

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6820255号
(P6820255)

(45) 発行日 令和3年1月27日 (2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月6日 (2021.1.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 27/02 (2006.01)

C O 7 C 27/02

C O 7 C 59/72 (2006.01)

C O 7 C 59/72

C O 7 C 43/23 (2006.01)

C O 7 C 43/23 C S P C

C O 7 C 49/755 (2006.01)

C O 7 C 49/755

C O 7 C 49/84 (2006.01)

C O 7 C 49/84 C

請求項の数 35 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-518846 (P2017-518846)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月28日 (2015. 9. 28)
 (65) 公表番号 特表2017-531661 (P2017-531661A)
 (43) 公表日 平成29年10月26日 (2017. 10. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/HU2015/000065
 (87) 国際公開番号 W02016/055819
 (87) 国際公開日 平成28年4月14日 (2016. 4. 14)
 審査請求日 平成30年9月21日 (2018. 9. 21)
 (31) 優先権主張番号 P1400475
 (32) 優先日 平成26年10月8日 (2014. 10. 8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 ハンガリー (HU)

(73) 特許権者 594129552
 キノイン・ジヨージセル・エーシユ・ベジ
 エーセテイ・テルメーケク・ジヤーラ・ゼ
 ー・エル・テー
 ハンガリー国、1045・ブダペシュト、
 トー・ウツア、1-5
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

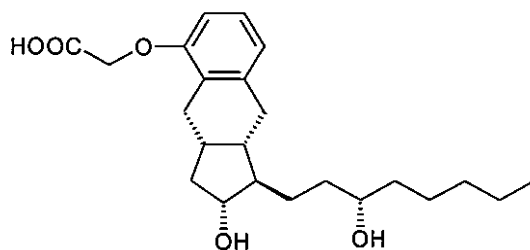
(54) 【発明の名称】 トレプロスチニルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

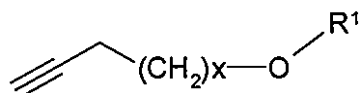


I

10

のトレプロスチニル、ならびに塩基を使用して得られたその非晶質塩形態、塩無水物、ならびに塩の一水和物および多水和物の製造方法であって、
 一般式 XVI

【化 2】



XVII

20

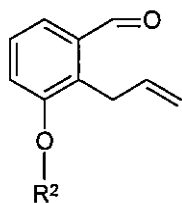
[式中、

R^1 はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、

x は 0 または 2 を表す]

の化合物を一般式 X V I

【化 3】



XVI

10

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

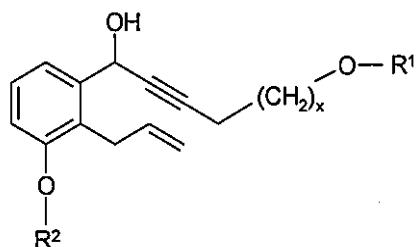
Y は水素原子を表し、

n は 1 を表す]

の化合物と、

a 1 .) グリニャール試薬の存在下で反応させ、一般式 X V

【化 4】



XV

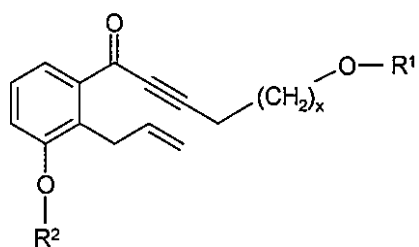
20

[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]

の生成した化合物を酸化させ、

一般式 X I V

【化 5】



XIV

30

[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]

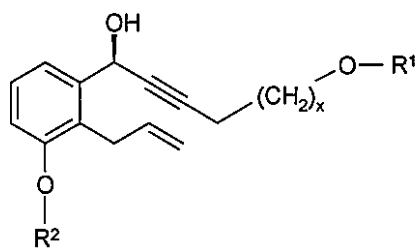
の生成した化合物を選択的に還元し、

または

a 2 .) キラル塩基および亜鉛塩の存在下で反応させ、工程 a 1 .) または a 2 .) で得られた一般式 X I I I

40

【化 6】



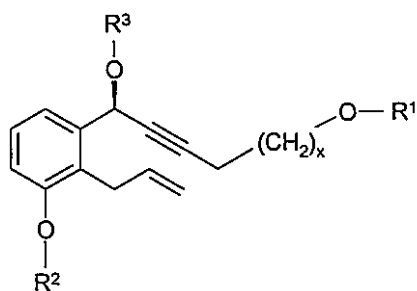
XIII

[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]
 の化合物を、基 R^3 を導入するのに適した化合物と反応させ、ここで、 R^3 はケイ素原子含有保護基を表し、

10

b .) 一般式 X I I

【化 7】



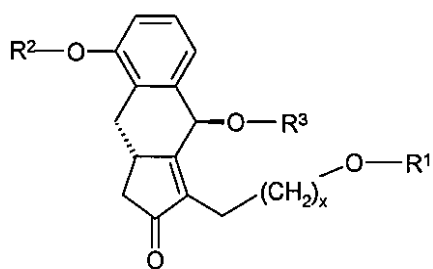
XII

[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^3 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物を分子内環化に供し、

20

c .) 一般式 X I

【化 8】



XI

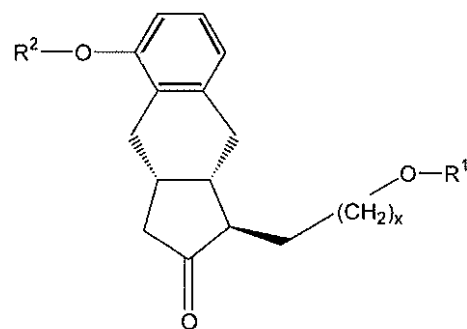
[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^3 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物を触媒的に水素化し、 $x = 0$ の場合は異性化し、

30

d .) 一般式 X a . または X b .

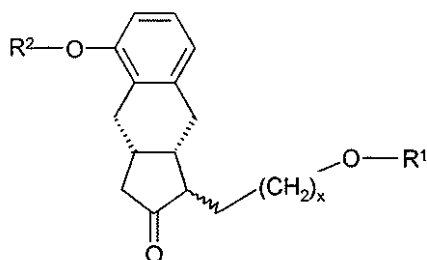
40

【化 9】



Xa.

10



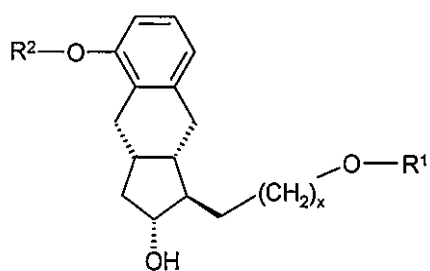
Xb.

20

[式中、 R^1 、 R^2 は上で定義した意味を有し、式 X a . の化合物においては $x = 0$ 、式 X b . の化合物においては $x = 2$ である]
の生成した化合物を還元し、

e .) 一般式 I X

【化 1 0】



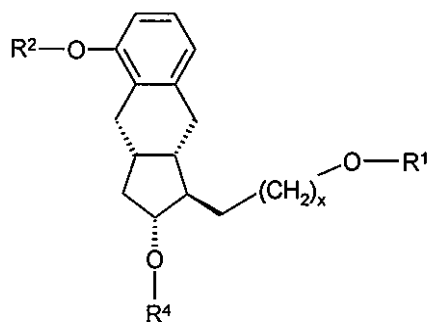
IX

30

[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]
の生成した化合物を、基 R^4 を導入するのに適した化合物と反応させ、ここで、 R^4 は p - フェニルベンゾイル基を表す、

f .) 一般式 V I I I

【化 1 1】



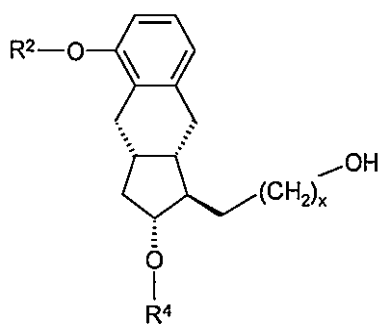
VIII

40

50

[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物から、該 R^1 保護基を酸性媒体中で切断し、

g .) 一般式 V I I
 【化 1 2】

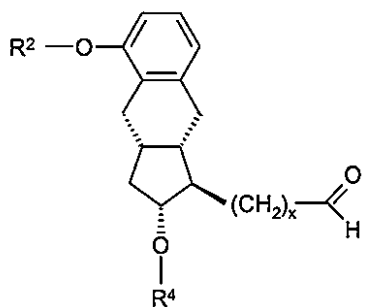


VII

10

[式中、 x 、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物を酸化させ、

h .) 一般式 V I
 【化 1 3】

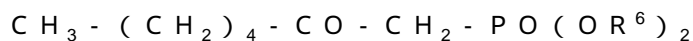


VI

20

[式中、 x 、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物を、

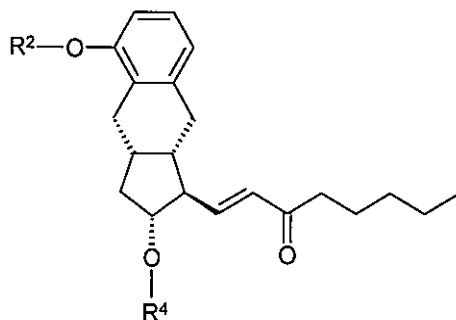
h 1 .) x が 0 を意味する場合は、ウィッティヒ反応において一般式



[式中、 R^6 は $C_1 \sim 4$ アルキル基またはフェニル基を表す]

の化合物と反応させ、一般式 V

【化 1 4】



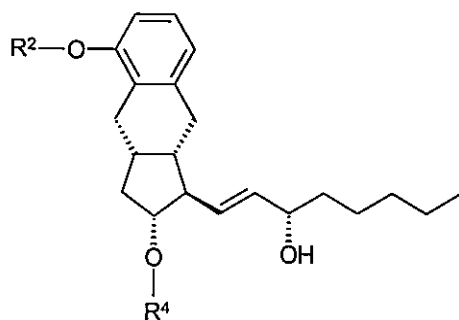
V

30

40

[式中、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物を選択的に還元し、一般式 I V a .

【化 1 5】

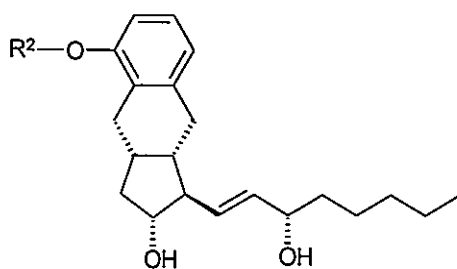


IVa.

10

[式中、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物の R^4 保護基を除去し、一般式 I I I

【化 1 6】

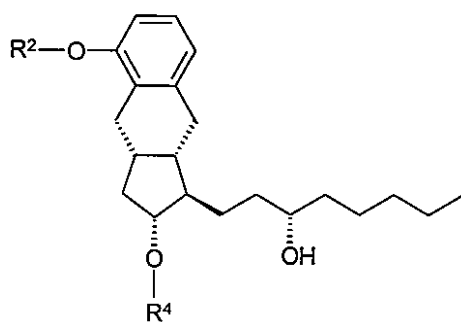


III

20

[式中、 R^2 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物を水素化するか、または
 h 2 .) x が 2 を意味する場合、キラル触媒の存在下で有機金属試薬と反応させ、一般式
 I V b .

【化 1 7】



IVb

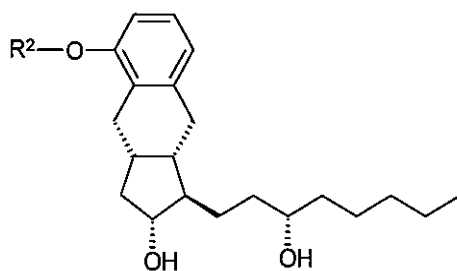
30

[式中、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の生成した化合物の保護基 R^4 を除去し、

40

i) 工程 h 1 .) または h 2 .) で得られた一般式 I I I

【化 18】



II

10

〔式中、 R^2 は上で定義した意味を有する〕
 の化合物を公知の方法によって式Ⅰのトレプロスチニルに変換させ、所望の場合には、塩基を使用して得られるその塩に変換させる
 ことを特徴とする、前記方法。

【請求項 2】

R^1 保護基としてメトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基、 R^2 保護基としてメチル基、 R^3 保護基としてケイ素原子含有保護基、 R^4 保護基としてp-フェニルベンゾイル基が適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記工程 a 1 において、グリニャール試薬としてメチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミド、ブチルマグネシウムブロミド、シクロヘキシルマグネシウムブロミドが適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記工程 a 1 において、式 X V の化合物の酸化はスワーン酸化により実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記工程 a 1 において、還元はキラルなオキサザボロリジン触媒の存在下でボラン化合物を使用して実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ボラン化合物として、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、カテコールボランまたはボラン-ジエチルアニリン錯体が適用されることを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記工程 a 2 において、キラル塩基としてキラルなアミノアルコールまたはジアミンが適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記工程 a 2 において、亜鉛塩として亜鉛トリフラートが適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記工程 b において、分子内環化はポーソン・カンド環化方法により実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 10】

ポーソン・カンド環化はジコバルトオクタカルボニルを使用することにより実行されることを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ジコバルトオクタカルボニルが等モル量でまたは等モル未満もしくは等モル超の量で適用されることを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

反応は一酸化炭素雰囲気中で実行されることを特徴とする、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 13】

反応は酢酸エチル中で実行されることを特徴とする、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記工程 c において、式 X I の化合物の水素化用の触媒として、Pd / C 触媒または酸化白金触媒が適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記工程 d において、式 X の化合物の還元は水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、アルミニウムイソプロピレートまたは水素化ホウ素ナトリウムを使用して実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 16】

前記工程 e において、基 R^4 の導入に適した化合物として p - フェニルベンゾイルクロリドが適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記工程 g において、式 V I I の化合物の酸化はスワーン条件下で、もしくは TEMPO を使用して、またはフィッツナー・モファット条件下で実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記工程 h 1 において、式 V の化合物の還元はオキサザボロリジン触媒の存在下でボラン化合物を使用して実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 19】

ボラン化合物としてカテコールボラン、ボラン - ジエチルアニリン錯体、ボラン - ジメチルスルフィド錯体が適用されることを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記工程 i において、適用される触媒は酸化白金触媒、Pd / C 触媒であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

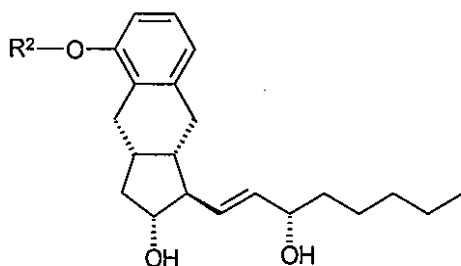
前記工程 h 1 または h 2 において、 R^4 保護基の切断は塩基の存在下でメタノリシスにより実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

30

一般式 I I I

【化 19】



III

40

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

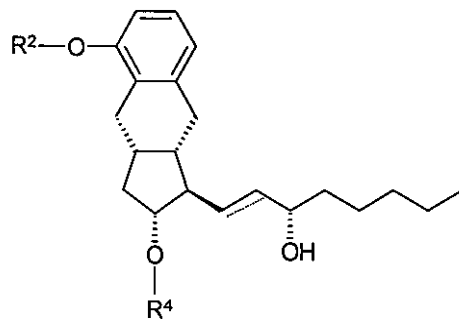
n は 1 を表す]

の化合物。

【請求項 23】

一般式 I V

【化 2 0】



IV

10

[式中、
 R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、
 Y は水素原子を表し、
 n は1を表し、
 R^4 は p -フェニルベンゾイル基を表す、
 点線は単結合または二重結合を表す]

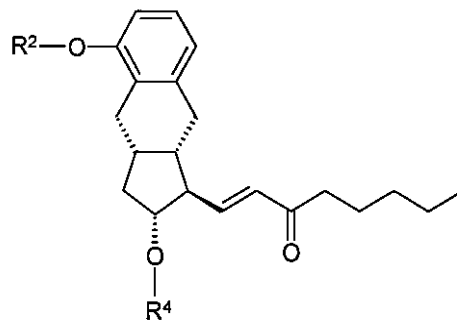
の化合物。

【請求項 2 4】

一般式 V

20

【化 2 1】



V

30

[式中、
 R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、
 Y は水素原子を表し、
 n は1を表し、
 R^4 は p -フェニルベンゾイル基を表す]

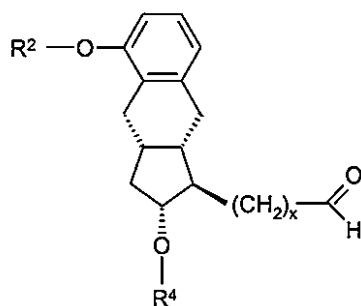
の化合物。

【請求項 2 5】

一般式 VI

【化 2 2】

40



VI

50

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

R^4 は p -フェニルベンゾイル基を表す、

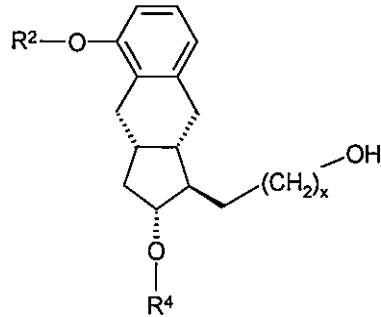
x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 26】

一般式 VII

【化 23】



VII

10

20

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

R^4 は p -フェニルベンゾイル基を表す、

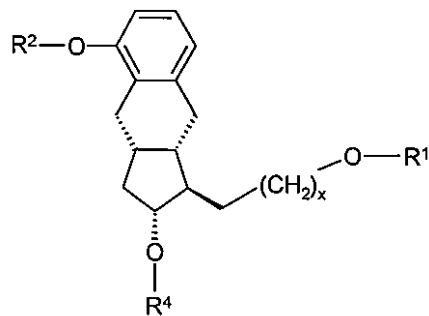
x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 27】

一般式 VIII

【化 24】



VIII

30

40

[式中、

R^1 はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

R^4 は p -フェニルベンゾイル基を表す、

x は 0 または 2 を表す]

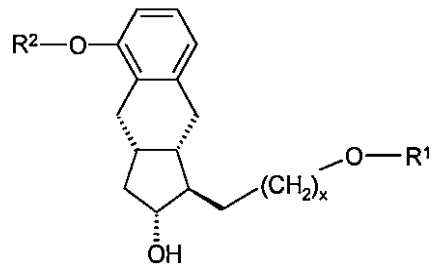
の化合物。

【請求項 28】

一般式 IX

50

【化 2 5】



IX

10

〔式中、

R¹はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、

R²は - (CH₂)ₙY を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

x は 0 または 2 を表す〕

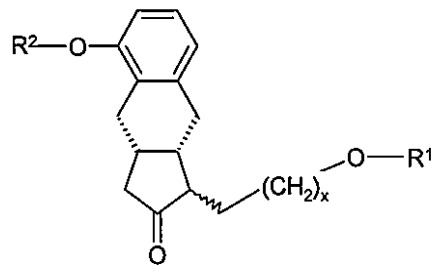
の化合物。

【請求項 2 9】

一般式 X

【化 2 6】

20



X

〔式中、

R¹はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、

R²は - (CH₂)ₙY を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

x は 0 または 2 を表す〕

の化合物。

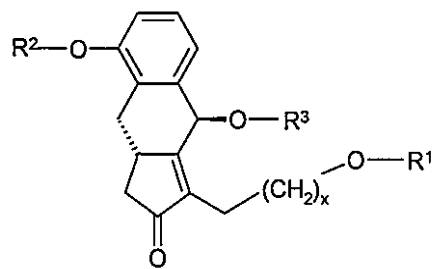
【請求項 3 0】

一般式 XI

【化 2 7】

30

40



XI

〔式中、

R¹はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、

50

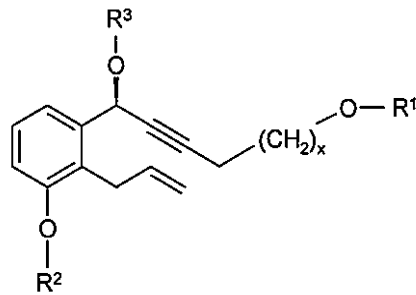
R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、
 Y は水素原子を表し、
 n は 1 を表し、
 R^3 は t e r t - プチルジメチルシリル基 を表し、
 x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 3 1】

一般式 X I I

【化 2 8】



XII

[式中、

R^1 はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

R^3 は t e r t - プチルジメチルシリル基 を表し、

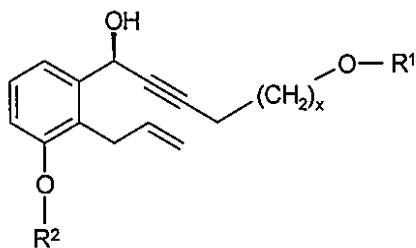
x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 3 2】

一般式 X I I I

【化 2 9】



XIII

[式中、

R^1 はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 3 3】

一般式 X I V

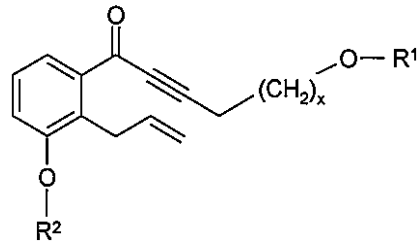
10

20

30

40

【化 3 0】



XIV

[式中、

 R^1 はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、 R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

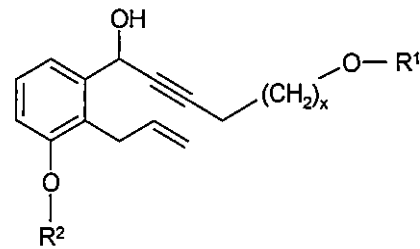
x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 3 4】

一般式 XV

【化 3 1】



XV

[式中、

 R^1 はテトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を表す、 R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表し、

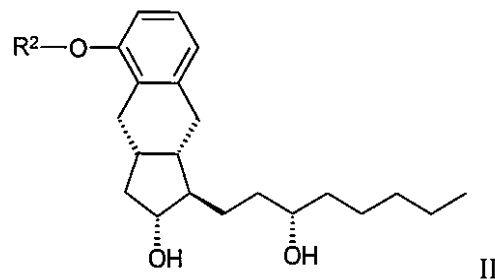
x は 0 または 2 を表す]

の化合物。

【請求項 3 5】

一般式 II

【化 3 2】



II

[式中、

 R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

n は 1 を表す]

の化合物の R² 基の除去は塩化アルミニウム存在下でドデカンチオールを使用して実行されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

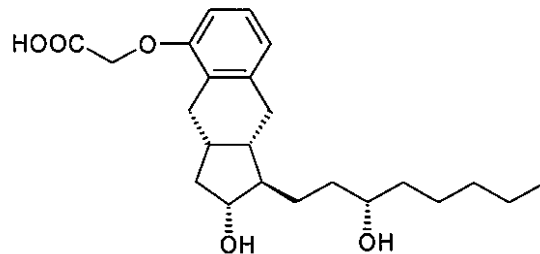
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I

【化 1】



I

10

のトレプロスチニルならびに塩基を使用して得られたその非晶質 (amorphous)、無水物、一水和物および多水和物の塩の製造に、一般式 III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV および XV のトレプロスチニルの中間体に、ならびにそれらの製造に関する。

20

【背景技術】

【0002】

トレプロスチニルは血小板凝集阻害および血管拡張作用を有する合成プロスタサイクリン誘導体であり、皮下、静脈内、吸入または経口形態で投与することができる。

その治療分野は肺動脈高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) の治療である (非特許文献 1)。

【0003】

トレプロスチニルのベンゾインデン構造部分の構築に関してはいくつかの方法が公知である。これまでに記載された合成経路の概要が非特許文献 2 に公開されている。

【0004】

30

合成経路について比較すると、特許文献 1 に記載されているポーソン - カンド環化が、環系の構築に対して最も効果的な方法と考えられる。

【0005】

特許文献 1 に開示された例によると、ベンゾインデン重要中間体は図 1 に概略されている反応経路によって合成される。図 1 は実施例に先立つ説明部の最後に示されている。

【0006】

次いでこの重要な中間体は、実施例に先立つ説明部の最後に示されている図 2 に示す公知の化学反応によってトレプロスチニルに変換される。

【0007】

特許文献 2 では重水素化トレプロスチニル誘導体の製造が開示されている。

40

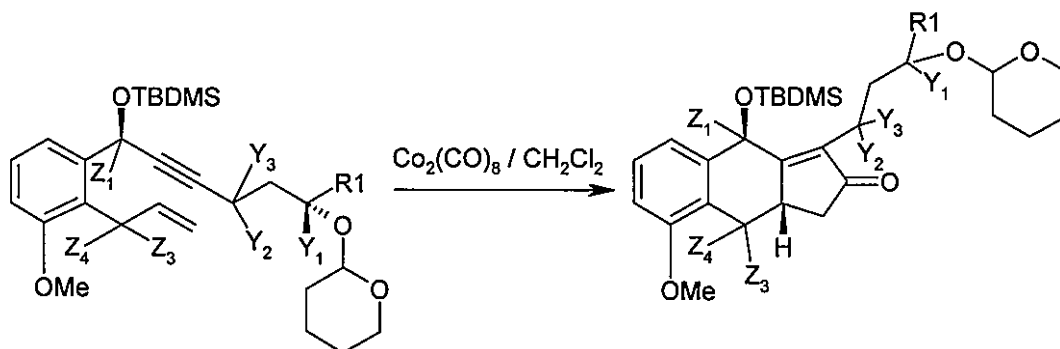
【0008】

閉環はポーソン - カンド環化により行われる。この場合では、また、三重結合を有する鎖は少なくとも 7 個の炭素原子から成る。ポーソン - カンド環化で生じる分子はトレプロスチニルの側鎖をすでに含有している (図 3)。

【0009】

【化2】

図3



10

[式中、Z(1, 3, 4)'およびY(1, 2, 3)'は水素または重水素を表す]

[式中、R1'は1つまたはそれ以上の重水素の場合により含有するペンチル基である]

【0010】

特許文献3と特許文献1とに記載の方法の間の違いは以下のとおりである：

三重結合を含有する側鎖のアルデヒドへのカップリングは、ラセミアルコールを形成することなく、一工程でキラルアルコールが得られるように、キラル触媒（（+）-N-メチルエフェドリン）の存在下で実行される。このようにして、酸化の一工程と選択的還元とが不要となる。

20

ジコバルトオクタカルボニルの量は減少し（等モル比の代わりにわずか2～15mol%が使用される）、閉環は一酸化炭素圧下で実行される。実施例に先立つ説明部の最後に、全合成スキームが図4に提示されている。

特許文献4に記載の合成ではまたベンゾインデン環の形成のためにポーソン-カンド環化を活用する。この合成の新規性は、フェノール性ヒドロキシル基はp-メトキシベンジル（PMB）保護基で保護されているということである。

三重結合を有する側鎖は、その場合も、少なくとも7個の炭素原子を含有する。

ポーソン-カンド環化で生じる分子はトレプロスチニルの側鎖をすでに含有していることになる。

30

【0011】

実施例の前の説明部の最後に、全合成スキームが図5に提示されている。

【0012】

トレプロスチニル塩の合成が特許文献5（United Therapeutics社）において詳細に与えられている。これには結晶質のジエタノールアミン塩の製造が記載されている。

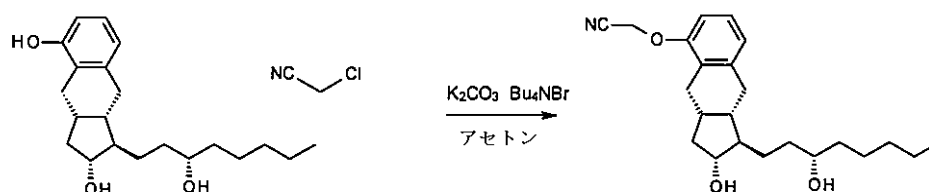
この方法によれば、ベンゾインデン構造の芳香族ヒドロキシル基のアルキル化を介してベンゾインデニトリルが得られる。（図6）

【0013】

40

【化3】

図6



【0014】

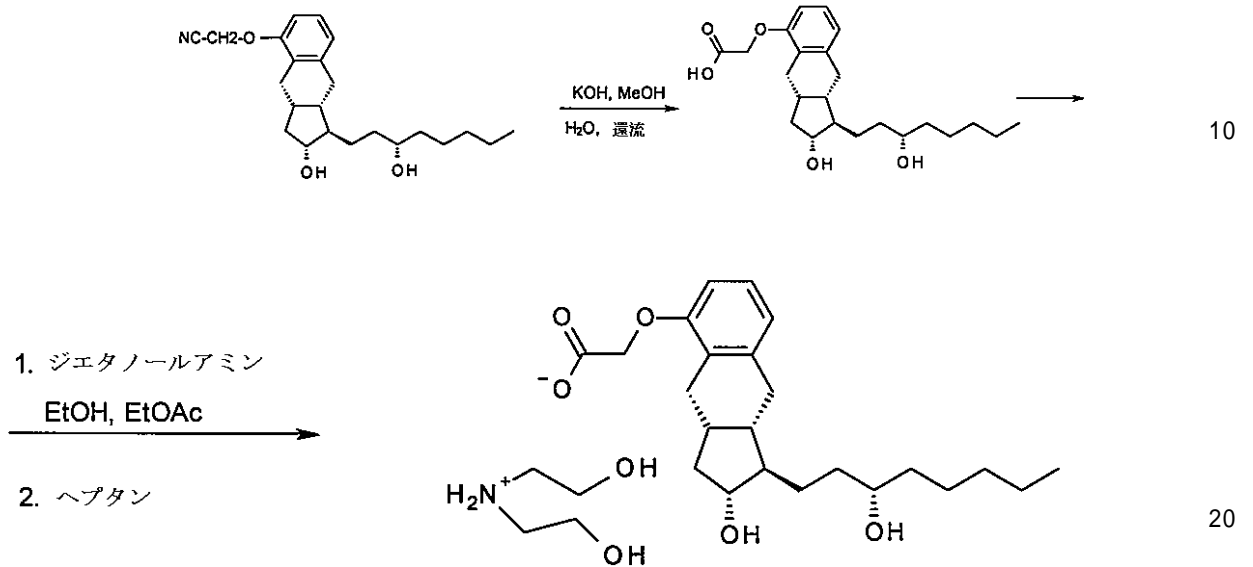
50

ベンゾインデンニトリルはトレプロスチニルに加水分解され、分離されることなく、結晶質のジエタノールアミン塩へと変換される。(図7)

【0015】

【化4】

図7



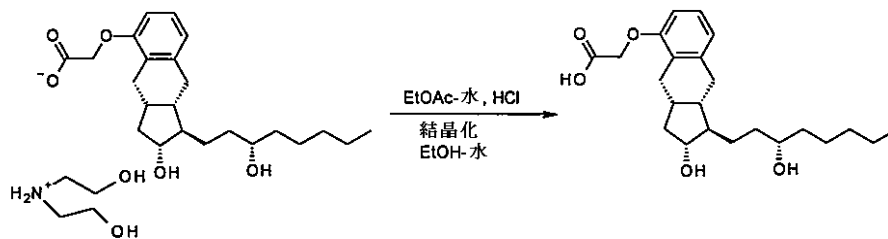
【0016】

トレプロスチニルのジエタノールアミン塩から、酸処理によりトレプロスチニルが遊離する。(図8)

【0017】

【化5】

図8



【0018】

2相の分離の後、酢酸エチル相を蒸発乾固させ、残留物を水性エタノールで結晶化させ、ろ過により収集し、乾燥させる。

ジエタノールアミン塩を介する精製は効果的なので、結果としてクロマトグラフィーによるベンゾインデンニトリル誘導体の精製を必要としない。

高純度のトレプロスチニルを種々の塩基を使用して所望の高純度の塩へと変換させることができる。

【0019】

ナトリウム塩形成に関する詳細な説明が特許文献6に記載されている。

その説明によれば、ベンゾインデン誘導体をプロモ酢酸メチルエステルでアルキル化し、生成したトレプロスチニルメチルエステルを、水酸化カリウムのメタノール-水溶媒混合物を使用することにより、精製することなくトレプロスチニルに加水分解する。

【0020】

10

20

30

40

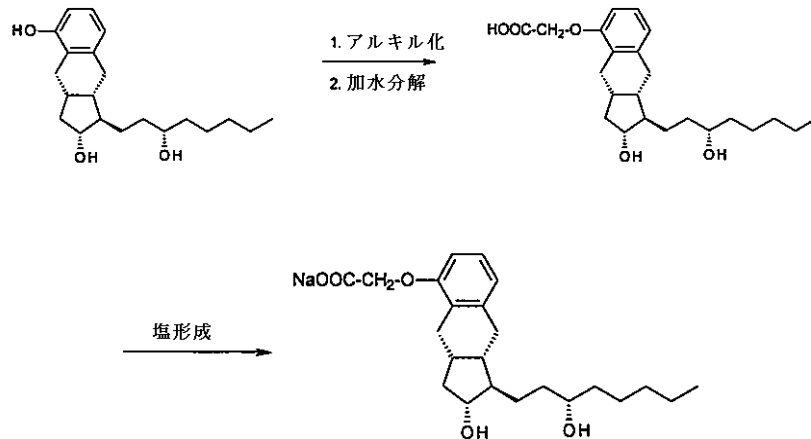
50

次いで反応混合物を塩酸で酸性化し、沈殿した白色固形物をろ去し、メタノール - 水混合物で洗浄し、真空中で乾燥させ、ナトリウム塩に変換させる。(図9)

【0021】

【化6】

図9



10

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】WO99/21830A1(米国特許第6441245(B1)号)

【特許文献2】WO2009/158010

【特許文献3】WO2011/153363A1

【特許文献4】WO2012/009816A1

【特許文献5】WO2009/078965(PCT/US2008/013686)

【特許文献6】WO2012/088607

【非特許文献】

【0023】

30

【非特許文献1】Drugs、2012、72(18)2351~2363

【非特許文献2】Drugs of the Future、2001、26(4)364~374

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明者らは、短鎖中のキラル中心を合成の最終時のみに構築する方法について詳述することを目的としたが、この方法は堅牢でありかつ非常に拡張性がある。

