

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年7月27日 (27.07.2006)

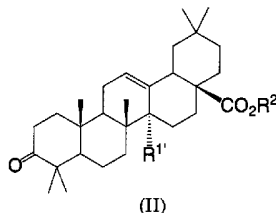
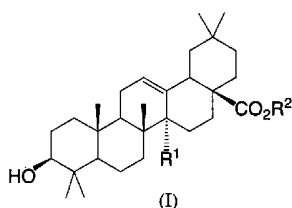
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/077801 A1

- (51) 国際特許分類:
C07J 63/00 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07J 75/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/300465
- (22) 国際出願日: 2006年1月17日 (17.01.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-010220 2005年1月18日 (18.01.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小池 晴夫 (KOIKE, Haruo) [JP/JP]; 〒7710132 徳島県徳島市川内町平石夷野224番地20 日亜薬品工業株式会社内 Tokushima (JP). 荒木 美貴 (ARAKI, Yoshitaka) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 藤岡 直子 (FUJIOKA, Naoko) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING MYRICERONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ミリセロン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A method for preparing a compound represented by the formula (II): (II), which comprises reacting a compound represented by the formula (I): (I), wherein each of R¹ and R¹ is independently a lower alkyl optionally having a substituent and R² is hydrogen or a lower alkyl, by the use of hydrogen peroxide and a molybdenum catalyst.

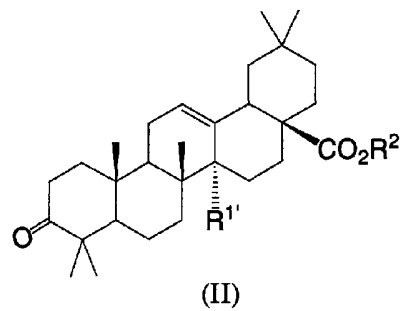
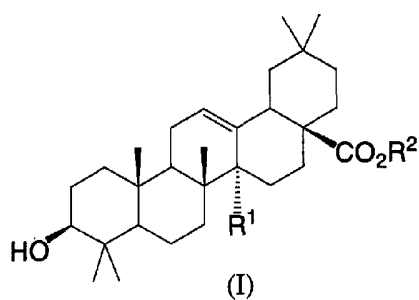
[続葉有]

WO 2006/077801 A1



(57) 要約:

式(I)で示される化合物を過酸化水素およびモリブデン触媒を用いて反応させることにより、式(II)で示される化合物を製造する方法。



(式中、 R^1 および $R^{1'}$ は各々独立して置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^2 は水素または低級アルキルである)

明 細 書

ミリセロン誘導体の製造方法

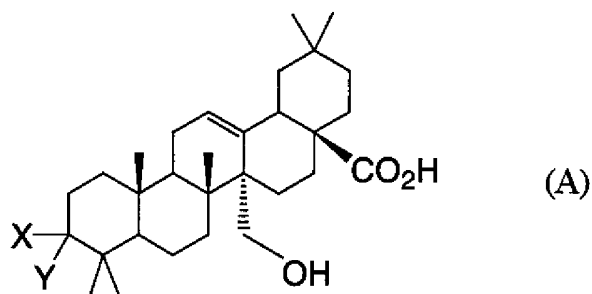
技術分野

[0001] 本発明はミリセロン誘導体の製造方法に関する。特に、ミリセロールを酸化してミリセロンを製造する方法、得られたミリセロンをケタール化してケタールミリセロンを製造する方法に関する。

背景技術

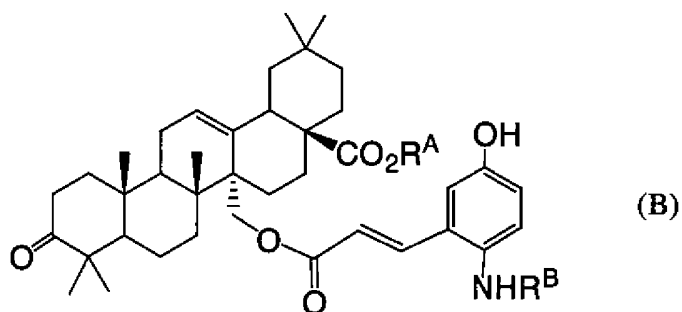
[0002] 本発明に係るミリセロンおよびケタールミリセロンは下記式(A)：

[化1]



(ミリセロン:式中、XおよびYが一緒になって=Oを示す、ケタールミリセロン:上記式中、XおよびYが一緒になって $-OCH_2CH_2O-$ を形成する)で示される化合物(以下、化合物Aとする)であり、式(B)：

[化2]



(式中、 R^A は水素または代謝性エステル残基であり、 R^B は水素または $-R^C-R^d$ であり、 R^C は $-SO_3-$ 、 $-CH_2COO-$ 、 $-COCOO-$ または $-COR^eCOO-$ (ここで R^e は、炭素数1~6のアルキレンまたは炭素数2~6のアルケニレンを表す)であり、 R^d

は水素または炭素数1～6のアルキルを表す)

で示される化合物(以下、化合物Bとする)またはその製薬上許容される塩の中間体となり得る化合物である。

化合物Bは種々の循環器系疾患(例:高血圧、虚血性疾患、脳循環障害、腎障害、諸臓器の循環不全、喘息、脳卒中、脳梗塞、脳浮腫等)の治療薬として有用であることが知られており(特許文献1および2参照)、その合成方法が特許文献3、4および非特許文献1等に記載されている。

従来、ミリセロンはメリアンサス コモサス(Melianthus comosus)の根皮から抽出により得られる27-オキシ-カフェオイルミリセロンをアルカリ加水分解する方法(非特許文献1参照)、オレアノール酸を原料として合成する方法(特許文献3参照)、ミリセロール(上記式(A)においてXおよびYの一方が水素であり、他方がヒドロキシである化合物)を原料として合成する方法(特許文献2、5および非特許文献3参照)により得られている。しかし、天然物から抽出する方法は収率が低い、植物の産地により含量が一定しない等の問題点があり、大量供給は困難であった。また、化学的合成法においても、ミリセロールを原料とした場合に4工程、オレアノール酸を原料とした場合には11工程もの化学反応を必要とすることから非常に困難であった。従って、工業的製造に適した、より簡便なミリセロンまたはその誘導体の製造方法が求められていた。

