

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7654642号  
(P7654642)

(45)発行日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(24)登録日 令和7年3月24日(2025.3.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 309/65 (2006.01)

C 0 7 C 309/65

C S P

C 0 7 C 37/11 (2006.01)

C 0 7 C 37/11

C 0 7 C 39/23 (2006.01)

C 0 7 C 39/23

C 0 7 C 41/30 (2006.01)

C 0 7 C 41/30

C 0 7 C 43/215 (2006.01)

C 0 7 C 43/215

請求項の数 15 (全77頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-516247(P2022-516247)

(86)(22)出願日 令和2年5月20日(2020.5.20)

(65)公表番号 特表2022-533484(P2022-533484  
A)

(43)公表日 令和4年7月22日(2022.7.22)

(86)国際出願番号 PCT/CA2020/050674

(87)国際公開番号 WO2020/232545

(87)国際公開日 令和2年11月26日(2020.11.26)

審査請求日 令和5年5月15日(2023.5.15)

(31)優先権主張番号 62/851,837

(32)優先日 令和1年5月23日(2019.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/890,661

(32)優先日 令和1年8月23日(2019.8.23)

最終頁に続く

(73)特許権者 521511933

カレ ケミカル テクノロジーズ インコ  
ーポレイテッドカナダ国, オンタリオ エル4 ブイ 1 テ  
ィ4, ミッシソーガ, 3 4 0 3 アメリ  
カン ドライブ

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100208580

弁理士 三好 玲奈

(74)代理人 100191086

最終頁に続く

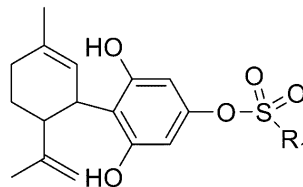
(54)【発明の名称】 触媒によるカンナビノイドプロセスおよび前駆体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

の化合物であって、式中、

R<sub>1</sub>は、水素原子、-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup><sub>2</sub>、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール基、または(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、-OR<sup>d</sup>、または-NR<sup>d</sup><sub>2</sub>で置換されていてもよく、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニルである、

10

20

化合物、またはその任意の立体異性体または許容される塩。

【請求項 2】

R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール基、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、-OR<sup>d</sup>、または-NR<sup>d</sup><sub>2</sub>で置換されていてもよく、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニルである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

10

【請求項 3】

R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリール基、(C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基で置換されていてもよい、請求項1または2に記載の式(I)の化合物。

【請求項 4】

R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>)アリール基、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキルで置換されていてもよい、請求項1~3のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

20

【請求項 5】

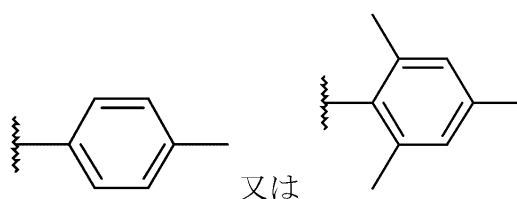
R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基、またはフェニル基を表し、後者2つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルで置換されていてもよい、請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項 6】

R<sub>1</sub>は、水素原子、-CF<sub>3</sub>、下式で表される基

30

【化 2】



を表す、請求項1~5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

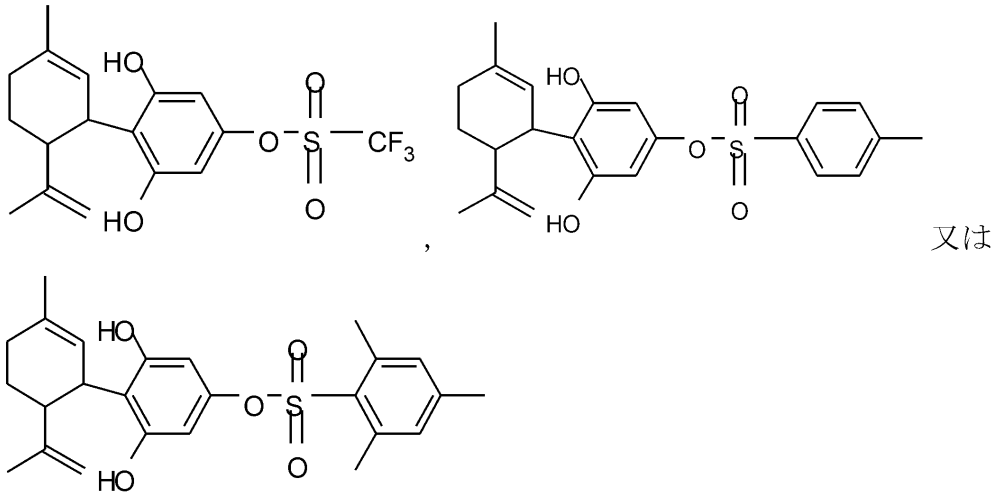
40

【請求項 7】

下式で表される化合物

50

## 【化 3】



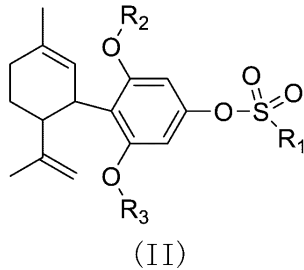
10

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

## 【請求項 8】

式 ( I I ) :

## 【化 4】



20

の化合物であって、式中、

$R_1$  は、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義される通りであり、

$R_2$  および  $R_3$  は、独立的に、または同時に、(  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルキニル基、(  $C_3 \sim C_{20}$  ) シクロアルキル基、 $-Si[(C_1 \sim C_{20}) \text{アルキル}]_3$  基、(  $C_6 \sim C_{14}$  ) アリール基、または (  $C_5 \sim C_{14}$  ) ヘテロアリール基、またはアシル基  $-C(=O)-R'$  を表し、 $R'$  は (  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル基であり、各基はそれぞれ、1 つ以上のハロゲン原子 ( F、Cl、Br または I )、 $-(C_1 \sim C_{20})$  アルキル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルキニル基、 $-OR^d$ 、または  $-NR^d_2$  で置換されていてもよく、 $R^d$  は、独立的に、または同時に、水素、(  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル、または (  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルキニルであり、

30

$R_2$  および / または  $R_3$  のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち 1 つ以上は、可能な場合には 1 つ以上のハロゲン ( F、Cl、Br または I )、または  $-(C_1 \sim C_{20})$  アルキル基で置換されていてもよい、O、S、N、P および Si からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい、化合物、またはその任意の立体異性体または許容される塩。

40

## 【請求項 9】

$R_2$  および  $R_3$  は、独立的に、または同時に、(  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル基、(  $C_2 \sim C_{10}$  ) アルケニル基、(  $C_2 \sim C_{10}$  ) アルキニル基、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキル基、 $-Si[(C_1 \sim C_{10}) \text{アルキル}]_3$  基、(  $C_6 \sim C_{10}$  ) アリール基、または (  $C_5$

50

~ C<sub>10</sub>)ヘテロアリール基、またはアシル基 - C(=O) - R'を表し、R'は(C<sub>1</sub>~ C<sub>10</sub>)アルキル基であり、各基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、-(C<sub>1</sub>~ C<sub>10</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~ C<sub>10</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~ C<sub>10</sub>)アルキニル基、-OR<sup>d</sup>、または-NR<sup>d</sup><sub>2</sub>で置換されていてもよく、R<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~ C<sub>10</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~ C<sub>10</sub>)アルキニルであり、

R<sub>2</sub>および/またはR<sub>3</sub>のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上のハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、または-(C<sub>1</sub>~ C<sub>10</sub>)アルキル基で置換されていてもよい、O、S、N、PおよびSiからなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい、  
請求項8に記載の式(II)の化合物。

10

【請求項10】

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立的に、または同時に、(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~ C<sub>6</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、-Si[(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>3</sub>基、フェニル基、または(C<sub>5</sub>~ C<sub>6</sub>)ヘテロアリール基、またはアシル基 - C(=O) - R'を表し、R'は(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル基であり、各基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、-(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~ C<sub>6</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキニル基、-OR<sup>d</sup>、または-NR<sup>d</sup><sub>2</sub>で置換されていてもよく、R<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~ C<sub>6</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキニルであり、

20

R<sub>2</sub>および/またはR<sub>3</sub>のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上のハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、または-(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル基で置換されていてもよい、O、S、N、PおよびSiからなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい、  
請求項8または9に記載の式(II)の化合物。

【請求項11】

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立的に、または同時に、(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル基、-Si[(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>3</sub>基、またはフェニル基を表す、請求項8~10のいずれか1項に記載の式(II)の化合物。

30

【請求項12】

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立的に、または同時に、-Si[(C<sub>1</sub>~ C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>3</sub>基を表す、請求項8~11のいずれか1項に記載の式(II)の化合物。

【請求項13】

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立的に、または同時に、-Si[(C<sub>1</sub>~ C<sub>3</sub>)アルキル]<sub>3</sub>基を表す、請求項8~12のいずれか1項に記載の式(II)の化合物。

【請求項14】

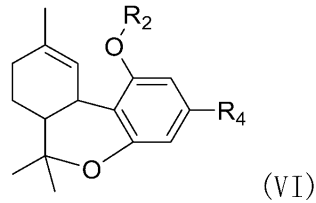
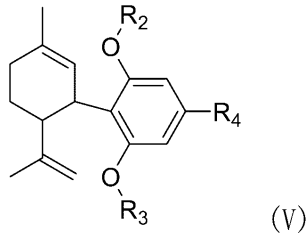
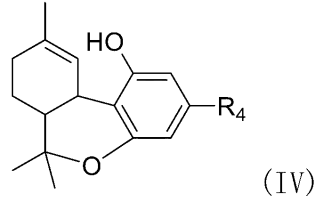
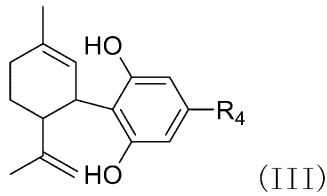
R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>基を表す、請求項8~13のいずれか1項に記載の式(II)の化合物。

40

【請求項15】

式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)：

## 【化5】



10

の化合物の調製のためのプロセスであって、

式中、 $R_2$ および $R_3$ は、請求項8~14のいずれか1項で定義される通りであり、

前記プロセスは、請求項1~7のいずれか1項で定義される式(I)の化合物、または請求項8~14のいずれか1項で定義される式(II)の化合物を

20

(i)  $R_4 - B(OH)_2$ 、 $R_4 - B(OR)_2$ または $R_4 - BF_3K$  (ここで、 $R$ は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルケニル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキニル基、 $(C_3 \sim C_{20})$ シクロアルキル基、または $(C_6 \sim C_{14})$ アリール基である)のホウ素含有化合物；

(ii)  $R_4 - MgX$ のグリニャール化合物；または

(iii)  $R_4 - ZnX$ の亜鉛化合物；

と反応させることを含み、

$X$ はハロゲン原子であり、

$R_4$ は、水素原子、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルケニル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキニル基、 $(C_3 \sim C_{20})$ シクロアルキル基、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール基を表し、後者5つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ )、 $-(C_1 \sim C_{20})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルケニル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキニル基、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール基、 $-OR^d$ 、または $-NR^d_2$ で置換されていてもよく、 $R^d$ は、独立的に、または同時に、水素、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_{20})$ アルキニルである、

30

プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

40

本出願は、それらの内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる2019年5月23日に提出された米国仮出願第62/851,837号および2019年8月23日に提出された米国仮出願第62/890,661号に対する優先権の恩典を主張する。

【0002】

開示の分野

本開示は、カンナビノイドスルホン酸エステル化合物、およびカンナビノイドの調製のための当該化合物の使用、に関する。本開示はまた、前駆体としてカンナビノイドスルホン酸エステルを用いるカンナビノイドの調製のための触媒と触媒プロセスの使用にも関する。

【背景技術】

50

## 【0003】

カンナビジオール (CBD) は、大麻植物 (cannabis plant) の非向精神性の主要薬効成分である。そのため、CBDの医薬としての有益性は大きい。CBDは、大麻の他の主成分であるテトラヒドロカンナビノール (THC) の精神活性作用を相殺することが示されている。それ故、何年にもわたって、様々な、CBDの豊富な大麻株が開発され、少し例を挙げるだけでも炎症、エイズ、ALS、アルツハイマー病、食欲不振、不安、関節炎、喘息、癌、うつ病、糖尿病、てんかん、緑内障、片頭痛、吐き気、神経障害性疼痛、パーキンソン病を治療するために医学的に使用されてきた。さらに、これらの病気および数多くの他の病気のためのCBD、THC、カンナビジバリン (Cannabidivarin) (CBDV)、テトラヒドロカンナビバリン (Tetrahydrocannabivarin) (THV) および他のカンナビノイドの医薬用途のために世界中で数多くの臨床試験が行われている。

10

## 【0004】

純粋な単一成分のCBDおよび他のカンナビノイドの需要は急速に伸びており、医療用大麻および合法的な嗜好用大麻の需要が伸び続けるにつれて、特にカンナビノイドの抽出用に栽培および収穫される大麻植物の量は減少するであろう。医療用大麻または大麻植物 (hemp plants) から抽出された産物と比較した合成カンナビノイドの利点は、供給の安定性、ならびに品質の管理および拡張性である。その生産量は、需要に応じて常に調整できる。抽出された大麻樹脂は、当該植物に存在する他の化合物に加えて、150種を超えるカンナビノイド産物を含む。CBDまたはTHCの含有量が高い大麻植物の場合でさえ、それらの産物を抽出および精製するプロセスは面倒で時間がかかり、植物材料の量に比べて所望の成分は少量しか達成されない。さらに、大麻 (cannabis or hemp) の収穫高と品質は、干ばつ、有害生物、駆除剤、および悪天候の影響を受け得る。

20

## 【0005】

それ故、研究者は、生物学的に誘導された (Luo et al. Nature 2019, 567, 123-126)、または化学的に合成された、カンナビノイド産物のためのプロセスを開発してきたか積極的に開発している。単一成分のカンナビノイド産物のための様々な合成アプローチが先行技術で説明されており、それぞれ、研究者の専門性、または企業もしくはスポンサーの目的、を反映している。

## 【0006】

いくつかのグループが、メンタジエノール (menthadienol) を用いたオリベトール (olivetol) の酸触媒アルキル化 (acid catalyzed alkylation) を報告している (US 2007/0072939)。しかし、この手順は、クロマトグラフィーを用いる冗長な分離と精製を行う必要がある、生成物の混合物をもたらす。

30

## 【0007】

1つのグループは、ルイス酸触媒による、オリベトールとメンタジエノールのカルボン酸エステル誘導体からのカンナビジオール酸エステルの調製を報告した (EP 2578561; US 7674922)。その後、加水分解と脱炭酸の後にカンナビジオールが得られた。収量は出発物質に比べて少なく、高価な貴金属触媒の使用がプロセスを高価なものにする。

## 【0008】

別のグループは、メンタジエノールを用いたオリベトールのジハライド誘導体および関連化合物の酸触媒アルキル化の使用を報告した (Srebniak et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1987, 1423-1427; US 10,059,683)。しかし、この手順は、前駆体のハロゲン化および生成物の脱ハロゲン化のために時間のかかるステップを必要とするため、面倒で冗長である。

40

## 【0009】

他の研究者は、キラル全合成の手順の使用を探求してきた (Kobayashi et al. Org. Lett. 2006, 8, 2699-2702; Carreira et al. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 18206-18212)。しかし、これらは、所望のキラルな前駆体と生成物を高収率および高純度で得

50

ることが困難であるため、範囲が限定されている。

【0010】

先行技術は、合成カンナビノイドのための信頼性の高い商業的に実行可能な経路の開発に付随する困難性を反映している。これは、結晶化および互いの分離が困難である生成物の性質に部分的に起因する。合成カンナビノイドを開発するためのより良好なプロセスが必要とされている。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、一部の態様において、安価で商業的に利用可能な化学物質の使用、および必要に応じて所望のカンナビノイド産物に変換できる安定な前駆体を調製するためのこれらの化学物質の使用、に焦点を当てた合成カンナビノイドを開発するためのアプローチを説明する。そのような商業的に利用可能な化学物質は、リモネン、レゾルシノール、およびそれらの誘導体を包含するが、これらに限定されない。

10

【0012】

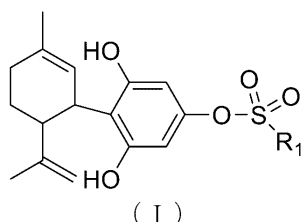
様々な態様において、本発明は、新規のカンナビノイドスルホン酸エステル化合物の調製、およびスルホネート基を置換するための触媒と触媒プロセスを用いるカンナビノイド産物の調製のためのそのようなスルホン酸エステル化合物の使用、に関する。カンナビノイドスルホン酸エステルは、所望の個々のカンナビノイド産物への変換よりも前に調製および精製されてよい。カンナビノイドスルホン酸エステルは、保存することができ、輸送することができ、および必要に応じて所望のカンナビノイド産物に変換することができる、空气中で安定であり且つ常温保存可能な化合物である。

20

【0013】

従って、一部の実施形態において、本発明は、式(I)：

【化1】



30

のカンナビノイドスルホン酸エステルに関し、式中、 $R_1$ は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のある $OR^c$ 基もしくは $NR^c_2$ 基を表し、あり得る非限定的な $R_1$ の置換基は、ハロゲン原子、 $OR^c$ 、または $NR^c_2$ 基であり、ここで、 $R^c$ は、水素原子であるか、または環状、直鎖状もしくは分枝状のアルキル、アリールもしくはアルケニル基である。一般的に、式(I)の化合物は、使用の前に調製および単離されてよい。

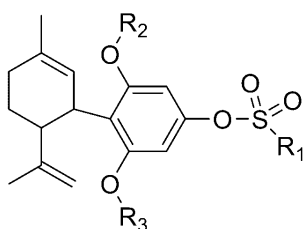
40

【0014】

一部の他の態様において、本開示はまた、式(II)：

50

## 【化 2】



( I I )

10

のカンナビノイドスルホン酸エステルにも関し、式中、

$R_1$ は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のある $OR^c$ 基もしくは $NR^c_2$ 基を表し、あり得る非限定的な $R_1$ の置換基は、ハロゲン原子、 $OR^c$ 、または $NR^c_2$ 基であり、ここで、 $R^c$ は、水素原子であるか、または環状、直鎖状もしくは分枝状のアルキル、アリールもしくはアルケニル基であり；

20

$R_2$ および $R_3$ は、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のあるアシル基を表し、 $R_2$ および/または $R_3$ のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上の基で置換されていてもよい、O、S、N、PおよびSiからなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい。一般的に、式(I I)の化合物は、使用の前に調製および単離されてよい。

30

## 【0015】

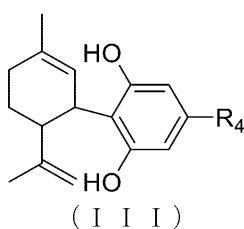
本発明の様々な実施形態において、本発明の化合物を適用することができる変換は、ウルマン反応、鈴木・宮浦反応、根岸反応、熊田反応、菌頭反応およびスチル反応を含む、触媒による炭素-炭素結合形成反応および非触媒性炭素-炭素結合形成反応を包含するが、これらに限定されない。そのような炭素-炭素結合形成反応は、

40

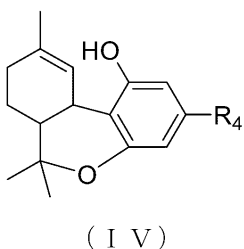
50

## 【化3】

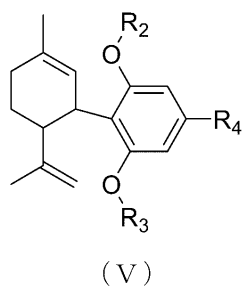
式 ( I I I ) :



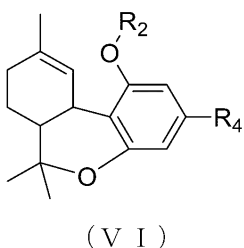
および式 ( I V ) :



および式 ( V ) :



および式 ( V I ) :



からなる群より選択されるカンナビノイド化合物のうちの1つ以上を調製するための式 ( I ) および ( I I ) の化合物など、本開示の化合物の使用を包含し、ここで、 $R_2$  および  $R_3$  は、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のあるアシル基を表し、 $R_2$  および / または  $R_3$  のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上の基で置換されていてよい、O、S、N、P および  $S_i$  からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよく、 $R_4$  は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基を表す。

10

20

30

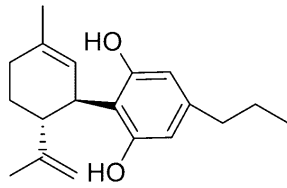
40

50

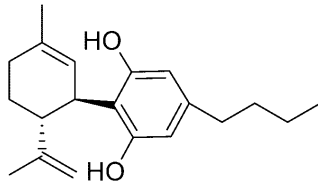
## 【0016】

本発明のいくつかの他の態様において、本発明は、以下のカンナビノイド産物：

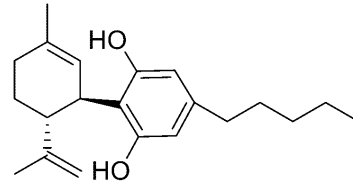
## 【化4】



カンナビジバリン

**CBDV**

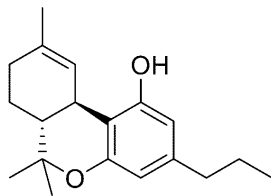
カンナビジブトール

**CBDB**

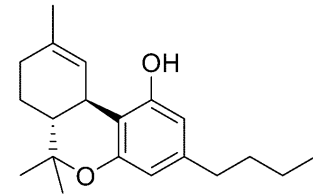
カンナビジオール

**CBD**

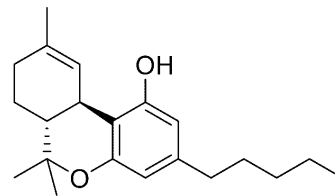
10



テトラヒドロカンナビバリン

**THCV**

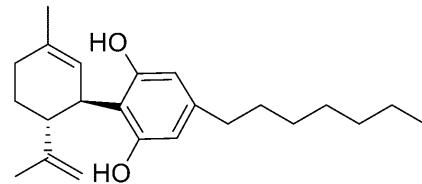
テトラヒドロカンナビブトール

**THCB**

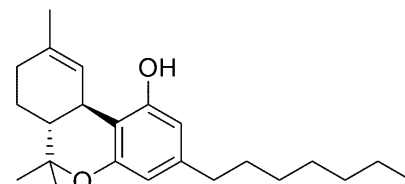
テトラヒドロカンナビノール

**THC**

20



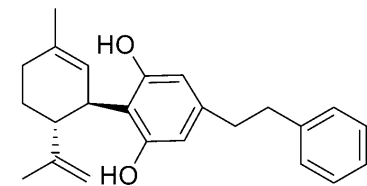
カンナビジホロール

**CBDP**

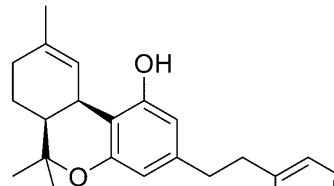
テトラヒドロカンナビホロール

**THCP**

30



ビベンジルカンナビジオール



ペロッチェネン

**PET**

のうちの1つ以上の合成のための方法を提供する。

40

## 【0017】

一部の態様において、本発明は、触媒による式(I)または式(II)の化合物からの式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)の化合物の調製のためのプロセスを提供する。一部の他の態様において、本発明は、触媒によらない式(I)または式(II)の化合物からの式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)の化合物の調製のためのプロセスを提供する。様々な実施形態において、本発明による、式(I)または式(II)の化合物からの式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)の化合物の調製のためのプロセスは、 $R_4 - B(OH)_2$ 、 $R_4 - B(OR)_2$ または $R_4 - BF_3K$ などのホウ素含有化合物を用いる。本発明のプロセスのいくつかの他の態様では、 $R_4 - MgX$ などのグリニャール化合物を用いて式(III)、式(IV)、式(V)ま

50

たは式 ( V I ) を調製する。本発明のプロセスのさらに他の態様では、 $R_4 - ZnX$ などの有機亜鉛化合物を用いて式 ( I I I )、式 ( I V )、式 ( V ) または式 ( V I ) を調製する。

【 0 0 1 8 】

一部の態様において、本発明は、式 ( I I I )、式 ( I V )、式 ( V ) または式 ( V I ) を含む化合物または組成物を提供し、ここで、当該化合物は、または場合によっては組成物は、純粋な異性体または異性体の混合物であってよい。

【 0 0 1 9 】

一部の他の態様において、本発明の化合物および組成物は、式 ( I ) および式 ( I I ) の化合物の全ての異性体を含む。一部の他の実施形態において、それは、式 ( I ) および式 ( I I ) の化合物の異性体の混合物を提供する。さらに他の一部の実施形態において、それは、式 ( I ) および式 ( I I ) の化合物の単一の異性体を提供する。一部の他の態様において、本発明は、前述のいずれかを作製するためのプロセスおよび方法を提供する。

【 0 0 2 0 】

本発明はまた、組成物、化合物および本発明の化合物を含む組成物を作製する方法、前述の構成要素のうちのいずれか 1 つ以上を含むキット ( 前述の構成要素のうちのいずれか 1 つ以上を作製または使用するための指示を含んでもよい )、ならびに前述のいずれかの使用も包含する。

【 0 0 2 1 】

本開示の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、この詳細な説明から、本開示の趣旨および範囲に含まれる様々な変更および改変が当業者には明らかになるため、詳細な説明および特定の実施例は、本開示の好ましい実施形態を示しているものの、例示として提示されているに過ぎない、ということが理解されるべきである。