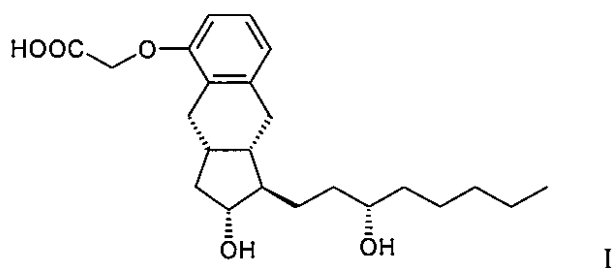
【課題を解決するための手段】

【0025】

40

本発明の主題は、式I

【化 7】



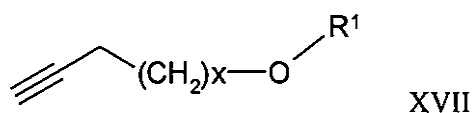
10

のトレプロスチニルおよび塩基を使用して得られるその非晶質、無水物塩、ならびにその一水和物および多水和物の製造方法であって、

【 0 0 2 6 】

a .) 一般式 X V I I

【化 8】



20

[式中、

R^1 はケイ素原子、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基を含有する保護基を表すが、

ただし、 R^1 保護基は R^2 および R^4 から選択的に除去できなければならず、

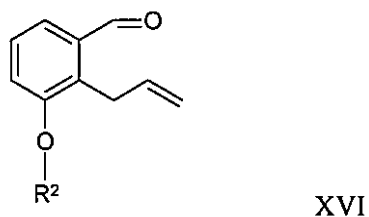
x は 0 または 2 を表す]

の化合物と

【 0 0 2 7 】

一般式 X V I

【化 9】



30

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_n Y$ を表し、ここで、

Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、ニトリル基、 $-OR^5$ 基または $-COO$ 40

R^5 基を表し、ここで、

R^5 は C_{1-4} アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C_{1-4})アルキルシリル基または(C_{1-4})アルキル-ジ(C_{6-10})アリールシリル基を意味し、

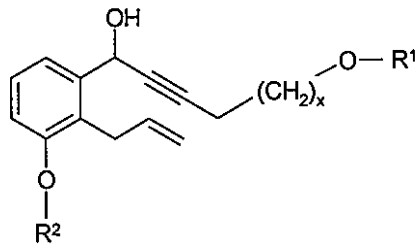
n は 1、2、3、4 を表す]

の化合物とを、

【 0 0 2 8 】

a 1 .) グリニャール試薬の存在下で反応させ、一般式 X V

【化 1 0】

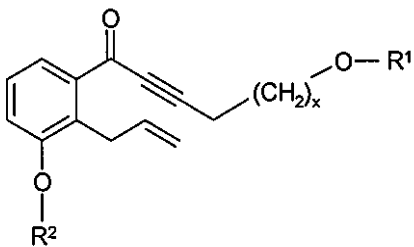


XV

[式中、 x 、 R^1 および R^2 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を酸化させ、一般式 X I V

10

【化 1 1】



XIV

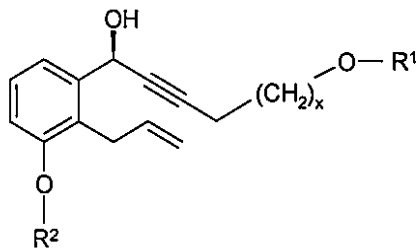
20

[式中、 x 、 R^1 および R^2 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を選択的に還元し、
 または

【0 0 2 9】

a 2 .) キラル塩基および亜鉛塩の存在下で反応させ、
 工程 a 1 .) または a 2 .) で得られた一般式 X I I I

【化 1 2】



XIII

30

[式中、 x 、 R^1 および R^2 の意味は上と同義である]
 の化合物を、基 R^3 を導入するのに適した化合物と反応させ、

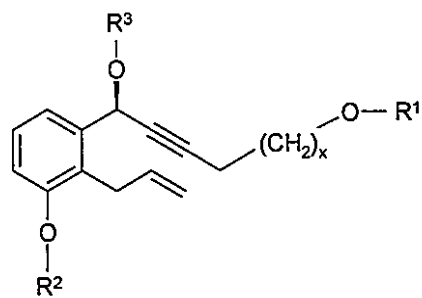
- ここで、 R^3 はケイ素原子、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C_{1-13} アシル基を表し、

40

【0 0 3 0】

b .) 一般式 X I I

【化 1 3】



XII

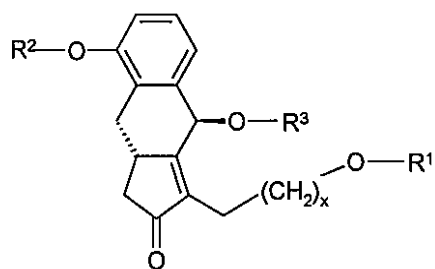
10

[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^3 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を分子内環化に供し、

【 0 0 3 1】

c .) 一般式 X I

【化 1 4】



XI

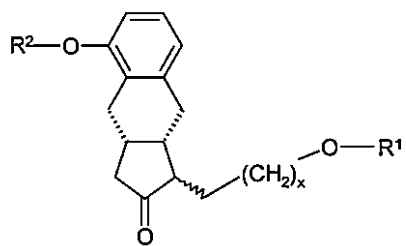
20

[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^3 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を触媒的に水素化し、 $x = 0$ の場合は異性化し、

【 0 0 3 2】

d .) 一般式 X

【化 1 5】



X

30

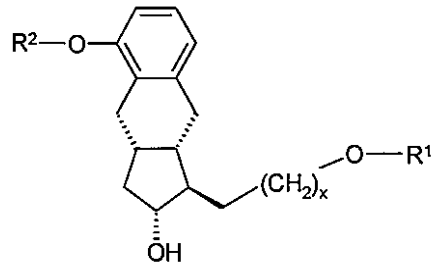
[式中、 x 、 R^1 、 R^2 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を還元し、

【 0 0 3 3】

e .) 一般式 I X

40

【化 16】



IX

10

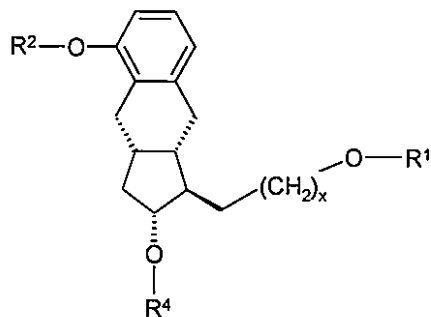
[式中、 x 、 R^1 および R^2 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を、基 R^4 を導入するのに適した化合物と反応させ、ここで、 R^4 はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、 p -メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C_{1-13} アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、 R^4 保護基は R^2 から選択的に除去できなければならない、かつ R^1 は R^4 から選択的に除去できなければならない、

【 0034】

f.) 一般式 V I I I

【化 17】

20



VIII

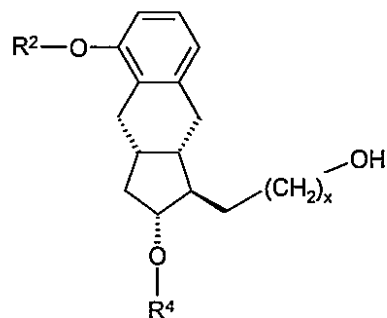
30

[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物から、 R^1 保護基を酸性媒体中で切断し、

【 0035】

g.) 一般式 V I I

【化 18】



VII

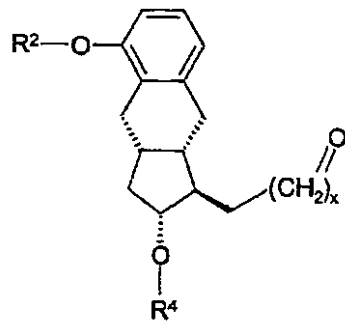
40

[式中、 x 、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を酸化させ、

【 0036】

h.) 一般式 V I

【化 1 9】



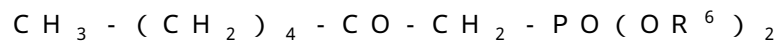
VI

10

[式中、 x 、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を、

【 0 0 3 7】

h 1 .) x が 0 を意味する場合は、ウィッティヒ反応において一般式



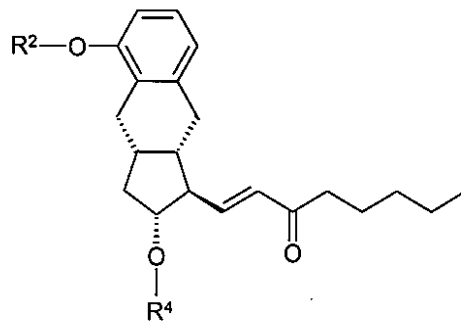
[式中、 R^6 は C_{1-4} アルキル基またはフェニル基を表す]

の化合物と反応させ、

一般式 V

【化 2 0】

20

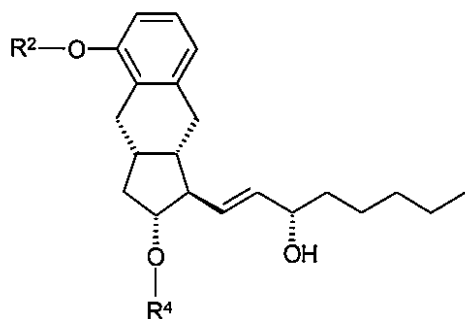


V

30

[式中、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を選択的に還元し、一般式 I V a .

【化 2 1】

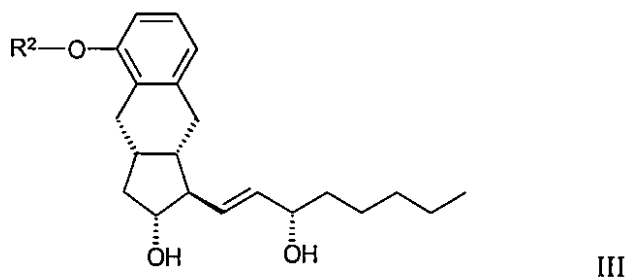


IVa

40

[式中、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物の保護基 R^4 を除去し、一般式 I I I

【化 2 2】



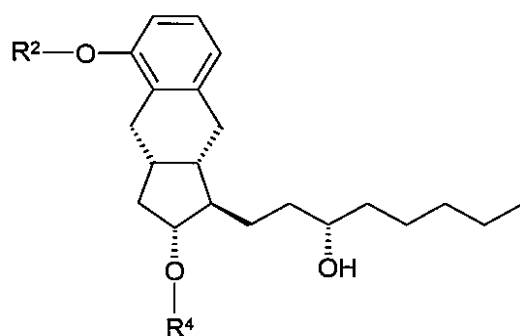
[式中、 R^2 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物を水素化するか、または

10

【 0 0 3 8】

h 2 .) x が 2 を意味する場合、キラル触媒の存在下で有機金属試薬と反応させ、次いで一般式 I V b .

【化 2 3】



IVb.

20

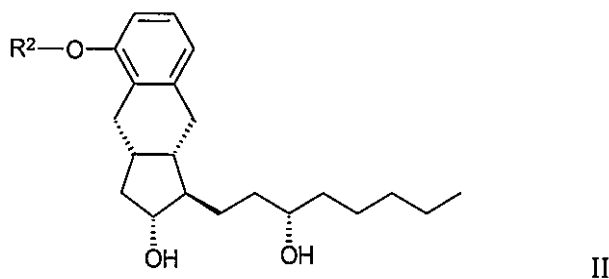
[式中、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]
 の生成した化合物の保護基 R^4 を除去し、

【 0 0 3 9】

30

i) 工程 h 1 .) または h 2 .) で得られた一般式 I I

【化 2 4】



40

[式中、 R^2 の意味は上と同義である]
 の化合物を公知の方法によって式 1 のトレプロスチニルに変換させ、かつ所望の場合、塩基により得られるその非晶質、無水物、一水和物および多水和物塩に変換させることを特徴とする、
 製造方法である。

【 0 0 4 0】

R^1 保護基として好ましくはメトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基、 R^2 保護基としてメチル基、 R^3 保護基としてケイ素原子含有保護基、好ましくは *tert*-ブチルジメチルシリル基、 R^4 保護基として *p*-フェニルベン

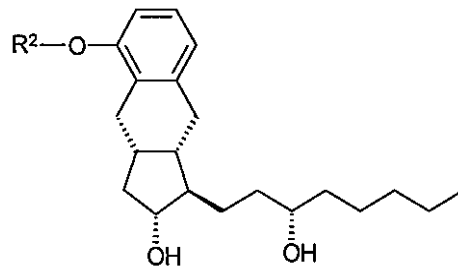
50

ゾイル基を適用することができる。

【 0 0 4 1 】

本発明は、一般式 I I

【 化 2 5 】



II

10

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_n Y$ を表し、ここで、

Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、ニトリル基、 $-OR^5$ 基または $-COOR^5$ 基を表し、ここで、

R^5 は C_{1-4} アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C_{1-4})アルキルシリル基または(C_{1-4})アルキル-ジ(C_{6-10})アリールシリル基を意味し、

n は 1、2、3、4 を表す]

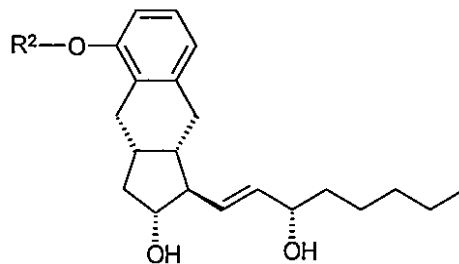
20

の光学的に活性な化合物の製造にさらに関する。

【 0 0 4 2 】

本発明によれば、一般式 I I の化合物を、一般式 I I I

【 化 2 6 】



III

30

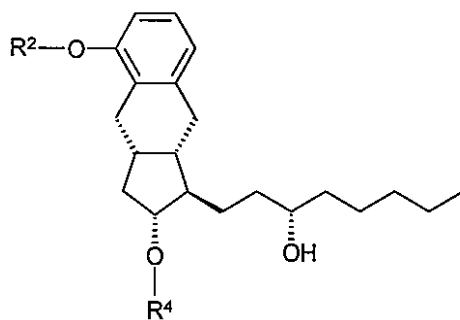
[式中、 R^2 の意味は上と同義である]

の化合物が水素化されることによって、

【 0 0 4 3 】

または一般式 I V b .

【 化 2 7 】



IVb.

40

[式中、 R^2 の意味は上と同義であり、

R^4 はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、 p -メトキシベンジル基、メト

50

キシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C_{1-13} アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、 R^4 保護基は R^2 から選択的に除去できない] の化合物の R^4 保護基を除去することによって、製造することができる。

【0044】

一般式 I I I の化合物の水素化は触媒の存在下で実行される。

【0045】

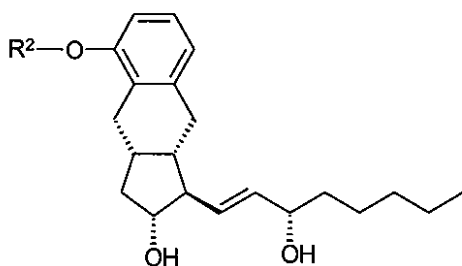
触媒として、酸化白金、Pd/C 触媒、好ましくは Pd/C 触媒を適用することができる。

10

【0046】

一般式 I I I

【化28】



III

20

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_n Y$ を表し、ここで、

Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、 $-OR^5$ 基または $-COOR^5$ 基を表し、ここで、

R^5 は C_{1-4} アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C_{1-4})アルキルシリル基または(C_{1-4})アルキル-ジ(C_{6-10})アリールシリル基を意味し、 n は 1、2、3、4 - を表すが、ただし、 $-COOR^5$ 中の R^5 は C_{1-4} アルキルの場合は残留できない]

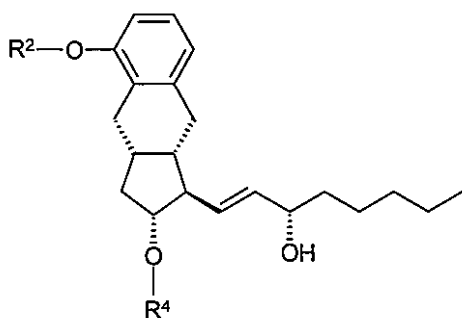
30

の化合物は新規である。

【0047】

一般式 I I I の化合物を、一般式 I V a .

【化29】



IVa.

40

[式中、

R^2 は上で定義した意味を有し、

R^4 はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、p - メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C_{1-13} アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、 R^4 保護基は R^2 から選択的に除去できない]

50

の化合物の R^4 保護基を除去することによって、
製造することができる。

【0048】

ケイ素原子を含有する R^4 保護基は好ましくはフェニルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基またはtert-ブチルジフェニルシリル基である。

【0049】

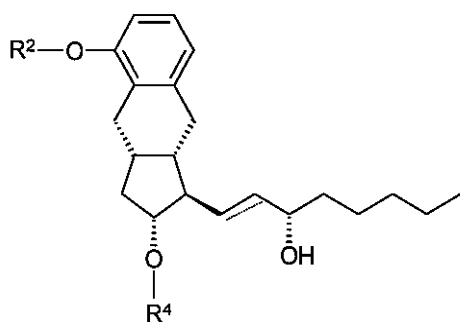
R^4 保護基の除去は塩基の存在下でメタノリシスにより実行される。

【0050】

一般式 I V

10

【化30】



IV

20

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_n Y$ を表し、ここで、

Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、ニトリル基、 $-OR^5$ 基または $-COOR^5$ 基を表し、ここで、

R^5 は C_{1-4} アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C_{1-4})アルキルシリル基または(C_{1-4})アルキル-ジ(C_{6-10})アリールシリル基を意味し、

n は 1、2、3、4 を表し、

R^4 はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C_{1-13} アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、 R^4 保護基は R^2 から選択的に除去できなければならない、

30

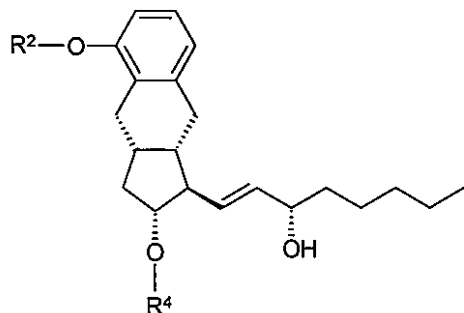
点線は単結合または二重結合を表す]

の化合物は新規な化合物である。

【0051】

一般式 I V a .

【化31】



IVa.

40

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_n Y$ を表し、ここで、

Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、ニトリル基、 $-OR^5$ 基または $-COOR^5$ 基

50

R⁵ 基を表し、ここで、

R⁵ は C₁ ~ 4 アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ (C₁ ~ 4) アルキルシリル基または (C₁ ~ 4) アルキル - ジ (C₆ ~ 10) アリールシリル基を意味し、

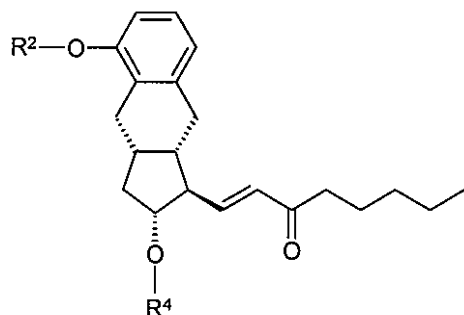
n は 1、2、3、4 を表し、

R⁴ はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、p - メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C₁ ~ 13 アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、R⁴ 保護基は R² から選択的に除去できないなければならない]

の新規化合物は、一般式 V

【化 3 2】

10



V

20

[式中、R² および R⁴ の意味は上と同義である]

の化合物を選択的に還元することによって、製造することができる。

【 0 0 5 2 】

式 V の化合物の還元はオキサザボロリジン触媒の存在下でボラン化合物を使用して行われる。

【 0 0 5 3 】

ボラン化合物としてカテコールボラン、ボラン - ジエチルアニリン錯体、ボラン - ジメチルスルフィド錯体、好ましくはボラン - ジメチルスルフィド錯体を適用する。

【 0 0 5 4 】

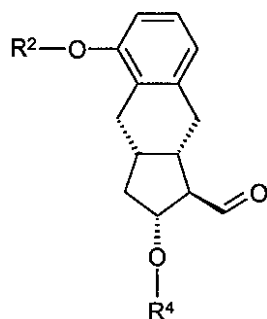
一般式 V の化合物は新規である。

30

【 0 0 5 5 】

一般式 V の新規化合物は、一般式 VI a .

【化 3 3】

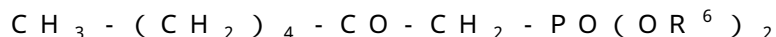


VIa.

40

[式中、R² および R⁴ の意味は上と同義である]

の化合物をウィットティヒ反応において一般式



[式中、R⁶ は C₁ ~ 4 アルキル基またはフェニル基を表す]

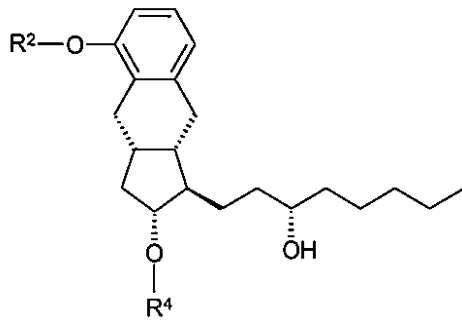
の化合物と反応させることによって、製造することができる。

【 0 0 5 6 】

一般式 I V b .

50

【化 3 4】



IVb.

10

[式中、

R² は - (C H₂)_n Y を表し、ここで、Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、ニトリル基、- O R⁵ 基または - C O O R⁵ 基を表し、ここで、R⁵ は C₁ ~ 4 アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ (C₁ ~ 4) アルキルシリル基または (C₁ ~ 4) アルキル - ジ (C₆ ~ 10) アリールシリル基を意味し、

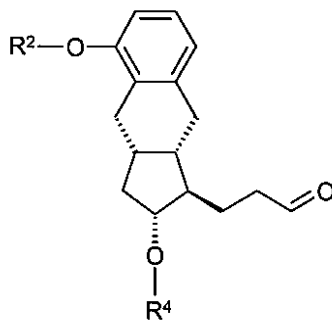
n は 1、2、3、4 を表し、

R⁴ はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、p - メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C₁ ~ 13 アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、R⁴ 保護基は R² から選択的に除去できなければならない]

20

の新規化合物は、一般式 V I b .

【化 3 5】



VIb.

30

[式中、R² および R⁴ は上で定義した意味を有する]

の化合物をキラル触媒の存在下で有機金属試薬と反応させることによって、製造することができる。

【 0 0 5 7 】

有機金属試薬としてジペンチル亜鉛または臭化ペンチルマグネシウムが、キラル触媒として (2 S) - 3 - エキソ - (モルフォリノ) イソボルネオールを適用することができる。

40

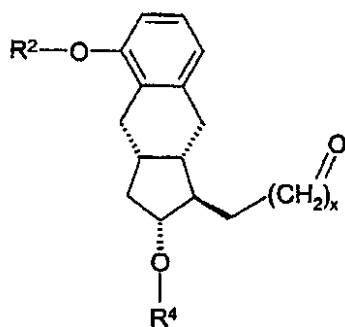
【 0 0 5 8 】

一般式 V I a . および V I b . の化合物は新規である。

【 0 0 5 9 】

一般式 V I

【化 3 6】



VI

10

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_n Y$ を表し、ここで、

Y は水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、ニトリル基、 $-OR^5$ 基または $-COOR^5$ 基を表し、ここで、

R^5 は C_{1-4} アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C_{1-4}) アルキルシリル基または (C_{1-4}) アルキル-ジ(C_{6-10}) アリールシリル基を意味し、

n は 1、2、3、4 を表し、

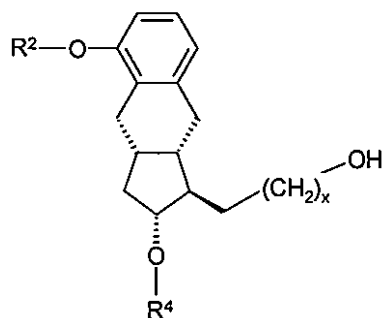
R^4 はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、 p -メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または C_{1-13} アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、 R^4 保護基は R^2 から選択的に除去できなければならない、

20

x は 0 または 2 を表す]

の化合物は、一般式 V I I

【化 3 7】



VII

30

[式中、 x 、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]
 の化合物を酸化させることによって、製造することができる。

【0060】

式 V I I の化合物の酸化は、PCC (ピリジニウムクロクロマート) を使用して、もしくはスワーン条件下 (塩化オキサリル / DMSO / 有機塩基) で、または TEMPO (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシの遊離ラジカル)、もしくはフィッツナー・モファット条件下 (DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) / DMSO / 酸) で実行される。

40

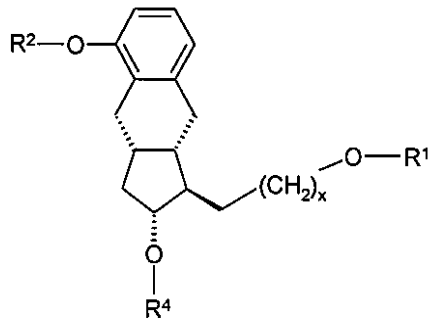
【0061】

一般式 V I I の化合物は新規である。

【0062】

一般式 V I I の新規化合物は、
 一般式 V I I I

【化 3 8】



VIII

10

[式中、

R¹ はケイ素原子、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基を含有する保護基を表すが、ただし、R¹ 保護基は R² および R⁴ から選択的に除去できなければならない、

x、R² および R⁴ は上で定義した意味を有する]

の化合物の R¹ 保護基を酸性媒体中で除去することによって、製造することができる。

【 0 0 6 3】

ケイ素原子を含有する保護基 R¹ は好ましくはフェニルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基または tert-ブチルジフェニルシリル基である。

20

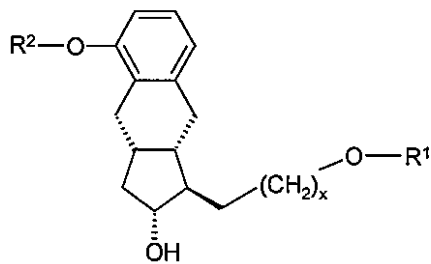
【 0 0 6 4】

一般式 V I I I の化合物は新規である。

【 0 0 6 5】

一般式 V I I I の新規化合物は、一般式 I X

【化 3 9】



IX

30

[式中、x、R² および R⁴ は上で定義した意味を有する]

の化合物を基 R⁴ の導入に適した化合物と反応させることによって、製造することができる。

【 0 0 6 6】

基 R⁴ の導入に適した化合物として好ましくは p-フェニルベンゾイルクロリドを適用する。

40

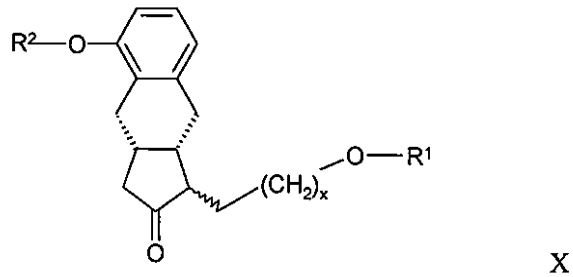
【 0 0 6 7】

一般式 I X の化合物は新規である。

【 0 0 6 8】

一般式 I X の新規化合物は、一般式 X

【化 4 0】



[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]
 の化合物を還元することによって、製造することができる。

10

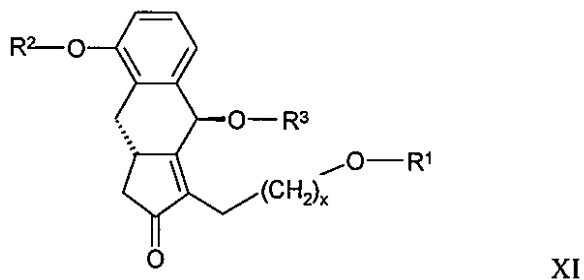
【 0 0 6 9】

一般式 X の化合物の還元は、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、アルミニウムイソプロピレートまたは水素化ホウ素ナトリウム、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを使用して実行することができる。

【 0 0 7 0】

一般式 X の新規化合物は、一般式 X I

【化 4 1】



20

[式中、

x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有し、

R^3 はケイ素原子、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基または $C_{1 \sim 13}$ アシル基を含有する保護基を表す]

30

の化合物を触媒的に水素化し、

$x = 0$ の場合においては異性化することによって製造することができる。

【 0 0 7 1】

式 X I の化合物の水素化用の触媒として、Pd / C 触媒または酸化白金、好ましくは Pd / C 触媒を使用することができる。

【 0 0 7 2】

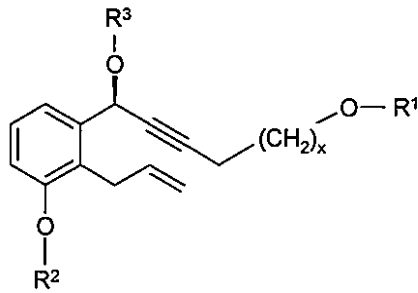
一般式 X I の化合物は新規である。

【 0 0 7 3】

一般式 X I の新規化合物は、一般式 X I I

40

【化 4 2】



XII

10

[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^3 は上で定義した意味を有する]
 の化合物を分子内環化に供することによって、製造することができる。

【 0 0 7 4 】

分子内環化には好ましくはポーソン - カンド環化法を適用する。

ポーソン - カンド環化はジコバルトオクタカルボニルを使用することにより行われる。

【 0 0 7 5 】

ジコバルトオクタカルボニルを等モル比で、または等モル比未満でもしくは等モル比超で適用することができる。

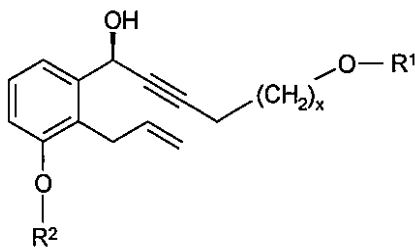
反応は溶媒として酢酸エチルを使用して一酸化炭素雰囲気中で行われるのが好ましい。

【 0 0 7 6 】

一般式 X I I の新規な化合物は、一般式 X I I I

20

【化 4 3】



XIII

30

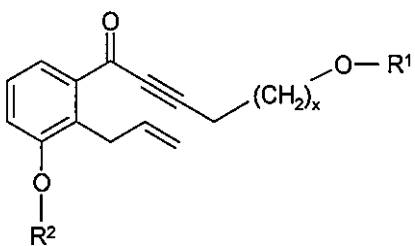
[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]
 の化合物を基 R^3 の導入に適した化合物と反応させることによって、製造することができる。

【 0 0 7 7 】

一般式 X I I I の新規化合物は、

a .) 一般式 X I V

【化 4 4】



XIV

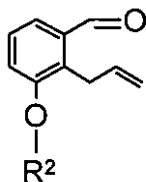
40

[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する]
 の化合物を選択的に還元することによって、または

【 0 0 7 8 】

b .) 一般式 X V I

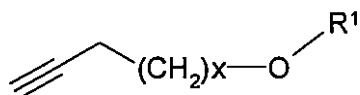
【化 4 5】



XVI

【式中、 R^2 は上で定義した意味を有する】
 の化合物をキラル塩基および亜鉛塩の存在下で一般式 X V I I
 【化 4 6】

10



XVII

【式中、 R^1 および x は上で定義した意味を有する】
 の化合物と反応させることにより、製造することができる。

【0079】

一般式 X I V の化合物の還元はキラルなオキサザボロリジン触媒の存在下でボラン化合物を使用して実行される。

20

【0080】

ボラン化合物として、ボラン - ジメチルスルフィド錯体、カテコールボランまたはボラン - ジエチルアニリン錯体、好ましくはボラン - ジメチルスルフィド錯体、キラル塩基としてキラルなアミノアルコールまたはジアミン、好ましくは (+) - N - メチルエフェドリンを適用することができる。

【0081】

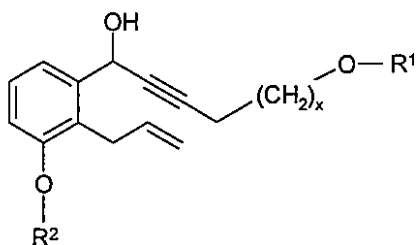
一般式 X V I および X V I I の化合物の反応において、亜鉛塩として好ましくは亜鉛トリフラートを適用することができる。

【0082】

一般式 X I V の新規化合物は、一般式 X V

30

【化 4 7】



XV

【式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する】
 の化合物を酸化させることによって、製造することができる。

40

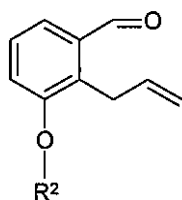
【0083】

式 X V の化合物の酸化は、P C C (ピリジニウムクロクロマート) を使用してまたはスワーン反応条件下 (塩化オキサリル / D M S O / 有機塩基) で実行される。

【0084】

一般式 X V の新規化合物は、一般式 X V I

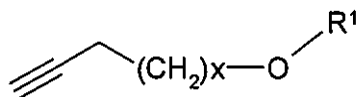
【化 4 8】



XVI

〔式中、 R^2 は上で定義した意味を有する〕
 の化合物をグリニャール試薬の存在下で一般式 X V I I
 【化 4 9】

10



XVII

〔式中、 R^1 は上で定義した意味を有し、 x は 0 または 2 である〕
 の化合物と反応させることによって、製造することができる。

【0085】

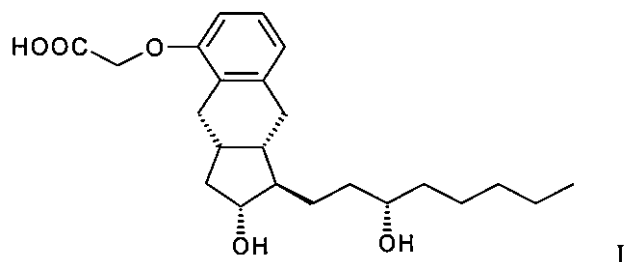
グリニャール試薬として、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミド、ブチルマグネシウムブロミド、シクロヘキシルマグネシウムブロミド、好ましくはメチルマグネシウムブロミドを適用することができる。

20

【0086】

本発明のさらなる一主題は、塩基を使用して得られる式 I

【化 5 0】



I

30

のトレプロスチニルの非晶質、無水物、一水和物および多水和物の塩を製造するための新規な方法である。

【0087】

一般形態のトレプロスチニル塩、これらの内トレプロスチニルナトリウム塩が、化学的・物理的データ (date) でこれらの特徴付けすることなしに WO 99 / 25357 (United Therapeutics 社) に記載されている。トレプロスチニルナトリウム塩の融点は 56 であるといわれたことが、EP 1628654 (United Therapeutics 社) への付属書 1 - 出願人提出において最初である。

40

【0088】

WO 2012 / 088607 (Alphora 社) には、トレプロスチニルを水混和性有機溶媒に溶解させてトレプロスチニル溶液を形成し、次いでこの溶液を、アルカリ金属カチオンを含有する水溶液と反応させてトレプロスチニル塩を含有する反応混合物を形成し、この塩を結晶化させ、形成した塩を収集するという点で、トレプロスチニルナトリウム塩を製造するための新規である方法が記載されている。

