

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4627299号
(P4627299)

(45) 発行日 平成23年2月9日 (2011.2.9)

(24) 登録日 平成22年11月19日 (2010.11.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006.01)

B O 1 J 31/28 (2006.01)

C O 7 B 53/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 D 413/12 C S P

B O 1 J 31/28 X

C O 7 B 53/00 B

C O 7 B 61/00 3 O O

請求項の数 19 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2006-530000 (P2006-530000)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月21日 (2004.9.21)
 (65) 公表番号 特表2007-506800 (P2007-506800A)
 (43) 公表日 平成19年3月22日 (2007.3.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/010568
 (87) 国際公開番号 W02005/030764
 (87) 国際公開日 平成17年4月7日 (2005.4.7)
 審査請求日 平成18年5月23日 (2006.5.23)
 (31) 優先権主張番号 03021700.4
 (32) 優先日 平成15年9月29日 (2003.9.29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 プエンテナー, クルト
 スイス国、ツューハー-4054 バーゼ
 ル、バッハレットテンシュトラッセ 29

最終頁に続く

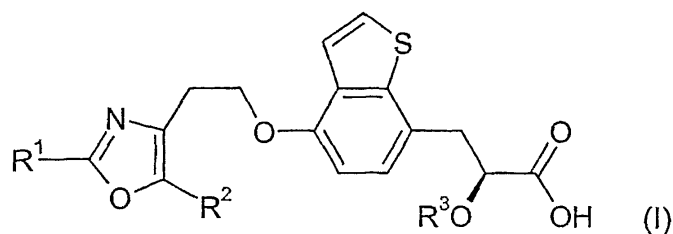
(54) 【発明の名称】 キラルプロピオン酸誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

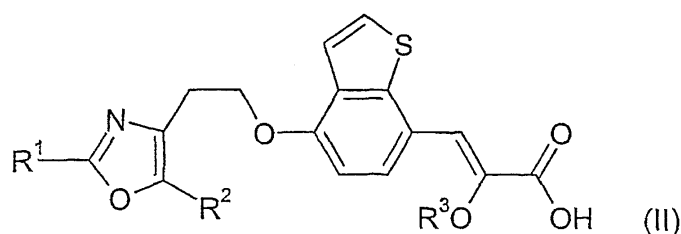
【化1】



10

で示される化合物又はその塩の製造方法であって、式 (II) :

【化2】



20

で示される化合物又はその塩を、ルテニウム及びキラルジホスフィンリガンドを含む触媒の存在下で接触不斉水素化して、前記式 (I) の化合物を得ることを含み、ここで、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

R^2 は、低級アルキルであり、

R^3 は、低級アルキルであり、

上記触媒が、式：[Ru(キラルジホスフィン) B_2] で示され、ここでキラルジホスフィンが、(S)-MeOBIPHEP、(S)-BIPHEMP、(S)-TMBTP、(S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP、(S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP、(S)-トリMeOBIPHEP、(R,R,S,S)-マ
 ンジホス、(S)-BnOBIPHEP、(S)-ベンゾイルBIPHEP、(S)-p
 Tol-BIPHEMP、(S)-tブチルCOOBIPHEP、(S)-iPrOBIP
 PHEP、(S)-pフェニル-MeOBIPHEP、(S)-pAn-MeOBIPH
 EP、pTol-MeOBIPHEP、(S)-3,5-キシル-MeOBIPHEP、
 (S)-3,5-キシル-BIPHEMP、(S)-BINAP及び(S)-2-フリル
 -MeOBIPHEP からなる群より選択され、B が、 CH_3COO^- 、 CF_3COO^- 又は
 ハロゲン化物である方法。

【請求項 2】

キラルジホスフィンが、(S)-TMBTP、(S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP 又は (S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP である、請求
 項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

B が、 CH_3COO^- 又は CF_3COO^- である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

触媒が、[Ru(CH_3COO^-) $_2$ ((S)-TMBTP)]、[Ru(CF_3COO^-) $_2$ ((S)-TMBTP)]、[Ru(CH_3COO^-) $_2$ ((S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP)]、[Ru(CF_3COO^-) $_2$ ((S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP)]、[Ru(CH_3COO^-) $_2$ ((S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP)] 及び [Ru(CF_3COO^-) $_2$ ((S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP)] からなる群より選択される、請求項 1 ~ 3 のい
 ずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

接触水素化を、20 ~ 40 bar の圧力で実施する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

接触水素化を、20 ~ 60 の温度で実施する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

接触水素化を、塩基の存在下で実施する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

接触水素化を、メタノール、ジクロロメタン、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル若しくはトルエン又はこれらの組み合わせである溶媒中で実施する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

接触水素化を、メタノールとジクロロメタンの 3 : 2 混合物である溶媒中で実施する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

式 (I) の化合物の結晶化を追加的に含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

第一級アミンとの塩としての式 (I) の化合物の結晶化を追加的に含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

第一級アミンが (S) - フェニルエチルアミンである、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

式 (I) の化合物が、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

式 (I) の化合物の薬学的に許容されうる塩への変換を追加的に含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 1 5】

R¹がフェニルである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

R²がメチルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

R³がメチルである、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の製造方法であって、 20

a) 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒドを、メトキシ酢酸メチルエステルと反応させて、3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸メチルエステルを得ること；

b) 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸を、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステルに変換すること； 30

c) (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステルを、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸に変換すること；

d) (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸を、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項で定義された手順を用いて水素化して、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸を得ることを含む方法。 40

【請求項 1 9】

化合物 (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キラルプロピオン酸誘導体の新規製造方法、特に (S) - 2 - メトキシ - 3 50

- { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の製造に関する。(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } プロピオン酸及びその塩は、薬学的に活性な化合物である。これらの化合物は、当該技術において既知であり、例えば国際特許出願 W O O 2 / 0 9 2 0 8 4 に記載されている。これらは、I 及び I I 型真性糖尿病の予防及び / 又は治療に特に有効である。

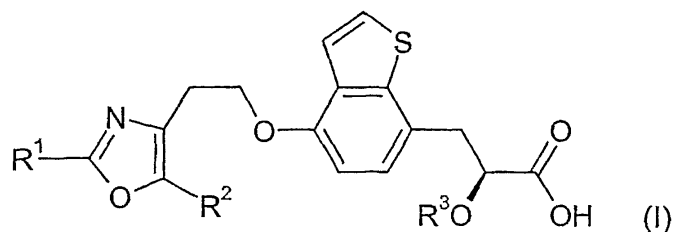
【 0 0 0 2 】

本発明は、式 (I) :

【 0 0 0 3 】

10

【 化 4 】



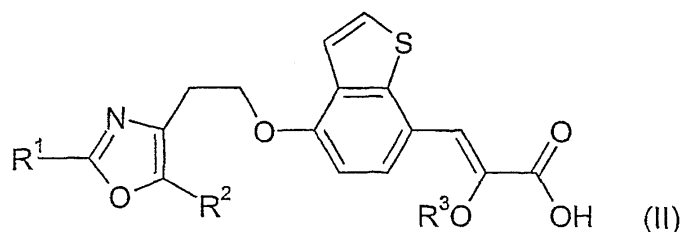
【 0 0 0 4 】

で示される化合物又はその塩の製造方法であって、式 (I I) :

20

【 0 0 0 5 】

【 化 5 】



【 0 0 0 6 】

30

で示される化合物又はその塩を、ルテニウム及びキラルジホスフィンリガンドを含むか、又はロジウム及びキラルジホスフィンリガンドを含む触媒の存在下で接触不斉水素化して、前記式 (I) の化合物を得ることを含み、
ここで、

R^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

R^2 は、低級アルキルであり、

R^3 は、低級アルキルである

方法に言及する。

【 0 0 0 7 】

(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の製造方法は、W O O 2 / 0 9 2 0 8 4 に記載されている。しかし、これらの方法は、多くの個別の費用のかかる製造工程を含み、低い収率を示す。当該技術で既知のこれらの方法は、結果的に、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の大規模な商業的生産に不適切である。

40

【 0 0 0 8 】

驚くべきことに、本発明による方法を使用して、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸を、より経済的に、穏やか条件下でより少ない

50

製造工程により、抜群の収率で調製できることが見出された。更に、粗中間生成物は、大部分、追加の精製工程の必要なしに、その大部分を続く反応工程で使用する事ができる。

【 0 0 0 9 】

特に指示されない限り、下記の定義は、本明細書の発明を記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を説明し、明確にするために記載される。

【 0 0 1 0 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。用語「ハロゲン化物」は、負荷電ハロゲンアニオンを意味する。

【 0 0 1 1 】

この明細書において、用語「低級」は炭素原子 1 ~ 7 個、好ましくは 1 ~ 4 個からなる基を意味するために使用される。

【 0 0 1 2 】

用語「アルキル」は、炭素原子 1 ~ 20 個、好ましくは炭素原子 1 ~ 16 個の分岐鎖状又は直鎖状の一価飽和脂肪族炭化水素基を意味する。下記で定義されている低級アルキル基が、好ましいアルキル基である。

【 0 0 1 3 】

用語「低級アルキル」は、炭素原子 1 ~ 7 個、好ましくは炭素原子 1 ~ 4 個の分岐鎖状又は直鎖状の一価アルキル基を意味する。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、i - ブチル、n - ブチル、t - ブチルなどの基により更に例示され、メチル及びエチルが好ましい。

【 0 0 1 4 】

用語「アルコキシ」は、基アルキル - O - を意味し、用語「低級アルコキシ」は、基低級アルキル - O - を意味する。

【 0 0 1 5 】

用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルなどの、炭素原子 3 ~ 10 個、好ましくは炭素原子 3 ~ 6 個の一価炭素環式基を意味する。

【 0 0 1 6 】

用語「アリール」は、フェニル又はナフチル基、好ましくはフェニル基に関連し、これは、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、CF₃、NO₂、NH₂、N(H、低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、カルボキシ、アミノカルボニル、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、及び/又はフェニルオキシで、場合により一置換又は多置換、特に一置換、二置換又は三置換されていることができる。好ましい置換基は、ハロゲン、低級アルキル及び/又は低級アルコキシ、特に低級アルキル及び/又は低級アルコキシである。

