

(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 1

C07C 27/02	(2006.01)	C07C 27/02
C07C 59/72	(2006.01)	C07C 59/72
C07C 43/23	(2006.01)	C07C 43/23 C S P C
C07C 49/755	(2006.01)	C07C 49/755
C07C 49/84	(2006.01)	C07C 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) 國際出願番号 PCT/HU2015/000065
 (87) 國際公開番号 WO2016/055819
 (87) 國際公開日 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・ジョージセル・エーシュ・ベジ
 エーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼ
 一・エル・テー
 ハンガリー国、1045・ブダペシト、
 トー・ウツツア、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

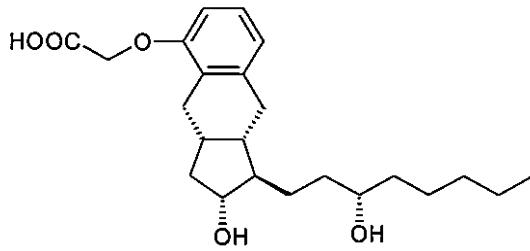
(54) 【発明の名称】 トレプロスチニルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



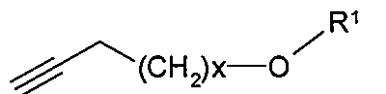
I

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 XVII

【化 2】



XVII

20

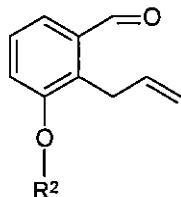
[式中、

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XVI

【化3】



XVI

10

[式中、

R^2 は $-(CH_2)_nY$ を表し、ここで、

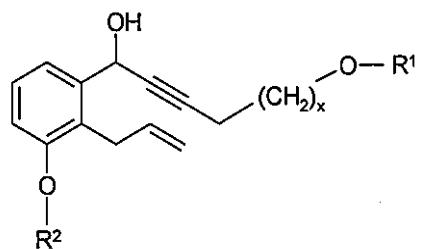
Yは水素原子を表し、

nは1を表す]

の化合物と、

a 1.) グリニヤール試薬の存在下で反応させ、一般式XV

【化4】



XV

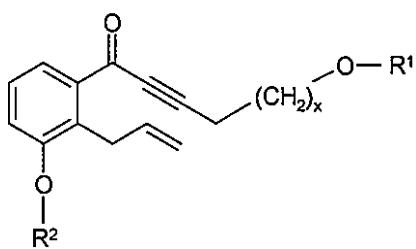
20

[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XIV

【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]

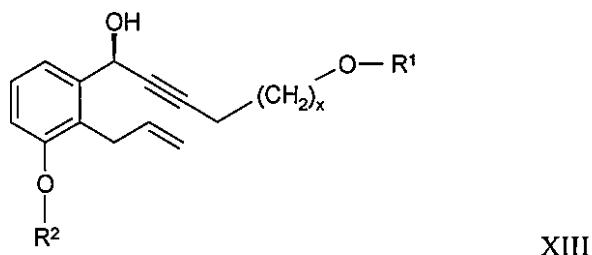
の生成した化合物を選択的に還元し、

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XIII

40

【化6】

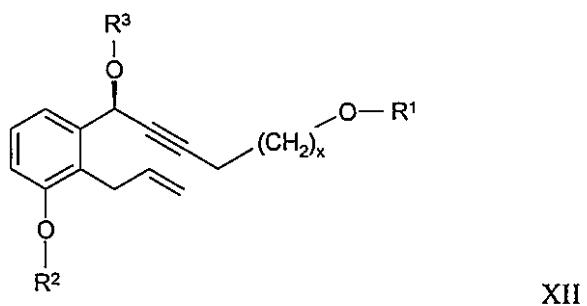


[式中、 x 、 R^1 および R^2 は上で定義した意味を有する] 10

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、

b.) 一般式 X I I

【化7】

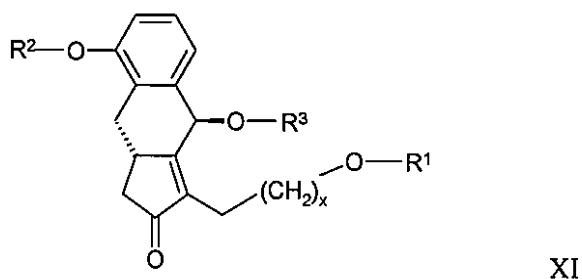


[式中、 x 、 R^1 、 R^2 および R^3 は上で定義した意味を有する]

の生成した化合物を分子内環化に供し、

c.) 一般式 X I

【化8】



[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、

d.) 一般式 X a . または X b .

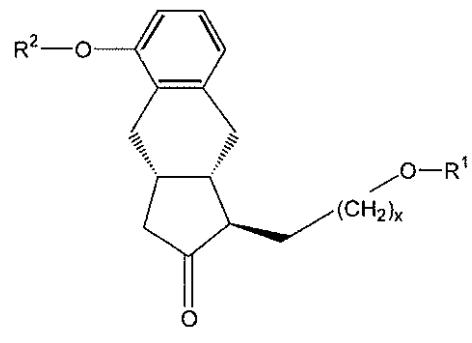
10

20

30

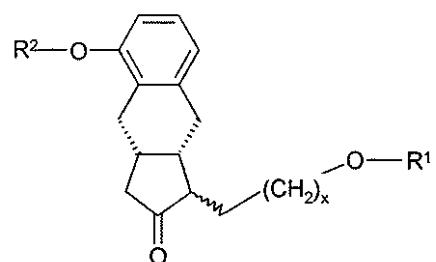
40

【化9】



Xa.

10



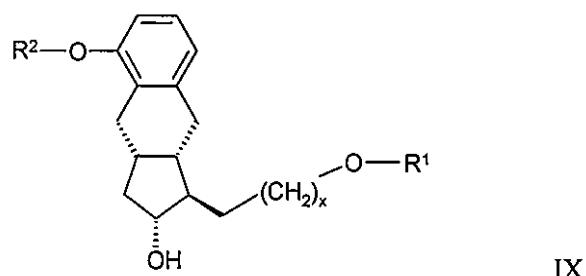
Xb.

20

[式中、R¹、R²は上で定義した意味を有し、式Xa.の化合物においてはx=0、式Xb.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IX

【化10】



IX

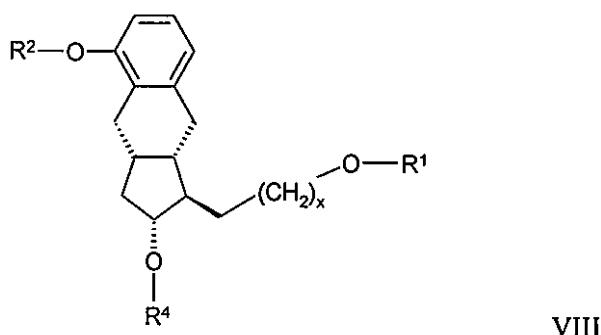
30

[式中、x、R¹およびR²は上で定義した意味を有する]
の生成した化合物を、基R⁴を導入するのに適した化合物と反応させ、ここで、R⁴はp-フェニルベンゾイル基を表す、

f. 一般式VIII

【化11】

40



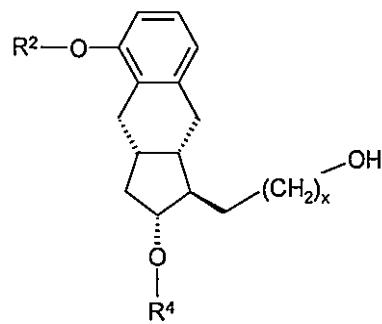
VIII

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】



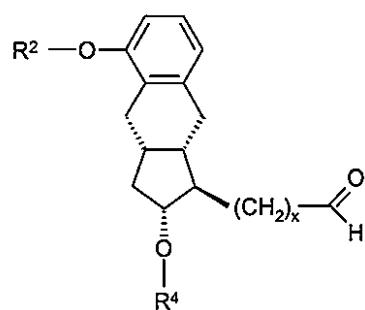
10

VII

[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】



20

VI

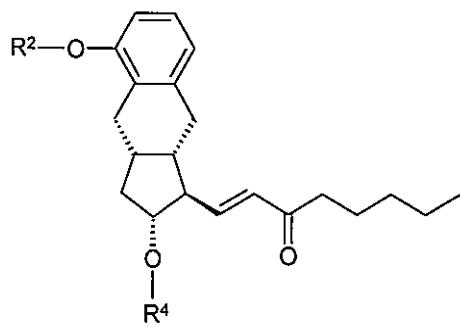
30

[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
 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{PO}(\text{OR}^6)_2$

[式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ 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】

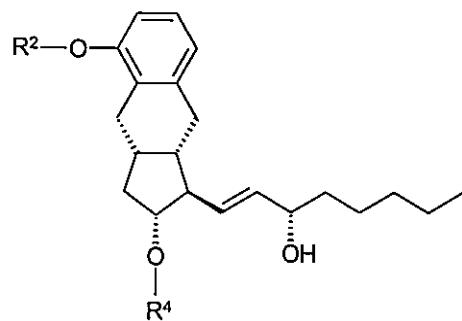


40

V

[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15】

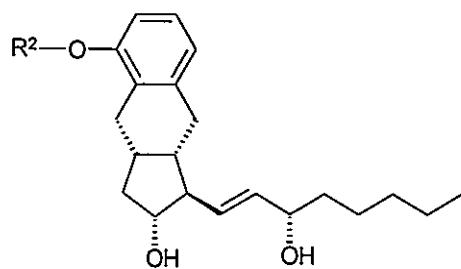


IVa.

10

[式中、R²およびR⁴は上で定義した意味を有する]の生成した化合物のR⁴保護基を除去し、一般式III

【化16】



III

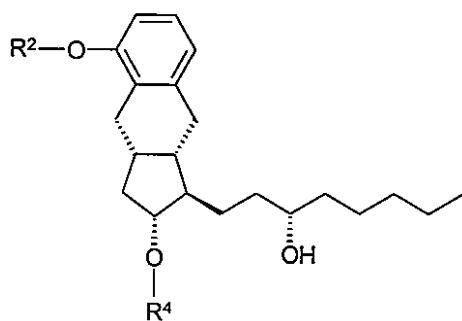
20

[式中、R²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 .) × 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IVb。

【化17】



IVb

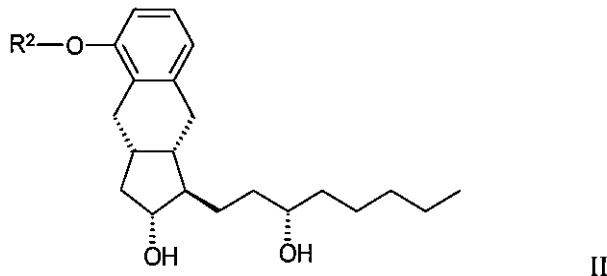
30

[式中、R²およびR⁴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R⁴を除去し、

40

i) 工程h1.) または h2.) で得られた一般式II

【化18】



10

[式中、R²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のトレブ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】

R¹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、R²保護基としてメチル基、R³保護基としてケイ素原子含有保護基、R⁴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a1において、グリニヤール試薬としてメチルマグネシウムプロミド、エチルマグネシウムプロミド、プロピルマグネシウムプロミド、ブチルマグネシウムプロミド、シクロヘキシルマグネシウムプ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a1において、式XV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a1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。

30

【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。

【請求項7】

前記工程a2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a2において、亜鉛塩として亜鉛トリフラー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 R⁴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。

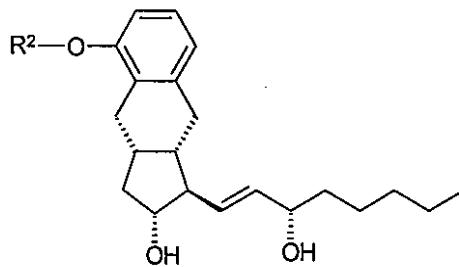
【請求項 21】

前記工程 h 1 または h 2 において、R⁴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】

一般式 I I I

【化 19】



III

40

[式中、

R²は - (CH₂)_nY を表し、ここで、

Y は水素原子を表し、

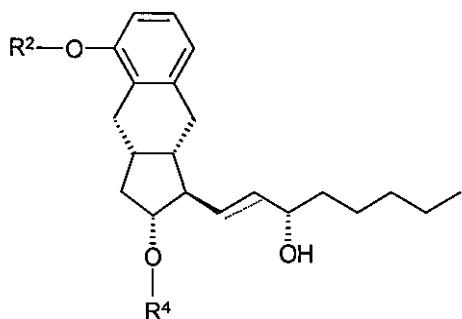
n は 1 を表す]

の化合物。

【請求項 23】

一般式 I V

【化 2 0】



IV

10

[式中、

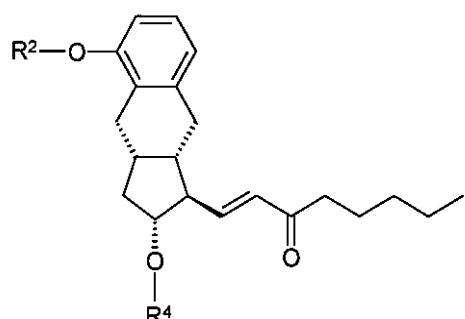
R²は-(C H₂)_nYを表し、ここで、
Yは水素原子を表し、
nは1を表し、
R⁴はp-フェニルベンゾイル基を表す、
点線は単結合または二重結合を表す]

の化合物。

【請求項 2 4】

一般式 V

【化 2 1】



V

20

30

[式中、

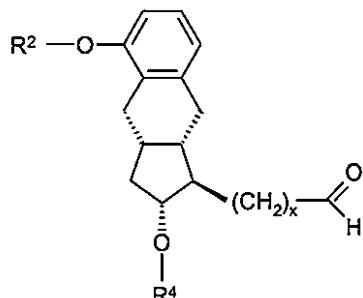
R²は-(C H₂)_nYを表し、ここで、
Yは水素原子を表し、
nは1を表し、
R⁴はp-フェニルベンゾイル基を表す]

の化合物。

【請求項 2 5】

一般式 V I

【化 2 2】



VI

40

50

[式中、

R^2 は $- (C H_2)_n Y$ 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]

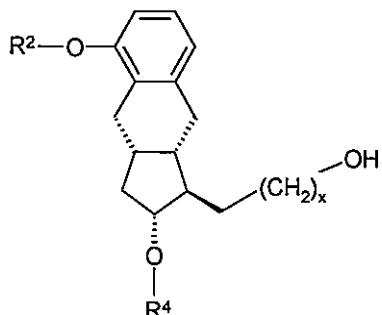
の化合物。

【請求項26】

一般式VII

【化23】

10



VII

20

[式中、

R^2 は $- (C H_2)_n Y$ 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]

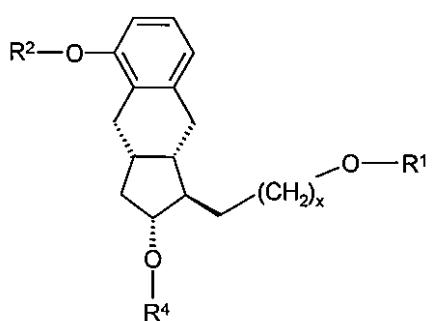
の化合物。

【請求項27】

一般式VII

【化24】

30



VIII

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 $- (C H_2)_n Y$ 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]

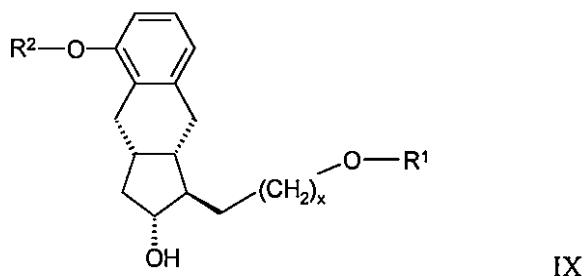
の化合物。

【請求項28】

一般式IX

50

【化 2 5】



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 - (C H₂)_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]

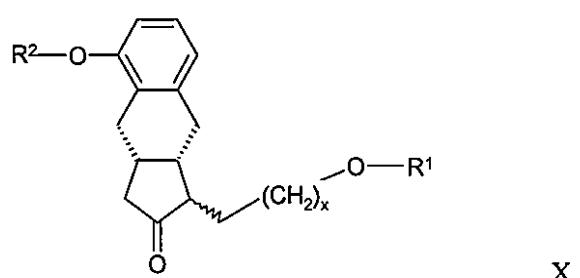
の化合物。

【請求項 2 9】

一般式 X

【化 2 6】

20



30

[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 - (C H₂)_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]

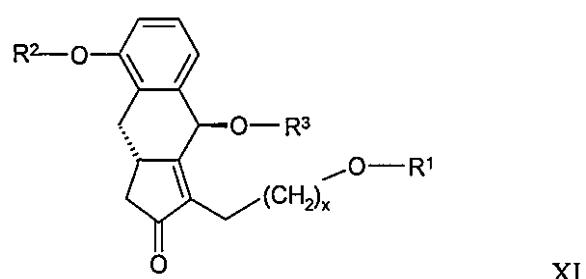
の化合物。

【請求項 3 0】

一般式 X I

【化 2 7】

40



[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

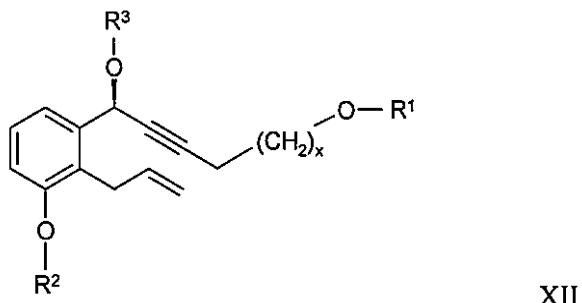
R²は - (C H₂)_nYを表し、ここで、
 Yは水素原子を表し、
 nは1を表し、
 R³はt e r t - プチルジメチルシリル基を表し、
 xは0または2を表す]
 の化合物。

【請求項3 1】

一般式X II

【化28】

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、

20

R²は - (C H₂)_nYを表し、ここで、

Yは水素原子を表し、

nは1を表し、

R³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]

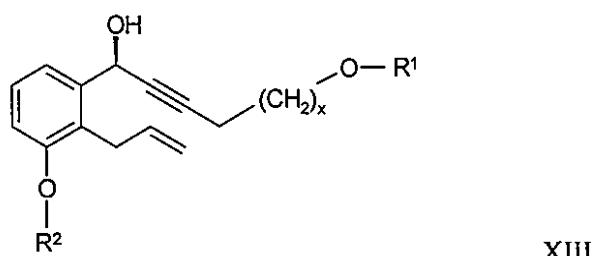
の化合物。

【請求項3 2】

一般式X III

【化29】

30



[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、

40

R²は - (C H₂)_nYを表し、ここで、

Yは水素原子を表し、

nは1を表し、

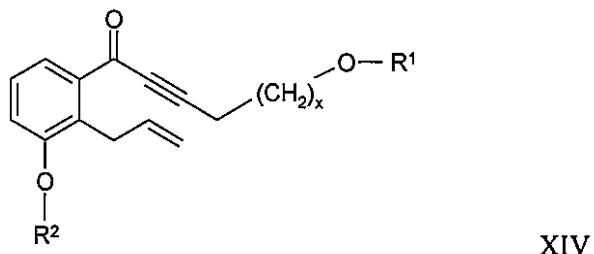
xは0または2を表す]

の化合物。

【請求項3 3】

一般式X IV

【化30】



[式中、

10

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、

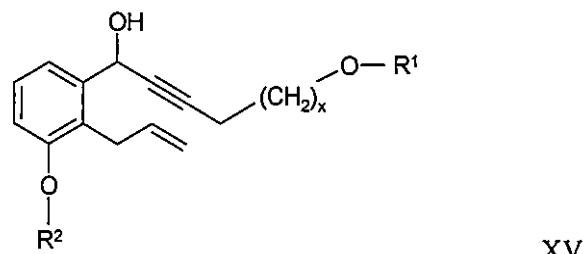
xは0または2を表す]

の化合物。

【請求項34】

一般式XV

【化31】



[式中、

20

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、

30

Yは水素原子を表し、

nは1を表し、

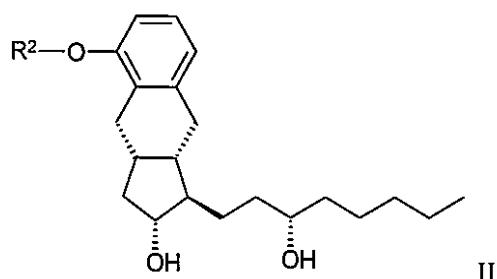
xは0または2を表す]

の化合物。

【請求項35】

一般式II

【化32】



[式中、

40

R²は-(CH₂)_nYを表し、ここで、

Yは水素原子を表し、

nは1を表す]

50

の化合物の R²基の除去は塩化アルミニウムの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。

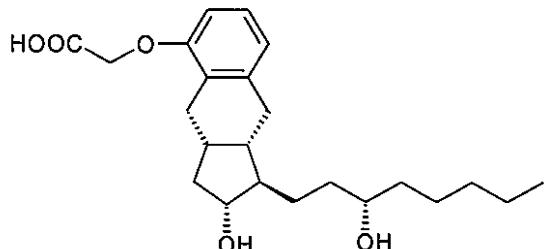
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I

【化1】



10

I

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

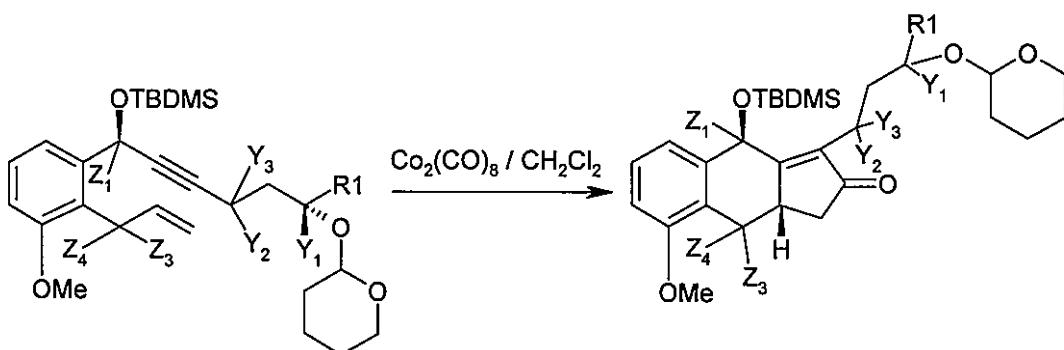
【0008】

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を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。

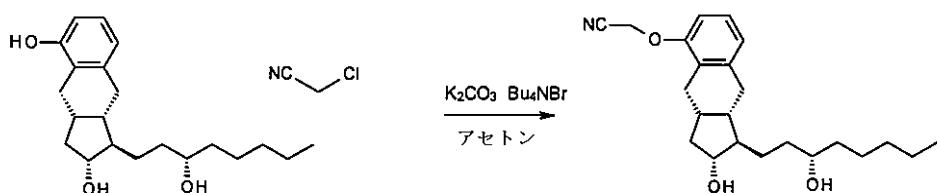
この方法によれば、ベンゾインデン構造の芳香族ヒドロキシル基のアルキル化を介してベンゾインデンニトリルが得られる。(図6)