[0003] 特許文献3、非特許文献2および3にはジョーンズ(Jones)試薬を用いてオレアノール酸を酸化する方法、特許文献2、5および非特許文献4にはジョーンズ試薬を用いて27-オキシ-アセチルミリセロールを酸化する方法が記載されている。また、特許文献6には、ポリマー化メチルアルキルチオエーテル試薬を用いたコーリー・キム(Corey-Kim)酸化によるオレアノール酸の酸化反応が記載されている。

しかし、これらのいずれにも、本発明のモリブデン酸を用いた方法については記載されていない。

特許文献3、4および非特許文献2には、パラトルエンスルホン酸ピリジニウムを用いてケトアルデヒドをケタール化する方法並びにリチウムおよびアンモニアを用いてアルデヒド体をアルコールに還元する方法等が記載されている。さらに非特許文献2には

、ミリセロンの副生成物としてアルデヒド体を得られた旨記載されている。

しかし、これらのいずれにも、本発明の脱水剤を用いた方法については記載されていない。

非特許文献5には、N, N-ジメチル-3-ケトシクロブタンカルボキサミドをエチレングリコール、オルトギ酸トリエチルおよびパラトルエンスルホン酸を用い、室温で一晩反応させてケタール体を得られた旨開示されているが、本発明のケタールミリセロンがわずか数時間で製造できる点については記載も示唆もされていない。

[0004] 特許文献1: 国際公開WO92/12991号パンフレット

特許文献2: 特開平7-53484号公報

特許文献3: 特開平7-316188号公報

特許文献4: 国際公開WO2003/80643号パンフレット

特許文献5: 国際公開WO97/27314号パンフレット

特許文献6: 特開2003-292530号公報

非特許文献1: ジャーナル・オブ・ザ・サウス・アフリカン・ケミカル・インスティテュート (Journal of the South African Chemical Institute) 1974年、第27巻、第131~136頁)

非特許文献2: ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、1997年、第62巻、p. 960-966

非特許文献3: テトラヘドロン (Tetrahedron)、1999年、第55巻、p. 14901-14914

非特許文献4: ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブルテン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1996年、第44巻、第2号、p. 343-351

非特許文献5: ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (Journal of American Chemical Society)、1958年、第80巻、p. 5837-5840

発明の開示

発明が解決しようとする課題

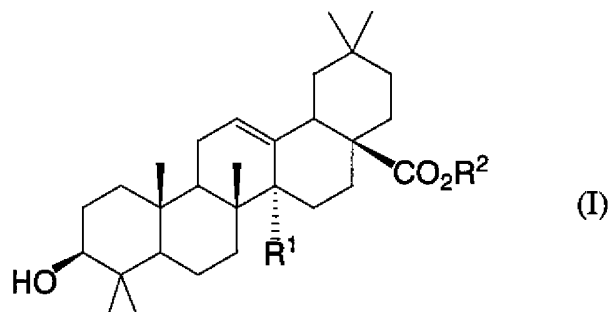
[0005] 医薬品として有用な化合物Bの中間体であるミリセロン誘導体の簡便な製造方法が要望されていた。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は

(i) 式(I):

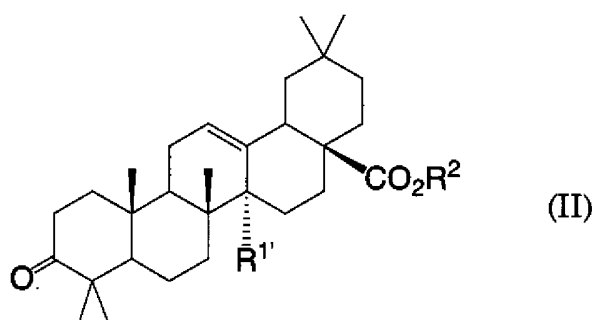
[化3]



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^2 は水素または低級アルキルである)

で示される化合物を過酸化水素およびモリブデン触媒を用いて反応させることにより、式(II):

[化4]



(式中、 $R^{1'}$ は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^2 は上記と同義である)

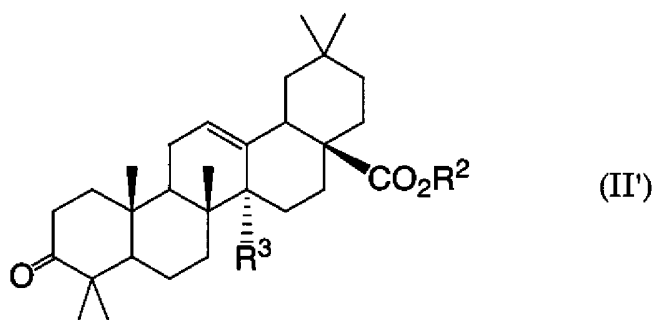
で示される化合物を製造する方法、

(ii) 3位のヒドロキシ基のみが選択的に酸化されることを特徴とする、上記(i)記載の方法、

(iii) 以下の工程:

(1) 上記(i)記載の式(I)で示される化合物を、過酸化水素およびモリブデン触媒を用いて酸化することにより式(II'):

[化5]

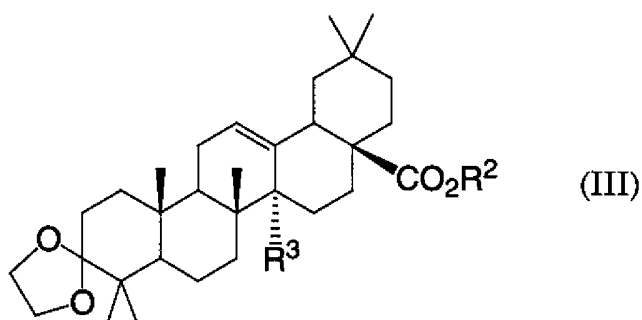


(式中、 R^3 は R^1 と同義であるかまたは当該基が酸化された基であり、 R^2 は上記と同義である)

で示される化合物を得る工程および

(2) 得られた式(II')で示される化合物およびエチレングリコールを、脱水剤および酸存在下で反応させる工程、
を含むことを特徴とする、式(III)：

[化6]