【0089】

本発明によれば、塩基を使用して得られる式 I のトレプロスチニルの非晶質、無水物、

50

一水和物および多水和物の塩は、トレプロスチニルを極性溶媒に溶解させ、固体塩基をこの溶液に添加し、反応混合物をかき混ぜ、塩形成が完了すると溶液をろ過し、濃縮し、濃縮物の溶媒を結晶化の有機溶媒と交換し、トレプロスチニル塩を結晶化させて、製造する。

【0090】

塩基を使用して得られる一般式 I のトレプロスチニルの塩を製造するために、極性溶媒として、C₁ ~ 5 の開鎖または分枝の有機アルコール、好ましくはエタノールを適用することができ、塩基として、所望の塩のカチオンを含有する無溶媒の有機または無機塩基、例えばアルカリ金属カチオンまたはアルカリ土類金属カチオンを含有する有機または無機塩基、例えば、炭酸ナトリウム一水和物、炭酸水素ナトリウムまたはナトリウムメトキシド、好ましくは炭酸ナトリウムの水和物を適用することができる。

10

塩形成が完了するまで反応混合物を不活性雰囲気中でかき混ぜる。

【0091】

本発明の一実施形態によれば、結晶化の有機溶媒として水性のエーテル型の、エステル型のまたはケトン型の溶媒が、すなわちエーテル型の溶媒として開鎖のもしくは分枝の単一エーテルまたは混合エーテル、好ましくは *tert*-ブチルメチルエーテルを適用することができる。

結晶化は 50 ~ 40 の間の温度にて実行されるのが好ましい。

【0092】

ナトリウムカチオンを含有する有機または無機塩基を使用する上記方法の結果として、白色結晶のトレプロスチニルナトリウム塩一水和物（形態 A）が得られ、これは新規化合物である。

20

【0093】

本発明の別の実施形態によれば、結晶化の有機溶媒が無水のエーテル型の、エステル型のまたはケトン型の溶媒である場合、非晶質トレプロスチニルナトリウム塩が得られ、これは新規化合物である。

【0094】

本発明によれば、トレプロスチニルナトリウム塩無水物（形態 B）は、結晶化工程まで上記方法を実行することによっておよび 60 ~ 100 にてまたは真空中で結晶化を行うことによって、製造することができる。別の可能性のある方法としては、ナトリウム塩一水和物を取り、この塩が不溶であるかまたは難溶である溶媒中で 60 ~ 90 にて 1 ~ 6 時間攪拌する。溶媒として好ましくはヘキサン、ヘプタン、トルエン、酢酸エチルを適用することができる。

30

【0095】

トレプロスチニルナトリウム塩一水和物またはこの無水物を水分含量 60 % の雰囲気中に 48 時間または大気中で 5 ~ 8 日間保つ場合、新規なトレプロスチニルナトリウム塩多水和物（形態 C）が得られる。

種々の形態の DSC および粉末 X 線回折（XPRD）スペクトルが図 14 ~ 22 に示されている。

このような上記塩形態により、医薬製剤の製造に対して適切な安定性および適用性が示されている。

40

【0096】

本発明の好ましい一実施形態では：

プロパルギルアルコールをメトキシメチル基で保護する。

保護されているプロパルギルアルコール（XVII）を、メチルマグネシウムブロミドグリニャール試薬の存在下で 2-アリル-3-メトキシベンズアルデヒド（XVI）と反応させる。こうして得られたラセミアルコール（XV）を酸化させる。

酸化を、例えばスワーン酸化法によりまたはクロムを使用する酸化により実行する（VI）。

ケトン XIV の立体選択的還元によりキラルアルコール XII が生成する。

50

立体選択的還元を、例えばC o r e y 触媒の存在下でボラン - ジメチルスルフィド錯体を使用して実行することができる。

キラルアルコールX I I I を、保護されているプロパルギルアルコール (X V I I) をキラル塩基、例えば (+) - N - メチルエフェドリンおよび亜鉛トリフラートの存在下で2 - アリル - 3 - メトキシベンズアルデヒド (X V I) と反応させることによって、直接製造することができる。

【 0 0 9 7 】

ヒドロキシル基を t e r t . - ブチルジメチルシリル基で保護し、シリルエーテル (X I I) をジコバルトオクタカルボニルの存在下でポーソン - カンド反応において環化する。反応の結果として、三環 (X I) がC O 分子の導入により形成される。

10

環化を、一酸化炭素雰囲気中でジコバルトオクタカルボニルの等モル量を使用して、より好ましくはジコバルトオクタカルボニルの触媒量で、実行することができる。

シリルオキシ基を触媒的水素化により除去し、五員環の二重結合を飽和させる。三環ケトン (X) の立体構造を、塩基 (ジアザピシクロノナン / エタノール) を使用する異性化により形成する。

【 0 0 9 8 】

オキソ基を還元し (I X) 、生成した第二級ヒドロキシル基を p - フェニルベンゾイル (P P B) 基によって保護する (V I I I) 。

メトキシメチル保護基を酸処理によって切断する (V I I) 。

第一級ヒドロキシル基を酸化させる (V I) 。

20

生成したアルデヒドV I を、分離することなく、2 - オキソ - ヘプチルホスフォネート (2 - o x o - h e p t y l p h o s p h o n a t e) と反応させる。

こうして得られたエノンV を、C o r e y 触媒の存在下で選択的還元法によって、例えばボラン - ジメチルスルフィド錯体で還元する。

式I V の生成した化合物のp - フェニルベンゾイル保護基を塩基の存在下でメタノリシスにより除去する。

触媒的水素化により式I I I のエノールの二重結合を飽和させることによって、式I I のベンゾインデン誘導体が生成する。

【 0 0 9 9 】

本発明の別の好ましい実施形態によれば、保護されているプロパルギルアルコールの代わりに2 - ペンチ - 4 - インオキシテトラヒドロピラン (2 - p e n t - 4 - y n o x y t e t r a h y d r o p y r a n) を出発物質として使用する。その側鎖を、ジベンチル亜鉛または臭化ベンチルマグネシウムと反応させることによって、キラル触媒の存在下で立体選択的に構築する。

30

【 0 1 0 0 】

式I I のベンゾインデンはトレプロスチニルへの重要な中間体であり、これは公知の化学的工程によってトレプロスチニルへと変換される。

【 0 1 0 1 】

第1の化学的工程は、メチルエーテルの切断である。メチル基の除去をハロゲン化アルミニウムの存在下でメルカプタンを使用して実行する。

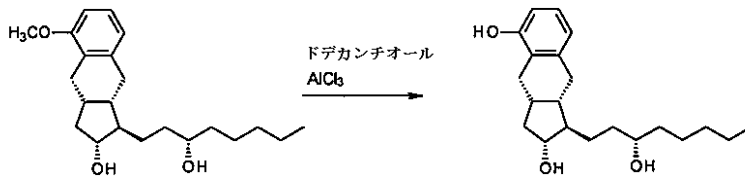
40

ハロゲン化アルミニウムに関しては三塩化アルミニウム、メルカプタンに関しては、通常使用されるエタンチオール代わりに、無臭のドデカンチオールをトリヒドロキシ誘導体の製造向けに選択した。(図 1 0)

【 0 1 0 2 】

【化 5 1】

図10



【 0 1 0 3 】

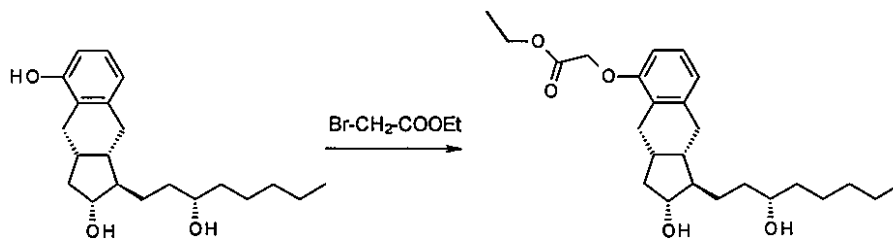
10

次の工程は、ハロゲン化酢酸エステル、例えばブromo酢酸もしくはクロロ酢酸のエチルエステルまたはメチルエステルによる、芳香族ヒドロキシ基のアルキル化である。本発明の方法では、トリヒドロキシ誘導体をブromo酢酸エチルエステルによりアルキル化を行う。(図 1 1)

【 0 1 0 4 】

【化 5 2】

図11



20

【 0 1 0 5 】

このエチルエステル誘導体の加水分解によって結晶質のトレプロスチニルが生成する。本発明の方法では、加水分解をテトラヒドロフラン中で水酸化ナトリウム水溶液により実行する。

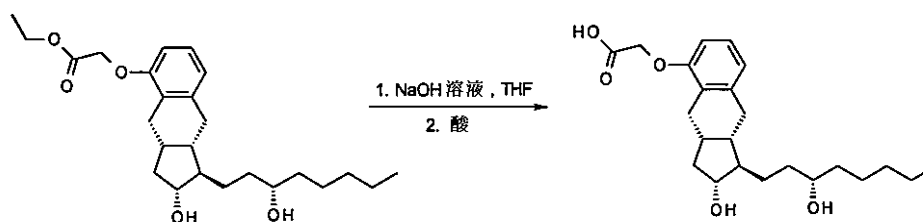
30

反応が完了すると、反応混合物を *tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄する。水相の pH を、酸水溶液を添加することによって pH 3 以下に設定する。トレプロスチニルを *tert*-ブチルメチルエーテルで抽出し、生成物溶液を洗浄し、蒸発乾固させる。(図 1 2)

【 0 1 0 6 】

【化 5 3】

図12



40

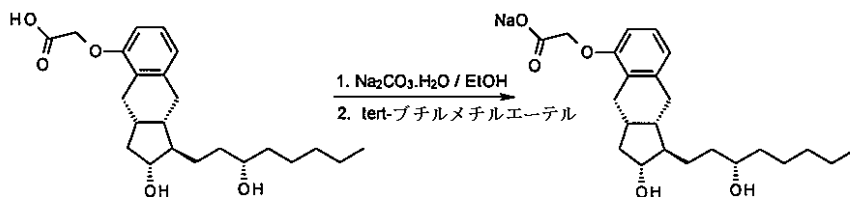
【 0 1 0 7 】

塩形成のため、トレプロスチニルをエタノールに溶解させ、固体の炭酸ナトリウム一水和物をこれに加える。(図 1 3)。

【 0 1 0 8 】

【化 5 4】

図13



【0109】

10

この溶液を、マイクロフィルターを通してろ過し、エタノールを水で飽和させた *tert*-ブチルメチルエーテルと交換し、トレプロスチニルナトリウム塩を室温にて結晶化させる。

【発明の効果】

【0110】

本発明に記載の方法の利点は：

- ・ ベンゾインデン三環の形成に高価なキラル出発物質を必要としない。
- ・ 側鎖の構築が、プロスタグランジン化学において使用されている、非常に拡張性がありかつ堅牢である化学工程（ウィッティヒ反応または改変ウィッティヒ反応）によって実現されるか、またはキラル触媒の存在下で有機金属化合物を使用することによって立体選択的に実行される。
- ・ ウィッティヒ反応において得られたエノンを、良好な収率で、立体選択的反応において所望の鏡像異性体へと変換することができる。
- ・ 適用される *p*-フェニルベンゾイル基（PPB基）はUV中で十分に検出可能である。
- ・ このPPB基は中間体の結晶化能を高め、したがってその精製の助けとなる。

20

【図面の簡単な説明】

【0111】

【図1】トレプロスチニルナトリウム塩（非晶質形態）のDSC図を図14に示す。

【図2】トレプロスチニルナトリウム塩一水和物（形態「A」）のDSC図を図15に示す。

30

【図3】トレプロスチニルナトリウム塩一水和物（形態「A」）のDSC図を図16に示す。

【図4】トレプロスチニルナトリウム塩無水物（形態「B」）のDSC図を図17に示す。

【図5】トレプロスチニルナトリウム塩無水物（形態「B」）のDSC図を図18に示す。

【図6】トレプロスチニルナトリウム塩多水和物（形態「C」）のDSC図を図19に示す。

【図7】トレプロスチニルナトリウム塩一水和物（形態「A」）のXRPD図を図20に示す。

40

【図8】トレプロスチニルナトリウム塩無水物（形態「B」）のXRPD図を図21に示す。

【図9】トレプロスチニルナトリウム塩多水和物（形態「C」）のXRPD図を図22に示す。

【発明を実施するための形態】

【0112】

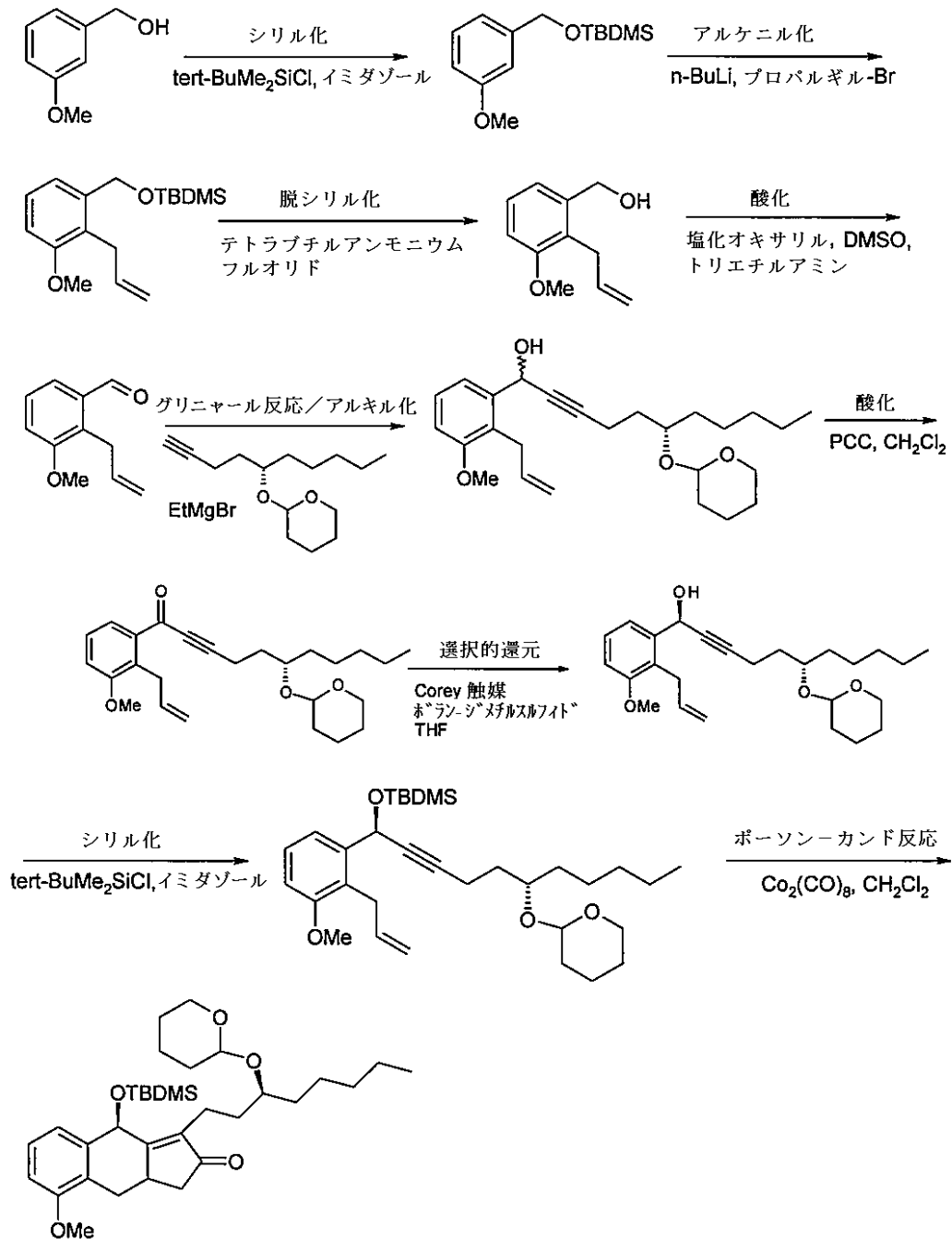
図1、2、4および5を、以下に示す：

【0113】

【化55】

図1、2、4、5:

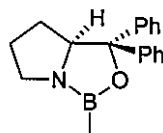
図1



TBDMS=第三級ブチルジメチルシリル

PCC=ピリジニウムクロクロマート

Corey触媒:



10

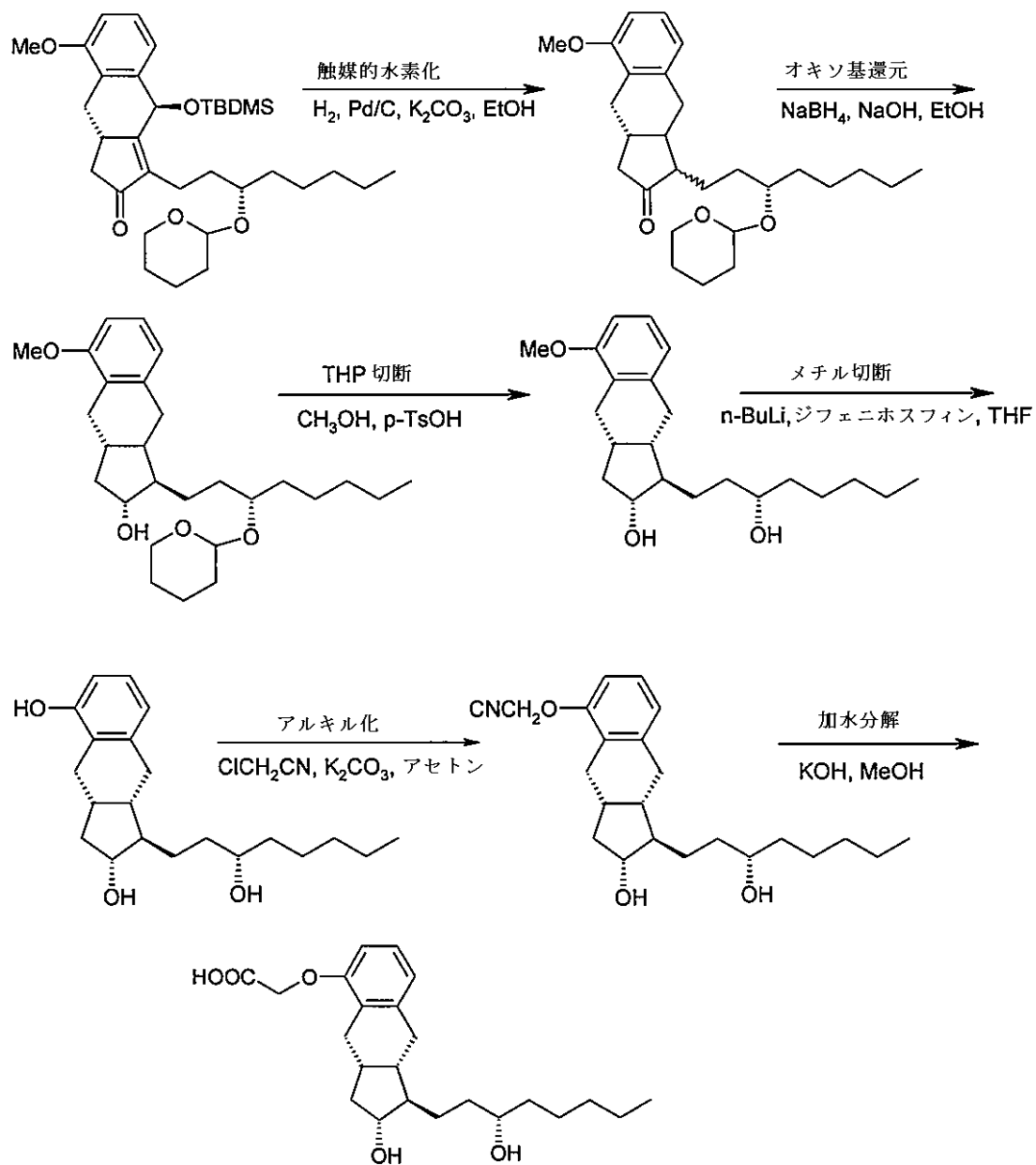
20

30

40

【化 5 6】

図2



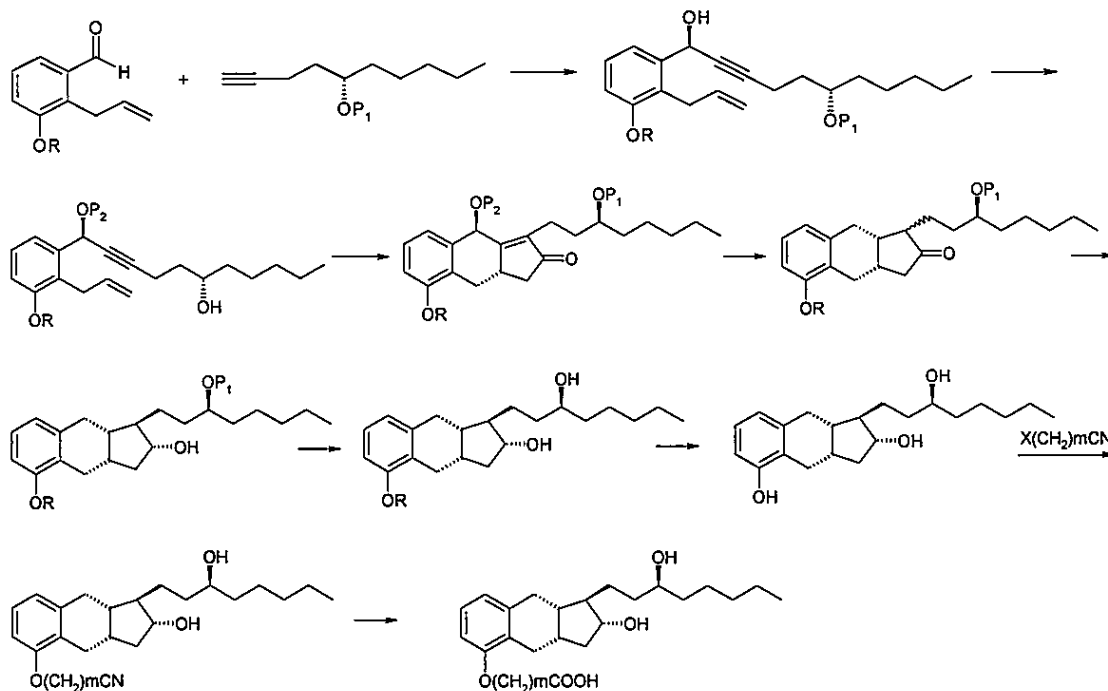
10

20

30

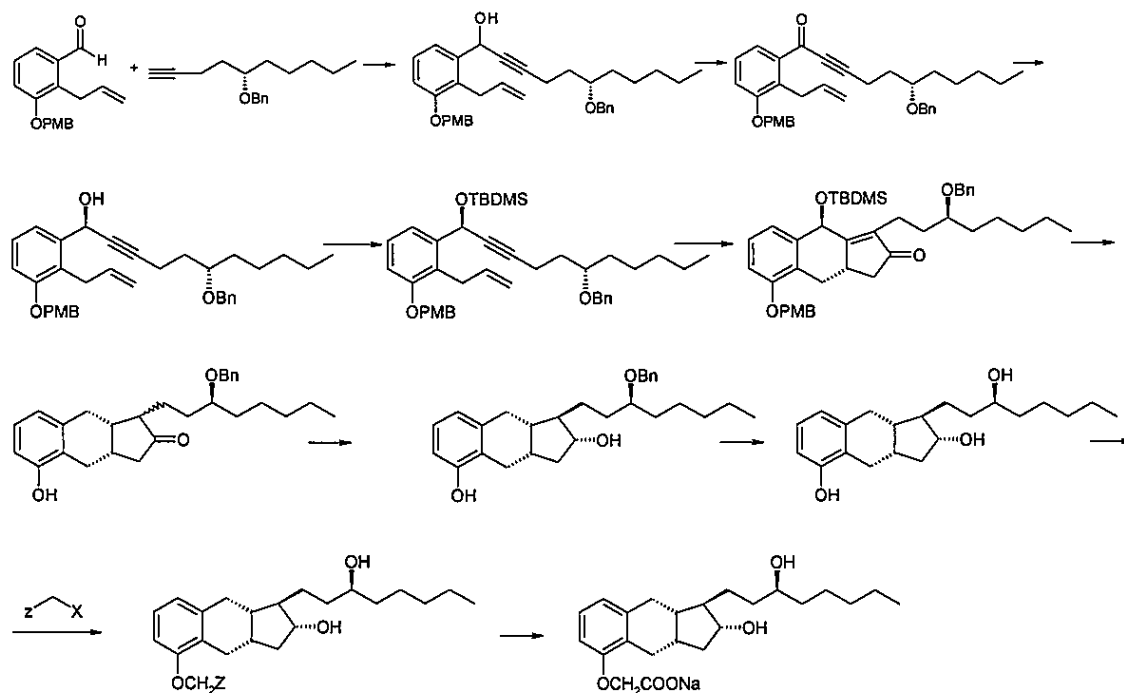
【化57】

図4



ここで、 P_1 および P_2 =アルコール保護基、 $R=(CH_2)_mCO_2R_1$ 、 $m=1, 2, 3$ および R_1 =アルキルもしくはTHPもしくはTBDMSまたは置換もしくは非置換ベンジル基

図5



ここで、PMB=p-メトキシベンジル、Bn=ベンジル、Z=カルボキシ基またはカルボン酸誘導体、X=ハロゲン原子

【0114】

本発明に記載の方法のさらなる詳細が実施例により示されているが、本発明をそれら実施例に制限するものではない。

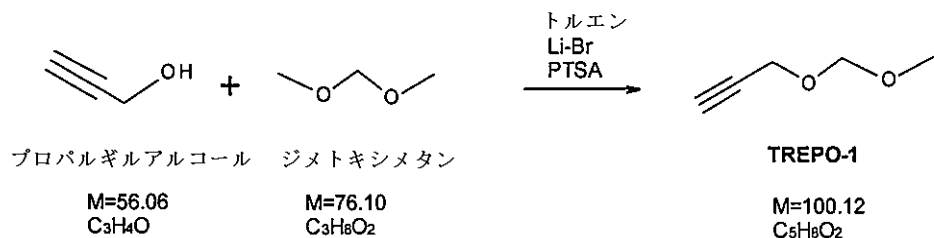
【実施例】

【0115】

〔実施例1〕

1a.)

3 - (メトキシメトキシ) - 1 - プロピン (MOM - プロピノール、TREPO-1) の製造
【化58】



10

プロパルギルアルコール 2.27 ml およびジメトキシメタン 8 ml をトルエン 8 ml に溶解させた。この溶液に p - トルエンスルホン酸 0.66 g および臭化リチウム 0.33 g を添加した。反応混合物を室温にて 20 時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム溶液でおよび水で洗浄した。有機相を乾燥し、この溶液を蒸発乾固させずに次の工程に取り入れた。

【0116】

20

収量：およそ 2 g (50%) の生成物、溶液中。

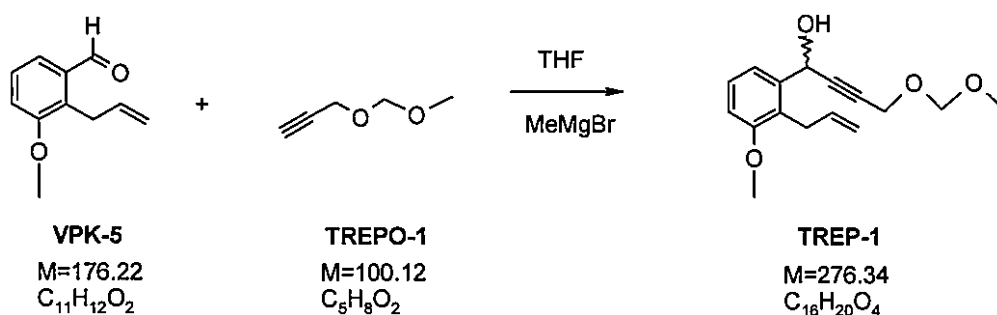
NMR データ：(DMSO-d₆)、¹H NMR (500 MHz)：4.62 ppm (H-4, 2)、s；4.16 ppm (H-3, 2)、d、J = 2.3 Hz；3.41 ppm (H-1, 1)、t、J = 2.3 Hz；3.26 ppm (H-5, 3)、s；¹³C NMR (125.8 MHz)：94.15 ppm (C-4)、79.90 ppm (C-2)、76.97 ppm (C-1)、54.97 ppm (C-5)、53.60 ppm (C-3)。

【0117】

1b.) 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシメトキシ - ブチ - 2 - イン - 1 - オール (TREP-1) の製造 (非選択的アルキニル化)

30

【化59】



40

3 - (メトキシメトキシ) - 1 - プロピン (TREPO-1) 64 g (0.64 mol) を窒素雰囲気中で無水のテトラヒドロフラン 600 ml に溶解させ、この溶液を 60 ~ 65 に加熱した。反応混合物に、エチルマグネシウムブロミド溶液 (ジエチルエーテル中の 3 M 溶液) 220 ml (0.66 mol) を徐々に添加した。添加の終了時に反応混合物を 45 分間加熱還流し、次いで 0 ~ 5 に冷却後、無水のテトラヒドロフラン 100 ml 中に 2 - アリル - 3 - メトキシベンズアルデヒド (VPK-5) 100 g (0.57 mol) を含む溶液を、滴下添加した。混合物を室温にて攪拌した。反応が完了したとき、混合物を 0 に冷却し、NaHSO₄ (硫酸水素ナトリウム) 溶液をこれに添加した。かき混ぜた後、2 相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を NaH

50

CO₃ (炭酸水素ナトリウム) 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥材をろ去し、ろ液溶液を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物を精製せずに次の工程に取り入れた。

【0118】

収量：156.8 g (100%) の淡褐色のオイル。

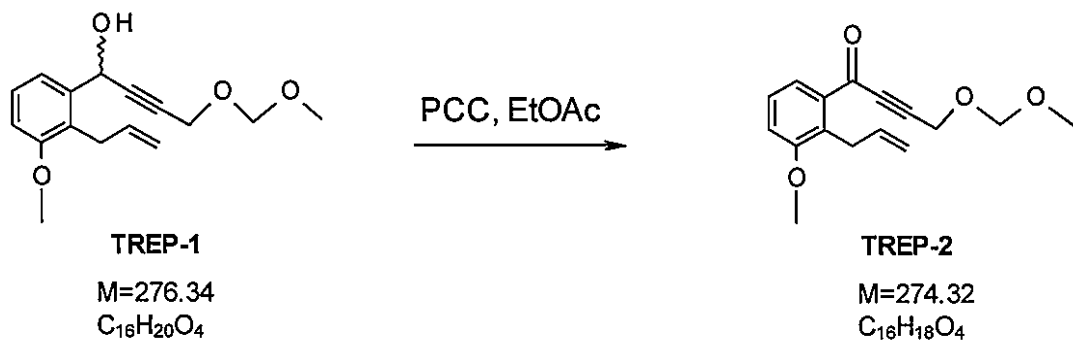
NMRデータ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：7.32 ppm (H-6, 1)、dd、J = 7.8 Hz および 0.8 Hz；7.24 ppm (H-5, 1)、m (t)、J = 7.9 Hz、6.87 ppm (H-4, 1)、d (dd)、J = 7.8 Hz および 約 1.0 Hz；5.98 ppm (H-14, 1)、ddt、J = 17.1 Hz、10.2 Hz および 5.8 Hz；5.67 ppm (H-7, 1)、m (dt)、J = 5.4 Hz および 1.6 Hz；4.985 ppm (H-15a, 1)、dq、J = 10.1 Hz および 1.6 Hz；4.93 ppm (H-15b, 1)、dq、J = 17.1 Hz および 1.8 Hz；4.69 ppm (H-11, 2)、s；4.28 ppm (H-10, 2)、d、J = 1.7 Hz；3.82 ppm (H-16, 3)、s；3.61 ppm (H-13a, 1)、ddt、J = 15.7 Hz、5.8 Hz および 1.6 Hz；3.55 ppm (H-13b, 1)、ddt、J = 15.7 Hz、5.8 Hz および 1.6 Hz；3.36 ppm (H-12, 3)、s；2.55 ppm (OH-7, 1)、d、J = 5.5 Hz；¹³C NMR (125.8 MHz)：157.75 ppm (C-3)、139.93 ppm (C-1)、136.99 ppm (C-14)、127.59 ppm (C-5)、125.97 ppm (C-2)、119.31 ppm (C-6)、114.89 ppm (C-15)、110.93 ppm (C-4)、94.93 ppm (C-11)；86.25 ppm (C-8)、82.01 ppm (C-9)、61.98 ppm (C-7)、55.88 ppm (C-16)；55.63 ppm (C-12)、54.59 ppm (C-10)、29.53 ppm (C-13)。

【0119】

1c.) 1-(2-アリル-3-メトキシフェニル)-4-メトキシメトキシ-ブチ-2-イン-1-オン (TREP-2) の製造

1c1. 方法 (PCC による酸化)

【化60】



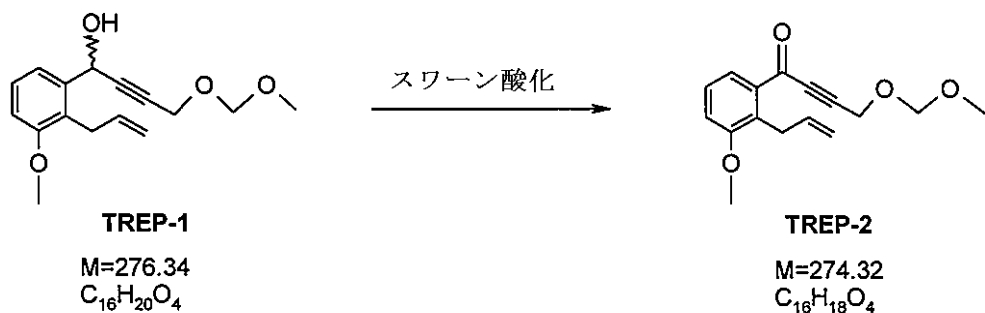
シリカゲル 200 g を酢酸エチル 1.5 l に懸濁させ、ピリジニウムクロクロマト (PCC) 470 g (2.18 mol) をこれに添加した。オレンジ色の懸濁液に、酢酸エチル 0.5 l 中に TREP-1 の 150 g (0.54 mol) を含む溶液を、攪拌しながら 25 ± 5 °C にて添加した。反応混合物を 35 ± 5 °C にて攪拌した。反応終了時にジイソプロピルエーテルおよびシリカゲルを混合物に添加した。懸濁液をろ過し、固形物質を酢酸エチルで洗浄した。液体ろ液を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル溶離液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

