

(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
2018年6月21日(21.06.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/109872 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 45/61 (2006.01) C07C 49/753 (2006.01)
C07C 45/65 (2006.01) C07C 209/14 (2006.01)
C07C 49/647 (2006.01) C07C 211/17 (2006.01)
C07C 49/707 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/087257
- (22) 国際出願日: 2016年12月14日(14.12.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 国立大学法人東北大学 (TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 Miyagi (JP). フロムシード株式会社 (FROMSEEDS CORPORATION) [JP/JP]; 〒9808579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6番地6-40 東北大学連携型起業家育成施設 (T-B i z) 406号室 Miyagi (JP).
- (72) 発明者: 笠井 均 (KASAI Hitoshi); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 小関 良卓 (KOSEKI Yoshitaka); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 神島 堯明 (KAMISHIMA Takaaki); 〒9808579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6番地6-40 東北大学連携型起業家育成施設 (T-B i z) 406号室 フロムシード株式会社内 Miyagi (JP). 野中 利之 (NONAKA Toshiyuki); 〒9808579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6番地6-40 東北大学連携型起業家育成施設 (T-B i z) 406号室 フロムシード株式会社内 Miyagi (JP).
- (74) 代理人: 謝 卓峰 (SHA Takuho); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満4-6-3 -503 Osaka (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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: CYCLOPENTENONE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: シクロペンテノン誘導体およびその製造方法

(57) Abstract: The present invention provides an industrially desirable novel cyclopentenone derivative and a method for producing the same. Practical and industrial applications of the following are anticipated: the novel compounds (formulas (I) and (II)) and the methods for producing the same provided by the invention according to the present application, an industrially desirable novel intermediate for prostaglandin derivative and the like and a method for producing the same.

(57) 要約: 本発明は、工業的に好ましい新規なシクロペンテノン誘導体およびその製造方法を提供する。本願に係る発明で提供される新規な化合物(式(I)および式(II))およびそれらの製造方法は、工業的に好ましい新規なプロスタグランジン誘導体等の中間体およびその製造方法は、その実用化および工業化が期待される。



WO 2018/109872 A1

明 細 書

発明の名称： シクロペンテノン誘導体およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、新規なシクロペンテノン誘導体およびその製造方法に関する。

背景技術

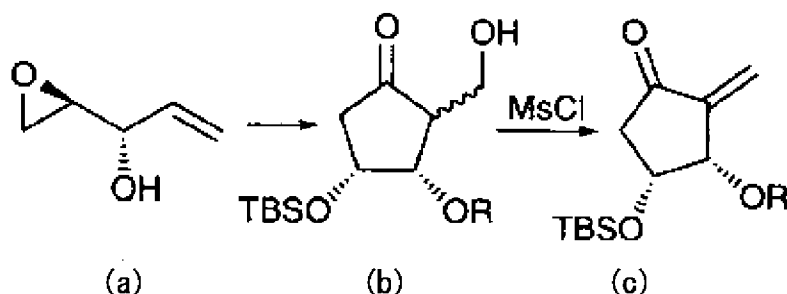
[0002] プロスタグランジン (p r o s t a g l a n d i n) は生体内においてアラキドン酸から生合成される生理活性脂質である。プロスタグランジンはプロスタン酸を基本骨格とし、五員環部分および側鎖部分の構造の違いにより、プロスタグランジン- E_2 、- I_2 、- D_2 、- $F_{2\alpha}$ などの異なる分子種が存在する。

[0003] プロスタグランジンおよびその誘導体は、血圧低下、眼圧低下、子宮筋収縮、平滑筋拡張、血管拡張、血小板凝集抑制など多彩な生理作用を示し、末梢循環障害の改善、陣痛誘発・分娩促進、緑内障の治療、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療などを目的とする医薬品として広く使用されている。

[0004] プロスタグランジンおよびその誘導体を製造するために、これまでにコーリーラクトン法（特許文献1）、共役付加反応法（非特許文献1）、3成分連結法（非特許文献2）および2成分連結法（非特許文献3および特許文献2）が開発されている。これらの方法では、工程数が多く効率が悪いという問題点はある。

[0005] 例えば、2成分連結法においては、プロスタグランジンの重要な合成中間体としてexo-エノン化合物(c)が用いられている(非特許文献4)。この方法においては、ジビニルカルビノールのエポキシ化反応によって得られるエポキシアルコール(a)を出発原料とし、数工程を経て β -ヒドロキシケトン(b)を導く。化合物(b)をメシル化すると、脱離反応によりexo-エノン化合物(c)を与える。この方法では、 β -ヒドロキシケトン(b)を介するため、この中間体(b)における3つの水酸基を選択的に保護しなければならない。このように、2成分連結法は製造過程が煩雑である。また、中間体(c)

）におけるTBS(*tert*-ブチルジメチルシリル)保護基は高価であり、さらに環境上の問題が懸念される。なお、*exo*-エノン中間体（c）は不安定であるため、中間体（c）を用いた2成分連結法は工業的に非効率的である。



[0006] 上述のように、プロスタグランジン誘導体の製造方法は、中間体（b）の3つの水酸基に対して、それぞれ選択的な保護および脱保護が必要となる。そのため生成物の単離が困難であり、また反応工程数も多く、その結果、目的物の製造コストが高くなるという問題が生じる。また、不安定な中間体（c）に依存する反応行程は、工業的に不利であるが、簡便かつ安価で工業的に使用することができる中間体の開発はいまだに十分ではない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：W02010/104344

特許文献2：特開平2-128

非特許文献

[0008] 非特許文献1：J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 9256

非特許文献2：J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 4718-4126

非特許文献3：J. Org. Chem., 1988, 53, 5590

非特許文献4：有機合成化学協会誌第57巻第5号、頁422-428(1999)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、上記した従来技術における欠点または問題を解決するこ

とであり、プロスタグランジン誘導体等の製造における工業的に好ましい新規な合成中間体を提供することにある。

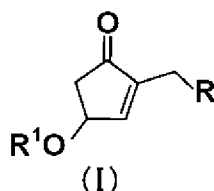
[0010] 本発明の他の目的は、工業化に適した、経済的に好ましい、プロスタグランジン誘導体等の製造における新規な合成中間体の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 上記のような状況に鑑み、本発明者らは、プロスタグランジン誘導体等の合成中間体として利用可能なシクロペンテノン誘導体およびその製造方法について鋭意研究した。その結果、本発明者らは、単糖からの水熱反応により簡便に4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテノンを製造することに成功した。本発明者らは、この4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテノンを出発原料とし、ジエーテル化を行った後、このジエーテル化合物に対し、アミノ化反応を行った結果、選択的にアミノ化反応が進行し、下記一般式(I)で表されるシクロペンテノン化合物を製造できることを見出した。本発明者らはこの知見に基づき本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明は、下記〔1〕から〔16〕項に記載の発明を提供することにより上記課題を解決したものである。