【0013】

40

【化3】

図6



【0014】

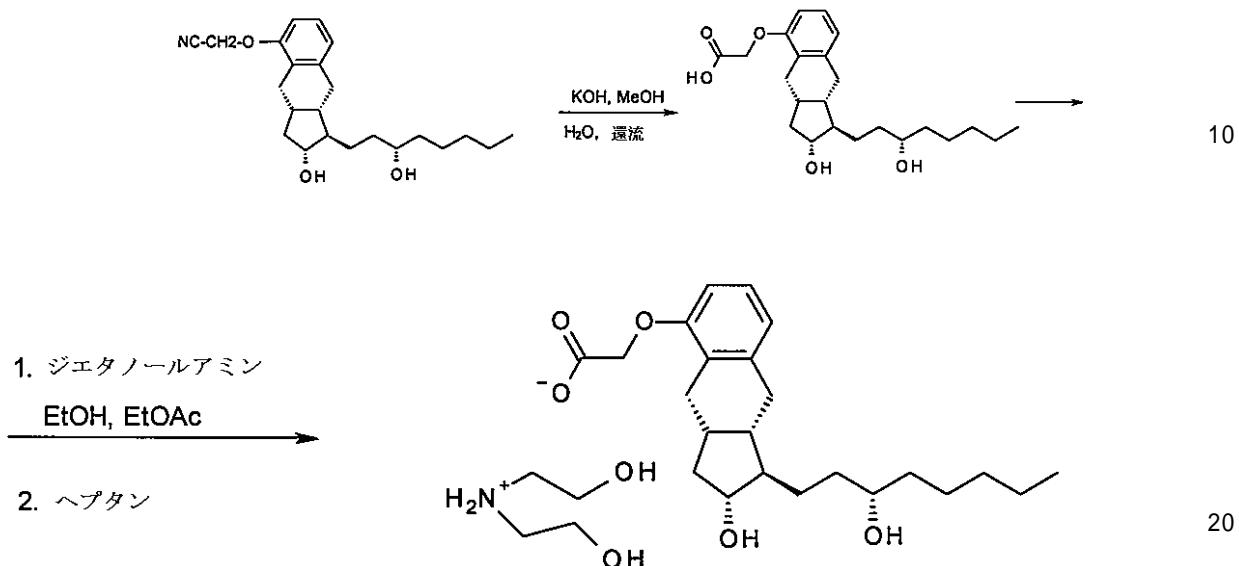
50

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



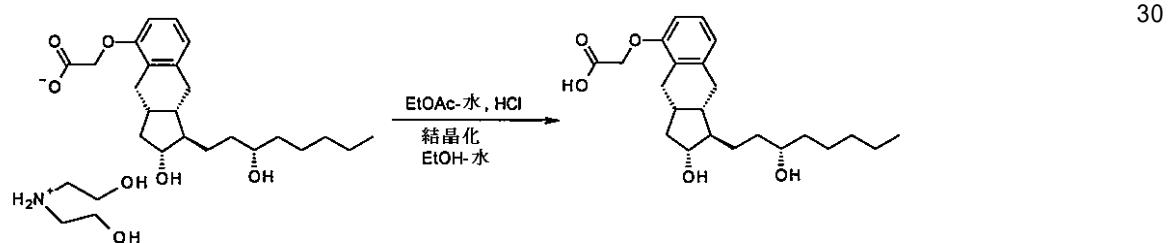
【0016】

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

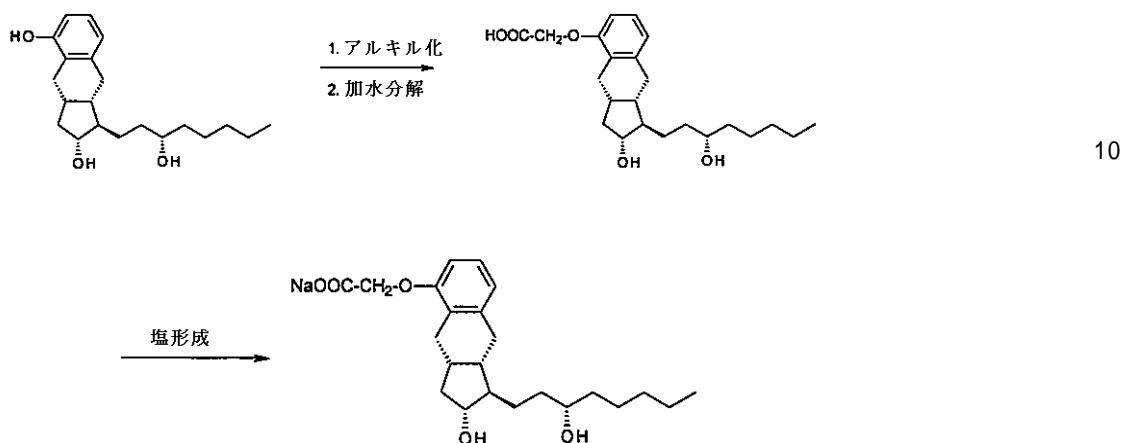
50

次いで反応混合物を塩酸で酸性化し、沈殿した白色固体をろ去し、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



【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】WO 99/21830 A1 (米国特許第6441245 (B1)号)

【特許文献2】WO 2009/158010

【特許文献3】WO 2011/153363 A1

【特許文献4】WO 2012/009816 A1

【特許文献5】WO 2009/078965 (PCT/US2008/013686)

【特許文献6】WO 2012/088607

【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。

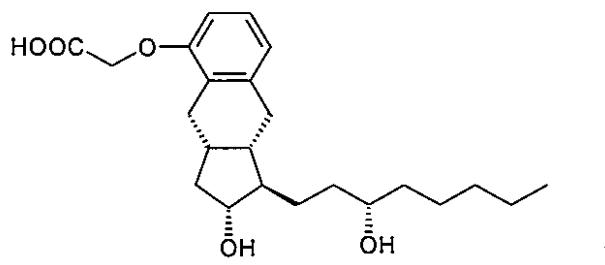
【課題を解決するための手段】

【0025】

40

本発明の主題は、式I

【化7】



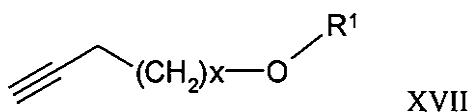
10

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、

【0026】

a. 一般式 XVII

【化8】



20

[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ず、
xは0または2を表す]

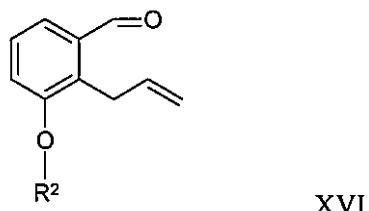
の化合物と

【0027】

一般式 XVII

【化9】

30



[式中、

R²は-(CH₂)_nY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、-OR⁵基または-COO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を表す]

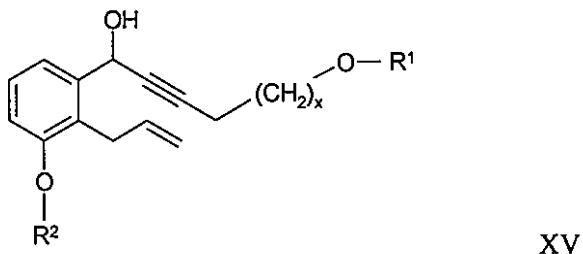
の化合物とを、

【0028】

a. 1. グリニヤール試薬の存在下で反応させ、一般式 XVII

40

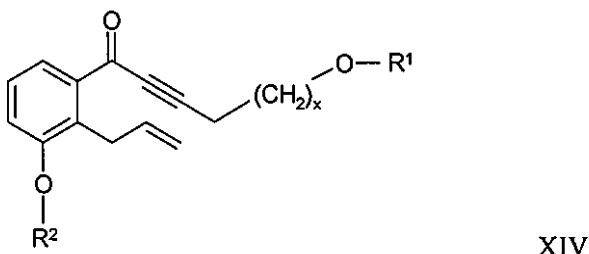
【化10】

[式中、x、R¹およびR²の意味は上と同義である]

10

の生成した化合物を酸化させ、一般式XIV

【化11】



20

[式中、x、R¹およびR²の意味は上と同義である]

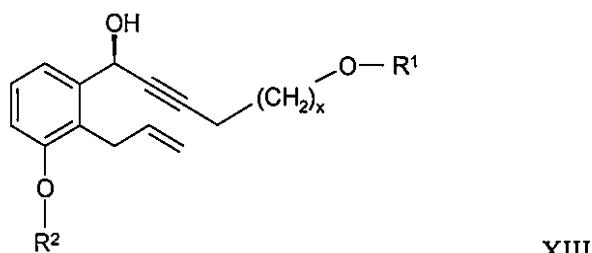
の生成した化合物を選択的に還元し、

または

【0029】

a2.) キラル塩基および亜鉛塩の存在下で反応させ、
工程a1.) またはa2.) で得られた一般式XII

【化12】



30

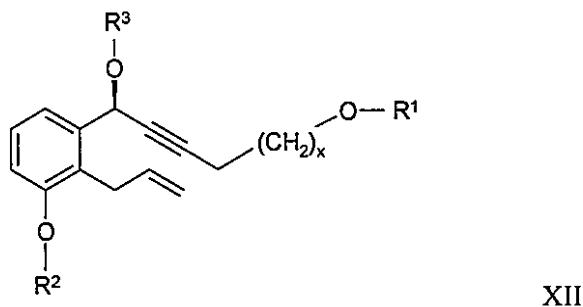
[式中、x、R¹およびR²の意味は上と同義である]の化合物を、基R³を導入するのに適した化合物と反応させ、- ここで、R³はケイ素原子、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基またはC₁~C₃アシル基を表し、

40

【0030】

b.) 一般式XII

【化13】



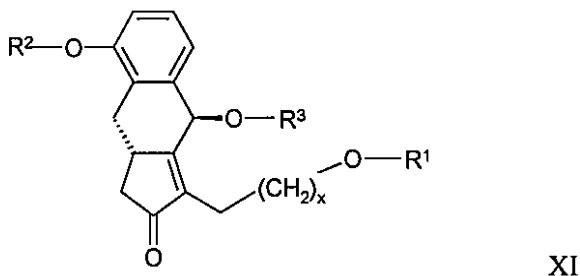
10

[式中、 x 、R¹、R²およびR³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、

【0031】

c.) 一般式 XI

【化14】



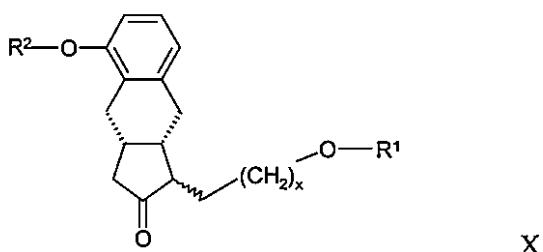
20

[式中、 x 、R¹、R²およびR³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、

【0032】

d.) 一般式 X

【化15】



30

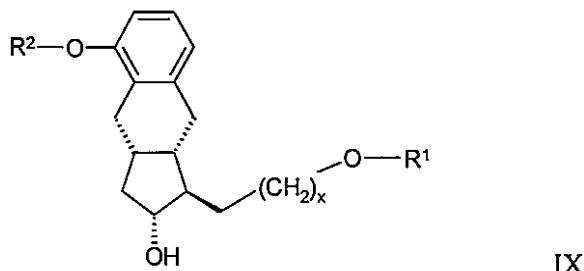
[式中、 x 、R¹、R²の意味は上と同義である]
の生成した化合物を還元し、

【0033】

e.) 一般式 IX

40

【化16】



10

[式中、x、R¹およびR²の意味は上と同義である]

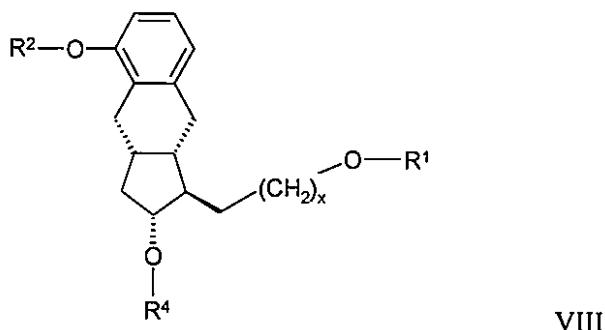
の生成した化合物を、基R⁴を導入するのに適した化合物と反応させ、ここで、R⁴はケイ素原子、トリチル基、メトキシトリチル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基またはC_{1~13}アシル基を含有する保護基を表すが、ただし、R⁴保護基はR²から選択的に除去できなければならず、かつR¹はR⁴から選択的に除去できなければならず。

【0034】

f. 一般式VIII

【化17】

20



30

[式中、x、R¹、R²およびR⁴の意味は上と同義である]

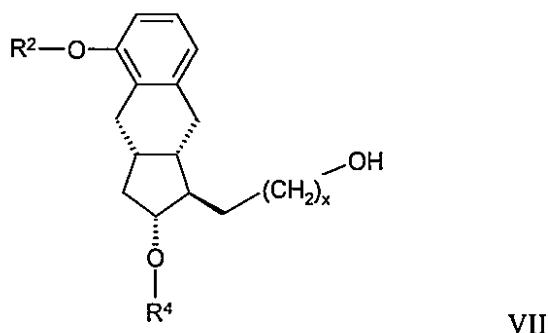
の生成した化合物から、R¹保護基を酸性媒体中で切断し、

【0035】

g. 一般式VII

【化18】

40

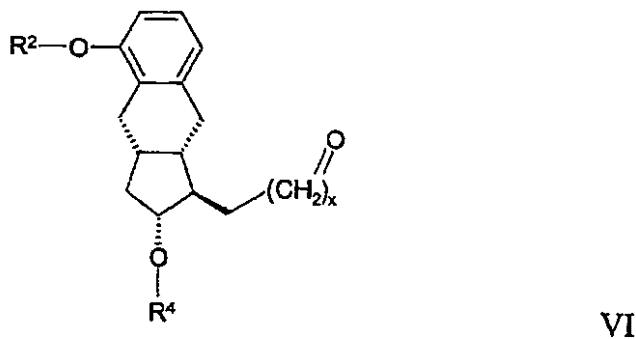
[式中、x、R²およびR⁴の意味は上と同義である]

の生成した化合物を酸化させ、

【0036】

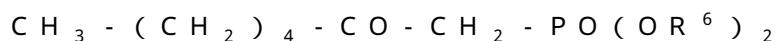
h. 一般式VI

【化 19】

[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、

【0037】

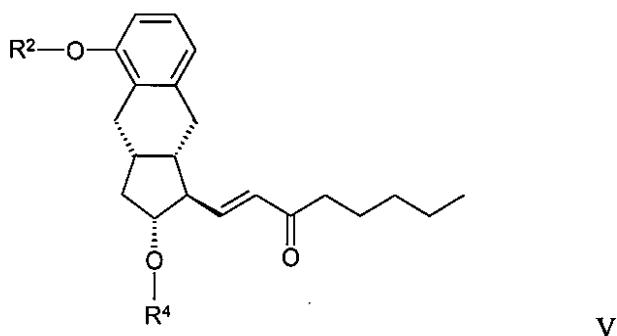
h 1.) x が 0 を意味する場合は、ウィッティヒ反応において一般式[式中、 R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキル基またはフェニル基を表す]

の化合物と反応させ、

一般式 V

【化 20】

20

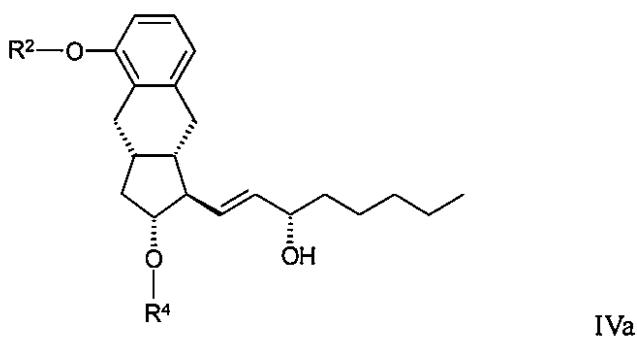


30

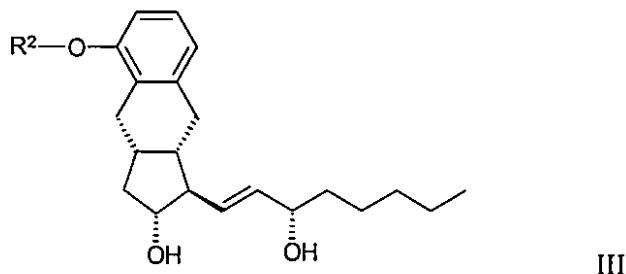
[式中、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である]

の生成した化合物を選択的に還元し、一般式 IVa。

【化 21】

[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 III

【化 2 2】



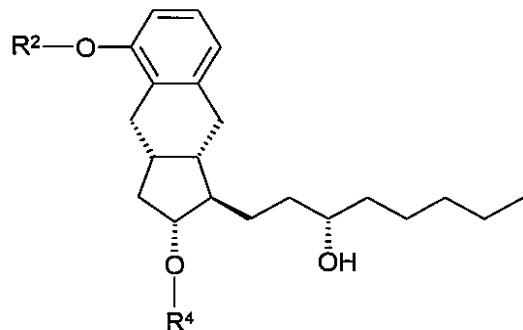
[式中、R²の意味は上と同義である]
の生成した化合物を水素化するか、または

10

【0038】

h 2 .) × 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.

[式中、R²およびR⁴の意味は上と同義である]
の生成した化合物の保護基R⁴を除去し、

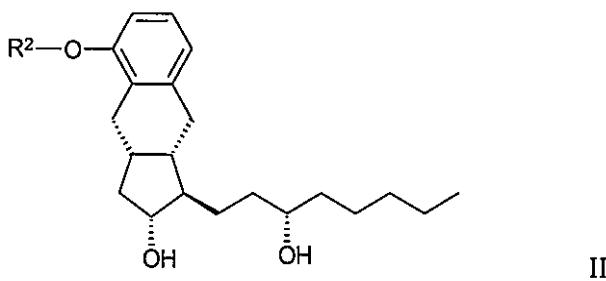
20

【0039】

i) 工程 h 1 .) または h 2 .) で得られた一般式 I I

30

【化 2 4】



40

[式中、R²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。

【0040】

R¹ 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、R² 保護基としてメチル基、R³ 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、R⁴ 保護基としてp-フェニルベン

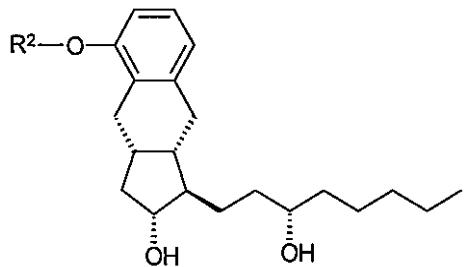
50

ゾイル基を適用することができる。

【0041】

本発明は、一般式 II

【化25】



II

10

[式中、

R^2 は $- (C_2H_2)_n Y$ 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 $-COO$ R^5 基を表し、ここで、

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

n は 1、2、3、4 を表す]

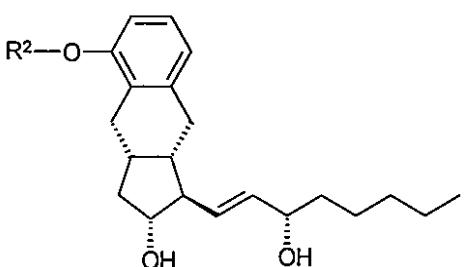
20

の光学的に活性な化合物の製造にさらに関連する。

【0042】

本発明によれば、一般式 II の化合物を、一般式 III

【化26】



III

30

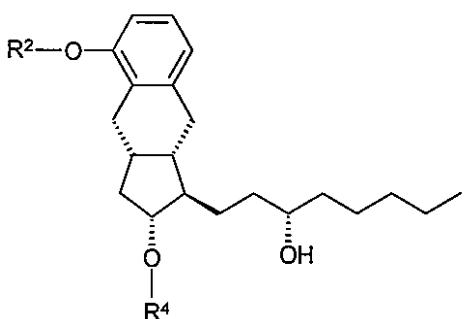
[式中、 R^2 の意味は上と同義である]

の化合物が水素化されることによって、

【0043】

または一般式 IVb.

【化27】



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C₁~C₃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】の化合物のR⁴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IIIの化合物の水素化は触媒の存在下で実行される。

【0045】

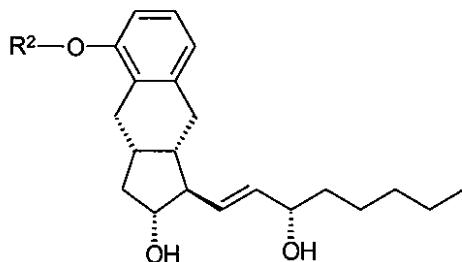
触媒として、酸化白金、Pd/C触媒、好ましくはPd/C触媒を適用することができる。

10

【0046】

一般式III

【化28】



III

20

[式中、

R²は-(CH₂)_nYを表し、ここで、

Yは水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、-OR⁵基または-COOOR⁵基を表し、ここで、

R⁵はC₁~C₄アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C₁~C₄)アルキルシリル基または(C₁~C₄)アルキル-ジ(C₆~C₁₀)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、-COOR⁵中のR⁵はC₁~C₄アルキルの場合は残留できない】

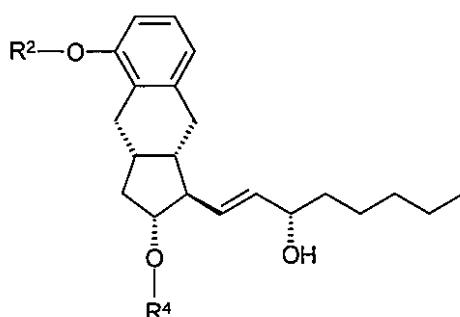
30

の化合物は新規である。

【0047】

一般式IIIの化合物を、一般式IVa.

【化29】



IVa.

40

[式中、

R²は上で定義した意味を有し、

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~C₃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】

50

の化合物の R⁴ 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 R⁴ 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。

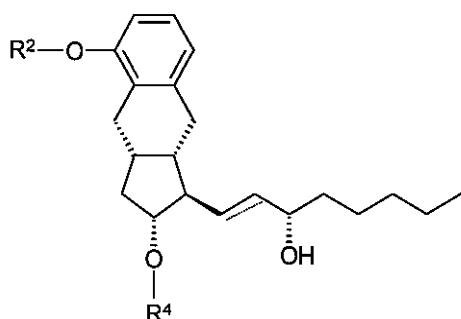
【0049】

R⁴ 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

【化30】



IV

10

20

[式中、

R² は - (CH₂)_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、-OR⁵ 基または-COO 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ず、

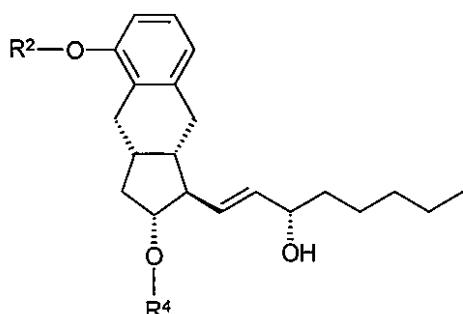
点線は単結合または二重結合を表す]

の化合物は新規な化合物である。

【0051】

一般式 I V a.

【化31】



IVa.

30

40

[式中、

R² は - (CH₂)_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、-OR⁵ 基または-COO

50

R^5 基を表し、ここで、

R⁵ は C₁ ~ C₄ アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ(C₁ ~ C₄)アルキルシリル基または(C₁ ~ C₄)アルキル-ジ(C₆ ~ C₁₀)アリールシリル基を意味し、

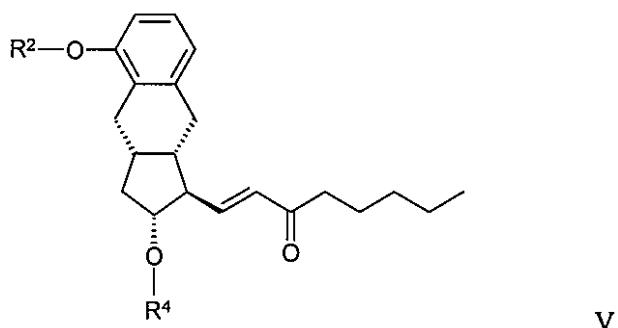
n は 1、2、3、4 を表し、

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C_{1~13}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】

の新規化合物は、一般式 V

【化 3 2】

10



20

「式中、 R^2 および R^4 の意味はトと同義である」

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、好みしくはボラン-ジメチルスルフィド錯体を適用する。

[0 0 5 4]

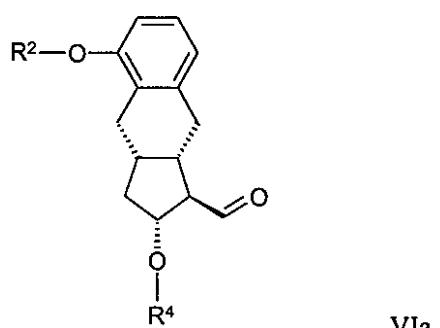
一般式 V の化合物は新規である。

20

[0 0 5 5]

一般式 V の新規化合物は、一般式 V I a.

【化 3 3】



40

「式中、 R^2 および R^4 の意味は上と同義である」

の化合物をウィッティヒ反応において一般式

$$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{PO(OR')}_2$$

〔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〕

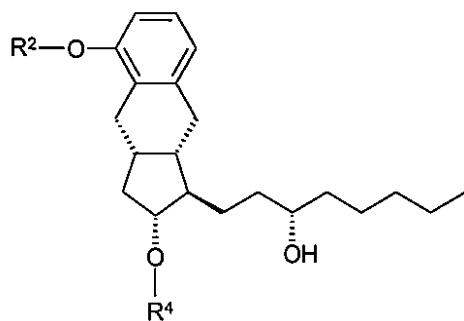
の化合物と反応させることによって、製造することができる。

【0056】

一般式 $T \vee h$

50

【化34】



IVb.

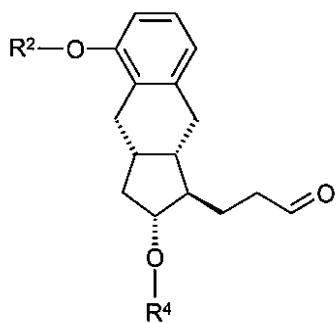
10

[式中、

 R^2 は $-(CH_2)_nY$ 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 $-COO$
 R^5 基を表し、ここで、 R^5 は $C_{1 \sim 4}$ アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ($C_{1 \sim 4}$)アルキルシリル基または($C_{1 \sim 4}$)アルキル-ジ($C_{6 \sim 10}$)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 $C_{1 \sim 13}$ 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]

の新規化合物は、一般式 V I b。

【化35】



VIb.