収量：88.1 g (59.2%) の淡褐色オイル。

【0120】

1c2. 方法 (スワーン酸化)

【化 6 1】



10

塩化オキサリル 9.3 ml をジクロロメタン 1.7 l に溶解させ、-75/-85 にてジメチルスルホキシド (DMSO) 148 ml と反応させた。この混合物に TREP-1 の 179 g を -75/-85 にて添加した。攪拌 1 時間後、反応混合物をトリエチルアミン 621 ml および NaHSO₄ 溶液でクエンチした。有機相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を 1 M の NaHCO₃ 溶液で洗浄した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0121】

収量：140 g (79%) の淡褐色オイル。

NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：7.75 ppm (H-6, 1)、dd、J = 7.8 Hz および 0.9 Hz；7.305 ppm (H-5, 1)、t、J = 8.0 Hz；7.08 ppm (H-4, 1)、d(dd)、J = 8.1 Hz および 約 1.0 Hz；5.96 ppm (H-14, 1)、ddt、J = 17.1 Hz, 10.1 Hz および 6.2 Hz；5.01 ~ 4.92 ppm (H-15, 2)、m (4.98 ppm (H-15b, 1)、dq、J = 17.2 Hz および 1.7 Hz および 4.94 ppm (H-15a, 1)、dq、J = 10.1 Hz および 1.6 Hz)；4.745 ppm (H-11, 2)、s；4.45 ppm (H-10, 2)、s；3.85 ppm (H-16, 3)、s；3.78 ppm (H-13, 2)、dt、J = 6.2 Hz および 1.5 Hz；3.40 ppm (H-12, 3)、s；¹³C NMR (125.8 MHz)：179.21 ppm (C-7)、158.21 ppm (C-3)、136.66 ppm (C-14)；133.60 ppm (C-1)；130.29 ppm (C-2)、126.98 ppm (C-5)、124.98 ppm (C-6)、115.42 ppm (C-4)、114.93 ppm (C-15)、95.38 ppm (C-11)、88.69 ppm (C-9)、85.73 ppm (C-8)、56.16 ppm (C-16)、55.87 ppm (C-12)、54.32 ppm (C-10)、29.78 ppm (C-13)。

20

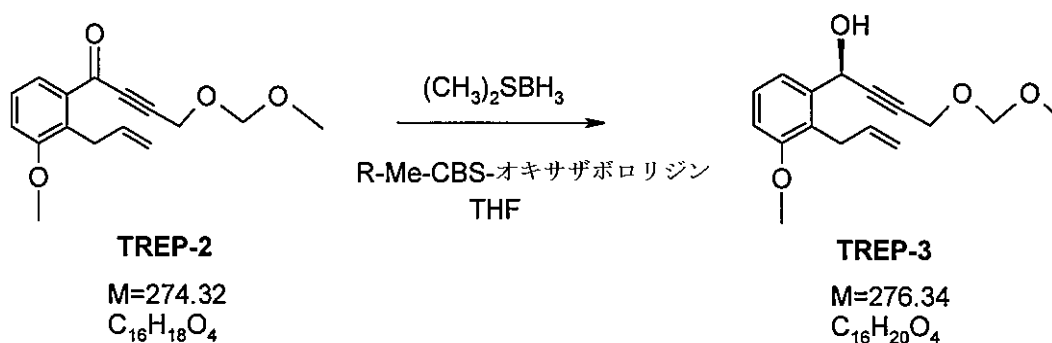
30

【0122】

1d.) (1S)-1-(2-アリル-3-メトキシフェニル)-4-(メトキシメトキシ)ブチ-2-イン-1-オール (TREP-3) の製造

1d1. 方法 (選択的還元)

【化 6 2】



40

50

無水のテトラヒドロフラン (THF) 600 ml に TREP-2 の 85 g (0.31 mol) を窒素雰囲気中で溶解させた。この溶液を 0 ~ 5 °C に冷却し、これにオキサザポロリジン溶液 (トルエン中の 1 M 溶液) 370 ml (0.37 mol) を添加した。この混合物を -30 °C に冷却し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体 50 ml (0.52 mol) を -30 °C にてこれに滴下添加した。反応混合物をこの温度にて攪拌した。反応終了時に混合物を -15 °C へと温め、メタノール 200 ml を注意深く添加した (強い泡立ちおよび熱形成)。メタノール添加後、反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで NH₄Cl 溶液を 0 ~ 5 °C にて添加し、クエンチした反応混合物を酢酸エチル 2.5 l で 3 回抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥材をろ去し、ろ液を蒸発乾固させた。

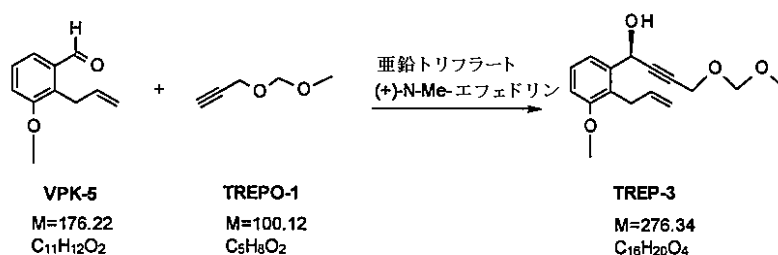
10

収量: 85.6 g (100%) の淡褐色オイル。

【0123】

1 d 2. 方法 (選択的アルキニル化)

【化63】



20

反応容器に亜鉛トリフレート 216 mg (0.59 mmol) および (+)-N-メチルエフェドリン 82 mg (0.45 mmol) を入れ、窒素ガスで 10 分間フラッシュし、次いで蒸留トルエン 1 ml およびトリエチルアミン 63 マイクロ l (0.45 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、次いで TREPO-1 溶液 250 マイクロ l (0.45 mmol) を添加し、15 分間の攪拌後に VPK-5 (2-アリル-3-メトキシベンズアルデヒド) 24 マイクロ l (0.14 mmol) を添加した。室温にて 24 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 1 ml でクエンチした。水相をトルエンで抽出し、合わせた有機相を NaHCO₃ 溶液および飽和 NaCl 溶液で連続して洗浄し、次いで蒸発乾固させた。

30

【0124】

収量: 30 mg (78%) の淡褐色オイル。

NMR データ: (CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz): 7.32 ppm (H-6, 1), dd, J = 7.8 Hz および 0.9 Hz; 7.25 ppm (H-5, 1), m (t), J = 8.0 Hz; 6.875 ppm (H-4, 1), d (dd), J = 7.8 Hz および 約 1.0 Hz; 5.98 ppm (H-14, 1), ddt, J = 17.1 Hz, 10.2 Hz および 5.8 Hz; 5.68 ppm (H-7, 1), 広幅; 4.99 ppm (H-15a, 1), dq, J = 10.1 Hz および 1.6 Hz; 4.93 ppm (H-15b, 1), dq, J = 17.1 Hz および 1.8 Hz; 4.70 ppm (H-11, 2), s; 4.285 ppm (H-10, 2), d, J = 1.8 Hz; 3.82 ppm (H-16, 3), s; 3.62 ppm (H-13a, 1), ddt, J = 15.7 Hz, 5.8 Hz および 1.6 Hz; 3.545 ppm (H-13b, 1), ddt, J = 15.7 Hz, 5.8 Hz および 1.6 Hz; 3.36 ppm (H-12, 3), s; 2.34 ppm (OH-7, 1), 広幅; ¹³C NMR (125.8 MHz): 157.79 ppm (C-3), 139.90 ppm (C-1), 137.06 ppm (C-14), 127.67 ppm (C-5), 125.99 ppm (C-2), 119.35 ppm (C-6), 114.96 ppm (C-15), 110.98 ppm (C-4), 94.99 ppm (C-11); 86.18 ppm (C-8), 82.13 ppm (C-9), 62.10 ppm (C-7), 55.93 ppm (C-16); 55.70 ppm (C-12

40

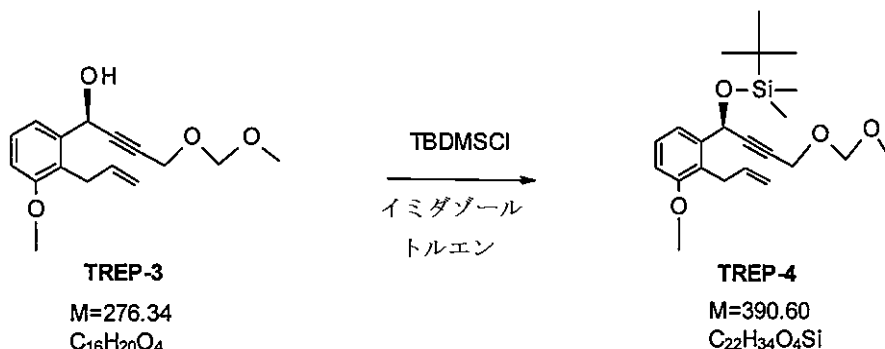
50

)、54.62 ppm (C-10)、29.57 ppm (C-13)。

【0125】

1e.) [(1S)-1-(2-アリル-3-メトキシフェニル)-4-(メトキシメトキシ)ブチ-2-インオキシ]-tert-ブチルジメチルシラン (TREP-4) の製造

【化64】



10

トルエン 850 ml に TREP-3 の 85 g (0.31 mol) およびイミダゾール 26.6 g (0.39 mol) を溶解させた。この溶液を 5 ~ 10 °C に冷却し、tert-ブチルジメチルクロロシラン (TBDMSCl) 56.8 g (0.38 mol) を添加した。反応混合物を室温にて 4 時間攪拌し、次いで水 500 ml をかき混ぜながら添加した。2 相を分離させ、水層をトルエンで抽出し、合わせた有機相を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル溶離液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにか

20

【0126】

収量：104.2 g (86.7%) の淡褐色オイル。

NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：7.27 ppm (H-6, 1)、m (dd)、J = 7.9 Hz および 1.1 Hz、7.225 ppm (H-5, 1)、t、J = 7.9 Hz；6.83 ppm (H-4, 1)、dd、J = 7.9 Hz および 1.0 Hz；5.95 ppm (H-14, 1)、dddd、J = 17.0 Hz、10.3 Hz、6.5 Hz および 5.3 Hz；5.64 ppm (H-7, 1)、t、J = 1.5 Hz；5.00 ~ 4.91 ppm (H-15, 2)、m (4.98 ppm (H-15a, 1)、dq、J = 10.1 Hz および 1.6 Hz；4.94 ppm (H-15b, 1)、dq、J = 17.1 Hz および 1.8 Hz)；4.67 ppm (H-11, 2)、s；4.22 ppm (H-10, 2)、m；3.82 ppm (H-16, 3)；s；3.62 ppm (H-13a, 1)、ddt、J = 15.7 Hz、5.1 Hz および 1.9 Hz；3.49 ppm (H-13b, 1)、ddt、J = 15.7 Hz、6.5 Hz および 1.5 Hz；3.34 ppm (H-12, 3)、s；0.91 ppm (H-20、H-21 および H-22, 9)、s；0.13 ppm (H-17 / H-18, 3)、s；0.085 (H-18 / H-17, 3)、s；¹³C NMR (125.8 MHz)：157.50 ppm (C-3)、141.44 ppm (C-1)、136.55 (C-14)、127.32 (C-5)、124.78 ppm (C-2)、118.73 ppm (C-6)、114.71 ppm (C-15)、110.10 ppm (C-4)、94.80 ppm (C-11)、87.16 (C-8)、80.71 ppm (C-9)、62.27 ppm (C-7)、55.82 ppm (C-16)、55.63 (C-12)、54.60 ppm (C-10)、29.59 ppm (C-13)、25.93 ppm (C-20、C-21 および C-22)、18.40 ppm (C-19)、-4.45 ppm (C-17 / C-18)、-4.74 ppm (C-18 / C-17)。

30

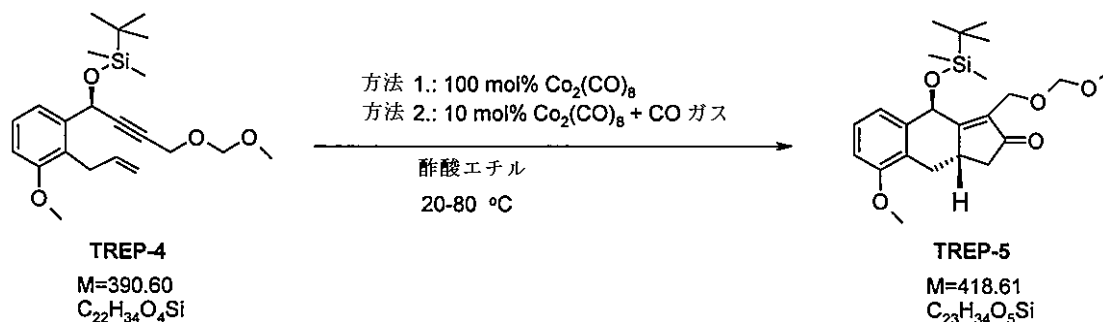
40

【0127】

1f.) (3aS, 9R)-9-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-5-メトキシ-1-(メトキシメトキシメチル)-3,3a,4,9-テトラヒドロシクロ

50

ペンタ [b] ナフタレン - 2 - オン (T R E P - 5) の製造
【化 6 5】



10

【 0 1 2 8 】

1 f 1 . 方法 (ジコバルトオクタカルボニル 1 0 0 m o l % を使用する)

T R E P - 4 の 9 3 g (0 . 2 4 m o l) を窒素雰囲気中で酢酸エチル 9 3 0 m l に溶解させ、この溶液にジコバルトオクタカルボニル 8 5 . 5 g (0 . 2 5 m o l) を添加した。反応混合物を室温にて 2 . 5 時間攪拌し、次いで 6 0 ~ 7 0 ° に温めた。発生する一酸化炭素ガスを閉鎖系へと導いた。反応終了時に混合物を室温に冷却し、空気を 1 2 時間バブリングした。反応混合物をろ過し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄した。合わせたる液溶液を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物をヘキサン : 酢酸エチル溶離液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。

20

収量 : 6 4 . 6 g (6 4 . 8 %) の淡褐色オイル。

【 0 1 2 9 】

1 f 2 . 方法 (ジコバルトオクタカルボニル 1 0 m o l % + 一酸化炭素ガスを使用する)

T R E P - 4 の 9 3 g (0 . 2 4 m o l) を窒素雰囲気中で酢酸エチル 9 3 0 m l に溶解させ、これにジコバルトオクタカルボニル 8 . 5 5 g (0 . 0 2 5 m o l) を添加した。容器を一酸化炭素でフラッシュし、反応混合物を室温にて 2 . 5 時間攪拌し、次いで 6 0 ~ 7 0 ° に加熱した。反応終了時に混合物を室温に冷却し、ろ過し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄した。合わせたる液溶液を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物をヘキサン : 酢酸エチル溶離液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。

30

【 0 1 3 0 】

収量 : 8 5 m g (8 5 %) の淡褐色オイル。

NMR データ : (C D C l 3) 、 ^1H NMR (5 0 0 M H z) : 7 . 2 4 p p m (H - 2 2 , 1) 、 m (t) 、 J = 8 . 0 ~ 7 . 4 H z , 6 . 9 2 p p m (H - 2 3 , 1) 、 d 、 J = 7 . 3 H z ; 6 . 7 9 p p m (H - 2 1 , 1) 、 d 、 J = 7 . 8 H z ; 5 . 7 7 5 p p m (H - 7 , 1) 、 s ; 4 . 6 8 - . 4 5 3 p p m (H - 1 5 , 2) 、 m 、 (4 . 6 2 p p m (H - 1 5 a , 1) 、 d 、 J = 5 . 6 H z および 4 . 5 9 p p m (H - 1 5 b , 1) 、 d 、 J = 5 . 6 H z) ; 4 . 3 0 p p m (H - 1 3 , 2) 、 m ; 3 . 8 1 5 p p m (H - 2 , 3) 、 s ; 3 . 5 5 p p m (H - 4 a , 1) 、 d d 、 J = 1 6 . 9 H z および 7 . 3 H z ; 3 . 4 5 p p m (H - 9 , 1) 、 m (d d d) 、 J = 約 7 . 8 ~ 7 . 0 H z ; 3 . 3 3 p p m (H - 1 7 , 3) 、 s ; 2 . 7 5 p p m (H - 1 0 a , 1) 、 d d 、 J = 1 8 . 7 H z および 5 . 8 H z ; 2 . 3 3 ~ 2 . 1 5 p p m (H - 1 0 b および H - 4 b , 2) 、 m 、 (2 . 2 7 p p m (H - 1 0 b , 1) 、 d 、 J = 約 1 9 . 5 H z および 2 . 2 2 p p m (H - 4 b , 1) 、 d d 、 J = 1 6 . 8 H z および 1 0 . 2 H z) ; 0 . 8 2 p p m (H - 2 7 、 H - 2 8 および H - 2 9 , 9) 、 s ; 0 . 1 5 p p m (H - 2 4 / H - 2 5 , 3) 、 s ; 0 . 1 0 p p m (H - 2 4 / H - 2 5 , 3) 、 s ; ^{13}C NMR (1 2 5 . 8 M H z) : 2 0 8 . 4 4 p p m (C - 1 1) 、 1 7 6 . 7 6 p p m (C - 8) 、 1 5 6 . 9 3 p p m (C - 3) 、 1 3 8 . 3 1 p p m (C - 6) 、 1 3 2 . 9 9 p p m (C - 1 2) 、 1 2 7 . 6 1 p p m (C - 2 2) 、 1 2 4 . 8 8 p p m (C - 5) 、 1

40

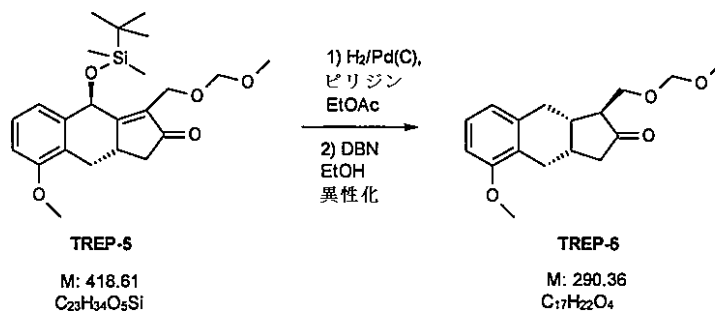
50

22.07 ppm (C - 23)、109.41 ppm (C - 21)、96.42 ppm (C - 15)、65.25 ppm (C - 7)、59.07 ppm (C - 13)、55.55 ppm (C - 17)、55.47 ppm (C - 2)、42.32 ppm (C - 10)、33.49 ppm (C - 4)、32.61 ppm (C - 9)、25.75 ppm (C - 27、C - 28およびC - 29)、18.20 ppm (C - 26)、-4.19 ppm (C - 24 / C - 25)、-4.32 ppm (C - 25 / C - 24)。

【0131】

1 g.) (1S, 9aS) - 5 - メトキシ - 1 - (メトキシメトキシメチル) - 1, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オン (TREP - 6) の製造
【化66】

10



20

TREP - 5 の 63 g (0.15 mol) を酢酸エチル 630 ml に溶解させ、ピリジン 19 ml をこの溶液に添加した。反応混合物を 6 bar の圧力で木炭触媒上の 10 % パラジウム 25 g にかけて水素化した。反応終了時に触媒をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物を溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。蒸発乾固させた主画分を 0 にてヘキサン - 酢酸エチル混合物から結晶化させ、ろ過により収集した。蒸発乾固させた母液を、異性化のため、トルエン 100 ml およびエタノール 60 ml の混合物に溶解させた。DBN 試薬 (2, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピリミジン) 12 ml を 0 にてこれに添加し、この混合物を 15 分間かき混ぜた。反応混合物を次いで NaHSO₄ 溶液でクエンチし、tert - ブチルメチルエーテルで抽出し、蒸発乾固させた。残留物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。蒸発乾固させた主画分を 0 にてヘキサン - 酢酸エチル混合物から結晶化させた。結晶をろ過により収集し、先に得ていた結晶と合わせた。

30

【0132】

収量：30.2 g (69.1%) の白色結晶。Mp：65 ~ 67。
NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：7.13 ppm (H - 22, 1)、m (t)、J = 7.9 Hz、6.78 ppm (H - 23, 1)、d、J = 7.6 Hz；6.71 ppm (H - 21, 1)、d、J = 8.2 Hz；4.62 ~ 4.56 ppm (H - 15, 2)、m、(4.60 ppm (H - 15a, 1)、d、J = 6.5 Hz および 4.58 ppm (H - 15b, 1)、d、J = 6.5 Hz)；3.86 ppm (H - 13a, 1)、dd、J = 9.8 Hz および 4.2 Hz；3.81 ppm (H - 2, 3)、s；3.67 ppm (H - 13b, 1)、m (dd)、J = 9.8 Hz および 3.6 Hz、3.35 ppm (H - 17, 3)、s；3.09 ppm (H - 7a, 1)、dd、J = 16.6 Hz および 6.5 Hz；3.03 ppm (H - 4a, 1)、dd、J = 17.3 Hz および 7.1 Hz、2.82 ppm (H - 7b, 1)、m (dd)、J = 16.6 Hz および 3.6 Hz、2.715 ppm (H - 8, 1)、m (dtd)、J = 10.3 Hz、6.8 Hz および 3.7 Hz、2.605 ppm (H - 9, 1)、m (dq d)、J = 約 8.7 Hz、約 7.3 Hz および 3.1 Hz；2.47 ppm (H - 10a, 1)、m (dd)、J = 18.1 Hz および 7.6 Hz、2.29 ~ 2.205 ppm (

40

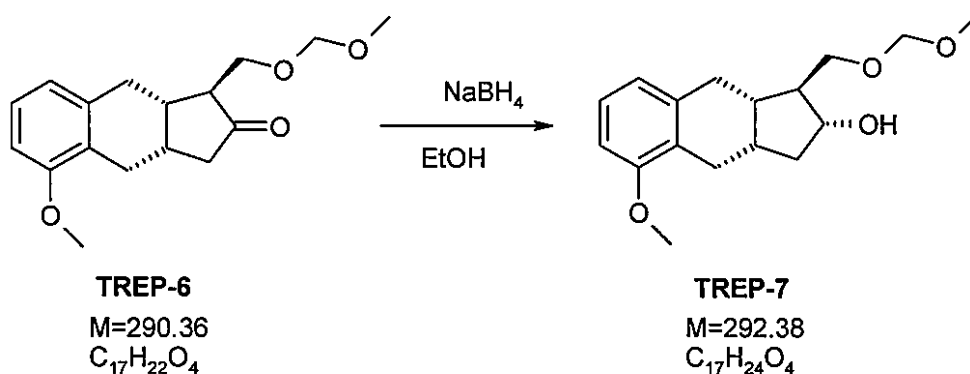
50

H - 4 b および H - 10 b , 2)、m ; 2 . 07 ppm (H - 12 , 1)、m (d d d)、
J = 10 . 5 Hz および 約 3 . 6 Hz ; ¹³C NMR (125 . 8 MHz) : 218 . 28 ppm (C - 11)、156 . 96 ppm (C - 3)、136 . 27 ppm (C - 6)、126 . 58 ppm (C - 22)、124 . 50 ppm (C - 5)、121 . 34 ppm (C - 23)、107 . 60 ppm (C - 21)、96 . 65 ppm (C - 15)、64 . 64 ppm (C - 13)、55 . 40 ppm (C - 2)、55 . 31 ppm (C - 17)、51 . 68 ppm (C - 12)、46 . 46 ppm (C - 10)、35 . 99 ppm (C - 8)、31 . 06 ppm (C - 7)、30 . 61 ppm (C - 9)、25 . 59 ppm (C - 4)。

【 0133 】

1 h .) (1 S , 2 R , 9 a S) - 5 - メトキシ - 1 - (メトキシメトキシメチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オール (TREP - 7) の製造

【 化 67 】



TREP - 6 の 22 g (75 . 8 mmol) をトルエン 100 ml に溶解させ、エタノール 100 ml をこれに添加し、この溶液を - 15 ~ - 25 に冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) 3 g (79 . 3 mmol) を添加し、反応混合物を上
の温度を保ちながら攪拌した。反応終了時に、NaHSO₄ 溶液で pH = 4 ~ 6 にセッ
トした。攪拌を 30 分間継続し、次いで 2 相を分離させた。水相をトルエンで抽出した。
合わせた有機相を NaHCO₃ 溶液および水で連続して洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで
脱水した。乾燥材をろ去し、ろ液溶液を真空中で蒸発乾固させた。

【 0134 】

収量 : 22 . 15 g (100%) の無色オイル。

NMR データ : (CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 7 . 10 ppm (H - 22 , 1)、t、J = 7 . 8 Hz ; 6 . 79 ~ 6 . 73 ppm (H - 21 および H - 22 , 2)、m (6 . 765 ppm (H - 23 , 1)、d、J = 7 . 3 Hz および 6 . 76 ppm (H - 21 , 1)、d、J = 8 . 2 Hz) ; 4 . 64 ppm (H - 15 , 2)、s ; 3 . 91 ppm (H - 11 , 1)、td、J = 9 . 8 Hz および 6 . 4 Hz ; 3 . 83 ~ 3 . 74 ppm (H - 2 および H - 13 a , 4)、m (3 . 81 ppm (H - 2 , 3)、s および 3 . 80 ppm (H - 13 a , 1)、dd、J = 9 . 2 Hz および 4 . 7 Hz) ; 3 . 59 ppm (H - 13 b , 1)、t (dd)、J = 9 . 0 Hz ; 3 . 38 ppm (H - 17 , 3)、s ; 2 . 79 ~ 2 . 69 ppm (H - 4 a および H - 7 a , 2)、m (2 . 76 ppm (H - 4 a , 1)、dd、J = 14 . 7 Hz および 6 . 2 Hz および 2 . 72 ppm (H - 7 a , 1)、dd、J = 14 . 2 Hz および 6 . 2 Hz) ; 2 . 61 ~ 2 . 53 ppm (H - 4 b および OH - 11 , 2)、m (2 . 58 ppm (OH - 11 , 1)、広幅 および 2 . 56 ppm (H - 4 b , 1)、dd、J = 14 . 7 Hz および 6 . 2 Hz) ; 2 . 45 ppm (H - 7 b , 1)、dd、J = 14 . 3 Hz および 6 . 2 Hz ; 2 . 31 ppm (H - 9 , 1)、m (tdt)、J = 10 . 6 Hz , 7 . 4 Hz および 6 . 3 Hz ; 2 . 20 ppm (H - 10 a , 1)、ddd、J = 12 . 0 Hz , 7 . 3 H

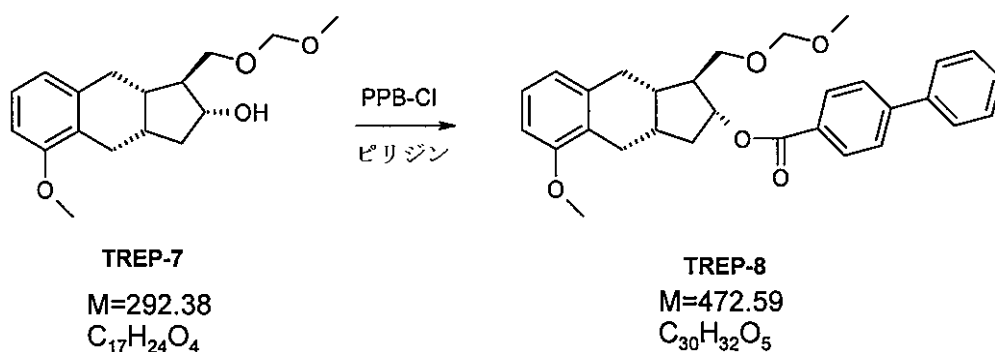
z および 6.4 Hz ; 1.96 ppm (H - 8, 1)、tt、J = 10.4 Hz および 6.1 Hz ; 1.60 ppm (H - 12, 1)、qd / dddd、J = 9.2 Hz および 4.8 Hz ; 1.20 ppm (H - 10b, 1)、dt、J = 11.9 Hz および 10.5 Hz ; ¹³C NMR (125.8 MHz) : 156.72 ppm (C - 3)、140.18 ppm (C - 6)、126.89 (C - 5)、126.34 ppm (C - 22)、120.60 ppm (C - 23)、108.64 ppm (21)、96.73 ppm (C - 15)、76.30 ppm (C - 11)、70.75 ppm (C - 13)、55.69 ppm (C - 2)、55.43 ppm (C - 17)、51.91 ppm (C - 12)、40.45 ppm (C - 10)、37.82 ppm (C - 8)、33.37 ppm (C - 7)、33.20 ppm (C - 9)、25.62 ppm (C - 4)。

10

【0135】

1 i.) [(1S, 2R, 9aS) - 5 - メトキシ - 1 - (メトキシメトキシメチル) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (TREP - 8) の製造

【化68】



20

TREP - 7 の 2.2 g (7.5 mmol) を窒素雰囲気中でピリジン 50 ml に溶解させ、p - フェニルベンゾイルクロリド (PPB - Cl) 17.9 g (82 mmol) を最大 50 の温度にてこれに添加した。反応混合物を 50 ~ 60 にて攪拌した。反応の終了時に、エタノールおよび水を添加し、混合物を 0 / 5 範囲に冷却した。攪拌 3 時間後、結晶をろ去し、エタノール - 水混合物で洗浄した。

30

【0136】

収量 : 3.4.1 g (96%) の白色結晶。Mp : 106 ~ 107 。
¹H NMR データ : (CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 8.06 ppm (H - 26 および H - 26', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz ; 7.65 ~ 7.59 ppm (H - 27、H - 27'、H - 30 および H - 30', 4)、m、(7.63 ppm (H - 27 および H - 27', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz および 7.61 ppm (H - 30 および H - 30', 2)、m (d)、J = 約 7.5 Hz) ; 7.47 ppm (H - 31 および H - 31', 2)、m (t)、J = 約 7.5 Hz ; 7.39 ppm (H - 32, 1)、m (t / tt)、J = 7.4 Hz ; 7.15 ppm (H - 22, 1)、t、J = 7.8 Hz ; 6.83 ppm (H - 23, 1)、d、J = 7.5 Hz ; 6.79 ppm (H - 21, 1)、d、J = 8.1 Hz ; 5.23 ppm (H - 11, 1)、td、J = 8.7 Hz および 6.2 Hz ; 4.64 ppm (H - 15, 2)、m (s) ; 3.83 ppm (H - 2, 3)、s ; 3.72 ~ 3.63 ppm (H - 13, 2)、m (3.69 ppm (H - 13a, 1)、dd、J = 9.9 Hz および 4.8 Hz および 3.66 ppm (H - 13b, 1)、dd、J = 9.9 Hz および 5.3 Hz) ; 3.35 ppm (H - 17, 3)、s ; 2.87 ppm (H - 4a および H - 7a, 2)、m (dd)、J = 14.7 Hz および 6.1 Hz ; 2.68 ~ 2.58 ppm (H - 4b および H - 7b, 2)、m (2.65 ppm (H - 7b, 1)、dd、J = 15.1 Hz および 6.3 Hz および 2.62 ppm (H - 4b, 1)、dd、J = 15.5 Hz および 6.2 Hz) ; 2.53

40

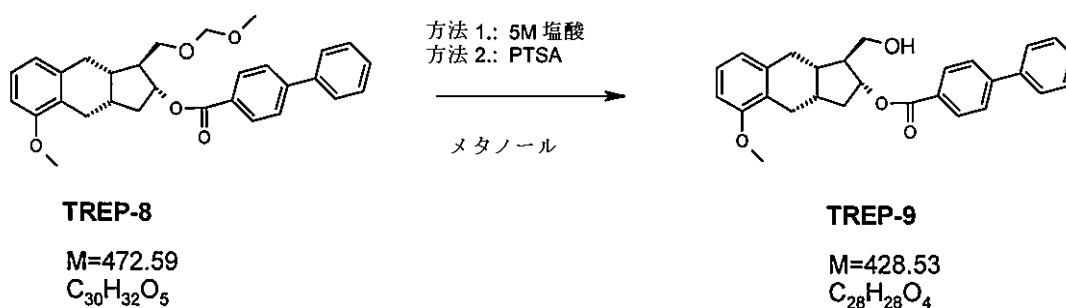
50

~ 2.40 ppm (H - 9 および H - 10 a, 2)、m (2.475 ppm (H - 10 a, 1)、m および 2.465 ppm (H - 9, 1)、m); 2.305 ppm (H - 8, 1)、m (tt)、J = 9.4 Hz および 6.3 Hz; 2.01 ppm (H - 12, 1)、m (tt)、J = 8.9 Hz および 4.9 Hz; 1.41 ppm (H - 10 b, 1)、m; ¹³C NMR (125.8 MHz): 166.40 ppm (C - 24)、156.74 ppm (C - 3)、145.65 ppm (C - 28)、140.18 ppm (C - 29)、140.03 ppm (C - 6)、130.20 ppm (C - 26 および C - 26', 2)、129.35 ppm (C - 25)、129.03 ppm (C - 31 および C - 31', 2)、128.22 ppm (C - 32)、127.39 ppm (C - 30 および C - 30', 2)、127.10 ppm (C - 27 および C - 27', 2)、126.69 (C - 5)、126.38 ppm (C - 22)、120.71 ppm (C - 23)、108.46 ppm (21)、96.72 ppm (C - 15)、76.16 ppm (C - 11)、67.41 ppm (C - 13)、55.65 ppm (C - 2)、55.32 ppm (C - 17)、50.16 ppm (C - 12)、37.93 ppm (C - 10)、37.55 ppm (C - 8)、33.70 ppm (C - 9)、33.28 ppm (C - 7)、25.72 ppm (C - 4)。

【0137】

1 j.) [(1S, 2R, 9aS) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (TREP - 9) の製造

【化69】



TREP - 8 の 28 g (59.2 mmol) をテトラヒドロフラン 140 ml に溶解させ、この溶液にメタノール 280 ml を添加した。

方法 1 i 1. において、5 M 塩酸 140 ml を混合物に添加し、45 ~ 50 にて攪拌した。

方法 1 i 2. において、p - トルエンスルホン酸一水和物 14 g を混合物に添加し、45 ~ 50 にて攪拌した。

【0138】

反応の終了時に、混合物を NaHCO₃ 溶液で中和し、有機溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。

