

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-504670
(P2025-504670A)

(43)公表日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C	37/16 (2006.01)	C 0 7 C	37/16	4 C 0 8 6	
C 0 7 C	65/19 (2006.01)	C 0 7 C	65/19	4 C 2 0 6	
C 0 7 C	39/23 (2006.01)	C 0 7 C	39/23	4 H 0 0 6	
C 0 7 C	49/403(2006.01)	C 0 7 C	49/403	A	
C 0 7 C	45/28 (2006.01)	C 0 7 C	45/28		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全91頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-544860(P2024-544860)				
(86)(22)出願日	令和5年1月27日(2023.1.27)				
(85)翻訳文提出日	令和6年9月24日(2024.9.24)				
(86)国際出願番号	PCT/US2023/011743				
(87)国際公開番号	WO2023/147057				
(87)国際公開日	令和5年8月3日(2023.8.3)				
(31)優先権主張番号	63/303,614				
(32)優先日	令和4年1月27日(2022.1.27)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV				
		最終頁に続く			

(71)出願人	524280393 サイトラケム コーポレイション アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 4 2 コンコード ベッドフォード ストリート 3 3 スイート 2				
(74)代理人	100134832 弁理士 瀧野 文雄				
(74)代理人	100165308 弁理士 津田 俊明				
(74)代理人	100115048 弁理士 福田 康弘				
(72)発明者	キングズベリー ジェイソン エス . アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 0 1 アゴウラ ヒルズ カントリー グ レン ロード 2 7 4 6 3				
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 カンナビジオール、その誘導体、及び他のフィトカンナビノイドの合成方法

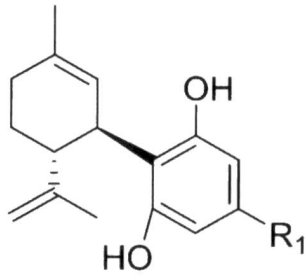
(57)【要約】
カンナビジオール (C B D) 及びデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C)、ならびにそれらの誘導体を、ラセミ混合物またはエナンチオ純粋形態で調製するための合成方法が、本明細書で提供される。プロセス中の関連する中間体を調製するための合成方法もまた本明細書で提供される。
【選択図】図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (-) - (I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 1】



10

(-) - (I)

式中、

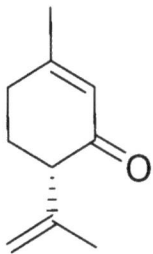
R₁ はアルキルであり、

前記プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【化 2】

20

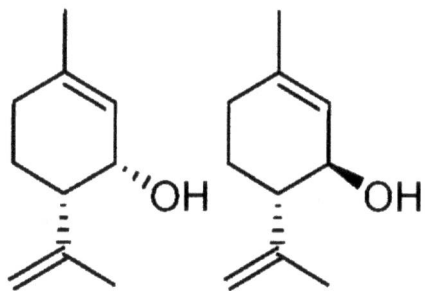


(+) - (I I a)

30

(i i) 単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I ') または単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された前記式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、

【化 3】



(+) - (I I ') (+) - (I I ' ')

40

を含む、前記プロセス。

【請求項 2】

前記酸化剤がクロム金属錯体または塩を含む、請求項 1 に記載のプロセス。

50

【請求項 3】

前記酸化剤が酸化クロム（ⅤⅠ）である、請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記第 1 の好適な溶媒がクロロホルムである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記還元剤がナトリウム金属を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである、請求項 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記第 2 の好適な溶媒がメタノールである、請求項 5 または 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

工程（ⅰⅰ）の前記反応が、塩化セリウム（ⅠⅠⅠ）またはヨウ化サマリウム（ⅠⅠⅠ）の存在下で起こる、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記還元剤がリチウム金属を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記還元剤が水素化アルミニウムリチウムである、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 11】

前記第 2 の好適な溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 9 または 10 に記載のプロセス。

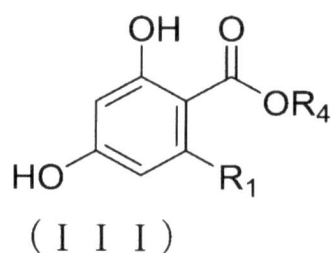
【請求項 12】

工程（ⅰⅰ）の前記反応が 0 未満の温度で起こる、請求項 9 ～ 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 13】

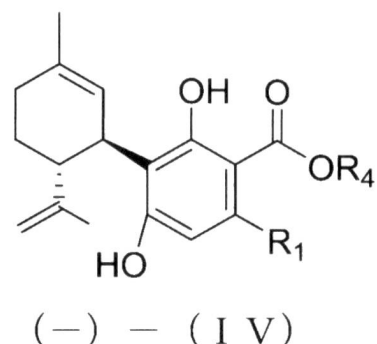
（ⅰⅰⅰ）式（-）-（ⅠⅤ）の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、酸の存在下で、工程（ⅰⅰ）で生成された式（+）-（ⅠⅠ'）または（+）-（ⅠⅠ''）の構造を有する前記化合物を、式（ⅠⅠⅠ）の構造を有し、

【化 4】



式中、R₄ はアルキルである化合物と反応させることを更に含む、

【化 5】



請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 14】

前記酸が有機酸またはルイス酸である、請求項 13 に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記酸がカンファースルホン酸である、請求項 14 に記載のプロセス。

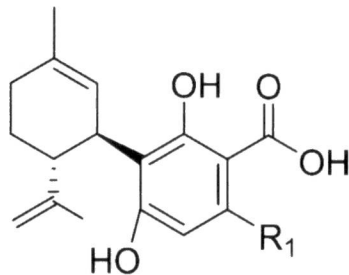
【請求項 16】

前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 17】

(iv) 工程 (iii) で生成された式 (-) - (IV) の構造を有する前記化合物を、式 (-) - (V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な塩基性加水分解条件に晒すことと、

【化 6】



(-) - (V)

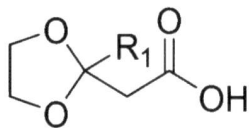
(v) 工程 (iv) で生成された式 (-) - (V) の構造を有する前記化合物を、式 (-) - (I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な脱カルボキシル化条件に晒すことと、を更に含む、請求項 13 ~ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 18】

式 (III) の構造を有する化合物が、

(a)

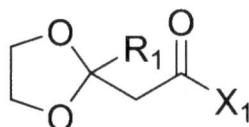
【化 7】



(VIa)

式 (VIa) の構造を有し、

【化 8】



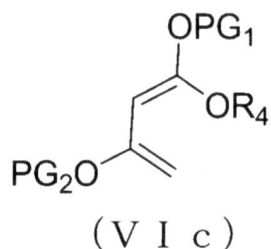
(VIb)

式中、

X₁ がハロゲン化物または活性化エステル部分である、化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、式 (VIb) の構造を有する化合物 (VIb) を、活性化剤と反応させることと、

(b) 式 (I I I) の前記構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、式 (V I b) の構造を有する化合物を、式 (V I c) の構造を有し、

【化 9】



10

第 2 の好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、式 (V I b) の構造を有する化合物を、式 (V I c) の構造を有し、

P G ₁ 及び P G ₂ がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、

R ₄ はアルキルである、ジエンと反応させることと、を含むプロセスによって調製される、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 9】

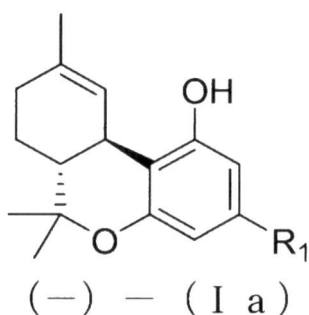
R ₁ が n - ペンチルである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 0】

20

式 (-) - (I a) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 1 0】



30

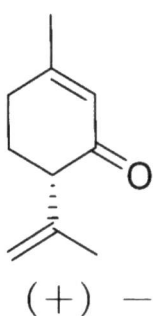
式中、

R ₁ はアルキルであり、

前記プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【化 1 1】

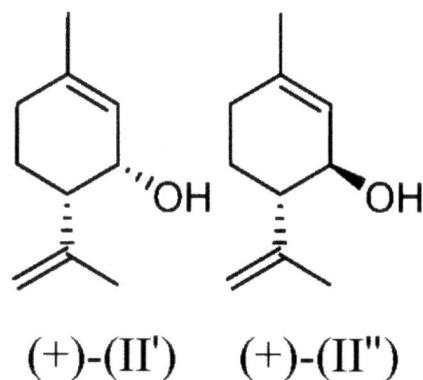


40

(i i) 単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I ') または単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で 50

、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された前記式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む、前記プロセス。

【化 1 2】



10

【請求項 2 1】

前記酸化剤がクロム金属錯体または塩を含む、請求項 2 0 に記載のプロセス。

【請求項 2 2】

前記酸化剤が酸化クロム (V I) である、請求項 2 1 に記載のプロセス。

【請求項 2 3】

前記第 1 の好適な溶媒がクロロホルムである、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 2 4】

前記還元剤がナトリウム金属を含む、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 5】

前記還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである、請求項 2 4 に記載のプロセス。

【請求項 2 6】

前記第 2 の好適な溶媒がメタノールである、請求項 2 4 または 2 5 に記載のプロセス。

【請求項 2 7】

工程 (i i) の前記反応が、塩化セリウム (I I I) またはヨウ化サマリウム (I I I) の存在下で起こる、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【請求項 2 8】

前記還元剤がリチウム金属を含む、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 9】

前記還元剤が水素化アルミニウムリチウムである、請求項 2 8 に記載のプロセス。

【請求項 3 0】

前記第 2 の好適な溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 2 8 または 2 9 に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

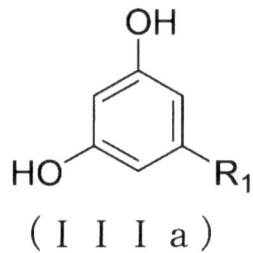
工程 (i i) の前記反応が 0 未満の温度で起こる、請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【請求項 3 2】

(i i i) 工程 (i i) で生成された式 (+) - (I I ') または (+) - (I I ' ') の構造を有する前記化合物を、第 2 の好適な溶媒中で、有機酸またはルイス酸の存在下で、式 (I I I a) の構造を有する化合物と反応させ、

【化 1 3】



それによって式 (-) - (I a) の構造を有する前記化合物を生成することを更に含む 10
、請求項 2 0 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

前記酸が有機酸またはルイス酸である、請求項 3 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

前記酸が、p - トルエンスルホン酸である、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 5】

前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 3 2 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

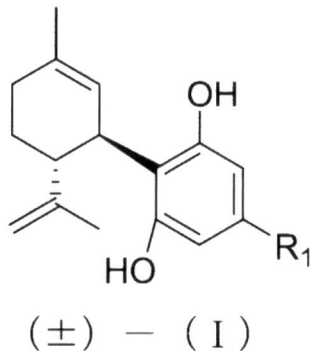
【請求項 3 6】

R₁ が n - ペンチルである、請求項 2 0 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のプロセス。 20

【請求項 3 7】

式 (±) - (I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 1 4】



30

式中、

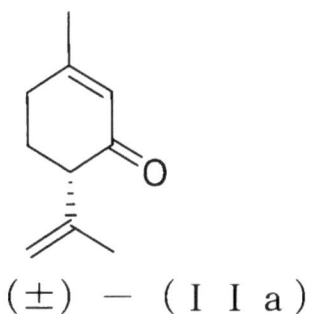
R₁ はアルキルであり、

前記プロセスは、

(i) 式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中でシトラールをルイス酸と反応させることを含む、前記プロセス。

【化 1 5】

40



50

【請求項 38】

前記シトラールが、シトラール A とシトラール B との混合物である、請求項 37 に記載のプロセス。

【請求項 39】

前記シトラールがシトラール B である、請求項 37 に記載のプロセス。

【請求項 40】

前記ルイス酸がアルミニウム金属中心を含む、請求項 37 ~ 39 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 41】

前記ルイス酸が塩化ジアルキルアルミニウムである、請求項 40 に記載のプロセス。

10

【請求項 42】

前記ルイス酸が塩化ジメチルアルミニウムである、請求項 41 に記載のプロセス。

【請求項 43】

前記ルイス酸が塩化ジエチルアルミニウムである、請求項 41 に記載のプロセス。

【請求項 44】

前記好適な溶媒中のシトラール溶液と、前記好適な溶媒中の前記ルイス酸溶液とが、2 ~ 4 時間にわたってゆっくりと混合される、請求項 37 ~ 43 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 45】

前記混合することが、0 未満の温度で行われる、請求項 44 に記載のプロセス。

20

【請求項 46】

前記混合することが、約 - 10 の温度で行われる、請求項 44 または 45 に記載のプロセス。

【請求項 47】

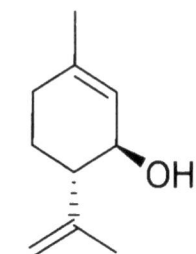
前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 37 ~ 46 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 48】

(i a) 式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (±) - (I I a) の構造を有する前記化合物を還元剤と反応させることを更に含む、請求項 37 ~ 47 のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【化 16】



(±) - (I I ' ')

40

【請求項 49】

前記還元剤がリチウム金属を含む、請求項 48 に記載のプロセス。

【請求項 50】

前記還元剤が水素化アルミニウムリチウムである、請求項 49 に記載のプロセス。

【請求項 51】

前記第 2 の好適な溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 49 または 50 に記載のプロセス。

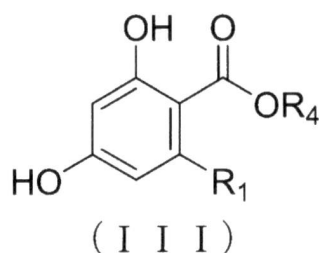
【請求項 52】

50

工程 (i a) の前記反応が 0 未満の温度で起こる、請求項 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5 3】

(i i) 式 (±) - (I V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、
【化 1 7】

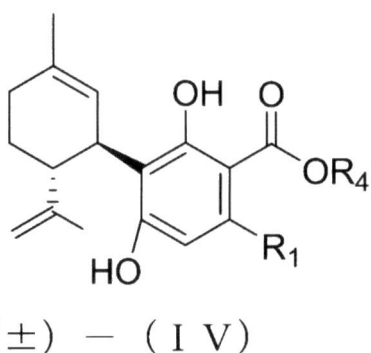


10

第 2 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、工程 (i) で生成された式 (±) - (I I) の構造を有する前記化合物を、式 (I I I) の構造を有し、

式中、R₄ はアルキルである、化合物と反応させることを更に含む、請求項 3 7 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【化 1 8】



20

【請求項 5 4】

前記酸が有機酸またはルイス酸である、請求項 5 3 に記載のプロセス。

【請求項 5 5】

前記酸がカンファースルホン酸である、請求項 5 4 に記載のプロセス。

【請求項 5 6】

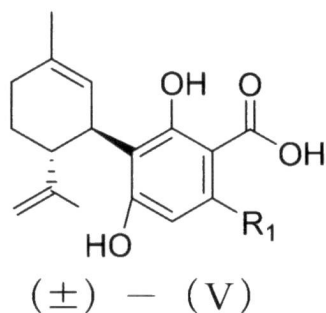
前記好適な第 2 の溶媒がジクロロメタンである、請求項 5 3 ~ 5 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5 7】

(i i i) 工程 (i i) で生成された式 (±) - (I V) の構造を有する前記化合物を、
式 (±) - (V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な塩基性加水分解条件に晒す
ことと、

40

【化 1 9】



10

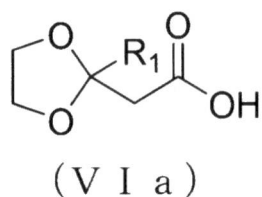
(i v) 工程 (i i i) で生成された式 (±) - (V) の構造を有する前記化合物を、式 (±) - (I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な脱カルボキシル化条件に晒すことと、を更に含む、請求項 5 3 ~ 5 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5 8】

式 (I I I) の構造を有する前記化合物が、

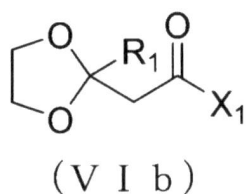
(a)

【化 2 0】



20

【化 2 1】



30

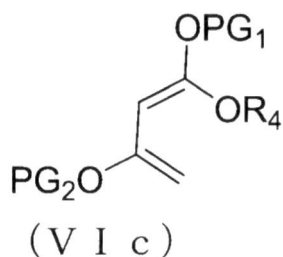
式中、

X_1 がハロゲン化物または活性化エステル部分である、式 (V I b) の構造を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、式 (V I a) の構造を有する化合物を、活性化剤と反応させることと、

(b) 式 (I I I) の前記構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、式 (V I b) の構造を有する前記化合物を、式 (V I c) の構造を有し、

【化 2 2】

40



式中、

P G ₁ 及び P G ₂ がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、

50

R₄ はアルキルである、ジエンと反応させることと、を含むプロセスによって調製される、請求項 53 ~ 57 のいずれか一項に記載のプロセス。

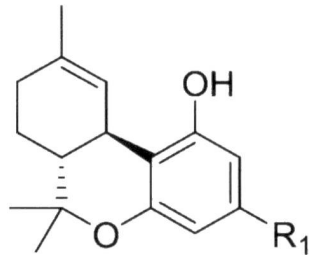
【請求項 59】

R₁ が n - ペンチルである、請求項 37 ~ 59 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 60】

式 (±) - (I a) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 23】



(±) - (I a)

10

式中、

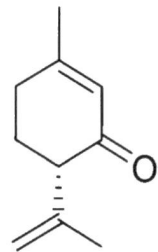
R₁ はアルキルであり、

前記プロセスは、

20

(i) 式 (±) - (II a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中でシトラールをルイス酸と反応させること

【化 24】



(±) - (II a)

30

を含む、前記プロセス。

【請求項 61】

前記シトラールが、シトラール A とシトラール B との混合物である、請求項 61 に記載のプロセス。

【請求項 62】

前記シトラールがシトラール B である、請求項 61 に記載のプロセス。

【請求項 63】

40

前記ルイス酸がアルミニウム金属中心を含む、請求項 60 ~ 62 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 64】

前記ルイス酸が塩化ジアルキルアルミニウムである、請求項 63 に記載のプロセス。

【請求項 65】

前記ルイス酸が塩化ジメチルアルミニウムである、請求項 64 に記載のプロセス。

【請求項 66】

前記ルイス酸が塩化ジエチルアルミニウムである、請求項 64 に記載のプロセス。

【請求項 67】

前記好適な溶媒中のシトラール溶液と、前記好適な溶媒中の前記ルイス酸溶液とが、2

50

～ 4 時間にわたってゆっくりと混合される、請求項 6 0 ～ 6 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6 8】

前記混合することが、0 未満の温度で行われる、請求項 6 7 に記載のプロセス。

【請求項 6 9】

前記混合することが、約 - 1 0 の温度で行われる、請求項 6 7 または 6 8 に記載のプロセス。

【請求項 7 0】

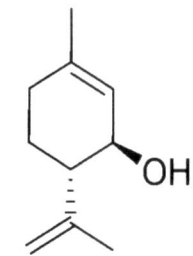
前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 6 0 ～ 6 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

10

【請求項 7 1】

(i a) 式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (±) - (I I a) の構造を有する前記化合物を還元剤と反応させることを更に含む、請求項 6 0 ～ 7 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

【化 2 5】



(±) - (I I ' ')

20

【請求項 7 2】

前記還元剤がリチウム金属を含む、請求項 7 1 に記載のプロセス。

【請求項 7 3】

前記還元剤が水素化アルミニウムリチウムである、請求項 7 2 に記載のプロセス。

30

【請求項 7 4】

前記第 2 の好適な溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 7 2 または 7 3 に記載のプロセス。

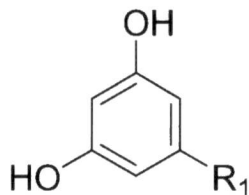
【請求項 7 5】

工程 (i a) の前記反応が 0 未満の温度で起こる、請求項 7 1 ～ 7 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 7 6】

(i i) 工程 (i) で生成された式 (±) - (I I) の構造を有する前記化合物を、第 2 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、式 (I I I a) の構造を有する化合物と反応させ、

【化 2 6】



(I I I a)

40

それによって式 (±) - (I a) の構造を有する前記化合物を生成することを更に含む、請求項 6 0 ～ 7 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

50

【請求項 77】

前記酸が有機酸またはルイス酸である、請求項 76 に記載のプロセス。

【請求項 78】

前記酸が p - トルエンスルホン酸である、請求項 77 に記載のプロセス。

【請求項 79】

前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 76 ~ 78 のいずれか一項に記載のプロセス。

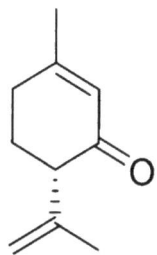
【請求項 80】

R₁ が n - ペンチルである、請求項 60 ~ 79 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 81】

式 (±) - (IIa) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 27】



(±) - (IIa)

前記化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中でシトラールをルイス酸と反応させることを含む、前記プロセス。

【請求項 82】

前記シトラールが、シトラール A とシトラール B との混合物である、請求項 81 に記載のプロセス。

【請求項 83】

前記シトラールがシトラール B である、請求項 81 に記載のプロセス。

【請求項 84】

前記ルイス酸がアルミニウム金属中心を含む、請求項 81 ~ 83 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 85】

前記ルイス酸が塩化ジアルキルアルミニウムである、請求項 84 に記載のプロセス。

【請求項 86】

前記ルイス酸が塩化ジメチルアルミニウムである、請求項 85 に記載のプロセス。

【請求項 87】

前記ルイス酸が塩化ジエチルアルミニウムである、請求項 85 に記載のプロセス。

【請求項 88】

前記好適な溶媒中のシトラール溶液と、前記好適な溶媒中の前記ルイス酸溶液とが、2 ~ 4 時間にわたってゆっくりと混合される、請求項 81 ~ 87 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 89】

前記混合することが、0 未満の温度で行われる、請求項 88 に記載のプロセス。

【請求項 90】

前記混合することが、約 - 10 の温度で行われる、請求項 88 または 89 に記載のプロセス。

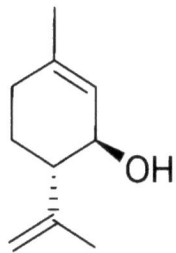
【請求項 91】

前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 81 ~ 90 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9 2】

式 (±) - (I I'') の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 2 8】



(±) - (I I'')

10

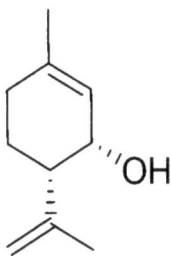
請求項 8 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載のプロセスに従い式 (±) - (I I a) の構造を有する前記化合物を調製することと、式 (+) - (I I'') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で式 (±) - (I I a) の構造を有する前記化合物を還元剤と反応させることと、を含む、前記プロセス。

【請求項 9 3】

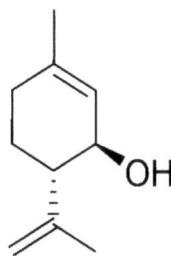
式 (+) - (I I') または (+) - (I I'') の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

20

【化 2 9】



(+) - (I I')



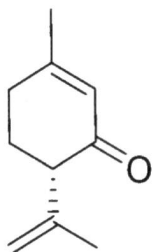
(+) - (I I'')

30

前記プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【化 3 0】



(+) - (I I a)

40

(ii) 単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I') または単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I'') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (+) - (I I a) の構造を有する前記化合物を還元剤と反応させることと、を含む、前記プロセス。

【請求項 9 4】

50

前記酸化剤がクロム金属錯体または塩を含む、請求項 9 3 に記載のプロセス。

【請求項 9 5】

前記酸化剤が酸化クロム (V I) である、請求項 9 4 に記載のプロセス。

【請求項 9 6】

前記第 1 の好適な溶媒がクロロホルムである、請求項 9 3 ~ 9 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9 7】

前記還元剤がナトリウム金属を含む、請求項 9 3 ~ 9 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9 8】

10

前記還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである、請求項 9 7 に記載のプロセス。

【請求項 9 9】

前記第 2 の好適な溶媒がメタノールである、請求項 9 7 または 9 8 に記載のプロセス。

【請求項 1 0 0】

工程 (i i) の前記反応が、塩化セリウム (I I I) またはヨウ化サマリウム (I I I) の存在下で起こる、請求項 9 7 ~ 9 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 0 1】

前記還元剤がリチウム金属を含む、請求項 9 3 ~ 9 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 0 2】

20

前記還元剤が水素化アルミニウムリチウムである、請求項 1 0 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 0 3】

前記第 2 の好適な溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 1 0 1 または 1 0 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 0 4】

工程 (i i) の前記反応が 0 未満の温度で起こる、請求項 1 0 1 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 0 5】

