

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4301810号
(P4301810)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年5月1日(2009.5.1)

(51) Int.Cl.

C07D 319/12
C07B 61/00

F 1

(2006.01)
(2006.01)
CO7D 319/12
CO7B 61/00 300

請求項の数 11 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2002-557932 (P2002-557932)
 (86) (22) 出願日 平成14年1月21日 (2002.1.21)
 (65) 公表番号 特表2004-517891 (P2004-517891A)
 (43) 公表日 平成16年6月17日 (2004.6.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2002/000570
 (87) 國際公開番号 WO2002/057251
 (87) 國際公開日 平成14年7月25日 (2002.7.25)
 審査請求日 平成17年1月18日 (2005.1.18)
 (31) 優先権主張番号 0101599.9
 (32) 優先日 平成13年1月22日 (2001.1.22)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ュトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 葉
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃
 (72) 発明者 グイド・コッホ
 スイス、ツェーハー-4125リー-ヘン、
 グレンツアッハーヴェーク256番
 最終頁に続く

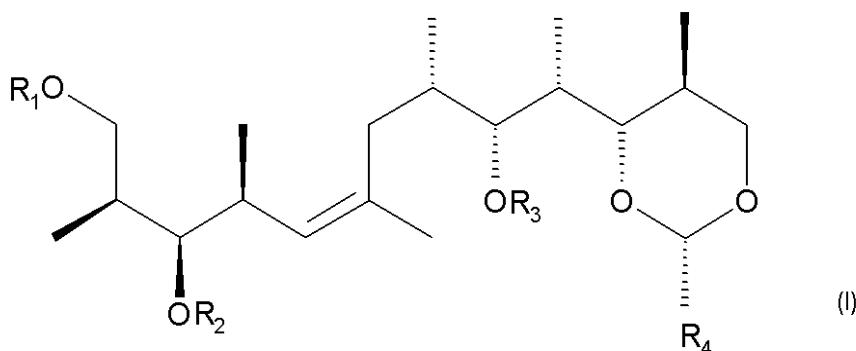
(54) 【発明の名称】ディスクデルモリドおよびディスクデルモリド類似体製造用中間体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】

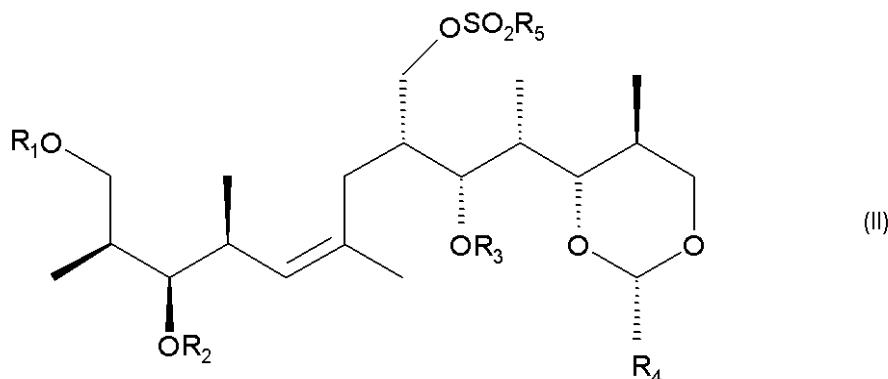


(式中、

R₁、R₂ および R₃ は、互いに独立してヒドロキシ基についての保護基または水素であり、そしてR₄ は、非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルである)

で示される置換アルケンの製造方法であって、式(II)

【化2】



10

[式中、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₄は式(I)で示される化合物の場合と同じ意味を有し、そしてR₅は、アルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールである]

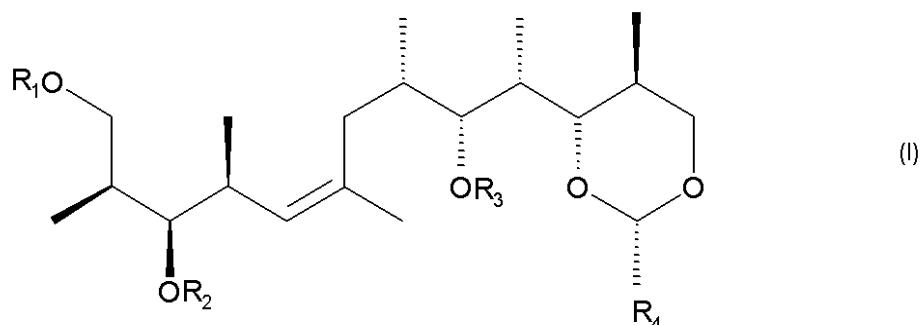
で示されるスルホネートを還元し、その後、所望ならば、1個、2個または全部の保護基R₁、R₂およびR₃を脱離させる方法。

【請求項2】

20

式(I)

【化3】



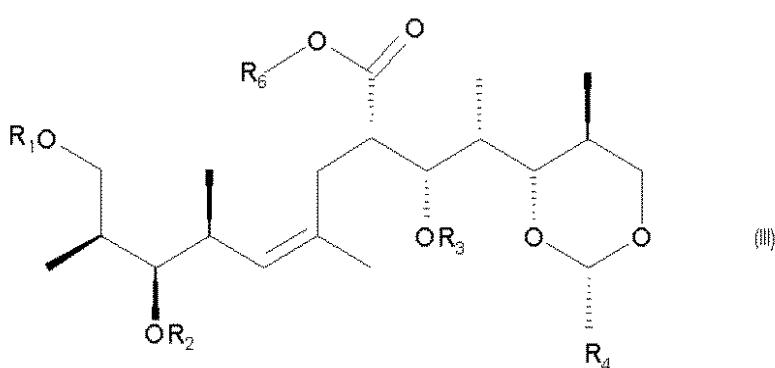
30

(式中、R₁、R₂およびR₃は、互いに独立してヒドロキシ基についての保護基または水素であり、そして

R₄は、非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルである)

で示される置換アルケンの製造方法であって、まず式(III)

【化4】



40

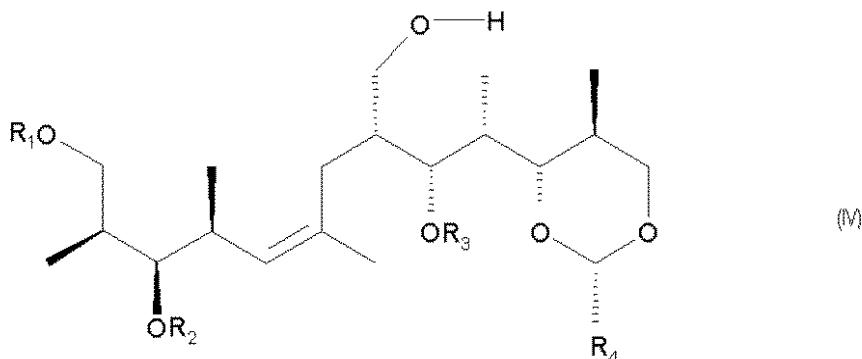
[式中、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一また

50

は異なり得る保護基であり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルであり、R₄は式(I)で示される化合物の場合と同じ意味を有する]

で示されるカルボン酸エステルを還元し、生成した式(IV)

【化5】



[式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は式(III)で示される化合物の場合と同じ意味を有する]

で示されるアルコールを、さらに式(V)

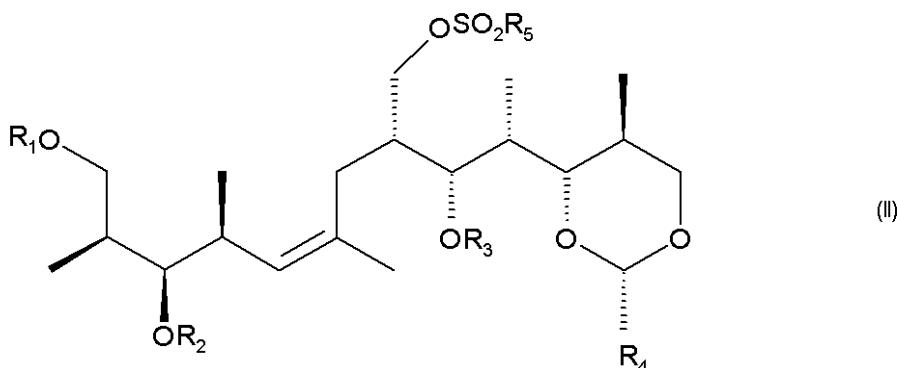
【化6】



(式中、R₅はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールであり、Halはハロゲンを表す)

で示される化合物と反応させ、そして生成した式(II)

【化7】



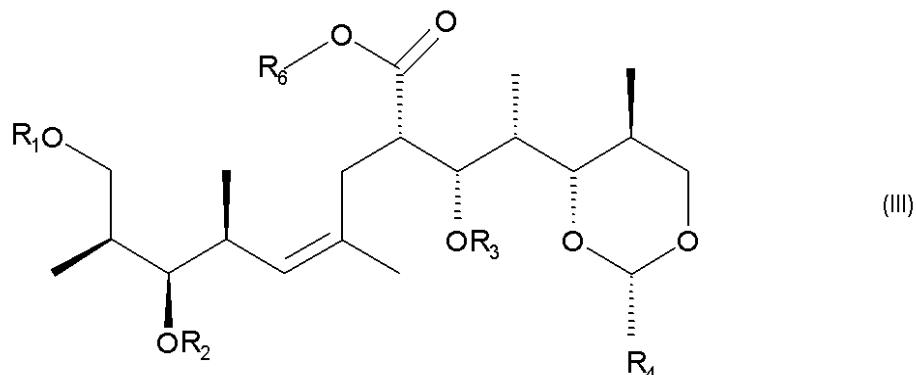
[式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は式(III)で示されるカルボン酸エステルの場合と同じ意味を有し、R₅はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールである]

で示されるスルホネートをさらに還元し、そして所望ならば、1個、2個または全部の保護基R₁、R₂およびR₃を当業界で公知の方法により脱離させる方法。

【請求項3】

式(III)

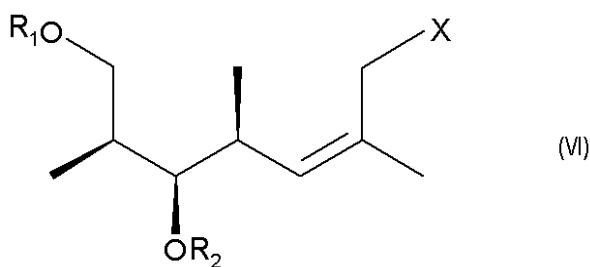
【化 8】



(式中、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基または水素であり、R₃は水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである)

で示されるカルボン酸エステルの製造方法であって、式(VI)

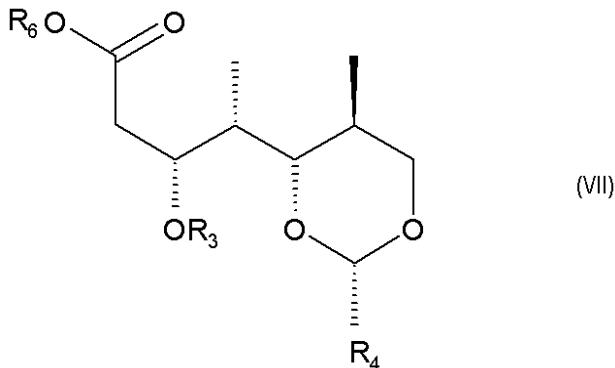
【化 9】



[式中、R₁およびR₂は式(III)のカルボン酸エステルの場合と同じ意味を有し、Xはハロゲンである]

で示されるアリルハライドを、塩基の存在下、式(VII)

【化 10】



[式中、R₃、R₄およびR₆は、式(III)のカルボン酸エステルの場合と同じ意味を有する]

で示されるカルボン酸エステルと反応させ、その後、所望ならば、1個または全部の保護基R₁およびR₂を脱離させる方法。

【請求項 4】

R₁およびR₂が同一であり、R₁、R₂およびR₃がシリル保護基である、請求項1、2または3のいずれか1項記載の方法。

【請求項 5】

式(II)

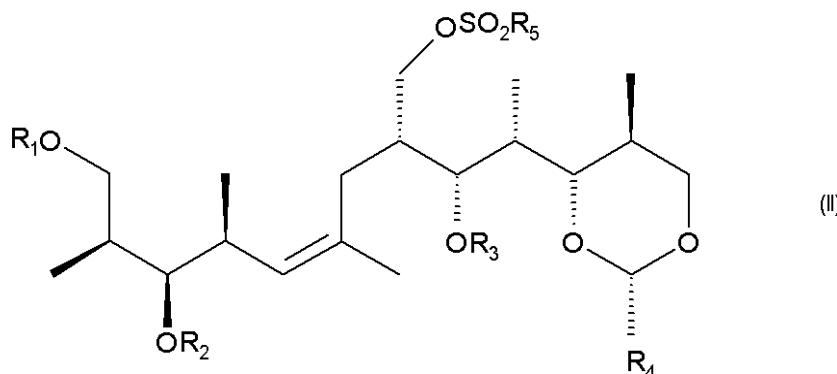
10

20

30

40

【化11】



[式中、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、そしてR₅はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールである]

