、内部の温度が -70 を超えないような速度において添加され、攪拌が -75 でさらに 2.5 時間続けられた。強い攪拌のもと、20 wt % の NH₄Cl aq (1.50 Wt、1.9 eq) が、内部の温度が -55 を超えないような速度において添加された。添加の完了後、生じる混合物は -20 度まで加熱された。水 (1.50 V) が添加され、そして混合物はさらに 0 まで加熱された。二相性の混合物は検査容器 (反応基は MTBE (0.40 V)) によって洗浄された) へと移され、強い攪拌が 2 分間続けられた。水性層は取り分けられ、有機層は水 (2.0 V) で洗浄された。有機層は、濃縮され、残余の溶媒および水はヘプタン (1.50 V × 2) とともに共沸によって除去され、黄色い固体 (1.1 Wt、d r = 4.4 : 1) として粗生成物をもたらした。

30

【0143】

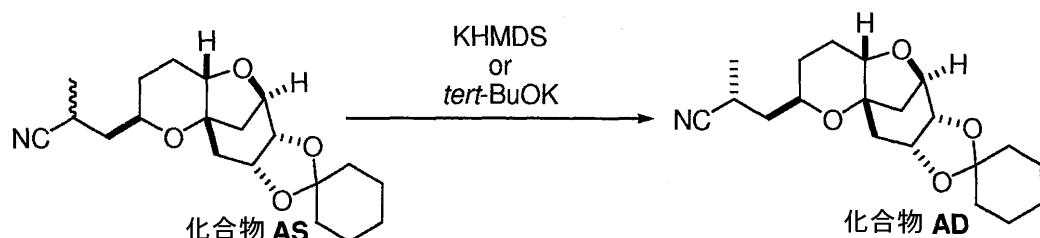
粗生成物 (1.1 Wt) はヘプタン - MTBE (4 : 1 v / v、5.0 V) 中で懸濁され、80 へと加熱された。生じる溶液は：1) 1 時間かけて 70 へと冷やされ；2) 70 で 0.5 時間保持され、3) 0.5 時間かけて 65 へ冷やされ (沈殿が開始する)；4) 65 で 0.5 時間保持され；5) 0.5 時間かけて 60 へと冷やされ；6) 50 で 0.5 時間保持され；7) 室温へと冷やされ、攪拌は 40 時間続いた。結晶はろ過によって集められ、ヘプタン (1 V × 2) で洗浄され、N₂ / 真空下で乾燥され、明るい褐色の粉 (0.69 Wt、0.66 eq、d r = 34 : 1) として化合物 A D をもたらした。元の液体は濃縮され、黄色い固体 (エピマー混合物、0.38 Wt、d r = 1.1 Wt) としてエピマー混合物 (化合物 A S) をもたらした。

40

【0144】

実施例 2：化合物 A S からの化合物 A D のジアステレオマーとしての純化

【化36】



スキーム 12

【0145】

10

以下のそれぞれの方法は、望まないC25エピマーを所望のC25イソマーへの転換のための、立体選択的脱プロトン化 - プロトン化もしくは結晶化誘導動力学的分割 (CIDR) を用いるスキーム12に示される反応において用いられた。

【0146】

方法1：

化合物AS (1Wt、1V、dr = 1:2.2) はトルエン (2.6V) へと溶解されて - 20 へと冷却された。KHMDS (トルエン中 0.50M 溶液、3.4V、0.60 eq) が、内部の温度が - 16 を超えないような速度において添加された。添加の完了後、攪拌が - 20 で 15 分間続けられた。強い攪拌のもと、20wt%のNH₄Cl aq (1.0Wt、1.3eq) が、内部の温度が - 15 を超えないような速度において添加された。5分後、混合物は0 へと温められた。有機層は分離され、水 (2.0V) で洗浄され、そして濃縮された。残余の溶液および水はヘプタン (3.0V × 2) によって共沸で除去され、黄色の固体 - オイル混合物 (dr = 2.6:1) として粗生成物がもたらされた。粗生成物は、ヘプタン - MTBE (5:1、v/v、3.0V) によって懸濁され、80 に加熱された。生じる透明の溶液は室温 (23) まで 3 時間にわたって冷やされた (沈殿は45 で開始した)。結晶はろ過によって集められ、(1)ヘプタン - MTBE (5:1v/v、1.0V) ; (2)ヘプタン (1.0V) で洗浄され、N₂ / 真空下で乾燥され、白い粉 (0.31Wt、0.31eq、0.08eq) として化合物ADをもたらした。元の液体は濃縮され化合物AS (0.69Wt、dr = 1:1) をもたらした。

20

【0147】

30

化合物AS (1Wt、1V、dr = 1:1) はヘプタン - MTBE (5:1v/v、2.0V) およびKHMDS (トルエン中 0.50M 溶液、0.40V、0.07eq) が 23 において添加された。攪拌は 10 分間続けられ混合物は0 へと冷却された。化合物AD (0.0001Wt、0.0001eq) が添加され、攪拌は 30 分間続けられた (沈殿が増加した)。強い攪拌のもと、20wt% NH₄Cl Aaq (0.20Wt、0.26eq) が添加された。生じる混合物は EtOAc (2.0V) で希釈され、化合物ADの沈殿を溶解した。有機層は分離され、水 (1.0V) で洗浄され、そして濃縮された。残りの溶液および水はヘプタン (5V × 2) によって共沸で除去され、黄色の固体 - オイル混合物 (dr = 2.3:1) として粗生成物をもたらした。粗生成物はヘプタン - MTBE (3:1v/v、1.5V) で懸濁され、そして 80 へと加熱された。生じる透明の溶液は 3 時間かけて 20 へと冷やされた (沈殿は50 で開始した)。結晶はろ過によって集められ、ヘプタン - MTBE (4:1v/v、1V) によって洗浄され、N₂ / 真空下で乾燥され、白い粉として化合物AD (0.22Wt、0.22eq、0.04eq) をもたらした。

40

【0148】

方法3 (CIDR) :

化合物AS (1Wt、1V、dr = 1:5) はヘプタン (5V) へと 23 で溶解された。t-BuOK (THF 中 1.0M 溶液、0.29V、0.10eq) が添加され、攪拌は 10 分間続けられた。沈殿はろ過によって集められ、ヘプタン (10V) によって洗浄

50

され、そして、乾燥され、明るい褐色の粉として化合物 A D (0 . 3 6 W t 、 0 . 3 6 e q 、 d r = 7 . 3 : 1 、 ろ過 d r = 3 . 7 : 1) をもたらした。

【 0 1 4 9 】

方法 4 :

化合物 (1 W t 、 1 V 、 1 e q 、 d r = 1 : 1 . 7) は、トルエン (5 . 0 V) で溶解され、 - 7 0 ~ - 7 5 へと冷却された。 K H M D S (トルエン中 0 . 5 M 溶液、 0 . 5 0 0 e q 、 2 . 8 8 V 、 2 . 5 3 W t s) が添加される一方で、内部温度は - 6 5 以下に保たれた。生じる混合物は、再び - 7 0 ~ - 7 5 へと冷却され、攪拌は - 7 0 ~ - 7 5 で 4 時間続けられた。 2 0 w t % N H 4 C l (水性溶液、 2 . 0 0 W t s) が添加される一方で、内部温度は - 6 0 以下に保たれた。添加の完了後、混合物は 1 . 5 ~ 2 時間かけて 0 まで温められた。 M T B E (4 . 0 0 V 、 2 . 9 6 W t) および水 (4 . 0 0 V 、 4 . 0 0 W t) が攪拌下で添加され、生じる二相性の混合物は分離された。有機層 (d r = 6 . 5 : 1) は分離され、続けて、 1) 2 0 w t % クエン酸 (水性溶液、 1 . 0 W t) ； 2) 水 (3 . 0 0 V) ； 3) 水 (3 . 0 0 V) によって洗浄され、そして部分的に ~ 2 V まで真空下で濃縮された。残余はヘプタン (6 . 0 0 V × 2 、 真空下で部分濃縮まで) ； それぞれの回 ~ 2 V によって溶媒交換され、ヘプタン - I P A (6 : 1 v / v 、 3 . 5 V) によって希釈された。混合物は 6 0 まで加熱され、4 時間かけて 1 5 ~ 2 0 まで冷まされ、そしてさらに 1 5 ~ 2 0 で終夜攪拌された。結晶はろ過により集められ、ヘプタン - I P A (9 : 1 v / v 、 2 . 0 V) によってすすぐれ、 N 2 / 真空下で乾燥され、明るい褐色の粉として化合物 A D (0 . 4 W t 、 0 . 4 e q 、 d r = 5 7 : 1) をもたらした。

