(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年5 月4 日 (04.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/046595 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 263/06 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019678

(22) 国際出願日: 2005 年10 月26 日 (26.10.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2004-313183
2004 年10 月28 日 (28.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町３丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野田 俊彦 (ONODA, Toshihiko). 中村 嘉孝 (NAKAMURA, Yoshitaka). 山岡 誠 (YAMAOKA, Makoto). 武田 斉大 (TAKEDA, Tadahiro). 佐藤 仙忠 (SATO, Noritada). 神 将吉 (JIN, Masayoshi).

(74) 代理人: 矢口 敏昭, 外(YAGUCHI, Toshiaki et al.); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

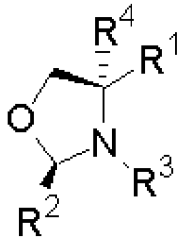
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** OPTICALLY ACTIVE 4,4-DISUBSTITUTED OXAZOLIDINE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 光学活性４，４－二置換オキサゾリジン誘導体とその製造方法



(I)

(57) **Abstract:** Disclosed are an optically active 4,4-disubstituted oxazolidine derivative and a method for producing the same. Specifically disclosed is an optically active 4,4-disubstituted oxazolidine derivative represented by the following formula (I). (I) (In the above formula, R^1 represents a formyl group, hydroxymethyl group, COOR, halogenated methyl group, phosphonium methyl group or the like; R represents a C_1-C_6 alkyl group or the like; R^2 represents a C_1-C_6 alkyl group, C_3-C_{10} cycloalkyl group or the like; R^3 represents a C_2-C_6 alkanoyl group, C_1-C_6 alkyloxycarbonyl group or the like; and R^4 represents a C_1-C_6 alkyl group or C_2-C_6 alkenyl group.

[続葉有]

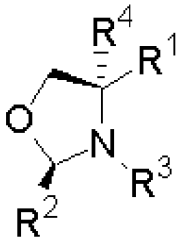
WO 2006/046595 A1

(57) 要約:

光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体とその製造方法を提供すること。

一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

【化1】



(I)

「上記式中、

R^1は、ホルミル基、ヒドロキシメチル基、COOR、ハロゲン化メチル基、ホスホニウムメチル基等を示し、

Rは、C_1－C_6アルキル基等を示し、

R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基等を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基等を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。」

明 細 書

光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体とその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体とその製造方法に関する。本発明の光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体は、光学活性α，α－二置換－α－アミノ酸誘導体及び光学活性α，α－二置換－α－アミノアルコール誘導体の立体選択的な新規で優れた工業的製造方法の合成中間体として寄与する。

背景技術

[0002] 光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体を合成中間体として経由する光学活性α，α－二置換－α－アミノ酸誘導体の製造方法としては、例えば、Dieter Seebach等の方法（非特許文献1及び非特許文献2参照）やCarlos Cativiela等の方法（非特許文献3及び非特許文献4参照）が知られている。

[0003] Dieter Seebach等の方法は、非常に低温条件を必要とすること、収率が低いことなどから工業的大量合成には適さない方法である。

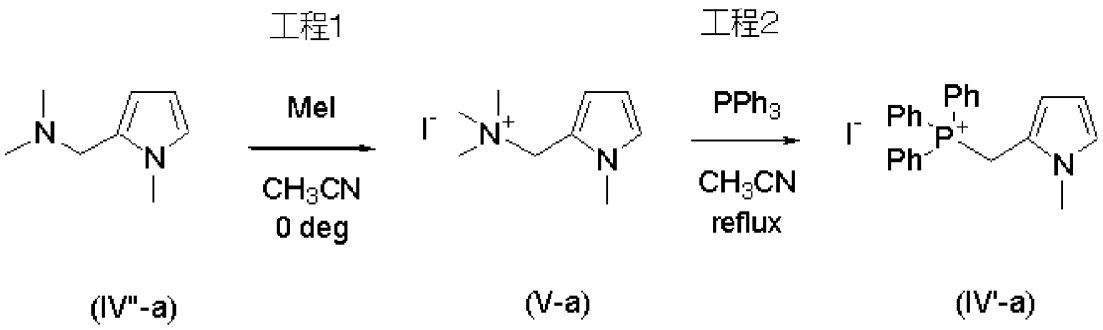
[0004] また、Carlos Cativiela等の方法は、光学活性なシアノエステルを用いたジアステレオ選択的なアルキル化反応及びシャープレス不斉酸化を用いる方法であるが、前者の場合には、収率が低いこと、立体選択性が低いこと及び工程数が多いこと、後者の場合には、過酸化化合物を用いること及び工程数が多いことから、いずれの場合にも工業的大量合成には適さない方法である。

[0005] さらに、光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体は、光学活性α，α－二置換－α－アミノ酸誘導体であるグルタミン酸受容体拮抗薬の合成中間体として利用されており、すでにその有用性が知られている。グルタミン酸受容体拮抗薬は、癲癇、心臓バイパス手術及び移植後の脳欠損、発作、脳虚血、痛み、脊髄損傷、頭部外傷、出産時低酸素症、心不全及び低血糖性損傷、不安、神経変性性疾患、ハンチントン舞踏病、AIDS誘発性痴呆、眼の損傷、網膜症、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病又は多発性硬化症等に有効であることが報告されている（非特許文献5乃至非特許文献7及び特許文献1参照）。

[0006] また、光学活性α，α－二置換－α－アミノアルコール誘導体が、新規作用機作に基づく免疫抑制作用を有することを示す報告が知られており（非特許文献8乃至非特許文献10及び特許文献2参照）、本発明の光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体がその有用な合成中間体となると考えられる。

[0007] ここで、特許文献2に記載されている置換メチレンホウホニウム塩の製造方法としては、例えば、下記の方法（非特許文献11）が知られている。この方法は、公知の化合物（IV''－a）を原料として反応を行い、その中間体として化合物（V－a）を経由して、化合物（IV'－a）を合成する方法である。

[0008] [化1]



[0009] しかしながら、この方法には以下に示すようないくつかの欠点が存在している。

[0010] （1）工程1において、変異原性物質であるヨウ化メチル（MeI）を使用しているため、作業者や環境への悪影響が考えられる。

[0011] （2）工程2において、反応を進行させるために加熱条件が必要であるが、化合物（V－a）が熱に不安定であり、化合物（V－a）の一部が反応前に分解してしまうため、収率が低いことと得られた化合物（IV'－a）の純度が低くなってしまうという問題点がある。

[0012] （3）工程2は平衡反応であるため、反応を進行させるために、反応の進行と共に生成するトリメチルアミン（Me_3N）を反応系外に出す必要があるが、トリメチルアミンは悪臭物質であることから、アミントラップ等の特別な対策を施さなければならないという問題がある。

[0013] （4）工程2は、長時間の加熱が必要であり、工業的に使用する際に製造費用上の問題がある。

非特許文献1：Tetrahedron Letters, vol. 25, 2545（1984）

非特許文献2:Helvetica Chimica Acta, vol. 70, 1194(1987)

非特許文献3:Tetrahedron, vol. 54, 14963(1998)

非特許文献4:Journal of Organic Chemistry, vol. 64, 8220(1999)

非特許文献5:Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, vol. 8, 447(1998)

非特許文献6:Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, vol. 8, 925(1998)

非特許文献7:Journal of Medicinal Chemistry, vol. 41, 1641(1998)

非特許文献8:Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43, 2946(2000)

非特許文献9:Tetrahedron Letters, vol. 43, 8095(2002)

非特許文献10:Synthesis, 1667(2003)

非特許文献11:The Journal of Organic Chemistry, vol. 52, 19(1987)

特許文献1:米国特許第5578593号明細書

特許文献2:特開2003－4599号公報

発明の開示

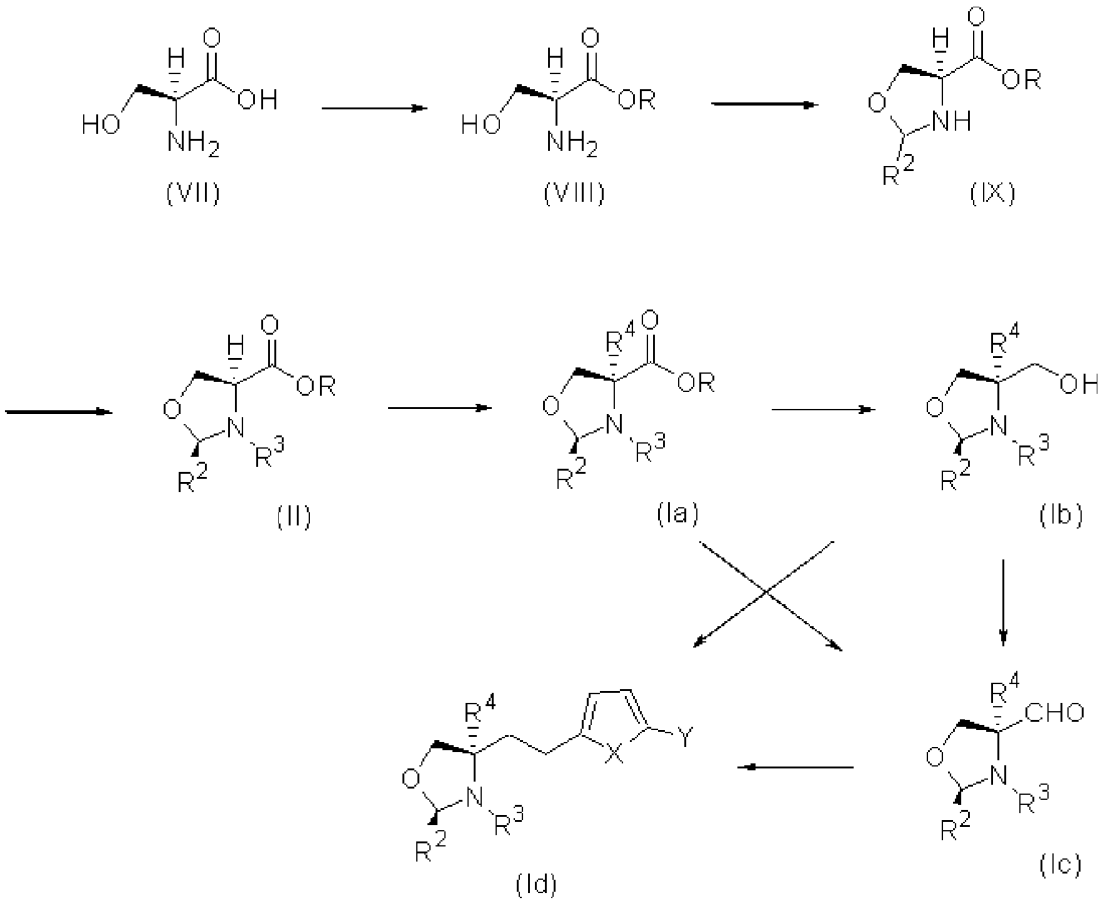
発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明の課題は、安価で効率の良い立体選択的な光学活性α，α－二置換－α－アミノ酸誘導体及び光学活性α，α－二置換－α－アミノアルコール誘導体の製造方法を提供することである。さらに当該製造方法を提供することにより、癲癇、心臓バイパス手術及び移植後の脳欠損、発作、脳虚血、痛み、脊髄損傷、頭部外傷、出産時低酸素症、心不全及び低血糖性損傷、不安、神経変性性疾患、ハンチントン舞踏病、AIDS誘発性痴呆、眼の損傷、網膜症、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病又は多発性硬化症等の治療に有用なグルタミン酸受容体拮抗薬又は臓器移植若しくは皮膚移植等の拒絶反応の抑制又は関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、ループス腎炎、糸球体腎炎、インスリン依存性糖尿病若しくはアトピー性皮膚炎等の自己免疫疾患の治療に有用な免疫抑制薬の実用的大量合成を可能にすることである。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者等は、上記課題を解決するために、α，α－二置換－α－アミノ酸誘導体及び光学活性α，α－二置換－α－アミノアルコール誘導体の製造方法について永年にわたり鋭意研究を行なった結果、光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体を経る下記に示した工程による合成方法を見出し、さらに、その合成中間体として有用な置換メチレンホスホニウム塩の簡便にかつ高収率で得ることのできる製造方法についても見出し、本発明を完成した。

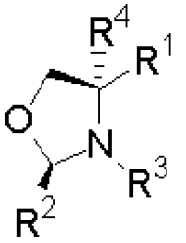
[0016] [化2]



[0017] 即ち、本発明は、

(1) 一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体

[0018] [化3]



(I)

[0019] [上記式中、

R^1は、置換基群Aから選択される基で1個置換されているC_1－C_3アルキル基、置換基群Aから選択される基で1個置換されているC_2－C_3アルケニル基、ハロゲン化メチル基、ヒドロキシメチル基、ホルミル基、COOR又はホスホニウムメチル基を示し、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示し

置換基群Aは、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基及びC_2－C_8アルカノイル基からなる群より任意に選択される基で1乃至3個置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、N－メチルピロリル基又はフラニル基を示す。]であり、好適には、

(2) R^1が、ホルミル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4, 4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(3) R^1が、ヒドロキシメチル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4, 4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(4) R^1が、COORであり、Rが、C_1－C_4アルキル基、アリル基、フェニル基又はベンジル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4, 4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(5) R^1が、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4, 4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(6) R^1が、ハロゲン化メチルである、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(7) R^1が、ヨウ化メチルである、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(8) R^1が、ホスホニウムメチル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(9) R^1が、メチルトリフェニルホスホニウムヨージドである、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(10) R^1が、4－臭化フェニル基、4－ヨウ化フェニル基、4－オクチルフェニル基、4－ヘプチルオキシフェニル基、4－オクタノイルフェニル基、チエニル基及びN－メチルピロリル基からなる群より選択される基で1個置換されたエチル基又はビニル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(11) R^1が、N－メチルピロリル基で1個置換されたエチル基又はビニル基である、(1)に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(12) R^2が、i－プロピル基、t－ブチル基、ジエチルメチル基、シクロヘキシル基又はアダマンチル基である、(1)乃至(11)のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(13) R^2が、t－ブチル基である、(1)乃至(11)のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(14) R^3が、アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基である、(1)乃至(13)のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(15) R^3が、メトキシカルボニル基である、(1)乃至(13)のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(16) R^4が、メチル基である、(1)乃至(15)のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体、

(17) (1)において、下記により選択されるいずれか1つの化合物:

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸 3－t－ブチルエステル 4－メチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸 3－ベンジルエステル 4－メチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸ジメチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸 3－エチルエステル 4－メチルエステル

3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 3－フェニルエステル 4－メチルエステル

3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸t－ブチルエステル

2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸ベンジルエステル

2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

(3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－イル)メタノール

2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

(3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－イル)メ

タノール

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸t－ブチルエステル

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸ベンジルエステル

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボアルデヒド

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボアルデヒド

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸t－ブチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸ベンジルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン及び、

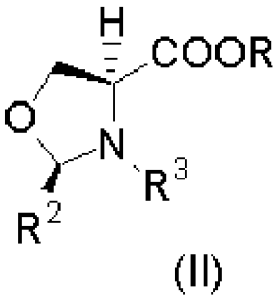
3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロー

ル－２－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジンである。

[0020] また、本発明は、

(18) 下記一般式(II)を有する化合物

[0021] [化4]



(II)

[0022] [上記式中、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示す。]と、

一般式(III)を有する化合物

[0023] [化5]

$$R^4—Z \qquad (III)$$

[0024] [上記式中、

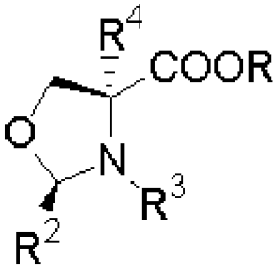
R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示し、

Zは、ハロゲン原子又は一般式－O－S(O)$_2$$R^C$で表される基を示し、

R^Cは、メトキシ基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]

とを塩基及び配位性試薬の存在下、溶媒存在下若しくは非存在下反応を行なうことにより、下記一般式(Ia)

[0025] [化6]



(Ia)

[0026] ［上記式中、

R、R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。］

を有する化合物を製造する方法、

（19）（18）において、

ハロゲン原子が、臭素原子又はヨウ素原子である、一般式（Ia）を有する化合物の製造方法、

（20）（18）乃至（19）から選択されるいずれか1項において、

使用される配位性試薬が、DMPU、DMI、NMP、DMAc、DMF、DMSO、ジグライム、トリグライム及びテトラグライムからなる群より選択される1種又は2種以上である、一般式（Ia）を有する化合物の製造方法、

（21）（18）乃至（19）から選択されるいずれか1項において、

使用される配位性試薬が、トリグライム又はテトラグライムである、一般式（Ia）を有する化合物の製造方法、

（22）（18）乃至（21）から選択されるいずれか1項において、

使用される塩基が、LHMDS、LDA、SHMDS、KHMDS及びカリウムt－ブトキシドからなる群より選択される1種又は2種以上である、一般式（Ia）を有する化合物の製造方法、

（23）（18）乃至（21）から選択されるいずれか1項において、

使用される塩基が、カリウムt－ブトキシドである、一般式（Ia）を有する化合物の製造方法、

（24）（18）乃至（23）から選択されるいずれか1項において、

使用される溶媒が、テトラヒドロフラン、1，3－ジオキソラン、1，4－ジオキサン及び1，2－ジメトキシエタンからなる群より選択される1種又は2種以上である、一般式（Ia）

を有する化合物の製造方法、

(25) (18)乃至(23)から選択されるいずれか1項において、

使用される溶媒が、テトラヒドロフラン又は1，2－ジメトキシエタンである、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法、

(26) (18)乃至(25)から選択されるいずれか1項において、

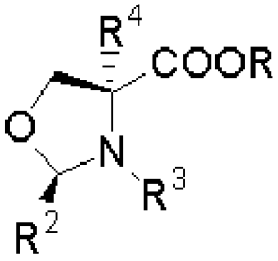
反応温度が、－25℃以上10℃以下である、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法、

(27) (18)乃至(26)から選択されるいずれか1項において、

溶媒に配位性試薬、一般式(II)を有する化合物及び一般式(III)を有する化合物を加えた後に塩基を加える、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法、

(28) 下記一般式(Ia)を有する化合物

[0027] [化7]



(Ia)

[0028] [上記式中、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

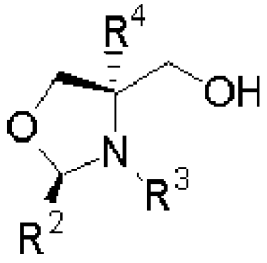
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を還元剤と溶媒中反応を行なうことにより、下記一般式(Ib)を有する化合物

[0029] [化8]



(Ib)

[0030] [上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

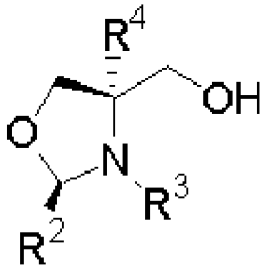
を製造する方法、

(29) (28)において、

使用される還元剤が、水素化ホウ素カリウムと塩化リチウムの組み合わせである、一般式(Ib)を有する化合物の製造方法、

(30) 下記一般式(Ib)を有する化合物

[0031] [化9]



(Ib)

[0032] [上記式中、

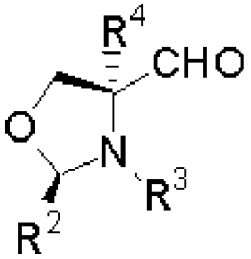
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を酸化剤と溶媒中反応を行なうことにより、下記一般式(Ic)を有する化合物

[0033] [化10]



(Ic)

[0034] [上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

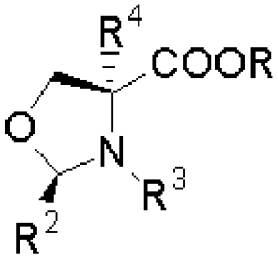
を製造する方法、

(31) (30)において、

使用される酸化剤が、TEMPO、臭化ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムの組み合わせである、一般式(Ic)を有する化合物の製造方法、

(32) 下記一般式(Ia)を有する化合物

[0035] [化11]



(Ia)

[0036] [上記式中、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

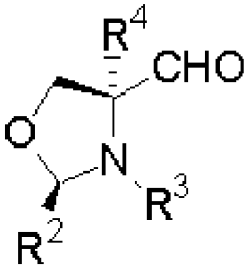
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を還元剤と溶媒中反応を行なうことにより、下記一般式(Ic)を有する化合物

[0037] [化12]



(Ic)

[0038] [上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

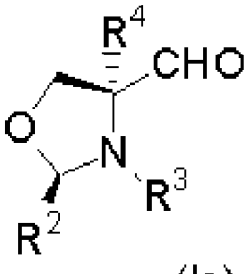
を製造する方法、

(33) (32)において、

使用される還元剤が、水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムである、一般式(Ic)を有する化合物の製造方法、

(34) 下記一般式(Ic)を有する化合物

[0039] [化13]



(Ic)

[0040] [上記式中、

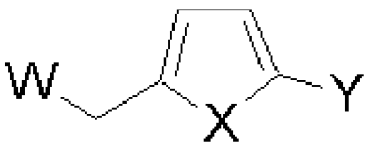
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]と、

下記一般式(IV)を有する化合物

[0041] [化14]



(IV)

[0042] ［上記式中、

Wは、ホスホニウム塩又はホスホン酸エステルを示し、

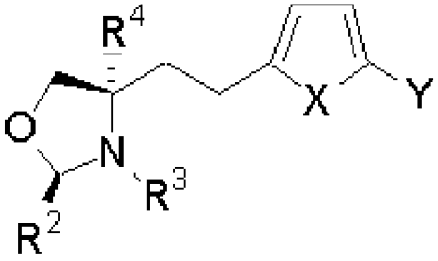
Xは、ビニレン基、硫黄原子、メチル基C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示す。］

とを塩基の存在下、溶媒中縮合反応を行ない、

次に、水素添加反応を行なうことにより、下記一般式(Id)を有する化合物

[0043] ［化15］



(Id)

[0044] ［上記式中、

R^2、R^3、R^4、X及びYは、前記と同意義を示す。］

を製造する方法、

(35) (34)において、

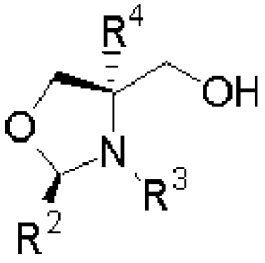
Wが、トリフェニルホスホニウムヨージドである、一般式(Id)を有する化合物の製造方法、

(36) (34)乃至(35)において、

塩基が、カリウムt－ブトキシドである、一般式(Id)を有する化合物の製造方法、

(37) 下記一般式(Ib)を有する化合物

[0045] ［化16］



(Ib)

[0046] [上記式中、

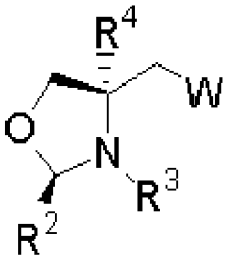
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を、通常の方法によって下記一般式(V)を有する化合物

[0047] [化17]



(V)