(式中、 R^2 および R^3 は上記と同義である)

で示される化合物を製造する方法、

(iv) 以下の工程：

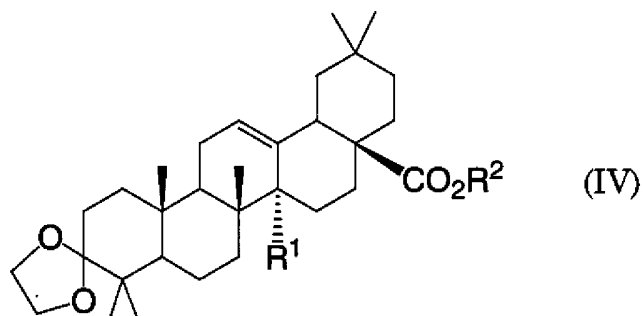
(1) 上記(i)記載の式(I)で示される化合物を、過酸化水素およびモリブデン触媒を用いて酸化することにより、上記(iii)記載の式(II')で示される化合物を得る工程、

(2) 得られた式(II')で示される化合物およびエチレングリコールを脱水剤および酸存在下で反応させることにより、上記(iii)記載の式(III)で示される化合物を得る工程および

(3) 得られた式(III)で示される化合物を還元剤で処理する工程、

を含むことを特徴とする、式(IV)：

[化7]



(式中、R¹およびR²は上記と同義である)

で示される化合物を製造する方法、

(v) 脱水剤がオルトギ酸トリエチルである、上記(iii)または(iv)記載の方法、

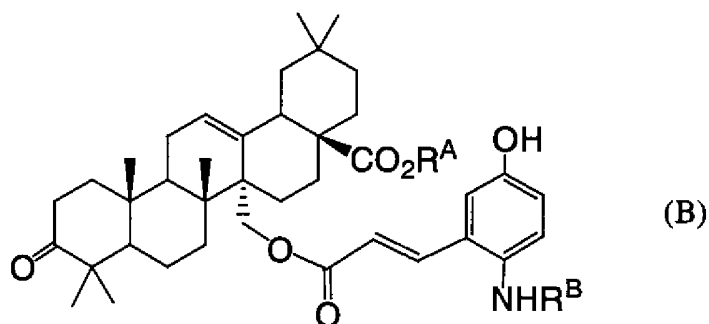
(vi) 酸がパラトルエンスルホン酸である、上記(iii)～(v)のいずれかに記載の方法、

および

(vii) R¹がヒドロキシで置換された低級アルキルである、上記(i)～(vi)のいずれかに記載の方法

(viii) 上記(vii)記載の方法を含む、式(B)：

[化8]



(式中、R^Aは水素または代謝性エステル残基であり、R^Bは水素または-R^C-R^dであり、R^eは-SO₃-、-CH₂COO-、-COCOO-または-COR^eCOO- (ここでR^eは、炭素数1～6のアルキレンまたは炭素数2～6のアルケニレンを表す)であり、R^dは水素または炭素数1～6のアルキルを表す)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはその溶媒和物の製造方法

を提供するものである。

発明の効果

- [0007] 本発明方法によれば、モリブデン触媒および過酸化水素を用いてミリセロールが効率よくミリセロンに変換され、さらに脱水剤を用いて温和な条件下で短時間でケタールミリセロンを製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0008] 本発明において、「低級アルキル」とは、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルおよびイソヘキシル等が挙げられる。

R^1 における「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、本発明方法の障害となり得ない基で置換された低級アルキルであれば特に制限されない。置換基としては例えばハロゲン、保護されていてもよいヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ等が挙げられる。好ましくはヒドロキシで置換された低級アルキルであり、特に好ましくはヒドロキシメチルである。 R^1 における「置換基を有していてもよい低級アルキル」は、上記 R^1 における場合と同様である。好ましくはヒドロキシ、ホルミル、またはカルボキシで置換された低級アルキルであり、特に好ましくはヒドロキシメチルである。

R^3 における「当該基が酸化された基」とは、例えば R^1 がヒドロキシメチルである場合にはホルミルまたはカルボキシを包含し、 R^1 がヒドロキシで置換された炭素数 n (n は2以上)アルキルである場合にホルミルまたはカルボキシで置換された炭素数 $n-1$ のアルキルを包含する。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する

「保護されていてもよいヒドロキシ」の保護基としては、アリール低級アルキル(トリフェニルメチル、ベンジル)、低級アルコキシ低級アルキル(メキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル等)、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル(メキシエトキシメチル等)、低級アルキルチオ低級アルキル(メチルチオメチ

ル等)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、アリール低級アルキルオキシ低級アルキル(ベンジルオキシメチル等)低級アルキルスルホニル、p-トルエンスルホニル等が挙げられる。

「低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルアミノ」「アリール低級アルキル」、「低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルキルチオ低級アルキル」、「アリール低級アルキルオキシ低級アルキル」および「低級アルキルスルホニル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

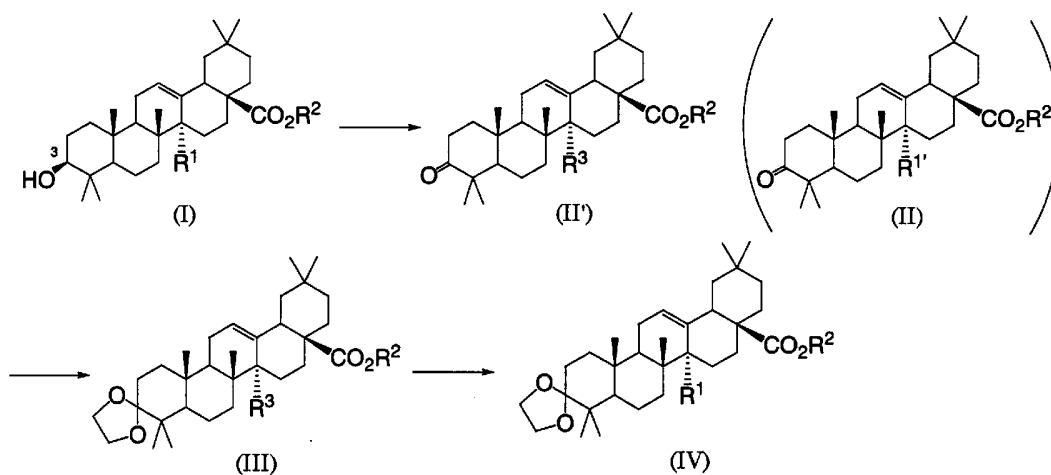
[0009] 「アシル」とは炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝の鎖状脂肪族アシル、炭素数4～9、好ましくは炭素数4～7の環状脂肪族アシルおよびアロイルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