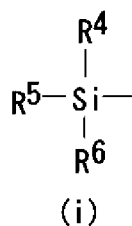
〔1〕 式(I)：



(式中、RはOR¹またはNR²R³であり、

R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルチオアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置

置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシアルキル基または式(i)



(式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基で置換されたアルコキシアルキル基であり、

R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基である。)

で表される化合物、

〔2〕前記 R が OR^1 である、〔1〕に記載の化合物、

〔3〕前記 R が NR^2R^3 である、〔1〕に記載の化合物、

〔4〕前記 R^1 が、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、または置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシアルキル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔5〕前記 R^1 が、置換基を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基である、〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔6〕前記 R^1 が、

メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシイソプロピル基、メトキシブチル基、

エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシイソプロピル基、エトキシブチル基、

プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポ

キシイソプロピル基、プロポキシブチル基、
イソプロポキシメチル基、イソプロポキシエチル基、イソプロポキシプロピル基、イソプロポキシイソプロピル基、イソプロポキシブチル基、
ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシプロピル基、ブトキシイソプロピル基、ブトキシブチル基、

tert-ブトキシメチル基、*tert*-ブトキシエチル基、*tert*-ブトキシプロピル基、*tert*-ブトキシイソプロピル基、または*tert*-ブトキシブチル基である、〔1〕～〔5〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔7〕前記R¹が、置換基を有していてもよいフェニルオキシC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔8〕前記R¹が、置換基を有していてもよいベンジルオキシC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔9〕前記R²およびR³は、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔10〕前記R¹が、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシC₁～C₆アルキル基であり、前記R²およびR³が、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔11〕前記R¹が、置換基を有していてもよいフェニルオキシC₁～C₆アルキル基であり、前記R²およびR³が、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

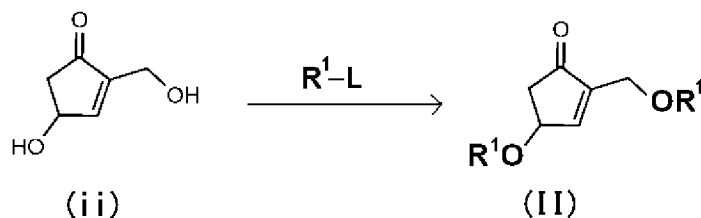
〔12〕前記R¹が、置換基を有していてもよいベンジルオキシC₁～C₆アルキル基であり、前記R²およびR³が、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔13〕前記R¹がメトキシメチル基であり、前記R²およびR³が、それぞれ

同一のC₁～C₆アルキル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

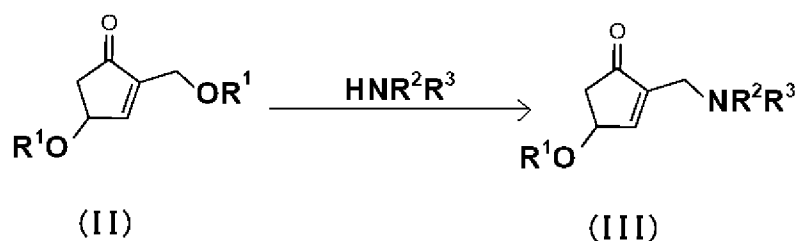
〔14〕前記R¹がメトキシメチル基であり、前記R²およびR³がエチル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、

〔15〕



式(ii)で表される化合物をR¹-Lと反応させることを特徴とする、式(II)で表される化合物(ここで、R¹は〔1〕で定義した通りであり、Lは、ハロゲン原子を示す。)の製造方法、および

〔16〕



式(II)で表される化合物をHNR²R³と反応させることを特徴とする、式(III)で表される化合物(ここで、R¹、R²およびR³はそれぞれ〔1〕で定義した通りである。)の製造方法。

発明の効果

[0013] 本発明方法により、シクロペンテノン化合物の新規な工業的製造法が提供される。

[0014] 本発明の方法によれば、4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテノンを、その2つの水酸基にエーテル保護基を導入したジエーテルに変換し、得られたジエーテルに対し、緩和な条件下で選択的にアミノ化を行い、目的物とするシクロペンテノン化合物をわずか2工程で、容易に得

ることに成功した。

[0015] さらに本発明の方法では、目的とするシクロペンテノン化合物を高収率かつ効率的に、工業的規模で簡便に製造可能である。

[0016] さらには、本発明の方法により、医薬およびその中間体として有用な、新規化合物であるシクロペンテノン化合物を提供することができる。本発明の方法によって得られた新規な化合物（式（I）、式（II）および式（III））は、医薬品等の中間体及び試薬として、その有用性が期待される。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書において用いられる用語について以下に説明する。

[0018] 特に言及しない限り、本明細書および特許請求の範囲で用いた用語は以下に述べる意味を有する。

[0019] 「アルキル基」とは、特に限定しない限り、飽和脂肪族炭化水素基、例えば炭素数が1～20の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のC₁～C₆アルキル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1, 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル基、2, 2, 3-トリメチルブチル基、2, 3, 3-トリメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、2, 4, 4-トリメチルペンチル基、1-エチル-1-メチルペンチル基、ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘプチル基、1, 1-ジメチルヘプチル基、6, 6-ジメチルヘプチル基、デシル基、1-メチルノニ

ル基、2-メチルノニル基、6-メチルノニル基、1-エチルオクチル基、1-プロピルヘプチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル等の基を挙げることができるが、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの基が好ましい。 $C_1 \sim C_6$ アルキルの基の好ましい例は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基またはヘキシル基である。

[0020] 「アルコキシ基」とは、(アルキル基)-O-基を意味する(ここで、アルキル基は上記と同じ意味を有する。)。例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が挙げられる。 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基の例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基等を含むが、これらに限定されるものではない。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシとしては、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0021] 「アルコキシアルキル基」とは、「アルコキシ基」で置換された「アルキル基」を意味する(ここで、アルコキシ基およびアルキル基は上記と同じ意味を有する。)。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基が挙げられる。具体的には、
メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシイソプロピル基、メトキシブチル基、
エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシイソプロピル基、エトキシブチル基、
プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポキシイソプロピル基、プロポキシブチル基、