20

30

[式中、 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。

【0057】

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(2S)-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

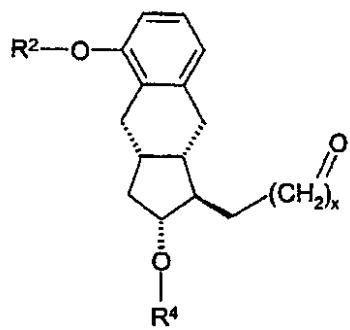
【0058】

一般式 V I a. および V I b. の化合物は新規である。

【0059】

一般式 V I

【化36】



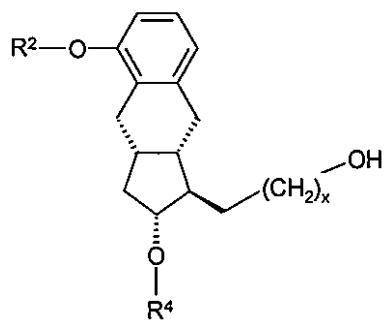
10

[式中、

 R^2 は $-(CH_2)_nY$ 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 $-COO$
 R^5 基を表し、ここで、 R^5 は $C_{1 \sim 4}$ アルキル基、テトラヒドロピラニル基、トリ($C_{1 \sim 4}$)アルキルシリル基または($C_{1 \sim 4}$)アルキル-ジ($C_{6 \sim 10}$)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 $C_{1 \sim 13}$ 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ず、 x は 0 または 2 を表す]

の化合物は、一般式 VII

【化37】



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 VII の化合物の酸化は、PCC (ピリジニウムクロロクロマート) 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-ペリジニルオキシの遊離ラジカル)、もしくはフイツツナー・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

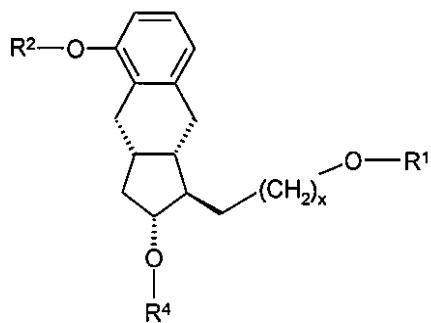
【0061】

一般式 VII の化合物は新規である。

【0062】

一般式 VII の新規化合物は、
一般式 VII I

【化38】



VIII

10

[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 、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]

の化合物の R^1 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。

【0063】

ケイ素原子を含有する保護基 R^1 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

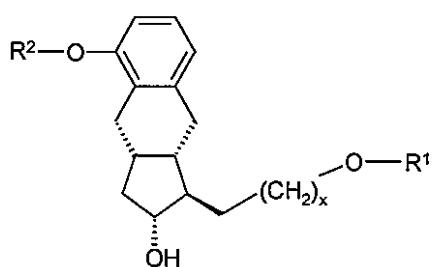
【0064】

一般式VIIIの化合物は新規である。

【0065】

一般式VIIIの新規化合物は、一般式IX

【化39】



IX

30

[式中、 x 、 R^2 および R^4 は上で定義した意味を有する]

の化合物を基 R^4 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。

【0066】

基 R^4 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

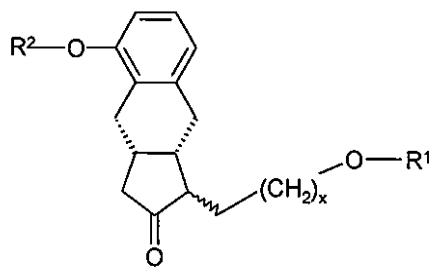
【0067】

一般式IXの化合物は新規である。

【0068】

一般式IXの新規化合物は、一般式X

【化40】



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

10

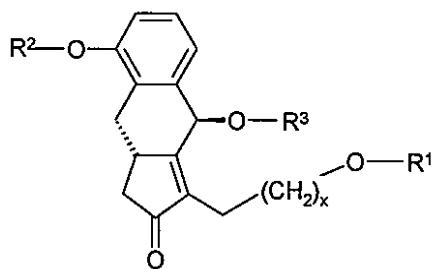
【0069】

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。

【0070】

一般式Xの新規化合物は、一般式X I

【化41】



[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C₁~C₃アシリ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。

【0071】

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。

【0072】

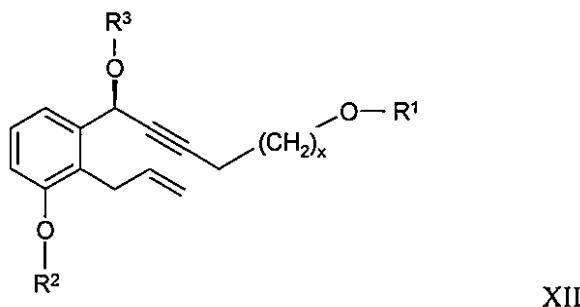
一般式X Iの化合物は新規である。

【0073】

一般式X Iの新規化合物は、一般式X II

40

【化42】



10

[式中、 x 、R¹、R²およびR³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。

【0074】

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。

【0075】

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。

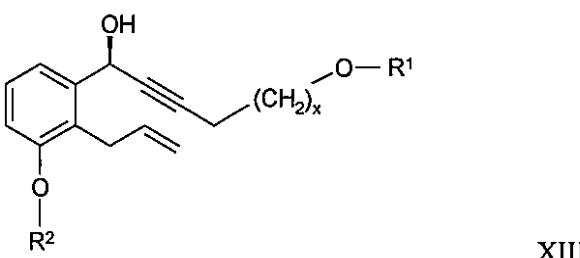
反応は溶媒として酢酸エチルを使用して一酸化炭素雰囲気中で行われるのが好ましい。

【0076】

20

一般式XIIの新規な化合物は、一般式XIII

【化43】



30

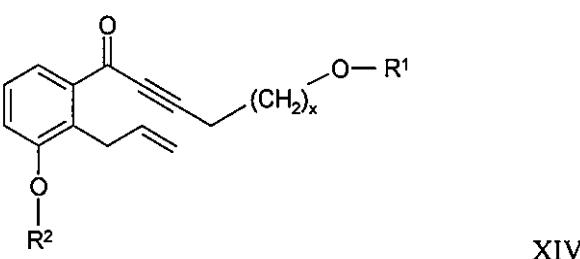
[式中、 x 、R¹およびR²は上で定義した意味を有する]
の化合物を基R³の導入に適した化合物と反応させることによって、製造することができる。

【0077】

一般式XIIIの新規化合物は、

a.) 一般式XIV

【化44】



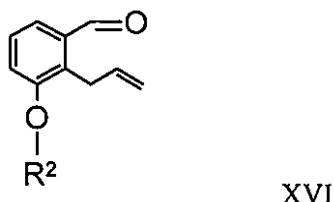
40

[式中、 x 、R¹およびR²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

【0078】

b.) 一般式XV

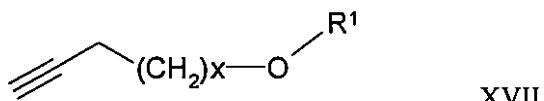
【化45】



[式中、R²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XVII

【化46】



[式中、R¹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XIV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。

【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。

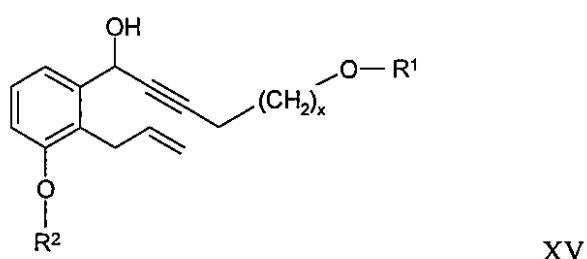
【0081】

一般式XVおよびXVII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ートを適用することができる。

【0082】

一般式XIVの新規化合物は、一般式XV

【化47】



[式中、x、R¹およびR²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。

【0083】

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

【0084】

一般式XVの新規化合物は、一般式XVI

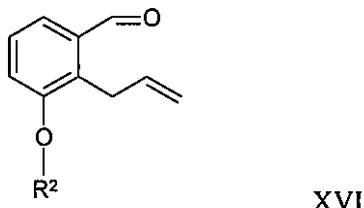
10

20

30

40

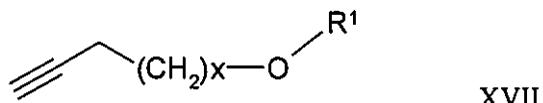
【化48】

[式中、R²は上で定義した意味を有する]

の化合物をグリニヤール試薬の存在下で一般式XVII

10

【化49】

[式中、R¹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】

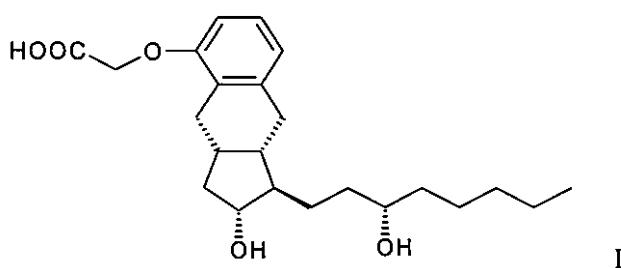
グリニヤール試薬として、メチルマグネシウムプロミド、エチルマグネシウムプロミド、プロピルマグネシウムプロミド、ブチルマグネシウムプロミド、シクロヘキシリマグネシウムプロミド、好ましくはメチルマグネシウムプロミドを適用することができる。

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50】



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)でこれらを特徴付けすることなしにWO99/25357(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、EP1628654(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】

WO2012/088607(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、炭酸ナトリウムー水和物、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ー水和物（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、ナトリウム塩ー水和物を取り、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ー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プロミドグリニヤ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XIIIが生成する。

10

20

30

40

50

立体選択的還元を、例えばCorey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XIIIを、保護されているプロパルギルアルコール(XVII)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(XVI)と反応させることによって、直接製造することができる。

【0097】

ヒドロキシル基をtert.-ブチルジメチルシリル基で保護し、シリルエーテル(XII)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(XI)がCO分子の導入により形成される。

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(ジアザビシクロノナン/エタノール)を使用する異性化により形成する。

【0098】

オキソ基を還元し(IX)、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(PPB)基によって保護する(VIII)。

メトキシメチル保護基を酸処理によって切断する(VII)。

第一級ヒドロキシル基を酸化する(VI)。

生成したアルデヒドVI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-oxo-heptyl phosphonate)と反応させる。

こうして得られたエノンVを、Corey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IV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IIIのエノールの二重結合を飽和させることによって、式IIのベンゾインデン誘導体が生成する。

【0099】

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-pent-4-ynoxy tetrahydropyran)を出発物質として使用する。その側鎖を、ジペンチル亜鉛または臭化ペ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。

【0100】

式II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。

【0101】

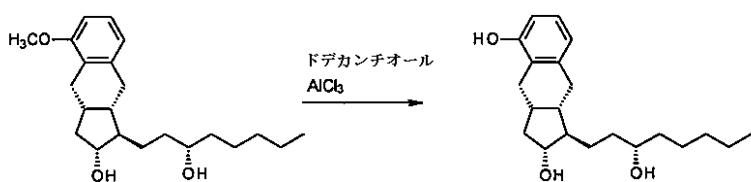
第1の化学的工程は、メチルエーテルの切断である。メチル基の除去をハロゲン化アルミニウムの存在下でメルカプタンを使用して実行する。

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の代わりに、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10)

【0102】

【化51】

図10



【0103】

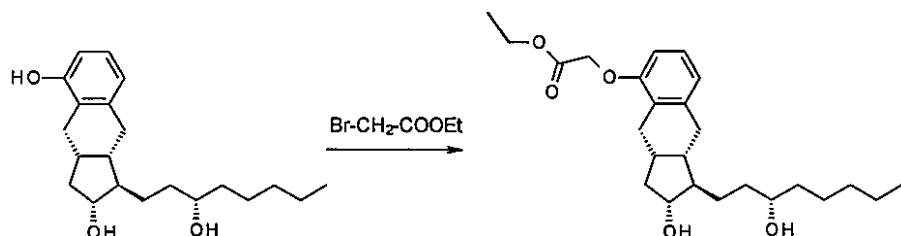
10

次の工程は、ハロゲン化酢酸エステル、例えばプロモ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、芳香族ヒドロキシル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プロモ酢酸エチルエステルによりアルキル化を行う。(図11)

【0104】

【化52】

図11



【0105】

30

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。

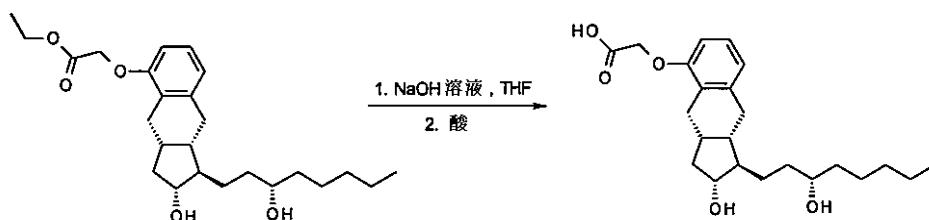
本発明の方法では、加水分解をテトラヒドロフラン中で水酸化ナトリウム水溶液により実行する。

反応が完了すると、反応混合物を *t e r t* - 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 *t e r t* - 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12)

【0106】

【化53】

図12



【0107】

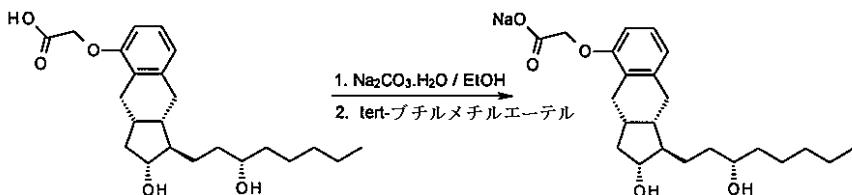
40

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13)。

【0108】

【化 5 4】

図13



【0109】

この溶液を、ミ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。

10

【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性的に実行される。
- ・ 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、立体選択性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。

30

【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。

【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】

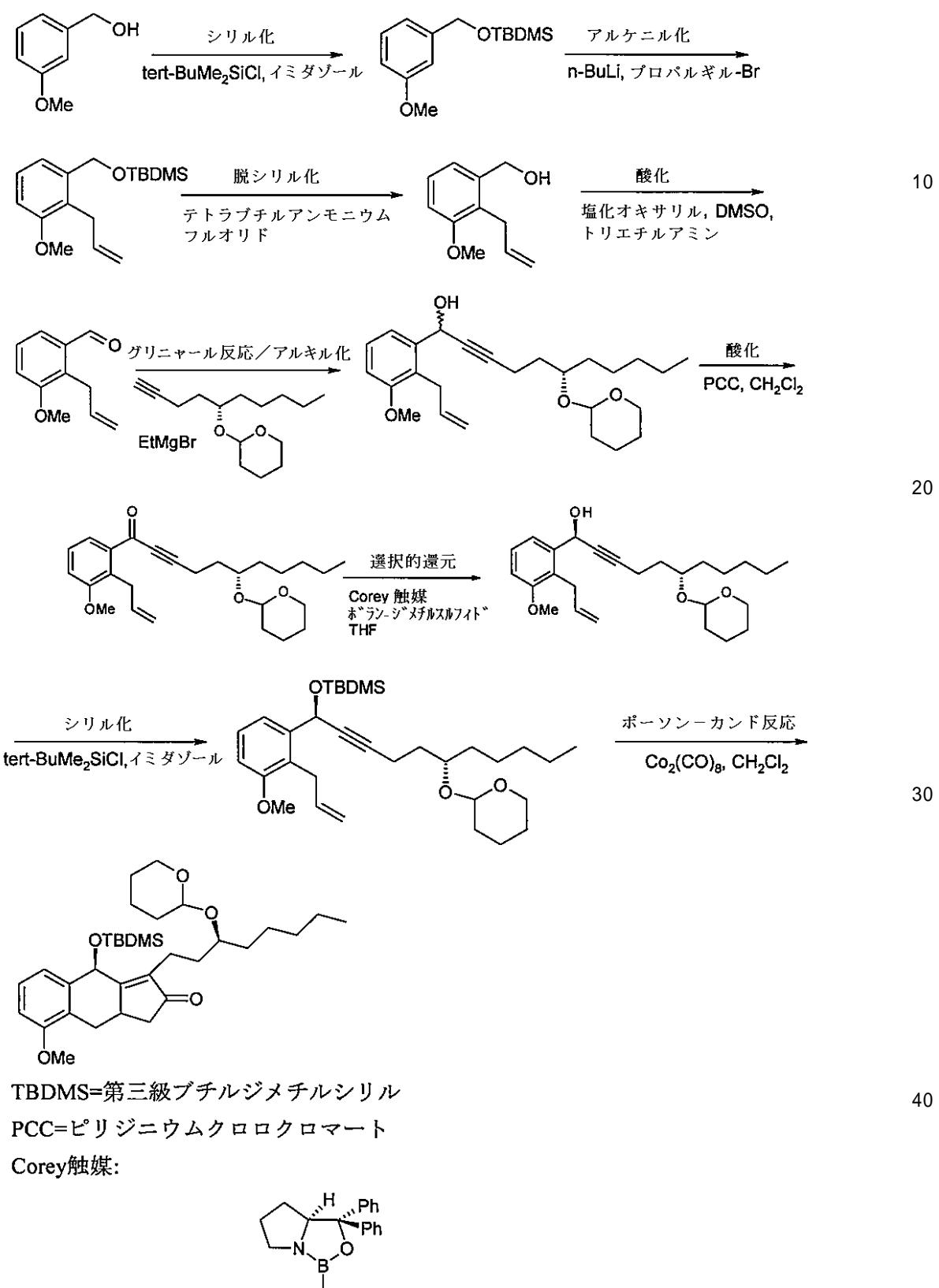
図1、2、4および5を、以下に示す：

【0113】

【化 5 5】

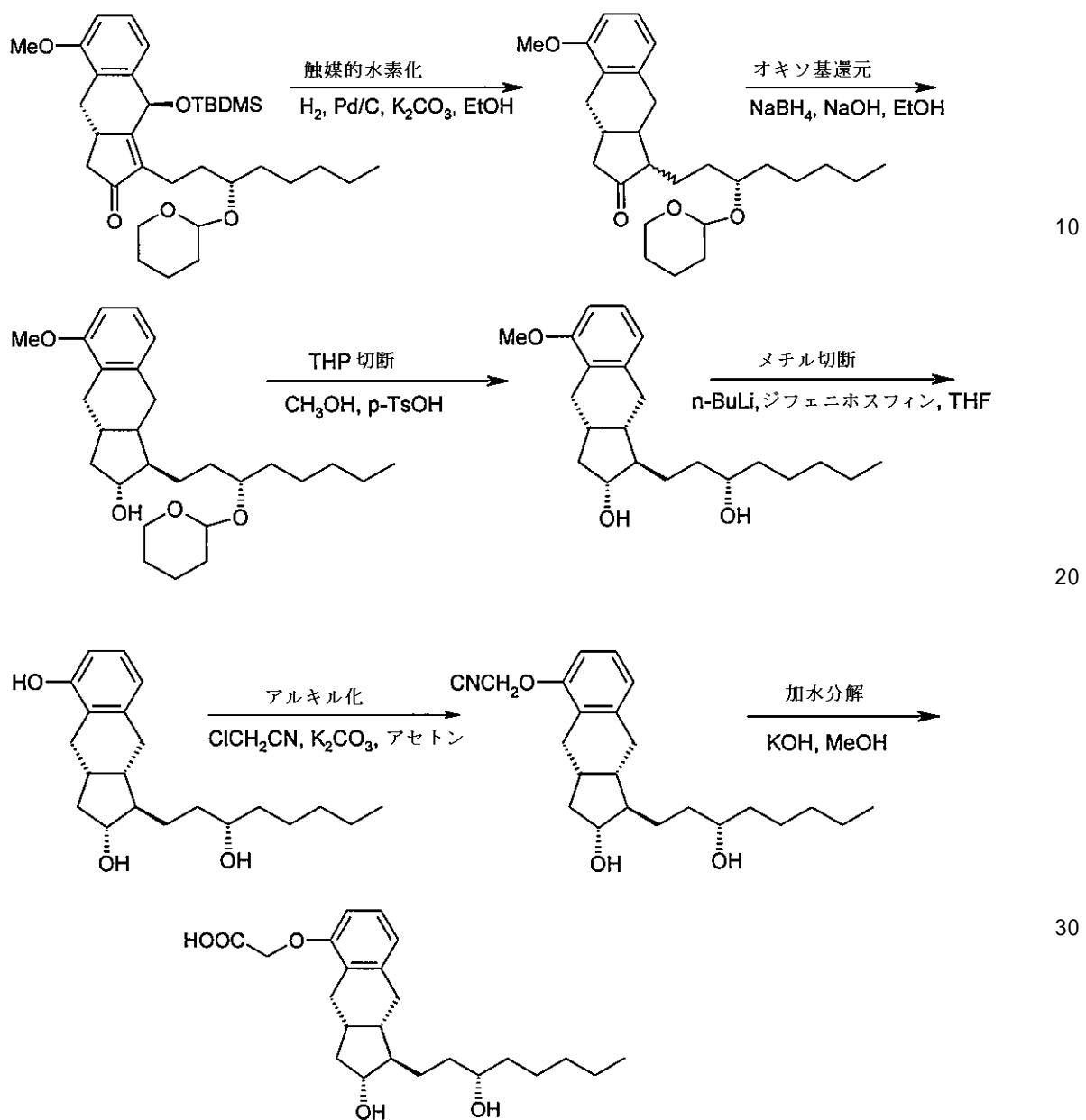
図1、2、4、5:

図1



【化 5 6】

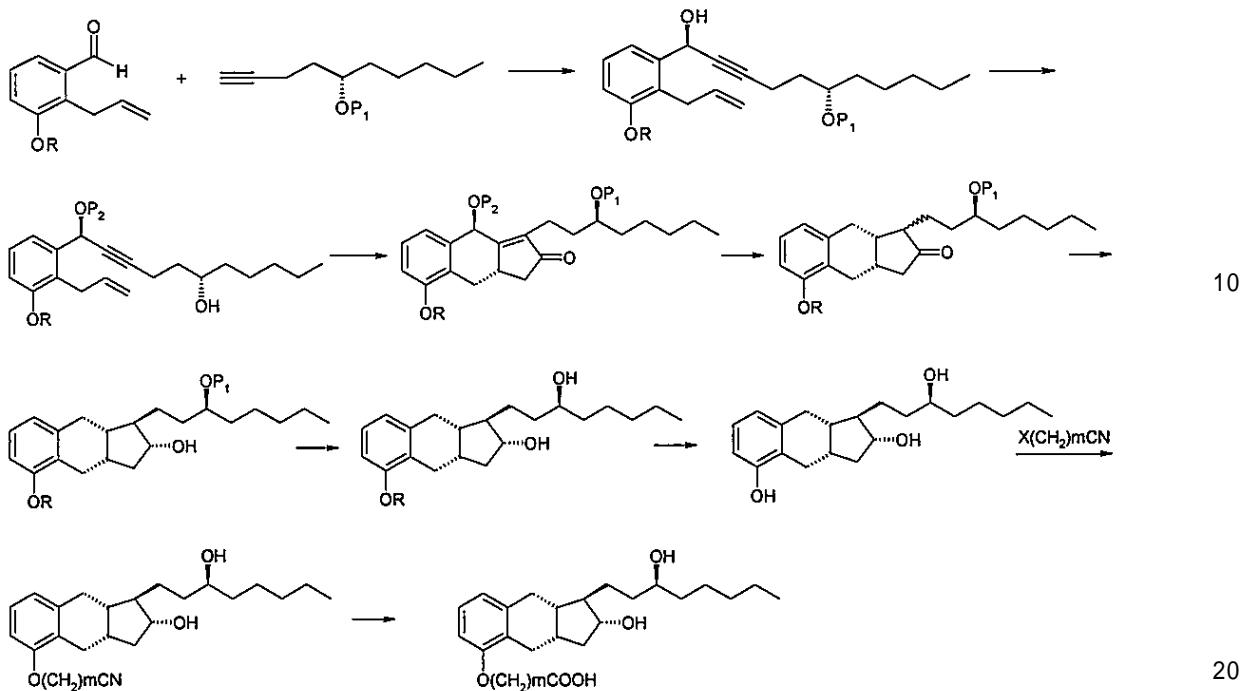
図2



トレプロスチニル

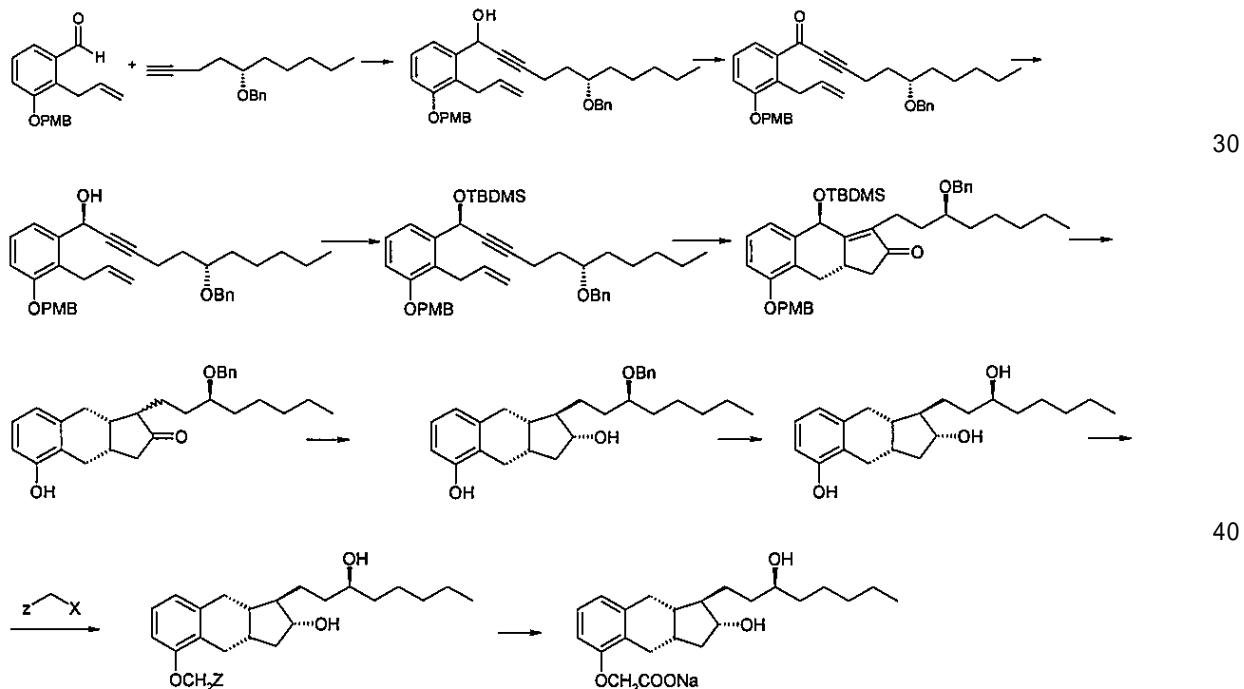
【化 5 7】

図4



ここで、P₁およびP₂=アルコール保護基、R=(CH₂)_mCO₂R₁、m=1、2、3およびR₁=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=カルボキシル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】

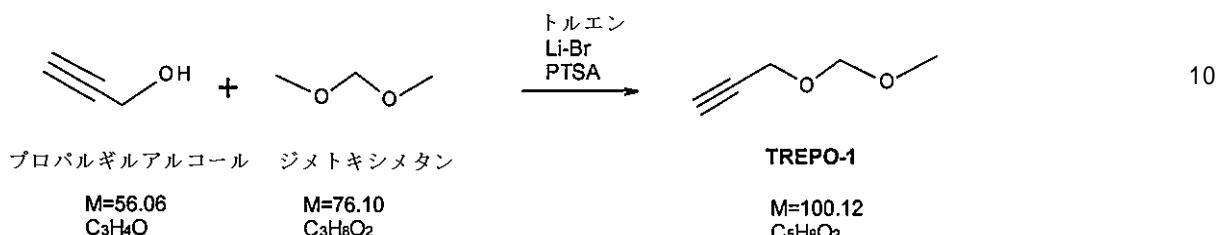
〔実施例1〕

1 a .)