「アシルオキシ」および「アシルアミノ」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルおよびインデニル等を包含する。「アリールカルボニル」、「アリールオキシ」、「アリール低級アルキル」および「アリール低級アルキルオキシ低級アルキル」のアリール部分も同様である。

[0010] 以下に、本発明方法を詳細に説明する。

[化9]



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^2 は水素または低級アルキルであり、 R^3 は R^1 と同義または当該基が酸化された基であり、 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキルである。)

[0011] (第1工程)

化合物(I)を過酸化水素およびモリブデン触媒を用いて酸化反応に付し、化合物(II)または(II')を得る。

化合物(II)における R^1 は R^1 と同一または異なってもよい、上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」である。すなわち、 R^1 が酸化されずに維持された基であるか、または R^1 が酸化されることにより形成された上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」である。

化合物(II')は R^3 が「 R^1 が酸化されずに維持された基」である化合物、「 R^1 が酸化されることにより形成された基」である化合物、またはそれらの混合物のいずれであってもよい。

本工程は、溶媒および化合物(I)を含む溶液に過酸化水素、モリブデン触媒を順次添加することにより反応を進めることも可能であるが、予め過酸化水素およびモリブデン触媒を混合し、混合試薬を調整しておくことと簡便に進めることができる。

過酸化水素は過酸化水素水を用いればよく、その濃度は通常使用される程度であれば特に限定されない。好ましくは5~60重量%、さらに好ましくは8~35重量%、さらに好ましくは30~35重量%である。

過酸化水素は化合物(I)1モルに対し、1モル当量~5モル当量、好ましくは1モル当量~3モル当量使用すればよい。

モリブデン触媒は通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えばモリブデン酸アンモニウム、三酸化モリブデン、モリブデン酸、モリブデン酸カリウム、モリブデン酸カルシウム、モリブデン酸ナトリウム、モリブデン酸リチウムおよびそれらの水和物が挙げられる。特にモリブデン酸アンモニウムまたはその水和物が好ましい。

モリブデン触媒の使用量は、モリブデン酸として化合物(I)1モルに対し、0.001モル当量~5モル当量、好ましくは0.005モル当量~3モル当量、さらに好ましくは0.01モル当量~2モル当量、最も好ましくは0.01~1モル当量である。

[0012] 本発明方法は、リン酸もしくはその塩またはそれらの水和物の存在下で行うことにより、さらに反応を好適に進めることが可能である。リン酸もしくはその塩またはそれらの水和物は、反応系中に直接添加してもよく、上記混合試薬に添加してもよい。

リン酸塩としては、例えばリン酸二水素アンモニウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム(リン酸一ナトリウム)、リン酸二水素カルシウム、ピロリン酸二水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸水素二アンモニウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウム(リン酸二ナトリウム)、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、トリポリリン酸ナトリウム、テトラポリリン酸ナトリウム、ペンタポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウムそれらの水和物またはそれらの2種以上の混合物等が挙げられる。好ましくはリン酸二ナトリウム12水和物、リン酸一ナトリウム2水和物および水からなる緩衝液、リン酸水溶液、リン酸二ナトリウム水溶液、リン酸二ナトリウム12水和物またはリン酸三ナトリウム12水和物、リン酸二水素カリウムまたはリン酸水素二カリウムである。

これらはリン酸塩として、または予め水溶液またはリン酸塩緩衝液を調製しておき、それを混合試薬調製時に添加すればよい。

反応系中、または混合試薬に添加するリン酸もしくはその塩またはそれらの水和物の量は、過酸化水素水の濃度、触媒およびリン酸塩の種類および混合試薬のpH等により異なる。例えば、モリブデン触媒1当量に対し0.5～5モル当量、好ましくは0.7～4.5モル当量程度となるように添加すればよい。

[0013] 予め調製される混合試薬のpHは特に限定されるものではないが、pHが1～9の範囲内であればより好適に反応を進めることが可能となる。

混合試薬のpHの下限は好ましくは2.5であり、さらに好ましくは3であり、さらに好ましくは5であり、より好ましくは6であり、最も好ましくは6.5である。

混合試薬のpHの上限は好ましくは8.5であり、より好ましくは8であり、最も好ましくは7.5である。

[0014] 上記の通り調製した混合試薬を、化合物(I)が溶媒に溶解した溶液に添加し、混合する。

溶媒は特に限定されず、トルエン、シクロヘキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル等が使用可能であるが、特にアミド系溶媒が好ましい。アミド系溶媒とは、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられ、特にN, N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

溶媒の量は特に限定されないが、化合物(I) 1ミリモルに対し1ml~10ml、好ましくは2ml~4ml程度を使用すればよい。

混合試薬、溶媒および化合物(I)の混合物を、室温~150°C、好ましくは約40°C~約100°Cで約1時間~48時間、好ましくは約5時間~20時間反応させることにより、化合物(II')が得られる。

[0015] 反応が完了した後、必要であれば常法により、トルエン等の疎水性溶媒により生成物の抽出、L-アスコルビン酸等の還元剤により過剰の過酸化水素の還元、食塩水により塩析操作等を行ってもよい。

[0016] 本発明の酸化方法によると、化合物(I)のR¹が酸化され得る基(例えばヒドロキシ低級アルキル)である場合においても、他の酸化剤を用いた酸化反応と比較してR¹が酸化されにくく、3位のヒドロキシ基のみが選択的に酸化されやすい。本発明者らの種々の検討により、ミリセロールの3位ヒドロキシ基の選択的酸化は非常に困難であることが判明したが、その中で本発明方法はミリセロールの3位選択的酸化方法として非常に有用である。