イソプロポキシメチル基、イソプロポキシエチル基、イソプロポキシプロピル基、イソプロポキシイソプロピル基、イソプロポキシブチル基、
ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシプロピル基、ブトキシイソプロピル基、ブトキシブチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*tert*-ブトキシエチル基、*tert*-ブトキシプロピル基、*tert*-ブトキシイソプロピル基、または*tert*-ブトキシブチル基等が挙げられ、好ましくはメトキシメチル基であり、これらに限定されるものではない。

[0022] 「アルコキシアルコキシアルキル基」とは、「アルコキシアルコキシ基」で置換された「アルキル基」を意味する（ここで、アルコキシ基およびアルキル基は上記と同じ意味を有する。）。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基が挙げられる。具体的には、
メトキシメトキシメチル基、メトキシメトキシエチル基、メトキシメトキシプロピル基、メトキシメトキシイソプロピル基、メトキシメトキシブチル基、
、
エトキシメトキシメチル基、エトキシメトキシエチル基、エトキシメトキシプロピル基、エトキシメトキシイソプロピル基、エトキシメトキシブチル基、
、
プロポキシメトキシメチル基、プロポキシメトキシエチル基、プロポキシメトキシプロピル基、プロポキシメトキシイソプロピル基、プロポキシメトキシブチル基、
イソプロポキシメトキシメチル基、イソプロポキシメトキシエチル基、イソプロポキシメトキシプロピル基、イソプロポキシメトキシイソプロピル基、
イソプロポキシメトキシブチル基、
ブトキシメトキシメチル基、ブトキシメトキシエチル基、ブトキシメトキシプロピル基、ブトキシメトキシイソプロピル基、ブトキシメトキシブチル基、
、
メトキシエトキシメチル基、メトキシエトキシエチル基、メトキシエトキシプロピル基、メトキシエトキシイソプロピル基、メトキシエトキシブチル基

、
エトキシエトキシメチル基、エトキシエトキシエチル基、エトキシエトキシシ
プロピル基、エトキシエトキシイソプロピル基、エトキシエトキシブチル基
、
プロポキシエトキシメチル基、プロポキシエトキシエチル基、プロポキシエ
トキシプロピル基、プロポキシエトキシイソプロピル基、プロポキシエトキ
シブチル基、
イソプロポキシエトキシメチル基、イソプロポキシエトキシエチル基、イソ
プロポキシエトキシプロピル基、イソプロポキシエトキシイソプロピル基、
イソプロポキシエトキシブチル基、
ブトキシエトキシメチル基、ブトキシエトキシエチル基、ブトキシエトキシ
プロピル基、ブトキシエトキシイソプロピル基、ブトキシエトキシブチル基
等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0023] 「アルキルチオアルキル基」とは、「(アルキル基) - S -」で置換され
たアルキル基を意味する（ここで、アルキル基上記と同じ意味を有する。）
。例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル - S - $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、好ましくは C_1
 $\sim C_6$ アルキル - S - $C_1 \sim C_6$ アルキル基が挙げられる。
 $C_1 \sim C_6$ アルキル - S - $C_1 \sim C_6$ アルキルの例としては、
メチルチオメチル基、
エチルチオメチル基、
プロピルチオメチル基、
イソプロピルチオメチル基、
ブチルチオメチル基、
sec-ブチルチオメチル基、
イソブチルチオメチル基、tert-ブチルチオメチル基、ペンチルチオメ
チル基またはヘキシルチオメチル基、
メチルチオエチル基、
エチルチオエチル基、

プロピルチオエチル基、
イソプロピルチオエチル基、
ブチルチオエチル基、
sec-ブチルチオエチル基、
イソブチルチオエチル基、tert-ブチルチオエチル基、ペンチルチオエチル基またはヘキシルチオエチル基等が挙げられる。

[0024] 「アリール基」とは、単環式または二環式芳香族性炭化水素基を示し、好ましくは、フェニル基、ナフチル基等の $C_6 \sim_{10}$ アリール基であり、より好ましくは、フェニル基である。

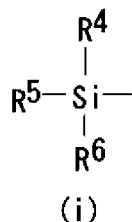
[0025] 「アリールアルキル基」とは、アリール基により置換されたアルキル基を意味する。好ましくは、フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

[0026] 「アリールオキシアルキル基」とは、「(アリール基)-O-」で置換されたアルキル基を意味する（ここで、アルキル基およびアリール基は上記と同じ意味を有する。）。例えば、 $C_6 \sim_{10}$ アリール基-O- $C_1 \sim C_6$ アルキル基が挙げられる。 $C_6 \sim_{10}$ アリール-O- $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例は、フェニルオキシメチル基、1-フェニルオキシエチル基、2-フェニルオキシエチル基、3-フェニルオキシプロピル基、4-フェニルオキシブチル基、5-フェニルオキシペンチル基、6-フェニルオキシヘキシル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

[0027] 「アリールアルキルオキシアルキル基」とは、「(アリールアルキル-O-」で置換されたアルキル基を意味する（ここで、アルキル基およびアリールアルキル基は上記と同じ意味を有する。）。例えば、フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシアルキル基等が挙げられる。フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例は、ベンジルオキシメチル基、1-フェニルエチル

オキシメチル基、2-フェニルエチルオキシメチル基、3-フェニルプロピルオキシメチル基、4-フェニルブチルオキシメチル基、5-フェニルペンチルオキシメチル基、6-フェニルヘキシルオキシメチル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

[0028] 「式(i)」



(式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基で置換されたアルコキシアルキル基における「アルコキシアルキル基」は上記と同じ意味を有する。

[0029] 「置換基を有していてもよい」とは、置換基を有していても、または無置換であってもよいことを意味する。置換を有する場合、置換基は前記の置換可能な位置に、1～5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は、各置換基はそれぞれ同一または異なってもよい。置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられるが、好ましい置換基の例は、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル基、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルコキシ基またはハロゲンである。