【 0 0 2 2 】

以下の図面を参照して本発明をより詳細に説明するが、これらの図面は、本発明の特定の実施形態による例示となることを意図されており、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 3 】

【 図 1 】 図 1 は、カンナビジオール ( C B D ) の調製のためのスキームを示す。

【 図 2 】 図 2 は、2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 , 5 - トリオールの X 線結晶構造を示す。

【 図 3 】 図 3 は、3 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) フェニル トリフルオロメタン スルホネートの X 線結晶構造を示す。

【 図 4 】 図 4 は、カンナビジオールの X 線結晶構造を示す。

【 図 5 】 図 5 は、2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 , 5 - トリオールの  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

【 図 6 】 図 6 は、3 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) フェニル トリフルオロメタン スルホネートの  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

【 図 7 】 図 7 は、4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) - 3 , 5 - ビス ( トリメチルシリルオキシ ) フェニル トリフルオロメタン スルホネートの  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

【 図 8 】 図 8 は、カンナビジオール ( C B D ) の  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

【 図 9 】 図 9 は、テトラヒドロカンナビノール ( T H C ) の  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

10

20

30

40

50

【図10】図10は、(5-ヘプチル-2-(1R,6R)-3-メチル-6-(プロップ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-1,3-フェニレン)ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン)の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【図11】図11は、カンナビジホロール(Cannabidiphorol)(CBDP)の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【図12】図12は、テトラヒドロカンナビホロール(Tetrahydrocannabiphorol)(THCP)の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【図13】図13は、2-(1S,6R)-3-メチル-6-(プロップ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3,5-トリオール(X線結晶構造)を示す。

10

【図14】図14は、2-(1S,6R)-3-メチル-6-(プロップ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3,5-トリオール(1H NMRスペクトル)を示す。

【図15】図15は、4-(1S,6R)-3-メチル-6-(プロップ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネートの<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

(I)定義

用語「アルキル」は、本明細書で使用される場合、1つ以上の炭素原子を含む直鎖および/または分枝鎖の飽和アルキルラジカルを意味し、(独自性に応じて)メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、2,2-ジメチルブチル、n-ペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘキシル等を包含する。

20

【0025】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、2つ以上の炭素原子および1~3つの二重結合を含む直鎖および/または分枝鎖の不飽和アルキルラジカルを意味し、(独自性に応じて)ビニル、アリル、2-メチルプロップ-1-エニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、2-メチルブト-1-エニル、2-メチルペント-1-エニル、4-メチルペント-1-エニル、4-メチルペント-2-エニル、2-メチルペント-2-エニル、4-メチルペンタ-1,3-ジエニル、ヘキセン-1-イル等を包含する。

30

【0026】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、2つ以上の炭素原子および1~3つの三重結合を含む直鎖および/または分枝鎖の不飽和アルキルラジカルを意味し、(独自性に応じて)アセチリニル、プロピニル、ブト-1-イニル、ブト-2-イニル、ブト-3-イニル、3-メチルブト-1-エニル、3-メチルペント-1-イニル、4-メチルペント-1-イニル、4-メチルペント-2-イニル、ペンタ-1,3-ジ-イニル、ヘキシニル-1-イル等を包含する。

40

【0027】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用される場合、1つ以上の炭素原子を含む直鎖および/または分枝鎖のアルコキシ基を意味し、(独自性に応じて)メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、t-ブトキシ、ヘプトキシ等を包含する。

【0028】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、3つ以上の炭素原子を含む単環式、二環式または三環式の飽和炭素環式基を意味し、(独自性に応じて)シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロデシル等を包含する。

【0029】

用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの芳香環および6つ以上の炭素原子を含む単環式、二環式または三環式の芳香族環系を意味し、フェニル、ナ

50

フチル、アントラセニル、1, 2 - ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、インデニル等を包含する。

【0030】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書で使用される場合、1つまたは2つの芳香環および、別段の記載がない限り、そのうちの1つ、2つ、3つ、4つまたは5つが、N、NH、N（アルキル）、OおよびSから独立的に選択されるヘテロ部分である、5つ以上の原子を含む単環式、二環式または三環式の環系を意味し、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等を包含する。

【0031】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0032】

用語「フルオロ置換」は、本明細書で使用される場合、言及される基の水素のうち少なくとも1つ（全部を包含する）がフッ素で置き換えられていることを意味する。

【0033】

上記の基のいずれかに加えられた接尾辞「エン（ene）」は、その基が2価であること、すなわち2つの他の基の間に挿入されていること、を意味する。

【0034】

用語「環系」は、本明細書で使用される場合、単環、縮合した二環式および多環式の環、架橋した環およびメタロセンを包含する、炭素含有環系を指す。特定されている場合、環中の炭素は、ヘテロ原子で置換されてよいが置き換えられてよい。

【0035】

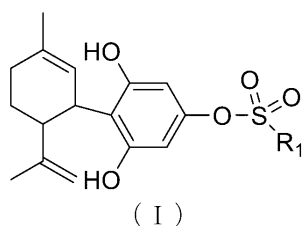
本開示の範囲を理解する上で、用語「含む（comprising）」およびその派生語は、本明細書で使用される場合、記載された特徴、要素、構成要素、グループ、整数、および/またはステップの存在を特定するが記載されていない他の特徴、要素、構成要素、グループ、整数、および/またはステップの存在を排除しない、拡張可能な用語であることを意図される。上記はまた、同様の意味を有する単語（「包含する（including）」、「有する（having）」およびそれらの派生語など）にも適用される。例えば、「包含する（including）」はまた、「～を包含するが、これらに限定されない（including but not limited to）」も包含する。最後に、程度についての用語（「実質的に」、「約（about）」および「ほぼ（approximately）」など）は、本明細書で使用される場合、最終結果が大幅に変更されないような、修飾された用語の妥当な量の逸脱を意味する。程度についてのこれらの用語は、その逸脱が、修飾された単語の意味を否定しないのであれば、修飾された用語の少なくとも±5%の逸脱を包含すると解釈されるべきである。

【0036】

（II）本開示の化合物

本開示は、式（I）：

【化5】



のカンナビノイドスルホン酸エステルおよびその任意の立体異性体または許容される塩に関し、式中、R<sub>1</sub>は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは

10

20

30

40

50

は分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のあるOR<sup>c</sup>基もしくはNR<sup>c</sup><sub>2</sub>基を表し、あり得る非限定的なR<sub>1</sub>の置換基は、ハロゲン原子、OR<sup>c</sup>、またはNR<sup>c</sup><sub>2</sub>基であり、ここで、R<sup>c</sup>は、水素原子であるか、または環状、直鎖状もしくは分枝状のアルキル、アリールもしくはアルケニル基である。一般的に、式(I)の化合物は、使用の前に調製および単離されてよい。

## 【0037】

一実施形態において、R<sub>1</sub>は、水素原子、-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup><sub>2</sub>、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール基、または(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、-OR<sup>d</sup>、または-NR<sup>d</sup><sub>2</sub>で置換されていてもよく、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニルである。

10

## 【0038】

別の実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール基、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、-OR<sup>d</sup>、または-NR<sup>d</sup><sub>2</sub>で置換されていてもよく、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニルである。

20

## 【0039】

別の実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリール基、(C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基で置換されていてもよい。

30

## 【0040】

別の実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>)アリール基、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール基を表し、後者6つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキルで置換されていてもよい。

## 【0041】

別の実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素原子、フルオロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基、またはフェニル基を表し、後者2つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルで置換されていてもよい。

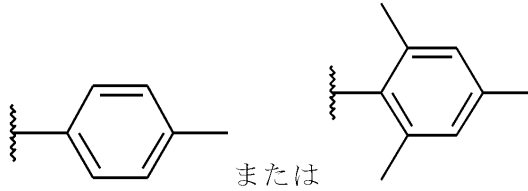
40

## 【0042】

別の実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素原子、-CF<sub>3</sub>、

50

## 【化6】



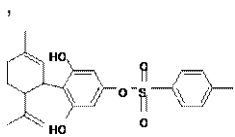
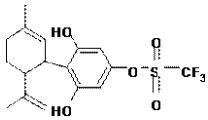
を表す。

## 【0043】

10

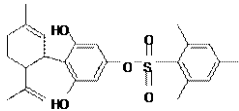
一実施形態において、式(I)の化合物は、

## 【化1】



20

又は



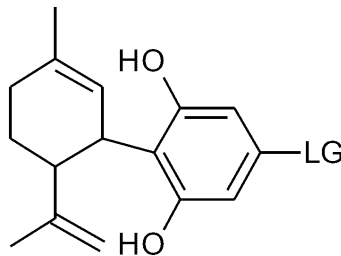
である。

## 【0044】

一実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA)：

## 【化8】

30



の化合物であり、式中、LGは、任意の適切な脱離基（ハロ基、スルホネート、またはボロネートなど）である。別の実施形態では、ボロネート脱離基は、 $-B(OR)_2$ であり、ここで、Rは、H、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルケニル基、 $(C_2 \sim C_{20})$ -アルキニル基、 $(C_3 \sim C_{20})$ -シクロアルキル基、または $(C_6 \sim C_{14})$ アリール基である。別の実施形態では、ボロネート脱離基は、 $-B(OR)_2$ であり、ここで、Rは、H、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル基（ $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル基など）または $(C_6 \sim C_{14})$ アリール基（ $(C_6 \sim C_{10})$ アリール基など）である。別の実施形態では、ボロネート脱離基は、 $-BF_3K$ である。別の実施形態では、脱離基は、トリフレート基、メシレート基またはトシレート基である。

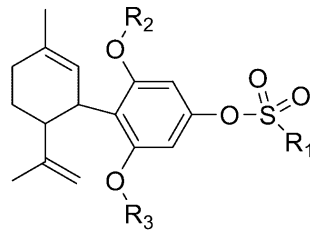
40

## 【0045】

本開示はまた、式(II)：

50

## 【化9】



( I I )

10

のカンナビノイドスルホン酸エステルおよびその任意の立体異性体または許容される塩にも関し、式中、

$R_1$ は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のある $OR^c$ 基もしくは $NR^c_2$ 基を表し、あり得る非限定的な $R_1$ の置換基は、ハロゲン原子、 $OR^c$ 、または $NR^c_2$ 基であり、ここで、 $R^c$ は、水素原子であるか、または環状、直鎖状もしくは分枝状のアルキル、アリールもしくはアルケニル基であり；

20

$R_2$ および $R_3$ は、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のあるアシル基を表し、 $R_2$ および/または $R_3$ のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上の基で置換されていてもよい、O、S、N、PおよびSiからなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい。一般的に、式(I I)の化合物は、使用の前に調製および単離されてよい。

30

## 【0046】

別の実施形態では、式(I I)の化合物における $R_1$ は、全ての式(I)の化合物についての実施形態において定義されている通りである。

## 【0047】

一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、独立的に、または同時に、( $C_1 \sim C_{20}$ )アルキル基、( $C_2 \sim C_{20}$ )アルケニル基、( $C_2 \sim C_{20}$ )アルキニル基、( $C_3 \sim C_{20}$ )シクロアルキル基、 $-Si[(C_1 \sim C_{20})アルキル]_3$ 基、( $C_6 \sim C_{14}$ )アリール基、または( $C_5 \sim C_{14}$ )ヘテロアリール基、またはアシル基 $-C(=O)-R'$ を表し、 $R'$ は( $C_1 \sim C_{20}$ )アルキル基であり、各基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子(F、Cl、BrまたはI)、 $-(C_1 \sim C_{20})$ アルキル基、( $C_2 \sim C_{20}$ )アルケニル基、( $C_2 \sim C_{20}$ )アルキニル基、 $-OR^d$ 、または $-NR^d_2$ で置換されていてもよく、 $R^c$ および $R^d$ は、独立的に、または同時に、水素、( $C_1 \sim C_{20}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_{20}$ )アルケニル、または( $C_2 \sim C_{20}$ )アルキニルであり、

40

$R_2$ および/または $R_3$ のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上のハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、または $-(C_1 \sim C_{20})$ アルキル基で置換されていてもよい、O、S、N、PおよびSiからなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい。

## 【0048】

50

一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、独立的に、または同時に、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルケニル基、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルキニル基、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル基、 $-Si[(C_1 \sim C_{10})アルキル]_3$ 基、( $C_6 \sim C_{10}$ )アリール基、または( $C_5 \sim C_{10}$ )ヘテロアリール基、またはアシル基  $-C(=O)-R'$ を表し、 $R'$ は( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基であり、各基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ )、 $-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル基、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルケニル基、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルキニル基、 $-OR^d$ 、または $-NR^d_2$ で置換されていてもよく、 $R^c$ および $R^d$ は、独立的に、または同時に、水素、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_{10}$ )アルケニル、または( $C_2 \sim C_{10}$ )アルキニルであり、

$R_2$ および/または $R_3$ のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上のハロゲン( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ )、または $-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル基で置換されていてもよい、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、 $P$ および $Si$ からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい。

#### 【0049】

一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、独立的に、または同時に、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基、( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル基、( $C_2 \sim C_6$ )アルキニル基、( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル基、 $-Si[(C_1 \sim C_6)アルキル]_3$ 基、フェニル基、または( $C_5 \sim C_6$ )ヘテロアリール基、またはアシル基  $-C(=O)-R'$ を表し、 $R'$ は( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基であり、各基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ )、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル基、( $C_2 \sim C_6$ )アルキニル基、 $-OR^d$ 、または $-NR^d_2$ で置換されていてもよく、 $R^c$ および $R^d$ は、独立的に、または同時に、水素、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_2 \sim C_6$ )アルケニル、または( $C_2 \sim C_6$ )アルキニルであり、

$R_2$ および/または $R_3$ のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち1つ以上は、可能な場合には1つ以上のハロゲン( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $I$ )、または $-(C_1 \sim C_{106})$ アルキル基で置換されていてもよい、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、 $P$ および $Si$ からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよい。

#### 【0050】

一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、独立的に、または同時に、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基、 $-Si[(C_1 \sim C_6)アルキル]_3$ 基、またはフェニル基を表す。

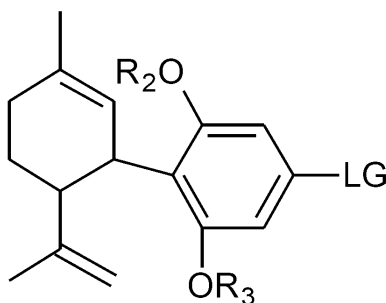
#### 【0051】

一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、独立的に、または同時に、 $-Si[(C_1 \sim C_6)アルキル]_3$ 基を表す。一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、独立的に、または同時に、 $-Si[(C_1 \sim C_3)アルキル]_3$ 基を表す。一実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、 $-Si(CH_3)_3$ 基を表す。

#### 【0052】

一実施形態において、式(II)の化合物は、式(IIA)：

#### 【化10】



の化合物であり、式中、 $LG$ は、任意の適切な脱離基である。一実施形態において、 $LG$

10

20

30

40

50

は、

( i ) スルホネート、ハライドまたはボロネートなどのアニオン性基；

( i i )  $MX_n$  基 ( $M = Li, Mg, Zn, Sn, B, Si$ ； $X$  はハライド、 $OH$ 、 $OR$ 、 $(C_1 \sim C_{20})$  アルキル、 $(C_1 \sim C_{20})$  アリール等である； $n = 0 \sim 3$ )；  
である。

【 0 0 5 3 】

別の実施形態では、ボロネート脱離基は、 $-B(OR)_2$  であり、ここで、 $R$  は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_{20})$  アルキル基、 $(C_2 \sim C_{20})$  アルケニル基、 $(C_2 \sim C_{20})$  - アルキニル基、 $(C_3 \sim C_{20})$  - シクロアルキル基、または  $(C_6 \sim C_{14})$  アリール基である。別の実施形態では、ボロネート脱離基は、 $-B(OR)_2$  であり、ここで、 $R$  は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_{20})$  アルキル基 ( $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル基など) または  $(C_6 \sim C_{14})$  アリール基 ( $(C_6 \sim C_{10})$  アリール基など) である。別の実施形態では、ボロネート脱離基は、 $-BF_3K$  である。

10

【 0 0 5 4 】

一実施形態において、例えば、式 ( I I A ) の化合物、およびその後の式 ( I I ) の化合物は、以下のスキームにおけるように調製される：

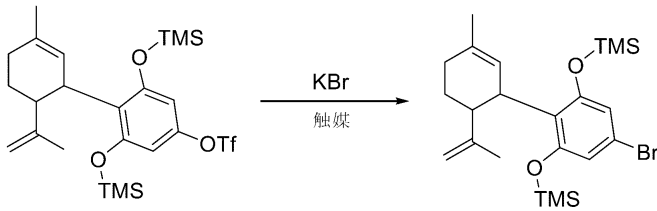
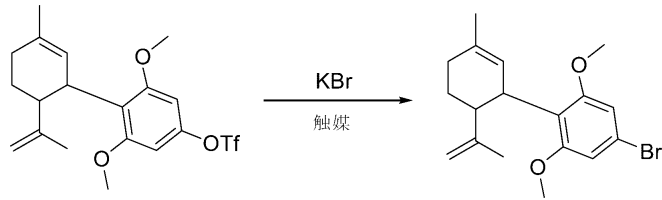
20

30

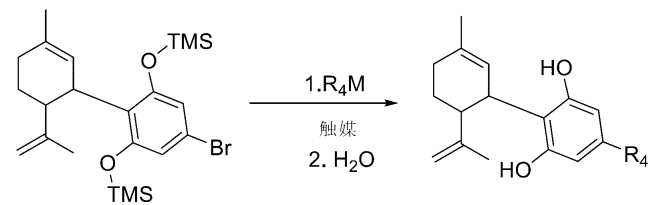
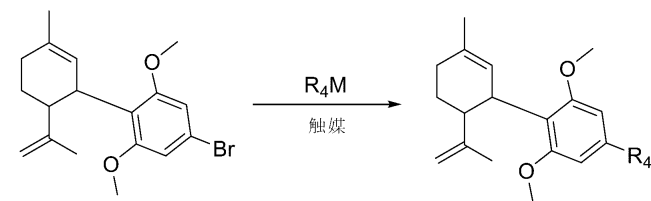
40

50

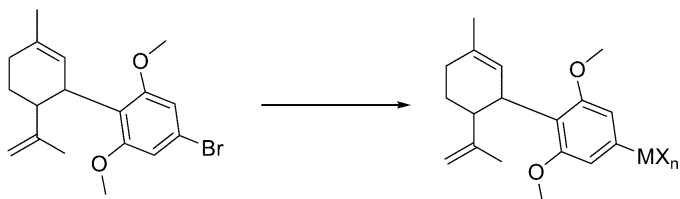
## 【化 1 1】



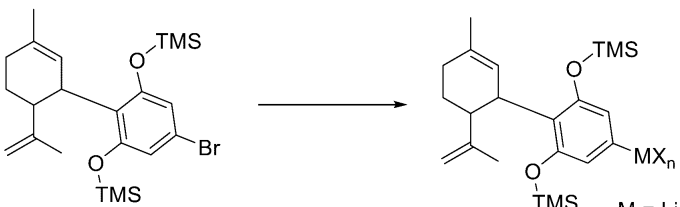
スキーム 1



スキーム 2



M = Li, Mg, Zn, Sn, B, Si



M = Li, Mg, Zn, Sn, B, Si

スキーム 3

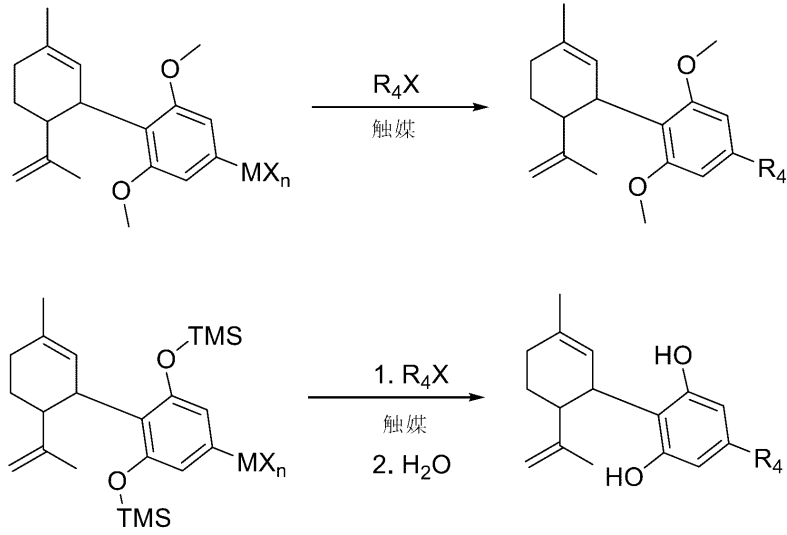
10

20

30

40

50



10

## 【 0 0 5 5 】

本開示の化合物を適用することができる変換は、ウルマン反応、鈴木・宮浦反応、根岸反応、熊田反応、菌頭反応およびスティル反応を含む、触媒による炭素 - 炭素結合形成反応および非触媒性炭素 - 炭素結合形成反応を包含するが、これらに限定されない。そのような炭素 - 炭素結合形成反応は、

20

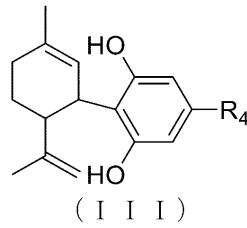
30

40

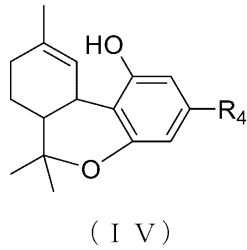
50

## 【化 1 2】

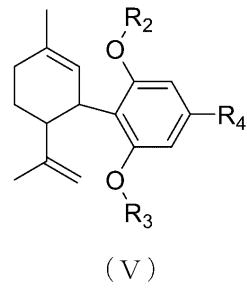
式 ( I I I ) :



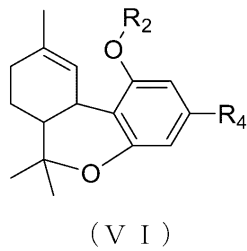
および式 ( I V ) :



および式 ( V ) :



および式 ( V I ) :



の cannabinoid 化合物を調製するための本開示の化合物の使用を包含し、ここで、 $R_2$  および  $R_3$  は、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のあるアシル基を表し、 $R_2$  および / または  $R_3$  のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうちの 1 つ以上は、可能な場合には 1 つ以上の基で置換されていてよい、O、S、N、P および Si からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよく、 $R_4$  は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基を表す。

## 【 0 0 5 6】

一実施形態において、式 ( I I I )、( I V )、( V ) および ( V I ) の化合物におけ

10

20

30

40

50

る  $R_2$  および  $R_3$  は、式 ( I I ) の化合物についての実施形態の各々において定義されている通りである。

【 0 0 5 7 】

一実施形態において、 $R_4$  は、水素原子、(  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルキニル基、(  $C_3 \sim C_{20}$  ) シクロアルキル基、(  $C_6 \sim C_{14}$  ) アリール基を表し、後者5つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子 ( F 、 C l 、 B r または I ) 、 - (  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルキニル基、(  $C_6 \sim C_{14}$  ) アリール基、- O R <sup>d</sup>、または - N R <sup>d</sup> <sub>2</sub> で置換されていてもよく、 $R^c$  および  $R^d$  は、独立的に、または同時に、水素、(  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル、または (  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルキニルである。

10

【 0 0 5 8 】

一実施形態において、 $R_4$  は、水素原子、(  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル基、(  $C_2 \sim C_{20}$  ) アルケニル基、(  $C_6 \sim C_{14}$  ) アリール基を表し、後者3つの基はそれぞれ、1つ以上のハロゲン原子 ( F 、 C l 、 B r または I ) 、 - (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル、(  $C_2 \sim C_{10}$  ) アルケニル基、(  $C_2 \sim C_{10}$  ) アルキニル基、または (  $C_6 \sim C_{10}$  ) アリール基で置換されていてもよい。

【 0 0 5 9 】

一実施形態において、 $R_4$  は、水素原子、(  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル基、(  $C_6 \sim C_{10}$  ) アリール基を表し、後者2つの基はそれぞれ、1つ以上のフェニル基で置換されていてもよい。

20

【 0 0 6 0 】

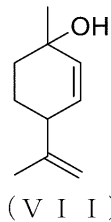
一実施形態において、 $R_4$  は、水素原子を表すか、またはフェニル基で置換されていてもよい (  $C_1 \sim C_{20}$  ) アルキル基を表す。

【 0 0 6 1 】

( I I I ) 本開示のプロセス

本開示はまた、最初に式 ( V I I ) :

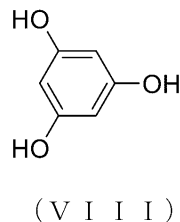
【 化 1 3 】



30

の化合物と式 ( V I I I ) :

【 化 1 4 】

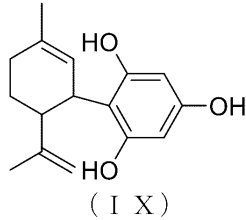


40

の化合物とを接触させて式 ( I X ) :

50

【化 1 5】



の化合物を形成させることを含む、式 ( I ) の化合物の作製のためのプロセスにも関する。

【 0 0 6 2】

10

次いで、塩基の存在下で式 ( I X ) の化合物を必要なスルホニル化試薬と接触させることにより、化合物 ( I X ) が式 ( I ) の化合物に変換される。

【 0 0 6 3】

次いで、塩基の存在下で式 ( I ) の化合物を適切な試薬と接触させることにより、化合物 ( I ) が式 ( I I ) の化合物に変換される。

【 0 0 6 4】

一部の態様において、化合物 ( I X ) への化合物 ( V I I ) および化合物 ( V I I I ) の変換は、適切な酸触媒を必要とする。適切な酸触媒は、ルイス酸、有機酸、および無機酸を包含するが、これらに限定されない。