[0017] (第2工程)

化合物(II')の3位オキソ基をケタール化する。

化合物(II')およびエチレングリコールを、脱水剤および酸存在下、約0°C~100°C、好ましくは室温付近で、約15分~24時間、好ましくは約1時間~5時間反応させ、化合物(III)を得る。

エチレングリコールは化合物(II')に対し約1~10モル当量、好ましくは約1~5モル当量を使用すればよい。

脱水剤は特に限定されず、通常使用されるものであればいずれでもよい。例えば、

オルトギ酸トリメチル、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、アルミナまたはシリカゲル等が使用可能であり、特にオルトギ酸トリエチルが好ましい。脱水剤は化合物(II')に対し、約1~5モル当量、好ましくは約1~3モル当量程度使用すればよい。

酸は特に限定されず、メタンスルホン酸、硫酸またはリン酸等が使用可能である。特にパラトルエンスルホン酸が好ましい。酸は化合物(II')に対し、0.001~0.3モル当量、好ましくは0.01~0.05モル当量、さらに好ましくは触媒量程度を使用すればよい。

溶媒は特に限定されず、第1工程と同様のものを使用することができる。特に、第1工程において生成物の抽出操作に用いたトルエン等の疎水性溶媒を使用すれば、反応を連続的に行うことが可能となる。

[0018] (第3工程)

化合物(I)のR¹が第1工程により酸化された場合には、所望により還元反応に付することができる。

還元反応は常法により行えばよい。例えば水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムまたはRed-Al(登録商標、 $[(CH_3)_3OCH_2CH_2O]_2AlH_2[Na]$)等の還元剤を使用することができる。

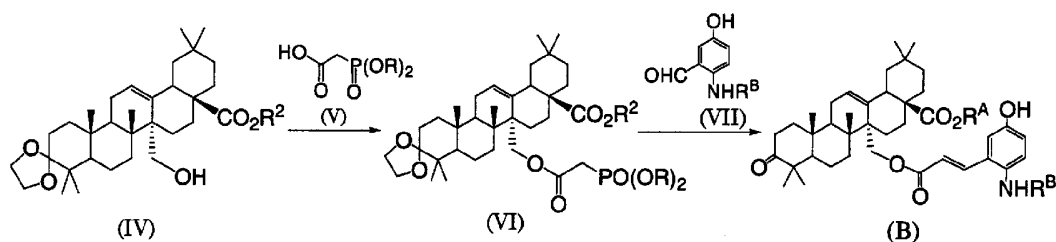
還元剤としてRed-Alを用いる場合には、化合物(III)にRed-Alを添加し、-20℃~10℃、好ましくは-20℃~-5℃付近で約15分~10時間、好ましくは約1時間~5時間程度反応させればよい。

溶媒は特に限定されないが、第2工程と同様のものを使用すれば反応を連続的に行うことが可能である。

還元反応終了後、所望により、トルエン等の疎水性溶媒による生成物の抽出操作、アセトン等による還元剤の後処理、硫酸等によるアルミニウム試薬の加水分解、食塩水等による塩析操作等を行ってもよい。

[0019] こうして得られた化合物(IV)は、上記化合物Bの製造用中間体として使用することができる。以下に、R¹がCH₂OHである化合物(IV)を用いた場合の、R^Aが水素または低級アルキルである化合物Bの製造法を例示する。

[化10]



(式中、 R^2 および R^A は水素または低級アルキルであり、 R は低級アルキルであり、 R^B は水素または $-R^C-R^d$ であり、 R^C は $-\text{SO}_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $-\text{COCOO}-$ または $-\text{COR}^e\text{COO}-$ (ここで R^e は、炭素数1~6のアルキレンまたは炭素数2~6のアルケニレンを表す) であり、 R^d は水素または炭素数1~6のアルキルを表す)

本発明方法により得られた化合物(IV)に、化合物(V)を反応させて化合物(VI)を得る。次に化合物(VI)と化合物(VII)をホーナーエモンズ反応の反応条件下で縮合させればよい。

[0020] 以下に実施例および試験例を示すが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

実施例中、各略語は以下の意味である。

CDI: 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール

DMA: ジメチルアセトアミド

DMF: ジメチルホルムアミド

DMP: Dess-Martinペルヨージナン

PDC: 重クロム酸ピリジニウム

p-TsOH: パラトルエンスルホン酸

Et: エチル

実施例 1

[0021] [化11]

をHPLCにて定量することで収率を計算した。

[表1]

	酸化剤 (対基質モル当量)		温度 (°C)	反応 時間 (時間)	化合物 (II-1) 収率(%)	化合物 (II-2)* ³ 収率(%)	化合物 (II-1) 比率* ² (%)
実施例 1	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O (0.1)	34.5% H ₂ O ₂ (3.0)	90	6.5	15	58	20.5
実施例 2	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O (1.0)	34.5% H ₂ O ₂ (3.0)	40	15	27	68	28.4
比較例 1	DMP (2.2)		24→36	4	0	75	0
比較例 2	ジョーンズ試薬 (1.2+1.2)		0	1(+5)* ¹	3	88	3.3

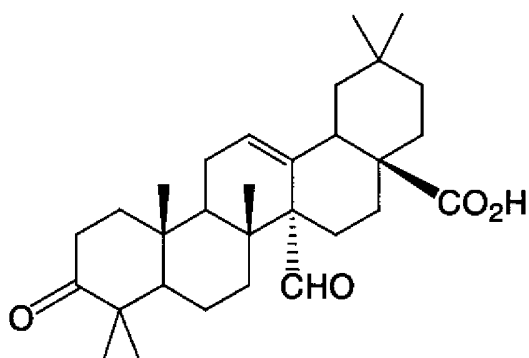
*1: 1時間反応後、ジョーンズ試薬 (1.2当量) を添加し、さらに5時間反応

ジョーンズ試薬: CrO₃, H₂SO₄

*2: (II-1の収率/(II-1の収率+II-2の収率))×100

*3: 化合物(II-2)

[化12]