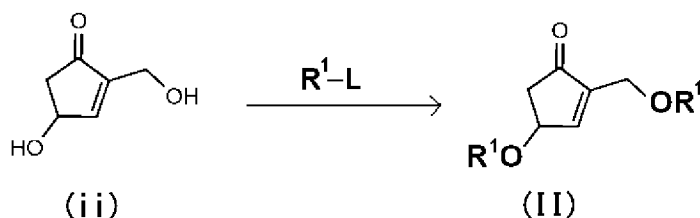
[0030] 式(I)で表される化合物における R^1 の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ノルマルブチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、フェニルジメチルシリルメトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、p-ニトロベンジルオキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2-(トリエチルシリル)エトキシメチル基、メントキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、3-ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1-メトキシ

シクロヘキシル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル-S, S-ジオキシド基、1,4-ジオキサニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基、1-エトキシエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]エチル基、1-メチル-1-メトキシエチル基、メトキシプロピル基、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル基、1-メチル-1-フェニルオキシエチル基、2-(ベンゾチオ)エチル基、2-トリメチルシリルエチル基、tert-ブチル基、プレニル基、フェニル基等が挙げられ、電子供与性のあるエーテル系保護基は好ましいが、これらに限定されるものではない。

[0031] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示し、好ましくは、フッ素原子および塩素原子である。

[0032] [本発明の化合物 (II) の製造方法]

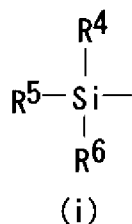
本発明の化合物 (II) は、例えば、以下に示す方法またはこれに準じた方法等によって製造することができる。(J. Am. Chem. Soc., 1977, 99 1275)。例えば、適切な溶媒中で、式(ii)の化合物を R^1-L と塩基存在下で反応させることにより、目的とする (II) 化合物を得ることができる。なお、原料化合物 (ii) は、特許第5776984号に記載の方法に基づき製造することができる。



[0033] (R^1-L)

R^1 は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアルコシアルコシアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルチオアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、置換基を有してい

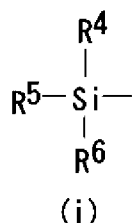
てもよいアリールアルキルオキシアルキル基または式(i)



(式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基で置換されたアルコキシアルキル基である。

[0034] Lは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲンを示す。

[0035] R^1-L は、そのもの自体が公知であるか、または公知文献に基づき製造することができる。 R^1-L の例としては、置換基を有していてもよいアルキルハライド、置換基を有していてもよいアルコキシアルキルハライド、置換基を有していてもよいアルコキシアルコキシアルキルハライド、置換基を有していてもよいアルキルチオアルキルハライド、置換基を有していてもよいアリールハライド、置換基を有していてもよいアリールアルキルハライド、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキルハライド、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシアルキルハライドまたは式(i)



(式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基)で表されるシリル基で置換されたアルコキシアルキルハライド等が挙げられる。

[0036] 前記の「アルキルハライド」としては、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルハライドが挙げ

られる。C₁～C₆アルキルハライドとは、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキルハライドを意味する。C₁～C₆アルキルハライドとしては、例えば、メチルクロリド、エチルクロリド、プロピルクロリド、イソプロピルクロリド、ブチルクロリド、*sec*-ブチルクロリド、イソブチルクロリド、*tert*-ブチルクロリド、ペンチルクロリド、1-メチルブチルクロリド、2-メチルブチルクロリド、3-メチルブチルクロリド、1-エチルプロピルクロリド、1, 1-ジメチルプロピルクロリド、1, 2-ジメチルプロピルクロリド、2, 2-ジメチルプロピルクロリド、ヘキシルクロリド、1-メチルペンチルクロリド、2-メチルペンチルクロリド、3-メチルペンチルクロリド、4-メチルペンチルクロリド、1, 2-ジメチルブチルクロリド、1, 3-ジメチルブチルクロリド、1-エチルブチルクロリド、2-エチルブチルクロリド、1-メチル-2, 2-ジメチルプロピルクロリド、1, 1-ジメチル-2-メチルプロピルクロリド、1-エチル-1-メチルプロピルクロリド、プロピルブロミド、イソプロピルブロミド、ブチルブロミド、*sec*-ブチルブロミド、イソブチルブロミド、*tert*-ブチルブロミド、ペンチルブロミド、1-メチルブチルブロミド、2-メチルブチルブロミド、3-メチルブチルブロミド、4-メチルペンチルブロミド、1-エチルプロピルブロミド、1, 1-ジメチルプロピルブロミド、1, 2-ジメチルプロピルブロミド、2, 2-ジメチルプロピルブロミド、ヘキシルブロミド、1-メチルペンチルブロミド、2-メチルペンチルブロミド、3-メチルペンチルブロミド、1, 2-ジメチルブチルブロミド、1, 3-ジメチルブチルブロミド、1-エチルブチルブロミド、2-エチルブチルブロミド、1-メチル-2, 2-ジメチルプロピルブロミド、1, 1-ジメチル-2-メチルプロピルブロミド、1-エチル-1-メチルプロピルブロミド、プロピルヨージド、イソプロピルヨージド、ブチルヨージド、*sec*-ブチルヨージド、イソブチルヨージド、*tert*-ブチルヨージド、ペンチルヨージド、1-メチルブチルヨージド、2-メチルブチルヨージド、3-メチルブチルヨージド、1-エチルプロピルヨージド、1, 1-ジ

メチルプロピルヨージド、1, 2-ジメチルプロピルヨージド、2, 2-ジメチルプロピルヨージド、ヘキシルヨージド、1-メチルペンチルヨージド、2-メチルペンチルヨージド、3-メチルペンチルヨージド、4-メチルペンチルヨージド、1, 2-ジメチルブチルヨージド、1, 3-ジメチルブチルヨージド、1-エチルブチルヨージド、2-エチルブチルヨージド、1-メチル-2, 2-ジメチルプロピルヨージド、1, 1-ジメチル-2-メチルプロピルヨージド、1-エチル-1-メチルプロピルヨージド等が挙げられる。

[0037] (塩基)

使用する塩基としては、有機塩基および無機塩基が挙げられる。有機塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、n-ブチルリチウム、カリウム-tert-ブトキシドが挙げられるが、これらに限定されない。無機塩基としては、これらに限られないが、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸セシウムが挙げられるが、これらに限定されない。塩基の使用量としては、原料化合物の2当量以上が好ましい。さらには、原料化合物1モルに対して通常2.0~50.0当量の範囲を例示することができるが、好ましくは5.0~20.0当量の範囲であり、より好ましくは5.0~10.0当量の範囲である。

[0038] (溶媒)