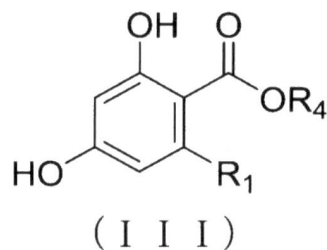
(+) - (I I ' ') のみが工程 (i i) で生成される、請求項 5 7、7 6、及び 9 3 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【請求項 1 0 6】

式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 3 1】



40

式中、

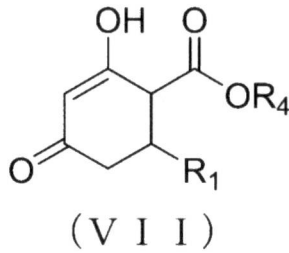
R₁ はアルキルであり、

R₄ はアルキルであり、

前記プロセスは、

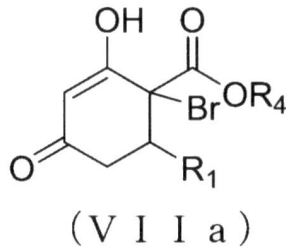
(i) 式 (V I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、

【化 3 2】



第 1 の好適な溶媒中で、式 (V I I a) の構造を有する化合物を、 Br_2 と反応させることを含む、

【化 3 3】



前記プロセス。

【請求項 1 0 7】

前記第 1 の好適な溶媒がジメチルホルムアミドである、請求項 1 0 6 に記載のプロセス。

【請求項 1 0 8】

前記反応が、 $-10 \sim 10$ の温度で行われる、請求項 1 0 6 または 1 0 7 に記載のプロセス。

【請求項 1 0 9】

前記反応が、 $-10 \sim 0$ の温度で行われる、請求項 1 0 6 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 1 0】

約 1 モル当量の Br_2 が前記反応に使用される、請求項 1 0 6 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 1 1】

(i i) 式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (V I I a) の構造を有する前記化合物を還流させることを更に含む、請求項 1 0 6 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 1 2】

前記第 2 の好適な溶媒がトルエンである、請求項 1 1 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 1 3】

式 (V I I) の構造を有する前記化合物が、式 (V I I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 3 の好適な溶媒中で、塩基の存在下で、マロン酸ジメチルを *trans*-3-ノネン-2-オンと反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 0 6 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 1 4】

前記塩基がナトリウムメトキシドである、請求項 1 1 3 に記載のプロセス。

【請求項 1 1 5】

前記第 3 の好適な溶媒がメタノールである、請求項 1 1 3 または 1 1 4 に記載のプロセス。

【請求項 1 1 6】

10

20

30

40

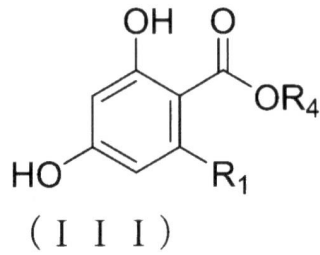
50

前記反応が還流時に起きる、請求項 1 1 3 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 1 7】

式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 3 4】



10

式中、

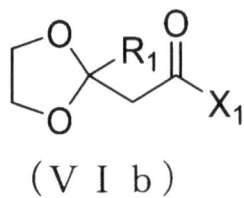
R_1 はアルキルであり、

R_4 はアルキルであり、

前記プロセスは、

(b) 式 (I I I) の前記構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、式 (V I b) の構造を有し、

【化 3 5】



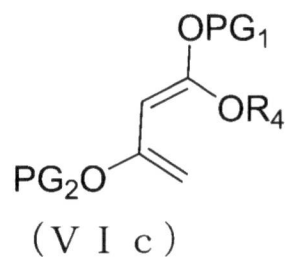
20

式中、

X_1 が、ハロゲン化物または活性化エステル部分である化合物を、

式 (V I c) の構造を有し、

【化 3 6】



30

式中、

PG_1 及び PG_2 がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、

R_4 はアルキルである、ジエンと反応させることを含む、前記プロセス。

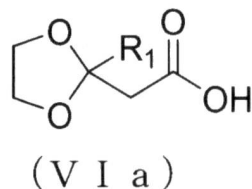
40

【請求項 1 1 8】

(a)

式 (V I a)

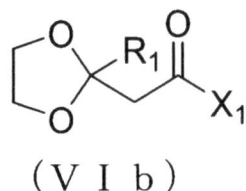
【化 3 7】



の構造を有する化合物を、第 1 の適切な溶媒中で、式 (V I b) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で活性化剤と反応させることを更に含む、

10

【化 3 8】



式中、 X_1 が、ハロゲン化物または活性化エステル部分である、請求項 1 1 7 に記載のプロセス。

20

【請求項 1 1 9】

工程 (a) において、前記活性化剤が塩化オキサリルである、請求項 1 1 8 に記載のプロセス。

【請求項 1 2 0】

前記第 1 の好適な溶媒がベンゼンである、請求項 1 1 9 に記載のプロセス。

【請求項 1 2 1】

工程 (b) において、前記ルイス酸が塩化チタンである、請求項 1 1 7 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 2 2】

前記好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 1 2 1 に記載のプロセス。

30

【請求項 1 2 3】

R_4 がメチルである、請求項 1 0 6 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

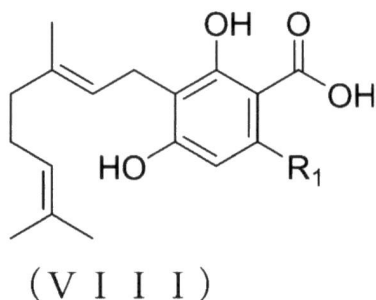
【請求項 1 2 4】

R_1 が n - ペンチルである、請求項 1 1 7 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 2 5】

式 (V I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスであって：

【化 3 9】



40

式中、

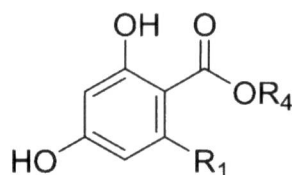
R_1 はアルキルであり、

R_4 はアルキルであり、

前記プロセスは、

50

(i) 式 (V I I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、
【化 4 0】

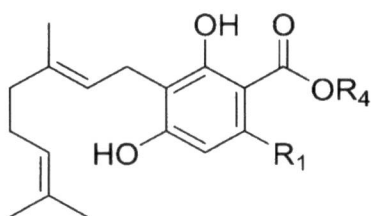


(V I I I)

10

第 1 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、式 (I I I) の構造を有する化合物を、ゲラニオールと反応させることを含む、

【化 4 1】



(V I I I a)

20

前記プロセス。

【請求項 1 2 6】

前記酸が有機酸またはルイス酸である、請求項 1 2 5 に記載のプロセス。

【請求項 1 2 7】

前記酸がカンファースルホン酸または p - トルエンスルホン酸である、請求項 1 2 6 に記載のプロセス。

【請求項 1 2 8】

前記第 1 の好適な溶媒がジクロロメタンである、請求項 1 2 5 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【請求項 1 2 9】

前記反応が、0 ~ 2 5 の温度で行われる、請求項 1 2 5 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 3 0】

(i i) 工程 (i) で調製された式 (V I I I a) の構造を有する前記化合物を、式 (V I I I) の構造を有する前記化合物を生成するのに十分な脱カルボキシ化条件に晒すことと、を更に含む、請求項 1 2 5 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 3 1】

R 4 がメチルである、請求項 1 2 5 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【請求項 1 3 2】

R 1 が n - ペンチルである、請求項 1 2 5 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 3 3】

式 (I I I) の前記化合物が、請求項 1 0 6 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載のプロセスに従って生成される、請求項 1 2 5 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 3 4】

式 (I I I) の前記化合物が、請求項 1 1 7 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載のプロセスに従って生成される、請求項 1 2 5 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

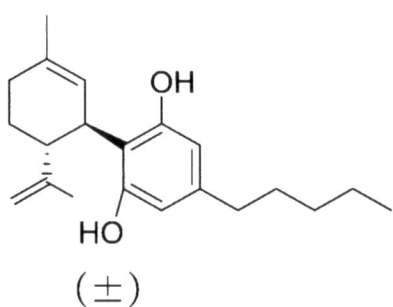
【請求項 1 3 5】

前記生成された化合物が、以下の構造を有する、請求項 3 7 ~ 5 9 のいずれか一項に記

50

載のプロセス。

【化 4 2】

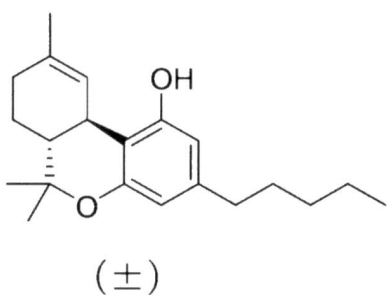


10

【請求項 1 3 6】

前記生成された化合物が、以下の構造を有する、請求項 6 0 ~ 8 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

【化 4 3】

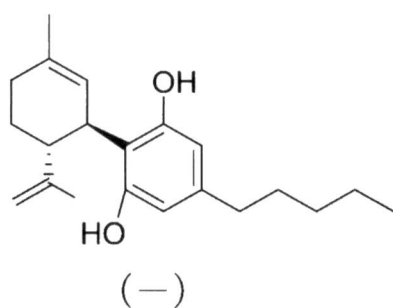


20

【請求項 1 3 7】

前記生成された化合物が、以下の構造を有する、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【化 4 4】



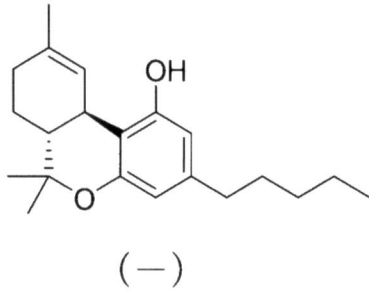
30

【請求項 1 3 8】

前記生成された化合物が、以下の構造を有する、請求項 2 0 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【化 4 5】

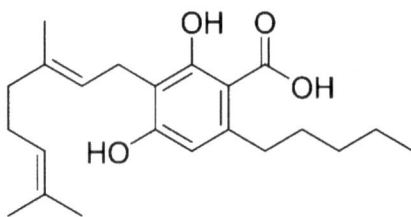


10

【請求項 1 3 9】

前記生成された化合物が、以下の構造を有する、請求項 1 2 5 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【化 4 6】



20

【請求項 1 4 0】

(±) - カンナビジオール (CBD) を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、請求項 8 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の (±) - イソピペリテノンの調製を含む、前記プロセス。

【請求項 1 4 1】

(±) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、請求項 8 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の (±) - イソピペリテノンの調製を含む、前記プロセス。

【請求項 1 4 2】

(-) - カンナビジオール (CBD) を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、請求項 9 3 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の (+) - trans - イソピペリテノールの調製を含む、前記プロセス。

30

【請求項 1 4 3】

(-) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、請求項 9 3 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の (+) - trans - イソピペリテノールの調製を含む、前記プロセス。

【請求項 1 4 4】

(±) - カンナビジオール (CBD) 及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記 (±) - カンナビジオール (CBD) が、請求項 1 ~ 1 9 または 3 7 ~ 5 9 のいずれか一項に記載のプロセスに従って生成される、前記医薬組成物。

40

【請求項 1 4 5】

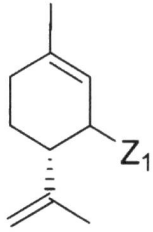
(±) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) 及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記 (±) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) が、請求項 2 0 ~ 3 6 または 6 0 ~ 8 0 のいずれか一項に記載のプロセスに従って生成される、前記医薬組成物。

【請求項 1 4 6】

以下の構造を有する化合物であって、

50

【化 4 7】



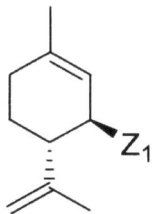
式中、 Z_1 は、OH、OM、OT、またはハロである、前記化合物。

10

【請求項 1 4 7】

構造

【化 4 8】



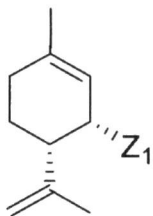
20

を有し、示される絶対配置を有する、請求項 1 4 6 に記載の化合物。

【請求項 1 4 8】

構造

【化 4 9】



30

を有し、示される絶対配置を有する、請求項 1 4 6 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願]

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる 2022 年 1 月 27 日出願の米国仮特許出願番号 63 / 303 , 614 に対する利益及びその優先権を主張するものである。

【背景技術】

40

【0002】

一般的にカンナビノイドとして知られる 100 種類を超える化合物 (Hanus , L . O . et al . 2016) が、Cannabis sativa 植物中で発見されている。これらの天然産物の中には、カンナビジオール (CBD) 及びデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) が含まれる。米国では、カンナビジオール薬である Epidiolex (登録商標) が、2018 年に Food and Drug Administration により 2 種類の稀なてんかん障害の治療に関して承認されており、この化合物は、他の病気に関して大規模に研究されている。デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールの一般名である Dronabinol は、制吐剤 (食欲刺激剤) 及び睡眠時無呼吸症緩和剤としての広い医学的有用性を有する。HIV / AIDS 誘発性食欲不振

50

、化学療法誘発性嘔気、及び緑内障の治療に対する臨床使用もFDAに承認されている。てんかん治療用のカンナビジバリン及び糖尿病治療用のテトラヒドロカンナビジバリンを含む、他の多くのカンナビノイドが様々な適応症に関して調査されている。

【0003】

天然カンナビノイド及び関連化合物を生成するための多くの異なる経路が報告されている (Mechoulam, R., McCallum, N. K., and Burstein, S. 1976; Aguilon, A. R. et al. 2021)。商業規模でのCBDの製造は、特に、オリベトール (1, 3 - ジヒドロキシ - 5 - ペンチルベンゼン) のフリーデル・クラフツアルキル化に依存して中心アリール - モノテルペニル C - C 結合を構築する直接合成及び収束合成に関して、多くの課題を提示する。この反応では、テルペニル化を促進するために強力なルイスまたはブレンステッド酸性試薬が必要であることから、フェノール性ヒドロキシル基が $\Delta 9$ - THC のジヒドロピラン環へと更に環化することを阻止するのは不可能であり得る。所望の生成物から分離するのに時間のかかる、cis - $\Delta 9$ - THC (ジヒドロピラン立体異性体)、 $\Delta 8$ - THC (シクロヘキセン二重結合の転位に由来する)、及び iso - THC (n - ペンチル基に対してオルトの F - C アルキル化から生じる位置異性体) 形態などの追加の異性体。これにより、多数の報告された合成に対する時間及びコストが増し (Petrzilkova, T. et al. 1967; Baek, S. H., Srebniak, M., and Mechoulam, R. 1985)、活性薬剤成分の現在の純度基準を達成することが困難となる。天然 CBD の抽出及び精製は、経済的に魅力的でなく、また農業上の制約がある。例えば、向精神性の $\Delta 9$ - THC を低量で含有するように特別に育種された大麻の工業用株でさえ、生育条件または収穫条件の変動が原因で、法的制限の 0.3 乾燥質量 % を超過することが見出され得る。THC による汚染を制限可能な代替的な合成経路が知られているが、これらは保護されたオリベトール中間体に依存しているため、その経路はより長いものとなる (Aguilon, A. R. et al. 2021)。

【0004】

デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール ($\Delta 9$ - THC) が酸触媒性の異性化を受けることができる高速な設備を前提とすると、開示されている最も効率的な化学合成は、単一のフリーデル・クラフツ生成物の選択的結晶化及び単離に基づく傾向があり、多くの場合、収率は 35 ~ 45 % 以下である。Souza et al. (2008) は、穏やかな塩化亜鉛 (II) 促進性の条件を用いた後期ジヒドロピラン環化を特徴とする $\Delta 9$ - THC 合成を報告している (収率 49 %)。テルペンフラグメントとして cis - メンタ - 1 - エン - 3, 8 - ジオールを使用して、三級アルコールとしての CBD で見られるイソプロペニル置換基を効果的にマスクすることで、この戦略が可能になる。合成全体を通してジヒドロピラン環を潜在形態で担持することにより、著者らは、カンファースルホン酸 (CSA) をプロモーターとして用いたオリベトールのフリーデル・クラフツアルキル化において 39 % の収率を達成した。しかしながら、この経路全体に欠点が存在する。10 C cis - メンタ - 1 - エン - 3, 8 - ジオールは、プロパルギル性アルコールから調製するために 6 つの直線的な工程を要し、光学活性材料を得るためには分割が必要である。別の経路では、Burdick et al. (2012) もまた、フリーデル・クラフツテルペニル化及びジヒドロピラン環化のための別個の試薬を開発することができた。オリベトール (及びオリベトラートエステル) と、より一般的に使用されるテルペン成分である (+) - メンタジエノールとの縮合にスカンジウム (III) トリフレートを使用すると、粗製カンナビジオラートエチル (ethyl cannibidiolate) が得られ、これは還流時に加水分解及び脱カルボキシル化の両方を経て、44 % の固体 CBD をもたらす。第 2 の技術革新は、CBD から 95.6 % の $\Delta 9$ - THC と 1.1 % の cis - $\Delta 9$ - THC との混合物に選択的に環化するための試薬としてのトリイソブチルアルミニウムを特徴とする。しかし、前述の報告にあるように、モノテルペン (+) - メンタジエノールへのアクセスは、(+)-リモネンオキシドまたは (R) - リモネン自体からの典型的には 3 ~ 5 回の操作である多段階合成を必要とする。

10

20

30

40

50

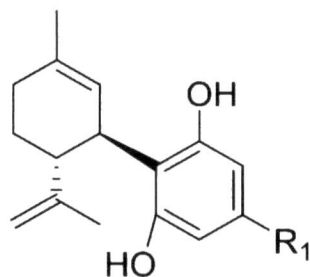
【発明の概要】

【0005】

特定の実施形態では、本開示は、式(±) - (I)の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【0006】

【化1】



(±) - (I)

10

【0007】

式中、

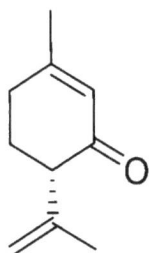
R₁はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式(±) - (IIa)の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【0008】

【化2】



(±) - (IIa)

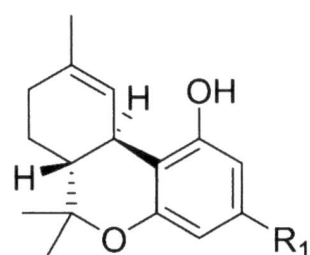
30

【0009】

特定の実施形態では、本開示はまた、式(±) - (Ia)の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【0010】

【化3】



(±) - (Ia)

40

50

【 0 0 1 1 】

式中、

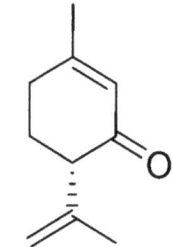
 R_1 はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【 0 0 1 2 】

【 化 4 】



(±) - (I I a)

10

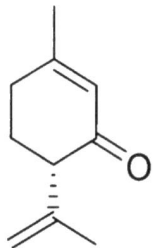
【 0 0 1 3 】

特定の実施形態では、本開示は更に、式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

20

【 0 0 1 4 】

【 化 5 】



(±) - (I I a)

30

【 0 0 1 5 】

該プロセスは、該化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【 0 0 1 6 】

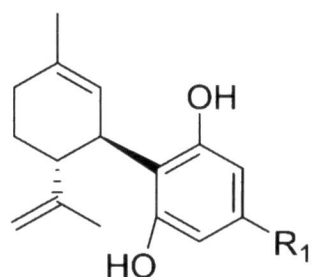
特定の実施形態では、本開示は更に、式 (-) - (I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 0 1 7 】

40

50

【化 6】



(－)－(I)

10

【0018】

式中、

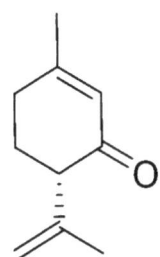
 R_1 はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式(+)-(IIa)の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第1の好適な溶媒中で、(R)-リモネンを酸化剤と反応させることと、

【0019】

【化 7】



(+)－(IIa)

20

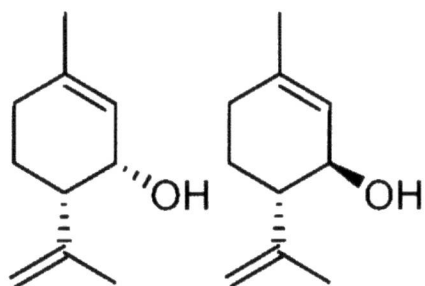
30

【0020】

(ii) 単一のエナンチオマーとしての式(+)-(II')または単一のエナンチオマーとしての式(+)-(II'')の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第2の好適な溶媒中で、工程(i)で生成された式(IIa)の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【0021】

【化 8】



(+)-(II')

(+)-(II'')

40

【0022】

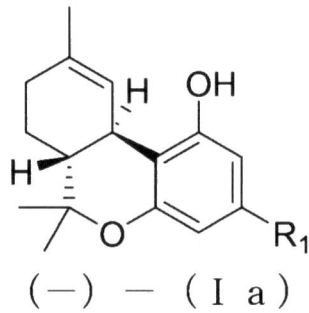
特定の実施形態では、本開示は更に、式(－)-(Ia)の構造を有する化合物を生成

50

するためのプロセスを提供し、

【 0 0 2 3 】

【 化 9 】



10

【 0 0 2 4 】

式中、

R₁ はアルキルであり、

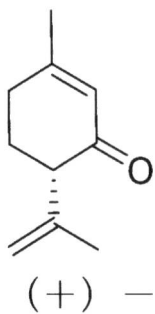
該プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、(R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【 0 0 2 5 】

20

【 化 1 0 】



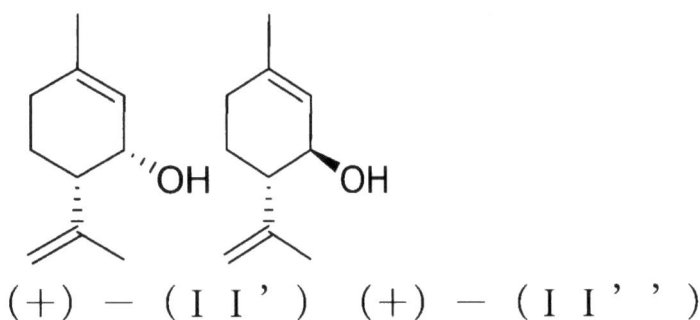
30

【 0 0 2 6 】

(i i) 単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I ') または単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、工程 (i) で生成された式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【 0 0 2 7 】

【 化 1 1 】



40

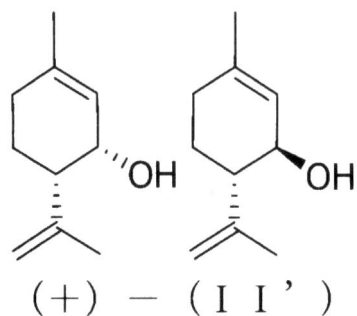
【 0 0 2 8 】

特定の実施形態では、本開示は更に、式 (+) - (I I ') または (+) - (I I ' ') 50

の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 0 2 9 】

【 化 1 2 】



10

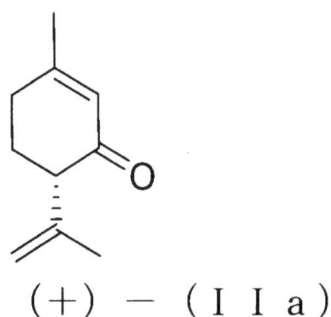
【 0 0 3 0 】

該プロセスは、

(i) 式 (+) - (1 I 1 a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、(R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【 0 0 3 1 】

【 化 1 3 】



20

【 0 0 3 2 】

(i i) 単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (1 I 1 ') または単一のエナンチオマーとしての式 (+) - (1 I 1 ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、工程 (i) で生成された式 (+) - (1 I 1 a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

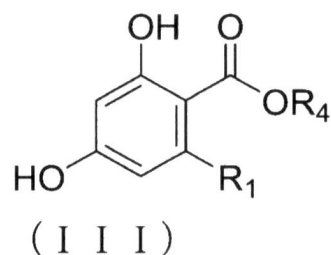
30

【 0 0 3 3 】

特定の実施形態では、本開示は更に、式 (1 I 1 I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 0 3 4 】

【 化 1 4 】



40

【 0 0 3 5 】

式中、

R₁ はアルキルであり、

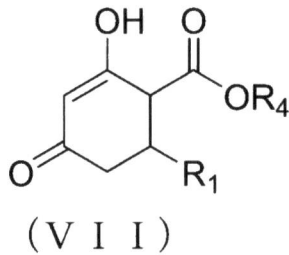
50

R₄ はアルキルであり、
 該プロセスは、

(i) 式 (V I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、

【 0 0 3 6 】

【 化 1 5 】



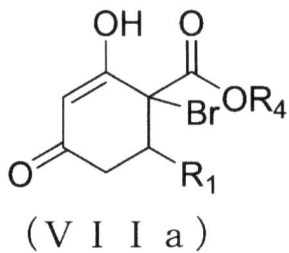
10

【 0 0 3 7 】

第 1 の好適な溶媒中で、式 (V I I) の構造を有する化合物を、Br₂ と反応させることを含む。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 6 】