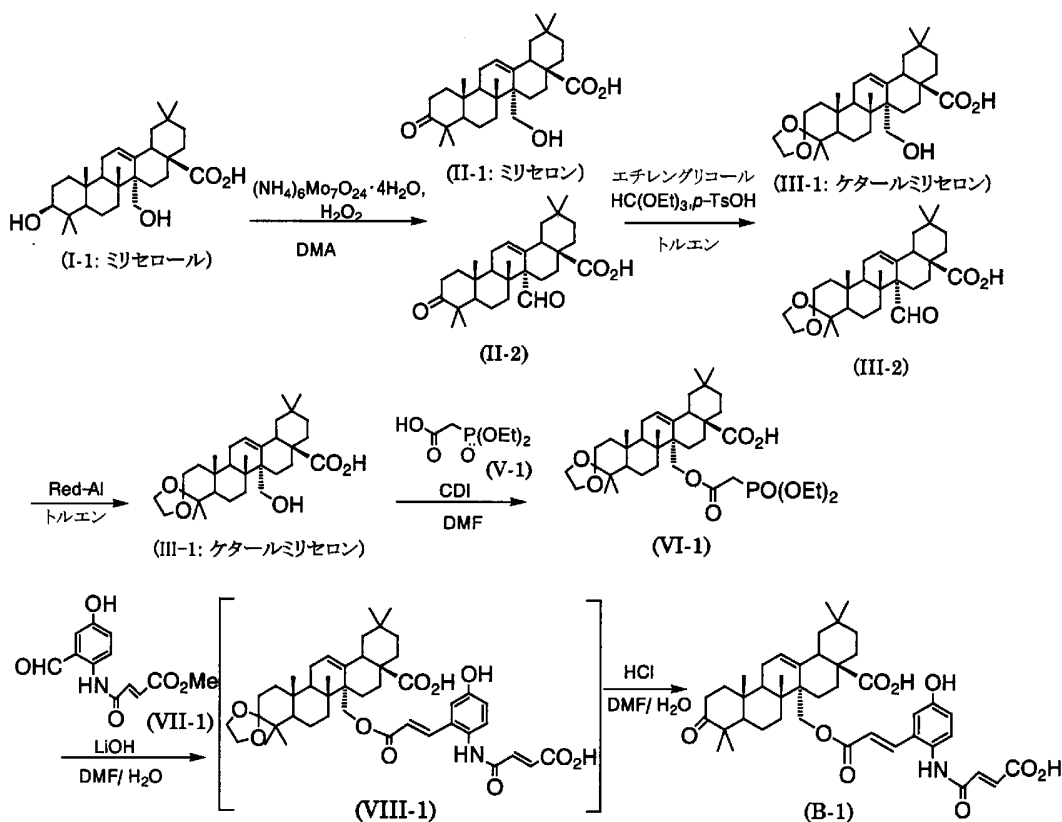


(II-2)

[0025] 本発明方法によると、他の酸化剤を用いた場合と比較して化合物(II-1)が高収率、高比率((II-1)/(II-1)+(II-2))で得られている。また、実施例2の結果から明らかとなり、本発明方法によると長時間の反応に付しても化合物(II-2)に変化することなく、目的とする(II-1)が得られる。

実施例 3

[0026] [化13]



七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 26.4g (21.2mmol) に水40mLを加えた後35%過酸化水素水6.25g (63.6mmol)を加えて混合試薬を調製した。

化合物(I-1) (10g, 21.2mmol)をDMA200mLに溶解させ45°Cまで加熱し、上記混合試薬を約30分かけて滴下した。滴下終了後45°Cで12時間反応させた後室温まで冷却し、沈殿物をろ過後、酢酸エチルを400mLおよび5%食塩水を200mL流入した。有機層を分離後、水層に酢酸エチル100mL流入し有機層を分離する。この有機層を先ほどの有機層を合わせた。その後2%亜硝酸ナトリウム水溶液200mLを流入し有機層を分離した。この有機層を5%食塩水200mLで洗浄した後、再度水200mLで洗浄を行った。

得られた有機層を濃縮し、酢酸エチル100mLおよびトルエン400mLを用いて溶媒をトルエンに置換した。濃縮液に窒素ガス気流下、エチレングリコール5.25g (84.8mmol)、オルトギ酸トリエチル4.71g (31.8mmol)パラトルエンスルホン酸一水和物0.27g (1.06mmol)を加え25°Cで3時間反応させた。反応終了後ピリジン0.8

4g (10.6mmol)を加え反応を止めた後、水100mLx2回にて、有機層を洗浄した。

この抽出液を脱水濃縮後、 -15°C に冷却しRed-Al(登録商標、17.7mL、58.05mmol)を滴下した。滴下終了後 $-15\sim-5^{\circ}\text{C}$ で3時間反応させた。その後トルエン281mL、アセトン28mLおよび3%硫酸水溶液 300mLを流入した。有機層を3%硫酸水溶液 94mLで2回、5%食塩水187mLで3回洗浄した。抽出液を濃縮乾固し10.56gの化合物(III-1)を得た(87.6%:化合物(I-1)からの収率)。このうち9.03g(17.54mmol)相当を次工程に用いた。

化合物(III-1)(9.03g、17.54mmol)をDMF41mLに溶解しジエチルホスホノ酢酸7.56g(38.58mmol)をDMF13.5mLに溶解したものを滴下した。その後CDI(5.68g、35.07mmol)を加え 70°C で3時間反応させた。反応終了後 25°C まで冷却し酢酸エチル135mLを加え3.5%の塩酸水にてpHを約5に調整し、有機層を分取した。この有機層を 40°C に保温しながら水道水72mLを加えて抽出した。水層は酢酸エチル45mLで抽出し有機層を合併して酢酸エチル90mLを加えた後、約90mLまで減圧濃縮し晶析させた。 $0\sim5^{\circ}\text{C}$ に冷却し、1時間攪拌させた後、溶かして化合物(VI-1)を白色結晶として得た。収量10.39g(72.4%:化合物(I-1)からの収率)

