

(19) **日本国特許庁(JP)**

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第6440896号
(P6440896)

(45) 発行日 平成30年12月19日(2018.12.19)

(24) 登録日 平成30年11月30日 (2018.11.30)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 D 307/93 (2006.01)

C O 7 D 307/93

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C07B 61/00 300

請求項の数 29 (全 73 頁)

(21) 出願番号	特願2018-506931 (P2018-506931)	(73) 特許権者	511266520
(86) (22) 出願日	平成28年8月11日 (2016. 8. 11)		ユニテッド セラビューティクス コー
(65) 公表番号	特表2018-528940 (P2018-528940A)		ポレイション
(43) 公表日	平成30年10月4日 (2018. 10. 4)		アメリカ合衆国 メリーランド州 209
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/046552		10, シルバー スプリング, スプリング
(87) 国際公開番号	W02017/027706		ストリート 1040
(87) 国際公開日	平成29年2月16日 (2017. 2. 16)	(74) 代理人	100092783
審査請求日	平成30年3月23日 (2018. 3. 23)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/204, 145	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成27年8月12日 (2015. 8. 12)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100139310
早期審査対象出願			弁理士 吉光 真紀
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

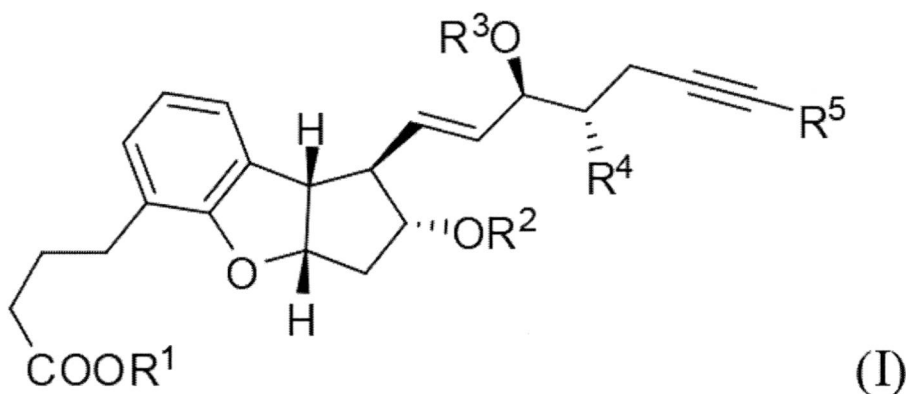
(54) 【発明の名称】 ベラプロストを作製するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

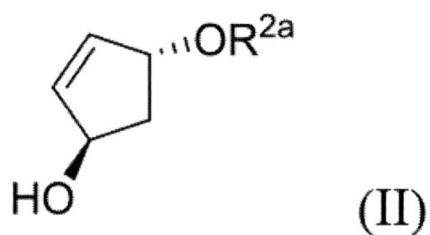
以下の式：

【化 1】



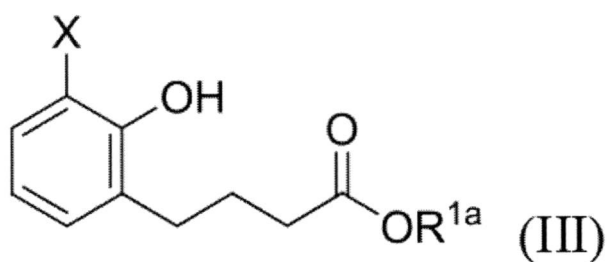
(式中、R¹は、カチオン、H、またはC₁～₁₂アルキルを表し、R²およびR³は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、R⁴は、HまたはC₁～₃アルキルを表し、

R⁵ は、HまたはC₁～₆ アルキルを表す)
 の化合物を調製するための方法であって、
 (1) 以下の式：
 【化2】



10

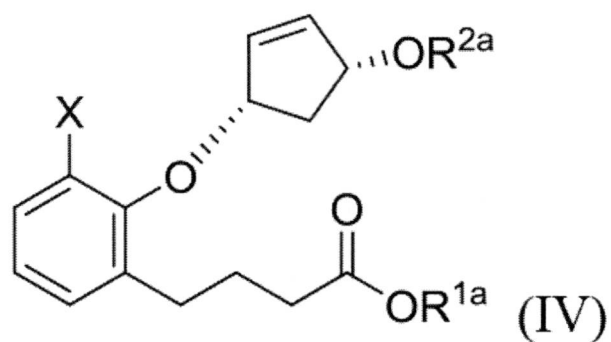
(式中、R^{2a} は、Hまたはヒドロキシ保護基である)
 の化合物を以下の式：
 【化3】



20

(式中、R^{1a} は、カチオン、H、またはC₁～₁₂ アルキルであり、Xは、クロロ、ブ
 ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)
 の化合物と反応させて、以下の式：
 【化4】

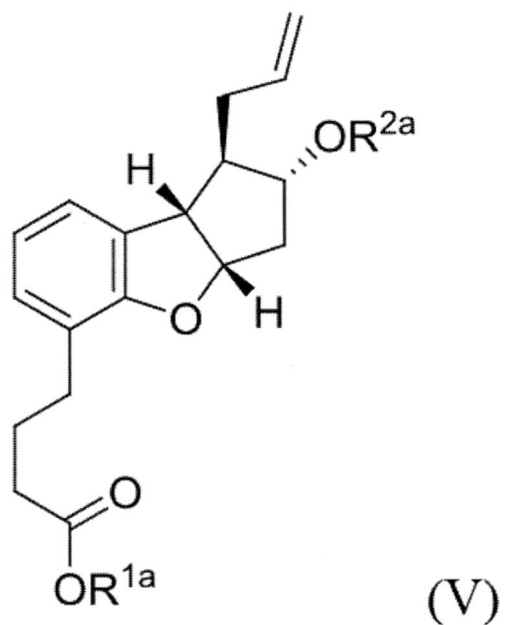
30



40

(式中、R^{1a}、R^{2a} およびXは、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、
 (2) 式(IV)の化合物を環化して、以下の式：

【化 5】



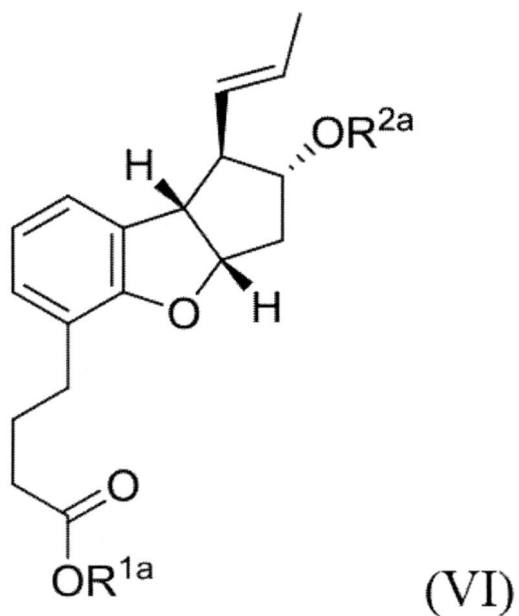
10

20

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (V) の前記化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、
 以下の式：

【化 6】



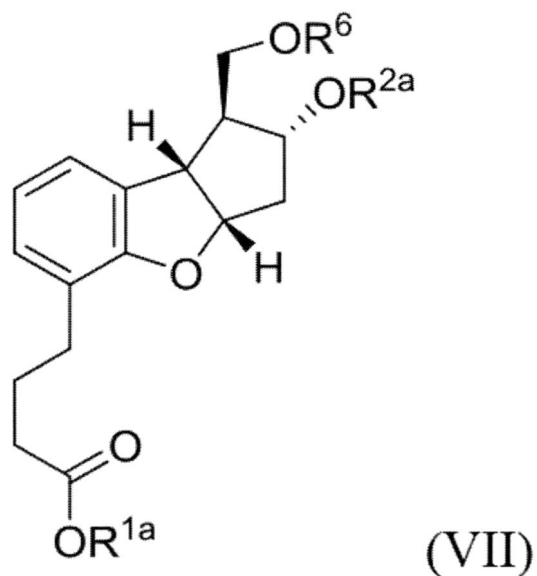
30

40

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ* での還元によって、式 (VI) の前記化合物の前
 記プロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【化 7】



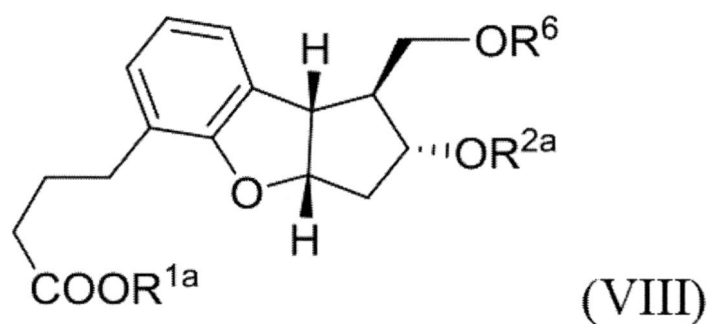
10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、H またはヒドロキシ保護基である)

の化合物を得るステップと、

(5) 式 (VII) の前記化合物を脱保護して、以下の式：

【化 8】



30

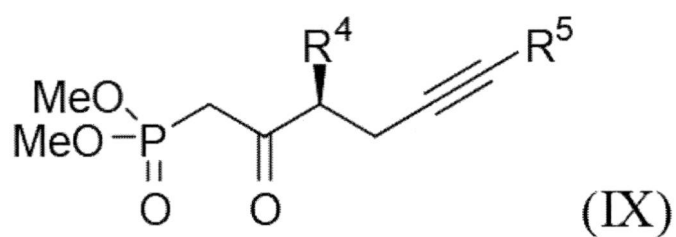
(式中、 R^{1a} および R^6 は、それぞれ上に定義され、 R^{2a} は H である)

の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化

して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【化 9】



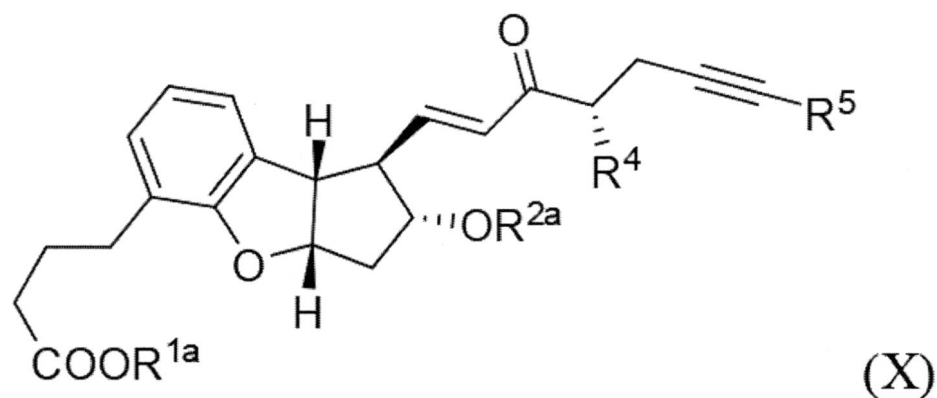
40

(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)

50

の側鎖とカップリングして、以下の式：

【化 1 0】

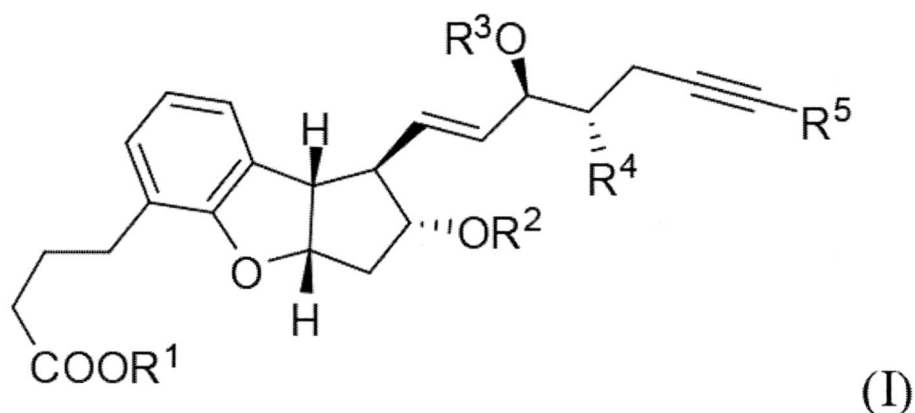


10

の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により前記 R^{1a} をカチオンまたは H に変換して、以下の式：

【化 1 1】



20

30

の化合物を形成するステップとを含む、方法。

【請求項 2】

式 (I) の前記化合物が、90% 超の単一異性体として生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R²、R³、R^{2a} および R⁶ が、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 4】

R^{1a} が、CH₃ であり、R^{2a} および R⁶ が、いずれも H である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (2) において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ (3) において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホ

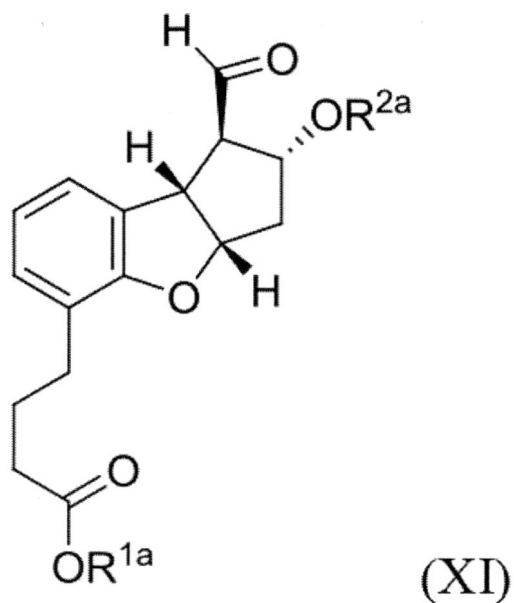
50

スフィン) ルテニウム (I I) が使用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ (4) が、式 (X I)

【化 1 2】



(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)

の化合物によって表される *in situ* で捕捉されたアルデヒド中間体を生成する、請求項 1 に記載の方法。

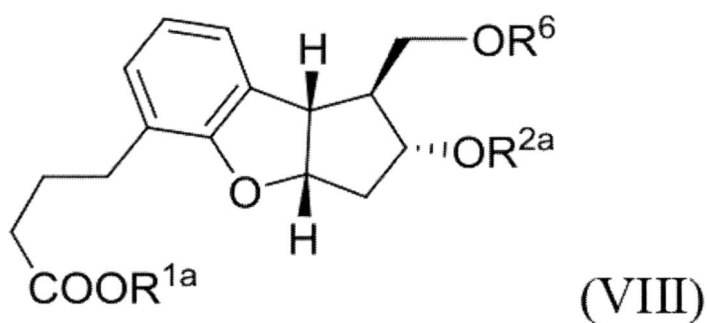
【請求項 8】

ステップ (5) において、硫酸が使用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

以下の式：

【化 1 3】

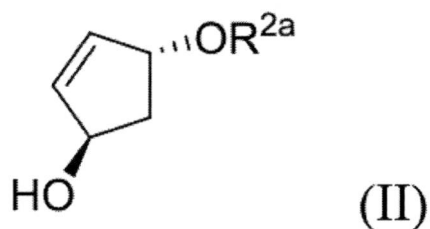


(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、 R^{2a} および R^6 は、それぞれH、アセテートまたはヒドロキシ保護基を表す)

の化合物を調製するための方法であって、

(1) 以下の式：

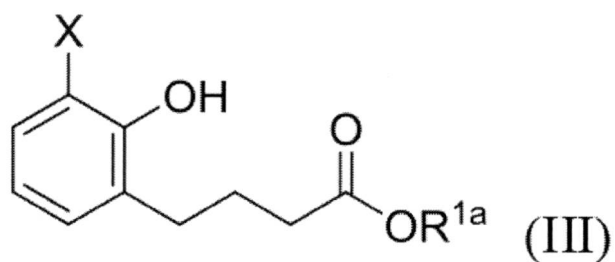
【化 1 4】



10

(式中、 R^{2a} は、上に定義されている)
の化合物と以下の式：

【化 1 5】

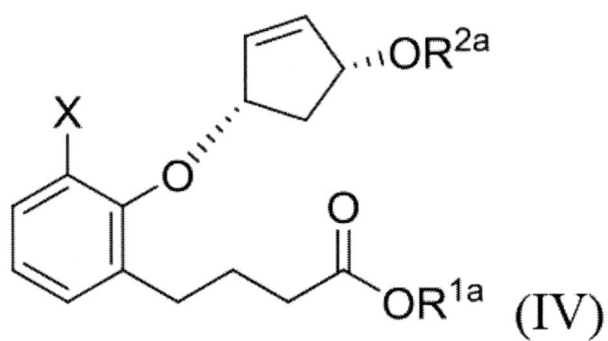


20

(式中、 R^{1a} は、上に定義されており、Xは、クロロ、ブロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)

の化合物とに対して光延反応を実施して、以下の式：

【化 1 6】



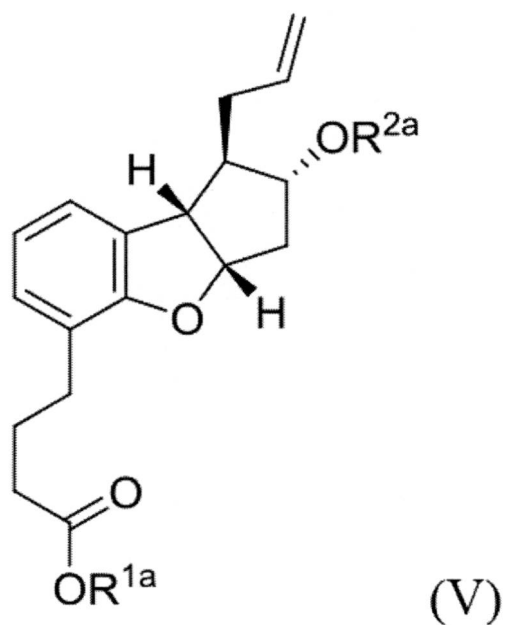
30

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (IV) をラジカル環化して、以下の式：

40

【化 1 7】



10

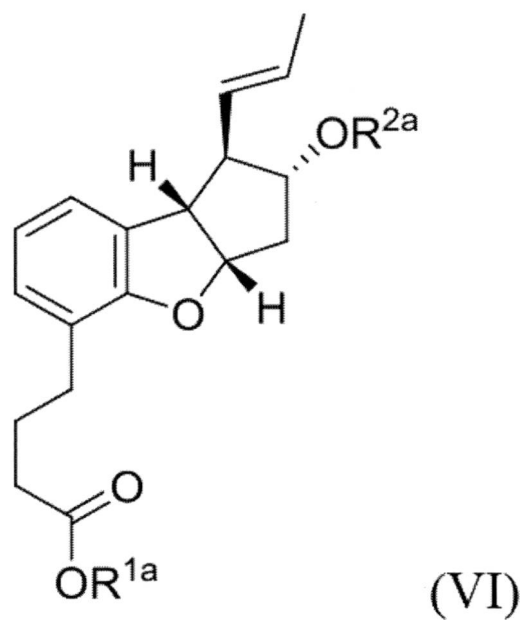
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)

20

の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (V) の前記化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【化 1 8】



30

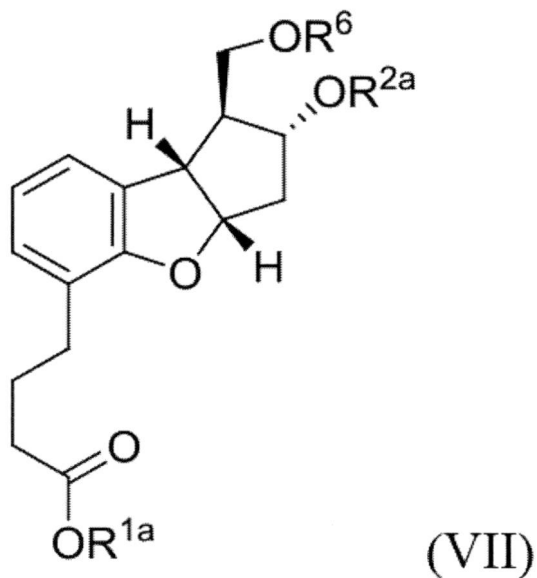
40

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)

の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ* での還元によって、式 (VI) の前記化合物の前記プロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【化 1 9】