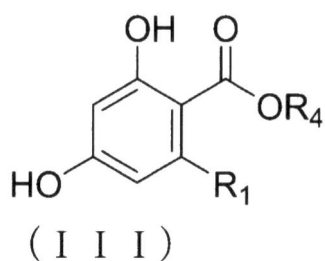
20

【 0 0 3 9 】

特定の実施形態では、本開示は更に、式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 0 4 0 】

【 化 1 7 】



40

【 0 0 4 1 】

式中、

R₁ はアルキルであり、

R₄ はアルキルであり、

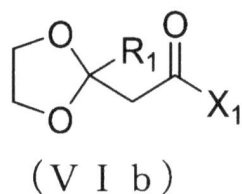
該プロセスは、

(b) 式 (I I I) の構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、式 (V I b) の構造を有し、

【 0 0 4 2 】

50

【化 1 8】



【 0 0 4 3】

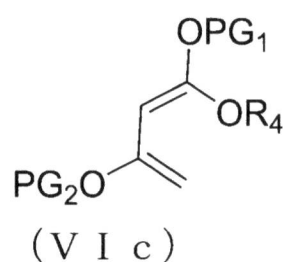
式中、

10

X_1 が、ハロゲン化物または活性化エステル部分である、化合物を、式 (V I c) の構造を有し、

【 0 0 4 4】

【化 1 9】



20

【 0 0 4 5】

式中、

PG_1 及び PG_2 がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、
 R_4 はアルキルである、ジエンと反応させることを含む。

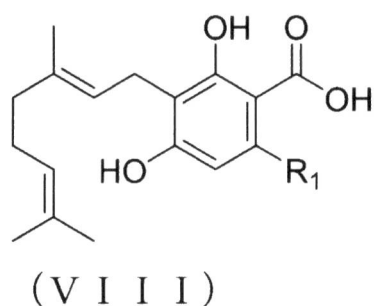
【 0 0 4 6】

特定の実施形態では、本開示は更に、式 (V I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 0 4 7】

30

【化 2 0】



40

【 0 0 4 8】

式中、

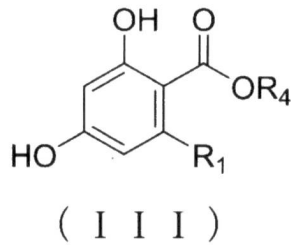
R_1 はアルキルであり、
 R_4 はアルキルであり、
 該プロセスは、

(i) 式 (V I I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、

【 0 0 4 9】

50

【化 2 1】



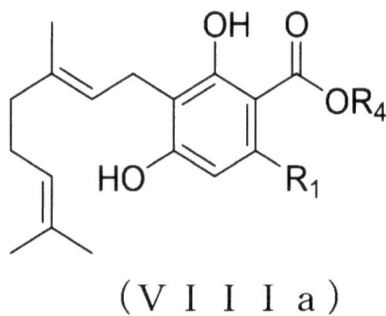
【0050】

10

第 1 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、式 (I I I) の構造を有する化合物

【0051】

【化 2 2】



20

【0052】

を、ゲラニオールと反応させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図 1】カンナビジオール (C B D) までの一般的な合成経路。

【図 2】デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - T H C) までの一般的な合成経路。

30

【図 3】カンナビゲロール酸 (C B G A) までの合成経路の例。

【発明を実施するための形態】

【0054】

本発明は、フィトカンナビノイドの調製における非効率性を克服することを目的とする。具体的には、立体化学的かつ位置化学的に制御されており、したがって自然界における代謝産物が生合成される方法を反映するやり方で、最後から 2 番目の前駆体としてのカンナビジオール酸 (C B D A) から C B D を調製するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、本発明の合成経路は、アキラルかつ非常に豊富な出発物質からわずか 1 ~ 2 工程で、フリーデル・クラフツアルキル化のための立体濃縮されたモノテルペノイドを提供する。本明細書では、例えばラセミ体またはエナンチオ純粋形態のカンナビジオール (C B D) 及びデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - T H C) までの、改善された合成経路が開示される。容易に入手可能で安価な出発物質、例えばシトラール及びリモネンから出発すると、経路はスケラブルかつ費用対効果が高い。重要な中間体、例えば、trans - イソペリテノール及びオリベトール酸メチル (m e t h y l o l i v e t o l a t e) までの合成経路もまた開示される。

40

【0055】

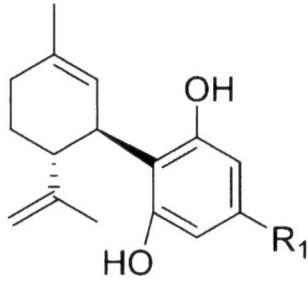
〔プロセス〕

特定の実施形態では、本発明は、式 (±) - (I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスに関連し、

【0056】

50

【化 2 3】



(±) — (I)

10

【0057】

式中、

 R_1 はアルキルであり、

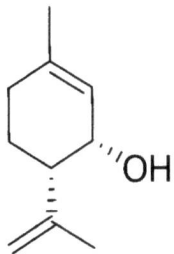
該プロセスは、

(i) 式(±) - (II') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【0058】

【化 2 4】

20



(±) — (II')

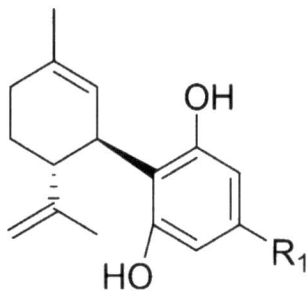
30

【0059】

特定の実施形態では、本発明は、式(±) - (I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスに関連し、

【0060】

【化 2 5】



(±) — (I)

40

【0061】

式中、

 R_1 はアルキルであり、

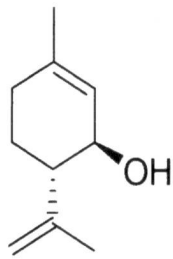
該プロセスは、

50

(i) 式 (±) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【 0 0 6 2 】

【 化 2 6 】



(±) - (I I ' ')

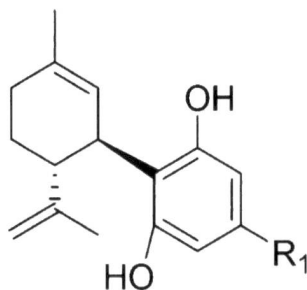
10

【 0 0 6 3 】

特定の実施形態では、本発明は、式 (±) - (I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスに関連し、

【 0 0 6 4 】

【 化 2 7 】



(±) - (I)

20

【 0 0 6 5 】

式中、

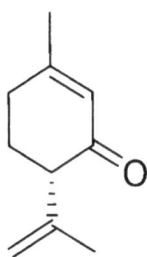
R_1 はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【 0 0 6 6 】

【 化 2 8 】



(±) - (I I a)

40

【 0 0 6 7 】

特定の実施形態では、シトラールは、シトラール A とシトラール B との混合物である。

50

他の実施形態では、シトラールはシトラール B である。

【 0 0 6 8 】

特定の実施形態では、ルイス酸は、アルミニウム金属中心を含む。

【 0 0 6 9 】

特定の実施形態では、ルイス酸は、アルミニウム (I I I) 塩を含む。

【 0 0 7 0 】

特定の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジアルキルアルミニウムである。

【 0 0 7 1 】

特定の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジメチルアルミニウムである。他の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジエチルアルミニウムである。

10

【 0 0 7 2 】

特定の実施形態では、好適な溶媒中のシトラール溶液と、好適な溶媒中のルイス酸溶液とが、2 ~ 4 時間にわたってゆっくりと混合される。

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態では、混合することは、0 未満の温度で行われる。

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、混合することは、約 - 1 0 の温度で行われる。他の実施形態では、混合することは、約 - 2 0 ~ 0 の温度で行われる。

【 0 0 7 5 】

特定の実施形態では、好適な溶媒はジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、好適な溶媒はクロロホルムである。

20

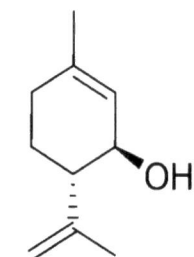
【 0 0 7 6 】

特定の実施形態では、プロセスは、

(i a) 式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、工程 (i) で生成された式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることを更に含む。

【 0 0 7 7 】

【 化 2 9 】



(±) - (I I ' ')

30

【 0 0 7 8 】

特定の実施形態では、還元剤はリチウム金属を含む。

40

【 0 0 7 9 】

特定の実施形態では、還元剤は水素化アルミニウムリチウムである。

【 0 0 8 0 】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はテトラヒドロフランである。

【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、0 未満の温度で起こる。

【 0 0 8 2 】

特定の実施形態では、プロセスは、

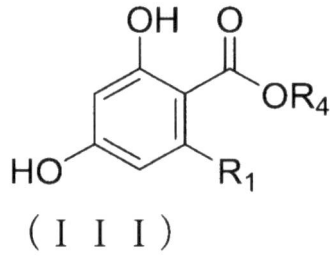
(i i) 式 (±) - (I V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、工程 (i) で生成された式 (±) - (I I) の

50

構造を有する化合物を、式 (I I I) の構造を有し、

【 0 0 8 3 】

【 化 3 0 】



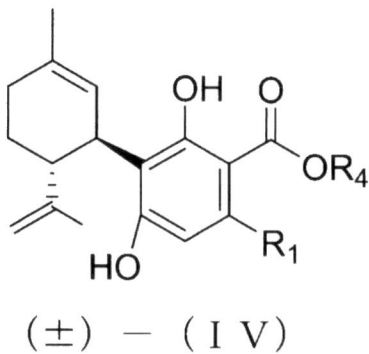
10

【 0 0 8 4 】

式中、 R_4 はアルキルである、化合物と反応させること

【 0 0 8 5 】

【 化 3 1 】



20

【 0 0 8 6 】

を更に含む。

【 0 0 8 7 】

30

特定の実施形態では、酸は、有機酸またはルイス酸である。特定の実施形態では、酸は有機酸である。特定の実施形態では、有機酸はカンファースルホン酸である。

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒は、ジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、第 2 の好適な溶媒は、クロロホルムである。

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、プロセスは、

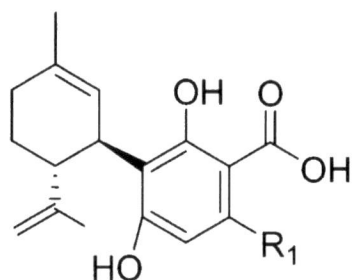
(i i i) 工程 (i i) で生成された式 (±) - (I V) の構造を有する化合物を、式 (±) - (V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な塩基性加水分解条件に晒すことと、

40

【 0 0 9 0 】

50

【化 3 2】



(±) — (V)

10

【0091】

(iv) 工程 (iii) で生成された式 (±) - (V) の構造を有する化合物を、式 (±) - (I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な脱カルボキシル化条件に晒すことと、を更に含む。

【0092】

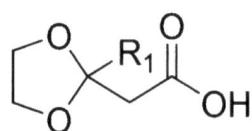
特定の実施形態では、式 (III) の構造を有する化合物は、

(a)

【0093】

20

【化 3 3】



(VI a)

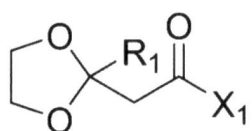
【0094】

式 (VI b) の構造を有し、

30

【0095】

【化 3 4】



(VI b)

【0096】

40

式中、

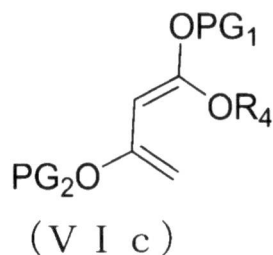
X₁ がハロゲン化物または活性化エステル部分である化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、式 (VI a) の構造を有する化合物 (VI a) を、活性化剤と反応させることと、

(b) 式 (III) の構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、

【0097】

50

【化 3 5】



10

【0098】

第2の好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、
式(VIb)の構造を有する化合物を、式(VIc)の構造を有し、
式中、PG₁及びPG₂がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、
R₄はアルキルである、ジエンと反応させることと、を含むプロセスによって調製される。

【0099】

特定の実施形態では、X₁はClである。

【0100】

特定の実施形態では、R₁は非置換アルキルである。他の実施形態では、R₁は置換アルキルである。

20

【0101】

特定の実施形態では、R₁はC₄～C₆アルキルである。他の実施形態では、R₁は、C₇～C₁₀アルキルである。

【0102】

特定の実施形態では、R₁はn-ペンチルである。

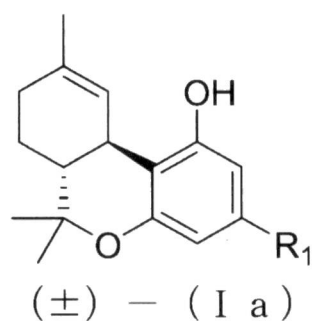
【0103】

特定の実施形態では、本発明はまた、式(±)-(Ia)の構造を有する化合物を生成するためのプロセスに関連し、

【0104】

30

【化 3 6】



40

【0105】

式中、

R₁はアルキルであり、

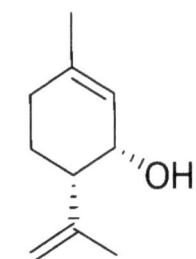
該プロセスは、

(i) 式(±)-(II')の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【0106】

50

【化 3 7】



(±) — (I I ')

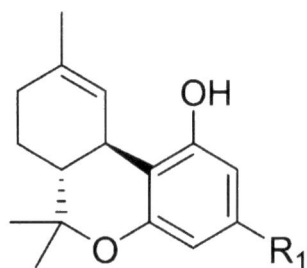
10

【 0 1 0 7】

特定の実施形態では、本発明は、式 (±) - (I a) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスに関連し、

【 0 1 0 8】

【化 3 8】



(±) — (I a)

20

【 0 1 0 9】

式中、

R₁ はアルキルであり、

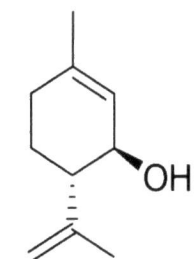
30

該プロセスは、

(i) 式 (±) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【 0 1 1 0】

【化 3 9】



(±) — (I I ' ')

40

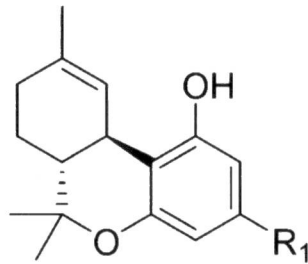
【 0 1 1 1】

特定の実施形態では、本発明は、式 (±) - (I a) の構造を有する化合物に関連し、

【 0 1 1 2】

50

【化 4 0】



(±) — (I a)

10

【0 1 1 3】

式中、

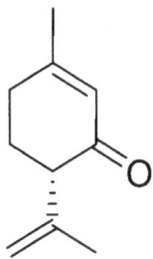
R₁ はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【0 1 1 4】

【化 4 1】



(±) — (I I a)

20

【0 1 1 5】

特定の実施形態では、シトラールは、シトラール A とシトラール B との混合物である。

【0 1 1 6】

特定の実施形態では、シトラールはシトラール B である。

【0 1 1 7】

特定の実施形態では、ルイス酸は、アルミニウム金属中心を含む。

【0 1 1 8】

特定の実施形態では、ルイス酸は、アルミニウム (I I I) 塩を含む。

【0 1 1 9】

特定の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジアルキルアルミニウムである。

【0 1 2 0】

特定の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジメチルアルミニウムである。いくつかの実施形態では、ルイス酸は、塩化ジエチルアルミニウムである。

【0 1 2 1】

特定の実施形態では、好適な溶媒中のシトラール溶液と、好適な溶媒中のルイス酸溶液とが、2 ~ 4 時間にわたってゆっくりと混合される。

【0 1 2 2】

特定の実施形態では、混合することは、0 未満の温度で行われる。

【0 1 2 3】

特定の実施形態では、混合することは、約 - 10 の温度で行われる。いくつかの実施形態では、混合することは、約 - 20 ~ 0 の温度で行われる。

30

40

50

【 0 1 2 4 】

特定の実施形態では、好適な溶媒はジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、好適な溶媒はクロロホルムである。

【 0 1 2 5 】

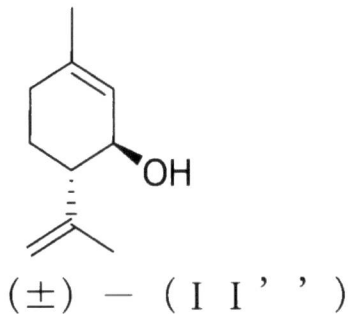
特定の実施形態では、プロセスは、

(i a) 式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、工程 (i) で生成された式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を、還元剤と反応させることを更に含む。

【 0 1 2 6 】

【 化 4 2 】

10



20

【 0 1 2 7 】

特定の実施形態では、還元剤はリチウム金属を含む。

【 0 1 2 8 】

特定の実施形態では、還元剤は水素化アルミニウムリチウムである。

【 0 1 2 9 】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はテトラヒドロフランである。

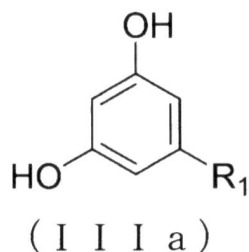
【 0 1 3 0 】

特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、0 未満の温度で起こる。特定の実施形態では、プロセスは、

(i i) 工程 (i) で生成された式 (±) - (I I) の構造を有する化合物を、第 2 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、式 (I I I a) の構造を有する化合物と反応させ、

【 0 1 3 1 】

【 化 4 3 】



40

【 0 1 3 2 】

それによって式 (±) - (I a) の構造を有する化合物を生成することを更に含む。

【 0 1 3 3 】

特定の実施形態では、酸は、有機酸またはルイス酸である。特定の実施形態では、酸は有機酸である。特定の実施形態では、酸は p - トルエンスルホン酸である。

【 0 1 3 4 】

特定の実施形態では、好適な溶媒はジクロロメタンである。

【 0 1 3 5 】

特定の実施形態では、R₁ は非置換アルキルである。他の実施形態では、R₁ は置換ア

50

ルキルである。

【0136】

特定の実施形態では、 R_1 は $C_4 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R_1 は、 $C_7 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0137】

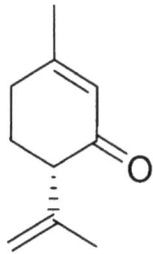
特定の実施形態では、 R_1 は n -ペンチルである。

【0138】

特定の実施形態では、本発明は更に、式(±)-(IIa)の構造を有する化合物を生成するためのプロセスに関連し、

【0139】

【化44】



(±) — (IIa)

10

20

【0140】

該プロセスは、該化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、シトラールをルイス酸と反応させることを含む。

【0141】

特定の実施形態では、シトラールは、シトラールAとシトラールBとの混合物である。

【0142】

特定の実施形態では、シトラールはシトラールBである。

【0143】

特定の実施形態では、ルイス酸は、アルミニウム金属中心を含む。

30

【0144】

特定の実施形態では、ルイス酸は、アルミニウム(III)塩を含む。

【0145】

特定の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジアルキルアルミニウムである。

【0146】

特定の実施形態では、ルイス酸は、塩化ジメチルアルミニウムである。いくつかの実施形態では、ルイス酸は、塩化ジエチルアルミニウムである。

【0147】

特定の実施形態では、好適な溶媒中のシトラール溶液と、好適な溶媒中のルイス酸溶液とが、2～4時間にわたってゆっくりと混合される。

40

【0148】

特定の実施形態では、混合することは、0未満の温度で行われる。

【0149】

特定の実施形態では、混合することは、約-10の温度で行われる。いくつかの実施形態では、混合することは、約-20～0の温度で行われる。

【0150】

特定の実施形態では、好適な溶媒はジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、好適な溶媒はクロロホルムである。

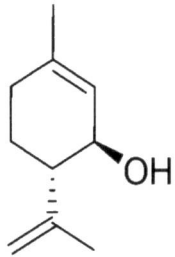
【0151】

特定の実施形態では、本発明は、式(±)-(II')の構造を有する化合物を生成す 50

るためのプロセスに関連し、

【 0 1 5 2 】

【 化 4 5 】



(±) - (I I ' ')

10

【 0 1 5 3 】

該プロセスは、本明細書に開示されるプロセスに従い式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を調製することと、式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で、式 (±) - (I I a) の構造を有する化合物を、還元剤と反応させることと、を含む。

【 0 1 5 4 】

特定の実施形態では、還元剤はリチウム金属を含む。

20

【 0 1 5 5 】

特定の実施形態では、還元剤は水素化アルミニウムリチウムである。

【 0 1 5 6 】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はテトラヒドロフランである。

【 0 1 5 7 】

特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、0 未満の温度で起こる。

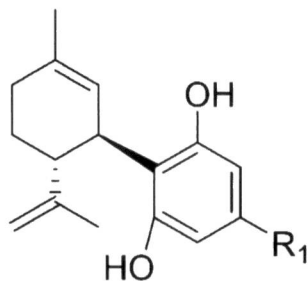
【 0 1 5 8 】

特定の実施形態では、本発明は更に、式 (-) - (I) の構造を有する化合物を生成するための方法を提供し、

【 0 1 5 9 】

30

【 化 4 6 】



(-) - (I)

40

【 0 1 6 0 】

式中、

R₁ はアルキルであり、

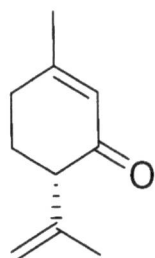
該プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、(R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【 0 1 6 1 】

50

【化 4 7】



(+) — (1I1a)

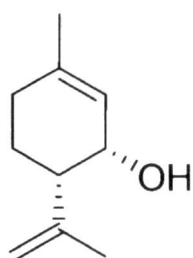
10

【0162】

(ii) 単一のエナンチオマーとして式 (+) - (1I1') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第2の好適な溶媒中で、工程(i)で生成された式 (+) - (1I1a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【0163】

【化 4 8】



(+) — (1I1')

20

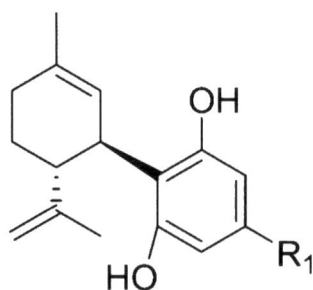
【0164】

特定の実施形態では、本発明は、式 (-) - (I) の構造を有する化合物を生成するための方法を提供し、

30

【0165】

【化 4 9】



(-) — (I)

40

【0166】

式中、

R₁ はアルキルであり、

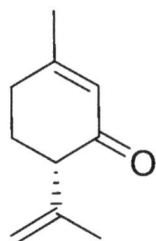
該プロセスは、

(i) 式 (+) - (1I1a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第1の好適な溶媒中で、(R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【0167】

50

【化 5 0】



(+)-(1I1a)

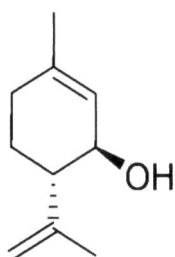
10

【0168】

(ii) 単一のエナンチオマーとして式 (+)-(1I1') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第2の好適な溶媒中で、工程(i)で生成された式 (+)-(1I1a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【0169】

【化 5 1】



(+)-(1I1')

20

【0170】

特定の実施形態では、酸化剤は、クロム金属錯体または塩を含む。

【0171】

特定の実施形態では、酸化剤は酸化クロム(VI)である。

30

【0172】

特定の実施形態では、第1の好適な溶媒はクロロホルムである。

【0173】

特定の実施形態では、還元剤はナトリウム金属を含む。

【0174】

特定の実施形態では、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。

【0175】

特定の実施形態では、第2の好適な溶媒はメタノールである。

【0176】

特定の実施形態では、工程(ii)の反応は、塩化セリウム(III)またはヨウ化サマリウム(III)の存在下で起こる。

40

【0177】

特定の実施形態では、還元剤はリチウム金属を含む。

【0178】

特定の実施形態では、還元剤は水素化アルミニウムリチウムである。

【0179】

特定の実施形態では、第2の好適な溶媒はテトラヒドロフランである。

【0180】

特定の実施形態では、工程(ii)の反応は、0 未満の温度で起こる。

50

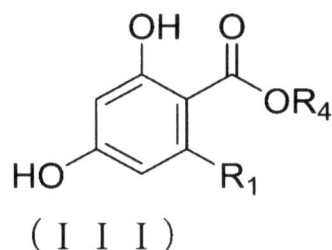
【 0 1 8 1 】

特定の実施形態では、プロセスは、

(i i i) 式 (-) - (I V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、好適な溶媒中で、酸の存在下で、工程 (i i) で生成された式 (+) - (I I ') または (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を、式 (I I I) の構造を有し、