[0027] 化合物(VI-1)(3.46g、5mmol)、化合物(VII-1)(1.50g、6mmol)をDMF(24.2mL)に懸濁させ -5°C 以下に冷却した。5.6%水酸化リチウム水溶液(10.7g、25mmol)を滴下して3.5時間反応させ化合物(VIII-1)のDMF溶液を得た。次に 5°C まで昇温後、35%塩酸(3.39g、32.5mmol)を加えて 45°C で2時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル(44.6g)と水(33.5g)を加え10%水酸化ナトリウム水溶液でpHを5.5付近へ調整した後、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出し、それぞれの有機層を水で洗浄後合併した。合併液を減圧濃縮して水分を除去した後、 70°C で晶析させた。その後、アセトニトリル(14.9g)を加え、室温まで徐々に冷却した後、 0°C まで冷却して1時間攪拌した。析出した黄色の固体をろ過し、アセトニトリルで洗浄して化合物(B-1)を得た。収量2.97g(81.4%:化合物(VI-1)からの収率)。

本工程によれば、化合物(I-1)から化合物(VI-1)を得る工程までが連続化する

ことが可能であり、非常に簡便に化合物(VI-1)を得ることが可能である。

[0028] 化合物(III-2)

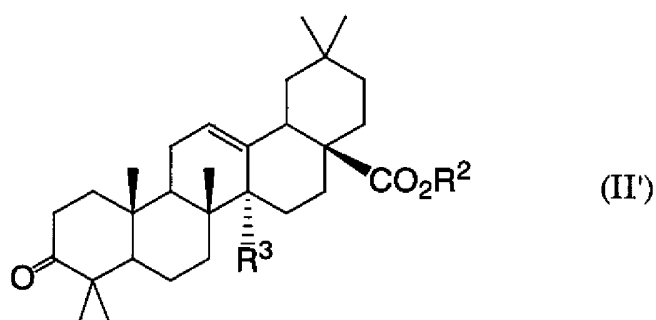
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ ppm): 0.788(s, 3H), 0.817(s, 3H), 0.835 (s, 3H), 0.883(s, 3H), 0.913 (s, 3H), 0.946 (s, 3H), 0.991 (br d, J=10Hz, 2H), 1.117(dd, J=0,3,9Hz), 1.14(m, 1H), 1.15(m, 1H), 1.191 (ddJ=13.5,4Hz), 1.26(m, 1H), 1.29(m, 1H), 1.46(m, 1H), 1.46(m, 1H), 1.49(m, 1H), 1.53(m, 2H), 1.542(dt,J=13.5,4Hz), 1.58(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.78(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.874(br t, J=10Hz, 1H), 3.85-3.96(m, 4H), 5.857(br t, J=4Hz, 1H), 9.787(s, 1H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16.06, 18.00, 18.44, 20.21, 20.23, 22.87, 23.05, 23.91, 24.13, 26.92, 30.78, 32.02, 32.95, 33.43, 35.20, 36.88, 37.51, 41.42, 41.68, 42.24, 43.30, 46.46, 49.42, 53.24, 58.82, 65.06, 113.12, 128.31, 136.60, 183.67, 207.13.

HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_5$ m/z=513 $[\text{M}+\text{H}]^+$, cal 513.3580 found 513.3583

産業上の利用可能性

[0029] 本発明方法は、ミリセロンおよびそれを原料とする化合物の工業的製造法として有用である。

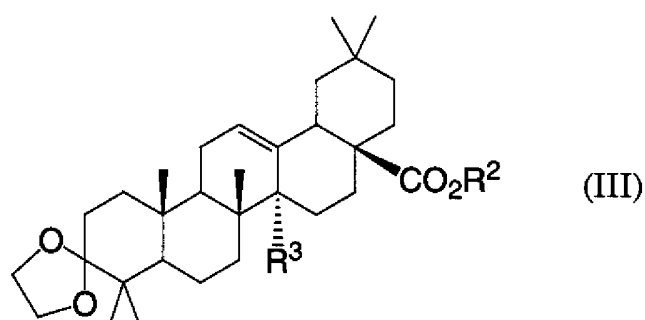
[化3]



(式中、 R^3 は R^1 と同義または当該基が酸化された基であり、 R^2 は上記と同義である)
で示される化合物を得る工程、および

(2) 得られた式(II')で示される化合物およびエチレングリコールを、脱水剤および酸存在下で反応させる工程、
を含むことを特徴とする、式(III)：

[化4]



(式中、 R^2 および R^3 は上記と同義である)

で示される化合物を製造する方法。

[4] 以下の工程：

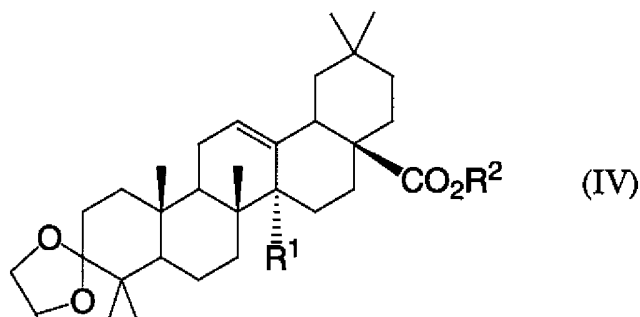
(1) 請求項1記載の式(I)で示される化合物を、過酸化水素およびモリブデン触媒を用いて酸化することにより、請求項3記載の式(II')で示される化合物を得る工程、

(2) 得られた式(II')で示される化合物およびエチレングリコールを脱水剤および酸存在下で反応させることにより、請求項3記載の式(III)で示される化合物を得る工程
および

(3) 得られた式(III)で示される化合物を還元剤で処理する工程

を含むことを特徴とする、式(IV)：

[化5]

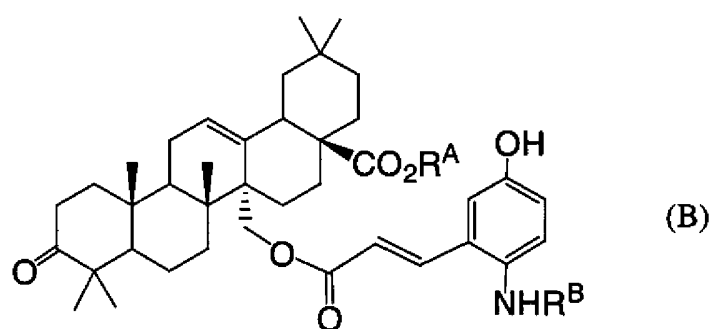


(式中、 R^1 および R^2 は上記と同義である)