1 H N M R (5 0 0 N M H z 、 C D C l 3)

4 . 4 0 - 4 . 4 4 (1 H 、 m) 、 4 . 3 0 (1 H 、 d d 、 J = 6 . 5 、 3 . 5 H z) 、 4 . 0 9 (1 H 、 d d 、 J = 6 . 5 、 3 . 0 H z) 、 3 . 7 1 - 3 . 7 7 (1 H 、 m) ； 3 . 3 7 (1 H 、 d d 、 J = 1 0 . 0 、 6 . 5 H z) 、 2 . 9 1 - 2 . 9 9 (1 H 、 m) 、 2 . 3 5 - 2 . 3 9 (1 H 、 m) 、 2 . 0 7 - 2 . 1 2 (1 H 、 m) 、 1 . 9 7 - 2 . 0 3 (1 H 、 m) 、 1 . 9 6 (1 H 、 d d 、 J = 1 4 . 0 、 4 . 0 H z) 、 1 . 8 2 (1 H 、 d 、 J = 1 2 . 0 H z) 、 1 . 5 8 - 1 . 7 0 (5 H 、 m) 、 1 . 5 0 - 1 . 5 8 (6 H 、 m) 、 1 . 4 2 - 1 . 4 9 (1 H 、 m) 、 1 . 3 2 - 1 . 4 0 (2 H 、 m) 、 1 . 2 9 (3 H 、 d 、 J = 7 . 0 H z) 、 1 . 1 1 - 1 . 2 0 (1 H 、 m)

1 3 C N M R (1 2 5 M H z 、 C D C l 3)

1 2 2 . 9 5 、 1 1 0 . 5 8 、 7 8 . 2 9 、 7 6 . 2 8 、 7 5 . 9 2 、 7 5 . 8 1 、 7 2 . 1 6 、 6 8 . 3 4 、 4 3 . 8 0 、 4 0 . 5 1 、 3 7 . 6 1 、 3 4 . 5 2 、 2 9 . 8 5 、 2 8 . 9 2 、 2 7 . 2 4 、 2 5 . 3 3 、 2 4 . 2 4 、 2 3 . 8 4 、 2 2 . 5 0 、 1 8 . 5 5

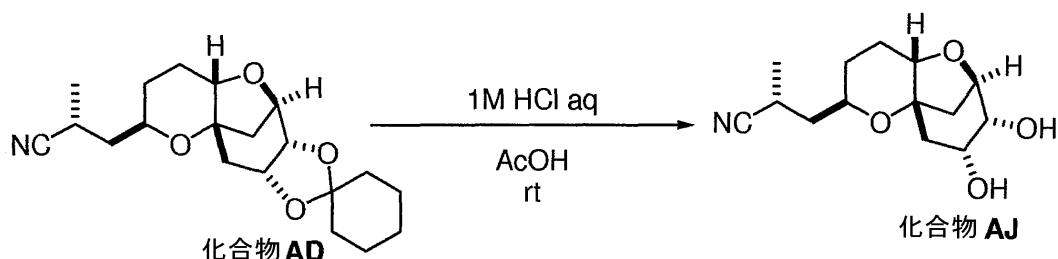
L M R S (E S I) m / z は 3 7 0 . 1 5 [M + N a] + を見出した。

融点 1 2 3

【 0 1 5 0 】

実施例 3 : 化合物 A D からの化合物 A D の合成

【 化 3 7 】



スキーム 13

【 0 1 5 1 】

化合物 A D (1 W t 、 1 V) は、 2 0 ℃ で A c O H (5 . 0 0 V 、 3 1 e q) 中に懸濁された。 1 . 0 0 M の H C l a q (2 . 4 8 V 、 1 . 0 0 e q) が添加され、攪拌は 2 0 ℃ で 5 時間続けられた。反応混合物は 0 ℃ で冷却され、 5 0 % N a O H a q (2 W t , 8 e q) が添加される一方で、内部の温度が 1 0 ℃ 以下に保たれた。ヘプタン - M T B E (2 : 1 v / v 、 1 0 . 0 V) が添加され、強い攪拌が 3 分間続けられた。有機層は取り分けられ、水層はアセトニトリル (1 0 . 0 V × 2) で抽出された。すべてのアセトニトリル層は合わされ、ブリン (2 . 0 V) で洗浄され、そして濃縮された。残りの溶媒はアセトニトリル (8 . 0 × 2) によって共沸で除去され、黄色い粉 (0 . 6 2 W t 、 0 . 0 8 0 e q) として粗生成物をもたらした。

[0 1 5 2]

組成生物の化合物 A J (1 W t, 1 V) は I P A (6 . 0 V) 中に懸濁され、 80 ℃ へと加熱された。生じる溶液は 1 時間かけて室温へと冷やされた。混合物は 0 ℃ へとさらに冷やされ、攪拌はさらに 1 時間 0 ℃ で続けられた。沈殿はろ過によってを集められ、冷 I P A (2 . 0 V) で洗浄され、そして乾燥され、白い粉としての化合物 A J (0 . 72 W t, 0 . 72 e g) をもたらした。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃)

4.37 (1H, dd, $J = 6.5, 5.0$ Hz), 3.97 - 4.04 (1H, m), 3.88 - 3.89 (1H, m), 3.74 - 3.79 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz), 2.91 - 2.99 (1H, m), 2.56 (1H, br), 2.37 - 2.41 (1H, m), 2.27 (1H, br), 2.05 - 2.11 (1H, m), 1.96 - 2.00 (1H, m), 1.82 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.75 (1H, t, $J = 11.5$ Hz), 1.65 - 1.70 (1H, m), 1.54 - 1.61 (2H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.15 - 1.24 (1H, m)

13C NMR (125 MHz, CDCl3)

1 2 2 . 9 3 、 7 7 . 7 1 、 7 7 . 0 0 (クロロホルムシグナルとオーバーラップした) 、 7 3 . 6 0 、 6 9 . 1 4 、 6 8 . 4 5 、 6 7 . 0 4 、 4 3 . 6 6 、 4 0 . 3 8 、 2 9 . 8 8 、 2 8 . 8 5 、 2 8 . 3 7 、 2 2 . 4 8 、 1 8 . 5 3

¹ H NMR (125 MHz, CDCl_3)

1 2 2 . 6 0 、 7 7 . 7 7 、 7 7 . 0 4 、 7 3 . 3 2 、 6 9 . 4 0 、 6 8 . 3 4 、 6
6 . 5 5 、 4 4 . 0 2 、 4 0 . 1 1 、 2 9 . 9 3 、 2 8 . 7 4 、 2 8 . 1 6 、 2 2 . 2 5
. 1 7 . 9 5