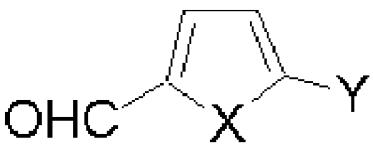
[0048] [上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示し、

Wは、ホスホニウム塩又はホスホン酸エステルを示す。]

に変換後、下記一般式(VI)を有する化合物

[0049] [化18]



(VI)

[0050] [上記式中、

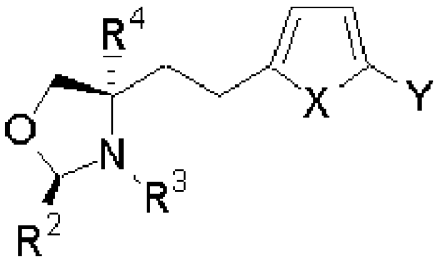
Xは、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示す。]

とを塩基の存在下、溶媒中縮合反応を行ない、

次に、水素添加反応を行なうことにより、下記一般式(Id)を有する化合物

[0051] [化19]



(Id)

[0052] [上記式中、

R^2、R^3、R^4、X及びYは、前記と同意義を示す。]

を製造する方法及び

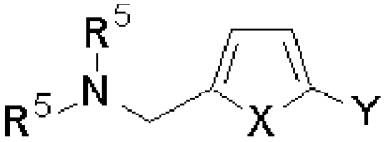
(38) (37)において、

Wが、トリフェニルホスホニウムヨージドである、一般式(Id)を有する化合物の製造方法を提供する。

[0053] さらに、本発明は、

(39) 一般式(IV'')を有する化合物

[0054] [化20]



(IV'')

[0055] [上記式中、

R^5は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基を示すか、或いは二つのR^5基は、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい4－8員含窒素複素環基を示し、

Xは、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基

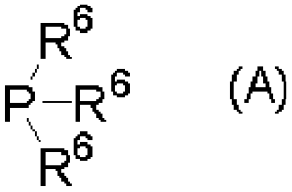
で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示し、

置換基群αは、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基、C_1－C_8アルキルチオ基及びアシル基を示す。]又はその塩と、

一般式(A)を有する化合物

[0056] [化21]



(A)

[0057] [上記式中、

R^6は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環オキシ基を示し、

置換基群αは、上記と同意義を示す。]とを、

一般式(B)を有する化合物:R^7－V

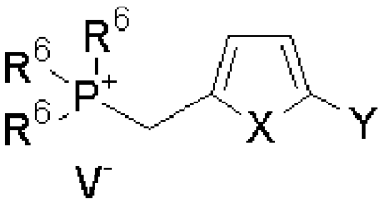
[式中、

R^7は、アシル基を示し、

Vは、ハロゲン原子又は一般式－O－S(O)$_2$$R^C$で表される基であり、$R^C$は、メトキシ基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]の存在下に溶媒中反応させることを特徴とする、

一般式(IV')を有する化合物

[0058] [化22]



(IV')

[0059] ［上記式中、R^6、V、X及びYは、上記と同意義を示す。］の製造方法、

(40) Xが、メチル基で置換された窒素原子である(39)に記載の製造方法、

(41) Yが、水素原子、C_1－C_6アルキル基又はC_1－C_6アルコキシ基である(39)又は(40)に記載の製造方法、

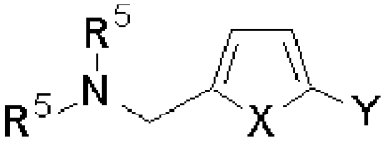
(42) R^5が、C_1－C_6アルキル基、又は二つのR^5基が、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、ピロリジン若しくはピペリジンである(39)乃至(41)から選択されるいずれか1項に記載された製造方法、

(43) R^6が、フェニル基である(39)乃至(42)から選択されるいずれか1項に記載された製造方法、

(44) R^7が、C_1－C_6アルキル－カルボニル基である(39)乃至(43)から選択されるいずれか1項に記載された製造方法及び

(45) 一般式(IV'')を有する化合物

[0060] [化23]



(IV")

[0061] ［上記式中、

R^5は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基を示すか、或いは二つのR^5基は、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい4－8員含窒素複素環基を示し、

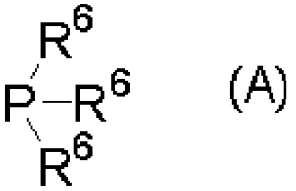
Xは、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示し、

置換基群αは、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基、C_1－C_8アルキルチオ基及びアシル基を示す。］又はその塩と、

一般式(A)を有する化合物

[0062] [化24]



(A)

[0063] [上記式中、

R^6は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環オキシ基を示し、置換基群αは、上記と同意義を示す。]とを、

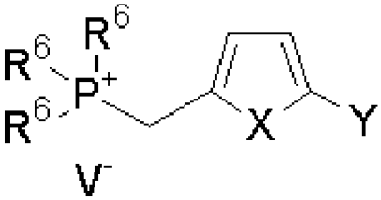
一般式(B)を有する化合物:R^7－V

[式中、

R^7は、アシル基を示し、

Vは、ハロゲン原子又は一般式－O－S(O)$_2$$R^C$で表される基であり、$R^C$は、メトキシ基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]の存在下に溶媒中反応させて製造した一般式(IV')を有する化合物

[0064] [化25]

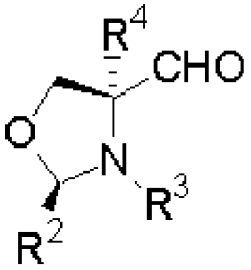


(IV')

[0065] [上記式中、R^6、V、X及びYは、上記と同意義を示す。]と、

一般式(Ic)を有する化合物

[0066] [化26]



(Ic)

[0067] [上記式中、

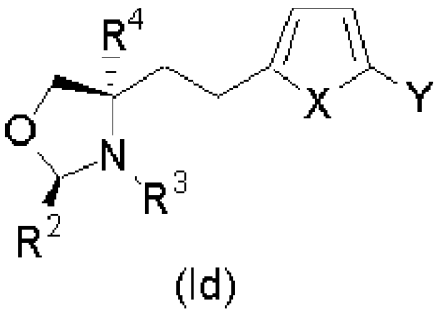
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]とを塩基の存在下、溶媒中縮合反応を行ない、

次に、水素添加反応を行なうことにより、一般式(Id)を有する化合物

[0068] [化27]



(Id)

[0069] [上記式中、

R^2、R^3、R^4、X及びYは、前記と同意義を示す。]を製造する方法を提供する。

[0070] 一般式(I)中、R^1の定義における「C_1－C_3アルキル基」とは、例えば、メチル基、エチル基、2－メチルエチル基、n－プロピル基であり得、好適には、エチル基である。

[0071] 一般式(I)中、R^1の定義における「C_2－C_3アルケニル基」とは、例えば、ビニル基、2－メチルビニル基、n－プロペニル基であり得、好適には、ビニル基である。

[0072] 一般式(I)中、R、R^2及びR^4の定義における「C_1－C_6アルキル基」とは、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、i－プロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、s－ブチル基、t－ブチル基、n－ペンチル基、ジエチルメチル基、2－メチルブチル基

、ネオペンチル基、1－エチルプロピル基、n－ヘキシル基、イソヘキシル基、4－メチルペンチル基、3－メチルペンチル基、2－メチルペンチル基、1－メチルペンチル基、3，3－ジメチルブチル基、2，2－ジメチルブチル基、1，1－ジメチルブチル基、1，2－ジメチルブチル基、1，3－ジメチルブチル基、2，3－ジメチルブチル基、2－エチルブチル基であり得、好適には、C_1－C_4アルキル基であり、更に好適には、R及びR^4においては、メチル基であり、R^2においては、t－ブチル基である。

[0073] 一般式(I)中、R及びR^4の定義における「C_2－C_6アルケニル基」とは、例えば、ビニル基、アリル基、1－メチル－2－プロペニル基、1－メチル－1－プロペニル基、2－メチル－1－プロペニル基、2－メチル－2－プロペニル基、2－エチル－2－プロペニル基、1－ブテニル基、2－ブテニル基、1－メチル－2－ブテニル基、1－メチル－1－ブテニル基、3－メチル－2－ブテニル基、1－エチル－2－ブテニル基、3－ブテニル基、1－メチル－3－ブテニル基、2－メチル－3－ブテニル基、1－エチル－3－ブテニル基、1－ペンテニル基、2－ペンテニル基、1－メチル－2－ペンテニル基、2－メチル－2－ペンテニル基、3－ペンテニル基、1－メチル－3－ペンテニル基、2－メチル－3－ペンテニル基、4－ペンテニル基、1－メチル－4－ペンテニル基、2－メチル－4－ペンテニル基、1－ヘキセニル基、2－ヘキセニル基、3－ヘキセニル基、4－ヘキセニル基、5－ヘキセニル基であり得、好適には、C_1－C_4アルケニル基であり、更に好適には、ビニル基又はアリル基である。

[0074] 一般式(I)中、R^2の定義における「C_3－C_{10}シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、アダマンチル基であり得、好適には、C_5－C_{10}シクロアルキル基であり、更に好適には、シクロヘキシル基又はアダマンチル基である。

[0075] 一般式(I)中、R^3の定義における「C_2－C_6アルカノイル基」とは、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、n－ブタノイル基、イソブタノイル基、n－ペンタノイル基、イソペンタノイル基、2－メチルブタノイル基、ピバロイル基、n－ヘキサノイル基、2－メチルペンタノイル基、3－メチルペンタノイル基、ヘキサノイル基であり得、好適には、C_2－C_4アルカノイル基であり、更に好適には、アセチル基である。

[0076] 一般式(I)中、R^3の定義における「C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基」とは、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、n－ブトキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基であり得、好適には、C_1－C_4アルキルオキシカルボニル基であり、更に好適には、メトキシカルボニル基である。

[0077] 上記式中、置換基群A及びYの定義における「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。

[0078] 上記式中、置換基群A及びYの定義における「C_1－C_8アルキル基」とは、例えば、上記定義における「C_1－C_6アルキル基」の基、ヘプチル基及びオクチル基であり得、好適には、C_6－C_8アルキル基であり、更に好適には、オクチル基である。

[0079] 上記式中、置換基群A及びYの定義における「C_1－C_8アルコキシ基」とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、イソブトキシ基、s－ブトキシ基、t－ブトキシ基、n－ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2－メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1－エチルプロポキシ基、n－ヘキシル基、イソヘキシル基、4－メチルペンチル基、3－メチルペンチル基、2－メチルペンチルオキシ基、1－メチルペンチルオキシ基、3，3－ジメチルブトキシ基、2，2－ジメチルブチル基、1，1－ジメチルブチル基、1，2－ジメチルブチル基、1，3－ジメチルブトキシ基、2，3－ジメチルブトキシ基、2－エチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基であり得、好適には、C_6－C_8アルコキシ基であり、更に好適には、ヘプチルオキシ基である。

[0080] 上記式中、置換基群A及びYの定義における「C_2－C_8アルカノイル基」とは、例えば、上記定義における「C_2－C_6アルカノイル基」の基、例えば、ヘプタノイル基及びオクタノイル基であり得、好適には、C_6－C_8アルカノイル基であり、更に好適には、オクタノイル基である。

[0081] 上記式中、Wの定義における「ホスホニウム塩」とは、例えば、塩化トリメチルホスホニウム、臭化トリメチルホスホニウム、ヨウ化トリメチルホスホニウム、塩化トリエチルホスホニウム、臭化トリエチルホスホニウム、ヨウ化トリエチルホスホニウム、塩化トリプロピルホスホニウム、臭化トリプロピルホスホニウム、ヨウ化トリプロピルホスホニウム、塩化

トリブチルホスホニウム、臭化トリブチルホスホニウム、ヨウ化トリブチルホスホニウム、塩化トリフェニルホスホニウム、臭化トリフェニルホスホニウム、ヨウ化トリフェニルホスホニウムであり得、好適には、塩化トリフェニルホスホニウムである。

[0082] 上記式中、Wの定義における「ホスホン酸エステル」とは、例えば、ホスホン酸 ジメチルエステル、ホスホン酸 ジエチルエステル、ホスホン酸 ジトリフルオロエチルエステル、ホスホン酸 ジフェニルエステル、ホスホン酸 ジo－トルイルエステル、であり得、好適には、ホスホン酸 ジエチルエステルである。

[0083] 上記式中、Xの定義における「C_1－C_6アルキル基」とは、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、i－プロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、s－ブチル基、t－ブチル基、n－ペンチル基、ジエチルメチル基、2－メチルブチル基、ネオペンチル基、1－エチルプロピル基、n－ヘキシル基、イソヘキシル基、4－メチルペンチル基、3－メチルペンチル基、2－メチルペンチル基、1－メチルペンチル基、3，3－ジメチルブチル基、2，2－ジメチルブチル基、1，1－ジメチルブチル基、1，2－ジメチルブチル基、1，3－ジメチルブチル基、2，3－ジメチルブチル基、2－エチルブチル基であり得、好適には、C_1－C_4アルキル基であり、更に好適には、メチル基である。

[0084] 上記式中、Xの定義における「シリル基」とは、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t－ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジt－ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリル基であり、好適には、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t－ブチルジメチルシリルである。

[0085] 上記式中、Xの定義における「アシル基」とは、例えば、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、C_1－C_6アルキル－カルボニル（例えば、アセチル、ブタノイル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、C_1－C_6アルコキシ－カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル）、C_6－C_{14}アリール－カルボニル（例えば、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイル）、C_6－C_{14}アリールオキシ－カルボニル（例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、C_7－C_{13}アラルキルオキシ－カルボニル（例えば、ベンジルオキシカ

ルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、モノ－またはジ－(ハロゲン原子およびC_1－C_6アルコキシ－カルボニルから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル)－カルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル)、C_6－C_{14}アリール－カルバモイル(例えば、フェニルカルバモイル)、C_3－C_{10}シクロアルキル－カルバモイル(例えば、シクロプロピルカルバモイル)、C_7－C_{13}アラルキル－カルバモイル(例えば、ベンジルカルバモイル)、C_1－C_6アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルなど)、C_6－C_{14}アリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル)、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環－カルボニル(例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、C_1－C_6アルキルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニル)、C_1－C_6アルコキシ－カルバモイル(例えば、メトキシカルバモイル)、アミノカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイルなどがあり、好適には、ホルミル、C_1－C_6アルキル－カルボニル、C_1－C_6アルコキシ－カルボニル、C_6－C_{14}アリール－カルボニル、C_7－C_{13}アラルキルオキシ－カルボニルであり、更に好適には、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル基である。

[0086] 上記Xとして、好適には、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子であり、更に好適には、ビニレン基、硫黄原子、メチル基で置換された窒素原子である。

[0087] 上記Yとして、好適には、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基であり、更に好適には、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、オクチル基、メトキシ基、ヘプチルオキシ基である。

[0088] 以下に、本発明の一般式(IV')、(IV'')、(A)、及び(B)を有する化合物の各置換基の定義について詳述する。

[0089] 上記R^5の定義における「置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基」の「C_1－C_6アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチル、ペンチル、イソペンチ

ル、ネオペンチル、1－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1，1－ジメチルブチル、2，2－ジメチルブチル、3，3－ジメチルブチル、2－エチルブチルなどがあり、好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルであり、更に好適には、メチル、エチルである。

[0090] 上記「置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基」の「置換基群αから選択される基で置換されていてもよい」とは、置換可能な位置に1乃至3個の置換基群αから選択される基で置換されていてもよいことである。

[0091] 上記R^5の定義における「置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基」の「5－10員芳香族環」とは、例えば、5－10員芳香族炭化水素環又は5－10員芳香族複素環があり、5－10員芳香族炭化水素環として、好適には、ベンゼン環、ナフタレン環、更に好適には、ベンゼン環があり、5－10員芳香族複素環として、好適には、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至4個含有する5－10員芳香族複素環であり、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1，2，3－オキサジアゾール、フラザン、1，2，3－チアジアゾール、1，2，3－トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、インドール、イソインドール、1H－インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1，2－ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1，2－ベンゾイソチアゾール、1H－ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリンなどがあり、好適には、フラン、チオフェンがある。

[0092] 上記R^5の定義における、「置換基群αから選択される基で置換されていてもよい4－8員含窒素複素環基」の「4－8員含窒素複素環基」とは、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、ピペラジンなどがあり、好適には、ピロリジン又はピペリジンである。

[0093] 上記「置換基群α」における、置換基の定義を以下に記す。

[0094] 「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などある。

[0095] 「C_1－C_8アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1，1－ジメチルブチル、2，2－ジメチルブチル、3，3－ジメチルブチル、2－エチルブチル、ヘプチル、オクチル、などがある。

[0096] 「C_1－C_8アルコキシ基」としては、上記「C_1－C_8アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基である。

[0097] 「C_1－C_8アルキルチオ基」としては、上記「C_1－C_8アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基である。

[0098] 「アシル基」としては、例えば、式:－$COR^{3'}$，－$CO_2R^{3'}$，－$SO_2R^{3'}$，－$SOR^{3'}$，－$PO_3R^{3'}R^{4'}$，－CO－$NR^{3a}R^{4a}$，－CS－$NR^{3a}R^{4a}$[式中、$R^{3'}$及び$R^{4'}$は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基又は複素環基を示す。R^{3a}及びR^{4a}は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示すか、R^{3a}およびR^{4a}は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。]で表される基などがある。

[0099] $R^{3'}$、$R^{4'}$、R^{3a}又はR^{4a}で示される「炭化水素基」としては、「C_1－C_6のアルキル基」、「C_3－C_6シクロアルキル基」、「C_6－C_{10}アリール基」、および「C_7－C_{13}アラルキル基」などがある。

[0100] R^{3a}及びR^{4a}が隣接する窒素原子とともに形成する「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至2個含有していてもよい5－7員含窒素複素環がある。含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどがある。

[0101] 「アシル基」の好適な例としては、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、C_1－C_6アルキル－カルボニル(例えば、アセチル、ブタノイル、イソブタノイル、イソペンタノイル)、C_1－C_6アルコキシ－カルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル)、C_6－C_{14}アリール－カルボニル(例えば、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイル)、C_6－C_{14}アリールオキシ－カ

ルボニル（例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、C_7－C_{13}アラルキルオキシ－カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、モノ－またはジ－（ハロゲン原子およびC_1－C_6アルコキシ－カルボニルから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル）－カルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル）、C_6－C_{14}アリール－カルバモイル（例えば、フェニルカルバモイル）、C_3－C_{10}シクロアルキル－カルバモイル（例えば、シクロプロピルカルバモイル）、C_7－C_{13}アラルキル－カルバモイル（例えば、ベンジルカルバモイル）、C_1－C_6アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルなど）、C_6－C_{14}アリールスルホニル（例えば、フェニルスルホニル）、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環－カルボニル（例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル）、C_1－C_6アルキルスルフィニル（例えば、メチルスルフィニル）、C_1－C_6アルコキシ－カルバモイル（例えば、メトキシカルバモイル）、アミノカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイルなどがある。

[0102] 上記R^6の定義における「置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基」の「C_1－C_6アルキル基」及び「置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基」の「5－10員芳香族環基」とは、上記R^5の定義と同意義を示す。

[0103] 上記R^6の定義における「置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基」とは、上記R^5の定義にある「置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基である。

[0104] 上記R^6の定義における「置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環オキシ基」とは、上記R^5の定義にある「置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基」の末端に酸素原子が結合した基である。

[0105] 上記R^7の定義における「アシル基」とは、上記置換基群αの定義にある「アシル基」と同意義を示し、好適には、C_1－C_6アルキル－カルボニル（例えば、アセチル、ブタ

ノイル、イソブタノイル、イソペンタノイル）である。

[0106] 上記R^Cの定義における「1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基」とは、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル基であり、好適には、トリフルオロメチル基である。

[0107] 上記R^Cの定義における「ハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基」とは、例えば、4－フルオロフェニル、4－クロロフェニル、3，4－ジクロロフェニル、4－メチルフェニル又は3，4－ジメチルフェニル基であり、好適には、4－メチルフェニル基である。

[0108] 上記R^5として、好適には、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_{10}アルキル基、又は二つのR^5基が、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい4－8員含窒素複素環であり、更に好適には、C_1－C_6アルキル基、又は二つのR^1基が、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、ピロリジン若しくはピペリジンであり、より更に好適には、メチル又はエチル基、或いは二つのR^5基が、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、ピロリジン又はピペリジンである。

[0109] 上記R^6として、好適には、C_1－C_6アルキル基又は5－10員芳香族環であり、更に好適には、フェニル基である。

[0110] 上記R^7として、好適には、C_1－C_6アルキル－カルボニル基であり、更に好適には、アセチル基である。

[0111] 上記Vとして、好適には、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、更に好適には塩素原子又はヨウ素原子である。

[0112] 上記Xとして、好適には、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子であり、更に好適には、ビニレン基、硫黄原子、メチル基で置換された窒素原子である。

[0113] 上記Yとして、好適には、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基であり、更に好適には、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、オクチル基、メトキシ基、ヘプチルオキシ基である。

[0114] 上記置換基群αとして、好適には、ハロゲン原子、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基及びアシル基であり、更に好適には、C_1－C_6アルキル基及びC_1－C_6アルコキシ基であり、特に更に好適には、メチル及びメトキシ基である。

本発明の化合物は、それらが塩を形成し得る場合には、塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0115] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩;アンモニウム塩などがある。

[0116] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩がある。

[0117] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩がある。

[0118] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩がある。

本発明の一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を有する化合物は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在する。本発明の一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を有する化合物においては、一方の光学異性体としてすべて単一の式で示されているが、本発明は一方の光学異性体及び一方の光学異性体に他方の光学異性体が任意の割合で含有する混合物をも包含するものである。例えば、本発明の一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を有する化合物において、アミノ基は不斉炭素原子に置換しており、特にRの絶対配位を有する化合物が好適であるが、混合物としてS体が含有する化合物も本発明に包含される。

[0119] 本発明の一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を有する化合物は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を

有する化合物に包含される。

[0120] 本発明の一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1乃至表3に記載の化合物であるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

[0121] 表中の略号は以下の通りである。

Ac : アセチル

Boc : t－ブトキシカルボニル

Bzl : ベンゾイル

Cbz : ベンジルオキシカルボニル

cHex : シクロヘキシル

Eoc : エトキシカルボニル

Et : エチル

Et_2CH : ジエチルメチル

HepCO : オクタノイル

HepO : ヘプチルオキシ

iPr : i－プロピル

Me : メチル

Moc : メトキシカルボニル

Oct : オクチル

Ph : フェニル

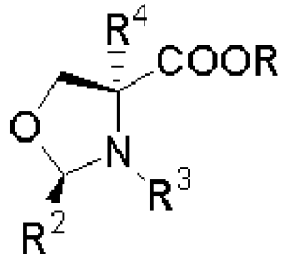
PhOCO : フェノキシカルボニル

Pr : プロピル

tBu :t－ブチル

(表1)

[0122] [化28]



(Ia)