で示されるスルホネート。

【請求項6】

R₁およびR₂が同一であり、R₁、R₂およびR₃がベンジルまたはシリル保護基であり、R₄が非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、そしてR₅が低級アルキルであるか、または低級アルキルにより置換されているフェニルである、請求項5記載の式(II)で示されるスルホネート。

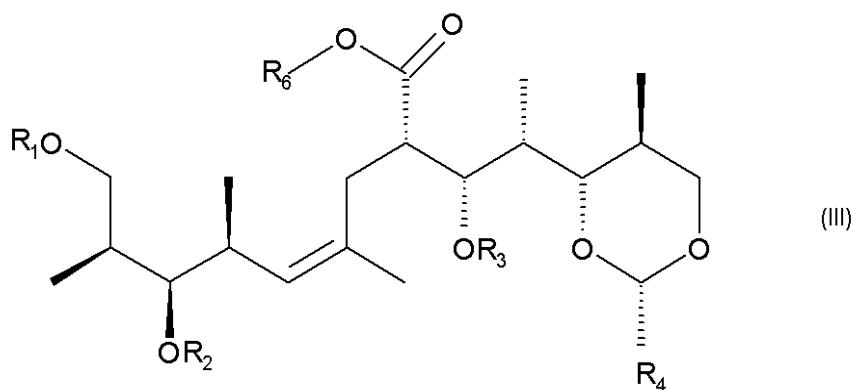
【請求項7】

R₁およびR₂およびR₃がtert-ブチルジメチルシリルであり、R₄が非置換または低級アルコキシによりモノ置換されているフェニルであり、そしてR₅が低級アルキルであるか、または低級アルキルによりモノ置換されているフェニルである、請求項5記載の式(II)で示されるスルホネート。

【請求項8】

式(III)

【化12】



[式中、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₃はヒドロキシ基についての保護基または水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである]

で示されるカルボン酸エステル。

【請求項9】

R₁およびR₂が同一であり、R₁、R₂およびR₃がシリル保護基であり、R₆が低級アルキルである、請求項8記載の式(III)で示されるカルボン酸エステル。

10

20

30

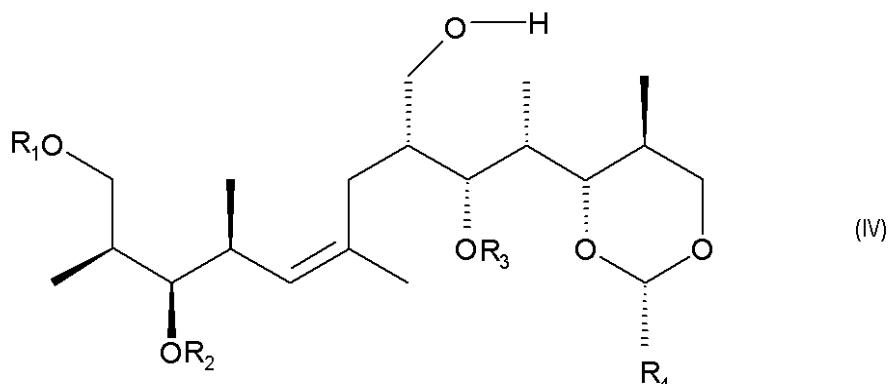
40

50

【請求項 10】

式(IV)

【化13】



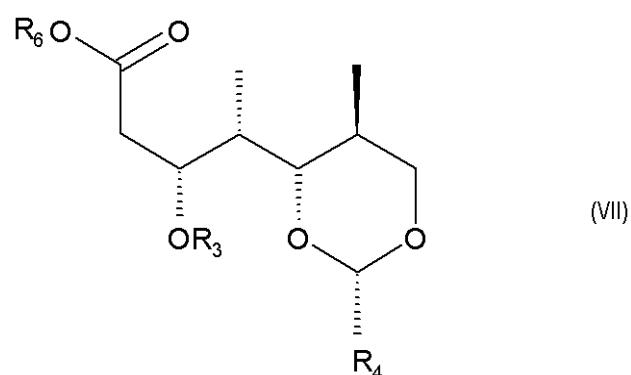
(式中、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、そしてR₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルである)

で示されるアルコール。

【請求項 11】

式(VII)

【化14】



(式中、R₃は水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである)

で示されるカルボン酸エストル。

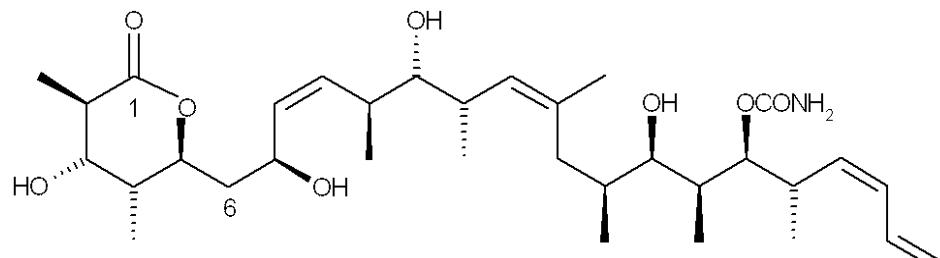
【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ディスコデルモリドおよびディスコデルモリド類似体製造用中間体の製造方法およびその製造中に得られる中間体に関するものである。

【化1】



(+) - ディスコデルモリド

10

20

30

40

50

【0002】

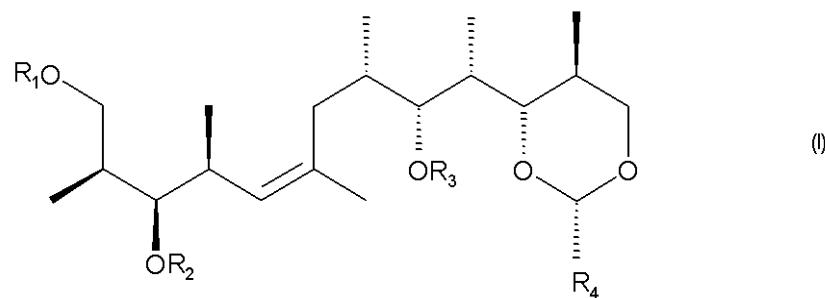
(+) - ディスコデルモリドは、ハーバー・ブランチ・オセアノグラフィック・インスティテューションの研究者ら [S.P.Gunasekera et al., J.Org.Chem. 1990; 55: 4912 - 15 (公表された誤植はJ.Org.Chem. 1991; 56: 1346で明らかにされている)]により海綿動物ディスコデルモリド・ディソルタ(Discdermolide dissoluta)の抽出物から単離されたポリケチド天然産物である。ディスコデルモリドは、パクリタキセルとの明白な構造類似点を欠いてはいるが、微小管を安定させる能力をパクリタキセル(薬剤タキソール(登録商標)中の活性物質)と共有している。パクリタキセルは、臨床実践においてあるタイプの癌の処置に有用であることが判明している。ディスコデルモリドは、パクリタキセルと競合的にチューブリンへ結合することから、過剰増殖性疾患に対し有用性を有することが示された(例えば、WO 97/20835参照)。天然に存するディスコデルモリドは稀であり、生産性生物の採取はロジスティックな問題を提示するため、ディスコデルモリドまたは構造関連類似体のさらなる開発は、さらに多量の化合物を提供し得る天然供給源の欠如により阻まれている。また、実行可能な合成経路も欠如している。したがって、ディスコデルモリドおよびその類似体の改良された製造方法および上記製造方法についての新規中間体であって、商業的に許容される量のディスコデルモリドおよび構造関連類似体の製造を可能にする方法および中間体が要望されている。10

【0003】

本発明は、式(I)

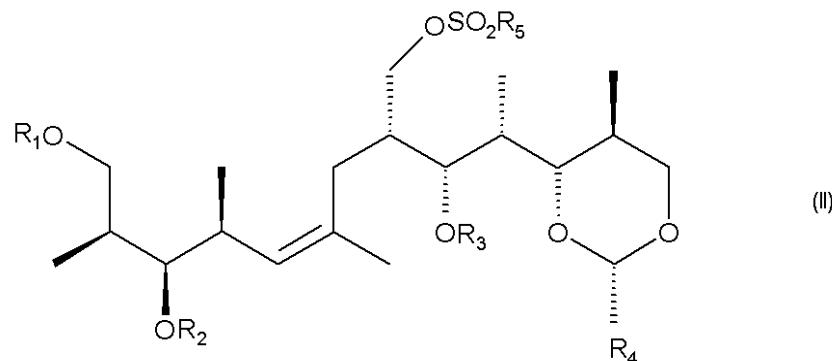
【化2】

20



(式中、R₁、R₂およびR₃は、互いに独立してヒドロキシ基についての保護基または水素であり、そしてR₄は、非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルである)で示される置換アルケンの製造方法であって、式(II)30

【化3】



[式中、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₄は式(I)で示される化合物の場合と同じ意味を有し、そしてR₅は、アルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールである]40

で示されるスルホネートを、例えばNaBH₄、LiBH₄、水素化ジイソブチルアルミニウム、LiB(エチル)₃H、Zn、水素化トリブチル錫または、好ましくはLiAlH

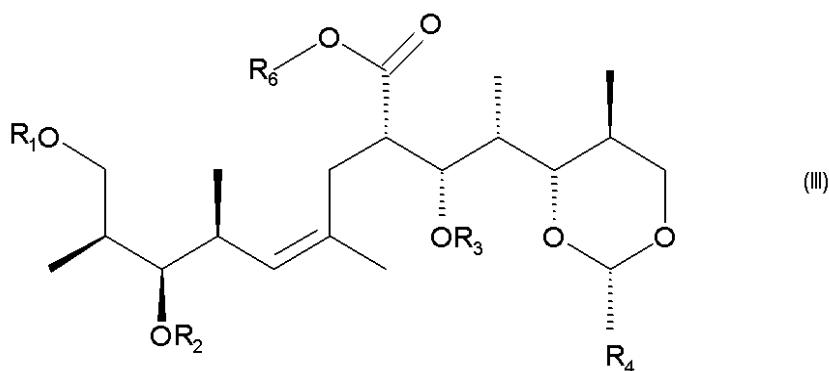
50

R_4 による処理により還元し、その後、所望ならば、1個、2個または全部の保護基 R_1 、 R_2 および R_3 、特に保護基 R_1 を脱離させる方法に関するものである。LiAlH₄ を用いる還元についての適切な反応条件は、例えば、J.Org.Chem. 1980, 45, 2550 ~ 2551 または J.Am.Chem.Soc. 1951, 73, 2874 頁(そこに記載された第2実施例)にも報告されている。例えば、NaBH₄ は、一般的に 15 および 100 の間の温度、例えば 25 または 85 のジメチルスルホキシドまたはスルホネート中で使用され、水素化トリプチル錫は一般的によう化ナトリウムの存在下還流している 1,2-ジメトキシエタン(DME) 中で使用され得る。

【0004】

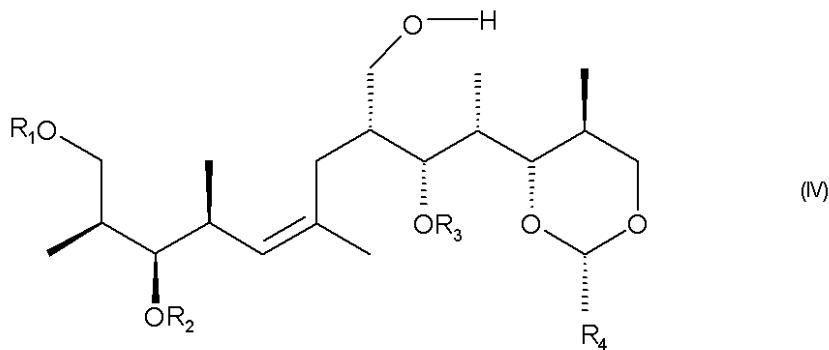
さらに、本発明は、式(I)(ただし、 R_1 、 R_2 および R_3 は、互いに独立してヒドロキシ基についての保護基または水素であり、そして R_4 は、非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルである)で示される置換アルケンの製造方法であって、まず式(III)

【化4】



[式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、 R_6 はアルキルまたはアリールアルキルであり、 R_4 は式(I)で示される化合物の場合と同じ意味を有する]で示されるカルボン酸エステルを、例えば LiAlH₄ による処理により還元し、生成した式(IV)

【化5】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(III)で示される化合物の場合と同じ意味を有する]で示されるアルコールを、自体公知の反応条件下、さらに式(V)

【化6】



(式中、 R_5 はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールであり、Hal はハロゲンを表す)で示される化合物と反応させ、そして生成した式(V) [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(III)で示されるカルボン酸エステルの場合と同じ意味を有し、 R_5 はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されているアリールである]で示されるスルホネートを、例えば LiAlH₄

10

20

30

40

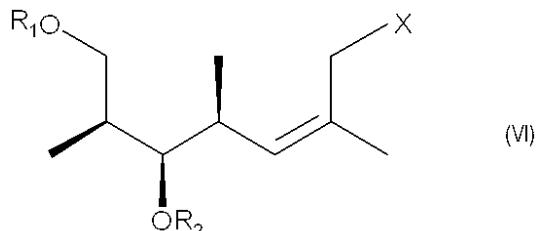
50

による処理によりさらに還元し、そして所望ならば、1個、2個または全部の保護基R₁、R₂およびR₃を当業界で公知の方法により脱離させる方法に関するものである。

【0005】

さらに、本発明は、式(III)（ただし、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基または水素であり、R₃は水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである）で示されるカルボン酸エステルの製造方法であって、式(VI)

