

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4481300号
(P4481300)

(45) 発行日 平成22年6月16日 (2010. 6. 16)

(24) 登録日 平成22年3月26日 (2010. 3. 26)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 311/78 (2006. 01)

C O 7 D 311/78 C S P

C O 7 D 311/94 (2006. 01)

C O 7 D 311/94 1 O 1

C O 7 D 493/04 (2006. 01)

C O 7 D 493/04 1 O 6 A

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 1

A 6 1 K 31/352 (2006. 01)

A 6 1 K 31/352

請求項の数 9 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-509332 (P2006-509332)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月8日 (2004. 4. 8)
 (65) 公表番号 特表2006-524240 (P2006-524240A)
 (43) 公表日 平成18年10月26日 (2006. 10. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/009272
 (87) 国際公開番号 W02004/094400
 (87) 国際公開日 平成16年11月4日 (2004. 11. 4)
 審査請求日 平成18年10月18日 (2006. 10. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/464, 404
 (32) 優先日 平成15年4月21日 (2003. 4. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
 8 5 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (72) 発明者 グレゴリー・リー・ダースト
 アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州
 インディアナポリス、ケンタレン・コート
 8 2 3 1 番

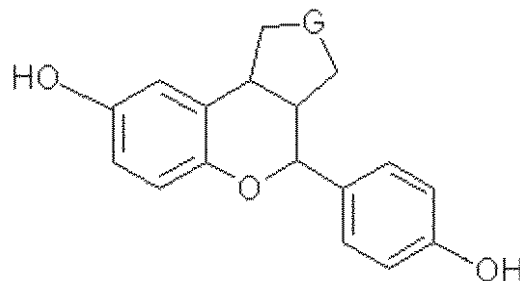
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的エストロゲン受容体β作用薬である置換ベンゾピラン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I)



(I)

[式中GはCHC₁~C₆ アルキル, C=O, CHOH, CF₂, C(OH)CF₃, CHCF₃, CH(OH)C₁~C₆ アルキル, CH-OC₁~C₆ アルキル, CH-O(CO)C₁~C₆ アルキル, CHF, CHCN, CHC₂~C₄ アルケニル, C HC₂~C₄ アルキニル, CHベンジル, ジフルオロメチレン, O, S(O)_nを示すものとする。ここでnは0~2を示す。]

で表される化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2】

以下のグループから選択される化合物

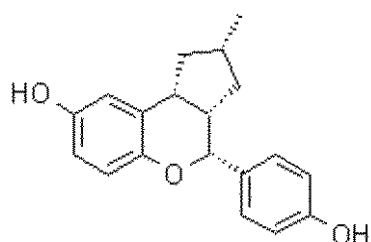
a) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒ

- ドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- b) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- c) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-tert-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- d) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-tert-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-ol、
- e) (3aS, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-2,5-ジオキサ-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、
- f) (3aR, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-2,5-ジオキサ-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、 10
- g) (3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、
- h) (3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、
- i) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-オール-5-オキサ-2λ⁴-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、
- j) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-オール-5-オキサ-2λ⁴-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、
- k) (3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2λ⁶-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、 20
- l) (3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2λ⁶-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール、
- m) (3aR, 4S, 9bS)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン、
- n) (3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン、
- o) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール、
- p) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール、 30
- q) (3aR, 4S, 9bS)-2,2-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- r) (3aS, 4R, 9bR)-2,2-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- s) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- t) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- u) (2R, 3aS, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、 40
- v) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- w) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9bR-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール、
- x) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9bR-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール、
- y) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- z) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒ 50

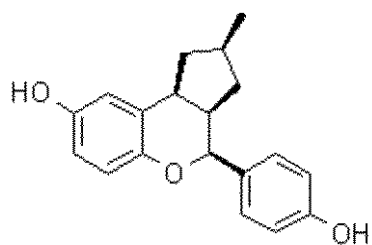
- ドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- aa) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサ
ヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- bb) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサ
ヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- cc) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メトキシ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- dd) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メトキシ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- ee) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-酢酸8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b 10
-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステル、
- ff) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-酢酸8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b
-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステル、
- gg) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- hh) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- ii) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- jj) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ 20
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- kk) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキ
サヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- ll) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェ
ニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル、
- mm) (3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチレン-1,2,
3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- nn) (3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-2-ジフルオロメチレン-4-(4-ヒドロキシ-フェ
ニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- oo) (3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-2-エチニル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2, 30
3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール、
- pp) 2-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[
c]クロメン-8-オール、
- qq) 4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペン
タ[c]クロメン-8-オール、
- rr) 2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[
c]クロメン-8-オール、
- ss) 2-ベンジル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペン
タ[c]クロメン-8-オール、
- 又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項3】

一般式、



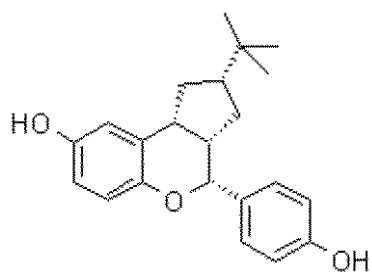
又は



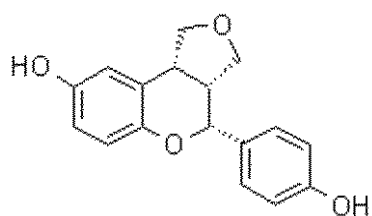
のいずれかもしくは両方で表される特許請求の範囲第1項記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項4】

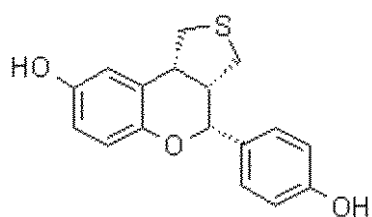
一般式



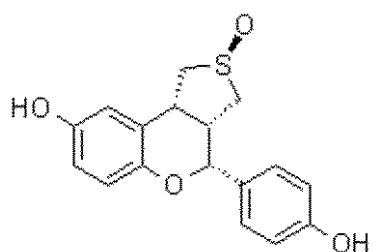
；



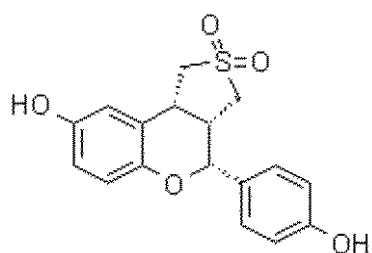
；



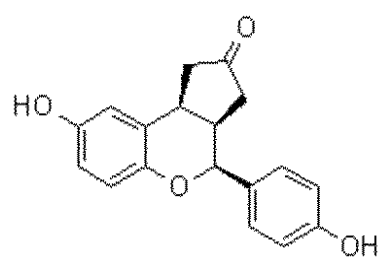
；



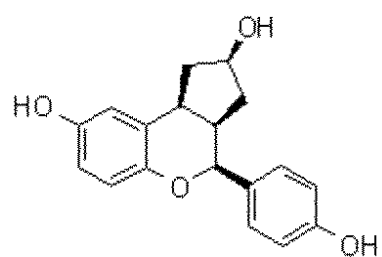
；



；

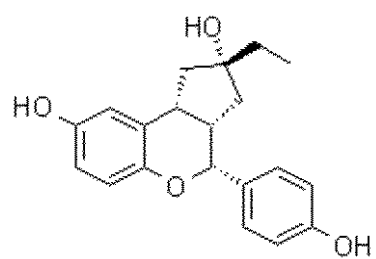


;



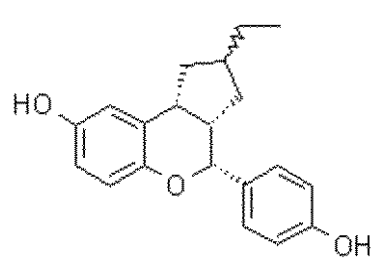
10

;



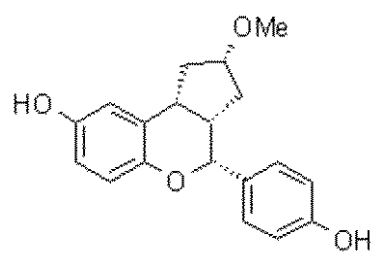
20

;



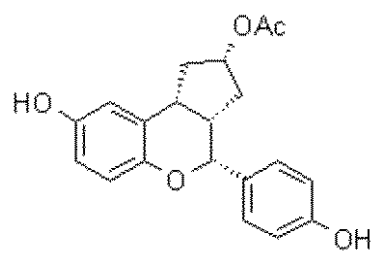
30

;

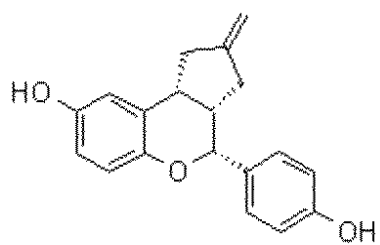


;

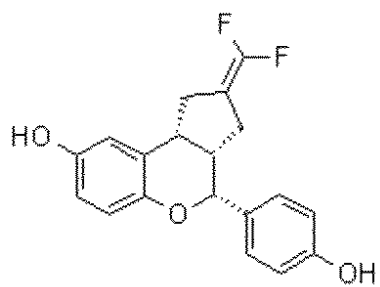
40



;

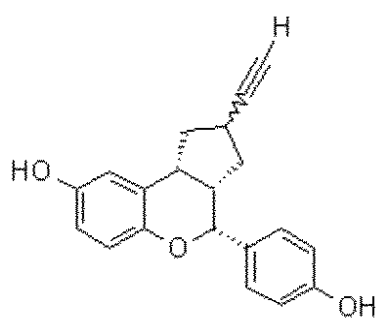


;



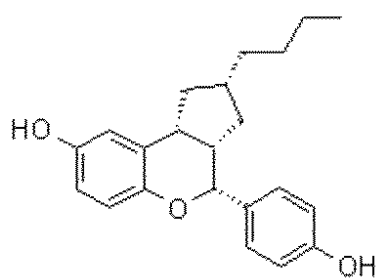
10

;



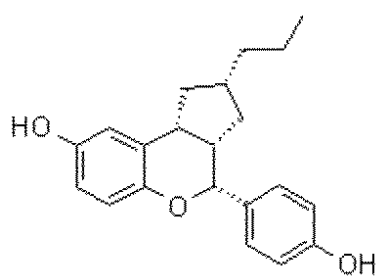
20

;



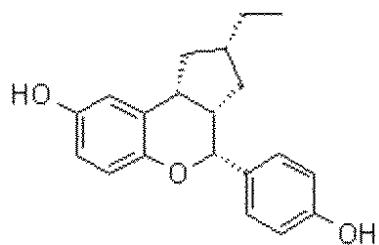
30

;

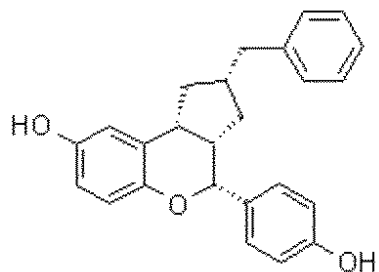


40

;



; 又は



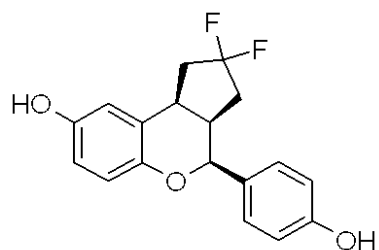
10

のいずれかで表される特許請求の範囲第1項記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 5】

一般式

20

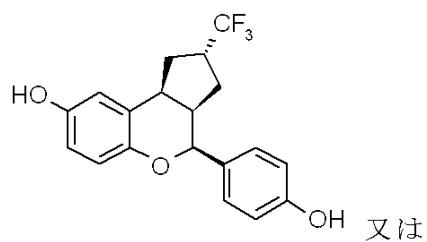


で表される特許請求の範囲第1項記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

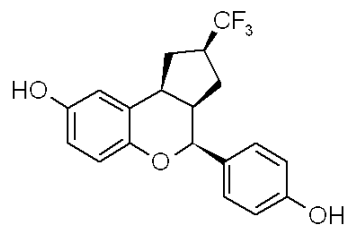
【請求項 6】

一般式

30



又は

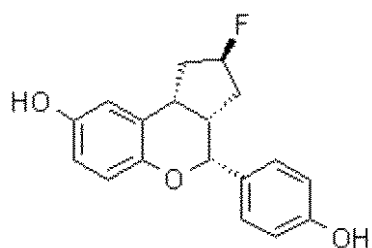


40

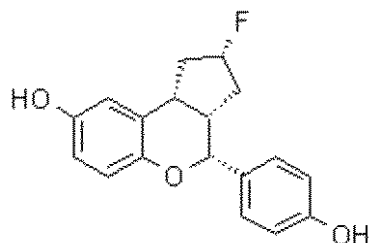
のいずれかもしくは両方で表される特許請求の範囲第1項記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 7】

一般式



又は

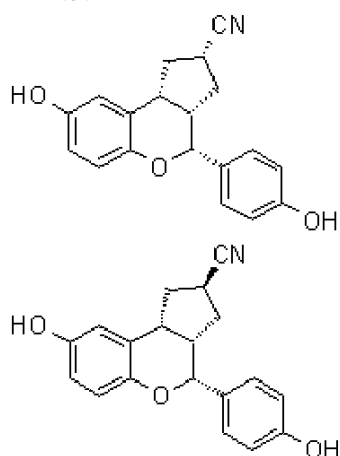


10

のいずれかもしくは両方で表される特許請求の範囲第1項記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 8】

一般式



20

30

のいずれかもしくは両方で表される特許請求の範囲第1項記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

以下のグループから選択される化合物、

- (6S, 6aR, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサヒドロ-ベンゾ[c]クロメン-9-オン、
- (6aR, 6S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチレン-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール、
- (6aR, 6S, 9S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール、
- (6aR, 6S, 9R, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール、
- (6aR, 6S, 10aS)-9,9-ジフルオロ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール、
- (6aR, 6S, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,9,10,10a-テトラヒドロ-6H,7H-ベンゾ[c]クロメン-8-オン、

40

又は医薬的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本発明は、新規なシクロアルキル-ベンゾピラン、その誘導体、その化合物を含む組成物、選択的エストロゲン受容体 β 作用薬としてのその用途、及び前立腺癌、良性前立腺過形成(肥大)、精巣癌、卵巣癌、肺癌、心血管系疾患、神経変性疾患、尿失禁、中枢神経系(CNS)障害、胃腸(GI)管障害、骨粗鬆症等のエストロゲン受容体 β 介在疾患の治療への用途に関するものである。

【0002】

エストロゲンは、男性および女性の生殖器系、中枢神経系、骨格系、及び心血管系の発生とホメオスタシスに重要な役割を果たしている。最近、新しいERアイソフォームであるER β (ER β 1としても知られる)がラットの前立腺cDNAライブラリからクローン化され、ネズミ及びヒトの前立腺に存在していることが知られた。従って、従来のERは現在ではER α と呼ばれている。ER α とER β は高いアミノ酸配列の類似を示し、類似の17- β エストラジオール(E2)結合親和性を有し、ヘテロ又はホモダイマー化してシグナル複合体を形成する(カイパー (Kuiper, G.G.)ら、Endocrinol. 138: 863-70 (1997); カイパー (Kuiper, G.G.)ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 5925-30 (1996))。E2はER α とER β の両者を活性化するが、ER α は転写と細胞増殖を刺激し、ER β はER α の活性化を抑制する。興味深いことに、3- β 、17- β -アンドロスタンジオール及び5- α -アンドロスタンがER β の内因性リガンドであると提案されている(ワイフア(Weihua) Z.等、PNAS 98: 6330-5 (2001))。3- β 、17- β -アンドロスタンジオールは、男性の付属生殖器官の5 α が還元された活性細胞内アンドロゲンであるジヒドロテストステロン(DHT)の主代謝産物である。ER β の活性化はグルタチオンSトランスフェラーゼ及びキノン還元酵素の発現の増大も刺激する。この2つの酵素は、化学保護的解毒作用を有していることが示されている(チャン(Chang, WY)ら、Prostate 40: 115-24 (1999); モンタノ(Montano, MM)ら、J. Biol. Chem. 273: 25443-9 (1998))。

【0003】

ER β が最近同定され、ER α とER β は生物学的役割を異にすることが認められており、ER選択的調節因子も同様に重要な臨床的有用性を有していると思われる。

ER β は、前立腺、膀胱、卵巣、精巣、肺、小腸、血管内皮、脳の各部分等数多くの組織で活発に発現されるので、ER β を選択的に調節する化合物は、前立腺癌、精巣癌、卵巣癌、肺癌、心血管疾患、神経変性疾患、尿失禁、CNS障害、GI系疾患、骨粗鬆症等、各疾患の病状の治療にとって臨床的に有効である。この種の化合物は、ER α を含む組織には殆ど影響を及ぼさず、従って副作用の発現機構も異なっている。つまりER β 作用薬は、ER α 拮抗薬又は作用薬とは治療上異なる性質を示すので、ER β シグナルに依存する組織で優先的に効果を発揮するはずである。

【0004】

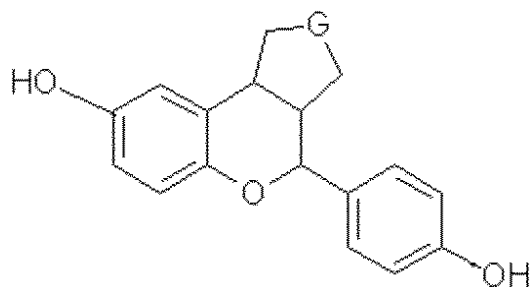
前立腺は精液及び血液に見いだされる成分を生産する。そのいくつかは調整ペプチドである。前立腺は支質細胞と上皮細胞を含むが、後者は円柱分泌細胞と非分泌型の基底細胞からなる。支質細胞同様、この基底細胞の増殖が、通常の前立腺疾患の1つである良性の前立腺過形成(BPH)を引き起こす。BPHは、尿道の閉塞を伴う前立腺組織の結節性肥大を特徴とする進行性の病状である。その結果、頻尿、noncuria、乏尿、排尿困難等を起こす。BPHの結果として、膀胱の平滑筋の肥大、非代償性膀胱、尿路感染の増大にまで至ることもある。BPHの発症は、老齢化する男性にとっては避けられない現象であると言われている。BPHは70歳以上の男性の約70%に見られる。医薬品によるBPHの治療には、現在は、対症療法としてアルファアンドロゲン系拮抗薬、又は過形成の組織を減少させるステロイド5 α 還元酵素阻害剤が使用されている。これらの方法では治療効果に限界がある。

発明の概要

【0005】

本発明は化学式(I)

【化 1】



(I)

10

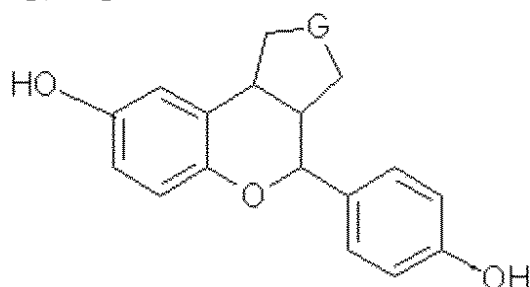
[式中、Gは $\text{CHC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CHOH 、 CF_2 、 $\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 CHCF_3 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CH-OC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CH-O}(\text{CO})\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CHF 、 CHCN 、 $\text{CHC}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{CHC}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 CH ベンジル、ジフルオロメチレン、 O 、 $\text{S}(\text{O})_n$ を示すものとする。また n は $0\sim 2$ を示す。]

で表される、それらの光学異性体も含めた新規なベンゾピラン誘導体に関するものである。

【0006】

本発明の別の実施例は化学式 (II)

【化 2】



20

(II)

[式中、Gは $\text{CHC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CHOH 、 CF_2 、 $\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 CHCF_3 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CH-OC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CH-O}(\text{CO})\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CHF 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_n$ を示すものとする。また、ここで n は $0\sim 2$ を示す。]

30

で表される光学異性体も含めた化合物、及び医薬的に許容されるその塩である。

【0007】

本発明の化合物にはその光学異性体を含めた以下のものが含まれるが、これらは本発明に含まれる化合物を限定すべきものではない。

- a) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- b) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- c) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-tert-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- d) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-tert-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- e) (3aS, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-2,5-ジオキサ-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール
- f) (3aR, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-2,5-ジオキサ-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール
- g) (3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール
- h) (3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2

40

50

-チア-シクロペンタ[アルファ] ナフタレン-8-オール

i) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2 λ^4 -チア-シクロペンタ[アルファ] ナフタレン-8-オール

j) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2 λ^4 -チア-シクロペンタ[アルファ] ナフタレン-8-オール

k) (3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2 λ^6 -チア-シクロペンタ[アルファ] ナフタレン-8-オール

l) (3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2 λ^6 -チア-シクロペンタ[アルファ] ナフタレン-8-オール

m) (3aR, 4S, 9bS)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン 10

n)_ (3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン

o) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール

p) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール

q) (3aR, 4S, 9bS)-2,2-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

r) (3aS, 4R, 9bR)-2,2-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール 20

s) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

t) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

u) (2R, 3aS, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

v) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

w) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9bR-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール 30

x) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9bR-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール

y)_ (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

z) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

aa) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

bb) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール 40

cc)_ (2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メトキシ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

dd) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メトキシ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

ee) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-酢酸8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステル

ff) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-酢酸8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステル

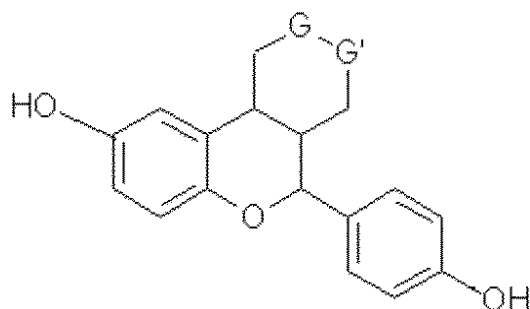
gg) (2R, 3aS, 4R, 9bR)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサ 50

- ヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- hh) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサ
ヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- ii) (2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサ
ヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- jj) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサ
ヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- kk) (2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェ
ニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル
- ll) (2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェ
ニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル 10
- mm) (3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチレン-1,2,3
,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c]クロメン-8-オール
- nn) (3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-2-ジフルオロメチレン-4-(4-ヒドロキシ-フェ
ニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- oo) (3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-2-エチニル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3
,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール
- pp) 2-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]
クロメン-8-オール
- qq) 4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ 20
[c]クロメン-8-オール
- rr) 2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]
クロメン-8-オール
- ss) 2-ベンジル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ
[c]クロメン-8-オール

【0008】

本発明は、化学式(II)

【化3】



(II)

[式中、G及びG'はCH₂、C=O、C=CH₂、CHC₁~C₆アルキル又はCF₂、但しG'がCH₂以外の時は、GはCH₂でなければならないし、GがCH₂以外の時は、G'はCH₂でなければならない。]
で表されるその光学異性体を含めた新規なベンゾピラン誘導体、及び医薬的に許容される
その塩に関するものでもある。 40

【0009】

本発明の化合物にはその光学異性体及び医薬的に許容される塩を含めた以下のものが含まれるが、これらは本発明に含まれる化合物を限定すべきものではない。

- a) (6S, 6aR, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサ
ヒドロ-ベンゾ[c]クロメン-9-オン
- b) (6aR, 6S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチレン-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサ
ヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール
- c) (6aR, 6S, 9S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサ
ヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール 50

- d) (6aR, 6S, 9R, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール
- e) (6aR, 6S, 10aS)-9,9-ジフルオロ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール
- f) (6aR, 6S, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,9,10,10a-テトラヒドロ-6H,7H-ベンゾ[c]クロメン-8-オン

【0010】

本発明の第2の実施例形態は製薬組成物を提供し、それには治療上有効な量の化学式(I)の化合物及び医薬的に許容される担体も含まれる。

【0011】

本発明の他の実施例形態では、化学式(I)の化合物をエストロゲン受容体(ER) β の作用薬として利用する医学的治療方法、更に、エストロゲン受容体 β 介在疾患、例えば、前立腺癌、良性前立腺過形成(肥大)、精巣癌、心血管疾患、神経変性疾患、尿失禁、中枢神経系(CNS)障害、胃腸(GI)管障害、骨粗鬆症等の治療に利用する方法を提供する。

発明の詳細な説明

【0012】

本出願で使用される場合、

- a) 「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、1乃至6の炭素原子を含む側鎖又は直鎖のアルキル基を意味し、例えば、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル(s-Bu)、tert-ブチル(t-Bu)、ペンチル、ヘキシル等である。
- b) 「 $C_2 \sim C_4$ アルケニル」という用語は、2乃至4の炭素原子を持つ直鎖又は側鎖の炭化水素で炭素間の二重結合を少なくとも1つ有する。 $C_2 \sim C_4$ アルケニル基は、これだけに限定されるものではないが、例えば、エテニル(ビニル)、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル(イソプレニル)、プロペン-3-イル(アリル)、2-メチル-プロペン-3-イル、2-ブテン-4-イル、2-メチル-プロペン-1-イル、1-ブテン-1-イルを含む。
- c) 「 $C_2 \sim C_4$ アルキニル」という用語は、2乃至4の炭素原子を持つ直鎖又は側鎖の炭化水素で炭素間の三重結合を少なくとも1つ有する。 $C_2 \sim C_4$ アルキニルは、これだけに限定されるものではないが、例えば、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル(イソプリニル)、プロピン-3-イル、2-メチル-プロピン-3-イル、2-ブチン-4-イル、2-メチル-プロピン-1-イル、1-ブチン-1-イルを含む。
- d) 「ハロゲン化物」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

e) 「



」の印は、立体化学が指定されていない結合を意味する。

f) 「



」の印は、頁の面から手前に突き出ている結合を意味する。

g) 「



」の印は、頁の面から反対側に突き出ている結合を意味する。

- h) 調製や実施例に使用される次の用語は、指定されたそれぞれの意味を有している。ngはナノグラム、 μ gはマイクログラム、mgはミリグラム、gはグラム、kgはキログラム、nmoleはナノモル、mmolはミリモル、molはモル、 μ Lはマイクロリットル、mLはミリリットル、Lはリットル、 R_f は保持因子、 $^{\circ}\text{C}$ は摂氏の温度、bpは沸点、mmHgは水銀のミリメートルで表した圧力、mpは融点、decは分解、 $[\alpha]_D^{20}$ は20 $^{\circ}\text{C}$ に於いて1デシメートルのセルで得られるナトリウムD線の比旋光度、cはg/mL濃度、nMはナノモル、 μ Mはマイクロモル、mMはミリモル、Mはモル、 K_i は阻害定数、 K_d は解離定数、psiは一平方インチ当たりのポンド、rpmは一分当たりの回転数、HPLCは高性能液体クロマトグラフィー、HRMSは高解像

10

20

30

40

50

度質量スペクトル、THFはテトラヒドロフラン、塩水(brine)は塩化ナトリウムの飽和水溶液、L.O.D.は乾燥減量、 μCi はマイクロキュリー、i.p.は腹腔内、i.v.は静脈内、そしてDPMは一分当たりの崩壊を意味する。

i) 「鏡像異性体過剰」という用語又は「ee」は、2つの鏡像異性体E1プラスE2の混合物に於いて1つの鏡像異性体E1の過剰な割合を意味し、次の式で表される。 $[(E1-E2) \div (E1+E2)] \times 100=ee$

【0013】

本発明の方法に使用される化合物は、1つ又はそれ以上の不斉中心を有していてもよい。そういうキラル中心の故に、本発明の化合物はラセミ体、各鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及びジアステレオ異性体の混合物として存在する。あらゆる形態の不斉化合物、各種異性体、その組み合わせも本発明の範囲に含まれる。

10

【0014】

各種光学異性体の中から特定の光学異性体を調製するに当たり、数多くの経路が適応可能である。例えば、まず光学異性体の混合物を調製し、その後その2つの光学異性体を分離する。ラセミ体混合物の分離によく使われる方法は、高圧液体クロマトグラフィーである。光学異性体混合物の分割に関する詳細は、J. ジャックス(J. Jacques)ら、鏡像異性体、ラセミ体、及び分割(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)(1991)に記載されている。

【0015】

「医薬的に許容される塩」という用語は、酸付加塩か塩基付加塩を意味する。

20

【0016】

「医薬的に許容される酸付加塩」という用語は、化学式(I)で表される基礎化合物の有機又は無機(non-toxic)の非毒性酸付加塩を意味する。適切な塩を形成する無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、そしてオルトリン酸一水素ナトリウムや硫酸水素カリウム等の酸金属塩が含まれる。適切な塩を形成する有機酸には、モノ、ジ、及びトリカルボン酸等、例えば、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、琥珀酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、及びベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等のスルホン酸等が含まれる。これらの塩は水和物又は実質的に無水和物の状態で存在できる。これらの化合物の酸付加塩は一般的に水及び種々の親水性有機溶媒に可溶で、通常遊離の塩基と比べ融点が高い。

30

【0017】

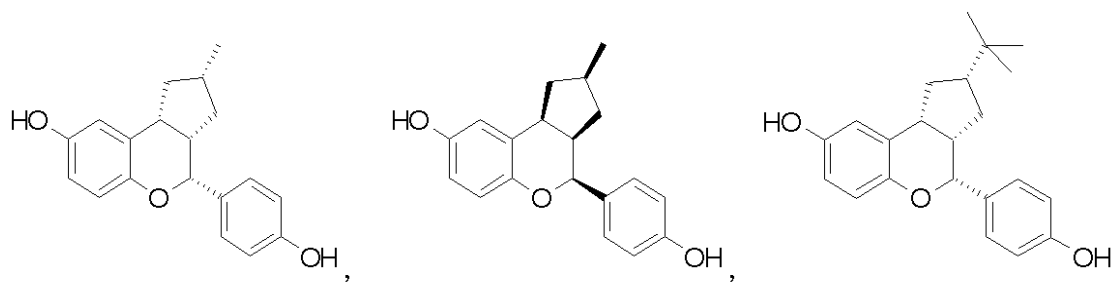
「医薬的に許容される塩基付加塩」という用語は、化学式(I)で表される化合物の有機又は無機(non-toxic)の非毒性塩基付加塩を意味する。適切な塩を形成する塩基は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、あるいはバリウム水酸化物等、アンモニア、脂肪族、脂環式、あるいは芳香族の有機アミン類、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン等である。これらの化合物はモノ又はジ塩基塩を形成する。

【0018】

本発明に含まれる化合物には、例えば、以下のような化合物のラセミ混合物及び特異的な光学異性体が含まれる。

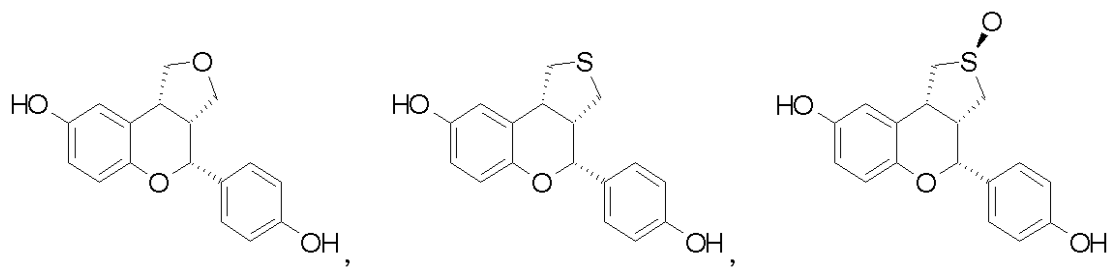
40

【化 4】



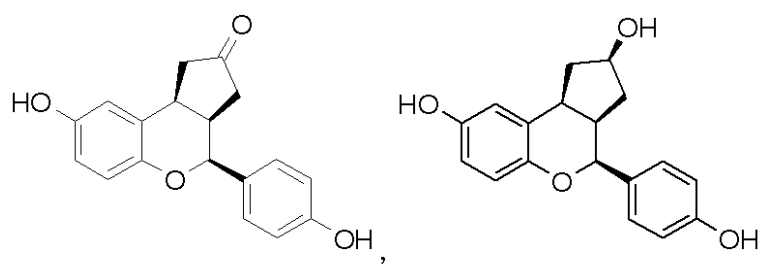
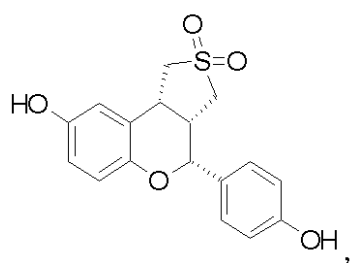
10