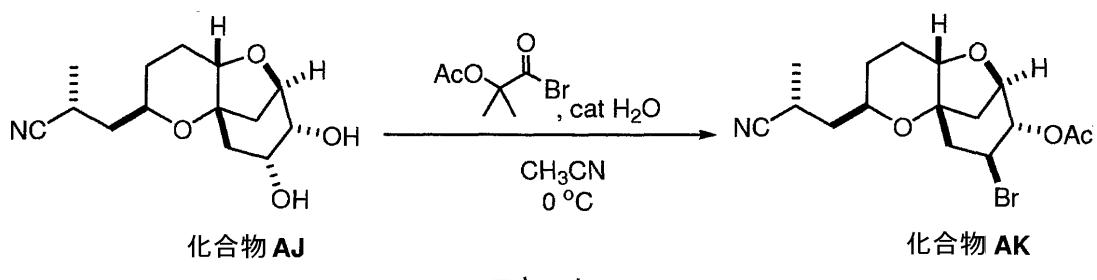
LMRS(ESI) m/z は 289, 95 [M + Na]⁺を見出した。

體 189

(0 1 5 3)

実施例 4：化合物 A J からの化合物 A K の合成

【化 3 8】



スキーム 14

【 0 1 5 4 】

化合物 A J (1 W t , 1 V 、 1 e q) は、アセトニトリル (5 . 0 0 V) 中に懸濁され、 0 に冷却された。 2 - アセトキシ - 2 - メチルプロピオニルブロミド (0 . 9 3 8 W t , 0 . 6 5 6 V) が、内部温度が 7 を超えないような速度で添加された。添加の完了

後、水(0.002V、3モル%)が添加され、そして攪拌がさらに1時間0で続けられた。反応混合物は、MTBE(5.0V)で希釈された。内部の温度が0に落ちた後、10wt%のNaHCO₃aq(5.0V、3.4eq)が、強い攪拌のもと、7以下の内部温度を保ちながら注意深く添加され、生じる混合物は分離させられた。有機層は取り分けられ、水層はMTBE(5.0V)によって抽出された。有機層のすべては合わせられ、1) 10wt%のNaHCO₃aq(2.0V、1.4eq);水(2.0V);3)ブリン(2.0V)、によって連続的に洗浄され、そして濃縮され、明るい茶色のオイルとして粗生成の化合物AK(1.47wt、1.04eq)がもたらされた。粗生成物は、トルエンによって共沸で乾燥され、精製無しで次の反応で用いられた。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 10

5.20(1H, br)、4.38(1H, dd, J=6.5、3.5Hz)、4.21-4.23(1H, m)、4.04(1H, dd, J=10.0、7.0Hz)、3.79-3.83(1H, m)、2.90-2.98(1H, m)、2.51-2.56(2H, m)、2.30-2.34(1H, m)、2.11-2.15(1H, m)、2.07(3H, s)、1.65-1.71(1H, m)、1.57-1.62(3H, m)、1.49-1.55(1H, m)、1.32(3H, d, J=6.5Hz)、1.21-1.30(1H, m)

¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) 20

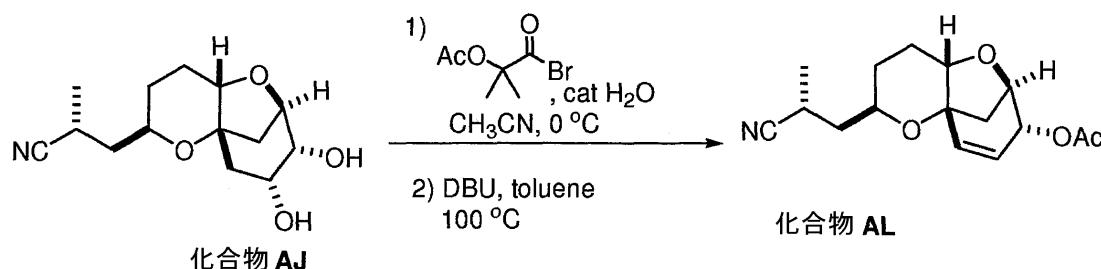
169.39、122.79、78.13、75.49、75.42、73.76、68.45、44.66、43.48、40.11、29.48、28.88、28.38、22.40、21.12、18.46

LMR S(ESI) m/z は393.96 [M+Na]⁺を見出した。

【0155】

実施例5：化合物AJからの化合物ALの合成

【化39】



スキーム 15

【0156】

化合物AJ(1Wt、1V、1eq)はアセトニトリル(3.0V)で懸濁され、そして0に冷やされた。2-アセトキシ-2-メチルプロピニルブロミド(1.02Wt、1.30eq)は内部温度が2を超えないような速度で添加された。添加の完了後、アセトニトリル-水混合物(水(0.0020V、0.030eq)およびアセトニトリル(0.020V))が添加され、攪拌は0で2時間続けられた。強い攪拌のもと、10wt%のNaHCO₃aq(5.0V)が、内部温度が8を超えない速度で添加された(CO₂発生)。トルエン(4.3Wt、5.0V)が添加され、強い攪拌が3分間続けられた。混合物は分離させられ、有機層は取り分けられた。水層は、トルエン(2.6Wt、3.0V)によって抽出された。全ての有機層は合わせられ、1) 10wt%NaHCO₃aq(3.0V); 2) 水(2.0V)によって連続的に洗浄された。

【0157】

有機層は反応器へと移され、周囲圧のもと、分留され、5Wtの溶媒が除去された。分留は、アセトニトリルを除去するために有機層を90へと加熱することと、そしてトルエンを除去するために混合物を約110へと加熱することとを含む。80へと冷却した後、トルエン(2.50Wt、3V)が添加され、後にDBU(1.12V、1.14

10

20

30

40

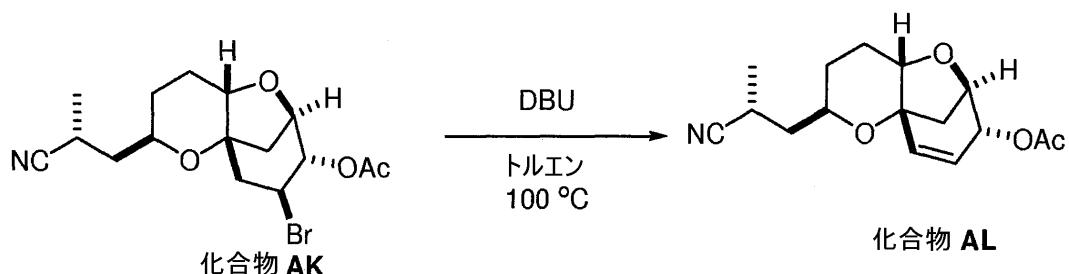
50

Wt、2.00eq)が続いた。混合物は100へと再加熱され、そして17時間強く攪拌された。反応混合物は0へと冷やされ、1.00M HCl aq (4.5V、1.2eq)が、内部温度が8を超えないような速度において添加された。生じる混合物は分離された。有機層は取り分けられ、水層はトルエン(1.73Wt、2.0V)によって抽出された。すべての有機層は、合わせられ、1) 1.00M HCl aq (0.50V、0.13eq)；2) 10wt% NaHCO₃ aq (1.0V)；3)、水(2.0Wt、2.0V)によって連続的に洗浄され、そして濃縮された。残余のトルエンはIPA(2.0V)によって共沸で除去され、黄色い固体として粗生成物がもたらされた。粗生成の化合物ALはIPA(5.0V)中に懸濁され、80へと加熱された。生じる溶液は2時間かけて0へと冷やされ、攪拌は0でさらに30分続けられた。結晶はろ過によって集められ、冷IPA(1V)で洗浄され、ヘプタン(1V)が後に続き、そして乾燥され、白い粉として化合物AL(0.64wt、0.59eq)がもたらされた。元の液体は濃縮されIPA-ヘプタン(1:1v/v、1.0V)で希釈された。白い沈殿が生じ、ろ過によって集められ、1) IPA-ヘプタン(1:1v/v、0.4V)；2)ヘプタン(0.4V)によって連続的に洗浄され、そして乾燥され、さらなる化合物AL(0.043Wt、0.040eq)をもたらした。