【 0 0 1 7 】

用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選択される 1、2 又は 3 個の原子を含むことができる芳香族の 5 員又は 6 員環、例えば、フリル、ピリジル、1, 2 - 、1, 3 - 及び 1, 4 - ジアジニル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はピロリルなどを意味する。用語「ヘテロアリール」は、更に、2 個の 5 員又は 6 員環を含む二環式芳香族基（そのうちの 1 個又は両方の環は、窒素、酸素又は硫黄から選択される 1、2 又は 3 個の原子を含むことができる）、例えばインドール若しくはキノリン、又は部分的に水素化された二環式芳香族基、例えばインドリニルを意味する。ヘテロアリール基は、用語「アリール」に関連して前述した置換パターンを有してもよい。好ましいヘテロアリール基は、チエニル及びフリルである。

【 0 0 1 8 】

用語「薬学的に許容されうる塩」は、式 (I) の化合物と薬学的に許容されうる塩基との塩、例えば、アルカリ塩、例として Na - 及び K - 塩、アルカリ土類塩、例として Ca - 及び Mg - 塩、並びにアンモニウム又は低級アルキル置換アンモニウム塩、例えばトリメチルアンモニウム塩などを包含する。

10

20

30

40

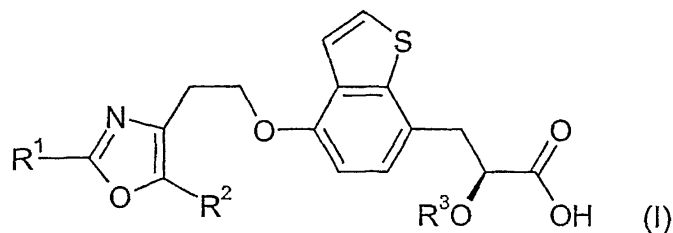
50

【 0 0 1 9 】

詳細には、本発明は、式 (I) :

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】



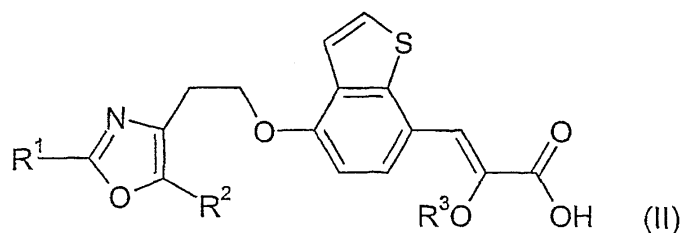
10

【 0 0 2 1 】

で示される化合物又はその塩の製造方法であって、式 (I I) :

【 0 0 2 2 】

【 化 7 】



20

【 0 0 2 3 】

で示される化合物又はその塩を、ルテニウム及びキラルジホスフィンリガンドを含むか、又はロジウム及びキラルジホスフィンリガンドを含む触媒の存在下で接触不斉水素化して、前記式 (I) の化合物を得ることを含み、

ここで、

R¹は、アリール又はヘテロアリールであり、R²は、低級アルキルであり、R³は、低級アルキルである

30

方法に言及する。

【 0 0 2 4 】

上記の触媒は、ルテニウム又はロジウムのそれぞれとキラルジホスフィンリガンドとの錯体である。上記のルテニウム錯体において、ルテニウムは、酸化数 II により特徴付けられる。上記のルテニウム錯体は、中性又はアニオン性の更なるリガンドを場合により含むことができる。そのような中性リガンドの例は、例えばオレフィン類、例えばエチレン、プロピレン、シクロオクテン、1, 3 - ヘキサジエン、ノルボルナジエン、1, 5 - シクロオクタジエン、ベンゼン、ヘキサメチルベンゼン、1, 3, 5 - トリメチルベンゼン、p - シメンであるか、また例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン及びメタノールなどの溶媒である。上記のアニオン性リガンドの例は、CH₃COO⁻、CF₃COO⁻又はハロゲン化物である。ルテニウム錯体が荷電している場合、ハロゲン化物、BF₄⁻、ClO₄⁻、SbF₆⁻、PF₆⁻、B(フェニル)₄⁻、B(3, 5 - ジ - トリフルオロメチル - フェニル)₄⁻、CF₃SO₃⁻、C₆H₅SO₃⁻などの非配位アニオン類が存在する。ルテニウム及びキラルジホスフィンを含む好ましい触媒は、式：[Ru(キラルジホスフィン)B₂]で示され、ここでBは、CH₃COO⁻、CF₃COO⁻又はハロゲン化物である。

40

【 0 0 2 5 】

上記で言及されたロジウム錯体において、ロジウムは、酸化数 I により特徴付けられる。上記のロジウム錯体は、中性又はアニオン性の更なるリガンドを場合により含むことができる。上記の中性リガンドの例は、例えばオレフィン類、例えばエチレン、プロピレン

50

、シクロオクテン、1,3-ヘキサジエン、ノルボルナジエン、1,5-シクロオクタジエン(COD)、ベンゼン、ヘキサメチルベンゼン、1,3,5-トリメチルベンゼン、p-シメンであるか、また例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン及びメタノールなどの溶媒である。上記のアニオン性リガンドの例は、ハロゲン化物、 CH_3COO^- 又は CF_3COO^- である。ロジウム錯体が荷電している場合、ハロゲン化物、 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 SbF_6^- 、 PF_6^- 、 $\text{B}(\text{フェニル})_4^-$ 、 $\text{B}(3,5\text{-ジ-トリフルオロメチル-フェニル})_4^-$ 、 CF_3SO_3^- 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ などの非配位アニオン類が存在する。ロジウム及びキラルジホスフィンを含む好ましい触媒は、式： $[\text{Rh}(\text{キラルジホスフィン})\text{L}]\text{B}$ で示され、ここで、Bは、 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 SbF_6^- 、 PF_6^- 、 $\text{B}(\text{フェニル})_4^-$ 、 $\text{B}(3,5\text{-ジ-トリフルオロメチル-フェニル})_4^-$ 、 CF_3SO_3^- 又は $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ であり、Lは、1,5-シクロオクタジエン、2-エチレン、2-プロピレン、2-シクロオクテン、1,3-ヘキサジエン、ノルボルナジエンである。Lが2つの二重結合を含むリガンド、例えば1,5-シクロオクタジエンである場合、そのようなLは1つしか存在しない。Lが1つの二重結合しか含まないリガンド、例えばエチレンである場合、そのようなLは2つ存在する。

10

【0026】

式(I)及び(II)それぞれの化合物の塩としては、アルカリ塩、例えばK又はNa、アルカリ土類塩、例えばMg又はCa、及び例えばトリメチルアンモニウム塩などのアンモニア又は低級アルキル置換アンモニウム塩が考慮される。式(I)及び(II)それぞれの化合物を言及し、塩を言及しない、上記で記載された方法が好ましい。

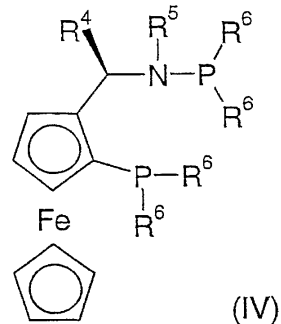
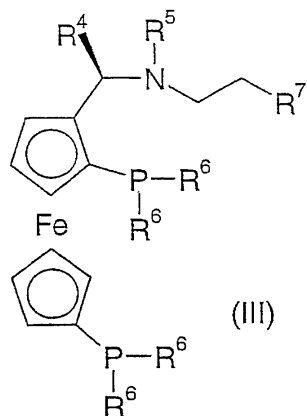
20

【0027】

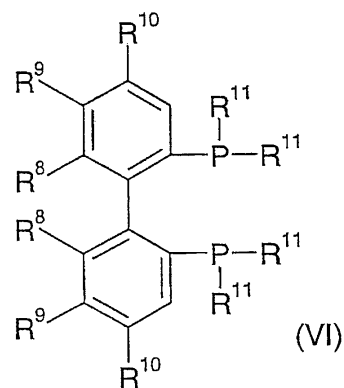
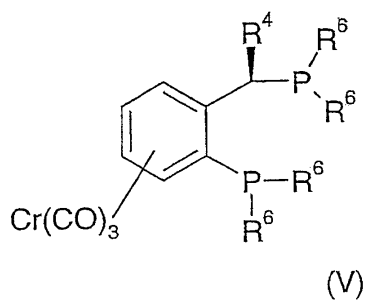
本発明の好ましい実施態様において、キラルジホスフィンリガンドは、式(III)、(IV)、(V)、(VI)又は(VII)：

【0028】

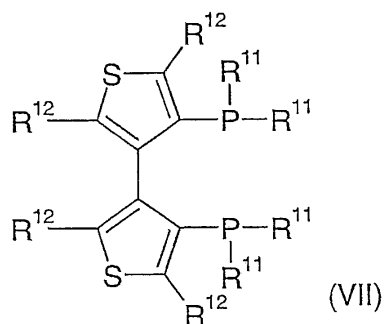
【化 8】



10



20



30

【 0 0 2 9 】

〔 式中、

R⁴は、低級アルキルであり；R⁵は、低級アルキルであり；R⁶は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又は低級アルキルであり；R⁷は、N（低級アルキル）₂又はピペリジニルであり；

40

R⁸は、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ又は低級アルキル - C（O）O - であり；R⁹及びR¹⁰は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ又はジ（低級アルキル）アミノであるか；或いは同じフェニル基に結合しているR⁸及びR⁹、又は同じフェニル基に結合しているR⁹及びR¹⁰、又は両方のR⁸は、一緒になって、- X - （CH₂）_n - Y - であり、ここで、Xは、- O - 又は - C（O） - O - であり、Yは、- O - 又は - N（低級アルキル） - であり、そしてnは、1～6の整数であるか；或いはR⁸及びR⁹、又はR⁹及びR¹⁰は、それらが結合している炭素原子と一緒に、ナフチル、テトラヒドロナフチル又はジベンゾフラン環を形成し；

50

R^{11} は、独立して、低級アルキル、低級アルコキシ、ジ（低級アルキル）アミノ、モルホリノ、フェニル及びトリ（低級アルキル）シリルからなる群より独立して選択される0～7個の置換基で置換されている、フェニル又はナフチルであり；

R^{12} は、独立して低級アルキルである〕
によって特徴付けられる。

【0030】

R^{11} がフェニルである場合、これは、0～5個、好ましくは0～3個の上記で記載された置換基で置換されている。

【0031】

より好ましい実施態様において、触媒は、式： $[Ru(\text{キラルジホスフィン})_2B_2]$ で示され、ここでキラルジホスフィンは、請求項2で定義された式(VI)又は(VII)により特徴付けられ、ここでBは、 CH_3COO^- 、 CF_3COO^- 又はハロゲン化物である。