【 0 1 8 2 】

【 化 5 2 】



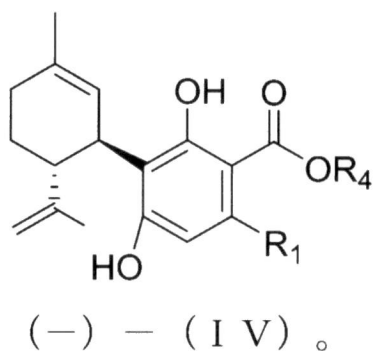
10

【 0 1 8 3 】

式中、 R_4 はアルキルである化合物と反応させることを更に含む。

【 0 1 8 4 】

【 化 5 3 】



20

30

【 0 1 8 5 】

特定の実施形態では、酸は、有機酸またはルイス酸である。特定の実施形態では、酸は有機酸である。特定の実施形態では、酸はカンファースルホン酸である。

【 0 1 8 6 】

特定の実施形態では、好適な溶媒はジクロロメタンである。

【 0 1 8 7 】

特定の実施形態では、プロセスは、

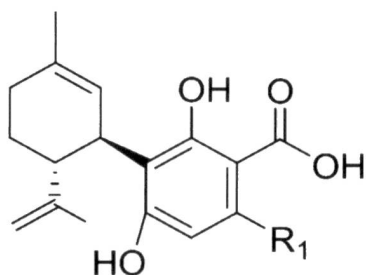
(i v) 工程 (i i i) で生成された式 (-) - (I V) の構造を有する化合物を、式 (-) - (V) の構造を有する化合物を生成するのに十分な塩基性加水分解条件に晒すことと、

40

【 0 1 8 8 】

50

【化 5 4】



(－) — (V)

10

【 0 1 8 9 】

(v) 工程 (iv) で生成された式 (－) - (V) の構造を有する化合物を、式 (－) - (I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な脱カルボキシ化条件に晒すことと、を更に含む。

【 0 1 9 0 】

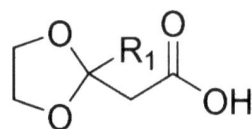
特定の実施形態では、式 (I I I) の構造を有する化合物は、

(a)

【 0 1 9 1 】

20

【化 5 5】



(V I a)

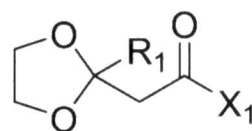
【 0 1 9 2 】

式 (V I b) の構造を有し、

30

【 0 1 9 3 】

【化 5 6】



(V I b)

【 0 1 9 4 】

40

式中、

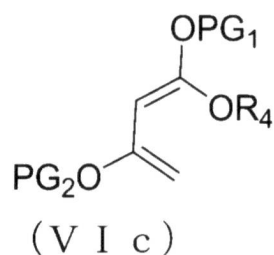
X₁ がハロゲン化物または活性化エステル部分である、活性化されたエステル化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、式 (V I a) の構造を有する化合物 (V I a) を、活性化剤と反応させることと、

(b) 式 (I I I) の構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、

【 0 1 9 5 】

50

【化 5 7】



【0 1 9 6】

10

第 2 の好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、式 (V I b) の構造を有する化合物を、式 (I I) の構造を有し、

式中、P G₁ 及び P G₂ がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、

R₄ はアルキルである、ジエンと反応させることと、を含むプロセスによって調製される。

【0 1 9 7】

特定の実施形態では、X₁ は C 1 である。

【0 1 9 8】

特定の実施形態では、R₁ は非置換アルキルである。他の実施形態では、R₁ は置換アルキルである。

20

【0 1 9 9】

特定の実施形態では、R₁ は C₄ ~ C₆ アルキルである。他の実施形態では、R₁ は、C₇ ~ C₁₀ アルキルである。

【0 2 0 0】

特定の実施形態では、R₁ は n - ペンチルである。

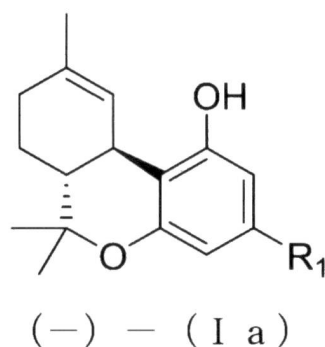
【0 2 0 1】

特定の実施形態では、本発明は更に、式 (-) - (I a) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【0 2 0 2】

【化 5 8】

30



40

【0 2 0 3】

式中、

R₁ はアルキルであり、

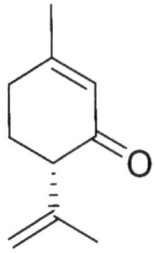
該プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【0 2 0 4】

50

【化 5 9】



(+) — (1I1a)

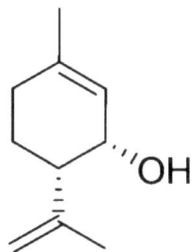
10

【0205】

(ii) 単一のエナンチオマーとして式 (+) - (1I1') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第2の好適な溶媒中で工程(i)で生成された式 (+) - (1I1a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【0206】

【化 6 0】



(+) — (1I1')

20

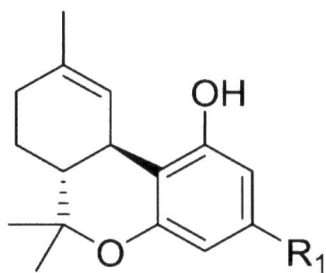
【0207】

特定の実施形態では、本発明は、式 (-) - (1a) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

30

【0208】

【化 6 1】



(-) — (1a)

40

【0209】

式中、

R₁ はアルキルであり、

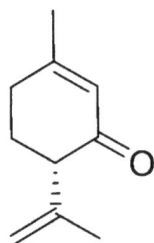
該プロセスは、

(i) 式 (+) - (1I1a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第1の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【0210】

50

【化 6 2】



(+) - (I I a)

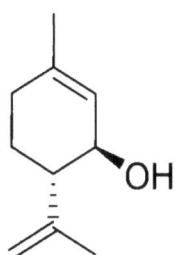
10

【0 2 1 1】

(i i) 単一のエナンチオマーとして式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【0 2 1 2】

【化 6 3】



(+) - (I I ' ')

20

【0 2 1 3】

特定の実施形態では、酸化剤は、クロム金属錯体または塩を含む。

【0 2 1 4】

特定の実施形態では、酸化剤は酸化クロム (V I) である。

30

【0 2 1 5】

特定の実施形態では、第 1 の好適な溶媒はクロロホルムである。

【0 2 1 6】

特定の実施形態では、還元剤はナトリウム金属を含む。

【0 2 1 7】

特定の実施形態では、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。

【0 2 1 8】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はメタノールである。

【0 2 1 9】

特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、塩化セリウム (I I I) またはヨウ化サマリウム (I I I) の存在下で起こる。

40

【0 2 2 0】

特定の実施形態では、還元剤はリチウム金属を含む。

【0 2 2 1】

特定の実施形態では、還元剤は水素化アルミニウムリチウムである。

【0 2 2 2】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はテトラヒドロフランである。

【0 2 2 3】

特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、0 未満の温度で起こる。

50

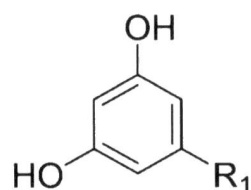
【 0 2 2 4 】

特定の実施形態では、プロセスは、

(i i i) 工程 (i i) で生成された式 (+) - (I I) の構造を有する化合物を、第 2 の好適な溶媒中で、有機酸またはルイス酸の存在下で、式 (I I I a) の構造を有する化合物と反応させ、

【 0 2 2 5 】

【 化 6 4 】



(I I I a)

10

【 0 2 2 6 】

それによって式 (-) - (I a) の構造を有する化合物を生成することを更に含む。

【 0 2 2 7 】

特定の実施形態では、酸は、有機酸またはルイス酸である。

【 0 2 2 8 】

特定の実施形態では、酸は p - トルエンスルホン酸である。

20

【 0 2 2 9 】

特定の実施形態では、好適な溶媒はジクロロメタンである。

【 0 2 3 0 】

特定の実施形態では、R₁ は非置換アルキルである。他の実施形態では、R₁ は置換アルキルである。

【 0 2 3 1 】

特定の実施形態では、R₁ は C₄ ~ C₆ アルキルである。他の実施形態では、R₁ は、C₇ ~ C₁₀ アルキルである。

【 0 2 3 2 】

特定の実施形態では、R₁ は n - ペンチルである。

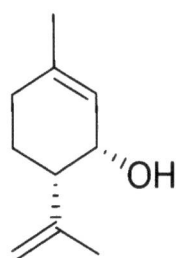
30

【 0 2 3 3 】

特定の実施形態では、本発明は更に、式 (+) - (I I ') の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 2 3 4 】

【 化 6 5 】



(+) - (I I ')

40

【 0 2 3 5 】

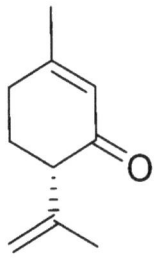
該プロセスは、

(i) 式 (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

50

【 0 2 3 6 】

【 化 6 6 】



(+) - (I I a)

10

【 0 2 3 7 】

(i i) 単一のエナンチオマーとして式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

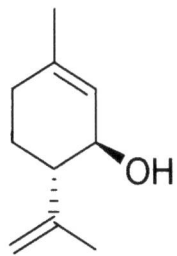
【 0 2 3 8 】

特定の実施形態では、本発明は、式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 2 3 9 】

20

【 化 6 7 】



(+) - (I I ' ')

30

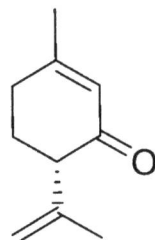
【 0 2 4 0 】

該プロセスは、

(i) 式 (+) - (I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で (R) - リモネンを酸化剤と反応させることと、

【 0 2 4 1 】

【 化 6 8 】



(+) - (I I a)

40

【 0 2 4 2 】

(i i) 単一のエナンチオマーとして式 (+) - (I I ' ') の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (+) - (

50

I I a) の構造を有する化合物を還元剤と反応させることと、を含む。

【 0 2 4 3 】

特定の実施形態では、酸化剤は、クロム金属錯体または塩を含む。

【 0 2 4 4 】

特定の実施形態では、酸化剤は酸化クロム (V I) である。

【 0 2 4 5 】

特定の実施形態では、第 1 の好適な溶媒はクロロホルムである。

【 0 2 4 6 】

特定の実施形態では、還元剤はナトリウム金属を含む。

【 0 2 4 7 】

特定の実施形態では、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。

【 0 2 4 8 】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はメタノールである。

【 0 2 4 9 】

特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、塩化セリウム (I I I) またはヨウ化サマリウム (I I I) の存在下で起こる。

【 0 2 5 0 】

特定の実施形態では、還元剤はリチウム金属を含む。

【 0 2 5 1 】

特定の実施形態では、還元剤は水素化アルミニウムリチウムである。

【 0 2 5 2 】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒はテトラヒドロフランである。

【 0 2 5 3 】

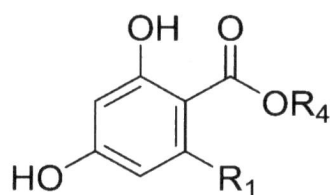
特定の実施形態では、工程 (i i) の反応は、0 未満の温度で起こる。

【 0 2 5 4 】

特定の実施形態では、本発明は更に、式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 2 5 5 】

【 化 6 9 】



(I I I)

【 0 2 5 6 】

式中、

R₁ はアルキルであり、

R₄ はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式 (V I I a) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、

【 0 2 5 7 】

10

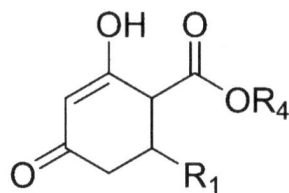
20

30

40

50

【化 7 0】



(V I I)

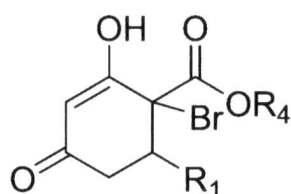
【 0 2 5 8】

10

第 1 の好適な溶媒中で、式 (V I I) の構造を有する化合物 (V I I) を、 Br_2 反応させることを含む。

【 0 2 5 9】

【化 7 1】



(V I I a)

20

【 0 2 6 0】

特定の実施形態では、第 1 の好適な溶媒はジメチルホルムアミドである。

【 0 2 6 1】

特定の実施形態では、反応は、 $-10 \sim 10$ の温度で行われる。

【 0 2 6 2】

特定の実施形態では、約 1 モル当量の Br_2 が反応に用いられる。

【 0 2 6 3】

特定の実施形態では、約 1 ~ 1.05 モル当量の Br_2 が反応に用いられる。

30

【 0 2 6 4】

特定の実施形態では、プロセスは、

(i i) 式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 2 の好適な溶媒中で工程 (i) で生成された式 (V I I a) の構造を有する化合物を還流させることを更に含む。

【 0 2 6 5】

特定の実施形態では、第 2 の好適な溶媒は、トルエンである。

【 0 2 6 6】

特定の実施形態では、式 (V I I) の構造を有する化合物が、式 (V I I) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、第 3 の好適な溶媒中で、塩基の存在下で、マロン酸ジアルキルを *trans*-3-ノネン-2-オンと反応させることを含むプロセスによって調製される。

40

【 0 2 6 7】

特定の実施形態では、マロン酸ジアルキルはマロン酸ジメチルである。

【 0 2 6 8】

特定の実施形態では、塩基はナトリウムメトキシドである。いくつかの実施形態では、塩基はナトリウムエトキシドである。

【 0 2 6 9】

特定の実施形態では、第 3 の好適な溶媒はメタノールである。いくつかの実施形態では、第 3 の好適な溶媒はエタノールである。

50

【 0 2 7 0 】

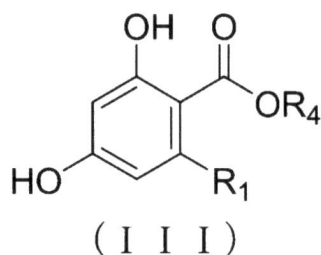
特定の実施形態では、反応は還流時に起きる。

【 0 2 7 1 】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 2 7 2 】

【 化 7 2 】



10

【 0 2 7 3 】

式中、

R_1 はアルキルであり、

R_4 はアルキルであり、

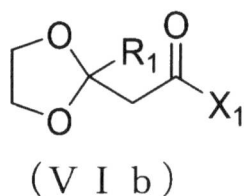
該プロセスは、

(b) 式 (I I I) の構造を有する環化化合物を形成するのに十分な条件下で、

20

【 0 2 7 4 】

【 化 7 3 】



30

【 0 2 7 5 】

好適な溶媒中で、ルイス酸の存在下で、

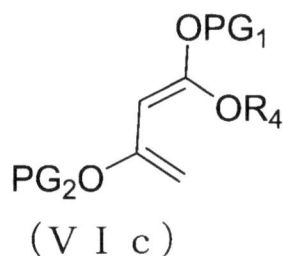
式 (V I b) の構造を有し、

式中、 X_1 が、ハロゲン化物または活性化エステル部分である化合物を、

式 (V I c) の構造を有し、

【 0 2 7 6 】

【 化 7 4 】



40

【 0 2 7 7 】

式中、

PG_1 及び PG_2 がそれぞれ独立してヒドロキシル保護基であり、

R_4 はアルキルである、ジエンと反応させることを含む。

【 0 2 7 8 】

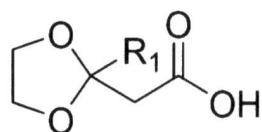
50

特定の実施形態では、本方法は、

(a)

【 0 2 7 9 】

【 化 7 5 】



(V I a)

10

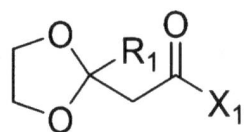
【 0 2 8 0 】

式 (V I b)

の構造を有し、

【 0 2 8 1 】

【 化 7 6 】



(V I b)

20

【 0 2 8 2 】

式中、

X₁ が、ハロゲン化物または活性化エステル部分である化合物を生成するのに十分な条件下で、第 1 の好適な溶媒中で、式 (V I a) の構造を有する化合物 (V I a) を、活性化剤と反応させることを更に含む。

【 0 2 8 3 】

特定の実施形態では、工程 (a) において、活性化剤は塩化オキサリルである。

30

【 0 2 8 4 】

特定の実施形態では、第 1 の好適な溶媒はベンゼンである。

【 0 2 8 5 】

特定の実施形態では、工程 (b) において、ルイス酸は塩化チタンである。

【 0 2 8 6 】

特定の実施形態では、好適な溶媒は、ジクロロメタンである。

【 0 2 8 7 】

特定の実施形態では、R₄ はメチルである。他の実施形態では、R₄ はエチルである。

【 0 2 8 8 】

特定の実施形態では、R₁ は非置換アルキルである。他の実施形態では、R₁ は置換アルキルである。

40

【 0 2 8 9 】

特定の実施形態では、R₁ は C₄ ~ C₆ アルキルである。他の実施形態では、R₁ は、C₇ ~ C₁₀ アルキルである。

【 0 2 9 0 】

特定の実施形態では、R₁ は n - ペンチルである。

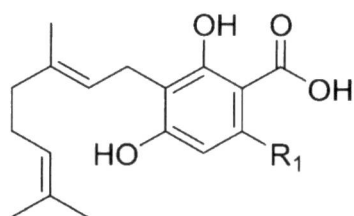
【 0 2 9 1 】

特定の実施形態では、本発明は更に、式 (V I I I) の構造を有する化合物を生成するためのプロセスを提供し、

【 0 2 9 2 】

50

【化 7 7】



(VII I)

10

【0 2 9 3】

式中、

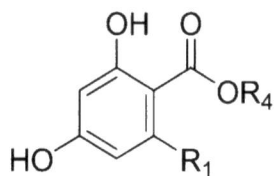
R₁ はアルキルであり、R₄ はアルキルであり、

該プロセスは、

(i) 式 (III) の構造を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、

【0 2 9 4】

【化 7 8】



(III)

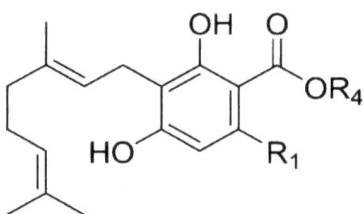
20

【0 2 9 5】

第 1 の好適な溶媒中で、酸の存在下で、式 (III) の構造を有する化合物 (III) を、

【0 2 9 6】

【化 7 9】



(VII I a)

40

【0 2 9 7】

ゲラニオールと反応させることを含む。

【0 2 9 8】

特定の実施形態では、上記のプロセスにおける式 (III) の化合物は、中間体 (VI I) 及び (VI I a) を伴うプロセスに従って生成される。

【0 2 9 9】

特定の実施形態では、上記のプロセスにおける式 (III) の化合物は、中間体 (VI b) 及び (VI c) を伴うプロセスに従って生成される。

【0 3 0 0】

特定の実施形態では、酸は、有機酸またはルイス酸である。

50

【0301】

特定の実施形態では、酸はカンファースルホン酸である。

【0302】

特定の実施形態では、第1の好適な溶媒はジクロロメタンである。

【0303】

特定の実施形態では、反応は、0～25の温度で行われる。

【0304】

特定の実施形態では、プロセスは、

(ii)工程(i)で調製された式(VIIIa)の構造を有する化合物を、式(VII)の構造を有する化合物を生成するのに十分な脱カルボキシ化条件に晒すことを更に含む。

【0305】

特定の実施形態では、R₄はメチルである。特定の実施形態では、R₄はエチルである。

【0306】

特定の実施形態では、R₁は非置換アルキルである。他の実施形態では、R₁は置換アルキルである。

【0307】

特定の実施形態では、R₁はC₄～C₆アルキルである。他の実施形態では、R₁は、C₇～C₁₀アルキルである。

【0308】

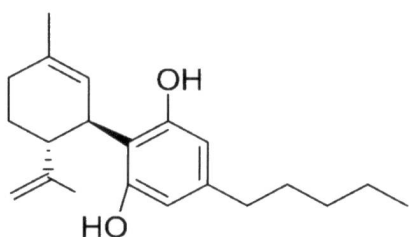
特定の実施形態では、R₁はn-ペンチルである。

【0309】

特定の実施形態では、生成された化合物は、以下の構造を有する。

【0310】

【化80】



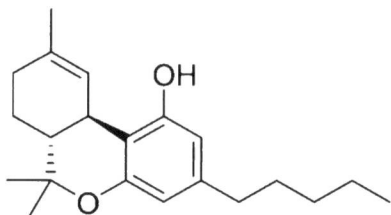
(±)－カンナビジオール (CBD)

【0311】

特定の実施形態では、生成された化合物は、以下の構造を有する。

【0312】

【化81】



(±)－デルター9－テトラヒドロカンナビノール (Δ⁹－THC)

10

20

30

40

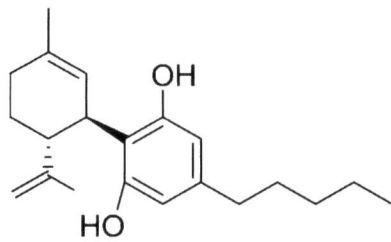
50

【 0 3 1 3 】

特定の実施形態では、生成された化合物は、以下の構造を有する。

【 0 3 1 4 】

【 化 8 2 】



10

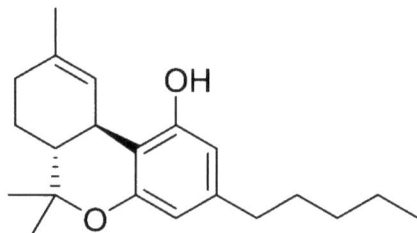
(-) -カンナビジオール (CBD)

【 0 3 1 5 】

特定の実施形態では、生成された化合物は、以下の構造を有する：

【 0 3 1 6 】

【 化 8 3 】



20

(-) -デルター - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC)

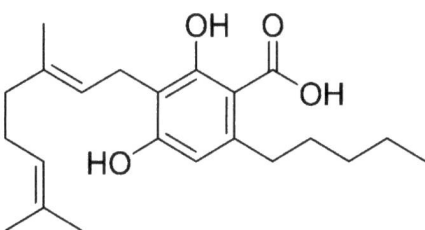
【 0 3 1 7 】

特定の実施形態では、生成された化合物は、以下の構造を有する：

30

【 0 3 1 8 】

【 化 8 4 】



カンナビゲロール酸 (CBGA)

40

【 0 3 1 9 】

特定の実施形態では、本開示は、(±) - カンナビジオール (CBD) を調製するためのプロセスであって、本発明の(±) - イソピペリテノンの調製を含む、プロセスに関連する。

【 0 3 2 0 】

特定の実施形態では、本開示は、(±) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) を調製するためのプロセスであって、本発明の(±) - イソピペリテノンの調製を含む、プロセスに関連する。

50

【0321】

特定の実施形態では、本開示は、(±)-カンナビジオール(CBD)を調製するためのプロセスであって、本発明の(±)-イソピペリテノール(isopiperteno1)の調製を含む、プロセスに関連する。

【0322】

特定の実施形態では、本開示は、(±)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)を調製するためのプロセスであって、本発明の(±)-イソピペリテノールの調製を含む、プロセスに関連する。

【0323】

特定の実施形態では、本開示は、(-)-カンナビジオール(CBD)を調製するためのプロセスであって、本発明の(+)-trans-イソピペリテノールの調製を含む、プロセスに関連する。 10

【0324】

特定の実施形態では、本開示は、(-)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)を調製するためのプロセスであって、本発明の(+)-trans-イソピペリテノールの調製を含む、プロセスに関連する。

【0325】

特定の実施形態では、本開示は、(-)-カンナビジオール(CBD)を調製するためのプロセスであって、本発明の(+)-cis-イソピペリテノールの調製を含む、プロセスに関連する。 20

【0326】

特定の実施形態では、本開示は、(-)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)を調製するためのプロセスであって、本発明の(+)-cis-イソピペリテノールの調製を含む、プロセスに関連する。

【0327】

特定の実施形態では、本開示は、(±)-カンナビジオール(CBD)及び薬学的に許容される担体を含み、(±)-カンナビジオール(CBD)が本発明に従って生成される、医薬組成物に関連する。

【0328】

特定の実施形態では、本開示は、(±)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)及び薬学的に許容される担体を含み、(±)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)が本発明に従って生成される、医薬組成物に関連する。 30