[0123] 化合物

番号	R^2	R^3	R^4	R
1	iPr	Boc	Me	Me
2	iPr	Boc	Me	Et
3	iPr	Boc	Et	Me
4	iPr	Boc	Et	Et
5	iPr	Boc	Pr	Me
6	iPr	Boc	Pr	Et
7	iPr	Cbz	Me	Me
8	iPr	Cbz	Me	Et
9	iPr	Cbz	Et	Me
10	iPr	Cbz	Et	Et
11	iPr	Cbz	Pr	Me
12	iPr	Cbz	Pr	Et
13	iPr	Moc	Me	Me
14	iPr	Moc	Me	Et
15	iPr	Moc	Et	Me
16	iPr	Moc	Et	Et
17	iPr	Moc	Pr	Me
18	iPr	Moc	Pr	Et
19	iPr	Eoc	Me	Me
20	iPr	Eoc	Me	Et

21	iPr	Eoc	Et	Me
22	iPr	Eoc	Et	Et
23	iPr	Eoc	Pr	Me
24	iPr	Eoc	Pr	Et
25	iPr	Ac	Me	Me
26	iPr	Ac	Me	Et
27	iPr	Ac	Et	Me
28	iPr	Ac	Et	Et
29	iPr	Ac	Pr	Me
30	iPr	Ac	Pr	Et
31	iPr	PhOCO	Me	Me
32	iPr	PhOCO	Me	Et
33	iPr	PhOCO	Et	Me
34	iPr	PhOCO	Et	Et
35	iPr	PhOCO	Pr	Me
36	iPr	PhOCO	Pr	Et
37	iPr	Bzl	Me	Me
38	iPr	Bzl	Me	Et
39	iPr	Bzl	Et	Me
40	iPr	Bzl	Et	Et
41	iPr	Bzl	Pr	Me
42	iPr	Bzl	Pr	Et
43	tBu	Boc	Me	Me
44	tBu	Boc	Me	Et
45	tBu	Boc	Et	Me
46	tBu	Boc	Et	Et
47	tBu	Boc	Pr	Me
48	tBu	Boc	Pr	Et

49	tBu	Cbz	Me	Me
50	tBu	Cbz	Me	Et
51	tBu	Cbz	Et	Me
52	tBu	Cbz	Et	Et
53	tBu	Cbz	Pr	Me
54	tBu	Cbz	Pr	Et
55	tBu	Moc	Me	Me
56	tBu	Moc	Me	Et
57	tBu	Moc	Et	Me
58	tBu	Moc	Et	Et
59	tBu	Moc	Pr	Me
60	tBu	Moc	Pr	Et
61	tBu	Eoc	Me	Me
62	tBu	Eoc	Me	Et
63	tBu	Eoc	Et	Me
64	tBu	Eoc	Et	Et
65	tBu	Eoc	Pr	Me
66	tBu	Eoc	Pr	Et
67	tBu	Ac	Me	Me
68	tBu	Ac	Me	Et
69	tBu	Ac	Et	Me
70	tBu	Ac	Et	Et
71	tBu	Ac	Pr	Me
72	tBu	Ac	Pr	Et
73	tBu	PhOCO	Me	Me
74	tBu	PhOCO	Me	Et
75	tBu	PhOCO	Et	Me
76	tBu	PhOCO	Et	Et

77	tBu	PhOCO	Pr	Me
78	tBu	PhOCO	Pr	Et
79	tBu	Bzl	Me	Me
80	tBu	Bzl	Me	Et
81	tBu	Bzl	Et	Me
82	tBu	Bzl	Et	Et
83	tBu	Bzl	Pr	Me
84	tBu	Bzl	Pr	Et
85	Et_2CH	Boc	Me	Me
86	Et_2CH	Boc	Me	Et
87	Et_2CH	Boc	Et	Me
88	Et_2CH	Boc	Et	Et
89	Et_2CH	Boc	Pr	Me
90	Et_2CH	Boc	Pr	Et
91	Et_2CH	Cbz	Me	Me
92	Et_2CH	Cbz	Me	Et
93	Et_2CH	Cbz	Et	Me
94	Et_2CH	Cbz	Et	Et
95	Et_2CH	Cbz	Pr	Me
96	Et_2CH	Cbz	Pr	Et
97	Et_2CH	Moc	Me	Me
98	Et_2CH	Moc	Me	Et
99	Et_2CH	Moc	Et	Me
100	Et_2CH	Moc	Et	Et
101	Et_2CH	Moc	Pr	Me
102	Et_2CH	Moc	Pr	Et
103	Et_2CH	Eoc	Me	Me
104	Et_2CH	Eoc	Me	Et

105	Et_2CH	Eoc	Et	Me
106	Et_2CH	Eoc	Et	Et
107	Et_2CH	Eoc	Pr	Me
108	Et_2CH	Eoc	Pr	Et
109	Et_2CH	Ac	Me	Me
110	Et_2CH	Ac	Me	Et
111	Et_2CH	Ac	Et	Me
112	Et_2CH	Ac	Et	Et
113	Et_2CH	Ac	Pr	Me
114	Et_2CH	Ac	Pr	Et
115	Et_2CH	PhOCO	Me	Me
116	Et_2CH	PhOCO	Me	Et
117	Et_2CH	PhOCO	Et	Me
118	Et_2CH	PhOCO	Et	Et
119	Et_2CH	PhOCO	Pr	Me
120	Et_2CH	PhOCO	Pr	Et
121	Et_2CH	Bzl	Me	Me
122	Et_2CH	Bzl	Me	Et
123	Et_2CH	Bzl	Et	Me
124	Et_2CH	Bzl	Et	Et
125	Et_2CH	Bzl	Pr	Me
126	Et_2CH	Bzl	Pr	Et
127	Ph	Boc	Me	Me
128	Ph	Boc	Me	Et
129	Ph	Boc	Et	Me
130	Ph	Boc	Et	Et
131	Ph	Boc	Pr	Me
132	Ph	Boc	Pr	Et

133	Ph	Cbz	Me	Me
134	Ph	Cbz	Me	Et
135	Ph	Cbz	Et	Me
136	Ph	Cbz	Et	Et
137	Ph	Cbz	Pr	Me
138	Ph	Cbz	Pr	Et
139	Ph	Moc	Me	Me
140	Ph	Moc	Me	Et
141	Ph	Moc	Et	Me
142	Ph	Moc	Et	Et
143	Ph	Moc	Pr	Me
144	Ph	Moc	Pr	Et
145	Ph	Eoc	Me	Me
146	Ph	Eoc	Me	Et
147	Ph	Eoc	Et	Me
148	Ph	Eoc	Et	Et
149	Ph	Eoc	Pr	Me
150	Ph	Eoc	Pr	Et
151	Ph	Ac	Me	Me
152	Ph	Ac	Me	Et
153	Ph	Ac	Et	Me
154	Ph	Ac	Et	Et
155	Ph	Ac	Pr	Me
156	Ph	Ac	Pr	Et
157	Ph	PhOCO	Me	Me
158	Ph	PhOCO	Me	Et
159	Ph	PhOCO	Et	Me
160	Ph	PhOCO	Et	Et

161	Ph	PhOCO	Pr	Me
162	Ph	PhOCO	Pr	Et
163	Ph	Bzl	Me	Me
164	Ph	Bzl	Me	Et
165	Ph	Bzl	Et	Me
166	Ph	Bzl	Et	Et
167	Ph	Bzl	Pr	Me
168	Ph	Bzl	Pr	Et
169	cHex	Boc	Me	Me
170	cHex	Boc	Me	Et
171	cHex	Boc	Et	Me
172	cHex	Boc	Et	Et
173	cHex	Boc	Pr	Me
174	cHex	Boc	Pr	Et
175	cHex	Cbz	Me	Me
176	cHex	Cbz	Me	Et
177	cHex	Cbz	Et	Me
178	cHex	Cbz	Et	Et
179	cHex	Cbz	Pr	Me
180	cHex	Cbz	Pr	Et
181	cHex	Moc	Me	Me
182	cHex	Moc	Me	Et
183	cHex	Moc	Et	Me
184	cHex	Moc	Et	Et
185	cHex	Moc	Pr	Me
186	cHex	Moc	Pr	Et
187	cHex	Eoc	Me	Me
188	cHex	Eoc	Me	Et

189	cHex	Eoc	Et	Me
190	cHex	Eoc	Et	Et
191	cHex	Eoc	Pr	Me
192	cHex	Eoc	Pr	Et
193	cHex	Ac	Me	Me
194	cHex	Ac	Me	Et
195	cHex	Ac	Et	Me
196	cHex	Ac	Et	Et
197	cHex	Ac	Pr	Me
198	cHex	Ac	Pr	Et
199	cHex	PhOCO	Me	Me
200	cHex	PhOCO	Me	Et
201	cHex	PhOCO	Et	Me
202	cHex	PhOCO	Et	Et
203	cHex	PhOCO	Pr	Me
204	cHex	PhOCO	Pr	Et
205	cHex	Bzl	Me	Me
206	cHex	Bzl	Me	Et
207	cHex	Bzl	Et	Me
208	cHex	Bzl	Et	Et
209	cHex	Bzl	Pr	Me
210	cHex	Bzl	Pr	Et

－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－。

[0124] 上記表1において、本発明の化合物(Ia)として好適には、

例示化合物番号:

1－2、7－8、13－14、19－20、25－26、31－32、37－38、43－44、49－50、55－56、61－62、67－68、73－74、79－80、85－86、91－92、97－98、103－104、109－110、115－116、121－122、127－128、133－134、139－1

40、145－146、151－152、157－158、163－164、169－170、175－176、181－182、187－188、193－194、199－200、205－206

であり、より好適には、

例示化合物番号:

1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、187、193、199、205

であり、更に好適には、

例示化合物番号43:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸　3－t－ブチルエステル　4－メチルエステル

例示化合物番号49:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸　3－ベンジルエステル　4－メチルエステル

例示化合物番号55:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸ジメチルエステル

例示化合物番号61:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸　3－エチルエステル　4－メチルエステル

例示化合物番号67:化合物名、3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボン酸メチルエステル

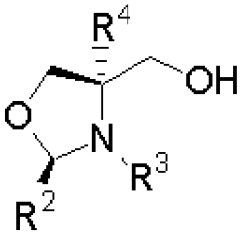
例示化合物番号73:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸　3－フェニルエステル　4－メチルエステル

例示化合物番号79:化合物名、3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボン酸メチルエステル

である。

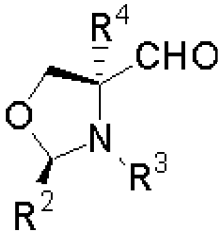
(表2)

[0125] [化29]



(Ib)

又は



(Ic)

[0126] 化合物

番号	R^2	R^3	R^4
1	iPr	Boc	Me
2	iPr	Boc	Et
3	iPr	Boc	Pr
4	iPr	Cbz	Me
5	iPr	Cbz	Et
6	iPr	Cbz	Pr
7	iPr	Moc	Me
8	iPr	Moc	Et
9	iPr	Moc	Pr
10	iPr	Eoc	Me
11	iPr	Eoc	Et
12	iPr	Eoc	Pr
13	iPr	Ac	Me
14	iPr	Ac	Et
15	iPr	Ac	Pr
16	iPr	PhOCO	Me
17	iPr	PhOCO	Et
18	iPr	PhOCO	Pr
19	iPr	Bzl	Me
20	iPr	Bzl	Et

21	iPr	Bzl	Pr
22	tBu	Boc	Me
23	tBu	Boc	Et
24	tBu	Boc	Pr
25	tBu	Cbz	Me
26	tBu	Cbz	Et
27	tBu	Cbz	Pr
28	tBu	Moc	Me
29	tBu	Moc	Et
30	tBu	Moc	Pr
31	tBu	Eoc	Me
32	tBu	Eoc	Et
33	tBu	Eoc	Pr
34	tBu	Ac	Me
35	tBu	Ac	Et
36	tBu	Ac	Pr
37	tBu	PhOCO	Me
38	tBu	PhOCO	Et
39	tBu	PhOCO	Pr
40	tBu	Bzl	Me
41	tBu	Bzl	Et
42	tBu	Bzl	Pr
43	Et_2CH	Boc	Me
44	Et_2CH	Boc	Et
45	Et_2CH	Boc	Pr
46	Et_2CH	Cbz	Me
47	Et_2CH	Cbz	Et
48	Et_2CH	Cbz	Pr

49	Et_2CH	Moc	Me
50	Et_2CH	Moc	Et
51	Et_2CH	Moc	Pr
52	Et_2CH	Eoc	Me
53	Et_2CH	Eoc	Et
54	Et_2CH	Eoc	Pr
55	Et_2CH	Ac	Me
56	Et_2CH	Ac	Et
57	Et_2CH	Ac	Pr
58	Et_2CH	PhOCO	Me
59	Et_2CH	PhOCO	Et
60	Et_2CH	PhOCO	Pr
61	Et_2CH	Bzl	Me
62	Et_2CH	Bzl	Et
63	Et_2CH	Bzl	Pr
64	Ph	Boc	Me
65	Ph	Boc	Et
66	Ph	Boc	Pr
67	Ph	Cbz	Me
68	Ph	Cbz	Et
69	Ph	Cbz	Pr
70	Ph	Moc	Me
71	Ph	Moc	Et
72	Ph	Moc	Pr
73	Ph	Eoc	Me
74	Ph	Eoc	Et
75	Ph	Eoc	Pr
76	Ph	Ac	Me

77	Ph	Ac	Et
78	Ph	Ac	Pr
79	Ph	PhOCO	Me
80	Ph	PhOCO	Et
81	Ph	PhOCO	Pr
82	Ph	Bzl	Me
83	Ph	Bzl	Et
84	Ph	Bzl	Pr
85	cHex	Boc	Me
86	cHex	Boc	Et
87	cHex	Boc	Pr
88	cHex	Cbz	Me
89	cHex	Cbz	Et
90	cHex	Cbz	Pr
91	cHex	Moc	Me
92	cHex	Moc	Et
93	cHex	Moc	Pr
94	cHex	Eoc	Me
95	cHex	Eoc	Et
96	cHex	Eoc	Pr
97	cHex	Ac	Me
98	cHex	Ac	Et
99	cHex	Ac	Pr
100	cHex	PhOCO	Me
101	cHex	PhOCO	Et
102	cHex	PhOCO	Pr
103	cHex	Bzl	Me
104	cHex	Bzl	Et

105　　cHex　　Bzl　　Pr

－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－。

[0127] 上記表2において、本発明の化合物(Ib)及び(Ic)として好適には、

例示化合物番号:

1, 4, 7, 10, 13, 16, 19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103

であり、より好適には、

例示化合物番号:

1、4、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61

であり、更に好適には、

本発明の化合物(Ib)としては、

例示化合物番号22:化合物名、2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸t－ブチルエステル

例示化合物番号25:化合物名、2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸ベンジルエステル

例示化合物番号28:化合物名、2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

例示化合物番号31:化合物名、2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

例示化合物番号34:化合物名、(3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－イル)メタノール

例示化合物番号37:化合物名、2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

例示化合物番号40:化合物名、(3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－イル)メタノール

本発明の化合物(Ic)としては、

例示化合物番号22:化合物名、2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－

オキサゾリジン－３－カルボン酸t－ブチルエステル

例示化合物番号25：化合物名、２－t－ブチル－４－ホルミル－４－メチル－1,3－オキサゾリジン－３－カルボン酸ベンジルエステル

例示化合物番号28：化合物名、２－t－ブチル－４－ホルミル－４－メチル－1,3－オキサゾリジン－３－カルボン酸メチルエステル

例示化合物番号31：化合物名、２－t－ブチル－４－ホルミル－４－メチル－1,3－オキサゾリジン－３－カルボン酸エチルエステル

例示化合物番号34：化合物名、３－アセチル－２－t－ブチル－４－メチル－1,3－オキサゾリジン－４－カルボアルデヒド

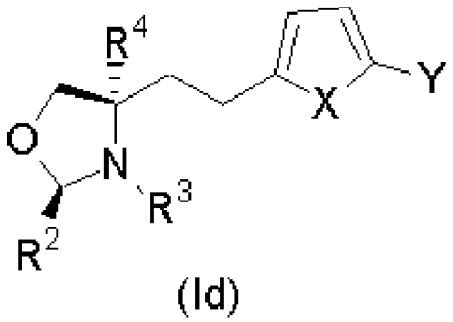
例示化合物番号37：化合物名、２－t－ブチル－４－ホルミル－４－メチル－1,3－オキサゾリジン－３－カルボン酸フェニルエステル

例示化合物番号40：化合物名、３－ベンゾイル－２－t－ブチル－４－メチル－1,3－オキサゾリジン－４－カルボアルデヒド

である。

(表3)

[0128] [化30]



(Id)

[0129] 化合物

番号	R^2	R^3	R^4	X	Y
1	iPr	Boc	Me	MeN	H
2	iPr	Boc	Me	MeN	Cl
3	iPr	Boc	Me	MeN	Br
4	iPr	Boc	Me	MeN	Oct

5	iPr	Boc	Me	MeN	HepO
6	iPr	Boc	Me	MeN	HepCO
7	iPr	Boc	Me	CHCH	Cl
8	iPr	Boc	Me	CHCH	Br
9	iPr	Boc	Me	CHCH	I
10	iPr	Boc	Me	CHCH	Oct
11	iPr	Boc	Me	CHCH	HepO
12	iPr	Boc	Me	CHCH	HepCO
13	iPr	Boc	Et	MeN	H
14	iPr	Boc	Et	MeN	Cl
15	iPr	Boc	Et	MeN	Br
16	iPr	Boc	Et	MeN	Oct
17	iPr	Boc	Et	MeN	HepO
18	iPr	Boc	Et	MeN	HepCO
19	iPr	Boc	Et	CHCH	Cl
20	iPr	Boc	Et	CHCH	Br
21	iPr	Boc	Et	CHCH	I
22	iPr	Boc	Et	CHCH	Oct
23	iPr	Boc	Et	CHCH	HepO
24	iPr	Boc	Et	CHCH	HepCO
25	iPr	Moc	Me	MeN	H
26	iPr	Moc	Me	MeN	Cl
27	iPr	Moc	Me	MeN	Br
28	iPr	Moc	Me	MeN	Oct
29	iPr	Moc	Me	MeN	HepO
30	iPr	Moc	Me	MeN	HepCO
31	iPr	Moc	Me	CHCH	Cl
32	iPr	Moc	Me	CHCH	Br

33	iPr	Moc	Me	CHCH	I
34	iPr	Moc	Me	CHCH	Oct
35	iPr	Moc	Me	CHCH	HepO
36	iPr	Moc	Me	CHCH	HepCO
37	iPr	Moc	Et	MeN	H
38	iPr	Moc	Et	MeN	Cl
39	iPr	Moc	Et	MeN	Br
40	iPr	Moc	Et	MeN	Oct
41	iPr	Moc	Et	MeN	HepO
42	iPr	Moc	Et	MeN	HepCO
43	iPr	Moc	Et	CHCH	Cl
44	iPr	Moc	Et	CHCH	Br
45	iPr	Moc	Et	CHCH	I
46	iPr	Moc	Et	CHCH	Oct
47	iPr	Moc	Et	CHCH	HepO
48	iPr	Moc	Et	CHCH	HepCO
49	iPr	PhOCO	Me	MeN	H
50	iPr	PhOCO	Me	MeN	Cl
51	iPr	PhOCO	Me	MeN	Br
52	iPr	PhOCO	Me	MeN	Oct
53	iPr	PhOCO	Me	MeN	HepO
54	iPr	PhOCO	Me	MeN	HepCO
55	iPr	PhOCO	Me	CHCH	Cl
56	iPr	PhOCO	Me	CHCH	Br
57	iPr	PhOCO	Me	CHCH	I
58	iPr	PhOCO	Me	CHCH	Oct
59	iPr	PhOCO	Me	CHCH	HepO
60	iPr	PhOCO	Me	CHCH	HepCO

61	iPr	PhOCO	Et	MeN	H
62	iPr	PhOCO	Et	MeN	Cl
63	iPr	PhOCO	Et	MeN	Br
64	iPr	PhOCO	Et	MeN	Oct
65	iPr	PhOCO	Et	MeN	HepO
66	iPr	PhOCO	Et	MeN	HepCO
67	iPr	PhOCO	Et	CHCH	Cl
68	iPr	PhOCO	Et	CHCH	Br
69	iPr	PhOCO	Et	CHCH	I
70	iPr	PhOCO	Et	CHCH	Oct
71	iPr	PhOCO	Et	CHCH	HepO
72	iPr	PhOCO	Et	CHCH	HepCO
73	tBu	Boc	Me	MeN	H
74	tBu	Boc	Me	MeN	Cl
75	tBu	Boc	Me	MeN	Br
76	tBu	Boc	Me	MeN	Oct
77	tBu	Boc	Me	MeN	HepO
78	tBu	Boc	Me	MeN	HepCO
79	tBu	Boc	Me	CHCH	Cl
80	tBu	Boc	Me	CHCH	Br
81	tBu	Boc	Me	CHCH	I
82	tBu	Boc	Me	CHCH	Oct
83	tBu	Boc	Me	CHCH	HepO
84	tBu	Boc	Me	CHCH	HepCO
85	tBu	Boc	Et	MeN	H
86	tBu	Boc	Et	MeN	Cl
87	tBu	Boc	Et	MeN	Br
88	tBu	Boc	Et	MeN	Oct

89	tBu	Boc	Et	MeN	HepO
90	tBu	Boc	Et	MeN	HepCO
91	tBu	Boc	Et	CHCH	Cl
92	tBu	Boc	Et	CHCH	Br
93	tBu	Boc	Et	CHCH	I
94	tBu	Boc	Et	CHCH	Oct
95	tBu	Boc	Et	CHCH	HepO
96	tBu	Boc	Et	CHCH	HepCO
97	tBu	Cbz	Me	MeN	H
98	tBu	Cbz	Me	MeN	Cl
99	tBu	Cbz	Me	MeN	Br
100	tBu	Cbz	Me	MeN	Oct
101	tBu	Cbz	Me	MeN	HepO
102	tBu	Cbz	Me	MeN	HepCO
103	tBu	Cbz	Me	CHCH	Cl
104	tBu	Cbz	Me	CHCH	Br
105	tBu	Cbz	Me	CHCH	I
106	tBu	Cbz	Me	CHCH	Oct
107	tBu	Cbz	Me	CHCH	HepO
108	tBu	Cbz	Me	CHCH	HepCO
109	tBu	Cbz	Et	MeN	H
110	tBu	Cbz	Et	MeN	Cl
111	tBu	Cbz	Et	MeN	Br
112	tBu	Cbz	Et	MeN	Oct
113	tBu	Cbz	Et	MeN	HepO
114	tBu	Cbz	Et	MeN	HepCO
115	tBu	Cbz	Et	CHCH	Cl
116	tBu	Cbz	Et	CHCH	Br