【化 5】



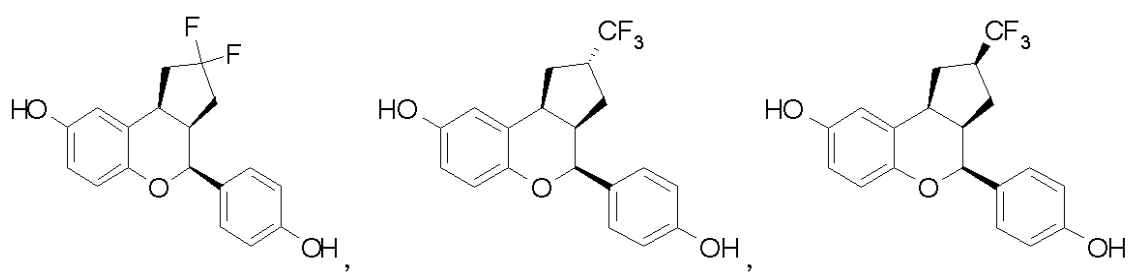
20

【化 6】



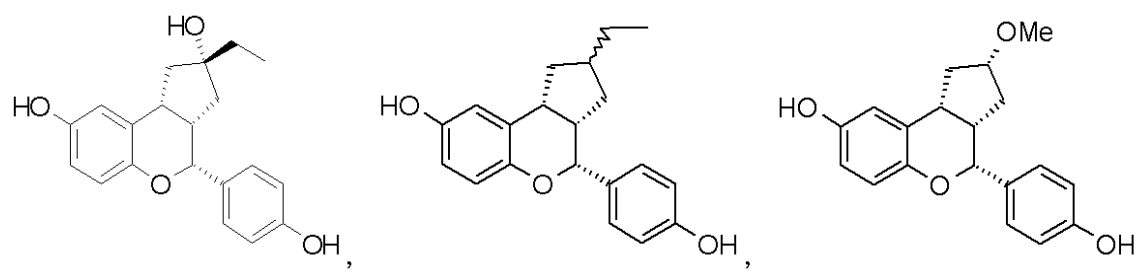
30

【化 7】



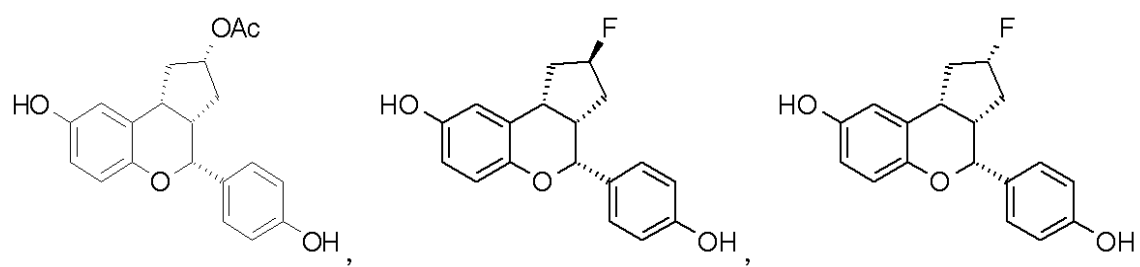
40

【化 8】



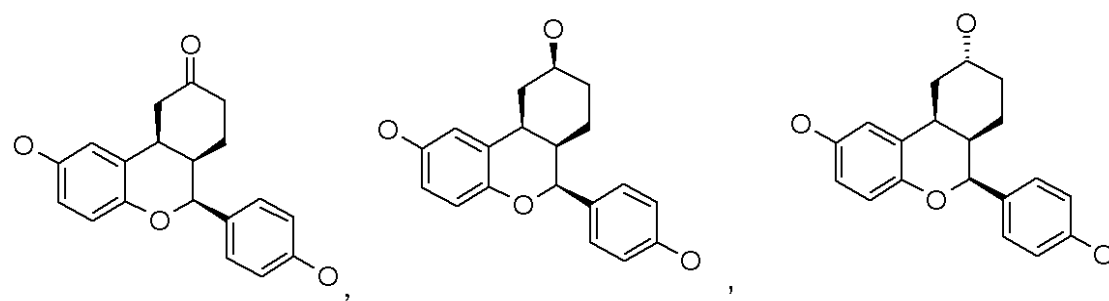
【化 9】

10



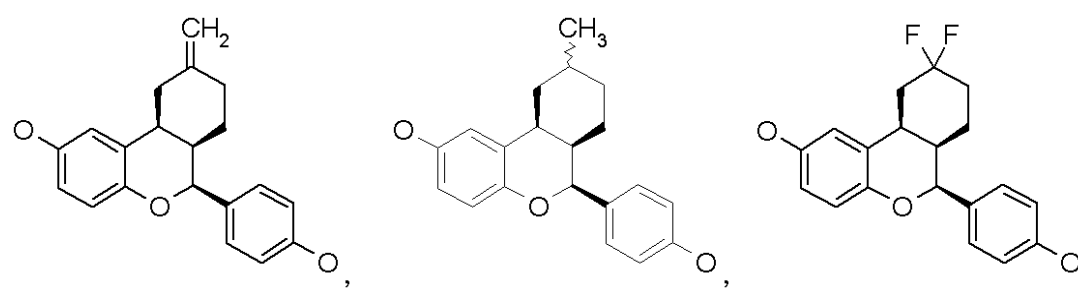
【化 10】

20



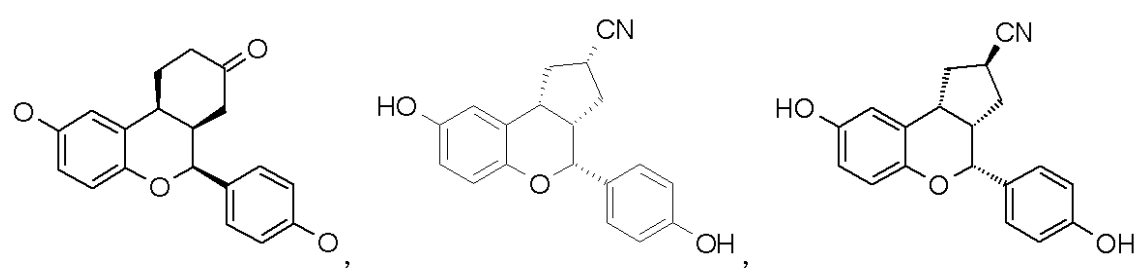
【化 11】

30

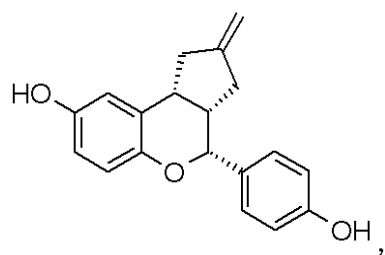


【化 12】

40

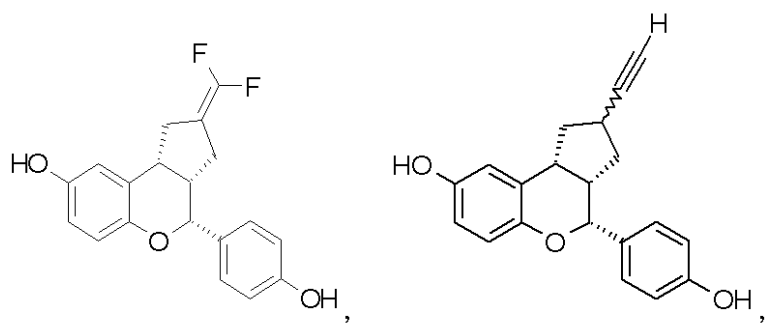


【化 1 3】

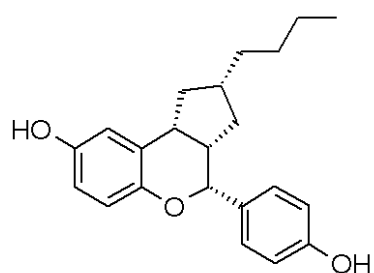


【化 1 4】

10

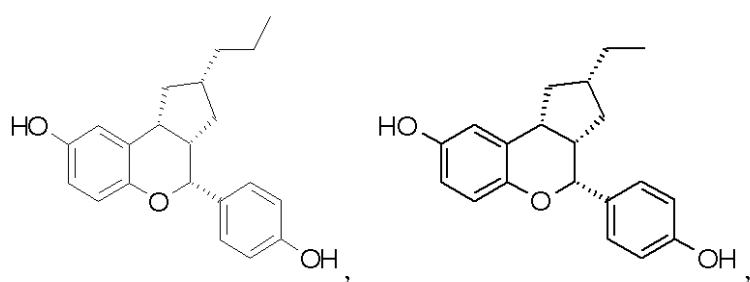


20

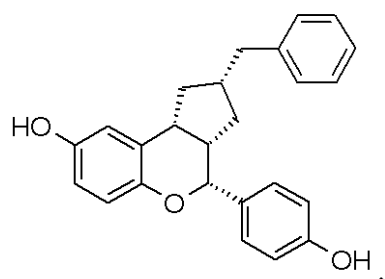


【化 1 5】

30



40



【0 0 1 9】

反応模式図

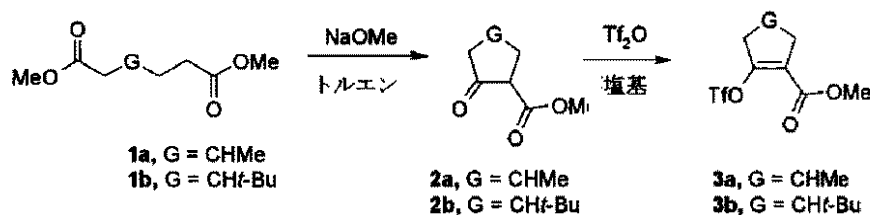
化学式(I)及びその中間生成物は、以下の反応工程図A~I記載の方法で調製できる。特別の規定がない限り、置換体は全て以前に定義した通りである。試薬及び出発物質は当業

50

者が容易に入手可能である。

反応工程図A

【化16】



10

【0020】

反応工程図Aにおいて、アルキル置換2-オキソシクロペンタンカルボン酸塩2(ここでGはCHMe又はCHt-Bu)は、市販のアルキル置換アジピン酸1のDieckmann閉環反応より調製された。トルエンのような適切な溶媒中のNaOMe(ナトリウムメトキシド)のような適切な塩基の加熱溶液に1の適量を加え、対応する2-オキソシクロペンタンカルボン酸塩2を得る。化学式2の反応生成物は単離され、当業者には良く知られている技術で精製される。

【0021】

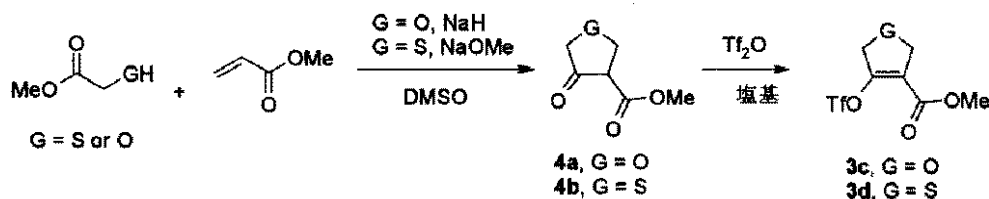
オキソシクロペンタンカルボン酸塩2は、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチル-ピリジン又はジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)のような当業者には良く知られた適切な塩基の存在下、適量のトリフルオロメタンスルホン酸(トリフルリク酸)無水物(TiF_2O)と反応し、トリフルリク酸塩3(ここでGはCHMe又はCHt-Bu(tert-ブチル))を形成する。反応は室温で行い、反応生成物3は当業者に良く知られた方法で単離及び精製される。

20

反応工程図 B

【化17】

反応工程図 B



30

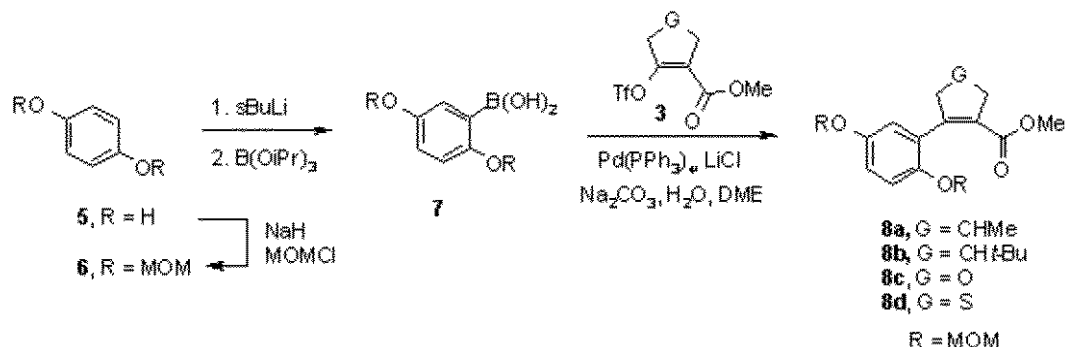
【0022】

反応工程図Bでは、ヘテロ環生成物4(ここでGはO又はS)は、グリコール酸メチル又はチオグリコール酸メチルをマイケル付加反応によりアクリル酸メチルに変換し、その後Dieckmann閉環反応により同一反応浴中で生成される。グリコール酸メチル又はチオグリコール酸メチルは、金属水素化物のような適切な塩基の懸濁液に添加する。金属水素化物は、グリコール酸メチルの場合はエーテル中のナトリウム水素化物(NaH)で、水素ガスの発生が停止するまで攪拌を行なう。チオグリコール酸メチルの場合はメタノール中のNaOMeである。残渣は濃縮し、DMSOに溶解し、冷却後アクリル酸メチルを滴下する。次に反応物を室温まで温め、攪拌する。生成物4は当業者に良く知られた方法により抽出し精製する。その結果得られるヘテロ環生成物4は、適切な塩基の存在下 TiF_2O と反応し、トリフルリク酸塩3(ここでGは酸素(O)又は硫黄(S))を形成する。

40

反応工程図 C

【化 1 8】



10

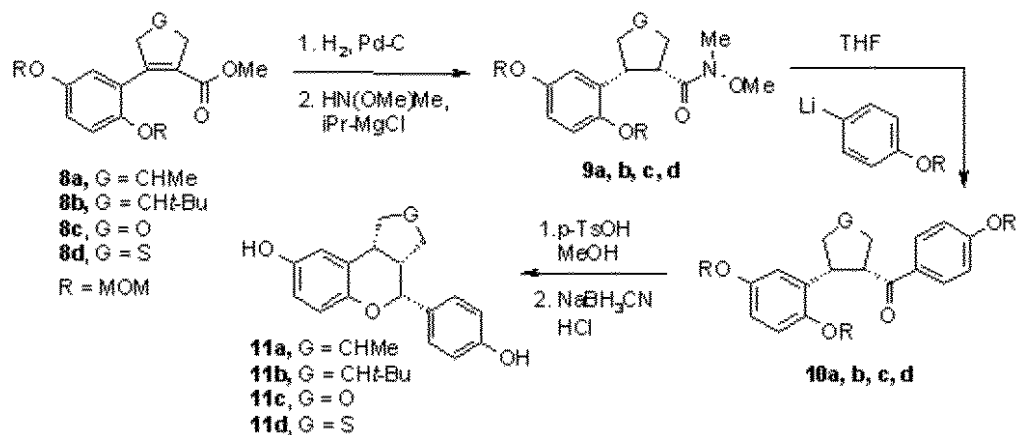
【0023】

反応工程図Cでは、ヒドロキノン5は、ナトリウム水素化物及びクロロメチル・メチル・エーテル(MOMCl)を使ってビス-メトキシメチル(MOM)エーテルとして保護する。保護されたヒドロキノン6のオルトリチウム化は、まずsec-ブチルリチウム(sBuLi)を使い、次にホウ酸トリイソプロピルで反応を止め、ボロン酸7を形成することにより達成できる。ボロン酸7は、試薬テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (Pd(PPh₃)₄)、塩化リチウム(LiCl)、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)、水、及びジメトキシエタン(DME)を使い、鈴木条件下にトリフリック酸塩3と結合させ(宮浦(Miyaura, N.), 鈴木(Suzuki, A.), Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483)、不飽和エステル8(ここでGはCHMe, CHt-Bu, O又はS)を得る。

20

反応工程図D

【化 1 9】



30

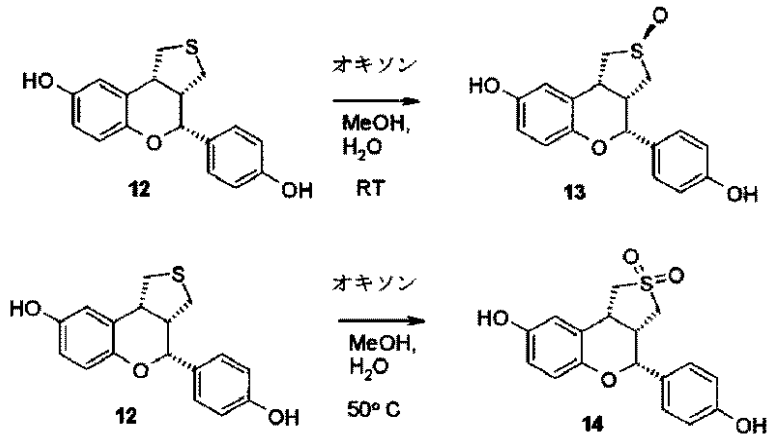
【0024】

反応工程図Dでは、反応工程図Cで調製された不飽和エステル8は、パラジウム炭素(Pd/C)上で水素添加を行ない、次にイソプロピル-塩化マグネシウム(iPr-MgCl)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン-HCl(HN(OMe)Me)を使いWeinrebアミド9を形成する。Weinrebアミド9はテトラヒドロフラン(THF)のような適切な溶媒中、リチウム化したp-ブロモフェニル・メトキシメチル・エーテルと反応させ、対応するケトン10を生成する。ケトン10の脱保護及び閉環化はメタノール中para-トルエンスルホン酸(p-TsOH)を使った酸性条件下で行なわれ、その後同一反応浴中でシアノボロ水素化ナトリウム(NaBH₃CN)で還元する。還元は塩酸を添加し酸性下で行なうとベンゾピラン11(ここでGはCHMe, CHt-Bu, O又はS)が生成される。

40

反応工程図 E

【化 2 0】



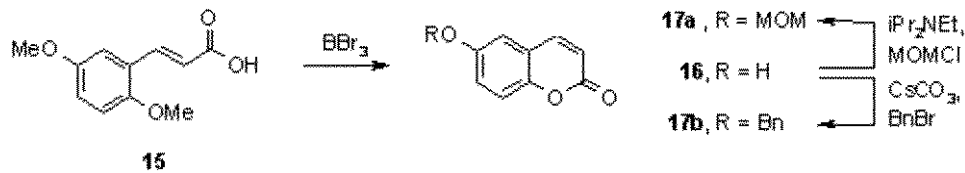
10

【 0 0 2 5】

反応工程図Eでは、室温で、反応工程図D(11d)で調製されたはテトラヒドロチオフエン12をMeOH及び水中のペロキシモノ硫酸カリウム(オキシソル)で酸化し、スルホキシド13を得る。スルホン14は、同じ条件下で、50°Cに加熱し、更に長い反応時間を経て、テトラヒドロチオフエン12から調製される。

反応工程図 F

【化 2 1】



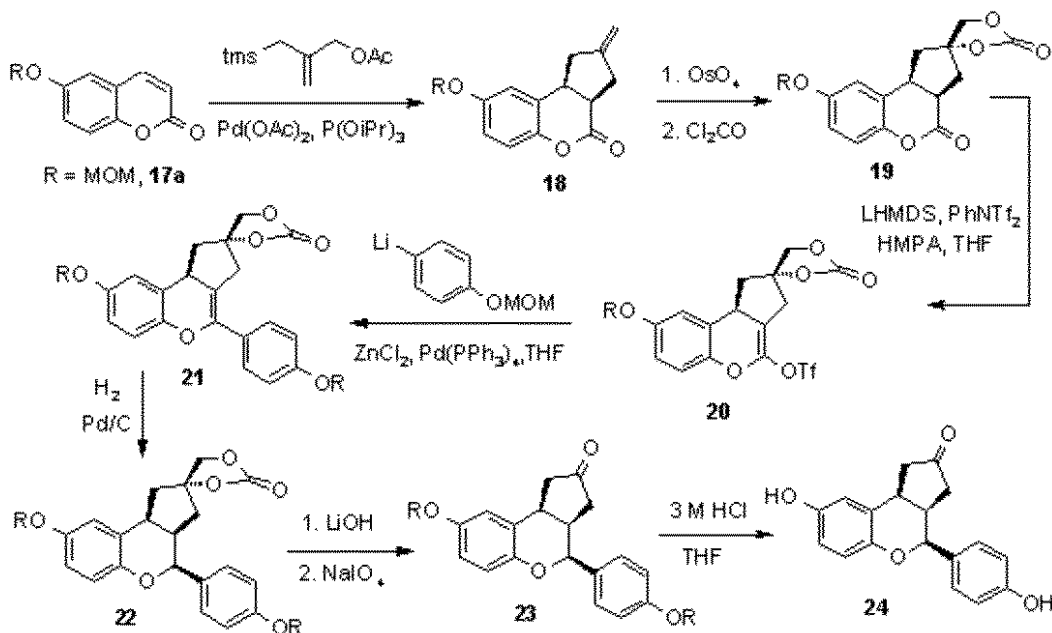
20

【 0 0 2 6】

反応工程図Fでは、2,5-ジメトキシ桂皮酸15を三臭化ホウ素(BBr₃)で処理し、6-ヒドロキシクマリン6を形成する。6-ヒドロキシクマリン16はN,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr₂NEt)及びMOMClを使ってビス-メトキシメチル・エーテル(MOM)17aとして、あるいは炭酸セシウム(CsCO₃)及び臭化ベンジル(BnBr)を使ってベンジル・エーテル (Bn)17bとして保護できる。

反応工程図G

【化 2 2】



40

50

【0027】

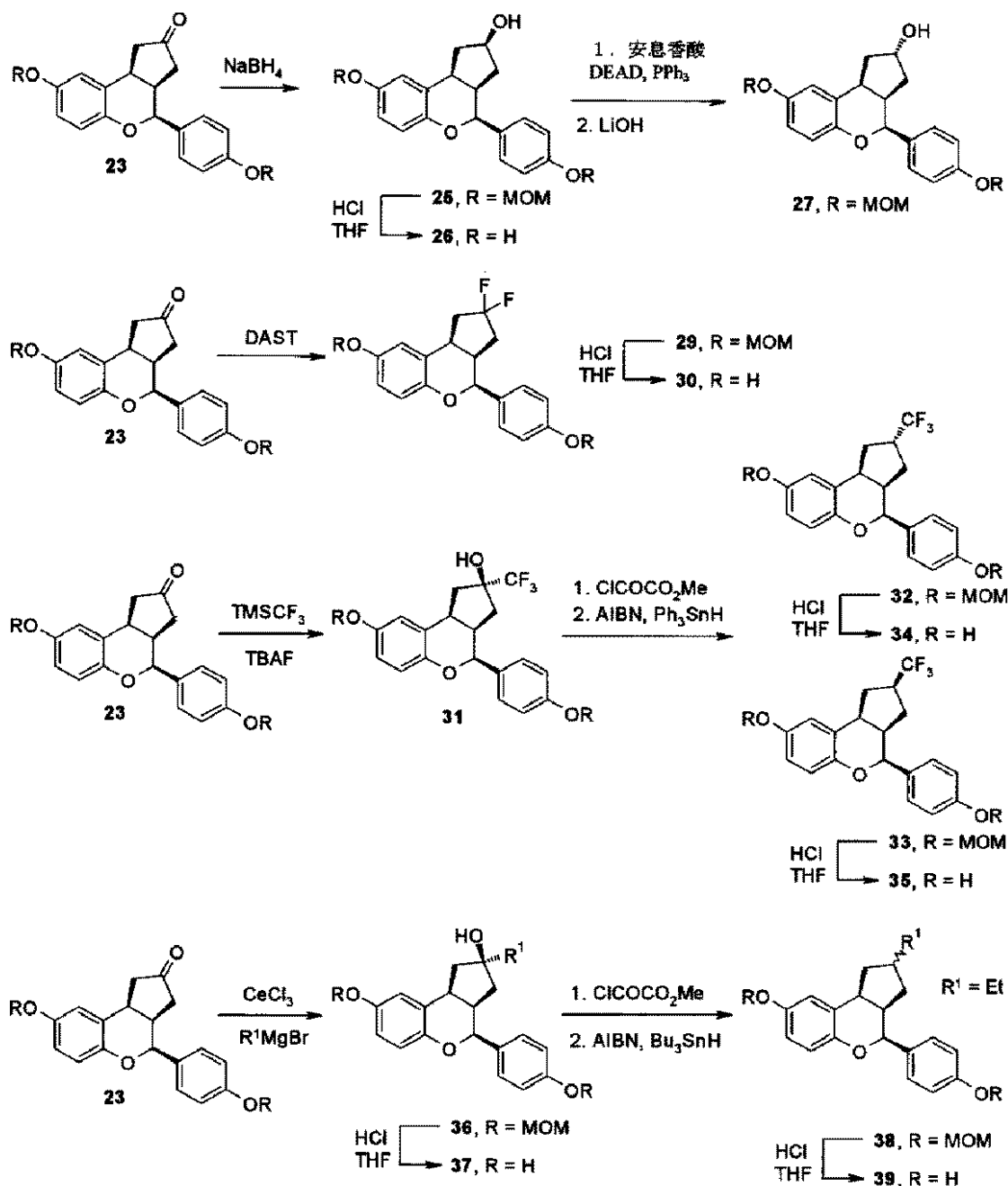
反応工程図Gでは、シクロペントノイド18は、2-(アセチオキシメチル)アリル-トリエチルシラン、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、及び亜リン酸トリイソプロピル($\text{P}(\text{OiPr})_3$)を使ったトロストのトリメチレンメタン化学により、6-メトキシメトキシ・クマリン17aへの[3+2]付加閉環化を経て形成される(トロスト(Trost), B. M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 1-20)。18のエキソメチレンは四酸化オスミウム(OsO_4)及びN-メチルモルホリンN-オキシドを使ってジヒドロキシル化し、次にホスゲン(Cl_2CO)を使ってジオールを保護することにより環状の炭酸塩19を得る。次にトリフリック酸エノール20は、リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド(LHMDS)のような当業者に良く知られている適切な塩基で19の脱プロトン化を行ない、次にTHFのような適切な溶媒中のヘキサメチルホスフォルアミド[HMPA]の存在の下、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(PhNTf_2)でエノール酸塩を捕捉することにより形成される。トリフリック酸エノール20は、THFのような適切な溶媒中、塩化亜鉛(ZnCl_2)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を使った根岸条件下で、リチウム化したp-ブロモフェニル・メトキシメチル・エーテルと結合させることによりフラベン21が得られる(根岸(Negishi, E.), Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348)。フラベン21のエノールは、THF及びメタノールのような適切な溶媒中、Pd/C上の水素で還元すると、フラバン22が得られる。次にフラバン22の炭酸塩を水酸化リチウム(LiOH)のような適切な塩基で加水分解し、過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO_4)のような適切な酸化剤を使って同一反応浴中でジオールの酸化開裂を行なうと、シクロペントノン23が得られる。23のメトキシメチル保護基をTHF中3M HCl のような適切な酸化条件を使って除去すると、シクロペントノン24(ここでGはC=O)が得られる。

反応工程図 H

10

20

【化 2 3】



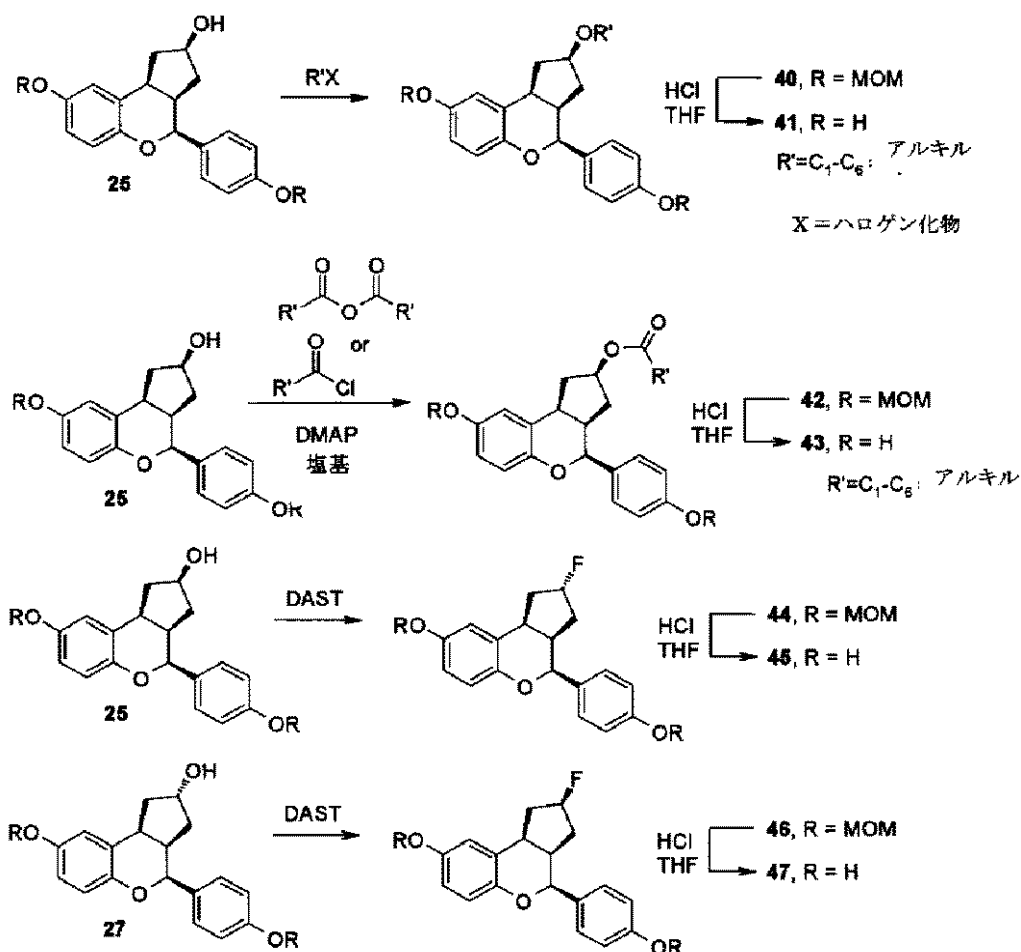
【0028】

反応工程図Hでは、シクロペンタノン23をホウ素水素化ナトリウム(NaBH_4)等の適切な還元剤で還元し、単一のジステレオマーとしてアルコール25を得る。次に反応工程図Gに記載されているように脱保護を行うとアルコール26(ここでGはCHOH)が得られる。アルコール25は安息香酸、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、及びトリフェニルホスフィン(PPh_3)を使って光延条件下で反転させ(光延(Mitsunobu, O.), 合成(Synthesis), 1981, 1-28)、水酸化リチウム(LiOH)等の適切な塩基を使って安息香酸塩の加水分解を行なうと、アルコール27(ここでGはCHOH)が得られる。シクロペンタノン23を(ジエチルアミノ)三フッ化硫黄(DAST)で処理するとジフルオロシクロペンタン29が得られる。これをTHF中のHClのような適切な酸条件下で脱保護すると、ジフルオロシクロペンタン30(ここでGは CF_2)が得られる。シクロペンタノン23をテトラブチル・フッ化アンモニウム(TBAF)の存在下、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(TMSCF_3)と反応させると、アルコール31が得られる。31のラジカル脱酸素化は、ドーラン(Dolan)が記載しているように(ドーラン(Dolan, S.C.); マクミラン(MacMillan, J.), J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 1588-1589)、トリ

フェニルスズ水素化物 (Bu_3SnH) 及び 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) を使い、メチル・オキサリル・エステル (クロログリオキシル酸メチル (ClCOCO_2Me))、DMAP、及び Et_3N を使って形成) を経て達成される。その結果、分割可能なジアステレオマーの混合物としてトリフルオロメチル 32 及び 33 が得られる。ジアステレオマーを THF 中の HCl のような酸条件下で別々に脱保護すると、トリフルオロメチル 34 及び 35 (ここで G は CHCF_3) が得られる。シクロペンタノン 23 を三塩化セリウム (CeCl_3) の存在下でグリニャール試薬 (例えば R^1MgBr) と反応させると、アルコール 36 が得られる。これを THF 中の HCl のような酸条件下で脱保護すると、アルコール 37 が得られる。36 のラジカル脱酸素化を 31 で上述した方法を使って行なうと、アルキル置換シクロペンタン 38 が得られるので、これを脱保護するとアルキル・シクロペンタン 39 (ここで G は CHEt (エチル)) が得られる。適切なグリニャール試薬を使って、他の等価のベンゾピラン (ここで G は $\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 低級アルキル) を調製する方法は当業者に良く知られている。