【 0 0 6 5】

20

本開示はまた、

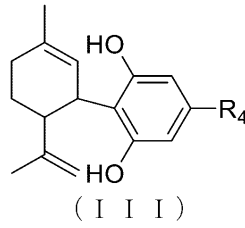
30

40

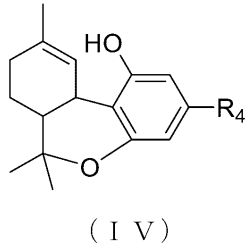
50

## 【化 1 6】

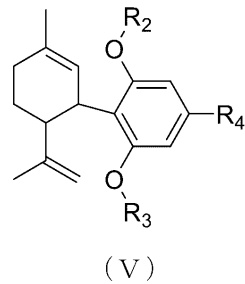
式 ( I I I ) :



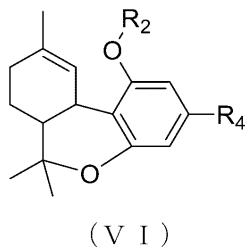
および式 ( I V ) :



および式 ( V ) :



および式 ( V I ) :



の cannabinoid 化合物を調製するための式 ( I ) および式 ( I I ) の化合物の触媒的使用および非触媒的使用のためのプロセスにも関し、ここで、 $R_2$  および  $R_3$  は、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基、または置換されている可能性のあるヘテロアリール基、または置換されている可能性のあるアシル基を表し、 $R_2$  および / または  $R_3$  のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアシル基における炭素原子のうち 1 つ以上は、可能な場合には 1 つ以上の基で置換されていてもよい、O、S、N、P および Si からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよく、 $R_4$  は、水素原子、置換されている可能性のある任意の長さの直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、または置換されている可能性のある任意の長さのアルケニル基、または置換されている可能性のあるアルキニル基、または置換されている可能性のあるシクロアルキル基、または置換されている可能性のあるアリール基を表す。

## 【 0 0 6 6】

一実施形態において、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、上で定義されている通りである。

10

20

30

40

50

## 【0067】

式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)のカンナビノイド化合物の調製のための炭素-炭素結合形成反応は、ウルマン反応、鈴木・宮浦反応、根岸反応、熊田反応、菌頭反応およびスチール反応を包含するが、これらに限定されない。

## 【0068】

本発明のいくつかの実施形態において、式(I)または式(II)の化合物は、式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)の化合物を作製するために触媒の存在下または非存在下で求核性の $R_4$ 基  $R_4-W$ と接触させられ、ここで、 $R_4$ は、上で定義されている通りであり、求核性であり、Wは、ホウ素含有化合物( $R_4-B(OH)_2$ 、 $R_4-B(OR)_2$ または $R_4-BF_3K$ など)；またはグリニャール化合物( $R_4-MgX$ など)；または有機亜鉛化合物( $R_4-ZnX$ など)など、求電子基である。

10

## 【0069】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明のプロセスを特徴付ける触媒系は、塩基を含んでよい。一部の態様において、前記塩基は、任意の従来の塩基であってよい。一部の実施形態において、非限定的な例としては、DBUなどの有機非配位性塩基；アルカリ金属炭酸塩もしくはアルカリ土類金属炭酸塩；酢酸ナトリウムもしくは酢酸カリウムなどのカルボン酸塩；またはアルコールもしくは水酸化物の塩が挙げられる。好ましい塩基は、式 $(RO)_2M'$ および $ROM''$ の化合物からなる群より選択されるアルコールまたは水酸化物の塩であり、ここで、 $M'$ はアルカリ土類金属であり、 $M''$ はアルカリ金属であり、Rは、水素または直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表す。

20

## 【0070】

触媒は、広範囲の濃度で反応媒体に添加されてよい。非限定的な例として、基質の量に対して0.001%~50%の範囲の値(従って、それぞれ100,000~2の基質/触媒(S/cat)比を表す)を触媒濃度として挙げるることができる。好ましくは、複合体濃度は、0.01%~10%(すなわち、それぞれ10,000~10のS/cat比)に含まれるであろう。一部の好ましい実施形態において、それぞれ1000~20のS/cat比に相当する0.1~5%の範囲内の濃度が使用されるであろう。

## 【0071】

必要であれば、反応混合物に添加される塩基の有用な量は、比較的広い範囲に含まれてよい。一部の実施形態において、非限定的な例としては、基質に対して1~100モル当量の範囲が挙げられる。しかし、高収量を達成するために少量の塩基(例えば、塩基/基質=1~3)を添加することも可能であるということが留意されるべきである。

30

## 【0072】

本発明のプロセスにおいて、触媒反応は、溶媒の存在下または非存在下で実施されてよい。溶媒が必要であるか実用的な理由で使用される場合には、触媒反応において現在使用されている任意の溶媒が本発明の目的のために使用されてよい。非限定的な例としては、ベンゼン、トルエンもしくはキシレンなどの芳香族溶媒；ヘキサンもしくはシクロヘキサンなどの炭化水素溶媒；テトラヒドロフランなどのエーテル；またはさらに、一級アルコールもしくは二級アルコール、または水；あるいはそれらの混合物が挙げられる。当業者であれば、触媒反応を最適化するために、それぞれの場合において最も都合のよい溶媒を上手く選択することができる。

40

## 【0073】

触媒反応が実施され得る温度は、-30~200に含まれ、より好ましくは0~100の範囲内である。当然、当業者は、好ましい温度を選択することもできる。

## 【0074】

標準的触媒条件は、本明細書で使用される場合、典型的には、おそらくは溶媒の存在下における、塩基を含むか含まない、基質と触媒との混合物、そして、そのような混合物を空气中で、または窒素ガスもしくはアルゴンガスの不活性雰囲気下で、選択された温度にて所望の反応物により処理すること、を意味する。所望の生成物の収量を最適化するために反応条件(例えば、触媒、温度、溶媒および試薬が包含される)を変更することは、当

50

業者の通常の知識の範囲内であろう。

【0075】

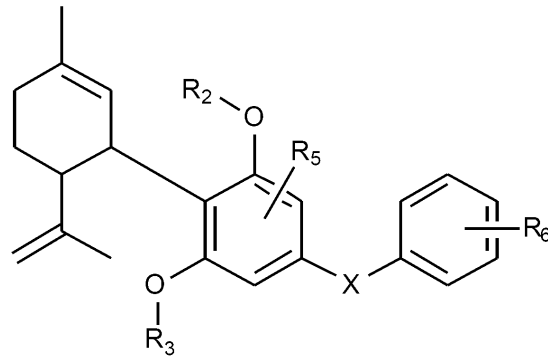
本発明が以下の実施例で説明されるが、これらの実施例は、本発明の理解を助けるために記載されるものであり、その後続く特許請求の範囲において定義される本発明の範囲を何らかの形で制限すると解釈されるべきではない。

【0076】

(IV)式(X)の化合物 - ベンジルカンナビジオール

本開示はまた、以下の構造：

【化17】



10

を有するベンジルカンナビジオールである式(X)の化合物ならびにその全ての立体異性体および塩も包含し、式中、

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、式(II)の化合物についてのいずれかの段落において上で定義されている通りであり；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、水素、ハロ、-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup><sub>2</sub>、カルボキシレート(-COOR)；ここでRはHまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、ホスフェート、サルフェート、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル基、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール基、または(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基である1つ以上の置換基であり、ここで、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立的に、または同時に、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルケニル、または(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキニルであり；

20

30

Xは、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキレン)または(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルケニレン)である。

【0077】

一実施形態において、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、水素、ハロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル基、または(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリール基である1つ以上の置換基である。一実施形態において、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、水素、ハロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基、またはフェニル基である1つ以上の置換基である。

【0078】

一実施形態において、Xは、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン)または(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレン)である。別の実施形態では、Xは、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレン)または(C<sub>2</sub>アルケニレン)である。

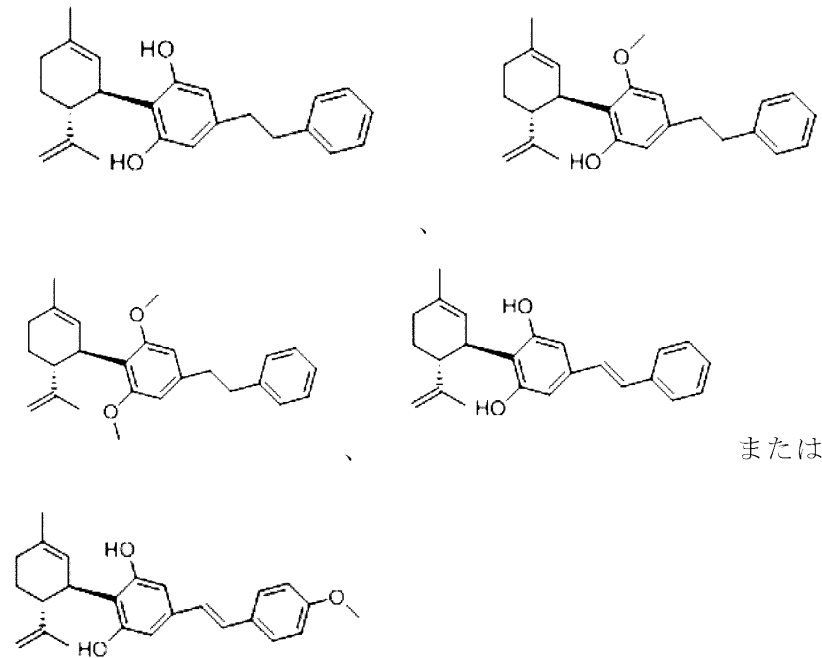
40

【0079】

一実施形態において、式(X)の化合物は、

50

## 【化 18】



10

20

である。

## 【実施例】

## 【0080】

以下の実施例によって本開示をさらに詳細に説明するが、これらの実施例において、温度は摂氏度で示されており、略語は、当技術分野における通常の意味を有する。

## 【0081】

以下で説明される手順は全て、別段の記載がない限り、不活性雰囲気下で実施されている。空気のない条件下での調製と操作は全て、乾燥した無酸素溶媒中で標準的なシュレンク (Schlenk)、真空ライン、およびグローブボックスの技術を使用して  $N_2$  または  $Ar$  雰囲気下で実施された。重水素化溶媒は脱気し、活性化されたモレキュラーシーブで乾燥させた。NMR スペクトルは、300 MHz 分光計 ( $^1H$  については 300 MHz、 $^{13}C$  については 75 MHz、および  $^{31}P$  については 121.5 MHz) または 400 MHz 分光計 ( $^1H$  については 400 MHz、 $^{13}C$  については 100 MHz、および  $^{31}P$  については 162 MHz) で記録された。 $^{31}P$  の化学シフトは全て、外部参照としての 85%  $H_3PO_4$  を基準にして測定された。 $^1H$  および  $^{13}C$  の化学シフトは、部分的に重水素化された溶媒のピークを基準にして測定されたが、テトラメチルシランを基準にして報告されている。

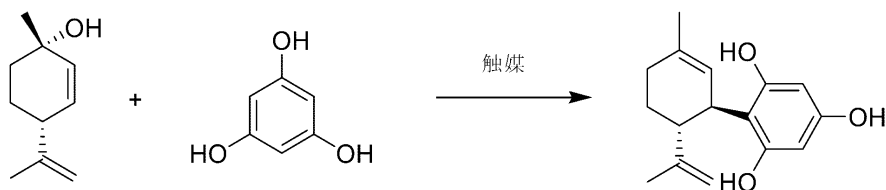
30

## 【0082】

実施例 1: 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3, 5 - トリオールの調製

40

## 【化 19】



## 【0083】

無水エタノール (400 ml) およびジクロロメタン (800 ml) を 1, 3, 5 - ト

50

リヒドロキシベンゼン (91.1 g、722 mmol) および無水硫酸マグネシウム (100 g、834 mmol) の混合物に添加し、懸濁液を 0 °C まで冷却した。テトラフルオロホウ酸ジエチルエーテル (7.0 g、43 mmol) を攪拌しながらゆっくりと添加した。ジクロロメタン (800 ml) 中の (1S, 4R) - 1 - メチル - 4 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール (100.0 g、656 mmol) の溶液を攪拌しながら 0 °C で 2 時間 45 分かけてゆっくりと添加した。混合物を室温まで温め、1.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をジクロロメタンで洗浄した。濾液を、NaHCO<sub>3</sub> (15 グラム) を含む水 (600 ml) で洗浄した。水性部分をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層をブライン (300 ml) で洗浄した後、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。それを濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粘稠性で粘着性の残留物を得た。粗生成物の収量 = 168 グラム。

10

## 【0084】

粗生成物にジクロロメタン (470 ml) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。それを濾過し、白色の結晶性固体をジクロロメタン (3 × 135 ml) で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、生成物の第 1 の収穫物を得た。収量 = 70.30 g。

## 【0085】

母液と洗浄液を合わせ、溶媒を除去し、残留物を真空下で乾燥させた。ジクロロメタン (240 ml) を添加し、混合物を 90 分間攪拌した。それを濾過し、白色の結晶性固体をジクロロメタン (3 × 35 ml) で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、生成物の第 2 の収穫物を得た。収量 = 18.0 g。

20

## 【0086】

母液と洗浄液を合わせ、溶媒を除去し、残留物を真空下で乾燥させた。ジクロロメタン (125 ml) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。それを濾過し、白色の結晶性固体をジクロロメタン (3 × 12 ml) で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、生成物の第 3 の収穫物を得た。収量 = 5.2 g。

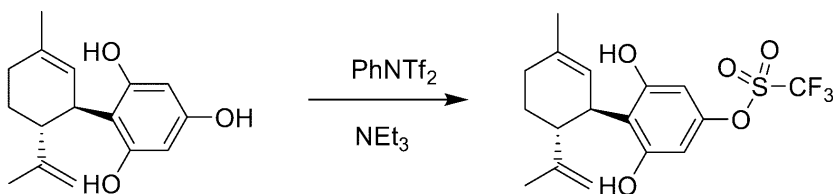
総収量 = 93.5 g。

## 【0087】

実施例 2 : 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホンエートの調製

30

## 【化 20】



## 【0088】

トリエチルアミン (108.3 g、1.07 モル) をジクロロメタン (900 ml) 中の 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3, 5 - トリオール (93.5 g、308.8 mmol) の混合物に室温で攪拌しながら添加した。固体の N - フェニル - ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (118.61 g、332 mmol) を 1.5 時間かけて添加し、水浴を用いて混合物を室温に維持した。混合物を室温で一晩攪拌した後、水 (350 ml) でクエンチし、相を分離した。水層をジクロロメタン (3 × 100 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。それを、短いシリカゲルのパッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をヘキサン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml の 1 : 3 混合物) に溶解させ、短いシリカゲルパッドを通して濾過し、生成物が溶離液から検出されなくなるまで (TLC)、ヘキサン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 3) で溶出させた。濾液を蒸

40

50

発させて粗生成物を得た。粗生成物の収量 = 118 g。

【0089】

粗生成物にヘキサン(120 ml)を添加し、混合物を2時間攪拌した。それを濾過し、白色の結晶性固体をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、生成物の第1の収穫物を得た。収量 = 72.5 g。

【0090】

母液と洗浄液を合わせ、蒸発乾固させた。それをEA/ヘキサン(70 mlの3:4混合物)に溶解させ、短いシリカゲルパッドで濾過し、EA/ヘキサン(1:5)で溶出させた。濾液を蒸発乾固させ、残留物(36 g)にヘキサン(40 ml)を添加し、混合物を1時間攪拌した。それを濾過し、白色の結晶性固体をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、生成物の第2の収穫物を得た。収量 = 25.0 g。

10

【0091】

残っている残留物を、ヘキサン/EA(6:1)を用いてクロマトグラフィーにかけ、生成物の第3の収穫物を得た。収量 = 7.0グラム。

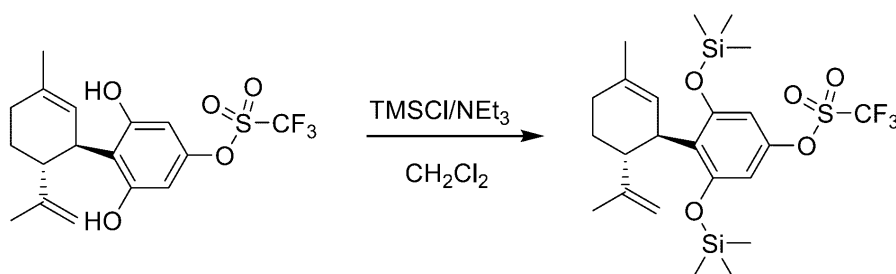
総収量 = 104.5 g。

【0092】

実施例3: 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) - 3, 5 - ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

【化21】

20



【0093】

30

TMSCl(144 g、1.32モル)を0 でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(600 ml)中の3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート(104 g、265 mmol)およびNEt<sub>3</sub>(134 g、1.33モル)の混合物に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。それを濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液から減圧下で揮発性物質を除去した。残留物をヘキサン(800 ml)に懸濁させ、室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を真空下で乾燥させて、淡黄色の油として生成物を得た。収量 = 135 g。

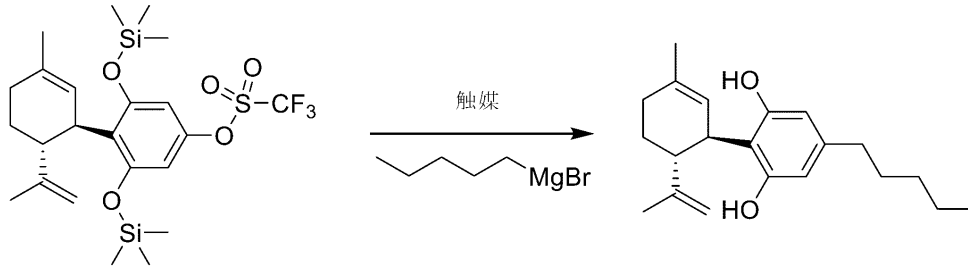
【0094】

実施例4: 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) - 5 - ペンチルベンゼン - 1, 3 - ジオール(カンナビジオール)の調製

40

50

## 【化 2 2】



10

## 【0095】

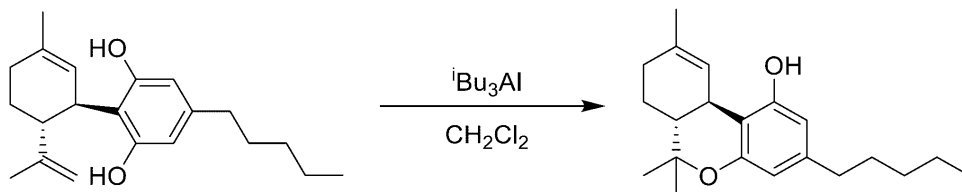
臭化n-ペンチルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の2.0M溶液14ml；28mmol）をTHF（40ml）中のZnBr<sub>2</sub>（6.3g、28mmol）およびLiBr（3.0g、34mmol）の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で30分間撹拌した。THF（40ml）中の4-（（1R,6R）-3-メチル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）-3,5-ビス（トリメチルシリルオキシ）フェニルトリフルオロメタンスルホネート（10.0g、18.6mmol）およびPdCl<sub>2</sub>（dppf）（140mg、0.19mmol）の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で室温にて2時間撹拌した。水（20ml）を添加した後、2MH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（10ml）を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて淡黄色の油を得たが、これは、室温で放置すると結晶化した。収量 = 5.25g。

20

## 【0096】

実施例5：（6aR,10aR）-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[*c*]クロメン-1-オール（テトラヒドロカンナビノール）の調製

## 【化 2 3】



30

## 【0097】

トリイソブチルアルミニウムの溶液（ヘキサン中の1.0M溶液0.6ml；0.6mmol）をジクロロメタン（35ml）中の2-（（1R,6R）-3-メチル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオール（2.0g、6.36mmol）の溶液に添加し、混合物を室温で24時間撹拌した。反応を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させて、淡黄色の樹脂として生成物を得た。収量 = 1.65g。

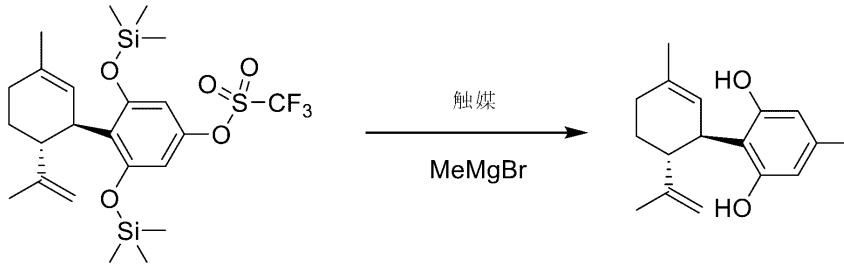
40

## 【0098】

実施例6：5-メチル-2-（（1R,6R）-3-メチル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）ベンゼン-1,3-ジオール（カンナビジオール（cannabidiol））の調製

50

## 【化24】



10

## 【0099】

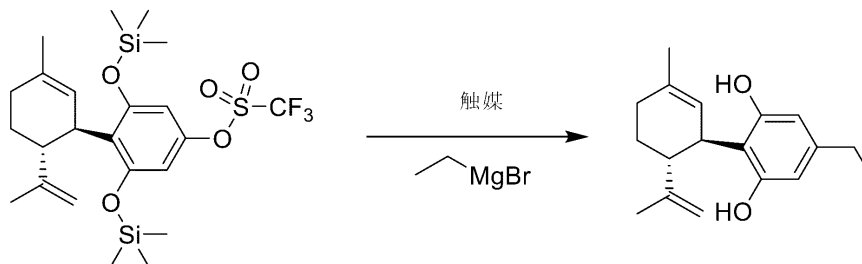
臭化メチルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の2.0 M溶液1.4 ml；2.8 mmol）をTHF（4 ml）中のZnBr<sub>2</sub>（0.63 g、2.8 mmol）およびLiBr（0.3 g、3.4 mmol）の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で30分間攪拌した。THF（4 ml）中の4-（（1R, 6R）-3-メチル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）-3,5-ビス（トリメチルシリルオキシ）フェニル トリフルオロメタンスルホネート（1.0 g、1.86 mmol）およびPdCl<sub>2</sub>（dppf）（14 mg、0.019 mmol）の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で40℃にて24時間攪拌した。水（2 ml）を添加した後、2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（1.0 ml）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得た。収量 = 0.46 g。

20

## 【0100】

実施例7：5-エチル-2-（（1R, 6R）-3-メチル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）ベンゼン-1,3-ジオールの調製

## 【化25】



30

## 【0101】

臭化エチルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の2.0 M溶液1.4 ml；2.8 mmol）をTHF（4 ml）中のZnBr<sub>2</sub>（0.63 g、2.8 mmol）およびLiBr（0.3 g、3.4 mmol）の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で30分間攪拌した。THF（4 ml）中の4-（（1R, 6R）-3-メチル-6-（プロプ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）-3,5-ビス（トリメチルシリルオキシ）フェニル トリフルオロメタンスルホネート（1.0 g、1.86 mmol）およびPdCl<sub>2</sub>（dppf）（14 mg、0.019 mmol）の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で室温にて12時間攪拌した。水（2 ml）を添加した後、2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（1.0 ml）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得た。収量 = 0.48 g。

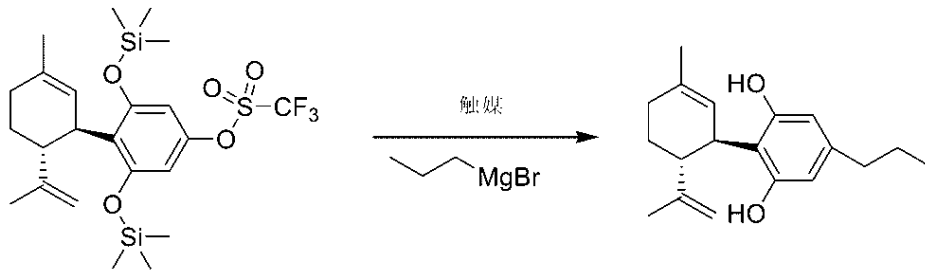
40

## 【0102】

50

実施例 8 : 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 5 - プロピルベンゼン - 1 , 3 - ジオール ( カンナビジバリン ) の調製

【化 2 6】



10

【 0 1 0 3】

臭化プロピルマグネシウムの溶液 (ジエチルエーテル中の 2 . 0 M 溶液 1 . 4 m l ; 2 . 8 m m o l ) を T H F ( 4 m l ) 中の Z n B r <sub>2</sub> ( 0 . 6 3 g , 2 . 8 m m o l ) および L i B r ( 0 . 3 g , 3 . 4 m m o l ) の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で 3 0 分間攪拌した。T H F ( 4 m l ) 中の 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 3 , 5 - ビス ( トリメチルシリルオキシ ) フェニル トリフルオロメタンスルホネート ( 1 . 0 g , 1 . 8 6 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 4 m g , 0 . 0 1 9 m m o l ) の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 6 時間攪拌した。水 ( 2 m l ) を添加した後、2 M H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ( 1 . 0 m l ) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得た。収量 = 0 . 5 2 g 。