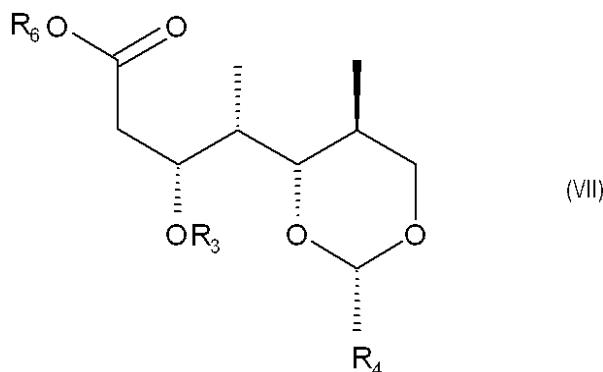
【化7】



10

[式中、R₁およびR₂は式(III)のカルボン酸エステルの場合と同じ意味を有し、Xはハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素である]で示されるアリルハライドを、塩基の存在下、式(VII)

【化8】



20

[式中、R₃、R₄およびR₆は、式(III)のカルボン酸エステルの場合と同じ意味を有する]

で示されるカルボン酸エステルと反応させる方法に関するものである。

【0006】

本発明はまた、特に、式(II) [ただし、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換、好ましくはアルコキシによりモノ置換されたフェニルであり、そしてR₅はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されたアリールである]で示されるスルホネートおよび上記スルホネートの合成に関するものである。好ましくは、式(II)で示される上記スルホネートにおいて、R₁およびR₂は同一であり、R₁、R₂およびR₃はベンジルまたはシリル保護基であり、R₅は低級アルキルであるか、または低級アルキルにより置換、最も好ましくはモノ置換されたフェニルである。非常に好ましい態様では、R₁およびR₂およびR₃は全てtert-ブチルジメチルシリルであり、R₄は非置換またはメトキシによりモノ置換されたフェニルであり、R₅はメチルであるか、または低級アルキルによりモノ置換されたフェニルである。

【0007】

さらに、本発明は、特に式(III) [ただし、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₃はヒドロキシ基についての保護基または水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである]で示される力

40

50

ルボン酸エステルに関するものである。本発明の好ましい態様において、式(III)で示されるカルボン酸エステルは、同一である基R₁およびR₂を含み、R₁、R₂およびR₃はシリル保護基であり、R₆は低級アルキルである。

【0008】

さらに、本発明は、特に式(IV)（ただし、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、そしてR₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルである）で示されるアルコールに関するものである。

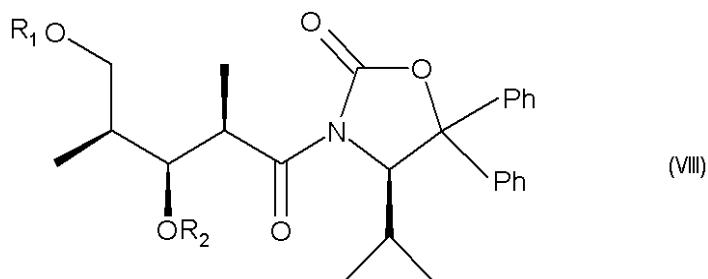
【0009】

さらに、本発明は、式(VII)（ただし、R₃は水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである）で示されるカルボン酸エステルに関するものである。
10

【0010】

さらに、本発明は、式(VIII)

【化9】

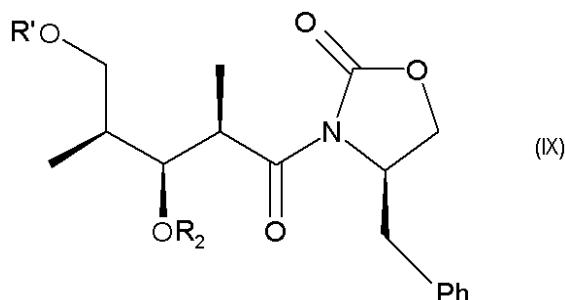


10

20

（式中、Phはフェニルを示し、そしてR₁およびR₂は互いに独立してシリル保護基もしくは水素であるか、あるいは非置換または低級アルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているベンジルであるか、あるいはR₁およびR₂は一緒になってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニル基は低級アルコキシによりモノ-もしくはジ置換されている）で示されるオキサゾリジノンおよび式(IX)

【化10】



30

（式中、Phはフェニルを示し、そしてR'およびR₂は互いに独立してシリル保護基もしくは水素であるか、あるいは非置換または低級アルコキシによりモノ-もしくはジ置換されているベンジルであるが、ただし両基R'およびR₂のうちの一つはシリル保護基であるものとする）
40

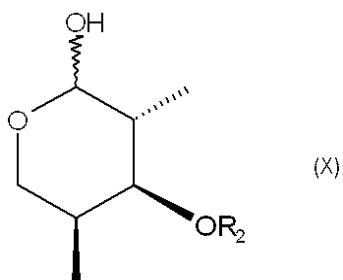
40

で示されるオキサゾリジノンに関するものである。

【0011】

さらに、本発明は、式(X)

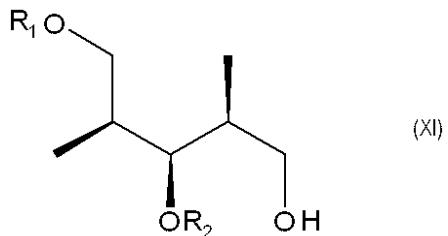
【化11】



(式中、R₂はヒドロキシ基についての保護基である)
で示される-バレロラクトールおよび式(XI)

10

【化12】



(式中、R₁およびR₂は両方ともシリル保護基を表す)
で示されるアルコールに関するものである。

20

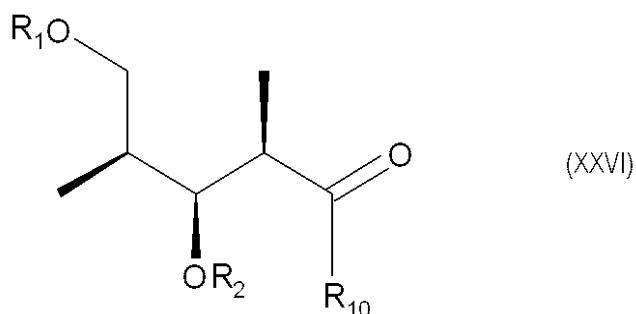
【0012】

さらに、本発明は、全て上記に記載されている、(+)-ディスコデルモリドまたはディスコデルモリド類似体の製造方法における、式(II)で示されるスルホネート、式(III)で示されるカルボン酸エステル、式(IV)で示されるアルコールまたは式(VII)で示されるカルボン酸の使用に関するものである。

【0013】

さらに、本発明は、式(XXVI)

【化13】



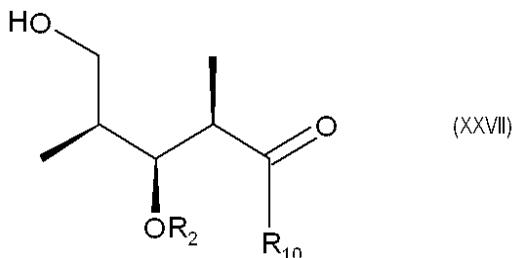
[式中、

R₁はアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたベンジルであり、R₂はヒドロキシ基についての保護基または水素を表し、そしてR₁₀は、非置換またはアルキル、ベンジルまたはフェニルにより置換されたN-オキサゾリジニル、OR_e(式中、R_eはアルキルまたはベンジルである)、またはN(R_a)₂(式中、R_aはアルキルまたはベンジルである)である]

40

で示されるエーテルの製造方法であって、式(XXVII)

【化14】

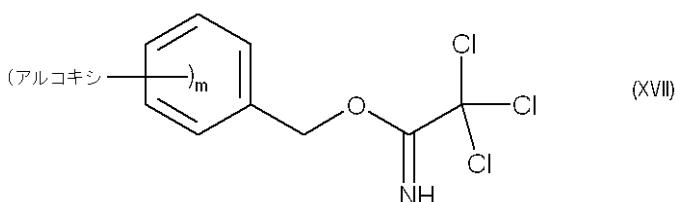


[式中、基R₂およびR₁₀は式(XXVI)の化合物の場合と同じ意味である]

10

で示される化合物を、-15および+15の間、好ましくは-5および+5の間、特に約0の温度で、適切な溶媒、特にジクロロメタン中触媒量のサマリウムトリフレートまたはイッテルビウムトリフレートの存在下、式

【化15】



20

(式中、mは1または2であり、アルコキシは、好ましくは低級アルコキシ、特にメトキシである)

で示されるトリクロロアセトイミデートと反応させ、その後、所望ならば保護基R₂を脱離させることを特徴とする方法に関するものである。

【0014】

本開示の中で、前記および後記で使用されている一般的定義は、特記しない場合、好ましくは以下の意味を有する。

【0015】

接頭辞「低級」は、各々の部分が好ましくは最大7個を含むそれ以下の炭素原子、さらに好ましくは4個以下の炭素原子を有することを意味する。

30

【0016】

本明細書で定義されているヒドロキシ基についての保護基は、塩基性または中性条件下、すなわちpH7以上の媒質中で脱離され得る保護基であり、そして特に非置換またはアルコキシ、特に低級アルコキシ、好ましくはメトキシによりモノ-もしくはジ置換されたベンジル、または、さらに特定すればシリル保護基である。シリル保護基は、遊離原子価を有する珪素原子から成り、アリール、アルキルおよびアリールアルキルから選択される3個の基をもつ基である。シリル保護基は、トリエチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、および非常に好ましくはtert-ブチルジメチルシリルといった、特にトリアルキルシリル-またはジアリール-アルキルシリル保護基である。

【0017】

アルキルは、好ましくは線状または分枝状であり得る低級アルキルであり、特にエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたは、好ましくはメチルまたはtert-ブチルである。

40

【0018】

アルコキシは、好ましくは低級アルコキシ、例えばエトキシまたはtert-ブトキシ、および非常に好ましくはメトキシである。

【0019】

アリールは、特にC₆-C₁₀アリール、特にフェニルまたはナフチルである。

アリールアルキルは、特にベンジルである。

【0020】

50

ハロゲンは、好ましくはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【0021】

この出願内における他の文書または出版物を指すものは、各々の文書または出版物が出版明示により本明細書に援用されていることを意味する。

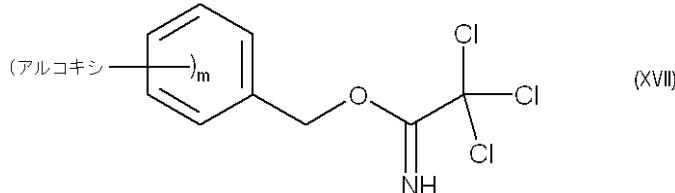
【0022】

上記式(I)の置換アルケン類は、(+)-ディスコデルモリドおよびディスコデルモリド類似体製造に適した中間体である。

【0023】

特に、式(I)(ただし、基R₁、R₂およびR₃は全て、tert-ブチルジメチルシリルである)の置換アルケンは、テトラヒドロフランおよび水の混合物中トリフルオロ酢酸で化合物を処理することにより、式(I)(ただし、R₁は水素であり、R₂およびR₃は両方ともtert-ブチルジメチルシリルである)の化合物へ選択的に変換され得る。
その後、基R₁における水素原子は、周囲温度で適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中Ag₂Oの存在下、式(I)の化合物を好都合な試薬、例えば4-メチルクロロリドまたは-プロミドとさらに反応させることにより4-メトキシベンジル基により置換され得る。さらなる適切な試薬および反応条件は、T.W.Greene、"Protective Groups in Organic Synthesis" ウィリー、ニューヨーク 1981、29頁およびそこに引用された参考文献に報告されている。非常に好ましくは、基R₁における水素原子は、式(I)(ただし、R₁は水素である)の置換アルケンを式(XVII)

【化16】



(式中、mは1である)

の化合物と適切な触媒、例えばサマリウムトリフレートまたはイッテルビウムトリフレートの存在下適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させることにより、4-メトキシベンジル基により置換される。

【0024】

(+)-ディスコデルモリド製造についての式(I)(ただし、R₁は4-メトキシベンジルであり、R₂およびR₃はtert-ブチルジメチルシリルであり、R₄は4-メトキシフェニルである)で示される生成した置換アルケンの適性は、Amos B. Smith III et al. により、例えばJ.Am.Chem.Soc. 2000, 122, 8654-8664 中で示されており、その出版物には式(I)で示される上記置換アルケン(8658頁のスキーム7および8659頁のスキーム9における化合物「A B」)から(+)-ディスコデルモリドへの変換が開示されている。

【0025】

式(I)(ただし、R₁、R₂およびR₃は互いに独立してヒドロキシ基についての保護基または水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたフェニルである)の置換アルケンは、式(II)(ただし、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₄は式(I)の化合物の場合と同じ意味を有し、R₅はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されたアリールである)で示されるスルホネートから製造され、このスルホネートは、例えば、自体公知の条件下、LiAlH₄により、例えば-100および-25 の間、例えば-78 の温度で適切な溶媒中の式(II)の化合物の溶液へLiAlH₄を加えることにより還元される。適切な溶媒は、例えばジエチルエーテル、ジグライムおよび特にテトラヒドロフランである。還元は、例えば別法として極性非プロトン溶媒中NaBH₄により、LiEt₃BHにより、Bu₃SnH-NaIにより、または1,2