117	tBu	Cbz	Et	CHCH	I
118	tBu	Cbz	Et	CHCH	Oct
119	tBu	Cbz	Et	CHCH	HepO
120	tBu	Cbz	Et	CHCH	HepCO
121	tBu	Moc	Me	MeN	H
122	tBu	Moc	Me	MeN	Cl
123	tBu	Moc	Me	MeN	Br
124	tBu	Moc	Me	MeN	Oct
125	tBu	Moc	Me	MeN	HepO
126	tBu	Moc	Me	MeN	HepCO
127	tBu	Moc	Me	CHCH	Cl
128	tBu	Moc	Me	CHCH	Br
129	tBu	Moc	Me	CHCH	I
130	tBu	Moc	Me	CHCH	Oct
131	tBu	Moc	Me	CHCH	HepO
132	tBu	Moc	Me	CHCH	HepCO
133	tBu	Moc	Et	MeN	H
134	tBu	Moc	Et	MeN	Cl
135	tBu	Moc	Et	MeN	Br
136	tBu	Moc	Et	MeN	Oct
137	tBu	Moc	Et	MeN	HepO
138	tBu	Moc	Et	MeN	HepCO
139	tBu	Moc	Et	CHCH	Cl
140	tBu	Moc	Et	CHCH	Br
141	tBu	Moc	Et	CHCH	I
142	tBu	Moc	Et	CHCH	Oct
143	tBu	Moc	Et	CHCH	HepO
144	tBu	Moc	Et	CHCH	HepCO

145	tBu	Eoc	Me	MeN	H
146	tBu	Eoc	Me	MeN	Cl
147	tBu	Eoc	Me	MeN	Br
148	tBu	Eoc	Me	MeN	Oct
149	tBu	Eoc	Me	MeN	HepO
150	tBu	Eoc	Me	MeN	HepCO
151	tBu	Eoc	Me	CHCH	Cl
152	tBu	Eoc	Me	CHCH	Br
153	tBu	Eoc	Me	CHCH	I
154	tBu	Eoc	Me	CHCH	Oct
155	tBu	Eoc	Me	CHCH	HepO
156	tBu	Eoc	Me	CHCH	HepCO
157	tBu	Eoc	Et	MeN	H
158	tBu	Eoc	Et	MeN	Cl
159	tBu	Eoc	Et	MeN	Br
160	tBu	Eoc	Et	MeN	Oct
161	tBu	Eoc	Et	MeN	HepO
162	tBu	Eoc	Et	MeN	HepCO
163	tBu	Eoc	Et	CHCH	Cl
164	tBu	Eoc	Et	CHCH	Br
165	tBu	Eoc	Et	CHCH	I
166	tBu	Eoc	Et	CHCH	Oct
167	tBu	Eoc	Et	CHCH	HepO
168	tBu	Eoc	Et	CHCH	HepCO
169	tBu	PhOCO	Me	MeN	H
170	tBu	PhOCO	Me	MeN	Cl
171	tBu	PhOCO	Me	MeN	Br
172	tBu	PhOCO	Me	MeN	Oct

173	tBu	PhOCO	Me	MeN	HepO
174	tBu	PhOCO	Me	MeN	HepCO
175	tBu	PhOCO	Me	CHCH	Cl
176	tBu	PhOCO	Me	CHCH	Br
177	tBu	PhOCO	Me	CHCH	I
178	tBu	PhOCO	Me	CHCH	Oct
179	tBu	PhOCO	Me	CHCH	HepO
180	tBu	PhOCO	Me	CHCH	HepCO
181	tBu	PhOCO	Et	MeN	H
182	tBu	PhOCO	Et	MeN	Cl
183	tBu	PhOCO	Et	MeN	Br
184	tBu	PhOCO	Et	MeN	Oct
185	tBu	PhOCO	Et	MeN	HepO
186	tBu	PhOCO	Et	MeN	HepCO
187	tBu	PhOCO	Et	CHCH	Cl
188	tBu	PhOCO	Et	CHCH	Br
189	tBu	PhOCO	Et	CHCH	I
190	tBu	PhOCO	Et	CHCH	Oct
191	tBu	PhOCO	Et	CHCH	HepO
192	tBu	PhOCO	Et	CHCH	HepCO
193	tBu	Ac	Me	MeN	H
194	tBu	Ac	Me	MeN	Cl
195	tBu	Ac	Me	MeN	Br
196	tBu	Ac	Me	MeN	Oct
197	tBu	Ac	Me	MeN	HepO
198	tBu	Ac	Me	MeN	HepCO
199	tBu	Ac	Me	CHCH	Cl
200	tBu	Ac	Me	CHCH	Br

201	tBu	Ac	Me	CHCH	I
202	tBu	Ac	Me	CHCH	Oct
203	tBu	Ac	Me	CHCH	HepO
204	tBu	Ac	Me	CHCH	HepCO
205	tBu	Ac	Et	MeN	H
206	tBu	Ac	Et	MeN	Cl
207	tBu	Ac	Et	MeN	Br
208	tBu	Ac	Et	MeN	Oct
209	tBu	Ac	Et	MeN	HepO
210	tBu	Ac	Et	MeN	HepCO
211	tBu	Ac	Et	CHCH	Cl
212	tBu	Ac	Et	CHCH	Br
213	tBu	Ac	Et	CHCH	I
214	tBu	Ac	Et	CHCH	Oct
215	tBu	Ac	Et	CHCH	HepO
216	tBu	Ac	Et	CHCH	HepCO
217	tBu	Bzl	Me	MeN	H
218	tBu	Bzl	Me	MeN	Cl
219	tBu	Bzl	Me	MeN	Br
220	tBu	Bzl	Me	MeN	Oct
221	tBu	Bzl	Me	MeN	HepO
222	tBu	Bzl	Me	MeN	HepCO
223	tBu	Bzl	Me	CHCH	Cl
224	tBu	Bzl	Me	CHCH	Br
225	tBu	Bzl	Me	CHCH	I
226	tBu	Bzl	Me	CHCH	Oct
227	tBu	Bzl	Me	CHCH	HepO
228	tBu	Bzl	Me	CHCH	HepCO

229	tBu	Bzl	Et	MeN	H
230	tBu	Bzl	Et	MeN	Cl
231	tBu	Bzl	Et	MeN	Br
232	tBu	Bzl	Et	MeN	Oct
233	tBu	Bzl	Et	MeN	HepO
234	tBu	Bzl	Et	MeN	HepCO
235	tBu	Bzl	Et	CHCH	Cl
236	tBu	Bzl	Et	CHCH	Br
237	tBu	Bzl	Et	CHCH	I
238	tBu	Bzl	Et	CHCH	Oct
239	tBu	Bzl	Et	CHCH	HepO
240	tBu	Bzl	Et	CHCH	HepCO
241	Et_2CH	Boc	Me	MeN	H
242	Et_2CH	Boc	Me	MeN	Cl
243	Et_2CH	Boc	Me	MeN	Br
244	Et_2CH	Boc	Me	MeN	Oct
245	Et_2CH	Boc	Me	MeN	HepO
246	Et_2CH	Boc	Me	MeN	HepCO
247	Et_2CH	Boc	Me	CHCH	Cl
248	Et_2CH	Boc	Me	CHCH	Br
249	Et_2CH	Boc	Me	CHCH	I
250	Et_2CH	Boc	Me	CHCH	Oct
251	Et_2CH	Boc	Me	CHCH	HepO
252	Et_2CH	Boc	Me	CHCH	HepCO
253	Et_2CH	Boc	Et	MeN	H
254	Et_2CH	Boc	Et	MeN	Cl
255	Et_2CH	Boc	Et	MeN	Br
256	Et_2CH	Boc	Et	MeN	Oct

257	Et_2CH	Boc	Et	MeN	HepO
258	Et_2CH	Boc	Et	MeN	HepCO
259	Et_2CH	Boc	Et	CHCH	Cl
260	Et_2CH	Boc	Et	CHCH	Br
261	Et_2CH	Boc	Et	CHCH	I
262	Et_2CH	Boc	Et	CHCH	Oct
263	Et_2CH	Boc	Et	CHCH	HepO
264	Et_2CH	Boc	Et	CHCH	HepCO
265	Et_2CH	Moc	Me	MeN	H
266	Et_2CH	Moc	Me	MeN	Cl
267	Et_2CH	Moc	Me	MeN	Br
268	Et_2CH	Moc	Me	MeN	Oct
269	Et_2CH	Moc	Me	MeN	HepO
270	Et_2CH	Moc	Me	MeN	HepCO
271	Et_2CH	Moc	Me	CHCH	Cl
272	Et_2CH	Moc	Me	CHCH	Br
273	Et_2CH	Moc	Me	CHCH	I
274	Et_2CH	Moc	Me	CHCH	Oct
275	Et_2CH	Moc	Me	CHCH	HepO
276	Et_2CH	Moc	Me	CHCH	HepCO
277	Et_2CH	Moc	Et	MeN	H
278	Et_2CH	Moc	Et	MeN	Cl
279	Et_2CH	Moc	Et	MeN	B
280	Et_2CH	Moc	Et	MeN	Oct
281	Et_2CH	Moc	Et	MeN	HepO
282	Et_2CH	Moc	Et	MeN	HepCO
283	Et_2CH	Moc	Et	CHCH	Cl
284	Et_2CH	Moc	Et	CHCH	Br

285	Et_2CH	Moc	Et	CHCH	I
286	Et_2CH	Moc	Et	CHCH	Oct
287	Et_2CH	Moc	Et	CHCH	HepO
288	Et_2CH	Moc	Et	CHCH	HepCO
289	Et_2CH	PhOCO	Me	MeN	H
290	Et_2CH	PhOCO	Me	MeN	Cl
291	Et_2CH	PhOCO	Me	MeN	Br
292	Et_2CH	PhOCO	Me	MeN	Oct
293	Et_2CH	PhOCO	Me	MeN	HepO
294	Et_2CH	PhOCO	Me	MeN	HepCO
295	Et_2CH	PhOCO	Me	CHCH	Cl
296	Et_2CH	PhOCO	Me	CHCH	Br
297	Et_2CH	PhOCO	Me	CHCH	I
298	Et_2CH	PhOCO	Me	CHCH	Oct
299	Et_2CH	PhOCO	Me	CHCH	HepO
300	Et_2CH	PhOCO	Me	CHCH	HepCO
301	Et_2CH	PhOCO	Et	MeN	H
302	Et_2CH	PhOCO	Et	MeN	Cl
303	Et_2CH	PhOCO	Et	MeN	Br
304	Et_2CH	PhOCO	Et	MeN	Oct
305	Et_2CH	PhOCO	Et	MeN	HepO
306	Et_2CH	PhOCO	Et	MeN	HepCO
307	Et_2CH	PhOCO	Et	CHCH	Cl
308	Et_2CH	PhOCO	Et	CHCH	Br
309	Et_2CH	PhOCO	Et	CHCH	I
310	Et_2CH	PhOCO	Et	CHCH	Oct
311	Et_2CH	PhOCO	Et	CHCH	HepO
312	Et_2CH	PhOCO	Et	CHCH	HepCO

313	Ph	Boc	Me	MeN	H
314	Ph	Boc	Me	MeN	Cl
315	Ph	Boc	Me	MeN	Br
316	Ph	Boc	Me	MeN	Oct
317	Ph	Boc	Me	MeN	HepO
318	Ph	Boc	Me	MeN	HepCO
319	Ph	Boc	Me	CHCH	Cl
320	Ph	Boc	Me	CHCH	Br
321	Ph	Boc	Me	CHCH	I
322	Ph	Boc	Me	CHCH	Oct
323	Ph	Boc	Me	CHCH	HepO
324	Ph	Boc	Me	CHCH	HepCO
325	Ph	Boc	Et	MeN	H
326	Ph	Boc	Et	MeN	Cl
327	Ph	Boc	Et	MeN	Br
328	Ph	Boc	Et	MeN	Oct
329	Ph	Boc	Et	MeN	HepO
330	Ph	Boc	Et	MeN	HepCO
331	Ph	Boc	Et	CHCH	Cl
332	Ph	Boc	Et	CHCH	Br
333	Ph	Boc	Et	CHCH	I
334	Ph	Boc	Et	CHCH	Oct
335	Ph	Boc	Et	CHCH	HepO
336	Ph	Boc	Et	CHCH	HepCO
337	Ph	Moc	Me	MeN	H
338	Ph	Moc	Me	MeN	Cl
339	Ph	Moc	Me	MeN	Br
340	Ph	Moc	Me	MeN	Oct

341	Ph	Moc	Me	MeN	HepO
342	Ph	Moc	Me	MeN	HepCO
343	Ph	Moc	Me	CHCH	Cl
344	Ph	Moc	Me	CHCH	Br
345	Ph	Moc	Me	CHCH	I
346	Ph	Moc	Me	CHCH	Oct
347	Ph	Moc	Me	CHCH	HepO
348	Ph	Moc	Me	CHCH	HepCO
349	Ph	Moc	Et	MeN	H
350	Ph	Moc	Et	MeN	Cl
351	Ph	Moc	Et	MeN	Br
352	Ph	Moc	Et	MeN	Oct
353	Ph	Moc	Et	MeN	HepO
354	Ph	Moc	Et	MeN	HepCO
355	Ph	Moc	Et	CHCH	Cl
356	Ph	Moc	Et	CHCH	Br
357	Ph	Moc	Et	CHCH	I
358	Ph	Moc	Et	CHCH	Oct
359	Ph	Moc	Et	CHCH	HepO
360	Ph	Moc	Et	CHCH	HepCO
361	Ph	PhOCO	Me	MeN	H
362	Ph	PhOCO	Me	MeN	Cl
363	Ph	PhOCO	Me	MeN	Br
364	Ph	PhOCO	Me	MeN	Oct
365	Ph	PhOCO	Me	MeN	HepO
366	Ph	PhOCO	Me	MeN	HepCO
367	Ph	PhOCO	Me	CHCH	Cl
368	Ph	PhOCO	Me	CHCH	Br

369	Ph	PhOCO	Me	CHCH	I
370	Ph	PhOCO	Me	CHCH	Oct
371	Ph	PhOCO	Me	CHCH	HepO
372	Ph	PhOCO	Me	CHCH	HepCO
373	Ph	PhOCO	Et	MeN	H
374	Ph	PhOCO	Et	MeN	Cl
375	Ph	PhOCO	Et	MeN	Br
376	Ph	PhOCO	Et	MeN	Oct
377	Ph	PhOCO	Et	MeN	HepO
378	Ph	PhOCO	Et	MeN	HepCO
379	Ph	PhOCO	Et	CHCH	Cl
380	Ph	PhOCO	Et	CHCH	Br
381	Ph	PhOCO	Et	CHCH	I
382	Ph	PhOCO	Et	CHCH	Oct
383	Ph	PhOCO	Et	CHCH	HepO
384	Ph	PhOCO	Et	CHCH	HepCO

－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－－。

[0130] 上記表3において、本発明の化合物(Id)として好適には、

例示化合物番号:

1－6、25－30、49－54、73－78、97－102、121－126、145－150、169－174、193－198、217－222、241－246、265－270、289－294、313－318、337－342、361－366

であり、より好適には、

例示化合物番号:

1－3、25－27、49－51、73－75、97－99、121－123、145－147、169－171、193－195、217－219、241－243、265－267、289－291、313－315、337－339、361－363

であり、更に好適には、

例示化合物番号73:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸t－ブチルエステル

例示化合物番号97:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸ベンジルエステル

例示化合物番号121:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

例示化合物番号145:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

例示化合物番号169:化合物名、2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

例示化合物番号193:化合物名、3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン及び、

例示化合物番号217:化合物名、3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン

である。

発明の効果

[0131] 本発明は、光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体及びその製造方法として有用である。先行技術との比較では、1)収率の向上、2)立体選択性の向上、3)工業的大量合成に不向きな極低温反応を必要としないこと、4)合成経路のいずれの中間体においてもカラムクロマトグラフィーによる精製を必要としないこと等の優れた効果を有する。

[0132] また、本発明に包含される光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体である一般式(Id)を有する化合物は、優れたグルタミン酸受容体拮抗作用を有する光学活性

α，α－二置換－α－アミノ酸誘導体或いは新規免疫作用を有する光学活性α，α－二置換－α－アミノアルコール誘導体の合成中間体として有用である。

[0133] 例えば下記のように、本発明の一般式(Id)

[式中、

R^2及びR^3は、上記と同意義を示し、

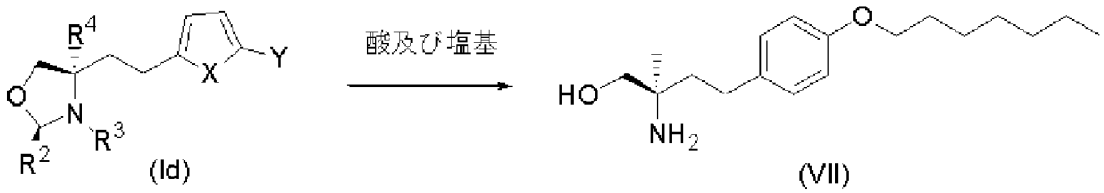
R^4は、メチル基を示し、

Xは、ビニレン基を示し、

Yは、ヘプチルオキシ基を示す。]

を有する化合物を、脱保護の通常の条件に従って酸及び塩基等で処理することにより、その保護基であるR^2、R^3を脱保護し、前記非特許文献8乃至非特許文献9に記載の新規作用機作を有する免疫抑制剤である化合物(VII)を合成することができる。

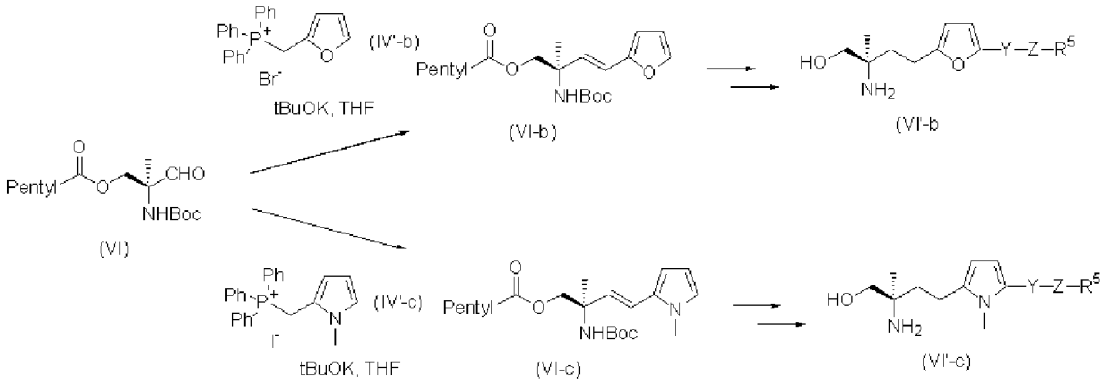
[0134] [化31]



[0135] さらに、本発明によれば、一般式(Id)の合成中間体及び各種医薬の合成中間体として有用な置換メチレンホスホニウム塩を、簡便にかつ高収率で得ることができる。

[0136] 本発明によって製造される一般式(IV'－b)又は(IV'－c)を有する置換メチレンホスホニウム塩は、例えば、下記に示すように、WO03／059880に記載された一般式(VI'－b)又は(VI'－c)を有する免疫抑制剤を製造するための合成中間体として有用である。

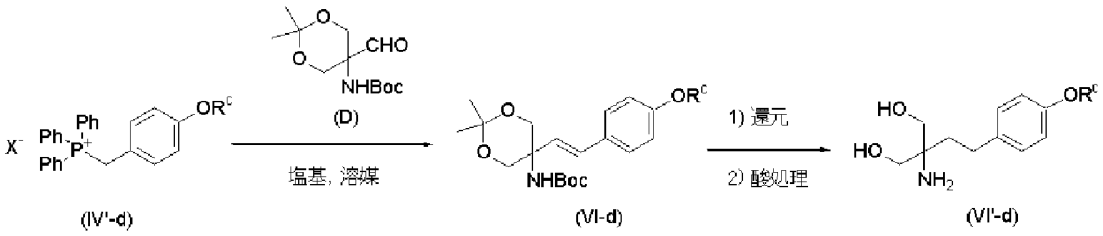
[0137] [化32]



[0138] [上記式中、Yは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式－E－CH_2－を有する基(式中、Eは、カルボニル基、式－CH(OH)－を有する基、酸素原子、硫黄原子又は式－NH－を有する基を示す。)等を示し、Zは、単結合、C_1－C_{10}アルキレン基、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC_1－C_{10}アルキレン基等を示し、R^5は、水素原子、シクロアルキル基、アリール基、複素環基等を示す。]

また、下記に示すような方法により、本発明によって製造される一般式(IV'－d)を有する置換メチレンホスホニウム塩は、Bioorganic&Medicinal Chemistry, 11(2003)2529－2539に記載の式(D)を有する化合物と反応させることによりWO94／08943に記載された免疫抑制剤として用いられる一般式(VI'－d)を有する化合物の合成中間体(VI－d)を製造することができることからも有用である。

[0139] [化33]



[0140] [上記式中、R^cは、C_1－C_{10}アルキル基等、Xはハロゲン原子を示す。]

発明を実施するための最良の形態

[0141] 本発明の化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

[0142] 使用される化合物は、通常、公知の化合物であり、市販されているものもある。又は、公知の化合物から、公知の方法に準じて製造することができるものである。上記公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年刊、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年刊等に記載の方法などがある。

[0143] また、官能基の種類によっては、その官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち、容易に当該官能基に変換することが可能な基によって保護しておくことが製造上必要な場合がある。このような場合には、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。

[0144] このような官能基としては例えば水酸基、カルボキシル基、水酸基、カルボニル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては、例えば、グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、JOHN WILEY&SONS, INC.、1999年刊に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

[0145] カルボキシル基の保護基としては、例えば、C_1－C_6アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t－ブチルなど)、C_7－C_{11}アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、t－ブチルジメチルシリル、t－ブチルジエチルシリルなど)、C_2－C_6アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1乃至3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_1－C_6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

[0146] 水酸基の保護基としては、例えば、C_1－C_6アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t－ブチルなど)、フェニル、トリチル、C_7－C_{11}アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C_1－C_6アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C_7－C_{11}アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2－テトラヒドロピラニル、2－テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、t－ブチルジメチルシリル、t－ブチルジエチルシリルなど)、C_2－C_6アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1乃至3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_1－C_6アルキル(例、メチル、エチル、n－プロピルなど)、C_1－C_6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

[0147] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1，3－ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ－C_1－C_6アルキルアセタールなど)などが用いられる。

[0148] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、C_1－C_6アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C_1－C_6アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C_7－C_{11}アラルキル