反応の円滑な進行等の観点から、本発明の反応は溶媒の存在下で実施することが好ましい。本発明の反応における溶媒は、反応が進行する限りは、いずれの溶媒でもよい。溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素誘導体類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、ニトリル類、アミド類、アルキル尿素類、スルホキシド類、スルホン類、ケトン類、カルボン酸エステル類、カルボン酸類、芳香族複素環類、およびこれらの2種以上の組み合わせを、任意の割合で混合した混合溶媒系が挙げられる。

[0039] 使用する溶媒系の好ましい例としては、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、メチル-tert-ブチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、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（DMAC）、N-メチルピロリドン（NMP）、N，N'-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、およびそれらからなる溶媒系、より好ましくはトルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、メチル-tert-ブチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、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（DMAC）、N-メチルピロリドン（NMP）、およびこれらの2種以上からなる溶媒系が挙げられる。

[0040] （溶媒の使用量）

溶媒系を形成する溶媒の使用量としては、反応系の攪拌が十分にできる限りは特に制限されない。反応性、副生成物抑制および経済効率等の観点から、原料(ii)の1モルに対して、溶媒の量が通常は0（ゼロ）～10.0L（リットル）、好ましくは0.01～10.0L、より好ましくは0.1～5.0L、さらに好ましくは0.2～3.0Lの範囲を例示することができる。

[0041] （反応温度）

反応温度は、特に制限されない。収率、副生成物抑制および経済効率等の観点から、通常は10℃～100℃、好ましくは40℃～95℃、より好ましくは50℃～95℃、さらに好ましくは55℃～90℃の範囲を例示することができる。

[0042] (反応時間)

反応時間は、特に制限されない。収率、副生成物抑制および経済効率等の観点から、通常は0.5時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間、より好ましくは1時間～12時間の範囲を例示することができる。

[0043] [本発明の化合物 (III) の製造法]

本発明の化合物 (III) は、公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる (Chem. Commun., 2016, 52, 7596-7599を参照)。例えば、式 (II) の化合物を、適切な溶媒中で HNR^2R^3 と塩基存在下で反応させることにより、目的とする式 (III) の化合物を得ることができる。

[0044] (HNR^2R^3)

R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基である。 HNR^2R^3 は、そのものの自体が公知であるかまたは公知文献に基づき製造することができる。

[0045] 「アルキル基」とは、特に限定しない限り、飽和脂肪族炭化水素基、例えば炭素数が1～20の直鎖または分岐鎖状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1,1,3-トリメチルブチル基、1,2,2-トリメチルブチル基、1,3,3-トリメチルブチル基、2,2,3-トリメチルブチル基、2,3,3-トリメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1,1,2,2-テトラメチルプロピル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、

6-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、2, 4, 4-トリメチルペンチル基、1-エチル-1-メチルペンチル基、ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘプチル基、1, 1-ジメチルヘプチル基、6, 6-ジメチルヘプチル基、デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、6-メチルノニル基、1-エチルオクチル基、1-プロピルヘプチル基、n-ノニル基、n-デシル等の基を挙げることができるが、 $C_1 \sim C_6$ アルキルの基が好ましい。 $C_1 \sim C_6$ アルキルの基の好ましい例は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基またはヘキシル基である。

[0046] $HN R^2 R^3$ の例としては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジブチルアミン、ジsec-ブチルアミン、ジイソブチルアミン、ジtert-ブチルアミン、ジペンチルアミンまたはジヘキシルアミン等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0047] ($HN R^2 R^3$ の使用量)

$HN R^2 R^3$ の使用量は、反応が進行する限りは特に制限されない。収率、副生成物抑制および経済効率等の観点から、式(I)の原料1モルに対して、通常は0.8~3.0モル、好ましくは0.9~2.0モル、より好ましくは0.9~1.5モルの範囲を例示することができる。

[0048] (塩基)

使用することができる塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ土類金属炭酸水素塩等の無機塩基類、ピリジン類、キノリン類、イソキノリン類、3級アミン類、2級アミン類、1級アミン類、芳香族アミン類、環状アミン類、カルボン酸アルカリ金属塩、カルボン酸アルカリ土類金属塩等の有機塩基類が挙げられるが、これらに限定されない。

[0049] 反応性、収率、価格および取り扱いの容易さ等の観点から、使用する塩基の例としては、好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、3級アミン類、カルボン酸アルカリ金属塩、より好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、さらに好ましくはアルカリ金属水酸化物が挙げられる。使用する塩基の好ましい例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが挙げられ、より好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

[0050] 使用する塩基の形態は、反応が進行する限りは特に制限されない。使用する塩基の形態としては、例えば、塩基のみの固体もしくは液体、または任意の濃度の水溶液もしくは水以外の溶媒の溶液等が挙げられる。また、用いる塩基は単独でまたは2種以上を任意の割合で混合しても良い。

[0051] (溶媒系)

使用することができる溶媒系としては、例えば、芳香族炭化水素誘導体類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、ニトリル類、アミド類、アルキル尿素類、スルホキシド類、スルホン類、ケトン類、カルボン酸エステル類、カルボン酸類、芳香族複素環類、水、およびこれらの2種以上の組み合わせを、任意の割合で混合した混合溶媒系が挙げられる。

[0052] 価格、取り扱いの容易さ、反応性および収率等の観点から、使用する溶媒系の例としては、好ましくは芳香族炭化水素誘導体類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、ニトリル類、アミド類、アルキル尿素類、スルホキシド類、スルホン類、水、およびそれらからなる溶媒系、より好ましくは芳香族炭化水素誘導体類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、ニトリル類、アミド類、水、およびそれらからなる溶媒系、さらに好ましくはニトリル類と水からなる溶媒系が挙げられる。溶

媒系の具体的な好ましい例としては、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、メチル-tert-ブチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、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（DMAC）、N-メチルピロリドン（NMP）、N，N'-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、水、およびそれらからなる溶媒系、より好ましくはトルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、メチル-tert-ブチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、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（DMAC）、N-メチルピロリドン（NMP）、水、およびこれらの2種以上からなる溶媒系、さらに好ましくはアセトニトリルと水とからなる溶媒系が挙げられる。