10

20

30

40

50

-ジメトキシエタン中NaIおよびZnにより遂行され得る。

【0026】

式(III)(ただし、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルであり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたフェニルである)で示されるカルボン酸エステルの還元は、式(IV)(ただし、R₁～R₄は式(III)の化合物の場合と同じ意味を有する)で示されるアルコールを生じさせるもので、自体公知であり、還流しているテトラヒドロフラン、トリエトキシシランまたはエタノール中のナトリウムにおいて、試薬、例えばLiBH₄、(イソブチル)₂AlH、水素化トリエチルホウ素リチウム、BH₃-S(メチル)₂を用いて実施され得る。好ましくは、この反応は、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、LiAlH₄を用いて実施される。
10

【0027】

式(IV)(ただし、R₁、R₂およびR₃は全てヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたフェニルである)で示されるアルコールを、自体公知の条件下、式(V)(ただし、R₅はアルキルであるか、または非置換もしくはアルキルにより置換されたアリールであり、H_a1はハロゲンを表す)で示される化合物と反応させることにより、式(II)(ただし、R₁、R₂、R₃およびR₄は、式(IV)のアルコールの場合と同じ意味を有し、R₅はアルキルまたは非置換またはアルキルにより置換されたアリールである)で示されるスルホネートを得る。好ましくは、この反応は、適切な不活性溶媒中、塩基、例えばピリジンの存在下で行なわれる。
20

【0028】

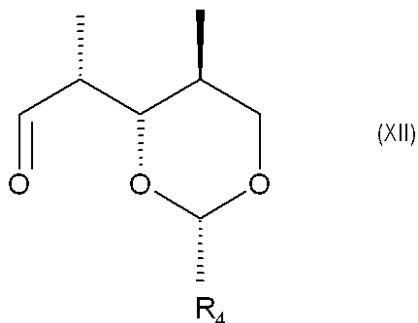
また、式(III)(ただし、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、R₃は水素であり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルであり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたフェニルである)で示される化合物を、一フラスコ合成で、すなわち本明細書に記載されている中間体を単離することなく反応させることにより、式(I)(ただし、R₁、R₂およびR₄は、式(III)の化合物の場合と同じ意味を有し、R₃はヒドロキシ基についての保護基である)の化合物が生成し得る。
30

【0029】

式(VII)で示される化合物の製造

式(VII)(ただし、R₃は水素であり、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたフェニルであり、R₆はアルキルまたはアリールアルキルである)で示される化合物は、例えば、-100および-50の間、例えば-78の温度で、強塩基、好ましくはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)、および所望によりN,N,N',N',N",N"-ヘキサメチルホスホトリアミド(HMPTA)およびキラルメディエーターまたは触媒の存在下、好都合な溶媒、特にテトラヒドロフラン中、式(XII)

【化17】



(式中、R₄は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたフェニルである)のアルデヒドを、式(XIII)

10

20

30

40

【化18】

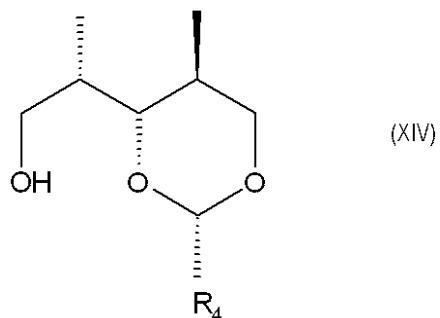


(式中、 R_6 はアルキルまたはアリールアルキルである)
の化合物と反応させることにより得られる。

【0030】

式(XII) (ただし、基 R は非置換またはアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されたフェニルである) のアルデヒドは、式(XIV)

【化19】



10

[式中、 R_4 は式(XII)の化合物の場合と同じ意味を有する]
のアルコールの慣用的酸化反応、例えば Swern (スワン) 酸化により製造される。好ましくは、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中のオキサリルクロリドを、同溶媒中でジメチルスルホキシドと混合し、次いで、式(XIV)のアルコールを約 -50 および -100
間、例えば -78 の温度で加える。その後、適切な塩基、特にジイソプロピルエチルアミンを同温度で加える。

20

【0031】

式(XIV) (ただし、 R_4 は非置換またはアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されたフェニルである) のアルコールは、式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は一緒になってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニル基はアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されている) のアセタールから出発し、約 -50 および -100 の間、例えば -78 の温度で、適切な溶媒、特にテトラヒドロフラン中においてこの化合物を LiAlH₄ と反応させることにより製造される。

30

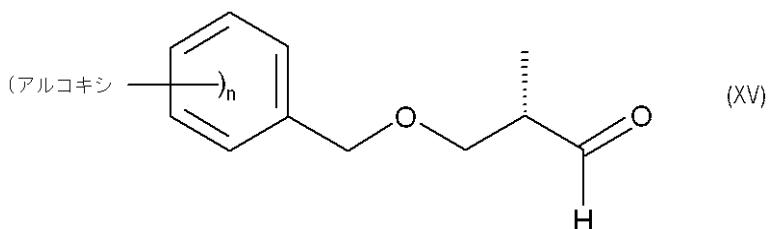
【0032】

式(VIII) (ただし、ただし、 R_1 および R_2 は一緒になってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニル基はアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されている) のアセタールは、2つの異なる合成経路により得られる：

【0033】

(a) まず、式(XV)

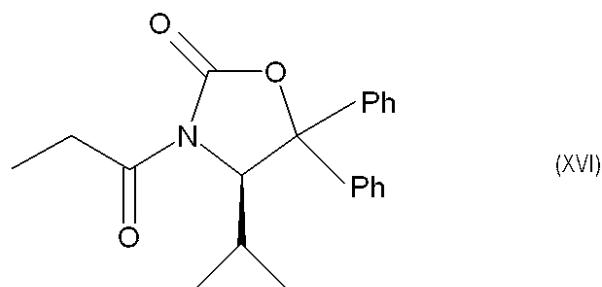
【化20】



40

(式中、n は 1 または 2 である)
のアルデヒドを、-15 および +15 の間、例えば 0 の温度で、当モル量より多いジブチルボリルトリフレートおよび塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンの存在下、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中、式(XVI)

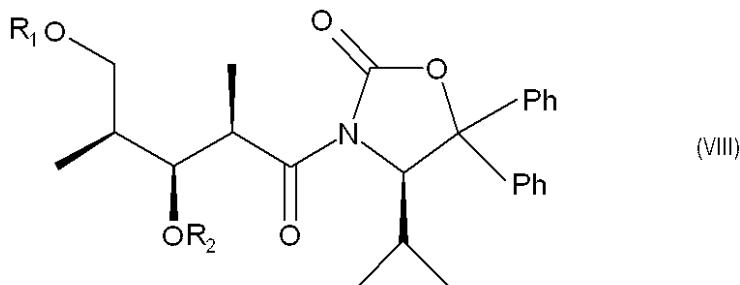
【化21】



(式中、Phはフェニルを示す)
のケトンと反応させて、式(VIII)

10

【化22】



(式中、R₁はアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたベンジルであり、R₂は水素である)

20

で示されるオキサゾリジノンを得る。

【0034】

さらに式(VIII)の上記オキサゾリジノンを、式(VIII)(ただし、R₂はヒドロキシ基についての保護基であって、水素化分解により脱離されない保護基、例えばtert-ブチル-ジメチルシリルである)の対応する化合物へ、上記保護基を導入し得る試薬との反応により、例えば塩基、例えば2,6-ルチジンの存在下、適切な溶媒、例えばトルエン、クロロホルムまたはジクロロメタン中におけるtert-ブチル-ジメチルシリルトリフレートとの反応により変換する。

30

【0035】

生成した式(VIII)のシリル保護化合物の水素化分解は、例えば溶媒としてアルコールを用いる、触媒、例えばパラジウム炭素の存在下における上記化合物と水素との反応により行なわれ、式(VIII)(ただし、前記と同様R₁は水素であり、R₂はヒドロキシ基についての保護基である)の化合物を生成する。

【0036】

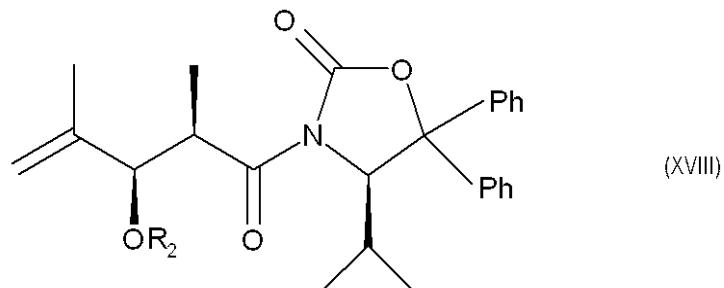
本発明の別の態様では、式(VIII)(ただし、R₁は水素であり、R₂はヒドロキシ基についての保護基である)の化合物は、以下の経路により生成される。

【0037】

まず、上記式(XVI)の化合物を、-15および-90の間、好ましくは約-75~-80の温度で、当モル量より多い量のジブチルボリルトリフレートおよび塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンの存在下、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中でメタクロレインと反応させて、式(XVIII)

40

【化23】



(式中、Phはフェニルを示し、R₂は水素である)
のオキサゾリジノンを得る。

10

【0038】

次いで、式(XVIII)の上記オキサゾリジノンを、式(XVIII)（ただし、R₂はヒドロキシ基についての保護基、例えばtert-ブチル-ジメチルシリルである）の対応する化合物へ、上記保護基を導入し得る試薬との反応により、例えば塩基、例えば2,6-ルチジンの存在下適切な溶媒、例えばトルエン、クロロホルムまたはジクロロメタン中におけるtert-ブチル-ジメチルシリル-トリフレートとの反応によりさらに変換する。

【0039】

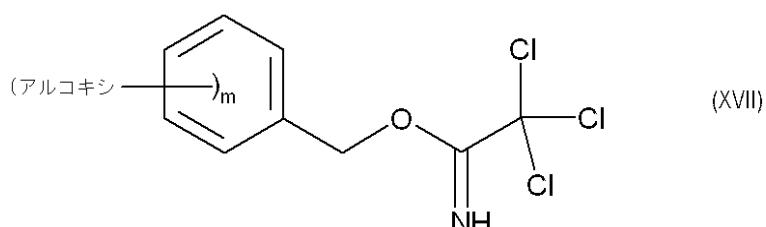
最後に、生成した式(XVIII)（ただし、R₂はヒドロキシ基についての保護基である）のオキサゾリジノンを、-5および+35の間の温度で適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中においてテキシルボランまたは好ましくは9-BBN（9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン）と反応させることにより、式(VIII)（ただし、R₁は水素であり、R₂はヒドロキシ基についての保護基である）で示される化合物を得る。

20

【0040】

次いで、式(VIII)（ただし、R₁は水素であり、R₂はヒドロキシ基についての保護基である）の化合物を、適切な触媒、例えばサマリウムトリフレートまたはイッテルビウムトリフレートの存在下、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で、式(XVII)

【化24】



(式中、mは1、2または3である)

30

のトリクロロアセトイミデートと接触させることにより、式(VIII)（ただし、R₁はアルコキシによりモノ-またはジ置換されたベンジルあり、R₂はヒドロキシ基についての保護基であって、水素化分解により脱離されない保護基である）の化合物を得る。

【0041】

40

次いで、上記式(VIII)の化合物を、基R₁を未変化のままで残す条件であって、自体公知の条件下、保護基R₂を脱離させ得る試薬とさらに反応させる。例えば、R₂がtert-ブチル-ジメチルシリルである場合、上記基を脱離させ得る試薬は、フッ化水素水溶液であり、アセトニトリルまたは別の適切な低級アルキルシアニド中で式(VII)の化合物と合わされ得る。この反応は、式(VII)（ただし、R₁はアルコキシによりモノ-またはジ置換されたベンジルであり、R₂は水素である）の化合物を生じさせる。

【0042】

所望の式(VIII)（ただし、R₁およびR₂は一緒にになってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニル基はアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されている）のアセタールは、上記式(VII)（ただし、R₁はアルコキシによりモノ-またはジ置換さ

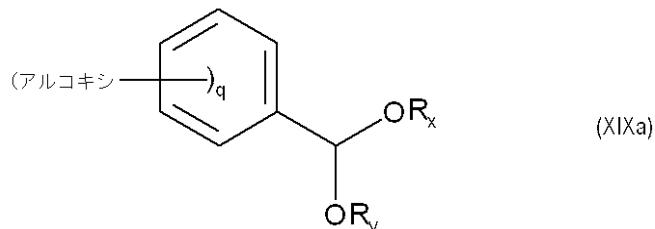
50

れたベンジルであり、 R_2 は水素である)の化合物を D D Q (2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン)で処理することにより得られ、この反応は、 - 10 および + 10 の間、好ましくは約 0 の温度で適切な溶媒、例えばジクロロメタン中に おいて実施され得る。

【0043】

(b)また、上記で得られた式(XVIII) (ただし、Ph はフェニルであり、 R_2 は水素である)で示されるオキサゾリジノンを、化合物に存在するヒドロキシ基を予め保護することなく、 - 5 および + 35 の間の温度で適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中に おいてテキシリルボランまたは好ましくは 9 - BBBN (9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)と反応させ得る。この反応生成物は、式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は両方とも水素である)の化合物である。さらに上記生成物を、適切な酸、例えばトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸または好ましくはアンバーリスト 15 の存在下例えれば 15 および 30 の間の温度で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中において式(XIXa)