【 0 1 5 8 】

実施例 6：化合物 A-K からの化合物 A-L の合成

【化 4 0 】



スキーム 16

【 0 1 5 9 】

化合物 A K (1 w t 、 1 V 、 1 e q) がトルエン (5 . 0 V) に溶解された。 D B U (0 . 8 1 8 W t 、 0 . 8 0 3 V 、 2 . 0 e q) が 2 3 で添加され、混合物は 1 0 0 へと加熱された。化合物 A K の消費が完了したのち、反応混合物は 1 0 へと冷やされ、そして 1 M H C l (3 . 5 V 、 1 . 3 e q) が添加された。生じる混合物は 5 分間強く攪拌され、分離させられた。有機層は取り分けられ、水層は M T B E (5 . 0 V) によって抽出された。すべての有機層は合わせられ、1) 水 (2 . 0 V) ; 2) 1 0 w t % N a H C O ₃ 溶液 (2 . 0 V) ; 3) 水 (2 . 0 V) によって連続的に洗浄され、そして濃縮され、明るい茶色のオイルと水の混合物をもたらした。残余の水はヘプタン (3 . 0 V × 3) によって共沸で除去され、黄色い固体として化合物 A L (0 . 6 5 W t 、 0 . 8 3 e q) をもたらした。

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃)

6 . 1 6 (1 H、d、J = 1 0 H z)、5 . 6 0 - 5 . 6 3 (1 H、m)、5 . 0 1 - 5 . 0 2 (1 H、m)、4 . 3 4 - 4 . 3 6 (1 H、m)、3 . 8 0 - 3 . 8 5 (1 H、m) 3 . 4 2 (1 H、d d、J = 5 . 0 、2 . 0 H z)、2 . 9 3 - 3 . 0 1 (1 H、m)、2 . 5 3 - 2 . 5 7 (1 H、m)、2 . 0 7 - 2 . 1 2 (1 H、m)、2 . 0 3 (3 H、s)、1 . 5 6 - 1 . 7 2 (4 H、m)、1 . 4 9 - 1 . 5 5 (1 H、m)、1 . 3 2 (3 H、d、J = 6 . 5 H z)、1 . 2 2 - 1 . 3 0 (1 H、m)

1 3 C N M R (1 2 5 M h z, C D C 1 3)

1 7 0 . 1 0 、 1 4 2 . 1 6 、 1 2 2 . 8 2 、 1 2 2 . 4 2 、 7 9 . 4 3 、 7 5 . 2
6 、 7 4 . 8 1 、 6 9 . 5 2 、 6 8 . 4 8 、 4 0 . 3 6 、 2 9 . 6 2 、 2 8 . 9 0 、 2 8
. 7 7 、 2 2 . 4 9 、 2 1 . 2 6 、 1 8 . 5 4

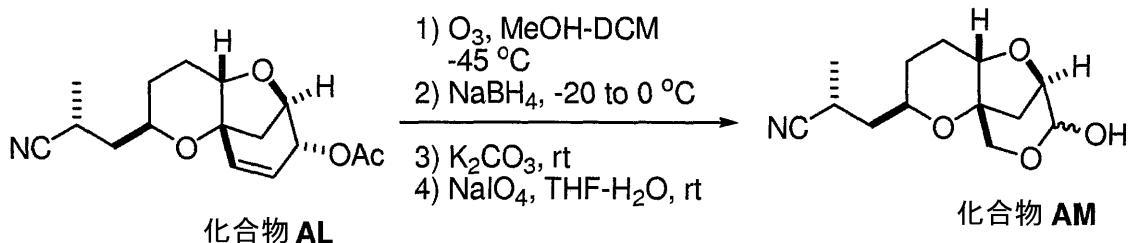
LMR S (E S I) m / z は 314.04 [M + Na]⁺ を見出した。

融点 92

【0160】

実施例 7：化合物 A L からの化合物 A M の合成

【化41】



スキーム 17

【0161】

化合物 A L (1 W t 、 1 V 、 1 e q) は、 M e O H - D C M (5 : 3 v / v 、 8 . 0 V) に溶解され、 - 4 7 へと冷やされた。 O₃ は、 内部温度を - 4 2 以下に保ちながら混合物へと泡立てながら入れられた。化合物 A L の消費の完了後、過剰の O₃ は、 反応器の排出のペルオキシドテストが陰性となるまで N₂ を泡立てながら入れることで排除された。

20

【0162】

反応混合物はその後、 - 2 5 まで温められ、 N a B H₄ (0 . 0 7 5 3 W t 、 0 . 5 8 0 e q) が、 内部温度を - 1 7 以下に保ちながら添加された。添加の完了後、混合物は - 2 0 で 1 時間攪拌され、その後 0 まで温められた。 N a B H₄ (顆粒、 0 . 0 7 5 3 W t 、 0 . 5 8 0 e q) は (内部温度を 3 以下に保ちながら) 添加され、攪拌は 0 で 1 時間続けられた。

20

【0163】

K₂ C O₃ (0 . 7 1 2 W t 、 1 . 5 0 e q) が 0 で添加され、反応物は 2 0 まで温められた。アセタート中間体の消費の完了後 (およそ 4 時間) 、反応混合物は 0 まで冷やされ、 1 0 w t % の H C l a q (5 . 1 W t 、 4 . 1 e q) が、 pH を 6 ~ 7 に調整するために強い攪拌のもと添加された。

30

【0164】

生じる二相性混合物は揮発物を除去するため部分的に濃縮され (およそ 5 . 6 W t) 、水 - T H F (1 : 1 v / v 、 4 . 0 V) で再希釈され、そして 1 5 へと冷やされた。 N a I O₄ (1 . 4 7 W t 、 2 . 0 0 e q) が添加され、生じるスラリーは 2 0 で、トリオールの消費が完了するまで (およそ 3 時間) 攪拌された。反応混合物はその後、 E t O A c (6 . 0 V) で希釈され、 5 分間強く攪拌され、そしてセリット (2 W t) の詰め物を介してろ過された。ろ過物 (F - 1) は分離され、取り分けられ、ろ過ケーキが E t O A c - E t O H (9 : 1 v / v 、 4 . 0 V) によって洗浄された (ろ過物 : F - 2) 。 N a C l (1 . 0 W t) は F - 1 へと添加され、生じる混合物は 5 分間強く攪拌され、分離させられた。有機層は取り分けられ、水層は F - 2 で抽出された。すべての有機層は合わせられ、 1) 1 0 w t % N a₂ S₂ O₃ a q (1 . 0 W t) ; 2) 水 (1 . 0 V) ; 3) 水 (1 . 0 V) によって連続的に洗浄され、そして濃縮され、白い固体をもたらした。残余の水および溶媒は E t O A c (6 . 0 V × 3) によって共沸で除去され、白い固体として粗生成物 (0 . 8 4 W t 、 0 . 9 6 e q) をもたらした。粗生成物はヘプタン - E t O A c (1 : 1 v / v 、 3 . 5 V) で懸濁され、そして 8 0 へと加熱された。生じる溶液は 2 時間かけて室温へと冷やされた (沈殿は ~ 6 5 で開始した) 。混合物はさらに 0 へと冷やされ、攪拌はさらに 1 時間続けられた。結晶はろ過で集められ、冷ヘプタン - E t O A c (1 : 1 v / v 、 1 . 8 V) そして、 N₂ / 真空で乾燥され、白い粉として化合物 A M (0 . 5 8 W t 、 0 . 6 7 e q) をもたらした。元の液体は濃縮され、ヘプ

