

(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
2020年5月14日(14.05.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/095983 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 227/18 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01)
C07C 229/22 (2006.01) C07D 307/42 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01) C07D 333/16 (2006.01)
C07C 269/04 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)

MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/043626

(22) 国際出願日: 2019年11月7日(07.11.2019)

(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 2018-209602 2018年11月7日(07.11.2018) JP

規則4.17に規定する申立て:

一 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て(規則4.17(ii))

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(71) 出願人: 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 石澤 武宣 (ISHIZAWA, Takenori); 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 春名 雅夫, 外(HARUNA, Masao et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS,

(54) Title: O-SUBSTITUTED SERINE DERIVATIVE PRODUCTION METHOD

(54) 発明の名称: O-置換セリン誘導体の製造方法

(57) Abstract: It was discovered that a cyclic sulfamidate could be produced by reacting an amino acid derivative with a cyclization reagent. In addition, it was discovered that an O-substituted serine derivative could be produced by reacting the cyclic sulfamidate with an alcohol.

(57) 要約: アミノ酸誘導体を環化試薬と反応させることで環状スルファミダートを製造できることを見出した。また環状スルファミダートをアルコールと反応させることで、O-置換セリン誘導体を製造できることを見出した。



WO 2020/095983 A1

明 細 書

発明の名称： O－置換セリン誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品中間体として有用なO－置換セリン誘導体とその製造に有用な環状スルファミダートおよびそれらの製造法に関する。

背景技術

[0002] タンパクータンパク相互作用の阻害に代表される、tough targetへのアクセスは、低分子化合物と比較して、中分子化合物（分子量500～2000）の方が優れている可能性がある。また、抗体と比較して、中分子化合物は細胞内に移行できる点でも優れている可能性がある。生理活性をもつ中分子化合物の中でもペプチド医薬品はすでに40種類以上が上市されている価値の高い分子種である（非特許文献1）。ペプチド医薬品の代表例として、シクロスポリンAやポリミキシンBが挙げられる。これらの構造に着目してみると、いくつかの非天然アミノ酸を含むペプチド化合物であることがわかる。非天然アミノ酸とは、天然でmRNA上にコードされていないアミノ酸のことで、天然由来のシクロスポリンAやポリミキシンBに非天然アミノ酸が含まれていることに加え、これら非天然の構造部位が生体内の作用部位と相互作用をして薬理活性を発現することは非常に興味深い。非天然のアミノ酸が生体内の作用部位と相互作用する例として、ラコサミドのO－置換セリン部位とナトリウムチャネルとの相互作用の研究（非特許文献2）が知られている。

[0003] O－置換セリン誘導体を製造する方法のうち、O－アルキル置換セリン誘導体を製造する方法として、以下の方法が知られている。

1. Williamsonエーテル合成法を利用して塩基存在下でセリンとアルキルハライドから製造する方法、あるいはその改良法（非特許文献3）。
2. 酸触媒存在下でセリンとトリクロロアセトイミダートから製造する、Schmidt Glycosylationを応用した合成法（非特許文献4）。

3. パラジウム触媒存在下でセリンと炭酸アリルエステルから製造する合成法（非特許文献5）。

これらは、セリンにアルキル基を直接的に導入する方法である。

4. セリンから誘導したアジリジン化合物をルイス酸もしくはブレンステッド酸触媒の存在下でアルコールと反応する合成法（特許文献1、2）。

5. セリンから誘導した環状スルファミダートを塩基の存在下でアルコールと反応させる方法（非特許文献6）。

これらはセリンから誘導した中間体を介してO-アルキル置換セリン誘導体を製造する方法である。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開昭57-159747号公報

特許文献2：国際公開第2010/053050号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Future Med. Chem. 2009, 1, 1289-1310

非特許文献2：J. Med. Chem., 2010, 53(15), 5716-5726

非特許文献3：Tetrahedron Letters, 2012, 53, 3225-3229

非特許文献4：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2, 579-582

非特許文献5：Journal of the American Chemical Society, 2014, 136, 12469-12478

非特許文献6：Organic and Biomolecular Chemistry, 2014, 12, 6507-6515

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献1および2に記載のセリンから誘導したアジリジンを用いる方法では、反応点の位置選択性の課題を有する。