【0329】

開示された化合物のいずれかの特定の実施形態では、 R_1 は C_4 - C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R_1 は、 C_7 ~ C_{10} アルキルである。開示された化合物のいずれかの他の実施形態では、 R_1 は、 n -ペンチルである。

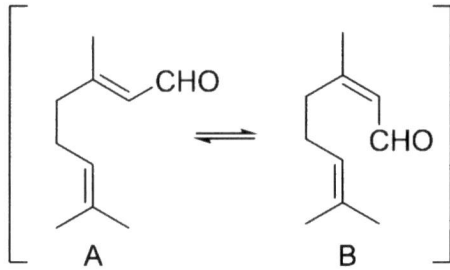
【0330】

[定義]

本明細書で使用する時、「シトラール」という用語は、E異性体グラニアル(trans-シトラール)もしくはシトラールA、及び/またはZ異性体ネラル(cis-シトラール)もしくはシトラールBを意味する。2つの異性体の混合物を指す場合もあり、各単一の異性体を指す場合もある。一般に、シトラールは、以下の2つの異性体の混合物として市販されている。 40

【0331】

【化 8 5】



10

【0332】

本明細書で別段定義されない限り、本願で用いられる科学用語及び技術用語は、当業者により共通して理解される意味を有するものとする。一般に、本明細書に記載される、化学、細胞、及び組織培養、分子生物学、細胞、及びがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学、ならびにタンパク質及び核酸化学と関連して使用された専門用語及びそれらの技術は、当該技術分野で周知されており、かつ一般的に使用されている。

【0333】

本開示の方法及び技法は、別段の指示がない限り、通常は、当該技術分野で周知される従来法に従い、かつ本明細書の全体を通して引用及び説明される様々な一般的及びより具体的な参考文献に記載される通りに実施される。例えば、“Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., “Molecular Cell Biology, 4th ed.”, W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.”, W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); 及び Gilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000) を参照されたい。

20

30

【0334】

本明細書で使用する化学用語は、本明細書で別段定義されない限り、“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985) で例示されるように、当該技術分野の従来の用法に従って使用される。

【0335】

本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は、合成されるか、または限定されるものではないが、Sigma-Aldrich, Fisher Scientific (Fisher Chemicals) 及び Acros Organics などの商業的供給源から入手される。

40

【0336】

上記の全て、ならびに本出願で言及される任意の他の刊行物、特許、及び公開特許出願は、参照により本明細書に具体的に援用される。不一致がある場合、その特定の定義を含む本明細書が優先する。

【0337】

便宜のために、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で採用された特定の用語をここに集める。

【0338】

50

本明細書で使用する時、冠詞「a」及び「an」は、冠詞の文法的な目的語のうちの1つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指す。例として、「要素（an element）」は、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0339】

例えばアルキル、m、nなどの各語句の定義は、任意の構造中で複数回現れる場合、同じ構造の他の箇所におけるその定義とは無関係であることが意図される。

【0340】

ある特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性形態で存在し得る。加えて、本発明のポリマーは、光学的に活性でもあり得る。本発明は、cis異性体及びtrans異性体、R及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体、そのラセミ混合物、ならびにこれらのその他の混合物を含む、そのような全ての化合物が本発明の範囲内であることを企図する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基中に存在し得る。こうした全ての異性体、及びそれらの混合物が、本発明に含まれることが意図される。

10

【0341】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、それは、不斉合成によって、またはキラル補助基を用いた誘導によって調製されてもよく、ここで、得られたジアステレオマー混合物が分離され、補助基が開裂して、純粋な所望のエナンチオマーが得られる。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適切な光学活性酸または塩基を用いてジアステレオマー塩が形成され、当該技術分野で周知される分別結晶またはクロマトグラフィー手段によって形成されたジアステレオマーの分割、及びその後の純粋なエナンチオマーの回収が続く。

20

【0342】

本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の内表紙に従って特定される。

【0343】

「混合すること」という用語は、かき混ぜること、ブレンドすること、組み合わせること、接触させること、粉碎すること、振盪すること、超音波処理すること、噴霧すること、攪拌すること、及びボルテックスすることを含む、混合物の一方の成分を混合物の別の成分と接触させる任意の方法を指す。

30

【0344】

「アルキル」基は、完全に飽和した直鎖または分岐鎖の非芳香族炭化水素である。典型的に、直鎖または分岐鎖アルキル基は、別途定義されない限り、1個～約20個の炭素原子、好ましくは1個～約10個を有する。直鎖及び分岐鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びオクチルが挙げられる。C₁～C₆の直鎖または分岐鎖アルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0345】

更に、「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲全体にわたって使用するとき、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルキル部分を指す。こうした置換基としては、別段の定めがない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオ酢酸塩、またはチオギ酸塩等）、アルコキシル、ホスホリル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。適切な

40

50

場合、炭化水素鎖上で置換された部分自体が置換され得ることは、当業者によって理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基としては、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホン酸塩及びホスフィン酸塩を含む）、スルホニル（硫酸塩、スルホンアミド、スルファモイル、及びスルホン酸塩を含む）、及びシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの置換及び非置換形態が挙げられ得る。例示的な置換アルキルを下記で説明する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで更に置換され得る。

【0346】

10

「 C_{x-y} 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と併せて使用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含む基を含むことを意味する。例えば、用語「 C_{x-y} アルキル」は、トリフルオロメチル及び 2, 2, 2-トリフルオロエチルなどといったハロアルキル基を含む、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル基及び分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。 C_0 アルキルは、基が末端位置にある場合は水素を示し、内部にある場合は結合を示す。用語「 C_{2-y} アルケニル」及び「 C_{2-y} アルキニル」は、上記のアルキルと長さ及び可能な置換の点で類似しているが、少なくとも 1 つの二重または三重結合をそれぞれ含有する、置換または非置換の不飽和脂肪族基を指す。

【0347】

20

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用する時、式 $-CO_2H$ で表される基を指す。

【0348】

「エステル」という用語は、本明細書で使用する時、基 $-C(O)OR^{10}$ を指し、式中、 R^{10} が、ヒドロカルビル基を表す。

【0349】

本明細書で使用する時、「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ、及びヨードを含む。

【0350】

本明細書で使用する時、「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

30

【0351】

「低級」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と併せて使用する時、置換基中に 10 個以下、好ましくは 6 個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。「低級アルキル」とは、例えば、10 個以下、好ましくは 6 個以下の炭素原子を含むアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それぞれ単独で、またはヒドロキシアシル及びアラルキルなどの記述にあるような、他の置換基と組み合わせて（この場合、例えば、アルキル置換基の炭素原子を数えるとき、アリール基内の原子は数えられない）現れるかどうかに関係なく、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

40

【0352】

「シリル」という用語は、3 つのヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を指す。

【0353】

「シリルオキシ」という用語は、シリルが結合した酸素部分を指す。

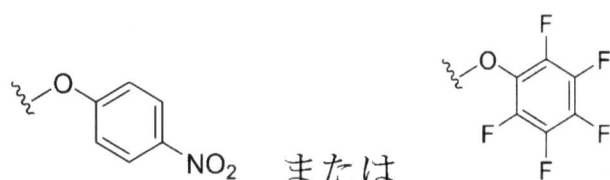
【0354】

本明細書で使用する時、「活性化エステル部分」という用語は、任意のエステル基、すなわち $C(O)O-Y$ を指し、式中、 $O-Y$ は、カルボニル炭素を求核攻撃に対して高感受性にする活性化基である。活性化基は、

50

【 0 3 5 5 】

【 化 8 6 】



【 0 3 5 6 】

であり得るが、これらに限定されない。

【 0 3 5 7 】

「保護基」は、分子中の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性をマスクする、低減する、または予防する原子の群を指す。典型的に、保護基は、合成の過程で所望に応じて選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1 - 8, 1971 - 1996, John Wiley & Sons, NYで見ることができる。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(「CBZ」)、tert-ブトキシカルボニル(「Boc」)、トリメチルシリル(「TMS」)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(「TES」)、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(「FMOC」)、ニトロベラトリルオキシカルボニル(「NVOC」)などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基としては、ベンジル及びトリチルエーテルなどのヒドロキシル基がアシル化(エステル化)またはアルキル化されるもの、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル(例えば、TMSまたはTIPS基)、グリコールエーテル(例えば、エチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体)、及びアリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 5 8 】

「薬学的に許容される」という表現は、当技術分野で認知されている。特定の実施形態では、この用語には、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなしにヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な効果/リスク比に見合う、組成物、賦形剤、アジュバント、ポリマー、ならびに他の材料及び/または剤形が含まれる。

【 0 3 5 9 】

「薬学的に許容される塩」または「塩」は、患者の治療に好適であるまたは適合する酸付加塩または塩基付加塩を指すために本明細書で使用される。

【 0 3 6 0 】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、本明細書に開示される任意の塩基性ポリペプチドの任意の非毒性の有機または無機塩を意味する。好適な塩を形成する無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、ならびにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの金属塩が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機酸としては、モノ、ジ、及びトリカルボン酸、例えばグリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、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、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸及びサリチル酸、ならびにスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。モノ酸性塩またはジ酸性塩のいずれかが形成される場合があり、またこうした塩が、水和物、溶媒和物または実質的に無水物のいずれかの形態で存在する場合がある。

10

20

30

40

50

一般に、ポリペプチドの酸付加塩は、それらの遊離塩基形態と比較して、水及び様々な親水性有機溶媒に高い溶解性があり、一般に高い融点を示す。適切な塩の選択は当業者に既知であろう。シュウ酸塩などのその他の薬学的に許容されない塩は、例えば、研究室で使用するため、またはその後の薬学的に許容される酸付加塩に変換するための、ポリペプチドの単離に使用され得る。

【 0 3 6 1 】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される塩基付加塩」という用語は、式 I または II によって表される任意の酸ポリペプチドの任意の非毒性の有機または無機塩基付加塩を意味する。好適な塩を形成する無機塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、または水酸化バリウムが含まれる。好適な塩を形成する例示的な有機塩基としては、メチルアミン、トリメチルアミン及びピコリンまたはアンモニアなどの脂肪族、脂環式、または芳香族有機アミンが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に既知であろう。

10

【 0 3 6 2 】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される担体」という語句は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、医薬的または治療的使用のために薬物を製剤化するのに有用な液体または固体のフィルター、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料を意味する。

【 0 3 6 3 】

本発明を大まかに説明しているが、本発明は、本発明の特定の態様及び実施形態を単に例示する目的で含まれ、本発明の限定を意図していない、以下の実施例を参照することにより、より容易に理解されるであろう。

20

【実施例】

【 0 3 6 4 】

本発明を以下の実施例でより詳細に記載するが、これらは特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を限定するものではない。

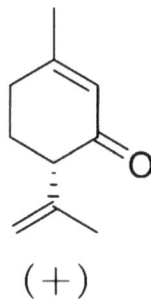
【 0 3 6 5 】

[実施例 1] : エナンチオ純粋な (-) - カンナビジオール (C B D) の予備的合成
エナンチオ純粋な (-) - カンナビジオール (C B D) を、市販の (R) - リモネンから出発して調製した。

30

【 0 3 6 6 】

【化 8 7】



40

【 0 3 6 7 】

[1 . (S) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノン : 一般名 (+) - (S) - イソピペリテノン (D e t h e , D . H . e t a l . 2 0 1 5)] 火力乾燥させた 1 0 0 m L の丸底フラスコに、シリンジで 4 0 m L の t e r t - ブタノールを入れた。激しく磁気攪拌しながら、16.0 g (1 6 0 m m o l 、 4 . 0 当量) の粉末酸化クロム (V I) を少しずつ加えた。酸化剤の最初の溶解により、明るいオレンジ色の溶液が生じるが、攪拌を続けると、溶液は濃い栗色になり、わずかな加温が観察される。25 で 1 0 分後、溶液を 0 に冷却し、4 0 m L のクロロホルムで希釈し、2 5 0 m L の分液漏斗に移した。氷冷脱イオン水 (5 0 m L) を添加し、混合物をか

50

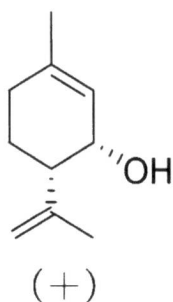
き混ぜてから、相を分離させた。下側の有機層（鮮赤色）を除去し、上側の水層（薄茶色）を20 mL分量のクロロホルムで2回逆抽出した。プールした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗多孔性フリット漏斗で綿を通して真空濾過し、火力乾燥した250 mL丸底受容フラスコにそのまま入れた。得られた濃赤色の濾液に、6.50 mL（40.2 mmol、1.0当量）の（R）-リモネンを加えた。連続攪拌しながら、容器に加熱マントルを装着し、溶液を穏やかに還流させた。1時間後、反応混合物は不透明になり、暗褐色になった。熱源を取り外し、25℃で一晩攪拌を続けた。その時点で、TLC分析により、出発物質の不存在及び2つの位置異性体エノンの生成が確認された。混合物を直接濾過して不溶性クロム（IV）堆積物を除去し、得られた褐色の濾液を、10グラムの添加したシリカゲルの存在下、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。溶離液として10：1の石油エーテル：ジエチルエーテル、及びスポット可視化用のKMnO₄ 染色剤を用いたカラムクロマトグラフィーによる残渣の精製により、主要異性体としての粘性油として（R_f = 0.55）（S）-カルボン（1.99 g、33%）及び黄色の液体としてイソピペリテノン（R_f = 0.40、1.03 g、17%）が得られた。[α]²⁸_D = +27.88（c 0.54, CHCl₃）；IR（未希釈、cm⁻¹）3076, 2927, 1667, 1435, 1379, 1201, 1087, 891；¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ 5.89（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 4.94（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 4.75（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 2.94（dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H）, 2.35 - 2.31（m, 2H）, 2.11 - 1.98（m, 2H）, 1.94（s, 3H）, 1.74（d, J = 1.5 Hz, 3H）；¹³C NMR（CDCl₃, 100 MHz）δ 199.5, 162.0；143.4, 126.8, 113.6, 53.9, 30.4, 27.7, 24.3, 20.7；HRMS（ESI⁺）計算値C₁₀H₁₄O[M]⁺：150.1045；実測値150.1043。

10

20

【0368】

【化88】



30

【0369】

[2. (1S, 6S) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール；一般名 (+) - cis - イソピペリテノール] 火力乾燥した100 mL丸底フラスコに、808 mg（5.38 mmol、1.0当量）の未希釈（S）-イソピペリテノン、及び溶媒として15 mLの無水メタノール（0.36 M濃度）を入れた。25℃で磁気攪拌しながら、996 mg（2.67 mmol、0.50当量）の塩化セリウム（III）七水和物を無色のブロック状固体として一度に加え、これをゆっくりと溶解させて、均一な溶液を得た。10分後、溶液を-10℃まで冷却（メタノール/氷浴）し、粉碎水素化ホウ素ナトリウム（204 mg、5.39 mmol、1.0当量）を2回に分けて加え、即時に水素ガスの発生を穏やかな発泡の形態で生じさせた。得られた濁った混合物を1時間攪拌し、冷浴を取り除いた。40 mLの脱イオン水で希釈した後、反応混合物を125 mLの分液漏斗に移し、30 mLのジクロロメタンで3回抽出した。代替の抽出溶媒（ジエチルエーテル及び酢酸エチル）を試験したが、エマルションがもたらされた。ジクロロメタンではいくらかの不均一性が見られるが、10～15分の静置で二重層が元に戻る。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して、750

40

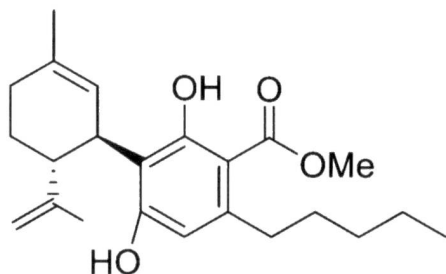
50

mg のオレンジ色の液体を得た。この材料は、1, 2 - 還元に伴う立体障害により、大部分が 1, 4 - 還元生成物 ($R_f = 0.62$) からなる。3 : 1 石油エーテル : ジエチルエーテルを溶離液として使用したフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製、及び CAM 染色により、303 mg の (+) - cis - イソピペリテノール ($R_f = 0.25$ 、収率 37%) を無色油として得た。微量の trans ジアステレオマー ($R_f = 0.26$ 、収率 < 4%) が生成物の直前で溶出することが観察され、これは、水素化物剤が -10 で添加された場合の 10 : 1 を超える立体選択性を反映するものである。この物質のスペクトル特性は、過去に多段階不斉合成によって調製された 94% ee の材料と全ての点で同一であった (Tomooka, K. et al. 2005)。

【0370】

10

【化89】



(-)

20

【0371】

[3. (-) - カンナビジオール酸メチルエステル、一般名メチルカンナビオラート]
火力乾燥した 1 - ドラムバイアルに、空气中で、23.8 mg の 2, 4 - ジヒドロキシ - 6 - ペンチル安息香酸メチル (0.100 mmol、1.1 当量) 及び 7.2 mg のカンファースルホン酸 (0.031 mmol、0.34 当量) を固体として入れ、次に、バイアルを窒素ガスでパージしてから 0.6 mL の無水ジクロロメタンを溶媒として加えた。0 で攪拌されている得られた透明の溶液に、0.4 mL のジクロロメタン中の (+) - cis - イソピペリテノール 13.8 mg (0.0907 mmol、0.91 当量) を 1 時間にわたって滴下した。反応混合物を 0 で更に 1 時間攪拌し、氷浴を取り除き、窒素ガスパージライン (及び通気針) を使用して、25 で反応混合物が未希釈油になるまで濃縮した。次に、バイアルの内容物を 1.0 mL のジエチルエーテル中に再懸濁し、1.0 mL の冷飽和重炭酸ナトリウムを加えて酸触媒をクエンチし、攪拌することによってかき混ぜた後、有機層をパスツールピペットで取り出した。水層を 1.0 mL のジエチルエーテルで 2 回洗浄し、抽出物をプールし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して油性の残渣を得た。9 : 1 石油エーテル : ジエチルエーテル中のシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を黄色油 (21.1 mg、60%、 $R_f = 0.55$ 、UV 活性スポットまたは CAM 染色剤に対する濃青色) として得た。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

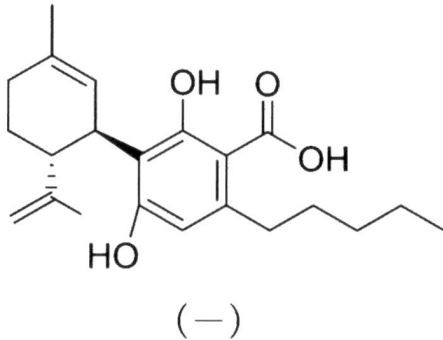
30

40

【0372】

50

【化 9 0】



10

【0 3 7 3】

[4 . (-) - カンナビジオール (C B D)]

T H F 中の L i O H (1 当量) を用いた塩基性加水分解によって遊離酸が得られ、続いて熱脱カルボキシル化を行うと、(-) - カンナビジオール (C B D) が得られる。

【0 3 7 4】

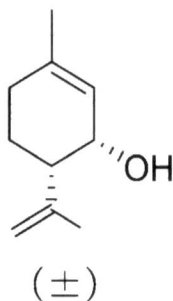
[実施例 2] : ラセミ体 (±) - カンナビジオール (C B D) の予備的合成

実施例 1 に記載される方法を、ラセミ体 (±) - カンナビジオール (C B D) を提供するように適合させた。具体的には、以下の方法を用いて (±) - c i s - イソピペリテノールを得、次にこれを実施例 1 の工程 3 及び 4 に供する。

20

【0 3 7 5】

【化 9 1】



30

【0 3 7 6】

[1 . R a c - (±) - c i s - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール ; 一般名 c i s - イソピペリテノール] 1 . 7 5 グラムの市販シトラールの試料 (9 6 % , t r a n s (ゲラニアル) と c i s (ネラル) との混合物) を、3 % ジエチルエーテルを含有するベンゼンにスラリー充填したシリカゲルのカラム (直径 5 c m × 高さ 1 0 c m) を通して濾過した (R _f = 0 . 5 4 ; U V 活性または K M n O ₄ 染色下の黄色スポット) 。このフラッシュクロマトグラフィー工程は、溶媒先端で溶出する黄色の不純物を除去し、また、微量の水を共沸除去することにより基質を厳密に乾燥させる役割も果たす。ロータリーエバポレーターで純粋なシトラール画分を濃縮し、アルゴンバルーンで装置をバックフィルし、高真空下で更に脱気し、未希釈の油を磁気攪拌することにより、完全に無色の 1 . 5 2 g (1 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) のシトラールを得た。出発物質を 1 0 . 0 m L の無水ジクロロメタン中に溶解し、1 2 m L 容量のプラスチックシリンジに溶液を充填した。正窒素圧下で脱気しながら、第 2 の使い捨て気密シリンジに市販の塩化ジメチルアルミニウム (1 0 . 1 m L のヘキサン中 1 . 0 M 、 1 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 1 当量) を投入した。最後に、別の、火力乾燥した、サイドアームストップコック及びホースコネクタ (窒素圧力用) を備えた 2 4 / 4 0 ジョイント付き 1 0 0 m L 丸底フラスコに、1 0 . 0 m L のジクロロメタンを充填し、氷 / メタノール浴中で - 1 0 ° C に冷却した。2 つのシリンジポンプを使用して同じ添加速度で、基質及

40

50

びプロモーター溶液を冷却したフラスコに3時間にわたって滴加した。プロモーター溶液の出口針を溶媒表面より下に配置して、反応フラスコのヘッドスペース内の燻煙または混濁を最小限に抑えた。ゆっくりとした添加の役割は、高希釈を模倣し、分子間反応を最小限に抑えることである。添加の過程で、反応混合物は薄オレンジ色になり、最終的には栗色になる。1時間かけて室温までゆっくりと温めながら撹拌を続けた。次に、混合物を0

で、1.0 mLの脱イオン水、1.0 mLの4 M水酸化ナトリウム水溶液、及び追加の3.0 mLの水を順次加えることによりクエンチした。水素化アルミニウムリチウム反応の標準的ワークアップを反映したこれらの添加は、メタンガスの発生、反応混合物中のオレンジ色の漂白、及び乳白色の沈殿物の形成を引き起こし、この沈殿物から黄色の上清がデカンテーションによって容易に単離された。したがって、混合物を綿パッドに通して濾過し、追加のジクロロメタンで水酸化アルミニウム(III)沈殿物を洗浄し、濃縮することで、KMnO₄またはモリブデン酸アンモニウムセリウム(CAM)TLC染色のいずれかを有する、主に未反応のシトラール(R_f = 0.71)及び生成物(R_f = 0.38、2:1ヘプタン:ジエチルエーテル中)からなる青銅色油を得た。同じ溶媒系中でシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製を行い、228 mg(収率15%)の無色油を得た。IR(未希釈、cm⁻¹) 3352、3088、2936、1676、1649、1450、1379、1245、1210、1176、1156、1114、1069、1025、957、915、886、849、816、723、681 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 5.67(m, 1H), 4.99(s, 1H), 4.81(s, 1H), 4.12(br s, 1H), 2.17-2.04(m, 3H), 1.83(s, 3H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.48(br s, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ 146.7, 139.9, 122.5, 111.8, 63.9, 46.2, 31.3, 23.5, 22.7, 21.0; HRMS(ESI⁺) 計算値 C₁₀H₁₆O[M]⁺: 152.1201; 実測値 150.1209。

10

20

30

40

50

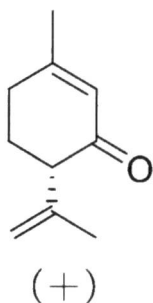
【0377】

[実施例3]: エナンチオ純粋な(-)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ⁹-THC)の予備的合成

エナンチオ純粋(-)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ⁹-THC)を、市販の(R)-リモネンから出発して調製した。

【0378】

【化92】



【0379】

[1. (S)-3-メチル-6-(プロパ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エノン: 一般名(+)- (S)-イソピペリテノン(Dethle, D. H. et al. 2015)] 火力乾燥させた100 mLの丸底フラスコに、シリンジで40 mLのtert-ブタノールを入れた。激しく磁気撹拌しながら、16.0 g(160 mmol、4.0当量)の粉末酸化クロム(VI)を少しずつ加えた。酸化剤の最初の溶解により、明るいオレンジ色の溶液が生じるが、撹拌を続けると、溶液は濃い栗色になり、わずかな加温が観察される。25℃で10分後、溶液を0℃に冷却し、40 mLのクロロホルムで希釈し、250 mLの分液漏斗に移した。氷冷脱イオン水(50 mL)を添加し、混合物をか