【0032】

好ましくは、キラルジホスフィンは、
(S)-MeOBIPHEP、(S)-BIPHEMP、(S)-TMBTP、(S)-
(2-ナフチル)-MeOBIPHEP、(S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP、(S)-トリMeOBIPHEP、(R,R,S,S)-マンジホス(Mandyphos)、(S)-BnOBIPHEP、(S)-ベンゾイルBIPHEP、(S)-
pTol-BIPHEMP、(S)-tブチルCOOBIPHEP、(S)-iPrOBIPHEP、(S)-pフェニル-MeOBIPHEP、(S)-pAn-MeOBIPHEP、pTol-MeOBIPHEP、(S)-3,5-キシル-MeOBIPHEP、(S)-3,5-キシル-BIPHEMP、(S)-BINAP及び(S)-2-フリル-MeOBIPHEPからなる群より選択される。より好ましくは、キラルジホスフィンは、(S)-TMBTP、(S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP又は(S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEPである。これらのキラルジホスフィンは、それぞれ個別に本発明の好ましい実施態様を構成する。

【0033】

アトロブ異性ジホスフィン、特にアトロブ異性ビアリールジホスフィンが好ましい。アトロブ異性体において、光学活性は、単結合の周りの回転が妨げられているか、又は著しく遅くなっていることにより引き起こされる。(文献：J. March "Advanced Organic Chemistry", Wiley interscience, 4th edition, 1992, p. 102)。

【0034】

上記で記載された触媒において、Bは、好ましくは CH_3COO^- 又は CF_3COO^- である。本発明の更に好ましい実施態様は、触媒が、 $[Ru(CH_3COO^-)_2((S)-TMBTP)]$ 、 $[Ru(CF_3COO^-)_2((S)-TMBTP)]$ 、 $[Ru(CH_3COO^-)_2((S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP)]$ 、 $[Ru(CF_3COO^-)_2((S)-(2-ナフチル)-MeOBIPHEP)]$ 、 $[Ru(CH_3COO^-)_2((S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP)]$ 及び $[Ru(CF_3COO^-)_2((S)-(6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP)]$ からなる群より選択される、上記で記載された方法に関する。これらの触媒はそれぞれ個別に好ましい実施態様を構成する。

【0035】

上記で定義された方法は、当業者に既知の条件下で実施できる。反応圧力は、例えば1～120 barの範囲で都合よく選択される。接触水素化が20～40 barの圧力で実施される、上記で記載された方法が好ましい。反応温度は、0～120 の範囲で都合よく選択される。接触水素化が20～60 の温度で実施される、上記で定義された方法が好ましい。

【0036】

接触水素化を塩基の存在下で実施する、上記で記載された方法も好ましい。好都合には

、約 0.05 ~ 1 当量の塩基が使用され、好ましくは約 0.2 当量である。例えば NaOH、KOH、(S) - フェニルエチルアミン、Et₃N 又は NaHPO₄ などの塩基が考慮される。(S) - フェニルエチルアミンが好ましい。

【0037】

本発明の方法は、溶媒中で都合よく実施できる。接触水素化を、メタノール、ジクロロメタン、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、若しくはトルエン、又はこれらの組み合わせである溶媒中で実施する、上記で定義された方法も好ましい。より好ましくは、接触水素化を、メタノールとジクロロメタンの 3 : 2 混合物である溶媒中で実施する。

【0038】

好ましくは、上記で定義された方法は、式 (I) の化合物の結晶化を追加的に含む。より好ましくは、上記で定義された方法は、第一級アミンとの塩としての式 (I) の化合物の結晶化を追加的に含む。好ましくは第一級アミンは、(S) - フェニルエチルアミンである。

【0039】

(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の (S) - フェニルエチルアミン塩は、当該技術で周知の類似の方法、例えば THF 中の (S) - フェニルエチルアミンの溶液を、THF 中の (S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の溶液に、例えば 63 ~ 65 で滴加することにより、都合よく製造できる。続く種晶の添加によって直ぐに結晶化が開始される。

【0040】

上記で定義された好ましい方法において、式 (I) の化合物は、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸である。

【0041】

所望であれば、式 I の化合物は、対応する塩、例えばナトリウム又はカリウム塩に変換できる。そのような変換は、塩基性条件下、例えば THF 中の NaOH 又は KOH で実施してもよい。好ましい実施態様において、上記で定義された方法は、式 (I) の化合物の薬学的に許容されうる塩への変換を追加的に含む。上記で記載された方法の一つの実施態様は、式 I の化合物の対応するナトリウム塩への変換を追加的に含む。

【0042】

R¹ がアリール、特にフェニルである、上記で定義された方法が好ましい。別の好ましい実施態様において、R² はメチルである。更に好ましい実施態様は、R³ がメチルである上記で定義された方法に関する。

【0043】

特に好ましい実施態様は、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の製造のための上記で定義された方法であって、

a) 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒドをメトキシ酢酸メチルエステルと反応させて、3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸メチルエステルを得ること；

b) 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸を、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステルに変換すること；

c) (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステルを、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸に変換すること；

d) (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸を、上記で定義された手順を用いて水素化して、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸を得ること
を含む、上記で定義された方法に関する。

10

【 0 0 4 4 】

上記で定義された方法の工程 a) は、アルドール反応であり、例えば、ジクロロメタンと T H F の混合物中の例えば L A D などの強塩基により例えば約 - 7 8 の温度で実施できる。

【 0 0 4 5 】

上記で記載された方法の工程 b) は、例えば D M F などの溶媒中、例えば約 1 0 0 の温度で硫酸により都合よく実施される。

【 0 0 4 6 】

上記で記載された方法の工程 c) は、鹸化であり、例えば、例えば K O H などの水性強塩基とメタノールの混合物中、例えば 6 0 の温度で実施できる。

20

【 0 0 4 7 】

さらに、本発明は、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の製造のための、上記で記載された方法のいずれかの使用を含む。

【 0 0 4 8 】

本発明の更なる実施態様は、化合物 (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステルを含む。この化合物は、上記で記載された方法のそれぞれの中間生成物又は抽出物である。

30

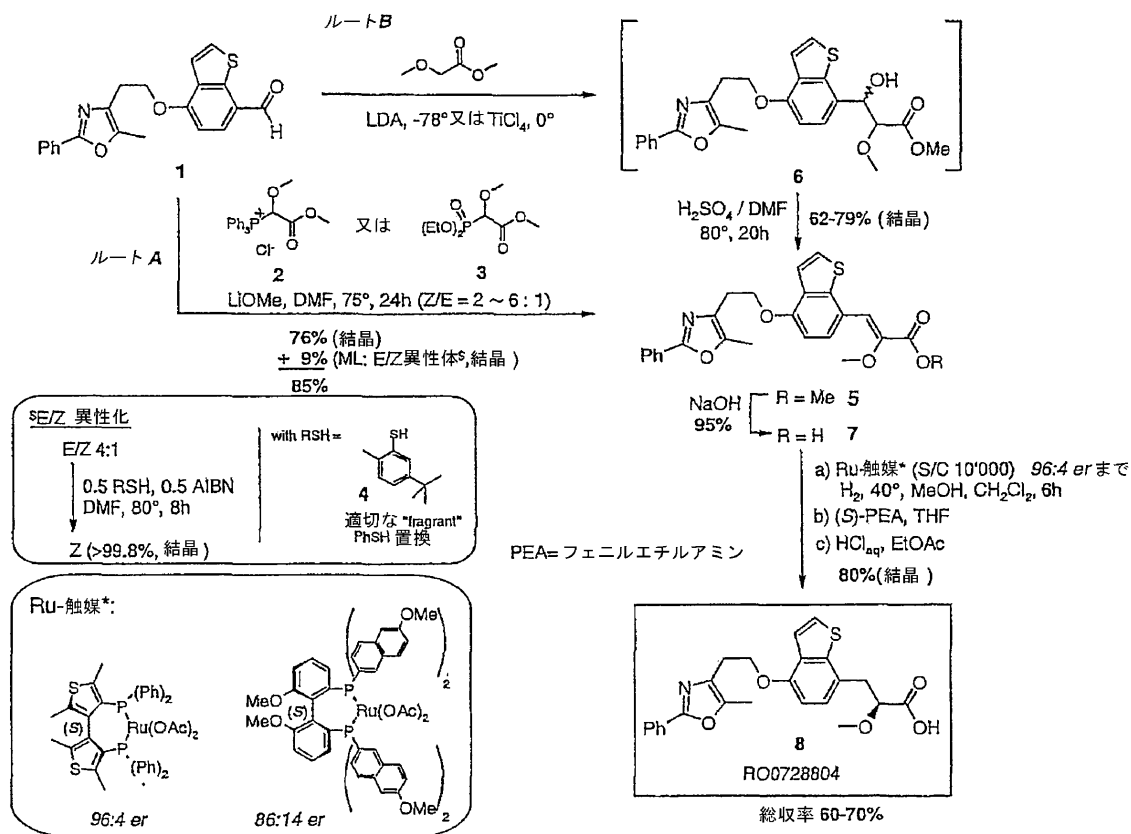
【 0 0 4 9 】

スキーム 1 は、上記で記載された方法及び個別の反応工程の反応条件の一つの可能な実施態様の概要を示す。

【 0 0 5 0 】

【化 9】

スキーム1



【0051】

上記反応の反応条件は、ある程度まで変更できる。上記で記載された反応及び工程を実施する方法は、当該技術において既知であるか、又は実施例から類似のものが推定できる。出発物質は、市販されているか、又は実施例に記載されている方法と類似の方法により作成できる。