反応工程図 1

【化 2 4】



【0029】

アルコール 25 をヨウ化メチル ($\text{R}'\text{X}$) 等のハロゲン化アルキルと反応させるとアルキル・エーテル 40 が得られるので、これを THF 中の HCl のような酸条件下で脱保護すると、アルキル・エーテル 41 (ここで G は CHOR' (ここで R' は $\text{C}_1\text{-C}_6$ 低級アルコール)) が得られる。適切な塩基及びジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の適切なアシル化触媒の存在下で、適切なアルキル・アシル塩化物又は酢酸無水物 (Ac_2O) 等の適切なアルキル・アシル無水物とアルコール 25 を反応させると、アルキル・エステル 42 が得られる。これを酸条件下で脱保護すると、アルキル・エステル 43 (ここで G は CHOR' (ここで R' は上述の通り)) が得られる。アルコール 25 を (ジメチルアミノ) 三フッ化硫黄 (DAST) と反応させると、フルオロシクロペンタン 44 が得られるので、これを酸条件下で脱保護すると、フルオロシクロペンタン 45 (ここで G は CHF) が得られる。上述の方法と同様の方法を使えば、アルコール 27 は、フルオロシクロ

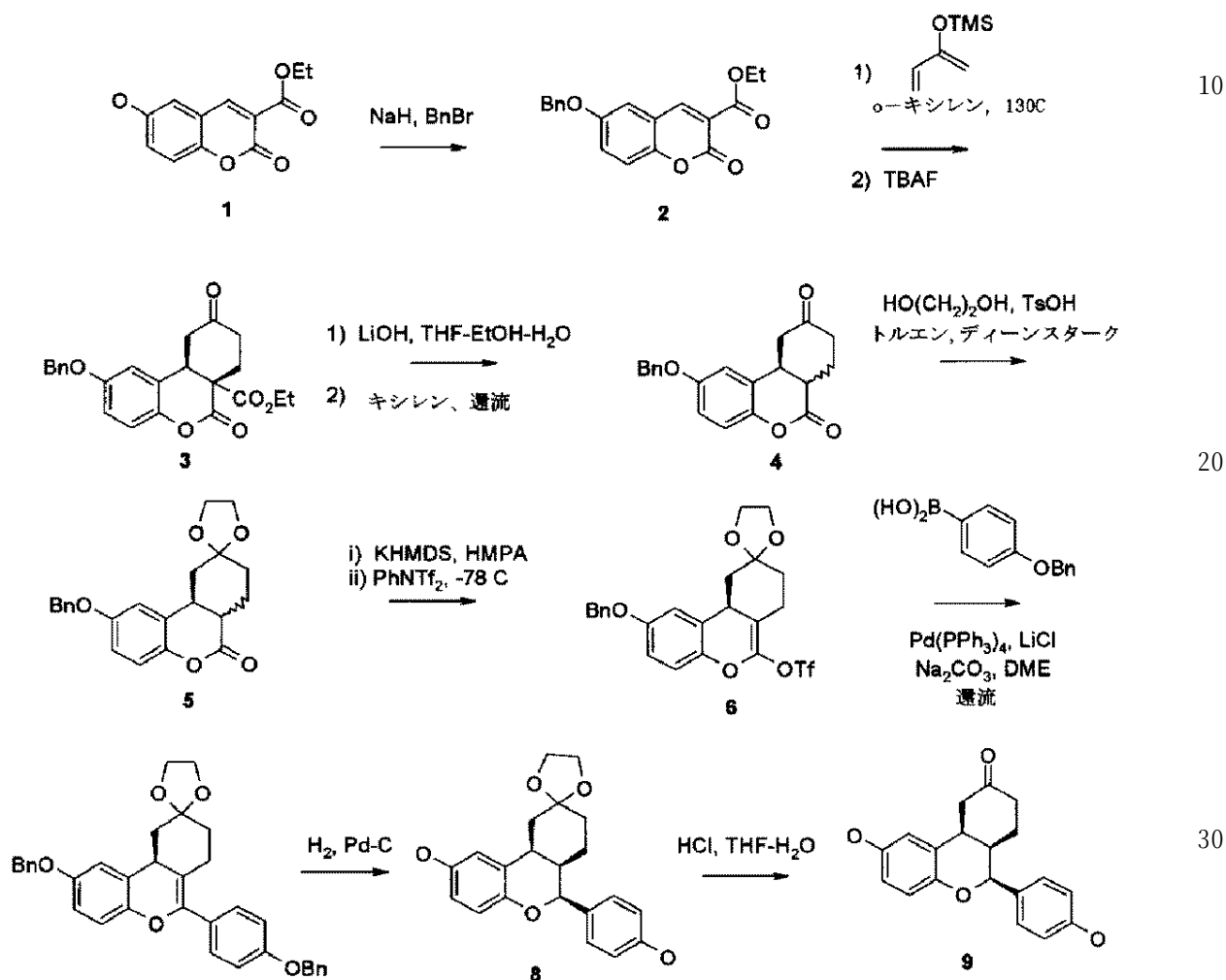
ペンタン47(ここでGはCHF)等の対応するジアステレオマーに転換できる。

【0030】

化学式(II)及びその中間生成物は、以下の反応工程図J～Oに述べられている方法で調製できる。特別の記載がない限り、置換体は全て以前に定義した通りである。試薬及び出発物質は当業者には容易に入手可能である。

反応工程図J

【化25】



【0031】

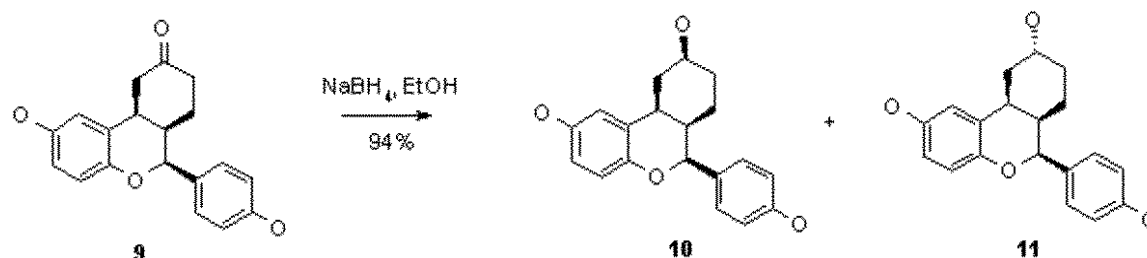
既知のヒドロキシ-クマリン1(クレマー(Cramer), Chem Ber. 1956, 89, 354))を出発物質とし、当業者には良く知られているように、臭化ベンジル(BnBr)等の適切なベンジル化試薬の下、水素化ナトリウム(NaH)等の適切な金属水素化物を使ってフェノールをベンジル・エーテルとして保護すれば、クマリン2が得られる。 130°C で、オルトキシレン等の溶媒中、2-トリメチルシリルオキシ-1,3-ブタジエンとディールス-アルダー反応を行な

その後テトラブチルアンモニウム・フッ化物(TBAF)等の脱シリル化試薬中で反応を継続させると、目的の付加環化生成物3が得られる。2段階の脱カルボキシ化によりケト-ラクトン4が得られる。最初は、テトラヒドロフラン(THF)、エタノール、水等の適切な混合溶媒中、水酸化リチウム(LiOH)等の水酸化源で化合物3を処理し、次に、キシレン等の適切な溶媒中、中間生成物であるカルボン酸を還流させる。ケトン4は、当業者には良く知られているように、ディーン-スターク装置を使い、トルエン等の適切な溶媒中、パラトルエン・スルホン酸(TsOH)等適切な酸の存在下に、保護剤エチレングリコール($\text{HO(CH}_2)_2\text{OH}$)でケトン4を処理することにより、環状アセタル5として選択的に保護される。化学量論的なヘキサメチルホスフォルアミド(HMPA)の存在下、カリウム・ヘキサメチルジシラザン(KHMDs)等の適切な塩基でラクトン5を処理し、N-フェニル・トリフルアミド(PhNTf_2)

等の適切なトリフリック酸源でエノール酸塩の反応を止めると、中間生成物であるトリフリック酸エノールが透明な固体として得られる。エチレングリコールジメチルエーテル(DME)等の適切な溶媒中、パラジウム-テトラキス・トリフェニルホスフィン($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)等の金属触媒を使い、塩化リチウム(LiCl)等の塩化物及び炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)等の適切な塩基の存在下、6をパラベンジルオキシフェニルボロン酸と鈴木クロスカップリングさせると、エノールエーテル7が還流下に得られる。水素雰囲気下、メタノール等のプロトン性溶媒中、パラジウム炭素(Pd-C)のような金属触媒を使って7のベンジルエーテル及びアルケンの水素添加を行なうと、ジフェノール8が得られる。次に、THF/ H_2O 等の適切な溶媒中、 HCl 等の酸を使ってケタール保護基の酸促進開裂により、目的のケトン9が高い収率で得られる。

反応工程図K

【化26】



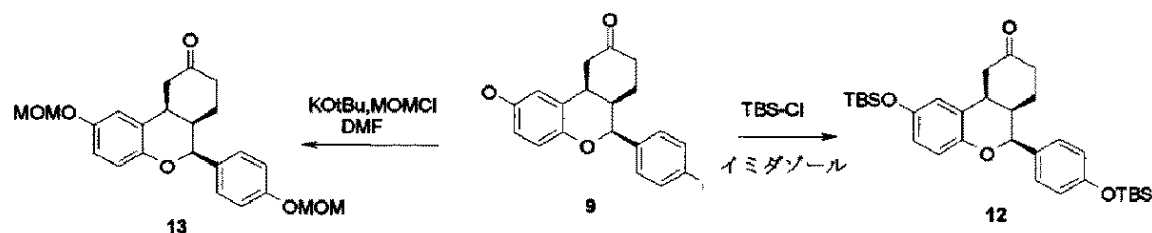
【0032】

9の類似体が反応工程図K~Mで生成される。反応工程図Kでは、エタノール等の適切なプロトン性溶媒中、ケトン9をホウ素水素化ナトリウム(NaBH_4)で還元すると、エピマー10及び11が混合比率約2:1で得られる。

反応工程図L

【化27】

反応工程図L

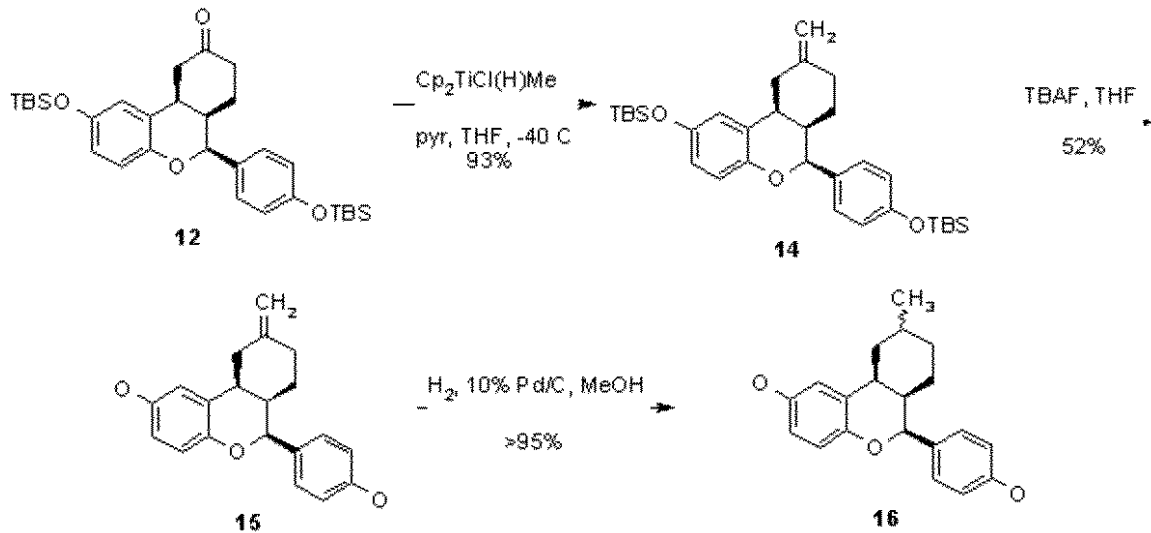


【0033】

更に反応工程図Lでは、イミダゾール等の適切な塩基の存在下、tert-ブチルジメチルシリル塩化物(TBS-Cl)等の適切なシリル化剤を使って、9をビス-tert-ブチルジメチルシリル・エーテル(TBS)として保護すれば、ビス-シリルエーテル12が得られる。あるいは、ジメチルホルムアミド(DMF)等の適切な溶媒中、カリウムtert-ブトキシド(KOtBu)等の適切な塩基の存在下、メトキシメチル塩化物(MOM-Cl)等の適切な保護剤を使って、9をビス-メトキシメチルエーテル(MOM)13として保護すれば、ビス-エーテル13が得られる。

反応工程図M

【化 2 8】

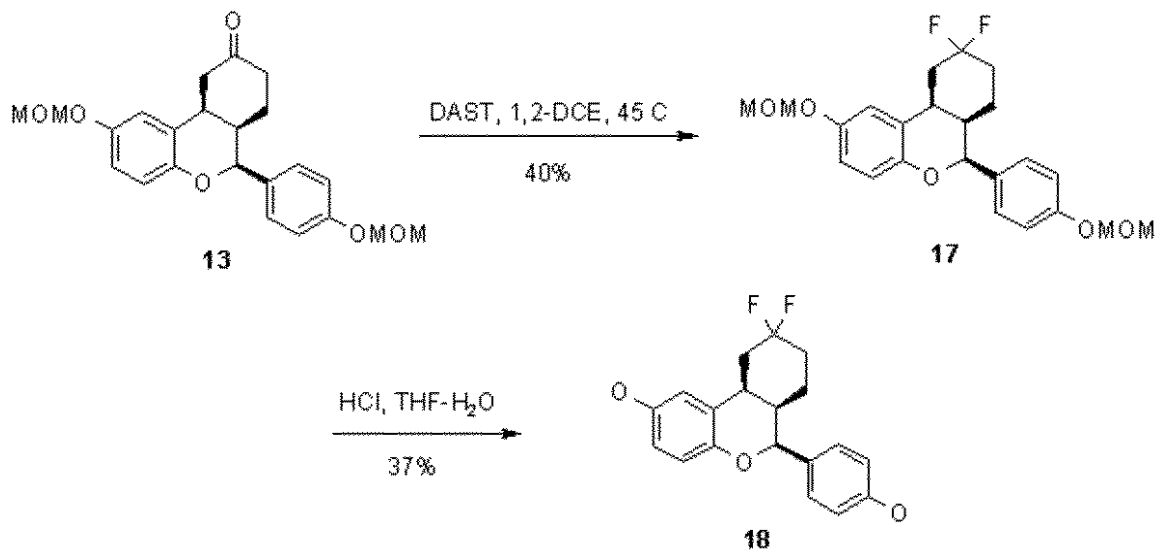


【 0 0 3 4】

THF等の適切な溶媒中、ピリジン塩基の存在下、温度範囲 $-35\sim-50^\circ\text{C}$ で、ビスシリルエーテル12をテベ(Tebbe)試薬($\text{Cp}_2\text{TiCl(H)Me}$)で処理すると、アルケニル化された生成物14が得られる。THF等の適切な溶媒中、TBAF等の適切なフッ化物源を使って脱シリル化すると、エキソメチレン15が得られる。次に、それを水素雰囲気下、メタノール等の適切なプロトン性溶媒中、Pd-C等の適切な金属触媒で水素添加すると、分割不可のメチル化生成物16の約1:1混合物が得られる。

反応工程図N

【化 2 9】



【 0 0 3 5】

反応工程図Nでは、1,2-ジクロロエタン(1,2-DCE)等の適切な塩素化溶媒中、 45°C で、(ジメチルアミノ)三フッ化硫黄(DAST)等のフッ素化源で反応工程図Kのビス-MOMエーテル13を処理すると、ジェム-ジフルオロ中間生成物17が得られる。水とTHF等の適切な混合溶媒中、HCl等の適切な酸でMOM保護基を除去すると、目的の二フッ化物18が得られる。

反応工程図O

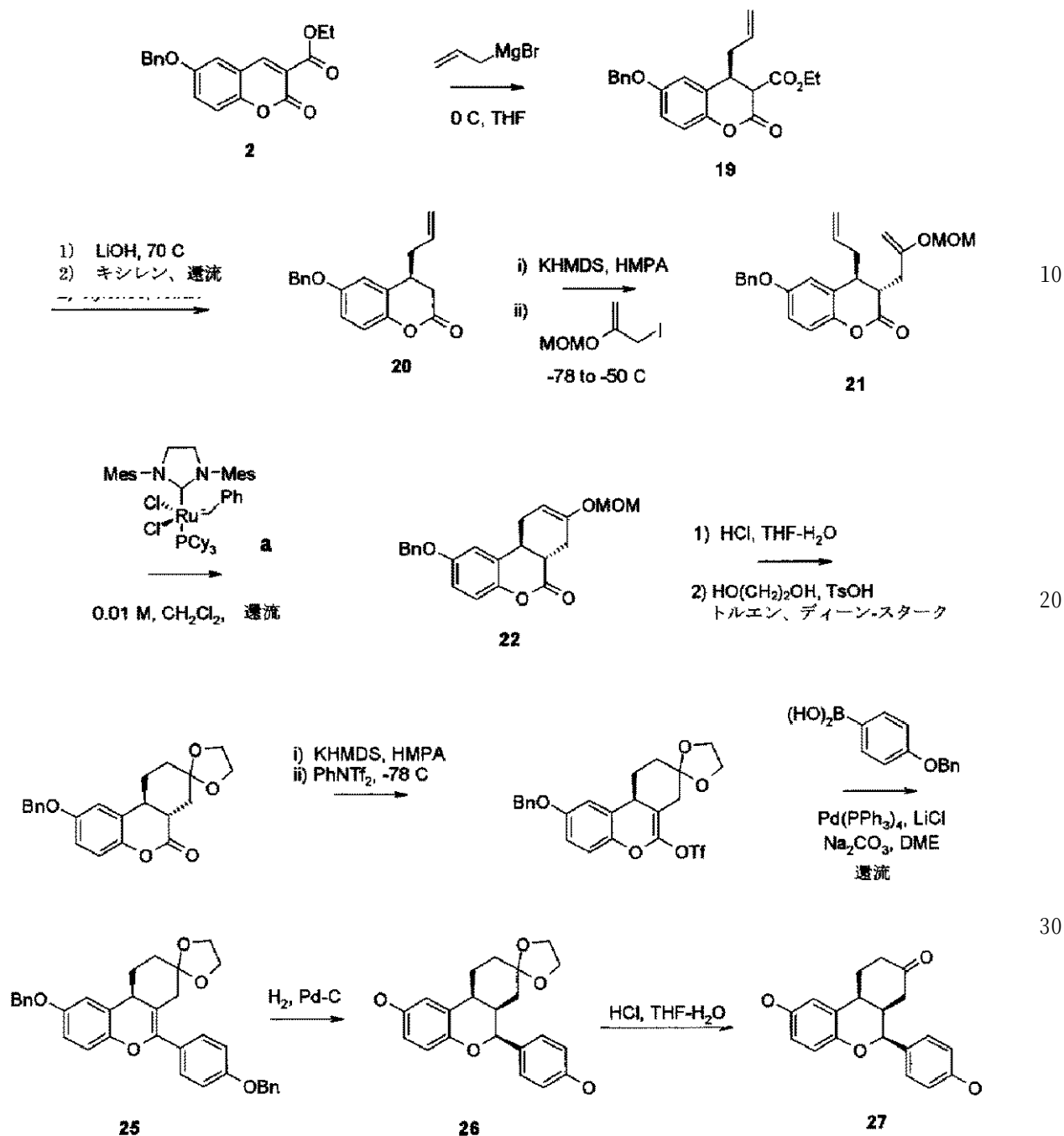
10

20

30

40

【化 3 0】



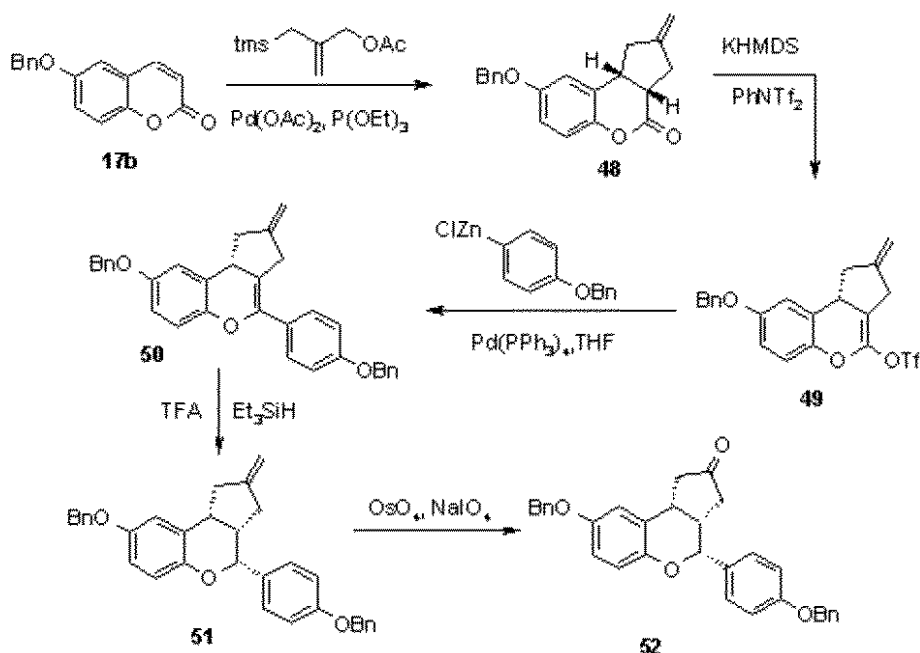
【0036】

反応工程図0では、異性体ケトン27の合成を以下に記載する方法で行う。THF等の適切なエーテルを含む溶媒中、低温(例えば0°C)で、アリル-マグネシウム臭化物等のアリル-グリニャール試薬を使って、反応工程図Jの化合物1、4に於ける、前述のクマリン2にグリニャール付加を行なうと、βケトエステル19が得られる。19の脱カルボキシル化による20の調製は、反応工程図J記載の3から4への転換と同じ条件で行なう。HMPAの存在下、KHMDS等の適切な塩基を使った20の脱プロトン化、及び2-メトキシメチル-アリルヨウ化物等の適切なアリル化試薬とエノール酸塩とのその後の反応により、アリル化された21が得られる。塩化メチレン(CH₂Cl₂)等の適切な塩素化溶媒中、0.01Mの濃度で、[1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]ジクロロ(フェニルメチレン)-トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム]等の適切なグラブス(Grubbs)試薬を使って、還流下に21の閉環複分解を行なうと、環状のエノール-エーテル22が得られる。含水THF等のエーテルを含む溶媒中、HCl等の適切な酸を使ってエノールエーテルの加水分解を行なうと、中間生

成物のケトンが得られる、それを上述の反応工程図Kの4から5への転換と同じ条件でケタル23に転換する。ケタル23から最終的なケトン27への転換は、反応工程図J記載の5からケトン9への転換と同じ条件に従う。

反応工程図P

【化31】



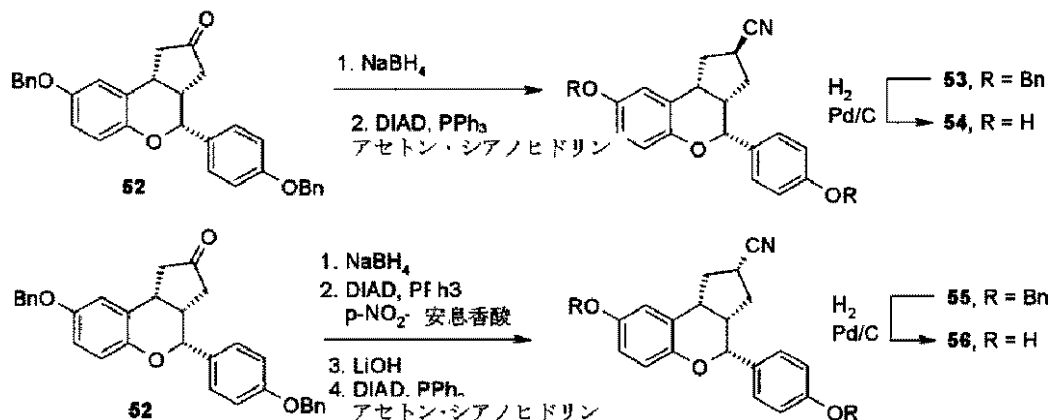
【0037】

反応工程図Pでは、フェノールのベンジル保護基を使ったシクロペントノン24の別の合成方法を記載する。シクロペントノイド48は、2-(アセチオキシメチル)アリル-トリエチルシラン、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、及び垂リン酸トリイソプロピル($\text{P}(\text{OiPr})_3$)を使ったトロストのトリメチレンメタン化学により、8-ベンジルオキシ・クマリン17bへの[3+2]付加環化を経由して形成される(トロスト(Trost, B. M.), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 1-20)。

トリフリック酸エノール49は、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)等の当業者に良く知られている適切な塩基で48の脱プロトン化を行ない、その後THF等の適切な溶媒中でN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(PhNTf_2)等の適切なトリフリック酸化剤を使ってエノール酸塩を捕捉することにより形成される。トリフリック酸エノール49は、THF等の適切な溶媒中、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等の適切なパラジウム触媒を使って、根岸条件下で、p-ブロモフェニルベンジル・エーテルから導かれるアリール垂鉛と結合させる(根岸(Negishi, E.), Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348)。その結果、フラベン50が得られる。トリフルオロ酢酸(TFA)の塩化メチレン溶液の存在下、フラベン50のエノールをトリエチルシラン(Et_3SiH)で還元すると、フラバン51が得られる。四酸化オスミウム(OsO_4)及びN-メチルモルホリン-N-オキシド(NMO)を使って51のエキソメチレンをジヒドロキシル化し、過ヨウ素ナトリウム(NaIO_4)等の適切な酸化剤を使って同一反応浴中でジオールを酸化開裂すると、シクロペントノン52が得られる。

反応工程図Q

【化 3 2】



10

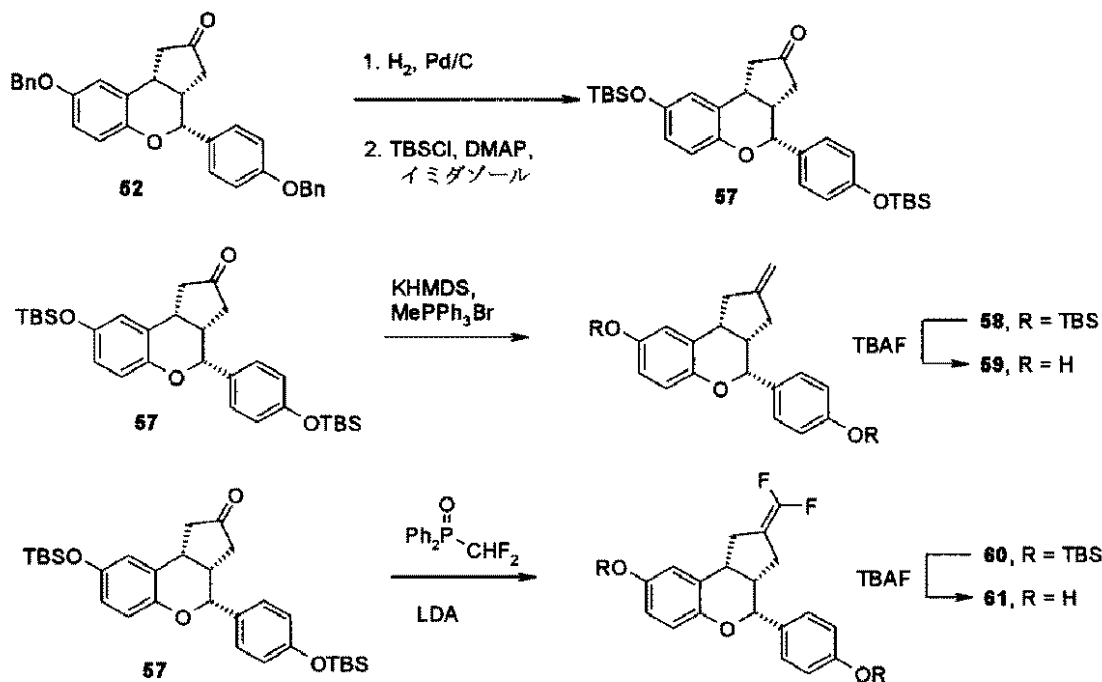
【0038】

反応工程図Qでは、シクロペンタノン52は2つのニトリル置換ジアステレオマーに転換される。シクロペンタノン52のケトンをもウ素水素化ナトリウム(NaBH_4)等の適切な水素化剤で還元し、その結果得られるアルコールを適切な光延条件下(光延(Mitsunobu, O.)), 合成(Synthesis) 1981, 1-28)、アセトン・シアノヒドリンを使ってシアン化物で置換すると、ニトリル53が得られる。10%のパラジウム炭素(Pd/C)及び水素(H_2)等の適切な水素添加条件下でニトリル53を脱保護すると脱保護されたニトリル54が得られる。反対のジアステレオマーを得るには、上述のようにシクロペンタノン52のケトンアルコールに還元し、適切な光延条件下でp-ニトロ安息香酸を使って反転させ、水酸化リチウム(LiOH)を使って安息香酸塩の加水分解を行ない、その結果得られるアルコールを上述のようにシアン化物で置換すると、ニトリル55が得られる。ニトリル55を上述したような適切な水素添加条件を使って脱保護すると、脱保護されたニトリル56が得られる。

20

反応工程図R

【化 3 3】



30

40

【0039】

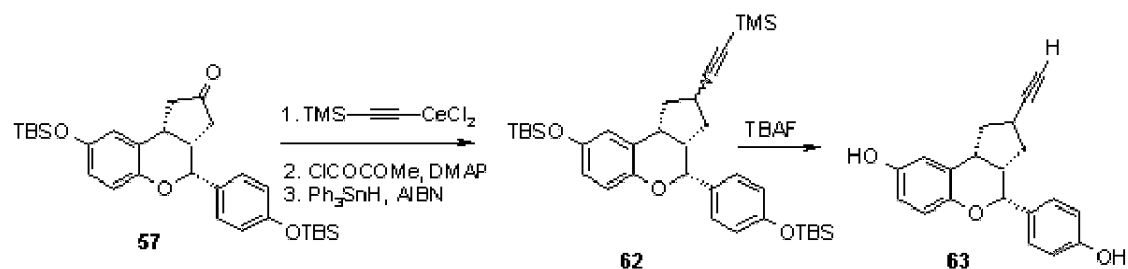
反応工程図Rでは、シクロペンタノン52のベンジル保護基がシリル保護基で置き換えられる。ベンジル保護基は10%パラジウム炭素(Pd/C)及び水素(H_2)等の適切な水素添加条件、及びトリ-tert-ブチルシリル塩化物(TBSCl)、触媒N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP

50

)、及びジメチルホルムアミド(DMF)中のイミダゾールを使ったその後の反応により除去され、シリル保護シクロペンタノン57が得られる。シリル保護シクロペンタノン57をメチルトリフェニルホスホニウム臭化物から調製されるホスホニウムイリド及びカリウム・ヘキサメチルジシラザン(KHMDS)と反応させると、アルケン58が得られる。テトラブチルアンモニウム・フッ化物(TBAF)を使ってアルケン58を脱保護すると、脱保護されたアルケン59が得られる。シリル保護シクロペンタノン57をエドワーズ(Edwards)等により記載されている条件下で(エドワーズ(Edwards, M. L.);ステメリック(Stemerick, D. M.);ジャルビ(Jarvi, E. T.);マシューズ(Matthews, D. P.);マッカーシー(McCarthy, J. R.);Tetrahedron Lett.1990, 31, 5571-5574)、(ジフルオロメチル)ジフェニルホスフィン酸化物のリチウム陰イオンと反応させると、ジフルオロメチレン60が得られる。ジフルオロメチレン60をTBAFを使って脱保護すると、脱保護されたジフルオロメチレン61が得られる。

反応工程図S

【化 3 4】

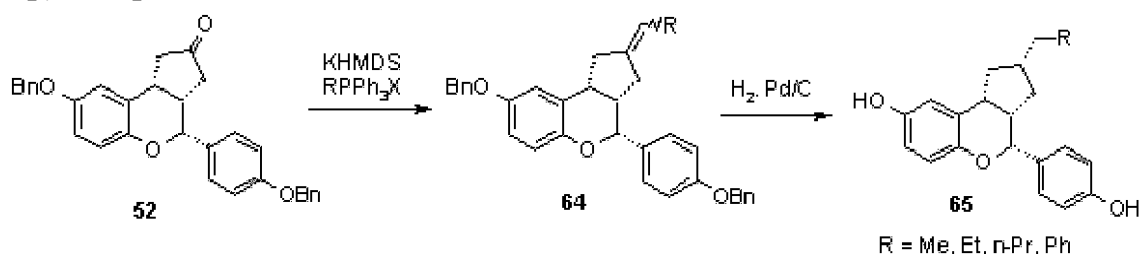


【0040】

反応工程図Sでは、n-ブチルリチウムでトリメチルシリルアセチレンをリチウム化することにより形成される有機セリウム試薬とシクロペンタノン57を反応させ、三塩化セリウムと更に反応させると、アルコールが生じる。そのアルコールのラジカル脱酸素化は、ドーラン(Dolan)等が記載しているように(ドーラン(Dolan, S.C.);マクミラン(MacMillan, J.), J.Chem.Soc., Chem. Commun.1985, 1588-1589)、フェニルスズ水素化物(Ph_3SnH)及び2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使い、メチル・オキサリルエステル(クロログリオキシル酸メチル(ClCOCOMe), DMAP、及び Et_3N を使って形成)を経由して達成され、ジアステレオマーの5:1混合物としてアルキン62を得る。アルキン62をTBAFで脱保護すると、脱保護されたアルキン63がジアステレオマーの5:1混合物として得られる。