非特許文献2に記載のセリンから誘導したアジリジンを用いる方法では、

反応点の位置選択性の課題を有する。

非特許文献3に記載の塩基存在下での方法では、セリンの水酸基が脱離することが知られており、反応性の高いベンジルエーテルの製造に限定される。

非特許文献4に記載のトリクロロアセトイミダートから製造する方法では、製造できるO-置換セリン誘導体の酸素上の置換基がアリル基に限定される。

非特許文献5に記載のアリルエーテルのカップリング反応による方法では、製造できるO-置換セリン誘導体の酸素上の置換基がアリル基に限定される。

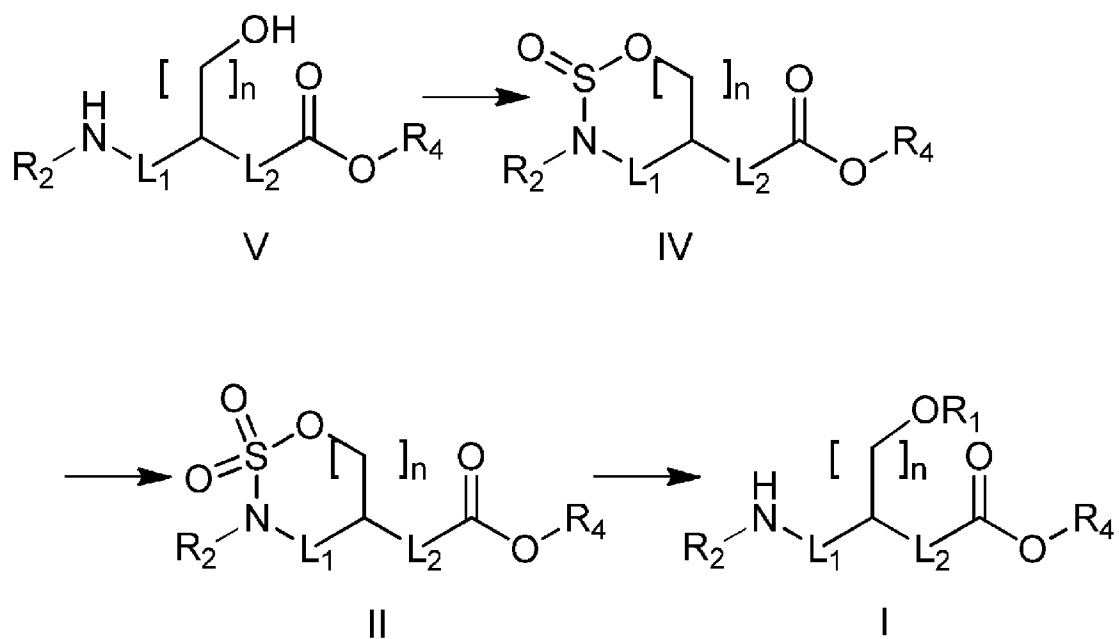
非特許文献6に記載のセリンから誘導したスルファミダートを用いる方法では、高収率で製造可能なO-置換セリン誘導体は、もっぱらフェノール等の芳香環で置換されたO-置換セリンに限られていて、アルキルアルコールと反応させることで得られるO-アルキル置換セリン誘導体の合成はわずか16%の収率で得られる一例が報告されているのみである。すなわち、環状スルファミダートとアルコールを作用させて満足できる位置選択性と収率と光学純度を達成したO-アルキル置換セリン誘導体の合成例は極めて限定的と言える。

[0007] 本発明は、満足できる位置選択性、化学収率および光学純度を伴って、医薬中間体として有用なO-置換セリン誘導体およびその製造に有用なスルファミダートを製造する方法を提供することを課題とする。