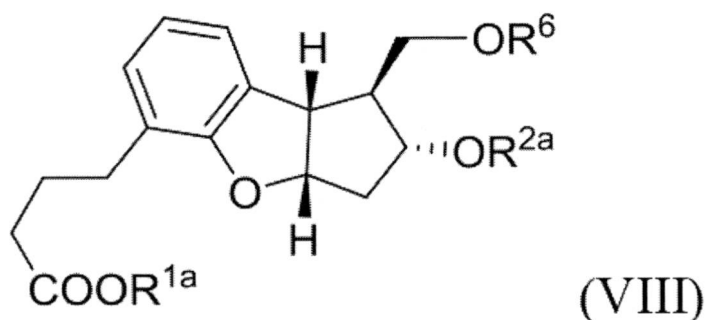
10

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を得るステップと、

20

(5) 式(VII)の前記化合物を脱保護して、以下の式：

【化 2 0】



30

(式中、 R^{1a} および R^6 は、それぞれ上に定義され、 R^{2a} はHである)
の化合物を形成するステップと
を含む、方法。

【請求項 1 0】

式(VIII)の前記化合物が、90%超の単一異性体として生成される、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 1】

40

R^{2a} および R^6 が、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 2】

R^{1a} が、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 が、いずれもHである、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 3】

ステップ(2)において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される、請求項9に記載の方法。

50

【請求項 14】

ステップ（3）において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（II）が使用される、請求項9に記載の方法。

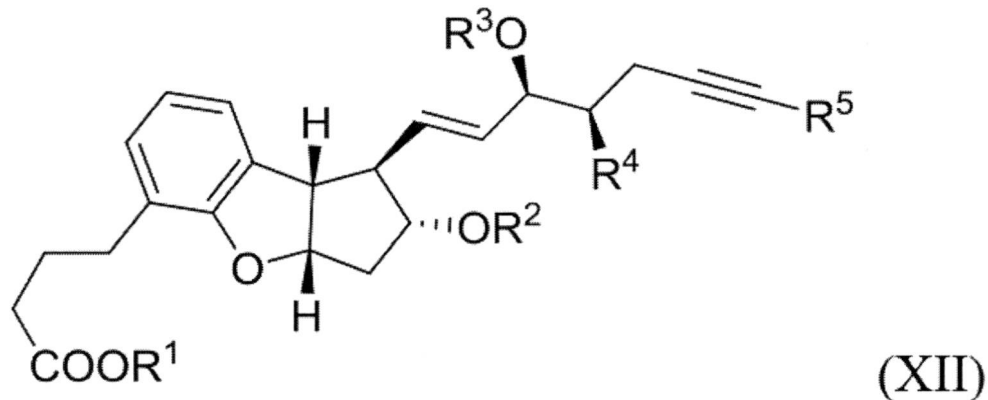
【請求項 15】

ステップ（5）において、硫酸が使用される、請求項9に記載の方法。

【請求項 16】

以下の式：

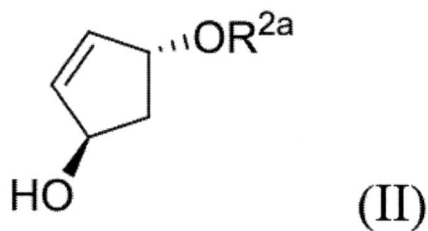
【化 2 1】



（式中、 R^1 は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、 R^4 は、Hまたは $C_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、 R^5 は、Hまたは $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す）
の化合物を調製するための方法であって、

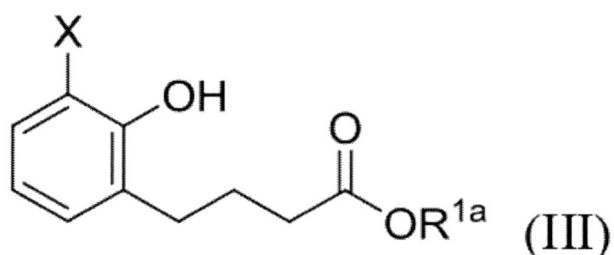
（1）以下の式：

【化 2 2】



（式中、 R^{2a} は、Hまたはヒドロキシ保護基である）
の化合物を以下の式：

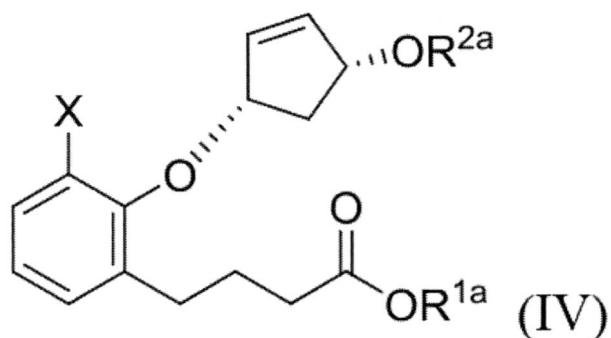
【化 2 3】



(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1\sim 12}$ アルキルであり、X は、クロロ、ブ
ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)

の化合物と反応させて、以下の式：

【化 2 4】



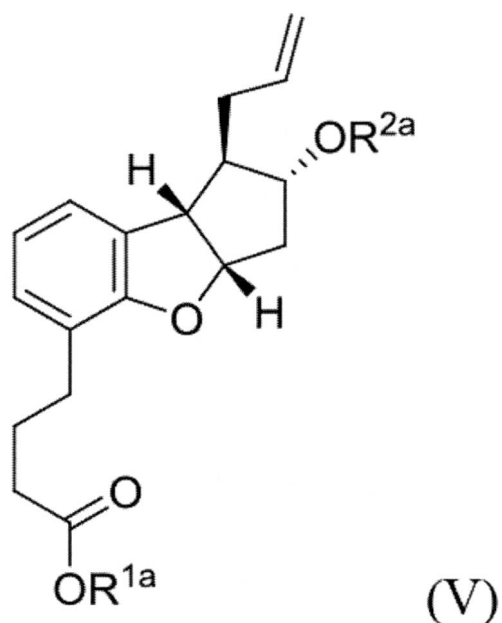
10

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)

の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (IV) の化合物を環化して、以下の式：

【化 2 5】



30

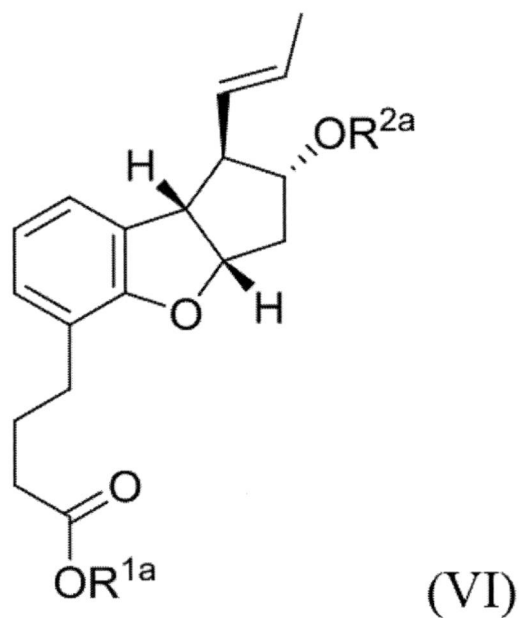
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)

の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (V) の前記化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、
以下の式：

40

【化 2 6】



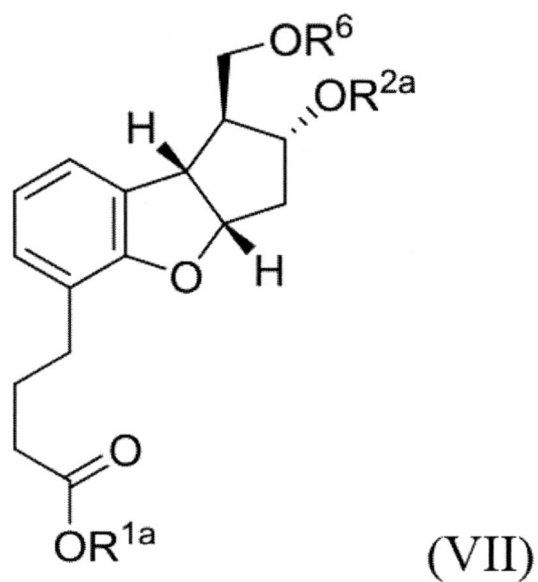
10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

20

(4) オゾン分解および *in situ*での還元によって、式(VI)の前記化合物の前記プロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【化 2 7】



30

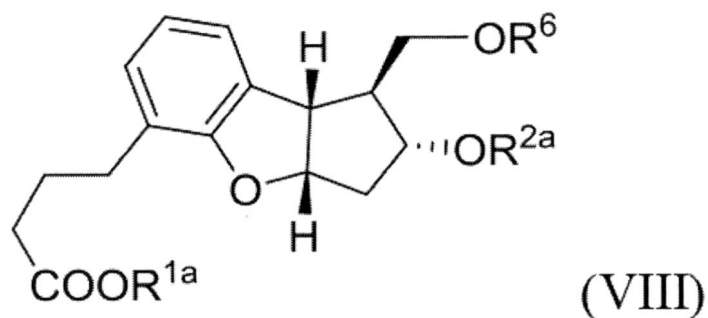
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、Hまたはヒドロキシ保護基である)

の化合物を得るステップと、

(5) 式(VII)の前記化合物を脱保護して、以下の式：

40

【化 2 8】

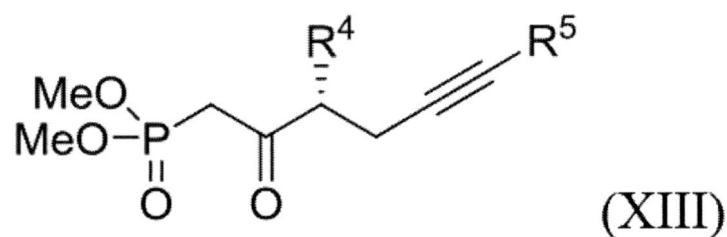


10

(式中、 R^{1a} および R^6 は、それぞれ上に定義され、 R^{2a} はHである)
 の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

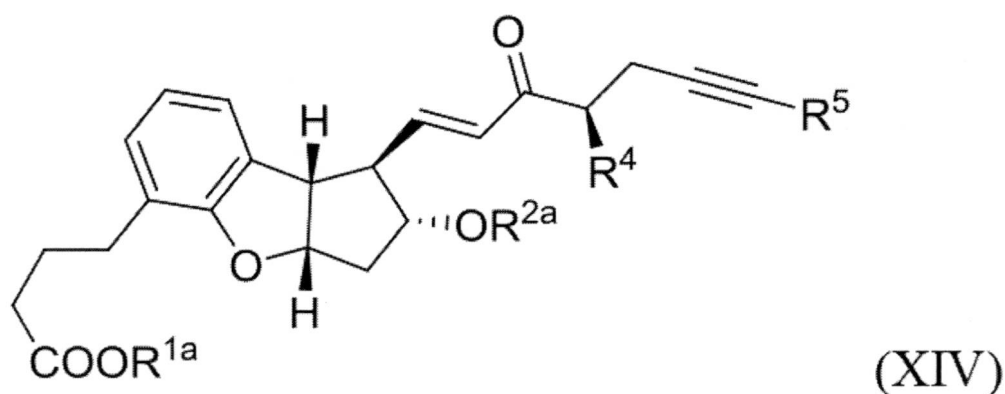
【化 2 9】



20

(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)
 の側鎖とカップリングして、以下の式：

【化 3 0】



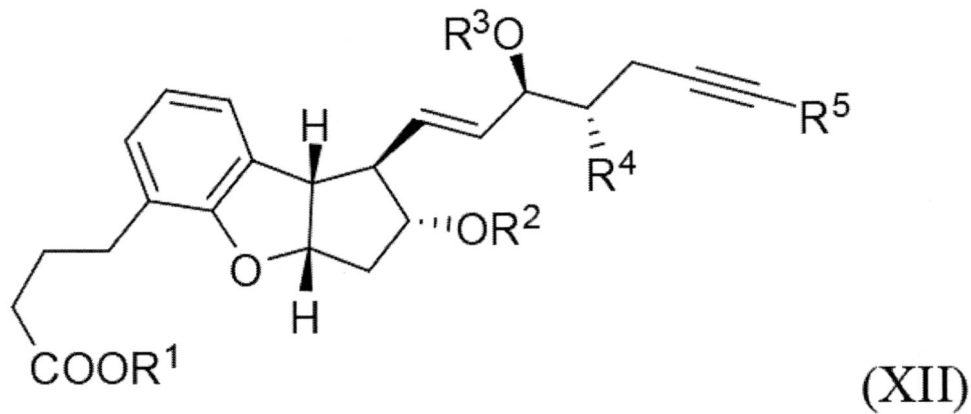
30

40

の化合物を形成するステップと、

(7) ケトンを還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により前記 R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

【化 3 1】



10

の化合物を形成するステップと
を含む、方法。

【請求項 1 7】

式 (X I I) の前記化合物が、9 0 % 超の単一異性体として生成される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

R²、R³、R^{2 a}およびR⁶が、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｾｰﾌﾞﾁﾙｼﾞﾒﾁﾙｼﾘﾙ、ｾｰﾌﾞﾁﾙｼﾞﾌｴﾆﾙｼﾘﾙ、ﾌｴﾆﾙｼﾞﾒﾁﾙｼﾘﾙ、ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾗﾆﾙ、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す、請求項 1 6 に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

R^{1 a}が、CH₃であり、R^{2 a}およびR⁶が、いずれもHである、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

ステップ (2) において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される、請求項 1 6 に記載の方法。

30

【請求項 2 1】

ステップ (3) において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (I I) が使用される、請求項 1 6 に記載の方法。

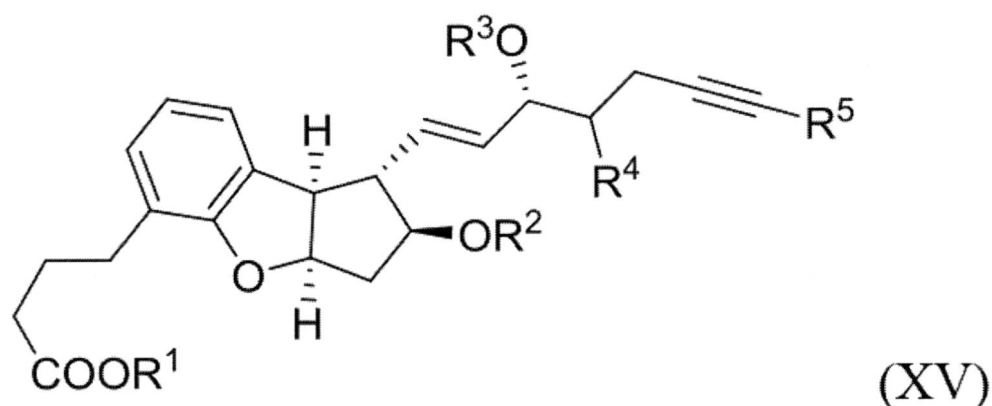
【請求項 2 2】

ステップ (5) において、硫酸が使用される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 3】

以下の式：

【化 3 2】



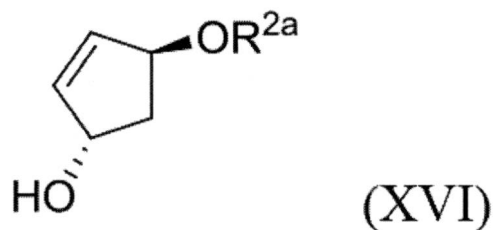
40

50

(式中、 R^1 は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、
 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
 R^4 は、Hまたは $C_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、
 R^5 は、Hまたは $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す)
 の化合物を調製するための方法であって、

(1) 以下の式：

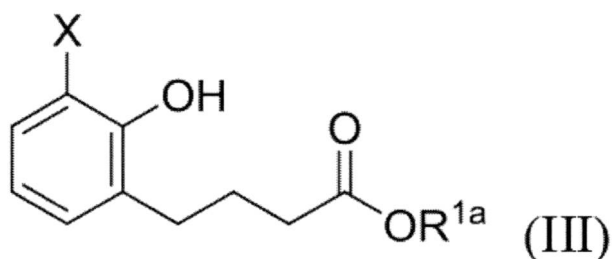
【化 3 3】



10

(式中、 R^{2a} は、Hまたはヒドロキシ保護基である)
 の化合物を以下の式：

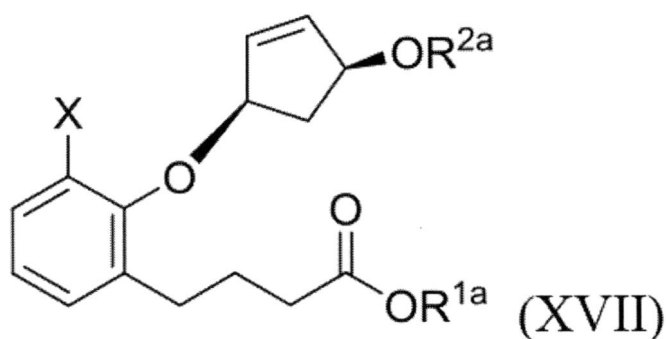
【化 3 4】



20

(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルであり、Xは、クロロ、ブ
 ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)
 の化合物と反応させて、以下の式：

【化 3 5】



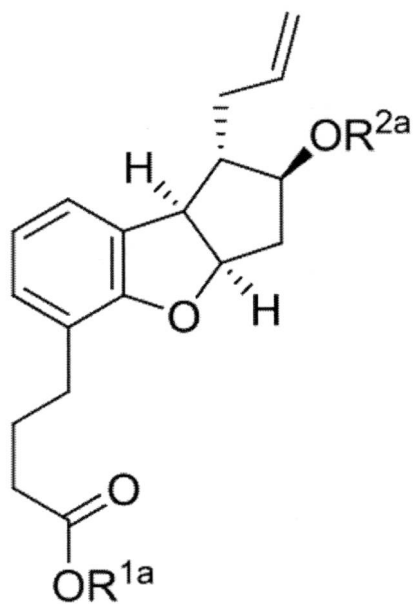
30

40

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (XVI) の化合物を環化して、以下の式：

【化 3 6】



(XVIII)

10

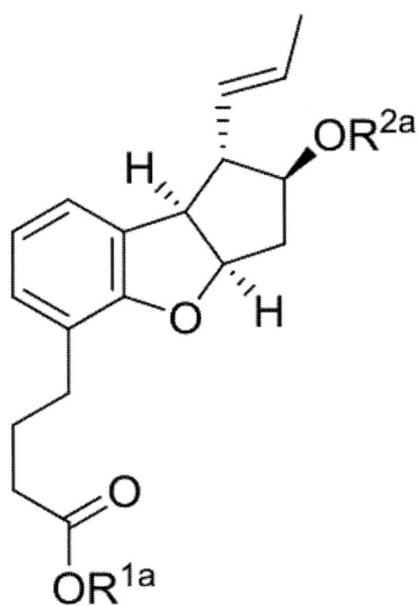
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)

20

の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (XVIII) の前記化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【化 3 7】



(XIX)

30

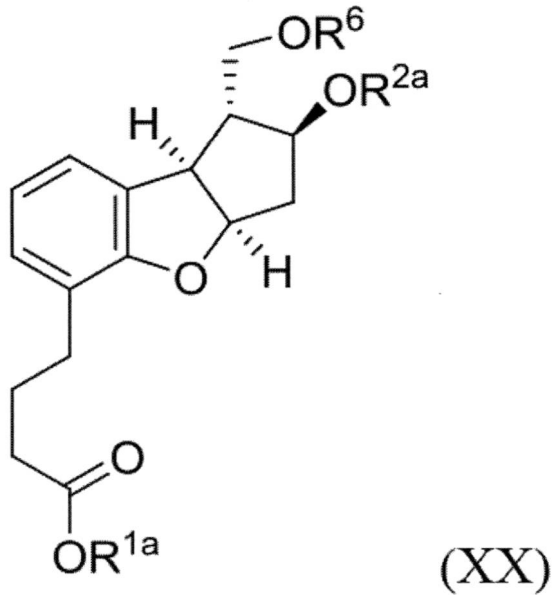
40

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)

の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ* での還元によって、式 (XIX) の前記化合物の前記プロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【化 3 8】