で示される化合物を製造する方法。

- [5] 脱水剤がオルトギ酸トリエチルである、請求項3または4記載の方法。
- [6] 酸がパラトルエンスルホン酸である、請求項3～5のいずれかに記載の方法。
- [7] R^1 がヒドロキシで置換された低級アルキルである、請求項1～6のいずれかに記載の方法。
- [8] 請求項7記載の方法を含む、式(B)：

[化6]



(式中、 R^A は水素または代謝性エステル残基であり、 R^B は水素または $-\text{R}^C-\text{R}^D$ であり、 R^C は $-\text{SO}_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $-\text{COCOO}-$ または $-\text{COR}^E\text{COO}-$ (ここで R^E は、炭素数1～6のアルキレンまたは炭素数2～6のアルケニレンを表す)であり、 R^D は水素または炭素数1～6のアルキルを表す)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはその溶媒和物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07J63/00</i> (2006.01), <i>C07J75/00</i> (2006.01), <i>C07B61/00</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07B61/00, C07J63/00, C07J75/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JCHEM (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 07-316188 A (SHIONOGI & CO., LTD.), 05 December, 1995 (05.12.95), [Chemical formula 9]; Par. Nos. [0014], [0020] & JP 3453188 B2	1-8
Y	KONOIKE, Toshiro et al., Practical Partial Synthesis of Myriceric Acid A, an Endothelin Receptor Antagonist, from Oleanolic Acid, Journal of Organic Chemistry, 1997, Vol.62, No.4, pages 960 to 966, Schemes 2, 3, page 961, left column, lines 19 to 22; page 965, right column, lines 7 to 24	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 February, 2006 (07.02.06)		Date of mailing of the international search report 14 February, 2006 (14.02.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300465

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 628569 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 14 December, 1994 (14.12.94), Page 7, lines 15 to 22 & JP 07-053484 A & US 5463107 A & TW 272974 A & DE 69400506 E & US 5587505 A & ES 2094622 T3 & CN 1106368 A & JP 2724114 B2 & CN 1215725 A & KR 201015 B1 & CN 1041938 C & CN 1070183 C	1-8
Y	KONOIKE, Toshiro et al., Synthesis of [2-13C]- oleanolic acid and [2-13C]-myricerone, Tetrahedron, 1999, Vol.55, No.52, pages 14901 to 14914, Scheme 1	1-8
Y	SAKURAWI, K. et al., Endothelin receptor antagonist triterpenoid, myriceric acid A, isolated from Myrica cerifera, and structure activity relationships of its derivatives, Chem.Pharm.Bull(Tokyo), 1996, Vol.44, No.2, p.343-51, Fig. 1, page 348, right column, lines 40 to 63	1-8
Y	WO 97/27314 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 31 July, 1997 (31.07.97), Example 2; page 16, lines 16 to 26 & AU 9713196 A & JP 09-526729 A	1-8
Y	TROST, Barry M. et al., Chemoselectivity in molybdenum-catalyzed alcohol and aldehyde oxidations, Tetrahedron Letters, 1984, Vol.25, No.2, 173-6, page 173, column 1, page 175, TABLE	1-8
Y	EP 1489091 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22 December, 2004 (22.12.04), Abstract; Claims; Par. Nos. [0071] to [0074], [0085] to [0088] & WO 2003/080643 A1 & AU 2003221074 A1 & BR 200308617 A & KR 2004105791 A & US 2005/143596 A1 & JP 2003-578396 A & TW 200306289 A & MX 2004008944 A1	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07J63/00 (2006.01), C07J75/00 (2006.01), C07B61/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07B 61/00, C07J 63/00, C07J 75/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年
 日本国登録実用新案公報 1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JCHEM (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 07-316188 A (塩野義製薬株式会社) 1995.12.05, 【化9】、【0014】、【0020】 & JP 3453188 B2	1-8
Y	KONOIKE, Toshiro et al., Practical Partial Synthesis of Myriceric Acid A, an Endothelin Receptor Antagonist, from Oleanolic Acid, Journal of Organic Chemistry, 1997, Vol.62, No.4, pp.960-966 Scheme 2, Scheme 3, 第961ページ左欄第19-22行、第965ページ 右欄第7-24行	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.02.2006
 国際調査報告の発送日 14.02.2006

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4C	9284
---	--	----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 628569 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 1994.12.14, 第7ページ 第15-22行 & JP 07-053484 A & US 5463107 A & TW 272974 A & DE 69400506 E & US 5587505 A & ES 2094622 T3 & CN 1106368 A & JP 2724114 B2 & CN 1215725 A & KR 201015 B1 & CN 1041938 C & CN 1070183 C	1 - 8
Y	KONOIKE, Toshiro et al, Synthesis of [2-13C]-oleanolic acid and [2-13C]-myricerone, Tetrahedron, 1999, Vol.55, No.52, pp.14901-14914 Scheme 1	1 - 8
Y	SAKURAWI, K. et al, Endothelin receptor antagonist triterpenoid, myriceric acid A, isolated from Myrica cerifera, and structure activity relationships of its derivatives, Chem Pharm Bull (Tokyo), 1996, Vol.44, No.2, p.343-51 Fig.1, 第348ページ 右欄第40-63行	1 - 8
Y	WO 97/27314 A1 (塩野義製薬株式会社) 1997.07.31, 実施例2、第16ページ 第16-26ページ & AU 9713196 A & JP 09-526729 A	1 - 8
Y	TROST, Barry M. et al., Chemoselectivity in molybdenum-catalyzed alcohol and aldehyde oxidations, Tetrahedron Letters, 1984, Vol.25, No.2, 173-6 第173ページ 第1コラム、第175ページ TABLE	1 - 8
Y	EP 1489091 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 2004.12.22, Abstract, Claims, [0071]-[0074], [0085]-[0088] & WO 2003/080643 A1 & AU 2003221074 A1 & BR 200308617 A & KR 2004105791 A & US 2005/143596 A1 & JP 2003-578396 A & TW 200306289 A & MX 2004008944 A1	1 - 8