反応工程図T

【化 3 5】



【0041】

反応工程図Tでは、カリウム・ヘキサメチルジシラザン(KHMDS)等の適切な塩基を使い、エチルトリフェニルホスホニウム臭化物(EtPPh_3Br)等のアルキル又はベンジル・トリフェニルホスホニウム・ハロゲン化物(RPPH_3X)から調製される一連のホスホニウムイリドとシクロペンタノン52を反応させると、アルケン64が得られる。10%パラジウム炭素(Pd/C)及び水素(H_2)等の適切な水素添加条件を使ってアルケン還元し、同時にベンジル保護基を除去すると、脱保護されたアルケン65が得られる。

【0042】

製造例1

1,4-ビス-メトキシメトキシ-ベンゼン (6)

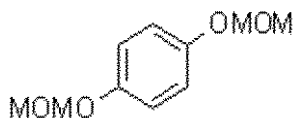
10

20

30

40

【化 3 6】



【0 0 4 3】

窒素雰囲気下、0℃で、水素化ナトリウム(鉱油中60%、3.81g、95.45 mmol)の無水DMF(50 mL)懸濁液を攪拌し、ヒドロキノン(5.00g、45.45mmol)の無水DMF(50 mL)溶液を滴下する。ガスが追加発生するまで、この懸濁液にメトキシメチル塩化物(7.2mL、95.45mmol)を滴下する。反応物が常温まで温まってから、1時間攪拌する。水を加えて反応を止めた後、ジエチルエーテルを加える。有機層を1Nの水酸化ナトリウムと塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮し、次に20%酢酸エチル/ヘキサンでフラッシュクロマトグラフィーで、1,4-ビス-メトキシメトキシ-ベンゼン6(5.64 g, 63%)を透明な油状として得る。

10

^1H NMR (CDCl₃):

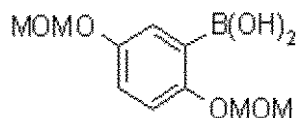
6.97 (s, 4H), 5.11 (s, 4H), 3.47 (s, 6H)

【0 0 4 4】

製造例2

2,5-ビス-メトキシメトキシ・フェニルボロン酸(7)

【化 3 7】



20

【0 0 4 5】

乾燥THF(250 mL)中の1,4-ビス-メトキシメトキシベンゼン5(12.0 g, 60.6 mmol)溶液を-78℃に冷却する。s-BuLi(ヘキサン中1.3 M, 51 mL, 66.6 mmol)を滴下する。反応物を15分攪拌し、ホウ酸トリイソプロピル(14.2 mL, 60.6 mmol)を徐々に加える。反応物を-78℃で1時間攪拌し、室温まで温める。10 % HClで反応を止め、10分間攪拌する。EtOAcで抽出する(2回)。混合有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(250 g SiO₂, 20 % EtOAc/ヘキサン、次に50 % EtOAc/ヘキサン)で精製すると、2,5-ビス-メトキシメトキシ・フェニルボロン酸7(9.73g, 40.2 mmol, 66%)が黄色固体として得られる。

30

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl₃):

7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09~7.07 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 3H)

C₁₀H₁₄BO₆のLRMS計算値: 241.0;実測値(電子スプレー, M-1) 241.0

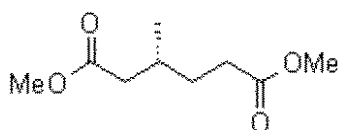
【0 0 4 6】

製造例 3

(R)-3-メチル-ヘキサン二酸ジメチルエステル(1a)

40

【化 3 8】



【0 0 4 7】

(R)-(+)-3-メチルアジピン酸(5.0 g, 31.2 mmol)をMeOH(317 mL)に溶解し、濃H₂SO₄(17 mL, 312 mmol)を加える。反応物を60℃に加熱し一夜攪拌する。反応物を0℃に冷却し、NaOH水溶液で中和する。混合物を半量になるまで濃縮し、EtOAcで希釈する。水溶液層を分離後、EtOAcで抽出する(2回)。有機層を混合し、飽和水溶液と塩水で洗浄する。有機層を

50

乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮すると、(R)-3-メチル-ヘキサン二酸ジメチルエステル1a(5.53g, 29.3 mmol, 94%)が無色液体として得られる。これ以上精製せずに使用する。

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

3.67 (s, 6H), 2.41~2.27 (m, 3H), 2.16 (dd, $J = 7.9, 14.9$ Hz, 1H), 1.99 (八重線, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.75~1.49 (m, 2H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

MS (EI, M-2Me, M- CO_2Me): 158, 128

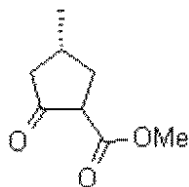
【0048】

製造例 4

(R)-4-メチル-2-オキソ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(2a)

10

【化39】



【0049】

NaOMe (3.14 g, 58.3 mmol)の MeOH (9.2 mL)溶液を調製する。トルエン(40 mL)を加え、70°Cに加熱する。(R)-3-メチル-ヘキサン二酸ジメチルエステル1a(5.4 g, 29.1 mmol)のトルエン(18 mL)溶液を加える。蒸留装置を設置し、75°Cで加熱を続ける。メタノールの蒸留が完了したら、反応物を110°Cに加熱し、2時間攪拌する。反応物を室温まで冷やし、1.0 N HCl で反応を止め、 Et_2O で抽出する(2回)。混合有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水で洗浄する。有機溶液を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、次に真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 0~30% EtOAc /ヘキサン)で精製すると、2つの位置異性体の3:1混合物(2.8 g, 24.3 mmol, 84%)が淡黄色油状で得られる。主な異性体は、4-メチル-2-オキソ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル2aである。この物質は、これ以上精製しないで次の調製に使用された。

20

HRMS計算値 157.0864; 実測値 (電子スプレー, $\text{M}+1$): 157.0864

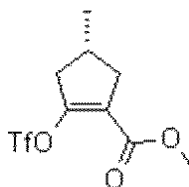
【0050】

30

製造例 5

(R)-4-メチル-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル(3a)

【化40】



40

【0051】

-78°Cに冷却した4-メチル-2-オキソ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル2a(2.86 g, 17.9 mmol, 3:1異性体混合物)の無水ジクロロメタン(120 mL)溶液を攪拌し、ジイソプロピルエチルアミン(12.1 mL, 71.6 mmol)及びトリフリック酸無水物(3.4 mL, 19.7 mmol)を加える。反応物を16時間攪拌し、室温まで温める。水で反応を止め、10%クエン酸、引き続き塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 0~30% EtOAc /ヘキサン、次に30% EtOAc /ヘキサン)で精製すると、4-メチル-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル3a(2.62 g, 9.1 mmol, 85%)が、主生成物として得られる。生成物はこれ以上精製せずに使用する。収率は、出発物質に存在する主要異性体の

50

量に基づいている。

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

3.79 (s, 3H), 2.96~2.82 (m, 2H), 2.56~2.44 (m, 1H), 2.41~2.27 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, $J=7.0$ Hz)

MS計算値 288.03; MS (EI, M^+) 288.04

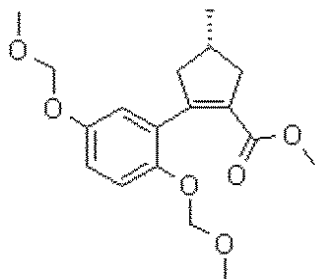
【0052】

製造例 6

(S)-2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル(8a)

【化41】

10



【0053】

4-メチル-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル3a(2.5 g, 8.7 mmol)、2,5-ビス-メトキシメトキシ・フェニル硼酸7(2.31 g, 9.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(485 mg, 0.435 mmol)、及びLiCl(1.1g, 26.1 mmol)のDME(80 mL)溶液の混合物を調製する。2.0 Mの Na_2CO_3 溶液(10 mL, 21.7 mmol)を加え、反応物を加熱還流し、2時間攪拌する。反応物を室温まで冷やし、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液に分ける。水溶液を分離後、 CH_2Cl_2 で抽出する(2回)。有機抽出物を混合し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、次に真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(125 g SiO_2 , 0 30% EtOAc/ヘキサン、及び30% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル8a(2.4 g, 7.1 mmol, 83%)が黄色油状で得られる。

20

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

7.02 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J=9.2, 3.1$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 5.10 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.01~2.91 (m, 2H), 2.53~2.37 (m, 3H), 1.14 (d, 3H, $J=6.6$ Hz)

HRMS計算値 337.1651; 実測値(電子スプレー, $M+1$) 337.1647

30

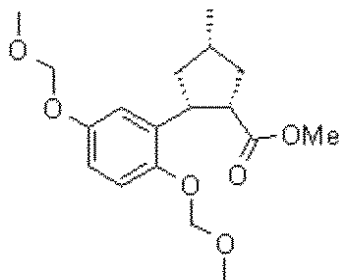
【0054】

製造例 7

(1S, 2R, 4S)-2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル

【化42】

40



【0055】

10%パラジウム炭素(0.5 g)のメタノール(40 mL)懸濁液に、2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル8a (2.4 g, 7

50

.1 mmol)のメタノール(10 mL)溶液を加える。混合物を40℃で12時間、水素下(60 psi)に放置する。窒素で反応を停止し、セライトで濾過する。濾液を真空濃縮すると、2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル2.47 g, 7.1 mmol, 100%)が透明な油状で得られる。

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

6.98 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J=8.8$), 6.81 (dd, 1H, $J=3.2, 8.8$ Hz), 5.15 (s, 2H), 5.10 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 5.07 (d, $J=6.6$ Hz), 3.77~3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.38~3.31 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.19~2.03 (m, 2H), 1.96~1.68 (m, 3H), 1.19 (d, 3H, $J=6.2$ Hz)

HRMS計算値 339.1808;実測値(電子スプレー, $M+1$) 339.1818

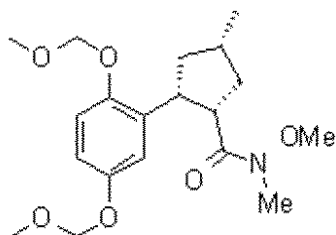
10

【0056】

製造例 8

(1S, 2R, 4S)-2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンタンカルボン酸メトキシ-メチル-アミド(9a)

【化43】



20

【0057】

2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(2.4 g, 7.1 mmol)及びN,O-ジメチルヒドロキシアミンHCl(1.4 g, 14.2 mmol)の無水THF(60 mL)溶液をNaCl/水槽で -10℃に冷却する。イソプロピル塩化マグネシウム(THF中2.0 M, 14.2 mL, 28.4 mmol)を加え、反応物を30分攪拌する。飽和塩化アンモニウムで反応を止める。EtOAcを加え、塩水で洗浄する。有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮すると、2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンタンカルボン酸メトキシ-メチル-アミド9a(2.5 g, 6.8 mmol, 96%)が、淡黄色油状で得られる。

30

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

6.95 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J=8.8, 3.0$ Hz), 5.16~5.03 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.13~2.05 (m, 2H), 1.95~1.79 (m, 3H), 1.19 (d, 3H, $J=6.2$ Hz)

HRMS計算値368.2073;実測値(電子スプレー, $M+1$) 368.2065

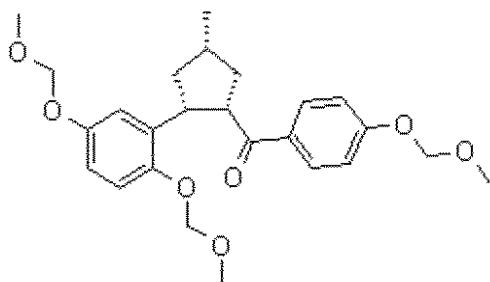
【0058】

製造例 9

(1S, 2R, 4S)-[2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンチル]-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-メタノン(10a)

40

【化44】



【0059】

50

1-ブロモ-4-メトキシメトキシベンゼン(2.8 g, 13.0 mmol)のTHF(100 mL)溶液を -78℃に冷却する。s-BuLi(20 mLの1.3 Mヘキサン溶液, 26 mmol)を滴下する。反応物を20分攪拌し、0℃で、カニューレを使って2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンタンカルボン酸メトキシ-メチル-アミド9a(2.4 g, 6.5 mmol)の無水THF(50 mL)溶液に移す。溶液を0℃で30分攪拌する。飽和塩化アンモニウムで反応を止め、EtOAcを加え、塩水で洗浄する。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 0~30% EtOAc/ヘキサン、及び30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、[2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンチル]-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-メタノン10a(2.7 g, 93%)が淡黄色油状で得られる。

¹H NMR (δ, 400 MHz, CDCl₃):

7.58 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.83 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, J=2.9 Hz), 6.65 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.58 (dd, 1H, J=9.0, 2.9 Hz), 5.16 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.14 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.04 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.00 (d, 1H, J=6.8 Hz), 4.93 (d, 1H, J=6.8 Hz), 4.89 (d, 1H, J=6.8 Hz), 4.35~4.27 (m, 1H), 3.92~3.82 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92~1.76 (m, 2H), 1.22 (d, 3H, J=6.2 Hz)

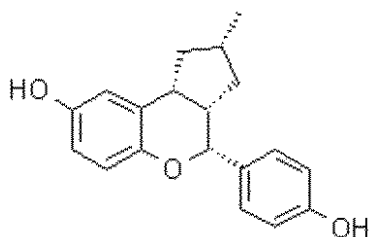
HRMS計算値445.2226;実測値(電子スプレー, M+1) 445.2223

【0060】

実施例1

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(11a)の調製

【化45】



(2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(11a)

【0061】

[2-(2,5-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-メチル-シクロペンチル]-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-メタノン10a (2.6 g, 5.8 mmol)の無水メタノール(232 mL)溶液にp-トルエンスルホン酸(1.1 g, 5.8 mmol)を加え、窒素下で18時間、50℃で加熱する。反応物を常温まで冷却し、プロモクレゾール・グリーン(10 mg)とシアノホウ素水素化ナトリウム(1.82 g, 29.0 mmol)を加える。HCl(ガス)で飽和したメタノールを黄色が維持されるまで滴下する。色の変化が観察されなくなってから1時間、反応物を攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムで反応を止め、EtOAcを加え、重炭酸ナトリウムと塩水で有機溶液を洗浄する。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, 0~40% EtOAc/ヘキサン、及び40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール11a(1.2 g, 4.0 mmol, 70%)が得られる。

¹H NMR (δ, 400 MHz, MeOD):

7.23 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.77 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.68 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.54 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.50 (dd, 1H, J=8.6, 2.9 Hz), 3.45~3.38 (m, 1H), 2.63~2.55 (m, 1H), 2.52~2.43 (m, 1H), 1.96~1.84 (m, 1H), 1.41~1.32 (m, 1H), 1.23~1.07 (m, 2H), 0.87 (d, 3H, J=6.6 Hz)

MS計算値295.1;実測値(電子スプレー, M-1) 295.1

HPLC(Zorbax C18カラム;10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に 100 % CH₃CN、5分;1 mL/分;

10

20

30

40

50

t_r 10.35分)

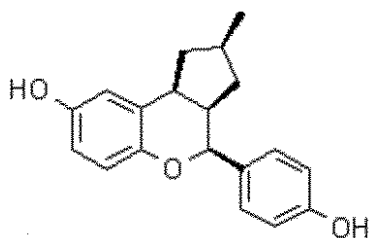
HPLC(Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、20分;1mL/分; t_R = 4.37分)

【0062】

実施例2

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化46】



10

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(11a)

【0063】

実施例1の鏡像異性体は、出発物質アジピン酸1aがラセミ体の3-メチルアジピン酸であるという点を除いては、実施例1と実質的に同じ方法で調製された。2種の鏡像異性体は、キラル調製用HPLC(Chiralpak AD, IPA/ヘプタン)で分離された。

20

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD) :

7.23 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 6.50 (dd, 1H, $J=8.6, 2.9$ Hz), 3.45~3.38 (m, 1H), 2.63~2.55 (m, 1H), 2.52~2.43 (m, 1H), 1.96~1.84 (m, 1H), 1.41~1.32 (m, 1H), 1.23~1.07 (m, 2H), 0.87 (d, 3H, $J=6.6$ Hz)

MS計算値295.1;実測値(電子スプレー, M-1) 295.1

HPLC(Zorbax C18カラム;10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 10.35分)

HPLC(Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、20分; 1mL/分; t_R = 9.4分)

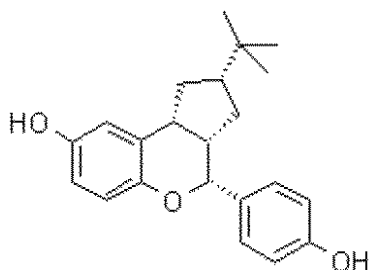
【0064】

30

実施例3

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-tert-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(11b)の調製

【化47】



40

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-tert-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(11b)

【0065】

実施例3は、出発物質アジピン酸1bがラセミ体3-t-ブチルアジピン酸である点を除いては、実施例1と実質的に同じ方法で調製された。2種の鏡像異性体は、キラル調製用HPLC(Chiralpak AD, IPA/ヘプタン)で分離された。

【0066】

鏡像異性体A:

50

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD):

7.24 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 6.50 (dd, 1H, $J=8.6$, 2.7 Hz), 4.88 (1H, MeODで覆い隠す), 3.46~3.37 (m, 1H), 2.58~2.48 (m, 1H), 2.38~2.27 (m, 1H), 1.80~1.66 (m, 1H), 1.40~1.11 (m, 3H), 0.71 (s, 9H)

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、15分; 1mL/分; t_R = 3.13分)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_R 11.31分)

【0067】

鏡像異性体B:

10

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD):

7.24 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 6.50 (dd, 1H, $J=8.6$, 2.7 Hz), 4.88 (1H, MeODで覆い隠す), 3.46~3.37 (m, 1H), 2.58~2.48 (m, 1H), 2.38~2.27 (m, 1H), 1.80~1.66 (m, 1H), 1.40~1.11 (m, 3H), 0.71 (s, 9H)

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、15分; 1mL/分; t_R = 5.60分)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_R 11.31分)

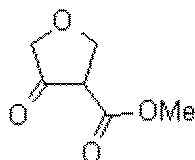
【0068】

製造例 10

20

4-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-カルボン酸メチルエステル(4a)

【化48】



【0069】

NaH(6.66g, 166.5 mmol)のエーテル(500 mL)懸濁液に、グリコール酸メチル(15.0 g, 166.5 mmol)を滴下する。 H_2 ガスの発生が停止するまで反応物を攪拌する。濃縮後、固体をDMSO(300 mL)に溶解する。反応物を0°Cに冷やし、アクリル酸メチル(16.6 mL, 183.17 mmol)を滴下する。反応物を室温まで温め、一夜攪拌する。反応物を10% HClで酸性化し、エーテル(3X)で抽出する。有機抽出物を混合し、塩水で洗浄する。有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 250 g, 40 mL/分, 0~50% 酢酸エチル/ヘキサンで20分、次に50% 酢酸エチル/ヘキサンで13分)で精製すると、4-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-カルボン酸メチルエステル4a(12.9g, 89.2 mmol, 54%)が無色の油状で得られる。

30

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

4.50 (dd, 1H, $J=8.4$, 9.6 Hz), 4.46 (dd, 1H, $J=8.4$, 9.6 Hz), 4.05 (d, 1H, $J=16.8$ Hz), 3.79, (s, 3H), 3.97 (d, 1H, $J=16.8$, Hz), 3.54 (t, 1H, $J=8.4\text{Hz}$)

40

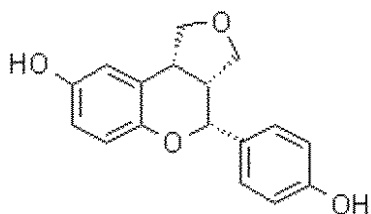
MS計算値144;実測値(EI) 144

【0070】

実施例 4

3aS, 4S, 9bS)-及び(3aR, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-2,5-ジオキサ-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール調製の調製

【化 4 9】



(3aS, 4S, 9bS)-及び(3aR, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-2,5-ジオキサ-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール(11c)

【0071】

10

実施例4は、トリフリック酸エノール3cを作成するのに4-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-カルボン酸メチルエステル4aが使われた点を除いては、実施例1と実質的に同じ方法で調製された。2種の鏡像異性体は、キラル調製HPLC(Chiralpak AD, MeOH)を使って分離された。

【0072】

鏡像異性体A:

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD):

7.27 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.63~6.57 (m, 2H), 5.03 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J=8.6, 5.9$ Hz), 3.81~3.75 (m, 2H), 3.68~3.58 (m, 2H), 3.12 (dq, 1H, $J=2.4, 8.8$ Hz)

20

HRMS (EI+) 計算値 284.1049; 実測値: 284.1027

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、20分; 1mL/分; t_R = 10.33分)

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_R 8.29分)

【0073】

鏡像異性体B:

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD):

7.27 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.63~6.57 (m, 2H), 5.03 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J=8.6, 5.9$ Hz), 3.81~3.75 (m, 2H), 3.68~3.58 (m, 2H), 3.12 (dq, 1H, $J=2.4, 8.8$ Hz)

30

HRMS (EI+) 計算値 284.1049; 実測値: 284.1088

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、20分; 1mL/分; t_R = 13.31分)

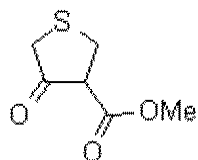
HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_R 8.29分)

【0074】

製造例 11

4-オキソ-テトラヒドロ-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(4b)

【化 5 0】



40

【0075】

チオグリコール酸メチル(16.0 g, 0.15 mol)のMeOH(400 mL)溶液に、NaOMe(8.04g, 0.149 mol)を加える、反応混合物を室温で3時間攪拌する。濃縮し、固体をDMSO(130 mL)に溶解する。溶液を0°Cに冷やし、アクリル酸メチル(15.5 mL, 0.17 mol)を滴下する。反応物を室温まで温め、一夜(18時間)攪拌する。10% HClで酸性化し、 Et_2O (3X)で抽出する。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 250 g, 40 mL/分, 0~30% EtOAc/ヘキサン、15分、次に30% EtOAc/ヘ

50

キサン、13分)で精製すると、2種の位置異性体が1:1.5の混合物として淡黄色油状で得られる(6.77g, 48%)。主要異性体は、4-オキソ-テトラヒドロ-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル4bである。この物質はこれ以上精製しないで使用された。

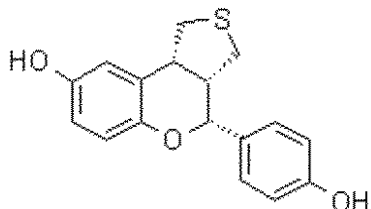
MS 計算値160; 実測値(EI)160

【0076】

実施例5

(3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オールの調製

【化51】



10

(3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール(11d)

【0077】

実施例5は、トリフリック酸エノール3dを作成するのに4-オキソ-テトラヒドロ-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル4bが使われた点を除いては、実施例1と実質的に同じ方法で調製された。2種の鏡像異性体は、キラル調製HPLC(Chiralpak AD, IPA/ヘプタン)で分離された。

20

【0078】

鏡像異性体A:

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD):

7.32 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $J=8.4, 3.1$ Hz), 5.12 (s, 1H), 4.14 (dd, 1H, $J=6.4, 1.5$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J=5.4, 5.4$ Hz), 2.64 (dd, 1H, $J=10.1, 6.6$ Hz), 2.55 (dd, 1H, $J=12.3, 4.8$ Hz), 2.47~2.38 (m, 1H), 2.29~2.18 (m, 1H)

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_{R} 9.02分)

30

HPLC(Chiralpak AD, 30~70% IPA/ヘプタン、10分; 1mL/分; $t_{\text{R}} = 7.49$ 分)

HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$ Sの計算値: 301.0898; 実測値(ES+): 301.0897 (M+H)

【0079】

鏡像異性体B:

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD):

7.32 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $J=8.6, 2.9$ Hz), 5.12 (s, 1H), 4.14 (dd, 1H, $J=6.2, 1.5$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J=5.4, 5.4$ Hz), 2.64 (dd, 1H, $J=10.1, 6.6$ Hz), 2.55 (dd, 1H, $J=12.3, 4.8$ Hz), 2.48~2.39 (m, 1H), 2.30~2.20 (m, 1H)

40

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_{R} 9.02分)

HPLC(Chiralpak AD, 30~70% IPA/ヘプタン、10分; 1mL/分; $t_{\text{R}} = 8.9$ 分)

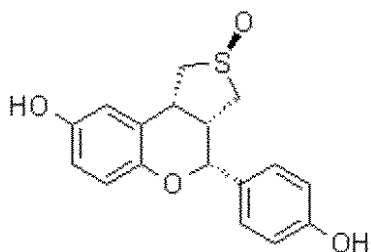
HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Sの計算値: 300.0820; 実測値(EI):300.0789

【0080】

実施例6

(2S, 3aR, 4S, 9bS)-又は(2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2 λ^4 -チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オールの調製

【化 5 2】



(2S, 3aR, 4S, 9bS)-又は(2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2λ⁴-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール(13)

10

【0081】

4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール11d(20 mg, 0.066 mmol)の鏡像異性体AのMeOH/H₂O (1:1, 3mL)溶液に、オキシソ(40 mg, 0.066 mmol)を加える。反応物を室温で30分攪拌する。1.0 M Na₂SO₃を加え、反応物を5分間攪拌する。EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄する。水溶液をEtOAcで抽出する(2回)。有機抽出物を混合し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2λ⁴-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール13 (17 mg, 0.054 mmol, 85%)が得られる。

20

¹H NMR (δ, 400 MHz, MeOD):

7.44 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.85 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.70 (d, 1H, J=2.8 Hz), 6.61 (dd, 1H, J=8.8, 2.8 Hz), 5.19 (s, 1H), 4.19 (dd, 1H, J=6.2, 6.2 Hz), 3.76 (d, 1H, J=7.9 Hz), 3.06~2.94 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H, J=14.1, 5.3 Hz), 2.62 (dd, 1H, J=13.0, 5.5 Hz), 2.29 (dt, 1H, J=5.2, 14.0 Hz)

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 7.17分)

LRMS C₁₇H₁₅O₄Sの計算値: 315.1; 実測値 (ES-, M-H): 315.2

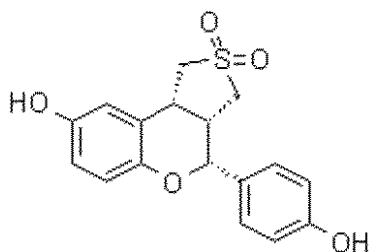
【0082】

実施例7

30

(3aR, 4S, 9bS)-又は(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2λ⁶-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オールの調製

【化 5 3】



40

(3aR, 4S, 9bS)-又は(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ-2λ⁶-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール(14)

【0083】

4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-5-オキサ-2-チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール11d (10 mg, 0.033 mmol)の鏡像異性体AのMeOH/H₂O (1:1, 3mL)溶液に、オキシソ(40 mg, 0.066 mmol)を加える。反応物を50℃で2時間攪拌する。1.0 M Na₂SO₃を加え、反応物を5分間攪拌する。EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄する。水溶液層をEtOAcで抽出する(2回)。有機抽出物を混合し、乾燥し(Na₂SO₄)、

50

濾過し、次に濃縮すると、4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,2-ジオキソ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5-オキサ- λ^6 -チア-シクロペンタ[アルファ]ナフタレン-8-オール14 (8.5 mg, 0.025 mmol, 77%)が得られる。

^1H NMR (δ , 400 MHz, MeOD) :

7.47 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.87~6.74 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 5.25 (s, 1H), 4.12~4.01 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (dt, 1H, $J=6.8, 12.8$ Hz), 2.63~2.53 (m, 1H), 2.52~2.42 (m, 1H)

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 7.68分)

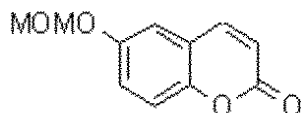
【0084】

10

製造例12

6-メトキシメトキシ・クマリン(17a)

【化54】



【0085】

大型羽根翼付機械式攪拌装置、熱電対、クライゼン型アダプター、滴下漏斗、及び還流冷却器を備えた3Lの三口丸底フラスコを設置する。2,5-ジメトキシ桂皮酸(102.8 g, 493 mmol, 1.0当量)及びジクロロエタン(1.5 L)を加える。温度を40℃未満に保ちながら、三臭化ホウ素(247.4 g, 987 mmol, 2.0当量)を45分かけて滴下する。その結果得られる混合物を激しく攪拌し、温度の上昇とガスの発生をモニターしながら、45分かけて徐々に83℃まで熱する。還流させながら6時間、そして76℃で15時間攪拌する。混合物を室温まで冷やし、注意深く水(450 mL)加え反応を止める。固体を濾過し、ヘプタンで洗浄し、真空中で乾燥させると、6-ヒドロキシ・クマリン(95 g)が薄茶色の固体として得られる。この固体はこれ以上精製しないで使用する。磁気攪拌棒と熱電対を備えた2Lの三口丸底フラスコを設置する。6-ヒドロキシ・クマリン(39.8 g, 245 mmol, 1.0当量)、無水アセトニトリル(700 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(200 mL, 1.15 mol, 4.7当量)を加える。温度を40℃未満に保ちながら、クロロメチル・メチルエーテルを(40.0 mL, 527 mmol, 2.1当量)を30分かけて滴下する。混合物を室温で3時間攪拌し、クロロメチル・メチルエーテルを更に1当量加える。室温で15時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水(500 mL)で反応を止め、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を混合し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(30~50% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製すると、淡黄色固体が得られる。その固体を酢酸エチル/ヘプタンの混合液(150 mL, 10:90)に懸濁し、濾過し、乾燥させると、6-メトキシメトキシ・クマリン17a(25.6 g, 50%)が白色固体として得られる。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

δ 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30~7.12 (m, 3H), 6.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ 161.2, 154.0, 149.5, 143.5, 121.6, 119.6, 118.1, 117.3, 113.8, 95.3, 56.4
IR (KBr) 1714 (s), 1570 (s), 1491 (m), 1447 (m), 1266 (s), 1154 (s), 1070 (s), 1017 (s) cm^{-1}

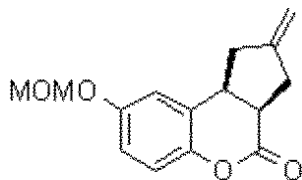
ESI MS m/z 207 [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$

【0086】

製造例13

8-メトキシメトキシ-2-メチレン-2,3,3a,9b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]クロメン-4-オン(18)

【化 5 5】



【 0 0 8 7】

6-メトキシメトキシ・クマリン17a(21 g, 0.102 mol)及びPd(OAc)₂(2.75 g, 0.012 mol)の500 mL THF溶液に、2-(アセトキシメチル)アリル-トリメチルシラン(26 mL, 0.122 mol)、次に亜リン酸トリイソプロピル(18.1 mL, 0.073 mol)を加える。60℃で一夜撹拌した後、反応溶液を室温まで冷やし、減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈する。その溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗浄する。Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して油状物を得る。その物質をシリカゲル・クロマトグラフィ(Biotage 40M+65M カラム, 10~30% EtOAc/ヘキサン、50 mL/分で60分以上、次に30~50% EtOAc/ヘキサン、50 mL/分で60分以上)で精製すると、18.3g(0.070 mol, 69%)のシクロペンタノイド18及び3.8g(18.3 mmol, 18%)の出発物質が回収される。

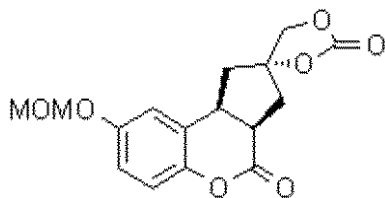
HRMS(ES+) C₁₅H₁₇O₄の計算値: 261.1127, 実測値: 261.1122 (M+1)

【 0 0 8 8】

製造例14

8-メトキシメトキシ-2,3,3a,9b-テトラヒドロ-1H-スピロ[シクロペンタ[c]クロメン-2,4'-[1,3]ジオキシラン-4-オン] (19)

【化 5 6】



【 0 0 8 9】

シクロペンタノイド18(17.7 g, 68 mmol)及びN-メチルモルホリンN-オキシド(15.5 g, 132 mmol)のt-ブタノール溶液375 mL、THF75 mL、及び水45 mLの溶液に、四酸化オスミウム(39 mLの2.5重量% t-ブタノール溶液, 3.1 mmol)を加える。2時間撹拌後、飽和Na₂SO₃水溶液125 mL及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液125 mLを加える。1時間撹拌後、水溶液を分離し、それをEtOAcで抽出する(2回)。有機溶液を混合し、EtOAc300 mLで希釈する。有機溶液を1:1の水:塩水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、白色の固体が得られる。その固体を0℃に冷やしたのCH₂Cl₂680 mL及びEt₃N(38 mL, 273 mmol)に懸濁し、それにホスゲン(70 mL, 132 mmol)を加える。4時間撹拌後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応を止める。有機溶液を1 M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、白色の固体が得られる。その固体をCH₂Cl₂50 mLに溶解し、つぎにヘキサン50 mLを加える。30分撹拌後、沈殿物を濾過して集めると、10.3gの環状炭酸塩19が得られる。母液を濃縮し、シリカゲル・クロマトグラフィ(Biotage 40Lカラム, 0~100% EtOAc/1:1 CH₂Cl₂:ヘキサン、50 mL/分で60分以上)で精製すると、更に3.23gの環状炭酸塩19及び5.5gの重要でないジアステレオマーが得られる。

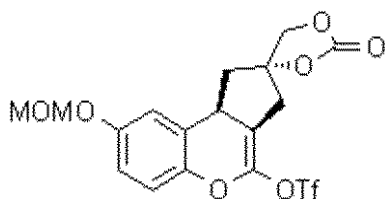
HRMS(ES+) C₁₆H₁₇O₇の計算値: 321.0974, 実測値: 321.0966 (M+H)

【 0 0 9 0】

製造例 15

トリフルオロ-メタンスルホン酸8-メトキシメトキシ-1,2,3,9b-テトラヒドロ-スピロ[シクロペンタ[c]クロメン-2,4'-[1,3]ジオキシラン-4-イル]エステル(20):

【化 5 7】



【 0 0 9 1】

環状炭酸塩19 (3.0 g, 9.37 mmol)のTHF70 mLに、-78℃で、LiHMDS(13.1 mL の1Mヘキサン液, 13.1 mmol)を添加する。30分攪拌後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(4.68 g, 13.1 mmol)及びHMPA(4.56 mL, 26.2 mmol)のTHF液10 mLをカニューレを使って加えた。溶液は0℃まで温め、30分攪拌後、飽和塩化アンモニア水を加えた。反応溶液はEtOAcで希釈し、水、そして塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲル・クロマトグラフィ(Biotage 40Mカラム, 0~30% EtOAc/1:1 CH₂Cl₂:ヘキサン、50 mL/分で60分以上)で精製すると、2.5g(5.53 mmol, 59%)のトリフリック酸エノール20が得られた。

10

¹H NMR (δ, 400 MHz, CDCl₃):

δ 6.96-6.90 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.40 (d, 1H, J=9.2 Hz), 4.23 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.96~2.87 (m, 2H), 1.98 (t, 1H, J=12.3 Hz)

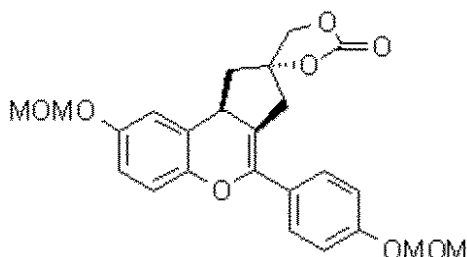
20

【 0 0 9 2】

製造例16

8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,9b-テトラヒドロ-スピロ[シクロペンタ[c]クロメン-2,4'-[1,3]ジオキシラン] (21)

【化 5 8】



30

【 0 0 9 3】

-78℃に冷却したTHF 28 mL中のp-ブロモフェニル・メトキシメチルエーテル(1.35 g, 6.22 mmol)にtBuLi(1.7 Mペンタン液7.33 mL, 12.46 mmol)を加えた。10分攪拌後、反応溶液を0℃まで温め、ZnCl₂(1 M エーテル溶液6.23 mL, 6.23 mmol)を加えた。冷却槽を取り除き、10分攪拌後、溶液はトリフリック酸エノール20(1.88 g, 4.16 mmol)及びPd(PPh₃)₄(720 mg, 0.623 mmol)を含むTHF溶液7 mLに移した。反応溶液は50℃まで温めた。4時間攪拌後、溶液は室温まで冷やし、EtOAcで希釈し、飽和重炭酸水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。反応生成物はシリカゲル10gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(Biotage 40Mカラム, 0~40% EtOAc/ヘキサン、50 mL/分で80分以上)で精製すると、1.06g(2.41 mmol, 58%)のフラベン21が得られた。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.48 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.92 (dd, 1H, J=8.8, 3.0 Hz), 6.79 (d, 1H, J=3.0 Hz), 5.21 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.32 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.16 (m, 1H), 3.50 (s, 6H), 3.36 (dt, 1H, J=9.8, 6.0 Hz), 3.36 (m, 1H), 2.93~2.85 (m, 2H), 1.92 (dd, 1H, J=13.2, 11.0 Hz).