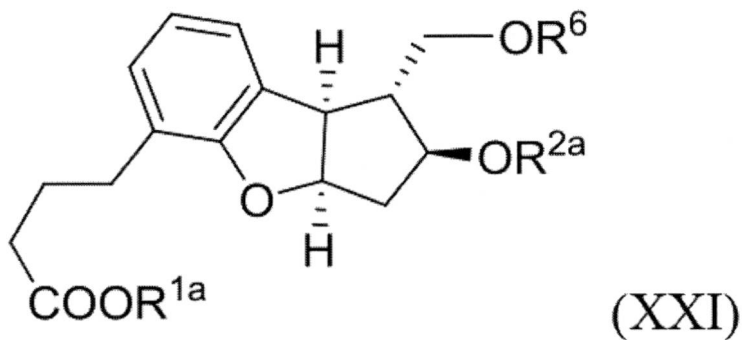
10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、H またはヒドロキシ保護基である)

の化合物を得るステップと、

(5) 式 (XX) の前記化合物を脱保護して、以下の式：

【化 3 9】



30

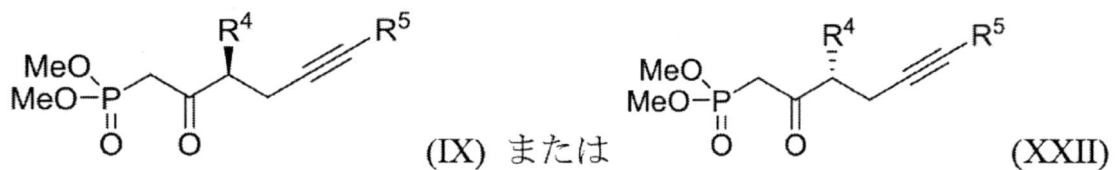
(式中、 R^{1a} および R^6 は、それぞれ上に定義され、 R^{2a} は H である)

の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【化 4 0】

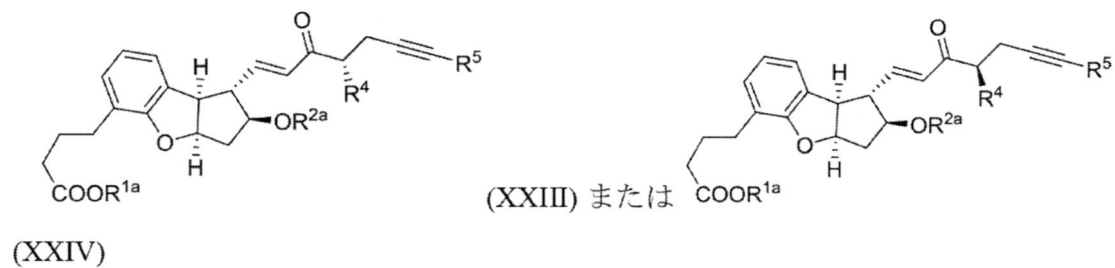
40



(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)

の側鎖とカップリングして、以下の式：

【化 4 1】

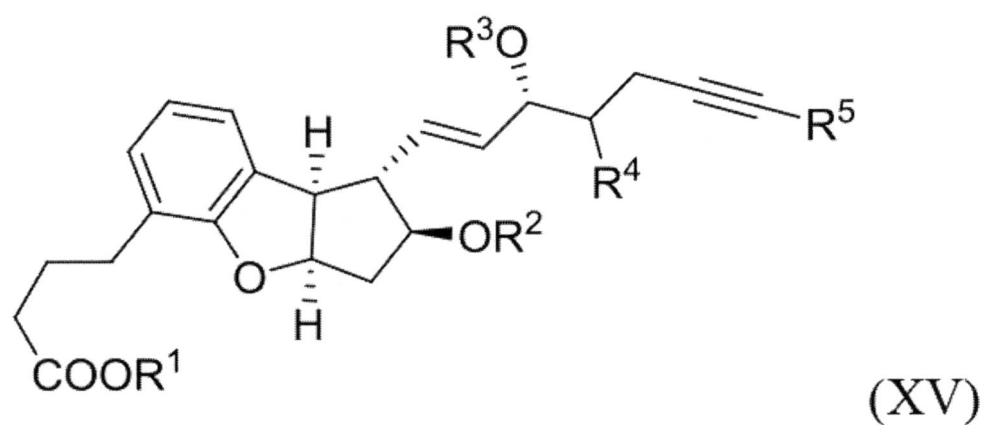


10

の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により前記 R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

【化 4 2】



20

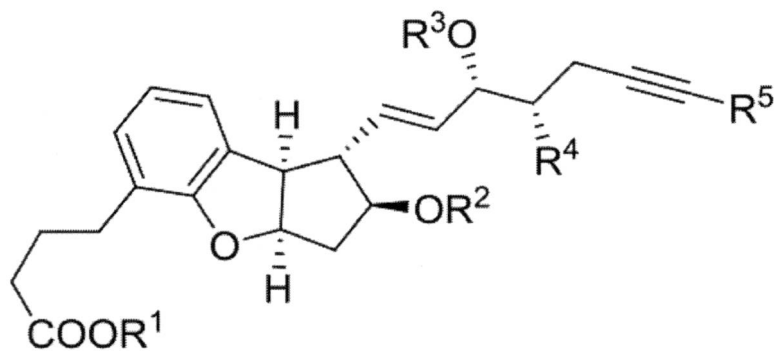
の化合物を形成するステップとを含む、方法。

【請求項 2 4】

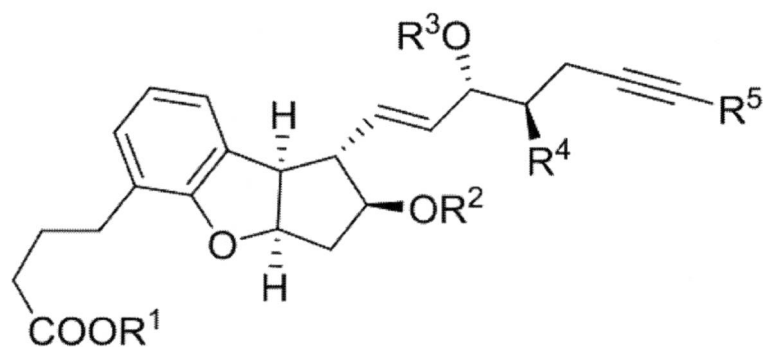
式 (XV) の前記化合物が、式

30

【化 4 3】



(XXV) または



(XXVI)

の 90% 超の単一異性体として生成される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

R^2 、 R^3 、 R^{2a} および R^6 が、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 26】

R^{1a} が、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 が、いずれも H である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

ステップ (2) において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

ステップ (3) において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) が使用される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】

ステップ (5) において、硫酸が使用される、請求項 23 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015 年 8 月 12 日に出願された米国特許仮出願第 62/204,145 号の優先権を主張し、その全内容は、その全体が参照により組み込まれる。

【0002】

本出願は、ベラプロストおよびその誘導体を含む、ベンゾプロスタサイクリン誘導体の単一異性体を選択的に生成するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロスタサイクリン誘導体は、有用な医薬化合物であり、血小板凝集抑制、胃液分泌減少、病変抑制、および気管支拡張などの活性を保有する。ベラプロストは、北米および欧州において肺高血圧症および血管疾患（腎疾患を除く）の治療について現在臨床試験中である、天然プロスタサイクリンの合成ベンゾプロスタサイクリン類似体である。

【0004】

下に定義された式（I）のベラプロストおよび関連するベンゾプロスタサイクリン類似体は、例えば、米国特許第5,202,447号明細書およびTetrahedron Lett. 31, 4493 (1990)に開示されている。さらに、米国特許第7,345,181号明細書に記載されているように、ベンゾプロスタサイクリン類似体を生成するためのいくつかの合成方法が公知である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

公知の合成方法は、一般に、ベラプロストの薬理的に活性な異性体、例えばベラプロスト314-d、または関連するベンゾプロスタサイクリン類似体を得るために、中間体の1回または複数回の分割を必要とする。また、ベラプロストまたは関連するベンゾプロスタサイクリン類似体の現在の医薬製剤は、医薬化合物のいくつかの異性体を含むことがあり、そのうち1種のみが、薬物の薬理活性に主に関与している。現在の合成方法からのベラプロスト化合物の異性体の単離は、複数回の分取HPLCもしくはクロマトグラフィー精製手順または複数回の再結晶を必要とし、これらは、好ましくなく、または商業的に応用可能なスケールで実施可能でない。したがって、ベラプロストの異性体または関連するベンゾプロスタサイクリン類似体の効率的な、商業的に応用可能な合成経路を達成することが望まれる。

20

【課題を解決するための手段】

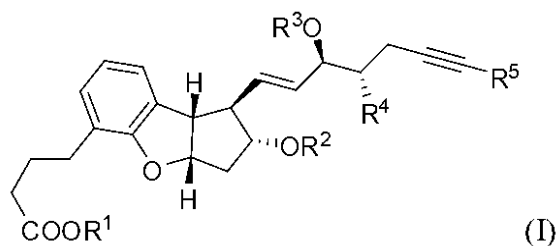
【0006】

一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

【0007】

【化1】

30



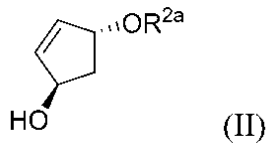
（式中、 R^1 は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、 R^4 は、Hまたは $C_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、 R^5 は、Hまたは $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す）
の化合物を調製するための方法であって、

40

（1）以下の式：

【0008】

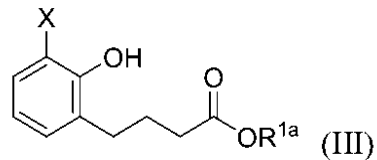
【化 2】



(式中、 R^{2a} は、H またはヒドロキシ保護基である)
 の化合物を以下の式：

【0009】

【化 3】

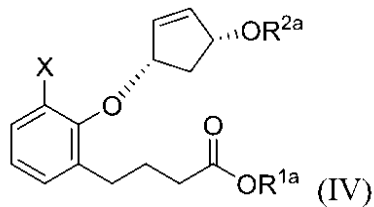


(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1\sim 12}$ アルキルであり、X は、ハロゲンである)

の化合物と反応させて、以下の式：

【0010】

【化 4】

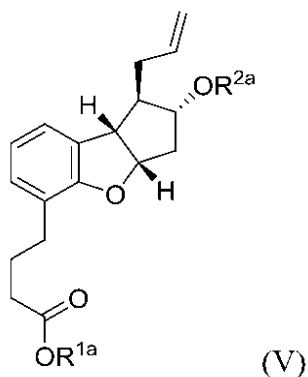


(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (IV) の化合物を環化して、以下の式：

【0011】

【化 5】



(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (V) の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【0012】

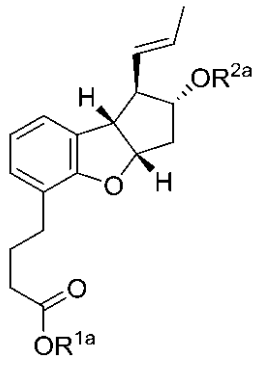
10

20

30

40

【化 6】



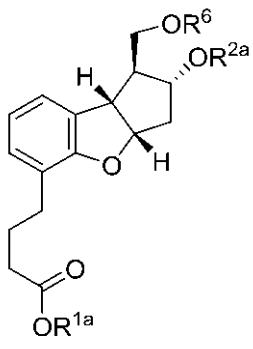
10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ*での還元によって、式 (VI) の化合物のプロペニルをアルコールに変換することにより、以下の式：

【0013】

【化 7】



20

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、Hまたはヒドロキシ保護基である)

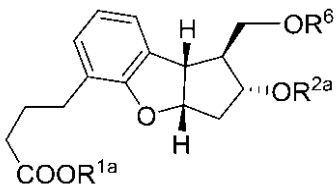
30

の化合物を得るステップと、

(5) 式 (VII) の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

【0014】

【化 8】



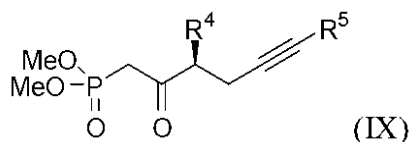
40

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【0015】

【化 9】

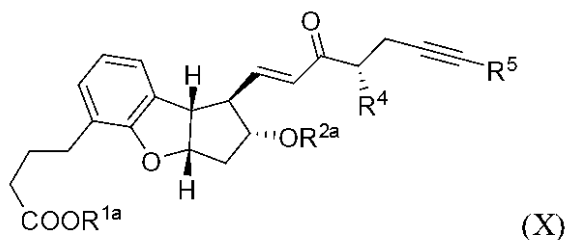


(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)
 の側鎖とカップリングして、以下の式：

【0016】

【化10】

10



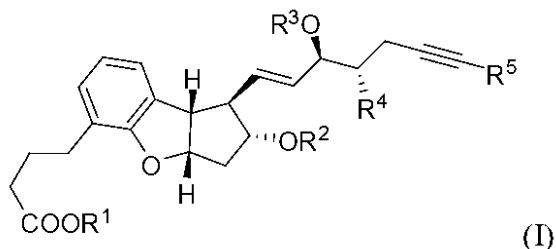
の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

20

【0017】

【化11】



30

の化合物を形成するステップと
 を含む、方法を提供する。

【0018】

一部の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する方法を提供する。

【0019】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ独立して、アセテート、シリルエステル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル）、安息香酸エステル、ベンジルまたは置換ベンジルを表す。

40

【0020】

一部の実施形態では、 R^{1a} は、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 は、いずれもHである。一部の実施形態では、Xは、ブromo、ヨード、またはクロロである。

【0021】

一部の実施形態では、ステップ (2) において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される。

【0022】

一部の実施形態では、ステップ (3) において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム (II) が使用される。

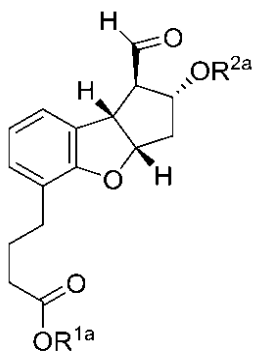
【0023】

50

一部の実施形態では、ステップ（４）は、式（X I）

【００２４】

【化１２】



(XI)

（式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている）

の化合物によって表される *in situ* で捕捉されたアルデヒド中間体を生成する。

【００２５】

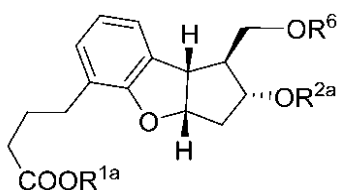
一部の実施形態では、ステップ（５）において、硫酸が使用される。

【００２６】

別の態様では、本発明はまた、以下の式：

【００２７】

【化１３】



(VIII)

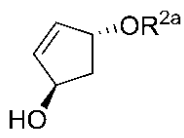
（式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または C_{1-12} アルキルを表し、 R^{2a} および R^6 は、それぞれH、ヒドロキシル保護基、アセテート保護基、シリルエーテル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す）

の化合物を調製するための方法であって、

（１）以下の式：

【００２８】

【化１４】



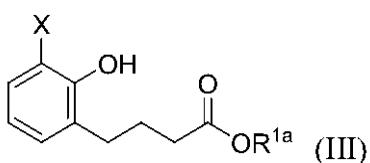
(II)

（式中、 R^{2a} は、上に定義されている）

の化合物と以下の式：

【００２９】

【化１５】



(III)

（式中、 R^{1a} は、上に定義されており、Xは、ハロゲンである）

の化合物とに対して光延反応を実施して、以下の式：

10

20

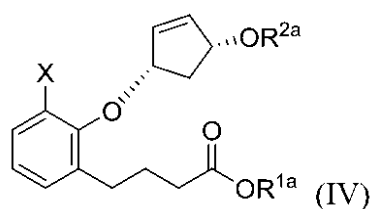
30

40

50

【0030】

【化16】



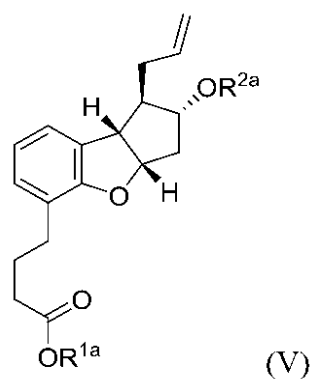
(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} およびXは、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

10

(2) 式(IV)をラジカル環化して、以下の式：

【0031】

【化17】



20

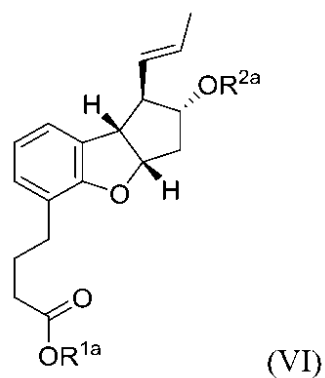
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(3) 式(V)の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【0032】

【化18】

30



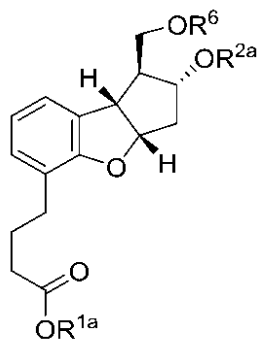
40

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および*in situ*での還元によって、式(VI)の化合物のプロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【0033】

【化 1 9】



(VII)

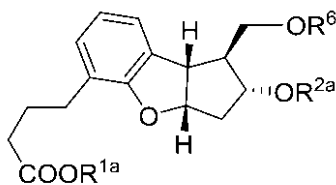
10

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を得るステップと、

(5) 式(VII)の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

【0034】

【化 2 0】



(VIII)

20

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を形成するステップと

を含む、方法も提供する。

【0035】

一部の実施形態では、式(VIII)の化合物は、実質的に純粋な単一異性体として生成される。

【0036】

一部の実施形態では、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ独立して、アセテート、シリルエステル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル）、安息香酸エステル、ベンジルまたは置換ベンジルを表す。

30

【0037】

一部の実施形態では、 R^{1a} は、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 は、いずれもHである。一部の実施形態では、Xは、クロロ、ブロモまたはヨードである。

【0038】

一部の実施形態では、ステップ(2)において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される。

【0039】

一部の実施形態では、ステップ(3)において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II)が使用される。

40

【0040】

一部の実施形態では、ステップ(5)において、硫酸が使用される。

【0041】

一部の実施形態では、本発明は、下に定義された式(I)の化合物を、実質的に異性体的に純粋な形態で生成することができる方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、先行技術よりも少ないステップで式(I)の化合物を調製するための方法を提供する。好ましい実施形態では、本発明は、商業的に有用な分量で式(I)の化合物を調製するための方法を提供する。別の好ましい実施形態では、本発明は、下に定義された式(VII)

50

I) によって表されるベラプロストジオール中間体を、一般式 (I) によって表される医薬化合物または他の類似の化合物の生成に使用することができる実質的に異性体的に純粋な形態で生成することができる方法を提供する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、三環式ベラプロストおよびその誘導体を、好ましくは約 2 グラムを超える、より好ましくは約 10 グラムを超えるより大きなスケールで合成するための、重要なラジカル環化ステップを含む方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、現時点で公知の方法によって得られるものと比較してより純粋な形態、例えば異性体的により純粋な形態の、本明細書に描かれた反応スキーム中の化合物のいずれかに関する。

【0042】

一部の実施形態では、ベラプロストジオール (7) の合成は、5つのステップで行われる。合成の第1のステップは、(1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロペンタ-2-エン-1-イルアセテートおよび2-ブロモフェノール-6-カルボメトキシプロパンを光延反応を使用してカップリングして、ブロモフェニルアセトキシシクロペンテニルエーテル (3) を約 89.5% の収率で得ることを含む。第2のステップは、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルを使用してアリルトリブチルスズと反応させることによる、ラジカル環化および *in situ* のラジカル捕捉を含む。このステップは、立体化学的様式での三環式コアの形成を可能とする。立体化学は、ベラプロストジオールのキラル純度 (HPLC によって 99.9%) によって示されるように、カップリング化合物ブロモフェニルアセトキシシクロペンテニルエーテル (3) のエーテル結合およびアセテート基における立体化学によって左右される。一部の実施形態では、このステップの単離収率は、65.5% である。第4のステップは、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) を使用することによって、アリルアセトキシシクロペンタベンゾフラン (4) のアリル基をプロペニル基に異性化して、アルケニルアセトキシシクロペンタベンゾフラン (5) を 92.6% の収率で得ることを含む。オゾン分解および水素化ホウ素ナトリウムを使用する *in situ* の還元のプロセスによって、アルケニルアセトキシシクロペンタベンゾフラン (5) のプロペニル基をアルコール官能基に変換し、それにより、ヒドロキシアセトキシシクロペンタベンゾフラン (6) を 85.5% の収率 (2つのステップにわたる) で得る。最終ステップは、濃硫酸を使用してアセテート基を脱保護して、ベラプロストジオール (7) を得ることを伴い、これは、MTBE から 80% の収率で結晶化される。一部の実施形態では、収率は、80% 超、85% 超、90% 超、または 95% 超であり得る。好ましい実施形態では、この方法の5つのステップにわたる全収率は、37%、または 37% 超であり、キラル純度は HPLC によって 99.9% 以上である。一部の実施形態では、全収率は、40% 超、45% 超、または 50% 超である。