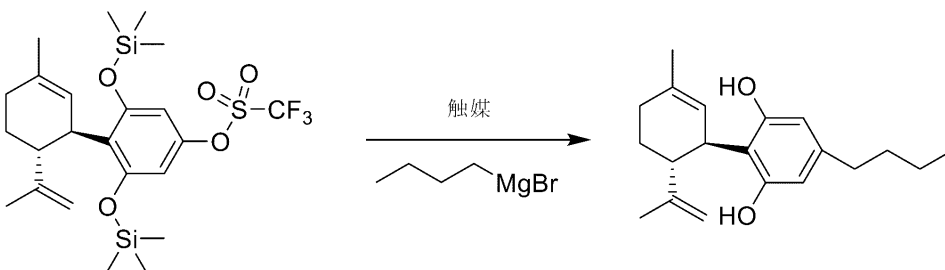
20

【 0 1 0 4】

実施例 9 : 5 - ブチル - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオール ( カンナビジブトール ) の調製

30

【化 2 7】



40

【 0 1 0 5】

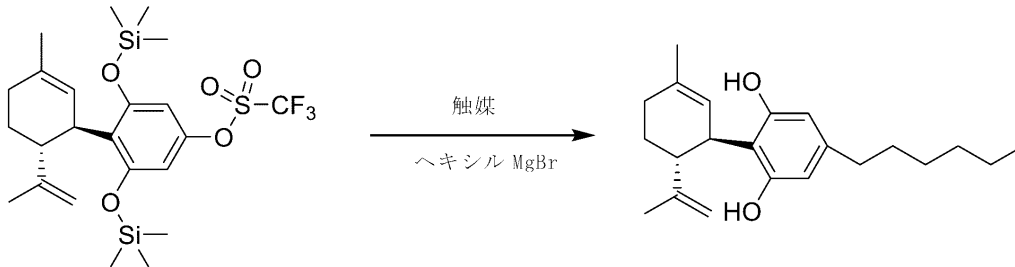
臭化ブチルマグネシウムの溶液 (ジエチルエーテル中の 2 . 0 M 溶液 1 . 4 m l ; 2 . 8 m m o l ) を T H F ( 4 m l ) 中の Z n B r <sub>2</sub> ( 0 . 6 3 g , 2 . 8 m m o l ) および L i B r ( 0 . 3 g , 3 . 4 m m o l ) の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で 3 0 分間攪拌した。T H F ( 4 m l ) 中の 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 3 , 5 - ビス ( トリメチルシリルオキシ ) フェニル トリフルオロメタンスルホネート ( 1 . 0 g , 1 . 8 6 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 4 m g , 0 . 0 1 9 m m o l ) の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 1 2 時間攪拌した。水 ( 2 m l ) を添加した後、2 M H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ( 1 . 0 m l ) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ

50

(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得た。収量 = 0.54 g。

【0106】

実施例10：5-ヘキシル-2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオールの調製  
【化28】



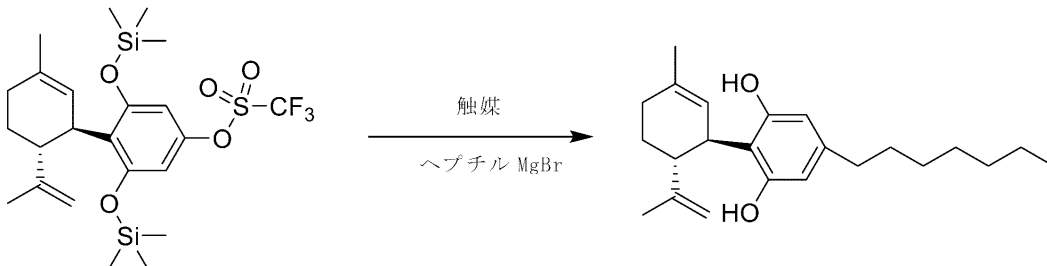
10

【0107】

これは、実施例9で概要を述べた手順に従って、臭化ヘキシルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 0.59 g。

【0108】

実施例11：5-ヘプチル-2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール(カンナビジホロール)の調製  
【化29】



20

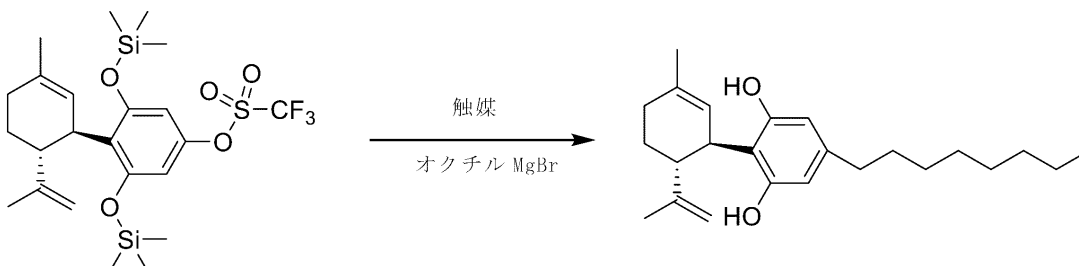
30

【0109】

これは、実施例9で概要を述べた手順に従って、臭化ヘプチルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 0.62 g。

【0110】

実施例12：2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)-5-オクチルベンゼン-1,3-ジオールの調製  
【化30】



40

【0111】

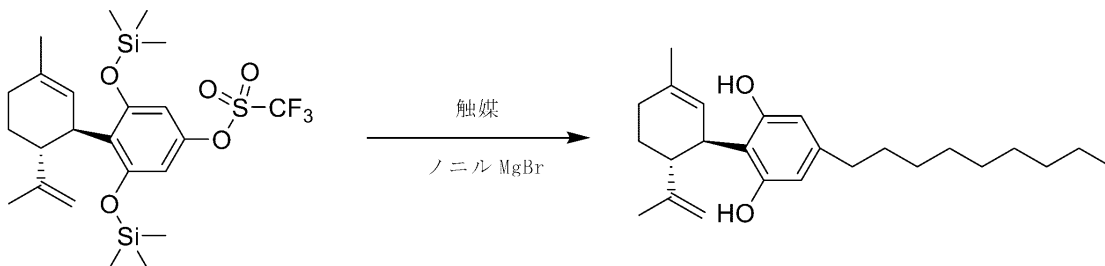
50

これは、実施例 9 で概要を述べた手順に従って、臭化オクチルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 0.65 g。

## 【0112】

実施例 13 : 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 5 - ノニルベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製

## 【化31】



10

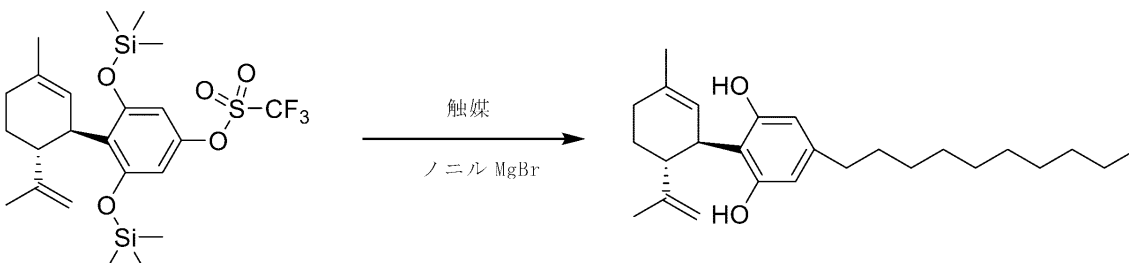
## 【0113】

これは、実施例 9 で概要を述べた手順に従って、臭化ノニルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 0.68 g。

## 【0114】

実施例 14 : 5 - デシル - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製

## 【化32】



30

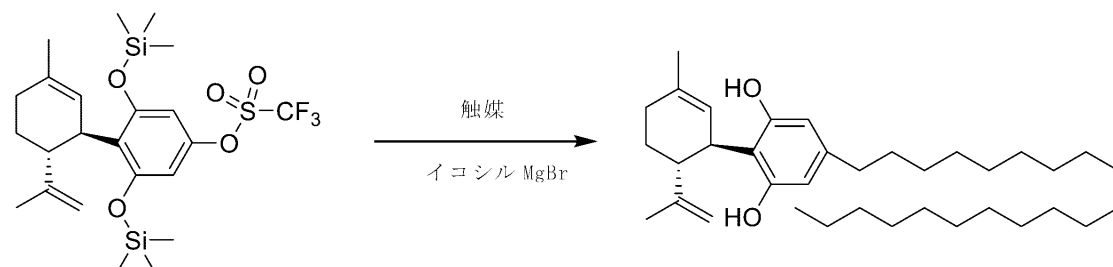
## 【0115】

これは、実施例 9 で概要を述べた手順に従って、臭化デシルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 0.70 g。

## 【0116】

実施例 15 : 5 - イコシル - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製

## 【化33】



40

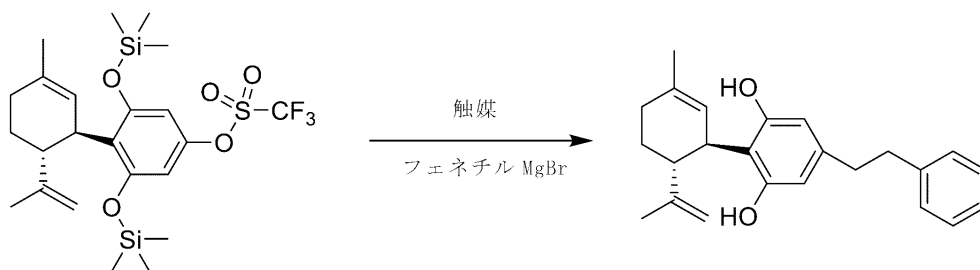
## 【0117】

これは、実施例 9 で概要を述べた手順に従って、臭化イコシルマグネシウムを用いて調製された。生成物は白色の固体として単離された。収量 = 0.95 g。

50

## 【0118】

実施例16：2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-フェネチルベンゼン-1,3-ジオールの調製  
【化34】



10

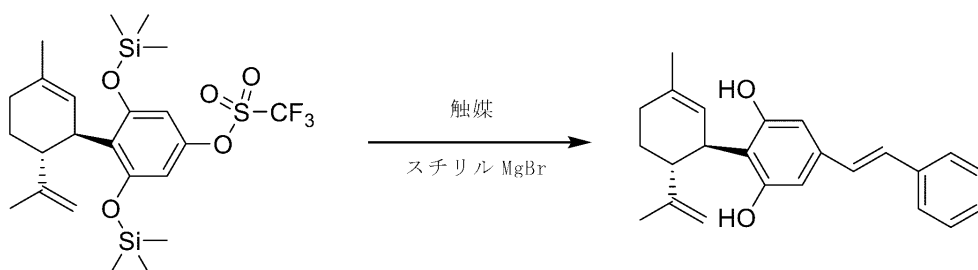
## 【0119】

臭化フェネチルマグネシウムの溶液(ジエチルエーテル中の2.0M溶液1.4ml; 2.8mmol)をTHF(4ml)中のZnBr<sub>2</sub>(0.63g, 2.8mmol)およびLiBr(0.3g, 3.4mmol)の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で30分間攪拌した。THF(4ml)中の4-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネート(1.0g, 1.86mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(14mg, 0.019mmol)の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で50℃にて24時間攪拌した。水(2ml)を添加した後、2MH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.0ml)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得たが、これをクロマトグラフィーによって精製した。収量=0.61g。

20

## 【0120】

実施例17：2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-スチリルベンゼン-1,3-ジオールの調製  
【化35】



40

## 【0121】

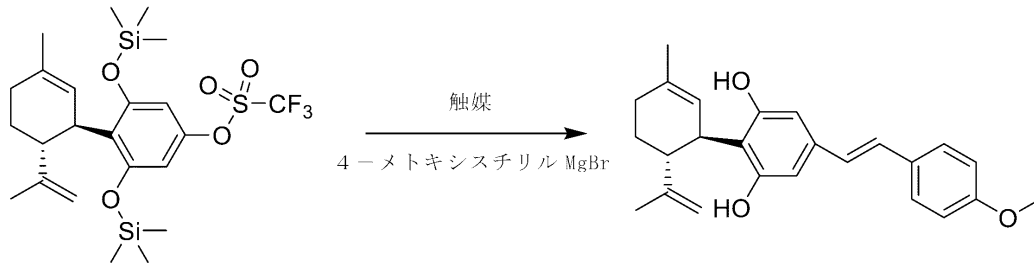
これは、実施例16で概要を述べた手順に従って、臭化スチリルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量=0.58g。

## 【0122】

実施例18：5-(4-メトキシスチリル)-2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオールの調製

50

## 【化36】



10

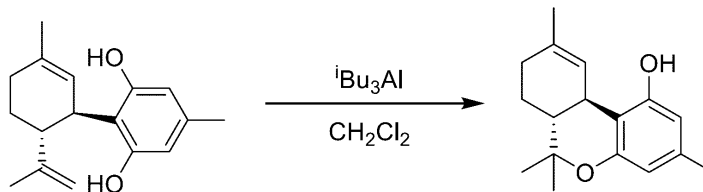
## 【0123】

これは、実施例16で概要を述べた手順に従って、臭化4-メトキシスチリルマグネシウムを用いて調製された。生成物は黄色の油として単離され、これをクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 0.63 g。

## 【0124】

実施例19：(6aR, 10aR) - 3, 6, 6, 9-テトラメチル-6a, 7, 8, 10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-1-オール(テトラヒドロカンナビオール(tetrahydrocannabiorcol))の調製

## 【化37】



20

## 【0125】

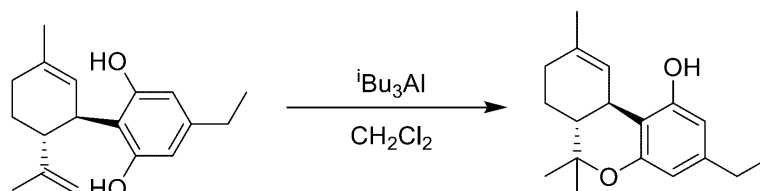
トリイソブチルアルミニウムの溶液(ヘキサン中の1.0 M溶液0.15 ml; 0.15 mmol)をジクロロメタン(10 ml)中の5-メチル-2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロップ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1, 3-ジオール(413 mg, 1.6 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO4)、濾過し、蒸発乾固させて、淡黄色の樹脂として生成物を得た。収量 = 340 mg。

30

## 【0126】

実施例20：(6aR, 10aR) - 3-エチル-6, 6, 9-トリメチル-6a, 7, 8, 10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-1-オールの調製

## 【化38】



40

## 【0127】

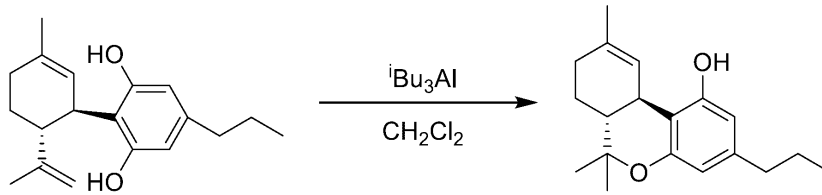
これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、5-エチル-2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロップ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1, 3-ジオール(436 mg, 1.6 mmol)を用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 346 mg。

50

## 【0128】

実施例21：(6aR, 10aR) - 6, 6, 9 - トリメチル - 3 - プロピル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 1 - オール (テトラヒドロカンナビリン) の調製

## 【化39】



10

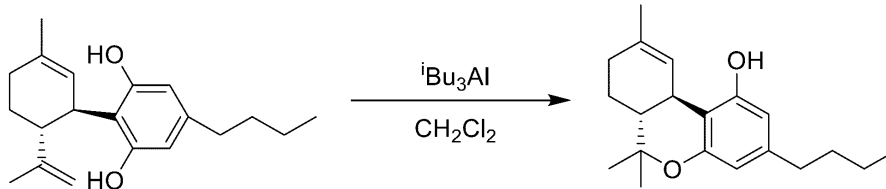
## 【0129】

これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) - 5 - プロピルベンゼン - 1, 3 - ジオール (458 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 362 mg。

## 【0130】

実施例22：(6aR, 10aR) - 3 - ブチル - 6, 6, 9 - トリメチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 1 - オール (テトラヒドロカンナブトール) の調製

## 【化40】



20

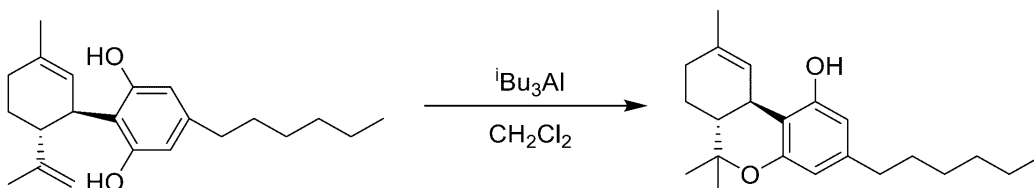
## 【0131】

これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、5 - ブチル - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (481 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の油として単離された。収量 = 367 mg。

## 【0132】

実施例23：(6aR, 10aR) - 3 - ヘキシル - 6, 6, 9 - トリメチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 1 - オールの調製

## 【化41】



40

## 【0133】

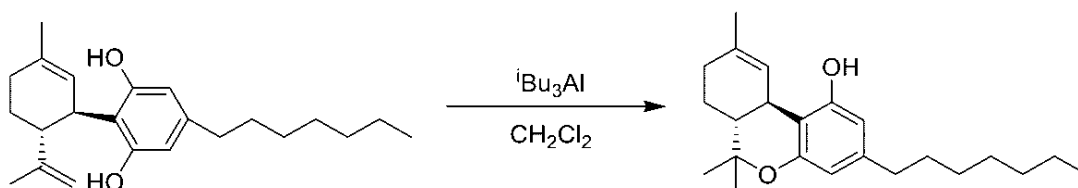
これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、5 - ヘキシル - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (526 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 452 mg。

50

## 【0134】

実施例24：(6aR, 10aR) - 3 - ヘプチル - 6, 6, 9 - トリメチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オール (テトラヒドロカンナビホロール) の調製

## 【化42】



10

## 【0135】

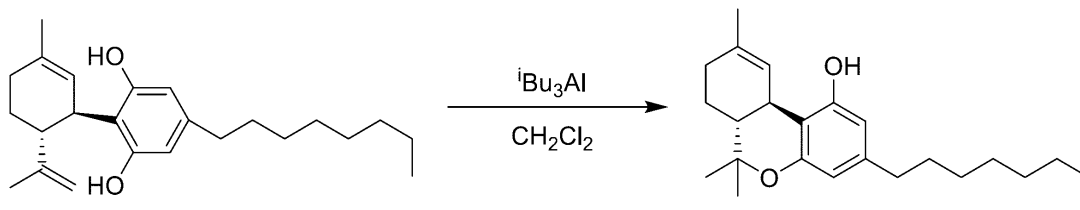
これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、5 - ヘプチル - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (548 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 475 mg。

## 【0136】

実施例25：(6aR, 10aR) - 6, 6, 9 - トリメチル - 3 - オクチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製

20

## 【化43】



## 【0137】

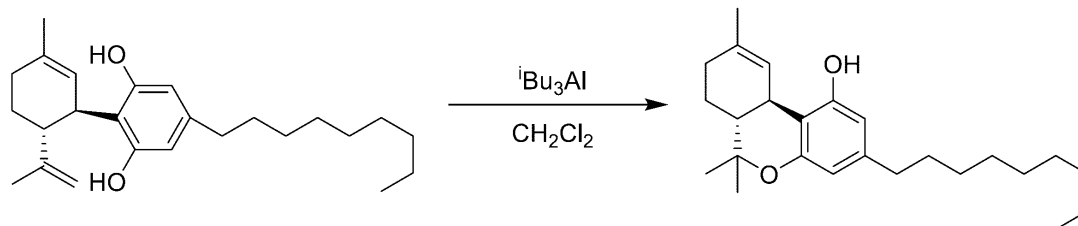
これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - オクチルベンゼン - 1, 3 - ジオール (570 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 494 mg。

30

## 【0138】

実施例26：(6aR, 10aR) - 6, 6, 9 - トリメチル - 3 - ノニル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製

## 【化44】



40

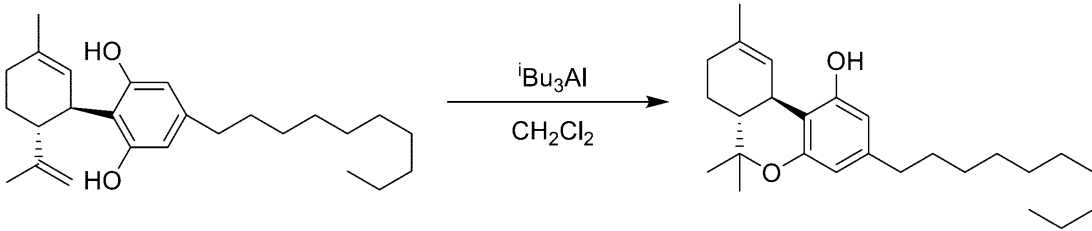
## 【0139】

これは、実施例19で概要を述べた手順に従って、2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ノニルベンゼン - 1, 3 - ジオール (593 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 532 mg。

## 【0140】

50

実施例 27 : (6aR, 10aR) - 3 - デシル - 6, 6, 9 - トリメチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 1 - オールの調製  
【化 45】



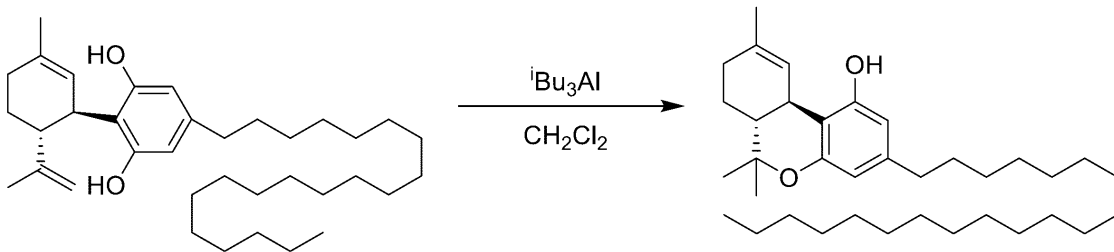
10

【0141】

これは、実施例 19 で概要を述べた手順に従って、5 - デシル - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (615 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 565 mg。

【0142】

実施例 28 : (6aR, 10aR) - 3 - イコシル - 6, 6, 9 - トリメチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 1 - オールの調製  
【化 46】



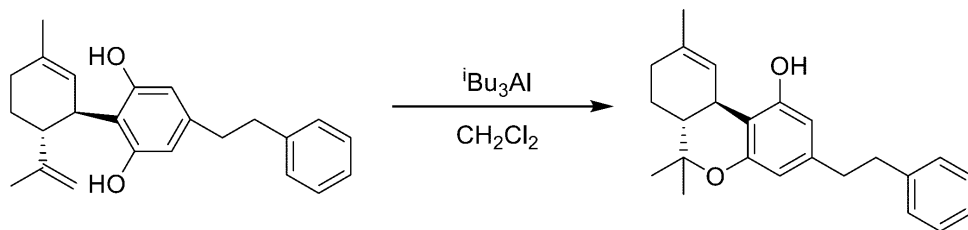
20

【0143】

これは、実施例 19 で概要を述べた手順に従って、5 - イコシル - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (840 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物は白色の固体として単離された。収量 = 802 mg。

【0144】

実施例 29 : (6aR, 10aR) - 6, 6, 9 - トリメチル - 3 - フェニル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 1 - オールの調製  
【化 47】



40

【0145】

これは、実施例 19 で概要を述べた手順に従って、2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - フェニルベンゼン - 1, 3 - ジオール (558 mg、1.6 mmol) を用いて調製された。生成物

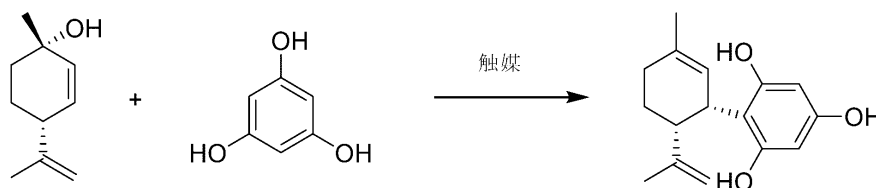
50

は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 492 mg。

【0146】

実施例30：2-((1S, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1, 3, 5-トリオール

【化48】



10

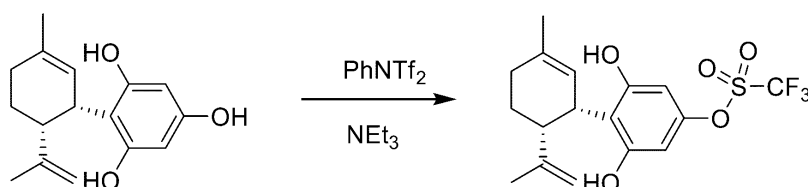
【0147】

実施例1からの母液は、約5%の2-((1S, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1, 3, 5-トリオールを含んでいた。これをシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。収量 = 2.5 g。

【0148】

実施例31：3, 5-ジヒドロキシ-4-((1S, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

【化49】



20

【0149】

トリエチルアミン(10.8 g、107 mmol)をジクロロメタン(100 ml)中の2-((1S, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1, 3, 5-トリオール(9.35 g、30.9 mmol)の混合物に室温で攪拌しながら添加した。固体のN-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(12.0 g、33.6 mmol)を1.5時間かけて添加し、水浴を用いて混合物を室温に維持した。混合物を室温で一晩攪拌した後、水(40 ml)でクエンチし、相を分離した。水層をジクロロメタン(3 x 25 ml)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させた(MgSO4)。それを、短いシリカゲルのパッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をヘキサン/CH2Cl2(100 mlの1:3混合物)に溶解させ、短いシリカゲルパッドを通して濾過し、生成物が溶離液から検出されなくなるまで(TLC)、ヘキサン/CH2Cl2(1:3)で溶出させた。濾液を蒸発乾固させ、残留物をクロマトグラフィーにかけて、白色の固体として生成物を得た。収量 = 9.6 g。