【 0 0 9 4】

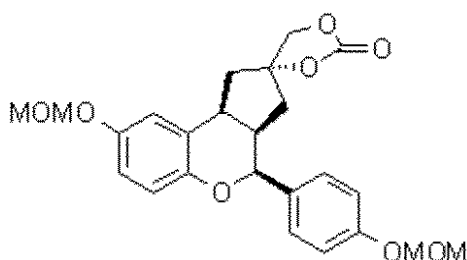
製造例17

8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-ス

50

ピロ[シクロペンタ[c]クロメン-2,4'-[1,3]ジオキシラン] (22)

【化59】



【0095】

10

フラベン21(1.06 g, 2.41 mmol)及びPd/C300mgのTHF溶液8 mL及びMeOH25 mLを60 psi H₂下、2時間攪拌した。更にPd/C200 mgとTHF4 mLを加えた。2時間攪拌後、反応溶液はセライトで濾過し、濾過残渣はMeOH/EtOAcで洗浄した。混合した有機濾液は濃縮した。反応生成物はシリカゲル10gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ (Biotage 40カラム, 0~50% EtOAc/ヘキサン、50 mL/分で45分以上)で精製した。混合分画を再精製(Biotage 40Sカラム, 同条件)すると、886mg(2.0 mmol, 83%)のフラバン22が得られた。

HRMS(ES⁺) C₂₄H₃₀NO₈の計算値: 460.1971, 実測値: 460.1975 (M+NH₄)

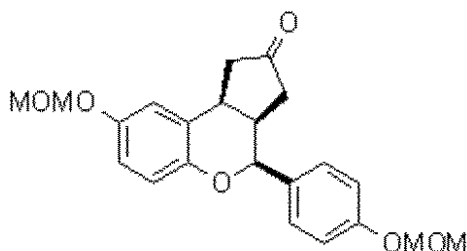
【0096】

製造例 18

8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン(23)

20

【化60】



【0097】

30

フラバン22(847 mg, 1.91 mmol)のTHF溶液18 mLに、LiOH(230 mg, 9.58 mmol)水溶液9 mLを加えた。THF8 mL及び水4 mLも加えた。1時間攪拌後、NaH₂PO₄(9.6 mLの1 M水溶液, 9.6 mmol)、次にNaIO₄(2.0 g, 9.35 mmol)を加えた。1時間攪拌後、反応溶液をEtOAcで希釈した。水溶液は分離し、EtOAcで抽出した。有機溶液は混合し、1:1の飽和Na₂SO₃水溶液:重炭酸溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、100%のシクロペンタノン23(760 mg, 1.97 mmol)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.35 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.90~6.81 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.14~5.08 (m, 3H), 3.87 (t, 1H, J=7.5 Hz), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, J=18.5, 8.4 Hz), 2.63 (d, 1H, J=18.5 Hz), 2.33 (dd, 1H, J=18.6, 12.1 Hz), 2.04 (dd, 1H, J=18.6, 8.1 Hz)

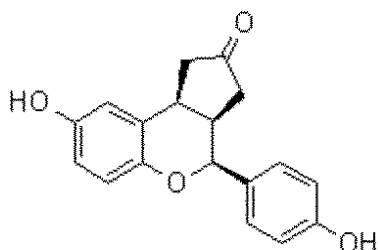
40

【0098】

実施例8

(3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オンの調製

【化 6 1】



(3aR, 4S, 9bS)- 及び (3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン (24)

10

【0099】

シクロペンタノン23 (384 mg, 1.0 mmol)のTHF溶液10 mL及び3 M HCl8 mLを一夜攪拌する。反応溶液をEtOAcで希釈する。水溶液を分離し、EtOAcで2回抽出する。有機溶液は混合し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、シクロペンタノン24304mgが得られた。生成物は調製用のキラルクロマトグラフィ(Chiralpak AD, 65/35ヘプタン/エタノール)で精製した。

【0100】

鏡像異性体A:

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 8.34分)

20

HPLC (Chiralpak AD, 65/35 ヘプタン/エタノール, 1mL/分; t_R = 4.1分)

LRMS(ES-) C₁₈H₁₅O₄の計算値: 295.10; 実測値: 295.29 (M-H)

【0101】

鏡像異性体B:

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 8.37分)

HPLC (Chiralpak AD, 65/35 ヘプタン/エタノール, 1mL/分; t_R = 5.3分)

LRMS(ES-) C₁₈H₁₅O₄の計算値: 295.10; 実測値: 295.29 (M-H)

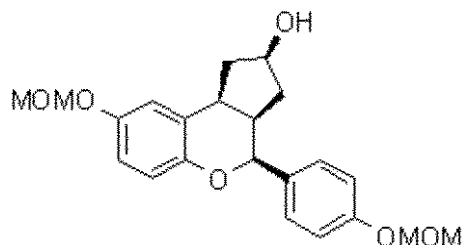
【0102】

製造例19

30

8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-オール (25)

【化 6 2】



40

【0103】

シクロペンタン23(60 mg, 0.16 mmol)のMeOH溶液1 mL及びTHF溶液0.5 mLに、NaBH₄(15 mg, 0.40 mmol)を加えた。2時間攪拌後、飽和塩化アンモニア水を添加した。反応溶液はEtOAcで希釈した。水溶液をEtOAcで2回抽出した。混合した有機抽出物は、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、60mg(0.16 mmol, 100%)のアルコール25が得られた。

HRMS (ES+) C₂₂H₃₀NO₆の計算値: 404.2073, 実測値: 404.2082 (M+NH₄)

【0104】

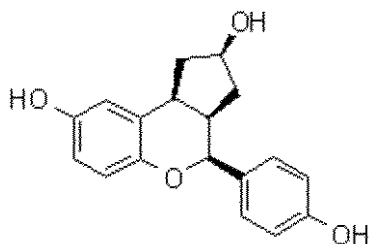
実施例9

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9

50

b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオールの調製

【化 6 3】



(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9
b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール (26) 10

【0105】

アルコール25(60 mg, 0.16 mmol)のTHF溶液2 mL及びの3 M HCl2 mLを一夜攪拌する。溶液をEtOAcで希釈する。水溶液を分離し、10% MeOHのEtOAcで2回抽出する。混合した有機溶液は飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物はシリカゲル1gに吸収させる。シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル4g, 0~10% MeOH/CH₂Cl₂、次に20% MeOH/CH₂Cl₂)で精製すると、37 mg(0.12 mmol, 79%)のアルコール26が得られた。

HPLC (Zorbax C18カラム、10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 7.79分) 20

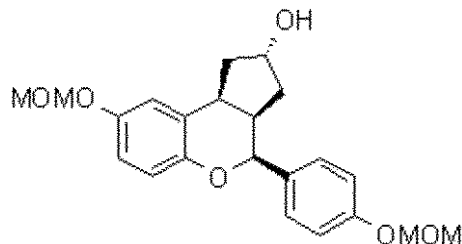
LRMS(ES⁻) C₁₈H₁₅O₄の計算値: 297.11; 実測値: 297.29 (M-H)

【0106】

製造例20

8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-オール (27)

【化 6 4】



【0107】

アルコール25 (50 mg, 0.13 mmol)、トリフェニルホスフィン (68 mg, 0.26 mmol)、安息香酸 (24 mg, 0.2 mmol)の溶液を0℃に冷却する。反応温度が約4℃を超えないように、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(50 µl, 0.26 mmol)を徐々に加える。添加が完了したら、氷水浴を取り除き、反応物を室温まで温め、一夜攪拌する。反応混合物にMeOHを加え、15分攪拌し、濃縮すると、黄色油状物が得られる。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂ 10 g, 40 mL/分, 0~40% EtOAc/ヘキサン、20分以上、及び40% EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、透明な油状物67mgが得られる。透明な油状生成物(64 mg, 0.13 mmol)のTHF:H₂O (1:1, 4 mL)溶液に、水酸化リチウム(4 mg, 0.13 mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。混合物を攪拌しながら60℃で2時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、1.0 N HClで中和する。EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及び塩水で洗浄する。有機溶液を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂ 10 g, 40 mL/分, 0~70 % EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に70% EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、41mg (0.106 mmol, 82%)のアルコール27が無色油状物として得られる。

¹H NMR (δ, 400 MHz, CDCl₃):

7.36 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.86~6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.10 (d, 1H, 6.8 Hz), 5.07 (d, 1H, J=2.2 Hz), 4.32 50

(m, 1H), 3.65 (dt, 1H, J=3.5, 8.4 Hz), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.07 (ddd, 1H, J=3.9, 5.6, 13.6), 1.87 (ddd, 1H, J=5.2, 11.6, 13.6 Hz), 1.42 (m, 1H), 1.27 (s, 1H)

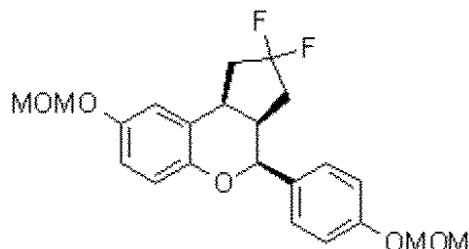
HRMS(ES⁺) C₂₂H₃₀NO₆の計算値 404.2073; 実測値: 404.2057 (M+NH₄)

【0108】

製造例21

2,2-ジフルオロ-8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン (29)

【化65】



【0109】

シクロペンタノン23 (273 mg, 0.710 mmol)の(ジエチルアミノ)三フッ化硫黄溶液0.5 mL及びジクロロエタン0.5 mLを4 mLバイアルに入れ、40℃で一夜攪拌する。CH₂Cl₂で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄する。有機溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。生成物を5gのシリカゲルに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル35g, 0~30% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で48分以上)で精製すると、217mg(0.53 mmol, 75%)のジフルオロシクロペンタン29が得られる。

¹H NMR (δ, 400 MHz, CDCl₃):

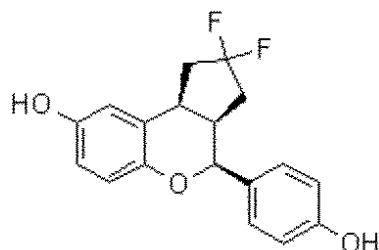
7.34 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.11 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.02 (s, 1H), 3.67 (t, 1H, J=8.2 Hz), 3.49 (s, 6H), 2.89-2.67 (m, 2H), 2.40~2.09 (m, 2H), 1.88 (dt, 1H, J=14.3, 7.0 Hz)

【0110】

実施例10

(3aR, 4S, 9bS)-又は(3aS, 4R, 9bR)-2,2-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(30)

【化66】



(3aR, 4S, 9bS)-又は(3aS, 4R, 9bR)-2,2-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(30)

【0111】

ジフルオロシクロペンタン29 (196 mg, 0.480 mmol)のTHF溶液7 mL及びの3 M HCl3 mLを一夜攪拌する。5 M HCl1 mLを加え、一夜攪拌する。溶液をEtOAcで希釈する。水溶液を分離し、EtOAcで2回抽出する。混合した有機溶液は、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル2gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル10g, 10~60% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で30分以上)で精製すると、155mg (0.48 mmol, 100%)のジフルオロシクロペンタン30が得られる。鏡像異性体は、調製用のキラルクロマトグラフィ(Chiralpak AD, 65/35ヘプタン/エタノール)で分離される。

ール)で分割された。

【0112】

鏡像異性体A:

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 9.61分)

HPLC (Chiralpak AD, 20/80 IPA/ヘプタン, 1mL/分; t_R = 8.8分)

HRMS(CI+) C₁₈H₁₇F₂O₃の計算値: 319.1146; 実測値: 319.1151 (M+H)

【0113】

鏡像異性体B:

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 9.60分)

HPLC (Chiralpak AD, 20/80 IPA/ヘプタン, 1mL/分; t_R = 16.0分)

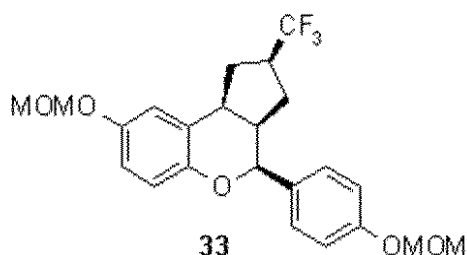
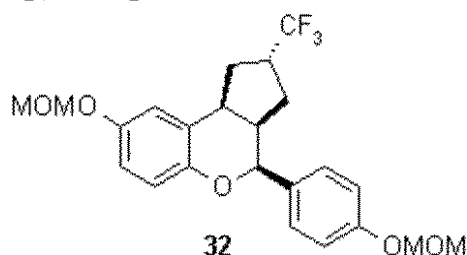
HRMS(CI+) C₁₈H₁₇F₂O₃の計算値: 319.1146; 実測値: 319.1164 (M+H)

【0114】

製造例 22

8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン(32及び33)

【化67】



【0115】

フッ化テトラブチルアンモニウム(1.0 M THF溶液0.075 mL, 0.075 mmol)を シクロペンタノン23 (288 mg, 0.75 mmol)及び(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.5 M THF溶液3.75 mL, 1.875 mmol)のTHF溶液5 mLに加える。2時間攪拌後、更に(トリフルオロメチル)トリメチルシラン1.5 mL及びフッ化テトラブチルアンモニウム0.030 mLを加える。1時間攪拌後、更に(トリフルオロメチル)トリメチルシラン0.75 mL及びフッ化テトラブチルアンモニウム0.015 mLを加える。30分攪拌後、飽和塩化アンモニア水を加える。水溶液をEtOAcで抽出する。有機溶液を混合し、水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、油状物が得られる。油状物のTHF溶液5 mLに、TBAF (1.0 M THF溶液0.75 mL, 0.075 mmol)を加える。15分攪拌後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加える。水溶液をEtOAcで抽出する。有機溶液を混合し、水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、油状物350mgが得られる。油状物はこれ以上精製しないで使用した。油状物、DMAP (10 mg, 0.08 mmol)、及びEt₃N (0.325 mL, 2.26 mmol)のジクロロメタン溶液4 mLに、クロログリオキシル酸メチル(0.105 mL, 1.14 mmol)を加える。1時間攪拌後、更にEt₃N0.16 mL及びクロログリオキシル酸メチル0.050 mLを加える。30分攪拌後、溶液をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。生成物をシリカゲル2gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル10g, 0~30% EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に30% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分)で精製すると、の油状物360 mg (0.67 mmol, 89%)が得られる。この油状物はこれ以上精製しないで使用した。油状物(320 mg, 0.59 mmol)、トリフェニルシラン(625 mg, 1.78 mmol)、及びAIBN (15 mg, 0.091 mmol)のトルエン溶液6 mLを80℃で4時間加熱した。溶液を室温まで冷やし、濾過し、沈殿物をEt₂Oで洗浄した。濾液を混合し、濃縮した。生成物をシリカゲル2gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル35g, 0~30% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で48分以上)で精製すると、114mg(0.26 mmol, 44%)のトリフルオロメチル32及び136mg(0.31 mmol, 52%)のトリフルオロメチル33が得られた

。構造は2D NMR分光法により決定された(gDQCOSY, 編集HSQC, 及び2D-NOESY)

トリフルオロメチル32:

HRMS(FAB) $C_{23}H_{25}F_3O_5$ の計算値: 438.1654; 実測値: 438.1657 (M+H)

トリフルオロメチル33:

HRMS(FAB) $C_{23}H_{25}F_3O_5$ の計算値: 438.1654; 実測値: 438.1657 (M+H)

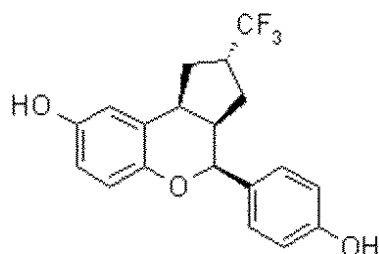
【0116】

実施例11

(2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化68】

10



(2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(34)

【0117】

20

トリフルオロメチル32 (105 mg, 0.240 mmol)のTHF溶液4 mL及びの3 M HCl2 mLを一夜攪拌する。THF1 mL及び12 M HCl0.5 mLを加える。6時間攪拌後、溶液をEtOAcで希釈する。水溶液を分離し、EtOAcで2回抽出する。混合した有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮する。生成物をシリカゲル2gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル10g, 0~40% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で30分以上)で精製すると、62mg (0.18 mmol, 74%)のトリフルオロメチル34が得られる。鏡像異性体は、調製用のキラルクロマトグラフィ(Chiralpak AD, IPA/ヘプタン)で分割した。

【0118】

鏡像異性体A:

30

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH_3CN/H_2O 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 10.32分)

HPLC (Chiralpak AD, 30/70 IPA/ヘプタン, 1mL/分; t_R = 2.53分)

HRMS(ES-) $C_{19}H_{16}F_3O_3$ の計算値: 349.1052; 実測値: 349.1059 (M-H)

【0119】

鏡像異性体B:

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH_3CN/H_2O 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 10.32分)

HPLC (Chiralpak AD, 30/70 IPA/ヘプタン, 1mL/分; t_R = 3.68分)。

HRMS(ES-) $C_{19}H_{16}F_3O_3$ の計算値: 349.1052; 実測値: 349.1078 (M-H)

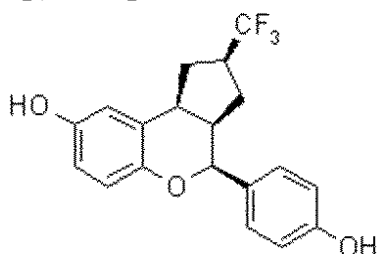
40

【0120】

実施例12

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化 6 9】



(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(35)

10

【0121】

トリフルオロメチル33 (125 mg, 0.290 mmol)のTHF溶液4 mL及び3 M HCl 2 mLを一夜攪拌する。THF 1 mL及び12 M HCl 0.5 mLを加える。6時間攪拌後、溶液をEtOAcで希釈する。水溶液を分離し、EtOAcで2回抽出する。混合した有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。生成物をシリカゲル2gに吸収させ、シリカゲル・クロマトグラフィ(シリカゲル10g, 0~50% EtOAc/ヘキサン、35 mL/分で30分以上)で精製すると、92mg (0.18 mmol, 91%)のトリフルオロメチル35が得られる。鏡像異性体は、調製用のキラルクロマトグラフィ(Chiralpak AD, IPA/ヘプタン)で分割した。

【0122】

20

鏡像異性体A:

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 10.13分)

HPLC (Chiralpak AD, 30/70 IPA/ヘプタン, 1mL/分; t_R = 2.96分)

HRMS(ES⁻) C₁₉H₁₆F₃O₃の計算値: 349.1052; 実測値: 349.1086 (M-H)

【0123】

鏡像異性体B:

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 10.13分)

HPLC (Chiralpak AD, 30/70 IPA/ヘプタン, 1mL/分; t_R = 4.66分)

30

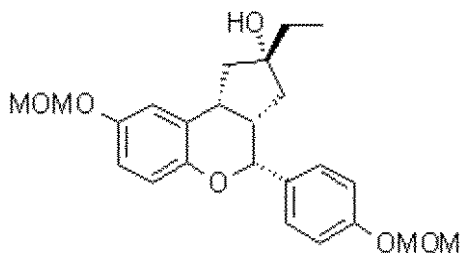
HRMS(ES⁻) C₁₉H₁₆F₃O₃の計算値: 349.1052; 実測値: 349.1064 (M-H)

【0124】

製造例23

2-エチル-8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-オール(31)

【化 7 0】



40

【0125】

CeCl₃·7H₂O (97 mg, 0.26 mmol)を真空下70℃で2時間加熱し、徐々に120℃に温め、一夜加熱し続ける。室温まで冷やし、THF (3 mL)、次にシクロペンタノン23 (100 mg, 0.26 mmol)を加え、溶液を45分攪拌する。反応物を-10℃に冷やし、EtMgCl (THF中3.0 M, 87 μl, 0.26 mmol)を加え、反応物を30分攪拌する。飽和NH₄Cl水溶液で反応を静め、EtOAc(2回)で抽出する。有機抽出物を混合し、塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル10g, 40 mL/分, シリカゲル700 mgに乾燥

50

負荷, 0~30% EtOAc/ヘキサン、20分、及び30 % EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、アルコール31(86 mg, 0.207 mmol, 81 %)が得られる。

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

7.36 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.90~6.87 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 5.19 (s, 2H), 5.14 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 5.10 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 3.54 (dd, 1H, $J=7.6, 7.6$ Hz), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (ddd, 1H, $J=2.2, 7.6, 9.6$ Hz), 2.22 (dd, 1H, $J=13.6, 7.9$ Hz), 2.03 (d, 1H, $J=13.6$ Hz), 1.84 (dd, 1H, $J=14.1, 10.1$ Hz), 1.67 (dd, 1H, $J=14.1, 9.2$ Hz), 1.52 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, $J=7.3$ Hz)

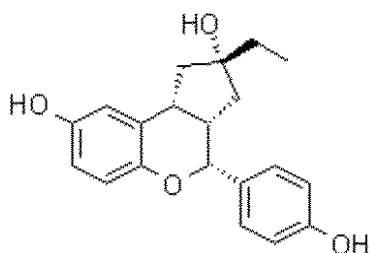
【0126】

10

実施例13

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオールの調製

【化71】



20

(2R, 3aR, 4S, 9bS)- 及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2,8-ジオール(37)

【0127】

アルコール36 (80 mg, 0.19 mmol)をTHF (2 mL)に溶解し、3 M HCl (2.0 mL)を加える。反応物を室温で一夜攪拌する。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。水溶液をEtOAc (1回)で抽出する。有機溶液を混合し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 10 g, シリカゲル700mg上に乾燥負荷, 40 mL/分, 0~40% EtOAc/ヘキサン、25分以上、次に40 % EtOAc/ヘキサン、7分)で精製すると、アルコール37 (20 mg, 0.061 mmol, 32%)が白色固体として得られる。

30

HRMS(ES^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4$ の計算値: 327.1596; 実測値: 327.1596 ($\text{M}+\text{H}$)

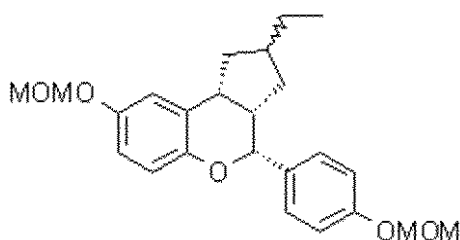
HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 8.6分)

【0128】

製造例 24

2-エチル-8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン(38):

【化72】



40

【0129】

アルコール31 (145 mg, 0.32 mmol)、DMAP (5 mg, 0.035 mmol)、及び Et_3N (146 μl , 1.05 mmol)の CH_2Cl_2 (4 mL)溶液を調製する。クロログリオキシル酸メチル (46 μl , 0.52 mmol)を滴下する。反応物を窒素雰囲気下で30分攪拌する。EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、1.0 M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。有

50

機溶液を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 10 g, 40 mL/分, シリカ500mg上に乾燥負荷, 0~30% EtOAc/ヘキサン、20分、次に30 % EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、142 mg (0.28 mmol, 81%)の油状物が得られる。この油状物はそれ以上精製せずに使用した。油状物(138 mg, 0.28 mmol)及びトリフェニルスズ水素化物(290 mg, 0.83 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解する。AIBN (7 mg, 0.04 mmol)を加え、溶液を80℃に加熱し、18時間攪拌する。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄する。濾液を混合し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 10 g, 40 mL/min, シリカ800mg上に乾燥負荷, 0~30% EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に30% EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、107mg (0.27 mmol, 99%)のアルキル・シクロペンタン38が鏡像異性体の4:1混合物として得られる。

10

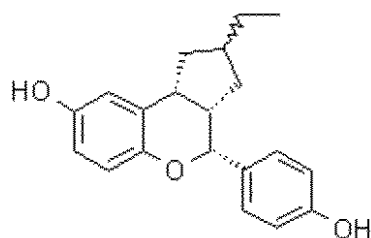
HRMS(ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ の計算値: 416.2437; 実測値: 416.2432 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

【0130】

実施例14

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化73】



20

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(39)

【0131】

アルキル・シクロペンタン38 (109 mg, 0.27 mmol)をTHF (4 mL)に溶解し、3 M HCl (1.0 mL)を加える。反応物を室温で一夜攪拌する。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。水溶液層をEtOAcで抽出する(1回)。有機抽出物を混合し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 10 g, シリカ700mg上に乾燥負荷, 40 mL/分, 0~30% EtOAc/ヘキサン、25分以上、次に30 % EtOAc/ヘキサン、7分)で精製すると、56 mg (0.18 mmol, 68%)のアルキル・シクロペンタン39が白色固体として得られる。

30

HRMS(ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ の計算値: 328.1913; 実測値: 328.1906 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 9.33分)

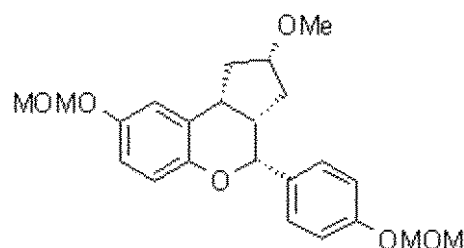
【0132】

製造例25

40

2-メトキシ-8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン(40)

【化74】



50

【0133】

アルコール25 (200 mg, 0.52 mmol)のDMF(5 mL)溶液に水素化ナトリウム(鉱油中への60%分散, 21 mg, 0.51 mmol)を加え、反応物を室温で10分攪拌する。反応物を0℃に冷やし、ヨウ化メチル(33 μ l, 0.52 mmol)を加え、反応混合物を2時間攪拌する。飽和NH₄Clで反応を止め、EtOAcで抽出する(2回)。有機抽出物を混合し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。反応溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮する。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂10 g, 40 mL/分, 0~40% EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に40% EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、メチルエーテル40 (210 mg, 0.52 mmol, 100%)が黄色油状物として得られる。

HRMS(ES+) C₂₃H₂₉O₆の計算値: 401.1964; 実測値: 401.1969 (M+H)

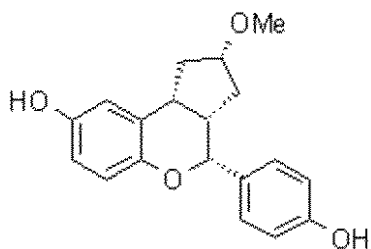
10

【0134】

実施例15

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)- 4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メトキシ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化75】



20

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)- 4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メトキシ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(41)

【0135】

メチルエステル40 (205 mg, 0.51 mmol)をTHF (8 mL)に溶解し、3M HCl (2 mL)を加える。反応物を室温で一夜攪拌する。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。水溶液をEtOAcで抽出する(1回)。有機溶液を混合し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂10 g, シリカ70 mg上に乾燥負荷, 40 mL/分, 0~50% EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に50 % EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、メチルエーテル41 (125 mg, 0.4 mmol, 78%)が白色固体として得られる。

30

HRMS(ES+) C₁₉H₂₃NO₄の計算値: 330.1705; 実測値: 330.1695 (M+NH₄)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 8.95分)

鏡像異性体は、調製用のキラルクロマトグラフィで分割した(chiralpol AD, IPA/ヘプタン)。

【0136】

鏡像異性体A:

HRMS(ES+) C₁₉H₂₄NO₄の計算値: 330.1705; 実測値: 330.1691 (M+NH₄)

40

HPLC (Chiralpak AD, 30~70% IPA/ヘプタン、15分; 1mL/分; t_R = 3.52分)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 8.95分)

【0137】

鏡像異性体B:

HRMS(ES+) C₁₉H₂₄NO₄の計算値: 330.1705; 実測値: 330.1695 (M+NH₄)

HPLC (Chiralpak AD, 30~80% IPA/ヘプタン、15分; 1mL/分; t_R = 6.15分)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 8.96分)

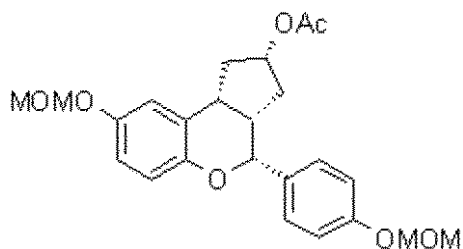
【0138】

50

製造例25

酢酸8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステル(42)