【0052】

下記の実施例は、本発明の好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を制限することを意図しない。

【0053】

実施例

略語

DMF = ジメチルホルムアミド、LDA = リチウムジイソプロピルアミド、rt = 室温、THF = テトラヒドロフラン、TFA = トリフルオロ酢酸

【0054】

【表 1】

ジホスフィンリガンドの頭字語

MeOBIPHEP	(6, 6' -ジメトキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス (ジフェニルホスフィン)	10
BIPHEMP	(6, 6' -ジメチルビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス (ジフェニルホスフィン)	
TMBTP	2, 2', 5, 5' -テトラメチル-4, 4' -ビス(ジフェニルホスフィノ) - 3, 3' -ビチオフェン	
(2-ナフチル)- MeOBIPHEP	(6, 6' -ジメトキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス(ジ-2- ナフチルホスフィン)	
(6-MeO-2-ナフチル)- MeOBIPHEP	(6, 6' -ジメトキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス(ジ-2-(6- メトキシ)-ナフチルホスフィン)	
トリMeOBIPHEP	ホスフィン, (4, 4', 5, 5', 6, 6' -ヘキサメトキシ[1, 1' - ビフェニル]-2, 2' -ジイル)ビス[ジフェニル]	20
マンジホス	1, 1' -ビス[(ジメチルアミノ)フェニルメチル]-2, 2' -ビス (ジフェニルジホスフィノ)-フェロセン OMG Hanau(ドイツ)から市販 カタログNo. 68.1864.7001	
BnOBIPHEP	(6, 6' -ジベンジルオキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス (ジフェニルホスフィン)	
ベンゾイルBIPHEP	(6, 6' -ジベンゾイルオキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス (ジフェニルホスフィン)	
pTol-BIPHEMP	(6, 6' -ジメチルビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス(ジ-p- トリルホスフィン)	
tブチルCOOBIPHEP	プロパン酸, 2, 2-ジメチル-, 6, 6' -ビス(ジフェニルホスフィノ) [1, 1' -ビフェニル]-2, 2' -ジイル エステル	30
iPrOBIPHEP	(6, 6' -ジ-2-プロポキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス (ジフェニルホスフィン)	
pフェニル-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6' -ジメトキシ[1, 1' -ビフェニル]-2, 2' - ジイル)ビス[ビス([1, 1' -ビフェニル]-4-イル)-	
pAn-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6' -ジメトキシ[1, 1' -ビフェニル]-2, 2' - ジイル)ビス[ビス(4-メトキシフェニル)-	
pTol-MeOBIPHEP	(6, 6' -ジメトキシビフェニル-2, 2' -ジイル)ビス[ジ(p-トリル) ホスフィン]	
3,5-キシル- MeOBIPHEP	ホスフィン, [6, 6' -ジメトキシ[1, 1' -ビフェニル]-2, 2' - ジイル]ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)-	40
3,5-キシル-BIPHEMP	ホスフィン, [6, 6' -ジメチル[1, 1' -ビフェニル]-2, 2' - ジイル]ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)-	

BINAP	2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' -ビナフチル
2-フリル-MeOBIPHEP	(6, 6' -ジメトキシビフェニル - 2, 2' -ジイル)ビス(ジ - 2 - フリルホスフィン)
(2-フリル-PPFA-P(Cyp) ₂)	N-メチル-N-ジシクロペンチルホスフィノ - 1 - [2 - (ジ - 2 - フリルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン
(2-フリル)-PPFA-P(Cy) ₂	N-メチル-N-ジシクロヘキシルホスフィノ - 1 - [2 - (ジ - 2 - フリルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン
BPPFA-EPIP	フェロセン, 1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ) - 2 - [1 - [メチル [2 - (1 - ピペリジニル)エチル]アミノ]エチル] - , [R - (R*, S*)] -
BPPFA-EDMA	フェロセン, 1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ) - 2 - [1 - [メチル [2 - ジメチルアミノ]エチル]アミノ]エチル] - , [R - (R*, S*)] -
PPCr-P(tBu) ₂	クロム, [ビス(1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - [(1, 2, 3, 4, 5, 6 - η) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) - フェニル]エチル]ホスフィン]トリカルボニル -
3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6' -ジメトキシ[1, 1' -ビフェニル] - 2, 2' -ジイル)ビス[ビス(3, 5 - ジ - tert. - ブチル - 4 - メトキシフェニル) -
2-チエニル-MeOBIPHEP	ホスフィン, [6, 6' -ジメトキシ[1, 1' -ビフェニル] - 2, 2' -ジイル]ビス[ビス(2 - チエニル) -
Me-f-ケタールホス	1, 1' -ビス - [3, 4 - O - イソプロピリデン - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 5 - ジメチルホスホラニル]フェロセン
PHANEPHOS	4, 12 - ビス(ジフェニルホスフィノ) [2, 2] - パラシクロファン Strem Chemicals Inc. D-77672 Kehlから市販

10

20

【 0 0 5 5 】

実施例 1

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエス
テル

30

D M F 4 0 ml 中のメチル 2 - メトキシ - 2 - (トリフェニルホスホニウム) - アセテートクロリド (P. Seneci, I. Leger, M. Souchet, G. Nadler, Tetrahedron 1997, 53, 17097-17114 と同様にして、メチル 2 - クロロ - 2 - メトキシアセテート及びトリフェニルホスフィンから調製) 6 . 3 9 g (1 5 . 9 mmol)、リチウムメチラート 0 . 6 8 g (1 7 . 0 mmol) 及び 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 3 . 8 9 g (1 0 . 6 mmol) の懸濁液を 7 5 で 2 3 時間加熱した。明褐色の反応溶液を 0 に冷却し、形成された白色の結晶を濾取し、メタノール 4 0 ml で洗浄し、恒量に乾燥して (2 0 / 1 mbar / 1 6 時間)、純度 9 7 . 5 % (G C 領域 ; 方法 : カラム : D B - 1 (1 5 m * 0 . 3 2 mm) ; 注入器 : 2 7 0 ; 検出器 : 3 2 0 ; オープン 1 5 0 ~ 3 1 0 (4 / 分) ; キャリアガス : H₂ (6 0 KPa)。保持時間 : 出発物質 (アルデヒド 1)、2 3 . 8 分間 ; E - エステル 5、2 8 . 8 分間 ; Z - エステル 5、3 0 . 8 分間) の標記化合物 3 . 5 4 g (7 3 %) を得た。融点 : 1 6 5 。 M S : 4 5 0 . 3 (M + H)⁺。

40

【 0 0 5 6 】

【 表 2 】

¹H-NMR (CDCl₃): 2.40 (s, 3H); 3.08 (t, J=6.5, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 4.45 (t, J=6.5, 2H); 6.86 (d, J=8.4, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.34 (d, J=5.5, 1H); 7.38-7.45 (m, 3H); 7.49 (d, J=5.5, 1H); 7.95-8.00 (m, 2H); 8.10 (d, J=8.4, 1H)。

50

【 0 0 5 7 】

実施例 2

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル

D M F 4 0 ml 中のメチル 2 - メトキシ - 2 - (トリフェニルホスホニウム) アセテートクロリド 6 . 5 7 g (1 6 . 4 mmol)、カリウム tert - ブチラート 2 . 0 0 g (1 7 . 5 mmol) 及び 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 4 . 0 0 g (1 0 . 9 mmol) の懸濁液を 7 5 で 2 3 時間加熱した。懸濁液を 0 に冷却し、固体を濾取し、メタノール 4 0 ml で洗浄した。フィルターケーキをジクロロメタン 1 5 0 ml と水 1 5 0 ml の混合物中で溶解し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して、純度 9 7 . 9 % (G C 領域) の標記化合物 3 . 8 6 g (7 8 %) を白色の結晶として得た。

10

【 0 0 5 8 】

実施例 3

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル

実施例 2 と同様にして、純度 9 5 % (G C 領域) の標記化合物 2 . 8 7 g (5 8 %) を、メチル 2 - メトキシ - 2 - (トリフェニルホスホニウム) アセテートクロリド 6 . 5 7 g (1 6 . 4 mmol)、ナトリウムメチラート 0 . 9 7 g (1 7 . 5 mmol) 及び 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 4 . 0 0 g (1 0 . 9 mmol) から単離した。

20

【 0 0 5 9 】

実施例 4

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル

D M F 5 0 0 ml 中のメチル 2 - メトキシ - 2 - (トリフェニルホスホニウム) アセテートクロリド 8 1 . 5 g (2 0 2 . 2 mmol)、リチウムメチラート 8 . 6 2 g (2 1 5 . 7 mmol) 及び 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 5 0 . 0 0 g (1 3 4 . 8 mmol) の懸濁液を 7 5 で 2 4 時間加熱した。明褐色の反応溶液を 0 に冷却し、形成された結晶を濾取し、実施例 1 で記載されたように精製して、純度 9 7 . 7 % (G C 領域) の標記化合物 4 6 . 7 6 g (7 6 %) を得た。G C 5 . 6 領域 - % E - エステル 5、1 . 3 領域 - % Z - エステル 5 及び 8 7 . 5 領域 - % トリフェニルホスフィンに従って含有する母液を、2 - メチル - 5 - tert - ブチルチオフェノール 3 . 0 4 g (1 6 . 8 mmol) 及び α , α' - アゾ - イソブチロニトリル 2 . 7 6 g (1 6 . 8 mmol) で処理した。得られた暗褐色の溶液を 9 0 で 1 6 時間撹拌した。追加の 2 - メチル - 5 - tert - ブチルチオフェノール 6 . 0 8 g (3 3 . 6 mmol) 及び α , α' - アゾ - イソブチロニトリル 5 . 4 2 (3 3 . 6 mmol) を加え、反応溶液を 9 0 で更に 6 時間撹拌し、次に室温に冷却した。撹拌下で水 2 0 0 ml を加え、形成された懸濁液を 0 に冷却した。固体を濾取し、メタノール 1 0 0 ml 中、r. t. で 1 5 分間溶解し、濾取し、2 分割したメタノール 1 0 0 ml で洗浄した。明褐色のフィルターケーキを乾燥して、恒量の 7 . 7 2 g とした。D M F 3 0 ml から結晶化して、純度 9 9 % (G C 領域) の標記化合物 5 . 6 2 g (9 . 3 %) を明褐色の結晶として得た。

30

40

【 0 0 6 0 】

実施例 5

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエス

50

テル

D M F 50 ml中の(ジエトキシホスホリル)-メトキシ酢酸メチルエステル(H. Gross, Justus Liebigs Ann. Chem. 1967, 707, 35-43) 6.07 g (20.0 mmol)、リチウムメチラート0.86 g (21.6 mmol)及び4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボアルデヒド5.00 g (13.5 mmol)を75 で21時間加熱した。懸濁液を0 に冷却し、固体を濾取し、冷(-15)エタノール30 mlで洗浄した。フィルターケーキをジクロロメタン100 mlと水60 mlの混合物中で溶解し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。それにより、純度91%(GC領域)の標記化合物3.45 g (55%)を白色の結晶として得た。

10

【0061】

実施例6

a) 3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸メチルエステル(シン/アンチ混合物)