[0053] （溶媒の使用量）

溶媒系を形成する溶媒の使用量としては、反応系の攪拌が十分にできる限りは特に制限されない。反応性、副生成物抑制および経済効率等の観点から、式（I）の原料1モルに対して、水の量が通常は0（ゼロ）～10.0L（リットル）、好ましくは0.01～10.0L、より好ましくは0.1～5.0L、さらに好ましくは0.2～3.0Lの範囲を例示することができる。さらに、同様の観点から、式（1）の原料1モルに対して、水以外の上記した溶媒の量が、通常は0（ゼロ）～10.0L（リットル）、好ましくは0.01～10.0L、より好ましくは0.1～5.0L、さらに好ましくは0.2～3.0Lの範囲を例示することができる。なお、水および水以外の溶媒の混合割合は、反応が進行する限りは特に制限されない。水以外の2

種以上の溶媒を用いる場合は、溶媒の混合割合は、反応が進行する限りは特に制限されない。

[0054] (反応温度)

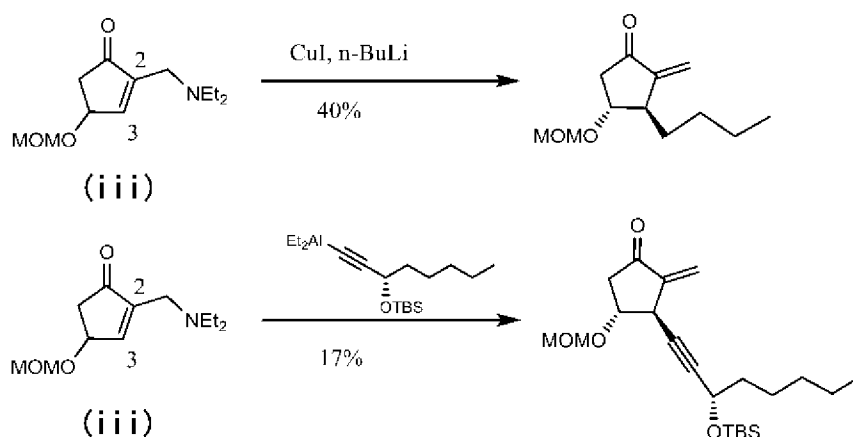
反応温度は、特に制限されない。収率、副生成物抑制および経済効率等の観点から、通常は10℃～100℃、好ましくは40℃～95℃、より好ましくは45℃～85℃、さらに好ましくは50℃～70℃の範囲を例示することができる。

[0055] (反応時間)

反応時間は、特に制限されない。収率、副生成物抑制および経済効率等の観点から、通常は0.5時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間、より好ましくは1時間～12時間の範囲を例示することができる。

[0056] [式(III)の化合物からプロスタグランジン誘導体等の中間体への変換]

下記の図で示されように、式(iii)(式中、MOMは、メトキシメチル基を示す。)の化合物に対して、種々の金属有機化合物を用いて1,4付加反応を進行させることにより、シクロペンテノンの3位に側鎖が導入される。それと同時にシクロペンテノン誘導体の2位にメチリデン化がおり、効率よくプロスタグランジン誘導体等の中間体に導くことができる。詳細は実施例で示す。



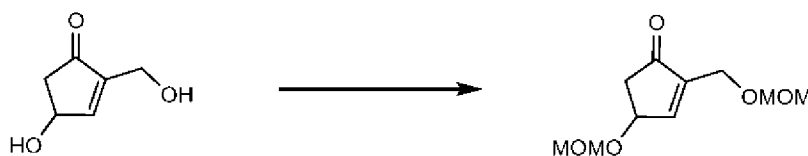
[0057] 実施例

以下に実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれ

ら実施例に限定されない。本明細書中、室温は10℃から35℃を示す。なお、実施例および参考例の各物性の測定には次の機器を用いた。融点：Yanaco Mp-500V（アナテック・ヤナコ社製）。¹H核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)：AVANCE-400（Burker）内部基準物質：テトラメチルシラン。質量分析：mircoTOF-Q II-S1（Burker）

実施例 1

[0058] 4-(メトキシメトキシ)-2-((メトキシメトキシ)メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オン (DiMOM体) の製造



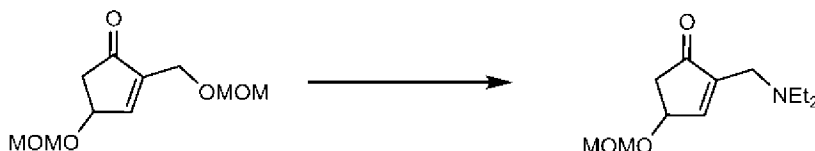
窒素雰囲気下、クロロメチルメチルエーテル (2.67mL, 35.8 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (12.7 mL, 71 mmol) を4-ヒドロキシ-2ヒドロキシメチル-2-シクロペンテノン (1.82g, 14.2 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (28 mL) に0℃で加えた後、反応混合物を2.5時間加熱還流した。室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 1 : 1）で精製し、4-(メトキシメトキシ)-2-((メトキシメトキシ)メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オン (1.95 g, 64%) の無色～淡黄色の油状物質として得た。

¹H NMR (400 Mz, CDCl₃) δ = 2.42 (dd, J = 2.0, 18.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.27 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.81-4.84 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 Mz, CDCl₃) δ = 43.1, 55.6, 55.8, 61.1, 73.8, 96.4, 96.5, 145.2, 155.9, 204.4 ppm. HR-MS (ESI-TOF): m/z calcd for C₁₀

H16Na05 ([M + Na]⁺) 239.0890, found 239.0889

実施例 2

[0059] 2-((ジエチルアミノ)メチル)-4-(メトキシメトキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン(MOM-アミン体)の製造

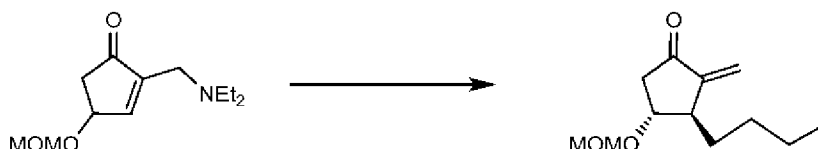


ジエチルアミン (2.4 mL, 23.1 mmol) をDiMOM体 (1.0 g, 4.62 mmol) のアセトニトリル-炭酸カリウム水溶液 (0.1M) の混液に加え、室温で1.5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル = 1 : 20) で精製し、2-((ジエチルアミノ)メチル)-4-(メトキシメトキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン (744 mg, 71%) を褐色の油状物質として得た。