【0043】

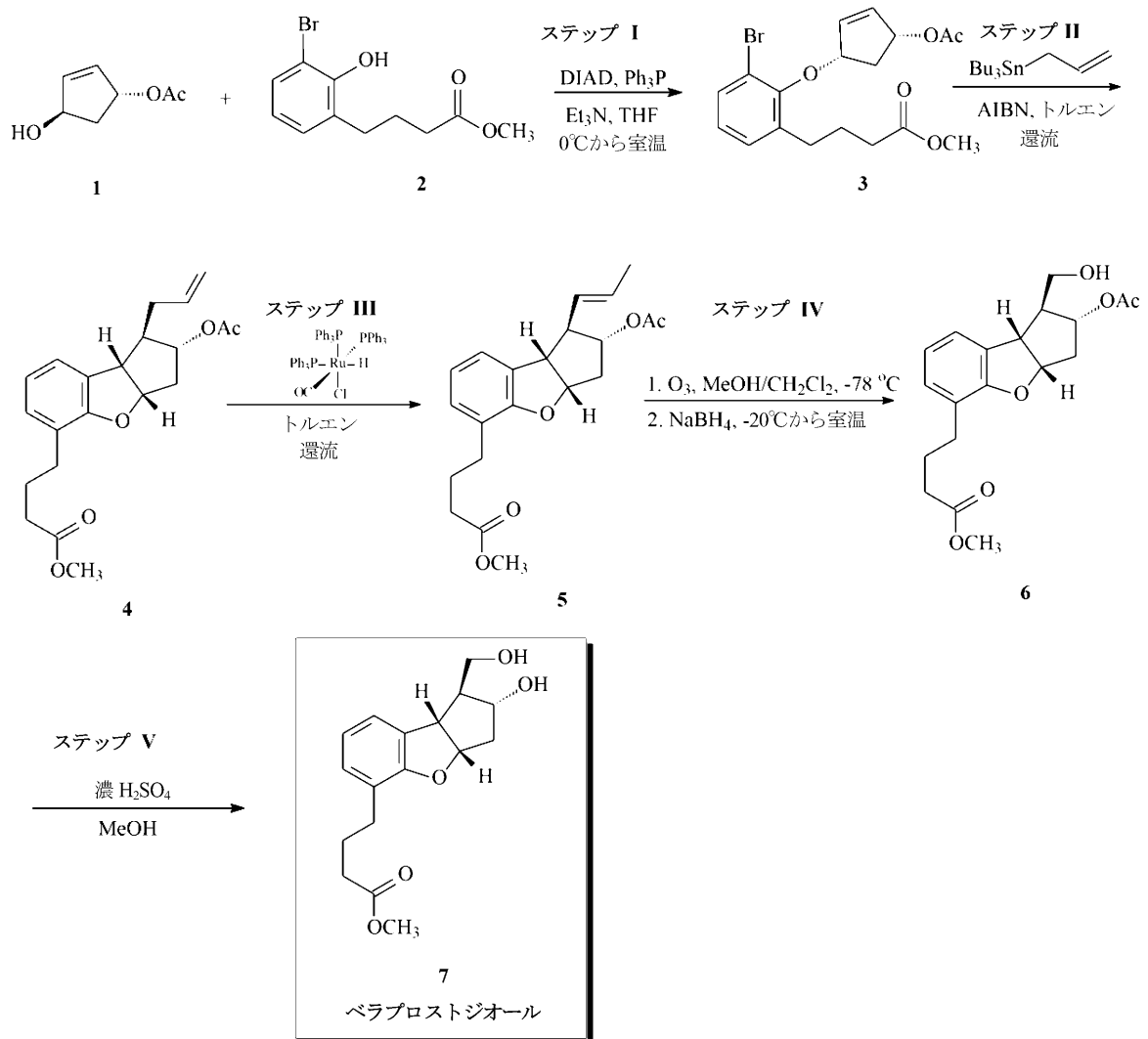
一部の実施形態では、ベラプロストジオールを生成する方法は、下に示すステップを含む。

【0044】

スキーム 1: ラジカル環化によるキラルベラプロストジオールの合成

【0045】

【化 2 1】



【0046】

一部の実施形態では、本明細書に記載された方法は、光学活性ジオールを直接生成し、したがって、所望の異性体をラセミ混合物から分離することを必要としないことから、ペラプロストまたはその誘導体を作製するための従来の方法よりも有利である。加えて、一部の実施形態では、本明細書に記載された方法を使用して、わずか7つまたは8つのステップでペラプロストを合成することができ、これは、ペラプロスト 314 d 異性体およびその誘導体を得るための最短のキラル経路である。

【0047】

一部の実施形態では、ペラプロストの合成は、以下のスキームに従って行われる。

【0048】

スキーム 2：ペラプロストの合成

【0049】

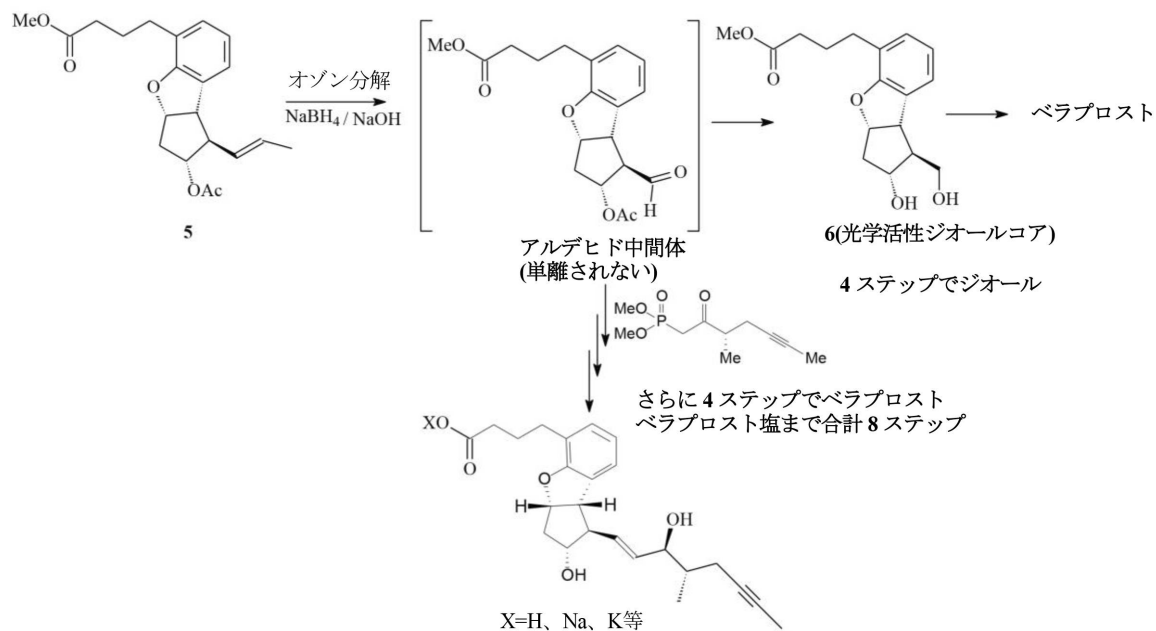
10

20

30

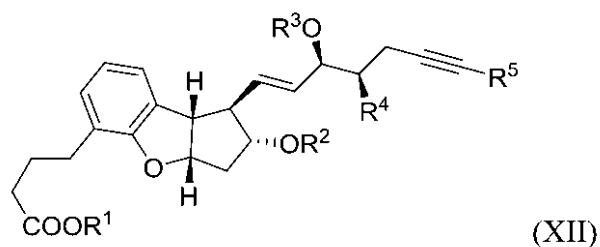
40

$\text{R} = \text{Ac}, \text{TBDMS}, \text{Bn} \text{ 等}$



一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

【化 2 3】

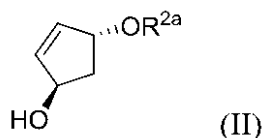


(式中、R¹は、カチオン、H、またはC₁～₁₂アルキルを表し、
R²およびR³は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
R⁴は、HまたはC₁～₃アルキルを表し、
R⁵は、HまたはC₁～₆アルキルを表す)
の化合物を調製するための方法であって、

(1) 以下の式：

【 0 0 5 2 】

【化 2 4】

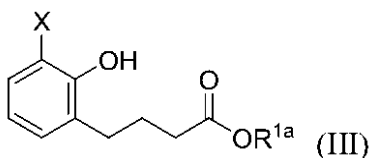


(式中、 R^{2a} は、H またはヒドロキシ保護基である)

の化合物を以下の式：

【0053】

【化 2 5】

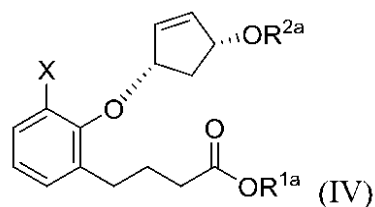


(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルであり、X は、クロロ、ブ
ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)

の化合物と反応させて、以下の式：

【0054】

【化 2 6】

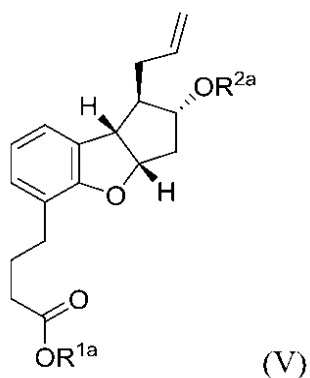


(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (IV) の化合物を環化して、以下の式：

【0055】

【化 2 7】



(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (V) の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下
の式：

【0056】

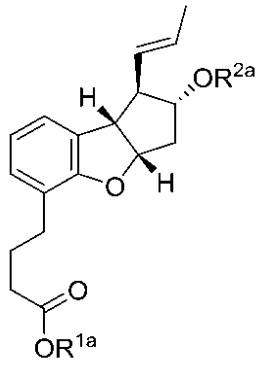
10

20

30

40

【化 2 8】



(VI)

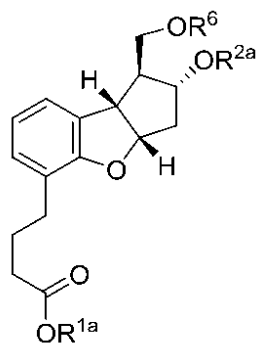
10

(式中、R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ*での還元によって、式 (VI) の化合物のプロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【0057】

【化 2 9】



(VII)

20

(式中、R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、R⁶ は、Hまたはヒドロキシ保護基である)

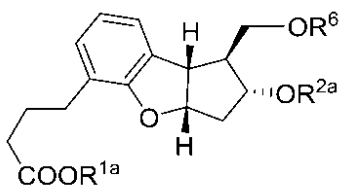
の化合物を得るステップと、

30

(5) 式 (VII) の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

【0058】

【化 3 0】



(VIII)

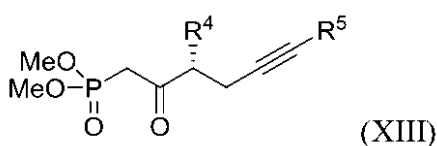
(式中、R^{1a}、R^{2a} および R⁶ は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

40

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【0059】

【化 3 1】



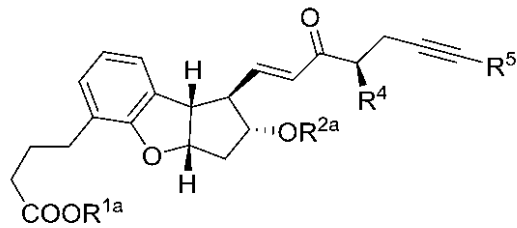
(XIII)

50

(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)
の側鎖とカップリングして、以下の式：

【0060】

【化32】



(XIV)

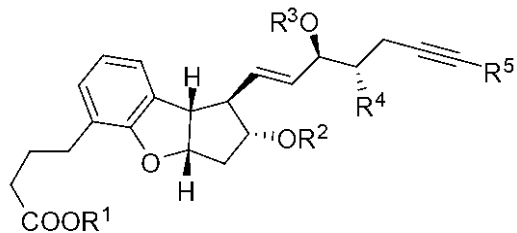
10

の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

【0061】

【化33】



(XII)

20

の化合物を形成するステップと
を含む、方法を提供する。

【0062】

一部の実施形態では、本発明は、式(XII)の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する方法を提供する。

【0063】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す。

【0064】

一部の実施形態では、 R^{1a} は、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 は、いずれもHである。

【0065】

一部の実施形態では、ステップ(2)において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される。

【0066】

一部の実施形態では、ステップ(3)において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II)が使用される。

【0067】

一部の実施形態では、ステップ(5)において、硫酸が使用される。

【0068】

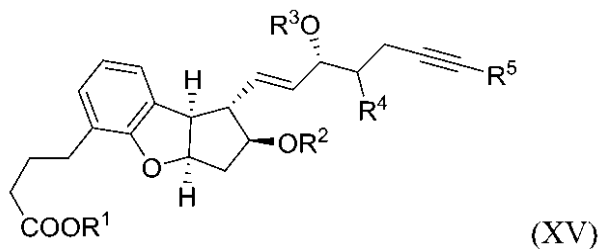
一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

【0069】

30

40

【化 3 4】

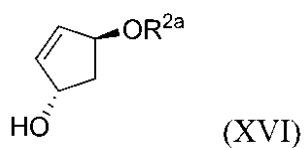


(式中、 R^1 は、カチオン、H、または $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、
 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
 R^4 は、Hまたは $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、
 R^5 は、Hまたは $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルを表す)
 の化合物を調製するための方法であって、

(1) 以下の式：

【0070】

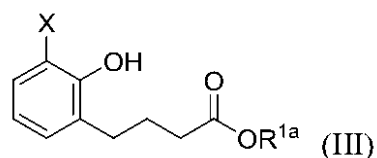
【化 3 5】



(式中、 R^{2a} は、Hまたはヒドロキシ保護基である)
 の化合物を以下の式：

【0071】

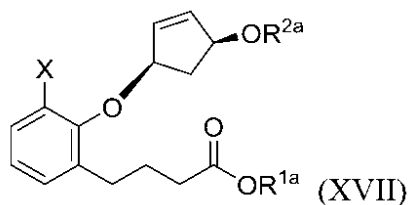
【化 3 6】



(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキルであり、 X は、クロロ、ブ
 ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)
 の化合物と反応させて、以下の式：

【0072】

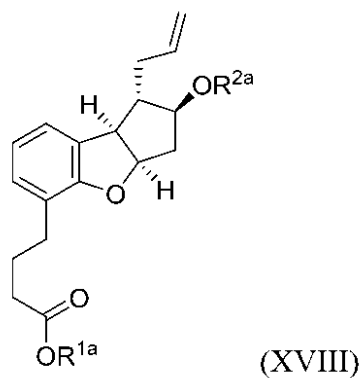
【化 3 7】



(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、
 (2) 式 (XVII) の化合物を環化して、以下の式：

【0073】

【化 3 8】

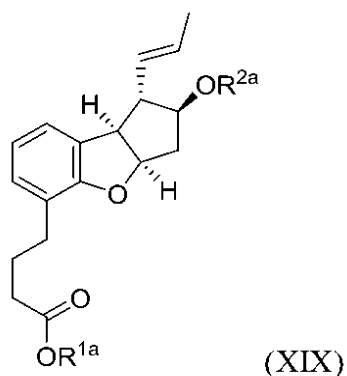


10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、
 (3) 式 (XVII) の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【0074】

【化 3 9】

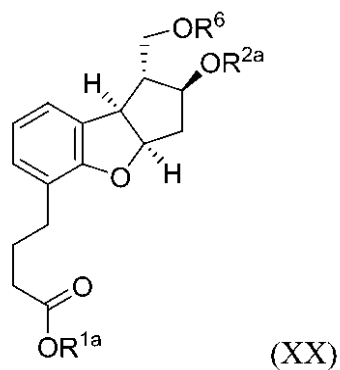


20

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、
 (4) オゾン分解および *in situ* での還元によって、式 (XIX) の化合物のプロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【0075】

【化 4 0】



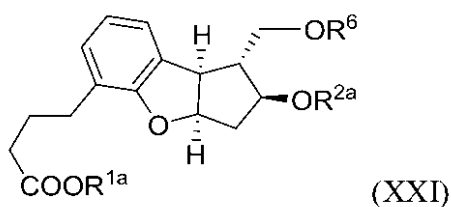
40

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、Hまたはヒドロキシ保護基である)
 の化合物を得るステップと、
 (5) 式 (XX) の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

50

【0076】

【化41】



(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ上に定義されている)

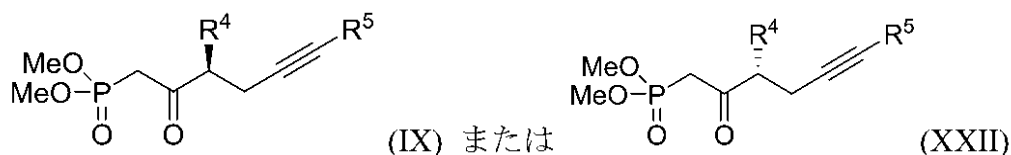
の化合物を形成するステップと、

10

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【0077】

【化42】



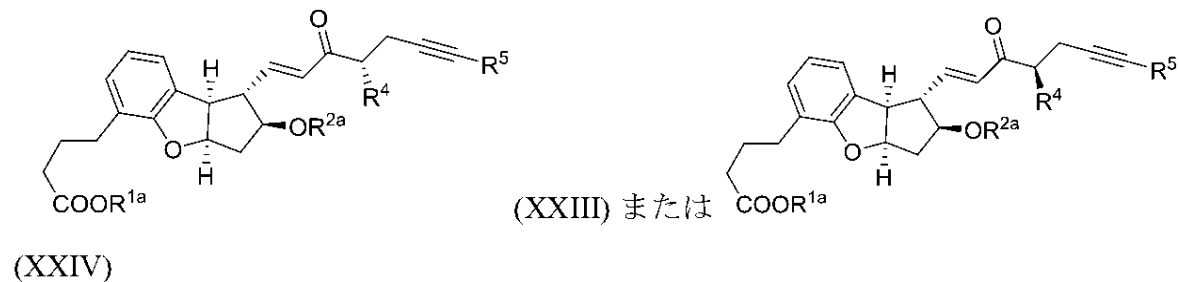
(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)

20

の側鎖とカップリングして、以下の式：

【0078】

【化43】



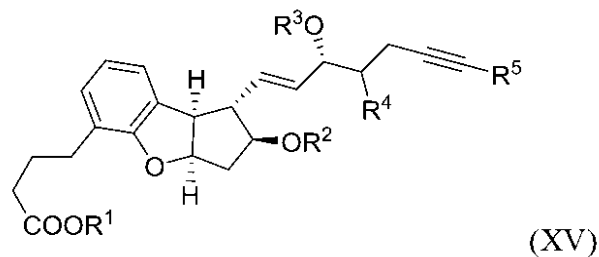
30

の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

【0079】

【化44】



40

の化合物を形成するステップと

を含む、方法を提供する。

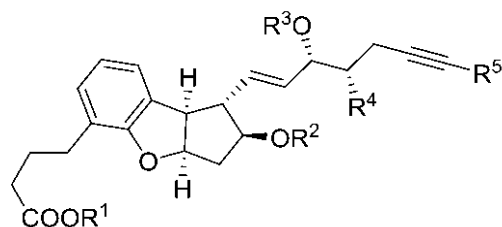
【0080】

一部の実施形態では、本発明は、式 (XV) の化合物を、式

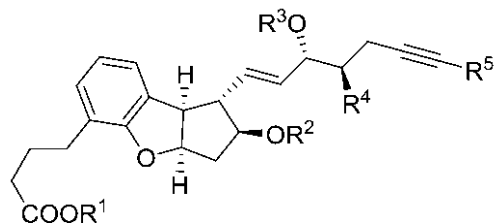
【0081】

50

【化 4 5】



(XXV) または



(XXVI)