【0139】

収量：23.4 g (92%) の無色オイル。

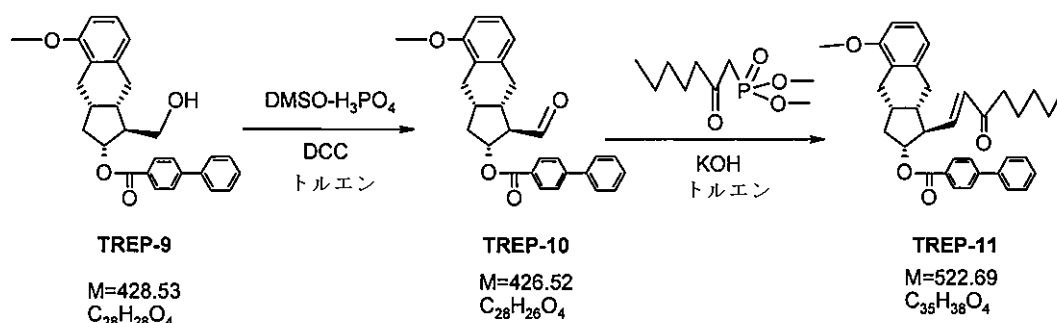
NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz): 8.05 ppm (H - 26 および H - 26', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz; 7.65 ~ 7.58 ppm (H - 27、H - 27'、H - 30 および H - 30', 4)、m、(7.63 ppm (H - 27 および H - 27', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz および 7.60 ppm (H - 30 および H - 30', 2)、m (d)、J = 約 7.4 Hz); 7.46 ppm (H - 31 および H - 31', 2)、m (t)、J = 約 7.5 Hz; 7.39 ppm (H - 32, 1

)、 $m(t/tt)$ 、 $J = 7.3 \text{ Hz}$ ； 7.14 ppm ($H-22, 1$)、 t 、 $J = 7.8 \text{ Hz}$ ； $6.82 \sim 6.76 \text{ ppm}$ ($H-21$ および $H-23, 2$)、 $m(6.792 \text{ ppm}$ ($H-23, 1$))、 d 、 $J = \text{約} 7.3 \text{ Hz}$ および 6.788 ppm ($H-21, 1$)、 d 、 $J = \text{約} 8.4 \text{ Hz}$ ； 5.21 ppm ($H-11, 1$)、 td 、 $J = 9.3 \text{ Hz}$ および 6.5 Hz ； 3.84 ppm ($H-2, 3$)、 s ； 3.71 ppm ($H-13, 2$)、 m ； $2.86 \sim 2.76 \text{ ppm}$ ($H-4a$ および $H-7a, 2$)、 $m(2.82 \text{ ppm}$ ($H-7a, 1$))、 dd 、 $J = 14.6 \text{ Hz}$ および 6.3 Hz および 2.80 ppm ($H-4a, 1$)、 dd 、 $J = 15.0 \text{ Hz}$ および 6.2 Hz ； $2.73 \sim 2.64 \text{ ppm}$ ($H-4b$ および $OH-13, 2$)、 $m(2.70 \text{ ppm}$ ($H-4b, 1$))、 dd 、 $J = 15.1 \text{ Hz}$ および 5.8 Hz および 2.67 ppm ($OH-13, 1$)、広幅)； 2.56 ppm ($H-7b, 1$)、 dd 、 $J = 14.6 \text{ Hz}$ および 5.6 Hz ； 2.45 ppm ($H-9, 1$)、 m ； $2.40 \sim 2.31 \text{ ppm}$ ($H-8$ および $H-10a, 2$)、 $m(2.365 \text{ ppm}$ ($H-10a, 1$))、 m 、 $J = \text{約} 11.9$ および 7.0 および 2.35 ppm ($H-8, 1$)、 m 、 $J = 10.4 \text{ Hz}$ および 7.1 Hz ； 1.71 ppm ($H-12, 1$)、 mtt 、 $J = 9.2 \text{ Hz}$ および 4.1 Hz ； 1.53 ppm ($H-10b, 1$)、 dt 、 $J = 12.1 \text{ Hz}$ および 9.5 Hz ； $^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz)： 167.40 ppm ($C-24$)、 156.86 ppm ($C-3$)、 146.01 ppm ($C-28$)、 140.08 ppm ($C-29$)、 139.79 ppm ($C-6$)、 130.34 ppm ($C-26$ および $C-26', 2$)、 129.06 ppm ($C-31$ および $C-31', 2$)、 128.83 ppm ($C-25$)、 128.32 ppm ($C-32$)、 127.41 ppm ($C-30$ および $C-30', 2$)、 127.16 ppm ($C-27$ および $C-27', 2$)、 126.51 ($C-5$)、 126.42 ppm ($C-22$)、 120.88 ppm ($C-23$)、 108.52 ppm ($C-21$)、 75.40 ppm ($C-11$)、 61.16 ppm ($C-13$)、 55.69 ppm ($C-2$)、 52.83 ppm ($C-12$)、 37.56 ppm ($C-10$)、 36.32 ppm ($C-8$)、 33.01 ppm ($C-9$)、 32.71 ppm ($C-7$)、 25.48 ppm ($C-4$)。

【0140】

1 k.) [(1R, 2R, 3aS, 9aS) - 5 - メトキシ - 1 - [(E) - 3 - オキソオクテ - 1 - ンイル] - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ナフタレン - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (TREP - 11) の製造

【化70】



TREP - 9 の 20 g (46.7 mmol) を不活性雰囲気中で無水のトルエン 200 ml に溶解させた。ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 30 g およびリン酸中のジメチルスルホキシド 10 ml を添加した。反応混合物を 50°C に加熱し、小分けしてリン酸中のジメチルスルホキシドをさらに 5 ml 添加した。酸化が完了したとき、反応混合物を -10°C に冷却し、この温度にて水酸化カリウム 4 g (71 mmol) を次いで 2 - オキソ - ヘプチルリン酸ジメチルエステル 10.9 g (49 mmol) のトルエン溶液を添加した。反応の終了時に、かき混ぜながら、混合物を酸溶液へ注いだ。沈殿した結晶をろ去し、洗浄した。ろ液の 2 相を分離させ、有機相を 1 M の炭酸水素ナトリウム溶液で、

次いで希釈塩酸溶液で洗浄した。有機相を蒸発乾固させトルエン：ヘキサン溶離液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収量：23 g (94.3%) の淡褐色オイル。

【0141】

1 k / 2 の代替方法

TREP - 9 の 20 g (46.7 mmol) をトルエン 200 ml に溶解させ、臭化カリウム 0.9 g および TEMPO / (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 1 - イル) オキシド / 触媒 0.2 g をこの溶液に添加した。反応混合物を 0 ~ +10 の範囲に冷却し、次亜塩素酸ナトリウム溶液 150 ml を加え (活性塩素含量は 6 ~ 14 % である)、混合物をこの温度にて攪拌した。酸化が完了したとき、反応混合物の 2 相を分離させ、有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の水溶液で、KBr の水溶液で、最終的に水で洗浄した。

2 - オキソ - ヘプチルリン酸ジメチルエステル 10.9 g (49 mmol) および 3 M の水酸化カリウム溶液 100 ml を有機相に添加した。反応混合物を室温にてかき混ぜた。反応完了後、2 相を分離させ、有機相を 1 M の硫酸水素ナトリウム溶液および 15 % NaCl 溶液で洗浄した。

有機相を蒸発乾固させ、トルエン：ヘキサン溶離液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0142】

収量：23 g (94.35%) の淡褐色オイル。

NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：8.00 ppm (H - 26 および H - 26', 2), m (d), J = 8.3 Hz; 7.64 ~ 7.56 ppm (H - 27、H - 27'、H - 30 および H - 30', 4), m、(7.61 ppm (H - 27 および H - 27', 2), m (d), J = 8.4 Hz および 7.59 ppm (H - 30 および H - 30', 2), m (d), J = 約 7.7 Hz); 7.45 ppm (H - 31 および H - 31', 2), m (t), J = 約 7.5 Hz; 7.38 ppm (H - 32, 1), m (t / tt), J = 7.3 Hz; 7.165 ppm (H - 22, 1), t, J = 7.9 Hz; 6.83 ~ 6.76 ppm (H - 13、H - 21 および H - 23, 3), m (6.80 ppm (H - 21 および H - 23, 2), d, J = 7.9 Hz および 6.80 ppm (H - 13, 1), dd, J = 15.8 Hz および 8.3 Hz); 6.12 ppm (H - 14, 1), d, J = 15.8 Hz; 5.18 ppm (H - 11, 1), td, J = 9.6 Hz および 6.2 Hz; 3.83 ppm (H - 2, 3), m (s); 2.79 ~ 2.70 ppm (H - 4 および H - 7a, 3), m (2.75 ppm (H - 7a, 1), dd, J = 14.7 Hz および 5.9 Hz および 2.73 ppm (H - 4, 2), d, J = 5.5 Hz); 2.62 ~ 2.48 ppm (H - 7b、H - 9、H - 10a および H - 16, 5), m (2.565 ppm (H - 9, 1), m; 2.55 ppm (H - 16, 1), t, J = 7.4 Hz; 2.53 ppm (H - 10a, 1), m; 2.515 ppm (H - 7b, 1), m); 2.40 ~ 2.27 ppm (H - 8 および H - 12, 2), m (2.36 ppm (H - 12, 1), m および 2.31 ppm (H - 8, 1), m); 1.67 ~ 1.53 ppm (H - 17, 2), m (tt), J = 7.4 Hz, 1.38 ~ 1.22 ppm (H - 10b、H - 18 および H - 19, 5), m (1.34 ppm (H - 10b, 1), m (dt), J = 約 11.8 Hz および 9.6 Hz; 1.29 ppm (H - 19, 2) m および 1.28 ppm (H - 18, 2) m); 0.87 ppm (H - 20, 3), m (t), J = 6.9 Hz; ¹³C NMR (125.8 MHz)：200.85 ppm (C - 15)、166.23 ppm (C - 24)、156.99 ppm (C - 3)、146.53 ppm (C - 13)、145.89 ppm (C - 28)、140.14 ppm (C - 29)、139.28 ppm (C - 6)、131.85 ppm (C - 14)、130.22 ppm (C - 26 および C - 26', 2)、129.05 ppm (C - 31 および C - 31', 2)、128.93 ppm (C - 25)、128.28 ppm (C - 32)、127.41 ppm (C - 30 および C - 31', 2)、127.14 ppm (C - 27 および C - 27', 2)、126.70 (C - 22)、126.23 ppm (C -

10

20

30

40

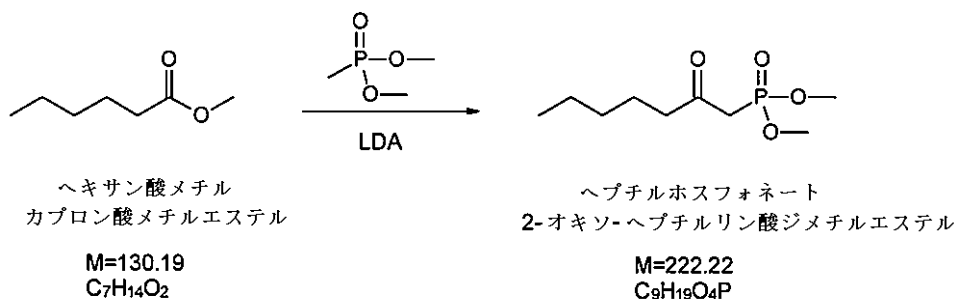
50

5)、120.93 ppm (C-23)、108.76 ppm (C-21)、77.31 ppm (C-11)、55.69 ppm (C-2)、53.49 ppm (C-12)、40.24 ppm (C-8)、40.16 ppm (C-16)、37.89 ppm (C-10)、33.16 ppm (C-9)、31.88 ppm (C-7)、31.58 ppm (C-18)、25.32 ppm (C-4)、24.08 ppm (C-17)、22.60 ppm (C-19)、14.05 ppm (C-20)。

【0143】

2-オキソ-ヘプチルリン酸ジメチルエステルの製造

【化71】



10

【0144】

リチウムジイソプロピルアミド (LDA) の製造

窒素雰囲気中で、攪拌しながらジイソプロピルアミン 3.017 g をテトラヒドロフラン (THF) 13.6 ml に溶解させ、これに 0 ± 5 にてブチルリチウム (BuLi) 17.9 ml のヘキサン溶液 (ヘキサン中 1.6 M 溶液) を添加した。混合物を室温にて 1 時間攪拌した。

20

【0145】

ホスフォネートの形成

窒素雰囲気中でジメチルメチルホスホン酸 1.85 g およびヘキサン酸メチル 1.77 ml をテトラヒドロフラン (THF) 10.2 ml 攪拌しながら溶解させた。この溶液を 0 / - 5 に冷却し、この温度にておよそ 30 分の時間内にリチウムジイソプロピルアミド (LDA) 溶液を滴下添加した。反応混合物を 0 / - 5 にて 1 時間攪拌し、次いで 2 M の NaHCO₃ 溶液 37 ml を添加した。室温にて 1 時間攪拌を継続し、2 相を分離させ、水相を tert-ブチルメチルエーテル (TBME) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、真空中で蒸発乾固させ、45 ± 5 のウォーターバス上の rotavac 中でそれをおおうトルエンを蒸留させることにより乾燥させた。

30

【0146】

収量：2.718 g (90%) の黄色オイル。

NMR データ：(DMSO)、¹H NMR (500 MHz)：3.65 ppm (H-9 および H-10, 6)、d、J = 11.2 Hz；3.26 ppm (H-1, 2)、m (d)、J = 22.1 Hz；2.555 ppm (H-3, 2)、t、J = 7.2 Hz；1.45 ppm (H-4, 2)、qu (tt)、J = 7.3 Hz；1.32 ~ 1.15 ppm (H-5 および H-6, 4)、m、(1.26 ppm (H-6, 2)、m および 1.20 ppm (H-5, 2)、m)；0.85 ppm (H-7, 3)、t、J = 7.2 Hz；¹³C NMR (125.8 MHz)：202.23 ppm (C-2)、d、J = 5.9 Hz；52.47 ppm (C-9 および C-10, 2)、d、J = 6.3 Hz；43.04 ppm (C-3)、d、J = 1.4 Hz；40.21 ppm (C-1)、d、J = 12.5 Hz；30.50 ppm (C-5)；22.40 ppm (C-4)；21.82 ppm (C-6)、13.72 ppm (C-7)；³¹P NMR (202.46 MHz)：23.52 ppm (P-8)、m。

40

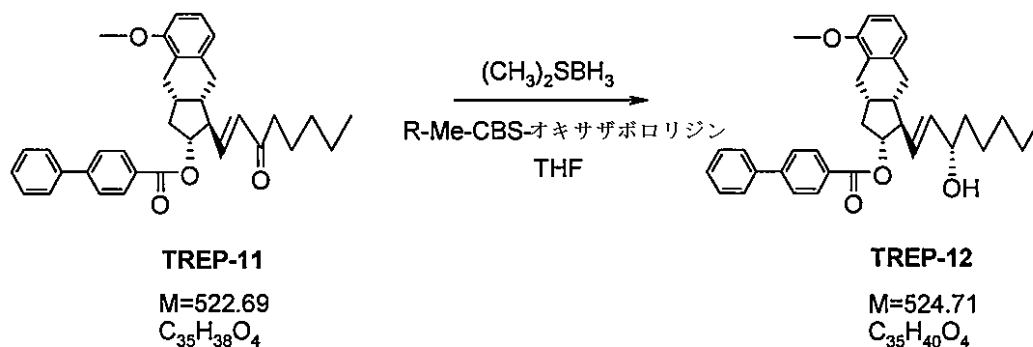
【0147】

11.) [(1R, 2R, 3aS, 9aS) - 1 - [(E, 3S) - 3 - ヒドロキシオ

50

クテ - 1 - ニル] - 5 - メトキシ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタ - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (T R E P - 1 2) の製造

【化 7 2】



10

TREP-11の19g(36.3mmol)を窒素雰囲気中で無水のテトラヒドロフラン190mlに溶解させた。この溶液を0~5℃に冷却し、オキサザボロリジン溶液(トルエン中の1M溶液)36.3ml(36.3mmol)を添加した。この混合物を-30℃に冷却し、この温度に保ちながら、ボラン-ジメチルスルフィド錯体9.5ml(99mmol)をこれに滴下添加した。反応混合物をこの温度にて攪拌した。反応終了時に混合物を-15℃へと温め、これにメタノールを注意深く添加した(強い泡立ちおよび熱形成)。混合物を30分間攪拌し、次いでNaHSO₄溶液を0~5℃にてこれに添加した。沈殿した結晶をろ去し、トルエンで洗浄した。液体ろ液をトルエン50mlで3回抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥材をろ去し、ろ液を蒸発乾固させた。

20

【0148】

収量: 18.2g(95.4%)の淡褐色オイル。

NMRデータ: (CDCl₃)、¹H NMR(500MHz): 8.02ppm(H-26およびH-26', 2), m(d), J=8.4Hz; 7.63~7.56ppm(H-27、H-27'、H-30およびH-30', 4), m、(7.60ppm(H-27およびH-27', 2), m(d), J=8.3Hzおよび7.59ppm(H-30およびH-30', 2), m(d), J=約7.1Hz); 7.45ppm(H-31およびH-31', 2), m(t), J=約7.4Hz; 7.38ppm(H-32, 1), m(t/tt), J=7.3Hz; 7.15ppm(H-22, 1), m(t), J=7.8Hz; 6.83~6.76ppm(H-21およびH-23, 2), m(6.79ppm(H-21およびH-23, 2), m); 5.635ppm(H-13, 1), dd、J=15.4Hzおよび7.6Hz; 5.54ppm(H-14, 1), m(dd)、J=15.4Hzおよび6.4Hz; 5.09ppm(H-11, 1), td、J=9.5Hzおよび6.1Hz; 4.085ppm(H-15, 1), m(q)、J=6.4Hz; 3.82ppm(H-2, 3), m(s); 2.79~2.70ppm(H-4aおよびH-7a, 2), m(2.74ppm(H-4aおよびH-7a, 2), m(dd)、J=約13.8Hzおよび約5.5Hz); 2.665ppm(H-4b, 1), m(dd)、J=14.9Hzおよび5.2Hz; 2.57~2.41ppm(H-7b、H-9およびH-10a, 3), m(2.51ppm(H-7, 1), m(dd)、J=14.6Hzおよび4.6Hz; 2.48ppm(H-9, 1), m; 2.47ppm(H-10a, 1), m); 2.25~2.11ppm(H-8およびH-12, 2), m、(2.20ppm(H-12, 1), mおよび2.18ppm(H-8, 1), m); 1.68ppm(OH-15, 1)、広幅; 1.60~1.39ppm(H-16, 2), m、(1.51ppm(H-16a, 1), mおよび1.45ppm(H-16b, 1), m); 1.38~1.18ppm(H-10b、H-17、H-18およびH-1

30

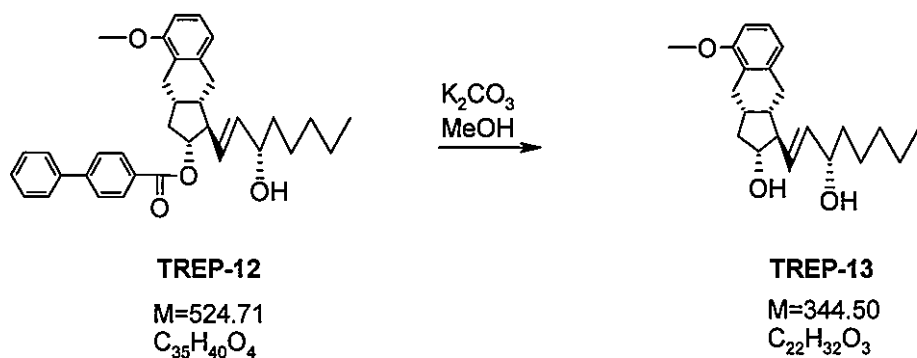
40

50

9, 7), m, (1.31 ppm (H-10b および H-17a, 2), m; 1.25 ppm (H-17b, H-18 および H-19, 5) m); 0.85 ppm (H-20, 3), m (t), J = 6.8 Hz ¹³C NMR (125.8 MHz): 166.50 ppm (C-24), 156.90 ppm (C-3), 145.71 ppm (C-28), 140.18 ppm (C-29), 139.89 ppm (C-6), 135.69 ppm (C-13), 131.52 ppm (C-14), 130.18 ppm (C-26 および C-26', 2), 129.26 ppm (C-25), 129.03 ppm (C-31 および C-31', 2), 128.22 ppm (C-32), 127.38 ppm (C-30 および C-30', 2), 127.10 ppm (C-27 および C-27', 2), 126.55 ppm (C-5), 126.49 (C-22), 120.87 ppm (C-23), 108.58 ppm (C-21), 77.84 ppm (C-11), 72.76 ppm (C-15), 55.68 ppm (C-2), 53.53 ppm (C-12), 40.14 ppm (C-8), 37.66 ppm (C-10), 37.26 ppm (C-16), 33.00 ppm (C-9), 32.02 ppm (C-7), 31.86 ppm (C-18), 25.53 ppm (C-4), 25.12 ppm (C-17), 22.71 ppm (C-19), 14.14 ppm (C-20)。

【0149】

1m.) (1R, 3aS, 9aS) - 1 - [(E) - 3 - ヒドロキシオクテ - 1 - イル] - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オール (TREP - 13) の製造
【化73】



TREP - 12 の 17 g (32.4 mmol) をメタノール 70 ml に溶解させ、K₂CO₃ 4.2 g (30.3 mmol) を添加し、混合物を反応の終了まで 40 にて攪拌した。所望の変換に達したとき、反応混合物を 0 に冷却し、小分けしてこれにリン酸溶液を添加した。沈殿した p - フェニルベンゾイルメチルエステル (PPB - メチルエステル) をろ去し、洗浄した。ろ液を濃縮し、水およびトルエンをこれに添加し、2 相を分離させた。水相をトルエンで抽出し、有機相を Na₂SO₄ で脱水し、乾燥材をろ去し、ろ液を蒸発乾固させ、(ヘキサン: tert - ブチルメチルエーテル混合溶離液を使用して) シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。主画分をヘキサンおよび tert - ブチルメチルエーテル混合物から結晶化させた。沈殿した結晶をろ去し、洗浄し、乾燥させた。

【0150】

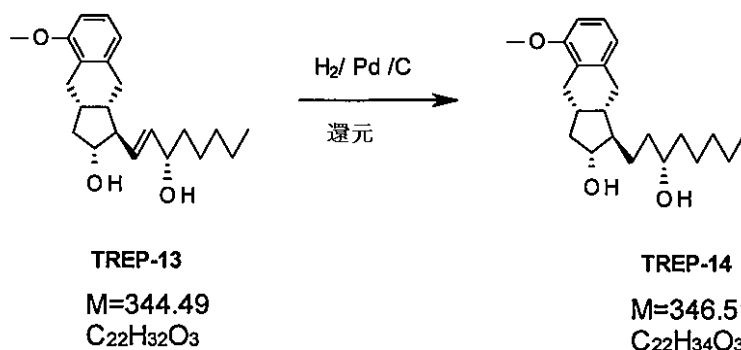
収量: 8 g (72%) の白色結晶。Mp: 75 ~ 77。
NMR データ: (CDCl₃), ¹H NMR (500 MHz): 7.10 ppm (H-22, 1), t, J = 7.8 Hz; 6.78 ~ 6.70 ppm (H-21 および H-23, 2), m (6.75 ppm (H-21, 1), m (d), J = 8.3 Hz および 6.73 ppm (H-23, 1), m (d), J = 7.4 Hz); 5.52 ~ 5.42 ppm (H-13 および H-14, 2), m (5.47 ppm (H-13 および H-14, 2), m); 4.04 ppm (H-15, 1), m, J = 6.5 Hz および 3.2 Hz; 3.8

0 ppm (H - 2, 3), s; 3.70 ppm (H - 11, 1), td, J = 10.1 Hz および 6.1 Hz; 2.70 ~ 2.46 ppm (H - 4a, H - 7a, H - 7b, OH - 11 および OH - 15, 5), m (2.66 ppm (H - 4a, 1), m (dd), J = 14.9 Hz および 6.2 Hz; 2.63 ppm (H - 7a, 1), m (dd), J = 約 14.9 Hz および 約 6.1 Hz; 2.59 ppm (H - 4b, 1), m (dd), J = 14.7 Hz および 5.6 Hz; 2.57 ppm (OH - 11 および OH - 15, 2), m (広幅)); 2.40 ~ 2.27 ppm (H - 7b および H - 9, 2), m (2.37 ppm (H - 7b, 1), m (dd), J = 14.3 Hz および 5.4 Hz; 2.32 ppm (H - 9, 1), m); 2.23 ~ 2.13 ppm (H - 10a, 1), m, (2.19 ppm (H - 10a, 1), m (ddd), J = 12.1 Hz, 7.4 Hz および 6.4 Hz); 2.02 ppm (H - 8, 1), m (tt), J = 10.9 Hz および 5.5 Hz; 1.71 ppm (H - 12, 1), m; 1.57 ppm (H - 16a, 1), m; 1.48 ppm (H - 16b, 1), m; 1.43 ~ 1.23 ppm (H - 17, H - 18 および H - 19, 6), m, (1.37 ppm (H - 17a, 1), m; 1.33 ppm (H - 19, 2), m; 1.325 ppm (H - 17b, 1), m; 1.32 ppm (H - 18, 2), m); 1.08 ppm (H - 10b, 1) m (dt/q), J = 11.7 Hz および 10.5 Hz; 0.91 ppm (H - 20, 3), m (t), J = 6.9 Hz; ¹³C NMR (125.8 MHz): 156.81 ppm (C - 3), 140.33 ppm (C - 6), 136.20 ppm (C - 14), 133.38 ppm (C - 13), 126.87 ppm (C - 5), 126.38 (C - 22), 120.77 ppm (C - 23), 108.58 ppm (C - 21), 75.87 ppm (C - 11), 73.32 ppm (C - 15), 56.94 ppm (C - 12), 55.71 ppm (C - 2), 40.61 ppm (C - 8), 40.49 ppm (C - 10), 37.29 ppm (C - 16), 32.73 ppm (C - 9), 32.21 ppm (C - 7), 31.85 ppm (C - 18), 25.54 ppm (C - 4), 25.37 ppm (C - 17), 22.78 ppm (C - 19), 14.18 ppm (C - 20)。

【0151】

1n.) (1R, 3aS, 9aS) - 1 - (3 - ヒドロキシオクチル) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オール (TREP - 14) の製造

【化74】



メチルエチルケトン 77 ml およびエタノール 154 ml の混合物に TREP - 13 の 7.7 g (22.3 mmol) を溶解させた。反応混合物を 6 bar の圧力で、亜硝酸ナトリウムでデスアクチベートした木炭触媒上の 10% パラジウム 0.77 g にかけて水素化した。反応の終了時に、触媒をろ去し、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を真空中で蒸発乾固させ、残留物をヘキサン：酢酸エチル混合物から結晶化させた。

【0152】

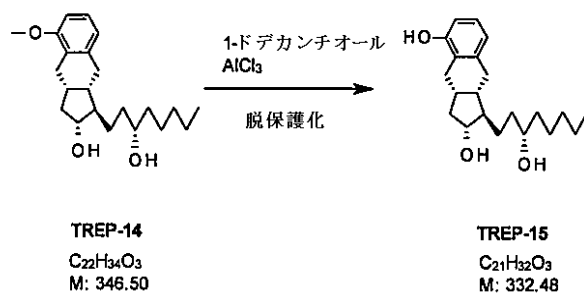
収量：6.4 g (83%) の白色結晶。Mp：71 ~ 72。
NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：7.09 ppm (H -

2.2, 1), t, $J = 7.8 \text{ Hz}$; 6.78 ~ 6.71 ppm (H-21 および H-23, 2), m (6.75 ppm (H-23, 1), m(d), $J = \text{約} 7.4 \text{ Hz}$ および 6.74 ppm (H-21, 1), m(d), $J = 8.1 \text{ Hz}$); 3.80 ppm (H-2, 3), s; 3.71 ppm (H-11, 1), td, $J = 9.6 \text{ Hz}$ および 6.1 Hz; 3.59 ppm (H-15, 1), m; 2.83 ~ 2.69 ppm (H-4a および H-7a, 2), m (2.79 ppm (H-4a, 1), m(dd), $J = 14.7 \text{ Hz}$ および 6.1 Hz; 2.74 ppm (H-7a, 1), m(dd), $J = 14.3 \text{ Hz}$ および 6.2 Hz); 2.51 ~ 2.40 ppm (H-4b および H-7b, 2), m (2.47 ppm (H-4b, 1), m(dd), $J = 14.8 \text{ Hz}$ および 6.5 Hz; 2.44 ppm (H-7b, 1), m(dd), $J = 14.4 \text{ Hz}$ および 6.6 Hz); 2.40 ~ 2.19 ppm (H-9 および OH-11 / OH-15, 2), m (2.31 ppm (OH-11 / OH-15, 1), 広幅 および 2.22 ppm (H-9, 1), m, $J = 10.2 \text{ Hz}$ および 約 7.0 Hz); 2.19 ~ 1.97 ppm (H-10a および OH-11 / OH-15, 2), m, (2.155 ppm (H-10a, 1), m(ddd), $J = 11.7 \text{ Hz}$, 7.4 Hz および 6.1 Hz および 2.08 ppm (OH-11 / OH-15, 1), 広幅); 1.92 ~ 1.74 ppm (H-8 および H-11 / H-15 / 水, 2), m, (1.87 ppm (H-8, 1), m(tt), $J = 10.0 \text{ Hz}$ および 6.4 Hz および 1.81 ppm (OH-11 / OH-15, 1), 広幅); 1.69 ~ 1.50 ppm (H-13 および H-14, 4), m (1.62 ppm (H-13a および H-14a, 2) m; 1.57 ppm (H-13b, 1), m および 1.55 ppm (H-14b, 1), m); 1.50 ~ 1.38 ppm (H-16 および H-17a, 3), m (1.47 ppm (H-16a, 1), m および 1.435 ppm (H-16b, 1), m および 1.43 ppm (H-17a, 1), m); 1.38 ~ 1.22 ppm (H-12, H-17b, H-18 および H-19, 6), m (1.32 ppm (H-19, 2), m; 1.31 ppm (H-17b, 1), m; 1.30 ppm (H-12 および H-18, 3), m); 1.14 ppm (H-10b, 1), m(dt), $J = 11.5 \text{ Hz}$ および 10.1 Hz; 0.90 ppm (H-20, 3), m(t), $J = 6.9 \text{ Hz}$; ^{13}C NMR (125.8 MHz): 156.64 ppm (C-3), 140.65 ppm (C-6), 127.09 ppm (C-5), 126.26 (C-22), 120.60 ppm (C-23), 108.51 ppm (C-21), 77.51 ppm (C-11), 72.70 ppm (C-15), 55.72 ppm (C-2), 52.40 ppm (C-12), 41.54 ppm (C-10), 41.44 ppm (C-8), 37.58 ppm (C-16), 35.14 ppm (C-14), 33.82 ppm (C-7), 32.96 ppm (C-9), 32.05 ppm (C-18), 28.77 ppm (C-13), 25.88 ppm (C-4), 25.52 ppm (C-17), 22.78 ppm (C-19), 14.18 ppm (C-20)。

【0153】

1-o.) (1R, 2R, 3aS, 9aS) - 1 - [(3S) - 3 - ヒドロキシオクチル] - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[f]インデン - 2, 5 - ジオール (TREP-15) の製造

【化75】



10

20

30

40

50

窒素雰囲気中 1 - ドデカンチオール 2 . 4 l に無水の塩化アルミニウム 4 0 0 g を添加した。混合物 0 ~ 5 に冷却し、ジクロロメタン 5 6 0 m l 中に T R E P - 1 4 の 2 0 0 g を含む溶液をこれに添加した。反応混合物をこの室温にて攪拌した。反応の終了時に、混合物を水 4 l に注ぎ、次いで 2 M の硫酸水素ナトリウム 6 6 4 m l を添加した。2 相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンから結晶化させた。結晶をろ去し、洗浄し、ヘキサン：酢酸エチル混合物から再結晶化させた。