30

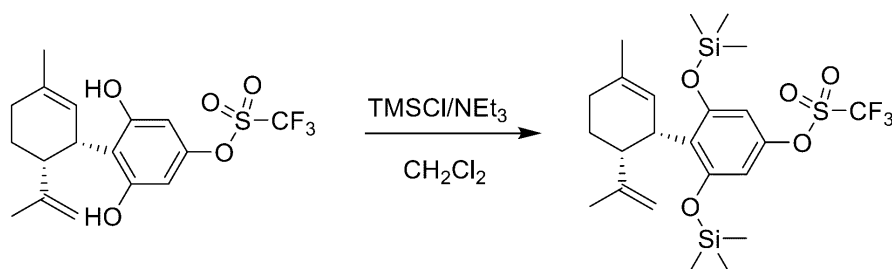
40

【0150】

実施例32：4-((1S, 6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3, 5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

50

## 【化50】



10

## 【0151】

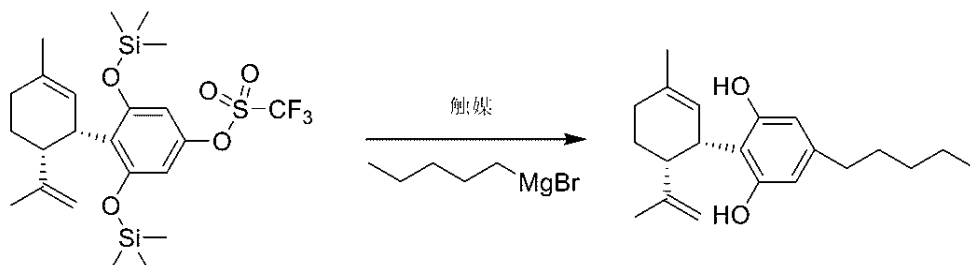
TMSCl (14 g、128 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) 中の 3,5-ジヒドロキシ-4-((1S,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (9.5 g、24 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (12 g、120 mmol) の混合物に 0 で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。それを濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液から減圧下で揮発性物質を除去した。残留物をヘキサン (100 ml) に懸濁させ、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を真空下で乾燥させて、淡黄色の油として生成物を得た。収量 = 12.3 g。

## 【0152】

実施例 33 : 2-((1S,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオールの調製

20

## 【化51】



30

## 【0153】

臭化ペンチルマグネシウムの溶液 (ジエチルエーテル中の 2.0 M 溶液 1.4 ml ; 2.8 mmol) を THF (4 ml) 中の  $\text{ZnBr}_2$  (0.63 g、2.8 mmol) および  $\text{LiBr}$  (0.3 g、3.4 mmol) の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で 30 分間攪拌した。THF (4 ml) 中の 4-((1S,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (1.0 g、1.86 mmol) および  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (14 mg、0.019 mmol) の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 12 時間攪拌した。水 (2 ml) を添加した後、2 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.0 ml) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンの溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得た。収量 = 0.55 g。

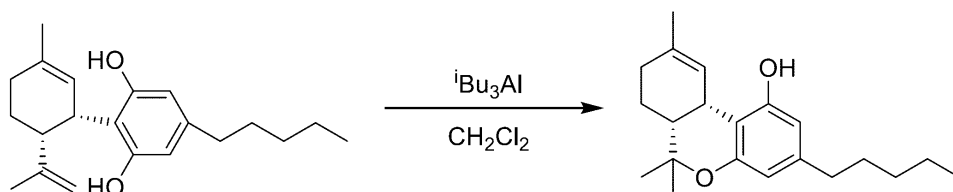
40

## 【0154】

実施例 34 : (6aR,10aS)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-1-オール の調製

50

## 【化52】



## 【0155】

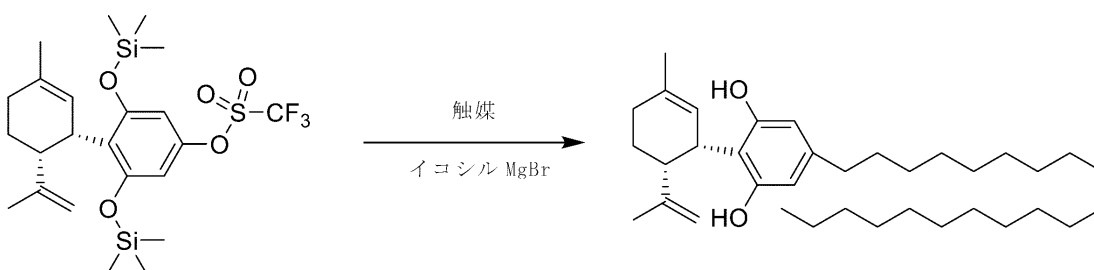
トリイソブチルアルミニウムの溶液（ヘキサン中の1.0 M溶液0.15 ml；0.15 mmol）をジクロロメタン（10 ml）中の2-（（1S, 6R）-3-メチル-6-（プロブ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオール（503 mg、1.6 mmol）の溶液に添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させて、淡黄色の樹脂として生成物を得た。収量 = 432 mg。

10

## 【0156】

実施例35：5-イコシル-2-（（1S, 6R）-3-メチル-6-（プロブ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）ベンゼン-1, 3-ジオールの調製

## 【化53】



20

## 【0157】

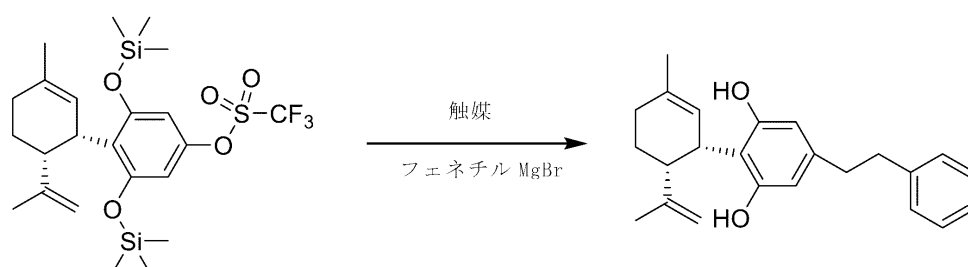
これは、実施例33で概要を述べた手順に従って、臭化イコシルマグネシウムを用いて調製された。生成物は淡黄色の固体として単離された。収量 = 0.86 g。

30

## 【0158】

実施例36：2-（（1S, 6R）-3-メチル-6-（プロブ-1-エン-2-イル）シクロヘキサ-2-エニル）-5-フェネチルベンゼン-1, 3-ジオールの調製

## 【化54】



40

## 【0159】

臭化フェネチルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の2.0 M溶液1.4 ml；2.8 mmol）をTHF（4 ml）中のZnBr<sub>2</sub>（0.63 g、2.8 mmol）およびLiBr（0.3 g、3.4 mmol）の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で30分間攪拌した。THF（4 ml）中の4-（（1S, 6R）-3-メチル-6-（プロ

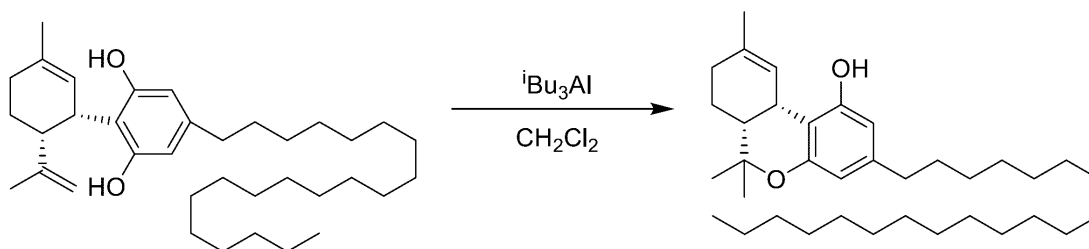
50

ブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキス - 2 - エニル) - 3 , 5 - ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネート ( 1 . 0 g , 1 . 8 6 m m o l ) および  $PdCl_2(dppf)$  ( 1 4 m g , 0 . 0 1 9 m m o l ) の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で 50 にて 2 4 時間攪拌した。水 ( 2 m l ) を添加した後、2 M  $H_2SO_4$  ( 1 . 0 m l ) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得たが、これをクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 0 . 5 4 g。

【 0 1 6 0 】

実施例 3 7 : ( 6 a R , 1 0 a S ) - 3 - イコシル - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 6 a , 7 , 8 , 1 0 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製

【 化 5 5 】



10

20

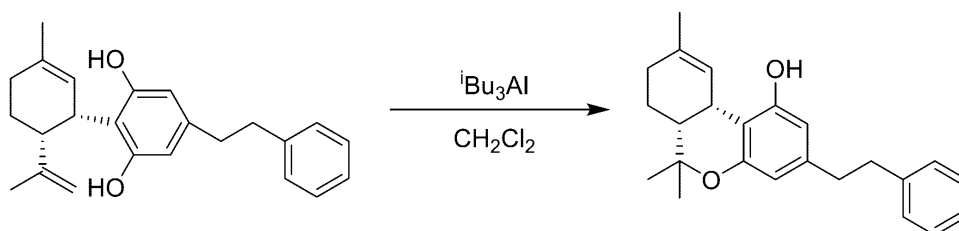
【 0 1 6 1 】

これは、実施例 3 4 で概要を述べた手順に従って、5 - イコシル - 2 - ( ( 1 S , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキス - 2 - エニル)ベンゼン - 1 , 3 - ジオール ( 8 4 0 m g , 1 . 6 m m o l ) を用いて調製された。生成物は白色の固体として単離された。収量 = 7 3 5 m g。

【 0 1 6 2 】

実施例 3 8 : ( 6 a R , 1 0 a S ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - フェネチル - 6 a , 7 , 8 , 1 0 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製

【 化 5 6 】



30

【 0 1 6 3 】

これは、実施例 3 4 で概要を述べた手順に従って、2 - ( ( 1 S , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキス - 2 - エニル) - 5 - フェネチルベンゼン - 1 , 3 - ジオール ( 5 5 8 m g , 1 . 6 m m o l ) を用いて調製された。生成物は淡黄色の樹脂として単離された。収量 = 4 5 0 m g。

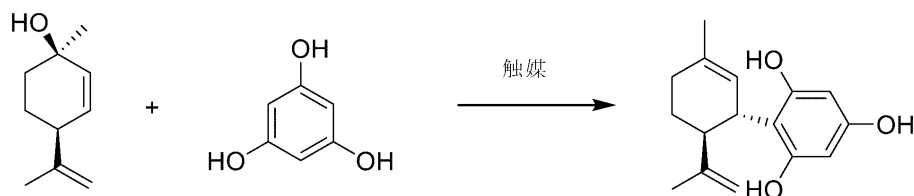
【 0 1 6 4 】

実施例 3 9 : 2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキス - 2 - エニル)ベンゼン - 1 , 3 , 5 - トリオールの調製

40

50

## 【化57】



## 【0165】

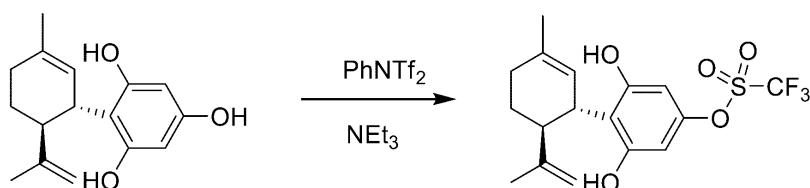
これは、実施例1で説明された手順に従って、1,3,5-トリヒドロキシベンゼンおよび(1R,4S)-1-メチル-4-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エノールを用いて調製された。

10

## 【0166】

実施例40: 3,5-ジヒドロキシ-4-((1S,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

## 【化58】



20

## 【0167】

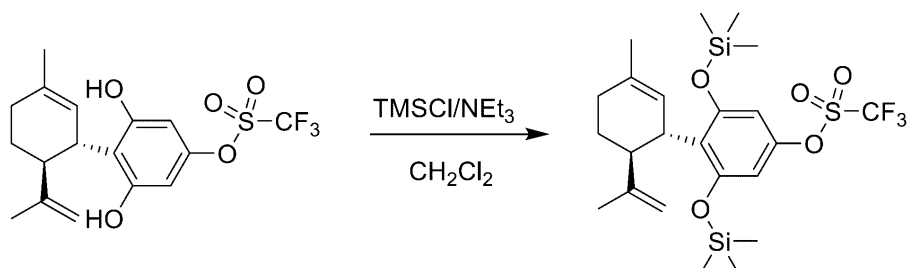
これは、実施例2で説明された手順に従って、2-((1S,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3,5-トリオールを用いて調製された。

## 【0168】

実施例41: 4-((1S,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

30

## 【化59】



40

## 【0169】

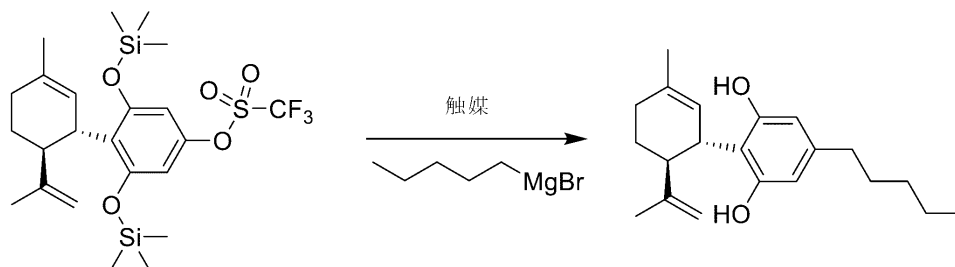
これは、実施例3で説明された手順に従って、3,5-ジヒドロキシ-4-((1S,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートを用いて調製された。

## 【0170】

実施例42: 2-((1S,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオール(S,S-カンナビジオール)の調製

50

## 【化60】



10

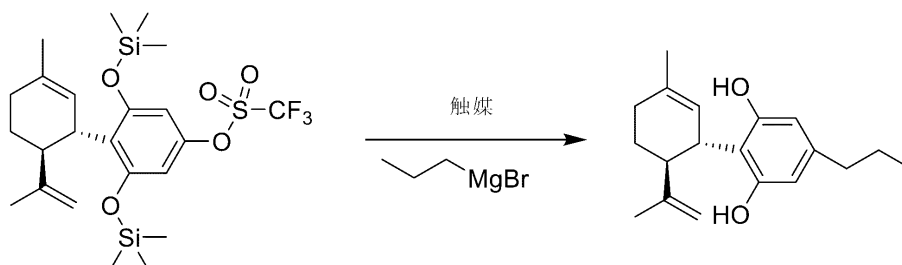
## 【0171】

これは、実施例4で説明された手順に従って、4-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートを用いて調製された。

## 【0172】

実施例43: 2-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-プロピルベンゼン-1,3-ジオール(*S*, *S*-カンナビジバリン)の調製

## 【化61】



20

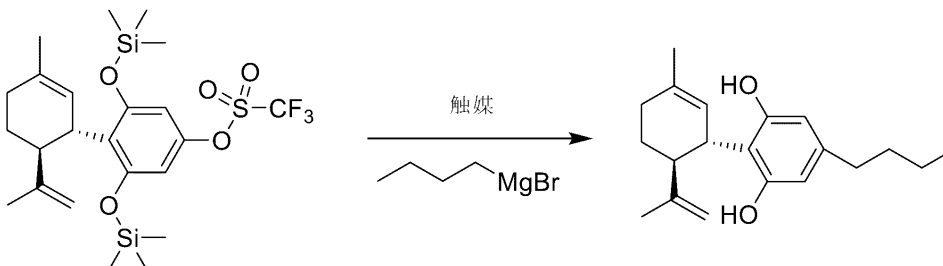
## 【0173】

これは、実施例8で説明された手順に従って、4-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートを用いて調製された。

## 【0174】

実施例44: 5-ブチル-2-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール(*S*, *S*-カンナビジブトール)の調製

## 【化62】



40

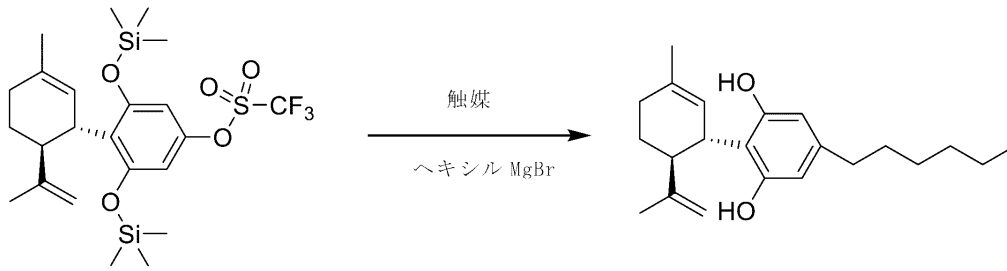
## 【0175】

これは、実施例43で説明された手順に従って、臭化ブチルマグネシウムを用いて調製された。

## 【0176】

50

実施例 45 : 5 - ヘキシル - 2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製  
【化 6 3】



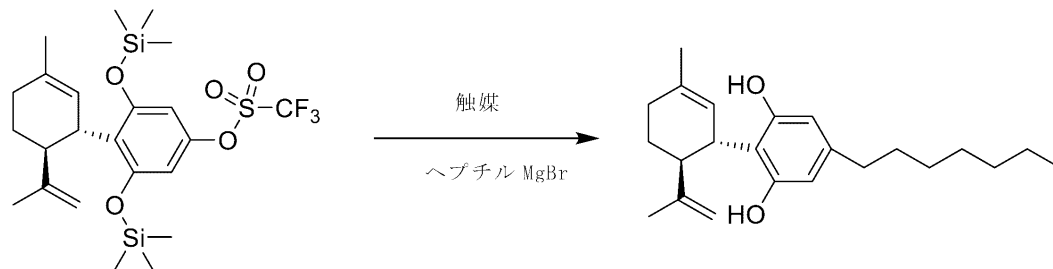
10

【0177】

これは、実施例 43 で概要を述べた手順に従って、臭化ヘキシルマグネシウムを用いて調製された。

【0178】

実施例 46 : 5 - ヘプチル - 2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオール ( S , S - カンナビジホロール ) の調製  
【化 6 4】



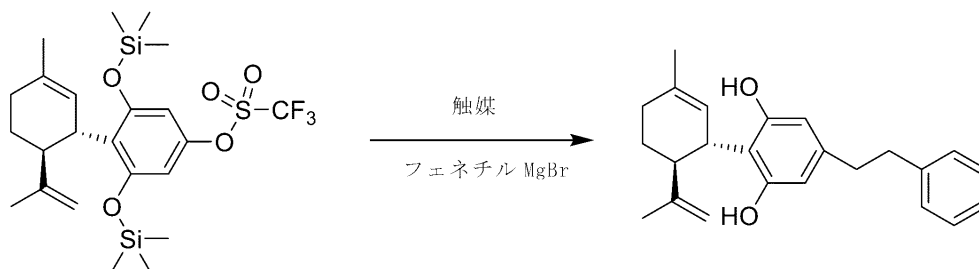
20

【0179】

これは、実施例 43 で概要を述べた手順に従って、臭化ヘプチルマグネシウムを用いて調製された。

【0180】

実施例 47 : 2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 5 - フェネチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製  
【化 6 5】



40

【0181】

これは、実施例 43 で概要を述べた手順に従って、臭化フェネチルマグネシウムを用いて調製された。

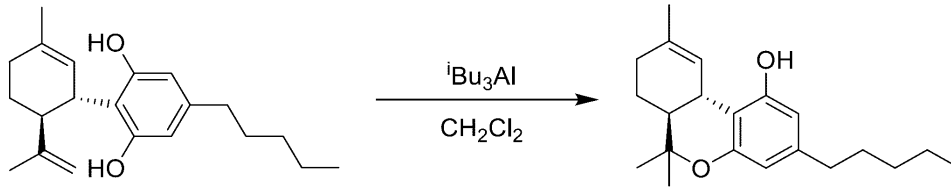
【0182】

実施例 48 : ( 6 a S , 10 a S ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - ペンチル - 6 a ,

50

7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オール ( S , S - テトラヒドロカンナビノール ) の調製

【化 6 6】



10

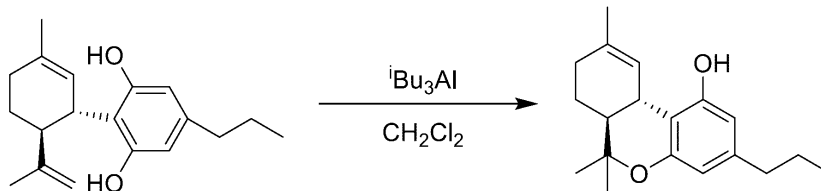
【 0 1 8 3】

これは、実施例 5 で概要を述べた手順に従って、2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 5 - ペンチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。

【 0 1 8 4】

実施例 49 : ( 6 a S , 10 a S ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - プロピル - 6 a , 7 , 8 , 10 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オール ( S , S - テトラヒドロカンナビリン ) の調製

【化 6 7】



20

【 0 1 8 5】

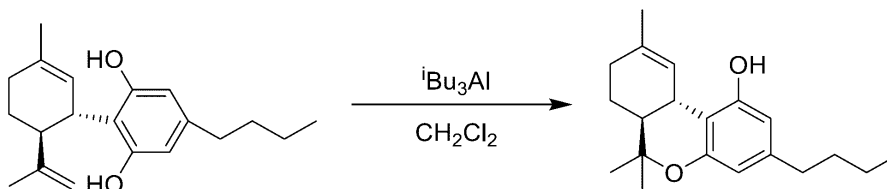
これは、実施例 21 で概要を述べた手順に従って、2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 5 - プロピルベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。

30

【 0 1 8 6】

実施例 50 : ( 6 a S , 10 a S ) - 3 - ブチル - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 6 a , 7 , 8 , 10 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オール ( S , S - テトラヒドロカンナブトール ) の調製

【化 6 8】



40

【 0 1 8 7】

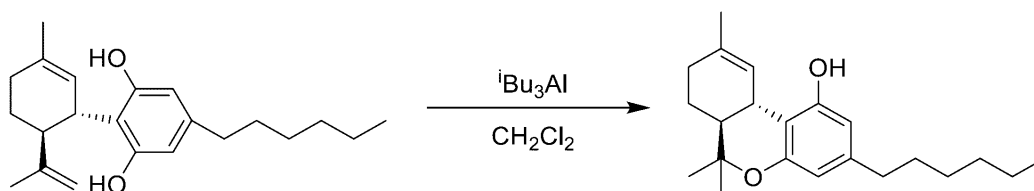
これは、実施例 22 で概要を述べた手順に従って、5 - ブチル - 2 - ( ( 1 S , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。

【 0 1 8 8】

実施例 51 : ( 6 a S , 10 a S ) - 3 - ヘキシル - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 6 a , 7 , 8 , 10 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製

50

## 【化69】



## 【0189】

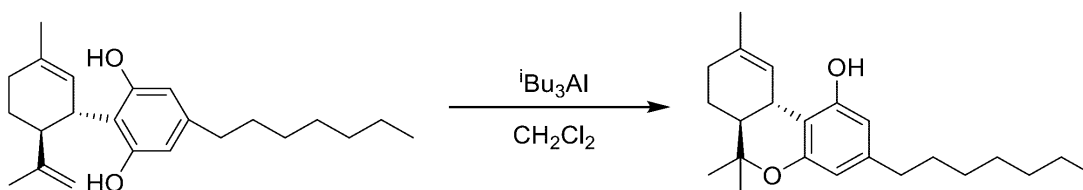
これは、実施例23で概要を述べた手順に従って、5-ヘキシル-2-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオールを用いて調製された。

10

## 【0190】

実施例52：(6*aS*, 10*aS*)-3-ヘプチル-6,6,9-トリメチル-6*a*,7,8,10*a*-テトラヒドロ-6*H*-ベンゾ[*c*]クロメン-1-オール(*S*, *S*-テトラヒドロカンナビホロール)の調製

## 【化70】



20

## 【0191】

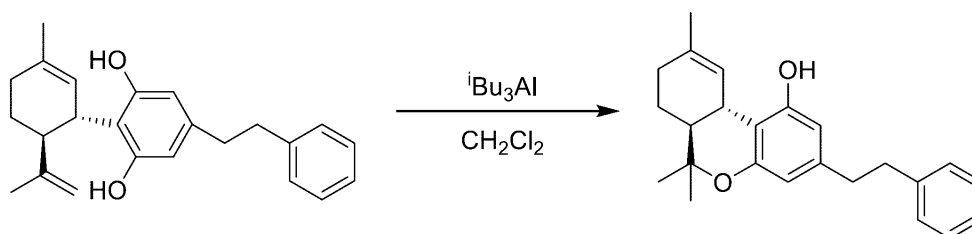
これは、実施例24で概要を述べた手順に従って、5-ヘプチル-2-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオールを用いて調製された。

## 【0192】

実施例53：(6*aS*, 10*aS*)-6,6,9-トリメチル-3-フェニル-6*a*,7,8,10*a*-テトラヒドロ-6*H*-ベンゾ[*c*]クロメン-1-オールの調製

30

## 【化71】



40

## 【0193】

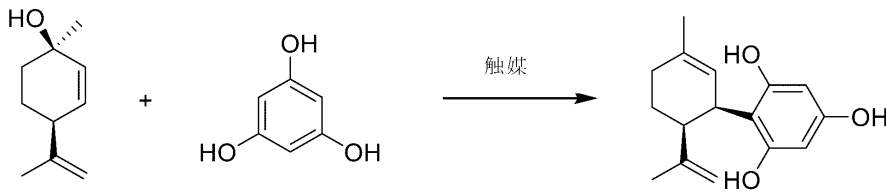
これは、実施例29で概要を述べた手順に従って、2-((1*S*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)-5-フェニルベンゼン-1,3-ジオールを用いて調製された。