【化76】



10

【0139】

アルコール25 (200 mg, 0.52 mmol)、Et₃N (0.14 mL, 1.03 mmol)、及びDMAP (6 mg, 0.052 mmol)のCH₂Cl₂ (5 mL)溶液に酢酸無水物(53 mg, 0.52 mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌する。溶液をEtOAcで希釈し、H₂O、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂10 g, 40 mL/分, 0~40% EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に40% EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、酢酸塩42 (183 mg, 0.43 mmol, 83%)が黄色の油状物として得られる。

HRMS(FAB+) C₂₄H₂₈O₇の計算値: 428.1835; 実測値: 428.1833 (M+)

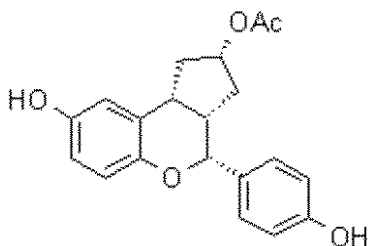
20

【0140】

実施例16

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)-酢酸8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステルの調製

【化77】



30

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)-酢酸8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-イルエステル(43)

【0141】

酢酸塩42 (180 mg, 0.42 mmol)をTHF (8 mL)に溶解し、3M HCl(2 mL)を加える。反応物を室温で一晩攪拌する。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。水溶液をEtOAcで抽出する(1回)。有機溶液を混合し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂10 g, シリカ700mg上に乾燥負荷, 40 ml/分, 0~50% EtOAc/ヘキサン、20以上、次に50 % EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、酢酸塩43 (47 mg, 0.14 mmol, 33%)が白色固体として得られる。鏡像異性体は分割した。

40

【0142】

鏡像異性体A:

HRMS(ES+) C₂₀H₂₄NO₅の計算値: 358.1654; 実測値: 358.1636 (M+NH₄)

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、15分; 1mL/分; t_R = 3.73分)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 9.07分)

【0143】

鏡像異性体B:

50

HRMS(ES+) $C_{20}H_{24}NO_5$ の計算値: 358.1654; 実測値: 358.1641 ($M+NH_4$)

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、15分; 1mL/分; t_R = 5.35分)

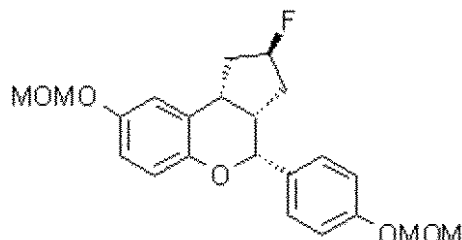
HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH_3CN/H_2O 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_R 9.07分)

【0144】

製造例26

2-フルオロ-8-メトキシメトキシ-4-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン(44)

【化78】



10

【0145】

アルコール25 (120 mg, 0.32 mmol)を CH_2Cl_2 (5 mL)に溶解する。N,N-ジエチルアミノ硫酸トリフルオリド(0.8 mL, 6.0 mmol)を加え、反応物を室温で一夜攪拌する。反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄する。水溶液を CH_2Cl_2 で洗浄する(1回)。有機抽出物を合わせ、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 10 g, 40 mL/分, シリカ800mg上に乾燥負荷, 10~30% EtOAc/ヘキサン、33分以上)で精製すると、フルオロシクロペンタン44 (84 mg, 0.217 mmol, 70 %)が得られる。

20

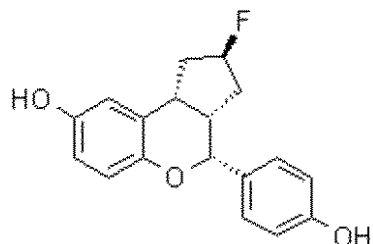
HRMS(ES+) $C_{22}H_{26}FO_5$ の計算値: 389.1764; 実測値: 489.1761 ($M+H$)

【0146】

実施例17

(2R, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2S, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化79】



30

(2R, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2S, 3aR, 4S, 9bS)- 2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(45)

【0147】

フルオロシクロペンタン44 (78 mg, 0.201 mmol)をTHF(2 mL)に溶解し、3M HCl (0.5 mL)を加える。反応物を室温で一夜攪拌する。反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄する。水溶液をEtOAcで抽出する(1回)。有機抽出物を混合し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 10 g, シリカ700mg上に乾燥負荷, 40 mL/分, 0~30% EtOAc/ヘキサン、20分以上、次に30 % EtOAc/ヘキサン、13分)で精製すると、フルオロシクロペンタン45 (54 mg, 0.18 mmol, 90%)が白色固体として得られる。鏡像異性体は、調製用のキラルクロマトグラフィ(Chiralpak AD, IPA/heptane)で分割した。

40

【0148】

鏡像異性体A:

50

HRMS(ES+) $C_{18}H_{17}FO_3$ の計算値： 301.1240；実測値： 301.1221 (M+H)

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、15分；1mL/分； t_R = 5.88分)

HPLC (Zorbax C18カラム；10~100 % CH_3CN/H_2O 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分；1 mL/分； t_R 9.46分)

【0149】

鏡像異性体B:

HRMS(ES+) $C_{18}H_{18}FO_3$ の計算値： 301.1240；実測値： 301.1226 (M+H)

HPLC (Chiralpak AD, 20~80% IPA/ヘプタン、15分；1mL/分； t_R = 7.13分)

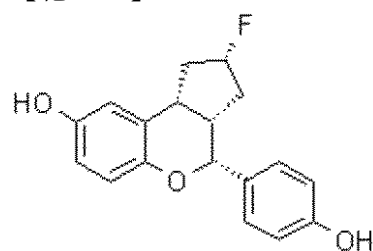
HPLC (Zorbax C18カラム；10~100 % CH_3CN/H_2O 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分；1 mL/分； t_R 9.49分)

【0150】

実施例18

(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オールの調製

【化80】



(2S, 3aS, 4R, 9bR)-及び(2R, 3aR, 4S, 9bS)-2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール(47)

【0151】

フルオロシクロペンタン47は、フルオロシクロペンタン45と実質的に同じ方法でアルコール27から調製された。

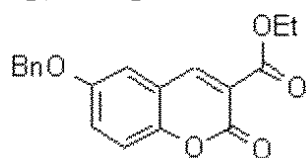
HRMS(ES+) $C_{18}H_{18}FO_3$ の計算値： 301.1240；実測値： 301.1241 (M+H)

【0152】

製造例27

6-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-クロメン-3-カルボン酸エチルエステル

【化81】



【0153】

フェノール(26.7 g, 114 mmol)及び臭化ベンジル(20.5 mL, 171 mmol)のDMF (300 mL)溶液(0 °C)に、NaH(6.84 g, 1.5 mmol)を15分かけて少しずつ加える。添加中は換気に注意する。その間に、溶液は濃赤色に変わる。30分後、冷却槽を外し、溶液を23°Cに温める。その間に沈殿物が生じ、溶液は濃い茶色に変わる。2時間後、その溶液を飽和 $NaHCO_3$ (500 mL)に徐々に注ぎ、混合物を濾過する。濾過残渣を H_2O (2 x 300 mL)及び50% Et_2O /ヘキサン(2 x 300 mL)で洗浄し、水溶性の残留塩及び過剰な臭化ベンジルを除く。黄色の残留固体を乾燥すると、調製品27(28.9 g, 78%)が得られる。

^1H NMR (d-DMSO) :

δ 8.67 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.37~7.47 (m, 7 H), 5.15 (s, 2 H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)

【0154】

製造例28

10

20

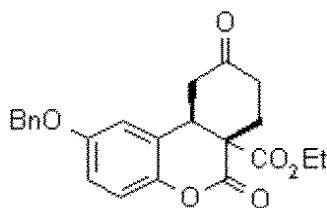
30

40

50

2-ベンジルオキシ-6,9-ジオキソ-8,9,10,10a-テトラヒドロ-7H-ベンゾ[c]クロメン-6a-カルボン酸エチルエステル

【化 8 2】



【0155】

10

調製品 C27(12.0 g, 37.0 mmol)、2-トリメチルシリルオキシブタジエン(7.1 g, 55.5 mmol)、及びヒドロキノン(0.040 g)のo-キシレン(40 mL)懸濁液を135℃で24時間加熱する。反応物を23℃に冷やし、内容物をHOAc(5 mL)のTBAF (70 mL, THF 中1 M, 70 mmol)溶液に注ぐ。その結果得られる溶液を23℃で1時間攪拌し、内容物を1/2 飽和NaHCO₃(150 mL)及びEtOAc(250 mL)に徐々に注ぐ。層を分離し、有機抽出物を塩水(150 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、茶色の半固体が得られる。生成物をMPLC(0~15~30% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品28(9.3 g, 63%)が白色固体として得られる。

¹H NMR (CDCl₃) :

δ 7.31-7.42 (m, 5 H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.03 (d, 2 H), 3.98~4.16 (m, 2 H), 3.66 (dd, J = 3.2, 13.2 Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.58~2.72 (m, 2 H), 2.49 (m, 1 H), 2.38 (t, J = 13.6 Hz, 1 H), 2.24 (td, J = 13.6, 5.2 Hz, 1 H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)

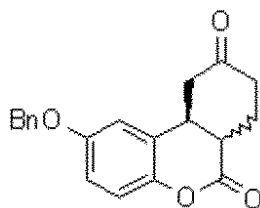
20

【0156】

製造例29

2-ベンジルオキシ-7,8,10,10a-テトラヒドロ-6aH-ベンゾ[c]クロメン-6,9-ジオン

【化 8 3】



30

【0157】

調製品28(9.25 g, 23.5 mmol)のTHF(75 mL)溶液、EtOH(25 mL)、及びH₂O(40 mL)に、水酸化リチウム水和物(4.92 g, 117 mmol)を加える。フラスコを還流冷却器に接続し、60℃で1時間加熱する。内容物を23℃まで冷やし、1 N HClに注ぎ、Et₂O (2 x 75 mL)及びEtOAc (2 x 75 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、中間生成物のカルボン酸が白色系の固体として得られる。この固体は直ぐに次のステップで使用される。

40

【0158】

o-キシレン(100 mL)を粗製酸を含むフラスコに加え、その結果得られる不均一な溶液を2時間加熱還流する。混合物を回転式エバポレーターで濃縮すると、調製品29 (約 9g, 定量)が約3:1の分割不可能な鏡像異性体混合物として得られる。それ以上の精製は必要ではない。

¹H NMR (CDCl₃) :

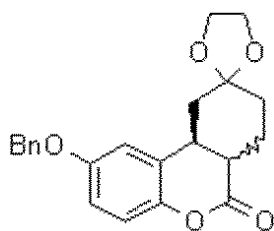
δ 7.30-7.44 (m, 5 H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.04 (s, 3 H), 3.02~3.36 (m, 2 H), 2.54-2.77 (m, 3 H), 2.36~2.45 (m, 2 H), 1.93~2.02 (m, 1 H)

【0159】

50

製造例30

【化 8 4】



【0160】

10

調製品29 (約9 g, 約23 mmol)及びエチレングリコール(2.79 mL, 50 mmol)のトルエン(135 mL)溶液にパラトルエン・スルホン酸一水和物(0.44 g, 2.3 mmol)を加える。ディーン・スターク・トラップを接続し、溶液を2時間加熱還流する。溶液を23℃まで冷やし、内容物を1 / 2 飽和NaHCO₃(150 mL)及びEtOAc(150 mL)に注ぐ。混合物を濾過し、濾過残渣をEtOAc及びCH₂Cl₂で洗浄する。層を分離し、水溶液層を更にEtOAc(100 mL)及びCH₂Cl₂(100 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮する。ヘキサン/トルエン(9:1)による再結晶、次にMPLCにより母液を精製(0~25~40% EtOAc/ヘキサン)すると、調製品30が分割不可能なジアステレオマー混合物として得られる(7.02 g, 3ステップで82%)。

注：粗生成物の¹H NMRはかなり純粋なので、精製は任意に行えばよい。

20

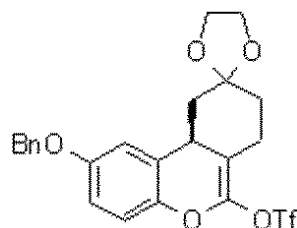
¹H NMR (CDCl₃):

δ 7.30~7.44 (m, 5 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.98 (m, 4 H), 3.02~3.24 (m, 1 H), 2.30~2.90 (m, 2 H), 1.90~2.22 (m, 4 H), 1.54~1.67 (m, 1 H)

【0161】

製造例31

【化 8 5】



30

【0162】

調整品30(7.0 g, 19.1 mmol)のTHF(80 mL)溶液に-78℃で、カリウム・ヘキサメチルジシラン(KHMDS)(53 mL, 0.5 Mトルエン溶液, 26.7 mmol)を5分かけて加える。ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)(4.64 mL, 26.7 mmol)を急激に加え、その溶液を-78℃で25分攪拌する。N-フェニル・トリフルアミド(11.5 g, 32.2 mmol)のTHF(15 mL + リンス液)溶液を注射器を使って加える。得られた溶液を2時間 -78℃に維持し、次に反応内容物を1 / 2 飽和NaHCO₃に注ぎ、Et₂O(150 mL)及びEtOAc(2 x 75 mL)で抽出する。混合した有機抽出物をH₂O(2 x 100 mL)及び塩水(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮する。粗生成物をMPLC(0~12~25% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品31 (6.25 g, 66%)が白色系の固体として得られる。

40

¹H NMR (CDCl₃):

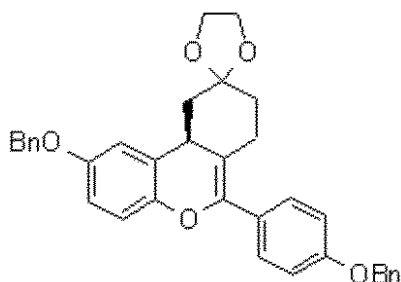
δ 7.25-7.43 (m, 5 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.04 (m, 4 H), 3.82 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1 H), 2.66 (dq, J = 14.0, 2.4 Hz, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.80 (t, J = 12.8 Hz, 1 H), 1.64 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1 H)

【0163】

50

製造例32

【化 8 6】



【 0 1 6 4 】

調製品31(3.0 g, 6.0 mmol)、p-ベンジルオキシフェニルボロン酸(1.65 g, 9.0 mmol)、及びLiCl(0.77 g, 18.1 mmol)のDME(40 mL)溶液、及びNa₂CO₃水溶液(7.5 mL, 2 M水溶液, 15 mmol)に15分間N₂(g)を噴霧する。パラジウム・テトラキス・トリフェニルホスフィン(0.69 g, 0.60 mmol)を加え、溶液を24時間加熱還流する。その間、生成物が白色固体として沈殿する。溶液を23℃に冷やし、内容物を1 / 2 飽和NaHCO₃/Et₂Oに注ぎ、濾過する。濾過残渣をH₂O及び冷却Et₂Oで洗浄すると、2.0gの調製品32が得られる。濾液をEtOAc(3 x 50 mL)で抽出し、混合した有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、残留粗生成物が得られる。粗生成物をシリカゲル・クロマトグラフィ(CH₂Cl₂)で精製すると、更に1.04gの調製品32が得られる。全収量は3.04g(95%)であった。

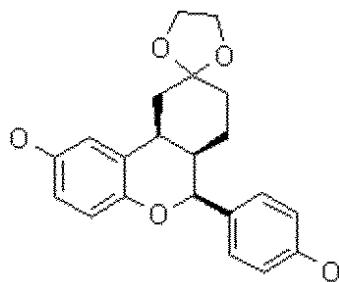
¹H NMR (CDCl₃) :

δ 7.31~7.47 (m, 12 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.98~4.12 (m, 4 H), 3.74 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.14 (td, J = 12.8, 4.2 Hz, 1 H), 1.85 (t, J = 12.8 Hz, 2 H), 1.58 (m, 1 H)

【 0 1 6 5 】

製造例33

【化 8 7】



【 0 1 6 6 】

MeOH(100 mL)中10重量%Pd炭素(0.5 g)に、調製品32 (3.0 g, 5.63 mmol)が僅かに溶解したTHF(25 mL)溶液を加える。溶液を40℃に加熱し、60 psi H₂(g)に4時間維持する。反応溶液を濾過し、濾液を濃縮すると、調製品33(約1.8g 粗生成物, 定量)が白色固体として得られる。

¹H NMR (CD₃OD) :

δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.77 (m, 3 H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 2.48 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.88 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1 H), 1.49~1.61 (m, 2 H), 1.37~1.46 (m, 1 H), 1.27 (m, 1 H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)

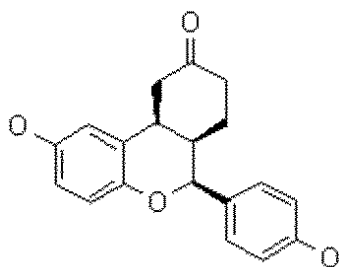
【 0 1 6 7 】

実施例19

(6S, 6aR, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサヒ

ドロ-ベンゾ[c]クロメン-9-オンの調製

【化 8 8】



10

(6S, 6aR, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサヒドロ-ベンゾ[c]クロメン-9-オン

【0 1 6 8】

調製品33 (約1.7gの粗生成物)のTHF(40 mL)溶液及びH₂O(1 mL)にHCl溶液(6 mL, 3 N水溶液)を加え、混合物を一夜攪拌する。混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、Et₂O(2 x 50 mL)及びEtOAc(2 x 50 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、実施例19(約1.3 g, 定量)が淡黄色固体として得られる。この物質は、類似品開発の粗生成物としては十分な純度であるが、特徴付けのために種々の溶媒(トルエン/MeOH/ヘキサン又はiPrOH/ヘキサン)から再結晶してもよい。

¹H NMR (CD₃OD) :

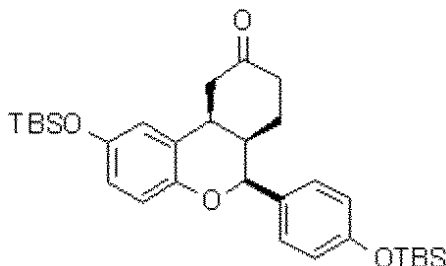
20

δ 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.62 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 2.98 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.13 (br d, J = 14.4 Hz, 1 H), 1.66 (m, 2 H)

【0 1 6 9】

製造例34

【化 8 9】



30

2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-6-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサヒドロ-ベンゾ[c]クロメン-9-オン

【0 1 7 0】

実施例19(0.120 g, 0.39 mmol)及びイミダゾール(0.079 g, 1.16 mmol)のDMF (2.5 mL)溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(0.131 g, 0.87 mmol)を加える。反応物を1時間攪拌し、1 / 2 飽和NaHCO₃(50 mL)に注ぎ、Et₂O(2 x 25 mL)及びEtOAc(25 mL)で抽出する。混合した有機抽出物をH₂O(2 x 25 mL)及び塩水(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥する。混合物を濃縮し、残渣をMPLC(0%~10%~20% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品34(0.184 g, 88%)が白色固体として得られる。

40

¹H NMR (CDCl₃) :

δ 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.01 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.79 (dd, J = 5.8, 15.2 Hz, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.22 (m, 2 H), 1.60~1.80 (m, 2 H), 1.01 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 0.23 (s, 6 H), 0.21 (s, 3 H), 0.19 (s, 3 H)

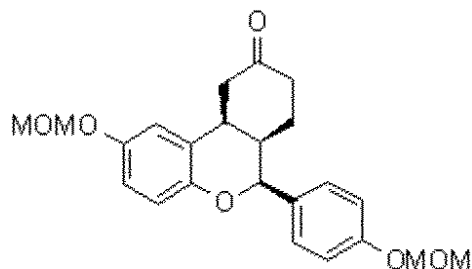
【0 1 7 1】

50

製造例35

2-メトキシメトキシ-6-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサヒドロ-ベンゾ[c]クロメン-9-オン

【化90】



10

【0172】

実施例19(0.100 g, 0.32 mmol)のTHF(3 mL)溶液に0℃でカリウムtert-ブトキシド(0.090 g, 0.81 mmol)、次にメトキシメチルクロライド(MOM-Cl)(0.061 mL, 0.81 mmol)を加える。氷水浴を取り除き、室温で1時間攪拌する。内容物を1/2飽和NaHCO₃(50 mL)に注ぎ、Et₂O(2 x 25 mL)及びEtOAc(2 x 25 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、茶色の残渣が得られる。残渣をMPLC(0%~25%~50% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調整品35(0.102 g, 80%)が得られる。

¹H NMR (CDCl₃):

20

δ 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.13 (A of AB, J_{AB} = 7.0 Hz, 1 H), 5.07 (B of AB, J_{AB} = 7.0 Hz, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.04 (br d, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.79 (dd, J = 6.2, 14.4 Hz, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 1.62-1.79 (m, 2 H)

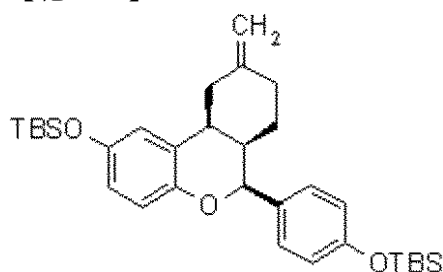
【0173】

製造例36

2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-6-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-9-メチレン-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン

30

【化91】



【0174】

40

調製品34(0.100 g, 0.19 mmol)のTHF(2 mL)溶液及びピリジン(0.045 mL)に-40℃でテベ(Tebbe)試薬(Cp₂ZrCl(H)Me)(0.74 mL, 0.5 Mトルエン, 0.37 mmol)を加える。反応を-40℃で1時間継続後、内容物を1/2飽和NaHCO₃(50 mL)に注ぎ、Et₂O(2 x 25 mL)及びEtOAc(2 x 25 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、茶色の残渣が得られる。残渣をMPLC(0%~5%~10% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品36(0.093 g, 93%)が得られる。

¹H NMR (CDCl₃):

δ 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.75 (m, 2 H), 6.61 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 3.49 (br s, 1 H), 2.91 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.51 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 1 H), 2.15 (m, 2 H), 1.92 (t

50

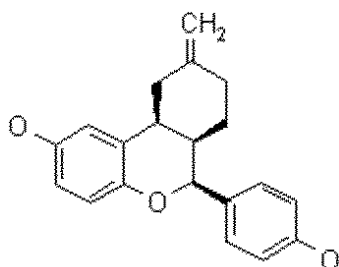
d, $J = 12.8, 5.6$ Hz, 1 H), 1.33 (m, 2 H), 1.01 (s, 18 H), 0.22 (s, 6 H), 0.19 (s, 3 H), 0.18 (s, 3 H)

【0175】

実施例20

(6aR, 6S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチレン-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール

【化92】



10

(6aR, 6S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチレン-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール

【0176】

調製品36(0.093 g, 0.17 mmol)のTHF(5 mL)溶液に0℃でフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(0.43 mL, THF中1 M, 0.43 mmol)を加える。溶液を0℃で1時間攪拌し、内容物を1 / 2 飽和NaHCO₃(50 mL)に注ぎ、Et₂O(2 x 25 mL)及びEtOAc(2 x 25 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、茶色の残渣が得られる。残渣をMPLC(0%~25%~40% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、実施例22(0.028 g, 52%)が白色固体として得られる。

20

¹H NMR (CD₃OD) :

δ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.57 (dd, $J = 3.2, 8.4$ Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 3.48 (s, 1 H), 2.97 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.54 (dd, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 1.95 (td, $J = 5.2, 12.8$ Hz, 1 H), 1.25~1.38 (m, 2 H)

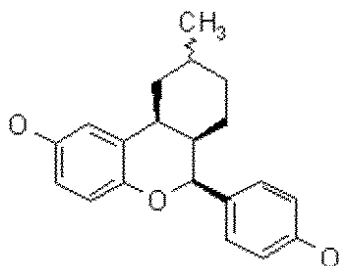
30

【0177】

実施例21

(6aR, 6S, 9S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール及び(6aR, 6S, 9R, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オールの調製

【化93】



40

(6aR, 6S, 9S, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール及び(6aR, 6S, 9R, 10aS)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-9-メチル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール

【0178】

MeOH(20 mL)中の10重量% Pd炭素(0.03 g)の混合物に実施例22(0.022 g, 0.07 mmol)のMeOH(2 mL)溶液を加える。溶液を60 psi (g)に4時間維持する。次に反応溶液を濾過し、

50

濾液を濃縮すると、実施例23(0.022gの粗生成物, 100%)が3:1のエピマーとして得られる(白色固体)。

主要ジアステレオマー:

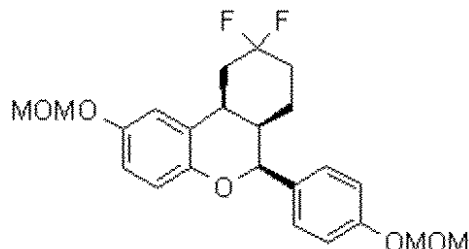
^1H NMR (CD_3OD):

δ 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 2.23 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.33~1.56 (m, 3 H), 1.20 (m, 1 H), 1.11 (m, 1 H), 0.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

【0179】

製造例37

【化94】



9,9-ジフルオロ-2-メトキシメトキシ-6-(4-メトキシメトキシ-フェニル)-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン

【0180】

調製品35(0.102 g, 0.26 mmol)及び(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオライド(0.25 mL)の混合物の1,2-ジクロロエタン(0.75 mL)溶液を40℃まで12時間加熱する。混合物をMPLC(0%~10%~25% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品37(0.042 g, 39%)が得られる。

^1H NMR (CDCl_3):

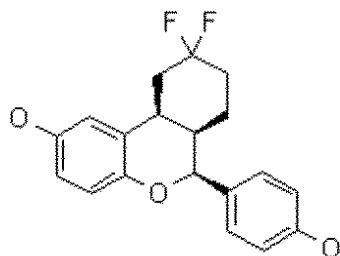
δ 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 5.16 (s, 1 H), 5.15 (A of AB, $J_{AB} = 6.4$ Hz, 1 H), 5.11 (B of AB, $J_{AB} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.66 (br s, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 2.84 (m, 1 H), 1.96~2.23 (m, 3 H), 1.54~1.69 (m, 2 H), 1.44 (m, 1 H)

【0181】

実施例22

(6aR, 6S, 10aS)-9,9-ジフルオロ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール

【化95】



(6aR, 6S, 10aS)-9,9-ジフルオロ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-2-オール

【0182】

HCl(2 mL, 3 N水溶液)溶液を調製品37(0.042 g, 0.10 mmol)のTHF(5 mL)溶液及び H_2O (1 mL)に加え、混合物を12時間攪拌する。混合物を飽和 NaHCO_3 に注ぎ、 Et_2O (2 x 50 mL)及びEtOAc(2 x 50 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮すると、目的の生成物が淡黄色固体として得られる。粗生成物をMPLC(0%~25%~40% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、実施例24(0.014 g, 37%)が黄色油状物として得られる。

。

^1H NMR (CD_3OD) :

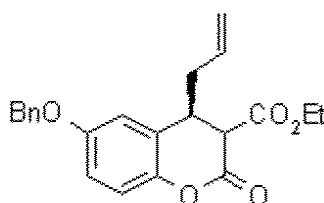
d 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.56 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 3.62 (br s, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.09~2.28 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 1.47~1.65 (m, 2 H), 1.36 (m, 1 H)

【0183】

製造例38

4-アリル-6-ベンジルオキシ-2-オキソ-クロマン-3-カルボン酸エチルエステル

【化96】



【0184】

調製品27(10.0 g, 30.8 mmol)のTHF(125 mL)溶液に0℃でアリル塩化マグネシウム の Et_2O (46 mL, 1.0 M, 46 mmol)溶液を加える。反応を0℃で30分維持した後、反応物を1/2飽和 NaHCO_3 (250 mL)溶液に注ぐ。溶液を Et_2O (2 x 150 mL)及び EtOAc (150 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を H_2O (150 mL)及び塩水(150 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮すると、茶色の油状物が得られる。粗生成物をMPLC(0%~15%~25% EtOAc /ヘキサン)で精製すると、調製品38 (7.72 g, 68%)が淡黄色固体として得られる。

^1H NMR (CDCl_3) :

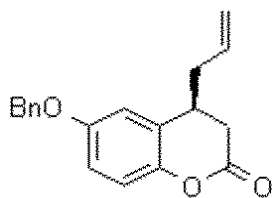
δ 7.31-7.43 (m, 5 H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 5.71 (m, 1 H), 5.15 (dd, $J = 0.8, 9.8$ Hz, 1 H), 5.10 (dd, $J = 0.8, 17.6$ Hz, 1 H), 5.04 (A of AB, $J_{AB} = 14.2$ Hz, 1 H), 5.03 (B of AB, $J_{AB} = 14.2$ Hz, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

【0185】

製造例39

4-アリル-6-ベンジルオキシ-クロマン-2-オン

【化97】



【0186】

調製品38(4.8g, 13.1 mmol)及び LiOH (6g)のTHF(75 mL)、 EtOH (30 mL)、 MeOH (20 mL)、または H_2O (50 mL)溶液を60℃で2時間加熱する。内容物を1 N HCl (250 mL)に注ぎ、混合物を Et_2O (2 x 200 mL)及び EtOAc (2 x 150 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水(200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮すると、粗生成物の β -ケト酸が得られる。

【0187】

粗生成物である酸のo-キシレン溶液を1.5時間加熱還流する。真空で溶媒を除去し、ラク톤をMPLC(0%~12%~20% EtOAc /ヘキサン)で精製すると、調製品39(3.5g, 91%)が白色固体として得られる。

^1H NMR (CDCl_3) :

δ 7.31-7.44 (m, 5 H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 5.07~5.14 (m, 2 H), 5.05 (s, 2

10

20

30

40

50

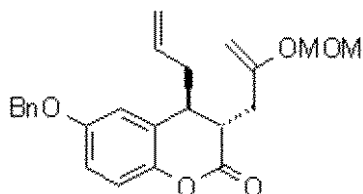
H), 3.03 (m, 1 H), 2.76 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 2.43 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H)

【0188】

製造例40

4-アリル-6-ベンジルオキシ-3-(2-メトキシメトキシ-アリル)-クロマン-2-オン

【化98】



10

【0189】

調製品39(3.65 g, 12.4 mmol)のTHF(90 mL)溶液を -78°C に冷却する。KHMDs溶液(32 mL, 0.5 Mトルエン溶液, 16 mmol)を5分かけて加え、 -78°C で15分攪拌する。ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)(2.8 mL, 16.1 mmol)を注射器使って迅速に加え、 -78°C で20分攪拌する。2-O-メトキシメチル・ヨウ化アリル(4.24 g)を2分かけて加え、溶液を1.5時間かけて -50°C まで温める。反応の内容物を1/2飽和 NaHCO_3 に注ぎ、 Et_2O (2 x 100 mL)及び EtOAc (2 x 100 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を H_2O (2 x 150 mL)及び塩水(150 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させる。粗生成物を濃縮すると、茶色の油状物が得られる。粗生成物をMPLC(0%~12%~20% EtOAc /ヘキサン)で精製すると、調製品40(3.72 g, 76%)が淡黄色油状物として得られる。

20

^1H NMR (CDCl_3):

δ 7.31-7.44 (m, 5 H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.66 (m, 1 H), 5.01~5.09 (m, 4 H), 4.93 (A of AB, $J_{AB} = 6.4$ Hz, 1 H), 4.90 (B of AB, $J_{AB} = 6.4$ Hz, 1 H), 4.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.18 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.22~2.39 (m, 3 H), 2.12 (dd, $J = 9.4, 14.0$ Hz, 1 H)

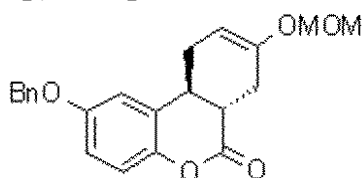
【0190】

製造例 41

2-ベンジルオキシ-8-メトキシメトキシ-6a,7,10,10a-テトラヒドロ-ベンゾ[c]クロメン-6-オン

30

【化99】



【0191】

還流冷却装置を接続し、調製品40(1.0 g, 2.54 mmol)の CH_2Cl_2 (250 mL)溶液に N_2 ガスを30分導入する。[1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]ジクロロ(フェニルメチレン)-トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム](0.212 g, 0.25 mmol)を加え、反応物を2.5時間加熱還流する。反応物を室温まで冷やし、冷却装置を外し、10分間混合物に通気する。溶媒を真空除去し、残渣をMPLC(0%~12%~25% EtOAc /ヘキサン)で精製すると、調製品41(0.72 gm, 78%)が透明な油状物として得られる。

40

^1H NMR (CDCl_3):

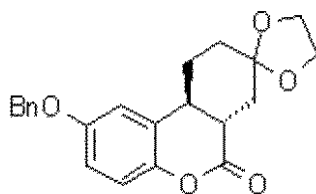
δ 7.32~7.45 (m, 5 H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.05 (m, 3 H), 5.00 (A of AB, $J_{AB} = 6.4$ Hz, 1 H), 4.97 (B of AB, $J_{AB} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.94 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 2.56-2.70 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H)

【0192】

製造例42

50

【化 1 0 0】



【 0 1 9 3】

調製品41(0.72 g, 1.97 mmol)のTHF(40 mL)溶液を3 N HCl(3 mL)で4時間処理する。内容物をH₂Oに注ぎ、Et₂O及びEtOAcで抽出する。混合した有機抽出物を飽和NaHCO₃及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、中間粗生成物のケトンが得られる。そのケトン