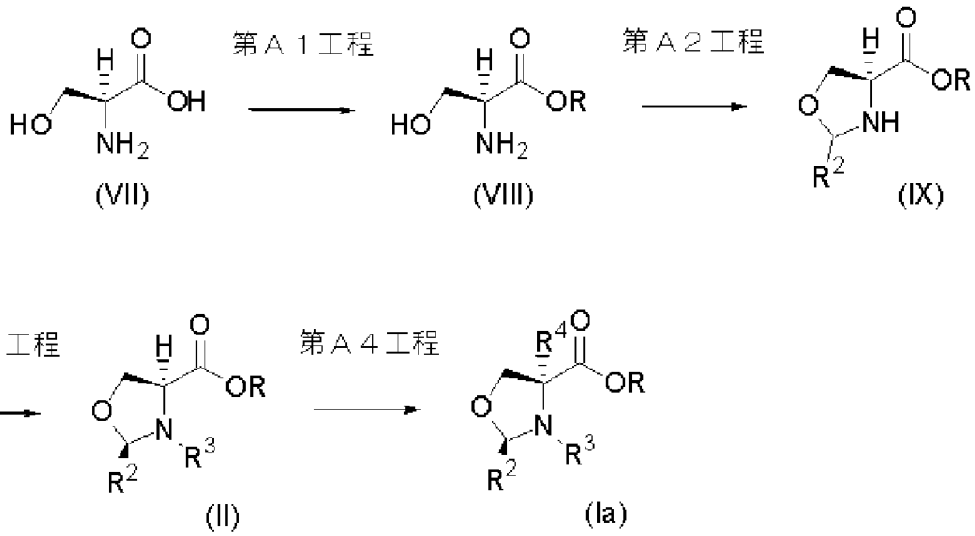
カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C_7－C_{14}アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9－フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N－ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、t－ブチルジメチルシリル、t－ブチルジエチルシリルなど)、C_2－C_6アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1乃至3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_1－C_6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

[0149] 上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

[0150] A法は、一般式(Ia)を有する化合物を製造する方法である。

[0151] [化34]

A法



[0152] 上記式中、R、R^2、R^3及びR^4は、前記したものと同意義を示す。

[0153] 一般式(II)を有する化合物は、文献(Angew. Chem. GE 100, 10, 1988, 1398－1404)の方法に従い製造した。即ち、(S)－セリン(VII)のエステル化反応によ

って一般式(VIII)を有する化合物を(第A1工程)、一般式(VIII)を有する化合物のアミノアルコールをアセタールR^2で保護することにより一般式(IX)を有する化合物を(第A2工程)、一般式(IX)を有する化合物の窒素原子をR^3で保護することにより一般式(II)を有する化合物を(第A3工程)製造することができる。

[0154] さらに、本発明の反応である第A4工程によって、一般式(II)を有する化合物とアルキル化剤とを、配位性試薬、塩基の存在下、不活性溶媒存在下又は非存在下反応させることにより、立体選択的に一般式(Ia)を有する化合物を製造することができる。この工程は、前記Dieter Seebach等の方法を工業的大量製造に耐えうる方法に改良したものである。

[0155] 前記Dieter Seebach等の方法では、上記式中、Rがメチル基、R^2がt－ブチル基、R^3がホルミル基である一般式(II)を有する化合物(R^3が、ホルミル基である点が本発明と異なる。)に、まず塩基を添加後、アルキル化剤を加えることにより、対応する一般式(Ia)を有する化合物を合成しているが、約40乃至70%程度の収率でしか目的物が得られていない。本発明では、一般式(II)を有する化合物に対して、好適な条件として、例えば、まずアルキル化剤及び配位性試薬を加え、続いて塩基を添加するという順序で各試薬を加えて反応を行うことにより、一般式(Ia)を有する化合物を高収率で合成できる効果が見出された。また、適切な塩基、配位性試薬を選択することにより、従来の方法では必須であった工業的大量合成に不向きな極低温反応(約－78℃)を回避し、工業的に使用可能な温度、例えば、－25℃～10℃程度の温度においても一般式(Ia)を有する化合物を高収率で合成することができる等の様々な点で反応条件の改善が施されている。先行技術が単なる学術レベルの研究の成果であるのに対して、本発明の本工程は工業的に利用可能なレベルである点が全く異なる。

[0156] 上記反応に使用されるアルキル化剤としては、通常、エステルエノラートのアルキル化に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、塩化メチル、臭化メチル、ヨウ化メチル、メタンスルホン酸メチル、トリフルオロメタンスルホン酸メチル、p－トルエンスルホン酸メチル、ジメチル硫酸、塩化エチル、臭化エチル、ヨウ化エチル、メタンスルホン酸エチル、トリフルオロメタンスルホン酸エチル、p－トルエンスルホン酸

エチル、ジエチル硫酸、塩化プロピル、臭化プロピル、ヨウ化プロピル、メタンスルホン酸プロピル、トリフルオロメタンスルホン酸プロピル、p－トルエンスルホン酸プロピル又はジプロピル硫酸であり得、好適には、臭化メチル、ヨウ化メチル、臭化エチル、ヨウ化エチル、臭化プロピル又はヨウ化プロピルであり、さらに好適には臭化メチル又はヨウ化メチルである。

[0157] 上記反応に使用される配位性試薬としては、例えば、1，3－ジメチル－3，4，5，6－テトラヒドロ－2(1H)－ピリミジノン(DMPU)、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン(DMI)のようなウレア類;1－メチル－2－ピロリジノン(NMP)、N，N－ジメチルアセトアミド(DMAc)、N，N－ジメチルホルムアミド(DMF)のようなアミド類;ジメチルスルホキシド(DMSO)のようなスルホキシド類;12－クラウン－4、15－クラウン－5、18－クラウン－6のようなクラウンエーテル類;ジエチレングリコールジメチルエーテル(ジグライム)、トリエチレングリコールジメチルエーテル(トリグライム)、テトラエチレングリコールジメチルエーテル(テトラグライム)又はポリエチレングリコールのようなエチレングリーコール類であり得、好適には、DMPU、DMI、NMP、DMF、DMSO、トリグライム又はテトラグライムであり、さらに好適には、トリグライム又はテトラグライムである。

[0158] 上記反応に使用される塩基としては、求核性の低い塩基であれば特に限定はされないが、例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(SHMDS)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)のようなアルカリ金属アミド類;ナトリウムt－ブトキシド又はカリウムt－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類であり、好適には、カリウムt－ブトキシドである。

[0159] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテル、1，4－ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類であり、さらに好適には、テトラヒドロフラン又はジメトキシエタンである。

[0160] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－100℃乃至30℃で行われ、好適には、－80℃乃至10℃であり、さらに好適には－25℃乃至10℃である。

[0161] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

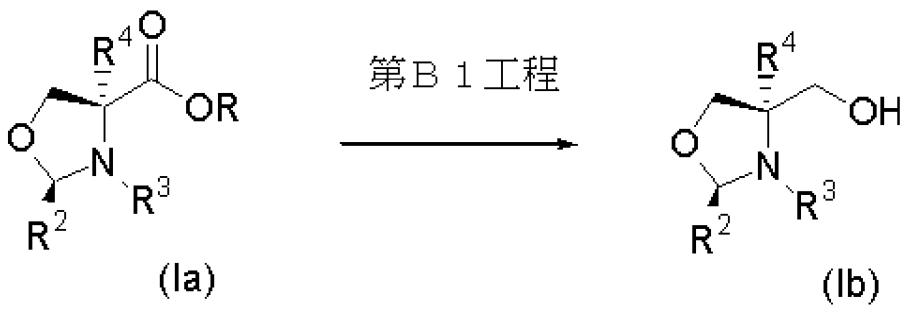
[0162] 反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、反応液をトルエンのような水と混和しない有機溶媒で抽出し、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を減圧下濃縮し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。

[0163] 得られた目的化合物は必要に応じて、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常の有機化合物の分離精製に慣用されている方法（例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウムーシリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー、セファデックスLH－20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD－11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP－20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー、好適には、シリカゲルカラムクロマトグラフィーである。）によって分離、精製することができる。

[0164] B法第B1工程は、一般式（Ib）を有する化合物を製造する方法である。

[0165] [化35]

B法



(Ia) (Ib)

[0166] 上記式中、R、R^2、R^3及びR^4は、前記したものと同意義を示す。

[0167] 一般式(Ia)を有する化合物と還元剤とを、不活性溶媒中反応させることにより、一般式(Ib)を有する化合物を製造することができる。

[0168] 上記反応に使用される還元剤としては、通常、エステルの一級アルコールへの還元反応に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムのような水素化ホウ素金属塩;水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムのような水素化アルミニウム金属塩;水素化イソブチルアルミニウムのような金属水素化物であり得、上記還元剤は、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムのようなハロゲン化リチウム又は三塩化セリウム、三塩化サマリウム、三塩化ユーロピウムのようなランタニドハロゲン化物と組み合わせて使用することもあり、好適には、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、又はこれらとハロゲン化リチウムの組み合わせであり、さらに好適には、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素カリウムとハロゲン化リチウムの組み合わせであり、よりさらに好適には、水素化ホウ素カリウムと塩化リチウムの組み合わせである。

[0169] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、用いられる試薬の種類等によって異なり、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n－プロパノールのようなアルコール類、又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又はこれらの混合溶媒であり、さらに好適には、テトラヒドロフラン、トルエン、又はこれらの混合溶媒である。

[0170] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－80℃乃至120℃で行われ、好適には、－20℃乃至50℃である。

[0171] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、30分乃至10時間であ

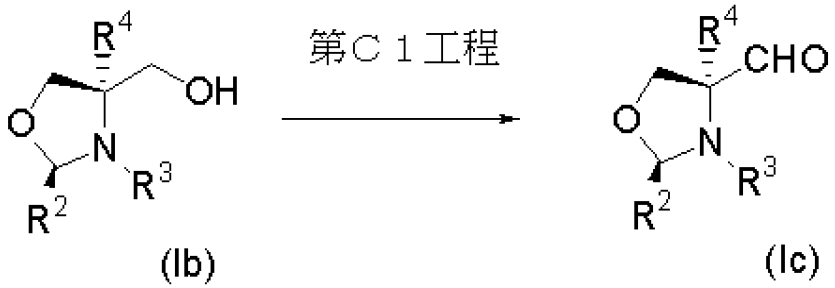
る。

[0172] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

[0173] C法第C1工程は、一般式(Ic)を有する化合物を製造する方法である。

[0174] [化36]

C法



[0175] 上記式中、R^2、R^3及びR^4は、前記したものと同意義を示す。

[0176] 一般式(Ib)を有する化合物と酸化剤とを、不活性溶媒中反応させることにより、一般式(Ic)を有する化合物を製造することができる。

[0177] 上記反応に使用される酸化剤としては、通常、一級アルコールのアルデヒドへの酸化反応に使用される試薬であれば特に限定はされないが、例えば、クロム酸カリウム、クロム酸－硫酸錯体、クロム酸－ピリジン錯体のようなクロム酸化合物;次亜塩素酸塩、亜臭素酸塩、N－クロロスクシンイミド、酸素等の共酸化剤と触媒量の2，2，6，6－テトラメチルピペリジノオキシ，フリーラジカル(TEMPO)及びその他塩類との組み合わせ;DMSO酸化に使用される試薬類(ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化燐との錯体又はピリジン－無水硫酸の錯体);銅錯体やルテニウム錯体のような遷移金属触媒と酸素、又は遷移金属触媒とN－メチルモルホリンオキシドのような有機酸化剤との組み合わせであり得、好適には、共酸化剤とTEMPO及びその他塩類との組み合わせであり、更に好適には、次亜塩素酸ナトリウム、TEMPO、臭化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムの組み合わせである。

[0178] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、用いられる試薬の種類等によって異なり、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、次亜塩素酸塩、TEMPO及びその他塩類との組み合わせを使用した場合の溶媒としては、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類、及び上記溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、トルエンと水との混合溶媒である。

[0179] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－50℃乃至100℃で行われ、好適には、－10℃乃至20℃である。

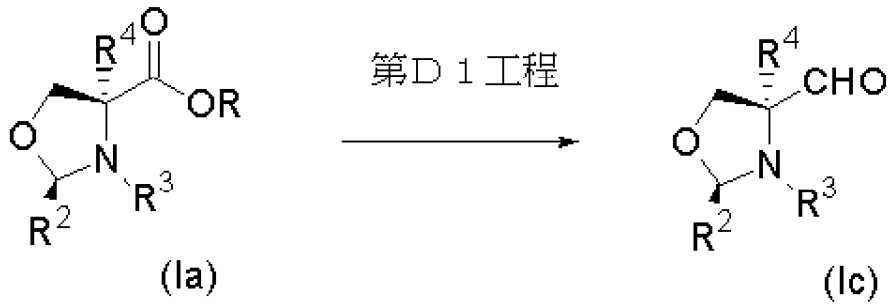
[0180] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

[0181] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

[0182] D法第D1工程は、一般式(Ic)を有する化合物を製造するC法の別方法である。

[0183] [化37]

D法



[0184] 上記式中、R、R^2、R^3及びR^4は、前記したものと同意義を示す。

[0185] 一般式(Ia)を有する化合物と還元剤とを、不活性溶媒中反応させることにより、一般式(Ib)を有する化合物を経ることなく、一工程で一般式(Ic)を有する化合物を製造することができる。

[0186] 上記反応に使用される還元剤としては、通常、エステルのアルデヒドへの還元反応に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムのような水素化ホウ素金属塩;水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムのような水素化アルミニウム金属塩;水素化イソブチルアルミニウムのような金属水素化物であり得、上記還元剤はピロリジンやモルホリンのような有機アミン類と組み合わせて使用することもあり、好適には、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム又はこれと有機アミン類の組み合わせであり、さらに好適には、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムである。

[0187] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類であり得、好適にはトルエンである。

[0188] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－100℃乃至50℃で行われ、好適には、－50℃乃至20℃である。

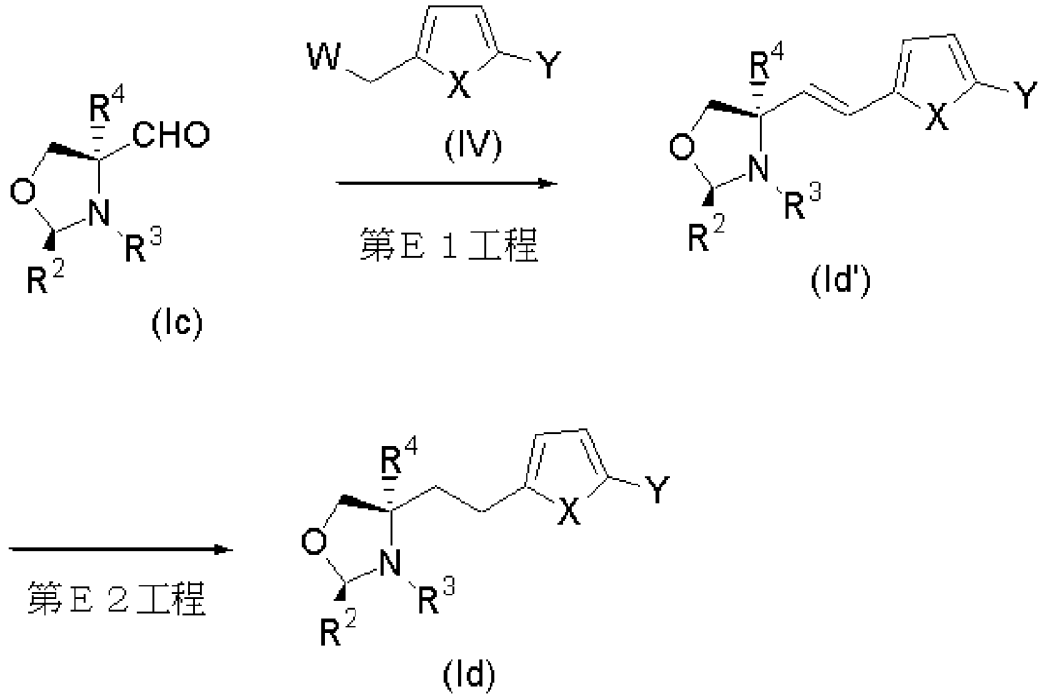
[0189] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、30分乃至10時間である。

[0190] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

[0191] E法は、一般式(Id')及び一般式(Id)を有する化合物を製造する方法である。

[0192] [化38]

E法



[0193] 上記式中、R、R^2、R^3、R^4、W、X及びYは、前記したものと同意義を示す。

第E1工程

第E1工程は、一般式(Ic)を有する化合物と一般式(IV)とを有する化合物とを塩基の存在下、不活性溶媒中反応させることにより、一般式(Id')を有する化合物を製造する方法である。

[0194] 上記反応に使用される塩基としては、通常、Wittig反応に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt－ブトキシド、カリウムt－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エンのような有機塩基類;ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、又はブチルマグネシウムブロミドのようなアルキルマグネシウムハライド類;リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属アミド

類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属アルコキシド類、アルカリ金属アミド類であり、さらに好適には、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt－ブトキシドである。

[0195] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類;1，3－ジメチル－3，4，5，6－テトラヒドロ－2(1H)－ピリミジノン、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノンのようなウレア類;1－メチル－2－ピロリジノン、N，N－ジメチルアセトアミド、N，N－ジメチルホルムアミド(DMF)のようなアミド類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類;アセトニトリルのようなアルキルニトリル類であり得、好適にはウレア類、アミド類であり、さらに好適にはDMFである。

[0196] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－80℃乃至30℃で行われ、好適には、－20℃乃至10℃である。

[0197] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

[0198] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

[0199] 第E2工程は、一般式(Id')を有する化合物と還元剤とを、不活性溶媒中反応させることにより、一般式(Id)を有する化合物を製造する方法である。好適には、水素雰囲気下金属触媒により還元することにより行われる。

[0200] 上記反応に使用される金属触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、パラジウム－炭素、パラジウム－アルミナ、パラジウム－ゼオライトのような担持されたパラジウム触媒;ラネーニッケルのようなニッケル触媒;酸化白金、白金－炭素のような白金触媒;ロジウム－酸化アルミニウム、ロジウム－炭素、トリフェニルホスフィン－塩化ロジウムのようなロジウム触媒;あるいはルテニウム－炭素等の上記以外の貴金属触媒であり得、好適には、パラジウム－炭素、パラジウム－アルミナ、パラジウム－ゼオライトのような担持されたパラジウム触媒

である。

[0201] 上記反応の水素圧は、通常、0．1乃至50気圧であり、好適には、1乃至10気圧である。

[0202] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類;テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類;1－メチル－2－ピロリジノン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドのようなアミド類;メタノール、エタノール、n－プロパノールのようなアルコール類;ギ酸又は酢酸のような有機酸類;塩酸水、硫酸水のような無機酸水溶液類;又は水或いは上記溶媒と水との混合溶媒である。好適には、アルコール類、エーテル類、又はこれらの溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノール、エタノールである。

[0203] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－20℃乃至100℃で行われ、好適には、0℃乃至50℃である。

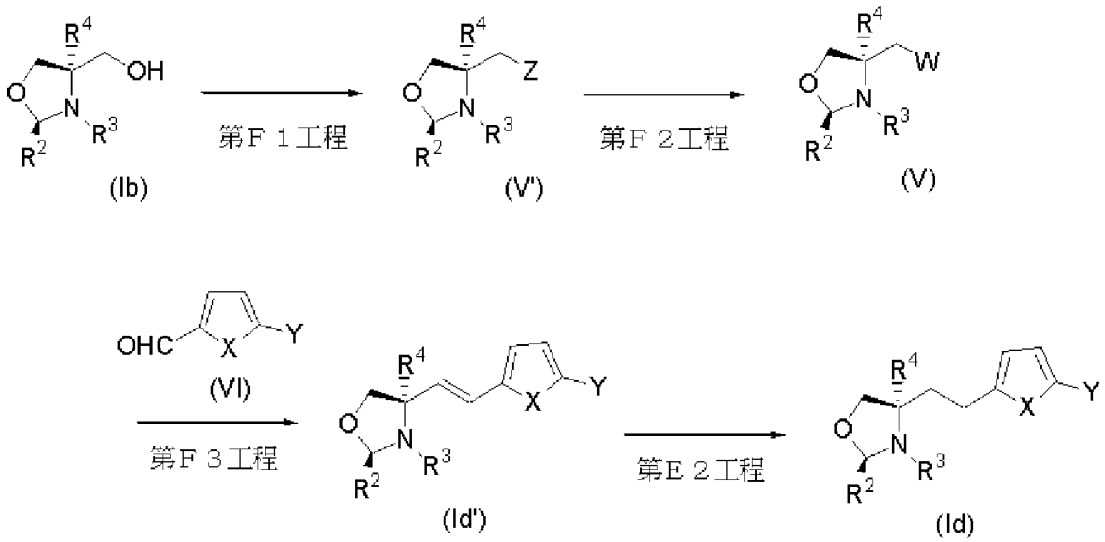
[0204] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

[0205] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

[0206] F法は、一般式(Id)を有する化合物を製造するE法の別方法である。

[0207] [化39]

F法



[0208] 上記式中、R、R^2、R^3、R^4、W、X、Y及びZは、前記したものと同意義を示す。

第F1工程

第F1工程は、一般式(V')を有する化合物を製造する方法である。

[0209] 一般式(Ib)を有する化合物とハロゲン化剤又はスルホニル化剤とを、塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中反応させることにより行なわれる。

[0210] 上記反応に使用されるハロゲン化剤としては、通常、一級アルコールのハロゲン化反応に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、オキザリルクロリド;チオニルクロリド、チオニルブロミドのようなチオニルハライド類;三塩化燐、三臭化燐のような三ハロゲン化燐類;五塩化燐、五臭化燐のような五ハロゲン化燐類;オキシ塩化燐、オキシ臭化燐のようなオキシハロゲン化燐類;塩化N, N－ジメチルクロロホルミウムまたは臭化N, N－ジメチルブロモホルミウムのようなVilsmeier型試薬;トリフェニルホスフィンのようなホスフィン類とハロゲン又は四ハロゲン化メタン類との組み合わせ;トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル、臭化リチウムの組み合わせのようなホスフィン類、アゾジカルボン酸エステル類、金属ハロゲン化物の組み合わせであり得、好適には、トリフェニルホスフィンとヨウ素の組み合わせである。

[0211] 上記反応に使用されるスルホニル化剤としては、通常、スルホニル化に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、メタンスルホニルクロリド、p－トルエン

スルホニルクロリドのようなスルホニルハライドまたは無水スルホン酸であり得、好適には、メタンスルホニルクロリド、p－トルエンスルホニルクロリドである。

[0212] 上記反応に使用される塩基としては、用いられる試薬等によって異なり、特に限定はされないが、例えば、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミン、N－メチルイミダゾールのような有機塩基であり得、好適には、イミダゾール、ピリジン、トリエチルアミンである。

[0213] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、用いられる試薬等によって異なり、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、のような脂肪族炭化水素類;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類;テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類;1－メチル－2－ピロリジノン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドのようなアミド類であり得、好適には、トルエンである。上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－20℃乃至120℃で行われ、好適には、0℃乃至80℃である。

[0214] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

[0215] 上記式中、Zがハロゲン基である一般式(V')を有する化合物は、Zがスルホニル基である一般式(V')を有する化合物とハロゲン化剤を不活性溶媒中反応させることによっても製造することができる。

[0216] 上記反応に使用されるハロゲン化剤としては、通常、一級アルコールのスルホニル化物のハロゲン化に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、塩化リチウム、臭化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛のような金属ハロゲン化物であり得、好適にはヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムである。

[0217] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテル

のようなエーテル類;1－メチル－2－ピロリジノン、N，N－ジメチルホルムアミド(DMF)、N，N－ジメチルアセトアミドのようなアミド類;メタノール、エタノール、n－プロパノールのようなアルコール類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、DMFである。

[0218] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－20℃乃至120℃で行われ、好適には、20℃乃至100℃である。

[0219] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至48時間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