## 【0194】

実施例54：2-((1*R*, 6*S*)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)ベンゼン-1,3,5-トリオールの調製

50

## 【化72】



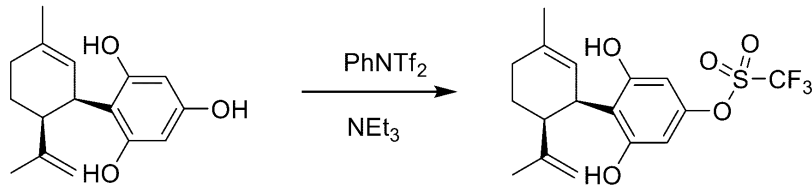
## 【0195】

実施例39からの母液は、約5%の2-((1R,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3,5-トリオールを含んでいた。これを実施例30で説明される手順を用いて単離した。

## 【0196】

実施例55: 3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

## 【化73】



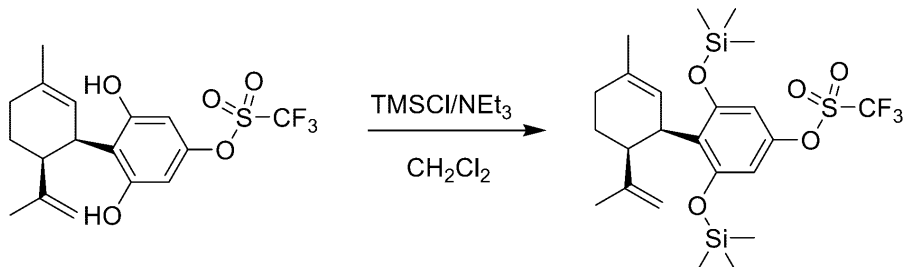
## 【0197】

これは、実施例31で説明される手順を用いて2-((1R,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3,5-トリオールから調製した。

## 【0198】

実施例56: 4-((1R,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

## 【化74】



## 【0199】

これは、実施例32で説明される手順を用いて3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートから調製した。

## 【0200】

実施例57: 2-((1R,6S)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)

10

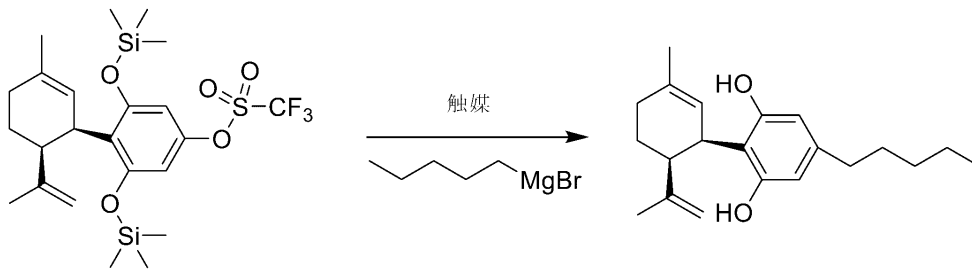
20

30

40

50

) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製  
【化 7 5】



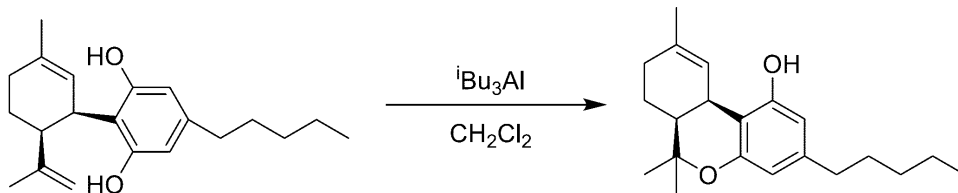
10

【 0 2 0 1】

これは、実施例 3 3 で説明される手順を用いて 4 - ((1 R , 6 S) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 , 5 - ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートから調製した。

【 0 2 0 2】

実施例 5 8 : ( 6 a S , 1 0 a R ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - ペンチル - 6 a , 7 , 8 , 1 0 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製  
【化 7 6】



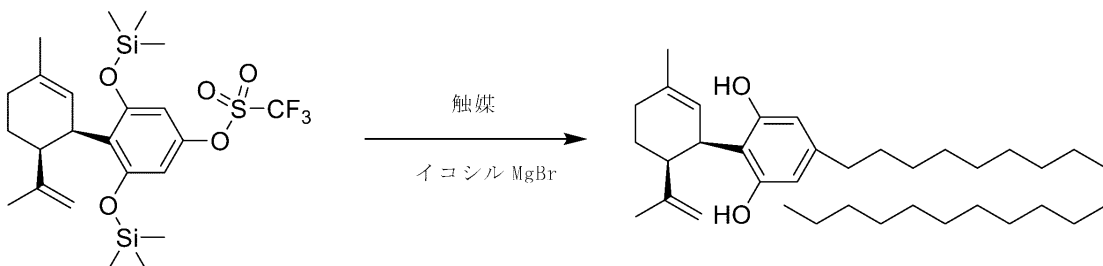
20

【 0 2 0 3】

これは、実施例 3 4 で説明される手順を用いて 2 - ((1 R , 6 S) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールから調製した。

【 0 2 0 4】

実施例 5 9 : 5 - イコシル - 2 - ((1 R , 6 S) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル)ベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製  
【化 7 7】



40

【 0 2 0 5】

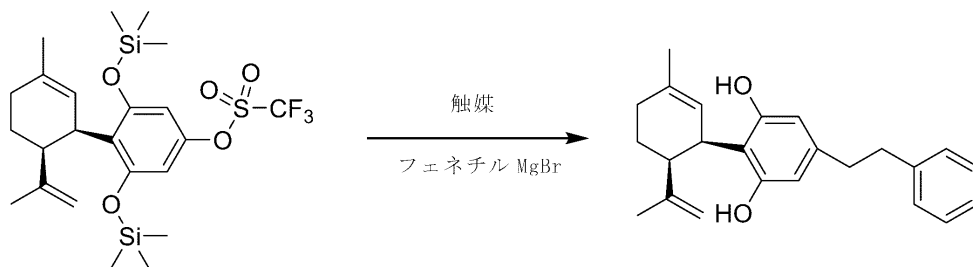
これは、実施例 3 5 で説明される手順を用いて 4 - ((1 R , 6 S) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 , 5 - ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネートから調製した。

【 0 2 0 6】

実施例 6 0 : 2 - ((1 R , 6 S) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - フェネチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールの調製

50

## 【化 7 8】



10

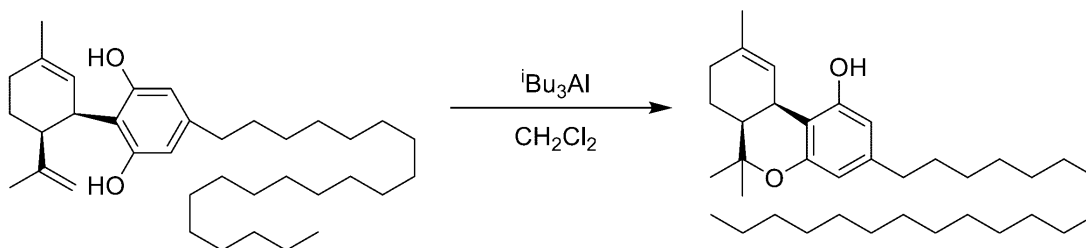
## 【0207】

これは、実施例 36 で説明される手順を用いて 4 - ( ( 1 R , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) - 3 , 5 - ビス ( トリメチルシリルオキシ ) フェニル トリフルオロメタンサルホネートから調製した。

## 【0208】

実施例 61 : ( 6 a S , 10 a R ) - 3 - イコシル - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 6 a , 7 , 8 , 10 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製

## 【化 7 9】



20

## 【0209】

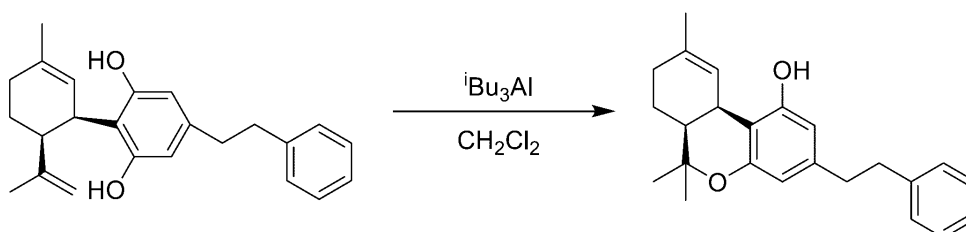
これは、実施例 37 で概要を述べた手順に従って、5 - イコシル - 2 - ( ( 1 R , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。

30

## 【0210】

実施例 62 : ( 6 a S , 10 a R ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - フェネチル - 6 a , 7 , 8 , 10 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オール ( ペロツテチネン ( Perrottetinene ) ) の調製

## 【化 8 0】



40

## 【0211】

これは、実施例 38 で概要を述べた手順に従って、2 - ( ( 1 R , 6 S ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) - 5 - フェネチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。

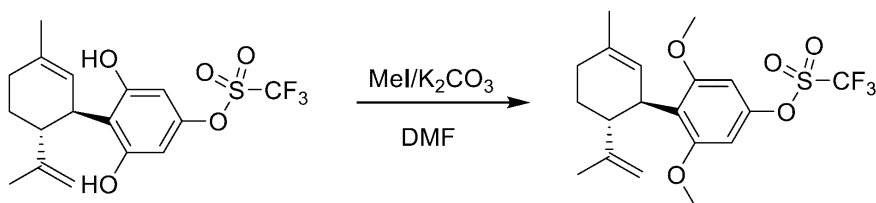
## 【0212】

実施例 63 : 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) フェニル トリフルオロメタンサル

50

## ホネートの調製

## 【化 8 1】



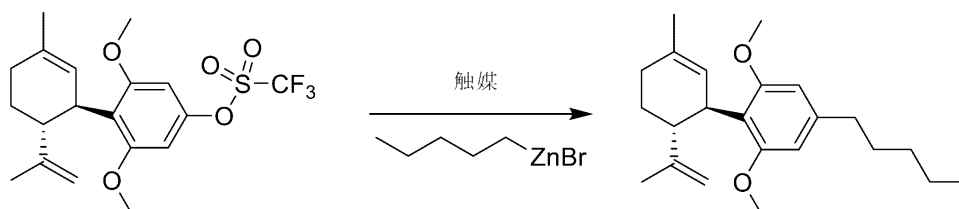
## 【0 2 1 3】

無水DMF (25 ml) を、シュレンクフラスコ中の 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホネート (5.0 g, 12.7 mmol)、ヨウ化メチル (3.77 g, 26.5 mmol)、および炭酸カリウム (4.2 g, 30.4 mmol) の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で室温にて12時間激しく撹拌した。水 (100 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。それを濾過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけ、純粋な生成物を黄色の油として単離した。収量 = 4.3 グラム。

## 【0 2 1 4】

実施例 6 4 : 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化 n - ペンチル亜鉛との反応

## 【化 8 2】



## 【0 2 1 5】

臭化 n - ペンチル亜鉛の溶液 (THF 中の 0.5 M 溶液 5.0 ml ; 2.50 mmol) を 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホネート (1.0 g, 2.38 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (40 mg, 0.06 mmol, 2.5%) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて1時間撹拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物の NMR スペクトルは、基質から生成物への 100% の変換を示す。ヘキサン / 酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を淡黄色の油として得た。収量 = 0.70 g。

## 【0 2 1 6】

実施例 6 5 : 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化 n - プロピル亜鉛との反応

10

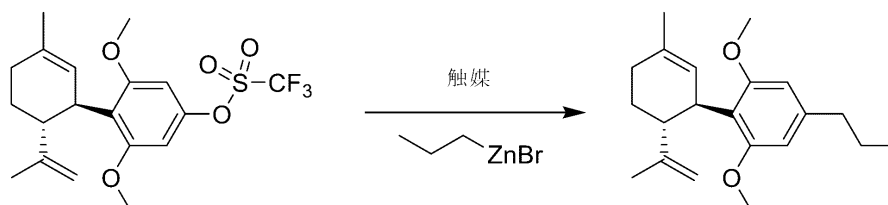
20

30

40

50

## 【化 8 3】



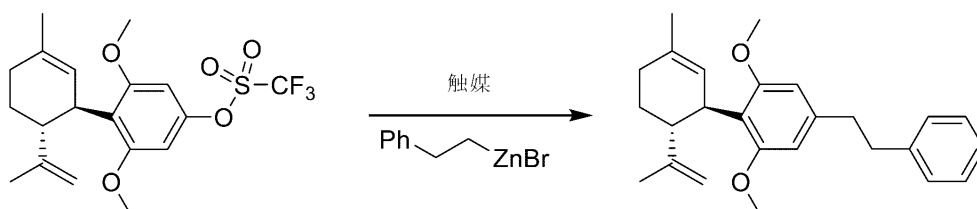
## 【0217】

臭化n-プロピル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液12.0ml; 6.0mmol) を3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート (1.68g, 4.0mmol) およびPdCl<sub>2</sub>(dppf) (30mg, 0.04mmol, 1.0%) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて3時間撹拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への100%の変換を示す。ヘキサン/酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を淡黄色の油として得た。収量 = 1.20g。

## 【0218】

実施例66: 3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化フェネチル亜鉛との反応

## 【化 8 4】



## 【0219】

臭化フェネチル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液12.0ml; 6.0mmol) を3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート (1.68g, 4.0mmol) およびPdCl<sub>2</sub>(dppf) (30mg, 0.04mmol, 1.0%) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で50℃にて24時間撹拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への100%の変換を示す。ヘキサン/酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を淡黄色の油として得た。収量 = 1.42g。

## 【0220】

実施例67: 3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネートの調製

10

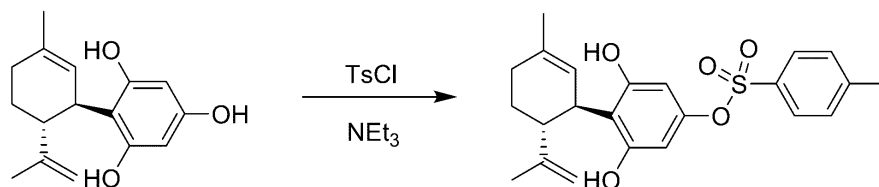
20

30

40

50

## 【化 8 5】



## 【0 2 2 1】

トリエチルアミン (31 ml、222 mmol) をジクロロメタン (200 ml) 中の 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3, 5 - トリオール (38.5 g、148 mmol) の溶液に添加し、混合物を 0 °C まで冷却した。トルエンスルホニルクロリド (29.6 g、155 mmol) の溶液をゆっくりと添加し、混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、相を分離した。水層をジクロロメタン (3 × 50 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけ、純粋な生成物を白色の結晶性固体として単離した。収量 = 40.2 グラム。

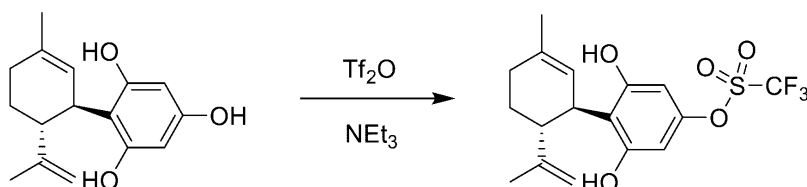
10

## 【0 2 2 2】

実施例 68 : 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホネートの調製

20

## 【化 8 6】



30

## 【0 2 2 3】

トリエチルアミン (3.1 ml、22.2 mmol) をジクロロメタン (50 ml) 中の 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) ベンゼン - 1, 3, 5 - トリオール (3.85 g、14.8 mmol) の溶液に添加し、混合物を 0 °C まで冷却した。トリフルオロメタンスルホニル無水物 (trifluoromethanesulfonyl anhydride) (4.51 g、16.0 mmol) の溶液をゆっくりと添加し、混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、相を分離した。水層をジクロロメタン (3 × 25 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけ、純粋な生成物をオレンジ色 ~ 赤色の油として単離した。収量 = 4.2 グラム。

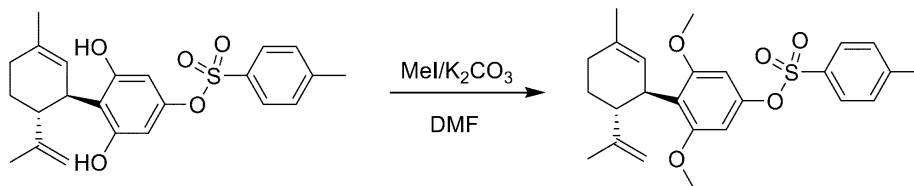
40

## 【0 2 2 4】

実施例 69 : 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキス - 2 - エニル) フェニル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

50

【化 8 7】



【 0 2 2 5】

無水DMF (25 ml) を、シュレンクフラスコ中の 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル 4 - メチルベンゼンスルホネート (5.0 g, 12.1 mmol)、ヨウ化メチル (3.77 g, 26.5 mmol)、および炭酸カリウム (4.2 g, 30.4 mmol) の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で室温にて12時間激しく攪拌した。水 (100 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。それを濾過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけ、純粋な生成物を粘稠性で淡黄色の油として単離した。収量 = 4.8 グラム。

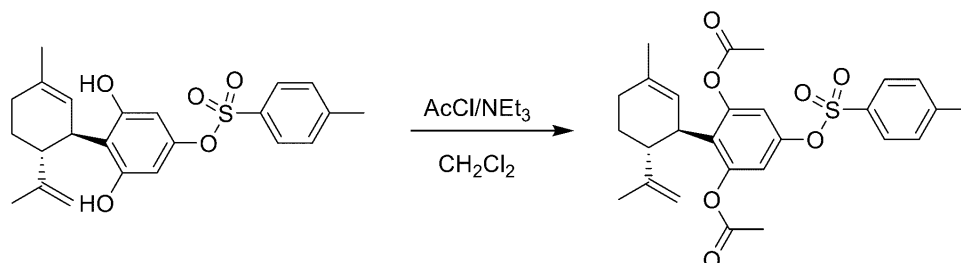
10

【 0 2 2 6】

実施例 70 : 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - (トシルオキシ) - 1, 3 - フェニレン ジアセテートの調製

20

【化 8 8】



30

【 0 2 2 7】

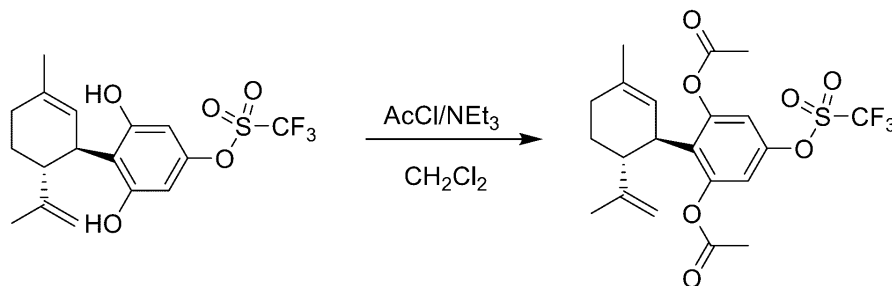
塩化アセチル (0.39 g, 4.94 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル 4 - メチルベンゼン - スルホネート (1.0 g, 2.41 mmol) および NEt<sub>3</sub> (0.73 g, 7.24 mmol) の混合物にアルゴン下で0 にて添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応を水でクエンチし、相を分離した。水層をジクロロメタン (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した後、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけ、純粋な生成物を淡黄色の油として単離した。収量 = 1.12 グラム。

40

【 0 2 2 8】

実施例 71 : 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1, 3 - フェニレン ジアセテートの調製

## 【化 8 9】



10

## 【0229】

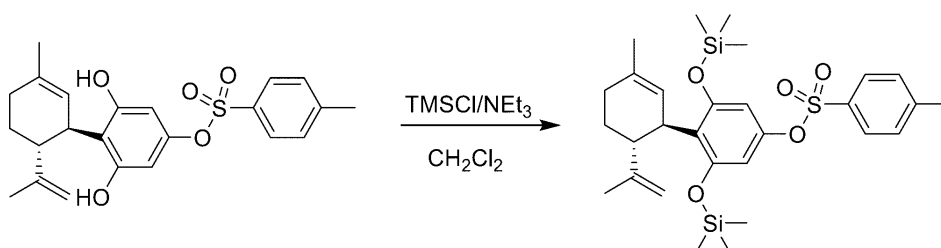
塩化アセチル (2.05 g、26.1 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中の 3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート (5.0 g、12.7 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (3.86 g、38.2 mmol) の混合物にアルゴン下で 0 にて添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。さらなる分量の塩化アセチル (2.0 g) を添加し、反応が完了するまで (TLC)、室温で攪拌した。反応を重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、相を分離した。水層をジクロロメタン (3 x 25 ml) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した後、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけ、純粋な生成物を淡黄色の油として単離した。収量 = 5.51 グラム。

20

## 【0230】

実施例 72 : 4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネートの調製

## 【化 9 0】



30

## 【0231】

トリメチルシリルクロリド (2.5 g、23.0 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) 中の 3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネート (3.0 g、7.2 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (2.8 g、27.7 mmol) の混合物にアルゴン下で 0 にて添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。それを濾過し、濾液から溶媒を除去した。次いで、それをヘキサン (25 ml) に懸濁し、4 時間攪拌した。それを濾過し、溶媒を減圧下で除去し、生成物を真空下で乾燥させて、黄褐色の油を得た。収量 = 4.00 g。

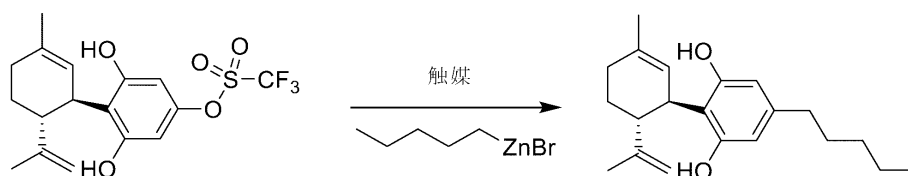
40

## 【0232】

実施例 73 : 3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化 n-ペンチル亜鉛との反応

50

## 【化91】



## 【0233】

臭化n-ペンチル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液2.1ml; 1.04mmol) を3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート (100mg, 0.26mmol)、ZnBr<sub>2</sub> (117mg, 0.52mmol) およびPdCl<sub>2</sub>(dppf) (10mg, 0.03mmol, 5%)の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて12時間攪拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への15%の変換を示す。

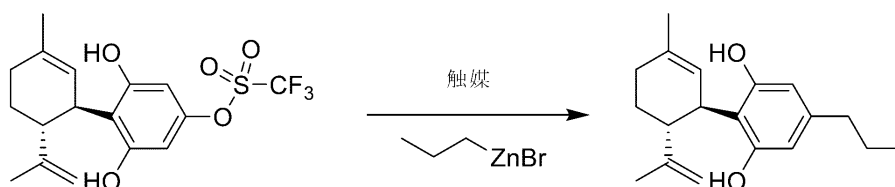
10

## 【0234】

実施例74: 3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化n-プロピル亜鉛との反応

20

## 【化92】



30

## 【0235】

臭化n-プロピル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液2.1ml; 1.04mmol) を3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート (100mg, 0.26mmol)、ZnBr<sub>2</sub> (117mg, 0.52mmol) およびPdCl<sub>2</sub>(dppf) (10mg, 0.03mmol, 5%)の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて12時間攪拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への12%の変換を示す。

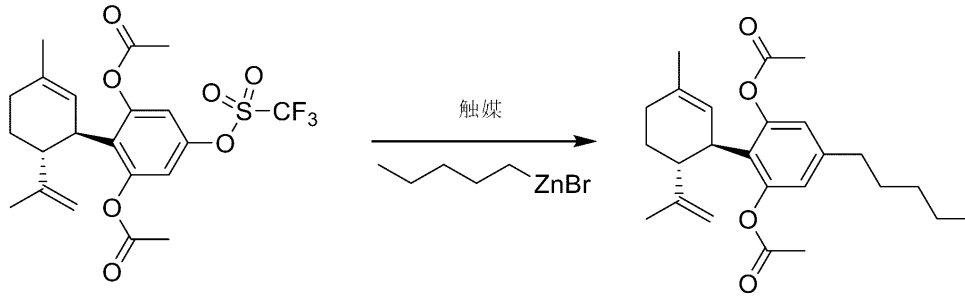
40

## 【0236】

実施例75: 2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,3-フェニレン ジアセテートと臭化n-ペンチル亜鉛との反応

50

## 【化93】



10

## 【0237】

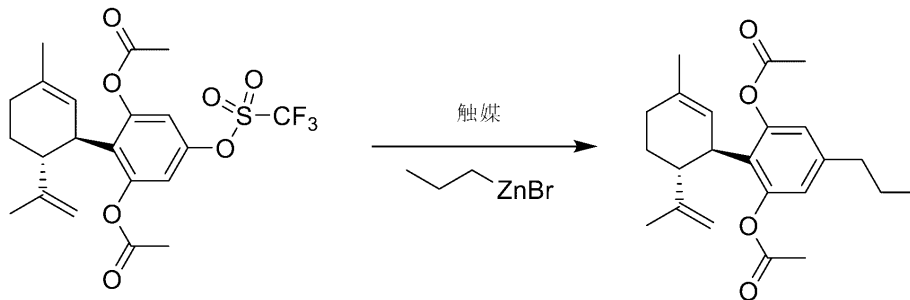
臭化n-ペンチル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液6.3ml; 3.15mmol) を2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,3-フェニレンジアセテート(1.0g, 2.10mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(35mg, 0.05mmol, 2.3%)の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて12時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への100%の変換を示す。ヘキサン/酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を淡黄色の油として得た。収量 = 0.67g。