¹H NMR (400 Mz, CDCl₃) δ = 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 (dd, J = 2.0, 18.4 Hz, 1H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.79 (dd, J = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.79-4.82 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 Mz, CDCl₃) δ = 12.1, 42.9, 47.4, 55.7, 73.7, 77.4, 96.2, 146.2, 156.5, 205.6 ppm. HR-MS (ESI-TOF): m/z calcd for C₁₂H₂₂N₃ ([M + H]⁺) 228.1594, found 228.1586

実施例 3

[0060] (3S, 4S) および(3R, 4R) - 3-ブチル-4-(メトキシメトキシ)-2-メチレンシクロペンタン-1-オン(ラセミ体)の製造



ラセミ体

窒素雰囲気下、ノルマルブチルリチウム (1.21 mL, 1.94mmol) をヨウ化銅

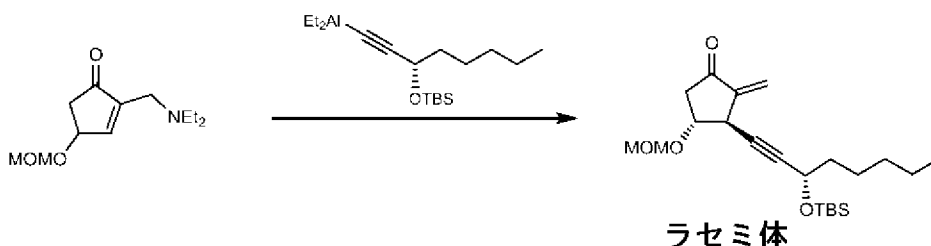
(184mg, 0.968mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (2 mL) に -40°C で加え、15 分間攪拌させた後、MOM-アミン体 (110mg, 0.484 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (2.8 mL) をゆっくりと滴下し、同温度にて 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(3S, 4S) および (3R, 4R) - 3-ブチル-4-(メトキシメトキシ)-2-メチレンシクロペンタン-1-オン (41.3 mg, 40%) を無色の油状物質として得た。

^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ = 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.31–1.58 (m, 6H), 2.43 (ddd, J = 1.2, 3.8, 18.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.06–4.08 (m, 1H), 4.66 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 Mz, CDCl_3) δ = 14.1, 22.9, 29.1, 32.5, 43.9, 48.2, 55.7, 76.5, 95.3, 118.7, 147.3, 204.5 ppm. HR-MS (ESI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) 235.1305, found 235.1304

実施例 4

[0061] ((3S, 4S) および (3R, 4R) - 3-((S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オクト-1-イン-1-イル)-4-(メトキシメトキシ)-2-メチレンシクロペンタン-1-オン

(ラセミ体) の製造



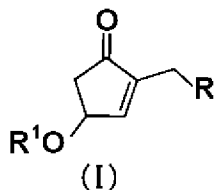
窒素雰囲気下、ノルマルブチルリチウム (0.402 mL, 0.644 mmol) を (S)-tert-ブチルジメチル (オクト-1-イン-3-イルオキシ) シラン (155 mg, 0.644mmol) の乾燥ベンゼン溶液 (3 mL) に 0°C で加え、30 分間攪拌させた

後、塩化ジエチルアルミニウムヘキサン溶液 (1.0 M) (0.644 mL, 0.644 mmol) を加え、室温でさらに 30 分間攪拌させた。調整した有機アルミニウム試薬に MOM-アミン体 (97.6 mg, 0.429 mmol) の乾燥ベンゼン溶液 (4.3 mL) をゆっくりと滴下し、室温でさらに 20 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、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た。溶媒を減圧留去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 (ヘキサン/酢酸エチル = 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、((3S, 4S) および (3R, 4R)-3-((S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オクト-1-イン-1-イル)-4-(メトキシメトキシ)-2-メチレンシクロペンタン-1-オン (30.0 mg, 17%) を無色の油状物質として得た。

^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ = 0.090 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.886 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.893 (s, 9H), 1.26–1.67 (m, 8), 2.41 (dd, J = 7.2, 18.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.68–3.70 (m, 1H), 4.20–4.26 (m, 1H), 4.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 Mz, CDCl_3) δ = -4.84, -4.35, 14.2, 18.4, 22.7, 25.1, 25.9, 31.6, 38.9, 41.0, 44.4, 51.4, 55.8, 63.2, 77.4, 81.5, 86.4, 96.0, 120.2, 144.3, 201.2 ppm. HR-MS (ESI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) 417.2432, found 417.2435

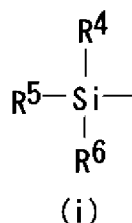
請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :



(式中、RはOR¹またはNR²R³であり。

R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアルコシアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルチオアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシアルキル基または式(i)



(式中、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。) で表されるシリル基で置換されたアルコキシアルキル基であり、

R²およびR³は、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)

で表される化合物。

[請求項2] 前記RがOR¹である、請求項1に記載の化合物。

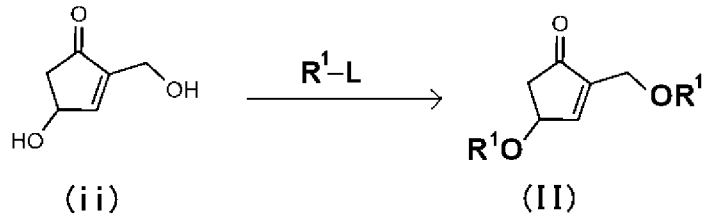
[請求項3] 前記RがNR²R³である、請求項1に記載の化合物。

- [請求項4] 前記R¹が、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、または置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシアルキル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。
- [請求項5] 前記R¹が、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシC₁～C₆アルキル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。
- [請求項6] 前記R¹が、
メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシイソプロピル基、メトキシブチル基、
エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシイソプロピル基、エトキシブチル基、
プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポキシイソプロピル基、プロポキシブチル基、
イソプロポキシメチル基、イソプロポキシエチル基、イソプロポキシプロピル基、イソプロポキシイソプロピル基、イソプロポキシブチル基、
ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシプロピル基、ブトキシイソプロピル基、ブトキシブチル基、
tert-ブトキシメチル基、tert-ブトキシエチル基、tert-ブトキシプロピル基、tert-ブトキシイソプロピル基、tert-ブトキシブチル基、フェニルオキシメチル基、またはベンジルオキシメチル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。
- [請求項7] 前記R¹が、置換基を有していてもよいベンジルオキシC₁～C₆アルキル基であり、前記R²およびR³が、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。
- [請求項8] 前記R¹がメトキシメチル基であり、前記R²およびR³が、それぞれ