[0220] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

第F2工程

第F2工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する方法である。

[0221] 一般式(V')を有する化合物とホスフィン又は亜リン酸エステルとを、不活性溶媒中反応させることにより行なわれる。

[0222] 上記反応に使用されるホスフィンとしては、通常、ホスホニウム塩合成に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンであり得、好適には、トリフェニルホスフィンである。

[0223] 上記反応に使用される亜リン酸エステルとしては、通常、ホスホン酸エステル合成に使用されるものであれば特に限定はされないが、例えば、上記定義の亜リン酸エステルであり得、好適には、亜リン酸トリエチルである。

[0224] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類;トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類;テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類;1－メチル－2－ピロリジノン、N，N－ジメチルホルムアミド(DMF)、N，N－ジメチルアセトアミド

のようなアミド類;メタノール、エタノール、n－プロパノールのようなアルコール類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類;アセトニトリルのようなニトリル類であり得、用いる試薬によっては無溶媒で反応させることもできる。好適には、酢酸エチル、DMF、アセトニトリルである。

[0225] 上記反応温度は、原料化合物、用いられる試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－20℃乃至120℃で行われ、好適には、20℃乃至100℃である。

[0226] 上記反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間であり、好適には、30分乃至10時間である。

[0227] 反応終了後、本工程の目的化合物は、A法と同様の方法に従って、反応混合物から採取される。

第F3工程

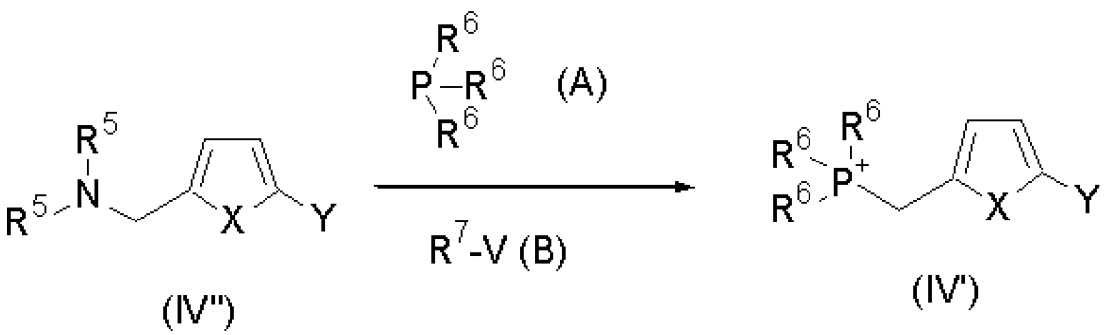
第F3工程は、一般式(V)を有する化合物と一般式(VI)有する化合物とを塩基の存在下、不活性溶媒中反応させることにより、一般式(Id')を有する化合物を製造する方法である。第F3工程は、E法第E1工程と同様の方法で行なうことができる。

[0228] 第F3工程で得られた一般式(Id')を有する化合物は、E法第E2工程と同様の方法で一般式(Id)を有する化合物に転化することができる。

[0229] G法は、一般式(IV'')を有する化合物又はその塩と、一般式(A)を有する化合物とを、一般式(B)を有する化合物の存在下に溶媒中反応させることにより、一般式(IV')を有する化合物を製造する方法である。

[0230] [化40]

G法



[0231] 上記式中、R^5、R^6、R^7、V、X及びYは上記と同意義を示す。

[0232] 一般式(A)を有する化合物の使用量は、一般式(IV'')を有する化合物又はその塩に対して、通常、0．5当量乃至40．0当量であり、好適には、1．0当量乃至10．0当量である。

[0233] 一般式(B)を有する化合物の使用量は、一般式(IV'')を有する化合物又はその塩に対して、通常、0．5当量乃至40．0当量であり、好適には、1．0当量乃至10．0当量である。

[0234] 本反応は、通常、溶媒中で行われる。本反応に使用される溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類;クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類;ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類;テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル類;酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類;アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0235] 使用される溶媒として、好適には、芳香族炭化水素類とニトリル類との混合溶媒であり、更に好適には、トルエンとアセトニトリルの混合溶媒である。

[0236] 反応温度は、通常、－80℃から150℃であり、好適には、－20℃から50℃である。

[0237] 反応時間は、通常、1分から240時間であり、好適には、10分から120時間である。

[0238] このようにして得られる一般式(IV')を有する化合物又はその塩は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

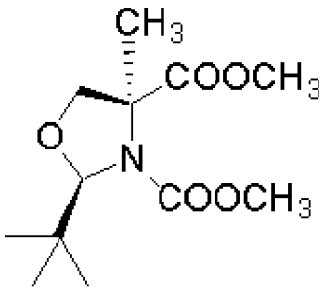
実施例

[0239] 以下に、実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0240] (実施例1)

(2R，4S)－2－t－ブチル－4－メチル－1，3－オキサゾリジン－3，4－ジカルボン酸 ジメチルエステル(表1中、Ia:例示化合物番号55)

[0241] [化41]



[0242] 文献記載の方法(CHIMIA, 42, 176(1988))に準じて合成した(2R, 4S)－2－t－ブチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル(384g, 1. 57mol)のTHF(2300mL)溶液に、窒素雰囲気下、テトラエチレングリコールジメチルエーテル(380mL)、ヨウ化メチル(290mL, 4. 70mol)を加え、約－20℃に冷却した。この混合物に、カリウムt－ブトキシド(263g, 2. 35mol)のTHF(1900mL)溶液を、－5℃以下にてゆっくりと滴下した。反応混合物を約－10℃にて1時間撹拌後、10%塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、トルエンを加えて分液した。有機層を5%食塩水で二回洗浄後、減圧下濃縮し、標的化合物の粗生成物を得た(収率92%、収量373g(HPLC定量値))。この粗生成物は精製することなく次工程に使用した。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な標的化合物を得ることも可能であった。

$[\alpha]_D^{27}$－9. 74(c 1. 001, MeOH).

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 0. 97(s, 9H), 1. 62(s, 3H), 3. 69(s, 3H), 3. 77(s, 3H), 3. 82(d, 1H, J＝8. 3Hz), 4. 28(d, 1H, J＝8. 3Hz), 5. 15(s, 1H).

^{13}C NMR($CDCl_3$, 100MHz): δ 21. 2, 26. 3, 39. 0, 52. 4, 52. 6, 66. 5, 76. 9, 97. 6, 155. 1, 172. 2.

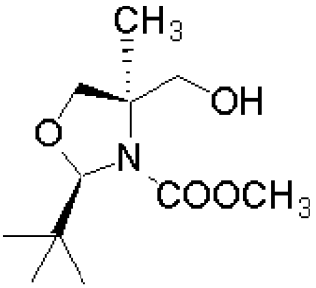
IR ν max(Liquid Film):2958, 2909, 1737, 1719, 1478, 1443, 1345, 1313, 1282, 1249, 1218, 1195, 1141, 1115, 1059, 1034cm^{-1}。

[0243] (実施例2)

(2R, 4R)－2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジ

ン－3－カルボン酸　メチルエステル(表2中、Ib:例示化合物番号28)

[0244] [化42]



[0245] 窒素雰囲気下、塩化リチウム(132g, 3. 13mol)、水素化ホウ素カリウム(168g, 3. 13mol)、THF(3800mL)の混合物を室温で1時間撹拌後、実施例1の方法に従って合成した(2R, 4S)－2－t－ブチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸　ジメチルエステル(373g, 1. 44mol)のトルエン(1150mL)溶液を加え、約45℃に加温した。反応混合物を上記温度にて3時間撹拌後、氷水浴で冷却し、10%塩化アンモニウム水溶液をゆっくりと加えて反応を停止した。トルエンを加えて、分液し、有機層を水で洗浄後、減圧下濃縮し、標的化合物の粗生成物を得た(収率98%、収量327g(HPLC定量値))。この粗生成物は精製することなく次工程に使用した。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な標的化合物を得ることも可能であった。

$[\alpha]_D^{27}$ +12. 7(c 1. 009, MeOH).

^{1}H NMR($CDCL_3$, 400MHz): δ 0. 93(s, 9H), 1. 43(s, 3H), 3. 55(brd, 1H, J=11. 3Hz), 3. 71(s, 3H), 3. 74(d, 1H, J=8. 6Hz), 3. 83(d, 1H, J=11. 3Hz), 3. 87(brd, 1H, J=8. 6Hz), 5. 13(s, 1H).

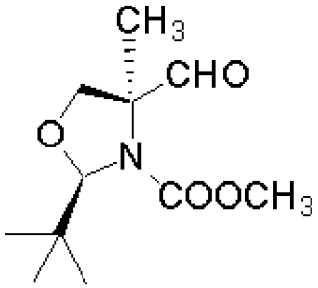
^{13}C NMR($CDCL_3$, 100MHz): δ 19. 5, 26. 4, 38. 6, 52. 5, 65. 2, 67. 1, 75. 8, 97. 3, 156. 8.

IR ν max(Liquid Film):3440, 2959, 2909, 2875, 1709, 1686, 1479, 1447, 1399, 1358, 1317, 1281, 1196, 1172, 1134, 1112, 1069, 1047, 960, 805, 759cm^{-1}。

[0246] (実施例3)

(2R, 4S)－2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(表2中、Ic:例示化合物番号28)

[0247] [化43]



[0248] 実施例2の方法に従って合成した(2R, 4R)－2－t－ブチル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(260g, 1.12mol)のトルエン(6000mL)溶液に、水(3000mL)、臭化ナトリウム(128g)、炭酸水素ナトリウム(260g)を加え、約0℃に冷却し、2, 2, 6, 6－テトラメチルピペリジノオキシ, フリーラジカル(1.94g, 0.0125mol)を加えた。この混合物に、12.7%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(784mL, 1.34mol)を5℃以下にてゆっくりと滴下し、滴下終了後さらに約0℃で30分間撹拌した。エタノールを加え、約1時間撹拌して反応を停止し、分液後、有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、標的化合物の粗生成物を得た(収率87%、収量225g)。この粗生成物は精製することなく次工程に使用した。また、粗生成物をヘキサン溶媒中から再結晶することにより、純粋な標的化合物を得ることも可能であった。

$[\alpha]_D^{27}$－7.09(c1.002, acetonitrile).

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ0.98(s, 9H), 1.48(s, 3H), 3.67(d, 1H, J=8.8Hz), 3.70(s, 3H), 4.17(d, 1H, J=8.8Hz), 5.20(s, 1H), 9.72(s, 1H).

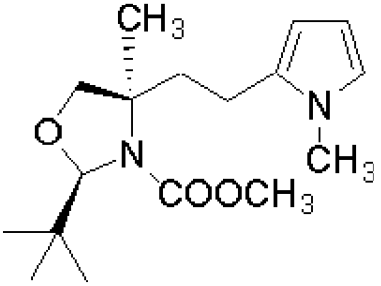
^{13}C NMR($CDCl_3$, 100MHz):δ18.1, 26.3, 38.9, 52.7, 70.0, 73.1, 97.3, 155.6, 199.2.

IR ν max(KBr):2982, 2967, 2958, 2938, 2897, 2887, 1737, 1711, 1476, 1443, 1357, 1340, 1307, 1216, 1198, 1181, 1115, 1051, 995, 950, 937cm^{-1}。

[0249] (実施例4)

(2R, 4R)－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(表3中、Id:例示化合物番号121)

[0250] [化44]



[0251] 実施例3の方法に従って合成した(2R, 4S)－2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(225g, 0. 981mol)のN, N－ジメチルホルムアミド(1125mL)溶液に、文献記載の方法(J. Org. Chem. , 52, 19, (1987))に準じて合成したヨウ化[(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)メチル]トリフェニルホスホニウム(522g, 1. 08mol)を加え、約－10℃に冷却した。この混合物に、カリウム－t－ブトキシド(132g, 1. 18mol)のDMF(1125mL)溶液を5℃以下にて滴下し、反応混合物を約0℃にて約1時間撹拌した。水を加えて反応を停止し、ヘプタンで抽出し、有機層を減圧下濃縮し、Wittig反応生成物を得た。

[0252] 上記の方法で得られたWittig反応生成物のメタノール(2250mL)溶液に、5%パラジウム－炭素(45g)を加え、水素雰囲気下、室温で約1. 5時間撹拌した。反応混合物をメンブレンフィルター(細孔径0. 2μm)でろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をメタノール／水(1／1)混合溶媒中から再結晶することにより、ほぼ純粋な標的化合物を得た。(収率92%、収量278g)

$[\alpha]_D^{27}$－12. 6(c1. 001, MeOH).

^{1}H NMR($CDCL_3$, 400MHz):δ0. 97(s, 9H), 1. 43(s, 3H), 2. 05(apparent dt, 1H, J=4. 3, 12. 8Hz), 2. 39(apparent dt, 1H, J=4. 1, 12. 7Hz), 2. 51(ddd, 1H, J=4. 4, 12. 4, 14. 6Hz), 2. 61(ddd, 1H, J=4. 6, 12. 6

, 14. 5Hz), 3. 55(s, 3H), 3. 69(s, 1H), 3. 70(d, 3H, J=8. 3Hz), 4. 00(d, 1H, J=8. 3Hz), 5. 15(s, 1H), 5. 90(brs, 1H), 6. 05(s, 1H), 6. 53(brs, 1H).

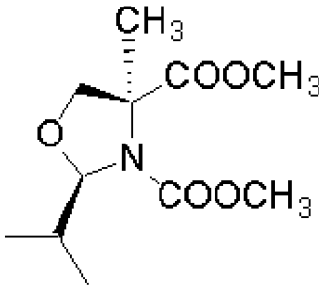
^{13}C NMR(DMSO−d_6, 100MHz): δ 21. 6, 22. 1, 26. 6, 33. 2, 37. 2, 38. 3, 52. 1, 63. 7, 77. 1, 96. 5, 105. 1, 106. 3, 121. 4, 132. 3, 156. 2.

IR ν max(KBr):2979, 2954, 2921, 2891, 1698, 1493, 1466, 1447, 1351, 1318, 1304, 1168, 1098, 1063, 958, 725cm^{-1}。

[0253] (実施例5)

(2R, 4S)−2−イソプロピル−4−メチル−1, 3−オキサゾリジン−3, 4−ジカルボン酸 ジメチルエステル(表1中、Ia:例示化合物番号13)

[0254] [化45]



[0255] (i)(4S)−2−イソプロピル−1, 3−オキサゾリジン−4−カルボン酸 メチルエステル

窒素雰囲気下、L−セリンメチルエステル塩酸塩(50. 00g, 321mmol)のトルエン(500mL)懸濁液に、2−メチルプロパナール(35. 2mL, 385mmol)、トリエチルアミン(49. 3mL, 354mmol)、吸水性ポリマー(2. 50g)を加え、45℃に加熱し2時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、不溶物を濾別し、不溶物をトルエン(250mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮しトルエンを除去した後、減圧蒸留(10mmHg, 97−98℃)により精製し、標的化合物を得た(収率80%, 収量44. 66g)。

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 0. 94(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 01(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 60−1. 92(m, 1H), 2. 00−2. 45(m, 1H), 3. 72−3. 80(m, 4H), 3. 85−4. 20(m, 3H).

MS(FAB):m/z 174(M+H$^+$).

HRMS(FAB):calcd for $C_8H_{16}NO_3$($M+H^+$):174.1130.
found:174.1127。

(ii)(2R, 4S)－2－イソプロピル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル

窒素雰囲気下、上記(i)の方法で合成した(4S)－2－イソプロピル－1, 3－オキサゾリジン－4－カルボン酸 メチルエステル(28.22g, 163mmol)とトルエン(250mL)の混合物を約0℃に冷却し、5℃以下にてクロロ蟻酸メチル(21.4mL, 277mmol)を滴下後、約0℃で1時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(22.7mL, 163mmol)を5℃以下で滴下後、約25℃に加熱し1時間攪拌し、水(100mL)を加え反応を停止した。分液し、有機層を水で洗浄後、減圧下濃縮し, 標的化合物の粗生成物を得た(収率125%、収量47.25g)。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^1H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ 0.72(d, J=6.8Hz, 3H), 0.97(d, J=6.8Hz, 3H),1.95－2.30(m, 1H), 3.71(s, 6H), 4.05－4.18(m, 2H), 4.38－4.62(m, 1H), 4.85－5.07(m, 1H).

MS(FAB):m／z 232($M+H^+$), 188, 160.

HRMS(ESI):calcd for $C_{10}H_{17}NNaO_5$($M+Na^+$):254.1004. found:254.1016。

(iii)(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル

上記(ii)の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル(36.31g, 157mmol)を用いて、実施例1の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率99%、収量38.22g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をIsoparEに溶媒置換後、135mLに液量調整し0℃に冷却することで結晶(収率73%、収量28.28g)を得ることも可能であった。

^1H NMR:($CDCl_3$, 400MHz) δ 0.92(d, J=6.8Hz, 3H), 0.99(d, J=6.

8Hz, 3H), 1. 59(s, 3H), 2. 10－2. 58(m, 1H), 3. 37(s, 3H), 3. 55(s, 3H), 3. 78(d, J＝8. 2Hz, 1H), 4. 19(d, J＝8. 2 Hz, 1H), 4. 90－5. 12(m, 1H).

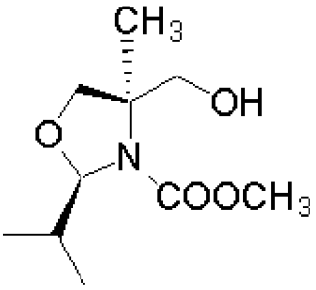
MS(FAB):m／z 246($M+H^+$), 202, 174.

HRMS(ESI):calcd for $C_{11}H_{19}NNaO_5$($M+Na^+$): 268. 1161. found:268. 1181。

[0256] (実施例6)

(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(表2中、Ib:例示化合物番号7)

[0257] [化46]



[0258] 実施例5の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル(10. 00g, 40. 8mmol)を用いて、実施例2の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率86%、収量7. 62g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 0. 90(d, J＝6. 8Hz, 3H), 0. 99(d, J＝6. 8Hz, 3H), 1. 41(s, 3H), 2. 05－2. 26(m, 1H), 3. 45－3. 92(m, 7H), 5. 00(d, J＝4. 4Hz, 1H).

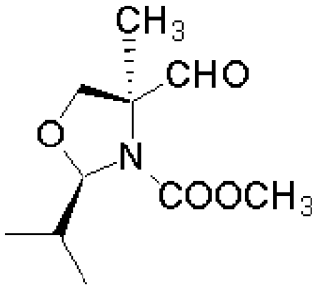
MS(FAB):m／z 218($M+H^+$), 186.

HRMS(ESI):calcd for $C_{10}H_{19}NNaO_4$($M+Na^+$):240. 1212. found:240. 1183。

[0259] (実施例7)

(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(表2中、Ic:例示化合物番号7)

[0260] [化47]



[0261] 実施例6の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(8. 00g, 36. 8 mmol)を用いて、実施例3の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率90%、収量7. 13g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 0. 85(d, J=6. 8Hz, 3H), 0. 93(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 46(s, 3H), 2. 20－2. 54(m, 1H), 3. 63(d, J=7. 2Hz, 1H), 3. 72(s, 3H), 4. 07(d, J=7. 2Hz, 1H), 4. 98－5. 25(m, 1H), 9. 60(s, 1H).

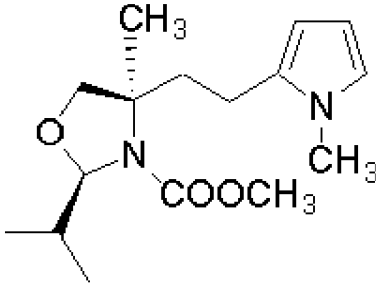
MS(FAB):m／z 216($M+H^+$), 186.

HRMS(ESI):calcd for $C_{10}H_{17}NNaO_4$($M+Na^+$):238. 1055. found:238. 1032。

[0262] (実施例8)

(2R, 4R)－2－イソプロピル－4－メチル4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(表3中、Id:例示化合物番号25)

[0263] [化48]



[0264] 実施例7の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(20. 80g, 96. 6mmol)を用いて、実施例4の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率89%、収量25. 33g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^{1}H NMR(DMSO－d_6, 400MHz): δ 0. 83(d, J＝6. 8Hz, 3H), 0. 91(d, J＝6. 8Hz, 3H), 1. 35(s, 3H), 1. 80－2. 15(m, 3H), 2. 44－2. 52(m, 2H), 3. 47(s, 3H), 3. 53－3. 72(m, 4H), 3. 95(d, J＝8. 4Hz, 1H), 4. 90(d, J＝4. 4Hz, 1H), 5. 70－5. 73(m, 1H), 5. 83－5. 85(m, 1H), 6. 57－6. 60(m, 1H).

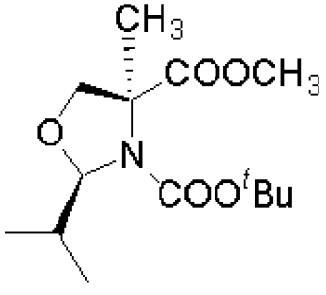
MS(FAB):m／z 295($M+H^+$), 148, 94.