T H F 30 ml中のメトキシ酢酸メチルエステル3.17 ml (31.4 mmol)の溶液に、L D A (T H F /ヘプタン/エチルベンゼン中2 M、34.2 mmol) 1.7 mlを-78 で15分以内に滴加した。更に15分間撹拌した後、ジクロロメタン70 ml中の4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボアルデヒド5.00 g (13.7 mmol)の溶液を20分以内に滴加した。暗褐色の反応溶液を更に60分間撹拌し、次に150分以内に室温まで温め、再び0 に冷却し、氷水50 ml及び濃塩酸(pH 3) 6 mlで処理した。有機層を分離し、水25 mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して、粗生成物8.81 gを褐色の油状物として得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/AcOEt=9/1)により、1:4のシン/アンチ混合物として、純度98.3%(GC領域; 方法; カラム: DB-1 (15 m * 0.32 mm); 注入器: 270 ; 検出器: 320 ; オープン150~310 (4 /分); キャリアガス: H₂ (60 kPa); 試料をBSTFA/ピリジンでシリル化。保持時間: 出発物質(アルデヒド1)、23.8分間; シン-アルコール6、28.1分間; アンチ-アルコール6、28.5分間)の標記化合物5.89 g (91%)を黄色を帯びた結晶質固体として得た。

20

30

【0062】

【表3】

MS: 468.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): *Anti*-isomer: 2.40 (s, 3H); 2.98 (d, J=4.0, 1H); 3.07 (t, J=6.6, 2H); 3.34 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 4.20 (d, J=5.8, 1H); 4.40 (t, J=6.6, 2H); 5.25 (dd, J=5.8, 4.0, 1H); 6.78 (d, J=8.1, 1H); 7.10-7.45 (m, 5H); 7.49 (d, J=5.6, 1H); 7.96-8.00 (m, 2H). *Syn*-isomer: 2.40 (s, 3H); 3.07 (t, J=6.6, 2H); 3.15-3.25 (br, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.59 (s, 3H); 4.17 (d, J=5.8, 1H); 4.39 (t, J=6.6, 2H); 5.15 (d, J=5.8, 1H); 6.77 (d, J=8.2, 1H); 7.24 (d, J=8.2, 1H); 7.33 (d, J=5.4, 1H); 7.37-7.46 (m, 3H); 7.49 (d, J=5.4, 1H); 7.93-8.03 (m, 2H).

40

【0063】

b) (Z)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-アクリル酸メチルエステル

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸メチルエステル(5.25 mmol、1:4のシン/アンチ混合物) 2.50 gをD M F 25 mlに室温で溶解した。濃硫酸0.59 ml (10.5 mmol)の添加の後、褐色の溶液を100 で15時間撹拌した。反応溶液をr.t.に冷却する間に、生成物が結晶化した。撹

50

拌下でメタノール 15 ml を r.t. で加え、懸濁液を 0 で 1 時間攪拌した。白色の結晶を濾取し、2 分割した冷 (-15) メタノール 25 ml で洗浄し、恒量に乾燥して (20 / 5 mbar / 16 時間)、純度 99.5 % (GC 領域) の標記化合物 2.13 g (90 %) を得た。

【0064】

実施例 7

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル

実施例 6 と同様にして、粗 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸メチルエステル (シン / アンチ = 1 : 4) 8.6 × g を、4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 5.00 g (13.66 mmol) 及びメトキシ酢酸メチルエステル 3.17 ml (31.4 mmol) から、褐色の油状物として単離した。この粗中間体を DMF 50 ml に室温で溶解した。次に、濃硫酸 1.20 ml (10.5 mmol) を加え、得られた暗褐色の溶液を 100 で 15 時間攪拌した。反応溶液を r.t. に冷却すると、生成物が結晶化した。エタノール 50 ml を加え、懸濁液を 0 で 1 時間攪拌した。白色の結晶を濾取し、2 分割した冷 (-15) エタノール 75 ml で洗浄し、恒量に乾燥して (20 / 5 mbar / 16 時間)、純度 98.3 % (GC 領域) の標記化合物 4.812 g (77 %) を得た。

【0065】

実施例 8

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル

THF 30 ml 中のメトキシ酢酸メチルエステル 3.17 ml (31.4 mmol) の溶液に、四塩化チタン 3.5 ml (31.4 mmol) を 0 で 15 分以内に滴加した。黄色の溶液を同じ温度で更に 15 分間攪拌した後、N - エチルジイソプロピルアミン 6.0 ml (34.1 mmol) を 5 分以内に加え、黄色 / 橙色の溶液を更に 15 分間攪拌した。ジクロロメタン 70 ml 中の 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 5.00 g (13.66 mmol) の溶液を 20 分以内に滴加し、反応混合物を更に 60 分間攪拌した。反応溶液を r.t. まで温め、同じ温度で 90 分間攪拌し、0 に冷却し、氷水 50 ml で処理した。有機層を分離し、水 25 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して、粗 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸メチルエステル (シン / アンチ = 6 : 4) 8.15 g を橙色の油状物として得た。この中間体を DMF 50 ml に r.t. で溶解した後、濃硫酸 1.20 ml (10.5 mmol) を加え、得られた暗褐色の溶液を 100 で 17 時間攪拌した。反応溶液を r.t. に冷却すると、生成物が結晶化した。エタノール 50 ml を加え、懸濁液を 0 で 1 時間攪拌した。白色の結晶を濾取し、2 分割した冷 (-15) メタノール 75 ml で洗浄し、恒量に乾燥して (20 / 5 mbar / 16 時間)、純度 98.6 % (GC 領域) の標記化合物 3.82 g (61 %) を得た。

【0066】

実施例 9

(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸

メタノール 920 ml 中の (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸メチルエステル 45.81 g (100.9 mmol) の懸濁液に、水 92 ml 中

の水酸化カリウム 40.15 g (615.3 mmol) の溶液を 5 分以内に加えた。白色の懸濁液を 100 で 90 分間攪拌した。形成された黄色を帯びた溶液を 60 に冷却し、濃塩酸 (pH 3 ~ 4) 54 ml を 5 分以内に滴加し、得られた濃厚懸濁液を 0 に冷却した。固体を濾取し、4 分割した水 1000 ml で洗浄した。フィルターケーキをエタノール 920 ml 中に 80 で 1 時間、その後 0 で 2 時間懸濁した。白色の結晶を濾取し、2 分割した冷 (-15) エタノール 300 ml で洗浄し、恒量に乾燥して (20 / 5 mbar / 16 時間)、HPLC (実施例 10 で記載される方法) により純度 > 99.9 % の標記化合物 41.66 g (95 %) を得た。

【0067】

【表 4】

m.p.: 189-190°C. MS: 434.2 (M-H)⁻. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.41 (s, 3H); 3.11 (t, J=6.6, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.47 (t, J=6.8, 2H); 6.88 (d, J=8.8, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.40-7.47 (m, 3H); 7.49 (d, J=5.6, 1H); 8.00-8.10 (m, 2H); 8.12 (d, J=8.4, 1H); COOH very br.

【0068】

実施例 10

(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } プロピオン酸

不斉水素化: グローブボックス (O₂ 含有量 2 ppm) において、[Ru(OAc)₂ ((S) - TMBTP)] 6.51 mg (0.00804 mmol) を 5 ml のフラスコ中でメタノール 2 ml に溶解した。得られた溶液を 15 分間攪拌した。TMBTP は、4, 4' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 2, 2', 5, 5' - テトラメチル - 3, 3' - ジチオフェンであり、(R) 又は (S) 鏡像異性体としてのその合成は、Italfarmaco Sud 出願 WO 96 / 01831 及び T. Benincori et al, J. Org. Chem. 2000, 65, 2043 で記載されている。錯体 [Ru(OAc)₂ ((+) - TMBTP)] は、N. Feiken et al, Organometallics 1997, 16, 537, ³¹P-NMR (CDCl₃): 61.4 ppm (s) で報告されている一般的手順と同様に合成した。

【0069】

185 ml のステンレススチールオートクレーブを、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸 7.0 g (16.1 mmol)、ジクロロメタン 20 ml、メタノール 10 ml、1M NaOH 水溶液 3.21 ml (3.21 mmol) 及び触媒溶液と共に同じグローブボックス中に装填し、溶液を均質にした。最後に、メタノール 18 ml を加え、溶液は懸濁液になった。オートクレーブを密閉し、水素化を、40、水素 30 bar 下で攪拌しながら実施した。6 時間後、オートクレーブを開け、黄褐色の溶液をロータリーエバポレーターで乾固して (50 / 5 mbar)、鏡像異性的純度 93 % 及び HPLC による純度 97.1 % の粗成生物 7.27 g を固体として得た。

【0070】

変換決定の HPLC 法: Chromolith Performance Merck カラム、4.6 × 100 mm、KH₂PO₄ 10 mmol / 水 1 リットル、pH 3 の緩衝液、溶媒 A: 水、溶媒 B: アセトニトリル、溶媒 C: アセトニトリル 600 ml 中の緩衝液 300 ml、6 分以内に A / B / C 60 / 30 / 10 % から 10 / 80 / 10 % の勾配、60 / 30 / 10 % で 1 分間、2.5 ml / 分、267 nm。保持時間: Z - 酸出発物質 3.3 分間、S - 酸 3.76 分間。

【0071】

鏡像異性体過剰率 (ee) 決定の HPLC 法: Chiralpak-AD カラム、25 cm × 300 μm、1.5 % トリフルオロ酢酸を有する 92 % ヘプタン / 8 % エタノール、流量 5 μl / 分で 25 分間、次に 8 μl / 分、25、267 nm。保持時間: R - 酸 16.3 分間、S - 酸 18.4 分間。

【0072】

実施例 11

10

20

30

40

50

実施例 10 の粗生成物を下記のように処理し、酸として単離することにより改良した：
処理手順 a)：

テトラヒドロフラン 56 ml 中の粗生成物 7.27 g (16.1 mmol) の溶液を、1 N NaOH 水溶液 40.2 ml (40.2 mmol) により約 2 で処理した。得られた橙色の懸濁液を 22 で 1 時間攪拌し、次に脱イオン水 90 ml を含有する分液漏斗に移した。二相混合物を t-ブチルメチルエーテル (合計 116 ml) で抽出し、水相を 25% 塩酸 8.41 ml で酸性化し、得られた懸濁液をジクロロメタン 250 ml で抽出した。この溶液を脱色炭で処理し、濾過し、40 で濃縮し、次に温度をゆっくりと -10 に下げ、種晶を加えた。得られた懸濁液を -10 で一晩攪拌し、次に濾過した。フィルターケーキを冷ジクロロメタン 15 ml で洗浄し、高真空下で恒量に乾燥して、98.2% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 4.98 g (70.8%) を得た。母液を蒸発乾固し、上記のジクロロメタンから再び結晶化して、76.2% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 1.356 g を得た。2つの結晶質画分を合わせ、還流しながら酢酸エチルで溶解した。6 時間以内に室温にゆっくりと冷却し、種晶の添加により潤沢な沈殿が生じ、それは冷蔵庫中で一晩で完了した。最後に沈殿物を濾過し、上記のように恒量に乾燥して、99.0% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 5.684 g (80.8%) を得た。

【0073】

【表 5】

MS: 436.3 (M-H)⁺. NMR: (CDCl₃, 1H, δ, TMS) 2.40 (s, 3H), 3.06 (t, J=6.5, 2H), 3.20 (dd, J=7.5, J=14.5, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.36 (t, J=6.5, 2H), 6.74 (d, J=8, 1H), 7.15 (d, J=8, 1H), 7.32 (d, J=5.5, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.48 (d, J=5.5, 1H), 7.97 (br d, J=8, 2H), COOH very br.