【化25】



10

20

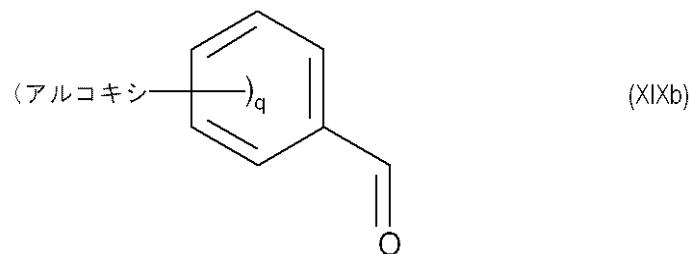
(式中、 q は 0 、 1 または 2 であり、 R_x および R_y は低級アルキルである)の化合物と反応させることにより、所望の式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は一緒になってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニル基はアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されている)のアセタールが生成し得る。

【0044】

別法として、式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は両方とも水素である)の化合物はまた、自体公知の反応条件下、適切な溶媒、例えばジクロロメタンまたはベンゼン中、特に溶媒の還流温度で、所望により反応の過程で得られる水と反応する試薬、例えばジシクロヘキシリカルボジイミドの存在下、式(XIXb)

30

【化26】



(式中、 q は 0 、 1 または 2 である)

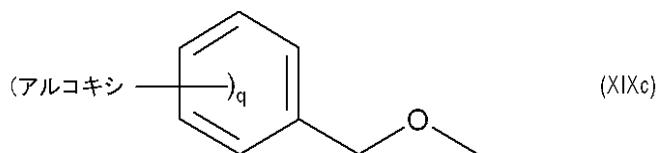
40

で示される化合物との反応により式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は一緒になってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニル基はアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されている)のアセタールへ転移され得る。

【0045】

式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は両方とも水素である)の化合物から出発する、式(VIII) (ただし、 R_1 および R_2 は、一緒になってフェニルにより置換されたメチリデンを表し、このフェニルはアルコキシによりモノ - もしくはジ置換されている)のアセタールを得るためにさらなる別法は、自体公知の反応条件下、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中における上記出発化合物と式(XIXc)

【化 2 7】



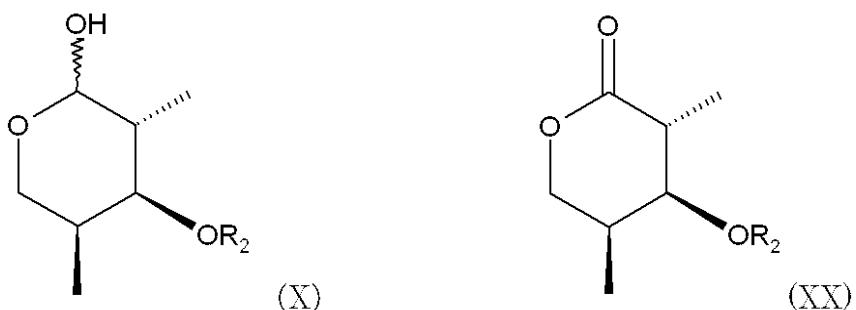
(式中、 q は 0、1 または 2 である)

の化合物および2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)との反応を構成する。

[0 0 4 6]

式(X)の - バレロラクトールおよび式(XX)の - バレロラクトン

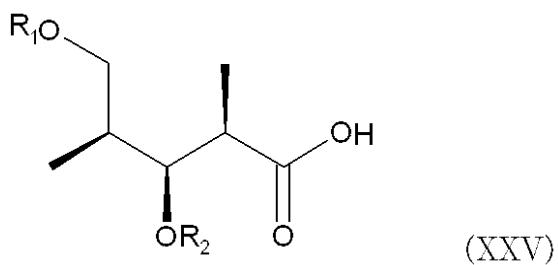
【化 2 8】



(式中、両場合とも R₂ はヒドロキシ基についての保護基である)

は、式(VI)および(VII)の化合物の合成に適した出発物質である。例えば、式(XX)(ただし、R₂はヒドロキシ基についての保護基である)の化合物を、適切な溶媒中でLiOHおよびヒドロキシ基についての保護基R₂を導入し得る試薬と反応させることにより、式(XV)

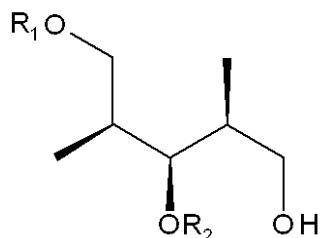
【化 2 9】



(式中、 R_1 および R_2 は互いに独立してヒドロキシ基についての保護基である)

の化合物が生成し得る。次いで、上記化合物を、自体公知の試薬、例えばジグライム中 A₁C₁H₃ と共に NaBH₄、テトラヒドロフラン中 BH₃、テトラヒドロフラン中 LiAlH₄(O-メチル)₃、ジエチルエーテル中 AlH₃、ジエチルエーテル中 LiAlH₄ またはテトラヒドロフラン中水素化ジイソブチルアルミニウムにより、いずれの場合も自体公知の条件下で還元することにより、式(XI)

【化 3 0】



(XI)

10

[式中、 R_1 および R_2 は式(XXV)の化合物の場合と同じ意味を有する]
の化合物が生成し得る。

【0047】

上記式(X)のラクトールは、約 -85 ~ -70 の間の温度で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中において上記式(XX)のラクトンを DIBAH (水素化ジイソブチルアルミニウム)と反応させることにより得られる。

【0048】

式(XX) (ただし、 R_2 はヒドロキシ基についての保護基である)で示されるラクトンは、約 -10 および +10 間の温度、例えば 0 の、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中における、式(VIII) (ただし、 R_1 は水素であり、 R_2 はヒドロキシ基についての保護基である)の化合物と触媒量のカリウムアルコラート、例えば tert - プタノレートとの反応生成物である。

20

【0049】

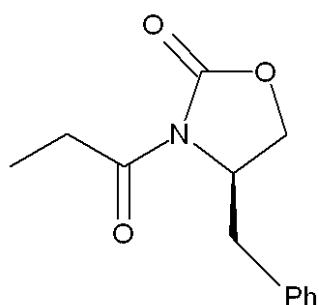
別法として、式(XX) (ただし、 R_2 はヒドロキシ基についての保護基である)のラクトンは、以下の合成経路により製造され得る：

【0050】

式(XV) (ただし、n は 1 または 2 である)のアルデヒドを、まず、-15 および +15 間の温度、例えば 0 で、当モル量より多量のジブチルボリルトリフレートおよび塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンの存在下適切な溶媒、例えばジクロロメタン中において式(XXI)

30

【化 3 1】

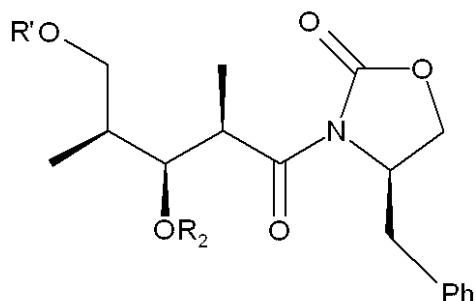


(XXI)

40

(式中、 Ph はフェニルを示す)
で示されるケトンと反応させることにより、式(IX)

【化32】



10

(IX)

(式中、Phはフェニルを示し、R'は非置換またはアルコキシによりモノ-もしくはジ置換されたベンジルであり、R₂は水素である)。

のオキサゾリジノンを得る。

【0051】

次いで、式(IX)の上記オキサゾリジノンは、式(IX)(ただし、R₂はヒドロキシ基についての保護基であって、水素化分解により脱離されない保護基、例えばtert-ブチル-ジメチルシリルである)の対応する化合物へ、上記保護基を導入し得る試薬との反応、例えば塩基、例えば2,6-ルチジンの存在下、適切な溶媒、例えばトルエン、クロロホルムまたはジクロロメタン中におけるtert-ブチル-ジメチルシリルトリフレートとの反応によりさらに変換される。

20

【0052】

得られた式(IX)の保護化合物の水素化分解は、例えば溶媒としてアルコールを用いる触媒、例えばパラジウム炭素の存在下での上記化合物と水素との反応により行なわれ、その結果、式(IX)(ただし、R₁は水素であり、R₂は上記と同様ヒドロキシ基についての保護基である)の化合物が生成する。

【0053】

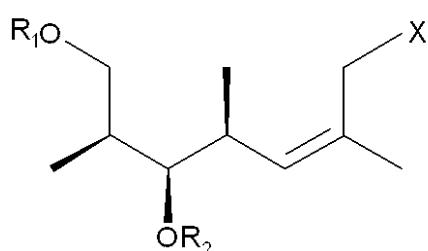
上記式(IX)(ただし、R₁は水素であり、R₂は上記と同様ヒドロキシ基についての保護基であって、水素化分解により脱離されない保護基である)の化合物からは、-15および+15間の温度、例えば0でLiOHの存在下、水と適切な溶媒、例えばテトラヒドロフランの混合物中におけるH₂O₂との反応により所望のラクトン(XX)が生成する。

30

【0054】

式(VI)で示されるアリルハライドの製造

【化33】



40

(V I)

(式中、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、Xはハロゲンである)

は、以下の反応工程により得られる。

【0055】

上記で得られた式(VIII)(ただし、Phはフェニルであり、R₁およびR₂は両方とも水素である)のオキサゾリジノンは、式(VIII)(ただし、R₁およびR₂は両方ともヒ

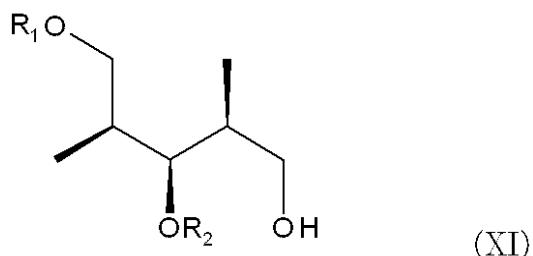
50

ドロキシ基についての保護基であって、式(VI)の所望の化合物を提供する以下の反応工程の反応条件下では脱離されない保護基、好ましくはヒドロキシ基についてのシリル保護基、例えばtert-ブチル-ジメチルシリルである)で示される対応する化合物へ、上記保護基を導入し得る試薬との反応により、例えば塩基、例えば2,6-ルチジンの存在下、適切な溶媒、例えばトルエン、クロロホルムまたはジクロロメタン中におけるtert-ブチル-ジメチルシリル-トリフレートとの反応により変換される。

【0056】

次いで、後者の式(VIII)の化合物を、約-5および+30間の温度で、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフランおよび水の混合物中、適切な還元試薬、好ましくはLiBH₄と反応させることにより、式(XI)

【化34】



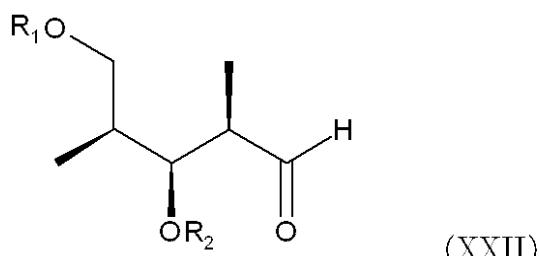
[式中、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、式(VI)の所望の化合物を提供する以下の反応工程の反応条件下では脱離されない保護基、好ましくはシリル保護基を表す]

で示されるアルコールを得る。

【0057】

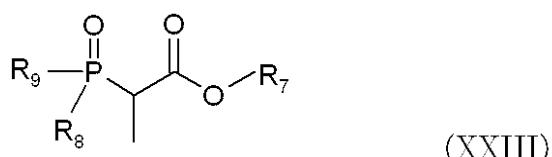
次いで、式(XI)で示される上記アルコールを、適切な試薬により、好ましくはスウェーン酸化により式(XXII)

【化35】



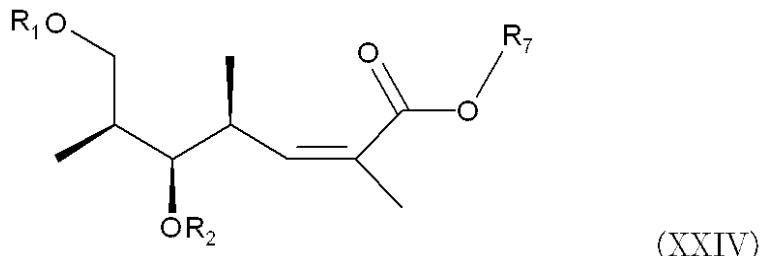
[式中、R₁およびR₂は式(XI)の化合物の場合と同じ意味を有する]の対応するアルデヒドに酸化する。式(XXIII)

【化36】



(式中、R₇はアルキルまたはアリールアルキルであり、R₈およびR₉は互いに独立して非置換またはハロゲン好ましくはフッ素により置換されたアルキルである)で示されるホスホネートによるウィッティヒオレフィン化により、式(XXIV)