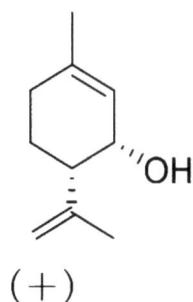
き混ぜてから、相を分離させた。下側の有機層（鮮赤色）を除去し、上側の水層（薄茶色）を20 mL分量のクロロホルムで2回逆抽出した。プールした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗多孔性フリット漏斗で綿を通して真空濾過し、火力乾燥した250 mL丸底受容フラスコにそのまま入れた。得られた濃赤色の濾液に、6.50 mL（40.2 mmol、1.0当量）の（R）-リモネンを加えた。連続攪拌しながら、容器に加熱マントルを装着し、溶液を穏やかに還流させた。1時間後、反応混合物は不透明になり、暗褐色になった。熱源を取り外し、25℃で一晩攪拌を続けた。その時点で、TLC分析により、出発物質の不存在及び2つの位置異性体エノンの生成が確認された。混合物を直接濾過して不溶性クロム（IV）堆積物を除去し、得られた褐色の濾液を、10グラムの添加したシリカゲルの存在下、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。溶離液として10：1の石油エーテル：ジエチルエーテル、及びスポット可視化用のKMnO₄ 染色剤を用いたカラムクロマトグラフィーによる残渣の精製により、主要異性体としての粘性油として（R_f = 0.55）（S）-カルボン（1.99 g、33%）及び黄色の液体としてイソピペリテノン（R_f = 0.40、1.03 g、17%）が得られた。[α]²⁸_D = +27.88（c 0.54, CHCl₃）；IR（未希釈、cm⁻¹）3076, 2927, 1667, 1435, 1379, 1201, 1087, 891；¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ 5.89（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 4.94（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 4.75（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 2.94（dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H）, 2.35 - 2.31（m, 2H）, 2.11 - 1.98（m, 2H）, 1.94（s, 3H）, 1.74（d, J = 1.5 Hz, 3H）；¹³C NMR（CDCl₃, 100 MHz）δ 199.5, 162.0；143.4, 126.8, 113.6, 53.9, 30.4, 27.7, 24.3, 20.7；HRMS（ESI⁺）計算値C₁₀H₁₄O [M]⁺：150.1045；実測値150.1043。

10

20

【0380】

【化93】



30

【0381】

[2. (1S, 6S) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール；一般名 (+) - cis - イソピペリテノール] 火力乾燥した100 mL丸底フラスコに、808 mg（5.38 mmol、1.0当量）の未希釈（S）-イソピペリテノン、及び溶媒として15 mLの無水メタノール（0.36 M濃度）を入れた。25℃で磁気攪拌しながら、996 mg（2.67 mmol、0.50当量）の塩化セリウム（III）七水和物を無色のブロック状固体として一度に加え、これをゆっくりと溶解させて、均一な溶液を得た。10分後、溶液を-10℃まで冷却（メタノール/氷浴）し、粉碎水素化ホウ素ナトリウム（204 mg、5.39 mmol、1.0当量）を2回に分けて加え、即時に水素ガスの発生を穏やかな発泡の形態で生じさせた。得られた濁った混合物を1時間攪拌し、冷浴を取り除いた。40 mLのDI水で希釈した後、反応混合物を125 mLの分液漏斗に移し、30 mLのジクロロメタンで3回抽出した。代替の抽出溶媒（ジエチルエーテル及び酢酸エチル）を試験したが、エマルションがもたらされた。ジクロロメタンではいくらかの不均一性が見られるが、10～15分の静置で二重層が元に戻る。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して、750 mgのオレンジ色の液体を得た。この材料は、1, 2 - 還元に伴う立体障害により、大部分が

40

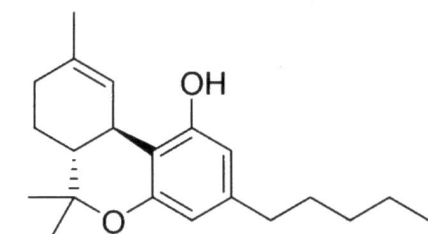
50

1, 4 - 還元生成物 ($R_f = 0.62$) からなる。3 : 1 石油エーテル : ジエチルエーテルを溶離液として使用したフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製、及び CAM 染色により、303 mg の (+) - cis - イソピペリテノール ($R_f = 0.25$ 、収率 37%) を無色油として得た。微量の trans ジアステレオマー ($R_f = 0.26$ 、収率 < 4%) が生成物の直前で溶出することが観察され、これは、水素化物剤が - 10 で添加された場合の 10 : 1 を超える立体選択性を反映するものである。この物質のスペクトル特性は、過去に多段階不斉合成によって調製された 94% ee の材料と全ての点で同一であった (Tomooka, K. et al. 2005)。

【0382】

【化94】

10



(一)

【0383】

20

[3. デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC)、国際非専売名ドロナビノール] パラ - トルエンスルホン酸 - 水和物を沸騰クロロホルムから再結晶させ (細針として)、ヘキサンで洗浄し、使用前に真空乾燥させた。火力乾燥させた 10 mL の丸底フラスコに、正の窒素圧下で、固体としての 20.0 mg のオリベトール (0.111 mmol、1.0 当量) 及び 6.8 mg の p - TsOH (0.039 mmol、0.35 当量)、ならびに 1.7 mL の無水ジクロロメタンを投入した。25 で攪拌されている得られた透明の溶液に、0.5 mL のジクロロメタン中の (+) - cis - イソピペリテノール 18.6 mg (0.122 mmol、1.1 当量) (Cardillo, B. et al. 1973) を 1 時間にわたって滴下した。2 時間の反応後の混合物の TLC 分析は、わずかに微量の反応物、及び顕著な非極性スポットを示した (3 : 1 のヘキサン : ジエチルエーテル中 $R_f = > 0.90$)。反応を 2.0 mL の飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、有機層を除去した。水層を 1.0 mL のジクロロメタンで 2 回洗浄し、抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して油性の残渣を得た。50 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル中のシリカゲルを通すことにより精製すると、最初に溶出される化合物として、12.7 mg (33%) の Δ^9 - THC と Δ^8 - THC とのきれいな 3 : 1 混合物 (Hively, R. L. et al. 1966) が得られた。以下の条件下での HPLC による分離を報告した : Sunfire C18 5 μ 、4.6 × 150 mm カラム、1 mL / 分の流量、0.5 ~ 1% TFA を含有するアセトニトリル中 80% 水から 100% アセトニトリルまでの勾配溶出。合成 Δ^9 - THC について収集した分光分析データは、天然生成物 (Gaoni, Y. et al. 1964) と初期のバイオミメティック合成に従って調製したラセミ材料 (Taylor, E. C. et al. 1966) との両方の分光分析データに一致する。

30

40

【0384】

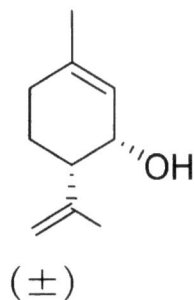
[実施例 4] : ラセミ体 (±) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) の予備的合成

実施例 3 に記載される方法を、ラセミ体 (±) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) を提供するように適合させた。具体的には、以下の方法を用いて (±) - cis - イソピペリテノールを得、次にこれを実施例 3 の工程 3 に供する。

【0385】

50

【化 9 5】



10

【0386】

[1 . R a c - (±) - c i s - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール ; 一般名 c i s - イソピペリテノール] 1 . 7 5 グラムの市販シトラールの試料 (9 6 % 、 t r a n s (ゲラニアル) と c i s (ネラール) との混合物) を、 3 % ジエチルエーテルを含有するベンゼンにスラリー充填したシリカゲルのカラム (直径 5 c m × 高さ 1 0 c m) を通して濾過した ($R_f = 0.54$; UV 活性または $KMnO_4$ 染色下の黄色スポット) 。このフラッシュクロマトグラフィー工程は、溶媒先端で溶出する黄色の不純物を除去し、また、微量の水を共沸除去することにより基質を厳密に乾燥させる役割も果たす。ロータリーエバポレーターで純粋なシトラール画分を濃縮し、アルゴンバルーンで装置をバックフィルし、高真空下で更に脱気し、未希釈の油を磁気攪拌することにより、完全に無色の 1 . 5 2 g (1 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) のシトラールを得た。出発物質を 1 0 . 0 m L の無水ジクロロメタン中に溶解し、 1 2 m L 容量のプラスチックシリンジに溶液を充填した。正室素圧下で脱気しながら、第 2 の使い捨て気密シリンジに市販の塩化ジメチルアルミニウム (1 0 . 1 m L のヘキサン中 1 . 0 M 、 1 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 1 当量) を投入した。最後に、別の、火力乾燥した、サイドアームストップコック及びホースコネクタ (室素圧力用) を備えた 2 4 / 4 0 ジョイント付き 1 0 0 m L 丸底フラスコに、 1 0 . 0 m L のジクロロメタンを充填し、氷 / メタノール浴中で - 1 0 °C に冷却した。2 つのシリンジポンプを使用して同じ添加速度で、基質及びプロモーター溶液を冷却したフラスコに 3 時間にわたって滴加した。プロモーター溶液の出口針を溶媒表面より下に配置して、反応フラスコのヘッドスペース内の燻煙または混濁を最小限に抑えた。ゆっくりとした添加の役割は、高希釈を模倣し、分子間反応を最小限に抑えることである。添加の過程で、反応混合物は薄オレンジ色になり、最終的には栗色になる。1 時間かけて室温までゆっくりと温めながら攪拌を続けた。次に、混合物を 0 °C で、 1 . 0 m L の脱イオン水、 1 . 0 m L の 4 M 水酸化ナトリウム水溶液、及び追加の 3 . 0 m L の水を順次加えることによりクエンチした。水素化アルミニウムリチウム反応の標準的ワークアップを反映したこれらの添加は、メタンガスの発生、反応混合物中のオレンジ色の漂白、及び乳白色の沈殿物の形成を引き起こし、この沈殿物から黄色の上清がデカンテーションによって容易に単離された。したがって、混合物を綿パッドに通して濾過し、追加のジクロロメタンで水酸化アルミニウム (I I I) 沈殿物を洗浄し、濃縮することで、 $KMnO_4$ またはモリブデン酸アンモニウムセリウム (C A M) T L C 染色のいずれかを有する、主に未反応のシトラール ($R_f = 0.71$) 及び生成物 ($R_f = 0.38$ 、 2 : 1 ヘプタン : ジエチルエーテル中) からなる青銅色油を得た。同じ溶媒系でシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製を行い、 2 2 8 m g (1 5 % 収率) の無色の油を得た。IR (未希釈、 cm^{-1}) 3 3 5 2 、 3 0 8 8 、 2 9 3 6 、 1 6 7 6 、 1 6 4 9 、 1 4 5 0 、 1 3 7 9 、 1 2 4 5 、 1 2 1 0 、 1 1 7 6 、 1 1 5 6 、 1 1 1 4 、 1 0 6 9 、 1 0 2 5 、 9 5 7 、 9 1 5 、 8 8 6 、 8 4 9 、 8 1 6 、 7 2 3 、 6 8 1 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 4 0 0 M H z) δ 5 . 6 7 (m , 1 H) , 4 . 9 9 (s , 1 H) , 4 . 8 1 (s , 1 H) , 4 . 1 2 (b r s , 1 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 4 (m , 3 H) , 1 . 8 3 (s , 3 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 4 (m , 1 H) , 1 . 7 2 (s , 3 H)

20

30

40

50

, 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.48 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 146.7, 139.9, 122.5, 111.8, 63.9, 46.2, 31.3, 23.5, 22.7, 21.0、HRMS (ESI+) 計算値 C₁₀H₁₆O [M]⁺の場合: 152.1201、実測値 150.1209.

【0387】

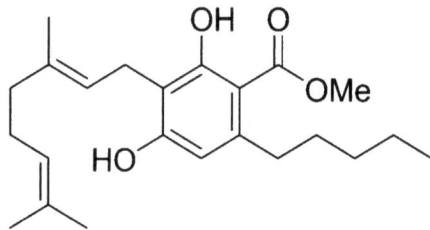
【実施例5】：カンナビゲロール酸 (CBGA) 及びカンナビゲロール (CBG) の予備的合成

カンナビゲロール酸 (CBGA) 及びカンナビゲロール (CBG) は、市販のグラニオール及び合成オリベートル酸メチルから出発して調製した (下記の実施例6参照)。

【0388】

10

【化96】



【0389】

20

【1. (E)-3-(3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエン-1-イル)-2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチル安息香酸メチル】

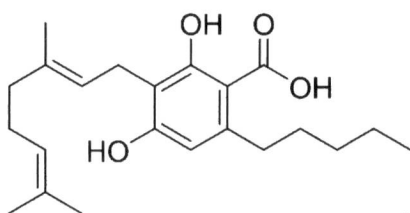
カンナビゲロール酸メチルエステル、CBGAメチルエステル。火力乾燥した10 mL 丸底フラスコに、空気中で、125 mgの2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチル安息香酸メチル (0.525 mmol、1.0当量)、及び再結晶化パラ-トルエンスルホン酸-水和物 (クロロホルムからの細針、20 mg、0.11 mmol、0.21当量) を固体として入れ、次に2.25 mLの無水ジクロロメタンを、バイアルを窒素ガスでパージした後に溶媒として加えた。0 で攪拌されている得られた淡黄色の溶液に、3.0 mLのジクロロメタン中の80.9 mg (0.524 mmol、0.998当量) のグラニオールを15分かけて滴加した。反応混合物を0 で更に1時間攪拌し、氷浴を取り除き、窒素ガスパージライン (及び通気針) を使用して、25 で反応混合物が未希釈油になるまで濃縮した。フラスコの内容物を20 mLのジエチルエーテル中に懸濁させ、これを20 mLの冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ込むことによって反応をクエンチした。水層を5 mLのジエチルエーテルで2回洗浄し、抽出物をプールし、MgSO₄で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して油性の残渣を得た。3:1石油エーテル:酢酸エチル中のシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物をオフホワイトの固形分 (118 mg、60%、R_f = 0.30、UV活性スポットまたはCAM染色剤に対する濃青色) として得た。この材料の分光分析データは、文献報告 (Mechoulam, R. et al. 1965) の分光分析データと一致した。

30

【0390】

40

【化97】



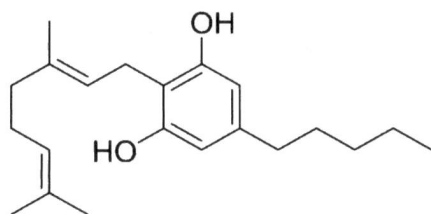
【0391】

THF中のLiOHによる塩基性加水分解により、遊離酸 (CBGA) が得られる (M 50

echoulam, R. et al. 1965)。

【0392】

【化98】



10

【0393】

熱脱カルボキシル化による加水分解は、カンナビゲロール (CBG) をもたらす (M e c h o u l a m , R . e t a l . 1 9 6 5) 。

【0394】

[実施例 6] : オリベトール酸メチルの合成

オリベトール酸メチル (化合物 (I I I) (式中、 R_1 はペンチルであり、 R_4 はメチルである) を 2 つの異なる方法で調製した。

【0395】

[多段階法]

[1 . 3 - オキソ - オクタン酸エチル] テフロン (登録商標) 被覆スピンバー及び幅広の 24 / 40 すりガラスジョイントを備えた 250 mL 丸底フラスコを、真空下で火力乾燥させ、窒素でバックフィルした。無水塩化スズ (I I) (1 . 5 g、7 . 9 mmol、0 . 099 当量) を乳鉢及び乳棒で粉砕し、空气中で秤量し、フラスコに加え、ここで、固体が存在する状態で真空乾燥手順を繰り返し、磁気攪拌することによって穏やかにかき混ぜた。正窒素圧下で、厳密に乾燥させた触媒を、溶媒精製系から得た 110 mL のジクロロメタン中に懸濁させ、攪拌しながら、12 . 5 g のジアゾ酢酸エチル (80 . 1 mmol、1 . 00 当量) を、50 mL のジクロロメタン中の溶液としてシリンジによって加えた (W o m a c k , E . B . a n d N e l s o n , A . B . , 1 9 4 4) 。周囲温度で得られた濁った黄色の混合物に、9 . 8 mL の蒸留ヘキサナール (80 mmol、1 . 0 当量) を 15 分かけて滴加すると、激しい窒素発生が観察された。1 時間攪拌した後、発泡が止まり、混合物は均一になった。反応物を 100 mL の飽和塩化ナトリウムを含む 500 mL の分液漏斗に移し、200 mL のジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層をプールし、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。得られた液体を綿栓に通し、全ての残留する揮発物を減圧下で除去して、15 . 0 g (定量的収率) の無色半透明油を得、これは TLC 分析によって単一スポットであることが判明した ($KMnO_4$ 染色を用いて、4 : 1 石油エーテル : ジエチルエーテル中で $R_f = 0 . 55$) 。 IR (未希釈、 cm^{-1}) 2933、1741、1716、1647、1466、1411、1368、1308、1233、1152、1096、1029、847 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 4 . 19 (q , $J = 7 . 3 Hz$, 2 H) , 3 . 43 (s , 2 H) , 2 . 53 (t , $J = 7 . 3 Hz$, 1 H) , 1 . 60 (四重項、 $J = 6 . 9 Hz$, 2 H) , 1 . 33 - 1 . 24 (m , 7 H) , 0 . 88 (t , $J = 6 . 9 Hz$, 3 H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 203 . 2 , 167 . 4 , 61 . 5 , 49 . 5 , 43 . 2 , 31 . 3 , 23 . 3 , 22 . 5 , 14 . 2 , 14 . 0 ; HRMS (ESI+) 計算値 $C_{10}H_{18}O_3Na [M + Na]^+$: 209 . 1154 ; 実測値 209 . 1155 。

20

30

40

【0396】

[2 . 2 - (2 - ペンチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 酢酸エチル] 火力乾燥させた 100 mL 丸底フラスコ中の、2 - エチル - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン (9 . 0 mL、72 mmol、2 . 4 当量) 中の 5 . 70 g (30 . 6 mmol、1 . 0 当量) の 3 - オキソオクタン酸エチルの溶液に、1 . 75 g のパラ - トルエンスルホン酸水

50

和物 (9 . 2 0 m m o l 、 0 . 3 0 当量) を固体として一度に加えた。酸触媒は急速に溶解し、無色の溶液を 2 5 で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を 6 0 m L の飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、1 2 5 m L の分液漏斗に移し、5 0 m L のジエチルエーテルで 3 回洗浄した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して、粗製エチレンケタール黄色油として得た。溶離液としての 4 : 1 のシクロヘキサン : ジエチルエーテル中で、 $KMnO_4$ を染色剤として用いた、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製を行った。生成物を、少量の回収された出発物質 ($R_f = 0 . 3 8$ 、 2 1 0 m g 、 3 . 7 %) とともに、無色の自由流動性油 ($R_f = 0 . 5 0$ 、 5 . 6 4 g 、 8 0 %) として得た。IR (未希釈、 cm^{-1}) 2 9 3 3 、 1 7 3 5 、 1 6 2 8 、 1 4 6 6 、 1 3 6 9 、 1 1 9 9 、 1 0 9 5 、 1 0 3 1 、 9 4 9 、 8 5 5 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 5 0 0 M H z) δ 4 . 1 5 (q , $J = 7 . 3$ H z , 2 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 4 (m , 4 H) , 2 . 6 4 (s , 2 H) , 1 . 7 9 (d d d , $J = 5 . 4$, 2 . 9 , 1 . 0 H z , 2 H) , 1 . 4 2 - 1 . 3 6 (m , 2 H) , 1 . 3 3 - 1 . 2 7 (m , 4 H) , 1 . 2 6 (t , $J = 7 . 3$ H z , 3 H) , 0 . 8 8 (t , $J = 7 . 3$ H z , 3 H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 1 2 5 M H z) δ 1 6 9 . 8 , 1 0 9 . 6 , 6 5 . 2 , 6 0 . 6 , 4 2 . 7 , 3 7 . 9 , 3 2 . 0 , 2 3 . 3 , 2 2 . 7 , 1 4 . 3 , 1 4 . 2 ; HRMS (ESI +) 計算値 $C_{12}H_{22}O_4Na [M + Na]^+$: 2 5 3 . 1 4 1 6 ; 実測値 2 5 3 . 1 4 1 3 。 $C_{12}H_{22}O_4$ の肛門計算値 : C , 6 2 . 5 8 ; H , 9 . 6 3 。 実測値 : C , 6 3 . 3 5 ; H , 9 . 5 5 。

【 0 3 9 7 】

[3 . 2 - (2 - ペンチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 酢酸] 2 0 0 m L の丸底フラスコに、空気中の 2 - (2 - ペンチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 酢酸エチル 2 . 3 1 g (1 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を入れ、油を 3 0 m L の無水エタノールに溶解した。2 5 で磁気撹拌しながら、2 0 . 5 m L の 0 . 5 N 標準化水酸化ナトリウム溶液 (1 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 3 当量) をシリンジによって加えると、溶液がわずかに不透明の黄色になった。8 0 に予熱した油浴にフラスコを入れ、反応混合物を 2 時間還流すると、その時点で混合物は均一になった。2 5 で 1 2 時間撹拌を続け、溶液を回転蒸発により手短に濃縮して、エタノールを除去した。次いで、反応混合物を、1 5 m L の飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することにより 0 でクエンチし、2 0 m L の冷ジエチルエーテルで希釈し、1 2 5 m L の分液漏斗に移して、層を分離させた。有機層を単離し、水層を追加の 3 0 m L の塩化アンモニウムで処理すると、視認できる濁りが得られた。混合物を 3 0 m L の冷エーテルで再度抽出した。定型のリトマス紙試験は、水層が pH 6 ~ 7 であることを示した。したがって、酸性化を繰り返したが、今回は、最終 pH が 5 に達するようにギ酸 (3 0 0 μ L) を用いた。第 3 の 3 0 m L のエーテル抽出物を収集し、全ての有機層をプールし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、綿で濾過した。濃縮により無色の油が得られ、これを、4 : 1 : 1 のジエチルエーテル : ジクロロメタン : 石油エーテル中で、短い幅広のシリカゲルパッドを通して濾過することにより精製し、微量の出発物質を除去した ($R_f = 0 . 8 0$) 。1 0 0 % ジエチルエーテルでの勾配溶出及び $KMnO_4$ 可視化により、酸生成物 (出発溶媒中で $R_f = 0 . 4 5$) を無色油として得、これを - 2 0 の窒素下で保存した (1 . 5 4 g 、 7 6 %) 。 1H NMR ($CDCl_3$, 5 0 0 M H z) δ 4 . 0 4 - 3 . 9 8 (m , 4 H) , 2 . 7 0 (s , 3 H) , 1 . 7 8 (d d d , $J = 5 . 4$, 2 . 9 , 1 . 0 H z , 2 H) , 1 . 4 2 - 1 . 3 6 (m , 2 H) , 1 . 3 2 - 1 . 2 3 (m , 4 H) , 0 . 8 8 (t , $J = 6 . 8$ H z , 3 H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 1 2 5 M H z) δ 1 7 5 . 3 , 1 0 9 . 5 , 6 5 . 2 , 4 2 . 4 , 3 7 . 7 , 3 1 . 9 , 2 3 . 3 , 2 2 . 7 , 1 4 . 2 , 1 4 . 1 。HRMS (ESI +) 計算値 $C_{10}H_{18}O_4Na [M + Na]^+$: 2 2 5 . 1 0 9 7 ; 実測値 2 2 5 . 1 0 9 9 。

【 0 3 9 8 】

[4 . 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - ペンチル安息香酸メチル] テフロン被覆スピンバーを備える火力乾燥した 1 0 0 m L 丸底フラスコに、1 . 5 4 g (7 . 6 1 m m o l 、 1 . 0 当量) の 2 - (2 - ペンチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 酢酸、続いて 3 0 m

Lの乾燥ベンゼンを入れた。溶液を25℃で5分間撹拌した後、塩化オキサリル(0.64 mL、7.6 mmol、0.99当量)を、正圧の窒素下でシリンジから滴加した。容器の下に加熱マントルを配置した後、反応混合物を連続的に撹拌しながら2時間還流させた。次に、フラスコを25℃に冷却し、撹拌子を取り出し、ベンゼンを回転蒸発により除去した。室温で静置すると酸塩化物生成物が分解するため、溶媒を除去する間は加熱を避けた。質量差に基づいて>98%の収率で得られた、結果として得られた淡黄色の油を、その後の環付加で精製することなく直ちに使用した。

【0399】

したがって、テフロン被覆スピナーを備えた第2の火力乾燥した100 mL丸底フラスコに、Chan and Brownbridgeの手順(Chan, T-H., Brownbridge, P.A., 1980)によって調製した1.96 g(7.52 mmol、1.0当量)の(E)-1,3-ビス(トリメチルシロキシ)-1-メトキシブタジエンを入れた。