10

の実質的に純粋な単一異性体として生成する方法を提供する。

【0082】

一部の実施形態では、R²、R³、R^{2a}およびR⁶は、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す。

20

【0083】

一部の実施形態では、R^{1a}は、CH₃であり、R^{2a}およびR⁶は、いずれもHである。

【0084】

一部の実施形態では、ステップ（2）において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される。

【0085】

一部の実施形態では、ステップ（3）において、触媒量のカルボニルクロロヒドライドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（II）が使用される。

30

【0086】

一部の実施形態では、ステップ（5）において、硫酸が使用される。

【0087】

一部の実施形態では、本発明は、式（I）、（XII）、（XXV）および（XXVI）の4種の単一異性体を調製するための方法を提供する。一部の実施形態では、4種の異性体を生成する方法は、下に示すステップを含む。

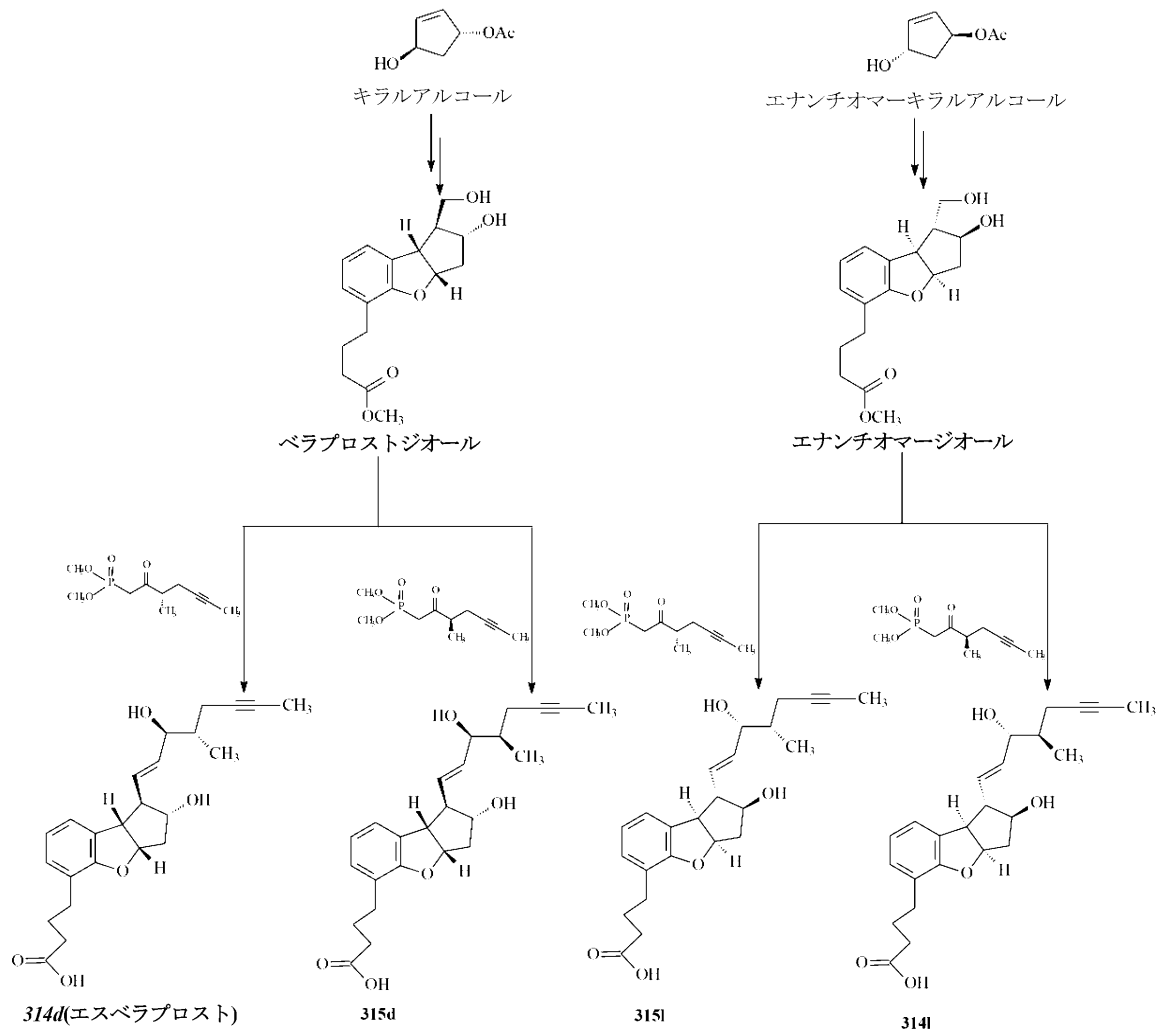
【0088】

スキーム3. エスベラプロストの4種の異性体の合成

【0089】

40

【化 4 6】

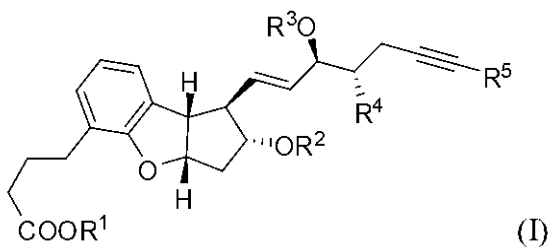


【0090】

一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

【0091】

【化 4 7】

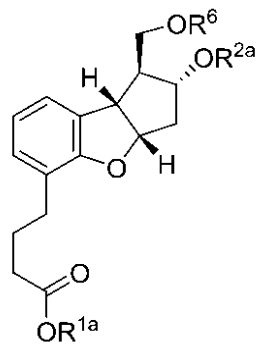


(式中、 R^1 は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、
 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
 R^4 は、Hまたは $C_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、
 R^5 は、Hまたは $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す)
 の化合物を調製するための方法であって、

(1) 以下の式：

【0092】

【化 4 8】



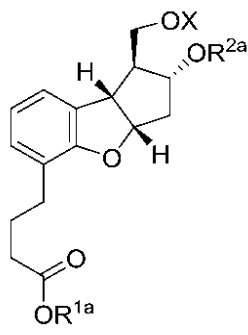
10

(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルであり； R^{2a} および R^6 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基である)

の化合物のヒドロキシル基を保護して、以下の式：

【0093】

【化 4 9】



20

(式中、Xは、トリチル保護基、第三級ブチルジメチルシリル (TBDM S)、トリエチルシリル (TES)、メトキシメタン (MOM)、第三級ブチルジフェニルシリル (TB D P S)、アセテート、ベンゾエート、またはベンジルである)

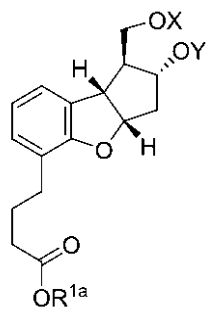
の化合物を生成するステップと、

30

(2) (XXV I I) の化合物のヒドロキシル基を保護して、以下の式：

【0094】

【化 5 0】



40

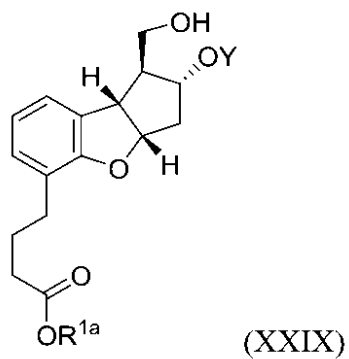
(式中、Yは、第三級ブチルジメチルシリル (TBDM S) 基、トリエチルシリル (TES)、メトキシメタン (MOM)、第三級ブチルジフェニルシリル (TB D P S)、アセテート、ベンゾエート、またはベンジルである)

の化合物を形成するステップと、

(3) ヒドロキシル保護基のうち1つを脱保護して、以下の式：

【0095】

【化 5 1】



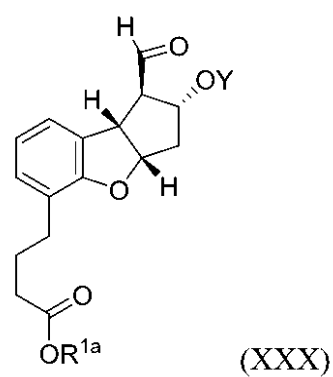
10

の化合物を形成するステップと、

(4) 化合物のヒドロキシル基を酸化して、以下の式：

【0096】

【化 5 2】



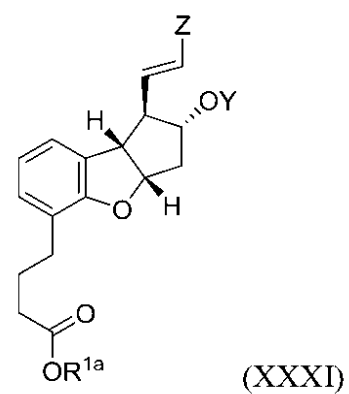
20

の化合物を形成するステップと、

(5) スタンナンと反応させて、以下の式：

【0097】

【化 5 3】



30

(式中、Zは、トリブチルスズ (S n B u 3) である)

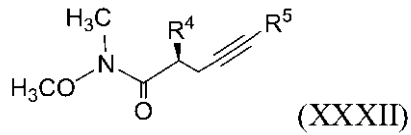
の化合物を形成するステップと、

(6) 以下の式：

【0098】

40

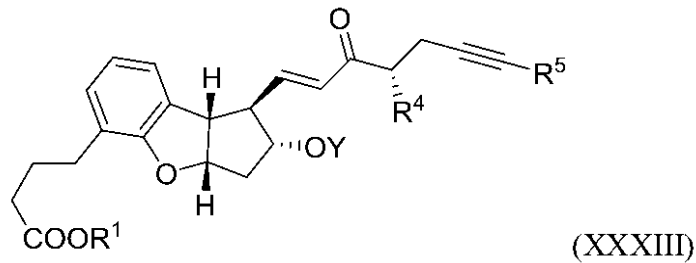
【化 5 4】



の化合物とカップリングして、以下の式：

【0 0 9 9】

【化 5 5】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)

の化合物を形成するステップと、

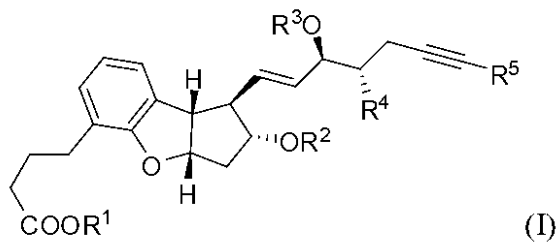
(7) 保護基Yを脱保護し、式(X X X I I I)の化合物のケトン還元して、以下の式

20

:

【0 1 0 0】

【化 5 6】



30

の化合物を形成するステップと

を含む、方法を提供する。

【0 1 0 1】

一部の実施形態では、本明細書に記載された方法は、式(I)の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する。

【0 1 0 2】

一部の実施形態では、式(I)の化合物を生成する方法は、下に示すステップを含む。

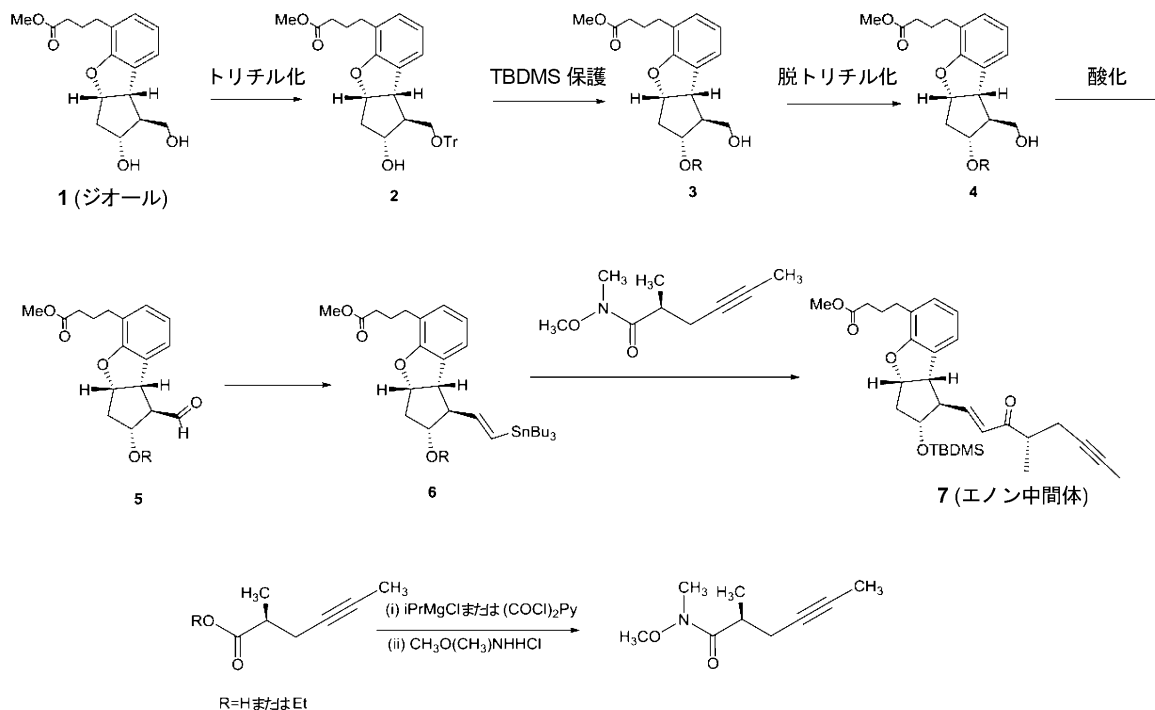
【0 1 0 3】

スキーム4. ベラプロストの合成

40

【0 1 0 4】

【化 5 7】



10

20

【0105】

一部の実施形態では、本明細書に記載された方法は、ワインレブアミドからケト-ホスホネート側鎖を形成することなく式 (I) の化合物を調製するために使用することができ、したがって、強塩基であるブチルリチウムの使用を回避する。強塩基性条件下で、ケト-ホスフェート側鎖のメチル基はラセミ化し、それゆえ、光学純度（キラル純度）を低下させる可能性がある。対照的に、本明細書に記載された方法は、ワインレブアミドを使用し、これは、ホスフェートへの変換ステップを減少させるだけでなく、ラセミ化の問題も回避し、後続のステップにおける不純物も減少させる。したがって、一部の実施形態では、本明細書に記載された方法は、高いキラル純度を有するエスラプロストの所望の単一異性体が容易に得られるという利点を提供する。

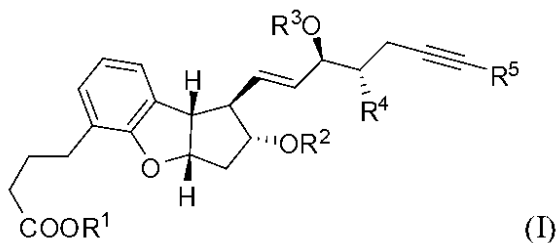
30

【0106】

一部の実施形態では、以下の式：

【0107】

【化 5 8】



40

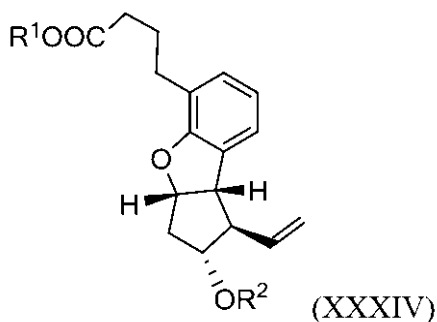
(式中、 R^1 は、カチオン、H、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、 R^4 は、Hまたは $C_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、 R^5 は、Hまたは $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す)

の化合物を調製するための方法は、

(1) 以下の式：

【0108】

【化 5 9】

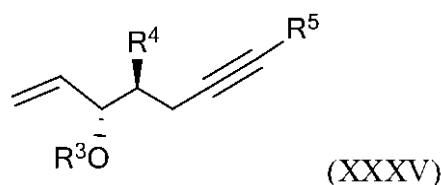


10

の化合物を以下の式：

【0 1 0 9】

【化 6 0】



の化合物とグラブス II メタセシス反応において反応させるステップと、

20

(2) 塩基加水分解して、式 (I) の化合物を生成するステップとを含む。

【0 1 1 0】

一部の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する方法を提供する。

【0 1 1 1】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物を生成する方法は、下に示すステップを含む。

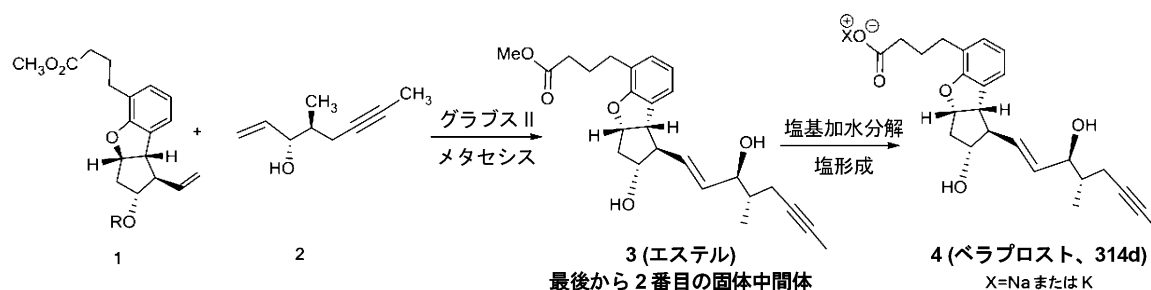
【0 1 1 2】

スキーム 5. ペラプロストの合成

【0 1 1 3】

30

【化 6 1】



40

【図面の簡単な説明】

【0 1 1 4】

【図 1】化合物 (3) の ^1H NMR スペクトルを示す図である。【図 2】化合物 (4) の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 3】化合物 (4) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 4】化合物 (4) の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 5】化合物 (4) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 6】化合物 (5) の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 7 a】化合物 (5) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 7 b】化合物 (5) の HPLC プロファイルを示す図である。

50

【図 8】化合物 (6) の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 9 a】化合物 (6) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 9 b】化合物 (6) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 10】化合物 (7) の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 11】化合物 (7) の粗サンプルの HPLC プロファイルを示す図である。

【図 12】化合物 (7) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 13】標準品をスパイクした化合物 (7) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 14】ラセミジオールをスパイクした化合物 (7) の HPLC プロファイルを示す図である。

【図 15】化合物 (7) の ^{13}C NMR スペクトルを示す図である。

10

【図 16】化合物 (7) の質量スペクトルを示す図である。

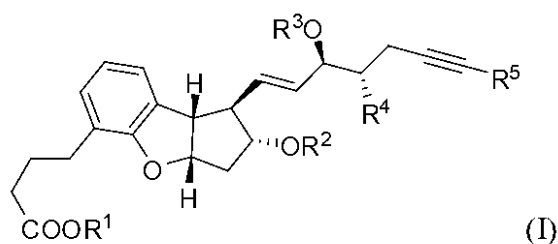
【発明を実施するための形態】

【0115】

別段の指定がない限り、「ある (a)」または「ある (an)」とは、「1 つまたは複数の」を意味する。一実施形態では、以下の式：

【0116】

【化 6 2】



20

(式中、 R^1 は、カチオン、H、または $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキルを表し、
 R^2 および R^3 は、それぞれ H またはヒドロキシ保護基を表し、
 R^4 は、H または $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、
 R^5 は、H または $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルを表す)

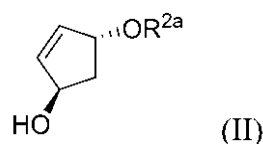
のペラプロストまたはその関連誘導体の実質的に純粋な異性体を作製するための方法は、