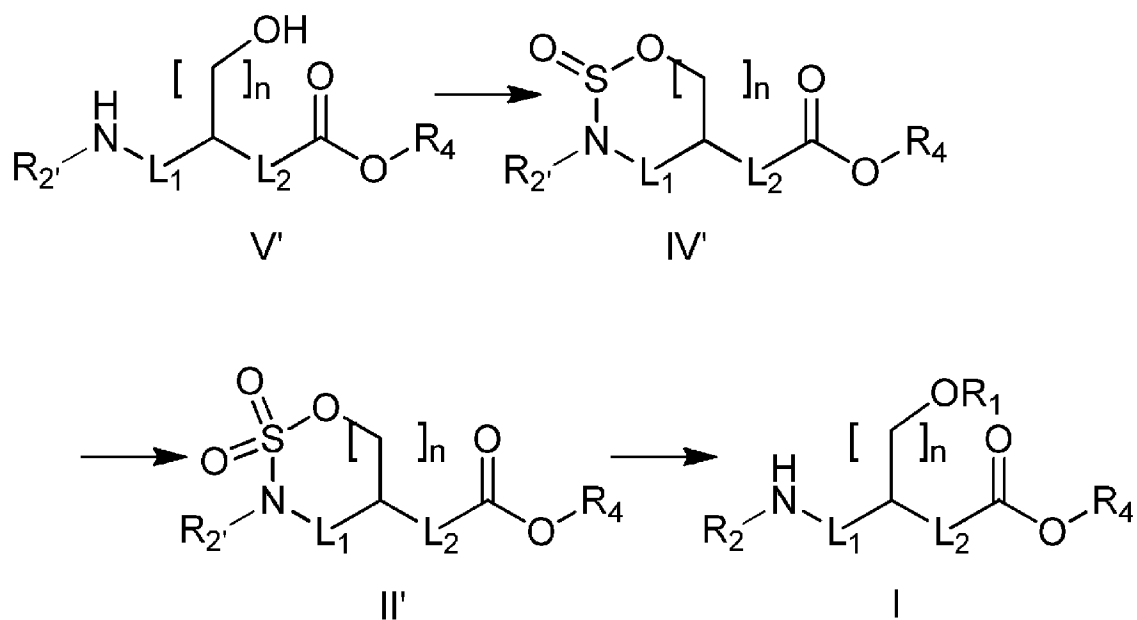
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、アミノ酸誘導体から誘導した環状スルファミダートとアルコールとの反応を鋭意検討した結果、以下のスキーム1またはスキーム2を用いる、光学純度を保持しながら優れた位置選択性と化学収率を有するO-置換セリン誘導体(I)の製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

スキーム1:

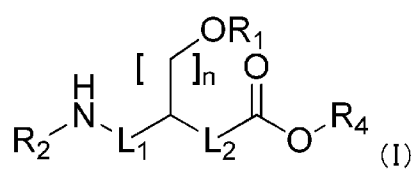


スキーム2:



[0009] 本発明は、非限定の具体的な一態様において以下を包含する。

[1] 以下の工程を含む、一般式(I)：



[式中、

R_1 は置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル、置換基を有していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、または置換基を有していてもよいヘテロアラルキルであり、

R_2 は C_1-C_6 アルキルまたはアミノ基の保護基であり、

R_4 はカルボキシル基の保護基であり、

L_1 は単結合または $-CH_2-$ であり、

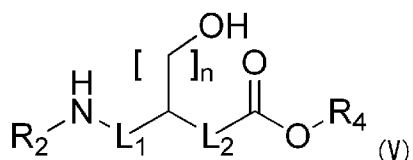
L_2 は単結合または $-CH_2-$ であり、

n は1または2であり、

但し、 L_1 が $-CH_2-$ である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が $-CH_2-$ である場合、 L_1 は単結合である。]

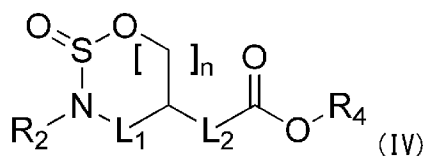
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法：

工程A：環化試薬と、一般式(V)：



[式中、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

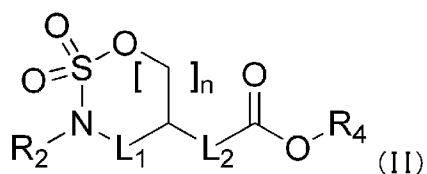
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを反応させて、一般式(IV)：



[式中、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、

工程B：一般式(IV)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を酸化剤と反応させて、一般式(II)：

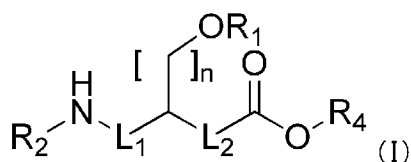


[式中、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、および

工程C：一般式(II)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を R_1OH （式中、 R_1 は上記と同義である）と反応させて、一般式(I)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程。