40

50

タン - E t O A c (4 : 3 v / v, 0 . 9 V) で懸濁され、そして 80 ℃ へと加熱された。生じる透明な液体は 2 時間かけて 20 ℃ へと冷やされた。混合物はさらに 0 ℃ へと冷やされ、攪拌はさらに 1 時間続けられた。結晶はろ過で集められ、ヘプタン - E t O A c (4 : 3 v / v, 0 . 5 0 V) で洗浄され、そして、N₂ / 真空で乾燥され、白い粉として追加の化合物 A M (0 . 0 6 8 W t, 0 . 0 8 e q) をもたらした。

¹ H NMR (主要なアノマーに対する、 500 MHz, CDCl₃)

4.96 (1H, s), 4.17 (1H, dd, $J = 6.0, 3.5$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.82 - 3.74 (2H, m), 3.41 (1H, dd, $J = 10, 3.0$ Hz), 3.01 (1H, s), 2.95 - 2.85 (1H, m) 10
2.51 - 2.45 (1H, m), 2.22 - 2.15 (1H, m), 1.72 - 1.64 (1H, m) 1.63 - 1.48 (3H, m), 1.29 (3H, d, $J = 13$ Hz), 1.30 - 1.18 (1H, m)

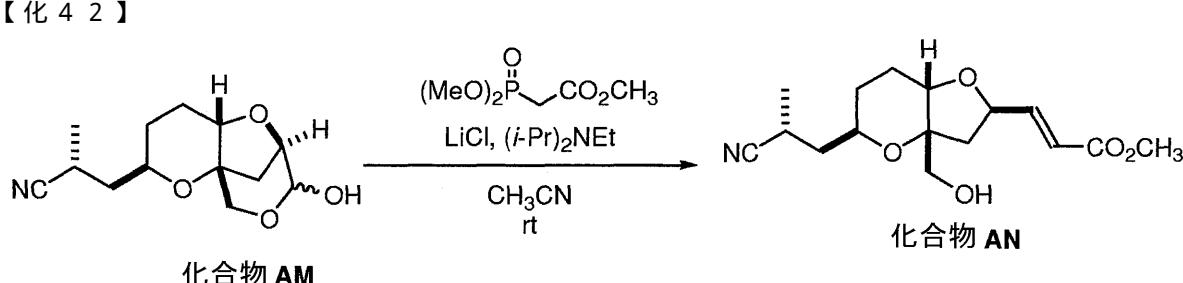
¹ ³ C NMR (主要なアノマーに対する、 125 MHz, CDC13)

LMRS (ESI) m/z は 307.99 [M + MeOH + Na]⁺を見出した。

融點 116

【 0 1 6 5 】

実施例 8



スキーム 18

[0 1 6 6]

化合物 A M (1 W t 、 1 V 、 1 e q) は、アセトニトリル (4 . 0 V) に懸濁され、 10 へと冷やされた。 L i C l (0 . 1 8 4 W t 、 1 . 1 0 e q) が添加され、 N , N - ディイソプロピルエチルアミン (0 . 8 2 5 V 、 1 . 2 0 e q) が後に続いた。内部温度が 10 に落ちた後、トリメチルホスホノアセタート (0 . 7 0 3 V 、 1 . 1 0 e q) が、 内部温度が 13 を超えない速度で添加された。添加の完了後、反応物は 10 で 1 時間攪拌され、その後、 20 に温められた。攪拌は化合物 A M の消費が完了するまで 20 で続けられた。反応混合物は M T B E (8 . 0 V) で希釈され、そして 0 へと冷やされた。 1 0 0 M H C l a q (5 . 0 V 、 1 . 5 e q) が強い攪拌のもと添加される一方で、内部温度は 8 以下に保たれ、そして生じる二相の混合物は分離させられた。 有機層は取り分けられ、水層は M T B E (4 . 0 V & 2 . 0 V) によって抽出された。 すべての有機層は合わせられ、 1) 1 0 w t % N a H C O ₃ a q (3 . 0 V) ; 2) 水 (2 . 0 V) によって連続的に洗浄され、そして、濃縮され、淡い黄色いオイルとして化合物 A N (E : Z ~ 2 0 : 1) がもたらされた。

¹ H NMR (5 0 0 M H z, C D C l ₃)

6 . 8 7 (1 H, d d, J = 1 6 . 0, 3 . 5 H z), 6 . 0 2 (1 H, d d, J = 1 6 . 0, 1 . 5 H z), 4 . 8 1 - 4 . 8 6 (1 H, m), 4 . 0 2 (1 H, d d, J = 9 . 0, 6 . 0 H z), 3 . 8 6 - 3 . 9 1 (1 H, m), 3 . 7 3 (3 H, s), 3 . 4 6 - 3 . 5 2 (2 H, m), 2 . 8 7 - 2 . 9 4 (1 H, m), 2 . 5 1 (1 H, d d, J = 1 4 . 0, 1 0 . 0 H z), 2 . 1 4 (1 H, d d, J = 7 . 5, 5 . 5 H z), 1 . 9 2 - 1 . 9 8 (1 H, m), 1 . 7 5 - 1 . 8 3 (1 H, m), 1 . 6 6 - 1 . 5 0 (1 H, m).

7.4 (3H, m)、1.61 - 1.45 (1H, m) 1.33 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)、1.27 - 1.35 (1H, m)

^1H NMR (125 MHz, CDCl₃)

166.95、148.24、123.08、120.00、84.03、74.31、74.25、67.85、67.77、51.85、40.23、35.52、26.80、24.18、22.27、18.30

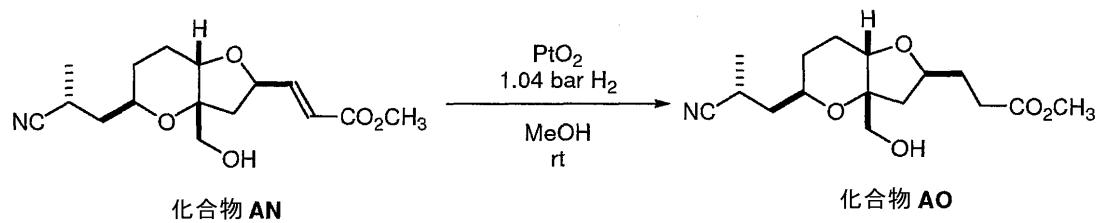
LMR S (ESI) m/z は 332.05 [M + Na]⁺を見出した。

【0167】

実施例9：化合物ANからの化合物AOの合成

【化43】

10



スキーム 19

【0168】

反応器は、N₂雰囲気のもと、PtO₂ (0.73 wt%、1.0モル%)で充たされた。MeOH (10.0V)中の化合物AN溶液がN₂のもと添加された。生じるスラリーは15へと冷やされ、1.04バールのH₂雰囲気のもと、攪拌された。2時間後、反応物は20度へと温められ、攪拌は化合物ANの消費が完了するまで続けられた。反応混合物はセリット (1Wt)の詰め物を介してろ過され、ろ過ケーキはMeOH (5.0V)洗浄された。ろ過物は濃縮され、そして残余のMeOHが無水のDCM (3.0V×2)によって共沸で除去され、灰色のオイルとして化合物AO (1.06Wt、1.05eq)がもたらされた。粗生成物が精製無しに次の反応で用いられた。