10

をトルエン(40 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.038 g)を加え、次にディーン・スターク装置を接続し、反応物を2.5時間加熱還流する。内容物を1 / 2 飽和NaHCO₃(50 mL)に注ぎ、層を分離する。更に水溶液の層をEt₂O及びEtOAc(各50 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、調製品4

2(0.74 g, 100%)が白色固体として得られる。

¹H NMR (CDCl₃) :

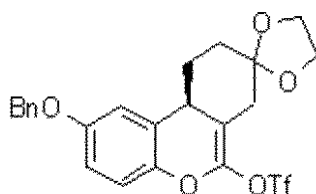
δ 7.31~7.44 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 2.71 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.35~2.46 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 1.67~1.79 (m, 3 H)

20

【 0 1 9 4】

製造例43

【化 1 0 1】



【 0 1 9 5】

調製品42(0.366 g, 1.0 mmol)のTHF(8 mL)溶液に-78℃でLDA(1.13 mL, 1.5 M シクロヘキサン, 1.7 mmol)を加える。-78℃で15分攪拌した後、HMPA(0.59 mL, 3.4 mmol)を加え、-50℃まで温める。15分攪拌し、溶液をもう一度 -78℃まで冷却する。N-フェニル・トリフルアミド(0.607 g, 1.7 mmol)のTHF(2 mL)溶液を滴下し、溶液を30分攪拌する。反応内容物を1 / 2 飽和NaHCO₃に注ぎ、混合物をEt₂O(2 x 30 mL)及びEtOAc(40 mL)で抽出する。混合した有機抽出物をH₂O(2 x 50 mL)及び塩水(50 mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、粗生成物が得られる。その粗生成物をMPLC(0%~5%~25% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品43(0.059 g, 12%)が黄色油状物として得られる。

30

¹H NMR (CDCl₃) :

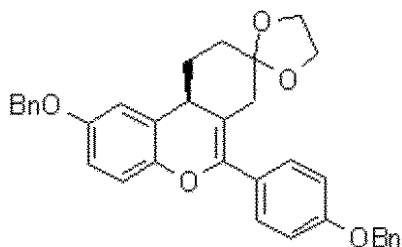
δ 7.28-7.43 (m, 5 H), 6.81 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.99 (m, 4 H), 3.51 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J = 2.8, 14.0 Hz, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 1.83~1.97 (m, 3 H)

40

【 0 1 9 6】

製造例44

【化 1 0 2】



【 0 1 9 7】

調製品43(0.059 g, 0.12 mmol)、p-ベンジルオキシフェニルボロン酸(0.038 g, 0.165 mmol)、及びLiCl (0.025 g, 0.60 mmol)のDME(2.5 mL)溶液、そしてNa₂CO₃(0.25 mL, 2 M水溶液, 0.5 mmol)水溶液にN₂(g)を15分間導入する。パラジウム・テトラキス・トリフェニルホスフィン(0.035 g, 0.03 mmol)を加え、反応溶液を24時間加熱還流する。溶液を23℃まで冷やし、反応内容物を1/2 飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAc(3 x 25 mL)で抽出する。有機抽出物を混合し、塩水(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮する。残渣をMPLC (0%~12%~25% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、調製品44(0.024 g, 38%)が透明な油状物として得られる。

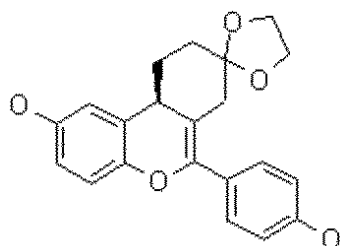
¹H NMR (CDCl₃) :

δ 7.31-7.47 (m, 10 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 3.97 (m, 4 H), 3.43 (m, 1 H), 2.64 (dd, J = 2.8, 14.0 Hz, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.91 (m, 2 H)

【 0 1 9 8】

製造例45

【化 1 0 3】



【 0 1 9 9】

MeOH(25 mL)中10重量% Pd炭素(0.02 g)の混合物に、調製品44(0.020 g, 0.04 mmol)のTHF(10 mL)溶液を加える。反応溶液を60 psi H₂(g)で4時間維持する。反応溶液を濾過し、濾液を濃縮すると、調製品45(0.012 g 粗生成物, 定量的)が白色固体として得られる。

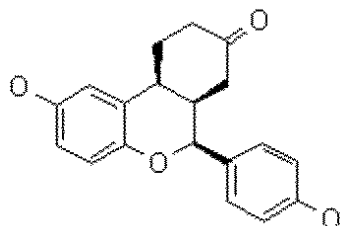
TLC R_f 0.4, 60% EtOAc/ヘキサン

【 0 2 0 0】

実施例23

(6aR, 6S, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,9,10,10a-テトラヒドロ-6H,7H-ベンゾ[c]クロメン-8-オンの調製

【化 1 0 4】



(6aR, 6S, 10aS)-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-6a,9,10,10a-テトラヒドロ-

6H, 7H-ベンゾ[c]クロメン-8-オン

【0201】

調製品45(0.012 g)のTHF(20 mL)溶液及びH₂O(1 mL)にHCl溶液(2 mL, 3 N水溶液)を加え、混合物を一夜攪拌する。混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、Et₂O(2 x 50 mL)及び EtOAc(2 x 50 mL)で抽出する。混合した有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、粗調製品27が淡黄色の固体として得られる。粗生成物をMPLC(0%~25%~50% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、実施例25 (0.010 g, 90%)が白色の固体として得られる。

¹H NMR (CD₃OD) :

δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 6.79 (m, 3 H), 6.64 (m, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.13 (m, 2 H), 1.84 (dd, J = 3.9, 14.5 Hz, 1 H)

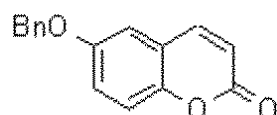
10

【0202】

製造例46

6-ベンジルオキシ-クロメン-2-オン

【化105】



【0203】

20

大型羽根付機械式攪拌装置、熱電対、滴下漏斗、クライゼン型アダプター、還流冷却器、及び水酸化ナトリウム洗浄装置を備えた5-Lの三口丸底フラスコを設置する。2,5-ジメトキシ桂皮酸(182.3 g, 865 mmol, 1.0 equiv)及びジクロロエタン(2.5 L)をフラスコに入れる。温度を35℃未満に保ちながら、三臭化ホウ素(163.5 mL, 433.2 g, 1.73 mol, 2.0当量)を1時間かけて滴下する。反応温度が徐々に上昇し還流し始めると(82℃)、ガスの発生を監視する。12時間還流し、5℃に冷やし、水(1.0 L)を注意深く加え反応を止める。その結果得られる黄赤色の懸濁液/乳濁液をガラスフリットを使って濾過し、ジクロロエタン(1.0 L)及びヘプタン(1.0 L)で洗浄すると、茶色の固体が得られる。その湿気を含んだ物質を真空オープン(30in., 35℃)で18時間乾燥すると、クマリン(180.3 g, 理論値の127%)が茶色の固体として得られる。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) :

δ 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H)

【0204】

5Lの 三口丸底フラスコに機械式攪拌装置、熱電対、滴下漏斗、及吸引口アダプターを接続する。上記調製したクマリン(360.0 g, 2.20 mol, 1.0当量)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.2 L)をフラスコに入れる。温度を30℃未満に維持しながら、炭酸セシウム (904.2 g, 2.78 mol, 1.25当量)を加える。温度を35℃未満に維持しながら、1時間かけて、更に臭化ベンジル (475.5 g, 330.2 mL, 2.78 mol, 1.25当量)加える。混合物を室温(25~30℃)で10.5 時間攪拌する。反応混合物を氷水(4.5 L)に注ぎ、濾過し、大気圧で72時間乾燥させ、激しく攪拌しながらヘプタン中(1.5 L)で粉碎し、濾過し、減圧(30in., 35℃)乾燥すると、調製品46(302.4 g, 1.20 mol, 60%)が薄茶色の固体として得られる。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) :

δ 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50~7.29 (m, 8H), 6.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) :

δ 160.0, 154.6, 147.9, 143.9, 136.6, 128.4, 127.9, 127.7, 119.9, 119.1, 117.3, 116.6, 111.9, 69.8; IR (KBr) 3052 (w), 1708 (s), 1568 (m), 1492 (w), 1444 (w), 1383 (w), 1272 (m), 1168 (w), 1110 (m), 1020 (m), 927 (w), 814 (w), 762 (w), 709 (w) cm⁻¹

50

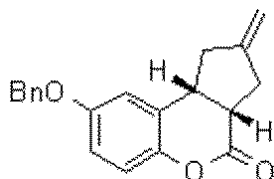
HPLC 分析95.9% (AUC), フェノメネックス・ルナ(Phenomenex Luna)C18(2)カラム
ESI MS m/z 253 [$C_{16}H_{12}O_3 + H$]⁺

【0205】

製造例47

8-ベンジルオキシ-2-メチレン-2,3,3a,9b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]クロメン-4-オン

【化106】



10

【0206】

この化合物は、調製品46を出発物質として、調製品13で記載したのと実質的に同じ方法で調製できる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.44-7.32 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.98~4.95 (m, 2H), 3.40 (dt, J = 7.5, 16.3 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 4.4, 7.9, 11.9 Hz, 1H), 3.06~3.01 (m, 1H), 2.82~2.72 (m, 2H), 2.47~2.40 (m, 1H)

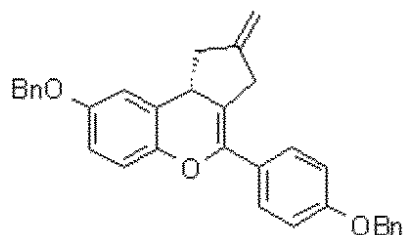
20

【0207】

製造例48

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチレン-1,2,3,9b-テトラヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

【化107】



30

【0208】

p-ベンジルオキシブロモベンゼン(20 g, 76 mmol)を金属マグネシウム(1.85 g, 76 mmol)に加える。窒素を流し、THF76 mL、次に微量のI₂結晶を加える。加熱還流しグリニャール反応を開始し、その後室温で一晩攪拌する。その結果得られるアリール・グリニャールをカニューレを通してZnCl₂(76 mLの1 M Et₂O溶液, 76 mmol)のTHF溶液152 mLに加える。30分攪拌し、沈殿が終わると、アリール亜鉛の溶液が得られる。

【0209】

40

調製品47(9.43 g, 30.8 mmol)のTHF溶液312 mLを -78℃に冷却する。KHMDs (74 mLの0.5 M トルエン溶液, 37 mmol)を加える。20分攪拌する。カニューレを通してN-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(13.22 g, 37 mmol)のTHF溶液47 mLを加える。2時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液で反応を止める。1:1の水:塩水250 mL及びEtOAc用250 mLに溶液を分ける。有機溶液を分離し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、次に濃縮する。生成物をシリカゲルに吸着させ、シリカゲル・クロマトグラフィで精製、ヘキサン中直線勾配0~100% CH₂Cl₂で溶出すると、調製品46のトリフリック酸エノール9.77g(22.3 mmol, 72%)が得られる。

【0210】

窒素雰囲気下でカニューレを通し、上述のアリール亜鉛溶液を上述のトリフリック酸エ

50

ノール及びPd(PPh₃) (2.57 g, 2.22 mmol)のTHF溶液36 mLに加える。溶液を30分50℃で加熱する。溶液を室温まで冷やし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応を止め、EtOAcで抽出する。混合した有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。触媒を除去するため、残渣を1:1のヘキサン:CH₂Cl₂中に溶解し、セライトを用いて濾過する。1:1のヘキサン:CH₂Cl₂を用いてシリカゲルを通して濾過することにより、生成物を更に精製する。更にEtOAc及びヘキサンからの再結晶により精製すると、5.96g(12.6 mmol, 57%)の調製品48が得られる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

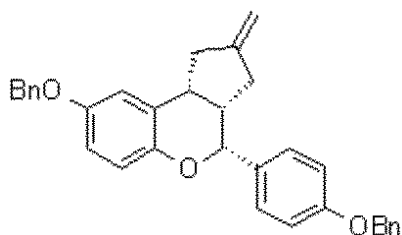
δ 7.58~7.38 (m, 12H), 7.06~7.03 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.95 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 8.4, 15.4 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 12.8 Hz, 1H)

【0211】

製造例49

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチレン-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

【化108】



【0212】

TFA(3.2 mL, 41.6 mmol)を調製品48(5.94 g, 12.6 mmol)及びEt₃SiH(20.1 mL, 126 mmol)のCH₂Cl₂溶液101 mLに0℃に加える。5分攪拌後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぐ。有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。生成物をシリカゲル・クロマトグラフィで精製し、ヘキサン中10~60% CH₂Cl₂で溶出すると、3.67g(7.73 mmol, 62%)の調製品49が得られる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

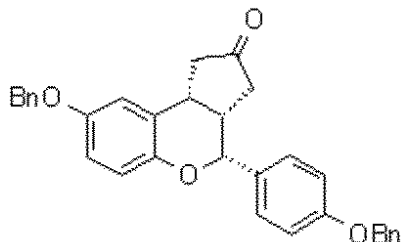
δ 7.50~7.35 (m, 12H), 7.29~7.02 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83~6.79 (m, 2H), 5.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.78 (m, 2H), 3.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 7.9, 16.7 Hz, 1H)

【0213】

製造例50

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン

【化109】



【0214】

四酸化オスミウム(2.5重量% t-BuOH溶液4.8 mL, 0.38 mmol)を調製品49 (3.62 g, 7.63 mmol)、N-メチルモルホリン(0.84 mL, 7.6 mmol)、及びN-メチルモルホリン-N-オキシド

(1.79 g, 15.3 mmol)のTHF溶液55 mL、そして水21 mLに添加する。6.5時間攪拌後、THF88 mL、水106 mL、及び過ヨウ素酸ナトリウム(8.16 g, 38.2 mmol)を加える。一夜攪拌する。1:1の飽和 Na_2SO_3 水溶液と飽和 NaHCO_3 水溶液の混和液で反応を止める。有機溶液を分離し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮する。1:1の $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、3.35g(7.03 mmol, 92%)の調製品50が得られる。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) :

δ 7.49~7.34 (m, 12H), 7.04~7.02 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.96 (dt, $J = 3.0, 13.7$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 8.4, 18.5$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 11.9, 18.9$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 7.9, 18.5$ Hz, 1H)

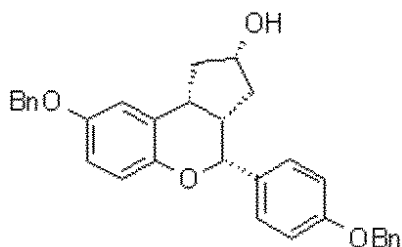
10

【0215】

製造例51

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-オール

【化110】



20

【0216】

ホウ素水素化ナトリウム(240 mg, 6.3 mmol)を調製品50(1.5 g, 3.15 mmol)のTHF30 mL及びメタノール溶液30 mLに添加し、30分攪拌する。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応を止め、分離し、水溶液を EtOAc で2回逆抽出する。有機溶液を混合し、1:1の塩水:水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、1.5g(3.13 mmol, 99%)の調製品51が得られる。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.56~7.33 (m, 12H), 7.05~7.01 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83~6.80 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 6.6, 11.0$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.51 (dt, $J = 7.5, 13.6$ Hz, 1H), 1.92~1.86 (m, 2H), 1.72 (dddd, $J = 6.6, 11.0, 13.6, 17.1$ Hz, 1H)

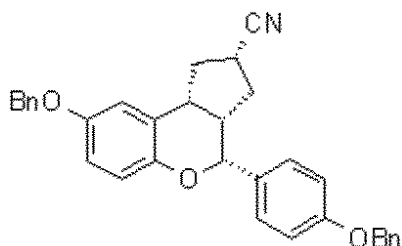
HRMS (ES+) 計算値: 496.2488; 実測値: 496.2485 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0217】

製造例52

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル

【化111】



40

【0218】

調製品51(50 mg, 0.104 mmol)、アセトンシアノヒドリン(48 μL , 0.52 mmol)、及びト

50

リフェニルホスフィン(137 mg, 0.52 mmol)のTHF溶液2.5 mLに0℃で、ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩(103 μL, 0.52 mmol)を加える。溶液を攪拌し、一夜かけて徐々に室温まで温める。シリカゲル1gを加え、濃縮する。シリカゲル・クロマトグラフィで精製し、ヘキサン中10～30% EtOAcで溶出すると、30mg(0.62 mmol, 59%)の調製品52が得られる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.63～7.33 (m, 12H), 7.06～7.02 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.97 (ddt, J = 2.2, 9.2, 18.9 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 1.8, 7.0, 8.8 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 9.2, 13.6 Hz, 1H), 1.80 (ddd, J = 6.2, 9.3, 13.6 Hz, 1H)

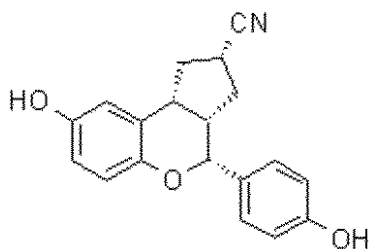
HRMS(FAB) C₃₃H₂₉NO₃の計算値: 487.2147; 実測値: 487.2124 (M⁺)

【0219】

実施例24

(2R, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2S, 3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル

【化112】



【0220】

調製品52(24 mg, 0.050 mmol)をTHF1 mLに溶解する。10% Pd/C(10 mg)スラリーをiPrOH 1 mLに加える。更にTHF1 mLを加え、温めて調製品52を再溶解し、大気圧下水素ガス雰囲気下に、6時間攪拌する。溶液を0.2 μm HPLCフィルターを使って濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮する。シリカゲル・クロマトグラフィで精製し、ヘキサン中5～50%(9:1 EtOAc:MeOH)溶液で溶出すると、11.2mg(0.036, 73%)の実施例26が得られる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.32～7.30 (m, 2H), 6.85～6.82 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.0, 8.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.99 (dt, J = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 7.0, 9.7, 13.6 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 7.0, 9.7, 12.7 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 1.6, 6.6, 8.8 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 9.2, 13.6, 18.0 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 6.6, 9.2, 13.2 Hz, 1H)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10～100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 9.064分)

HRMS(ES⁻) C₁₉H₁₆NO₃の計算値: 306.1130; 実測値: 306.1155 (M⁻¹)

【0221】

製造例53

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル

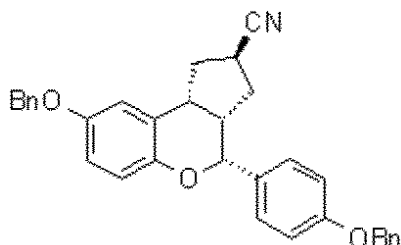
10

20

30

40

【化 1 1 3】



【 0 2 2 2】

調製品51(0.2619 g, 0.5472 mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.29 g, 1.1 mmol)をフラスコに入れ、N₂を流す。THF(5.5 mL)及びp-ニトロ安息香酸(0.27 g 1.6 mmol)を加え、0℃に冷やす。温度を5℃以下に保ちながら、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.22 mL, 1.1 mmol)を反応混合物に滴下する。反応混合物を一夜かけて徐々に室温まで温める。溶液をEtOAc(100 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 x 50 mL)、そして塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル・クロマトグラフィ(ヘキサン中10~25%の9:1 CH₂Cl₂:EtOAc溶液、30分以上)で精製すると黄色の固体0.1876 g(0.2989 mmol, 55 %)が得られる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.30 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.71 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.35~7.49 (m, 10 H), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.81~6.85 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.74~3.77 (m, 1H), 2.95~3.02 (m, 1H), 2.49~2.55 (m, 1H), 2.36~2.42 (m, 1H), 2.16~2.24 (m, 1H), 1.73 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 14 Hz)

HRMS (CI+) C₃₉H₃₃NO₇の計算値: 627.2257; 実測値: 627.2263 (M⁺)

【 0 2 2 3】

黄色の固体(0.1839 g, 0.2930 mmol)をTHF 2.9 mLに溶解し、LiOH (0.035 g, 1.5 mmol)水溶液1.1 mLを加え、一夜室温で攪拌する。1.0 MのNaH₂PO₄(1.5 mL, 1.5 mmol)水溶液を加える。EtOAc(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2 x 50 mL)、そして塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、白色固体が得られる (0.1398 g, 0.2921 mmol, 99 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.36~7.49 (m, 12H), 7.03 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.87~6.89 (m, 1H), 6.78~6.80 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.10~5.11 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.65~3.70 (m, 1H), 2.98~3.06 (m, 1H), 2.26~2.32 (m, 1H), 2.04~2.10 (m, 1H), 1.87~1.95 (m, 1H), 1.44 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 14 Hz), 1.30 (m, 1H)

HRMS (CI+) C₃₂H₃₀O₄の計算値: 478.2144; 実測値: 478.2154 (M⁺)

【 0 2 2 4】

白色の固体(0.1092 g, 0.2282 mmol)及びPPh₃(0.30 g, 1.1 mmol)をTHF(5.5 mL)に溶解する。アセトンシアノヒドリン(0.42 mL, 4.6 mmol)を加え、0℃に冷却する。溶液を5℃以下に保ちながら、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.22 mL, 1.1 mmol)を滴下する。溶液を一夜かけて室温まで温める。シリカゲルを加え、濃縮する。シリカゲル・クロマトグラフィで精製し、CH₂Cl₂のEtOAc溶液で溶出すると、0.0432g(0.0886 mmol, 39 %)の調製品53が得られる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.35~7.50 (m, 12H), 7.04 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 3.1 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 5.13 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 3.59~3.65 (m, 1H), 2.70~2.80 (m, 2H), 2.59~2.67 (m, 1H), 2.00~2.10 (m, 2H), 1.84~1.91 (m, 1H)

HRMS C₃₃H₂₉NO₃の計算値: 487.2147; 実測値: 487.2134 (M⁺)

【 0 2 2 5】

10

20

30

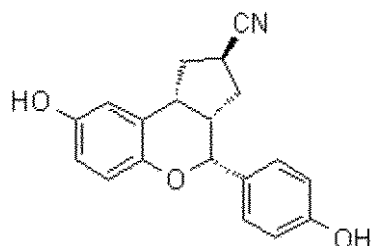
40

50

実施例25

(2S, 3aR, 4S, 9bS)-及び(2R, 3aS, 4R, 9bR)-8-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-2-カルボニトリル

【化 1 1 4】



10

【 0 2 2 6 】

実施例27は、調製品53を出発物質とする点を除けば、実施例26と実質的に同じ方法で調製できる。60 psiの水素雰囲気下で、水素添加を数日行なう。

^1H NMR (δ , 400 MHz, CDCl_3):

7.30 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.64~6.56 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 4.99 (m, 1H), 3.55~3.62 (m, 1H), 2.90~3.00 (m, 1H), 2.67~2.76 (m, 2H), 1.94~2.04 (m, 2H), 1.78~1.94 (m, 2H)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 8.873分)

20

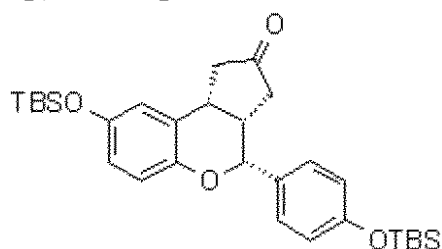
HRMS(CI+) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ の計算値: 307.1208; 実測値: 307.1212 [M+]

【 0 2 2 7 】

製造例54

8-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-1,3a,4,9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]クロメン-2-オン

【化 1 1 5】



30

【 0 2 2 8 】

調製品50(1.59 g, 3.33 mmol)をTHF50 mLに溶解する。イソプロピルアルコール中10% Pd/C(570 mg)懸濁液を加える。溶液を60 psi水素ガス雰囲気下に一夜攪拌する。有機溶液を混合して濃縮すると、黄褐色の固体が得られる。その固体をDMF17 mLに溶解する。イミダゾール(1.36 g, 20 mmol)及びDMAP(42 mg, 0.34 mmol)、次にTBSCl (1.10 g, 7.3 mmol)を加え、溶液を一夜攪拌する。EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル・クロマトグラフィで、ヘキサン中0~10% EtOAc溶液で溶出し精製すると、1.15g(2.19, 66%)の調製品54が得られる。

40

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.33~7.30 (m, 2H), 6.90~6.87 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 7.6, 17.6$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 12.3, 18.8$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 7.9, 18.8$ Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H), 0.21 (s, 6H)

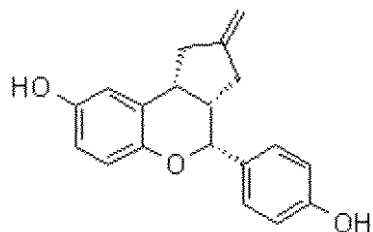
【 0 2 2 9 】

実施例26

50

(3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチレン-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

【化 1 1 6】



10

【0 2 3 0】

KHMDS(0.5 Mトルエン溶液5.7 mL, 2.85 mmol)を臭化メチルトリフェニルホスホニウム(1.2 g, 3.36 mmol)のTHF溶液30 mLに-78℃で加える。30分攪拌し、カニューレを使って、調製品54(500 mg, 0.95 mmol)のTHF溶液10 mLを加え、次にTHF5 mLで二回洗浄する。冷却浴を除き、一夜攪拌する。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応を止める。EtOAcで希釈し、1:1の塩水:水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲルに吸着させ、シリカゲル・クロマトグラフィで、ヘキサン中0~100% EtOAc溶液で溶出すると、モノ及びジ-TBS保護物質の他に、標記化合物が得られる。このプロセスを250mgの調製品54で開始し、繰り返すが、攪拌は3時間に限る。ジ-TBS保護物質(219 mg, 0.42 mmol)を混合し、THF5 mLに溶解する。TBAF(1 M THF溶液0.88 mL, 0.88 mmol)を加える。15分攪拌し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を止める。水とEtOAcで希釈する。水溶液を分離し、EtOAcで抽出する。有機溶液を混合し、少量のメタノールを加え、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。混合したモノ-TBS保護物質に関して、同じ手順を繰り返す。脱保護物質を全て混合し、シリカゲル5gに吸着させる。シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィで精製し、ヘキサン中10~40% (9:1 EtOAc:MeOH)溶液で溶出すると、255mg(0.87 mmol, 75%)の実施例28が得られる。2種の鏡像異性体は調製用キラルHPLC(Chiralpak AD, MeOH)で分割する。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.32~7.29 (m, 2H), 6.84~6.80 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.95~2.88 (m, 1H), 2.77~2.69 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.40~2.32 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 8.8, 16.7 Hz, 1H)

30

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O, 10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 9.838分

HRMS(ES-) C₁₉H₁₇O₃の計算値: 293.1178; 実測値: 293.1148 [M-1]

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; t_R = 9.0分(鏡像異性体A); 13.4 分(鏡像異性体B)

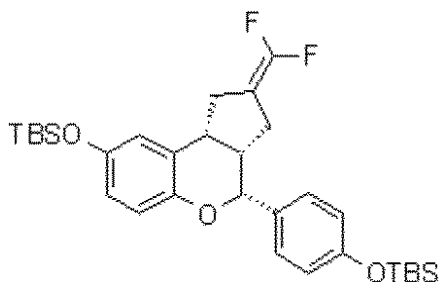
【0 2 3 1】

製造例55

40

8-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-2-ジフルオロメチレン-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

【化 1 1 7】



【 0 2 3 2】

10

ジイソプロピルアミン(67 δL, 0.48 mmol)をTHF2 mLに溶解し、-50℃に冷却し、n-ブチルリチウム(1.6 Mヘキサン溶液238 μL, 0.38 mmol)を加える。カニューレを使って、(ジフルオロメチル)ジフェニルホスフィン酸化物(エドワーズ(Edwards, M. L.); ステメリック(Stemerick, D. M.); ジャルビ(Jarvi, E. T.); マシューズ(Matthews, D. P.); マッカーシー(McCarthy, J. R.); Tetrahedron Lett.1990, 31, 5571-5574に従って調製)のTHF0.5 mLを加え、0.5 mLで洗浄する。30分攪拌し、調製品54(100 mg, 0.19 mmol)をTHF溶液0.5 mLとして注射器を用いて添加し、次に0.5 mLで洗浄する。攪拌し、2時間かけて徐々に0℃まで温める。冷却浴を外し、室温まで温め、次に1時間加熱還流する。溶液を室温まで冷やし、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を止める。溶液をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル1gに吸着させ、シリカゲル・クロマトグラフィで精製し、5~20% EtOAc溶液で溶出すると、41mg(0.073 mmol, 39%)の調製品55が得られる。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.35~7.30 (m, 2H), 6.91~6.88 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69~6.65 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.74~2.64 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 8.3, 15.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H), 0.22 (s, 6H)

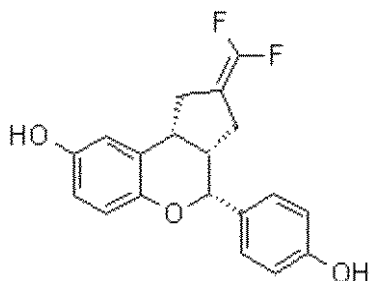
【 0 2 3 3】

実施例27

(3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-2-ジフルオロメチレン-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

30

【化 1 1 8】



40

【 0 2 3 4】

TBAF(1M THF溶液135 μL, 0.135 mmol)を調製品55(38 mg, 0.068 mmol)のTHF溶液1 mLに加える。5分攪拌し、TBAFを更に1滴加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応を止める。EtOAcで希釈し、水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル0.5gに吸着させ、シリカゲル・クロマトグラフィで精製し、ヘキサン中5~50% (9:1 EtOAc:MeOH)溶液で溶出すると、20mg(0.061 mmol, 89%)の実施例29が得られる。

¹H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.31 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.86~2.73 (m, 2H), 2.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)

50

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 10.094分

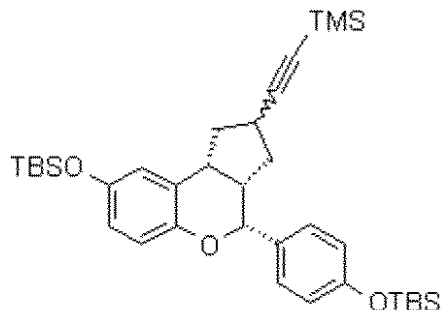
HRMS(ES-) C₁₉H₁₅F₂O₃の計算値: 329.0989; 実測値: 329.0999 [M-1]

【0235】

製造例56

8-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-2-トリメチルシラニルエチニル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドオ-シクロペンタ[c]クロメン

【化119】



10

【0236】

乾燥THF1 mLを乾燥三塩化セリウム(120 mg, 0.22 mmol, ワイリー・インターサイエンス(Wiley Interscience)の有機合成試薬百科事典(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)の塩化セリウム(III)に従って、三塩化セリウム七水和物から調整)に加え、1時間攪拌してから0℃に冷却する。別のフラスコで、n-ブチルリチウム(1.6 Mヘキサン溶液0.286 mL, 0.46 mmol)をトリメチルシリルアセチレン(80 mL, 0.57 mmol)のTHF溶液1 mLに-78℃で加える。この溶液をカニューレを使い三塩化セリウムに加える。次に調製品54(120 mg, 0.22 mmol)のTHF溶液1 mLをカニューレを用いて加え、THF0.5 mLで洗浄する(2回)。3時間攪拌する。上述したリチウム化トリメチルシリルアセチレン溶液を別に調製し、それをカニューレでもって反応フラスコに加える。1時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を止め、EtOAcで希釈し、分離して、水溶液をEtOAcで抽出する。有機溶液を混合し、水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。

20

30

【0237】

生成物をCH₂Cl₂ 2 mLに溶解する。DMAP(3 mg, 0.024 mmol)、トリエチルアミン(0.096 mL, 0.69 mmol)、次にメチルクロロオキシ酢酸塩(0.032 mL, 0.34 mmol)を加える。1時間攪拌する。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応を止め、分離する。有機溶液を1 M NaH₂PO₄水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル1gに吸着させ、シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィでヘキサン中0~15% EtOAc溶液で精製する。

【0238】

生成物をトルエン1.5 mLに溶解する。トリフェニルスズ水素化物(163 mg, 0.464 mmol)及びAIBN(4 mg, 0.024 mmol)を加える。溶液を80℃に温める。1時間攪拌する。加熱を止め、3時間放置する。グラスフリットを使って濾過し、沈殿物をエーテルで洗浄する。濾液を混合し、濃縮する。シリカゲル1.2gに吸着させ、シリカゲル・クロマトグラフィでヘキサン中0~50% CH₂Cl₂溶液で溶出すると、56mg(0.092 mmol)の調製品56が5:1ジアステレオマー混合生成物として得られる。

40

主要ジアステレオマーの¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.37~7.27 (m, 2H), 6.89~6.85 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65~6.60 (m, 2H), 4.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.75~2.50 (m, 3H), 1.81~1.66 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H), 0.22 (s, 6H), 0.10 (s, 9H)