【 0 1 5 4 】

収量：1 8 2 g (9 5 %) の白色結晶。M p : 1 1 3 ~ 1 1 5 。

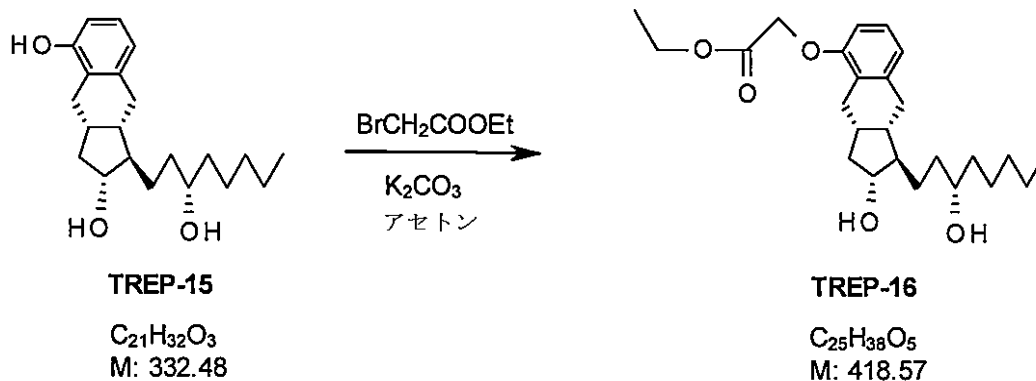
N M R データ：(C D C l 3)、¹H N M R (5 0 0 M H z) : 6 . 9 9 p p m (H - 2 2 , 1)、t、J = 7 . 7 H z ; 6 . 7 3 p p m (H - 2 3 , 1)、d、J = 7 . 4 H z ; 6 . 6 5 p p m (H - 2 1 , 1)、d、J = 8 . 0 H z ; 4 . 9 5 p p m (O H - 3 , 1)、s ; 3 . 7 5 p p m (H - 1 1 , 1)、t d、J = 9 . 4 H z および 6 . 2 H z ; 3 . 6 2 p p m (H - 1 5 , 1)、m ; 2 . 7 8 ~ 2 . 6 7 5 p p m (H - 4 a および H - 7 a , 2)、m (2 . 7 3 5 p p m (H - 7 a , 1)、m (d d)、J = 1 4 . 0 H z および 7 . 0 H z ; 2 . 7 2 p p m (H - 4 a , 1)、m (d d)、J = 1 4 . 6 H z および 6 . 5 H z) ; 2 . 5 1 ~ 2 . 4 2 p p m (H - 4 b および H - 7 b , 2)、m (2 . 4 7 p p m (H - 4 b , 1)、m (d d)、J = 1 4 . 6 H z および 6 . 3 H z ; 2 . 4 6 p p m (H - 7 b , 1)、m (d d)、J = 1 4 . 2 H z および 6 . 2 H z) ; 2 . 2 8 p p m (H - 9 , 1)、m、J = 1 0 . 3 H z , 約 7 . 3 H z および 約 6 . 5 H z ; 2 . 1 7 5 p p m (H - 1 0 a , 1)、m (d d d / d t)、J = 1 2 . 0 H z , 7 . 3 H z および 6 . 4 H z ; 1 . 9 5 ~ 1 . 8 5 p p m (H - 8 , 1)、m (1 . 9 0 p p m (H - 8 , 1)、m (t t)、J = 1 0 . 0 H z および 6 . 2 H z) ; 1 . 7 2 ~ 1 . 6 1 p p m (H - 1 3 a および H - 1 4 a , 2)、m (1 . 6 5 5 p p m (H - 1 4 a , 1)、m および 1 . 6 5 p p m (H - 1 4 a , 1)、m) ; 1 . 6 1 ~ 1 . 5 1 p p m (H - 1 3 b および H - 1 4 b , 2)、m (1 . 5 6 p p m (H - 1 4 b , 1)、m および 1 . 5 5 p p m (H - 1 3 b , 1)、m) ; 1 . 5 1 ~ 1 . 3 8 5 p p m (H - 1 6 および H - 1 7 a , 3)、m (1 . 4 8 p p m (H - 1 6 a , 1)、m および 1 . 4 4 p p m (H - 1 6 b および H - 1 7 a , 2)、m) ; 1 . 3 8 5 ~ 1 . 2 2 p p m (H - 1 2、H - 1 7 b、H - 1 8 および H - 1 9 , 6)、m (1 . 3 2 p p m (H - 1 9 , 2)、m ; 1 . 3 1 p p m (H - 1 7 b , 1)、m ; 1 . 3 0 5 p p m (H - 1 8 , 2)、m ; 1 . 2 8 5 p p m (H - 1 2 , 1)、m) ; 1 . 1 6 p p m (H - 1 0 b , 1)、d t、J = 1 1 . 8 H z および 1 0 . 2 H z ; 0 . 9 0 p p m (H - 2 0 , 3)、m (t)、J = 6 . 9 H z ;

¹³C N M R (1 2 5 . 8 M H z) : 1 5 2 . 6 5 p p m (C - 3)、1 4 1 . 0 0 p p m (C - 6)、1 2 6 . 3 9 (C - 2 2)、1 2 4 . 6 0 p p m (C - 5)、1 2 0 . 6 7 p p m (C - 2 3)、1 1 3 . 1 5 p p m (C - 2 1)、7 7 . 5 6 p p m (C - 1 1)、7 2 . 7 9 p p m (C - 1 5)、5 2 . 3 0 p p m (C - 1 2)、4 1 . 5 0 p p m (C - 1 0)、4 1 . 4 1 p p m (C - 8)、3 7 . 5 8 p p m (C - 1 6)、3 5 . 0 9 p p m (C - 1 4)、3 3 . 7 4 p p m (C - 7)、3 3 . 0 0 p p m (C - 9)、3 2 . 0 5 p p m (C - 1 8)、2 8 . 7 8 p p m (C - 1 3)、2 6 . 1 2 p p m (C - 4)、2 5 . 5 2 p p m (C - 1 7)、2 2 . 7 9 p p m (C - 1 9)、1 4 . 2 0 p p m (C - 2 0)。

【 0 1 5 5 】

1 p .) 2 - [[(1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシオクチル] - 1 H - ベンゾ [f] インデン - 5 - イル] オキシ] 酢酸エチルエステル (T R E P - 1 6) の製造

【化 76】



10

TREP-15の170g(0.51mol)をアセトン3.4lに溶解させた。この溶液に無水炭酸カリウム340g(2.46mol)およびブromo酢酸エチルエステル89.6g(0.536mol)を添加し、混合物を30~35℃にて攪拌した。反応の終了時に、反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固させた。残留物から生成物をTBME(tert-ブチルメチルエーテル):ヘキサン混合物で結晶化させ、ろ去し、洗浄し、乾燥させた。

【0156】

20

収量:203g(95%)の白色結晶。Mp:53~55℃。

NMRデータ:

(CDCl₃, 1H NMR(500MHz)): 7.03ppm(H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.78ppm(H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.605ppm(H-21, 1), d, J=8.2Hz; 4.58ppm(H-2, 2), s; 4.23ppm(H-24, 2), q, J=7.1Hz; 3.66ppm(H-11, 1), td, J=9.6Hzおよび6.2Hz; 3.55ppm(H-15, 1), m; 2.87ppm(H-4a, 1), dd, J=14.7Hzおよび6.1Hz; 2.80~2.455ppm(H-4b, H-7a, OH-11およびOH-15, 4), m(2.72ppm(H-7a, 1), dd, J=14.2Hzおよび6.2Hz; 2.67ppm(OH-11およびOH-15, 2), 2.50ppm(H-4b, 1), dd, J=14.7Hzおよび6.7Hz); 2.42ppm(H-7b, 1), dd, J=14.2Hzおよび6.8Hz; 2.25~2.07ppm(H-9およびH-10a, 2), m, (2.20ppm(H-9, 1), m, J=10.2Hz, 約6.5~7.1Hz; 2.125ppm(H-10a, 1), m(ddd/dt), J=約12.0Hz, 約7.2Hzおよび約6.2Hz); 1.83ppm(H-8, 1), m(tt), J=9.9Hzおよび6.6Hz; 1.70~1.57ppm(H-13aおよびH-14a, 2), m(1.635ppm(H-14a, 1), mおよび1.625ppm(H-14a, 1), m); 1.57~1.36ppm(H-13b, H-14b, H-16およびH-17a, 5), m(1.50ppm(H-14b, 1), m; 1.48ppm(H-13b, 1), m; 1.435ppm(H-16a, 1), m; 1.415ppm(H-17a, 1), m, 1.40ppm(H-16b, 1), m); 1.36~1.19ppm(H-12, H-17b, H-18, H-19およびH-25, 9), m(1.295ppm(H-19, 2), m; 1.28ppm(H-17b, 1), m; 1.275ppm(H-18, 2), m; 1.27ppm(H-25, 3), t, J=7.1Hz; 1.24ppm(H-12, 1), m); 1.14ppm(H-10b, 1), dt, J=11.6Hzおよび10.2Hz; 0.88ppm(H-20, 3), t, J=6.9Hz; 13C NMR(125.8MHz): 169.32ppm(C-1), 154.94ppm(C-3), 141.15ppm(C-6), 127.92(C-5), 126.11ppm(C-22), 121.55ppm(C-23), 109.76ppm(C-2

30

40

50

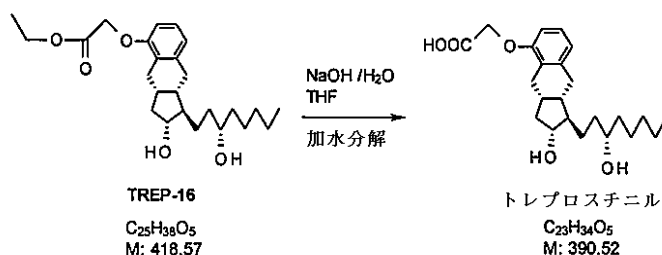
1)、77.16 ppm (C-11)、72.47 ppm (C-15)、66.12 ppm (C-2)、61.26 ppm (C-24)、52.31 ppm (C-12)、41.27 ppm (C-8)、41.25 ppm (C-10)、37.49 ppm (C-16)、35.06 ppm (C-14)、33.88 ppm (C-7)、32.80 ppm (C-9)、31.99 ppm (C-18)、28.63 ppm (C-13)、26.08 ppm (C-4)、25.47 ppm (C-17)、22.71 ppm (C-19)、14.22 (C-25)、14.13 ppm (C-20)。

【0157】

1q.) 2-[[(1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(3S) - 3 - ヒドロキシオクチル] - 1H - ベンゾ [f] インデン - 5 - イル] オキシ] 酢酸 (トレプロスチニル) の製造

10

【化77】

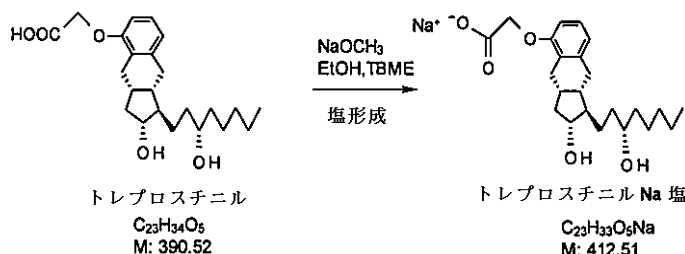


1.15 ~ 0.93 ppm (H-10b および H-13, 2)、m (H-1.09 ppm (H-12, 1)、m (tt)、J = 9.0 Hz および 6.1 Hz; 1.00 ppm (H-10b, 1)、m (ddd/dt)、J = 11.7 Hz および 10.2 Hz); 0.87 ppm (H-20, 3)、m (t)、J = 6.9 Hz;
¹³C NMR (100 MHz): 170.36 ppm (C-1)、154.63 ppm (C-3)、140.56 ppm (C-6)、126.75 ppm (C-5)、125.85 (C-22)、120.65 ppm (C-23)、109.37 ppm (C-21)、75.44 ppm (C-11)、70.13 ppm (C-15)、64.96 ppm (C-2)、51.49 ppm (C-12)、41.15 ppm (C-10)、40.48 ppm (C-8)、37.06 ppm (C-16)、35.03 ppm (C-14)、33.37 ppm (C-7)、32.42 ppm (C-9)、31.53 ppm (C-18)、28.36 ppm (C-13)、25.62 ppm (C-4)、24.96 ppm (C-17)、22.18 ppm (C-19)、13.96 ppm (C-20)。

【0159】

1s.) (1R, 2R, 3aS, 9aS) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - [3(S) - ヒドロキシオクチル] - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ[f]インデン - 5 - イルオキシ]酢酸ナトリウム塩 (トレプロスチニルナトリウム塩) の製造

【化78】



【0160】

1s1.) トレプロスチニル 150 g (0.384 mol) をエタノール 2 l に溶解させた。炭酸ナトリウム一水和物 26.2 g (0.211 mol) をこれに添加し、不活性雰囲気中で混合物を室温にて攪拌した。ろ過試料の pH が 7 ~ 9 の値に達したとき、混合物をポアサイズ 5 μm のフィルターを通してろ過した。ろ液溶液を rotadest 上でおよそ 225 g までに濃縮した。濃縮物を水で飽和させておいた tert - ブチルメチルエーテルに溶解させ、室温にて結晶化させた。結晶をろ去し、室温にて洗浄し、真空中で 20 ~ 50 °C にて乾燥させた。

収量: 158 g (100%) のトレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」)、白色結晶。Mp: 95 ~ 99 °C。

【0161】

1s2.) トレプロスチニル 150 g (0.384 mol) をエタノール 2 l に溶解させた。炭酸水素ナトリウム 35.5 g (0.422 mol) をこれに添加し、不活性雰囲気中で混合物を室温にて攪拌した。ろ過試料の pH が 7 ~ 8 の値に達したとき、混合物をポアサイズ 5 μm のフィルターを通してろ過し、ろ液溶液を rotadest 上でおよそ 225 g までに濃縮した。濃縮物を水で飽和させておいた tert - ブチルメチルエーテルに溶解させ、室温にて結晶化させた。結晶をろ去し、室温にて洗浄し、真空中で 20 ~ 50 °C にて乾燥させた。

収量: 158 g (100%) のトレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」)、白色結晶。Mp: 95 ~ 99 °C。

【0162】

1s3.) トレプロスチニル 150 g (0.384 mol) をエタノール 2 l に溶解させた。ナトリウムメトキシド 21 g (0.39 mol) をこれに添加し、溶解するまで不

活性雰囲気中で混合物を室温にて攪拌した。この溶液をポアサイズ $5\ \mu\text{m}$ のフィルターを通してろ過した。ろ液溶液を *rotadest* 上でおよそ $225\ \text{g}$ までに濃縮した。濃縮物を水で飽和させておいた *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解させ、室温にて結晶化させた。結晶をろ去し、室温にて洗浄し、真空中で $20\sim 50$ にて乾燥させた。

収量： $158\ \text{g}$ (100%) のトレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」)、白色結晶。Mp： $95\sim 99$ 。

【0163】

1 s 4.) トレプロスチニル $24\ \text{g}$ ($61.45\ \text{mol}$) をエタノール $360\ \text{ml}$ に溶解させ、炭酸ナトリウム一水和物 $7.62\ \text{g}$ ($61.45\ \text{mmol}$) をこれに添加した。完全に溶解するまで混合物を不活性雰囲気中で室温にて攪拌した。この溶液をポアサイズ $5\ \mu\text{m}$ のフィルターを通してろ過し、ろ液溶液を *rotadest* 上で濃縮した。濃縮物にエタノールを添加し、この溶液を再度濃縮した。濃縮物を *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解させ、室温にて結晶化させた。結晶をろ過により収集し、洗浄し、真空中で $20\sim 50$ にて乾燥させた。

収量： $22.8\ \text{g}$ (90%) のトレプロスチニルナトリウム塩、白色結晶 (非晶質形態)。Mp： $65\sim 90$ 。

【0164】

トレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」) の分析特性：

Mp： $95\sim 99$

DSC ピーク： $94\sim 99$

純度：HPLC 面積%で 99.9

15-epi-トレプロスチニル：HPLC 面積%で 0.0

水分含量： 4.3%

比旋光度 ($c = 1\%$ 、メタノール 25)： $+41^\circ$

硫酸塩灰分： 16.8%

NMR データ：(d_6 -DMSO)、 ^1H NMR ($500\ \text{MHz}$)： $6.95\ \text{ppm}$ ($\text{H}-22, 1$)、t、 $J = 7.8\ \text{Hz}$ ； $6.65\ \text{ppm}$ ($\text{H}-23, 1$)、d、 $J = 7.4\ \text{Hz}$ ； $6.61\ \text{ppm}$ ($\text{H}-21, 1$)、d、 $J = 8.2\ \text{Hz}$ ； $4.97\sim 3.93\ \text{ppm}$ ($\text{H}-2$, OH-11 および OH-15, 4)、m ($4.54\ \text{ppm}$ (OH-11, 1)、広幅； $4.32\ \text{ppm}$ (OH-15, 1)、広幅； $4.13\ \text{ppm}$ ($\text{H}-2, 2$)、s)； $3.47\ \text{ppm}$ ($\text{H}-11, 1$)、td、 $J = 9.4\ \text{Hz}$ および $6.2\ \text{Hz}$ ； $3.35\ \text{ppm}$ ($\text{H}-15, 1$)、m (tt)、 $J =$ 約 $7.0\ \text{Hz}$ および $4.3\ \text{Hz}$ ； $2.75\ \text{ppm}$ ($\text{H}-4a, 1$)、dd、 $J = 14.5\ \text{Hz}$ および $6.1\ \text{Hz}$ ； $2.65\ \text{ppm}$ ($\text{H}-7a, 1$)、dd、 $J = 14.1\ \text{Hz}$ および $6.1\ \text{Hz}$ ； $2.42\sim 2.32\ \text{ppm}$ ($\text{H}-4b$ および $\text{H}-7b, 2$)、m ($2.38\ \text{ppm}$ ($\text{H}-4b, 1$)、dd、 $J = 14.5\ \text{Hz}$ および $6.8\ \text{Hz}$ ； $2.355\ \text{ppm}$ ($\text{H}-7b, 1$)、dd、 $J = 14.1\ \text{Hz}$ および $6.9\ \text{Hz}$)； $2.08\ \text{ppm}$ ($\text{H}-9, 1$)、m (tq)、 $J =$ 約 $10.1\ \text{Hz}$ および 約 $7.0\ \text{Hz}$ ； $1.96\ \text{ppm}$ ($\text{H}-10a, 1$)、m (ddd/dt)、 $J = 12.1\ \text{Hz}$ および $6.6\ \text{Hz}$ ； $1.73\ \text{ppm}$ ($\text{H}-8, 1$)、m (tt)、 $J = 9.8\ \text{Hz}$ および $6.7\ \text{Hz}$ ； $1.61\ \text{ppm}$ ($\text{H}-13a, 1$) m； $1.52\sim 1.32\ \text{ppm}$ ($\text{H}-14$ 、 $\text{H}-16a$ および $\text{H}-17a, 4$)、m ($1.455\ \text{ppm}$ ($\text{H}-14a, 1$)、m； $1.42\ \text{ppm}$ ($\text{H}-14b, 1$)、m； $1.38\ \text{ppm}$ ($\text{H}-17a, 1$)、m； $1.34\ \text{ppm}$ ($\text{H}-16a, 1$)、m)； $1.32\sim 1.16\ \text{ppm}$ ($\text{H}-13b$ 、 $\text{H}-16b$ 、 $\text{H}-17b$ 、 $\text{H}-18$ および $\text{H}-19, 7$)、m ($1.31\ \text{ppm}$ ($\text{H}-13b, 1$)、m； $1.285\ \text{ppm}$ ($\text{H}-16b, 1$)、m； $1.275\ \text{ppm}$ ($\text{H}-19, 2$)、m； $1.26\ \text{ppm}$ ($\text{H}-17b, 1$)、m； $1.25\ \text{ppm}$ ($\text{H}-18, 2$)、m)； $1.11\ \text{ppm}$ ($\text{H}-12, 1$)、m (tt)、 $J = 9.0\ \text{Hz}$ および $6.3\ \text{Hz}$ ， $1.02\ \text{ppm}$ ($\text{H}-10b, 1$)、m (ddd/dt)、 $J = 11.3\ \text{Hz}$ および $10.3\ \text{Hz}$)； $0.865\ \text{ppm}$ ($\text{H}-20, 3$)、m (t)、 $J = 6.9\ \text{Hz}$ ；

10

20

30

40

50

^{13}C NMR (125.8 MHz) : 171.55 ppm (C - 1)、155.89 ppm (C - 3)、139.91 ppm (C - 6)、126.38 ppm (C - 5)、125.52 (C - 22)、119.30 ppm (C - 23)、109.74 ppm (C - 21)、75.53 ppm (C - 11)、70.14 ppm (C - 15)、68.29 ppm (C - 2)、51.58 ppm (C - 12)、41.26 ppm (C - 10)、40.63 ppm (C - 8)、37.06 ppm (C - 16)、35.07 ppm (C - 14)、33.59 ppm (C - 7)、32.55 ppm (C - 9)、31.54 ppm (C - 18)、28.40 ppm (C - 13)、25.82 ppm (C - 4)、24.97 ppm (C - 17)、22.19 ppm (C - 19)、13.98 ppm (C - 20)。

【0165】

10

トレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」) のDSC図を図15および16に示す。

【0166】

トレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」) のXRPD図を図20に示す。

【0167】

1 t.) トレプロスチニルナトリウム塩無水物 (形態「B」) Mp. : 125 ~ 129) の製造 :

【0168】

1 t 1.) 実施例 1 s 1 - 1 s 2 - 1 s 3 のいずれかの方法を追従できるが、ただし、得られた結晶をろ去し、洗浄し、真空中で60 ~ 100 にて乾燥させたということを除く。

20

【0169】

1 t 2.) 実施例 1 s 1 - 1 s 2 - 1 s 3 のいずれかの方法を追従できるが、得られた結晶をろ去し、洗浄し、真空中で60 ~ 100 にて乾燥させた。

【0170】

1 t 3.) トレプロスチニルナトリウム塩一水和物を、この水和物が不溶であるかまたは難溶である溶媒中で60 ~ 90 にて1 ~ 6時間、懸濁状態でかき混ぜた。溶媒は、例えばヘキサン、ヘプタン、トルエンまたは酢酸エチルとすることができる。

【0171】

トレプロスチニルナトリウム塩無水物 (形態「B」) のDSC図を図17および18に示す。

30

【0172】

トレプロスチニルナトリウム塩無水物 (形態「B」) のXRPD図を図21に示す。

【0173】

1 v.) トレプロスチニルナトリウム塩多水和物 (形態「C」) の製造

【0174】

1 v 1.) トレプロスチニルナトリウム塩一水和物 (形態「A」) を、水分含量60%の雰囲気中で48時間マニピュレーターに保つか、またはトレプロスチニルナトリウム塩一水和物を大気中に5 ~ 8日間、保った。

【0175】

40

1 v 2.) トレプロスチニルナトリウム塩無水物 (形態「B」) を、水分含量60%の雰囲気中で48時間マニピュレーターに保つか、または大気中に5 ~ 8日間、保った。

【0176】

トレプロスチニルナトリウム塩多水和物 (形態「C」) のDSC図を図19に示す。

【0177】

トレプロスチニルナトリウム塩多水和物 (形態「C」) のXRPD図を図22に示す。

【0178】

トレプロスチニルナトリウム塩 (非晶質形態) のDSC図を図14に示す。

【0179】

トレプロスチニルナトリウム塩の特性 :

50

【表 1】

ナトリウム塩	形態の 符号	DSC (ピーク、℃)	純度 (HPLC 面積%)	水分含量(%)	結晶水の数
一水和物	A	94-99	99.9	4.3-4.4	1
無水物	B	125-129	99.8	最大0.5	0
多水和物	C	48-52 ピークはおおよそ 100℃(フラット)	99.8	17-20	定義されて いない (3-5)
無水物	非晶質	-	99.9	最大0.5	0

10

【0180】

熱重量分析 (TGA) を TGA / SDTA 851^e、Mettler Toledo 社のインスツルメント、により実行した。

示差走査熱量分析を、DSC 1 Star^e System、Mettler Toledo 社、により実行した。

XRPD 分析を XPERT - PRO - PANalytical 社のインスツルメントにより実行した。

20

以下の実験条件を使用した：

X線管名：PW3373 / 10 Cu、アノード物質：Cu

使用波長：所望の波長型：K_{α1} () : 1.540598

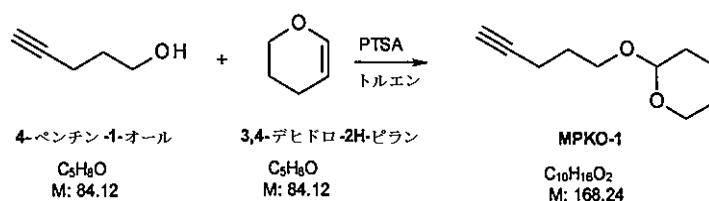
走査範囲 (°) : 2.0000 ~ 40.0014

【0181】

〔実施例 2〕

2a.) 2 - ペンチ - 4 - インオキシ - テトラヒドロピラン (MPKO - 1) の製造

【化 79】



30

蒸留トルエン 5.5 l に 4 - ペンチン - 1 - オール 552 g を溶解させた。この溶液にジヒドロピラン 677 ml およびテトラヒドロフラン 120 ml 中にパラ - トルエンスルホン酸 (PTSA) 19.5 g を含む溶液を添加した。反応混合物を室温にて攪拌した。反応の終了時に、混合物をトリエチルアミンでクエンチし、炭酸水素ナトリウム水溶液で

40

【0182】

収量：1062 g (96%) の無色オイル。

NMR データ：

(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 4.59 ppm (H - 6, 1)、dd、J = 4.0 Hz および 3.1 Hz ; 3.90 ~ 3.79 ppm (H - 1a および H - 10a, 2)、m、(3.86 ppm (H - 10a, 1)、ddd、J = 11.3 Hz, 8.2 Hz および 3.2 Hz ; 3.82 ppm (H - 1a, 1)、dt、J = 9.8 Hz および 6.2 Hz) ; 3.54 ~ 3.44 ppm (H - 1b および 10Hb, 2)、m、(

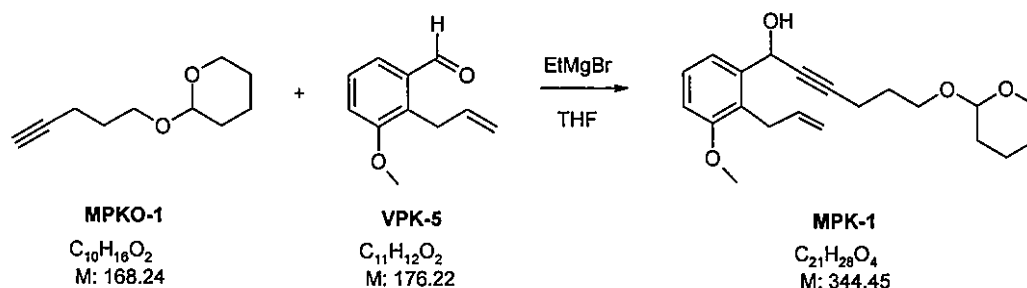
50

3.50 ppm (H-10b, 1), m; 3.48 ppm (H-1b, 1), dt, J = 9.8 Hz および 6.2 Hz; 2.31 ppm (H-3, 2), m (tdd), J = 7.1 Hz, 2.5 Hz および 1.5 Hz; 1.94 ppm (H-5, 1), t, J = 2.6 Hz; 1.87 ~ 1.765 ppm (H-2 および H-8a, 3), m (tt/qui), (1.81 ppm (H-2, 2), qui/tt, J = 6.6 Hz; 1.82 ppm (H-8a, 1), m); 1.70 ppm (H-7a, 1), m; 1.615 ~ 1.47 ppm (H-7a, H-8a, H-9, 4), m, (1.58 ppm (H-7b, 1), m; 1.57 ppm (H-9a, 1), m, 1.525 ppm (H-9b, 1), m; 1.52 ppm (H-8b, 1), m);
¹³C NMR (125.8 MHz): 98.95 ppm (C-6), 84.13 ppm (C-4), 68.56 ppm (C-5), 65.93 ppm (C-1), 62.35 ppm (C-10), 30.81 ppm (C-7), 28.84 ppm (C-2), 25.61 ppm (C-9), 19.65 ppm (C-8), 15.48 ppm (C-3)。

【0183】

2b.) 1-(2-アリル-3-メトキシフェニル)-6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-ヘクシ-2-イン-1-オール(MPK-1)の製造

【化80】



不活性雰囲気中でMPKO-1の1062gを無水テトラヒドロフラン8.5lに溶解させ、次いで60~65℃にてエチルマグネシウムブロミド溶液(エーテル中3M溶液)1920mlを徐々に添加した。反応混合物を45分間攪拌し、冷却し、次いでテトラヒドロフラン930ml中にVPK-5(2-アリル-3-メトキシベンゾアルデヒド)927gを含む溶液をこれに添加した。反応の終了時に、混合物を1MのNaHSO₄溶液でクエンチし、水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を0.5M NaHCO₃溶液でおよび15% NaCl溶液で洗浄し、乾燥し、2.4kgへと濃縮した。濃縮粗生成物を精製せずに次の工程に取り入れた。

【0184】

収量: 100% (1812g)のMPK-1、淡褐色オイルとして。

NMRデータ:

(CDCl₃), ¹H NMR (500 MHz): 7.34 ppm (H-6, 1), dd, J = 7.8 Hz および 0.7 Hz; 7.24 ppm (H-5, 1), m (t), J = 8.0 Hz, CDCl₃の残留溶媒のピークと一部重なる; 6.86 ppm (H-4, 1), d (d広幅), J = 8.0 Hz; 5.985 ppm (H-14, 1), ddt, J = 17.1 Hz, 10.2 Hz および 5.9 Hz; 5.62 ppm (H-7, 1), 広幅; 4.98 ppm (H-15a, 1), dq (ddt), J = 10.1 Hz, 1.8 Hz および 1.6 Hz; 4.93 ppm (H-15b, 1), dq (ddt), J = 17.1 Hz, 1.8 Hz および 1.7 Hz; 4.57 ppm (H-17, 1), m, J = 2.5 Hz; 3.88 ~ 3.77 ppm (H-12a, H-16 および H-21a, 5), m, (3.85 ppm (H-21a, 1), m; 3.82 ppm (H-16, 3), s; 3.81 ppm (H-12a, 1), dd, 15.9 Hz および 6.2 Hz); 3.625 ppm (H-13a, 1), ddt, J = 15.7 Hz, 5.8 Hz および 1.6 Hz; 3.55 ppm (H-13b, 1), ddt, J = 15.7 Hz, 5.9 Hz および 1.6 Hz

10

20

【化 8 1】



40

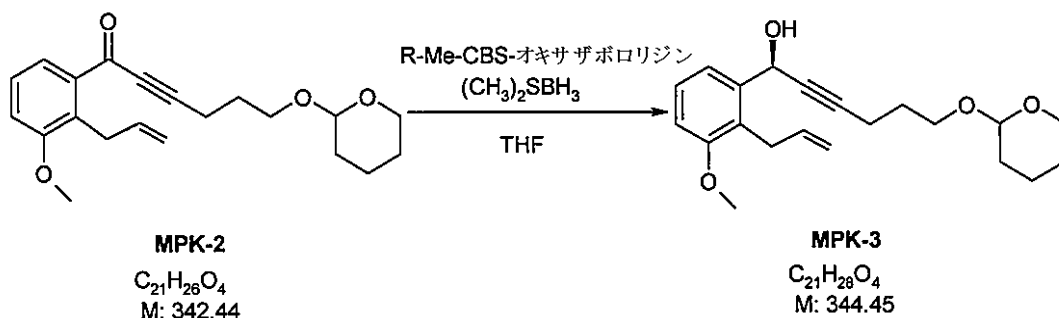
50

. 91 ~ 3.81 ppm (H - 12a、H - 16およびH - 21a, 5)、m、(3.86 ppm (H - 12a, 1)、m, 3.855 ppm (H - 21a, 1)、m; 3.85 ppm (H - 16, 3)、s); 3.78 ppm (H - 13, 2)、dt、J = 6.2 Hz および 1.5 Hz; 3.55 ~ 3.46 ppm (H - 12b および H - 21b, 2)、m、(3.51 ppm (H - 12b, 1)、m (dt)、J = 9.9 Hz および 6.0 Hz; 3.50 ppm (H - 21b, 1)、m); 2.585 ppm (H - 10, 2)、td、J = 7.1 Hz および 1.4 Hz; 1.925 ppm (H - 11, 2)、tt (qu i)、J = 6.6 Hz; 1.82 ppm (H - 19a, 1)、m; 1.71 ppm (H - 18a, 1)、m; 1.64 ~ 1.46 ppm (H - 18b、H - 19b および H - 20, 4)、m、(1.575 ppm (H - 18b, 1)、m; 1.57 ppm (H - 20a, 1)、m; 1.53 ppm (H - 20b, 1)、m; 1.52 ppm (H - 19b, 1) m); ¹³C NMR (125.8 MHz): 180.21 ppm (C - 7)、158.20 ppm (C - 3)、137.53 ppm (C - 1)、136.90 ppm (C - 14)、130.04 ppm (C - 2)、126.85 ppm (C - 5)、124.75 ppm (C - 6)、115.01 ppm (C - 4)、114.89 ppm (C - 15)、99.05 ppm (C - 17); 95.03 ppm (C - 9)、81.97 ppm (C - 8)、65.84 ppm (C - 12)、62.46 ppm (C - 21)、56.20 ppm (C - 16); 30.78 ppm (C - 18)、29.89 ppm (C - 13)、28.23 ppm (C - 11)、25.58 ppm (C - 20)、19.68 ppm (C - 19)、16.38 ppm (C - 10)。

【0187】

2d.) (1S) - 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 6 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ - ヘキシ - 2 - イン - 1 - オール (MPK - 3) の製造

【化82】



不活性雰囲気中でMPK - 2の1246 gを無水テトラヒドロフラン6.3 lに溶解させた。この溶液を0 ~ 5 に冷却し、R - (+) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロジン (トルエン中の1 M溶液) 5.73 lを添加した。混合物を次いで - 40 ~ - 35 に冷却し、ボラン - ジメチルスルフィド錯体925 mlを添加した。反応の終了時に、混合物をメタノールおよび5% NH₄Cl溶液でクエンチし、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル混合溶離液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0188】

収量：1178 g (94%) の淡褐色オイル。

NMRデータ：

(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 7.35 ppm (H - 6, 1)、d、J = 7.8 Hz, 7.24 ppm (H - 5, 1)、m (t)、J = 8.0 Hz, 6.86 ppm (H - 4, 1)、d、J = 8.1 Hz; 5.99 ppm (H - 14, 1)、ddt、J = 17.1 Hz, 10.3 Hz および 5.7 Hz; 5.62 ppm (H - 7, 1)、t、J = 1.8 Hz; 4.98 ppm (H - 15a, 1)、dq、J = 10.1 Hz および 1.8 Hz; 4.94 ppm (H - 15b, 1)、dq、J = 17.2 Hz および 1.