20

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃)

4.18 - 4.23 (1H, m)、3.82 - 3.92 (2H, m)、3.67 (3H, s)、3.53 (2H, d, $J = 6.5$ Hz)、2.86 - 2.93 (1H, m)、2.40 - 2.46 (1H, m)、2.31 - 2.38 (2H, m)、2.17 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)、1.85 - 1.92 (1H, m)、1.59 - 1.84 (6H, m)、1.49 (1H, dd, $J = 14.0, 5.5$ Hz)、1.32 (3H, d, $J = 7.5$ Hz)、1.23 - 1.30 (1H, m)

30

^1H NMR (125 MHz, CDCl₃)

173.90、123.10、84.23、74.90、73.28、68.31、67.73、51.81、40.28、35.99、31.75、30.78、27.12、24.03、22.27、18.32

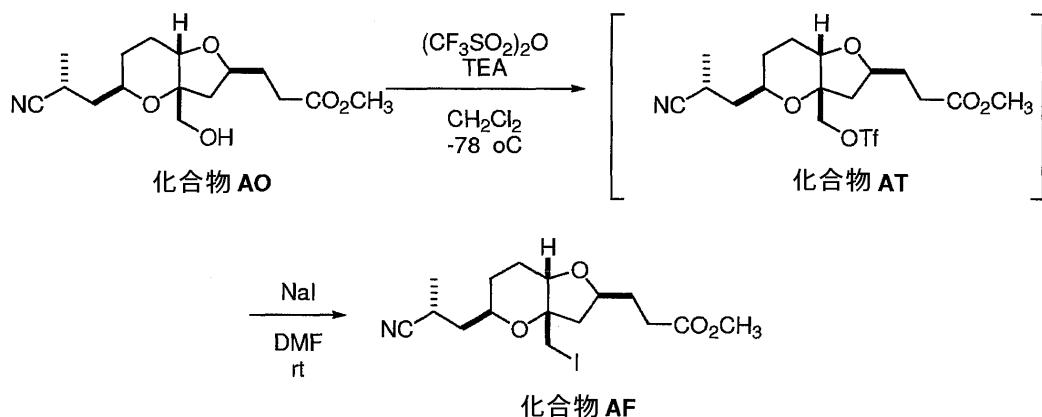
LMR S (ESI) m/z は 334.08 [M + Na]⁺を見出した。

【0169】

40

実施例10：化合物AOからの化合物AFの合成

【化44】



スキーム 20

【0170】

化合物AO(1Wt、1V、1eq)はDCM(4.50V)中で溶解された。TEA(1.16V、0.84Wt、2.60eq)が添加され、混合物は-70へと冷やされた。Tf₂O(0.702V、1.30eq)の溶液が、内部温度が-65を超えない速度において添加された。添加の完了後、反応物は-73で1.5時間攪拌され、-20へと温められ、そして-20でさらなる30分間攪拌された。

20

【0171】

DMF(3.0V)が添加され、混合物は0まで温められた。NaI(0.674Wt、1.40eq)が添加され、反応物はさらに23まで温められた。トリフラーート(化合物AT)の消費が完了した後、反応混合物はヘプタン(8.0V)で希釈され、0へと冷やされた。水(9.0V)が添加される一方、内部温度は10以下に保たれた。生じる二相の混合物は3分間強く攪拌され、そして分離させられた。有機相は取り分けられ、水層はMTBE(6.0V)によって抽出された。全ての有機層は合わせられ、1) 1.00M HCl aq(5.00V、1.56eq)；2) 10wt%NaHCO₃ aq(2.0V)；3) 10wt%Na₂S₂O₃ aq(2.0V)；4) 水(2.0V)；5) 水(2.0V)によって連続的に洗浄され、そして濃縮された。残余のものはMTBE(6.0V)によって溶解され、シリカゲル(1.0Wt)が添加された。生じるスラリーは22で5分間攪拌され、その後ろ過された。ろ過上のシリカゲルはMTBE(8.0V)によって洗浄され、ろ過物は濃縮され、赤い固体として粗生成物(1.35Wt、1.00eq)をもたらした。

30

【0172】

化合物AF(1.35Wt、1.00eq)はMTBE(1.4V)で懸濁され、そして45へと温められた。ヘプタン(2.8V)が添加される一方で、内部温度は40と45の間に保たれた。生じる透明な溶液は1時間かけて22へと冷やされ、そして22で2時間攪拌された。混合物は0へと冷やされ、攪拌はさらに2時間続けられた。沈殿はろ過によって集められ、予め冷やされた(0)ヘプタン-MTBE(1:3v/v、2.8V)によって洗浄され、そしてN₂/真空下で1時間乾燥され、明るい褐色の粉として化合物AF(0.98Wt、0.72eq)がもたらされた。元の液体は濃縮され、MTBE(0.33V)によって再溶解された。ヘプタン(0.33V)が添加され、生じる透明の液体は0へと冷やされた。化合物AFの結晶の非常に少ない量(第一のクロップからの)は種として加えられ、攪拌は0-15時間続けられた。沈殿はろ過によって集められ、予め冷やされた(0)ヘプタン-MTBE(1:2v/v、0.33V)によって洗浄され、そしてN₂/真空下で1時間乾燥され、明るい褐色の粉として化合物AF(0.046Wt、0.034eq)がもたらされた。

40

【0173】

¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

50

4.46 (1H, d, $J = 10.5$ Hz)、4.38 (1H, d, $J = 10.5$ Hz)、4.21-4.26 (1H, m)、3.89 (1H, dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz)、3.81-3.86 (1H, m)、3.68 (3H, s)、2.93-3.00 (1H, m)、2.41-2.50 (2H, m)、2.33-2.39 (1H, m)、1.91-1.97 (1H, 1m)、1.64-1.92 (6H, m)、1.45 (1H, dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz)、1.25-1.35 (1H, m)、1.32 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)

^1H NMR (125 MHz, CDCl₃) 173.62、122.86、117.51、81.84、78.54、74.57、73.08、68.63、51.94、40.16、35.28、31.77、30.64、27.13、23.95、22.33、18.42
LMR S (ESI) m/z は 446.12 [M + Na]⁺を見出した。

【0174】

化合物 AF

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 4.21-4.26 (1H, m)、3.78-3.83 (2H, m)、3.67 (3H, s)、3.44 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)、3.37 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)、2.99-3.03 (1H, m)、2.49 (1H, dd, $J = 9.0, 8.5$ Hz)、2.42-2.47 (1H, m)、2.32-2.38 (1H, m)、1.80-1.89 (3H, m)、1.63-1.75 (5H, m)、1.33 (3H, d, $J = 7.5$ Hz)、1.24-1.30 (1H, m)

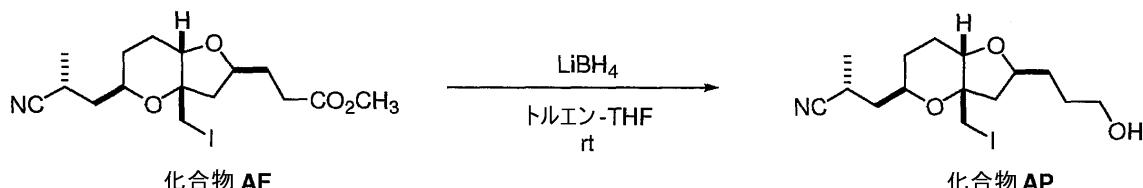
^1H NMR (125 MHz, CDCl₃) 173.74、122.89、81.75、76.07、75.10、68.24、51.86、40.52、39.00、31.78、30.75、27.09、24.36、22.53、18.72、18.51
LMR S (ESI) m/z は 440.02 [M + Na]⁺を見出した。