(1) 以下の式：

30

【0117】

【化 6 3】

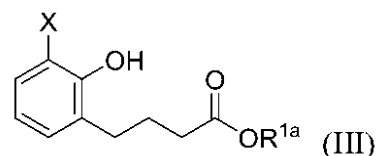


(式中、 R^{2a} は、H またはヒドロキシ保護基である)
 の化合物と以下の式：

【0118】

40

【化 6 4】



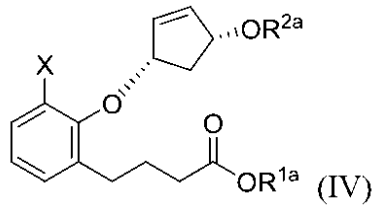
(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキルであり、X は、ハロゲンである)

の化合物とに対して光延反応を実施して、以下の式：

【0119】

50

【化 6 5】

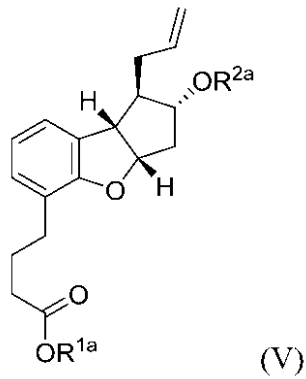


(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} およびXは、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (IV) をラジカル環化して、以下の式：

【0120】

【化 6 6】

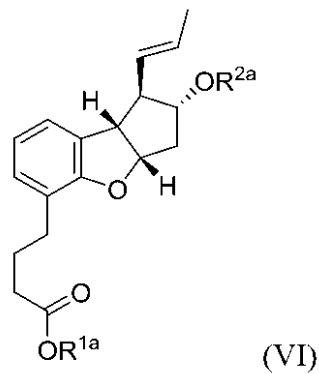


(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (V) の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【0121】

【化 6 7】



(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ*での還元によって、式 (VI) の化合物のプロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【0122】

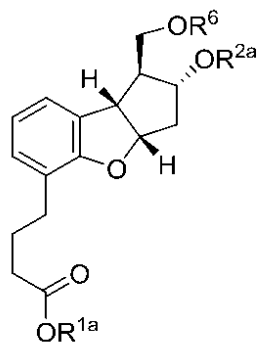
10

20

30

40

【化 6 8】



(VII)

10

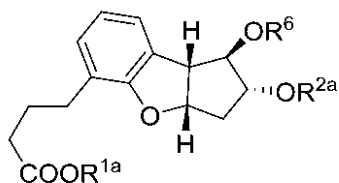
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、H またはヒドロキシ保護基である)

の化合物を得るステップと、

(5) 式 (VII) の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

【0123】

【化 6 9】



(VIII)

20

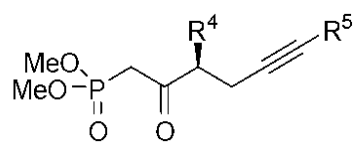
(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、および R^6 は、それぞれ上に定義されている)

の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、対応するアルデヒドとし、続いて、式：

【0124】

【化 7 0】



(IX)

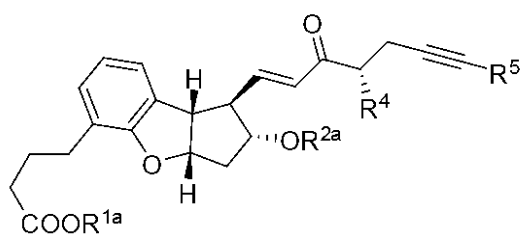
30

(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)

の側鎖とカップリングして、以下の式：

【0125】

【化 7 1】



(X)

40

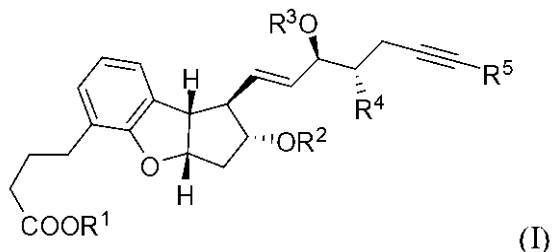
の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

【0126】

50

【化 7 2】



の化合物を形成するステップと
を含む。

10

【0127】

ベラプロスト 314-d は、4 種の異性体のラセミ混合物として存在するベラプロストの薬理学的に活性な異性体として公知であり、ベラプロスト 314-d は、薬学的に許容される塩として存在し得る。この化合物は、R¹ が、カチオンまたは H であり、R² および R³ が、H であり、R⁴ および R⁵ が、CH₃ である、式 (I) の化合物によって表される。

【0128】

好ましい実施形態では、式 (I) の化合物は、所望の異性体を他の異性体から分離する必要なしに、実質的に純粋な単一異性体として生成される。「実質的に純粋な」とは、90% 超の所望の異性体、95% 超の所望の異性体、または 98% 超の所望の異性体を意味し得る。一部の実施形態では、式 (I) の化合物の R² および R³、R^{2a}、ならびに R⁶ は、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す。好ましい実施形態では、R^{1a} は、CH₃ であり、R^{2a} および R⁶ は、いずれも H である。

20

【0129】

一部の実施形態では、ステップ (2) のラジカル環化は、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルを使用するが、アゾビスイソブチロニトリルのみに限定されず、4, 4'-アゾビス (4-シアノ吉草酸)、4, 4'-アゾビス (4-シアノ吉草酸)、1, 1'-アゾビス (シクロヘキサンカルボニトリル)、2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) および 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオンアミジン) 二塩酸塩を含むがこれらに限定されない、ラジカル開始剤として使用することができる他の様々な試薬が存在する。

30

【0130】

一部の実施形態では、ステップ (3) の異性化は、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) を使用する。異性化はまた、金属触媒、例えばルテニウム金属錯体、例えばルテニウムヒドリド錯体およびグラブス触媒、ロジウム金属、例えば塩化ロジウム (RhCl₃ · xH₂O)、ならびにパラジウム金属、例えば塩化パラジウム (PdCl₂) を含む、他の様々な触媒を使用することによって実施することができる。

40

【0131】

一部の実施形態では、ステップ (5) の脱保護は、硫酸を使用する。しかしながら、他の様々な無機酸、例えば HCl および HNO₃ もまた使用することができる。

【0132】

一部の実施形態では、R^{2a} は、当業者に公知の保護基、例えば、アルキル、ベンジル (Bn)、トリメチルシリル (TMS)、*tert*-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、またはアセテート (Ac) 基であり得る。

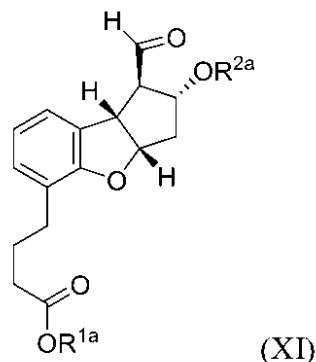
【0133】

50

一部の実施形態では、特許請求された方法のステップ（４）は、式（X I）の化合物によって表される *in situ* で捕捉されたアルデヒド中間体を生成する。

【0134】

【化73】



10

【0135】

一部の実施形態では、式 X のケトンの還元は、例えば、水素化ホウ素ナトリウムなどの非選択的還元剤を三塩化セリウム七水和物とともに使用した後に、ジアステレオマーを分離して達成することができ、あるいは、ケトンを選択的に還元することが可能なキラル還元剤を使用して、得られるアルコールの実質的に 1 種の異性体を得ることができる。選択的還元剤は、当技術分野で公知であり、例えば、(R) - (+) - 2 - ブチル - C B S - オキサザボロリジンおよびカテコールボラン、(R) - (+) - 2 - メチル - C B S - オキサザボロリジンおよびカテコールボラン、(+) D I P - クロリド、Na B H₄ および 2 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 4 S, 5 S - ジカルボン酸 (D - T a r B - N O₂)、改変 D I B A L 試薬、ならびに改変 L A H 剤を含む。

20

【0136】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I) によって表される単一異性体として、実質的に異性体的に純粋な形態で生成される。一実施形態では、式 (I) によって表される生成物は、得られる異性体混合物の 90 %、または好ましくは得られる異性体混合物の 95 %、またはより好ましくは得られる異性体混合物の 98 %、またはさらにより好ましくは得られる異性体混合物の 99 %、最も好ましくは得られる異性体混合物の 99 % 超を占める。

30

【0137】

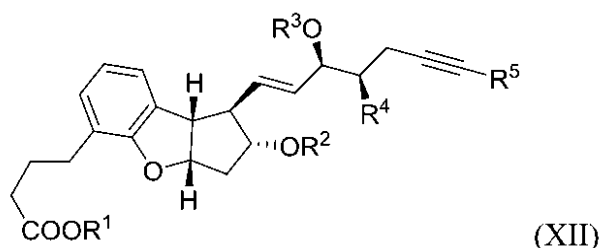
一部の実施形態では、式 (I) のベラプロストジオールは、M T B E から約 80 % の収率で結晶化される。一部の実施形態では、本方法は、式 (I) の化合物を、少なくとも 37 % の収率で生成する。一部の実施形態では、本方法は、式 (I) の化合物を、H P L C によって 99.9 % のキラル純度で生成する。

【0138】

一部の実施形態では、以下の式：

【0139】

【化74】



(XII)

40

(式中、R¹ は、カチオン、H、または C₁ ~ C₁₂ アルキルを表し、

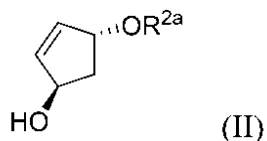
50

R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
 R^4 は、Hまたは $C_1 \sim 3$ アルキルを表し、
 R^5 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルを表す)
 の化合物を調製するための方法は、

(1) 以下の式：

【0140】

【化75】

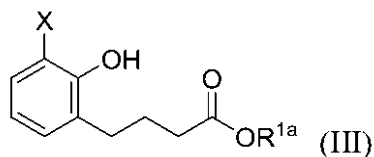


10

(式中、 R^{2a} は、Hまたはヒドロキシ保護基である)
 の化合物を以下の式：

【0141】

【化76】



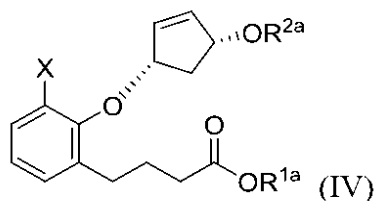
20

(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_1 \sim 12$ アルキルであり、Xは、クロロ、ブ
 ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである)

の化合物と反応させて、以下の式：

【0142】

【化77】



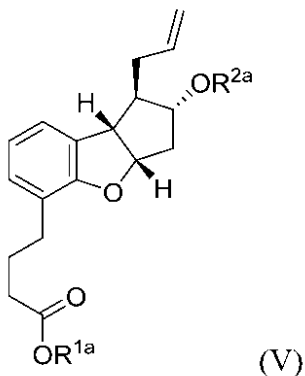
30

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および X は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(2) 式 (IV) の化合物を環化して、以下の式：

【0143】

【化78】



40

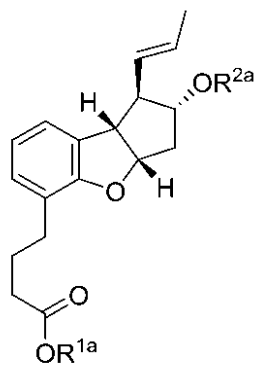
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

50

(3) 式(V)の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【0144】

【化79】



(VI)

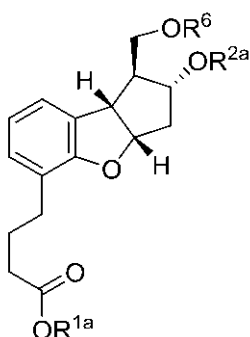
10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ*での還元によって、式(VI)の化合物のプロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【0145】

【化80】



(VII)

20

30

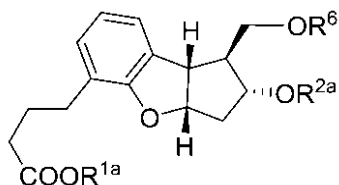
(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、Hまたはヒドロキシ保護基である)

の化合物を得るステップと、

(5) 式(VII)の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

【0146】

【化81】



(VIII)

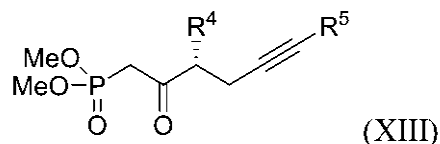
40

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ上に定義されている)
の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【0147】

【化 8 2】

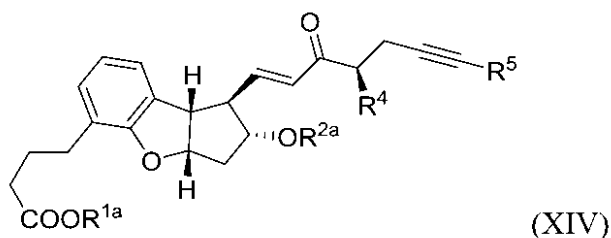


(式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)
 の側鎖とカップリングして、以下の式：

【0148】

【化 8 3】

10



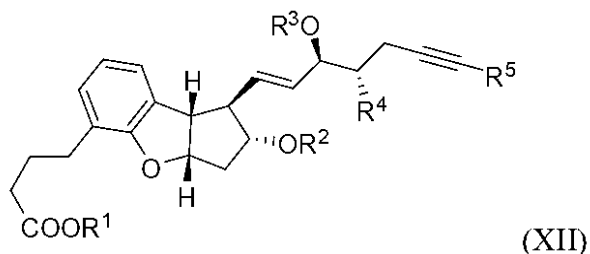
の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合により R^{1a} をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

20

【0149】

【化 8 4】



30

の化合物を形成するステップと
 を含む。

【0150】

一部の実施形態では、本発明は、式 (X I I) の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する方法を提供する。

【0151】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す。

40

【0152】

一部の実施形態では、 R^{1a} は、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 は、いずれもHである。

【0153】

一部の実施形態では、ステップ (2) において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される。

【0154】

一部の実施形態では、ステップ (3) において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (I I) が使用される。

【0155】

50

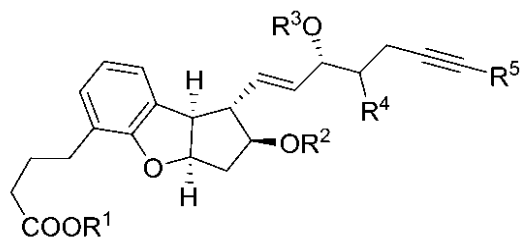
一部の実施形態では、ステップ（５）において、硫酸が使用される。

【０１５６】

一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

【０１５７】

【化８５】



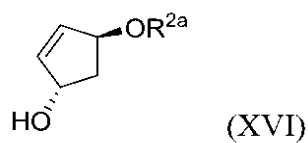
10

（式中、R¹は、カチオン、H、またはC₁～₁₂アルキルを表し、
R²およびR³は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
R⁴は、HまたはC₁～₃アルキルを表し、
R⁵は、HまたはC₁～₆アルキルを表す）
の化合物を調製するための方法であって、

（１）以下の式：

【０１５８】

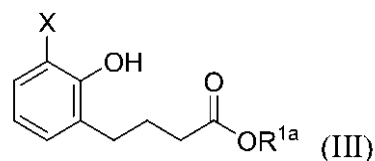
【化８６】



（式中、R^{2a}は、Hまたはヒドロキシ保護基である）
の化合物を以下の式：

【０１５９】

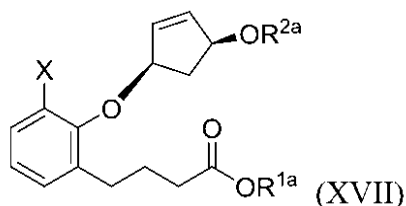
【化８７】



（式中、R^{1a}は、カチオン、H、またはC₁～₁₂アルキルであり、Xは、クロロ、ブ
ロモおよびヨードから選択されるハロゲンである）
の化合物と反応させて、以下の式：

【０１６０】

【化８８】



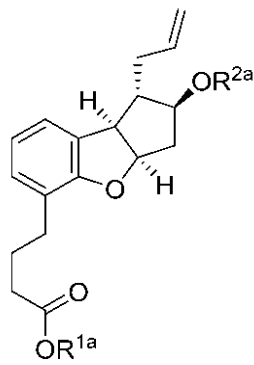
（式中、R^{1a}、R^{2a}およびXは、それぞれ上に定義されている）
の化合物を形成するステップと、

（２）式（XVII）の化合物を環化して、以下の式：

50

【0161】

【化89】



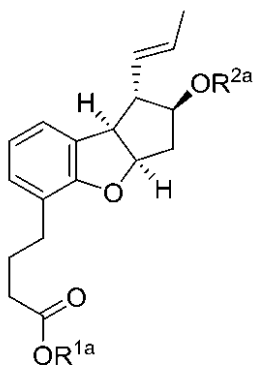
10

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(3) 式 (XVIII) の化合物のアリルを異性化して、プロペニルを形成することにより、以下の式：

【0162】

【化90】



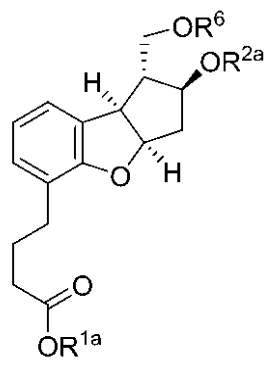
20

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を得るステップと、

(4) オゾン分解および *in situ* での還元によって、式 (XIX) の化合物のプロペニルを変換して、アルコールを形成することにより、以下の式：

【0163】

【化91】



30

40

(式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ上に定義されており、 R^6 は、Hまたはヒドロキシ保護基である)

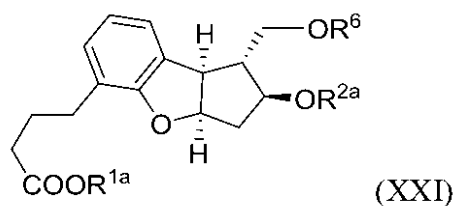
の化合物を得るステップと、

50

(5) 式 (X X) の化合物のアセテートを脱保護して、以下の式：

【0164】

【化92】



(式中、R^{1a}、R^{2a}およびR⁶は、それぞれ上に定義されている)

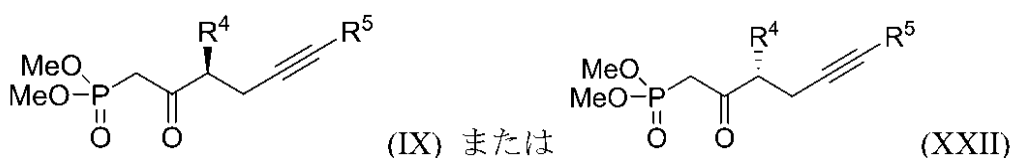
10

の化合物を形成するステップと、

(6) 第一級ヒドロキシ保護基を選択的に脱保護し、続いて、第一級ヒドロキシ基を酸化して、アルデヒドを形成し、続いて、式：

【0165】

【化93】

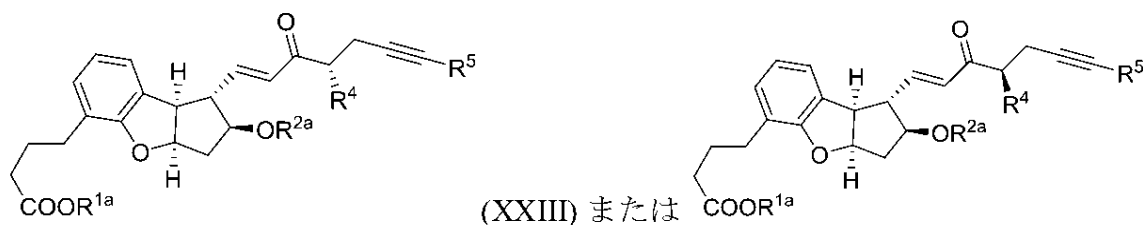


20

(式中、R⁴およびR⁵は、それぞれ上に定義されている)
の側鎖とカップリングして、以下の式：

【0166】

【化94】



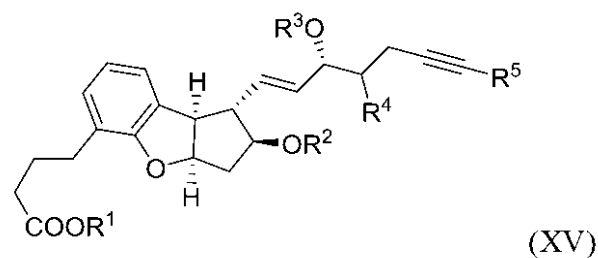
30

の化合物を形成するステップと、

(7) ケトン還元し、残存するヒドロキシ保護基を脱保護し、場合によりR^{1a}をカチオンまたはHに変換して、以下の式：

【0167】

【化95】



40

の化合物を形成するステップと
を含む、方法を提供する。

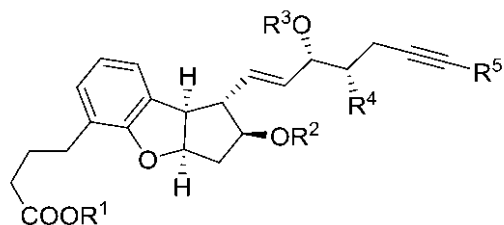
【0168】

一部の実施形態では、本明細書に記載された方法は、式 (X V) の化合物を、式

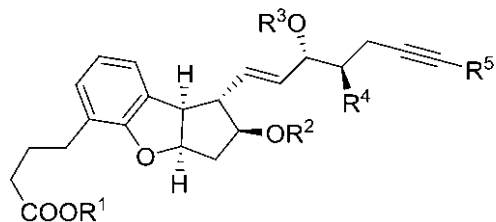
【0169】

50

【化 9 6】



(XXV) または



(XXVI)