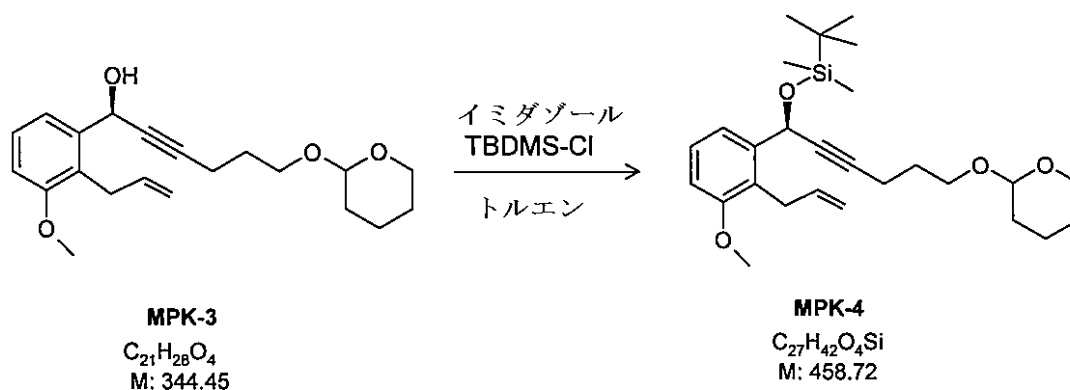
7 Hz ; 4.57 ppm (H - 17, 1), m, J = 2.4 Hz ; 3.91 ~ 3.74 ppm (H - 12a, H - 16およびH - 21a, 5), m, (3.84 ppm (H - 21a, 1), m ; 3.82 ppm (H - 16, 3), s ; 3.82 ppm (H - 12a, 1), m) ; 3.63 ppm (H - 13a, 1), dd t, J = 15.6 Hz, 5.8 Hz および 1.7 Hz ; 3.55 ppm (H - 13b, 1), dd t, J = 15.6 Hz, 5.8 Hz および 1.7 Hz ; 3.51 ~ 3.41 ppm (H - 12b および H - 21b, 2), m, (3.475 ppm (H - 21b, 1), m ; 3.47 ppm (H - 12b, 1), m (dt), J = 9.7 Hz および 6.1 Hz) ; 2.44 ~ 2.20 ppm (OH - 7 および H - 10, 3), m, (2.37 ppm (H - 10, 2), td, J = 7.1 Hz および 1.6 Hz ; 2.30 ppm (OH - 7, 1), 広幅) ; 1.90 ~ 1.75 ppm (H - 11 および H - 19a, 3), m, (1.815 ppm (H - 11, 2), tt (qui), J = 6.7 Hz ; 1.81 ppm (H - 19a, 1), m) ; 1.69 ppm (H - 18a, 1), m ; 1.62 ~ 1.44 ppm (H - 18b, H - 19b および H - 20, 4), m, (1.57 ppm (H - 18b, 1), m ; 1.56 ppm (H - 20a, 1), m ; 1.515 ppm (H - 20b, 1), m ; 1.51 ppm (H - 19b, 1) m) ;

¹³C NMR (125.8 MHz) : 157.76 ppm (C - 3), 140.77 ppm (C - 1), 137.20 ppm (C - 14), 127.51 ppm (C - 5), 125.96 ppm (C - 2), 119.33 ppm (C - 6), 114.85 ppm (C - 15), 110.75 ppm (C - 4), 98.91 ppm (C - 17) ; 86.66 ppm (C - 9), 80.57 ppm (C - 8), 66.03 ppm (C - 12), 62.32 ppm (C - 21), 62.24 ppm (C - 7), 55.91 ppm (C - 16) ; 30.77 ppm (C - 18), 29.56 ppm (C - 13), 28.83 ppm (C - 11), 25.58 ppm (C - 20), 19.63 ppm (C - 19), 15.93 ppm (C - 10)。

【0189】

2e.) [(1S) - 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 6 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ - ヘクシ - 2 - イン - 1 - オキシ] tert - ブチルジメチルシラン (MPK - 4) の製造

【化83】



前記工程で得られた粗MPK - 3 (理論的量1253 g) をトルエン10 l に溶解させ、この溶液にイミダゾール409 g を添加した。反応混合物を5 ~ 10 に冷却し、tert - ブチルジメチルクロロシラン (TBDMS - Cl) 2.02 l の50%トルエン溶液を添加した。混合物を室温にて攪拌した。反応の終了時に水を混合物に添加し、不溶性不純物をろ去した。ろ過の残留物をトルエンで洗浄し、ろ液の2相を分離させ、有機相を蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0190】

収量：1515 g (91%) の淡褐色オイル。

NMRデータ：

(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz)：7.27 ppm (H-6, 1)、m (d/dd)、J = 8.0 Hz および 1.0 Hz、7.21 ppm (H-5, 1)、t、J = 8.0 Hz；6.81 ppm (H-4, 1)、d (dd)、J = 8.1 Hz および 0.7 Hz；5.95 ppm (H-14, 1)、dddd、J = 16.9 Hz、10.3 Hz、6.4 Hz および 5.4 Hz；5.575 ppm (H-7, 1)、t、J = 1.7 Hz；5.00 ~ 4.90 ppm (H-15, 2)、m、(4.97 ppm (H-15a, 1)、dq、J = 約 10.2 Hz および 1.6 Hz；4.94 ppm (H-15b, 1)、dq、J = 約 16.9 Hz および 1.8 Hz)；4.55 ppm (H-17, 1)、m；3.87 ~ 3.73 ppm (H-12 のジアステレオマー 2 種、H-16 および H-21a, 5)、m、(3.83 ppm (H-21a, 1)、m；3.81 ppm (H-16, 3)、s；3.780 ppm および 3.778 ppm (H-12a, 1)、dt、J = 9.8 Hz および 6.3 Hz)；3.61 ppm (H-13a, 1)、ddt、J = 15.6 Hz、5.2 Hz および 1.8 Hz；3.55 ~ 3.38 ppm (H-12b、H-13b および H-21b, 3)、m、(3.505 ppm (H-13b, 1)、m (dd)、J = 15.6 Hz および 6.4 Hz；3.46 ppm (H-21b, 1)、m；3.42 ppm (H-12b, 1)、dt、J = 9.8 Hz および 6.3 Hz)；2.295 ppm (H-10, 2)、m (td)、J = 7.2 Hz および 1.9 Hz；1.86 ~ 1.73 ppm (H-11 および H-19a, 3)、m、(1.805 ppm (H-19a, 1)、m；1.77 ppm (H-11, 2)、tt (qui)、J = 6.7 Hz)；1.68 ppm (H-18a, 1)、m；1.64 ~ 1.45 ppm (H-18b、H-19b および H-20, 4)、m、(1.56 ppm (H-20a, 1)、m；1.55 ppm (H-18b, 1)、m；1.51 ppm (H-20b, 1)、m；1.50 ppm (H-19b, 1) m)；0.91 ppm (H-24、H-25 および H-26, 9)、m (s)、0.12 ppm (H-22 / H-23, 3)、s、0.09 ppm (H-23 / H-22, 3)、s。

10

20

¹³C NMR (125.8 MHz)：157.47 ppm (C-3)、142.27 ppm (C-1)、136.71 ppm (C-14)、127.20 ppm (C-5)、124.75 ppm (C-2)、118.64 ppm (C-6)、114.61 ppm (C-15)、109.88 ppm (C-4)、98.95 ppm (C-17)；85.12 ppm (C-9)、81.51 ppm および 81.50 ppm (C-8)、66.15 ppm および 66.13 ppm (C-12)、62.45 ppm (C-21)、62.30 ppm (C-7)、55.81 ppm (C-16)；30.79 ppm (C-18)、29.58 ppm (C-13)、28.86 ppm および 28.84 (C-11)、25.99 ppm (C-25、C-26 および C-27, 3)、25.60 ppm (C-20)、19.67 ppm (C-19)、18.45 ppm (C-24)、15.93 ppm (C-10)、-4.36 ppm (C-22 / C-23)、-4.69 ppm (C-23 / C-22)。

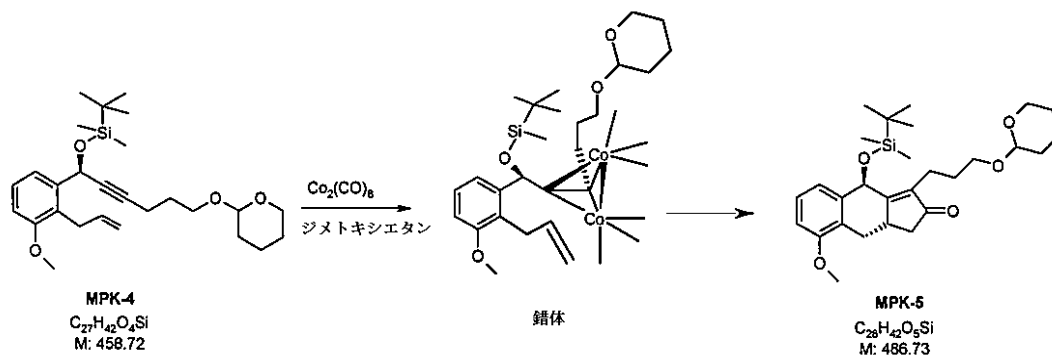
30

【0191】

40

2f.) (9R) - 9 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 5 - メトキシ - 1 - (3 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシプロピル) - 3, 3a, 4, 9 - テトラヒドロシクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オンの製造 (MPK - 5)

【化 8 4】



10

ジメトキシエタン 11.51 中に、不活性雰囲気中で、MPK-4 の 1427 g を溶解させ、次いでジコバルトオクタカルボニル 1070 g を添加した。反応混合物を室温にて 2.5 時間攪拌し、次いでこれを 60 ~ 70 ° に加熱し、3 時間攪拌した。反応の終了時に空気を混合物にバブルした。バブリングを一晩継続した。反応混合物を次いでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン：ジイソプロピルエーテル混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0192】

収量：1363 g (90%) の淡褐色オイル。

20

NMR データ：

(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 7.22 ppm (H-22, 1), t, J = 7.9 Hz ; 6.96 ~ 6.87 ppm (H-23, 1), m (6.93 ppm (H-23, 0.5) d, J = 7.7 Hz ; 6.90 ppm (H-23, 0.5), d, J = 7.7 Hz) ; 6.78 ppm (H-21, 1), d, J = 8.1 Hz ; 5.55 ppm (H-7, 0.5), s ; 5.21 ppm (H-7, 0.5), s ; 4.50 ppm (H-24, 0.5), m (dd), J = 4.1 Hz および 2.9 Hz ; 4.26 ppm (H-24, 0.5), m (dd), J = 4.1 Hz および 2.9 Hz ; 3.84 ~ 3.74 ppm (H-2, H-28, 3.5), m (3.81 ppm (H-2, 3), s ; 3.78 ppm (H-28, 0.5), m (ddd), J = 11.3 Hz, 8.2 Hz および 3.2 Hz) ; 3.70 ppm (H-28, 0.5), ddd, J = 11.3 Hz, 8.0 Hz および 3.2 Hz ; 3.66 ~ 3.55 ppm (H-15a, 1), m (3.63 ppm (H-15a, 0.5), dt, J = 9.9 Hz および 5.3 Hz ; 3.58 ppm (H-15a, 0.5), ddd, J = 9.9 Hz, 7.4 Hz および 5.6 Hz) ; 3.55 ~ 3.47 ppm (H-4a, 1), m (3.52 ppm (H-4a, 0.5), dd, J = 17.1 Hz および 7.4 Hz ; 3.51 ppm (H-4a, 0.5), dd, J = 17.0 および 7.4 Hz) ; 3.43 ~ 3.27 ppm (H-9, H-15b, H-28b, 2.5), m (3.38 ppm (H-28b, 1), m ; 3.35 ppm (H-9, 1), m ; 3.315 ppm (H-15b, 0.5), m (dt), J = 9.9 Hz および 5.9 Hz) ; 3.06 ppm (H-15b, 0.5), ddd, J = 9.5 Hz, 8.6 Hz および 4.8 Hz ; 2.745 ~ 2.65 ppm (H-10a, 1), m (2.702 ppm (H-10a, 0.5), dd, J = 18.8 Hz および 6.4 Hz ; 2.700 ppm (H-10a, 0.5), dd, J = 18.8 Hz および 6.4 Hz) ; 2.46 ~ 2.30 ppm (H-13, 2), m (2.42 ppm (H-13a, 0.5), m ; 2.40 ppm (H-13a, 0.5), m ; 2.385 ppm (H-13b, 0.5), m ; 2.34 ppm (H-13b, 0.5), m) ; 2.25 ~ 2.18 ppm (H-10b, 1), m (2.212 ppm (H-10b, 0.5), dd, J = 18.8 Hz および 1.3 Hz ; 2.210 ppm (H-10b, 0.5), dd, J = 18.8 Hz および 1.3 Hz) ; 2.175 ~ 2.07 ppm (H-4b, 1), m (2.13 ppm (H-4b, 0.5), dd, J = 17.1 Hz および 8.9 Hz

30

40

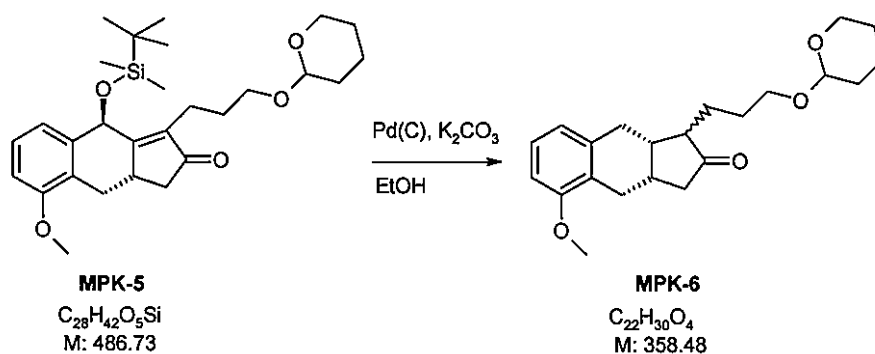
50

; 2.115 ppm (H - 4 b, 0.5), dd, J = 17.1 および 8.9 Hz); 1.875 ~ 1.72 ppm (H - 14 a および H - 26, 2), m (1.80 ppm (H - 26, 1), m; 1.78 ppm (H - 14 a, 0.5), m; 1.75 ppm (H - 14 a, 0.5), m); 1.72 ~ 1.58 ppm (H - 14 b および H - 25 a, 2), m (1.64 ppm (H - 25 a, 1), m; 1.63 ppm (H - 14 b, 1), m); 1.58 ~ 1.38 ppm (H - 25 b, H - 26 b および H - 27, 4), m (1.53 ppm (H - 25 b, 1), m; 1.51 ppm (H - 27 b, 1), m; 1.48 ppm (H - 26 b, 1), m; 1.41 ppm (H - 27 b, 1), m); 0.82 ppm (H - 32, H - 33 および H - 34, 9), s; 0.16 ~ 0.12 ppm (H - 29 / H - 30, 3), m (s) (0.143 ppm (H - 29 / H - 30, 1.5), s; 0.135 ppm (H - 29 / H - 30, 1.5), s); 0.10 ~ 0.055 ppm (H - 30 / H - 29, 3), m (0.082 ppm (H - 30 / H - 29, 1.5), s, 0.077 ppm (H - 30 / H - 29, 1.5), s, ¹³C NMR (125.8 MHz): 209.78 ppm (C - 11), 173.52 ppm および 173.25 ppm (C - 8), 156.95 ppm および 156.92 ppm (C - 3), 138.43 ppm および 138.36 ppm (C - 6), 136.94 ppm および 136.64 ppm (C - 12), 127.45 ppm および 127.39 ppm (C - 22), 125.11 ppm および 125.10 ppm (C - 5), 122.25 ppm および 122.12 ppm (C - 23), 109.32 ppm および 109.31 ppm (C - 21), 98.82 ppm および 98.73 ppm (C - 24), 66.64 ppm および 65.97 ppm (C - 15), 65.34 ppm および 65.23 ppm (C - 7), 62.36 ppm および 62.26 ppm (C - 28), 55.45 ppm (C - 2); 42.32 ppm および 42.29 ppm (C - 10), 33.76 ppm および 33.50 ppm (C - 4), 32.33 ppm および 32.31 ppm (C - 9), 30.87 ppm および 30.84 ppm (C - 25), 28.56 ppm および 28.21 ppm (C - 14), 25.77 ppm (C - 32, C - 33 および C - 34, 3), 25.58 ppm (C - 27), 19.80 ppm および 19.68 ppm (C - 26), 18.21 ppm および 18.20 ppm (C - 31), -4.01 ppm および -4.03 ppm (C - 29 / C - 30), -4.15 ppm (C - 30 / C - 29)。

【0193】

2 g.) (9 a S) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシプロピル) - 1, 3, 3 a, 4, 9, 9 a - ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ナフタ - 2 - オンの製造 (MPK - 6)

【化85】



MPK - 5 の 1363 g をエチルアルコール 5.5 l に溶解させ、炭酸カリウム 60 g および 10% Pd (C) 触媒 480 g を添加し、適切な不活性化 (inertisation) 後、反応混合物を 6 bar の水素圧下で室温にて攪拌した。反応の終了時に触媒をろ去し、エチルアルコールで洗浄し、ろ液溶液を蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより

精製した。

【0194】

収量：703 g (70%) の淡褐色オイル。

NMRデータ：

(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 7.10 ppm (H-22, 1)、t、J = 7.9 Hz、6.74 ~ 6.64 ppm (H-21およびH-23, 2)、m (6.69 ppm (H-21, 1) d、J = 約8.4 Hz ; 6.71 ppm (H-23, 1)、d、J = 約8.3 Hz)、4.60 ppm (H-24, 1)、m (dd)、J = 4.1 Hz および 3.0 Hz ; 3.93 ~ 3.76 ppm (H-2、H-15a および H-28a, 5)、m (3.87 ppm (H-28a, 1)、m ; 3.82 ppm (H-2, 3)、s ; 3.805 ppm (H-15a, 1)、m)、3.575 ~ 3.335 ppm (H-15b および H-28b, 2)、m (3.51 ppm (H-28b, 1)、m ; 3.44 ppm (H-15b, 1)、m)、2.95 ppm (H-4a, 1)、m (dd)、J = 18.3 Hz および 7.4 Hz、2.80 ppm (H-4b, 1)、d、J = 18.2 Hz ; 2.77 ~ 2.625 ppm (H-7a および H-9, 2)、m (2.74 ppm (H-7a, 0.5)、m (dd)、J = 16.7 Hz および 5.9 Hz ; 2.73 ppm (H-7a, 0.5)、m (dd)、J = 16.7 Hz および 5.9 Hz ; 2.68 ppm (H-9, 1)、m)、2.56 ppm (H-8, 1)、m (tt / qui)、J = 5.9 Hz および 5.5 Hz、2.50 ~ 2.37 ppm (H-10a および H-12, 2)、m (2.44 ppm (H-10a, 1)、dd、J = 18.8 Hz および 8.2 Hz ; 2.41 ppm (H-12, 1)、m (ddd)、J = 5.5 Hz)、2.23 ppm (H-7b, 1)、dd、J = 16.5 Hz および 11.7 Hz、2.00 ~ 1.79 ppm (H-10b、H-13a および H-26a, 3)、m (1.93 ppm (H-10b, 1)、dd、J = 18.9 Hz および 12.1 Hz ; 1.905 ppm (H-13a, 1)、m ; 1.84 ppm (H-26a, 1)、m)、1.79 ~ 1.64 ppm (H-14 および H-25a, 3)、m (1.79 ppm (H-25a, 1)、m ; 1.76 ppm (H-14a, 1)、m ; 1.71 ppm (H-14b, 1)、m)、1.64 ~ 1.39 ppm (H-13b、H-25b、H-26b および H-27, 5)、m (1.59 ppm (H-25b, 1)、m ; 1.57 ppm (H-27a, 1)、m ; 1.53 ppm (H-26b, 1)、m ; 1.52 ppm (H-27b, 1)、m ; 1.45 ppm (H-13b, 1)、m)、¹³C NMR (125.8 MHz) : 219.34 ppm (C-11)、157.72 ppm (C-3)、136.06 および 136.04 ppm (C-6) 126.29 ppm (C-22)、123.37 ppm (C-5)、121.19 ppm (C-23)、107.46 ppm (C-21)、99.09 ppm および 98.96 ppm (C-24)、67.57 ppm および 67.45 ppm (C-15)、62.48 ppm (C-28)、56.82 ppm (C-12)、55.34 ppm (C-2)、41.86 ppm (C-10)、35.51 ppm (C-8)、31.69 ppm (C-9)、30.90 ppm および 30.87 ppm (C-25)、28.32 ppm および 28.28 ppm (C-14)、26.65 ppm (C-7)、25.60 ppm (C-27)、24.55 ppm (C-4)、21.48 ppm および 21.43 ppm (C-13)、19.77 ppm (C-26)。

【0195】

2h.) (1R, 2R, 9aS) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタ - 2 - オールの製造 (MPK - 7)

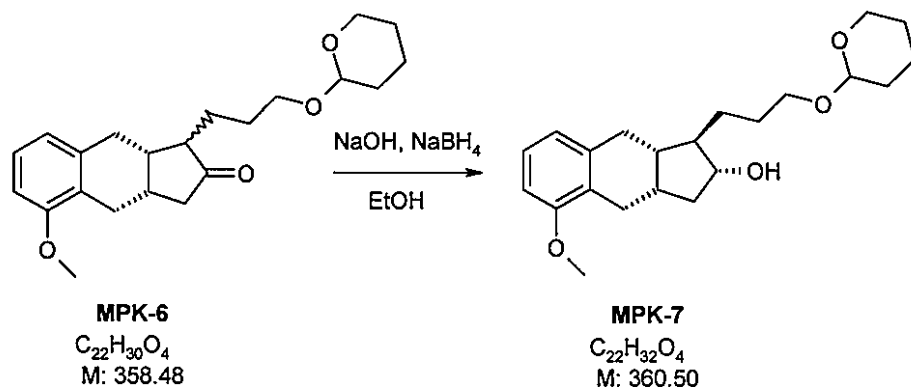
10

20

30

40

【化 8 6】



10

MPK-6の703gをエチルアルコール14lに溶解させ、この溶液を冷却し、-15~-10にて水素化ホウ素ナトリウム42gを添加した。反応混合物をかき混ぜた。反応の終了時に、混合物を酢酸でクエンチし、エチルアルコールを留去した。水および酢酸エチルを添加後、2相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を1MNaHCO₃溶液および水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。粗生成物を精製せずに次の工程に取り入れた。

【0196】

20

収量：636g(90%)の淡褐色オイル。

NMRデータ：

(CDCl₃)、¹H NMR(500MHz)：7.125~7.04ppm(H-22, 1)、m(7.09ppm(H-22, 0.5)、t、J=7.8Hz；7.08ppm(H-22, 0.5)、t、J=7.8Hz)；6.79~6.71ppm(H-21およびH-23, 2)、m(6.760ppm(H-21, 0.5)、m(d)、J=7.6Hz；6.754ppm(H-21, 0.5)、m(d)、J=7.6Hz；6.738ppm(H-23, 0.5)、m(d)、J=約8.3Hz；6.735ppm(H-23, 0.5)、m(d)、J=7.8Hz)；4.63~4.52ppm(H-24, 1)、m(4.585ppm(H-24, 0.5)、m(dd)、J=4.1Hzおよび3.1Hz；4.56ppm(H-24, 0.5)、m(dd)、J=4.3Hzおよび2.9Hz)；3.87ppm(H-28a, 0.5)、m(ddd)；3.84~3.67ppm(H-2、H-11、H-15aおよびH-28a, 5.5)、m(3.805ppm(H-28a, 0.5)、m；3.80ppm(H-2, 3)、s；3.795ppm(H-15a, 0.5)、m；3.75ppm(H-15a, 0.5)、m；3.715ppm(H-11, 1)、td、J=9.8Hzおよび6.2Hz)；3.54~3.46ppm(H-28b, 1)、m(3.50ppm(H-28b, 0.5)、m；3.48ppm(H-28b, 0.5)、m)；3.46~3.36ppm(H-15b, 1)、m(3.43ppm(H-15b, 0.5)、dt、J=9.6Hzおよび6.2Hz；3.40ppm(H-15b, 0.5)、dt、J=9.6Hzおよび6.5Hz)；2.82~2.70ppm(H-4aおよびH-7a, 2)、m(2.775ppm(H-4a, 1)、dd、J=14.6Hzおよび6.1Hz；2.746ppm(H-7a, 0.5)、m(dd)、J=14.1Hzおよび6.2；2.741ppm(H-7a, 0.5)、m(dd)、J=14.3Hzおよび6.2)；2.54~2.41ppm(H-4bおよびH-7b, 2)、m(2.497ppm(H-4b, 0.5)、m(dd)、J=14.7Hzおよび6.5Hz；2.492ppm(H-4b, 0.5)、m(dd)、J=14.7Hzおよび6.4Hz；2.455ppm(H-7b, 1)、dd、J=14.3Hzおよび6.4Hz)；2.30~2.04ppm(H-9、H-10およびOH-11, 2.5)、m(2.249ppm(H-9, 0.5)、m(tt)、J=10.3Hzおよび6.9Hz；2.214ppm(H-9, 0.5)

30

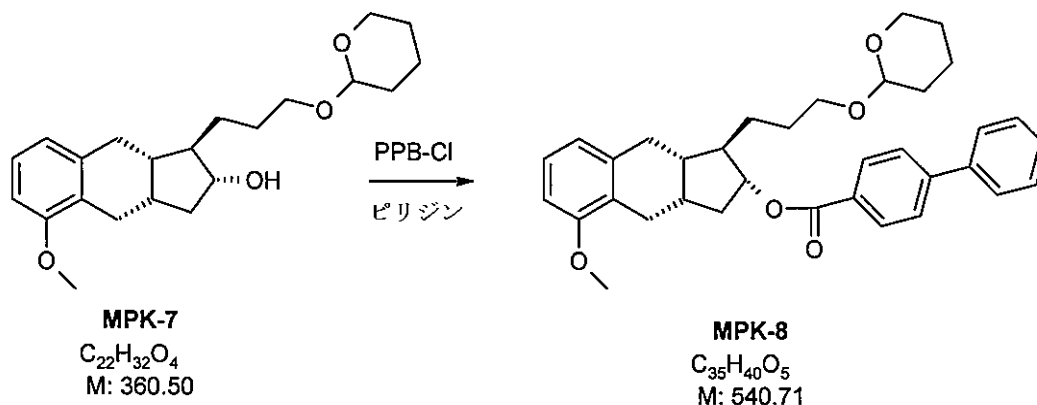
40

50

、m (t t)、J = 10 . 0 H z および 6 . 8 H z ; 2 . 16 p p m (H - 10 a , 1)
 、m (d t / d d d)、J = 12 . 0 H z , 7 . 1 H z および 6 . 3 H z ; 2 . 15 p p
 m (O H - 11 , 0 . 5)、広幅) ; 2 . 00 p p m (O H - 11 , 0 . 5)、1 . 93
 ~ 1 . 64 p p m (H - 8、H - 14、H - 25 a および H - 26 a , 5)、m (1 . 8
 8 p p m (H - 8 , 1)、m (t t)、J = 10 . 0 H z および 6 . 3 H z ; 1 . 82 p
 p m (H - 26 a , 0 . 5)、m ; 1 . 795 p p m (H - 14 a , 1)、m ; 1 . 79
 p p m (H - 26 a , 0 . 5)、m ; 1 . 755 p p m (H - 14 b , 1)、m ; 1 . 6
 95 p p m (H - 25 a , 1)、m) ; 1 . 64 ~ 1 . 44 p p m (H - 13 , H 25 b
 、H - 26 b および H - 27 , 6)、m (1 . 58 p p m (H - 13 a , 1)、m ; 1 .
 565 p p m (H - 25 b , 1)、m ; 1 . 56 p p m (H - 13 b , 1)、m ; 1 . 5
 55 p p m (H - 27 a , 1)、m ; 1 . 53 p p m (H - 26 b , 0 . 5)、m ; 1 .
 505 p p m (H - 27 b , 1)、m ; 1 . 50 p p m (H - 26 b , 0 . 5)、m) ;
 1 . 38 ~ 1 . 20 p p m (H - 12 , 1)、m (1 . 32 p p m (H - 12 , 0 . 5)
 、m、J = 約 9 . 2 H z および 6 . 6 H z ; 1 . 29 p p m (H - 12 , 0 . 5)、m ;
 J = 約 9 . 2 H z および 6 . 6 H z)、1 . 19 ~ 1 . 08 p p m (H - 10 , 1)、m
 (1 . 16 p p m (H - 10 b , 0 . 5)、m (d d d)、J = 約 10 . 0 H z ; 1 . 1
 2 p p m (H - 10 b , 0 . 5)、m (d d d)、J = 約 10 . 0 H z) ;
 13 C NMR (125 . 8 M H z) : 156 . 23 p p m (C - 3)、140 . 64 p
 p m および 140 . 55 p p m (C - 6)、127 . 04 p p m および 127 . 02 p p
 m (C - 5) 126 . 20 p p m (C - 22)、120 . 58 p p m (C - 23)、10
 8 . 43 p p m および 108 . 41 p p m (C - 21)、99 . 09 p p m および 99 .
 07 p p m (C - 24)、77 . 37 p p m (C - 11)、68 . 39 p p m および 68
 . 36 p p m (C - 15)、62 . 52 p p m および 62 . 42 p p m (C - 28)、5
 5 . 67 p p m (C - 2)、51 . 96 p p m (C - 12)、41 . 61 p p m および 4
 1 . 41 p p m (C - 8)、41 . 56 p p m および 41 . 53 p p m (C - 10)、3
 3 . 81 p p m および 33 . 76 p p m (C - 7)、32 . 94 p p m (C - 9)、30
 . 81 p p m および 30 . 76 p p m (C - 25)、29 . 90 p p m および 29 . 74
 p p m (C - 13)、27 . 73 p p m および 27 . 66 p p m (C - 14)、25 . 8
 3 p p m (C - 4)、25 . 55 p p m および 25 . 52 p p m (C - 27)、19 . 7
 9 p p m および 19 . 69 p p m (C - 26)。

【 0197 】

2 i .) [(1 R , 9 a S) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - テトラヒドロピラン - 2 - イ
 ルオキシプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ
 [b] ナフタ - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (M P K - 8) の製造
 【 化 87 】



不活性雰囲気中で M P K - 7 の 636 g をピリジン 1 . 4 l に溶解させ、p - フェニル
 ベンゾイルクロリド 508 g をこの溶液に添加した。反応混合物を 50 ~ 60 にて攪拌
 した。反応の終了時に水および t e r t - ブチルメチルエーテルを添加し、2 相を分離さ

せ、水相を *tert*-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を NaHSO_4 溶液、 K_2CO_3 容液、および水で連続して洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0198】

収量：763 g (80%) の白色結晶。

NMR データ：

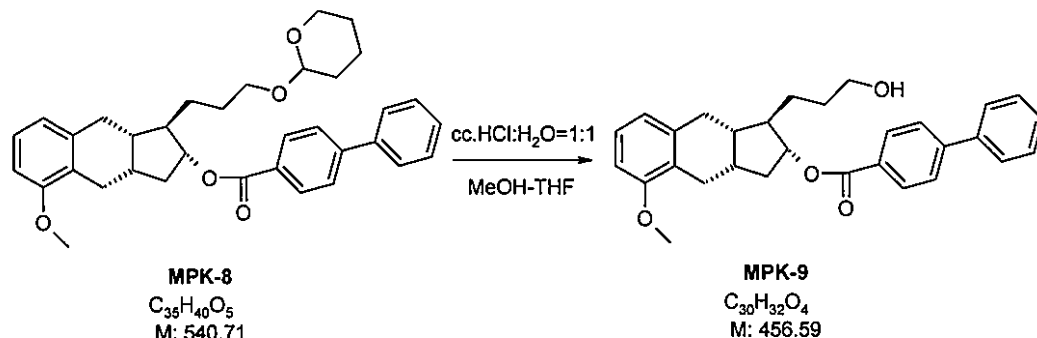
(CDCl_3)、 ^1H NMR (500 MHz) : 8.06 ppm (H-31 および H-31', 2)、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$; 7.66 ~ 7.58 ppm (H-32、H-32'、H-35 および H-35', 4)、m (7.63 ppm (H-32 および H-32', 2)、m (d)、 $J = 8.5 \text{ Hz}$; 7.61 ppm (H-35 および H-35', 2)、m (d)、 $J = 7.3 \text{ Hz}$); 7.46 ppm (H-36 および H-36', 2)、m (t)、 $J = 7.5 \text{ Hz}$; 7.39 ppm (H-37, 1)、m (t)、 $J = 7.4 \text{ Hz}$; 7.14 ppm (H-22, 1)、t、 $J = 7.8 \text{ Hz}$; 6.82 ppm (H-23, 1)、m (d / d 広幅)、 $J = 7.4 \text{ Hz}$; 6.77 ppm (H-21, 1)、d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$; 5.03 ppm (H-11, 1)、td、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ および 6.3 Hz ; 4.565 ppm (H-24, 1)、m; 3.895 ~ 3.79 ppm (H-2 および H-28a, 4)、m (3.85 ppm (H-28a, 1)、m; 3.82 ppm (H-2, 3)、s); 3.79 ~ 3.72 ppm (H-15a, 1)、m (3.758 ppm (H-15a, 0.5)、dt、 $J = 9.7 \text{ Hz}$ および 6.6 Hz ; 3.752 ppm (H-15a, 0.5)、dt、 $J = 9.7 \text{ Hz}$ および 6.5 Hz); 3.48 ppm (H-28b, 1)、m; 3.45 ~ 3.375 ppm (H-15b, 1)、m (3.416 ppm (H-15b, 0.5)、dt、 $J = 9.6 \text{ Hz}$ および 6.6 Hz ; 3.410 ppm (H-15b, 0.5)、dt、 $J = 9.6 \text{ Hz}$ および 6.4 Hz); 2.95 ~ 2.81 ppm (H-4a および H-7a, 2)、m (2.91 ppm (H-4a, 1)、dd、 $J = 14.9 \text{ Hz}$ および 6.2 Hz ; 2.85 ppm (H-7a, 1)、dd、 $J = 14.5 \text{ Hz}$ および 6.3); 2.635 ~ 2.34 ppm (H-4b、H-7b、H-9 および H-10a, 4)、m (2.589 ppm (H-7b, 0.5)、m (dd)、 $J = 14.4 \text{ Hz}$ および 6.9 Hz ; 2.587 ppm (H-7b, 0.5)、m (dd)、 $J = 14.6 \text{ Hz}$ および 7.0 Hz ; 2.535 ppm (H-4b, 1)、dd、 $J = 14.9 \text{ Hz}$ および 7.2 Hz ; 2.48 ppm (H-10a, 1)、m (ddd)、 $J = 6.4 \text{ Hz}$; 2.40 ppm (H-9, 1)、m、 $J = \text{約 } 7.7 \text{ Hz}$); 2.03 ppm (H-8, 1)、m (tt)、 $J = 9.1 \text{ Hz}$ および 6.8 Hz ; 1.88 ~ 1.45 ppm (H-12、H-13、H-14、H-25、H-26 および H-27, 11)、m (1.83 ppm (H-12, 1)、m; 1.81 ppm (H-26a, 1)、m; 1.77 ppm (H-14a, 1)、m; 1.74 ppm (H-14b, 1)、m; 1.69 ppm (H-25a, 1)、m; 1.63 ppm (H-13a, 1)、m; 1.60 ppm (H-13b, 1)、m; 1.57 ppm (H-25b, 1)、m; 1.55 ppm (H-27a, 1)、m; 1.51 ppm (H-27b, 1)、m; 1.50 ppm (H-26b, 1)、m); 1.385 ppm (H-10b, 1)、dt、 $J = 12.3 \text{ Hz}$ および 8.7 Hz ; ^{13}C NMR (125.8 MHz) : 166.44 ppm (C-29)、156.64 ppm (C-3)、145.64 ppm (C-33)、140.26 ppm (C-6); 140.21 ppm (C-34)、130.20 ppm (C-31 および C-31', 2)、129.44 ppm (C-30)、129.03 ppm (C-36 および C-36', 2)、128.21 ppm (C-37)、127.39 ppm (C-35 および C-35', 2)、127.12 ppm (C-32 および C-32', 2)、126.83 ppm (C-5)、126.33 ppm (C-22)、120.58 ppm および 120.57 ppm (C-23)、108.42 ppm (C-21)、99.02 ppm (C-24)、80.04 ppm および 80.00 ppm (C-11)、67.88 ppm および 67.84 ppm (C-15)、62.51 ppm および 62.49

ppm (C - 28)、55.65 ppm (C - 2)、49.58 ppm (C - 12)、41.00 ppm および 40.99 ppm (C - 8)、38.00 ppm (C - 10)、33.85 ppm (C - 9)、33.80 ppm (C - 7)、30.89 ppm および 30.88 ppm (C - 25)、29.61 ppm および 29.58 ppm (C - 13)、27.91 ppm および 27.89 ppm (C - 14)、25.92 ppm (C - 4)、25.61 ppm (C - 27)、19.81 ppm および 19.80 ppm (C - 26)。