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】



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せずに次の工程に取り入れた。

【0116】

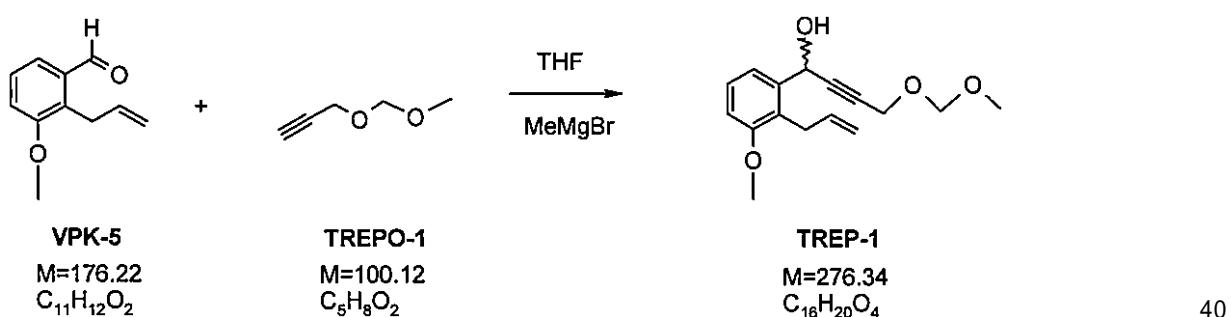
収量：およそ 2 g (50 %) の生成物、溶液中。

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 ; 13 C 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】

1 b .) 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)

【化59】



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

CO_3 (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。

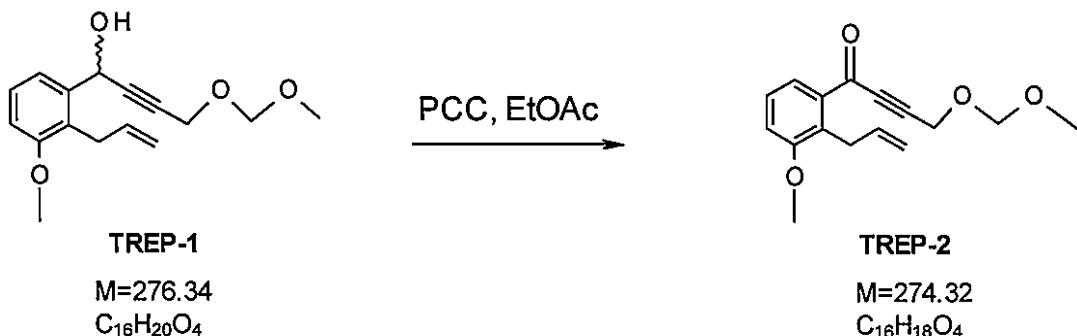
NMRデータ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 7.32 ppm (H-6, 1)、dd、J = 7.8 Hz および 0.8 Hz；7.24 ppm (H-5, 1)、m (t)、J = 7.9 Hz, 6.87 ppm (H-4, 1)、d (dd)、J = 7.8 Hz および 約 1.0 Hz；5.98 ppm (H-14, 1)、ddt、J = 17.1 Hz, 10.2 Hz および 5.8 Hz；5.67 ppm (H-7, 1)、m (dt)、J = 5.4 Hz および 1.6 Hz；4.98 ppm (H-15a, 1)、dq、J = 10.1 Hz および 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】



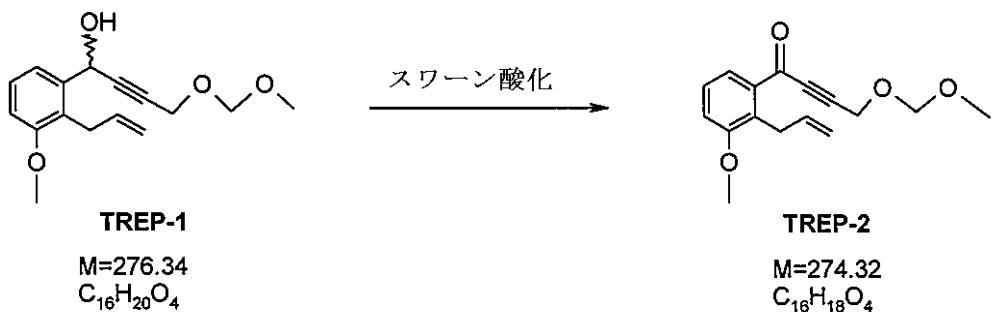
シリカゲル 200 g を酢酸エチル 1.5 l に懸濁させ、ピリジニウムクロロクロマート (PCC) 470 g (2.18 mol) をこれに添加した。オレンジ色の懸濁液に、酢酸エチル 0.5 l 中に TREP-1 の 150 g (0.54 mol) を含む溶液を、攪拌しながら 25 ± 5 °C にて添加した。反応混合物を 35 ± 5 °C にて攪拌した。反応終了時にジイソプロピルエーテルおよびシリカゲルを混合物に添加した。懸濁液をろ過し、固体物質を酢酸エチルで洗浄した。液体ろ液を真空中で蒸発乾固させた。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル溶離液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに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

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61】



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) 14.8 ml と反応させた。この混合物に TREP-1 の 1.79 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 6.21 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：14.0 g (79%) の淡褐色オイル。

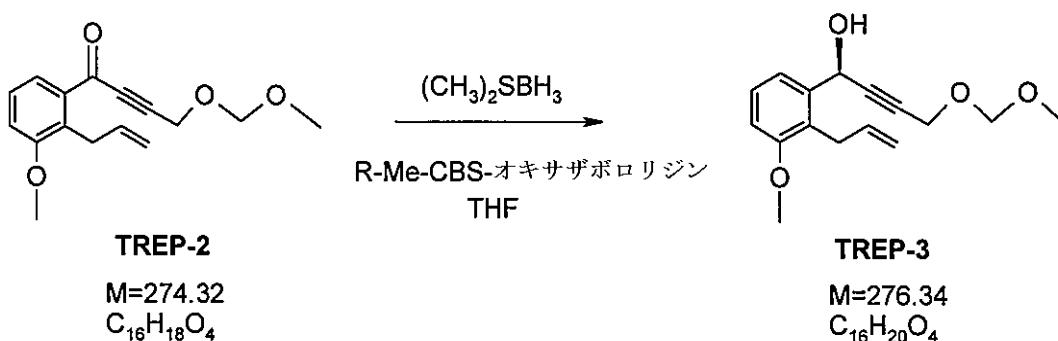
NMR データ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz) : 7.75 ppm (H-6, 1)、dd、J = 7.8 Hz および 0.9 Hz；7.30 ppm (H-5, 1)、t、J = 8.0 Hz；7.08 ppm (H-4, 1)、d (dd)、J = 8.1 Hz および約 1.0 Hz；5.96 ppm (H-14, 1)、ddt、J = 17.1 Hz, 1.0.1 Hz および 6.2 Hz；5.01~4.92 ppm (H-15, 2)、m (4.98 ppm (H-15b, 1)、dq、J = 17.2 Hz および 1.7 Hz および 4.94 ppm (H-15a, 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)。

【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62】



40

50

無水のテトラヒドロフラン(THF)600mlにTREP-2の85g(0.31mol)を窒素雰囲気中で溶解させた。この溶液を0~5℃に冷却し、これにオキサザボロリジン溶液(トルエン中の1M溶液)370ml(0.37mol)を添加した。この混合物を-30℃に冷却し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体50ml(0.52mol)を-30℃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℃へと温め、メタノール200ml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℃にて添加し、クエンチした反応混合物を酢酸エチル2.5l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。

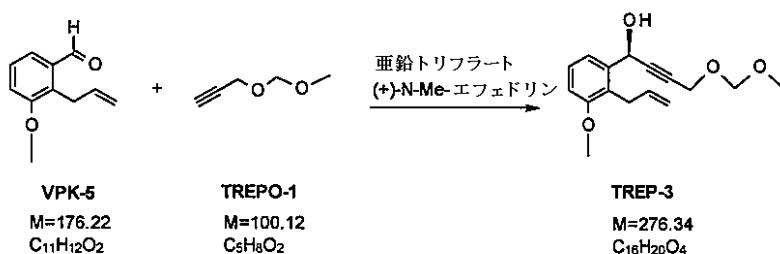
10

収量: 85.6g(100%)の淡褐色オイル。

【0123】

1d2. 方法(選択的アルキニル化)

【化63】



20

反応容器に亜鉛トリフラーート216mg(0.59mmol)および(+)-N-メチルエフェドリン82mg(0.45mmol)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1mlおよびトリエチルアミン63マイクロl(0.45mmol)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(0.45mmol)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(0.14mmol)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1ml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: 30mg(78%)の淡褐色オイル。

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

40

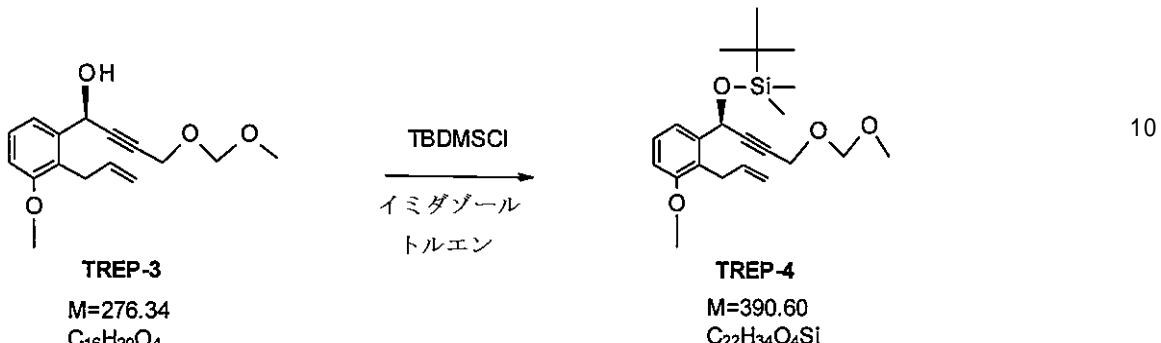
50

)、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】



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 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けた。

【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)、ddd、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)。

【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

10

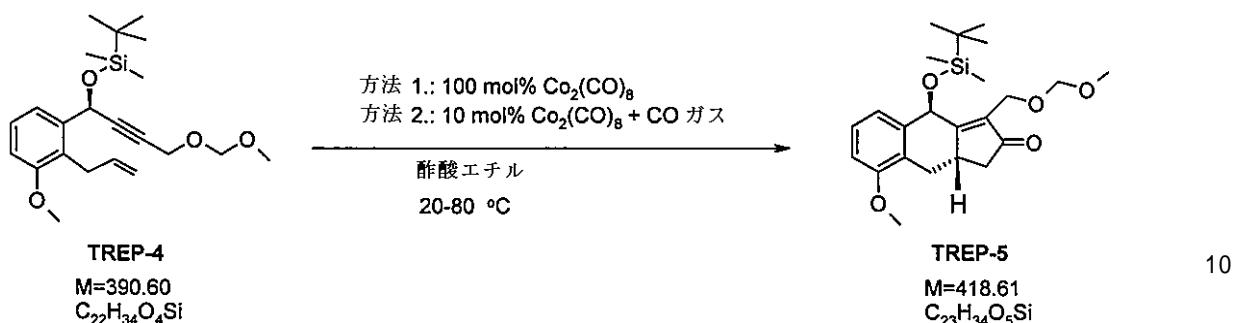
20

30

40

50

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



【0128】

1 f 1 . 方法 (ジコバルトオクタカルボニル 100 mol % を使用する)

T R E P - 4 の 93 g (0 . 24 mol) を窒素雰囲気中で酢酸エチル 930 ml に溶解させ、この溶液にジコバルトオクタカルボニル 85.5 g (0 . 25 mol) 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 60 ~ 70 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 12 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。合わせたろ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。

収量 : 64.6 g (64.8 %) の淡褐色オイル。

【0129】

1 f 2 . 方法 (ジコバルトオクタカルボニル 10 mol % + 一酸化炭素ガスを使用する)

T R E P - 4 の 93 g (0 . 24 mol) を窒素雰囲気中で酢酸エチル 930 ml に溶解させ、これにジコバルトオクタカルボニル 8.55 g (0 . 025 mol) 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 60 ~ 70 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。合わせたろ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。

【0130】

収量 : 85 mg (85 %) の淡褐色オイル。

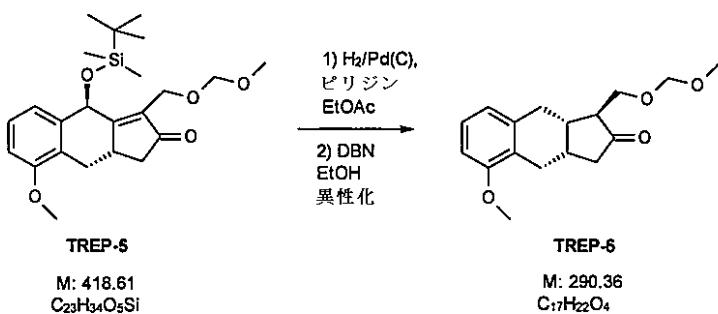
N M R データ : (C D C 13) 、 1 H N M R (5 0 0 M H z) : 7 . 2 4 p p m (H - 2 2 , 1) 、 m (t) 、 J = 8 . 0 ~ 7 . 4 H z , 6 . 9 2 p p m (H - 2 3 , 1) 、 d 、 J = 7 . 3 H z ; 6 . 7 9 p p m (H - 2 1 , 1) 、 d 、 J = 7 . 8 H z ; 5 . 7 7 5 p p m (H - 7 , 1) 、 s ; 4 . 6 8 - . 4 5 3 p p m (H - 1 5 , 2) 、 m 、 (4 . 6 2 p 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 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 ; 1 3 C N M R (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 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】

1g. (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 (TRE 10 P-6) の製造

【化66】



TREP-5の63g (0.15mol)を酢酸エチル630mlに溶解させ、ピリジン19mlをこの溶液に添加した。反応混合物を6barの圧力下で木炭触媒上の10%パラジウム25g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100mlおよびエタノール60ml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)12ml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。

【0132】

収量：30.2g (69.1%)の白色結晶。Mp: 65~67°。

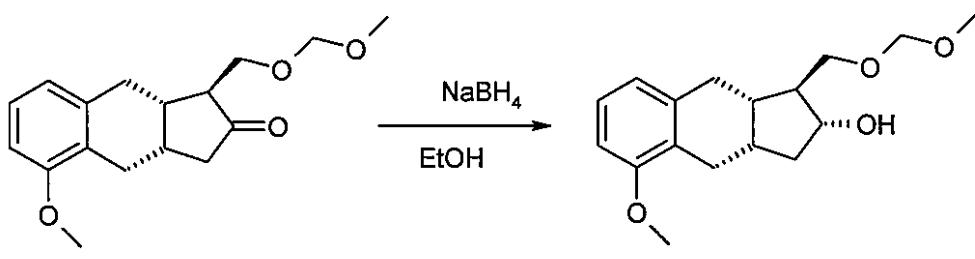
NMRデータ：(CDCl₃)、¹H NMR (500MHz) : 7.13 ppm (H-22, 1)、m (t)、J = 7.9Hz, 6.78 ppm (H-23, 1)、d、J = 7.6Hz; 6.71 ppm (H-21, 1)、d、J = 8.2Hz; 4.62~4.56 ppm (H-15, 2)、m、(4.60 ppm (H-15a, 1)、d、J = 6.5Hzおよび4.58 ppm (H-15b, 1)、d、J = 6.5Hz); 3.86 ppm (H-13a, 1)、dd、J = 9.8Hzおよび4.2Hz; 3.81 ppm (H-2, 3)、s; 3.67 ppm (H-13b, 1)、m (dd)、J = 9.8Hzおよび3.6Hz, 3.35 ppm (H-17, 3)、s; 3.09 ppm (H-7a, 1)、dd、J = 16.6Hzおよび6.5Hz; 3.03 ppm (H-4a, 1)、dd、J = 17.3Hzおよび7.1Hz, 2.82 ppm (H-7b, 1)、m (dd)、J = 16.6Hzおよび3.6Hz, 2.715 ppm (H-8, 1)、m (dt)、J = 10.3Hz, 6.8Hzおよび3.7Hz, 2.605 ppm (H-9, 1)、m (dq)、J = 約8.7Hz, 約7.3Hzおよび3.1Hz; 2.47 ppm (H-10a, 1)、m (dd)、J = 18.1Hzおよび7.6Hz, 2.29~2.205 ppm (50

H - 4 b および H - 10 b , 2) , m ; 2 . 0 7 ppm (H - 12 , 1) , m (d d d) 、 J = 10 . 5 Hz および約 3 . 6 Hz ; 13 C 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 .) (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 - オール (TREP - 7) の製造

【化67】



TREP-6

M=290.36
C₁₇H₂₂O₄

TREP-7

M=292.38
C₁₇H₂₄O₄

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 . 76 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) , t d 、 J = 9 . 8 Hz および 6 . 4 Hz ; 3 . 83 ~ 3 . 74 ppm (H - 2 および H - 13a , 4) , m (3 . 81 ppm (H - 2 , 3) , s および 3 . 80 ppm (H - 13a , 1) , dd 、 J = 9 . 2 Hz および 4 . 7 Hz) ; 3 . 59 ppm (H - 13b , 1) , t (dd) , J = 9 . 0 Hz ; 3 . 38 ppm (H - 17 , 3) , s ; 2 . 79 ~ 2 . 69 ppm (H - 4a および H - 7a , 2) , m (2 . 76 ppm (H - 4a , 1) , dd 、 J = 14 . 7 Hz および 6 . 2 Hz および 2 . 72 ppm (H - 7a , 1) , dd 、 J = 14 . 2 Hz および 6 . 2 Hz) ; 2 . 61 ~ 2 . 53 ppm (H - 4b および OH - 11 , 2) , m (2 . 58 ppm (OH - 11 , 1) , 広幅および 2 . 56 ppm (H - 4b , 1) , dd 、 J = 14 . 7 Hz および 6 . 2 Hz) ; 2 . 45 ppm (H - 7b , 1) , dd 、 J = 14 . 3 Hz および 6 . 2 Hz ; 2 . 31 ppm (H - 9 , 1) , m (t dt) , J = 10 . 6 Hz , 7 . 4 Hz および 6 . 3 Hz ; 2 . 20 ppm (H - 10a , 1) , ddd 、 J = 12 . 0 Hz , 7 . 3 H

10

20

30

40

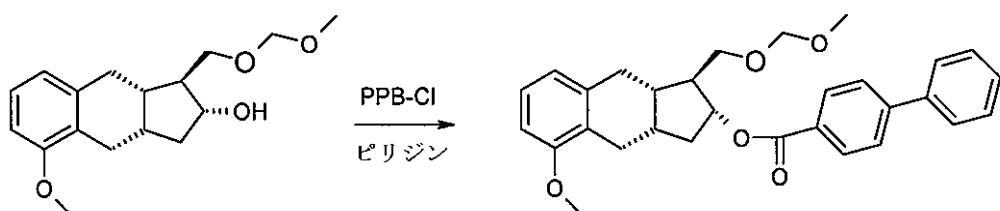
50

^z および 6 . 4 Hz ; 1 . 9 6 ppm (H - 8 , 1)、 t t 、 J = 1 0 . 4 Hz および 6 . 1 Hz ; 1 . 6 0 ppm (H - 1 2 , 1)、 q d / d d d d 、 J = 9 . 2 Hz および 4 . 8 Hz ; 1 . 2 0 ppm (H - 1 0 b , 1)、 d t 、 J = 1 1 . 9 Hz および 1 0 . 5 Hz ; ¹³C NMR (1 2 5 . 8 MHz) : 1 5 6 . 7 2 ppm (C - 3)、 1 4 0 . 1 8 ppm (C - 6)、 1 2 6 . 8 9 (C - 5)、 1 2 6 . 3 4 ppm (C - 2 2)、 1 2 0 . 6 0 ppm (C - 2 3)、 1 0 8 . 6 4 ppm (2 1)、 9 6 . 7 3 ppm (C - 1 5)、 7 6 . 3 0 ppm (C - 1 1)、 7 0 . 7 5 ppm (C - 1 3)、 5 5 . 6 9 ppm (C - 2)、 5 5 . 4 3 ppm (C - 1 7)、 5 1 . 9 1 ppm (C - 1 2)、 4 0 . 4 5 ppm (C - 1 0)、 3 7 . 8 2 ppm (C - 8)、 3 3 . 3 7 ppm (C - 7)、 3 3 . 2 0 ppm (C - 9)、 2 5 . 6 2 ppm (C - 4)。 10

【 0 1 3 5 】

1 i .) [(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 - シクロヘンタ [b] ナフタレン - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (T R E P - 8) の製造

【 化 6 8 】



TREP-7

M=292.38
C₁₇H₂₄O₄

TREP-8

M=472.59
C₃₀H₃₂O₅

T R E P - 7 の 2 2 g (7 5 mmol) を窒素雰囲気中でピリジン 5 0 m l に溶解させ、 p - フェニルベンゾイルクロリド (P P B - C 1) 1 7 . 9 g (8 2 mmol) を最大 5 0 の温度にてこれに添加した。反応混合物を 5 0 ~ 6 0 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