20

## 【0238】

実施例76: 2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,3-フェニレンジアセテートと臭化n-プロピル亜鉛との反応

## 【化94】



30

## 【0239】

臭化n-プロピル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液6.3ml; 3.15mmol) を2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,3-フェニレンジアセテート(1.0g, 2.10mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(35mg, 0.05mmol, 2.3%)の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて12時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への100%の変換を示す。ヘキサン/酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を淡黄色の油として得た。収量 = 0.65g。

40

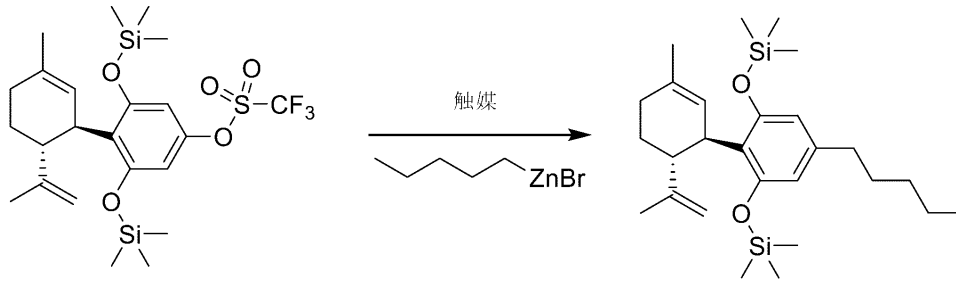
## 【0240】

実施例77: (2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチル-1,3-フェニレン)ビス(オキシ)

50

## ビス(トリメチルシラン)の調製

## 【化95】



10

## 【0241】

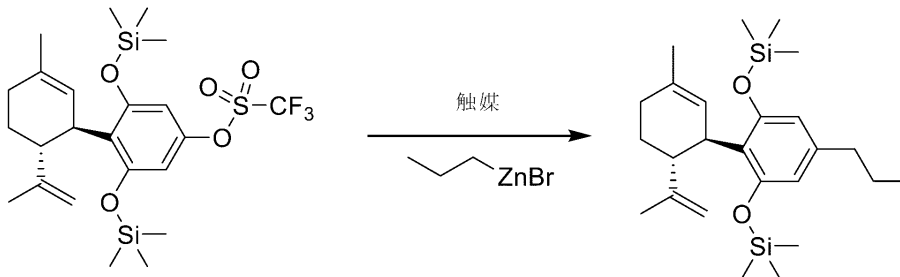
臭化n-ペンチル亜鉛の溶液(THF中の0.5M溶液5.6ml; 2.80mmol)を4-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(1.0g, 1.87mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(34mg, 0.047mmol, 2.5%)の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて1時間撹拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への100%の変換を示す。収量=0.83g。

20

## 【0242】

実施例78: (2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-プロピル-1,3-フェニレン)ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン)の調製

## 【化96】



30

## 【0243】

臭化n-プロピル亜鉛の溶液(THF中の0.5M溶液5.6ml; 2.80mmol)を4-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(1.0g, 1.87mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(34mg, 0.047mmol, 2.5%)の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて2時間撹拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への100%の変換を示す。収量=0.79g。

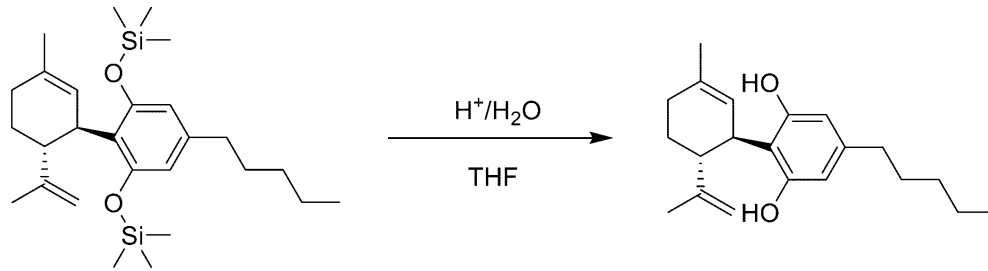
40

## 【0244】

実施例79: (2-((1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチル-1,3-フェニレン)ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン)の加水分解

50

## 【化 9 7】



10

## 【0 2 4 5】

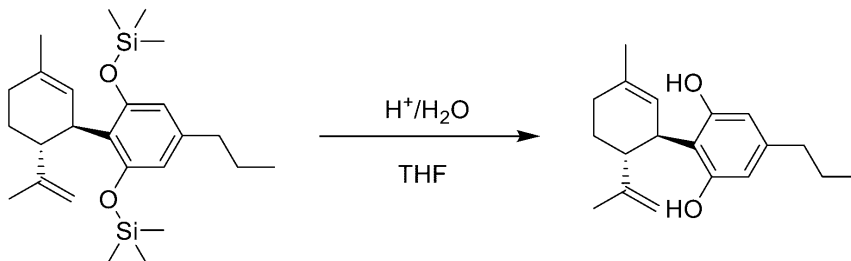
エタノール (10 ml) および希  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 M 溶液 5 ml) を THF (5 ml) 中の (2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチル - 1, 3 - フェニレン) ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン) (0.83 g) の溶液に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。それをエーテル (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、次いで、蒸発乾固させた。ヘキサン / 酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を精製した。収量 = 0.55 g。

## 【0 2 4 6】

実施例 80 : (2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - プロピル - 1, 3 - フェニレン) ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン) の加水分解

20

## 【化 9 8】



30

## 【0 2 4 7】

エタノール (10 ml) および希  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 M 溶液 5 ml) を THF (5 ml) 中の (2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチル - 1, 3 - フェニレン) ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン) (0.79 g) の溶液に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。それをエーテル (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、次いで、蒸発乾固させた。ヘキサン / 酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を精製した。収量 = 0.53 g。

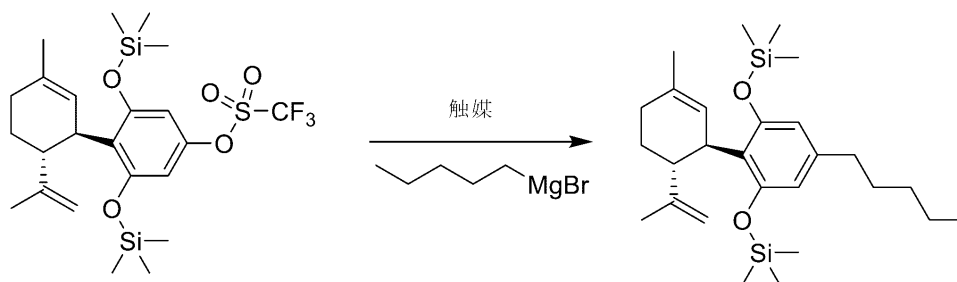
40

## 【0 2 4 8】

実施例 81 : (2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチル - 1, 3 - フェニレン) ビス(オキシ)ビス(トリメチルシラン) の調製

50

## 【化 9 9】



10

## 【0 2 4 9】

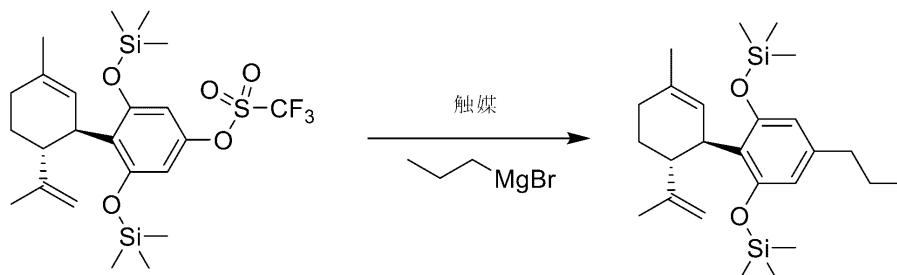
臭化 n - ペンチルマグネシウムの溶液 (ジエチルエーテル中の 1 . 0 M 溶液 2 . 0 m l ; 2 . 0 m m o l ) を 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) - 3 , 5 - ビス ( トリメチルシリルオキシ ) フェニル トリフルオロメタンスルホネート ( 2 0 0 m g , 0 . 3 7 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 0 m g , 0 . 0 1 4 m m o l ) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 1 時間攪拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発乾固させた。残留物の N M R スペクトルは、基質から生成物への 8 0 % の変換を示す。

20

## 【0 2 5 0】

実施例 8 2 : ( 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) - 5 - プロピル - 1 , 3 - フェニレン ) ビス ( オキシ ) ビス ( トリメチルシラン ) の調製

## 【化 1 0 0】



30

## 【0 2 5 1】

臭化 n - プロピルマグネシウムの溶液 (ジエチルエーテル中の 1 . 0 M 溶液 2 . 0 m l ; 2 . 0 m m o l ) を 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) - 3 , 5 - ビス ( トリメチルシリルオキシ ) フェニル トリフルオロメタンスルホネート ( 2 0 0 m g , 0 . 3 7 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 0 m g , 0 . 0 1 4 m m o l ) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 2 時間攪拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発乾固させた。残留物の N M R スペクトルは、基質から生成物への 8 5 % の変換を示す。

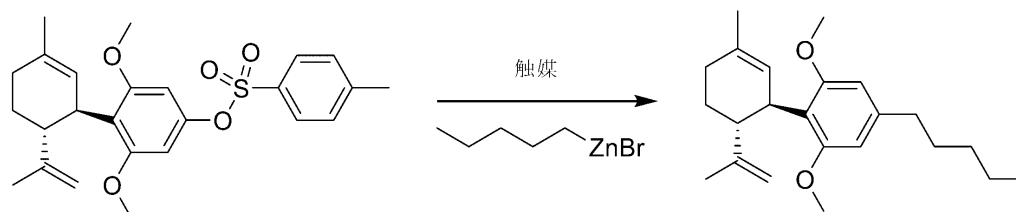
40

## 【0 2 5 2】

実施例 8 3 : 触媒として [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) クロリドおよび臭化亜鉛を用いた 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキス - 2 - エニル ) フェニル 4 - メチルベンゼンスルホネートと臭化 n - ペンチル亜鉛との反応

50

## 【化101】



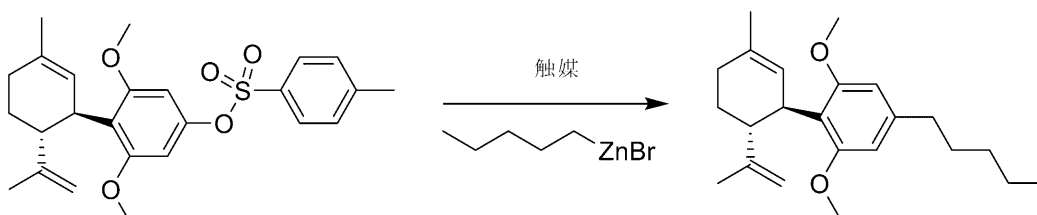
## 【0253】

臭化n-ペンチル亜鉛の溶液（THF中の0.5M溶液1.8ml；0.90mmol）を3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネート（200mg、0.45mmol）、ZnBr<sub>2</sub>（102mg、0.45mmol）およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)（16mg、0.022mmol、5%）の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて15時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への12%の変換を示す。

## 【0254】

実施例84：触媒として[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)クロリドおよび亜鉛トリフレートを用いた3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネートと臭化n-ペンチル亜鉛との反応

## 【化102】



## 【0255】

臭化n-ペンチル亜鉛の溶液（THF中の0.5M溶液1.8ml；0.90mmol）を3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネート（200mg、0.45mmol）、Zn(OTf)<sub>2</sub>（164mg、0.45mmol）およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)（16mg、0.022mmol、5%）の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて15時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への15%の変換を示す。

## 【0256】

実施例85：触媒として[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)クロリドおよび臭化銅(II)を用いた3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネートと臭化n-ペンチル亜鉛との反応

10

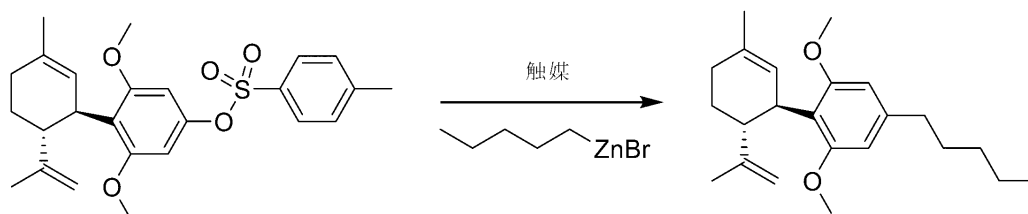
20

30

40

50

## 【化103】



## 【0257】

10

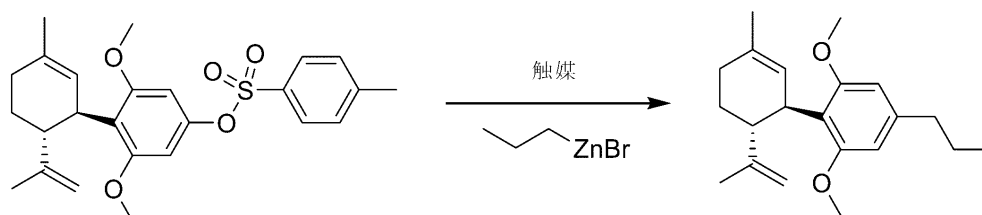
臭化n-ペンチル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液1.8ml; 0.90mmol) を3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネート (200mg、0.45mmol)、CuBr<sub>2</sub> (101mg、0.45mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16mg、0.022mmol、5%) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて15時間攪拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への26%の変換を示す。

## 【0258】

20

実施例86：触媒として[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)クロリドおよび臭化亜鉛を用いた3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネートと臭化n-プロピル亜鉛との反応

## 【化104】



30

## 【0259】

臭化n-プロピル亜鉛の溶液 (THF中の0.5M溶液1.8ml; 0.90mmol) を3,5-ジメトキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル 4-メチルベンゼンスルホネート (200mg、0.45mmol)、ZnBr<sub>2</sub> (102mg、0.45mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16mg、0.022mmol、5%) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて15時間攪拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への15%の変換を示す。

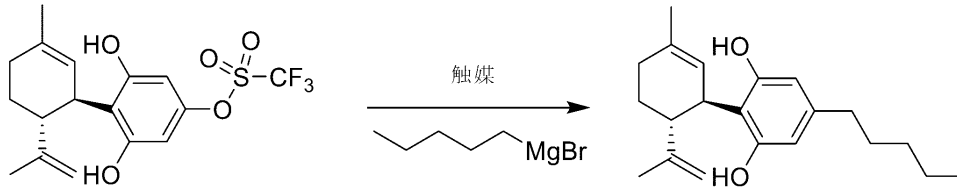
40

## 【0260】

実施例87：触媒として[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を用いた3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化n-ペンチルマグネシウムとの反応

50

## 【化105】



## 【0261】

臭化n-ペンチルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の1.0M溶液2.0ml；2.0mmol）を3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート（200mg、0.45mmol）およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)（10mg、0.014mmol、3%）の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて15時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への20%の変換を示す。

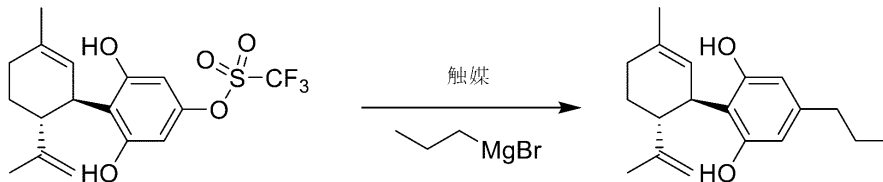
10

## 【0262】

実施例88：触媒として[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を用いた3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニルトリフルオロメタンスルホネートと臭化n-プロピルマグネシウムとの反応

20

## 【化106】



30

## 【0263】

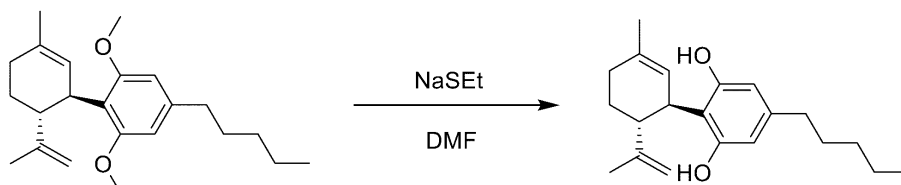
臭化n-プロピルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の1.0M溶液2.0ml；2.0mmol）を3,5-ジヒドロキシ-4-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート（200mg、0.45mmol）およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)（10mg、0.014mmol、3%）の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で60℃にて15時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物のNMRスペクトルは、基質から生成物への18%の変換を示す。

## 【0264】

実施例89：1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼンとナトリウムエチルチオレート(sodium ethylthiolate)との反応

40

## 【化107】



50

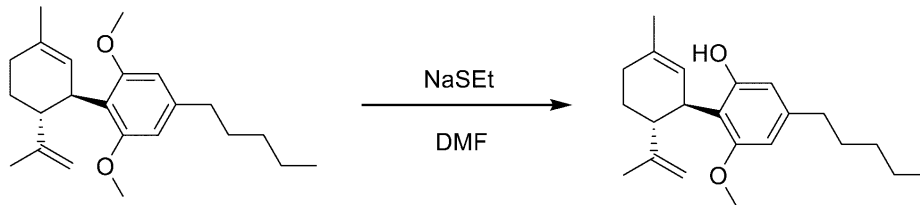
## 【0265】

ナトリウムエチルチオレート (1.33 g、15.8 mmol) を DMF (10 ml) 中の 1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼン (1.35 g、3.94 mmol) の溶液に添加し、混合物をアルゴン下において 150 で 5 時間加熱した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 1.02 g。

## 【0266】

実施例 90 : 1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼンとナトリウムエチルチオレートとの反応

## 【化108】



10

20

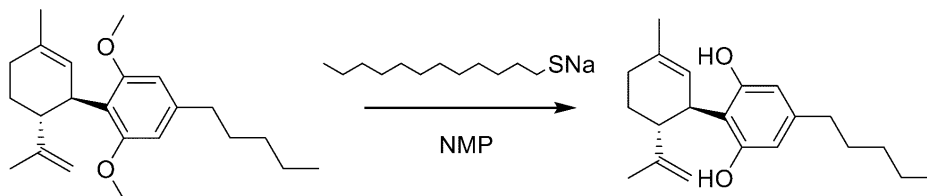
## 【0267】

ナトリウムエチルチオレート (133 mg、1.6 mmol) を DMF (5 ml) 中の 1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼン (135 mg、0.40 mmol) の溶液に添加し、混合物をアルゴン下において 120 で 3 時間加熱した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 95 mg。

## 【0268】

実施例 91 : 1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼンとナトリウムドデシルチオレート (sodium dodecylthiolate) との反応

## 【化109】



30

40

## 【0269】

ナトリウムドデシルチオレート (494 mg、2.2 mmol) を NMP (5 ml) 中の 1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エニル)-5-ペンチルベンゼン (250 mg、0.73 mmol) の溶液に添加し、混合物をアルゴン下において 160 で 6 時間加熱した。それを室温まで冷却し、希硫酸で中和した。混合物を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 195 mg。

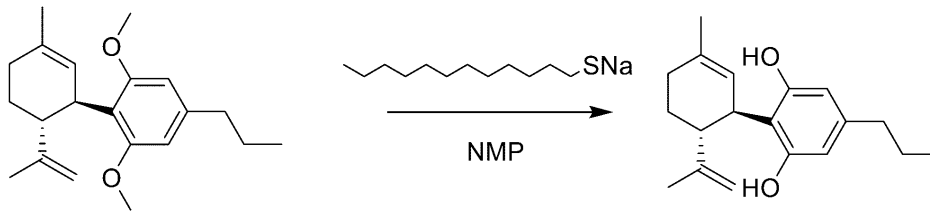
## 【0270】

実施例 92 : 1,3-ジメトキシ-2-((1R,6R)-3-メチル-6-(プロブ

50

- 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - プロピルベンゼンとナトリウムドデシルチオレートとの反応

【化 1 1 0】



10

【 0 2 7 1】

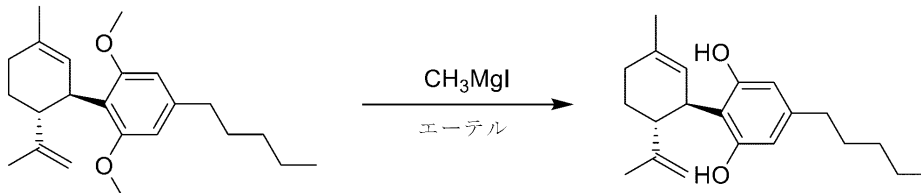
ナトリウムドデシルチオレート (494 mg、2.2 mmol) を NMP (5 ml) 中の 1,3 - ジメトキシ - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチル - ベンゼン (250 mg、0.79 mmol) の溶液に添加し、混合物をアルゴン下において 160 で 6 時間加熱した。それを室温まで冷却し、希硫酸で中和した。混合物を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 182 mg。

【 0 2 7 2】

実施例 93 : 1, 3 - ジメトキシ - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチルベンゼンとヨウ化メチルマグネシウムとの反応

20

【化 1 1 1】



30

【 0 2 7 3】

ヨウ化メチルマグネシウムの溶液 (ジエチルエーテル中の 3.0 M 溶液 5.25 ml ; 15.8 mmol) を 1, 3 - ジメトキシ - 2 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) - 5 - ペンチルベンゼン (1.35 g、3.94 mmol) に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 30 分間撹拌した。次いで、それを減圧下でゆっくりと 160 に加熱した。それを真空下において 160 で 3 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、エーテルを添加した後、塩化アンモニウム溶液を (ゆっくりと) 添加した。相を分離し、水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 0.94 g。

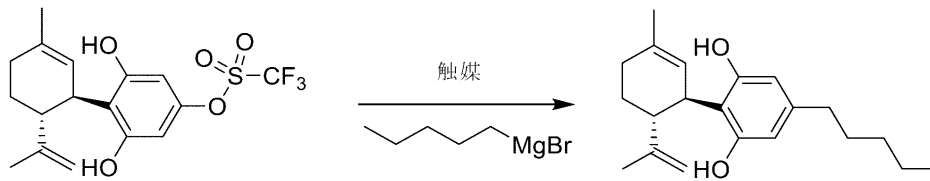
40

【 0 2 7 4】

実施例 94 : 触媒としてビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] 塩化ニッケル (II) クロリドを用いた 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - ((1R, 6R) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニル トリフルオロメタンスルホネートと臭化 n - ペンチルマグネシウムとの反応

50

## 【化 1 1 2】



## 【0 2 7 5】

臭化 *n*-ペンチルマグネシウムの溶液（ジエチルエーテル中の 1.0 M 溶液 1.0 ml ; 1.0 mmol）を 3, 5-ジヒドロキシ-4-((1*R*, 6*R*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート（100 mg、0.25 mmol）、NiCl<sub>2</sub>(dppe)（13 mg、0.025 mmol、10%）および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（54 mg、0.24 mmol）の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 20 時間撹拌した。それを室温まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させた。残留物の NMR スペクトルは、基質から生成物への 22% の変換を示す。

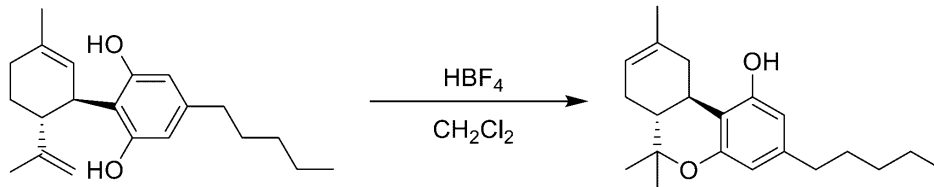
10

## 【0 2 7 6】

実施例 95：(6*aR*, 10*aR*)-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6*a*, 7, 10, 10*a*-テトラヒドロ-6*H*-ベンゾ[*c*]クロメン-1-オール（<sup>8</sup>-テトラヒドロカンナビノール）の調製

20

## 【化 1 1 3】



30

## 【0 2 7 7】

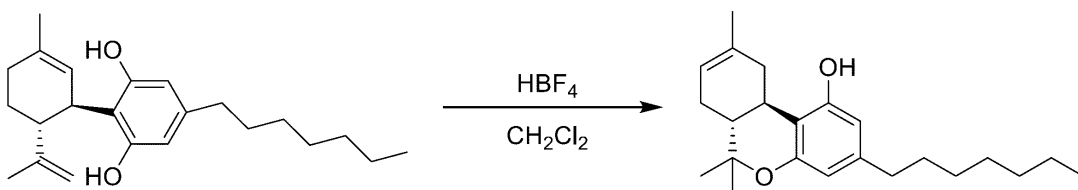
HBF<sub>4</sub> · Et<sub>2</sub>O（40 mg、0.25 mmol）の溶液をジクロロメタン（10 ml）中の 2-((1*R*, 6*R*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)シクロヘキス-2-エニル)-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオール（1.0 g、3.18 mmol）の溶液に添加し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応を水でクエンチし、相を分離した。有機層を NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固させて、生成物を黄色の樹脂として得た。収量 = 0.84 g。

## 【0 2 7 8】

実施例 96：(6*aR*, 10*aR*)-3-ヘプチル-6, 6, 9-トリメチル-6*a*, 7, 10, 10*a*-テトラヒドロ-6*H*-ベンゾ[*c*]クロメン-1-オール（<sup>8</sup>-テトラヒドロカンナビホロール）の調製