10

【0400】

上記で調製した2-(2-ペンチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)アセチルクロリド(1.66 g、7.52 mmol、1.0当量)を、30 mLの乾燥ジクロロメタンに溶解させ、正窒素圧下で鋼製カニユーレを介して、ビス(シリルエノールエーテル)を含有するフラスコに加えた。連続撹拌しながら、得られた黄橙色の混合物を、8.0 mLのジクロロメタン中の四塩化チタン(1.65 mL、15.0 mmol、2.0当量)の溶液(最終濃度0.20 M)で処理した。25℃で24時間撹拌した後、反応混合物を125 mL分液漏斗中の50 mLの冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れ、30 mLのジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。粗生成物を、4:1のベンゼン:ジエチルエーテル(R_f=0.35)を溶離液として使用し、スポット可視化のためにKMnO₄染色剤を使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物画分の濃縮により、黄色固体としてオリベートル酸メチルの自然堆積物が得られた(986 mg、55%)。Mp=77~78℃; IR(未希釈、cm⁻¹) 3600、3400(フェノールOHバンド)、1660(エステル); ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 11.68(s, 1H), 6.28(d, J=2.9 Hz, 1H), 6.23(d, J=2.5 Hz, 1H), 5.26(br s, 1H), 3.92(s, 3H), 2.83(t, J=7.8 Hz, 2H), 1.56-1.49(m, 2H), 1.36-1.30(m, 4H), 0.90(t, J=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 125 MHz) δ 172.1, 165.4, 160.4, 149.1, 110.9, 104.8, 101.5, 52.1, 37.0, 32.2, 31.6, 22.7, 14.2. HRMS(ESI+) 計算値C₁₃H₁₉O₄Na[M+H]⁺: 239.1283; 実測値239.1279。

20

30

【0401】

[一段階法]

[1,2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチル安息香酸メチル]文献の手順(Focella, A.etal. 1977)により白色のフレーク状固形分として調製された6-n-ペンチル-2-ヒドロキシ-4-オキソ-シクロヘキサ-2-エン-1-カルボン酸メチル(2.62 g、10.9 mmol)を、テフロン被覆スピナーを含有する100 mL丸底フラスコに加え、25℃で10 mLの無水DMF中に溶解して、粘稠な黄色溶液を得た。別の火力乾燥した50 mLの丸底フラスコに、正圧の窒素下で、シリンジによって10 mLの無水DMF、次いで0.56 mL(11 mmol、1.0当量)の臭素を入れた。次に、反応混合物を氷/メタノール浴中で-10℃まで冷却し、鮮赤色の酸化剤の原液を、脱気した12 mLの使い捨てガスタイトシリンジに引き込み、Ryzelシリンジポンプから自動的に90分かけて基質に滴加した。添加終了時に、反応混合物を50 mLの氷冷脱イオン水及び75 mLのジエチルエーテルで連続して希釈し、前者により溶液の暗褐色の漂白がもたらされた。得られた二重層を125 mLの分液漏斗に移し、混合後

40

50

、黄色の有機層を除去した。リトマス紙に対して中性の水層を、30 mL 分量のジエチルエーテルで2回洗浄した。250 mL の分液漏斗中で、合わせた有機層を100 mL 分量の飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄して、微量のDMFを除去した。抽出物をMgSO₄で乾燥させ、熱再芳香族化工程の準備として、中程度の多孔性のガラスフリットを通して250 mL の丸底フラスコ中に直接濾過した。回転蒸発による濃縮により黄色の固体を得、これを直ちにトルエン(55 mL)中に再溶解させ、フラスコに還流冷却器及び加熱マントルを取り付けた。空気下で還流させながら1時間攪拌した後、溶媒を回転蒸発により除去した。粗製オリベートル酸メチルを、5:1の石油エーテル:ジエチルエーテル($R_f = 0.35$)を溶離液として使用し、スポット可視化のためにKMnO₄染色剤を使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物画分の濃縮により、黄色の固体としてオリベートル酸メチルの自然結晶化がもたらされ(2.08 g、80%)、これを高真空下で更に乾燥させた。Mp = 77 ~ 78 ; IR (未希釈、cm⁻¹) 3600、3400 (フェノールOHバンド)、1660 (エステル) ; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 11.68 (s, 1H), 6.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 172.1, 165.4, 160.4, 149.1, 110.9, 104.8, 101.5, 52.1, 37.0, 32.2, 31.6, 22.7, 14.2. HRMS (ESI+) 計算値 C₁₃H₁₉O₄Na [M + H]⁺: 239.1283 ; 実測値 239.1280。

【0402】

[実施例7]: LAH還元を介したエナンチオ純粋な(-)-カンナビジオール(CBD)の合成

エナンチオ純粋な(-)-カンナビジオール(CBD)を、市販の(R)-リモネンから出発して調製した。

【0403】

[1. (S)-3-メチル-6-(プロパ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エノン: 一般名(+)- (S)-イソピペリテノン(Dethene, D.H. et al. 2015)] 火力乾燥させた100 mL の丸底フラスコに、シリンジで40 mL のtert-ブタノールを入れた。激しく磁気攪拌しながら、16.0 g (160 mmol、4.0当量)の粉末酸化クロム(VI)を少しずつ加えた。酸化剤の最初の溶解により、明るいオレンジ色の溶液が生じるが、攪拌を続けると、溶液は濃い栗色になり、わずかな加温が観察される。25 で10分後、溶液を0 に冷却し、40 mL のクロロホルムで希釈し、250 mL の分液漏斗に移した。氷冷DI水(50 mL)を添加し、混合物をかき混ぜてから、相を分離させた。下側の有機層(鮮赤色)を除去し、上側の水層(薄茶色)を20 mL 分量のクロロホルムで2回逆抽出した。プールした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗多孔性フリット漏斗で綿を通して真空濾過し、火力乾燥した250 mL 丸底受容フラスコにそのまま入れた。得られた濃赤色の濾液に、6.50 mL (40.2 mmol、1.0当量)の(R)-リモネンを加えた。連続攪拌しながら、容器に加熱マントルを装着し、溶液を穏やかに還流させた。1時間後、反応混合物は不透明になり、暗褐色になった。熱源を取り外し、25 で一晩攪拌を続けた。その時点で、TLC分析により、出発物質の不存在及び2つの位置異性体エノンの生成が確認された。混合物を直接濾過して不溶性Cr(IV)堆積物を除去し、得られた褐色の濾液を、10グラムの添加したシリカゲルの存在下、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。溶離液として10:1の石油エーテル:ジエチルエーテル、及びスポット可視化用のKMnO₄ 染色剤を用いたカラムクロマトグラフィーによる残渣の精製により、主要異性体としての粘性油として($R_f = 0.55$)(S)-カルボン(1.99 g、33%)及び黄色の液体としてイソピペリテノン($R_f = 0.40$ 、1.03 g、17%)が得られた。[α]²²_D = +27.88 (c 0.54, CHCl₃) ; IR (未希釈、cm⁻¹) 3076、2927、1

6 6 7、1 4 3 5、1 3 7 9、1 2 0 1、1 0 8 7、8 9 1; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 10.5$, 5.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 199.5, 162.0; 143.4, 126.8, 113.6, 53.9, 30.4, 27.7, 24.3, 20.7; HRMS (ESI+) 計算値 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}[\text{M}]^+$: 150.1045; 実測値 150.1043。

【0404】

[2. (1R, 6S) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール、一般名 (+) - trans - イソピペリテノール] 火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコに、空気中で、227 mg (5.98 mmol、1.8 当量) の水素化アルミニウムリチウム (LAH) を感湿性の灰色粉末として入れた。磁気攪拌しながら、正室素圧下で 3.0 mL の無水 THF (溶媒精製システムから分配) をシリンジで添加した。得られた還元剤の不均一な懸濁液 (濃度 2.0 M) を、デュワー中のドライアイス / アセトン浴中で - 78 に冷却した。別の火力乾燥させた 50 mL の梨型フラスコに未希釈の (+) - (S) - イソピペリテノン (500 mg、3.33 mmol、1.0 当量) を入れ、ケトンに 10 mL の追加の脱水 THF に溶解させた。得られた基質の淡黄色 ~ 橙色溶液を、12 mL 容量の脱気シリンジを用いて、(予備冷却用の) 受容フラスコの壁部の下方にある LAH 懸濁液に移した。反応混合物中に観察された少量の発泡をオフセットするように添加速度を制御し、追加のドライアスを補充することによりデュワー浴の温度を - 78 に維持した。添加後から 30 分間攪拌した後、反応混合物をゆっくりと 0 までゆっくりと昇温させ、次いでクエンチするために氷浴を用いてその温度に保持した。次いで、反応混合物を 0.23 mL の脱イオン水、0.23 mL の 10% 水酸化ナトリウム水溶液、及び最後に 0.69 mL の脱イオン水で連続して処理した。三重の添加は、n mL の H_2O 、n mL の希釈 NaOH、及び 3n mL の H_2O で n グラムの LAH をクエンチして、濾過によって容易に除去される $\text{Al}(\text{OH})_3$ 塩の粒状沈殿物を得るための便利なプロトコルであるが、最初に水素ガスが激しく発生するため、注意して行う必要がある。連続して 30 分間攪拌した後、反応混合物を粗製フリット漏斗で濾過し、沈殿物及び元の容器を 5 mL のジエチルエーテルで 2 回洗浄した。合わせた濾液を濃縮して無色の液体を得た。この混合物の ^1H NMR 分析により、1, 2 - 還元生成物 (+) - (1R, 6S) - イソピペリテノール及び (+) - (1S, 6S) - イソピペリテノールが 5 : 1 (trans : cis) の比で存在することが確認され、検出可能な 1, 4 - 還元は確認されない。主要異性体のいくつかの分離は、スポット可視化のために CAM 染色を用いた 5 : 1 石油エーテル : 酢酸エチル中のフラッシュクロマトグラフィーによって可能である。その場合、幅 4 cm × 高さ 16 cm のシリカゲルカラムを使用して、42.2 mg の (+) - trans - イソピペリテノール ($R_f = 0.32$) 及び 37.6 mg のジアステレオマー混合物 ($R_f = 0.36$ 、合計収率 83%) が得られた。副次的 (+) - cis - イソピペリテノールの分光分析データは、多段階不斉合成によって過去に調製された (1R, 6R) エナンチオマー中で富化された 94% ee の材料と同一であった (Tomooka, K. et al. 2005) : IR (未希釈, cm^{-1}) 3352、3088、2936、1676、1649、1450、1379、1245、1210、1176、1156、1114、1069、1025、957、915、886、849、816、723、681 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.67 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.48 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 146.7, 139.9, 122.5, 111.8, 63.9, 46.2, 31.3, 23.5, 22.7, 21.0. 主要なジアステレオマーの特性評価は以下の通りである: IR (未希釈, cm^{-1})

3 3 9 6、2 9 2 5、2 8 5 4、1 4 5 3、1 3 7 5、1 0 3 5、8 8 7; ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.45 - 5.44 (m, 1H), 4.89 - 4.88 (m, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.93 (m, 1H), 1.73 - 1.72 (s, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 146.4, 136.6; 124.3, 112.2, 68.6, 50.8, 30.1, 26.1, 23.0, 19.3; HRMS (ESI+) 計算値 C₁₀H₁₆O [M]⁺: 152.1201; 実測値 152.1209。

【0405】

[3. (-) - カンナビジオール酸メチルエステル、一般名メチルカンナビオラート] 10
 火力乾燥した 1 - ドラムバイアルに、空気中で、23.8 mg の 2, 4 - ジヒドロキシ - 6 - ペンチル安息香酸メチル (0.100 mmol、1.1 当量) 及び 7.2 mg のカンファースルホン酸 (0.031 mmol、0.34 当量) を固体として入れ、次に、バイアルを窒素ガスでパージしてから 0.6 mL の無水ジクロロメタンを溶媒として加えた。0 で攪拌されている得られた透明の溶液に、0.4 mL のジクロロメタン中の (+) - trans - イソピペリテノール 13.8 mg (0.0907 mmol、0.91 当量) を 1 時間にわたって滴下した。反応混合物を 0 で更に 1 時間攪拌し、氷浴を取り除き、窒素ガスパージライン (及び通気針) を使用して、25 で反応混合物が未希釈油になるまで濃縮した。次に、バイアルの内容物を 1.0 mL のジエチルエーテル中に再懸濁し、1.0 mL の冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて酸触媒をクエンチし、攪拌することによってかき混ぜた後、有機層をパスツールピペットで取り出した。水層を 1.0 mL のジエチルエーテルで 2 回洗浄し、抽出物をプールし、MgSO₄ で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して油性の残渣を得た。9 : 1 石油エーテル : ジエチルエーテル中のシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を黄色油 (21.1 mg、60%、R_f = 0.55、UV 活性スポットまたは CAM 染色剤に対する濃青色) として得た。 ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 3H)。上記のプロトコルを、(+) - イソピペリテノールの > 4 : 1 の trans : cis 混合物を用いて実施する場合、少量のジアステレオマーが消費され、同様の収率が得られる。

【0406】

[4. (-) - カンナビジオール (CBD)] 上記のメチルカンナビオラート (21.1 mg、0.0566 mmol、1.0 当量) を、テフロン被覆超小型攪拌子 (fl e a s t i r b a r) を含む 1 - ドラムバイアル内の 0.28 mL のメタノールに溶解させた。磁気攪拌しながら、正窒素圧下で、ゴムセプタムを介したシリンジによって、溶液を 0.5 N の標準化水酸化ナトリウム溶液 0.22 mL で処理した。セプタムを取り外し、テフロンでライニングされたスクリュウキャップクロージャで開口部を密封し、バイアルを 65 に加熱した油浴に浸漬した。反応混合物を穏やかな還流下で 3 時間連続的に攪拌し、次いで 25 に冷却し、その時点で、TLC 分析により、出発エステルが存在しないことが確認された。混合物を、脱イオン水中の 30% クエン酸溶液 1.0 mL を添加することによって酸性化し、内容物を 0.5 mL 体積のジエチルエーテルで 3 回洗浄した。液 - 液抽出は、キャッピングして 2 相を振盪することにより同じバイアル中で都合よく行った。サイホンで吸い出して合わせた有機洗浄物を MgSO₄ で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して、標題化合物 CBD をオフホワイトの固形分として得た (16 mg、90%)。[α]²²_D = -122 (c 1.0, EtOH); IR (未希釈, cm⁻¹) 3513、

3 4 0 1、2 9 1 4、1 6 2 1、1 4 3 8、1 2 1 6 ; ^1H NMR (CDCl_3 , 5 0 0 MHz) δ 6 . 4 0 - 6 . 1 0 (b r s , 2 H) , 6 . 1 0 - 5 . 8 0 (b r s , 1 H) , 5 . 5 7 (s , 1 H) , 4 . 9 0 - 4 . 6 0 (b r s , 1 H) , 4 . 6 4 (m , 1 H) , 4 . 5 4 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 0 (d m , J = 1 1 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 0 (m , 3 H) , 2 . 3 0 - 2 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 8 2 (s , 3 H) , 1 . 6 7 (s , 3 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 0 (m , 2 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 0 (m , 4 H) , 0 . 9 0 (t , J = 6 . 5 \text{ Hz} , 3 H) ; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 1 2 5 MHz) δ 1 5 6 . 7 , 1 4 9 . 6 ; 1 4 0 . 6 , 1 3 0 . 5 , 1 2 7 . 3 , 1 1 4 . 6 , 1 1 0 . 1 , 1 0 7 . 1 , 4 4 . 1 , 3 6 . 0 , 3 5 . 4 , 3 1 . 5 , 3 0 . 8 , 3 0 . 0 , 2 3 . 8 , 2 2 . 5 , 1 9 . 7 , 1 4 . 4 ; HRMS (ESI^+) 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 3 1 3 . 2 1 7 3 ; 実測値 3 1 3 . 2 1 7 0 .

10

【 0 4 0 7 】

[実施例 8] : ($\pm$) - t r a n s - イソピペリテノールを介したラセミ体 ($\pm$) - カンナビジオール (CBD) の合成

実施例 1 に記載の方法を、ラセミ体 ($\pm$) - カンナビジオール (CBD) を提供するように適合させた。具体的には、以下の方法を用いて ($\pm$) - t r a n s - イソピペリテノールを > 5 : 1 d r で得、次にこれを実施例 7 の工程 3 及び 4 に供する。

【 0 4 0 8 】

[1 . R a c - ($\pm$) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノン、一般名 ($\pm$) - イソピペリテノン] 1 . 7 5 グラムの市販シトラールの試料 (9 6 %、t r a n s (ゲラニール) と c i s (ネラール) との混合物) を、3 % ジエチルエーテルを含有するベンゼンにスラリー充填したシリカゲルのカラム (直径 5 c m $\times$ 高さ 1 0 c m) を通して濾過した ($R_f = 0 . 5 4$; UV 活性または KMnO_4 染色下の黄色スポット) 。このフラッシュクロマトグラフィー工程は、溶媒先端で溶出する黄色の不純物を除去し、また、微量の水を共沸除去することにより基質を厳密に乾燥させる役割も果たす。ロータリーエバポレーターで純粋なシトラール画分を濃縮し、アルゴンバルーンで装置をバックフィルし、高真空下で更に脱気し、未希釈の油を磁気攪拌することにより、完全に無色の 1 . 5 2 g (1 0 . 0 m m o l、1 . 0 当量) のシトラールを得た。出発物質を 1 0 . 0 m L の無水ジクロロメタン中に溶解し、1 2 m L 容量のプラスチックシリンジに溶液を充填した。正室素圧下で脱気しながら、第 2 の使い捨て気密シリンジに市販の塩化ジメチルアルミニウム (1 0 . 1 m L のヘキサン中 1 . 0 M、1 0 . 1 m m o l、1 . 0 1 当量) を投入した。最後に、別の、火力乾燥した、サイドアームストップコック及びホースコネクタ (室素圧力用) を備えた 2 4 / 4 0 ジョイント付き 1 0 0 m L 丸底フラスコに、1 0 . 0 m L のジクロロメタンを充填し、氷 / メタノール浴中で - 1 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。2 つのシリンジポンプを使用して同じ添加速度で、基質及びプロモーター溶液を冷却したフラスコに 3 時間にわたって滴加した。プロモーター溶液の出口針を溶媒表面より下に配置して、反応フラスコのヘッドスペース内の燻煙または混濁を最小限に抑えた。ゆっくりとした添加の役割は、高希釈を模倣し、分子間反応を最小限に抑えることである。添加の過程で、反応混合物は薄オレンジ色になり、最終的には栗色になる。1 時間かけて室温までゆっくりと温めながら攪拌を続けた。次に、混合物を 0 $^{\circ}\text{C}$ で、1 . 0 m L の D I 水、1 . 0 m L の 4 M 水酸化ナトリウム水溶液、及び追加の 3 . 0 m L の水を順次加えることによりクエンチした。水素化アルミニウムリチウム反応の標準的ワークアップを反映したこれらの添加は、メタンガスの発生、反応混合物中のオレンジ色の漂白、及び乳白色の沈殿物の形成を引き起こし、この沈殿物から黄色の上清がデカンテーションによって容易に単離された。したがって、綿パッドを通して混合物を濾過し、追加のジクロロメタンで水酸化 A l (I I I) 沈殿物を洗浄し、濃縮することにより、青銅色油が得られた。粗反応混合物の ^1H NMR 分析は、A l 試薬によって促進される予測される t r a n s 選択的カルボニルエン反応を基準にして、シトラールから 2 . 5 : 1 比の ($\pm$) - イソピペリテノン対 ($\pm$) - イソピペリテノールからなる生成物混合物への 3 0 % の変換

20

30

40

50

(後者は $>10:1$ の d_r で存在する)を示した。しかしながら、機械論的考察は、設計されたペリ環状工程に従って、電子豊富なジメチルアルミニウム(III)アルコキシドが内部オペナウアー酸化を経て(メールワイン・ポンドルフ・バーレー水素化物の未反応のシトラールへの移動することを介して)主要生成物としてケトンをもたらすことを示唆している。所望の極性画分($2:1$ ヘプタン:ジエチルエーテル中 $R_f = 0.38$)を、 $KMnO_4$ またはモリブデン酸アンモニウムセリウム(CAM)TLC染色のいずれかと併せた、同じ溶離液中でのシリカゲルを通したフラッシュ濾過によって、未反応のシトラールから分離した。これにより、リサイクルするための $>60\%$ のシトラール($R_f = 0.90$)の質量回収、及び無色油としての 228 mg (15% 収率)の $2.5:1$ の(±)-イソピペリテノン:(±)-イソピペリテノール混合物が可能となった。この混合物を、正確に上記で報告した通り(実施例7、工程1)の1, 2-還元プロトコルに供することにより、CBDに至る不斉経路の遮断が可能になった。(±)-イソピペリテノン、(±)-trans-イソピペリテノール、及び(±)-cis-イソピペリテノールの分光分析データ及びTLC分析データは、上記の実施例7の工程1及び2で報告されるように、光学活性標準である(+)-(S)-イソピペリテノン、(+)-(1R, 6S)-イソピペリテノール、及び(+)-(1S, 6S)-イソピペリテノールのそれと一致していた。

10

【0409】

[実施例9]: LAH還元を介したエナンチオ純粋な(-)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)の合成
エナンチオ純粋な(-)-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)を、市販の(R)-リモネンから出発して調製した。

20

【0410】

[1. (S)-3-メチル-6-(プロパ-1-エン-2-イル)シクロヘキサ-2-エノン; 一般名(+)-(S)-イソピペリテノン(Dethene, D. H. et al. 2015)] 火力乾燥させた 100 mL の丸底フラスコに、シリンジで 40 mL のtert-ブタノールを入れた。激しく磁気撹拌しながら、 16.0 g (160 mmol 、 4.0 当量)の粉末酸化クロム(VI)を少しずつ加えた。酸化剤の最初の溶解により、明るいオレンジ色の溶液が生じるが、撹拌を続けると、溶液は濃い栗色になり、わずかな加温が観察される。 25°C で 10 分後、溶液を 0°C に冷却し、 40 mL のクロロホルムで希釈し、 250 mL の分液漏斗に移した。氷冷DI水(50 mL)を添加し、混合物をかき混ぜてから、相を分離させた。下側の有機層(鮮赤色)を除去し、上側の水層(薄茶色)を 20 mL 分量のクロロホルムで2回逆抽出した。プールした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗多孔性フリット漏斗で綿を通して真空濾過し、火力乾燥した 250 mL 丸底受容フラスコにそのまま入れた。得られた濃赤色の濾液に、 6.50 mL (40.2 mmol 、 1.0 当量)の(R)-リモネンを加えた。連続撹拌しながら、容器に加熱マントルを装着し、溶液を穏やかに還流させた。 1 時間後、反応混合物は不透明になり、暗褐色になった。熱源を取り外し、 25°C で一晩撹拌を続けた。その時点で、TLC分析により、出発物質の不存在及び2つの位置異性体エノンの生成が確認された。混合物を直接濾過して不溶性Cr(IV)堆積物を除去し、得られた褐色の濾液を、 10 グラムの添加したシリカゲルの存在下、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。溶離液として $10:1$ の石油エーテル:ジエチルエーテル、及びスポット可視化用の $KMnO_4$ 染色剤を用いたカラムクロマトグラフィーによる残渣の精製により、主要異性体としての粘性油として($R_f = 0.55$)(S)-カルボン(1.99 g 、 33%)及び黄色の液体としてイソピペリテノン($R_f = 0.40$ 、 1.03 g 、 17%)が得られた。 $[\alpha]_D^{25} = +27.88$ ($c = 0.54$ 、 $CHCl_3$); IR(未希釈、 cm^{-1}) 3076 , 2927 , 1667 , 1435 , 1379 , 1201 , 1087 , 891 ; ^1H NMR($CDCl_3$, 500 MHz) δ 5.89 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.94 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.75 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 2.94 (dd, $J = 10.5$, 5.4 Hz , 1 H), $2.35 - 2.31$ (m, 2 H), $2.11 - 1.98$ (m, 2

30

40

50

H), 1.94 (s, 3H), 1.74 (d, J = 1.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 199.5, 162.0; 143.4, 126.8, 113.6, 53.9, 30.4, 27.7, 24.3, 20.7; HRMS (ESI+) 計算値 C₁₀H₁₄O [M]⁺: 150.1045; 実測値 150.1043.