【0074】

処理手順 b)：

テトラヒドロフラン 56 ml 中の粗生成物 7.74 g (16.1 mmol) の溶液を、1 N NaOH 水溶液 40.2 ml (40.2 mmol) により約 2 で処理した。得られた橙色の懸濁液を 22 で 1 時間攪拌し、次に脱イオン水 90 ml を含有する分液漏斗に移した。二相混合物を t-ブチルメチルエーテル (合計 116 ml) で抽出し、水相を 25% 塩酸 8.41 ml で酸性化し、得られた懸濁液を酢酸エチル 252 ml で抽出した。この溶液を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、脱色炭で処理し、濾過し、52 で濃縮した。次に、攪拌しながら温度を 2 時間以内に室温にゆっくりと下げて、種晶を加えた。懸濁液を 8 時間以内に -10 に冷却し、濾過し、上記のように恒量に乾燥して、97.9% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 5.643 g (80.2%) を得た (画分 K1)。母液を蒸発し、残渣を上記の酢酸エチルから再び結晶化して、91.6% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 0.702 g (10%) を得た (画分 K2)。画分 K1 を手順 a) で記載されたように酢酸エチルから再結晶して、99.6% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 5.095 g (72.5%) からなる第 1 の産出物を得た。画分 K2 も手順 a) で記載されたように再結晶して、98.4% ee の (S)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸 0.702 g (10%) を得た (画分 K2)。

ル - 4 - イル) - エトキシ} - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル} - プロピオン酸 0 . 5 1 3 g (7 . 3 %) を得た。

【 0 0 7 5 】

実施例 1 2

実施例 1 0 の粗物質を下記のように処理し、ジアステレオマー塩として単離することにより改良した：

手順 a)：

テトラヒドロフラン 6 0 ml 中の粗生成物 1 1 . 7 5 g (2 6 . 8 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン 7 ml 中の (S) - フェニルエチルアミン (Fuluka より市販されている) 3 . 4 5 2 g (2 8 . 2 mmol) の溶液を、攪拌下で還流しながら (6 3 ~ 6 5 %) 滴加した。種晶の添加により、直ぐに潤沢な結晶化が始まった。浴加熱のスイッチを切り、結晶化は、室温で一晩で完了した。白色の結晶を濾取し、冷 (- 2 0) テトラヒドロフラン 3 0 ml で洗浄し、恒量に乾燥して (5 0 / 1 0 mbar、次に 6 0 / 0 . 5 mbar / 8 . 5 時間)、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ} - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル} - プロピオン酸 1 3 . 4 g (8 8 . 9 %) を、9 9 . 4 % e e、純度 9 9 . 6 % (H P L C 領域)、融点 1 5 7 ~ 1 5 8 の (S) - フェニルエチルアミン塩として得た。

【 0 0 7 6 】

酢酸エチル 2 5 ml 中のこの (S , S) - 塩 2 . 3 8 g の懸濁液を、2 M 塩酸 2 . 1 ml 及び水 5 ml で処理した。得られた溶液を室温で 4 5 分間攪拌した。有機相の分離、水相の酢酸エチルによる洗浄、合わせた有機層の硫酸ナトリウムによる乾燥、及び溶媒の乾燥 (1 0 mbar / 4 5) によって、9 9 . 5 % e e、純度 9 9 . 7 % (H P L C 領域) の (S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ} - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル} - プロピオン酸 1 . 8 6 g (9 9 . 5 %) を得た。

【 0 0 7 7 】

手順 b)：

テトラヒドロフラン 6 ml 中の粗生成物 (9 2 % e e、H P L C による純度約 9 6 %) 1 . 0 g (2 . 2 9 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン 3 ml 中の L - ノルエフェドリン 3 4 6 mg (2 . 2 9 mmol) の溶液を、攪拌下、5 0 で滴下した。1 時間以内に、大量の結晶が形成し、結晶化は、室温で一晩で完了した。濾過の後、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ} - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル} - プロピオン酸 0 . 9 1 g (6 7 . 6 %) を、9 9 . 6 % e e、純度 9 9 . 0 % (H P L C 領域)、融点 1 4 3 ~ 1 4 4 の L - ノルエフェドリン塩として単離した。

【 0 0 7 8 】

手順 c)：

手順 b) と同様にして、テトラヒドロフラン 6 ml 中の粗生成物 (9 2 % e e、H P L C による純度約 9 6 %) 1 . 0 g (2 . 2 9 mmol) の溶液を、等モル量のキニンで処理して、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ} - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル} - プロピオン酸 0 . 9 0 g (5 1 . 7 %) を、9 8 . 6 % e e、純度 9 8 . 5 % (H P L C 領域)、融点 1 2 9 ~ 1 3 1 のキニン塩として得た。

【 0 0 7 9 】

手順 d)：

手順 b) と同様にして、酢酸エチル 1 0 ml 中の粗生成物 (9 2 % e e、H P L C による純度約 9 6 %) 1 . 0 g (2 . 2 9 mmol) の溶液を、等モル量のシンコニジン (cinchonidine) で処理して、冷蔵庫で結晶化した後、(S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ} - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル} - プロピオン酸 1 . 1 7 g (7 0 %) を、9 3 % e e、純度 9 6 . 4

% (HPLC領域)、融点121～123 のシンコニジン塩として得た。

【0080】

実施例13

実施例10と同様の方法ではあるが、塩基としてNaOHの代わりに(S)-フェニルエチルアミン(2.29mmol)の存在下で、(Z)-2-メトキシ-3-{4-{2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ}-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-アクリル酸5g(11.48mmol)を、メタノール/ジクロロメタン(3:2)37ml中、[Ru(OAc)₂((S)-TMPTP)](S/Cモル比10,000)0.93mgの存在下で、30barの水素下、40℃で4時間、次に60℃で2時間不斉水素化して、99.9%の変換を達成した。反応混合物のロータリー蒸発により、91.8% ee、純度99.4%(HPLC領域)の(S)-2-メトキシ-3-{4-{2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ}-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸を定量的に得た。実施例13と同様に、表1で記載されている実験を、異なる基質対触媒比で実施した。

【0081】

【表6】

表1

実験番号	S/C	酸の純度 (HPLC %)	%e.e. (HPLC)
13.1	3'000	98.0	91.7 (S)
13.2	5'000	99.7	92.2 (S)
13.3	15'000	97.6 ¹	91.2 (S)
13.4	20'000	95.8 ²	91.2 (S)

¹99% 変換

²97% 変換

【0082】

実施例14

実施例10と同様の方法において、(Z)-2-メトキシ-3-{4-{2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ}-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-アクリル酸2.5g(5.74mmol)を、[Ru(OAc)₂((S)-6-MeO-2-ナフチル)-MeOBIPHEP)](S/Cモル比2000)3.22mgの存在下、15barの水素下で40℃で24時間不斉水素化して、99.6%の変換を達成した。反応混合物のロータリー蒸発により、75.8% ee、純度98.5%(HPLC領域)の(S)-2-メトキシ-3-{4-{2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ}-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸を定量的に得た。

【0083】

テトラヒドロフラン33ml中の粗生成物6.50g(15.8mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン3ml中の(S)-フェニルエチルアミン(Fulukaより市販されている)1.91g(15.6mmol)の溶液を、攪拌下で還流しながら(63～65%)滴加した。種晶の添加及び浴加熱のスイッチを切ることにより、結晶化が始まった。結晶化は、室温で一晩で完了し、白色の結晶を濾取し、冷(-20℃)テトラヒドロフラン20mlで洗浄し、恒量に乾燥して(50℃/10mbar/6時間)、(S)-2-メトキシ-3-{4-{2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ}-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-プロピオン酸6.57g(79.2%)を、96.3% ee、純度99.9%(HPLC領域)、融点157～159.5℃の(S)-フェニルエチルアミン塩として得た。

【 0 0 8 4 】

実施例 1 5

グローブボックスにおいて (O_2 含有量 2 ppm)、3 ml のガラスインサート及び電磁攪拌棒を備えた 35 ml のオートクレープに、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸 50 mg (0 . 11 mmol)、[Ru (OAc)₂ ((S) - 6 - MeO - 2 - ナフチル) - MeOBIPEP)] 2 . 6 mg 及びエタノール 1 ml を装填した。不斉水素化を 60 bar の水素下で 60 で 3 時間実施して、97 . 5 % の変換を達成した。HPLC 分析は、得られた (S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } プロピオン酸が純度 97 . 5 % 及び 71 % ee を有することを示した。

10

【 0 0 8 5 】

実施例 1 6

実施例 1 5 と同様の方法において、下記の水素化は、基質として (Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸を、触媒として一般式：[Ru (OAc)₂ (ジホスフィン)] のルテニウム錯体の存在下で用いて実施した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を酢酸エチルで溶解し、得られた溶液をシリカゲルで濾過し、実施例 10 で記載されたように分析して、変換及び得られた (S) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - プロピオン酸の ee を決定した。得られた結果を表 1 で報告する。