融点：69.5

【0175】

実施例 11

【化45】



スキーム 21

【0176】

化合物 AF (1Wt、1V、1eq) はトルエン中 (5.0V) で溶解され、10へと冷やされた。LiBH₄ (THF中2.0M溶液、2.4V、2.0eq) が添加され、攪拌は20で18時間続けられた。反応混合物は0へと冷やされ、予め冷やされた (0) EtOAc (6V) および1.0M HCl aq (6.0V、2.5eq) の混合物へと強い攪拌のもと、ゆっくりと注がれた。有機層は取り分けられ、水層がEtOAc (5.0V) で抽出された。すべての有機層は集められ、1) 10wt% NaHCO₃ aq (2V)；2) 水 (2V) によって連続的に洗浄され、そして濃縮された。残余の水はトルエン (5V × 2) によって共沸で除去され、化合物 AP (0.93Wt, 0.89eq) をもたらした。

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃)

4.24-4.30 (1H, m)、3.86 (1H, dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz)、3.78-3.83 (1H, m)、3.62-2.68 (2H, m)、3.44 (1H, d, $J = 14.5, 5.5$ Hz)、1.64-1.92 (6H, m)、1.45 (1H, dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz)、1.25-1.35 (1H, m)、1.32 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)

H、d、J = 10.5 Hz)、3.38 (1H、d、J = 10.5 Hz)、2.99 - 3.04 (1H、m)、2.51 (1H、dd、J = 14.0、8.5 Hz)、2.06 (1H、t、J = 6.0 Hz)、1.86 - 1.92 (1H、m)、1.59 - 1.78 (9H、m)、1.33 (3H、d、J = 7.0 Hz)、1.24 - 1.31 (1H、m)

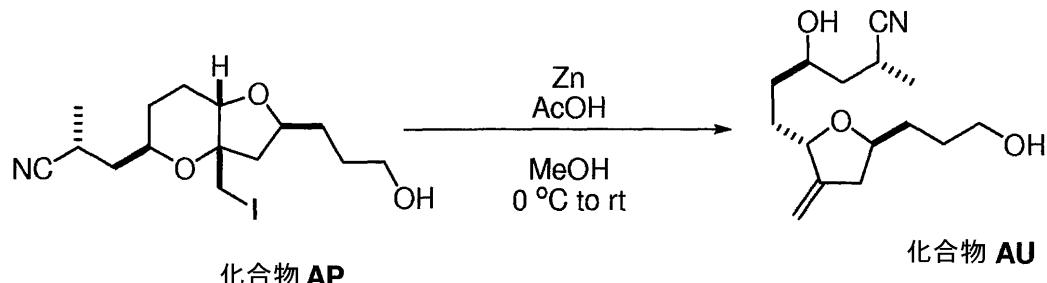
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

122.94、82.70、76.27、76.25、68.42、62.77、40.50、39.08、33.72、29.67、27.25、24.59、22.55、19.08、18.51

LMR S (ESI) m/z は 416.02 [M + Na]⁺を見出した。

【0177】

【化46】



スキーム 22

10

20

【0178】

不活性の反応基は、23でZn粉 (2.5 wt, 15 eq) を充填された。MeOH (5.0 V) が添加され、AcOH (2.0 V, 14 eq) が後に続いた。生じるスラリーは23で20分間攪拌され、そして0に冷やされた。MeOH (5.0 V) 中の化合物AP (1 Wt, 1 V, 1 eq) の溶液が添加され、強い攪拌が0で3時間そして、23で1.5時間続けられた。反応混合物はEtOAc (20 V) によって希釈された。過剰のZn粉はろ過によって除去され、EtOAc (10 V) ですすぐれた。ろ過物は1.00 M HCl aq (10 V) によって洗浄された。有機層は取り分けられ、水層はEtOAc (20 V) によって抽出された。全ての有機相は合わせられ、1) 10 wt % NaHCO₃ aq (20 V); 2) 10 wt % Na₂S₂O₃ aq (8 V); 3) ブリン (8 V) によって連続的に洗浄され、そして濃縮され、淡い黄色のオイルとしての粗生成物をもたらした。粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotope、ヘプタン-EtOAc 3:7 2:8 0:10) によって精製され、淡い黄色いオイルとして化合物AU (0.62 Wt, 0.90 eq) をもたらした。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

5.01 (1H, s)、4.85 (1H, s)、4.41 (1H, br)、4.08 - 4.12 (1H, m)、3.93 (1H, br)、3.60 - 3.68 (2H, m)、3.12 (1H, br)、2.97 - 3.05 (1H, m)、2.69 - 2.73 (1H, m)、2.45 (1H, br)、2.29 - 2.33 (1H, m)、1.53 - 1.80 (10H, m)、1.33 (3H, d, J = 7.5 Hz)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

150.95、123.29、105.49、79.66、77.69、68.79、62.84、41.83、39.03、34.33、32.11、30.89、29.80、22.93、18.61

LMR S (ESI) m/z は 289.96 [M + Na]⁺を見出した。

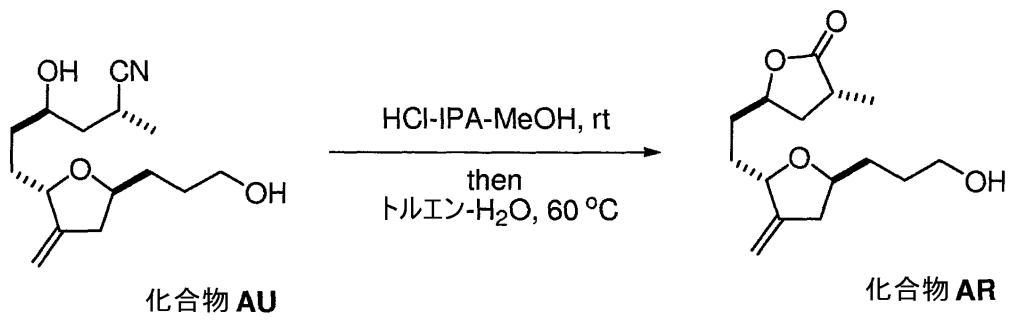
【0179】

実施例13：化合物AUからの化合物ARの合成

30

40

【化47】



10

【0180】

化合物 **AU** (1 Wt、1 V、1 eq) は MeOH (2.0 V) 中に溶解された。混合物は 0 へと冷やされ、HCl (IPA 中 6 M 溶液、2.0 V、13 eq) が添加された。反応物は 23 へと温められ、攪拌は化合物 **AU** の消費が完了 (およそ 20 時間) するまで続けられた。反応混合物はトルエン (8.0 V) および水 (4.0 V) で希釈され、生じる二相の混合物は 60 で 3 時間加熱された。冷却後、有機層は取り分けられ、水層は EtOAc (8.0 V) で抽出された。すべての有機相は合わせられ、10 wt % NaHCO₃ aq (2.0 V) ; 2) ブリン (2.0 V) ; 3) 水 (2.0 V) によって連続的に洗浄され、淡い黄色のオイルとしての粗生成の化合物 **AR** (0.93 Wt, 0.93 eq) をもたらした。粗生成物はトルエン (8 V × 2) により共沸で除去され、精製無しに次の反応で用いられた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