HRMS(FAB):calcd for $C_{16}H_{26}N_2O_3$:294. 1943. found:294. 1936。

[0265] (実施例9)

(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 3－t－ブチルエステル 4－メチルエステル(表1中、Ia:例示化合物番号1)

[0266] [化49]



[0267] (i)(2R, 4S)－2－イソプロピル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 3－

t－ブチルエステル　4－メチルエステル

窒素雰囲気下、実施例5(i)の方法で合成した(4S)－2－イソプロピル－1，3－オキサゾリジン－4－カルボン酸　メチルエステル(30．00g，173mmol)とBoc_2O(39．8mL，173mmol)とテトラヒドロフラン(300mL)の混合物を約45℃に加熱し4時間攪拌した。反応混合物を約25℃に冷却後、減圧下濃縮し、標的化合物の粗生成物を得た(収率97％、収量45．93g(HPLC定量値))。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^1H　NMR($CDCl_3$，400 MHz)：δ　0．72(d，J＝6．8Hz，3H)，0．97(d，J＝6．8Hz，3H)，1．44(s，9H)，1．84－2．15(m，1H)，3．73(s，3H)，4．05－4．15(m，2H)，4．20－4．34(m，1H)，4．85－5．02(m，1H)．

MS(FAB)：m／z　274($M+H^+$)，218，174，146，130．

HRMS(ESI)：calcd　for　$C_{13}H_{23}NNaO_5$($M+Na^+$)：296．1474．　found：296．1492。

(ii)(2R，4S)－2－イソプロピル－4－メチル－1，3－オキサゾリジン－3，4－ジカルボン酸　3－t－ブチルエステル　4－メチルエステル

上記(i)の方法で合成した(2R，4S)－2－イソプロピル－1，3－オキサゾリジン－3，4－ジカルボン酸　3－t－ブチルエステル　4－メチルエステル(45．93g，168mmol)を用いて、実施例1の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率86％、収量41．27g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^1H　NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ　0．85(d，J＝6．8Hz，3H)，0．95(d，J＝6．8Hz，3H)，1．41(s，9H)，1．57(s，3H)，2．20－2．53(m，1H)，3．73(s，3H)，3．75(d，J＝8．3Hz，1H)，4．14(d，J＝8．3Hz，1H)，4．85－5．16(m，1H)．

MS(FAB)：m／z　288($M+H^+$)，232，188，144．

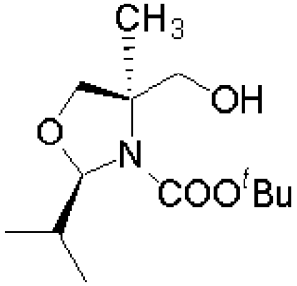
HRMS(ESI)：calcd　for　$C_{14}H_{25}NNaO_5$($M+Na^+$)：310．1630．　found：31

0．1604。

[0268] （実施例10）

(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1，3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(表2中、Ib:例示化合物番号1)

[0269] [化50]



[0270] 実施例9の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－メチル－1，3－オキサゾリジン－3，4－ジカルボン酸 3－t－ブチルエステル 4－メチルエステル(41．27g，144mmol)を用いて、実施例2の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率95%、収量35．23g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^{1}H NMR(CDCl$_3$，400MHz)：δ 0．84(d，J＝6．8Hz，3H)，0．93(d，J＝6．8Hz，3H)，1．40(s，3H)，1．44(s，9H)，2．00－2．15(m，1H)，3．38－3．82(m，4H)，4．90－4．98(m，1H)．

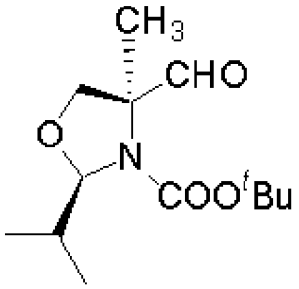
MS(FAB):m／z 260(M＋H$^+$)，204，132．

HRMS(ESI):calcd for $C_{13}H_{25}NNaO_4$(M＋Na$^+$):282．1681． found:282．1682。

[0271] （実施例11）

(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ホルミル－4－メチル－1，3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(表2中、Ic:例示化合物番号1)

[0272] [化51]



[0273] 実施例10の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(35. 23g, 136mmol)を用いて、実施例3の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率71%、収量24. 80g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 0. 89(d, J=6. 8Hz, 3H), 0. 98(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 42(s, 9H), 1. 45(s, 3H), 2. 10－2. 55(m, 1H), 3. 61(d, J=8. 2Hz, 1H), 4. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 4. 85－5. 18(m, 1H), 9. 55(s, 1H).

MS(FAB):m／z 258($M+H^+$), 202, 130.

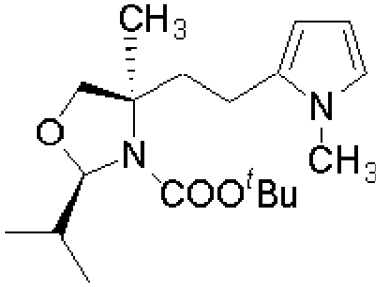
HRMS(FAB):calcd for $C_{13}H_{24}NO_4$($M+H^+$):258. 1705.

found:258. 1709。

[0274] (実施例12)

(2R, 4R)－2－イソプロピル－4－メチル4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(表3中、Id:例示化合物番号1)

[0275] [化52]



[0276] 実施例11の方法で合成した(2R, 4S)－2－イソプロピル－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(8. 00g, 31. 1mmol)を用いて、実施例4の方法に従って反応を行なった。その結果、標的化合物の粗生成物(収率97%、収量10. 17g(HPLC定量値))を得た。また、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物を得ることも可能であった。

^{1}H NMR:(DMSO－d_6, 400MHz):δ 0. 83(d, J=6. 8Hz, 3H), 0. 93(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 35(s, 3H), 1. 41(s, 9H), 1. 80－2. 15(m, 3H), 2. 43－2. 53(m, 2H), 3. 37(s, 3H), 3. 58(d, J=7. 6Hz, 1H), 3. 94(d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 85(d, J=4. 4Hz, 1H), 5. 71－5. 74(m, 1H), 5. 82－5. 86(m, 1H), 6. 57－6. 60(m, 1H).

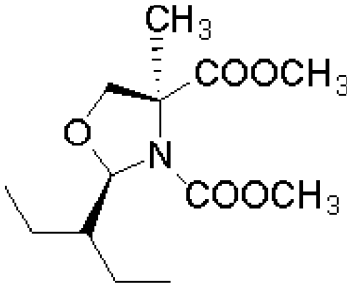
MS(FAB):m／z 336(M^+), 281, 148, 94.

HRMS(ESI):calcd for $C_{19}H_{32}N_2NaO_3$($M+Na^+$):359. 2311. found:359. 2292。

[0277] (実施例13)

(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル(表1中、Ia:例示化合物番号97)

[0278] [化53]



[0279] (i)(4S)－2－(2－エチルプロピル)－1, 3－オキサゾリジン－4－カルボン酸 メチルエステル

窒素雰囲気下、L－セリンメチルエステル塩酸塩(50. 00g, 321mmol)のトルエン(500mL)懸濁液に、2－エチルブタナール(47. 5mL, 386mmol)、トリエチルアミン(49. 3mL, 354mmol)、吸水性ポリマー(2. 50g)を加え、45℃に加熱し2時間

攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、不溶物を濾別し、不溶物をトルエン(250mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮し、標的化合物の粗生成物を得た(収率86%, 収量55. 83g)。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz): δ 0. 83－0. 93(m, 9H), 1. 28－1. 59(m, 4H), 2. 45－2. 55(m, 1H), 3. 66－3. 98(m, 3H), 4. 02－4. 46(m, 2H).

MS(FAB):m／z 202(M＋H$^+$), 200, 130.

HRMS(ESI):calcd for $C_{10}H_{19}NNaO_3$(M＋Na$^+$):224. 1263. found:224. 1262.

(ii)(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル

上記(i)の方法で合成した(4S)－2－(2－エチルプロピル)－1, 3－オキサゾリジン－4－カルボン酸 メチルエステル(5. 00g, 24. 8mmol)を用いて、実施例5(ii)の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物(収率81%、収量5. 21g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz): δ 0. 70(t, J＝7. 6Hz, 3H), 0. 86(t, J＝7. 6Hz, 3H), 1. 15－1. 95(m, 5H), 3. 71(s, 3H), 3. 74(s, 3H), 4. 04－4. 19(m, 2H), 4. 40－4. 64(m, 1H), 5. 05－5. 18(m, 1H).

MS(FAB):m／z 260(M＋H$^+$), 188, 160.

HRMS(ESI):calcd for $C_{12}H_{21}NNaO_5$(M＋Na$^+$):282. 1317. found:282. 1327.

(iii)(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル

上記(ii)の方法で合成した(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 ジメチルエステル(5. 21g, 20. 1mmol)を用いて、実施例1の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物を逆相HPLC(溶出溶媒:アセトニトリル／水)にて精製することにより、純粋な化合物(収率93%、収量5. 09g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz):δ 0.89(t, J=7.6Hz, 3H), 0.95(t, J=7.6Hz, 3H), 1.15−1.70(m, 7H), 1.78−2.13(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.73−3.78(m, 4H), 4.20(d, J=8.5Hz, 1H), 5.18−5.29(m, 1H).

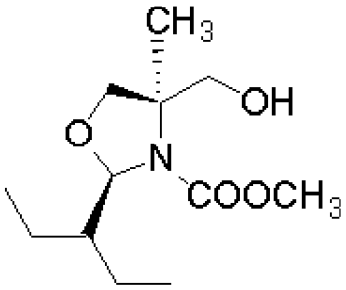
MS(FAB):m/z 274(M+H$^+$), 202, 174.

HRMS(ESI):calcd for $C_{13}H_{23}NNaO_5$(M+Na$^+$):296.1474. found:296.1489。

[0280] (実施例14)

(2R, 4S)−2−(2−エチルプロピル)−4−ヒドロキシメチル−4−メチル−1, 3−オキサゾリジン−3−カルボン酸 メチルエステル(表2中、Ib:例示化合物番号49)

[0281] [化54]



[0282] 実施例13の方法で合成した(2R, 4S)−2−(2−エチルプロピル)−4−メチル−1, 3−オキサゾリジン−3, 4−ジカルボン酸 ジメチルエステル(5.09g, 18.6mmol)を用いて、実施例2の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物を逆相HPLC(溶出溶媒:アセトニトリル/水)にて精製することにより、純粋な化合物(収率73%、収量3.35g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz):δ 0.70(t, J=7.6Hz, 3H), 0.84(t, J=7.6Hz, 3H), 1.12−1.70(m, 7H), 1.90−2.25(m, 1H), 3.40−3.82(m, 7H), 5.20(d, J=4.0Hz, 1H).

MS(FAB):m/z 246(M+H$^+$), 174, 146.

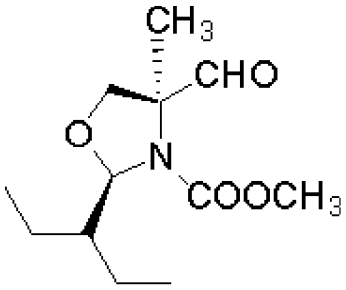
HRMS(ESI):calcd for $C_{12}H_{23}NNaO_4$(M+Na$^+$):268.1525. found:268.1539。

[0283] (実施例15)

(2R, 4S)−2(2−エチルプロピル)−4−ホルミル−4−メチル−1, 3−オキサゾリ

ジン－３－カルボン酸　メチルエステル（表2中、Ic：例示化合物番号49）

[0284] [化55]



[0285] 実施例14の方法で合成した(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸　メチルエステル(3. 00g, 12. 2mmol)を用いて、実施例3の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物(収率86%、収量2. 55g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz)：δ 0. 73(t, J＝7. 6Hz, 3H), 0. 80(t, J＝7. 6Hz, 3H), 1. 12－1. 56(m, 7H), 1. 85－2. 12(m, 1H), 3. 62(d, J＝8. 8Hz, 1H), 3. 71(s, 3H), 4. 10(d, J＝8. 8Hz, 1H), 5. 15－5. 34(m, 1H), 9. 63(s, 1H).

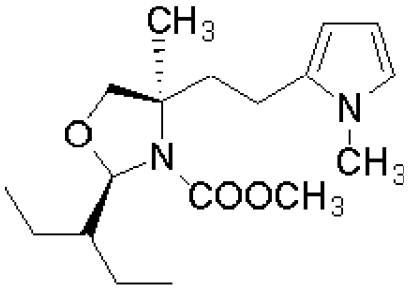
MS(FAB)：m／z 244(M＋H$^+$), 144.

HRMS(ESI)：calcd for $C_{12}H_{23}NNaO_4$(M＋Na$^+$)：266. 1368. found: 266. 1378。

[0286] (実施例16)

(2R, 4R)－2－(2－エチルプロピル)－4－メチル4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸　メチルエステル(表3中、Id：例示化合物番号265)

[0287] [化56]



[0288] 実施例15の方法で合成した(2R, 4S)－2(2－エチルプロピル)－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 メチルエステル(2. 00g, 8. 2mmol)を用いて、実施例4の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物を逆相HPLC(溶出溶媒:アセトニトリル／水)にて精製することにより、純粋な化合物(収率77%、収量2. 04g)を得た。

^{1}H NMR(DMSO－d_6, 400MHz):δ 0. 85(d, J＝7. 6Hz, 3H), 0. 91(d, J＝7. 6Hz, 3H), 1. 15－1. 50(m, 7H), 1. 85－2. 14(m, 3H), 2. 44－2. 54(m, 2H), 3. 48(s, 3H), 3. 56－3. 61(m, 4H), 3. 94(d, J＝8. 8Hz, 1H), 5. 09(d, J＝4. 4Hz, 1H), 5. 69－5. 73(m, 1H), 5. 83－5. 86(m, 1H), 6. 56－6. 60(m, 1H).

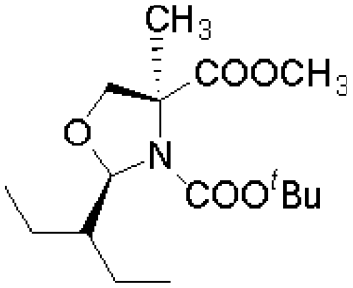
MS(FAB):m／z 323(M＋H^+), 148.

HRMS(ESI):calcd for $C_{18}H_{31}N_2O_3$(M＋H^+):323. 2335. found:323. 2349。

[0289] (実施例17)

(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(表1中、Ia:例示化合物番号85)

[0290] [化57]



[0291] (i)(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 3－t－ブチルエステル 4－メチルエステル

実施例13(i)の方法で合成した(4S)－2－(2－エチルプロピル)－1, 3－オキサゾリジン－4－カルボン酸 メチルエステル(5. 00g, 24. 8mmol)を用いて、実施例9(i)の方法に従って反応を行なった。 得られた標的化合物の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、

純粋な化合物(収率87%、収量6.52g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz):δ 0.69(t, J=7.6Hz, 3H), 0.75(t, J=7.6Hz, 3H), 1.15−1.95(m, 14H), 3.74(s, 3H), 4.04−4.10(m, 2H), 4.34−4.68(m, 1H), 5.01−5.20(m, 1H).

MS(FAB):m/z 302(M+H$^+$), 246, 146.

HRMS(ESI):calcd for $C_{15}H_{27}NNaO_5$(M+Na$^+$):324.1787. found:324.1801.

(ii)(2R, 4S)−2−(2−エチルプロピル)−4−メチル−1, 3−オキサゾリジン−3, 4−ジカルボン酸 3−t−ブチルエステル 4−メチルエステル

上記(i)の方法で合成した(2R, 4S)−2−(2−エチルプロピル)−1, 3−オキサゾリジン−3, 4−ジカルボン酸 3−t−ブチルエステル 4−メチルエステル(4.00g, 13.3mmol)を用いて、実施例1の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物(収率80%、収量3.35g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz):δ 0.75(t, J=7.6Hz, 3H), 0.86(t, J=7.6Hz, 3H), 1.02−2.02(m, 17H), 3.59−3,63(m, 4H), 4.14(d, J=8.3Hz, 1H), 5.13−5.27(m, 1H).

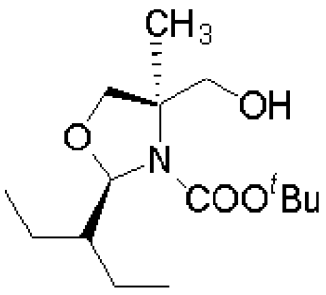
MS(FAB):m/z 316(M+H$^+$), 216, 214.

HRMS(ESI):calcd for $C_{16}H_{29}NNaO_5$(M+Na$^+$):338.1943. found:338.1960。

[0292] (実施例18)

(2R, 4S)−2−(2−エチルプロピル)−4−ヒドロキシメチル−4−メチル−1, 3−オキサゾリジン−3−カルボン酸 t−ブチルエステル(表2中、Ib:例示化合物番号43)

[0293] [化58]



[0294] 実施例17の方法で合成した(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3, 4－ジカルボン酸 3－t－ブチルエステル 4－メチルエステル(2. 50g, 8. 0mmol)を用いて、実施例2の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物を逆相HPLC(溶出溶媒:アセトニトリル／水)にて精製することにより、純粋な化合物(収率95%、収量2. 17g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz): δ 0. 89(t, J＝7. 6Hz, 3H), 0. 95(t, J＝7. 6Hz, 3H), 1. 14－2. 04(m, 17H), 3. 50－3. 79(m, 4H), 5. 18(d, J＝3. 3Hz, 1H).

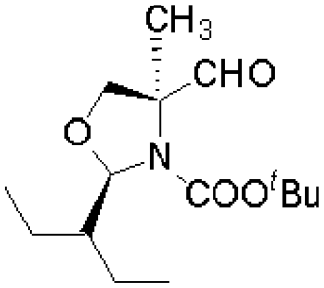
MS(FAB):m／z 288(M＋H$^+$), 232, 132.

HRMS(ESI):calcd for $C_{15}H_{29}NNaO_4$(M＋Na$^+$):310. 1994. found:310. 1992。

[0295] (実施例19)

(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(表2中、Ic:例示化合物番号43)

[0296] [化59]



[0297] 実施例18の方法で合成した(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－ヒドロキシメチル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(1. 50g, 5. 2mmol)を用いて、実施例3の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)にて精製することにより、純粋な化合物(収率87%、収量1. 30g)を得た。

^{1}H NMR(CDCl$_3$, 400MHz): δ 0. 75(t, J＝7. 6Hz, 3H), 0. 84(t, J＝7. 6Hz, 3H), 1. 03－2. 13(m, 17H), 3. 59(d, J＝9. 0Hz, 1H), 4. 02(d, J＝9. 0Hz, 1H), 5. 12－5. 33(m, 1H), 9. 60(s, 1H).

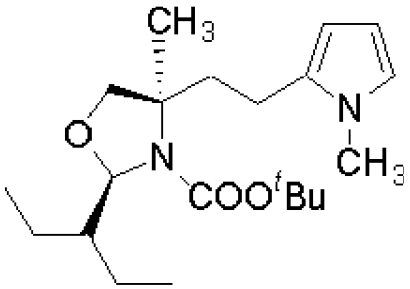
MS(FAB):m／z 286($M+H^+$), 230, 130.

HRMS(ESI):calcd for $C_{15}H_{27}NNaO_4$($M+Na^+$):308.1838. found:308.1853。

[0298] (実施例20)

(2R, 4R)－2－(2－エチルプロピル)－4－メチル4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(表3中、Id:例示化合物番号241)

[0299] [化60]



[0300] 実施例19の方法で合成した(2R, 4S)－2－(2－エチルプロピル)－4－ホルミル－4－メチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボン酸 t－ブチルエステル(1.00g, 3.5mmol)を用いて、実施例4の方法に従って反応を行なった。得られた標的化合物の粗生成物を逆相HPLC(溶出溶媒:アセトニトリル／水)にて精製することにより、純粋な化合物(収率79%、収量1.01g)を得た。

^1H NMR(DMSO－d_6, 400MHz):δ 0.83(d, J＝7.6Hz, 3H), 0.91(d, J＝7.6Hz, 3H), 1.10－1.48(m, 16H), 1.80－2.03(m, 3H), 2.45－2.53(m, 2H), 3.48(s, 3H), 3.56(d, J＝8.6Hz, 1H), 3.92(d, J＝8.6Hz, 1H), 5.04(d, J＝4.0Hz, 1H), 5.68－5.72(m, 1H), 5.83－5.86(m, 1H), 6.56－6.60(m, 1H).

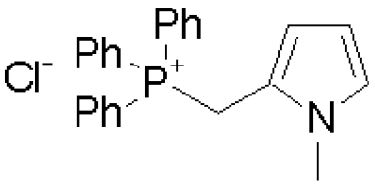
MS(FAB):m／z 365($M+H^+$), 309, 148, 94.

HRMS(ESI):calcd for $C_{21}H_{37}N_2O_3$($M+H^+$):365.2804. found:365.2815。

[0301] (実施例21)

[(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)メチル](トリフェニル)ホスホニウム クロリド

[0302] [化61]



[0303] トリフェニルホスフィン(3.83g, 14.6mmol)のアセトニトリル(17mL)懸濁液に、氷冷下、アセチルクロリド(1.04mL, 14.6mmol)を加え、続いて、文献記載の方法(J. Am. Chem. Soc. 73, 4921(1951))に準じて合成した1－メチル－2－(ピロリジン－1－イルメチル)－1H－ピロール(2. 00g, 12. 2mmol)のトルエン(17mL)溶液を5℃以下でゆっくり滴下した。氷冷下、2時間撹拌後、沈殿物を濾取する事により、ほぼ純粋な標的化合物を得た。(収率99%, 4. 74g)

^{1}H NMR(DMSO－d6, 400MHz):δ2. 96(s, 3H), 5. 27(d, 2H, J_{PH}=13. 5Hz), 5. 59(d, 1H, J=1. 7Hz), 5. 91(dd, 1H, J=1. 7, 1. 7Hz), 6. 69(d, 1H, J=1. 7Hz), 7. 60－8. 00(m, 15H).

^{13}C NMR(DMSO－d6, 100MHz):δ20. 5, 21. 0, 33. 1, 107. 6, 107. 6, 110. 8, 110. 9, 116. 7, 116. 8, 117. 6, 118. 5, 123. 8, 123. 8, 130. 0, 130. 1, 133. 8, 133. 9, 135. 1, 135. 1.

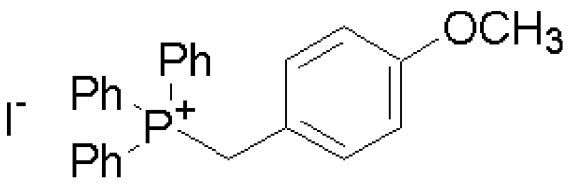
IR νmax(KBr):3116, 3098, 3077, 3054, 3001, 2992, 2866, 2837, 2765, 1486, 1437, 1306, 1143, 1108, 998, 745, 736, 716, 692, 520, 505, 486cm^{-1}.