20

【 0 0 8 6 】

【表 7】

表 2

実験番号	キラルジホスフィン	酸の純度 (HPLC %)	%e.e. (HPLC)
16.1	(S)-TMBTP	99	89 (S)
16.2	(R)-(2,2)-PHANEPHOS	>99	63 (S)
16.3	(R)-MeOBIPHEP	>99	56 (R)
16.4	(S)-(2-ナフチル)- MeOBIPHEP ¹⁾	99	68 (S)
16.5	(R)-トリMeOBIPHEP	95	69 (R)
16.6	(S)-BIPHEMP	95	68 (S)
16.7	(R)-BnOBIPHEP	95	64 (R)
16.8	(R)-ベンゾイルOBIPHEP	99	64 (R)
16.9	(S)-pTol-BIPHEMP	95	62 (S)
16.10	(S)-MeOBIPHEP	95	61 (S)
16.11	(R)-tブチルCOOBIPHEP	99	59 (R)
16.12	(R)-iPrOBIPHEP	97	58 (R)
16.13	(R)-pフェニル-MeOBIPHEP	98	55 (R)
16.14	(R,R,S,S)-マンジホス ²⁾	99	55 (S)
16.15	(R)-pAn-MeOBIPHEP	97	54 (R)
16.16	(S)-3,5-キシル-MeOBIPHEP	99	53 (S)
16.17	(S)-pTol-MeOBIPHEP	99	52 (S)
16.18	(S)-3,5-キシル-BIPHEMP	99	51 (S)
16.19	(S)-BINAP	93	51 (S)
16.20	(S)-2-チエニル- MeOBIPHEP	98	42 (S)

¹⁾ 3.5mlオートクレーブで0.44 g (1mmol) スケール、40℃、6.0bar、6時間、S/C500、99.2%変換。

²⁾ エタノール中の[Ru(COD)(OAc)₂]及びジホスフィンからインシトゥー (in situ) 調製された触媒。

【0087】

実施例 17

実施例 15 と同様の方法において、下記の水素化は、基質として (Z)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)]-エトキシ}-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-アクリル酸を、触媒として一般式：[Ru(OAc)₂(ジホスフィン)]のルテニウム錯体の存在下、種々の溶媒中で用いて実施した。反応混合物を実施例 16 で記載されているように処理及び分析した。存在する場合は、単一のジホスフィンによる第 2 列の結果は、1モル当量 (0.11mmol) のトリエチルアミンの添加により得た。全ての場合において、変換は 95%であった。得られた ee 値を表 2 で報告する。

【 0 0 8 8 】

【 表 8 】

表 3

キラルジホスフィン	EtOH	CH ₂ Cl ₂	THF	AcOEt	トルエン
(S)-BIPHEMP	68 (S) 67 (S)	61 (S)	60 (S)	60 (S)	78 (S) 64 (S)
(S)-pTol-BIPHEMP	62 (S)	65 (S)	66 (S)	64 (S)	73 (S)
(R)-トリMeOBIPHEP	69 (R)	63 (R)	62 (R)	66 (R)	61 (R)
(R)-BnOBIPHEP	64 (R)	53 (R)	52 (R)	54 (R)	56 (R)
(S)-(6-MeO-2-ナフチル)- MeOBIPHEP	73 (S) 73 (S)	61 (S)	62 (S)	67 (S)	71 (S) 70 (S)
(R)-TMBTP	89 (R) 88 (R)	85 (R)	73 (R)	76 (S)	66 (R) 68 (R)

10

【 0 0 8 9 】

実施例 1 8

20

グローブボックスにおいて（O₂含有量 2 ppm）、電磁攪拌棒を備えた35 mlのオートクレーブに、エタノール中（Z）-2-メトキシ-3-〔4-〔2-（5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ]-ベンゾ〔b〕チオフェン-7-イル〕-アクリル酸300～436 mg及び必要量の〔Ru（OAc）₂（（S）-TMBTP）〕を装填して、報告されているS/C比率を達成した。不斉水素化を表3で報告されている温度及び圧力で6時間実施した。反応混合物を実施例16で記載されているように処理及び分析した。

【 0 0 9 0 】

【 表 9 】

表 4

30

実験	S/C	塩基 (当量)	C (%w/w)	T (°C)	P (bar)	変換 (%, HPLC)	e.e. (%(S))
18.1	500	—	5	60	60	100	90
18.2	1000	Et ₃ N (0.5)	5	60	60	98.9	85
18.3	1000	NaOCH ₃ (0.5)	5	60	60	100	89
18.4	1000	NaOCH ₃ (0.5)	10	20	60	93	92
18.5	1000	NaOCH ₃ (0.5)	10	20	30	90	93
18.6 ¹⁾	1000	NaOCH ₃ (0.5)	9.5	20	60	93	92
18.7 ²⁾	1000	NaOCH ₃ (0.5)	7.3	20	60	99.7	93

¹⁾ 溶媒は、MeOH 3ml及びCH₂Cl₂ 2mlである。

²⁾ 溶媒は、MeOH 2ml及びCH₂Cl₂ 3mlである。

40

【 0 0 9 1 】

実施例 1 9

グローブボックスにおいて（O₂含有量 2 ppm）、機械式攪拌機を備えた185 mlのオ

50

ートクレープに、(Z)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-アクリル酸、溶媒、塩基及び必要量の $[Ru(OAc)_2((S)-TMBTTP)]$ を装填して、報告されているS/C比率を達成した。ナトリウムメチラート(NaOMe)をメタノール溶液(Fluka prakt.カタログ番号71748)として加え、NaOH、KOH及び Na_2HPO_4 を1M水溶液として加えた。不斉水素化を表4で報告されている温度及び圧力で実施した。反応混合物を実施例16で記載されているように処理及び分析した。

【0092】

【表10】

表5

実験 番号	スケール (g)	塩基 (当量)	S/C	T °C	p bar	溶媒 ml	c % w/w	t 時間	変換 % HPLC	e.e. % S
19.1	5.0	NaOMe 0.44	1000	20	30	EtOH 50	11.2	26.5	99.0	93.0
19.2	5.0	NaOMe 0.44	1000	20	60	EtOH 50	11.2	26	99.4	93.6
19.3	2.5	NaOMe 0.44	2000	20	60	MeOH 5 CH ₂ Cl ₂ 20	7.6	23	97.8	91.3
19.4	2.5	NaOMe 0.20	2000	40	60	MeOH 10 CH ₂ Cl ₂ 15	8.3	6	97.7	90.6
19.5	2.5	NaOMe 0.05	2000	40	60	MeOH 10 CH ₂ Cl ₂ 15	8.3	6	98.0	90.3
19.6	2.5	NaOMe 0.10	2000	20	60	MeOH 10 CH ₂ Cl ₂ 15	8.3	22	96.5	90.4
19.7	2.5	NaOMe 0.10	2000	20	60	MeOH 25	11.2	22.5	71.0	93.7
19.8	5	NaOMe 0.10	2000	40	60	MeOH 30 CH ₂ Cl ₂ 20	9.0	23.5	98.0	92.3
19.9	2.5	NaOMe 0.20	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	6	98.1	91.8
19.10	2.5	NaOH 0.10	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	6	97.3	91.8
19.11	2.5	NaOH 0.20	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	6	98.5	92.2
19.12	2.5	NaOH 0.20	2000	20	30	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	6.5	61.4	94.1

19.13	7.0	NaOH 0.20	2000	40	60	MeOH 30 CH ₂ Cl ₂ 20	12.2	6	98.7	92.7
19.14	5.0	NaOH 0.20	2000	40	60	MeOH 12 CH ₂ Cl ₂ 8	19.9	6	95.2	92.9
19.15	2.5	Et ₃ N 0.10	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	23. 5	96.5	91.3
19.16	2.5	Et ₃ N 0.20	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	6	97.9	92.0
19.17	2.5	Na ₂ HPO 4 0.20	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	5	97.8	91.5
19.18	2.5	KOH 0.20	2000	40	60	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	5	98.1	92.0
19.19	2.5	NaOH 0.2	2000	40	15	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	6	98.0	92.9
19.20	2.5	NaOH 0.2	2000	40	5	MeOH 15 CH ₂ Cl ₂ 10	9.0	24	70.0	91.5

10

¹⁾ 水 1. 2ml を添加した。

20

【 0 0 9 3 】

実施例 2 0

グローブボックスにおいて (O₂ 含有量 2 ppm)、機械式攪拌機を備えた 1 8 5 ml のオートクレープに、(Z) - 2 - メトキシ - 3 - { 4 - { 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - アクリル酸 1 g、溶媒として MeOH 1 5 ml / CH₂Cl₂ 1 0 ml (c = 3 . 8 % w / w)、塩基及び必要量の [Ru (OAc)₂ ((S) - TMBTP)] を装填して、報告されている S / C 比率を達成した。NaOH を 1 M 水溶液として加えた。不斉水素化を表 5 で報告されている温度及び圧力で実施した。

30

【 0 0 9 4 】

【表 1 1】

表 6

実験 番号	触媒	塩基 (当量)	S/C	T °C	p bar	t 時間	変換 % HPLC	e.e. % S
20.1	Ru(OAc) ₂ ((S)-TMBTP)	NaOH 0.20	2000	40	60	6	98.5	90.1
20.2	Ru(TFA) ₂ ((S)-TMBTP)	NaOH 0.20	1000	40	60	9	98.4	91.1
20.3	Ru(TFA) ₂ ((S)-BIPHEMP)	NaOH 0.20	2000	40	60	4	98.5	67.7
20.4	Ru(OAc) ₂ ((S)-BIPHEMP)	NaOH 0.20	2000	40	60	4	98.6	67.9
20.5	Ru(TFA) ₂ ((S)- MeOBIPHEP)	NaOH 0.20	2000	40	60	4	98.7	63.6
20.6	Ru(OAc) ₂ ((S)- MeOBIPHEP)	NaOH 0.20	2000	40	60	4	98.6	62.9
20.7	Ru(TFA) ₂ ((S)- トリメOBIPHEP)	NaOH 0.20	2000	40	60	4	98.5	71.4
20.8	Ru(OAc) ₂ ((S)-(6-MeO-2- ナフチル)-MeOBIPHEP)	NaOH 0.20	2000	40	60	4	99.8	71.5

10

20

【 0 0 9 5 】

実施例 2 1

グローブボックス (O₂含有量 2 ppm) において、メスフラスコ中で [Rh (シクロオクタジエン)₂] BF₄ 9.3 mg (0.023 mmol) を、テトラヒドロフラン 8 ml 及びメタノール 2 ml に溶解した。電磁攪拌機を備えた 2.5 ml のオートクレーブのガラスインサートにおいて、[Rh (シクロオクタジエン)₂] BF₄ 溶液 1 ml を、0.0023 mmol に対応する量のキラルジホスフィン及びその場で形成された触媒溶液に加え、40 で約 1 時間攪拌した。次に、(Z)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-アクリル酸 50 mg (0.11 mmol) を加え、オートクレーブを密閉し、水素で加圧した。不斉水素化を 60 bar の水素下で 60 で 3 時間実施した。反応混合物を実施例 15 で記載されているように処理及び分析した。結果を表 6 に報告する。