同一のC₁～C₆アルキル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

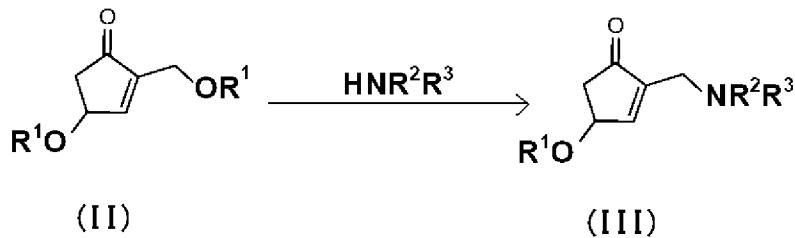
[請求項9] 前記R¹がメトキシメチル基であり、前記R²およびR³がエチル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

[請求項10]



式(ii)で表される化合物をR¹-Lと反応させることを特徴とする、式(II)で表される化合物(ここで、R¹は請求項1で定義した通りであり、Lは、ハロゲン原子を示す。)の製造方法。

[請求項11]



式(II)で表される化合物をHNR²R³と反応させることを特徴とする、式(III)で表される化合物(ここで、R¹、R²およびR³はそれぞれ請求項1で定義した通りである。)の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C45/61(2006.01)i, C07C45/65(2006.01)i, C07C49/647(2006.01)i,
C07C49/707(2006.01)i, C07C49/753(2006.01)i, C07C209/14(2006.01)i,
C07C211/17(2006.01)i

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)

C07C45/61, C07C45/65, C07C49/647, C07C49/707, C07C49/753, C07C209/14,
C07C211/17

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	ELLIOTT, John D. et al., Synthesis of (+)- and (-)-pentenomycin I, Tetrahedron Letters, 1983, 24, 965-968	1, 2, 4, 10 11 3, 5-9
X Y A	JP 02-000128 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 05 January 1990 (05.01.1990), page 7, lower right column; examples 26, 29 to 32; table 1(3) & US 4994619 A column 5, lines 44 to 50; examples 26, 29 to 32; table 1 & EP 295880 A1 & JP 09-249611 A	1, 3-9 11 2, 10

☒ 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

"T" 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
20 January 2017 (20.01.17)

Date of mailing of the international search report
31 January 2017 (31.01.17)

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/JP2016/087257

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 04-270294 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 25 September 1992 (25.09.1992), paragraphs [0019], [0023] to [0025]; examples 1, 7 & US 5380900 A column 4, lines 42 to 63; column 5, lines 42 to 66; examples 1, 7 & EP 501426 A1	1, 3-9 11 2, 10
X A	JP 03-176452 A (Daiso Co., Ltd.), 31 July 1991 (31.07.1991), page 5, lower left column to page 6, upper right column & US 5200538 A chemical formula (XI); column 4, line 29 to column 5, line 2 & US 5180844 A	1, 2, 4-6 3, 7-11
Y A	JP 49-024441 B1 (Toray Industries, Inc.), 22 June 1974 (22.06.1974), claims; column 3 (Family: none)	11 1-10
Y A	JP 11-035530 A (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.), 09 February 1999 (09.02.1999), claims (Family: none)	11 1-10
A	JP 2014-073987 A (FromSeeds Corp., Kabushiki Kaisha Konpon Kenkyusho), 24 April 2014 (24.04.2014), claim 1; paragraph [0061] (Family: none)	1-11
A	JP 03-058960 A (Bayer AG.), 14 March 1991 (14.03.1991), page 4, lower right column & US 5055617 A columns 4 to 5 & EP 410243 A2 & DE 3924999 A	1-11
A	JP 2015-074642 A (Nagoya University), 20 April 2015 (20.04.2015), claims; paragraph [0042] (Family: none)	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C45/61(2006.01)i, C07C45/65(2006.01)i, C07C49/647(2006.01)i, C07C49/707(2006.01)i,
C07C49/753(2006.01)i, C07C209/14(2006.01)i, C07C211/17(2006.01)i

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))

Int.Cl. C07C45/61, C07C45/65, C07C49/647, C07C49/707, C07C49/753, C07C209/14, C07C211/17

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

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 Y A	ELLIOTT, John D. et al., Synthesis of (+)- and (-)-pentenomycin I, Tetrahedron Letters, 1983, 24, 965-968	1, 2, 4, 10 11 3, 5-9
X Y A	JP 02-000128 A (日産化学工業株式会社) 1990.01.05, 第7頁右下欄, 実施例 26, 実施例 29-32, 表 1(3) & US 4994619 A, 第5欄第44-50行, 実施例 26, 実施例 29-32, 表 1 & EP 295880 A1 & JP 09-249611 A	1, 3-9 11 2, 10

☑ 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

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的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

「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矛盾するものではなく、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

国際調査を完了した日

20.01.2017

国際調査報告の発送日

31.01.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 雅雄

4 H

3 4 9 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 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	JP 04-270294 A (日産化学工業株式会社)	1, 3-9
Y	1992. 09. 25, 段落 0019, 段落 0023-0025, 実施例 1, 実施例 7	11
A	& US 5380900 A, 第 4 欄第 42-63 行, 第 5 欄第 42-66 行, 実施例 1, 実施例 7 & EP 501426 A1	2, 10
X	JP 03-176452 A (ダイソー株式会社)	1, 2, 4-6
A	1991. 07. 31, 第 5 頁左下欄-第 6 頁右上欄 & US 5200538 A, 化学式 (XI), 第 4 欄第 29-第 5 欄第 2 行 & US 5180844 A	3, 7-11
Y	JP 49-024441 B1 (東レ株式会社)	11
A	1974. 06. 22, 特許請求の範囲, 第 3 欄 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 11-035530 A (イハラケミカル工業株式会社)	11
A	1999. 02. 09, 特許請求の範囲, (ファミリーなし)	1-10
A	JP 2014-073987 A (フロムシード株式会社, 株式会社コンボン研究所) 2014. 04. 24, 請求項 1, 段落 0061 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 03-058960 A (バイエル・アクチュン・ゲゼルシャフト) 1991. 03. 14, 第 4 頁右下欄 & US 5055617 A, 第 4-5 欄 & EP 410243 A2 & DE 3924999 A	1-11
A	JP 2015-074642 A (国立大学法人名古屋大学) 2015. 04. 20, 特許請求の範囲, 段落 0042 (ファミリーなし)	1-11