【0411】

[2. (1R, 6S) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール、一般名 (+) - trans - イソピペリテノール] 火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコに、空気中で、227 mg (5.98 mmol、1.8 当量) の水素化アルミニウムリチウム (LAH) を感湿性の灰色粉末として入れた。磁気攪拌しながら、正窒素圧下で 3.0 mL の無水 THF (溶媒精製システムから分配) をシリンジで添加した。得られた還元剤の不均一な懸濁液 (濃度 2.0 M) を、デュワー中のドライアイス / アセトン浴中で -78 に冷却した。別の火力乾燥させた 50 mL の梨型フラスコに未希釈の (+) - (S) - イソピペリテノン (500 mg、3.33 mmol、1.0 当量) を入れ、ケトンに 10 mL の追加の脱水 THF に溶解させた。得られた基質の淡黄色 ~ 橙色溶液を、12 mL 容量の脱気シリンジを用いて、(予備冷却用の) 受容フラスコの壁部の下方にある LAH 懸濁液に移した。反応混合物中に観察された少量の発泡をオフセットするように添加速度を制御し、追加のドライアスを補充することによりデュワー浴の温度を -78 に維持した。添加後から 30 分間攪拌した後、反応混合物をゆっくりと 0 までゆっくりと昇温させ、次いでクエンチするために氷浴を用いてその温度に保持した。次いで、反応混合物を 0.23 mL の脱イオン水、0.23 mL の 10% 水酸化ナトリウム水溶液、及び最後に 0.69 mL の脱イオン水で連続して処理した。三重の添加は、n mL の H₂O、n mL の希釈 NaOH、及び 3n mL の H₂O で n グラムの LAH をクエンチして、濾過によって容易に除去される Al(OH)₃ 塩の粒状沈殿物を得るための便利なプロトコルであるが、最初に水素ガスが激しく発生するため、注意して行う必要がある。連続して 30 分間攪拌した後、反応混合物を粗製フリット漏斗で濾過し、沈殿物及び元の容器を 5 mL のジエチルエーテルで 2 回洗浄した。合わせた濾液を濃縮して無色の液体を得た。この混合物の ^1H NMR 分析により、1, 2 - 還元生成物 (+) - (1R, 6S) - イソピペリテノール及び (+) - (1S, 6S) - イソピペリテノールが 5:1 (trans: cis) の比で存在することが確認され、検出可能な 1, 4 - 還元は確認されない。主要異性体のいくつかの分離は、スポット可視化のために CAM 染色を用いた 5:1 石油エーテル: 酢酸エチル中のフラッシュクロマトグラフィーによって可能である。その場合、幅 4 cm × 高さ 16 cm のシリカゲルカラムを使用して、42.2 mg の (+) - trans - イソピペリテノール (R_f = 0.32) 及び 376 mg のジアステレオマー混合物 (R_f = 0.36、合計収率 83%) が得られた。副次的 (+) - cis - イソピペリテノールの分光分析データは、多段階不斉合成によって過去に調製された (1R, 6R) エナンチオマー中で富化された 94% ee の材料と同一であった (Tomooka, K. et al. 2005): IR (未希釈、cm⁻¹) 3352、3088、2936、1676、1649、1450、1379、1245、1210、1176、1156、1114、1069、1025、957、915、886、849、816、723、681 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.67 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.48 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 146.7, 139.9, 122.5, 111.8, 63.9, 46.2, 31.3, 23.5, 22.7, 21.0. 主要なジアステレオマーの特性評価は以下の通りである: IR (未希釈、cm⁻¹) 3396、2925、2854、1453、1375、1035、887; ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.45 - 5.44 (m, 1H), 4.89 - 4.88 (m, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.93 (m, 1H), 1.73 - 1.72

10

20

30

40

50

(s, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 146.4, 136.6; 124.3, 112.2, 68.6, 50.8, 30.1, 26.1, 23.0, 19.3; HRMS (ESI+) 計算値 C₁₀H₁₆O [M]⁺: 152.1201; 実測値 152.1209.

【0412】

[3. (-) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC)、国際非専売名 Dronabinol] パラ - トルエンスルホン酸 - 水和物を沸騰クロロホルムから再結晶させ (細針として)、ヘキサンで洗浄し、使用前に真空乾燥させた。火力乾燥させた 10 mL の丸底フラスコに、正の窒素圧下で、固体としての 20.0 mg の市販オリベートル (0.111 mmol、1.0 当量) 及び 6.8 mg の p - TsOH (0.039 mmol、0.35 当量)、ならびに 1.7 mL の無水ジクロロメタンを投入した。25 10
で攪拌されている得られた透明の溶液に、0.5 mL のジクロロメタン中の (+) - trans - イソピペリテノール 18.6 mg (0.122 mmol、1.1 当量) (Cardillo, B. et al. 1973) を 1 時間にわたって滴下した。2 時間の反応後の混合物の TLC 分析は、わずかに微量の反応物、及び顕著な非極性スポットを示した (3 : 1 のヘキサン : ジエチルエーテル中 $R_f = > 0.90$)。反応を 2.0 mL の飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、有機層を除去した。水層を 1.0 mL のジクロロメタンで 2 回洗浄し、抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、綿で濾過し、濃縮して油性の残渣を得た。50 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル中のシリカゲルを通すことによって精製 20
すると、最初に溶出される化合物として、12.7 mg (33%) の Δ^9 - THC と Δ^8 - THC とのきれいな 3 : 1 混合物 (Hively, R. L. et al. 1966) が得られた。以下の条件下での HPLC による分離を報告した : Sunfire C18 5 μ 、4.6 $\times$ 150 mm カラム、1 mL / 分の流量、0.5 ~ 1% TFA を含有するアセトニトリル中 80% 水から 100% アセトニトリルまでの勾配溶出。合成 Δ^9 - THC に関する分光分析データ及び分析データは、天然生成物 (Gaoni, Y. et al. 1964) と初期のバイオミメティック合成に従って調製したラセミ材料 (Taylor, E. C. et al. 1966) との両方の分光分析データに一致する。

【0413】

[実施例 10] : (+) - trans - イソピペリテノールを介したラセミ体 (+) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) の合成 30
実施例 9 に記載される方法を、ラセミ体 (+) - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) を提供するように適合させた。具体的には、以下の方法を用いて (+) - trans - イソピペリテノールを > 5 : 1 dr で得、次にこれを実施例 9 の工程 3 に供する。

【0414】

[1. Rac - (+) - 3 - メチル - 6 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノン、一般名 (+) - イソピペリテノン] 1.75 グラムの市販シトラールの試料 (96%、trans (ゲラニアル) と cis (ネラル) との混合物) を、3% ジエチルエーテルを含有するベンゼンにスラリー充填したシリカゲルのカラム (直径 5 cm $\times$ 高さ 10 cm) を通して濾過した ($R_f = 0.54$; UV 活性または KMnO₄ 染色下の黄色スポット)。このフラッシュクロマトグラフィー工程は、溶媒先端で溶出する黄色の不純物を除去し、また、微量の水を共沸除去することにより基質を厳密に乾燥させる役割も果たす。ロータリーエバポレーターで純粋なシトラール画分を濃縮し、アルゴンバルーンで装置をバックフィルし、高真空下で更に脱気し、未希釈の油を磁気攪拌することにより、完全に無色の 1.52 g (10.0 mmol、1.0 当量) のシトラールを得た。出発物質を 10.0 mL の無水ジクロロメタン中に溶解し、12 mL 容量のプラスチックシリンジに溶液を充填した。正窒素圧下で脱気しながら、第 2 の使い捨て気密シリンジに市販の塩化ジメチルアルミニウム (10.1 mL のヘキサン中 1.0 M、10.1 mmol、1.01 当量) を投入した。最後に、別の、火力乾燥した、サイドアームストップコック及びホースコネクタ (窒素圧力用) を備えた 24 / 40 ジョイント付き 100 mL 50

L 丸底フラスコに、10.0 mL のジクロロメタンを充填し、氷/メタノール浴中で -10 に冷却した。2つのシリンジポンプを使用して同じ添加速度で、基質及びプロモーター溶液を冷却したフラスコに3時間にわたって滴加した。プロモーター溶液の出口針を溶媒表面より下に配置して、反応フラスコのヘッドスペース内の燻煙または混濁を最小限に抑えた。ゆっくりとした添加の役割は、高希釈を模倣し、分子間反応を最小限に抑えることである。添加の過程で、反応混合物は薄オレンジ色になり、最終的には栗色になる。1時間かけて室温までゆっくりと温めながら撹拌を続けた。次に、混合物を0で、1.0 mL のDI水、1.0 mL の4 M 水酸化ナトリウム水溶液、及び追加の3.0 mL の水を順次加えることによりクエンチした。水素化アルミニウムリチウム反応の標準的ワークアップを反映したこれらの添加は、メタンガスの発生、反応混合物中のオレンジ色の漂白、及び乳白色の沈殿物の形成を引き起こし、この沈殿物から黄色の上清がデカンテーションによって容易に単離された。したがって、綿パッドを通して混合物を濾過し、追加のジクロロメタンで水酸化Al(III)沈殿物を洗浄し、濃縮することにより、青銅色油が得られた。粗反応混合物の¹H NMR分析は、Al試薬によって促進される予測されるtrans選択的カルボニルエン反応を基準にして、シトラールから2.5:1比の(±)-イソピペリテノン対(±)-イソピペリテノールからなる生成物混合物への30%の変換(後者は>10:1のdrで存在する)を示した。しかしながら、機械論的考察は、設計されたペリ環状工程に従って、電子豊富なジメチルアルミニウム(III)アルコキシドが内部オペナウアー酸化を経て(メルワイン・ポンドルフ・バーレー水素化物の未反応のシトラールへの移動を介して)、主要生成物としてケトンをもたらすことを示唆している。所望の極性画分(2:1ヘプタン:ジエチルエーテル中R_f=0.38)を、KMnO₄またはモリブデン酸アンモニウムセリウム(CAM)TLC染色のいずれかと併せた、同じ溶離液中でのシリカゲルを通したフラッシュ濾過によって、未反応のシトラールから分離した。これにより、リサイクルするための>60%のシトラール(R_f=0.90)の質量回収、及び無色油としての228 mg(15%収率)の2.5:1の(±)-イソピペリテノン:(±)-イソピペリテノール混合物が可能となった。この混合物を、正確に上記で報告した通り(実施例1、工程1)の1,2-還元プロトコルに供することにより、CBDに至る不斉経路の遮断が可能になった。(±)-イソピペリテノン、(±)-trans-イソピペリテノール、及び(±)-cis-イソピペリテノールの分光分析データ及びTLC分析データは、上記の実施例7の工程1及び2で報告されるように、光学活性標準である(+)-(S)-イソピペリテノン、(+)-(1R,6S)-イソピペリテノール、及び(+)-(1S,6S)-イソピペリテノールのそれと一致していた。

【0415】

[考察]

カンナビジオールは、マリファナ及び大麻植物であるCannabis sativa及びCannabis indicaの両方において主要構成成分として産生される周知のフィトカンナビノイドである。数十年にわたり、ヒトにおけるカンナビス植物の生理学的効果の基礎となるエンドカンナビノイド受容体系(ECS)は、薬物療法の主要な標的として台頭した(Mechoulam, R. et al., 2014)。ECSタンパク質には、カンナビノイド受容体CB₁及びCB₂、ならびにエンドカンナビノイドと呼ばれる内因性リガンドが含まれる(Morales, P. et al., 2017)。CB₁受容体は脳内に豊富に存在するが、末梢組織中でその程度は低く、一方でCB₂は主に循環免疫細胞の表面で発現する。現在、カンナビジオール(CBD)は、抗てんかん、抗不安、抗精神病、抗炎症、及び神経保護の特性が実証され、そのため医学的関心が高まっている。しかし、重要なアリール-モノテルペニルC-C結合の導入をオリベトール(1,3-ジヒドロキシ-5-ペンチルベンゼン)のフリーデル・クラフツアルキル化に依存する共通の調製アプローチのために、商業規模でのCBDの製造は多くの課題を提示する。多くの合成に苦難をもたらす重大な問題の1つは、テルペニル化を促進するための強力なルイスまたはブレンステッド酸性試薬の必要性であり、酸性条件のために、フェノール

基が更に環化して、連邦政府による規制物質のスケジュール 1 である (-) - t r a n s - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) のジヒドロピラン環となるのを停止することが不可能となる。c i s - Δ^9 - T H C (ジヒドロピラン立体異性体)、 Δ^8 - T H C (シクロヘキセン二重結合の転位に由来する)、及びイソ - T H C (5 C n - アミル置換基に対してオルソ位にある F - C アルキル化から生じる位置異性体材料) などの追加の異性体は、所望の生成物からの分離に時間がかかり、時間及びコストを増大させ、活性医薬成分が現在の純度基準に達成するのを困難にする。天然 C B D の抽出及び精製は、経済的魅力に乏しく、かつ同様の欠点がある。例えば、向精神性の Δ^9 - T H C を低量で保有するように特別に育種されたアサの工業用株でさえ、乾燥質量で 0 . 3 % 以下の法的制限を超えることが多い。

10

【 0 4 1 6 】

乱用の可能性が高く、連邦政府規制薬物という悪名高い立場にあるにもかかわらず、一般名 D r o n a b i n o l で呼ばれる t r a n s - Δ^9 - T H C は、制吐剤 (食欲刺激剤) 及び睡眠時無呼吸症緩和剤としての広い医学的有用性を有している。H I V / A I D S 誘発性食欲不振、化学療法誘発性嘔気、及び緑内障の治療に対する臨床使用も F D A に承認されている。カンナビス産業における規制及び農業上の問題に更に言及する更なる特徴は、 Δ^9 - T H C 及び C B D の両方が、対応するカルボン酸 (Δ^9 - T H C 酸及びカンナビジオール酸、C B D A) と完全に並行するが独立した経路に沿って植物内で生合成されるという事実由来する。各内在性前駆体からの自然発生的な脱カルボキシル化 (二酸化炭素の喪失) を可能にする正確な環境 (作物の採取) 及び生理学的条件は完全には理解されていない。同時に、これらの変数は、治療薬の配合方法及び摂取方法に応じて、生物学的効果の違いに寄与する可能性があるとして認識されている。例えば、雌カンナビス植物の成熟花は、 Δ^9 - T H C 酸と C B D A との両方を様々な量で濃縮するが、これらの分子がどの程度迅速に T H C 及び C B D に変換されるかは、日光への曝露及び周囲温度での静置時間に依存する。植物の芽が摂取されると、ヒト患者は、固有の薬理学的効果の期間及び強度を経験する。対照的に、植物原料を発煙または揮発させると、より高い温度による即座の脱カルボキシル化が起こり、患者の経験は、肺内の血流への T H C 及び C B D の吸入、及びより迅速な吸収から生じる。

20

【 0 4 1 7 】

本発明は、これらの医薬品のコスト、利用可能性、及び組成のみならず、多様な医学的効果を求める患者への標準化または制御された投与様式についても関連する多くの非効率性を克服することを対象とする。具体的には、本発明の好ましい実施形態は、自然界におけるものと全く同じように、C B D 酸を直接合成前駆体として用いる、立体化学的かつ位置化学に制御された方法で C B D を合成するための新規のプロセスを提供する。C B D と並んで、C B D A は、健康及び美容製品における局所クリーム及びローションを配合するため、のみならず、栄養補助食品、食品、及び飲料のために、(C B D と比較して) より良好な水溶性を有することが期待される貴重なプロドラッグとして試験され推進される可能性がある。更に、本明細書で報告されるプロセスは、このますます普及する栄養補給食品のより安全で均一な供給を促進する規模及び純度レベルでの合成 C B D A から C B D へのクリーンかつ信頼性の高い変換を確立する。

30

40

【 0 4 1 8 】

[参考文献]

A g u i l l o n , A . R . , L e a o , R . A . C . , M i r a n d a , L . S . M . , d e S o u z a , R . O . M . A . C a n n a b i d i o l D i s c o v e r y a n d S y n t h e s i s - A T a r g e t - O r i e n t e d A n a l y s i s i n D r u g P r o d u c t i o n P r o c e s s e s . C h e m . E u r . J . 2 0 2 1 , 2 7 , 5 5 7 7 - 5 6 0 0 .

B a e k , S - H . , S r e b n i k , M . , M e c h o u l a m , R . T e t r a h e d r o n L e t t . 1 9 8 5 , 2 6 , 1 0 8 3 - 1 0 8 6 .

B u r d i c k , D . C . , C o l l i e r , S . J . , B i o l a t t o , B . , M

50

ecklar, H. Process for Production of Delta-9-Tetrahydrocannabinol. 米国特許第8,106,244B2号明細書(2012年1月31日)。

Cardillo, B., Merlini, L., Servi, S. Alkylation of Resorcinols with Monoterpenoid Allylic Alcohols in Aqueous Acid. Synthesis of New Cannabinoid Derivatives. Gazz. Chim. Ital. 1973, 103, 127. 本発明者らの知る限りでは、この引用には、p-メンタ-1,8-ジエン-3-オールによるオリベトールのテルペニル化の最も初期の例があり、これは酸水溶液を用いて行われた。モノテルペノイド出発物質の調製には、いくつかの工程が含まれた。イソピペリテノールのcis/trans混合物は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル及びオリベトールを用いても Δ^9 -THCに変換されているが、本発明者らの手では、ルイス酸触媒により、競争力のある量のフリーデル・クラフツ位置異性体であるイソ- Δ^9 -THCがもたらされる。

Chan, T-H., Brownbridge, P. A Novel Cycloaromatization Reaction. Regiocontrolled Synthesis of Substituted Methyl Salicylates. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 3534-3538.

Dethe, D.H., Erande, R.D., Mahapatra, S., Das, S., Kumar, K.B. Protecting Group Free Enantiospecific Total Syntheses of Structurally Diverse Natural Products of the Tetrahydrocannabinoid Family. Chem. Comm. 2015, 51, 2871-2873.

Focella, A., Teitel, S., Brossi, A. A Simple and Practical Synthesis of Olivetol. J. Org. Chem. 1977, 42, 3456-3457.

Gaoni, Y., Mechoulam, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 1646-1647.

Hanus, L.O., Meyer, S.M., Munoz, E., Tagliabue, S., Scafati, O., Appendino, G. Phytocannabinoids: A Critical Inventory. Nat. Prod. Rep. 2016, 33, 1357-1392.

Hively, R.L., Mosher, W.A., Hoffmann, F.W. Isolation of Δ^6 -Tetrahydrocannabinol from Marijuana. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 1832-1833. Named Δ^6 -3,4-trans-THC under an alternative numbering scheme, double bond isomerization to the thermodynamic Δ^8 -position is preceded in acidic conditions, and it can also occur through physiology or in isolation work.

Mechoulam, R., Gaoni, Y. Hashish. IV. The Isolation and Structure of Cannabinolic, Cannabidiolic, and Cannabigerolic Acids. Tetrahedron 1965, 21, 1223-1229.

Mechoulam, R.; Hanus, L.O.; Pertwee, R.; Howlett, A.C. "Early Phytocannabinoid Chemistry 50

to Endocannabinoids and Beyond," Nat. Rev. Neurosci. 2014, 15, 757-764.

Morales, P.; Reggio, P. H.; Jagerovic, N. "An Overview on Medicinal Chemistry of Synthetic and Natural Derivatives of Cannabidiol," Front. Pharmacol. 2017, 8, 422-450.

Petrzilka, T., Haefliger, W., Sikemeier, G., Ohloff, G., Eschenmoser, A. Synthese und Chiralitat des (-)-Cannabidiols Vorlaufige Mitteilung. Helv. Chim. Acta 1967, 50, 719-723. 10

Souza, F. E. S., Field, J. E., Pan, M., Ramjit, N. J., Tharmanathan, T., Jende-Tindall, T. Synthetic Route to Dronabinol. 米国特許第7,323,576 B2号明細書(2008年1月29日)。

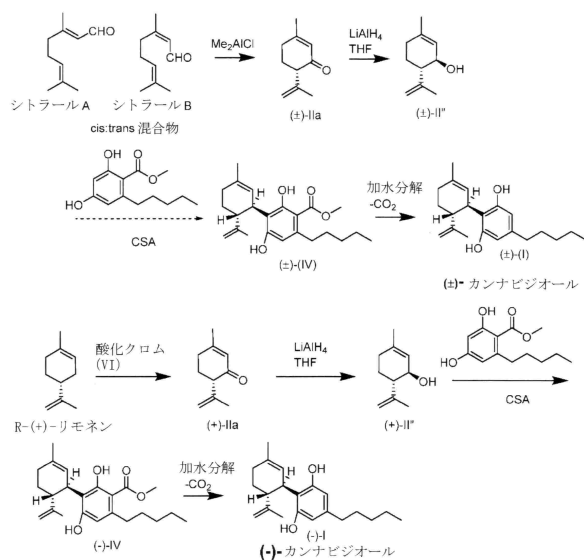
Taylor, E. C., Lenard, K., Shvo, Y. Active Constituents of Hashish. Synthesis of dl- Δ^6 -3,4-trans-Tetrahydrocannabinol. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 367-369.

Tomooka, K., Komine, N., Fujiki, D., Nakai, T., Yanagitsuru, S.-I. Planar Chiral Cyclic Ether: Asymmetric Resolution and Chirality Transformation. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 12182-12183. 20

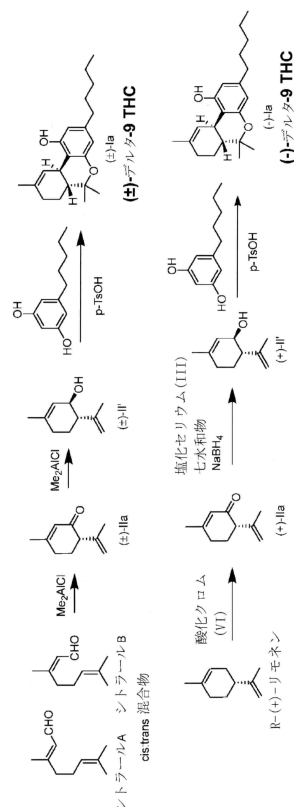
Womack, E. B., Nelson, A. B. Ethyl Diazoacetate. Org. Synth. 1944, 24, 56.

【図面】

【図 1】



【図 2】



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/11743
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. C07C 37/11, C07D 205/02, A61K 31/045, A61K 31/352 (2023.01) ADD. C07D 205/02 (2023.01) CPC - INV. C07C 37/11, C07D 205/02, A61K 31/045, A61K 31/352 ADD. C07D 205/02 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUILLON et al. "New synthesis of Isopiperitenol, previously isolated from species of Cymbopogon", FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL. 2000. 15, pp 223-224, especially: pg 223, col 2, para 3; pg 224, col 1, para 2; pg 224, col 2, Scheme 2; pg 224, Scheme 2, formula 1a, 1b.	146-148 1-4,20-23,93-96
A	HANUS et al. "Enantiomeric cannabidiol derivatives: synthesis and binding to cannabinoid receptors", Org. Biomol. Chem. 2005. 3, 1116-1123, especially: pg 1117, Scheme 1; pg 1117, col 1, para 1.	1-4,20-23
A	GOLLIHER et al. "Using (+)-Carvone to access novel derivatives of (+)-ent-Cannabidiol: the first asymmetric syntheses of (+)-ent-CBDP and (+)-ent-CBDV", Tetrahedron Lett. 2021. 16; 67, 14 pages, especially: pg 3, para 4; pg 10, scheme.	1-4,20-23,93-96
A	US 2009/0093638 A1 (DOYLE et al.) 9 April 2009 (09.04.2009), especially: para [0065]; para [0065] scheme.	93-96
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 25 May 2023		Date of mailing of the international search report JUN 27 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/11743

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-19, 24-36, 44-59, 67-80, 88-92, 97-105, 109-118, 123-124 and 129-145
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 20-23, 93-96, 146-148

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/11743

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/0177965 A1 (VICTORIA LINK LTD) 17 June 2021 (17.06.2021), especially: para [0316], Scheme I, formula 4.	1-4,20-23,93-96,146-148
A	WO 2020/099942 A1 (EMBIO LIMITED) 22 May 2020 (22.05.2020), entire document.	1-4,20-23,93-96,146-148

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 69/84 (2006.01)	C 0 7 C 69/84	
C 0 7 C 35/18 (2006.01)	C 0 7 C 35/18	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 31/353	
C 0 7 D 311/78 (2006.01)	C 0 7 D 311/78	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)	4C086	AA01 AA02 AA04 BA08 MA01 MA04 NA20 ZA06 ZA33 ZA66 ZA71 ZC35
	4C206	AA01 AA02 AA04 CA19 KA01 MA01 MA04 NA20 ZA06 ZA33 ZA66 ZA71 ZC35
	4H006	AA01 AA02 AB20 BJ20 BJ50 BN30 BS30 FE13 KA31 KC30