【化37】



[式中、R₁およびR₂は式(XI)の化合物の場合と同じ意味であり、R₇はアルキルまたはアリールアルキルである] 10

の、-不飽和カルボン酸エステルを得る。この反応は、好ましくは塩基ヘキサメチルジシラザンカリウムおよび18-クラウン-6の存在下テトラヒドロフラン中で行なわれる。

【0058】

さらに、上記式(XXIV)の化合物を、DIBAHまたはカルボン酸エステルをアルコールに変換させ得る別の試薬、特に本明細書に開示されている試薬と、適切な溶媒、例えばDIBAHの場合ジクロロメタン中で反応させることにより、式(VI)(式中、R₁およびR₂はヒドロキシ基についての保護基であって、同一または異なり得る保護基であり、Xはヒドロキシである)のアリルアルコールを得る。 20

【0059】

最後に、式(VI)のアリルアルコールを、適切な溶媒、例えばジエチルエーテルおよび低級アルキルニトリルの混合物中、トリフェニルホスフィンおよびイミダゾールの存在下、ヨウ素との反応により式(VI)で示される所望のアリルハライド、好ましくはアリルヨージドに変換する。

【0060】

当業者であれば、上記反応条件を、原則として当業界では公知である類似反応条件と置き換えることは理解できるはずである。さらに、当業者であれば、下記の具体的な実施例で使用されている保護基の代わりに使用され得るヒドロキシの適切な保護基および上記および下記化合物、特に式(I)、(IV)、(VIII)または(IX)の化合物に存在する遊離ヒドロキシ基に上記基を結合させる方法、および所望による、上記基の脱離方法については認識しているはずである。さらに、当業者であれば、概して反応が本明細書に記載されている下記および上記の反応工程に適した具体的反応条件を選択できるはずである。これらの反応条件は全て、本発明の範囲内に包含される。 30

【0061】

保護基によるヒドロキシ基の保護、保護基それ自体およびそれらの開裂反応は、例えば標準参考文献、例えばJ.F.W.McOmie、“Protective Groups in Organic Chemistry”プレナム・プレス、ロンドンおよびニューヨーク1973、T.W.Greene、“Protective Groups in Organic Synthesis”、ウィリー、ニューヨーク1981、“The Peptides”、第3巻(編集者:E.GrossおよびJ.Meienhofer)、アカデミック・プレス、ロンドンおよびニューヨーク1981、“Methoden der organischen Chemie”(Methods of organic chemistry)、Houben Weyl 第4版、15/I巻、Georg Thieme Verlag、シュテュットガルト1974、H.-D.JakubkeおよびH.Jescheit、“Aminosäuren,Peptide,Proteine”(Amino acids,peptides,proteins)、Verlag Chemie、Weinheim、ディアフィールド・ビーチおよびバーゼル1982、およびJochen Lehmann、“Chemie der Kohlenhydrate:Monosaccharide und Derivate”(Chemistry of carbohydrates:monosaccharides and derivatives)、Georg Thieme Verlag、シュテュットガルト1974に記載されている。 40

【0062】

以下の実施例は説明を目的としているに過ぎず、いかなる意味にせよ本発明の範囲を限定する意図は全く無い。出発物質は購入されるかまたは後記で述べられている方法により 50

製造され得る。

【0063】

略語：

a q u . : 水性

9 - B B N : 9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

ブライン：飽和塩化ナトリウム溶液

b u : ブチル

D I B A H : 水素化ジイソブチルアルミニウム

D D Q : 2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノン

D M S O : ジメチルスルホキシド

10

E t : エチル

E t O A c : 酢酸エチル

F C : フラッシュ - クロマトグラフィー

h : 時間(複数も可)

H M P A : N, N, N', N', N", N" - ヘキサメチルホスホトリアミド

H R M S : 高分解能質量分析

K : ケルビン

K H M D S : ヘキサメチルジシラザンカリウム

m i n : 分(複数も可)

m. p. : 融点

20

M e : メチル

M S : 質量分析

M S (E I) : エレクトロスプレーイオン化マススペクトル

P h : フェニル

P T L C : プレパラティブ薄層クロマトグラフィー

R T : 室温

s a t . : 飽和

T B D M S : t e r t - ブチル - ジメチルシリル

T B M E : t e r t - ブチルメチルエーテル

T B S O T f : t e r t - ブチル - ジメチルシリル - トリフルオロメタンスルホネート

30

T f : トリフルオロメタンスルホネート

T H F : テトラヒドロフラン

【0064】

N M R スペクトルデータについての略語

b : 広い

d : 二重線

J : カップリング定数

m : 多重線

q : 四重線

s : 一重線

t : 三重線

40

p p m : 10^6 部あたりの部分数

【0065】

実施例1:(4R)-4-ベンジル-(N)-[(2R,3S,4S)-5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,4-ジメチル-3-(t e r t - ブチル - ジメチルシリルオキシ) - バレリル] - オキサゾリジン - 2 - オン

段階1.1からのアルコール(1.36g、3.1mmol)をアルゴン雰囲気下10mLのC H₂C l₂に溶かし、0℃に冷却する。2,6 - ルチジン(0.49mL、4.0mmol、1.3当量)を加え、次いでT B S O T f (0.78mL、3.4mmol、1.1当量)を滴下する。反応混合物を30分間攪拌し、氷水中に注ぎ、ヘキサンで抽出する。有機

50

層を1NのHCl、NaHCO₃飽和水溶液およびNaCl飽和水溶液により洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、真空下濃縮することにより、無色油状物として標記化合物を得る。

【0066】

段階1.1：3.0mLジクロロメタン中の(R)-4-ベンジル-(N)-プロピオニルオキサゾリジン-2-オン(アルドリッヂ、336mg、1.44mmol)の溶液を、アルゴン雰囲気下0のBu₂BOTfの1.0M溶液(1.6mL、1.6mmol)で処理する。生成した褐色-赤色混合物に、0.30mL(1.7mmol)のジイソプロイルエチルアミンを加えて無色澄明溶液を得、これを1時間0で攪拌する。次いで、1.5mLのCH₂Cl₂に(S)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-メチル-プロピオンアルデヒド(アルドリッヂ、300mg、1.44mmol)を溶かした溶液を、-78でゆっくりと加える。反応混合物をこの温度で60分間および0で45分間攪拌する。リン酸緩衝液(pH7.0)を加えた後、TBMEで抽出(3回)する。有機層を合わせ、飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下濃縮する。残さを5mLのメタノールに再溶解し、0のH₂O₂水溶液(30%)2mLで処理する。1時間攪拌後、揮発性物質を真空下除去し、水相をTBMEで抽出(3回)する。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下濃縮する。クロマトグラフィー精製(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル2:1)後、無色油状物として所望のアルコールを得る。
10

【0067】

実施例2：(4R)-4-ベンジル-(N)-[(2R,3S,4S)-5-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-3-(tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ)-バレリル]-オキサゾリジン-2-オン

3.0mLのメタノール中の実施例1によるTBDMSエーテル132mg(0.24mmol)の溶液を、23で6時間1バールの水素雰囲気下において触媒量のPd/Cの存在下で水素化する。反応混合物をセルフロックのパッドにより濾過し、酢酸エチルで3回洗浄し、真空下濃縮し、FC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc1:1)にかけた後、標記化合物を無色油状物として得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz, 300K) 7.32-7.05(m, 5H), 4.62-4.52(m, 1H), 4.12(d, J=6.0Hz, 1H), 4.12-4.0(m, 2H), 3.50(dd, J=12.0, 5.3Hz, 1H), 3.42(dd, J=12.0, 6.8Hz, 1H), 3.19(dd, J=13.5, 3.7Hz, 1H), 2.70(dd, J=13.5, 9.0Hz, 1H), 1.9-1.85(m, 1H), 1.65-1.45(br m, 1H), 1.20(d, J=8.3Hz, 3H), 0.92(d, J=7.5Hz, 3H), 0.88(s, 9H), 0.05(s, 3H), 0.00(s, 3H). MS(EI) m/z 458(100, [M+Na]⁺).
20

【0068】

実施例3：(1RS,2R,3S,4S)-5-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-3-tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ-バレロラクトール

段階3.1のラクトン(1.00g、3.87mmol)を、40mLのトルエンに溶かし、3.10mL(4.65mmol)のDIBAH(トルエン中1.5M)を-78で10分間にわたって加える。-78で30分後、2mLのMeOHを加えることにより、反応混合物をクエンチングする。生成した混合物を飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ、2層を分離する。水層をEtOAcで抽出(3回)する。有機相を合わせ、10%H₂SO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で連続洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下濃縮することにより、無色油状物として標記化合物を得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz, 300K, アノマーの混合物, 割合=4.2:1.0) 主たるアノマー: 4.68(br s, 1H); 3.72(dd, J=11.2, 0.8Hz, 1H); 3.62(br m, 1H), 3.32(dd, J=11.2, 5.6Hz, 1H); 2.02-1.85(2m, 2H), 0.93(d, J=7.1Hz, 3H), 0.87(s, 9H), 0.75(d, J=7.5Hz, 3H), 0.04(s, 3H), 0.01(s, 3H); 小アノマー: 5.00(d, J=1.9Hz, 1H), 3.80-3.67(m, 1H, 主アノマーからのシグナルにより不明瞭化), 3.43(dd, J=11.3, 7.1Hz, 1H), 2.05-1.80(2m, 2H), 0.90(d, J=7.3Hz, 3H), 0.84(s, 9H), 0.82(d, J=7.5Hz, 3H), 0.00(s, 3H), ?0.3(s, 3H); MS(EI) m/z 244(7, [M-O]⁺), 240
40

04 (55, [M - C(CH₃)₃]⁺), 145 (100, [M - Si(CH₃)₂(CH₃)₃]⁺)。

【0069】

実施例3.1 : 1.5 mLのTHF/H₂O(3:1)中の実施例2によるアルコール(43 mg、0.1 mmol)の溶液を、0℃で40 μl(0.4 mmol、4.0当量)のH₂O₂(30%)、次いで8 mg(0.2 mmol、2.0当量)のLiOH一水和物で処理する。40分間攪拌後、Na₂SO₃の1.5 M水溶液0.3 mLを加える。反応を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチングし、TBMEで抽出する。エーテル層を飽和NaHCO₃水溶液で2回洗浄する。水性抽出物を合わせ、1NのHClで酸性化(pH 3)し、酢酸エチルで抽出(3回)する。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、真空下濃縮することにより、主たる不純物としてある程度のオキサゾリジノンを含有する無色粗油状物として所望のラクトンを得る。¹H-NMR DMSO-d⁶, 400 MHz, 300K) 4.20 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 2.47 (qd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). MS (EI) m/z 539 (30, [M + 2 Na]⁺), 322 (55, [M + CH₃CN]⁺)。

【0070】

実施例4 : (4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-(N)-[(2R,3S,4S)-5-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-3-(tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ)-バレリル]-オキサゾリジン-2-オン

アルゴン雰囲気下0℃でTHF 6.0 mL中の段階4.2のTBDMSEーテル7.67 g (14.7 mmol)の溶液に、THF 5.0 mL中の3.59 g(29.4 mmol)の9-BBNを加える。0℃で15分後、反応混合物を5時間攪拌しながら周囲温度に暖める。混合物を0℃に再冷却し、各々19.4 mLの1:1(v/v)EtOH/THF、aqueous pH 7 磷酸緩衝液、および35%過酸化水素水溶液によりクエンチングする。30分後、溶液を再び周囲温度に温め、15時間攪拌する。ヘプタン(150 mL)および20%NaHSO₃水溶液(120 mL)を加え、水層をヘプタン(2 × 100 mL)により抽出する。有機層を合わせ、飽和NaCl水溶液(1 × 100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 4:1)により精製して、無色油状物として標記化合物を得、4℃で保存して結晶化させる。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300K) 7.55-7.15 (4m, 10H), 5.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (qd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 1.79 (七重線, J = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.72-1.65 (br s, 1H), 1.33-1.18 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83, (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.00 (s, 6H)。

【0071】

標記化合物は、以下の手順を用いて段階3.1のラクトンに変換される：

標記化合物(2.08 g、3.85 mmol)を、40 mLのTHFに溶かし、t-BuOK(THF中1.5 M、77 μl、77 μmol)の溶液をアルゴン雰囲気下0℃で加える。澄明な無色溶液をそのまま1時間攪拌し、23℃に温める。白色沈澱物が形成される。反応混合物を5.0 mLのヘキサンで希釈し、濾過する。残さを飽和NaCl水溶液で洗浄する。濾液を集め、2層を分離する。有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下部分濃縮する。白色沈澱物が濃縮中に形成される。混合物を濾過し、残さを5 mLのヘキサンで洗浄する。濾液を集め、真空下濃縮することにより、無色油状物として段階3.1の純粋ラクトンを得、4℃で保存するとこれが固化して53~54℃のm.p.を有する固体が生じる。