4.98 - 4.99 (1H, m)、4.84 - 4.85 (1H, m)、4.49 - 4.54 (1H, m)、4.39 (1H, d, J = 10.5 Hz)、4.00 - 4.05 (1H, m)、3.59 - 3.68 (2H, m)、2.63 - 2.72 (2H, m)、2.56 - 2.62 (1H, m)、2.25 - 2.30 (1H, m)、2.08 - 2.14 (1H, m)、1.97 - 2.02 (1H, m) 1.52 - 1.82 (7H, m)、1.26 (3H, d, J = 7.5 Hz)、1.24 - 1.34 (1H, m)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

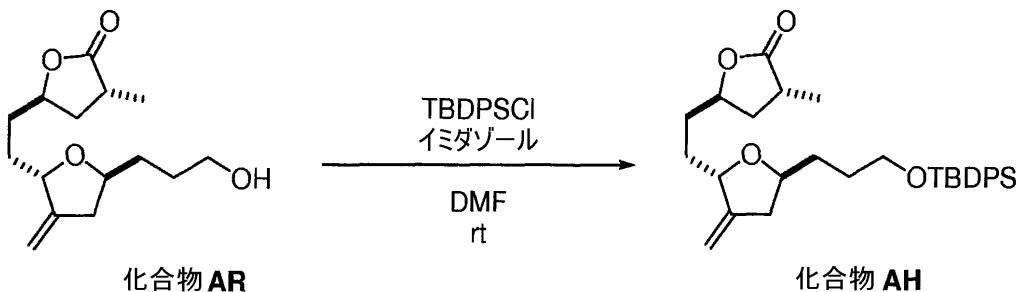
180.34、151.14、105.39、79.71、78.84、77.54、62.72、39.02、35.69、34.15、32.19、32.16、31.50、29.64、16.02

LMRS (ESI) m/z は 290.99 [M + Na]⁺ を見出した。

【0181】

実施例 14：化合物 **AR** からの化合物 **AH** の合成

【化48】



40

【0182】

化合物 **AR** (1 Wt、1 V、1 eq) は DMF (2.0 V) 中に溶解され、そしてイミダゾール (0.033 Wt、1.30 eq) が 23 で添加された (吸熱性)。イ

50

ミダゾールの溶解の完了後、混合物は 10 に冷やされ、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (TBDPSCL)、0.969 V、1.02 Wt、1.00 eq が添加された。反応混合物は 10 で 1 時間攪拌され、23 で温められ、そして化合物 A R の消費が完了するまで攪拌された (およそ 3 時間)。反応混合物はヘプタン - MTBE 1 : 1 (8.0 V) によって希釈され、10 に冷やされた。水 (8.0 V) が強い攪拌のもと添加され、生じる混合物は分離させられた。水層は取り分けられた。有機相はさらに水 (1.0 V) によって洗浄され、濃縮された。残余の水および溶媒はトルエン (8.0 V × 2) によって共沸で除去され、無色のオイルとして化合物 A H (1.98 Wt、100 %) がもたらされた。粗生成物は精製無しに次の反応で用いられた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

7.65 (4 H, m)、7.36 - 7.44 (6 H, m)、4.99 (1 H, dd, J = 4.0, 2.5 Hz)、4.84 (1 H, dd, J = 4.0, 2.5 Hz)、4.50 - 4.55 (1 H, m)、4.35 (1 H, d, J = 9.0 Hz)、3.97 - 4.02 (1 H, m)、3.66 - 3.70 (2 H, m)、2.66 - 2.71 (1 H, m)、2.61 - 2.66 (1 H, m)、2.22 - 2.27 (1 H, m)、2.08 - 2.14 (1 H, m)、1.97 - 2.03 (1 H, m)、1.50 - 1.81 (8 H, m)、1.28 (3 H, d, J = 7.5 Hz)、1.04 (9 H, s)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

181.18、151.68、135.79 (4 C)、134.21 (2 C)、129.84 (2 C)、127.89 (4 C)、105.27、79.58、78.83、77.38、64.02、39.08、35.78、34.20、32.29、31.76、31.60、29.31、27.16 (3 C)、19.48、16.15

LMR S (ESI) m/z は 529.26 [M + Na]⁺を見出した。

【0183】

実施例 15：化合物 A H からの化合物 A V の合成

【化49】



スキーム 25

【0184】

不活性の反応器へと N, O-ジメチルヒドロキシリルアミンヒドロクロリド (0.298 Wt、1.55 eq) が充填された。DCM (2.0 V) が添加され、生じるスラリーは -5 へと冷やされた。トリメチルアルミニウム (トルエン中 2.0 M 溶液、1.48 V、1.50 eq) が内部温度が 3 を超えないような速度でゆっくりと添加された。添加の完了後、混合物は 0 で 30 分間攪拌された。DCM (3.0 V) 中の化合物 A H (1 Wt、1 V、1 eq) 溶液が内部温度が 5 度を超えないような速度で添加され、攪拌は 0 で化合物 A H の消費が完了するまで続けられた。他の反応基は 20 wt % Roche 11e 塩 (10 Wt) および MTBE (10 V) が充填され、0 へと冷やされた。反応混合物が、予め冷やされた二相の混合物へと移される一方で、内部温度は 5 以下に保たれた。生じる混合物は 0 で 30 分間強く攪拌され、そして分離させられた。有機層は取り分けられ、水層は MTBE (10 V) で抽出された。すべての有機層は合わせられ、1) 20 wt % Roche 11e 塩溶液 (5 Wt)；2) 水 (3 V)；3) ブリン (2 V) によって連続的に洗浄され、そして濃縮され淡い黄色のオイルとして粗生成物をもたらした。粗生成物はトルエン (5 V × 2) によって共沸で乾燥され、精製無しで次の反応に用

10

20

30

40

50

いられた。

【0185】

粗生成のヒドロキシアミドは、D M F (2 . 0 V) に溶解され、10 へと冷やされた。イミダゾール (0 . 1 6 1 W t、1 . 2 0 e q) が添加され、後に T B S C 1 (0 . 2 9 7 W t、1 . 0 0 e q) が続いた。反応物は 15 、2 時間攪拌され、23 へと温められ、そしてヒドロキシアミド中間体の消費が完了するまで攪拌された。反応混合物はヘプタン - M T B E 1 : 1 (1 0 V) で希釈され、0 まで冷やされた。水 (8 V) が添加され、生じる二相の混合物は強く攪拌され、分離させられた。有機層は取り分けられ、水層はヘプタン - M T B E (1 : 1 v / v、8 . 0 V) で抽出された。すべての有機層は合わせられ、1) 水 (3 . 0 V) 、2) プリン (3 . 0 V) によって連続的に洗浄され、そして濃縮され、淡い黄色のオイルとして粗生成の化合物 A V (1 . 3 5 W t、0 . 9 9 e q) をもたらした。

【0186】

等価物

当業者は、ここに記載される特定の手順の数多くの等価物をルーチンの実験を超えることを用いずに認識するか容易に想到し得るであろう。そのような統括部は本は杖みの範囲内に入るとみなされ、そして以下の請求項によって包含されるとみなされる。この出願を通して引用されア t すべての参照、特許、および特許出願の内容は、参照によってここに組み入れられる。それらの特許、特許出願および他の文献の適切な成分、プロセスおよび方法は、本発明およびその実施態様のために選択してもよい。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 307/28 (2006.01) C 0 7 D 307/28

(72)発明者 遠藤 篤史
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 0 9 , ボストン , ワン・デヴォンシアー・プレイス・ナンバー 2 6 0 3
(72)発明者 フアン , フランシス , ジー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 8 1 0 , アンドーヴァー , グレイバーチ・ロード・ 1 6
(72)発明者 リ , ジン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 8 1 0 , アンドーヴァー , ワシントン・パーク・ドライブ
・ 1 0 ピー

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 8 5 6 5 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)