【0199】

2j.) [(1R, 2R, 9aS) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタ - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (MPK - 9) の製造

【化88】



MPK - 8 の 574 g をテトラヒドロピラン 1.2 l に溶解させた。メタノール 4.6 L、次いで注意深く濃塩酸 145 ml および水 145 ml の混合物を添加した。反応の終了時に、混合物を 1 M の NaHCO_3 溶液でクエンチし、溶媒を留去した。残留水性相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。蒸発乾固させた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0200】

収量：376 g (78%) の無色オイル。

NMR データ：

(CDCl_3)、 ^1H NMR (500 MHz) : 8.05 ppm (H - 31 および H - 31', 2)、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$; 7.67 ~ 7.57 ppm (H - 32、H - 32'、H - 35 および H - 35', 4)、m (7.63 ppm (H - 32 および H - 32', 2)、m (d)、 $J = 8.4 \text{ Hz}$; 7.605 ppm (H - 35 および H - 35', 2)、m (d)、 $J = 7.2 \text{ Hz}$) ; 7.46 ppm (H - 36 および H - 36', 2)、m (t)、 $J = 7.5 \text{ Hz}$; 7.39 ppm (H - 37, 1)、m (t)、 $J = 7.3 \text{ Hz}$; 7.14 ppm (H - 22, 1)、t、 $J = 7.8 \text{ Hz}$; 6.81 ppm (H - 23, 1)、d、 $J = 7.4 \text{ Hz}$; 6.78 ppm (H - 21, 1)、d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$; 5.05 ppm (H - 11, 1)、td、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ および 6.3 Hz ; 3.82 ppm (H - 2, 3)、s、3.66 ppm (H - 15, 2)、m ; 2.94 ~ 2.80 ppm (H - 4a および H - 7a, 2)、m (2.90 ppm (H - 4a, 1)、dd、 $J = 14.9 \text{ Hz}$ および 6.1 Hz ; 2.845 ppm (H - 7a, 1)、dd、 $J = 14.5 \text{ Hz}$ および 6.3) ; 2.63 ~ 2.50 ppm (H - 4b および H - 7b, 2)、m (2.58 ppm (H - 7b, 1)、dd、 $J = 14.6 \text{ Hz}$ および 6.8 Hz ; 2.55 ppm (H - 4b, 1)、dd、 $J = 15.0 \text{ Hz}$ および 7.0 Hz) ; 2.50 ~ 2.35 ppm (H - 9 および H - 10a, 2)、m (2.465 ppm (H - 10a, 1)、m (ddd)、 $J = 12.3 \text{ Hz}$, 7.6 Hz および 6.3 Hz ; 2.40 ppm (H - 9, 1)、m、 $J = \text{約 } 7.6 \text{ Hz}$) ; 2.03 ppm (H - 8, 1)、m (tt)、 $J = 8.9 \text{ Hz}$ および 6.9 Hz , 1.81 ppm (H - 12, 1)、m (tt)、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ および 6.7 Hz ; 1.77 ~ 1.45 ppm (H - 13 および H - 14, 4)、m (1.73 ppm (H - 14a, 1)、m ; 1.70 ppm (H - 14b, 1)、

10

20

30

40

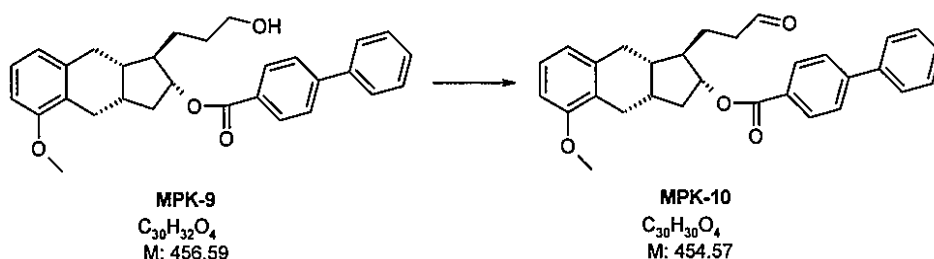
50

m; 1.625 ppm (H-13a, 1)、m; 1.60 ppm (H-13b, 1)、m)、1.39 ppm (H-10b, 1)、dt、J = 12.2 Hz および 8.6 Hz、¹³C NMR (125.8 MHz): 166.50 ppm (C-29)、156.66 ppm (C-3)、145.72 ppm (C-33)、140.16 ppm (C-6 および C-34, 2); 130.20 ppm (C-31 および C-31', 2)、129.33 ppm (C-30)、129.04 ppm (C-36 および C-36', 2)、128.24 ppm (C-37)、127.39 ppm (C-35 および C-35', 2)、127.16 ppm (C-32 および C-32', 2)、126.78 ppm (C-5)、126.37 ppm (C-22)、120.58 ppm (C-23)、108.45 ppm (C-21)、79.86 ppm (C-11)、63.29 ppm (C-15)、55.65 ppm (C-2)、49.36 ppm (C-12)、40.96 ppm (C-8)、37.98 ppm (C-10)、33.76 ppm (C-9)、33.69 ppm (C-7)、30.77 ppm (C-14)、28.98 ppm (C-13)、25.88 ppm (C-4)。

【0201】

2k.) [(1R, 9aS) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - オキソプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタ - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (MPK - 10) の製造

【化89】



不活性雰囲気中で塩化オキサリル 140 ml をジクロロメタン 4.2 l に溶解させた。この溶液を (-) - 60 に冷却し、ジメチルスルホキシド 227 ml のジクロロメタン溶液 1130 ml、次いで攪拌後に MPK - 9 の 376 g のジクロロメタン溶液 690 ml を添加した。攪拌を (-) - 60 にて継続した。反応の終了時に混合物を、トリエチルアミン 830 ml の添加によってクエンチした。混合物を冷却せずに 1 時間かき混ぜ、次いで温度を 10 に加温し、1 M の $NaHSO_4$ 溶液を添加した。水性相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固させた。粗生成物を溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルカラムカラム上でクロマトグラフィーによりまず精製し、次いでトルエン：ヘキサン混合物からの再結晶化により精製した。

【0202】

収量：374 g (100%) の白色結晶。

NMR データ：

($CDCl_3$)、¹H NMR (500 MHz): 9.78 ppm (H-15, 1)、t、J = 1.3 Hz; 8.05 ppm (H-31 および H-31', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz; 7.68 ~ 7.57 ppm (H-32、H-32'、H-35 および H-35', 4)、m (7.64 ppm (H-32 および H-32', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz; 7.61 ppm (H-35 および H-35', 2)、m (d)、J = 7.0 Hz); 7.46 ppm (H-36 および H-36', 2)、m (t)、J = 7.6 Hz; 7.39 ppm (H-37, 1)、m (t)、J = 7.4 Hz; 7.15 ppm (H-22, 1)、t、J = 7.8 Hz; 6.82 ppm (H-23, 1)、d、J = 7.4 Hz; 6.78 ppm (H-21, 1)、d、J = 8.2 Hz; 5.02 ppm (H-11, 1)、td、J = 8.3 Hz および 6.3 Hz; 3.82 ppm (H-2, 3)、s; 2

. 935 ~ 2.79 ppm (H - 4a および H - 7a, 2)、m (2.865 ppm (H - 4a, 1)、dd、J = 14.9 Hz および 6.1 Hz; 2.835 ppm (H - 7a, 1)、dd、J = 14.4 Hz および 6.3); 2.65 ~ 2.53 ppm (H - 4b、H - 7b および H - 14, 4)、m (2.61 ppm (H - 14, 2)、ddd、J = 7.6 Hz, 6.5 Hz および 1.1 Hz; 2.576 ppm (H - 7b, 1)、dd、J = 14.5 Hz および 6.3 Hz; 2.568 ppm (H - 4b, 1)、dd、J = 14.9 Hz および 6.5 Hz); 2.53 ~ 2.36 ppm (H - 9 および H - 10, 2)、m (2.485 ppm (H - 10, 1)、ddd、J = 12.1 Hz, 7.6 Hz および 6.4 Hz; 2.42 ppm (H - 9, 1)、m); 2.075 ~ 1.89 ppm (H - 8 および H - 13a, 2)、m (2.02 ppm (H - 8, 1)、m, 1.94 ppm (H - 13a, 1)、m); 1.85 ~ 1.73 ppm (H - 12 および H - 13b, 2)、m (1.80 ppm (H - 14b, 1)、m); 1.79 ppm (H - 12, 1)、m); 1.345 ppm (H - 10, 1)、dt、J = 12.2 Hz および 8.8 Hz, 13C NMR (125.8 MHz): 202.22 ppm (C - 15)、166.33 ppm (C - 29)、156.71 ppm (C - 3)、145.85 ppm (C - 33)、140.11 ppm (C - 34); 139.82 ppm (C - 6)、130.20 ppm (C - 31 および C - 31', 2)、129.11 ppm (C - 30)、129.06 ppm (C - 36 および C - 36', 2)、128.28 ppm (C - 37)、127.40 ppm (C - 35 および C - 35', 2)、127.21 ppm (C - 32 および C - 32', 2)、126.60 ppm (C - 5)、126.46 ppm (C - 22)、120.66 ppm (C - 23)、108.54 ppm (C - 21)、79.48 ppm (C - 11)、55.65 ppm (C - 2)、48.70 ppm (C - 12)、41.95 ppm (C - 14)、40.79 ppm (C - 8)、37.91 ppm (C - 10)、33.53 ppm (C - 9)、33.29 ppm (C - 7)、25.73 ppm (C - 4)、24.69 ppm (C - 13)。

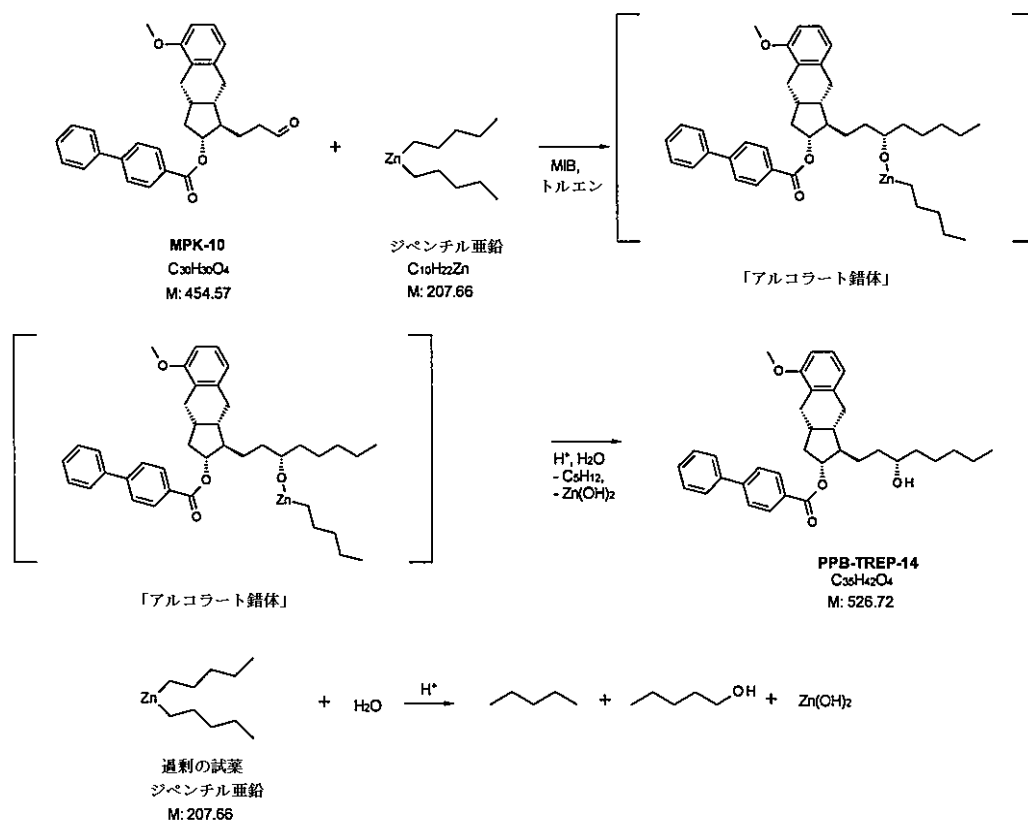
【0203】

211.) [(1R, 2R, 9aS) - 1 - [(3S) - ヒドロキシオクチル] - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナфта - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (PPB - TREP - 14) の製造

10

20

【化 9 0】



10

20

【0204】

蒸留トルエン 4.5 l に不活性雰囲気中で MIB * 結晶 7.5 g を、次いでジベンチル亜鉛 1800 ml を添加した。混合物を室温にてかき混ぜた。1 時間かき混ぜた後、蒸留トルエン 1.5 l に MPK-10 の 300 g を含む溶液を室温にて添加し、混合物をカップリング反応が進行するまで攪拌した。次いで、激しくかき混ぜながら、反応混合物を塩酸溶液へ注いだ。亜鉛塩が完全に分解するまで攪拌を継続し、次いで生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてトルエン：tert-ブチルメチルエーテル混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0205】

収量：300 g (86%) の黄色オイル。

NMR データ：

(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 8.05 ppm (H-31 および H-31', 2), m (d)、J = 8.3 Hz ; 7.68 ~ 7.53 ppm (H-32、H-32'、H-35 および H-35', 4)、m (7.63 ppm (H-32 および H-32', 2), m (d)、J = 8.3 Hz ; 7.605 ppm (H-35 および H-35', 2), m (d)、J = 7.5 Hz)、7.46 ppm (H-36 および H-36', 2)、m (t)、J = 7.6 Hz、7.39 ppm (H-37, 1)、m (t)、J = 7.3 Hz、7.14 ppm (H-22, 1)、t、J = 7.8 Hz、6.82 ppm (H-23, 1)、d、J = 7.4 Hz ; 6.78 ppm (H-21, 1)、d、J = 8.2 Hz、5.05 ppm (H-11, 1)、td、J = 8.2 Hz および 6.4 Hz、3.82 ppm (H-2, 3)、s、3.61 ppm (H-15, 1)、m ; 2.955 ~ 2.80 ppm (H-4a および H-7a, 2)、m (2.905 ppm (H-4a, 1)、dd、J = 14.9 Hz および 6.1 Hz ; 2.85 ppm (H-7a, 1)、dd、J = 14.5 Hz および 6.3)、2.66 ~ 2.51 ppm (H-4b および H-7b, 2)、m (2.585 ppm (H-7b, 1)、dd、J = 14.5 Hz および 6.8 H

40

50

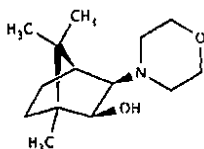
z ; 2.54 ppm (H - 4b, 1)、dd、J = 15.1 Hz および 7.0 Hz)、2.51 ~ 2.35 ppm (H - 9 および H - 10a, 2)、m (2.47 ppm (H - 10a, 1)、ddd、J = 12.3 Hz, 7.6 Hz および 6.4 Hz ; 2.41 ppm (H - 9, 1)、m)、2.03 ppm (H - 8, 1)、m (tt)、J = 9.0 Hz および 6.8 Hz, 1.81 ppm (H - 12, 1)、m, 1.75 ~ 1.48 ppm (H - 13 および H - 14, 4)、m (1.675 ppm (H - 13a, 1)、m ; 1.62 ppm (H - 14a, 1)、m ; 1.59 ppm (H - 13b, 1)、m ; 1.545 ppm (H - 14b, 1)、m) ; 1.48 ~ 1.33 ppm (H - 10b、H - 16、H - 17a および OH - 15, 5)、m (1.43 ppm (H - 16a, 1)、m ; 1.41 ppm (H - 17a, 1)、m ; 1.40 ppm (H - 16b, 1)、m ; 1.39 ppm (H - 10b, 1)、m)、1.33 ~ 1.17 ppm (H - 17b、H - 18 および H - 19, 5)、m (1.28 ppm (H - 19, 2)、m ; 1.27 ppm (H - 17b, 1)、m ; 1.26 ppm (H - 18, 2)、m)、0.86 ppm (H - 20, 3)、m (t)、J = 6.8 Hz,

¹³C NMR (125.8 MHz) : 166.46 ppm (C - 29)、156.67 ppm (C - 3)、145.70 ppm (C - 33)、140.21 ppm / 140.14 ppm (C - 6 / C - 34)、130.20 ppm (C - 31 および C - 31', 2)、129.39 ppm (C - 30)、129.04 ppm (C - 36 および C - 36', 2)、128.24 ppm (C - 37)、127.40 ppm (C - 35 および C - 35', 2)、127.13 ppm (C - 32 および C - 32', 2)、126.82 ppm (C - 5)、126.36 ppm (C - 22)、120.60 ppm (C - 23)、108.45 ppm (C - 21)、79.83 ppm (C - 11)、73.13 ppm (C - 15)、55.66 ppm (C - 2)、49.41 ppm (C - 12)、40.94 ppm (C - 8)、38.03 ppm (C - 10)、37.55 ppm (C - 16)、35.11 ppm (C - 14)、33.78 ppm (C - 9)、33.67 ppm (C - 7)、32.02 ppm (C - 18)、28.53 ppm (C - 13)、25.92 ppm (C - 4)、25.43 ppm (C - 17)、22.76 ppm (C - 19)、14.16 ppm (C - 20)。

【0206】

* MIB 触媒 : (2S) - 3 - エキソ - (モルフォリノ) イソボルネオール、M : 239.35、C₁₄H₂₅NO₂

【化91】



【0207】

ジペンチル亜鉛の製造

ワセリン 550 g に亜鉛銅合金 (銅 10%、亜鉛 90%) 267 g を添加した。不活性雰囲気中で混合物をおよそ 60 °C に加熱し、次いでかき混ぜを開始し、混合物を 160 °C に加熱した。連続還流および強冷却しながら、1 - ペンチルヨウ化物 188 ml および 1 - ペンチル臭化物 186 ml の混合物を添加した。添加の後、この温度を保ちながら 1 時間かき混ぜ続けた。次いで混合物をおよそ 60 °C に冷却した。生成物を 110 ~ 150 °C の内温度にて 0.5 ~ 1.5 mbar の真空下で留去した。

【0208】

21.2) [(1R, 2R, 9aS) - 1 - [(3S) - ヒドロキシオクチル] - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナфта - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (PPB - TREP - 14) の製造

ジクロロメタン 16 ml 中に Ti(OiPr)₄ 1.3 ml を溶解させ、-70 °C に冷

却後臭化ペンチルマグネシウム（ジエチルエーテル中 2 M 溶液）1.1 ml（2.2 mmol）を混合物に添加した。ジクロロメタン 4 ml 中に、MPK-10 の 100 mg（0.22 mmol）、(R)-(+)-1,1'-ビ（2-ナフトール）および $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 0.4 ml を溶解させ、この溶液を 0/+5 に冷却し、臭化ペンチルマグネシウム試薬溶液をこれに添加した。攪拌を 0/+5 にて継続した。反応終了時に、塩酸 - 水 1:1 混合物 2 ml を注意深く添加した。2 相を分離し、有機相を水 5 ml で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固させた。粗生成物は 0 ~ 20 % の 15 - エピ - PPB - TREP - 14 異性体含有していた。生成物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

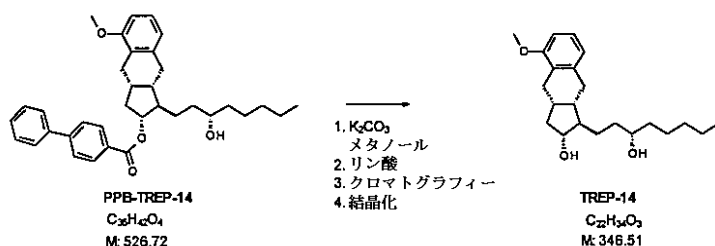
収量：90 mg（77 %）の黄色オイル。

10

【0209】

2 m.) (1R, 3aS, 9aS) - 1 - (3 - ヒドロキシオクチル) - 5 - メトキシ - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - オール (TREP - 14) の製造

【化92】



20

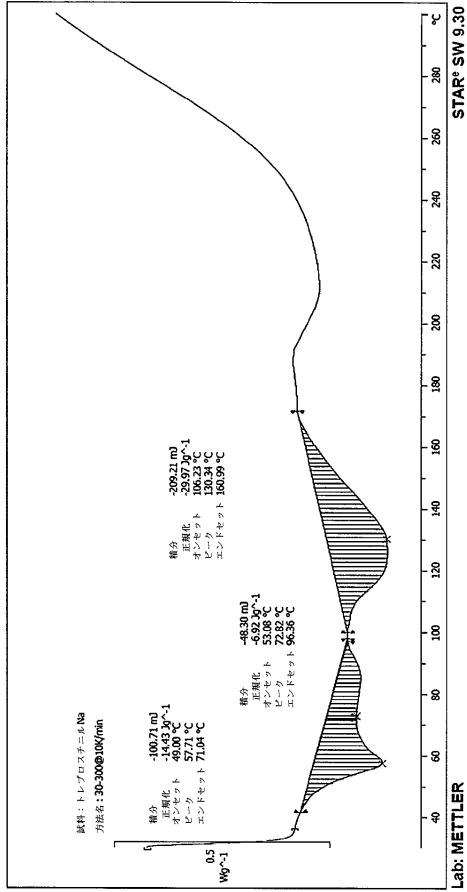
テトラヒドロピラン 1 l 中に PPB - TREP - 14 の 250 g を溶解させ、この溶液にメタノール 2.5 l および炭酸カリウム 150 g を添加し、混合物を 45 にて攪拌した。反応の終了時に、混合物の pH を希釈リン酸で 2 ~ 4 にセットし、沈殿結晶をろ去し、メタノールで洗浄した。ろ液溶液を濃縮し、濃縮生成物溶液に酢酸エチルを添加し、2 相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。蒸発乾固させた主画分をジイソプロピルエーテル：ヘキサン混合物中で結晶化させた。

収量：125 g（76 %）の白色結晶。Mp：71 ~ 72 。

30

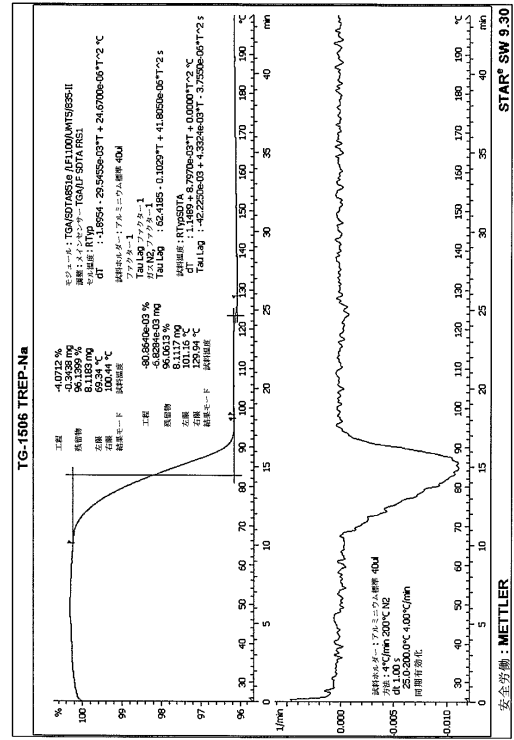
【図 1】

図 14 トレブロスチニル Na 白色固体 (非晶形態), Mp: 65-90 °C DSC



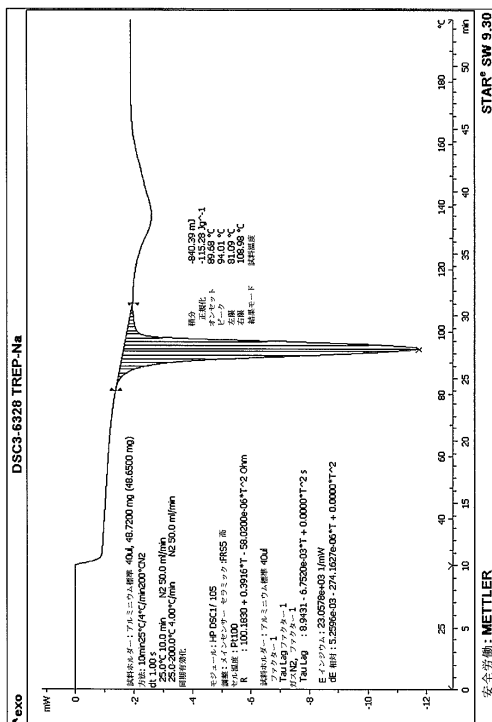
【図 2】

図 15 トレブロスチニル Na 一水和物 (形態 A) TG スペクトル:



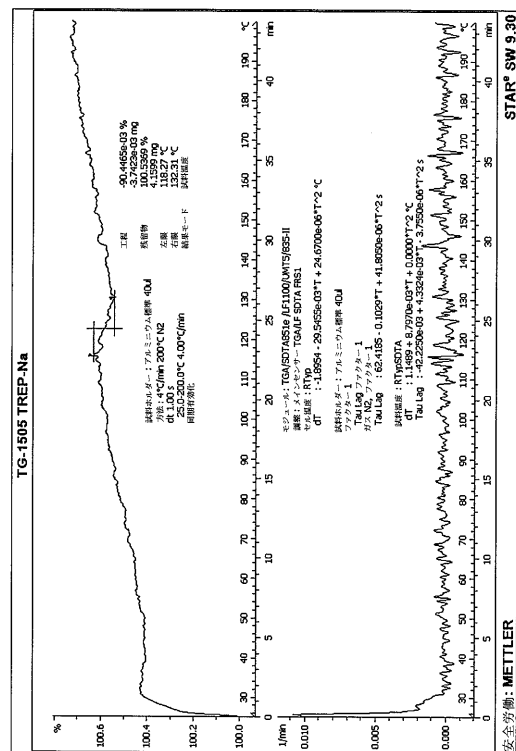
【図 3】

図 16 トレブロスチニル Na 一水和物 (形態 A) DSC スペクトル:



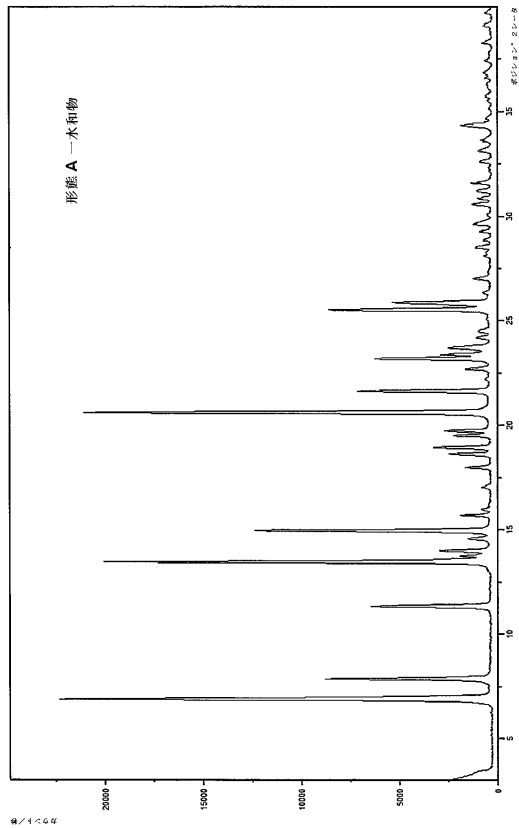
【図 4】

図 17 トレブロスチニル Na 無水物 (形態 B) TG スペクトル:



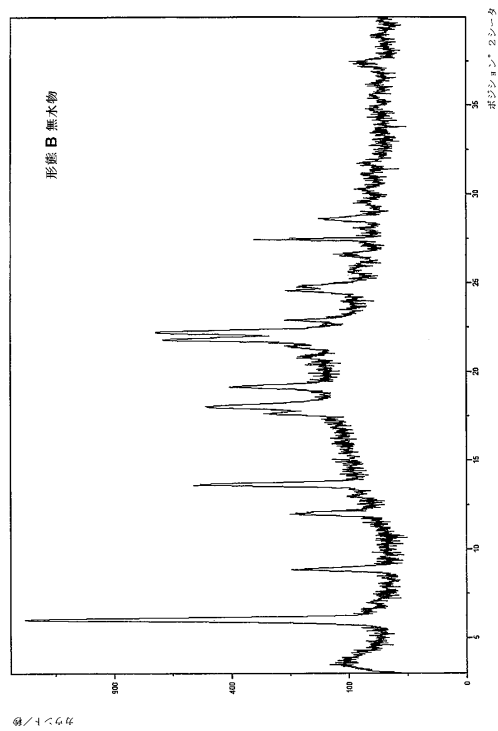
【図 7】

図 20 トレブロスチニルNa-形態A-水和物の粉末X線回折スペクトル



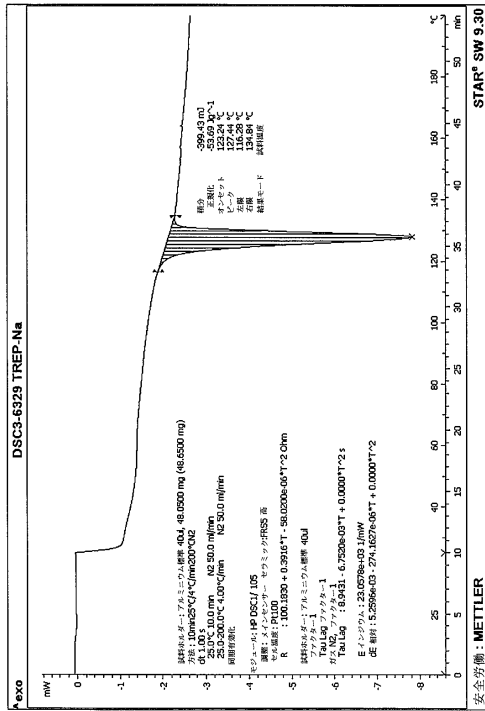
【図 8】

図 21 トレブロスチニルNa-形態B無水物の粉末X線回折スペクトル



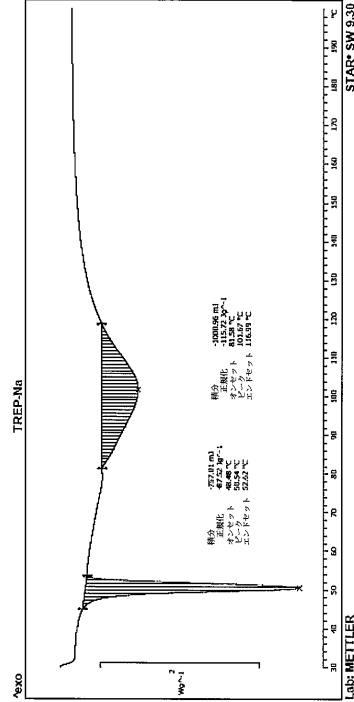
【図 5】

図 18 トレブロスチニルNa無水物(形態B)DSCスペクトル



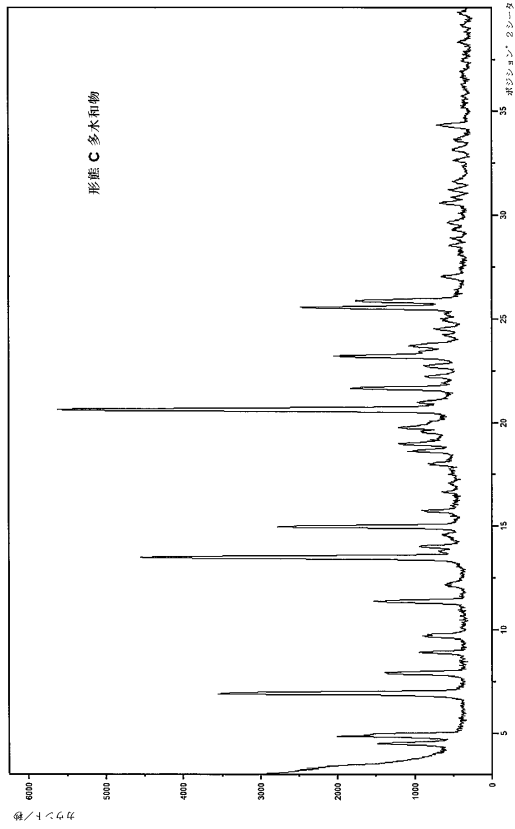
【図 6】

図 19 トレブロスチニルナトリウム基多水和物(形態C)のDSC図



【図 9】

図 22 トレブロスチルナル Na-形態 C 多水和物の粉末 X 線回折スペクトル



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
C 0 7 C 69/76	(2006.01)	C 0 7 C 69/76	A	
C 0 7 D 309/12	(2006.01)	C 0 7 D 309/12		
C 0 7 F 7/18	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	G	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	H	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	S	
		C 0 7 B 53/00	B	
		C 0 7 B 61/00	3 0 0	

- (72)発明者 イムレ・ユハシュ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 イレン・ホルトバージ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 タマス・アルトシャー
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 イシュトバーン・ラシュゾロフィ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 アグネシュ・ナジネ・ボルコ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 イムレ・ロジャムバルシュキー
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ガーボル・ハヴァシ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ジュジャンナ・カルドス
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ペテル・ブーザ・ラントス
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 9 3 8 5 (WO , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 5 6 7 3 0 (US , A 1)
特表 2 0 0 7 - 5 0 1 2 8 1 (JP , A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 2 3 0 4 (JP , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 8 6 0 7 (WO , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 7 5 6 1 6 (US , A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 0 2 0 3 (WO , A 1)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 0 9 8 1 6 (WO , A 1)
特表 2 0 1 3 - 5 2 8 6 2 1 (JP , A)

国際公開第2013/174848(WO, A1)
特開2013-047224(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

C07F

CAPLUS/REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)