また、出発原料として1－メチル－2－(ピロリジン－1－イルメチル)－1H－ピロールの代わりに、1－メチル－2－(N, N－ジメチルアミノメチル)－1H－ピロール、1－メチル－2－(N, N－ジエチルアミノメチル)－1H－ピロール、又は1－メチル－2－(ピペリジン－1－イルメチル)－1H－ピロールを、試薬としてアセチルクロリドの代わりに、プロピオニルクロリド、又はイソブチロイルクロリドを用いても上記の方法に準じて反応を行うことにより、同様の収率で、標記化合物を製造することができた。

[0304] (実施例22)

(4－メトキシベンジル)(トリフェニル)ホスホニウム ヨージド

[0305] [化62]



[0306] トリフェニルホスフィン(4．92g，18．8mmol)のアセトニトリル(10mL)懸濁液に、室温下、アセチルクロリド(1．34mL，18．8mmol)を加え、続いて、約50℃に加温し、1－(4－メトキシベンジル)ピロリジン(1．00g，5．23mmol)のトルエン(10mL)溶液を60℃以下でゆっくり滴下した。約50℃で、72時間撹拌後、室温に冷却し、水(20mL)とノルマルヘキサン(10mL)加えた。分液後の水層に、水(10mL)とヨウ化ナトリウム(0．94g，6．28mmol)を加え、氷冷下、1時間撹拌後、沈殿物を濾取する事により、ほぼ純粋な標的化合物を得た。(収率87%，2．31g)

^{1}H NMR(DMSO－d6，400MHz)：δ3．70(s，3H)，5．14(d，2H，J_{PH}＝32．0Hz)，6．70－7．00(m，4H)，7．60－8．00(m，15H)．

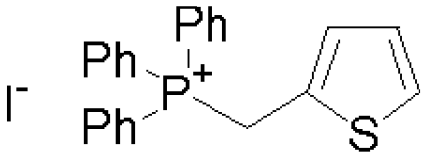
^{13}C NMR(DMSO－d6，100MHz)：δ27．2，27．7，55．1，114．2，114．2，117．4，118．3，119．0，119．0，130．0，130．1，131．9，132．0，133．9，134．0，135．0，135．0，159．1，159．1．

IR νmax(KBr)：3036，3005，2962，2882，2854，2787，1610，1584，1512，1439，1254，1178，1112，1030，836，740，719，688，510cm^{-1}。

[0307] (実施例23)

トリフェニル(チエン－2－イルメチル)ホスホニウム ヨージド

[0308] [化63]



[0309] トリフェニルホスフィン(6．66g，25．5mmol)のアセトニトリル(10mL)懸濁液に、室温下、アセチルクロリド(1．80mL，25．5mmol)を加え、続いて、約50℃に加温し、2－(ジメチルアミノメチル)－チオフェン(1．00g，7．08mmol)のトルエン(10mL)溶液を60℃以下でゆっくり滴下した。約50℃で、75時間撹拌後、室温に冷却し、水(20mL)とノルマルヘキサン(10mL)加えた。分液後の水層に、水(10mL)とヨウ

化ナトリウム(1．27g，8．50mmol)を加え、氷冷下、1時間撹拌後、沈殿物を濾取する事により、ほぼ純粋な標的化合物を得た。(収率85%，2．94g)

^{1}H NMR(DMSO－d6，400MHz)：δ5．51(d，2H，J_{PH}＝14．6Hz)，6．70－6．80(m，1H)，6．90－7．00(m，1H)，7．40－7．50(m，1H)，7．60－8．00(m，15H)．

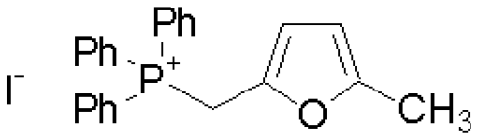
^{13}C NMR(DMSO－d6，100MHz)：δ23．7，24．2，117．3，118．1，127．3，127．4，127．9，127．9，128．3，128．4，130．1，130．2，130．4，130．5，133．9，134．0，135．2，135．2．

IR νmax(KBr)：3065，3046，3004，2986，2867，2829，1585，1484，1435，1161，1109，995，860，754，742，720，690，516，498cm^{-1}。

[0310] (実施例24)

[(5－メチル－2－フリル)メチル](トリフェニル)ホスホニウム ヨージド

[0311] [化64]



[0312] トリフェニルホスフィン(6．79g，25．9mmol)のアセトニトリル(10mL)懸濁液に、室温下、アセチルクロリド(1．84mL，25．9mmol)を加え、続いて、約50℃に加温し、N，N，5－トリメチルフルフリルアミン(1．00g，7．18mmol)のトルエン(10mL)溶液を60℃以下でゆっくり滴下した。約50℃で、72時間撹拌後、室温に冷却し、水(20mL)とノルマルヘキサン(10mL)加えた。分液後の水層に、水(10mL)とヨウ化ナトリウム(1．29g，8．61mmol)を加え、氷冷下、1時間撹拌後、沈殿物を濾取する事により、ほぼ純粋な標的化合物を得た。(収率92%，3．20g)

^{1}H NMR(DMSO－d6，400MHz)：δ2．04(s，3H)，5．32(d，2H，J_{PH}＝14．5Hz)，5．95－6．05(m，2H)，7．60－8．00(m，15H)．

^{13}C NMR(DMSO－d6，100MHz)：δ13．0，22．7，23．2，107．3，107．3，112．8，112．9，117．5，118．4，130．0，130．1，133．8，133．9，135．1，135．1，139．5，139．6，152．6，152．7．

IR νmax(KBr)：3050，3007，2988，2871，2832，2770，1715，1611，15

86, 1561, 1484, 1437, 1143, 1111, 1023, 996, 943, 799, 745, 732, 689, 522, 504, 485cm^{-1}.

産業上の利用可能性

[0313] 本発明は、光学活性4, 4－二置換オキサゾリジン誘導体及びその製造方法として有用である。先行技術との比較では、1)収率の向上、2)立体選択性の向上、3)工業的大量合成に不向きな極低温反応を必要としないこと、4)合成経路のいずれの中間体においてもカラムクロマトグラフィーによる精製を必要としないこと等の優れた効果を有する。

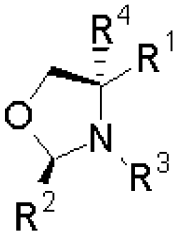
[0314] また、本発明に包含される光学活性4, 4－二置換オキサゾリジン誘導体である一般式(Id)を有する化合物は、優れたグルタミン酸受容体拮抗作用を有する光学活性α, α－二置換－α－アミノ酸誘導体或いは新規免疫作用を有する光学活性α, α－二置換－α－アミノアルコール誘導体の合成中間体として有用である。

[0315] さらに、本発明によれば、一般式(Id)を有する化合物の合成中間体及び各種医薬の合成中間体として有用な置換メチレンホスホニウム塩を、簡便にかつ高収率で得ることができる。

請求の範囲

[1] 一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体

[化1]



(I)

[上記式中、

R^1は、置換基群Aから選択される基で1個置換されているC_1－C_3アルキル基、置換基群Aから選択される基で1個置換されているC_2－C_3アルケニル基、ハロゲン化メチル基、ヒドロキシメチル基、ホルミル基、COOR又はホスホニウムメチル基を示し、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示し

置換基群Aは、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基及びC_2－C_8アルカノイル基からなる群より任意に選択される基で1乃至3個置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、N－メチルピロリル基又はフラニル基を示す。]。

[2] R^1が、ホルミル基である、請求項1に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[3] R^1が、ヒドロキシメチル基である、請求項1に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[4] R^1が、COORであり、Rが、C_1－C_4アルキル基、アリル基、フェニル基又はベンジル基である、請求項1に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリ

ジン誘導体。

[5] R^1が、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である、請求項1に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[6] R^1が、4－臭化フェニル基、4－ヨウ化フェニル基、4－オクチルフェニル基、4－ヘプチルオキシフェニル基、4－オクタノイルフェニル基、チエニル基及びN－メチルピロリル基からなる群より選択される基で1個置換されたエチル基又はビニル基である、請求項1に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[7] R^1が、N－メチルピロリル基で1個置換されたエチル基又はビニル基である、請求項1に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[8] R^2が、i－プロピル基、t－ブチル基、ジエチルメチル基、シクロヘキシル基又はアダマンチル基である、請求項1乃至請求項7のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[9] R^2が、t－ブチル基である、請求項1乃至請求項7のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[10] R^3が、アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基である、請求項1乃至請求項9のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[11] R^3が、メトキシカルボニル基である、請求項1乃至請求項19のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[12] R^4が、メチル基である、請求項1乃至請求項11のいずれか1項に記載の一般式(I)を有する光学活性4，4－二置換オキサゾリジン誘導体。

[13] 請求項1において、下記により選択されるいずれか1つの化合物：

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸 3－t－ブチルエステル 4－メチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3,4－ジカルボン酸 3－ベンジルエステル 4－メチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３,４－ジカルボン酸ジメチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３,４－ジカルボン酸　３－エチルエステル　４－メチルエステル

３－アセチル－２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－４－カルボン酸メチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３, ４－ジカルボン酸　３－フェニルエステル　４－メチルエステル

３－ベンゾイル－２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－４－カルボン酸メチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシメチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔ－ブチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシメチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸ベンジルエステル

２－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシメチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸メチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシメチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸エチルエステル

（３－アセチル－２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－４－イル）メタノール

２－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシメチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸フェニルエステル

（３－ベンゾイル－２－ｔ－ブチル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－４－イル）メタノール

２－ｔ－ブチル－４－ホルミル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔ－ブチルエステル

２－ｔ－ブチル－４－ホルミル－４－メチル－１,３－オキサゾリジン－３－カルボン酸ベンジルエステル

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボアルデヒド

2－t－ブチル－4－ホルミル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－1,3－オキサゾリジン－4－カルボアルデヒド

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸t－ブチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸ベンジルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸メチルエステル

2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸フェニルエステル

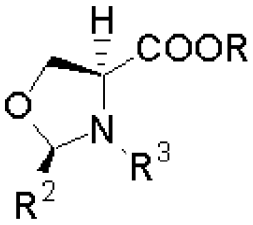
2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン－3－カルボン酸エチルエステル

3－アセチル－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン及び、

3－ベンゾイル－2－t－ブチル－4－メチル－4－[2－(1－メチル－1H－ピロール－2－イル)エチル]－1,3－オキサゾリジン。

[14] 下記一般式(II)を有する化合物

[化2]



(II)

[上記式中、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示す。]と、

一般式(III)を有する化合物

[化3]



(III)

[上記式中、

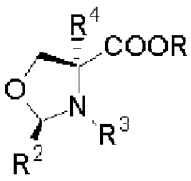
R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示し、

Zは、ハロゲン原子又は一般式－O－S(O)$_2$$R^C$で表される基を示し、

R^Cは、メトキシ基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、ハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]

とを塩基及び配位性試薬の存在下、溶媒存在下若しくは非存在下反応を行なうことにより、下記一般式(Ia)

[化4]



(Ia)

[上記式中、

R、R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

を有する化合物を製造する方法。

[15] 請求項14において、

ハロゲン原子が、臭素原子又はヨウ素原子である、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[16] 請求項14乃至請求項15から選択されるいずれか1項において、

使用される配位性試薬が、DMPU、DMI、NMP、DMAc、DMF、DMSO、ジグライム、トリグライム及びテトラグライムからなる群より選択される1種又は2種以上である、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[17] 請求項14乃至請求項15から選択されるいずれか1項において、

使用される配位性試薬が、トリグライム又はテトラグライムである、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[18] 請求項14乃至請求項17から選択されるいずれか1項において、

使用される塩基が、LHMDS、LDA、SHMDS、KHMDS及びカリウムt－ブトキシドからなる群より選択される1種又は2種以上である、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[19] 請求項14乃至請求項17から選択されるいずれか1項において、

使用される塩基が、カリウムt－ブトキシドである、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[20] 請求項14乃至請求項19から選択されるいずれか1項において、

使用される溶媒が、テトラヒドロフラン、1，3－ジオキソラン、1，4－ジオキサン及び1，2－ジメトキシエタンからなる群より選択される1種又は2種以上である、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[21] 請求項14乃至請求項19から選択されるいずれか1項において、

使用される溶媒が、テトラヒドロフラン又は1，2－ジメトキシエタンである、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[22] 請求項14乃至請求項21から選択されるいずれか1項において、

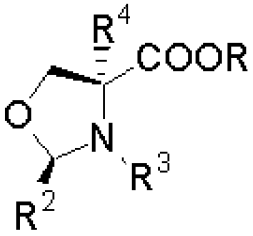
反応温度が、－25℃以上10℃以下である、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[23] 請求項14乃至請求項22から選択されるいずれか1項において、

溶媒に配位性試薬、一般式(II)を有する化合物及び一般式(III)を有する化合物を加えた後に塩基を加える、一般式(Ia)を有する化合物の製造方法。

[24] 下記一般式(Ia)を有する化合物

[化5]



(Ia)

[上記式中、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

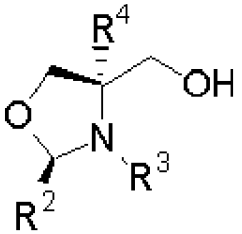
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を還元剤と溶媒中反応を行なうことにより、下記一般式(Ib)を有する化合物

[化6]



(Ib)

[上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

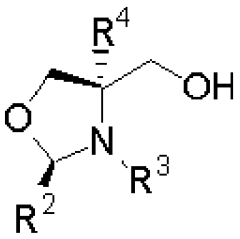
を製造する方法。

[25] 請求項24において、

使用される還元剤が、水素化ホウ素カリウムと塩化リチウムの組み合わせである、一般式(Ib)を有する化合物の製造方法。

[26] 下記一般式(Ib)を有する化合物

[化7]



(Ib)

[上記式中、

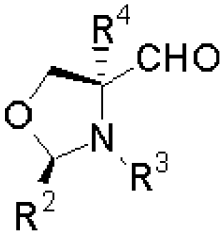
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を酸化剤と溶媒中反応を行なうことにより、下記一般式(Ic)を有する化合物

[化8]



(Ic)

[上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

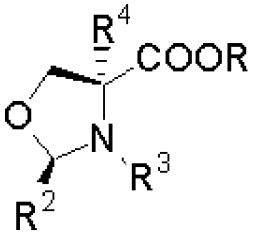
を製造する方法。

[27] 請求項26において、

使用される酸化剤が、TEMPO、臭化ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムの組み合わせである、一般式(Ic)を有する化合物の製造方法。

[28] 下記一般式(Ia)を有する化合物

[化9]



(Ia)

[上記式中、

Rは、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示し、

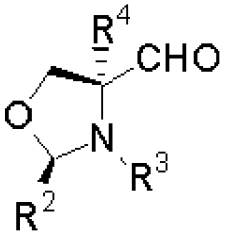
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]

を還元剤と溶媒中反応を行なうことにより、下記一般式(Ic)を有する化合物

[化10]



(Ic)

[上記式中、

R^2、R^3及びR^4は、前記と同意義を示す。]

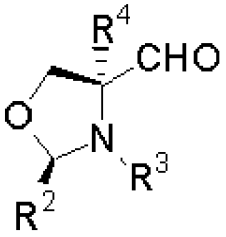
を製造する方法。

[29] 請求項28において、

使用される還元剤が、水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムである、一般式(Ic)を有する化合物の製造方法。

[30] 下記一般式(Ic)を有する化合物

[化11]



(Ic)

[上記式中、

R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]と、

下記一般式(IV)を有する化合物

[化12]



(IV)

[上記式中、

Wは、ホスホニウム塩又はホスホン酸エステルを示し、

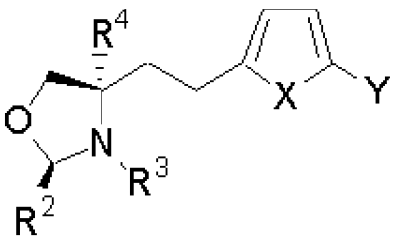
Xは、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示す。]

とを塩基の存在下、溶媒中縮合反応を行ない、

次に、水素添加反応を行なうことにより、下記一般式(Id)を有する化合物

[化13]



(Id)

［上記式中、

R^2、R^3、R^4、X及びYは、前記と同意義を示す。］

を製造する方法。

[31] 請求項30において、

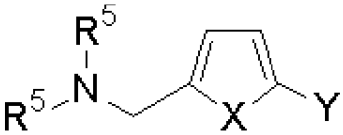
Wが、トリフェニルホスホニウムヨージドである、一般式(Id)を有する化合物の製造方法。

[32] 請求項30乃至請求項31において、

塩基が、カリウムt－ブトキシドである、一般式(Id)を有する化合物の製造方法。

[33] 一般式(IV'')を有する化合物

[化14]



(IV")

［上記式中、

R^5は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基を示すか、或いは二つのR^5基は、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい4－8員含窒素複素環基を示し、

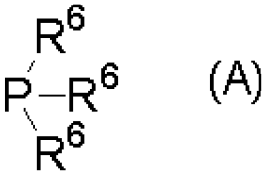
Xは、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示し、

置換基群αは、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基、C_1－C_8アルキルチオ基及びアシル基を示す。］又はその塩と、

一般式(A)を有する化合物

[化15]



(A)

[上記式中、

R^6は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環オキシ基を示し、置換基群αは、上記と同意義を示す。]とを、

一般式(B)を有する化合物:R^7－V

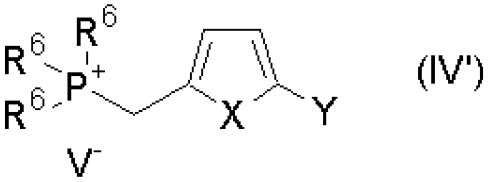
[式中、

R^7は、アシル基を示し、

Vは、ハロゲン原子又は一般式－O－S(O)$_2$$R^C$で表される基であり、$R^C$は、メトキシ基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]の存在下に溶媒中反応させることを特徴とする、

一般式(IV')を有する化合物

[化16]



(IV')

[上記式中、R^6、V、X及びYは、上記と同意義を示す。]の製造方法。

[34] Xが、メチル基で置換された窒素原子である請求項33に記載の製造方法。

[35] Yが、水素原子、C_1－C_6アルキル基又はC_1－C_6アルコキシ基である請求項33又は請求項34に記載の製造方法。

[36] R^5が、C_1－C_6アルキル基、又は二つのR^5基が、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、ピロリジン若しくはピペリジンである請求項33乃至請求項35から選択されるいずれか1項に記載された製造方法。

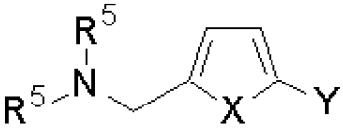
[37] R^6が、フェニル基である請求項33乃至請求項36から選択されるいずれか1項に記載された製造方法。

[38] R^7が、C_1－C_6アルキル－カルボニル基である請求項33乃至請求項37から選択さ

れるいずれか1項に記載された製造方法。

[39] 一般式(IV'')を有する化合物

[化17]



(IV")

[上記式中、

R^5は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基を示すか、或いは二つのR^5基は、二つのR^5基に結合している窒素原子と一緒になって、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい4－8員含窒素複素環基を示し、

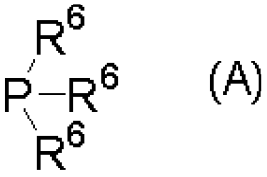
Xは、ビニレン基、硫黄原子、C_1－C_6アルキル基で置換された窒素原子、シリル基で置換された窒素原子、アシル基で置換された窒素原子又は酸素原子を示し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基又はC_2－C_8アルカノイル基を示し、

置換基群αは、ハロゲン原子、シアノ基、C_1－C_8アルキル基、C_1－C_8アルコキシ基、C_1－C_8アルキルチオ基及びアシル基を示す。]又はその塩と、

一般式(A)を有する化合物

[化18]



(A)

[上記式中、

R^6は、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環基基又は置換基群αから選択される基で置換されていてもよい5－10員芳香族環オキシ基を示し、置換基群αは、上記と同意義を示す。]とを、

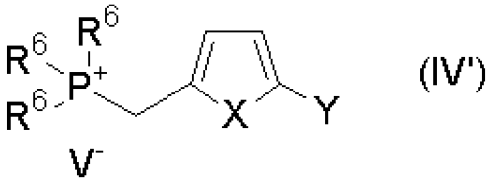
一般式(B)を有する化合物:R^7－V

[式中、

R^7は、アシル基を示し、

Vは、ハロゲン原子又は一般式－O－S(O)$_2$$R^C$で表される基であり、$R^C$は、メトキシ基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子及びメチル基からなる群から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]の存在下に溶媒中反応させて製造した一般式(IV')を有する化合物

[化19]

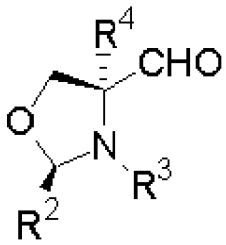


(IV')

[上記式中、R^6、V、X及びYは、上記と同意義を示す。]と、

一般式(Ic)を有する化合物

[化20]



(Ic)

[上記式中、

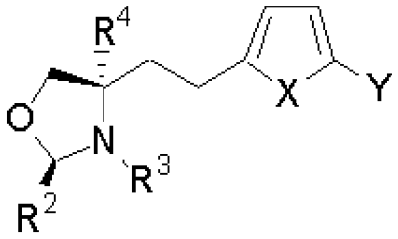
R^2は、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_{10}シクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R^3は、C_2－C_6アルカノイル基、C_1－C_6アルキルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

R^4は、C_1－C_6アルキル基又はC_2－C_6アルケニル基を示す。]とを塩基の存在下、溶媒中縮合反応を行ない、

次に、水素添加反応を行なうことにより、一般式(Id)を有する化合物

[化21]



(Id)

[上記式中、

R^2、R^3、R^4、X及びYは、前記と同意義を示す。]を製造する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D263/06(2006.01), ***C07D413/06***(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D263/06, C07D413/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	BRUNNER, M. et al, Stereocontrolled α-Alkylation of Fully Protected L-Serine, Eur.J.Org.Chem., 13 September, 2004 (13.09.04), Vol.18, pp.3879-3883	1-32,39 33-38
Y	JP 2003-267950 A (SANKYO CO., LTD.), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text & WO 2003/059880 A1 & EP 1471054 A1	1-39
Y	YAMAGIWA, Y. et al., Syntheses of anacardic acids and ginkgoic acid, Tetrahedron, 1987, Vol.43, No.15, pages 3387-3394	1-39

☒ 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
"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	Date of mailing of the international search report
11 January, 2006 (11.01.06)	24 January, 2006 (24.01.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019678

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	UNO, H. et al, A NEW APPROACH FOR CONSTRUCTION OF QUARTERNARY CHIRAL CENTERS: PREPARATION OF α-BRANCHED SERINE DERIVATIVES, HETEROCYCLES, 2000, Vol.53, No.5, pages 1011-1016	1-39
A	JP 07-097367 A (MERCK & CO., INC.), 11 April, 1995 (11.04.95), Full text & EP 662481 A1 & US 5578593 A	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019678

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.:
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:

This application is considered to contain the following groups of inventions.
Group 1: claims 1-32, 39
Group 2: claims 33-38
The inventions of Group 1 relate to an optically active 4,4-disubstituted oxazolidine derivative represented by the general formula (I), while the inventions of Group 2 relate to a method for producing a compound represented by the general formula (IV'). Since there is no "special technical feature" common to both groups of inventions, these two groups of inventions are not considered so linked as to form a single general inventive concept.

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１９６７８

Ａ． 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. *C07D263/06* (2006.01), *C07D413/06* (2006.01)

Ｂ． 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. C07D263/06, C07D413/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００５年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ． 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X Y	BRUNNER, M. et al, Stereocontrolled α-Alkylation of Fully Protected L-Serine, Eur. J. Org. Chem., 2004.09.13, Vol.18, pp.3879-3883	1-32,39 33-38
Y	JP 2003-267950 A (SANKYO CO LTD) 2003.09.25, 全文 & WO 2003/059880 A1 & EP 1471054 A1	1-39

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１１．０１．２００６	２４．０１．２００６

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	清野 千秋	４Ｃ ３１２７
	電話番号 ０３－３５８１－１１０１ 内線 ３４５１	

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	YAMAGIWA, Y. et al, Syntheses of anacardic acids and ginkgoic acid, Tetrahedron, 1987, Vol. 43, No. 15, pp. 3387-3394	1-39
A	UNO, H. et al, A NEW APPROACH FOR CONSTRUCTION OF QUARTERNARY CHIRAL CENTERS: PREPARATION OF α-BRANCHED SERINE DERIVATIVES, HETEROCYCLES, 2000, Vol. 53, No. 5, pp. 1011-1016	1-39
A	JP 07-097367 A (MERCK & CO INC) 1995.04.11, 全文 & EP 662481 A1 & US 5578593 A	1-39

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１９６７８

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

この発明は、以下の発明群からなると認められる。

・発明群１：請求の範囲１～３２、３９

・発明群２：請求の範囲３３～３８

発明群１は一般式（Ｉ）で表される光学活性４，４－二置換オキサゾリジン誘導体に係る発明であるが、発明群２は一般式（ＩＶ’）で表される化合物の製造方法に係るものであって、両発明群の間に共通する「特別な技術的特徴」があるとは認められないから、両発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとすることはできない。

1．☑ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。