40

## 【化 1 1 4】



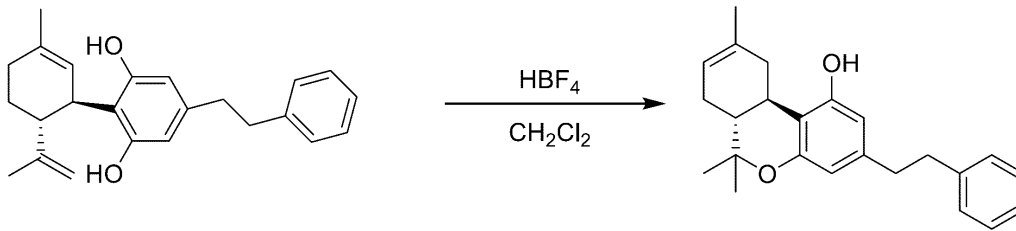
## 【0 2 7 9】

50

これは、実施例 95 で概要を述べた手順に従って、5 - ヘプチル - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。生成物は黄色の樹脂として単離された。

【 0 2 8 0 】

実施例 97 : ( 6 a R , 1 0 a R ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - フェネチル - 6 a , 7 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オールの調製  
【 化 1 1 5 】



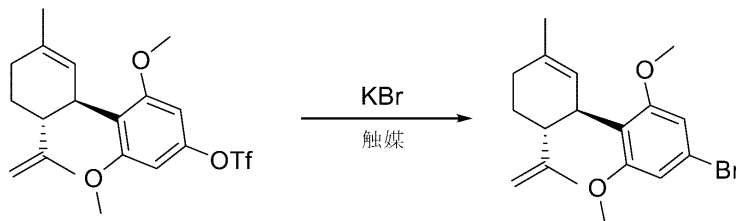
10

【 0 2 8 1 】

これは、実施例 95 で概要を述べた手順に従って、2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 5 - フェネチルベンゼン - 1 , 3 - ジオールを用いて調製された。生成物は黄色の樹脂として単離された。

【 0 2 8 2 】

実施例 98 : 5 - プロモ - 1 , 3 - ジメトキシ - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼンの調製  
【 化 1 1 6 】



30

【 0 2 8 3 】

ジオキサソ ( 5 m l ) 中の t B u B r e t t P h o s ( 4 . 8 m g , 0 . 0 1 m m o l ) および P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 4 . 6 m g , 0 . 0 0 5 m m o l ) の溶液を 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) フェニルトリフルオロメタンスルホネート ( 2 1 0 m g , 0 . 5 m m o l ) 、 K B r ( 1 2 0 m g , 1 . 0 m m o l ) および K F ( 1 5 m g , 0 . 2 5 m m o l ) の混合物にアルゴン下で添加し、混合物を 1 2 0 °C で 1 6 時間激しく攪拌した。それを室温まで冷却し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 1 0 5 m g 。

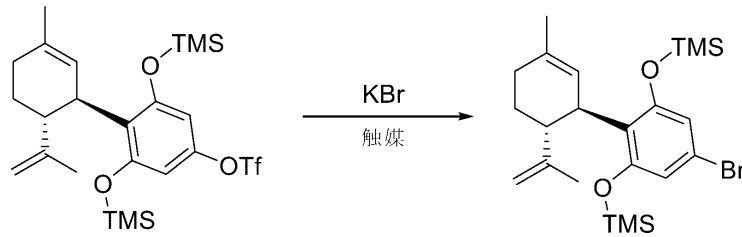
40

【 0 2 8 4 】

実施例 99 : ( 5 - プロモ - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) - 1 , 3 - フェニレン ) ビス ( オキシ ) ビス ( トリメチルシラン ) の調製

50

## 【化 1 1 7】



## 【0 2 8 5】

10

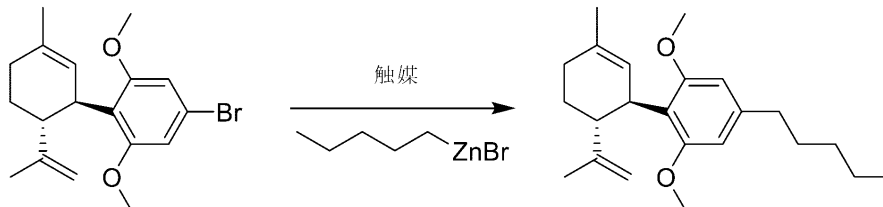
ジオキサン (5 ml) 中の *t*BuBrettPhos (19 mg、0.04 mmol) および  $Pd_2(dba)_3$  (18 mg、0.02 mmol) の溶液を 4 - ((1*R*, 6*R*) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3, 5 - ビス(トリメチルシリルオキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホネート (540 mg、1.0 mmol) および KBr (240 mg、2.0 mmol) の混合物にアルゴン下で添加し、混合物を 120 で 20 時間激しく攪拌した。それを室温まで冷却し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収量 = 182 mg。

## 【0 2 8 6】

20

実施例 100 : 5 - プロモ - 1, 3 - ジメトキシ - 2 - ((1*R*, 6*R*) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼンと臭化 *n* - ペンチル亜鉛との反応

## 【化 1 1 8】



30

## 【0 2 8 7】

臭化 *n* - ペンチル亜鉛の溶液 (THF 中の 0.5 M 溶液 0.67 ml ; 0.34 mmol) を 5 - プロモ - 1, 3 - ジメトキシ - 2 - ((1*R*, 6*R*) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) ベンゼン (100 mg、0.28 mmol) および  $PdCl_2(dppf)$  (5 mg、0.007 mmol) の混合物に添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 6 時間攪拌した。それを塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテルを添加した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、蒸発乾固させた。残留物の NMR スペクトルは、基質から生成物への 100% の変換を示す。ヘキサン / 酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を淡黄色の油として得た。収量 = 92 mg。

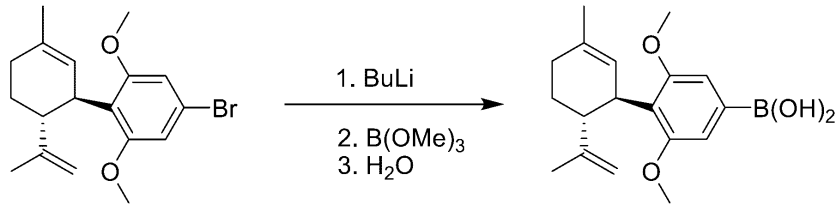
40

## 【0 2 8 8】

実施例 101 : 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ((1*R*, 6*R*) - 3 - メチル - 6 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エニル) フェニルボロン酸の調製

50

## 【化 1 1 9】



## 【0 2 8 9】

THF (5 ml) 中の 5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメトキシ - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 -  
メチル - 6 - ( プロプ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン ( 1  
0 0 mg、0 . 2 8 mmol ) の溶液を - 7 0 °C まで冷却し、ブチルリチウム ( ヘキサ  
ン中の 1 . 6 M 溶液 0 . 2 ml ; 0 . 3 2 mmol ) を添加した。混合物をアルゴン下で 1  
時間攪拌し、ホウ酸トリメチル ( 3 5 mg、0 . 3 4 mmol ) を添加した。次いで、混  
合物を室温まで温め、アルゴン下で 4 時間攪拌した。それを塩化アンモニウム溶液でク  
エンチし、一晩攪拌した。酢酸エチルを添加し、相を分離した。有機層を乾燥させ ( Mg S  
O<sub>4</sub> )、濾過し、蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチルとヘキサンから再結晶させた。収  
量 = 8 2 mg。

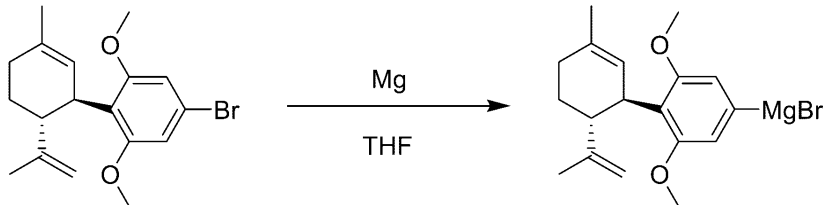
10

## 【0 2 9 0】

実施例 1 0 2 : ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プ  
ロプ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) フェニル ) マグネシウム ブロ  
ミドの調製

20

## 【化 1 2 0】



30

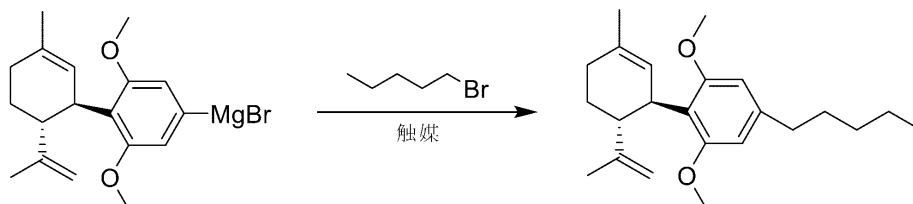
## 【0 2 9 1】

THF (5 ml) 中の 5 - ブロモ - 1 , 3 - ジメトキシ - 2 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 -  
メチル - 6 - ( プロプ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) ベンゼン ( 4  
8 5 mg、1 . 3 8 mmol ) の溶液をマグネシウムの削りくず ( 4 0 mg、1 . 7 mm  
ol ) に添加し、混合物を 6 0 °C で 2 時間加熱した。

## 【0 2 9 2】

実施例 1 0 3 : ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - ( プ  
ロプ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) フェニル ) マグネシウム ブロ  
ミドと臭化 n - ペンチルとの反応

## 【化 1 2 1】



40

## 【0 2 9 3】

実施例 1 0 2 からの ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ( ( 1 R , 6 R ) - 3 - メチル - 6 -  
( プロプ - 1 - エン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 2 - エニル ) フェニル ) マグネシウム

50

ブロミド ( 1 . 3 8 m m o l ) の溶液を T H F ( 4 0 m l ) 中の Z n B r <sub>2</sub> ( 6 2 2 m g 、 2 . 7 6 m m o l ) および L i B r ( 2 4 0 m g 、 2 . 7 6 m m o l ) の混合物に添加し、懸濁液をアルゴン下で 3 0 分間攪拌した。T H F ( 5 m l ) 中の臭化 n - ペンチル ( 2 5 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 4 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l ) の溶液を添加し、混合物をアルゴン下で室温にて 4 時間攪拌した。水 ( 1 0 m l ) を添加した後、希 H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ( 1 . 0 m l ) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。相を分離し、有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発乾固させた。残留物をヘキサンに溶解させ、短いシリカゲルのパッドを通して濾過した。シリカをヘキサンで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させて、淡黄色の油を得た。収量 = 4 3 5 m g 。

【 0 2 9 4 】

実施例 1 0 4 : カンナビジオールの精製

粗カンナビジオール ( 1 0 . 0 g ) をイソオクタン ( 4 0 m l ) に溶解させ、4 0 に加熱した。溶液を 3 2 まで冷却し、カンナビジオール結晶を播種し、3 2 で 1 時間攪拌した。懸濁液を - 2 0 までゆっくりと冷却し、2 時間攪拌した。結晶を濾過し、冷 ( - 2 0 ) イソオクタン ( 4 0 m l ) で洗浄した。生成物を真空下で乾燥させて、純粋で結晶性のカンナビジオールを得た。収量 = 9 . 4 g 。

【 0 2 9 5 】

上述の発明は、明確化および理解を目的としていくらか詳細に説明されているが、当業者は本開示の閲覧により、添付の特許請求の範囲における本発明の真の範囲から逸脱することなく形態および詳細の様々な変更を行うことができるということを理解するであろう。

【 0 2 9 6 】

全ての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願の各々が、参照によりその全体を組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同じ程度に、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

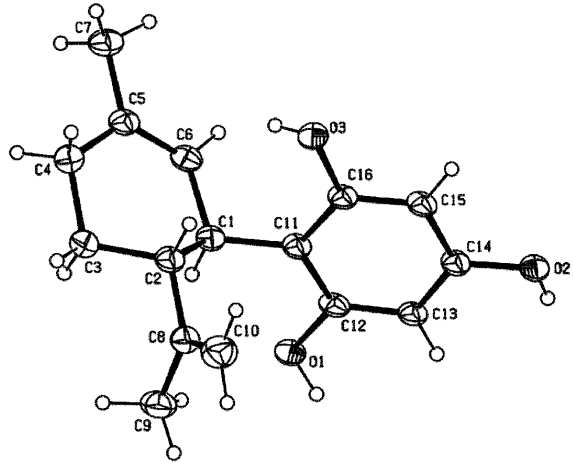
【図面】

【図 1】



【図 2】

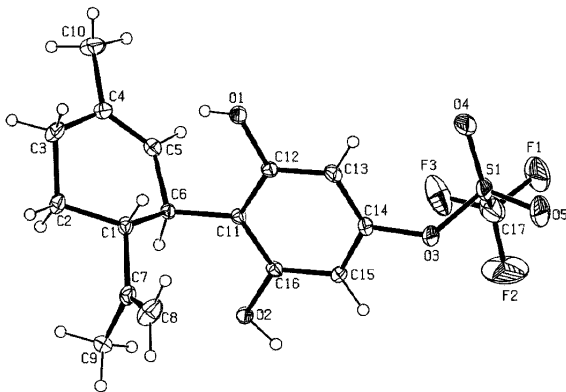
FIGURE 2



10

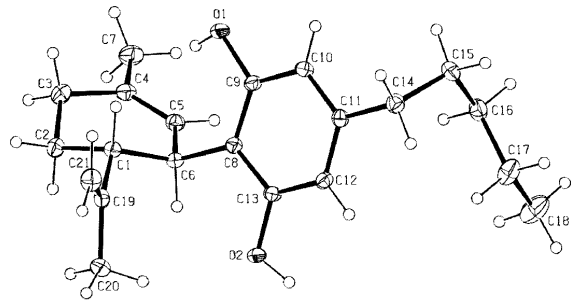
【図 3】

FIGURE 3



【図 4】

FIGURE 4



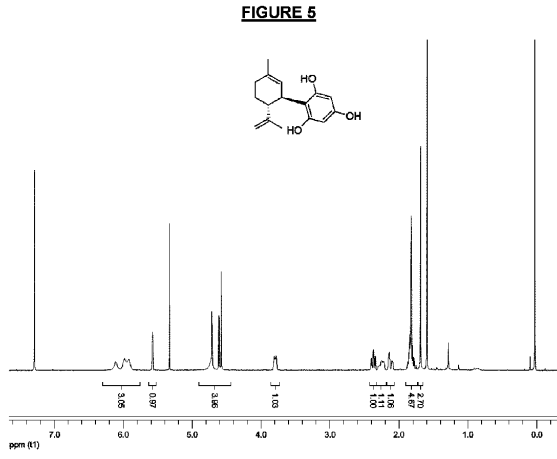
20

30

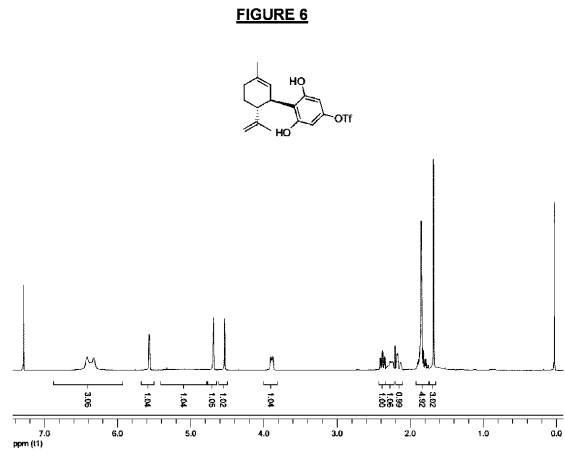
40

50

【 5 】

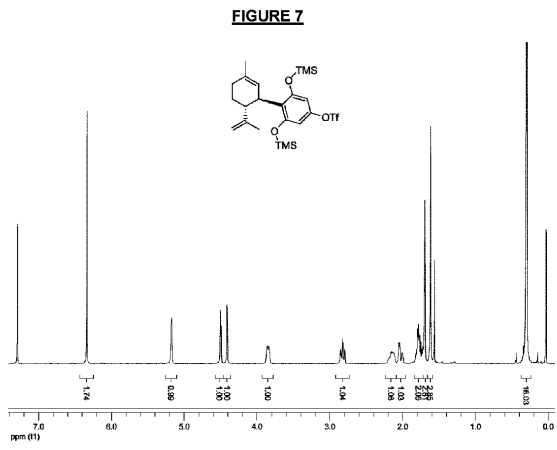


【 6 】

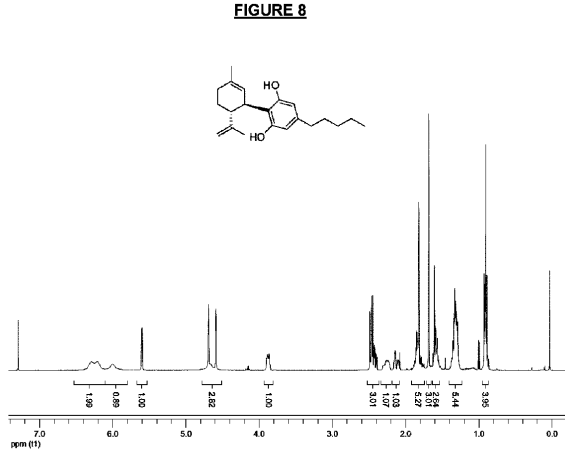


10

【 7 】



【 8 】



20

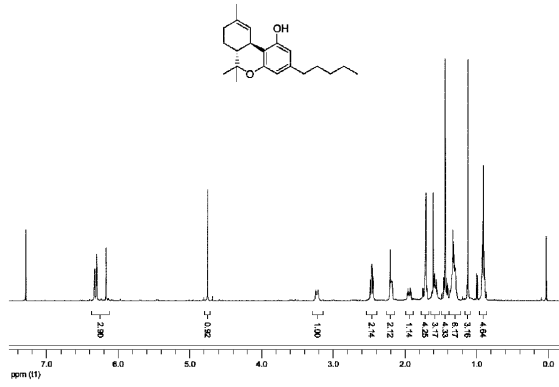
30

40

50

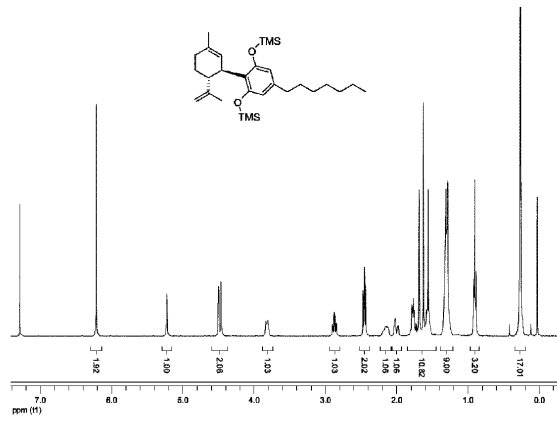
【 9 】

FIGURE 9



【 1 0 】

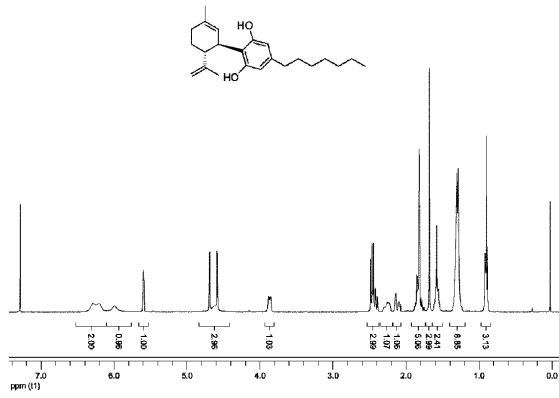
FIGURE 10



10

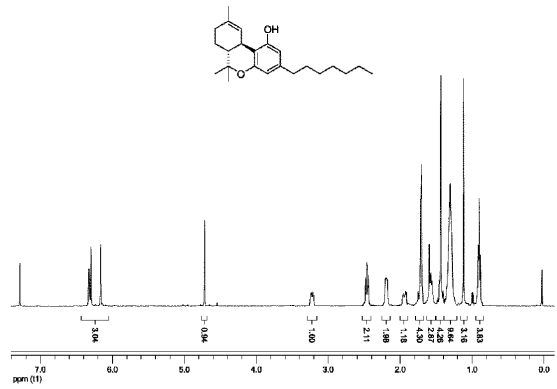
【 1 1 】

FIGURE 11



【 1 2 】

FIGURE 12



20

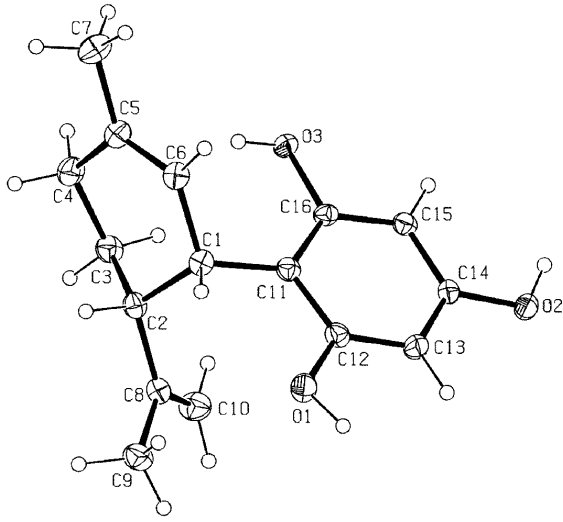
30

40

50

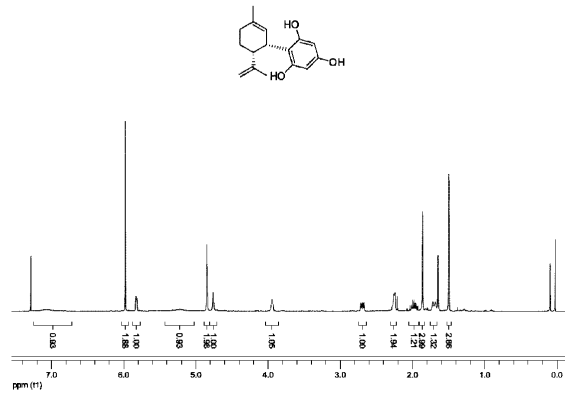
【 1 3 】

FIGURE 13



【 1 4 】

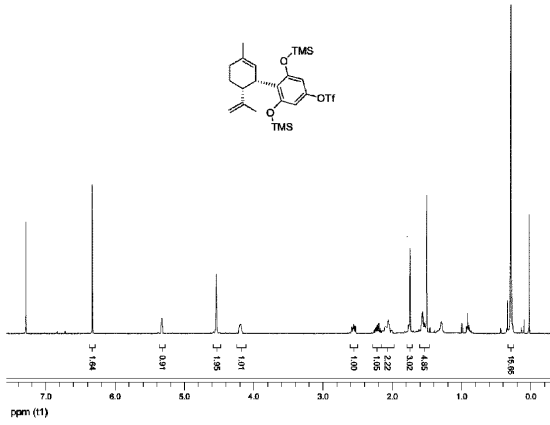
FIGURE 14



10

【 1 5 】

FIGURE 15



20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 C	67/28	(2006.01)	F I	C 0 7 C	67/28	
C 0 7 C	69/16	(2006.01)		C 0 7 C	69/16	
C 0 7 C	309/73	(2006.01)		C 0 7 C	309/73	
C 0 7 D	311/78	(2006.01)		C 0 7 D	311/78	
C 0 7 F	7/18	(2006.01)		C 0 7 F	7/18	W
A 6 1 K	31/05	(2006.01)		A 6 1 K	31/05	
A 6 1 K	31/352	(2006.01)		A 6 1 K	31/352	
A 6 1 P	1/08	(2006.01)		A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	1/14	(2006.01)		A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)		A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)		A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)		A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)		A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)		A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)		A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)		A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)		A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)		A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)		A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)		A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)		A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)		A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)		A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)		A 6 1 P	35/00	
C 0 7 B	61/00	(2006.01)		C 0 7 B	61/00	3 0 0

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 高橋 香元

## (72)発明者 アブドゥール - ラシド, カマルディン

カナダ国, オンタリオ エル5ピー 4エム7, ミッシソーガ, スイート 2307, 3880 デ  
ューク オブ ヨーク プールバード

## (72)発明者 ジア, ウェンリ

カナダ国, オンタリオ エム1ケー 3ワイ6, トロント, 9 トリームリー クレセント

## (72)発明者 アブドゥール - ラシド, カリーム

カナダ国, オンタリオ エル5ピー 4エム7, ミッシソーガ, スイート 2307, 3880 デ  
ューク オブ ヨーク プールバード

審査官 谷尾 忍

## (56)参考文献

特表2011-511075(JP, A)

国際公開第2011/006099(WO, A1)

国際公開第2016/138383(WO, A1)

特表2018-522944(JP, A)

中国特許出願公開第112062697(CN, A)

CROMBIE, L.W. et al., Synthesis of bibenzyl cannabinoids. Hybrids of two biogenetic series found in Cannabis sativa, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999), 1988年, No.5, p.1263-70

Yuichi KOBAYASHI et al., Synthesis of Cannabidiols via Alkenylation of Cyclohexenyl Monoacetate, ORGANIC LETTERS, 2006年, vol.8, no.13, p.2699-2702

GONG, X. et al., Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method, Journal of Organic Chemistry, 2019年12月30日, Vol. 85, No.4, p.2704-2715

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 3 0 9 / 6 5

C07C 37/11  
C07C 39/23  
C07C 41/30  
C07C 43/215  
C07C 67/28  
C07C 69/16  
C07C 309/73  
C07D 311/78  
C07F 7/18  
A61K 31/05  
A61K 31/352  
C07B 61/00  
CAplus/REGISTRY(STN)  
CASREACT(STN)