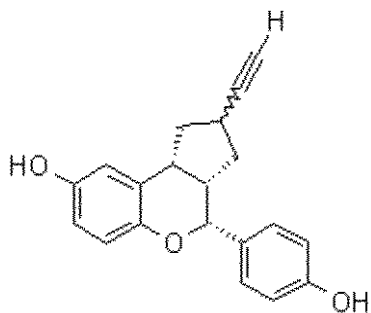
【0239】

実施例28

50

(3aR, 4S, 9bS)-及び(3aS, 4R, 9bR)-2-エチニル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a, 4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

【化120】



10

【0240】

TBAF(1 M THF溶液0.28 mL, 0.28 mmol)を調製品56(56 mg, 0.092 mmol)のTHF溶液2mLに加える。10分間攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムで反応を止め、EtOAcで希釈する。有機溶液を分離し、水、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル0.5gに吸着させる。シリカゲル・クロマトグラフィで、ヘキサン中0～50%(9:1 EtOAc:MeOH)溶液で溶出し精製すると、11.3mg(0.037 mmol)の実施例30が5:1混合ジアステレオマーとして得られる。

主要ジアステレオマーの¹H NMR (400 MHz, MeOD):

20

δ 7.27 (m, 2H), 6.83～6.81 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64～6.56 (m, 2H), 4.89 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.74～2.57 (m, 3H), 2.22 (d, J = 2.6 Hz), 1.64～1.57 (m, 3H)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10～100 % CH₃CN/H₂O, 10分、次に100 % CH₃CN, 5分; 1 mL/分; t_r 9.683分 (主要), 9.805 (副))

HRMS(ES-) C₂₀H₁₇O₃の計算値: 305.1178; 実測値: 305.1170 [M-1]

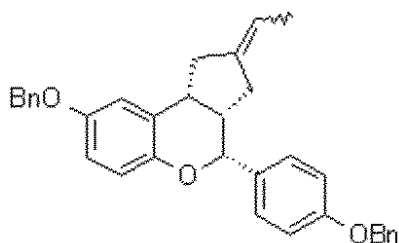
【0241】

製造例57

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-エチリデン-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

30

【化121】



【0242】

調整品50(0.1562 g, 0.3278 mmol)の乾燥THF(6 mL)溶液を加熱溶解する。臭化エチルトリフェニルホスホニウム(0.49 g, 1.3 mmol)の乾燥THF(10 mL)溶液を-78℃まで冷却し、KHMDS(0.5 Mトルエン溶液2.2 mL, 1.1 mmol)を加える。-78℃で15分攪拌後、調製品50の溶液をカニューレを使って滴下する。溶液を2時間かけて室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液(25 mL)及び水(25 mL)で反応を止め、EtOAc (3 x 50 mL)で抽出する。混合有機溶液を塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィでヘキサン中0～50% CH₂Cl₂溶液で溶出し精製すると、0.1552g(0.3179 mmol, 97 %)の調製品57がE及びZ異性体の混合物として得られる。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.36～7.50 (m, 12H, 2異性体), 7.02～7.06 (m, 2H, 2異性体), 6.78～6.89 (m, 4H, 2異性体), 5.22 (m, 1 H, 2異性体), 5.17 (d, 1H, J = 1.8 Hz, 1異性体), 5.15 (

50

d, 1H, J = 1.3 Hz, 1異性体), 5.13 (s, 2H, 1異性体), 5.12 (s, 2H, 1異性体), 5.06 (s, 2H, 1異性体), 5.05 (s, 2H, 1異性体), 3.63 (t, 1H, J = 7.9 Hz, 1異性体), 3.54 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 1異性体), 2.60~2.85 (m, 3H, 2異性体), 2.41~2.48 (m, 1H, 1異性体), 2.25~2.32 (m, 1H, 1異性体), 2.03~2.12 (m, 1H, 2異性体), 1.52 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 1異性体), 1.47 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 1異性体)

HRMS(CI+) $C_{34}H_{33}O_3$ の計算値: 489.6241; 実測値: 489.2411 (M+1)

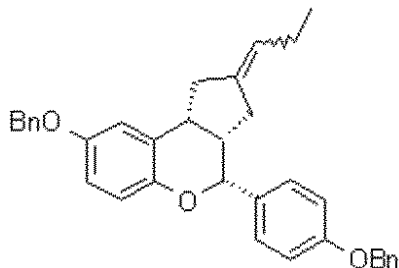
【0243】

製造例58

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-プロピリデン-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

10

【化122】



【0244】

20

調製品58は、調製品50(0.2041g, 0.4283 mmol)及び臭化プロピルトリフェニル-ホスホニウムで開始して、調製品57と実質的に同じ方法で調製すれば、E及びZ異性体の混合物が0.1927g(0.3834 mmol, 90 %)得られる。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.36~7.50 (m, 12H, 2異性体), 7.02~7.06 (m, 2H, 2異性体), 6.79~6.89 (m, 4H, 2異性体), 5.16 (m, 1H, 1異性体), 5.145 (m, 1H, 1異性体), 5.13 (s, 2H, 1異性体), 5.12 (s, 2H, 1異性体), 5.06 (s, 2H, 1異性体), 5.05 (s, 2H, 1異性体), 3.62 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 3.54 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 1異性体), 2.58~2.92 (m, 3H, 2異性体), 2.41~2.48 (m, 1H, 1異性体), 2.25~2.32 (m, 1H, 1異性体), 1.85~2.11 (m, 3H, 2異性体), 0.896 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 1異性体), 0.863 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 1異性体)

30

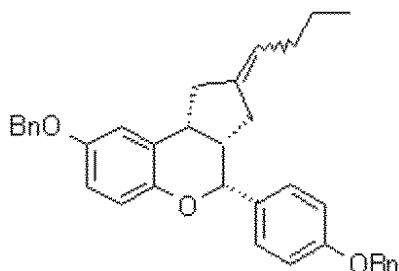
HRMS(CI+) $C_{35}H_{35}O_3$ の計算値: 503.2586; 実測値: 503.2563 (M+1)

【0245】

製造例59

8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-ブチリデン-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

【化123】



40

【0246】

調製品59は、調製品50(0.203 g, 0.427 mmol)及びブチルトリフェニル-ホスホニウムで開始し、調製品57と実質的に同じ方法で調製すれば、E及びZ異性体の混合物が得られる(0.1894 g, 0.3665 mmol, 86 %)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

50

δ 7.34~7.50 (m, 12H, 2異性体), 7.02~7.06 (m, 2H, 2異性体), 6.78~6.88 (m, 4H, 2異性体), 5.14~5.17 (m, 2H, 2異性体), 5.13 (s, 2H, 1異性体), 5.12 (s, 2H, 1異性体), 5.06 (s, 2H, 1異性体), 5.05 (s, 2H, 1異性体), 3.61 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 1異性体), 3.54 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.59~2.86 (m, 3H, 2異性体), 2.42~2.49 (m, 1H, 1異性体), 2.24~2.31 (m, 1H, 1異性体), 2.03~2.11 (m, 1H, 2異性体), 1.80~1.89 (m, 2H, 2異性体), 1.22~1.35 (m, 2H, 2異性体), 0.856 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, 1異性体), 0.804 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, 1異性体)

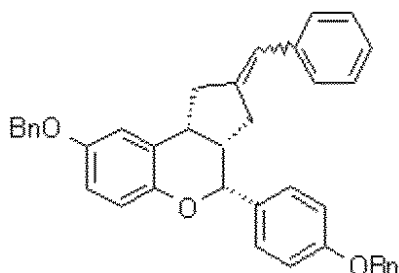
【0247】

製造例60

2-ベンジリデン-8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン

10

【化124】



20

【0248】

調製品60は、反応混合物を一夜加熱還流する点を除けば、調製品57と実質的に同じ方法で調製できる。調製品50(0.203 g, 0.427 mmol)で開始し、塩化ベンジルトリフェニルホスホニウムから形成されるウィッティッヒ(Wittig)試薬を2回添加すれば、E及びZ異性体の混合物が0.0922g(0.167 mmol, 39 %)得られる。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ , 7.20~7.51(m, 17H, 2異性体), 7.06 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, 2異性体), 6.82~6.90 (m, 4H, 2異性体), 6.26 (s, 1H, 主要異性体), 5.20 (s, 1H, 副異性体), 5.18 (s, 2H, 副異性体), 5.14 (s, 2H, 主要異性体), 5.06 (s, 2H, 副異性体), 5.03 (s, 2H, 主要異性体), 3.70~3.78 (m, 1H, 主要異性体), 3.56~3.64 (m, 1H, 副異性体), 3.12~3.25 (m, 1H, 2異性体), 2.24~3.00 (m, 3H, 2異性体)

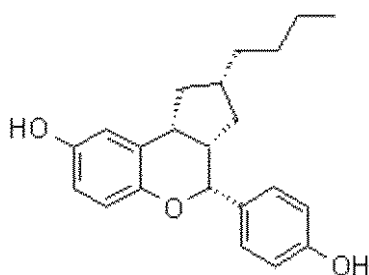
30

【0249】

実施例29

2-ブチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

【化125】



40

【0250】

調製品59(0.1829 g, 0.3540 mmol)をTHF11 mLに溶解する。11 mLイソプロピルアルコール中10% Pd/C (0.0619g)のスラリーを加える。大気圧下室温の水素雰囲気中で一夜攪拌する。セライトを使って溶液を濾過し、濾過残渣をイソプロピルアルコール及びTHFで洗浄する。濾液及び洗浄液を混合して、濃縮する。シリカゲル2gに吸着させる。シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィでヘキサン中10~50% (1:9 MeOH/EtOAc)溶液で溶出し精製す

50

ると、0.0823g(0.2432 mmol, 69 %)の実施例31が得られる。

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.41~3.47 (m, 1H), 2.48~2.63 (m, 2H), 1.77~1.90 (m, 1H), 1.40~1.46 (m, 1H), 1.14~1.26 (m, 8H), 0.863 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 11.575分)

LRMS (ES $^-$): 337.2 (M-1)

【0251】

10

2種の鏡像異性体は、調製用キラルHPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン)で分割できる。

【0252】

鏡像異性体A:

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.41~3.47 (m, 1H), 2.48~2.63 (m, 2H), 1.77~1.90 (m, 1H), 1.40~1.46 (m, 1H), 1.14~1.26 (m, 8H), 0.863 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz)

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 11.568分)

20

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; $t_R = 3.213$ 分)

LRMS (ES $^-$): 337.2 (M-1)

【0253】

鏡像異性体B:

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.41~3.47 (m, 1H), 2.48~2.63 (m, 2H), 1.77~1.90 (m, 1H), 1.40~1.46 (m, 1H), 1.14~1.26 (m, 8H), 0.863 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz)

30

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_r 11.578分)

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; $t_R = 5.877$ 分)

LRMS (ES $^-$): 337.2 (M-1)

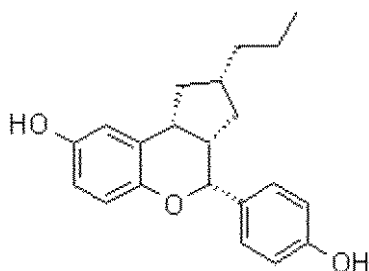
【0254】

実施例30

4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

【化126】

40



【0255】

実施例32は、調製品58(0.1842 g, 0.3665 mmol)で開始し、実施例31と実質的に同じ方法で調製すれば、0.108g(0.331 mmol, 90 %)が得られる。

50

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.71(d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.58(d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54(dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.41~3.47 (m, 1H), 2.48~2.63(m, 2H), 1.80~1.92(m, 1H), 1.38~1.46 (m, 1H), 1.14~1.30 (m, 6H), 0.849 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_{r} 11.137分)

LRMS (ES⁻): 323.2 (M-1)

【0256】

2種の鏡像異性体は、調製用キラルHPLC(Chiralpak AD, IPA/ヘプタン)で分割できる。

10

【0257】

鏡像異性体A:

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.41~3.47 (m, 1H), 2.48~2.63 (m, 2H), 1.80~1.92 (m, 1H), 1.38~1.46 (m, 1H), 1.14~1.30 (m, 6H), 0.849 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_{r} 11.125分)

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; $t_{\text{R}} = 3.477$ 分)

20

LRMS (ES⁻): 323.2 (M-1)

【0258】

鏡像異性体B:

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.41~3.47 (m, 1H), 2.48~2.63 (m, 2H), 1.80~1.92 (m, 1H), 1.38~1.46 (m, 1H), 1.14~1.30 (m, 6H), 0.849 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、10分、次に100 % CH_3CN 、5分; 1 mL/分; t_{r} 11.127分)

30

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; $t_{\text{R}} = 6.997$ 分)

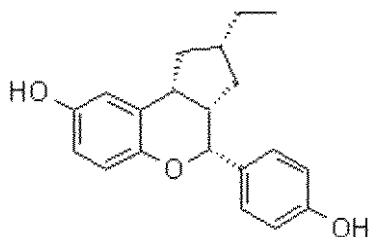
LRMS (ES⁻): 323.2 (M-1)

【0259】

実施例31

2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

【化127】



40

【0260】

実施例33は、調製品57で開始し、実施例31と実質的に同じ方法で調製すれば得られる。

^1H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 3.42~3.48 (m, 1H), 2.49~2.63 (m, 2H), 1.71~1.83 (m, 1H), 1.40~1.47 (m, 1H), 1.15~1.26 (

50

m, 4H), 0.829 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 10.681分)

LRMS (ES⁻): 309.2 (M-1)

【0261】

2種の鏡像異性体は、調製用キラルHPLC(Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン)で分割できる。

【0262】

鏡像異性体A:

¹H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 8.8 Hz), 3.42~3.48 (m, 1H), 2.49~2.63 (m, 2H), 1.71~1.83 (m, 1H), 1.40~1.47 (m, 1H), 1.15~1.26 (m, 4H), 0.829 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

HPLC (Zorbax C18 カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 10.703分)

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; t_R = 3.687分)

LRMS (ES⁻) 309.2

【0263】

鏡像異性体B:

¹H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.27 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 8.8 Hz), 3.42~3.48 (m, 1H), 2.49~2.63 (m, 2H), 1.71~1.83 (m, 1H), 1.40~1.47 (m, 1H), 1.15~1.26 (m, 4H), 0.829 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

HPLC (Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 10.663分)

HPLC (Chiralpak AD, 15 % EtOH/ヘプタン; 1mL/分; t_R = 8.264分)

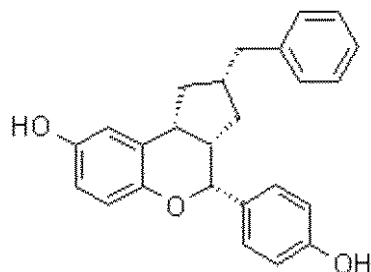
LRMS (ES⁻) 309.2 (M-1)

【0264】

実施例32

2-ベンジル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]クロメン-8-オール

【化128】



【0265】

実施例34は、60 psiのH₂雰囲気下を除けば、調製品60で開始し、実施例31と実質的に同じ方法で調製できる。

¹H NMR (400 MHz, MeOD):

δ 7.05 (m, 7H), 6.79(d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.74(d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.56~6.58 (m, 2H), 4.90~4.92(m, 1H), 3.40~3.46(m, 1H), 2.58~2.66(m, 1H), 2.46~2.56(m, 1H), 2.32~2.43(m, 2H), 2.10~2.22(m, 1H), 1.28~1.45(m, 3H) HPLC(Zorbax C18カラム; 10~100 % CH₃CN/H₂O、10分、次に100 % CH₃CN、5分; 1 mL/分; t_r 11.269分)

LRMS(ES⁻): 371.2(M-1)

【0266】

試験方法

ER結合アッセイ

競合ER結合アッセイは、50 mM N-[2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-N'[2-エタンスルホン酸(ヘペス(Hepes)) (pH 7.5)、1.5 mM EDTA、150 mM NaCl、10% グリセロール、1 mg/mL オバルブミン、5mM DTT、ウェル当たり0.025 μ Ciの³H-エストラジオール(NEN #NET517、118 Ci/mmol、1 mCi/mL)、及び10 ng/ウェル ER α 又はER β 受容体(パンベラ社(PanVera))を含む緩衝液中で行なわれた。競合化合物は10種類の濃度が使用された。非特異的結合は、1 μ MのE2(17- β エストラジオール、シグマ(Sigma)、ミズリー州セントルイス(St. Louis, MO))の存在下で決定された。結合反応物(140 μ L)は室温で4時間培養し、各反応物に70 μ Lのデキストラン被覆木炭(DCC)緩衝液を加えた(DCC緩衝液は、50 mLのアッセイ緩衝液当たり0.75gの木炭[シグマ(Sigma)]及びデキストラン[ファーマシア(Pharmacia)] 0.25gを加えることにより調整)。培養プレートは、4°Cで8時間オービタルシェーカーをつかって混合し、4°Cで10分間3,000 rpmで遠心分離した。混合物のうち120 μ Lを別の96穴白色平底プレート(コスター(Costar))に移し、Wallac Optiphase Hisafe 3 シンチレーション液175 μ Lを各穴に加えた。プレートは封印し、オービタルシェーカー上で激しく振盪した。2.5時間の培養後、Wallac Microbetaカウンターで放射能を計数した。IC₅₀及び10 μ Mに於ける阻害率(%)を計算した。³H-エストラジオールのK_dはER α 及びER β 受容体への飽和結合により決定した。化合物のIC₅₀値はCheng-Prusoff式を使ってK_i値に変換し、K_d値は飽和結合アッセイにより決定した。実施例1~19及び22~25の化合物は上述の通りアッセイで活性である。好ましい化合物は20 nM未満のK_iでER β に結合する。更に好ましい化合物は、1 nM未満のK_iでER β に結合する。ER α と比べてER β に選択的に結合する化合物は、ER α 受容体のK_iと比べてより低いK_iでER β 受容体に結合する。

【0267】

上述のアッセイで、実施例1~32の化合物はER α サブタイプでの結合親和性(K_{is})を5.0→10,000nMの範囲で示し、0.20-429nMの範囲でER β サブタイプへの結合親和性を示した。

【0268】

LNCaPヒトPCa異種移植アッセイ

ER β 作用薬は、性的に成熟した未交配Hsd:Athymic Nude-nu (Athymic Nude) 雄マウス(5~6週齢)に移植したアンドロゲン感受性LNCaPヒト前立腺癌(PCa)異種移植の成長により、その効果を評価する。健康な精巣を有する雄マウスの気管前部位の左右両側に、2.0x10⁶のLNCaP腫瘍細胞を皮下注射する。マウスは陰囊経路により去勢し、正の対照グループとして使用する。被験化合物は、容量0.2 mlの複数回投与レベルで、腫瘍注射の翌日から1日1度、皮下又は胃管を通して投与される。被験化合物は、正常グループの平均体重を基に毎週再製剤する。この試験に使用される溶剤は、0.25% Tween 80を含む1%カルボキシメチル・セルロース(CMC)である。体重と腫瘍の測定は毎週記録し、電子カリパス測定から直接JMP(登録商標)(SAS; ノースカロライナ州ケアリー(Cary, NC))スプレッドシートに入力する。腫瘍のmm³当たりの容積は、次の式を使ってJMPで計算する: L X W X H X 0.5236。腫瘍及び体重反応は、マウス毎に週一度記録する。LNCaP腫瘍の容積が対数レベルの拡張期に入ったら、病巣部を3~4日毎に測定する。成長率は、対数腫瘍値の線形モデルを使って決定し、治療失敗時(腫瘍容積=1300~1500mm³)は線形外挿モデル(SAS; ノースカロライナ州ケアリー(Cary, NC))を使って決定する。動物使用に関する人道的見地から、腫瘍容積が1200~1400mm³に達したら動物は屠殺する。剖検の際、最終的な腫瘍の測定と体重を記録し、心臓への穿孔により全血液を採血し、氷上で凝固させる。血清は適切なラベルの付いた0.5 mlのエッペンドルフ式マイクロチューブに移し、サンプルはバイオマーカー分析用に-80°Cで貯蔵する。

【0269】

一般的なラット調製手順

75日齢(特別の規定がない場合)のSD (Sprague Dawley) ラットの雌(体重範囲: 200~2

10

20

30

40

50

25g)をチャールス・リバー・ラボラトリーズ(Charles River Laboratories)(ミシガン州ポータージ(Portage, MI))から入手する。ラットは、チャールス・リバー・ラボラトリーズ(Charles River Laboratories)で左右両側の卵巣摘出(OVX)かシャム手術を行ない、一週間後に輸送される。到着したラットは、3~4匹ずつ金属製の懸垂ケージに入れ、食餌(カルシウム含量:約0.5%)と水を1週間自由に摂取させる。室温は22.2℃+/- 1.7℃に維持し、最低相対湿度は40%である。飼育室の照明時間は、12時間照明とし暗期は12時間である。

【0270】

投薬療法後の組織採集: 1週間の順応期間の後(従って、OVXの2週間後)、化学式(I)(F~I)の化合物の連日投与を開始する。特別に記載のない限り、17 α -エチニル・エストラジオール又はF~Iを1%カルボキシメチルセルロース懸濁液か、20%シクロデキストリンに溶解した状態で経口投与する。ラットには4日間連日投与する。投与期間後、ラットの体重を測定し、ケタミン:キシラジン(2:1, v:v)混合物で麻酔下に置き、心臓穿孔法により血液サンプルを採集する。次に実験動物はCO₂で窒息死させ、正中切開術で子宮を切除し、子宮の湿重量を測定する。17 α -エチニル・エストラジオールはシグマケミカル社(Sigma Chemical Co.)(ミズリー州セントルイス(St. Louis, MO))から入手する。

10

【0271】

心血管疾患/高脂血症

上述の血液サンプルを2時間室温で凝固させ、血清は3000 rpmで10分遠心分離により得られる。血清コレステロールは、ボーリング・マンハイム診断(Boehringer Mannheim Diagnostics)高性能コレステロール・アッセイで測定する。要約すると、コレステロールはコレスト-4-エン-3-オン及び過酸化水素に酸化される。過酸化水素をペルオキシダーゼの存在下フェノール及び4-アミノフェナゾンと反応させると、p-キノンイミン色素が生じるので、それを分光光度計により500nmで読み取る。コレステロール濃度は標準曲線との比較により計算される。アッセイはBiomek自動ワークステーション(Biomek Automated Work station)で全自動化されている。

20

【0272】

子宮好酸球(EPO)アッセイ

上述記載の子宮は、酵素分析時まで4℃で保存される。子宮を0.005%トリトン X-100を含む50 mMトリス緩衝液(pH 8.0)50容量で均質化する。0.01%の過酸化水素及び10 mM O-フェニレンジアミン(最終濃度)のトリス緩衝液を加え、吸収増大を450nmで1分間監視する。子宮内の好酸球の存在は、化合物のエストロゲン活性を示すものである。15秒間隔の最大速度が、反応曲線の初期線形部分により決定される。

30

【0273】

h 骨損失(骨粗鬆症)阻害試験

上述の一般準備期間後、ラットは35日間連日投薬され(投与グループ毎に6匹ずつ)、36日目に二酸化炭素により窒息死させる。35日は、本出願記載の測定方法として、骨密度の最大減少を測定するのに十分である。屠殺時に子宮を切除し、外部組織を切開し、完全卵巣摘出術によるエストロゲン欠損を確認するため、液体内容物は湿重量を測定する前に排除しておく。子宮の重量は、卵巣摘出術に対応して通常約75%減少する。子宮は10%の中

40

【0274】

右大腿部を切開し、デジタル化したX線を照射し、遠位の骨幹端で画像分析プログラム(NIHイメージ)を使って分析する。ラット脛骨の近位の部位も定量性CT(コンピューター連動断層撮影)でスキャンする。上述の方法に従って、F~I又は20%ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン中のエチニル・エストロジオール(EE2)を被験動物に経口投与する。

【0275】

治療投与方法及び投与用量

本出願記載の治療されるべき種々疾患及び病状は当業者に良く知られている。当業者は

50

、式(I)の化合物の治療上有効量をもって、現在疾患に罹っている又は病状を呈している患者を治療することにより、あるいは疾患に罹っている又は病状を呈している患者を予防的に治療することにより、合併する疾患及び病状にも影響をしうることを認める。

【0276】

本出願で使用される「患者」という用語は、温血動物、例えば、特定のエストロゲン受容体β介在疾患に罹っている哺乳類を意味する。この用語の意味の範囲内に入る動物は、例えば、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、ヒツジ等でありヒトも含まれる。

【0277】

本出願で使用される化学式(I)の化合物の「治療上有効量」という用語は、前立腺癌、10
良性前立腺過形成、精巣癌、心血管疾患、神経変性疾患、尿失禁、CNS系障害、GI管系障害、骨粗鬆症等、エストロゲン受容体β介在疾患及び病状をコントロールするのに有効な量を意味する。「コントロール」という用語は、本出願記載の疾患及び病状の進行を遅くする、妨害する、阻害する、あるいは停止させる全プロセスを意味するものであり、必ずしも疾患及び病状を完全に排除することを意味するものではない。しかし前立腺癌、良性前立腺過形成、精巣癌、心血管疾患、神経変性疾患、尿失禁、CNS系障害、GI管系障害、骨粗鬆症等、エストロゲン受容体β介在疾患及び病状の予防的な治療はこれに含まれる。

【0278】

治療上有効量は、当業者としての診断医が従来の技術を使い、同じような事情により得られる結果を観察することにより容易に決定できるものである。治療上有効量を決定する20
に当たり、診断医は用量及び種々の要因を考慮に入れ、それには哺乳動物の種、そのサイズ、年齢、及び一般健康情報、関連する特定の疾患、関連度又は疾患の重篤度、各患者の反応、投与される特定の化合物、投与方法、投与される製剤の生物学的利用率、選択される投与療法、併用医薬品の使用、その他関連事情が含まれるが、これだけに限定されるものではない。

【0279】

化学式(I)の化合物の治療上有効量は、1日体重1キロ当たり0.001ミリグラム(mg/kg/日)から約100mg/kg/日まで様々である。好ましい量は当業者により決定できる。

【0280】

上述の疾患及び病状に罹っている患者を治療するに当たり、化学式(I)の化合物は、治療上有効量の化合物が生物学的利用率を発揮できる剤型または形態であるならば、経口、30
吸入、非経口等、どのような方法を用いても投与可能である。例えば、化学式(I)の化合物は、経口、エーロゾル又は乾燥粉末の吸入、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、鼻腔内、直腸、局所等の投与方法が可能である。喘息等の呼吸器系疾患の治療には、一般的に経口又は吸入投与が好まれる。製剤を調製する当業者は、選択される化合物の特定な性質、治療される疾患又は病状、疾患又は病状の進行段階、あるいは他の関連環境に基づいて、適切な剤型及び投与形態を容易に選択できる(レミントンの製薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第18版、マック出版社(Mack Publishing Co.)(1990))。

【0281】

本発明の化合物は単独で使用することもできるが、医薬的に許容される担体や賦形剤と組み合わせ、製薬組成物として使用することも可能であり、その割合及び性質は、選択する化合物の溶解度及び化学的性質、選択する投与経路、及び標準的な医薬的な実施形態等により決定される。本発明の化合物は、そのままで有効ではあるが、安定性、結晶化の容易さ、溶解度の増大等の目的で、酸付加塩や塩基付加塩のような医薬的に許容される塩の形で投与してもよい。

【0282】

本発明の別の実施例形態では、化学式(I)の化合物の治療上有効量を含む混和物、又は医薬的に許容される担体或いは賦形剤の1つ又はそれ以上を混合した、製薬組成物を提供する。

【0283】

10

20

30

40

50

製薬組成物は、製薬業界で良く知られた方法で調製される。担体又は賦形剤は、活性成分の溶剤又は媒体として機能するもので、固体でも、半固体でも、溶液でもよい。適切な担体又は賦形剤は、当業界では良く知られている。製薬組成物は、経口、吸入、非経口、又は局所塗布用に適用され、錠剤、カプセル、エーロゾル、吸入剤、座薬、溶液、懸濁液等の剤型で患者に投与できる。

【0284】

本発明の化合物は、例えば不活性の希釈剤や食用の担体と共に経口で投与してもよい。ゼラチン製カプセルに入れてもよいし、錠剤に包含させてもよい。経口投与のために、化合物を賦形剤に組み入れて、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、オブラート包装、チューインガム等の形で使用してもよい。これら製剤は本発明の化合物を活性成分として少なくとも4%含むべきであるが、特定の形態ではそれ以外であってもよく、都合の良いことには単位重量の4%~70%の間であればよい。組成物に含まれる化合物の量は、適切な用量が得られる量である。本発明の好ましい組成物及び製剤は、当業者が決定できるものである。

10

【0285】

錠剤、ピル、カプセル、トローチ等は、マイクロクリスタリンセルロース、トラガカントゴム、及びゼラチン等の結合剤、澱粉やラクトース等の賦形剤、アルギン酸、(プリモゲル) Primogel、及びコーンスターチ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムや(ステロテックス) Sterotex等の潤滑剤、コロイド状二酸化シリコン等の滑剤、ショ糖やサッカリン等の甘味料も添加可、及びペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ・フレーバー等の風味剤のような補助剤を1つ又はそれ以上含んでもよい。用量単位の形態がカプセルである場合は、上記の物質以外に、ポリエチレングリコールや脂肪油等の液状担体を含んでもよい。

20

他の用量単位の形態もその形態を調整する種々の物質、例えばコーティング剤等を含んでもよい。従って、錠剤やピルは、砂糖、シェラック、あるいは他の腸溶コーティング剤でコーティングしてもよい。シロップには、本発明の化合物の他に、甘味料としてショ糖、ある種の保存剤、色素及び着色剤、風味等を含んでもよい。これらの種々の組成物の調製に使用される材料は、製薬的に純粋であり、使用量に関しては非毒性でなければならない。

【0286】

非経口治療投与の場合は、本発明の化合物は溶液又は懸濁液の形で含まれていてよい。これらの製剤は本発明の化合物を少なくとも0.1%含んでいるべきであるが、重量の0.1~約50%の間でもよい。当該組成物に含まれる化学式(I)の化合物の量は、適切な用量を提供できる量である。好ましい組成物及び製剤は、当業者が決定できるものである。

30

【0287】

本発明の組成物は、エーロゾルや乾燥粉末のように吸入による投与も可能である。投与方式は液化ガス又は圧縮ガスによるもの、あるいは本発明の化合物又はその製剤を投与する適切なポンプ・システムによるものでもよい。化学式(I)の化合物の吸入投与に使用される調剤は、単相性でも、二相性でも、三相性でもよい。化学式(I)の化合物のエーロゾルの投与にも種々のシステムが入手可能である。乾燥粉末の調剤は、化学式(I)の化合物を小さく丸めたり粉碎したりして適切な粒子サイズにしてもよいし、粉碎したり丸めたりした化合物をラクトース等の適切な担体と混合してもよい。吸入による投与には、必要な容器、活性化装置、バルブ、補助容器等も含まれる。吸入投与のための好ましいエーロゾル及び乾燥粉末の製剤は、当業者が決定できるものである。

40

【0288】

本発明の化合物は局所に塗布してもよい。その場合、担体は液体でも、軟膏でも、ゲル状基質でもよい。ワセリン、レノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、水やアルコール等の希釈剤、乳化剤、及び安定化剤といった基質を1つ又はそれ以上含んでもよい。局所製剤は、約0.1%~約10%w/v(単位容量当たりの重量)の濃度で化学式(I)の化合物又はその医薬的有效塩を含んでもよい。

50

【0289】

溶液や懸濁液は注射用の水、生理食塩水、固定オイル、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、他の合成溶媒等の滅菌希釈剤、ベンジルアルコールやメチルパラベン等の抗菌剤、アスコルビン酸や重亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤、エチレンジアミンテトラ酢酸等のキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩等の緩衝液、及び塩化ナトリウムやデキストロース等の張度調整剤といった補助剤の1つ又はそれ以上を含んでいてもよい。非経口製剤は、アンプルや使い捨て注射器あるいはガラス又はプラスチック製の多用量バイアルに含有されてもよい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 P	5/30	(2006.01)	A 6 1 P	5/30	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ブライアン・ハースト・ノーマン
アメリカ合衆国4 6 2 3 6 インディアナ州インディアナポリス、アドミラルズ・ベイ・ドライブ8
6 4 8 番
- (72)発明者 ランス・アレン・ファイファー
アメリカ合衆国4 6 2 0 4 インディアナ州インディアナポリス、ナンバー7 0 2、イースト・ワシ
ントン・ストリート1 1 0 番
- (72)発明者 ティモシー・アイボ・リチャードソン
アメリカ合衆国4 6 2 6 8 インディアナ州インディアナポリス、ショットタリー・テラス8 1 2 3 番

審査官 荒木 英則

- (56)参考文献 特表2 0 0 7-5 1 3 0 2 7 (J P, A)
特表2 0 0 2-5 0 4 0 8 8 (J P, A)
米国特許第0 6 6 3 0 5 0 8 (U S, B 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 311/00-311/80
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)