【0072】

段階4.1：アルゴン雰囲気下CH₂C₁₂ 3.0 mL中のジイソプロイルエチルアミン14.9 mL(87 mmol、1.45当量)の溶液を、-5℃で10分間にわたってCH₂C₁₂中のBu₂BOTfの1.0 M溶液(78 mL、78 mmol、1.3当量)および-78℃で15分間にわたってCH₂C₁₂ 6.0 mL中の(R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニルプロピオニルオキサゾリジン-2-オン(20.2 g、60 mmol, T.Hint 50

ermann、D.Seebach、*Helv.Chim.Acta* 1998、81、2093にしたがい製造)の溶液で処理することにより、澄明オレンジ色溶液を得る。-78℃で10分後、溶液を1時間攪拌しながら0℃に温めた後、それをまた-78℃に再冷却する。次いで、20mLのCH₂C₁₂にメタクロレイン(14.8mL、180mmol、3当量)を溶かした溶液を30分間にわたってゆっくりと加える。さらに30分攪拌後、反応混合物を1時間攪拌しながら0℃に温める。磷酸緩衝液pH7.0(60mL)、MeOH(180mL)およびMeOH/35%H₂O₂(2:1v/v、180mL)を0℃で連続的に加える。周囲温度で3時間攪拌後、混合物を0℃に再冷却し、40%NaHSO₃水溶液(80mL)で処理する。揮発性物質を真空下除去し、水相をトルエンで抽出(3×200mL)する。有機層を合わせ、1NのHCl(60mL)、飽和NaHCO₃水溶液(60mL)および飽和NaCl水溶液(60mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮することにより、微帶黄色粗固体残さとして所望のアルコール28.6gを得、そのサンプルをFC(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 3:1)により精製し、m.p.99.5~100.0℃の白色結晶として純粋アルコールを得る

【0073】

段階4.2：段階4.1の粗アルコール(13.9g)をアルゴン下で50mLのCH₂C₁₂に溶かし、0℃に冷却する。2,6-ルチジン(4.9mL、42mmol)を加えた後、10分間にわたってTBSOTf(7.1mL、31mmol)を滴下する。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、100mLのヘキサンおよび45mLの1NのHClを連続的に加える。水層をヘキサンで抽出(2回)する。有機層を合わせ、1NのHCl(2回)、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥し、真空下濃縮することにより、黄色結晶として粗生成物17.7gを得る。種晶を加えて20mLのヘキサンから再結晶化後、所望のTBDMSエーテルをm.p.116℃の微帶黄色結晶として得る。

【0074】

実施例5：(4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-(N)-[(2R,3S,4S)-5-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-3-(tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ)-バレリル]-オキサゾリジン-2-オン

3.0mL MeOH中の段階5.2のTBDMSエーテル110mg(0.17mmol)の溶液を、23℃で5時間1バールの水素雰囲気下において、触媒量のPd/Cの存在下で水素化する。反応混合物をセルフロックのパッドにより濾過し、MeOHで3回洗浄し、真空下濃縮し、FC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc 5:1)にかけた後、標記化合物を白色固体として得る(物理データについては実施例4参照)。

【0075】

段階5.1：ジクロロメタン7.5mL中の(R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニルプロピオニルオキサゾリジン-2-オン(段階4.1参照、1.00g、2.96mmol)の溶液を、アルゴン雰囲気下0℃でBu₂BOTfの1.0M溶液(3.55mL、3.55mmol)で処理する。生成した褐色-赤色混合物に、0.66mL(3.85mmol)のジイソプロイルエチルアミンを加えて無色透明溶液を得、これを1時間0℃で攪拌する。次いで、1.0mLのCH₂C₁₂に(S)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-メチル-プロピオンアルデヒド(アルドリッヂ、616mg、2.96mmol)を溶かした溶液を、-78℃でゆっくりと加える。反応混合物をこの温度で60分間および0℃で60分間攪拌する。磷酸緩衝液pH7.0(3.0mL)、MeOH(8.9mL)およびMeOH/30%H₂O₂(2:1v/v、8.9mL)を0℃で連続的に加える。RTで1時間攪拌後、揮発性物質を真空下除去し、水相をTBM-Eで抽出(3回)する。有機層を合わせ、1NのHCl、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/EtOAc 4:1)精製後、所望のアルコールを無色油状物として得る。

【0076】

段階5.2：段階5.1からのアルコール(96mg、0.18mmol)をアルゴン下で

10

20

30

40

50

5 mL の CH_2Cl_2 に溶かし、0 度に冷却する。2,6-ルチジン($31 \mu\text{L}$ 、 0.27 mmol)を加えた後、TBSOTf($50 \mu\text{L}$ 、 0.22 mmol)を滴下する。反応混合物を0度で45分間攪拌し、氷水に注ぎ、TBMEで抽出する(3回)。有機層を合わせ、1NのHCl、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、真空下濃縮することにより、無色油状物として所望の生成物を得る。

【0077】

実施例6:(4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-(N)-[(2R,3S,4S)-3,5-ジヒドロキシ-2,4-ジメチル-バレリル]-オキサゾリジン-2-オン
 アルゴン雰囲気下0度でTHF 100mL中の段階4.1からのアリルアルコール10.2g(25.0 mmol)の溶液に、130mLのTHF中の9-BBN(7.56 g 、 62.0 mmol 、2.5当量)の溶液を30分間にわたって加える。0度で10分後、反応混合物を6.5時間攪拌しながら周囲温度に温める。混合物を-15度に再冷却し、各々78mLの1:1(v/v)EtOH/THF、aqueous pH 7磷酸緩衝液、および35%過酸化水素水溶液によりクエンチングする。30分後、溶液を再び周囲温度に温め、15時間攪拌する。NaHSO₃(210g)の40%水溶液およびヘプタン(200mL)を連続して加え、水層をヘプタン($2 \times 150 \text{ mL}$)で抽出する。有機層を合わせ、0.2NのNaOH($2 \times 100 \text{ mL}$)、飽和NH₄Cl水溶液($1 \times 100 \text{ mL}$)、および飽和NaCl水溶液($1 \times 100 \text{ mL}$)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 1:1)により精製し、無色油状物として標記化合物7.38gを得、4度で保存するとこれが結晶化して、m.p.103~104度の固体を生じる。
 10

【0078】

実施例7:(4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-(N)-[(2R,3S,4S)-3,5-ビス(tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ)-2,4-ジメチル-バレリル]-オキサゾリジン-2-オン

実施例6のアルコール(1.10 g 、 2.04 mmol)を、アルゴン雰囲気下20mLの CH_2Cl_2 に溶かし、0度に冷却する。2,6-ルチジン(0.28 mL 、 2.45 mmol 、1.20当量)を加えた後、TBSOTf(0.49 mL 、 2.14 mmol 、1.05当量)を滴下する。反応混合物を60分間攪拌し、1NのHClに注ぎ、ヘプタンで抽出する(3回)。有機層を、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、真空下濃縮することにより、無色油状物として標記化合物を得、4度で保存するとこれが結晶化して、m.p.104~105度の固体を生じる。
 30

【0079】

実施例8:(2S,3S,4S)-3,5-ビス(tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ)-2,4-ジメチル-ペンタン-1-オール

THF中のLiBH₄(6.55 mL 、 13.10 mmol)の2.0M溶液を、10分間にわたって0度で130mLのジエチルエーテルおよび $234 \mu\text{L}$ (13.02 mmol)の水中の実施例7によるビストBDMSエーテル(5.36 g 、 8.19 mmol)の溶液に加える。混合物をそのまま一晩周囲温度に温める。キラル助剤は、白色結晶沈澱物を形成させる。別の $73 \mu\text{L}$ (4.06 mmol)の水および 2.05 mL (4.09 mmol)の2MのLiBH₄溶液を23度で加える。さらに6.5時間の反応時間後、さらに $73 \mu\text{L}$ (4.06 mmol)の水および 2.05 mL (4.09 mmol)の2MのLiBH₄溶液を23度で加え、生成した混合物を一晩攪拌する。200mLの1NのNaOHを加えた後、400mLの酢酸エチルを加えることにより、反応をクエンチングする。相を分離し、水層を150mLの酢酸エチルで2回抽出する。有機相を合わせ、ブライン(250 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下濃縮する。残さを80mLのヘプタンに懸濁し、0度で1.5時間攪拌し、濾過する。得られたケーキを冷ヘプタン(75 mL)で洗浄し、真空下50度で乾燥してリサイクルされた助剤を得る。濾液を合わせて濃縮し、無色油状物として粗標記化合物を得る。
 40

【0080】

シス - (4S, 5R, 6S) - 5, 7 - ビス(tert - プチル - ジメチルシリルオキシ) - 2, 4, 6 - トリメチル - ヘプタ - 2 - エン - 1 - イルヨージドは、以下の手順により標記化合物から生成され得る。

【0081】

段階8.1：20mLのCH₂Cl₂中の0.455mL(5.30mmol)オキサリルクロリドの溶液を、-78°の1.0mL CH₂Cl₂中の0.75mL(10.6mmol)DMSOの溶液で処理する。15分後、8mL CH₂Cl₂中の標記化合物(1.0g、2.65mmol)の溶液を30分間にわたって滴下する。Et₃N(2.3mL、15.9mmol)を12分間にわたって加え、反応混合物をそのまま室温まで温める。さらに30分間攪拌後、40mLのTBMEおよび50mLの飽和NH₄Cl溶液を加える。水層を分離し、30mLのTBMEで2回抽出する。有機層を合わせ、50mLのブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留油状物をFC(ヘプタン/酢酸エチル100:1.5)により精製し、無色油状物として所望のアルデヒドを得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz, 300K) δ = 9.67 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 25.7, 10.0, 5.7 Hz, 2H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (2s, 6H), -0.05 (s, 3H)。

【0082】

段階8.2：20mL THF中の2-[ビス-(2,2,2-トリフルオロエチル)]-ホスホノプロピオン酸エチルエステル(0.948g、2.74mmol、Synthesis 1986, 16(11)1285-1295記載の手順と同様にして製造)および18-クラウン6(2.0g、10.0mmol)の溶液を、-78°のトルエン中のKHMD5の0.5M溶液5.5mL(2.74mmol)で処理する。5分後、8mL THF中の段階8.1のアルデヒド(1.029g、2.74mmol)の溶液を15分間にわたって滴下する。淡黄色反応混合物を0°でさらに45分間攪拌する。次いで、20mL TBMEおよび20mLの飽和NH₄Cl溶液を加えた後、10mLの水を加える。層を分離し、水相を90mL TBMEで抽出する。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、真空下濃縮する。残さを10mLのn-ヘプタンに懸濁し、10分間攪拌し、濾過する。濾液を濃縮し、所望のシス-エチルエステルを得る。

【0083】

段階8.3：5mL CH₂Cl₂中の段階8.2のエチルエステル(97mg、0.21mmol)の溶液を、アルゴン雰囲気下-78°のDIBAH(0.42mL、0.63mmol、3.0当量)の1.5Mトルエン溶液で処理する。反応混合物を30分間攪拌しながら0°に温めた後、そこへH₂SO₄の10%水溶液を加えることによりクエンチングする。水層をEtOAcで抽出(3回)する。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 9:1)により精製し、無色油状物として所望のアリルアルコールを得る。

【0084】

段階8.4：CH₃CN/Et₂O(1:3v/v)の混合物4mL中の段階8.3のアリルアルコール(59mg、0.14mmol)の溶液を、アルゴン雰囲気下0°でPPh₃(55mg、0.21mmol、1.5当量)、イミダゾール(14mg、0.21mmol、1.5当量)、およびヨウ素(53mg、0.21mmol、1.5当量)により処理する。生成した黄色懸濁液を0°で30分間攪拌した後、飽和NaHSO₃水溶液を加える。水層をTBMEで抽出(3回)する。有機層を合わせ、1N HCl、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 20:1)により精製し、微帶黄色油状物として所望のアリルヨージドを得る。

【0085】

実施例9：(4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-(N)-[(2R,3S,4S)

- 5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 , 4 - ジメチル - 3 - (tert - ブチル - ジメチルシリルオキシ) - バレリル] - オキサゾリジン - 2 - オン

CH_2Cl_2 55 mL 中の実施例 4 のアルコール(3.61 g、6.69 mmol)の溶液を、アルゴン雰囲気下23で SmOTf₃(160 mg、0.27 mmol、4 mol%)で処理する。僅かに濁った溶液を-20に冷却し、 CH_2Cl_2 55 mL 中の4 - メトキシベンジル - 2,2,2 - トリクロロアセトイミデート(2.27 g、8.03 mmol、1.20当量、Tetrahedron 1999、55、1607 - 1630記載の方法に従い製造)の溶液で45分間にわたって滴下処理する。滴下終了時、生成した反応混合物を30分間-20で攪拌した後、それを-10に温め、50 mLの水で処理する。層を分離する。有機層を0.5 N NaOH(50 mL)および飽和NaCl水溶液(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 5 : 1)により精製後、標記化合物を無色油状物として得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz, 300K) δ = 7.50-7.22 (m, 12H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.00-3.83 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 1.98 (七重線, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)。

【0086】

実施例 10 : (4R)-4 - イソプロピル - 5,5 - ジフェニル - (N) - [(2R,3S,4S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2,4 - ジメチル - バレリル] - オキサゾリジン - 2 - オン

23 の CH_3CN 5 mL 中の実施例 9 の PMBエーテル(162 mg、0.25 mmol)の溶液を、48%HF水溶液0.5 mLで処理する。24時間攪拌後、反応を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチングし、TBMEで抽出(3回)する。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘプタン/AcOEt 3 : 1)により精製後、標記化合物を無色油状物として得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz, 300K) δ = 7.45-7.05 (m, 12H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (qd, J = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 1.90 (七重線, J = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H); HRMS(ESI) m/z 568.2671 ([M + Na]⁺; C₃₃H₃₉NO₆の計算値 568.2671)。