10

の実質的に純粋な単一異性体として生成する。

【0170】

一部の実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^{2a} および R^6 は、それぞれ独立して、アセテート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、フェニルジメチルシリル、テトラヒドロピラニル、安息香酸エステル、ベンジル、または置換ベンジルを表す。

20

【0171】

一部の実施形態では、 R^{1a} は、 CH_3 であり、 R^{2a} および R^6 は、いずれも H である。

【0172】

一部の実施形態では、ステップ (2) において、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリルが使用される。

【0173】

一部の実施形態では、ステップ (3) において、触媒量のカルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) が使用される。

30

【0174】

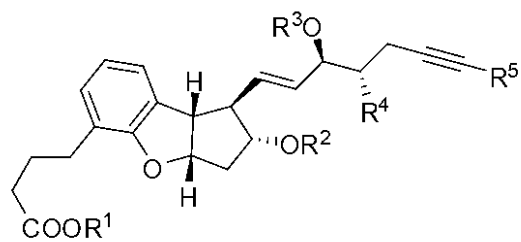
一部の実施形態では、ステップ (5) において、硫酸が使用される。

【0175】

一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

【0176】

【化 9 7】



(I)

40

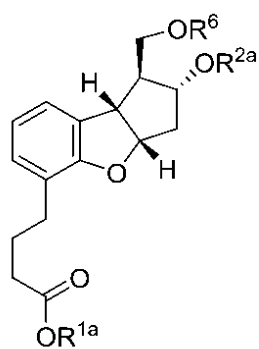
(式中、 R^1 は、カチオン、H、または C_{1-12} アルキルを表し、 R^2 および R^3 は、それぞれ H またはヒドロキシ保護基を表し、 R^4 は、H または C_{1-3} アルキルを表し、 R^5 は、H または C_{1-6} アルキルを表す) の化合物を調製するための方法であって、

(1) 以下の式：

50

【0177】

【化98】



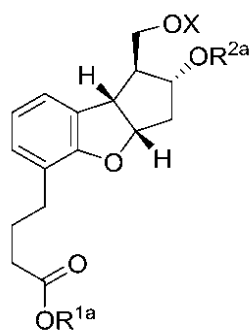
(VII)

10

(式中、 R^{1a} は、カチオン、H、または $C_{1\sim 12}$ アルキルであり； R^{2a} および R^6 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基である)
 の化合物のヒドロキシ基を保護して、以下の式：

【0178】

【化99】



(XXVII)

20

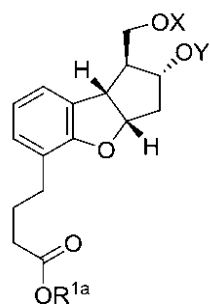
(式中、Xは、トリチル保護基である)
 の化合物を生成するステップと、

(2) (XXVII)の化合物のヒドロキシ基を保護して、以下の式：

30

【0179】

【化100】



(XXVIII)

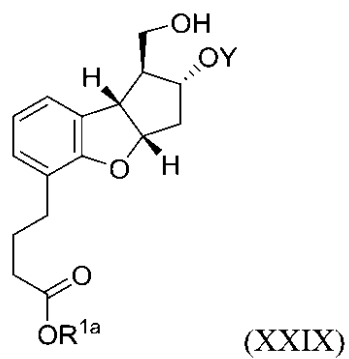
40

(式中、Yは、TBDM S基である)
 の化合物を形成するステップと、

(3) ヒドロキシ保護基のうち1つを脱保護して、以下の式：

【0180】

【化 1 0 1】



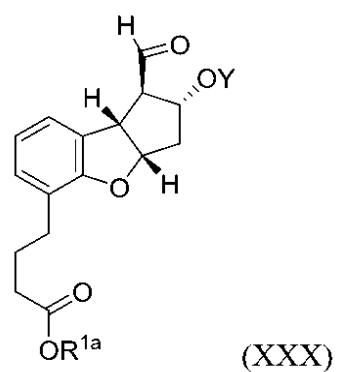
10

の化合物を形成するステップと、

(4) 化合物のヒドロキシル基を酸化して、以下の式：

【0 1 8 1】

【化 1 0 2】



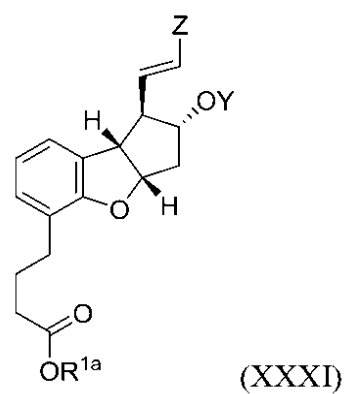
20

の化合物を形成するステップと、

(5) スタンナンと反応させて、以下の式：

【0 1 8 2】

【化 1 0 3】



30

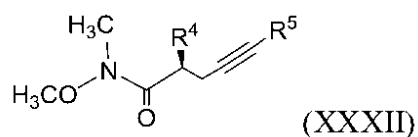
(式中、Zは、 SnBu_3 である)

の化合物を形成するステップと、

(6) 以下の式：

【0 1 8 3】

【化 1 0 4】



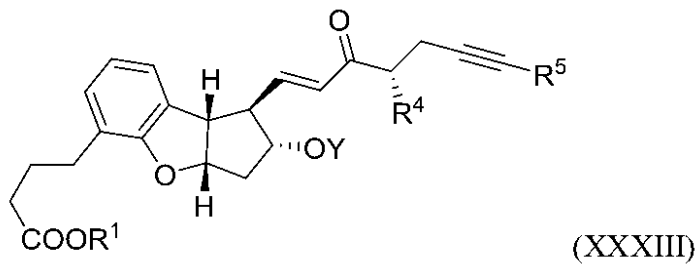
40

の化合物とカップリングして、以下の式：

50

【0184】

【化105】



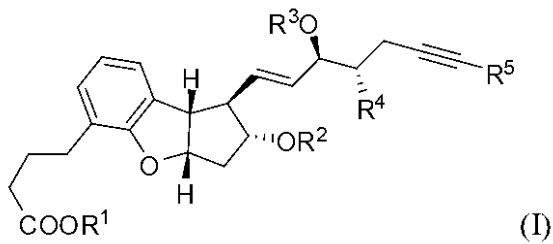
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、それぞれ上に定義されている)
 の化合物を形成するステップと、

(7) 保護基Yを脱保護し、式(XXXIII)の化合物のケトン還元して、以下の式
 :

【0185】

【化106】



20

の化合物を形成するステップと
 を含む、方法を提供する。

【0186】

一部の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する方法を提供する。

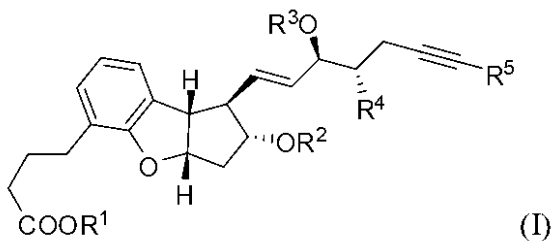
【0187】

一部の実施形態では、本発明は、以下の式：

30

【0188】

【化107】



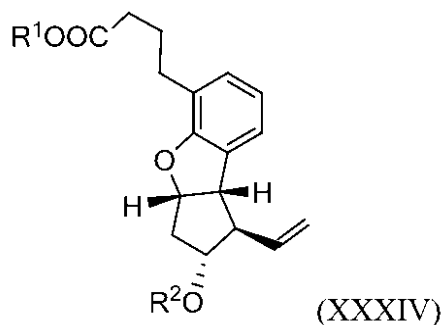
(式中、 R^1 は、カチオン、H、または C_{1-12} アルキルを表し、
 R^2 および R^3 は、それぞれHまたはヒドロキシ保護基を表し、
 R^4 は、Hまたは C_{1-3} アルキルを表し、
 R^5 は、Hまたは C_{1-6} アルキルを表す)
 の化合物を調製するための方法であって、

40

(1) 以下の式：

【0189】

【化 1 0 8】

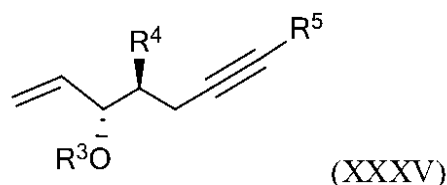


10

の化合物を以下の式：

【0 1 9 0】

【化 1 0 9】



の化合物とグラブス I I メタセシス反応において反応させるステップと、

20

(2) 塩基加水分解して、式 (I) の化合物を生成するステップとを含む、方法を提供する。

【0 1 9 1】

一部の実施形態では、本明細書に記載された方法は、式 (I) の化合物を、実質的に純粋な単一異性体として生成する。

【0 1 9 2】

本発明は以下の実施例によってさらに例示されるが、決してそれらに限定されない。

【実施例 1】

【0 1 9 3】

ブロモフェニルアセトキシシクロペンテニルエーテル (3) の合成

30

滴下漏斗、アルゴン入口およびゴムセプタムを取り付けた 500 mL の三口丸底フラスコに、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (1R, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロペンタ-2-エン-1-イルアセテート (1) (10.0 g、70.34 mmol)、2-ブロモフェノール-6-カルボメトキシプロパン (2) (21.1 g、77.37 mmol)、トリフェニルホスフィン (20.29 g、77.37 mmol) およびトリエチルアミン (7.8 g、77.37 mmol) の溶液を投入した。これに、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (15.6 g、77.37 mmol) を 0℃ で 45 分間かけて滴下添加した。完全に添加した後、反応混合物をゆっくりと室温に到達させた。2.5 × 7.5 cm の寸法の TLC を使用して 20% 酢酸エチルおよびヘキサン中で反応混合物を溶出することによって反応の進行をモニタリングして、出発物質の完全な消費を確認した。この段階で、反応が完了し、反応を飽和塩化アンモニウム溶液 (150 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で蒸発させて、粗生成物 (78 g) を得た。これをロット番号 RD-UT-1137-169 (1 g スケール) と合わせ、クロマトグラフィーによって精製して、純粋なブロモフェニルアセトキシシクロペンテニルエーテル (3) (27.5 g、89.5%) を得た。具体的には、シリカゲル (551.7 g) を充填した直径 11.5 cm および長さ 18 cm のフィルター式カラムを、酢酸エチルおよびヘキサンを使用する精製に使用した。溶媒の極性を 0 から 13% に増加させた。この化合物を ¹H NMR によって特徴付けた。

40

【0 1 9 4】

50

【表 1】

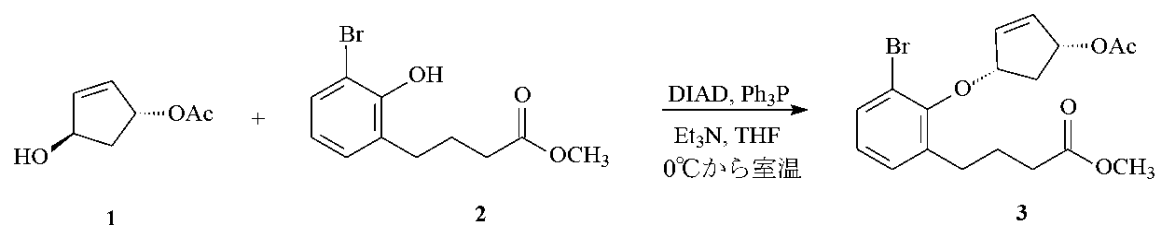
表 1. 実施例 1 で使用した物質					
名称	MW	ロット番号	量	mmol	当量
(1R,4R)-4-ヒドロキシシクロペンタ-2-エン-1-イルアセテート(1)	142.16	SSL-0080-148-30	10.0 g	70.34	1.0
2-ブロモフェノール-6-カルボメトキシプロパン(2)	273.12	20141104	21.1 g	77.37	1.1
アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)	202.21	T-09-0210	15.6 g	77.37	1.1
トリフェニルホスフィン	262.29	MKKBK2887V	20.29 g	77.37	1.1
トリエチルアミン	101.19	T-11-0541	7.8 g	77.37	1.1
テトラヒドロフラン(無水)	-	SHBD8022V	100 mL	-	-
シリカゲル(230~400 メッシュ)	-	80107	551.7 g	-	-

【0195】

実施例 1 の反応を、下のスキームに記載する：

【0196】

【化110】



【実施例 2】

【0197】

アリルアセトキシシクロペンタベンゾフラン(4)の合成

冷却器、滴下漏斗およびゴムセプタムを取り付けた1000mLの三口丸底フラスコに、無水トルエン(50mL)中のブロモフェニルアセトキシシクロペンテニルエーテル(3)(27.0g、68.00mmol)およびアリルトリブチルスタンナン(135.1g、408.00mmol)の溶液を投入し、アルゴン下で110℃に加熱した。反応系を排気して、大気を除去し、アルゴンで置き換えた。この溶液に、トルエン(100mL)中のAIBN(5.6g、34.00mmol)の懸濁液を一度に添加し、還流温度で10分間加熱を継続した。2.5×7.5cmの寸法のTLCを使用して25%酢酸エチルおよびヘキサン中で反応混合物を溶出することによって反応の進行をモニタリングし

て、出発物質の完全な消費を確認した。より長いTLCは、出発物質のR_f値により近いスポットの分割に役立った。この段階で、反応が完了し、反応混合物を周囲温度に冷却した。この反応混合物を真空中で濃縮して、トルエンを原体積の半分まで除去し、次いで、精製のためにシリカゲル充填カラムに直接ロードした。具体的には、直径11.5 cmおよび長さ18 cmのフィルター式カラムにシリカゲル(579.7 g)を充填し、酢酸エチルおよびヘキサンを使用する精製に使用した。溶媒の極性を0から9%に増加させた。シリカゲル(396.2 g)を充填した直径9.5 cmおよび長さ15 cmのより小型のフィルター式カラムを、上記の溶媒および極性を使用する不純画分の精製に使用した。純粋画分から8.9 g(ロット番号RD-UT-1137-175-I)を95.5%の純度(UPLCによる)で得、不純画分を2回目のカラムクロマトグラフィーによって再度精製して、7.03 g(ロット番号RD-UT-1137-175-II)を96.26%の純度(UPLCによる)で得た。アリルアセトキシシクロペンタベンゾフラン(4)の合計単離収量は、15.9 g(65.5%)であった。化合物を¹H NMRによって特徴付けた。

【0198】

【表2】

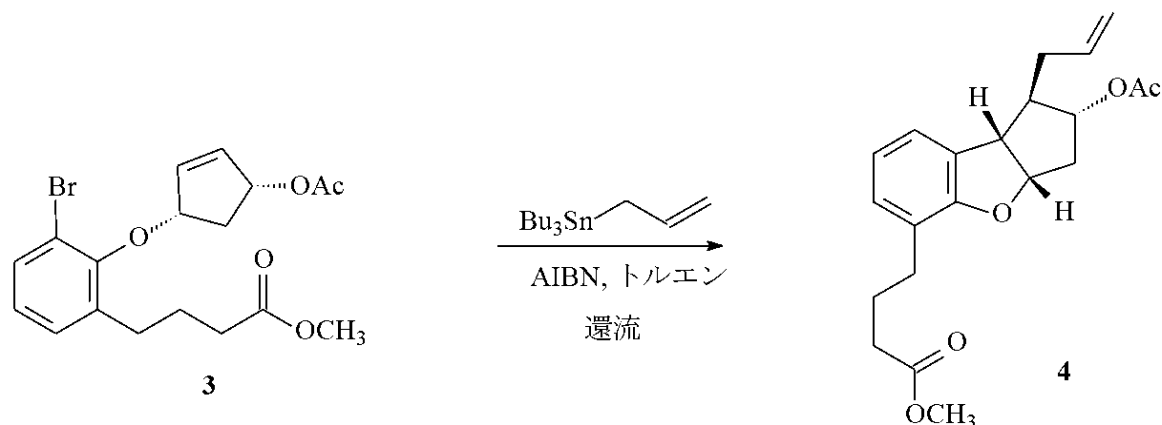
表2. 実施例2で使用した物質					
名称	MW	ロット番号	量	mmol	当量
ブromoフェニルアセトキシシクロペンテニルエーテル(3)	397.27	RD-UT-1137-172	27.0 g	68.00	1.0
アリルトリブチルスタンナン	331.12	05013BJV	135.1 g	408.00	6.0
アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)	164.21	MKBJ4237V	5.6 g	34.00	0.5
トルエン(無水)	-	SHBD4769V	150 mL	-	-
シリカゲル(230~400 メッシュ)	-	80107	975.9 g	-	-

【0199】

実施例2の反応を、下のスキームに記載する：

【0200】

【化 1 1 1】



10

【実施例 3】

【0201】

アルケニルアセトキシシクロペンタベンゾフラン（5）の合成

冷却器を取り付けた1000mLの一口丸底フラスコに、無水トルエン（500mL）中のアリルアセトキシシクロペンタベンゾフラン（4）（15.6g、43.52mmol）の溶液を投入した。これに、カルボニルクロロヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（II）（2.07g、2.17mmol）を添加し、次いで、系を3回排気し、アルゴンで置き換えた。これをアルゴン下で110℃で加熱還流した。反応の進行をUPLCによって20分ごとに1時間モニタリングし、それにより、96%の変換率およびそれより先に進行しないことが示された。1時間後、反応物を真空中で濃縮して、トルエンの量を減少させ、次いで、精製のためにシリカゲル充填カラムに直接ロードして、アルケニルアセトキシシクロペンタベンゾフラン（5）（14.5g、92.6%）（ロット番号RD-UT-1137-178）を得た。具体的には、シリカゲル（580g）を充填した直径11.5cmおよび長さ18cmのフィルター式カラムを、酢酸エチルおよびヘキサンを使用する精製に使用した。溶媒の極性を0から8%に増加させた。化合物を¹H NMRおよびUPLCによって特徴付けた（生成物：出発物質の比、98.5：1.5）。

20

30

【0202】

【表 3】

表 3. 実施例 3 で使用した物質					
名称	MW	ロット番号	量	mmol	当量
アリルアセトキシシクロペンタベンゾフラン(4)	358.42	RD-UT-1137-175-I	15.6 g	43.52	1.0
カルボニルクロロヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II)	952.40	RD-UT-1137-175-II	2.07 g	2.17	0.05
トルエン(無水)	-	MKBP7702V	500 mL	-	-
シリカゲル(230~400 メッシュ)	-	SHBD6439V	580 g	-	-