30

【 0 0 9 6 】

【表 12】

表 7

実験 番号	キラルジホスフィン	酸の純度 (HPLC %)	%e.e. (HPLC)
21.1	(<i>R,S</i>)-PPCr-P(<i>t</i> Bu) ₂	99.3	62 (<i>S</i>)
21.2	(<i>R,S</i>)-BPPFA-EPIP	92.5	80 (<i>S</i>)
21.3	(<i>S,R</i>)-BPPFA-EDMA	90.0	78 (<i>R</i>)
21.4	(<i>R,S</i>)-(2-フリル)-PPFA-P(Cyp) ₂	99.4	77 (<i>R</i>)
21.5	(<i>R,S</i>)-(2-フリル)-PPFA-P(Cy) ₂	99.2	74 (<i>R</i>)
21.6	(<i>S,S,S,S</i>)-Me-f-ケタールホス	99.5	55 (<i>S</i>)
21.7	(<i>R</i>)-TMBTP	55.2	58 (<i>S</i>)
21.8	(<i>R</i>)-3,5- <i>t</i> Bu,4-MeO-MeOBIPHEP	99.1	57 (<i>S</i>)

10

【0097】

実施例 22

実施例 21 と同様の方法において、下記の水素化は、基質として (*Z*)-2-メトキシ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル}-アクリル酸を、[Ru(シクロオクタジエン)₂]BF₄ から調製され *in situ* で形成される触媒溶液及びキラルジホスフィンの存在下、種々の溶媒中で用いて実施した。反応混合物を実施例 16 で記載されているように処理及び分析した。結果を表 7 にまとめ、そこでは各実験における *e e* 値が報告され、変換は括弧内に書かれている。

20

【0098】

【表 13】

表 8

キラルジホスフィン	THF	AcOEt	CH ₂ Cl ₂	MeOH	トルエン	ジオキサン
(R)-(2-フリル)-MeOBIPHEP	74 (31) ¹⁾	67 (13)	84 (19)	64 (19)	61 (13) ²⁾	70 (29)
(R,S)-BPPFA-EPIP	80 (100) ¹⁾	76 (100)	67 (100)	74 (83)	70 (94)	67 (100)
(R,S)-(2-フリル)-PPFA-P(Cyp) ₂ ³⁾	77 (100) ¹⁾	16 S (36)	— (6)	51 (91)	14 (75)	68 (95)
(R)-3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP	57 (100) ¹⁾	56 (88)	42 (15)	33 (92)	57 (35)	60 (80)
(R,S)-PPCr-P(tBu) ₂	62 (100) ¹⁾	56 (100)	57 (100)	65 (73)	65 (100) ²⁾	56 (100)
(S,S,S,S)-Me-f-ケタールホス	55 (100) ¹⁾	22 (12)	33 (16)	47 (91)	49 (100) ²⁾	36 (56)
(R,S)-BPPFA-EPIP	67 (100) ⁴⁾	-	-	-	-	
(R,S)-(2-フリル)-PPFA-P(Cyp) ₂ ³⁾	74 (100) ⁴⁾	-	-	-	-	-

1) THF/MeOH 4/1

2) トルオール/MeOH 10/1

3) 生成物は(R)配置を有する。

4) 溶媒はトリエチルアミン0.1mmolを含有するTHFであり、ロジウム塩は [RhCl(1,5-シクロオクタジエン)]₂である。

【0099】

実施例 23

a) トリブチルアンモニウムヒドロキシ - (4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - アセテート

機械式攪拌機、温度計、滴加漏斗、pHメータに接続しているセンサ及びアルゴン入口を備えた2Lの反応器に、アルゴン下で4 - ヒドロキシベンゾチオフェン76.2g (500mmol) 及び10% KOH水溶液617.1g (1100mmol) を装填した。暗色の溶液に、水中の50% グリオキシル酸溶液約85.91g (580mmol) を30分以内に0~5 で加えた。必要であれば、添加の終了時に溶液のpHが11.5になるように、更なるグリオキシル酸を加えた。0~5 で3時間攪拌した後、tert-ブチルメチルエーテル200mlを反応混合物に加え、続いて、pHが約7.0になるように、水中の25% HCl溶液約70mlを加えた。二相混合物をSpeedexで濾過し、次に、pHが約2.0になるように、水中25% HCl溶液約70mlを水相に加えた。tert-ブチルメチルエーテル400mlの添加後、有機層を室温で分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。合わせた有機相を約300mlの容量に濃縮し、残渣をtert-ブチルメチルエーテル50ml及びアセトニトリル100mlで希釈した。得られた明澄な溶液に、tert-ブチルメチルエーテル100ml中のトリブチルアミン93.6g (500mmol) の溶液を、生成物の結晶を播種しながら、20~30 で1時間以内に少量ずつ加えた。得られた懸濁液を20~30 で一晩攪拌し、次に濾過した。フィルターケーキをtert-ブチルメチルエーテル/アセトニトリル3:1 160mlで洗浄し、結晶を60 / 10mbarで一晩乾燥して、トリブチルアンモニウムヒドロキシ - (4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - アセテート108.9g (53.1%) を、融点約200 (分解) の白色の

結晶として得た。

【0100】

b) 4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボキシアルデヒド

機械式攪拌機、温度計、滴加漏斗及びアルゴン入口を備えた750mlの四つ首ガラスフラスコに、アルゴン下でトリブチルアンモニウムヒドロキシ - (4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - アセテート 41.0 g (100 mmol)、硫酸鉄 (I I I) 60.5 g (115 mmol)、及び無水エタノール 60 ml と 0.4 N 硫酸水溶液 300 ml から調製された混合物を装填した。次に攪拌を始め、反応混合物を 55 ~ 60 で 5 時間加熱した。室温に冷却した後、酢酸イソプロピル 300 ml 及び水 100 ml を攪拌下に加え、次に有機相を分離し、pHメータを備えた500mlのガラスフラスコに移した。水 (pHは3.0であった) 150 ml の添加後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液約 58 ml を、pH 12 ~ 12.5 が達成されるまで 20 で滴加した。有機相を除去し、水相に、pH 4 ~ 4.5 が達成されるまで、硫酸の 2 N 水溶液約 54 ml を 10 ~ 15 で滴加した。添加の間に生成物が沈殿した。懸濁液を室温で一晩、氷浴で 1.2 時間攪拌し、次に濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、60 / 15 mbar で乾燥して、4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボキシアルデヒド 17.23 g (94 %) を、融点 204 の白色の結晶として得た。

10

【0101】

c) 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボキシアルデヒド

20

温度計、攪拌機及びアルゴン入口を備えた750mlガラスフラスコに、アルゴン下で 4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボキシアルデヒド 9.32 g (50 mmol)、炭酸カリウム 7.60 g (55 mmol) 及び DMF 135 ml を装填した。得られた懸濁液を攪拌しながら 86 に加熱し、次に DMF 75 ml 中の 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル) - 4 - オキサゾリル) エタノールメタンスルホニルエステル 12.24 g (50 mmol) の溶液をこの温度で 60 分以内に加えた。反応混合物を同じ温度で 6 時間攪拌し、次にトルエン 90 ml、続いて水 300 ml を 15 分以内に滴加し、温度を 75 を超えるように保持した。水相を分離し、湿トルエン 30 ml で抽出した。2つのトルエン相を合わせ、水で再抽出し、500 ml のガラスフラスコに移し、最後にメタノール 180 ml で処理した。得られた懸濁液を室温で一晩、-13 で 2 時間攪拌した。次に懸濁液を濾過し、フィルターケーキをトルエン、冷メタノールで洗浄し、最後に 60 / 10 mbar で乾燥して、4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボキシアルデヒド 15.19 g (83 %) を、融点 154 の無色の結晶として得た。

30

【0102】

d) 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド

機械式攪拌機、温度計、冷却器、滴加漏斗及びアルゴン入口を備えた 2 l の四つ首ガラスフラスコに、アルゴン下でトリブチルアンモニウムヒドロキシ - (4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - アセテート 103.2 g (250 mmol)、硫酸鉄 (I I I) 151.3 g (287 mmol)、イソプロパノール 150 ml、水 750 ml と 2 N 硫酸 150 ml の混合物を順番に装填した。反応混合物を攪拌下で 63 ~ 65 で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、酢酸イソプロピル 600 ml を加え、混合物を濾過した。濾液を水 100 ml で洗浄し、次に有機相を濃縮した (約 470 ml を 50 / 150 ~ 50 mbar で留去した)。DMF 625 ml の添加後、残りのより揮発性のある溶媒を 50 / 150 ~ 50 mbar で完全に除去した。この時点の含水量は、0.4 % 未満であった。中間体 4 - ヒドロキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボキシアルデヒドを含有するこの懸濁液を、DMF 660 ml の助けを借りて、炭酸カリウム 38.0 g が装填されている 4 l 反応器 (上記の 2 l 反応器と同様に具備されている) に移した。暗色の懸濁液に、DMF 275 ml 中の 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル) - 4 - オキサゾリル) エタノールメタン

40

50

スルホニルエステル 70.4 g (250 mmol) の溶液を、86 ~ 90 で 60 分以内に加えた。反応混合物を同じ温度で 6 時間攪拌し、次にトルエン 450 ml、続いて水 950 ml を加え、温度を 75 を超えるように保持した。水相を分離し、温トルエン 150 ml で抽出した。2 つのトルエン相を合わせ、水で再抽出し、最後に 65 ~ 40 の温度でメタノール 900 ml により処理した。得られた懸濁液を 40 で 1 時間攪拌し、- 15 に冷却し、- 15 で 3 時間攪拌した。最後に懸濁液を濾過し、フィルターケーキを、冷 (- 15) トルエン / メタノール混合物 100 ml で洗浄し、60 / 10 mbar で乾燥して、4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒド 76.8 g (84.5 %) を、融点 154 の無色の結晶として得た。

フロントページの続き

(72)発明者 スカローン、ミケランジェロ
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン、パーゼラーシュトラッセ 1 4

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第02/092084(WO, A1)
特開平06-032780(JP, A)
特開2000-044552(JP, A)
第4版 実験化学講座26 - 不斉合成・還元・糖・標識化合物 -, 1996年, 第3刷, 第24
- 37頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14

B01J 21/00-38/74

C07B 53/00, 61/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)

CASREACT (STN)

MARPAT (STN)