【 0 1 3 6 】

収量 : 3 4 . 1 g (9 6 %) の白色結晶。M p : 1 0 6 ~ 1 0 7 。

N M R データ : (C D C 1 3)、 1 H N M R (5 0 0 M H z) : 8 . 0 6 ppm (H - 2 6 および H - 2 6 ' , 2)、 m (d)、 J = 8 . 5 Hz ; 7 . 6 5 ~ 7 . 5 9 ppm (H - 2 7 、 H - 2 7 ' 、 H - 3 0 および H - 3 0 ' , 4)、 m 、 (7 . 6 3 ppm (H - 2 7 および H - 2 7 ' , 2)、 m (d)、 J = 8 . 5 Hz および 7 . 6 1 ppm (H - 3 0 および H - 3 0 ' , 2)、 m (d)、 J = 約 7 . 5 Hz) ; 7 . 4 7 ppm (H - 3 1 および H - 3 1 ' , 2)、 m (t)、 J = 約 7 . 5 Hz ; 7 . 3 9 ppm (H - 3 2 , 1)、 m (t / t t)、 J = 7 . 4 Hz ; 7 . 1 5 ppm (H - 2 2 , 1)、 t 、 J = 7 . 8 Hz ; 6 . 8 3 ppm (H - 2 3 , 1)、 d 、 J = 7 . 5 Hz ; 6 . 7 9 ppm (H - 2 1 , 1)、 d 、 J = 8 . 1 Hz ; 5 . 2 3 ppm (H - 1 1 , 1)、 t d 、 J = 8 . 7 Hz および 6 . 2 Hz ; 4 . 6 4 ppm (H - 1 5 , 2)、 m (s) ; 3 . 8 3 ppm (H - 2 , 3)、 s ; 3 . 7 2 ~ 3 . 6 3 ppm (H - 1 3 , 2)、 m (3 . 6 9 ppm (H - 1 3 a , 1)、 d d 、 J = 9 . 9 Hz および 4 . 8 Hz および 3 . 6 6 ppm (H - 1 3 b , 1)、 d d 、 J = 9 . 9 Hz および 5 . 3 Hz) ; 3 . 3 5 ppm (H - 1 7 , 3)、 s ; 2 . 8 7 ppm (H - 4 a および H - 7 a , 2)、 m (d d)、 J = 1 4 . 7 Hz および 6 . 1 Hz ; 2 . 6 8 ~ 2 . 5 8 ppm (H - 4 b および H - 7 b , 2)、 m (2 . 6 5 ppm (H - 7 b , 1)、 d d 、 J = 1 5 . 1 Hz および 6 . 3 Hz および 2 . 6 2 ppm (H - 4 b , 1)、 d d 、 J = 1 5 . 5 Hz および 6 . 2 Hz) ; 2 . 5 3 50

~ 2.40 ppm (H-9およびH-10a, 2)、m (2.475 ppm (H-10a, 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-10b, 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 ppm (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】

1j.) [(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

M=472.59
C₃₀H₃₂O₅

TREP-9

M=428.53
C₂₈H₂₈O₄

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

方法1i1.において、5M塩酸140mlを混合物に添加し、45~50にて攪拌した。

方法1i2.において、p-トルエンスルホン酸一水和物14g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：23.4g (92%) の無色オイル。

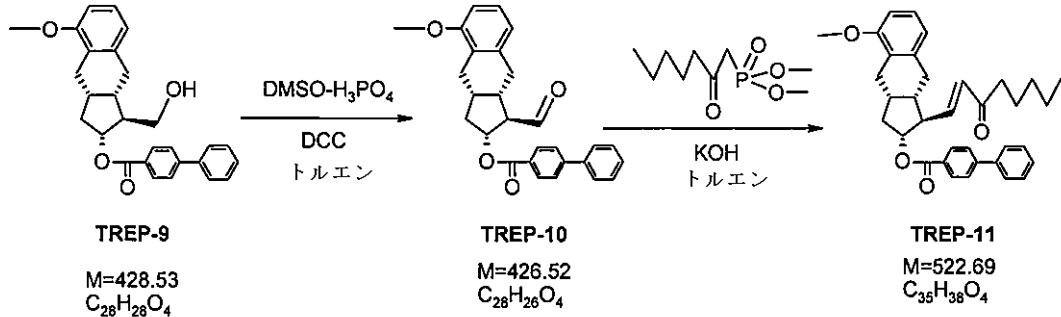
NMRデータ：(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz): 8.05 ppm (H-26およびH-26', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz; 7.65~7.58 ppm (H-27, H-27'、H-30およびH-30', 4)、m、(7.63 ppm (H-27およびH-27', 2)、m (d)、J = 8.5 Hz および 7.60 ppm (H-30およびH-30', 2)、m (d)、J = 約 7.4 Hz); 7.46 ppm (H-31およびH-31', 2)、m (t)、J = 約 7.5 Hz; 7.39 ppm (H-32, 1) 50

)、m (t / tt)、J = 7 . 3 Hz ; 7 . 14 ppm (H - 22 , 1)、t、J = 7 . 8 Hz ; 6 . 82 ~ 6 . 76 ppm (H - 21 および H - 23 , 2)、m (6 . 792 ppm (H - 23 , 1)、d、J = 約 7 . 3 Hz および 6 . 788 ppm (H - 21 , 1)、d、J = 約 8 . 4 Hz) ; 5 . 21 ppm (H - 11 , 1)、td、J = 9 . 3 Hz および 6 . 5 Hz ; 3 . 84 ppm (H - 2 , 3)、s ; 3 . 71 ppm (H - 13 , 2)、m ; 2 . 86 ~ 2 . 76 ppm (H - 4a および H - 7a , 2)、m (2 . 82 ppm (H - 7a , 1)、dd、J = 14 . 6 Hz および 6 . 3 Hz および 2 . 80 ppm (H - 4a , 1)、dd、J = 15 . 0 Hz および 6 . 2 Hz) ; 2 . 73 ~ 2 . 64 ppm (H - 4b および OH - 13 , 2)、m (2 . 70 ppm (H - 4b , 1)、dd、J = 15 . 1 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 Hz および 5 . 6 Hz ; 2 . 45 ppm (H - 9 , 1)、m ; 2 . 40 ~ 2 . 31 ppm (H - 8 および H - 10a , 2)、m (2 . 365 ppm (H - 10a , 1)、m、J = 約 11 . 9 および 7 . 0 および 2 . 35 ppm (H - 8 , 1)、m、J = 10 . 4 Hz および 7 . 1 Hz) ; 1 . 71 ppm (H - 12 , 1)、m tt、J = 9 . 2 Hz および 4 . 1 Hz ; 1 . 53 ppm (H - 10b , 1)、dt、J = 12 . 1 Hz および 9 . 5 Hz ; 13 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 - ニル] - 2 , 3 , 3a , 4 , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペニタ [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。ジシクロヘキシリカルボジイミド (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、

10

20

30

40

50

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：23g（94.3%）の淡褐色オイル。

【0141】

1k/2の代替方法

T R E P - 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 T E M P O / (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 1 - イル) オキシル / 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 Na₂S₂O₃ の水溶液で、KBr の水溶液で、最終的に水で洗浄した。
10

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：23g（94.35%）の淡褐色オイル。

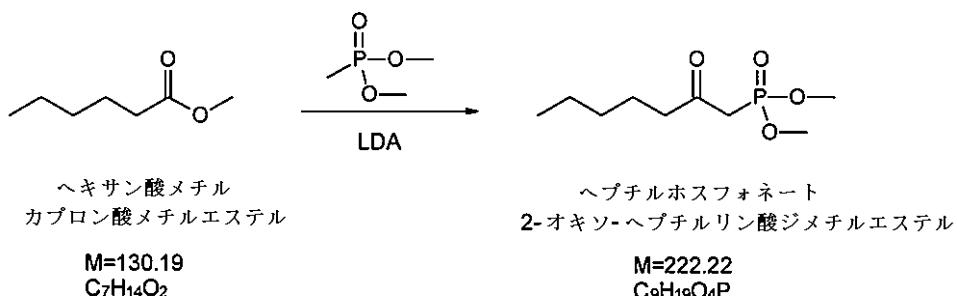
N M R データ：(C D C 13)、1H N M R (500 MHz) : 8.00 ppm (H - 26 および H - 26', 2)、m (d)、J = 8.3 Hz；7.64 ~ 7.56 ppm (H - 27, H - 27'、H - 30 および H - 30', 4)、m、(7.61 ppm (H - 27 および H - 27', 2)、m (d)、J = 8.4 Hz および 7.59 ppm (H - 30 および H - 30', 2)、m (d)、J = 約 7.7 Hz)；7.45 ppm (H - 31 および H - 31', 2)、m (t)、J = 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 N M R (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 - 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】



【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。

【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 3.7 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 rotadest 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。

【0146】

収量: 2.718 g (90%) の黄色オイル。

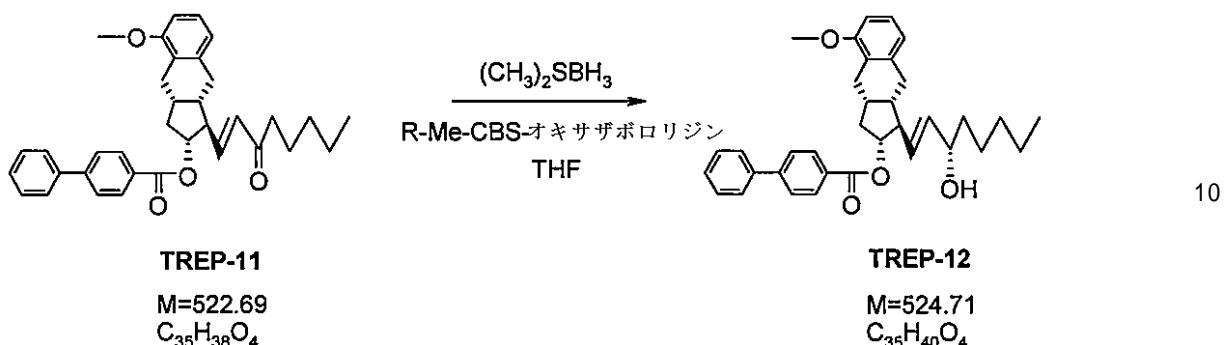
NMR データ: (DMSO)、¹H NMR (500 MHz) : 3.65 ppm (H-9 および H-10, 6)、d、J = 11.2 Hz; 3.26 ppm (H-1, 2)、m (d)、J = 22.1 Hz, 2.55 ppm (H-3, 2)、t、J = 7.2 Hz; 1.45 ppm (H-4, 2)、qui (tt)、J = 7.3 Hz; 1.32 ~ 1.15 ppm (H-5 および H-6, 4)、m、(1.26 ppm (H-6, 2)、m および 1.20 ppm (H-5, 2)、m); 0.85 ppm (H-7, 3)、t、J = 7.2 Hz; 1.3 C 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 = 125.5 Hz, 30.50 ppm (C-5); 22.40 ppm (C-4); 21.82 ppm (C-6); 13.72 ppm (C-7); 31 P NMR (202.46 MHz) : 23.52 ppm (P-8)、m。

【0147】

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

クテ - 1 - ニイル] - 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】



T R E P - 1 1 の 1 9 g (3 6 . 3 m m o l) を窒素雰囲気中で無水のテトラヒドロフラン 1 9 0 m l 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 1 M 溶液) 3 6 . 3 m l (3 6 . 3 m o l) を添加した。この混合物を - 3 0 ℃ 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 . 5 m l (9 . 9 m o l) 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 - 1 5 ℃ 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 3 0 分間攪拌し、次いで N a H S O₄ 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 5 0 m 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。

【 0 1 4 8 】

收量：18.2g（95.4%）の淡褐色オイル。

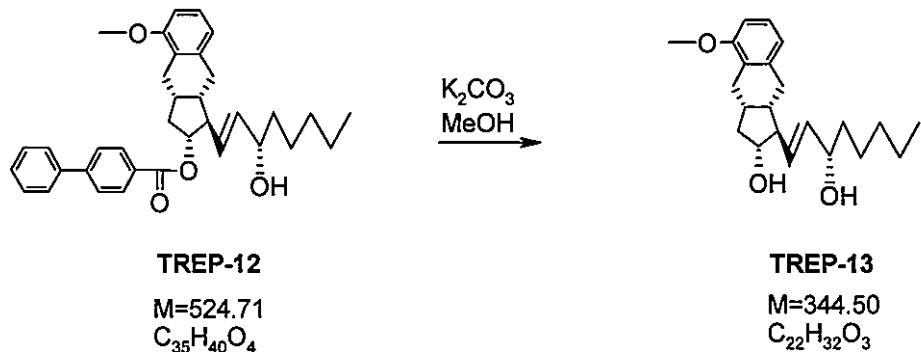
NMRデータ：(CDCl₃)、¹H NMR (500MHz) : 8.02 ppm (H-26およびH-26', 2), m(d), J = 8.4 Hz; 7.63~7.56 ppm (H-27, H-27', H-30およびH-30', 4), m, (7.60 ppm (H-27およびH-27', 2), m(d), J = 8.3 Hzおよび7.59 ppm (H-30およびH-30', 2), m(d), J = 約7.1 Hz); 7.45 ppm (H-31およびH-31', 2), m(t), J = 約7.4 Hz; 7.38 ppm (H-32, 1), m(t/tt), J = 7.3 Hz; 7.15 ppm (H-22, 1), m(t), J = 7.8 Hz; 6.83~6.76 ppm (H-21およびH-23, 2), m(6.79 ppm (H-21およびH-23, 2), m); 5.635 ppm (H-13, 1), dd, J = 15.4 Hzおよび7.6 Hz; 5.54 ppm (H-14, 1), m(dd), J = 15.4 Hzおよび6.4 Hz, 5.09 ppm (H-11, 1), td, J = 9.5 Hzおよび6.1 Hz, 4.085 ppm (H-15, 1), m(q), J = 6.4 Hz, 3.82 ppm (H-2, 3), m(s), 2.79~2.70 ppm (H-4aおよびH-7a, 2), m(2.74 ppm (H-4aおよびH-7a, 2), m(dd), J = 約13.8 Hzおよび約5.5 Hz); 2.665 ppm (H-4b, 1), m(dd), J = 14.9 Hzおよび5.2 Hz, 2.57~2.41 ppm (H-7b, H-9およびH-10a, 3), m(2.51 ppm (H-7, 1), m(dd), J = 14.6 Hzおよび4.6 Hz; 2.48 ppm (H-9, 1), m; 2.47 ppm (H-10a, 1), m); 2.25~2.11 ppm (H-8およびH-12, 2), m, (2.20 ppm (H-12, 1), mおよび2.18 ppm (H-8, 1), m); 1.68 ppm (OH-15, 1), 幅; 1.60~1.39 ppm (H-16, 2), m, (1.51 ppm (H-16a, 1), mおよび1.45 ppm (H-16b, 1), m); 1.38~1.18 ppm (H-10b, H-17, H-18およびH-19, 2), m, (1.15 ppm (H-19a, 1), m); 1.15 ppm (H-19b, 1), m。

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)。

[0 1 4 9]

1 m .) (1 R , 3 a S , 9 a S) - 1 - [(E) - 3 - ヒドロキシオクテ - 1 - ンイ
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] ナフタレン - 2 - オール (T R E P - 1 3) の製造

【化 7 3】



T R E P - 1 2 の 1 7 g (3 2 . 4 m m o l) を メタノール 7 0 m l に 溶解させ、 K₂C O₃ 4 . 2 g (3 0 . 3 m m o l) を 添加し、 混合物を 反応の 終了まで 4 0 ℃ 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 (P P B - 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 N a₂S O₄ で 脱水し、 乾燥材を ろ去し、 ろ液を 蒸発乾固させ、 (ヘキサン : t e r t - プ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 t e r t - プチルメチルエーテル 混合物から 結晶化せた。 沈殿した 結晶を ろ去し、 洗浄し、 乾燥させた。

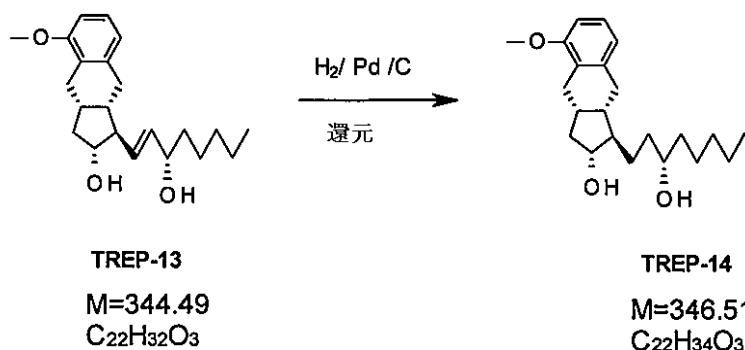
【 0 1 5 0 】

0 ppm (H-2, 3), s; 3.70 ppm (H-11, 1), t d, J = 10.1 Hz
 z 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 (2.3
 7 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 pp
 m (H-18, 2), m); 1.08 ppm (H-10b, 1) m (dt/q), J = 1
 1.7 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 pp
 m (C-23), 108.58 ppm (C-21), 75.87 ppm (C-11), 7
 3.32 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), 2
 2.78 ppm (C-19), 14.18 ppm (C-20).

(0 1 5 1)

1 n .) (1 R , 3 a S , 9 a S) - 1 - (3 - ヒドロキシオクチル) - 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] ナフタレン - 2 - オール (T R E P - 1 4) の製造

【化 7 4】



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 T R E P - 13 の 7.7 g (22.3 mmol) を溶解させた。反応混合物を 6 bar の圧力下で、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。

〔 0 1 5 2 〕

収量：6.4 g (83%) の白色結晶。Mp: 71~72°。

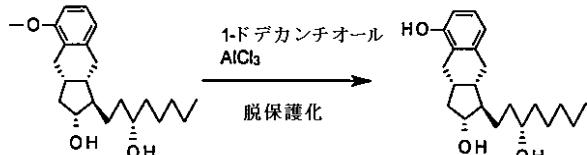
NMR データ: (CDCl₃)、1H NMR (500 MHz): δ = 7.09 ppm (H-50)

2.2, 1)、t、J = 7.8 Hz; 6.78 ~ 6.71 ppm (H-21およびH-23, 2)、m (6.75 ppm (H-23, 1)、m (d)、J = 約7.4 Hzおよび6.74 ppm (H-21, 1)、m (d)、J = 8.1 Hz); 3.80 ppm (H-2, 3)、s; 3.71 ppm (H-11, 1)、td、J = 9.6 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 Hzおよび6.1 Hz; 2.74 ppm (H-7a, 1)、m (dd)、J = 14.3 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 Hzおよび6.5 Hz; 2.44 ppm (H-7b, 1)、m (dd))、J = 14.4 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 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 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 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 Hzおよび10.1 Hz; 0.90 ppm (H-20, 3)、m (t)、J = 6.9 Hz; 13C 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】

10.) (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】



TREP-14
C₂₂H₃₄O₃
M: 346.50

TREP-15
C₂₁H₃₂O₃
M: 332.48

10

20

30

30

40

40

50

窒素雰囲気中 1 - ドデカンチオール 2 . 4 1 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 1 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 】

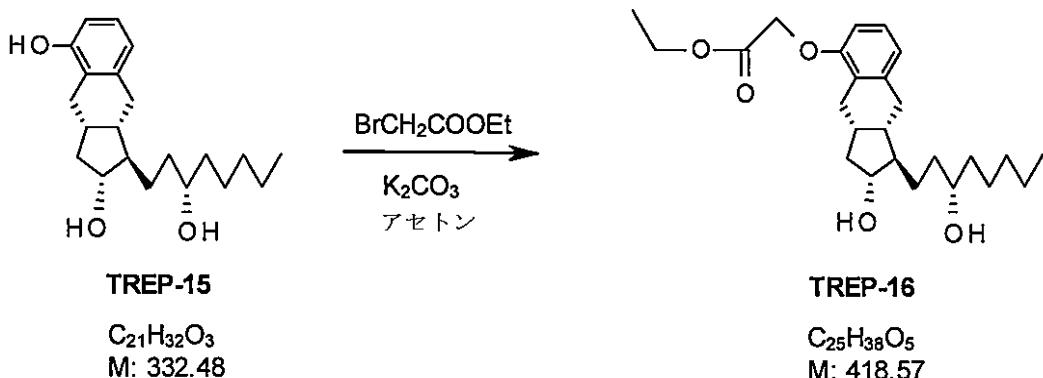
収量： 1 8 2 g (9 5 %) の白色結晶。M p : 1 1 3 ~ 1 1 5 。

N M R データ： (C D C 1 3) 、 1 H 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 ;
 1 3 C 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】



TR E P - 1 5 の 1 7 0 g (0 . 5 1 m o l) をアセトン 3 . 4 l に溶解させた。この溶液に無水炭酸カリウム 3 4 0 g (2 . 4 6 m o l) およびブロモ酢酸エチルエステル 8 9 . 6 g (0 . 5 3 6 m o l) を添加し、混合物を 3 0 ~ 3 5 ℃ 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 T B M E (t e r t - 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 : 2 0 3 g (9 5 %) の白色結晶。M p : 5 3 ~ 5 5 ℃ 。

N M R データ :

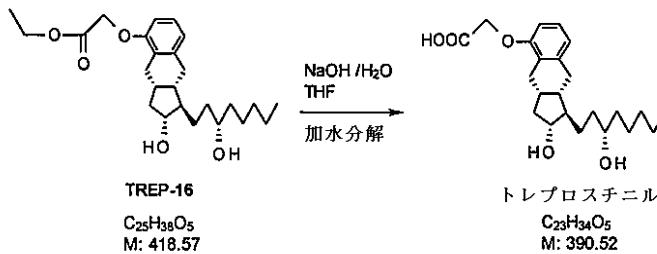
(C D C 1 3 , 1 H N M R (5 0 0 M H z) : 7 . 0 3 p p m (H - 2 2 , 1) 、 t 、 J = 7 . 8 H z ; 6 . 7 8 p p m (H - 2 3 , 1) 、 d 、 J = 7 . 4 H z ; 6 . 6 0 5 p p m (H - 2 1 , 1) 、 d 、 J = 8 . 2 H z ; 4 . 5 8 p p m (H - 2 , 2) 、 s ; 4 . 2 3 p p m (H - 2 4 , 2) 、 q 、 J = 7 . 1 H z ; 3 . 6 6 p p m (H - 1 1 , 1)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

1)、77.16 ppm (C - 11)、72.47 ppm (C - 15)、66.12 ppm
 m (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 p
 pm (C - 4)、25.47 ppm (C - 17)、22.71 ppm (C - 19)、14.
 .22 (C - 25)、14.13 ppm (C - 20)。

【 0 1 5 7 】

1 q .) 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 (トレプロスチニル) の製造

【化 7 7】



T R E P - 1 6 (エチルエステル) 1 8 0 g (0.43 mol) をテトラヒドロフラン 650 ml に溶解させた。窒素雰囲気中で、室温にて 0.5 M の水酸化ナトリウム溶液 2.7 l を添加し、反応混合物を室温にて攪拌した。反応の終了時に、混合物を蒸留 *t* - *t* - プチルメチルエーテルで洗浄した。水性アルカリ相に *t* - *t* - プチルメチルエーテルを添加し、混合物の pH を 1 M の硫酸水素ナトリウム溶液で pH 3 以下に設定した。水性酸相を次いで *t* - *t* - プチルメチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、蒸発乾固させた。

【 0 1 5 8 】

収量：165g（98%）の結晶化オイル。

NMRデータ(d₆-DMSO)、¹H NMR(400MHz) : 12.915(CO
OH-1, 1)、広幅；7.03ppm(H-22, 1)、t、J=7.8Hz；6.7
6ppm(H-23, 1)、d、J=7.4Hz；6.68ppm(H-21, 1)、d
、J=8.2Hz；4.62ppm(H-2, 2)、s；4.47ppm(OH-11,
1)、広幅；4.21ppm(OH-15, 1)、広幅；3.47ppm(H-11,
1)、m(q)、J=約8.0Hz；3.35ppm(H-15, 1)、m, 2.80~2
.60ppm(H-4aおよびH-7a, 2)、m(2.725ppm(H-4a, 1)
、dd、J=14.7Hzおよび6.2Hz；2.67ppm(H-7a, 1)、dd、
J=14.2Hzおよび6.2Hz)；2.48~2.34ppm(H-4bおよびH-
7b, 2)、m(2.49ppm(H-4b, 1)、dd、J=14.6Hzおよび6.
6Hz；2.39ppm(H-7b, 1)、dd、J=14.2Hzおよび6.5Hz)
；2.11ppm(H-9, 1)、m(tq)、J=約10.1Hzおよび約6.7Hz
；1.955ppm(H-10a, 1)、m(ddd/dt)、J=12.1Hzおよび
6.7Hz；1.76ppm(H-8, 1)、m(tt)、J=10.0Hzおよび6.
2Hz；1.61ppm(H-13a, 1)m；1.53~1.33ppm(H-14、
H-16aおよびH-17a, 4)、m(1.46ppm(H-14a, 1)、m；1.
43ppm(H-14b, 1)、m；1.38ppm(H-17a, 1)、m；1.35
ppm(H-16a, 1)、m)；1.33~1.15ppm(H-13b, H-16b
、H-17b, H-18およびH-19, 7)、m(1.32ppm(H-13b, 1)
、m；1.30ppm(H-16b, 1)、m；1.275ppm(H-19, 2)、m
；1.26ppm(H-17b, 1)、m；1.25ppm(H-18, 2)、m)；1