40

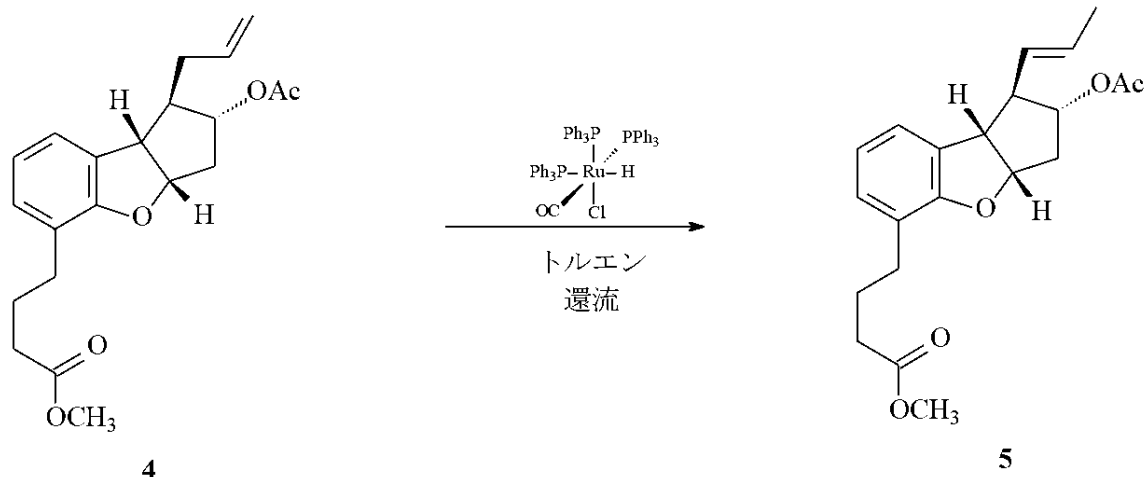
【0203】

実施例 3 の反応を、下のスキームに記載する：

【0204】

50

【化 1 1 2】



10

【実施例 4】

【0205】

ヒドロキシアセトキシシクロペンタベンゾフラン（6）の合成

オゾンバブラー、ゴムセプタムを取り付けた500mLの三口丸底フラスコに、無水メタノール（150mL）および無水ジクロロメタン（50mL）中のアルケニルアセトキシシクロペンタベンゾフラン（5）（14.2g、39.61mmol）の溶液を投入し、これを−78℃に冷却した。次いで、オゾンガスを溶液に2時間吹き込んだ。具体的には、オゾン源として、Wedeco GSO 10シリーズのオゾン発生器を使用した。機器を81Wの電力レベルで動作させ、酸素圧を0.5psiに維持した。オゾン反応混合物に吹き込む間、最大限の注意を払うべきである。過剰のオゾンは、反応混合物中に副生成物を発生させ得る。反応混合物の進行を25分ごとにモニタリングすべきである。量が多いほど、変換に要する時間は長くなり得る。

20

【0206】

反応の進行をTLCによってモニタリングし、それにより、出発物質の完全な変換が示された。TLCの移動相として60%酢酸エチル：ヘキサンを使用するインプロセス分析のために、少量のアリコートにジメチルスルフィドでクエンチして、オゾニドをアルデヒドに変換した。この段階で、反応混合物の温度を−20℃に上昇させ、アルゴンガスで5分間フラッシュした。

30

【0207】

この溶液（オゾニド中間体）に、水素化ホウ素ナトリウム（2.99g、79.23mmol）を−20℃で添加し、アルゴン下で0.5時間攪拌しながら、反応混合物を周囲温度に到達させた。反応の進行をTLCによってモニタリングした。具体的には、80%酢酸エチル：ヘキサン移動相を溶出に使用した。反応の完了後、反応を飽和塩化アンモニウム溶液（30mL）でクエンチし、有機揮発物を真空中で蒸発させた。残渣を酢酸エチル（200mL）と水（200mL）との間で分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル（2×150mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（150mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で蒸発させて、粗生成物を得た。これを精製のためにシリカゲル充填カラムにロードして、ヒドロキシアセトキシシクロペンタベンゾフラン（6）（11.8g、85.5%）（ロット番号RD-UT-1137-180）を得た。具体的には、シリカゲル（622g）を充填した直径11.5cmおよび長さ18cmのフィルター式カラムを、酢酸エチルおよびヘキサンを使用する精製に使用した。溶媒の極性を0から50%に増加させた。

40

【0208】

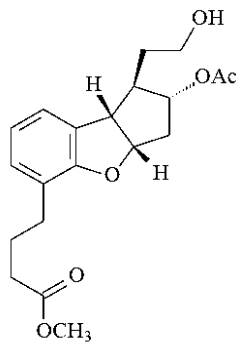
化合物を¹H NMRおよびHPLCによって特徴付けて、前のオレフィン異性化ステップ（ステップIII）から持ち越された出発物質に起因して形成された同族体不純物の

50

量を決定した（生成物：同族体の比、99.3 : 0.7）。同族体不純物の構造を下に示す。

【0209】

【化113】



10

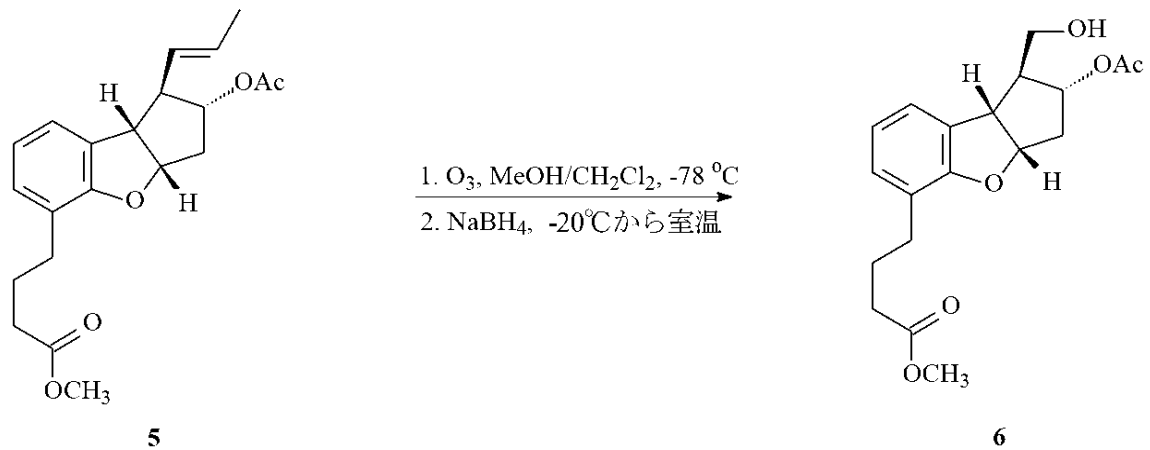
アセテート同族体不純物

【0210】

実施例4の反応を、下のスキームに記載する：

【0211】

【化114】



30

【0212】

【表4】

表4. 実施例4で使用了物質					
名称	MW	ロット番号	量	mmol	当量
アルケニルアセトキシシクロペンタベンゾフラン(5)	358.42	RD-UT-1137-178	14.2 g	39.61	1.0
メタノール(無水)	-	T-08-0195	150 mL	-	-
ジクロロメタン(無水)	-	SHBF0333V	50 mL	-	-
水素化ホウ素ナトリウム	37.83	0000023281	2.99 g	79.23	2.0
シリカゲル(230~400 メッシュ)	-	80107	622 g	-	-

40

【実施例5】

50

【0213】

ベラプロストジオール（7）の合成

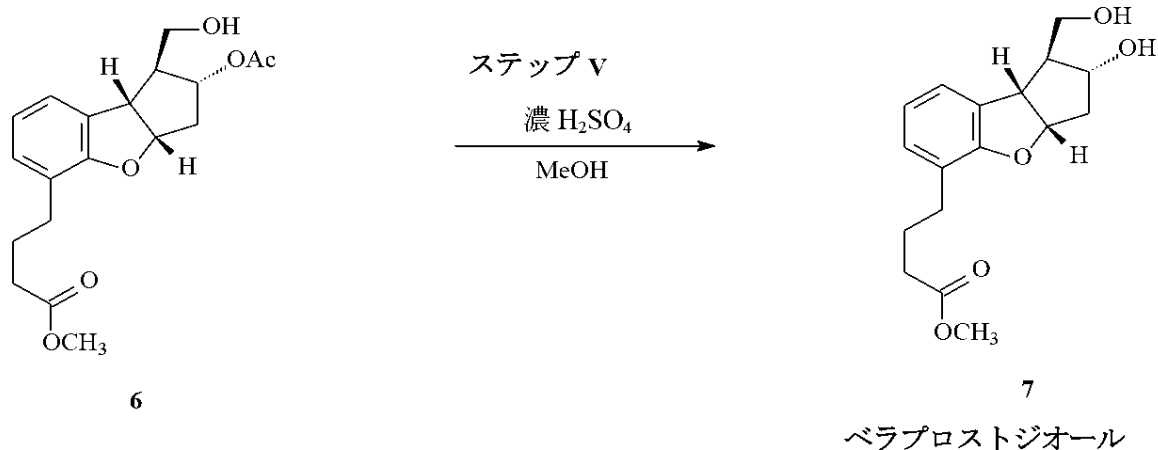
500 mL の一口丸底フラスコに、無水メタノール（150 mL）中のヒドロキシアセトキシシクロペンタベンゾフラン（6）（10.7 g、30.71 mmol）の溶液を投入した。次いで、メタノール50 mL中の濃 H_2SO_4 （0.1 mL）の溶液を添加し、終夜（14時間）攪拌した。TLCに基づいて、反応速度が遅いことがわかった。5%メタノール：DCM移動相をTLC溶出に使用した。この段階で、追加量の濃 H_2SO_4 （メタノール10 mL中0.27 mLの溶液）を、異なる間隔（14時間、21時間、38時間、62時間）で4回、反応の完了まで投入した。68時間後に、反応が完了したことがわかった（使用した濃 H_2SO_4 の合計は、1.18 mLである）。この時点で、反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（25 mL）を5分間かけてpHが8に達するまで添加した。この混合物を真空中で蒸発させて、有機揮発物を除去し、残渣を酢酸エチル（150 mL）と水（150 mL）との間で分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で蒸発させて、粗生成物（9.3 g）を得た。粗生成物をMTBEから結晶化させて、ベラプロストジオール（7）（7.5 g、80%の単離収率）（ロット番号RD-UT-1137-182-CI）を得た。具体的には、粗生成物を、還流温度に加熱することによってMTBE 45 mL（5倍体積）に溶解し、ゆっくりと室温に冷却した。およそ30℃で、90 mgの純粋な種結晶（ベラプロストジオール、ロット番号13-13206-01）を添加し、室温で2時間攪拌することにより、濃灰白色固体を得た。これを10℃に冷却し、15分間攪拌し、洗浄のために5%MTBE：ヘキサン（50 mL）を使用しながら、濾紙（4号）を通して濾過した。灰白色固形物質を、一定重量が得られるまで空気乾燥した。これを ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS、旋光度、キラルHPLCおよび融点によって特徴付けた。値については分析データの概要の表を参照されたい。

【0214】

実施例5の反応を、下のスキームに記載する：

【0215】

【化115】



【0216】

【表 5】

表 5. 実施例 5 で使用した物質					
名称	MW	ロット番号	量	mmol	当量
ヒドロキシアセトキシシクロペンタベンゾフラン(6)	348.40	RD-UT-1137-180	10.7 g	30.71	1.0
濃硫酸	-	T-07-0373	1.18 mL	-	-
メタノール(無水)	-	T-08-0195	240 mL	-	-

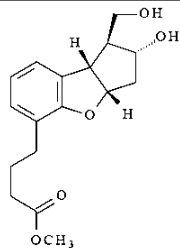
10

【0 2 1 7】

ベラプロストジオールの単一異性体に関する分析データの概要を下の表に示す。

【0 2 1 8】

【表 6 - 1】

表 6. ベラプロストジオールの単一異性体に関する分析データの概要		
通し 番号	説明	結果
1.	構造	
2.	化学名	メチル 4-((1S,2R,3aS,8bS)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-イル)ブタノエート (または) 1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-ブタン酸、2,3,3a,8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-、メチルエステル、(1S,2R,3aS,8bS)-
3.	CAS 番号	132203-90-8
4.	ロット番号	RD-UT-1137-182-CI
5.	分子式	C ₁₇ H ₂₂ O ₅
6.	分子量	306.35
7.	MS	実測値:[M+Na]⁺=329.51 計算値:[M+Na]⁺=329.35
8.	融点	64.5 から 66.3℃
9.	旋光度	25℃で[α]_D=+25.6(c1.000、EtOH) 文献値:24.9℃で[α]_D=+25.6(c1.000、EtOH)

【 0 2 1 9 】

【表 6 - 2】

10.	^1H NMR	構造と一致
11.	^{13}C NMR	構造と一致
12.	キラル HPLC による純度	99.90%

【実施例 6】

【0220】

スキーム 4 に基づくベラプロストの合成。

スキーム 4 に示す方法に従って、ベラプロストを合成する。特に、合成は、以下のステップを有する：1) 三環式コアおよびカップリングのための側鎖を有する化合物 1 をトリチル化して、化合物 2 を形成するステップ；2) T B D M S 保護して、化合物 3 を形成するステップ；3) 脱トリチル化して、化合物 4 を形成するステップ；4) 酸化して、化合物 5 を形成するステップ；5) トリブチルスズとカップリングして、化合物 6 を形成するステップ；6) ワインレブアミドと反応させて、化合物 7 を形成するステップ；7) 還元および脱保護して、ベラプロストを形成するステップ。各ステップの反応条件は、当技術分野で周知であり、例えば Das et al., Chem. Rev. (2007), 107:3286-3337 に記載されている。

【実施例 7】

【0221】

スキーム 5 に基づくベラプロストの合成。

グラブス I I メタセシスステップおよび塩基加水分解ステップを含む、スキーム 4 に示す方法に従って、ベラプロストを合成する。特に、ルテニウム金属触媒をグラブスメタセシス反応に使用する。これは、溶媒、例えば、ジクロロメタン、メチル第三級ブチルメチルエーテル、ペンタン、ヘキサン、メタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、およびアセトン中でのグラブス I I (第 2 世代ルテニウム触媒) の使用を伴う。各ステップの反応条件は、当技術分野で周知であり、例えば Das et al., Chem. Rev. (2007), 107:3286-3337 に記載されている。

【図 5】

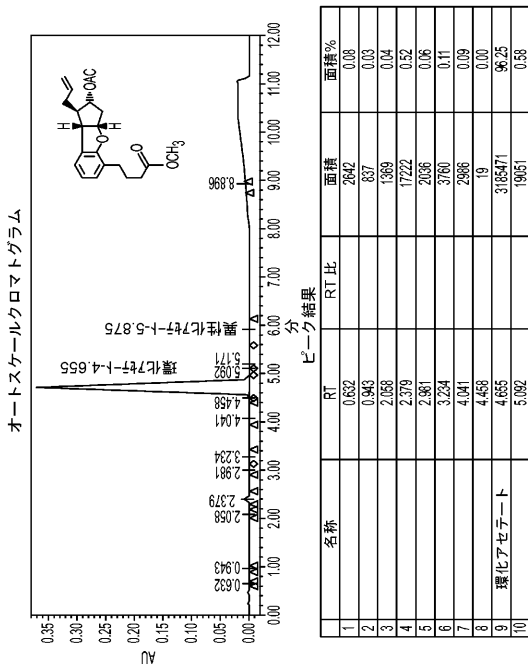
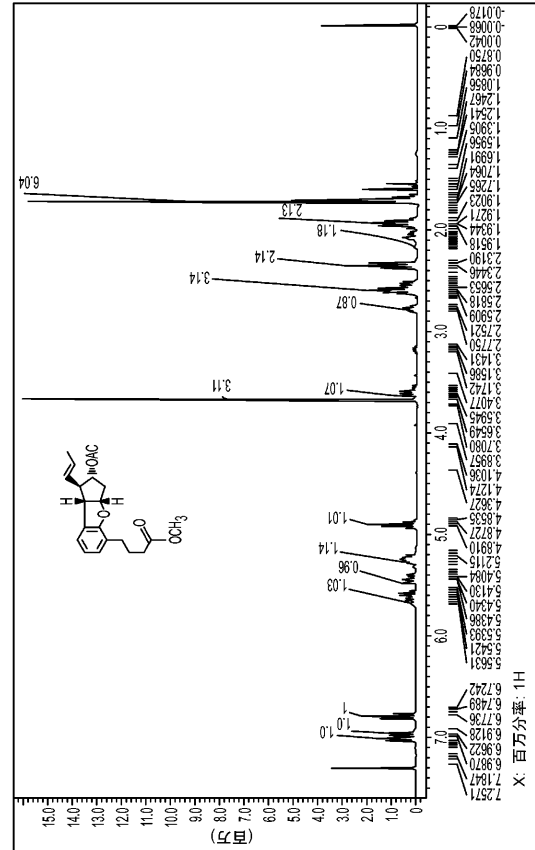
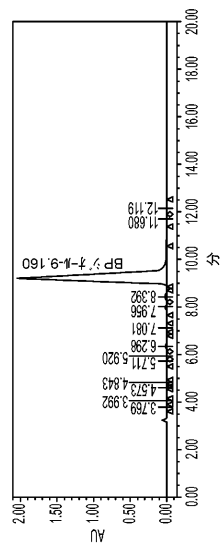


図 5

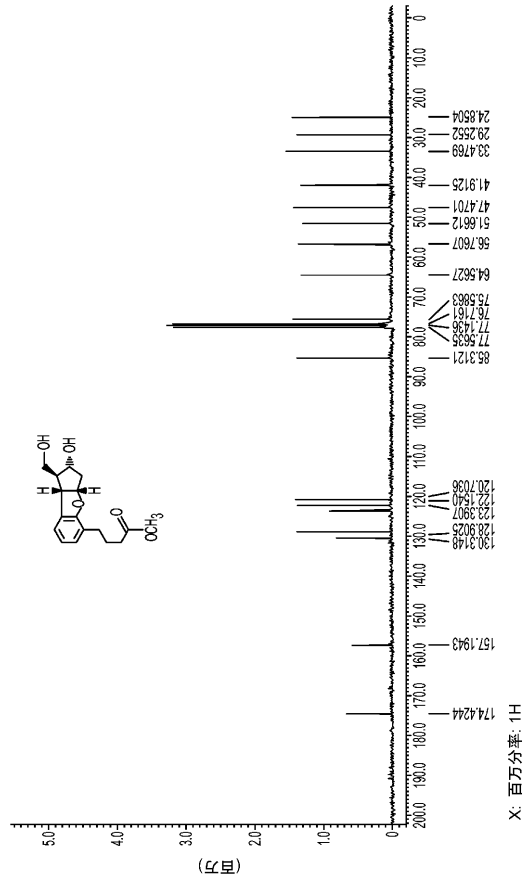
【図 6】



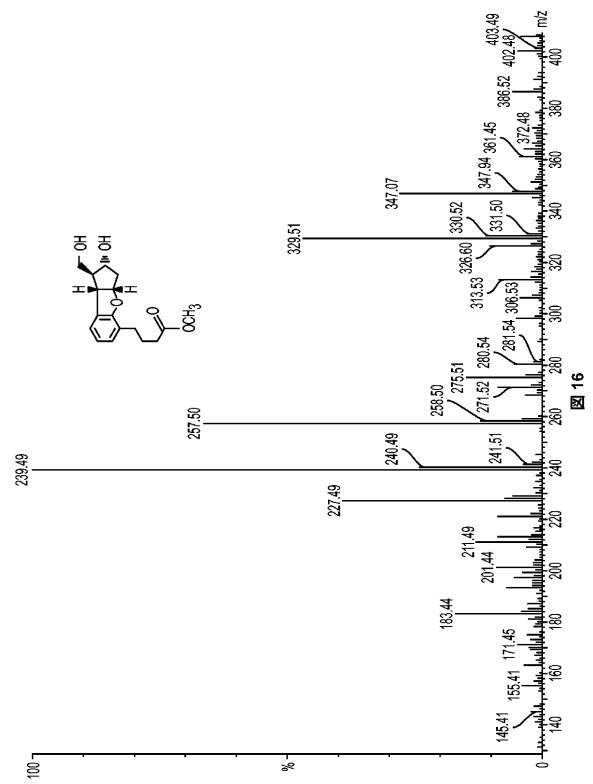
【図 1 1】



【図 15】



【図 16】



フロントページの続き

(72)発明者 バトラ, ヒテシュ
アメリカ合衆国 バージニア州 20171, ハーンドン, レイランド リッジ ロード 246
1

(72)発明者 グオ, リアン
アメリカ合衆国 バージニア州 22182, ヴィーナ, ミルフェアン ドライブ 1318

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2014-522811 (JP, A)
国際公開第2013/040068 (WO, A1)
国際公開第90/010003 (WO, A1)
国際公開第2015/179427 (WO, A1)
Chem. Rev., 2007年, 107, 3286-3337
Chem. Eur. J., 2006年, 12, 5610-5617

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 307/93
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)