【0087】

実施例 11 : (4R)-4 - イソプロピル - 5,5 - ジフェニル - (N) - [2 - (1S,3R,6S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 2,4 - ジオキサシクロヘキサ - 1 - イル] - オキサゾリジン - 2 - オン

アルゴン雰囲気下0の CH_2Cl_2 1.0 mL 中の実施例 10 のアルコール(54 mg、0.10 mmol)の溶液に、4オングストローム分子ふるい(55 mg)およびDDQ(30 mg、0.13 mmol、1.3当量)を連続して1回分量で加える。生成した深緑色反応混合物を15時間0で攪拌する。沈澱が形成される。濾過により沈澱物を除去し、真空下濃縮し、PTLC(SiO₂、10 × 20 cmプレート、ヘプタン/AcOEt 2 : 1)にかけた後、無色油状物として標記化合物を得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz, 300K) δ = 7.40-7.15 (2 m, 8H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.00 (qd, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 1.93 (七重線, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0088】

実施例 12 : (4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-(N)-[2-(1S,3R,6S)-3-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2,4-ジオキサシクロヘキサ-1-イル]-[2R)-プロピオニル]-オキサゾリジン-2-オン

周囲温度で 150 mL の CH₂C₁₂ 中の実施例 6 のジオール(21.6 mmol) 9.20 g の溶液を、2.8 g のアンバーリスト 15 および 4.83 g のアニスアルデヒドジメチルアセタール(24.9 mmol、1.22 当量)で連続的に処理する。生成した反応混合物を 2.5 時間攪拌後、それを濾過する。濾液を真空下濃縮し、粗残さとして所望のアセタールを得る。

【0089】

実施例 13 : (3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-((1S,3R,6S)-3-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2,4-ジオキサシクロヘキサ-1-イル)-吉草酸tert-ブチルエステル

アルゴン雰囲気下 0 の THF / HMPA(85 : 15 v/v) の混合物 13 mL 中のジイソプロピルアミン(5.84 mmol、2.9 当量) 825 μL の溶液に、BuLi(ヘキサン中 1.6 M、5.8 mmol、2.9 当量) 3.65 mL を加える。0 で 15 分後、反応混合物を -78 に冷却し、810 μL の酢酸tert-ブチル(6.0 mmol、3.0 当量)で処理する。-78 で 30 分後、反応混合物を 10 分間にわたって 9 mL の THF / HMPA(85 : 15 v/v) 中の段階 13.2 のアルデヒド(2.00 mmol) 52.9 mg の溶液により滴下処理する。-78 で 15 分後、反応混合物を 40 mL の飽和 NH₄C₁ 水溶液へ注ぐ。水層を TBME(3 × 40 mL) で抽出する。有機層を合わせ、飽和 NH₄C₁ 水溶液(30 mL)、飽和 NaC₁ 水溶液(30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO₂、ヘキサン / AcOEt 4 : 1) により精製後、標記化合物を無色油状物として得る。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz, 300K, エピマーの混合物、割合 = 3:1) 主エピマー: 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.5, 8.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.5, 5.0 Hz, 1H), 1.98-2.17 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H); 小エピマー: 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.0, 3.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 1.98-2.17 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS(EI) m/z 783 (5, [2M + Na]⁺), 403 (100, [M + Na]⁺), 347 (25, [M + Na - C₂H₈]⁺)。

【0090】

段階 13.1 : アルゴン雰囲気下 -78 の THF 60 mL 中の実施例 11 の粗アセタール 12.62 g の溶液に、30 分間にわたって THF 中の LiAlH₄(6.2 mmol) の 1 M 溶液 6.2 mL を加える。-78 で 3 時間の攪拌後、反応混合物を 0 に温め、2.4 mL の水、2.4 mL の 15% NaOH 水溶液および 7.1 mL の水で連続的に処理する。生成した沈澱物を濾過により除去し、THF(2 × 10 mL) で洗浄する。濾液を集め、真空下その初期体積の半分に濃縮する。濃縮中に白色沈澱物が形成される。ヘプタン(100 mL)を加えると、さらに沈澱物が形成される。懸濁液をその初期体積の半分に真空下濃縮し、0 で 30 分間攪拌し、濾過する。残さをヘプタン(3 × 10 mL) で洗浄する。濾液を集め、真空下濃縮し、帶黄色油状物として粗目的アルコールを得る。

【0091】

段階 13.2 : アルゴン雰囲気下 -78 の CH₂C₁₂ 40 mL 中のオキサリルクロリド(24 mmol) 3.10 g の溶液を、CH₂C₁₂ 16 mL 中の DMSO(54 mmol) 4.22 g の溶液および CH₂C₁₂ 30 mL 中の段階 13.1 の粗アルコール(6.20 g) の溶液の滴下により連続処理する。生成した反応混合物を -78 で 30 分間攪拌する。次いで、反応混合物をジイソプロイルエチルアミン(108 mmol) 18.5 mL

10

20

30

40

50

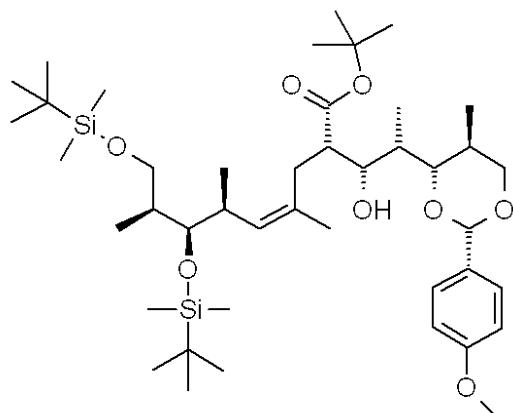
の滴下により処理し、1時間 - 78℃で攪拌した後、0℃に温める。水(70mL)を加え、水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 40\text{mL}$)で抽出する。有機層を合わせ、飽和 NaCl 水溶液 ($2 \times 50\text{mL}$)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。FC(SiO_2 、ヘプタン / AcOEt 3 : 1)により精製後、所望のアルデヒドを無色油状物として得る。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 300K) δ 9.76 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.3, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J = 10.1, 2.50\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 11.3\text{ Hz}$, 1H), 2.58 (qd, $J = 7.1, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (ddqd, $J = 11.3, 10.1, 6.7, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 1.24 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H)。

【0092】

10

実施例14：

【化38】



20

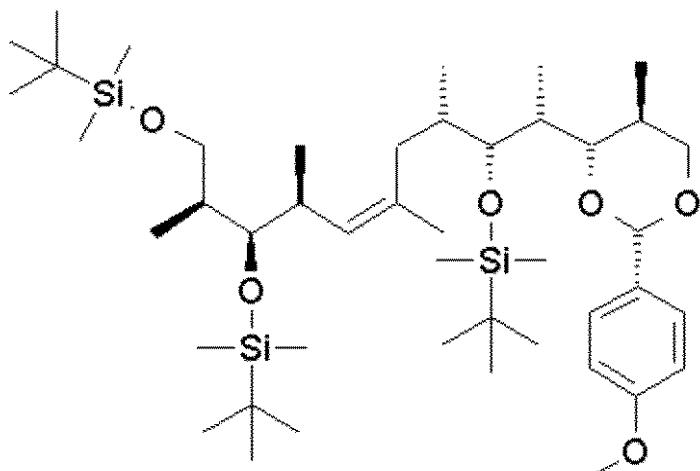
アルゴン雰囲気下 - 50℃のTHF (0.30mL)中のLDA (0.71mmol 、0で 0.77mmol のジイソプロピルアミンおよび 0.71mmol のBuLi、ヘキサン中 1.6M から製造)の攪拌溶液に、THF (0.30mL)中の実施例13による生成物(1.18mg 、 0.31mmol)の溶液を加える。反応混合物を放置して - 10℃まで温め、10分間その温度で攪拌する。次いで、反応混合物を - 50℃に冷却し、その温度で30分間攪拌する。THF (0.10mL)およびHMPA (0.10mL)の混合物中の段階8.4による生成物(2.44mg 、 0.42mmol)の溶液を加える。反応混合物を - 50℃で時間攪拌後、TBMF (2mL)で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (2mL)中へ注ぐ。次いで、反応混合物を NaHCO_3 ($2 \times 5\text{mL}$)およびTBMF ($2 \times 5\text{mL}$)間に分配する。有機抽出物を合わせ、 NaCl (5mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)し、真空下濃縮する。 SiO_2 (5% EtOAc / ヘキサン)で濾過し、無色油状物として生成物を得る。 MS(EI) m/z 801 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$)。

30

【0093】

実施例15：

【化39】



10

-78 の THF (10 mL) 中の段階 15.3 の粗生成物 (350 mg, 0.39 mmol) の攪拌溶液に、LiAlH₄ (1 M / THF 溶液 4.0 mL, 4.00 mmol) を加え、1.5 時間にわたって徐々に -10 ℃ まで温める。次いで、MeOH (2 mL) を加えることにより反応をクエンチングし、酒石酸ナトリウムカリウム (15 mL) および TMBE (3 × 50 mL) 間に分配する。有機抽出物を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、真空下濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (95% EtOAc / ヘキサン) により、無色油状物として標記化合物を得る。IR (KBr): ν_{max} 2959s, 2930s, 2857s, 1472m, 1462m, 1250s, 1113m, 1083s, 1062s, 1038m, 1019s, 1005w, 856w, 835s, 774s; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 298K) δ 7.85 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 6.88 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.88 (td, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71 (br d, J = 11 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.889 (s, 9H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.50 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 9H), 0.01 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300K) δ 131.8, 131.7, 127.5, 114.5, 113.6, 101.2, 83.6, 78.6, 77.7, 73.5, 65.5, 55.4, 41.5, 38.3, 37.5, 35.4, 34.0, 31.0, 26.1, 26.0, 25.8, 23.3, 18.6, 18.5, 16.8, 13.8, 12.8, 12.3, 11.0, 5.9, -3.3, -3.4, -3.5, -3.6, -3.8, -5.1; MS (EI) m/z: 829 (7, [M+Na]⁺), 826 (17, [2M+Ca]²⁺), 377 (90), 313 (100).

【0094】

段階 15.1 : -78 の CH₂Cl₂ (10 mL) 中の実施例 14 の粗生成物 (400 mg, 0.51 mmol) の攪拌溶液に、Et₃N (714 μL, 5.13 mmol) を加えた後、TBDMSOTf (586 μL, 2.55 mmol) を加える。反応混合物を放置したまま RT に温め、4 時間攪拌する。次いで、反応混合物を NaHCO₃ (20 mL) および CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) 間に分配する。有機抽出物を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、真空下濃縮する。SiO₂ (5% EtOAc / ヘキサン) で濾過し、無色油状物として粗生成物を得る。MS (EI) m/z 915 (100, [M + Na]⁺)。

【0095】

段階 15.2 : -78 の THF (15 mL) 中の段階 15.1 の粗生成物 (561 mg, 0.63 mmol) の攪拌溶液に、LiAlH₄ (1 M / THF 溶液 6.30 mL, 6.30 mmol) を加える。反応混合物を 1 時間にわたってそのまま徐々に -15 ℃ まで温める。次いで、酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (30 mL) を注意深く加えることにより反応

20

30

40

50

混合物をクエンチングし、R Tで激しく攪拌する。30分後、層を分離し、水層をT M B E ($3 \times 100\text{ mL}$)で抽出する。有機物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、真空下濃縮する。 SiO_2 (5 - 30% Et OAc / ヘキサン)で濾過し、無色油状物として所望のアルコールを得る。MS(EI)m/z 923(100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$)。

【0096】

段階15.3 : R Tで CH_2Cl_2 (10mL)中の段階15.2の粗生成物(400mg、0.49mmol)の攪拌溶液に、Et₃N(338μL、2.43mmol)およびメタансルホニルクロリド(58μL、0.74mmol)を加える。20時間後、混合物をNaHCO₃(15mL)および CH_2Cl_2 (3×20mL)間に分配する。有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、真空下濃縮する。 SiO_2 (10 - 20% Et OAc / ヘキサン)で濾過し、無色油状物として粗生成物を得る。MS(EI)m/z 891(100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$)。

フロントページの続き

(72)発明者 オリヴィエ・ロワゼルール
フランス、エフ - 6 8 3 0 0 サン - ルイ、リュ・ドゥ・ジュネーヴ 6 番

(72)発明者 ゴットフリート・ゼーデルマイヤー
ドイツ連邦共和国デ - 7 9 2 2 7 シャルシュタット、エアレンヴェーク 1 1 番

審査官 荒木 英則

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 4 8 7 9 1 (WO , A 1)

国際公開第 9 8 / 0 2 4 4 2 9 (WO , A 1)

国際公開第 0 0 / 0 0 4 8 6 5 (WO , A 1)

SHEPHERD, J.N., et al. , J. Org. Chem. , 62(14) , pp.4558-4559 (1997)

TOSHIMA, K., et al. , Tetrahedron Lett. , 37(7) , pp.1069-1072 (1996)

SMITH, III, A.B., et al. , J. Am. Chem. Soc. , 117(48) , pp.12011-12012 (1995)

SMITH, III, A.B., et al. , Org. Lett. , 1(11) , pp.1823-1826 (1999)

SMITH, III, A.B., et al. , J. Am. Chem. Soc. , 122(36) , pp.8654-8664 (2000)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 319/00-319/24

CAplus/CASREACT/REGISTRY(STN)