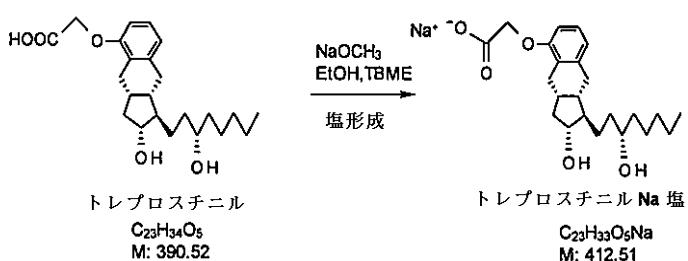
. 15 ~ 0.93 ppm (H-10b および H-13, 2)、m (H-1, 0.9 ppm (H-12, 1)、m (tt)、J = 9.0 Hz および 6.1 Hz; 1.00 ppm (H-10b, 1)、m (ddd/dt)、J = 11.7 Hz および 10.2 Hz); 0.87 ppm (H-20, 3)、m (t)、J = 6.9 Hz;
¹³C NMR (100 MHz): 170.36 ppm (C-1)、154.63 ppm (C-3)、140.56 ppm (C-6)、126.75 ppm (C-5)、125.85 (C-22)、120.65 ppm (C-23)、109.37 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】

20



【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 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。

【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 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。

【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

50

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 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。

【0163】

154. トレプロスチニル 24 g (61.45 mol) をエタノール 360 mL に溶解させ、炭酸ナトリウム一水和物 7.62 g (61.45 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 μm 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 ~ 50 °C にて乾燥させた。

収量： 22.8 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 ~ 90 °C。

【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 ~ 99

DSC ピーク : 94 ~ 99 °C

純度 : HPLC 面積 % で 99.9

1H-NMR : 1H NMR (500 MHz) : 6.95 ppm (H-22, 1)、t、J = 7.8 Hz；6.65 ppm (H-23, 1)、d、J = 7.4 Hz；6.61 ppm (H-21, 1)、d、J = 8.2 Hz；4.97 ~ 3.93 ppm (H-2, OH-11 および OH-15, 4)、m (4.54 ppm (OH-11, 1)、広幅；4.32 ppm (OH-15, 1)、広幅；4.13 ppm (H-2, 2)、s)；3.47 ppm (H-11, 1)、td、J = 9.4 Hz および 6.2 Hz；3.35 ppm (H-15, 1)、m (tt)、J = 約 7.0 Hz および 4.3 Hz；2.75 ppm (H-4a, 1)、dd、J = 14.5 Hz および 6.1 Hz；2.65 ppm (H-7a, 1)、dd、J = 14.1 Hz および 6.1 Hz；2.42 ~ 2.32 ppm (H-4b および H-7b, 2)、m (2.38 ppm (H-4b, 1)、dd、J = 14.5 Hz および 6.8 Hz；2.35 ppm (H-7b, 1)、dd、J = 14.1 Hz および 6.9 Hz)；2.08 ppm (H-9, 1)、m (tq)、J = 約 10.1 Hz および 約 7.0 Hz；1.96 ppm (H-10a, 1)、m (ddd/dt)、J = 12.1 Hz および 6.6 Hz；1.73 ppm (H-8, 1)、m (tt)、J = 9.8 Hz および 6.7 Hz；1.61 ppm (H-13a, 1) m；1.52 ~ 1.32 ppm (H-14、H-16a および H-17a, 4)、m (1.455 ppm (H-14a, 1)、m；1.42 ppm (H-14b, 1)、m；1.38 ppm (H-17a, 1)、m；1.34 ppm (H-16a, 1)、m)；1.32 ~ 1.16 ppm (H-13b, H-16b, H-17b, H-18 および H-19, 7)、m (1.31 ppm (H-13b, 1)、m；1.285 ppm (H-16b, 1)、m；1.275 ppm (H-19, 2)、m；1.26 ppm (H-17b, 1)、m；1.25 ppm (H-18, 2)、m)；1.11 ppm (H-12, 1)、m (tt)、J = 9.0 Hz および 6.3 Hz；1.02 ppm (H-10b, 1)、m (ddd/dt)、J = 11.3 Hz および 10.3 Hz)；0.865 ppm (H-20, 3)、m (t)、J = 6.9 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】

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

【0168】

1t1.) 実施例1s1 - 1s2 - 1s3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】

1t2.) 実施例1s1 - 1s2 - 1s3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】

1t3.) 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】

1v.) 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】

1v1.) 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

1v2.) 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 ピークはおよそ 100°C(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/SDTA851^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、K 1() : 1.540598

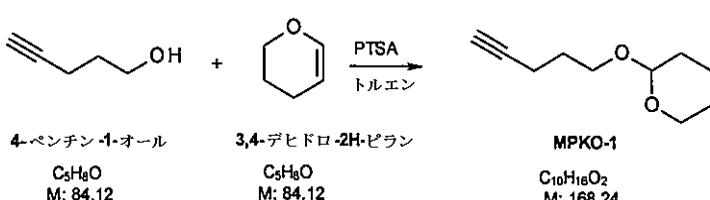
走査範囲(°): 2.0000~40.0014

【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5.5lに4-ペンチン-1-オール552gを溶解させた。この溶液にジヒドロピラン677mlおよびテトラヒドロフラン120ml中にパラ-トルエンスルホン酸(PSTA)19.5g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および水で洗浄した。有機相を蒸発乾固させた。粗生成物を精製せずに次の工程に取り入れた。 40

【0182】

収量: 1062g (96%) の無色オイル。

NMRデータ:

(CDC13)、¹H NMR (500MHz): 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-1b, 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, (

40

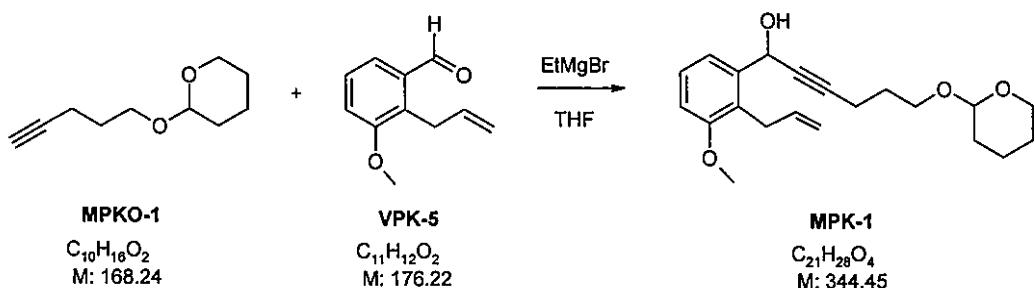
50

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 ~ 1.76 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)。 10

【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 1062 g を無水テトラヒドロフラン 8.5 l に溶解させ、次いで 60 ~ 65 ℃ にてエチルマグネシウムプロミド溶液（エーテル中 3 M 溶液）1920 ml 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 930 ml 中に VPK-5 (2-アリル-3-メトキシベンゾアルデヒド) 927 g を含む溶液をこれに添加した。反応の終了時に、混合物を 1 M 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 0.5 M NaHCO₃ 溶液および 15% NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し、2.4 kg 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。 30

【0184】

収量：100% (1812 g) の MPK-1、淡褐色オイルとして。

NMR データ：

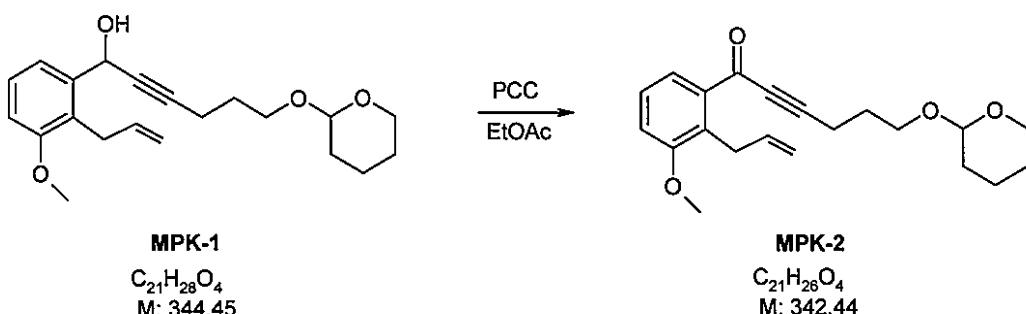
(CDCl₃)、¹H NMR (500 MHz): 7.34 ppm (H - 6, 1)、dd、J = 7.8 Hz および 0.7 Hz; 7.24 ppm (H - 5, 1)、m (t)、J = 8.0 Hz、CDCl₃ の残留溶媒のピークと一部重なる; 6.86 ppm (H - 4, 1)、d (d 広幅)、J = 8.0 Hz; 5.98 ppm (H - 14, 1)、ddt、J = 1.7.1 Hz, 1.1 Hz, 1.0.2 Hz および 5.9 Hz; 5.62 ppm (H - 7, 1)、広幅; 4.98 ppm (H - 15a, 1)、dq (ddt)、J = 10.1 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 50

; 3.505 ~ 3.43 ppm (H-12b および H-21b, 2)、m、(3.47 ppm (H-21b, 1)、m; 3.46 ppm (H-12b, 1)、m); 2.37 ppm (H-10, 2)、td、J = 7.1 Hz および 1.8 Hz; 2.30 ppm (OH-7, 1)、広幅; 1.87 ~ 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 ~ 1.45 ppm (H-18b, H-19b および H-20, 4)、m、(1.565 ppm (H-18b, 1)、m; 1.56 ppm (H-20a, 1)、m; 1.51 ppm (H-20b, 1)、m; 1.505 ppm (H-19b, 1) m);
 13C NMR (125.8 MHz): 157.74 ppm (C-3), 140.75 ppm (C-1), 137.20 ppm (C-14), 127.52 ppm (C-5), 125.94 ppm (C-2), 119.32 ppm (C-6), 114.86 ppm (C-15), 110.74 ppm (C-4), 98.90 ppm (C-17); 86.66 ppm (C-9), 80.55 ppm (C-8), 66.03 ppm (C-12), 62.32 ppm (C-21), 62.23 ppm (C-7), 55.91 ppm (C-16); 30.77 ppm (C-18), 29.56 ppm (C-13), 28.82 ppm (C-11), 25.57 ppm (C-20), 19.63 ppm (C-19), 15.93 ppm (C-10)。 10

【0185】

2c.) 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-オン (MPK-2) の製造 20

【化81】



酢酸エチル 121 に不活性雰囲気中でピリジニウムクロロクロマート (PCC) 4 kg、次いで無水酢酸ナトリウム 1.7 kg を添加した。懸濁液を室温にて 15 分間攪拌し、次いで前工程で得られた MPK-1 溶液 2.4 kg を添加した。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。15 ~ 20 分の攪拌後、混合物をろ過し、シリカゲルを酢酸エチルで洗浄し、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：酢酸エチル勾配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。生成物を含有する画分を収集し、濃縮し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥材をろ去し、ろ液溶液を蒸発乾固させた。 30

【0186】

収量：1246 g (69%) の淡褐色オイル。

NMR データ：

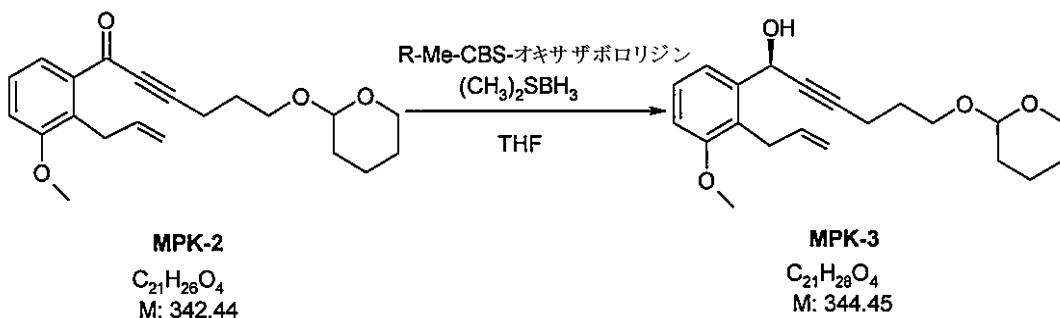
(CDCl₃)、1H NMR (500 MHz): 7.73 ppm (H-6, 1)、dd、J = 7.8 Hz および 0.7 Hz; 7.29 ppm (H-5, 1)、t、J = 8.0 Hz; 7.04 ppm (H-4, 1)、d (d 広幅)、J = 8.0 Hz; 5.97 ppm (H-14, 1)、ddt、J = 17.1 Hz, 10.1 Hz および 6.2 Hz; 4.985 ppm (H-15b, 1)、dq (ddt)、J = 17.1 Hz および 1.7 Hz; 4.94 ppm (H-15a, 1)、dq (ddt)、J = 10.1 Hz および 1.6 Hz; 4.60 ppm (H-11, 1)、m (dd)、J = 4.0 Hz および 2.9 Hz; 350

. 9 . 1 ~ 3 . 8 1 p p m (H - 1 2 a 、 H - 1 6 および H - 2 1 a , 5) 、 m 、 (3 . 8 6 p p m (H - 1 2 a , 1) 、 m , 3 . 8 5 5 p p m (H - 2 1 a , 1) 、 m ; 3 . 8 5 p p m (H - 1 6 , 3) 、 s) ; 3 . 7 8 p p m (H - 1 3 , 2) 、 d t 、 J = 6 . 2 H z および 1 . 5 H z ; 3 . 5 5 ~ 3 . 4 6 p p m (H - 1 2 b および H - 2 1 b , 2) 、 m 、 (3 . 5 1 p p m (H - 1 2 b , 1) 、 m (d t) 、 J = 9 . 9 H z および 6 . 0 H z ; 3 . 5 0 p p m (H - 2 1 b , 1) 、 m) ; 2 . 5 8 5 p p m (H - 1 0 , 2) 、 t d 、 J = 7 . 1 H z および 1 . 4 H z ; 1 . 9 2 5 p p m (H - 1 1 , 2) 、 t t (q u i) 、 J = 6 . 6 H z ; 1 . 8 2 p p m (H - 1 9 a , 1) 、 m ; 1 . 7 1 p p m (H - 1 8 a , 1) 、 m ; 1 . 6 4 ~ 1 . 4 6 p p m (H - 1 8 b , H - 1 9 b および H - 2 0 , 4) 、 m 、 (1 . 5 7 5 p p m (H - 1 8 b , 1) 、 m ; 1 . 5 7 p p m (H - 2 0 a , 1) 、 m ; 1 . 5 3 p p m (H - 2 0 b , 1) 、 m ; 1 . 5 2 p p m (H - 1 9 b , 1) m) ; 1 3 C N M R (1 2 5 . 8 M H z) : 1 8 0 . 2 1 p p m (C - 7) 、 1 5 8 . 2 0 p p m (C - 3) 、 1 3 7 . 5 3 p p m (C - 1) 、 1 3 6 . 9 0 p p m (C - 1 4) 、 1 3 0 . 0 4 p p m (C - 2) 、 1 2 6 . 8 5 p p m (C - 5) 、 1 2 4 . 7 5 p p m (C - 6) 、 1 1 5 . 0 1 p p m (C - 4) 、 1 1 4 . 8 9 p p m (C - 1 5) 、 9 9 . 0 5 p p m (C - 1 7) ; 9 5 . 0 3 p p m (C - 9) 、 8 1 . 9 7 p p m (C - 8) 、 6 5 . 8 4 p p m (C - 1 2) 、 6 2 . 4 6 p p m (C - 2 1) 、 5 6 . 2 0 p p m (C - 1 6) ; 3 0 . 7 8 p p m (C - 1 8) 、 2 9 . 8 9 p p m (C - 1 3) 、 2 8 . 2 3 p p m (C - 1 1) 、 2 5 . 5 8 p p m (C - 2 0) 、 1 9 . 6 8 p p m (C - 1 9) 、 1 6 . 3 8 p p m (C - 1 0) 。 20

【 0 1 8 7 】

2 d .) (1 S) - 1 - (2 - アリル - 3 - メトキシフェニル) - 6 - テトラヒドロビラン - 2 - イルオキシ - ヘクシ - 2 - イン - 1 - オール (M P K - 3) の製造

【 化 8 2 】



不活性雰囲気中で M P K - 2 の 1 2 4 6 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 - オキサザボロリジン (トルエン中の 1 M 溶液) 5 . 7 3 l を添加した。混合物を次いで - 4 0 ℃ ~ - 3 5 ℃ に冷却し、ボラン - ジメチルスルフィド錯体 9 2 5 m l 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。 40

【 0 1 8 8 】

収量 : 1 1 7 8 g (9 4 %) の淡褐色オイル。

N M R データ :

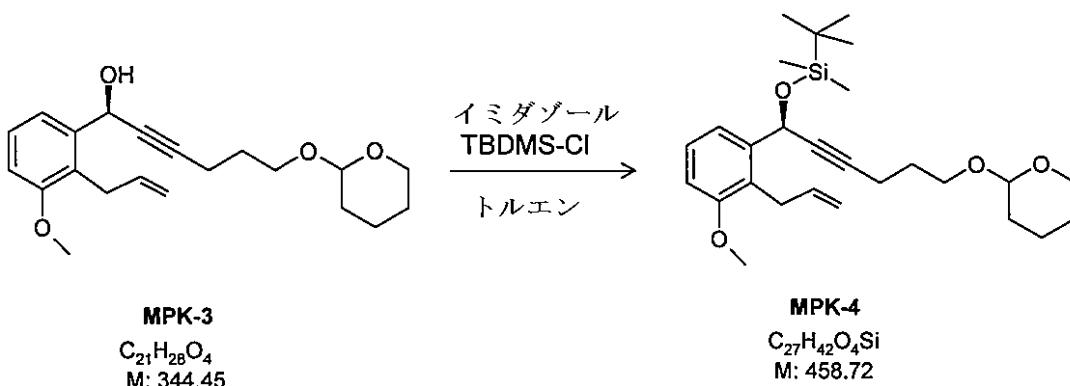
(C D C 1 3) 、 1 H N M R (5 0 0 M H z) : 7 . 3 5 p p m (H - 6 , 1) 、 d 、 J = 7 . 8 H z , 7 . 2 4 p p m (H - 5 , 1) 、 m (t) 、 J = 8 . 0 H z , 6 . 8 6 p p m (H - 4 , 1) 、 d 、 J = 8 . 1 H z ; 5 . 9 9 p p m (H - 1 4 , 1) 、 d d t 、 J = 1 7 . 1 H z , 1 0 . 3 H z および 5 . 7 H z ; 5 . 6 2 p p m (H - 7 , 1) 、 t 、 J = 1 . 8 H z ; 4 . 9 8 p p m (H - 1 5 a , 1) 、 d q 、 J = 1 0 . 1 H z および 1 . 8 H z ; 4 . 9 4 p p m (H - 1 5 b , 1) 、 d q 、 J = 1 7 . 2 H z および 1 . 50

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)、ddt, J = 15.6 Hz, 5.8 Hz および1.7 Hz ; 3.55 ppm (H - 13b, 1)、ddt, 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、(3.47 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 (O H - 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、(1.81 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-ブチルジメチルシリラン (MPK-4) の製造

【化83】



前記工程で得られた粗MPK-3 (理論的量1253g)をトルエン10lに溶解させ、この溶液にイミダゾール409g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 (TBDMSCl) 2.021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】

10

20

30

40

50

収量：1515g(91%)の淡褐色オイル。

NMRデータ：

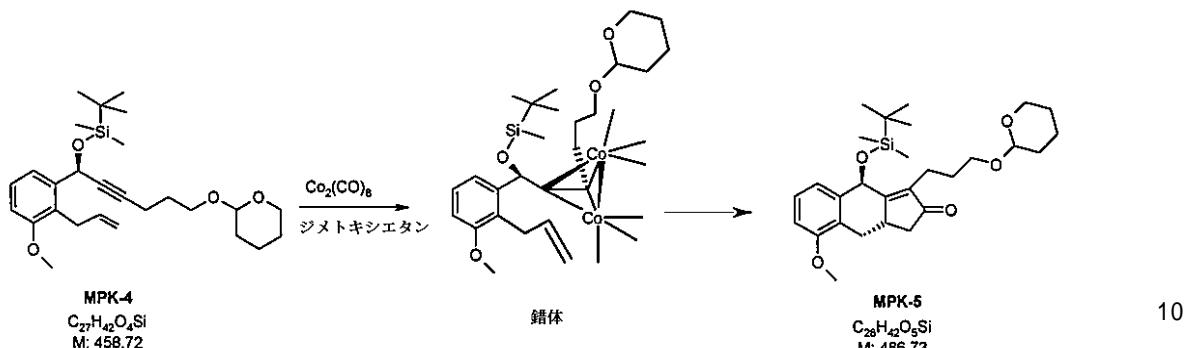
(CDC13)、¹H NMR (500MHz) : 7.27 ppm (H-6, 1)、m (d / dd)、J = 8.0Hz および 1.0Hz, 7.21 ppm (H-5, 1)、t、J = 8.0Hz; 6.81 ppm (H-4, 1)、d (dd)、J = 8.1Hz および 0.7Hz; 5.95 ppm (H-14, 1)、dddd、J = 16.9Hz, 10.3Hz, 6.4Hz および 5.4Hz; 5.575 ppm (H-7, 1)、t、J = 1.7Hz; 5.00 ~ 4.90 ppm (H-15, 2)、m、(4.97 ppm (H-15a, 1)、dq、J = 約 10.2Hz および 1.6Hz; 4.94 ppm (H-15b, 1)、dq、J = 約 16.9Hz および 1.8Hz); 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 = 9.8Hz および 6.3Hz); 3.61 ppm (H-13a, 1)、ddt、J = 15.6Hz, 5.2Hz および 1.8Hz; 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 = 15.6Hz および 6.4Hz; 3.46 ppm (H-21b, 1)、m; 3.42 ppm (H-12b, 1)、dt、J = 9.8Hz および 6.3Hz); 2.295 ppm (H-10, 2)、m (td)、J = 7.2Hz および 1.9Hz; 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 = 6.7Hz); 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。

¹³C NMR (125.8MHz) : 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), 25.9 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)。

【0191】

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】



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。バー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】

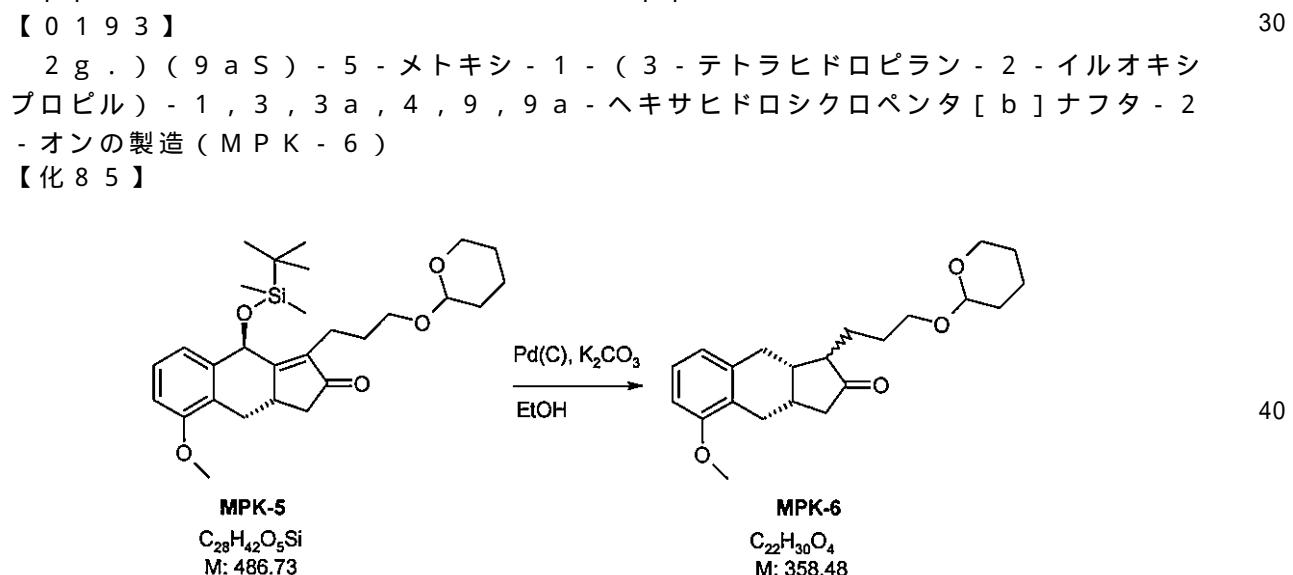
収量：1363 g (90%) の淡褐色オイル。

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) d t、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) d d、J = 17.1 Hz および 7.4 Hz；3.51 ppm (H-4a, 0.5) d d、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) d d、J = 18.8 Hz および 6.4 Hz；2.700 ppm (H-10a, 0.5) d d、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；2.385 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) d d、J = 18.8 Hz および 1.3 Hz；2.210 ppm (H-10b, 0.5) d d、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) d d、J = 17.1 Hz および 8.9 Hz) 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 aS) - 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, 3a, 4, 9, 9a - 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 50

精製した。

【0194】

収量：703g (70%) の淡褐色オイル。

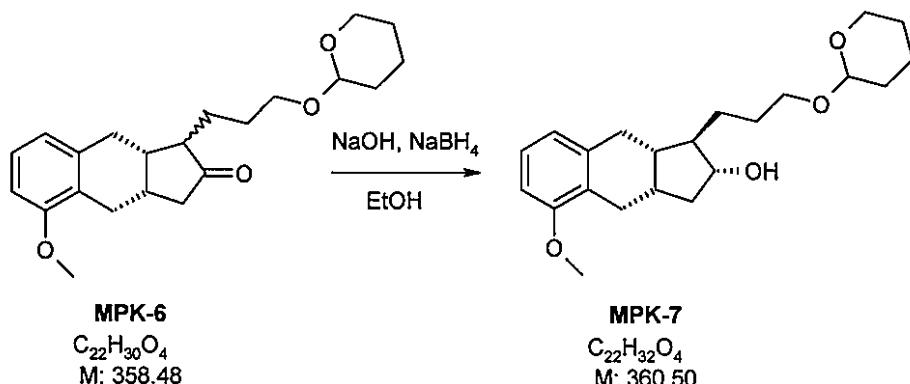
NMRデータ：

(CDC13)、¹H NMR (500MHz) : 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-28
 a, 5)、m (3.87 ppm (H-28a, 1)、m; 3.82 ppm (H-2, 3) 10
 、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; 3.4
 4 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
 m (H-7a, 0.5)、m (dd)、J = 16.7 Hzおよび5.9 Hz; 2.68 p
 pm (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 H 20
 z; 2.41 ppm (H-12, 1)、m (ddd)、J = 5.5 Hz)、2.23 ppm
 m (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-1
 0b, 1)、dd、J = 18.9 Hzおよび12.1 Hz; 1.905 ppm (H-13
 a, 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; 1.7
 6 ppm (H-14a, 1)、m; 1.71 ppm (H-14b, 1)、m)、1.64 30
 ~ 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; 1.5
 3 ppm (H-26b, 1)、m; 1.52 ppm (H-27b, 1)、m; 1.45 p
 pm (H-13b, 1)、m)、¹³C NMR (125.8 MHz) : 219.34 p
 pm (C-11)、157.72 ppm (C-3)、136.06および136.04 p
 pm (C-6) 126.29 ppm (C-22)、123.37 ppm (C-5)、12
 1.19 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)。 40

【0195】

2 h.) (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)

【化 8 6】



10

MPK-6 の 7.03 g をエチルアルコール 141 mL 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 4.2 g 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 1 M NaHCO₃ 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：6.36 g (90%) の淡褐色オイル。

NMR データ：

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

40

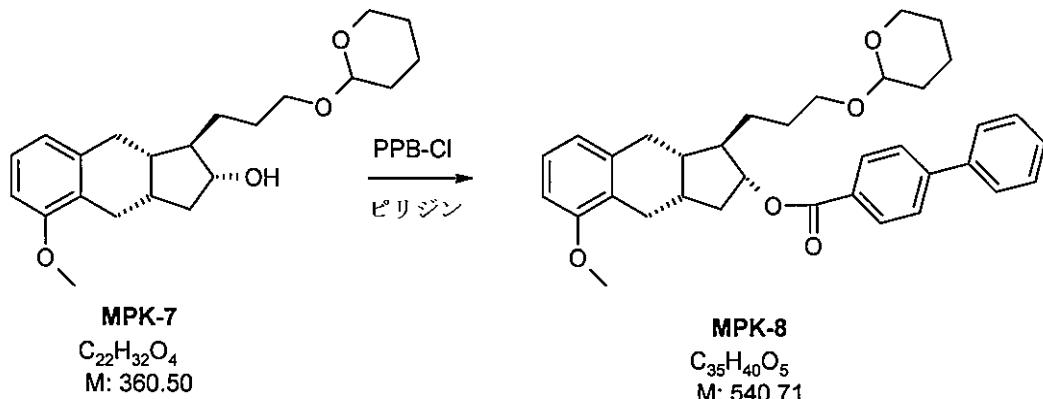
50

、m (t t) 、 J = 1 0 . 0 Hz および 6 . 8 Hz ; 2 . 1 6 ppm (H - 1 0 a , 1)
 、m (d t / d d d) 、 J = 1 2 . 0 Hz , 7 . 1 Hz および 6 . 3 Hz ; 2 . 1 5 ppm
 m (OH - 1 1 , 0 . 5) 、広幅) ; 2 . 0 0 ppm (OH - 1 1 , 0 . 5) 、 1 . 9 3
 ~ 1 . 6 4 ppm (H - 8 、 H - 1 4 、 H - 2 5 a および H - 2 6 a , 5) 、 m (1 . 8
 8 ppm (H - 8 , 1) 、 m (t t) 、 J = 1 0 . 0 Hz および 6 . 3 Hz ; 1 . 8 2 p
 pm (H - 2 6 a , 0 . 5) 、 m ; 1 . 7 9 5 ppm (H - 1 4 a , 1) 、 m ; 1 . 7 9
 ppm (H - 2 6 a , 0 . 5) 、 m ; 1 . 7 5 5 ppm (H - 1 4 b , 1) 、 m ; 1 . 6
 9 5 ppm (H - 2 5 a , 1) 、 m) ; 1 . 6 4 ~ 1 . 4 4 ppm (H - 1 3 , H 2 5 b
 、 H - 2 6 b および H - 2 7 , 6) 、 m (1 . 5 8 ppm (H - 1 3 a , 1) 、 m ; 1 .
 5 6 5 ppm (H - 2 5 b , 1) 、 m ; 1 . 5 6 ppm (H - 1 3 b , 1) 、 m ; 1 . 5
 5 5 ppm (H - 2 7 a , 1) 、 m ; 1 . 5 3 ppm (H - 2 6 b , 0 . 5) 、 m ; 1 .
 5 0 5 ppm (H - 2 7 b , 1) 、 m ; 1 . 5 0 ppm (H - 2 6 b , 0 . 5) 、 m) ;
 1 . 3 8 ~ 1 . 2 0 ppm (H - 1 2 , 1) 、 m (1 . 3 2 ppm (H - 1 2 , 0 . 5)
 、 m 、 J = 約 9 . 2 Hz および 6 . 6 Hz ; 1 . 2 9 ppm (H - 1 2 , 0 . 5) 、 m ;
 J = 約 9 . 2 Hz および 6 . 6 Hz) 、 1 . 1 9 ~ 1 . 0 8 ppm (H - 1 0 , 1) 、 m
 (1 . 1 6 ppm (H - 1 0 b , 0 . 5) 、 m (d d d) 、 J = 約 1 0 . 0 Hz ; 1 . 1
 2 ppm (H - 1 0 b , 0 . 5) 、 m (d d d) 、 J = 約 1 0 . 0 Hz) ;
 13 C NMR (1 2 5 . 8 MHz) : 1 5 6 . 2 3 ppm (C - 3) 、 1 4 0 . 6 4 p
 pm および 1 4 0 . 5 5 ppm (C - 6) 、 1 2 7 . 0 4 ppm および 1 2 7 . 0 2 p
 m (C - 5) 1 2 6 . 2 0 ppm (C - 2 2) 、 1 2 0 . 5 8 ppm (C - 2 3) 、 1 0
 8 . 4 3 ppm および 1 0 8 . 4 1 ppm (C - 2 1) 、 9 9 . 0 9 ppm および 9 9 .
 0 7 ppm (C - 2 4) 、 7 7 . 3 7 ppm (C - 1 1) 、 6 8 . 3 9 ppm および 6 8
 . 3 6 ppm (C - 1 5) 、 6 2 . 5 2 ppm および 6 2 . 4 2 ppm (C - 2 8) 、 5
 5 . 6 7 ppm (C - 2) 、 5 1 . 9 6 ppm (C - 1 2) 、 4 1 . 6 1 ppm および 4
 1 . 4 1 ppm (C - 8) 、 4 1 . 5 6 ppm および 4 1 . 5 3 ppm (C - 1 0) 、 3
 3 . 8 1 ppm および 3 3 . 7 6 ppm (C - 7) 、 3 2 . 9 4 ppm (C - 9) 、 3 0
 . 8 1 ppm および 3 0 . 7 6 ppm (C - 2 5) 、 2 9 . 9 0 ppm および 2 9 . 7 4
 ppm (C - 1 3) 、 2 7 . 7 3 ppm および 2 7 . 6 6 ppm (C - 1 4) 、 2 5 . 8
 3 ppm (C - 4) 、 2 5 . 5 5 ppm および 2 5 . 5 2 ppm (C - 2 7) 、 1 9 . 7
 9 ppm および 1 9 . 6 9 ppm (C - 2 6) 。
 30

【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 (MPK - 8) の製造

【化87】



不活性雰囲気中で MPK - 7 の 6 3 6 g をピリジン 1 . 4 1 に溶解させ、 p - フェニル
 ベンゾイルクロリド 5 0 8 g をこの溶液に添加した。反応混合物を 5 0 ~ 6 0 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
 40

せ、水相を tert - プチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を NaHSO₄ 溶液、K₂CO₃ 溶液、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：

(CDC13)、¹H NMR (500 MHz) : 8.06 ppm (H-31 および H-31', 2)、d、J = 8.4 Hz; 7.66 ~ 7.58 ppm (H-32, H-32', 2)、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 Hz; 7.61 ppm (H-35 および H-35', 2)、m (d)、J = 7.3 Hz); 7.46 ppm (H-36 および H-36', 2)、m (t)、J = 7.5 Hz; 7.39 ppm (H-37, 1)、m (t)、J = 7.4 Hz; 7.14 ppm (H-22, 1)、t、J = 7.8 Hz; 6.82 ppm (H-23, 1)、m (d/d 広幅)、J = 7.4 Hz; 6.77 ppm (H-21, 1)、d、J = 8.2 Hz; 5.03 ppm (H-11, 1)、td、J = 8.4 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 Hz および 6.6 Hz; 3.752 ppm (H-15a, 0.5)、dt、J = 9.7 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 Hz および 6.6 Hz; 3.410 ppm (H-15b, 0.5)、dt、J = 9.6 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 Hz および 6.2 Hz; 2.85 ppm (H-7a, 1)、dd、J = 14.5 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 Hz および 6.9 Hz; 2.587 ppm (H-7b, 0.5)、m (dd)、J = 14.6 Hz および 7.0 Hz; 2.535 ppm (H-4b, 1)、dd、J = 14.9 Hz および 7.2 Hz; 2.48 ppm (H-10a, 1)、m (ddd)、J = 6.4 Hz; 2.40 ppm (H-9, 1)、m、J = 約 7.7 Hz); 2.03 ppm (H-8, 1)、m (tt)、J = 9.1 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 Hz および 8.7 Hz; 13C 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

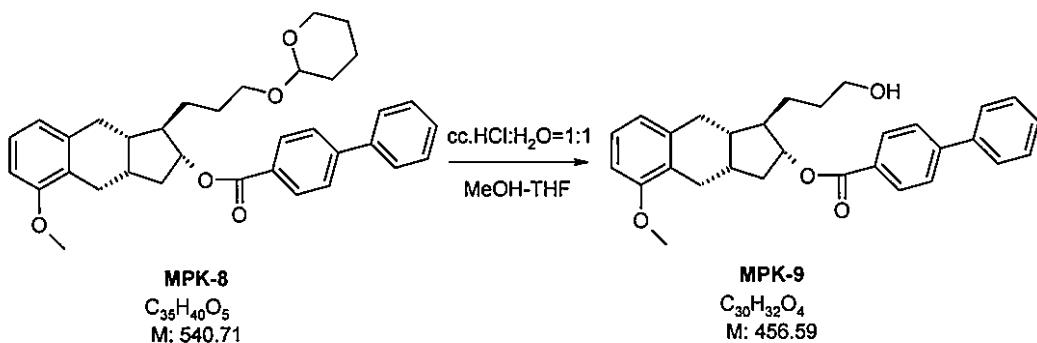
p p m (C - 2 8) 、 5 5 . 6 5 p p m (C - 2) 、 4 9 . 5 8 p p m (C - 1 2) 、 4 1 . 0 0 p p m および 4 0 . 9 9 p p m (C - 8) 、 3 8 . 0 0 p p m (C - 1 0) 、 3 3 . 8 5 p p m (C - 9) 、 3 3 . 8 0 p p m (C - 7) 、 3 0 . 8 9 p p m および 3 0 . 8 8 p p m (C - 2 5) 、 2 9 . 6 1 p p m および 2 9 . 5 8 p p m (C - 1 3) 、 2 7 . 9 1 p p m および 2 7 . 8 9 p p m (C - 1 4) 、 2 5 . 9 2 p p m (C - 4) 、 2 5 . 6 1 p p m (C - 2 7) 、 1 9 . 8 1 p p m および 1 9 . 8 0 p p m (C - 2 6) 。

【 0 1 9 9 】

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

10

【 化 8 8 】



20

MPK - 8 の 5 7 4 g をテトラヒドロピラン 1 . 2 1 に溶解させた。メタノール 4 . 6 L 、次いで注意深く濃塩酸 1 4 5 m l および水 1 4 5 m l の混合物を添加した。反応の終了時に、混合物を 1 M の NaHCO₃ 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。

【 0 2 0 0 】

収量 : 3 7 6 g (7 8 %) の無色オイル。

NMR データ :

(C D C 1 3) 、 1 H N M R (5 0 0 M H z) : 8 . 0 5 p p m (H - 3 1 および H - 3 1 ' , 2) 、 d 、 J = 8 . 4 H z ; 7 . 6 7 ~ 7 . 5 7 p p m (H - 3 2 、 H - 3 2 ' , H - 3 5 および H - 3 5 ' , 4) 、 m (7 . 6 3 p p m (H - 3 2 および H - 3 2 ' , 2) 、 m (d) 、 J = 8 . 4 H z ; 7 . 6 0 5 p p m (H - 3 5 および H - 3 5 ' , 2) 、 m (d) 、 J = 7 . 2 H z) ; 7 . 4 6 p p m (H - 3 6 および H - 3 6 ' , 2) 、 m (t) 、 J = 7 . 5 H z ; 7 . 3 9 p p m (H - 3 7 , 1) 、 m (t) 、 J = 7 . 3 H z ; 7 . 1 4 p p m (H - 2 2 , 1) 、 t 、 J = 7 . 8 H z ; 6 . 8 1 p p m (H - 2 3 , 1) 、 d 、 J = 7 . 4 H z ; 6 . 7 8 p p m (H - 2 1 , 1) 、 d 、 J = 8 . 2 H z ; 5 . 0 5 p p m (H - 1 1 , 1) 、 t d 、 J = 8 . 3 H z および 6 . 3 H z ; 3 . 8 2 p p m (H - 2 , 3) 、 s , 3 . 6 6 p p m (H - 1 5 , 2) 、 m ; 2 . 9 4 ~ 2 . 8 0 p p m (H - 4 a および H - 7 a , 2) 、 m (2 . 9 0 p p m (H - 4 a , 1) 、 d d 、 J = 1 4 . 9 H z および 6 . 1 H z ; 2 . 8 4 5 p p m (H - 7 a , 1) 、 d d 、 J = 1 4 . 5 H z および 6 . 3) ; 2 . 6 3 ~ 2 . 5 0 p p m (H - 4 b および H - 7 b , 2) 、 m (2 . 5 8 p p m (H - 7 b , 1) 、 d d 、 J = 1 4 . 6 H z および 6 . 8 H z ; 2 . 5 5 p p m (H - 4 b , 1) 、 d d 、 J = 1 5 . 0 H z および 7 . 0 H z) ; 2 . 5 0 ~ 2 . 3 5 p p m (H - 9 および H - 1 0 a , 2) 、 m (2 . 4 6 5 p p m (H - 1 0 a , 1) 、 m (d d d) 、 J = 1 2 . 3 H z , 7 . 6 H z および 6 . 3 H z ; 2 . 4 0 p p m (H - 9 , 1) 、 m 、 J = 約 7 . 6 H z) ; 2 . 0 3 p p m (H - 8 , 1) 、 m (t t) 、 J = 8 . 9 H z および 6 . 9 H z , 1 . 8 1 p p m (H - 1 2 , 1) 、 m (t t) 、 J = 8 . 2 H z および 6 . 7 H z ; 1 . 7 7 ~ 1 . 4 5 p p m (H - 1 3 および H - 1 4 , 4) 、 m (1 . 7 3 p p m (H - 1 4 a , 1) 、 m ; 1 . 7 0 p p m (H - 1 4 b , 1) 、

40

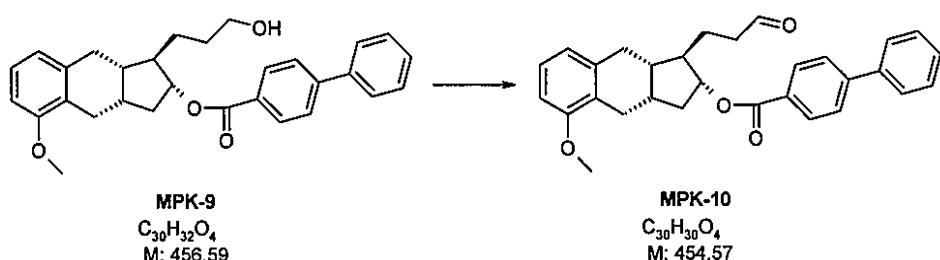
50

m ; 1 . 6 2 5 ppm (H - 1 3 a , 1) 、 m ; 1 . 6 0 ppm (H - 1 3 b , 1) 、 m) 、 1 . 3 9 ppm (H - 1 0 b , 1) 、 d t 、 J = 1 2 . 2 Hz および 8 . 6 Hz , 1 3 C NMR (1 2 5 . 8 MHz) : 1 6 6 . 5 0 ppm (C - 2 9) 、 1 5 6 . 6 6 ppm (C - 3) 、 1 4 5 . 7 2 ppm (C - 3 3) 、 1 4 0 . 1 6 ppm (C - 6 および C - 3 4 , 2) ; 1 3 0 . 2 0 ppm (C - 3 1 および C - 3 1 ' , 2) 、 1 2 9 . 3 3 ppm (C - 3 0) 、 1 2 9 . 0 4 ppm (C - 3 6 および C - 3 6 ' , 2) 、 1 2 8 . 2 4 ppm (C - 3 7) 、 1 2 7 . 3 9 ppm (C - 3 5 および C - 3 5 ' , 2) 、 1 2 7 . 1 6 ppm (C - 3 2 および C - 3 2 ' , 2) 、 1 2 6 . 7 8 ppm (C - 5) 、 1 2 6 . 3 7 ppm (C - 2 2) 、 1 2 0 . 5 8 ppm (C - 2 3) 、 1 0 8 . 4 5 ppm (C - 2 1) 、 7 9 . 8 6 ppm (C - 1 1) 、 6 3 . 2 9 ppm (C - 1 5) 、 5 5 . 6 5 ppm (C - 2) 、 4 9 . 3 6 ppm (C - 1 2) 、 4 0 . 9 6 ppm (C - 8) 、 3 7 . 9 8 ppm (C - 1 0) 、 3 3 . 7 6 ppm (C - 9) 、 3 3 . 6 9 ppm (C - 7) 、 3 0 . 7 7 ppm (C - 1 4) 、 2 8 . 9 8 ppm (C - 1 3) 、 2 5 . 8 8 ppm (C - 4) 。 10

[0 2 0 1]

2 k .) [(1 R , 9 a S) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - オキソプロピル) - 2 , 3 ,
3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペニタ [b] ナフタ - 2 - イル] 4 -
安息香酸フェニル (M P K - 1 0) の製造

【化 8 9】



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 NaHSO₄ 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。

[0 2 0 2]

收量 : 374 g (100%) の白色結晶。

NMR データ：

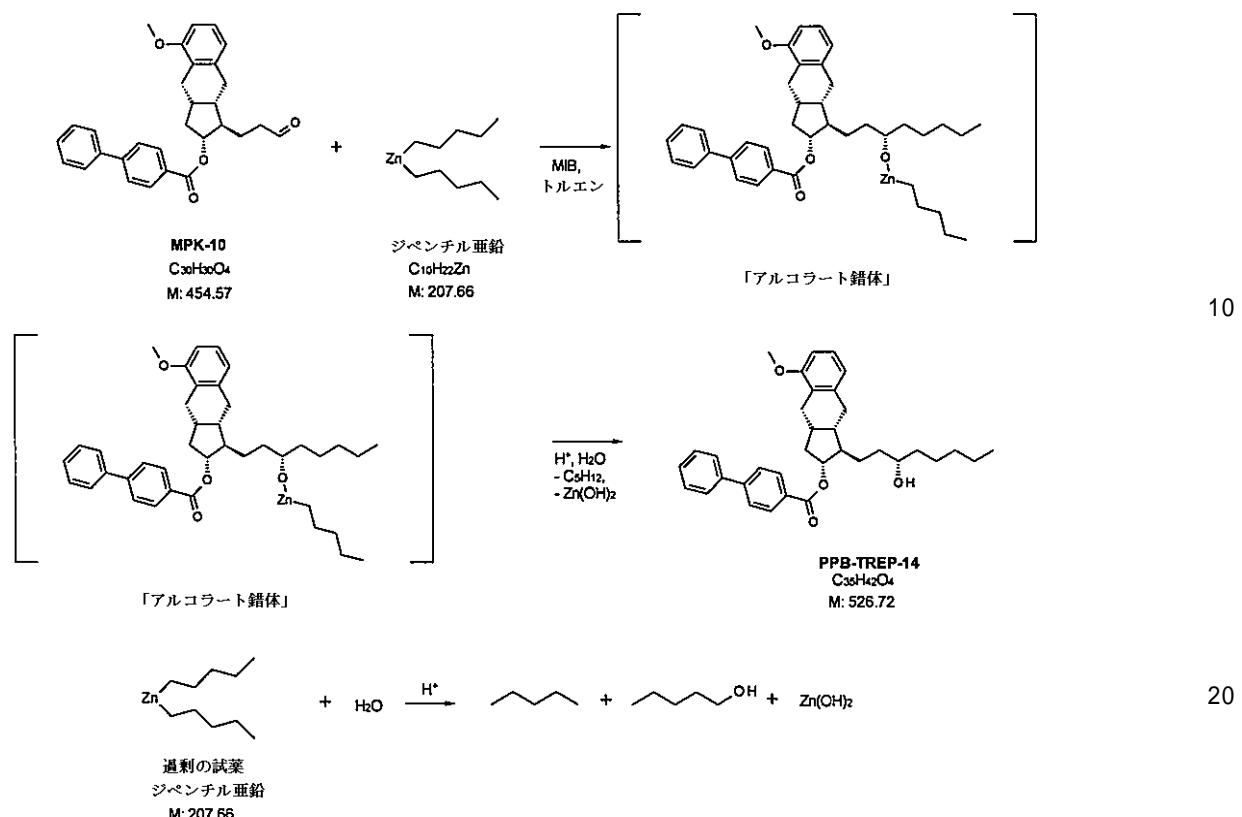
(C D C 1 3) 、 1 H N M R (5 0 0 M H z) : 9 . 7 8 p p m (H - 1 5 , 1) 、 t 、 J = 1 . 3 H z ; 8 . 0 5 p p m (H - 3 1 および H - 3 1 ' , 2) 、 m (d) 、 J = 8 . 5 H z ; 7 . 6 8 ~ 7 . 5 7 p p m (H - 3 2 、 H - 3 2 ' 、 H - 3 5 および H - 3 5 ' , 4) 、 m (7 . 6 4 p p m (H - 3 2 および H - 3 2 ' , 2) 、 m (d) 、 J = 8 . 5 H z ; 7 . 6 1 p p m (H - 3 5 および H - 3 5 ' , 2) 、 m (d) 、 J = 7 . 0 H z) ; 7 . 4 6 p p m (H - 3 6 および H - 3 6 ' , 2) 、 m (t) 、 J = 7 . 6 H z ; 7 . 3 9 p p m (H - 3 7 , 1) 、 m (t) 、 J = 7 . 4 H z ; 7 . 1 5 p p m (H - 2 2 , 1) 、 t 、 J = 7 . 8 H z , 6 . 8 2 p p m (H - 2 3 , 1) 、 d 、 J = 7 . 4 H z ; 6 . 7 8 p p m (H - 2 1 , 1) 、 d 、 J = 8 . 2 H z , 5 . 0 2 p p m (H - 1 1 , 1) 、 t d 、 J = 8 . 3 H z および 6 . 3 H z ; 3 . 8 2 p p m (H - 2 , 3) 、 s ; 2

. 9 . 3 . 5 ~ 2 . 7 . 9 p p m (H - 4 a および H - 7 a , 2) 、 m (2 . 8 . 6 . 5 p p m (H - 4 a , 1) 、 d d 、 J = 14 . 9 H z および 6 . 1 H z ; 2 . 8 . 3 . 5 p p m (H - 7 a , 1) 、 d d 、 J = 14 . 4 H z および 6 . 3) ; 2 . 6 . 5 ~ 2 . 5 . 3 p p m (H - 4 b 、 H - 7 b および H - 14 , 4) 、 m (2 . 6 . 1 p p m (H - 14 , 2) 、 d d d 、 J = 7 . 6 H z , 6 . 5 H z および 1 . 1 H z ; 2 . 5 . 7 . 6 p p m (H - 7 b , 1) 、 d d 、 J = 14 . 5 H z および 6 . 3 H z ; 2 . 5 . 6 . 8 p p m (H - 4 b , 1) 、 d d 、 J = 14 . 9 H z および 6 . 5 H z) ; 2 . 5 . 3 ~ 2 . 3 . 6 p p m (H - 9 および H - 10 , 2) 、 m (2 . 4 . 8 . 5 p p m (H - 10 , 1) 、 d d d 、 J = 12 . 1 H z , 7 . 6 H z および 6 . 4 H z ; 2 . 4 . 2 p p m (H - 9 , 1) 、 m) ; 2 . 0 . 7 . 5 ~ 1 . 8 . 9 p p m (H - 8 および H - 13 a , 2) 、 m (2 . 0 . 2 p p m (H - 8 , 1) 、 m , 1 . 9 . 4 p p m (H - 13 a , 1) 、 m) ; 1 . 8 . 5 ~ 1 . 7 . 3 p p m (H - 12 および H - 13 b , 2) 、 m (1 . 8 . 0 p p m (H - 14 b , 1) 、 m ; 1 . 7 . 9 p p m (H - 12 , 1) 、 m) ; 1 . 3 . 4 . 5 p p m (H - 10 , 1) 、 d t 、 J = 12 . 2 H z および 8 . 8 H z , 13 C NMR (125 . 8 MHz) : 202 . 22 p p m (C - 15) 、 166 . 33 p p m (C - 29) 、 156 . 71 p p m (C - 3) 、 145 . 85 p p m (C - 33) 、 140 . 11 p p m (C - 34) ; 139 . 82 p p m (C - 6) 、 130 . 20 p p m (C - 31 および C - 31' , 2) 、 129 . 11 p p m (C - 30) 、 129 . 06 p p m (C - 36 および C - 36' , 2) 、 128 . 28 p p m (C - 37) 、 127 . 40 p p m (C - 35 および C - 35' , 2) 、 127 . 21 p p m (C - 32 および C - 32' , 2) 、 126 . 60 p p m (C - 5) 、 126 . 46 p p m (C - 22) 、 120 . 66 p p m (C - 23) 、 108 . 54 p p m (C - 21) 、 79 . 48 p p m (C - 11) 、 55 . 65 p p m (C - 2) 、 48 . 70 p p m (C - 12) 、 41 . 95 p p m (C - 14) 、 40 . 79 p p m (C - 8) 、 37 . 91 p p m (C - 10) 、 33 . 53 p p m (C - 9) 、 33 . 29 p p m (C - 7) 、 25 . 73 p p m (C - 4) 、 24 . 69 p p m (C - 13) 。 10
20

【 0 2 0 3 】

211 .) [(1 R , 2 R , 9 a S) - 1 - [(3 S) - ヒドロキシオクチル] - 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 (PPB - TREP - 14) の製造

【化90】



【0204】

蒸留トルエン 4 . 5 l に不活性雰囲気中で M I B * 結晶 7 . 5 g を、次いでジペンチル亜鉛 1 8 0 0 m l 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 M P K - 1 0 の 3 0 0 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 : t e r t - プ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。

【0205】

収量： 3 0 0 g (8 6 %) の黄色オイル。

NMR データ：

(C D C 1 3)、 ^1H NMR (5 0 0 M H z) : 8 . 0 5 p p m (H - 3 1 および H - 3 1 ' , 2)、m (d)、J = 8 . 3 H z ; 7 . 6 8 ~ 7 . 5 3 p p m (H - 3 2 、 H - 3 2 ' 、 H - 3 5 および H - 3 5 ' , 4)、m (7 . 6 3 p p m (H - 3 2 および H - 3 2 ' , 2)、m (d)、J = 8 . 3 H z ; 7 . 6 0 5 p p m (H - 3 5 および H - 3 5 ' , 2)、m (d)、J = 7 . 5 H z)、7 . 4 6 p p m (H - 3 6 および H - 3 6 ' , 2)、m (t)、J = 7 . 6 H z , 7 . 3 9 p p m (H - 3 7 , 1)、m (t)、J = 7 . 3 H z , 7 . 1 4 p p m (H - 2 2 , 1)、t 、 J = 7 . 8 H z , 6 . 8 2 p p m (H - 2 3 , 1)、d 、 J = 7 . 4 H z ; 6 . 7 8 p p m (H - 2 1 , 1)、d 、 J = 8 . 2 H z , 5 . 0 5 p p m (H - 1 1 , 1)、t d 、 J = 8 . 2 H z および 6 . 4 H z , 3 . 8 2 p p m (H - 2 , 3)、s , 3 . 6 1 p p m (H - 1 5 , 1)、m ; 2 . 9 5 5 ~ 2 . 8 0 p p m (H - 4 a および H - 7 a , 2)、m (2 . 9 0 5 p p m (H - 4 a , 1)、d d 、 J = 1 4 . 9 H z および 6 . 1 H z ; 2 . 8 5 p p m (H - 7 a , 1)、d d 、 J = 1 4 . 5 H z および 6 . 3)、2 . 6 6 ~ 2 . 5 1 p p m (H - 4 b および H - 7 b , 2)、m (2 . 5 8 5 p p m (H - 7 b , 1)、d d 、 J = 1 4 . 5 H z および 6 . 8 H

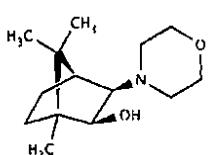
30

40

50

z ; 2 . 5 4 p p m (H - 4 b , 1) 、 d d 、 J = 1 5 . 1 H z および 7 . 0 H z) 、 2 . 5 1 ~ 2 . 3 5 p p m (H - 9 および H - 1 0 a , 2) 、 m (2 . 4 7 p p m (H - 1 0 a , 1) 、 d d d 、 J = 1 2 . 3 H z , 7 . 6 H z および 6 . 4 H z ; 2 . 4 1 p p m (H - 9 , 1) 、 m) 、 2 . 0 3 p p m (H - 8 , 1) 、 m (t t) 、 J = 9 . 0 H z および 6 . 8 H z , 1 . 8 1 p p m (H - 1 2 , 1) 、 m , 1 . 7 5 ~ 1 . 4 8 p p m (H - 1 3 および H - 1 4 , 4) 、 m (1 . 6 7 5 p p m (H - 1 3 a , 1) 、 m ; 1 . 6 2 p p m (H - 1 4 a , 1) 、 m ; 1 . 5 9 p p m (H - 1 3 b , 1) 、 m ; 1 . 5 4 5 p p m (H - 1 4 b , 1) 、 m) ; 1 . 4 8 ~ 1 . 3 3 p p m (H - 1 0 b , H - 1 6 , H - 1 7 a および OH - 1 5 , 5) 、 m (1 . 4 3 p p m (H - 1 6 a , 1) 、 m ; 1 . 4 1 p p m (H - 1 7 a , 1) 、 m ; 1 . 4 0 p p m (H - 1 6 b , 1) 、 m ; 1 . 3 9 p p m (H - 1 0 b , 1) 、 m) 、 1 . 3 3 ~ 1 . 1 7 p p m (H - 1 7 b , H - 1 8 および H - 1 9 , 5) 、 m (1 . 2 8 p p m (H - 1 9 , 2) 、 m ; 1 . 2 7 p p m (H - 1 7 b , 1) 、 m ; 1 . 2 6 p p m (H - 1 8 , 2) 、 m) 、 0 . 8 6 p p m (H - 2 0 , 3) 、 m (t) 、 J = 6 . 8 H z ,
 1 3 C N M R (1 2 5 . 8 M H z) : 1 6 6 . 4 6 p p m (C - 2 9) 、 1 5 6 . 6 7 p p m (C - 3) 、 1 4 5 . 7 0 p p m (C - 3 3) 、 1 4 0 . 2 1 p p m / 1 4 0 . 1 4 p p m (C - 6 / C - 3 4) 、 1 3 0 . 2 0 p p m (C - 3 1 および C - 3 1 ' , 2) 、 1 2 9 . 3 9 p p m (C - 3 0) 、 1 2 9 . 0 4 p p m (C - 3 6 および C - 3 6 ' , 2) 、 1 2 8 . 2 4 p p m (C - 3 7) 、 1 2 7 . 4 0 p p m (C - 3 5 および C - 3 5 ' , 2) 、 1 2 7 . 1 3 p p m (C - 3 2 および C - 3 2 ' , 2) 、 1 2 6 . 8 2 p p m (C - 5) 、 1 2 6 . 3 6 p p m (C - 2 2) 、 1 2 0 . 6 0 p p m (C - 2 3) 、 1 0 8 . 4 5 p p m (C - 2 1) 、 7 9 . 8 3 p p m (C - 1 1) 、 7 3 . 1 3 p p m (C - 1 5) 、 5 5 . 6 6 p p m (C - 2) 、 4 9 . 4 1 p p m (C - 1 2) 、 4 0 . 9 4 p p m (C - 8) 、 3 8 . 0 3 p p m (C - 1 0) 、 3 7 . 5 5 p p m (C - 1 6) 、 3 5 . 1 1 p p m (C - 1 4) 、 3 3 . 7 8 p p m (C - 9) 、 3 3 . 6 7 p p m (C - 7) 、 3 2 . 0 2 p p m (C - 1 8) 、 2 8 . 5 3 p p m (C - 1 3) 、 2 5 . 9 2 p p m (C - 4) 、 2 5 . 4 3 p p m (C - 1 7) 、 2 2 . 7 6 p p m (C - 1 9) 、 1 4 . 1 6 p p m (C - 2 0) 。
 【0206】

* M I B 触媒 : (2 S) - 3 - エキソ - (モルフォリノ) イソボルネオール、M : 2 3
 9 . 3 5 、 C₁₄H₂₅NO₂
 【化91】



【0207】

ジペンチル亜鉛の製造

ワセリン 5 5 0 g に亜鉛銅合金 (銅 1 0 % 、亜鉛 9 0 %) 2 6 7 g を添加した。不活性雰囲気中で混合物をおよそ 6 0 ℃ に加熱し、次いでかき混ぜを開始し、混合物を 1 6 0 ℃ 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 1 8 8 m l および 1 - ペンチル臭化物 1 8 6 m l 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 6 0 ℃ に冷却した。生成物を 1 1 0 ~ 1 5 0 ℃ の内温度にて 0 . 5 ~ 1 . 5 m b a r の真空中で留去した。
 【0208】

2 1 . 2) [(1 R , 2 R , 9 a S) - 1 - [(3 S) - ヒドロキシオクチル] - 5 - メトキシ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロヘキサ [b] ナフタ - 2 - イル] 4 - 安息香酸フェニル (P P B - T R E P - 1 4) の製造
 ジクロロメタン 1 6 m l 中に Ti(OiPr)₄ 1 . 3 m l を溶解させ、- 7 0 ℃ 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 Ti(OiPr)₄ 0.4 ml を溶解させ、この溶液を 0/+5 にて冷却し、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-Epi-PPB-TREP-14 異性体を含有していた。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。

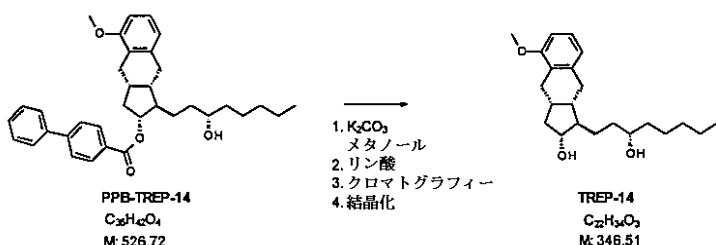
収量：90 mg (77%) の黄色オイル。

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-シクロペニタ[b]ナフタレン-2-オール (TREP-14) の製造

【化92】



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°。

20

30

【図1】

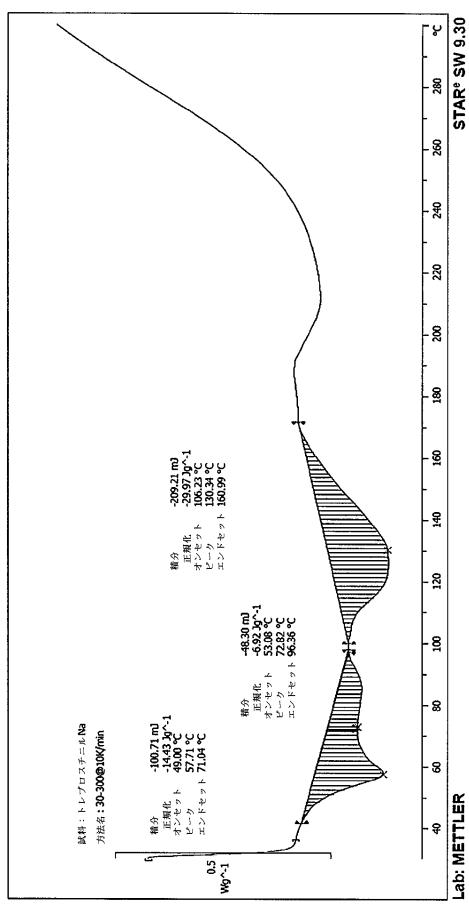


図14 トレプロステニルNa 白色固体(形態A) DSCスペクトル

【図3】

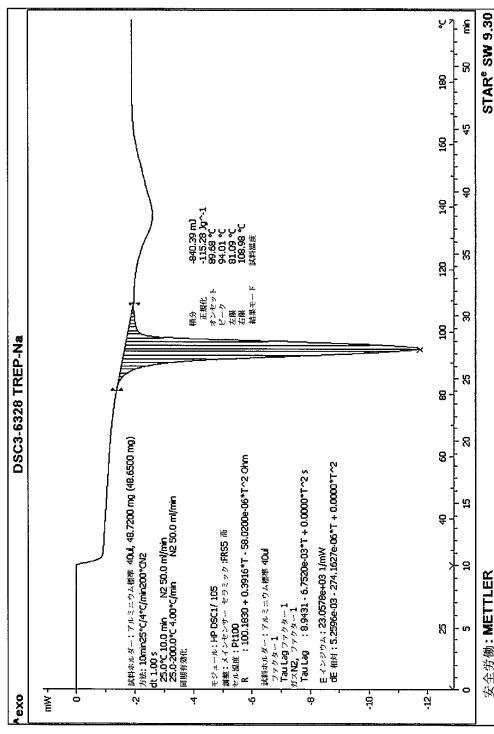


図16 トレプロステニルNa一水和物(形態A) DSCスペクトル

【図2】

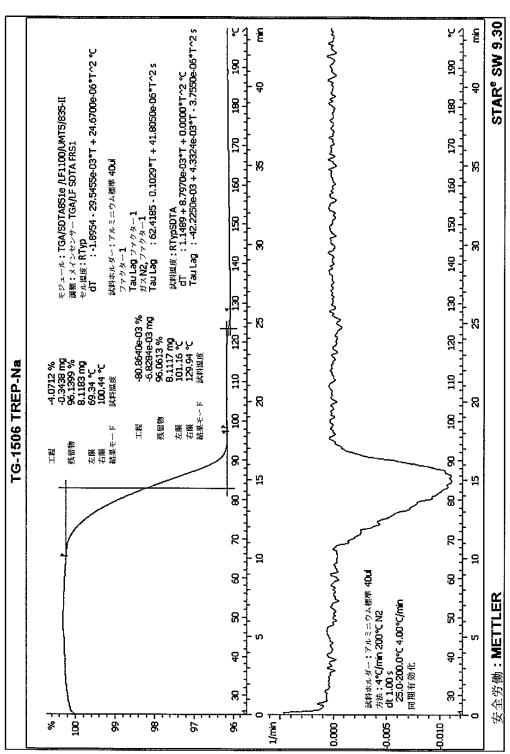


図15 トレプロステニルNa一水和物(形態A) TGスペクトル

【図4】

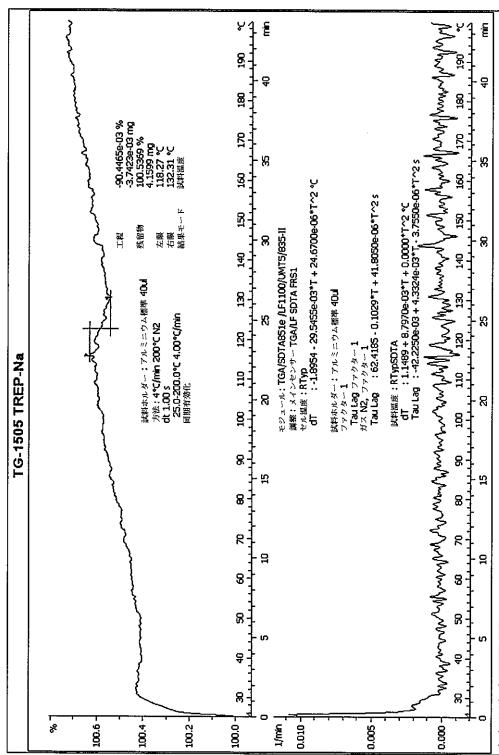


図17 トレプロステニルNa無水物(形態B) TGスペクトル

【図5】

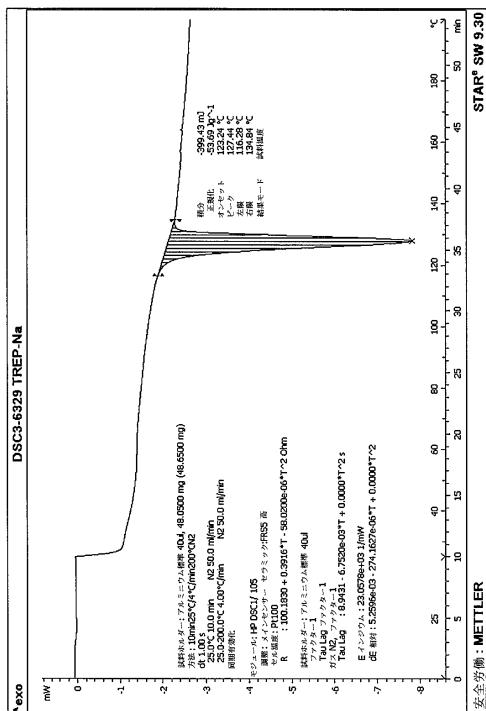


図18 トレプロスチニルNa無水物(形態B)DSCスペクトル

【図6】

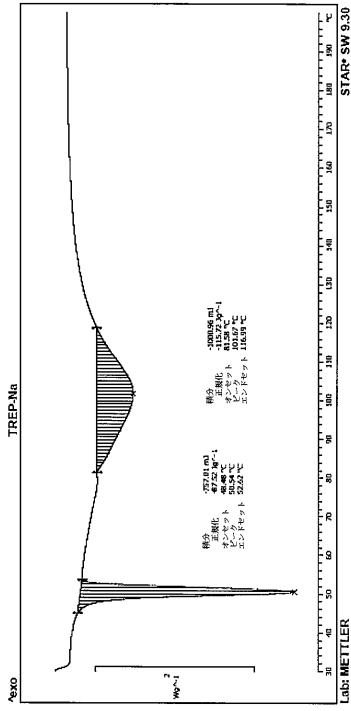


図19 トレプロスチニルナトリウム塩多水和物(形態C)のDSC図

【図7】

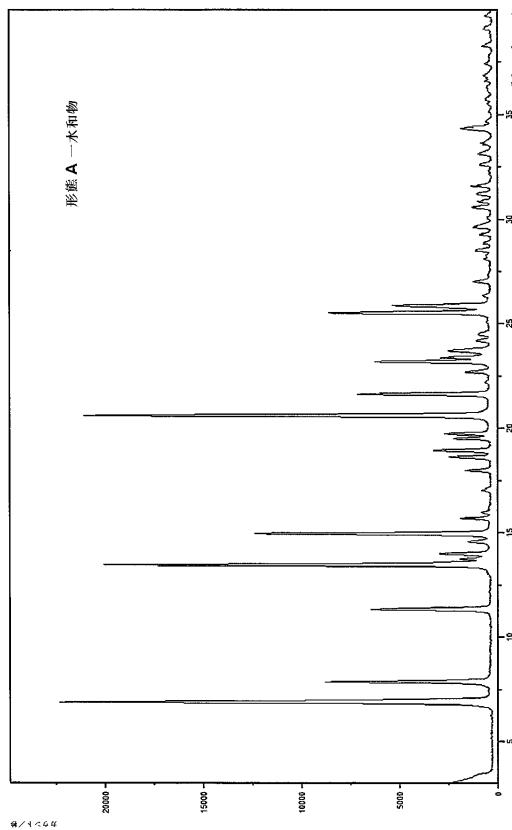


図20 トレプロスチニルNa-形態A-水和物の粉末X線回折スペクトル

【図8】

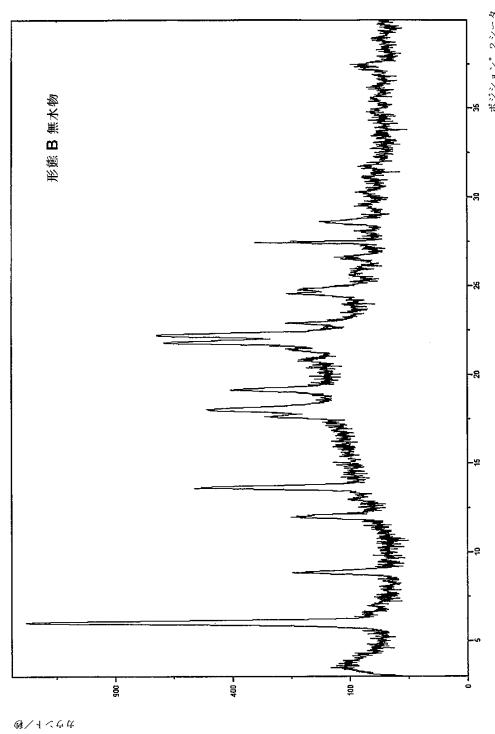


図21 トレプロスチニルNa-形態B無水物の粉末X線回折スペクトル

【図9】

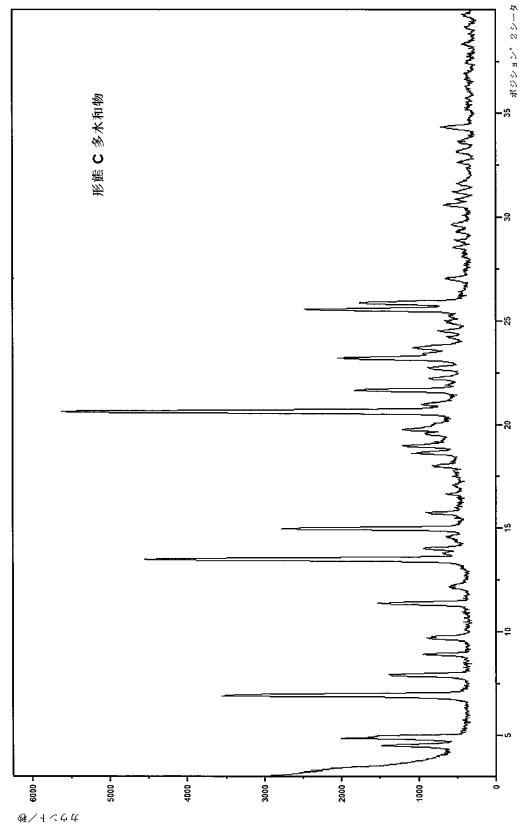


図22 レブロスチニルNa-形態C多水和物の粉末X線回折スペクトル

フロントページの続き

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

- (72)発明者 イムレ・ユハシュ
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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 ガーポル・ハヴァシイ
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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 ジュジヤンナ・カルドス
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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
ハンガリー国バー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . ト - ウツツア 1 - 5 . イパイエグ . キノイン・ジ
ヨージセル・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 (U S , A 1)
特表 2 0 0 7 - 5 0 1 2 8 1 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 2 3 0 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 8 6 0 7 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 7 5 6 1 6 (U S , A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 0 2 0 3 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 0 9 8 1 6 (W O , A 1)
特表 2 0 1 3 - 5 2 8 6 2 1 (J P , 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)

C 07 C

C 07 D

C 07 F

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)

C A S R E A C T (S T N)