[2] 以下の工程を含む、一般式(I)：



[式中、

R_1 は置換基を有していてもよい $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル、置換基を有していてもよい $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい アラルキル、または置換基を有していてもよい ヘテロアラルキルであり、

R_2 は水素であり、

R_4 はカルボキシ基の保護基であり、

L_1 は単結合または $\text{--CH}_2\text{--}$ であり、

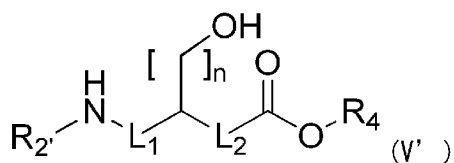
L_2 は単結合または $\text{--CH}_2\text{--}$ であり、

n は 1 または 2 であり、

但し、 L_1 が $\text{--CH}_2\text{--}$ である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が $\text{--CH}_2\text{--}$ である場合、 L_1 は単結合である。]

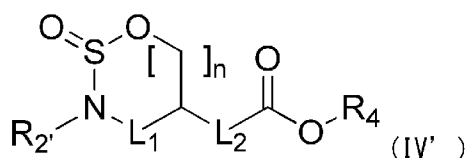
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法：

工程A：環化試薬と、一般式(V')：



〔式中、 $\text{R}_{2'}$ はアミノ基の保護基であり、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。〕

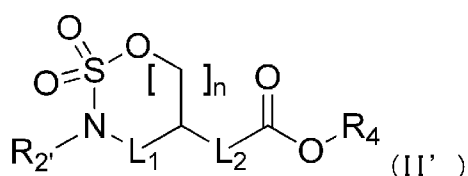
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを反応させて、一般式(IV')：



〔式中、 $\text{R}_{2'}$ 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。〕

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、

工程B：一般式(IV')で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を酸化剤と反応させて、一般式(II')：

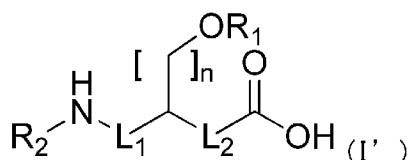


〔式中、 $\text{R}_{2'}$ 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。〕

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、および

工程C：一般式(II')で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を R_1OH （式中、 R_1 は上記と同義である）と反応させて、前記一般式(I)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程。

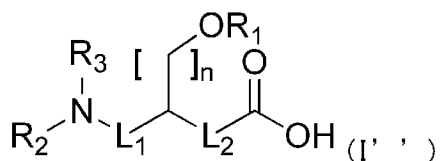
〔3〕一般式(I)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の R_4 で表されるカルボキシル基の保護基を脱保護して、一般式(I')：



〔式中、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、及び n はそれぞれ〔1〕または〔2〕と同義である。〕

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程（工程D）をさらに含む、〔1〕または〔2〕に記載の方法。

〔4〕一般式(I')で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物のアミノ基に R_3 で表される基を導入して、一般式(I''):



〔式中、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、及び n はそれぞれ〔1〕または〔2〕と同義であり、 R_3 はアミノ基の保護基または C_1 – C_4 アルキルである。〕

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程（工程E）をさらに含む、〔3〕に記載の方法。

〔5〕 R_1 が、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよいアリール、または水酸基から独立して選択される1つまたは複数の置換基を有していてもよい、 C_1 – C_6 アルキル、 C_3 – C_8 シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、

R_2 が、Boc基、Fmoc基、Cbz基またはAlloc基から選択され、

R_4 が、ベンジルまたはtert-Buである、

〔1〕、〔3〕、または〔4〕に記載の方法。

〔6〕 R_1 が、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよいアリール、または水酸基から独立して選択される1つまたは複数の置換基を有していてもよい、 C_1 – C_6 アルキル、 C_3 – C_8 シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、

$R_{2'}$ が、Boc基、Fmoc基、Cbz基、またはAlloc基から選択され、

R_4 が、ベンジル、またはtert-Buである、

〔2〕～〔4〕のいずれかに記載の方法。

〔7〕 R_3 が、Boc基、Fmoc基、Cbz基、Alloc基またはメチルから選択される、〔4〕に記載の方法。

〔8〕工程Aで用いられる環化試薬が、塩化チオニルである、〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の方法。

〔9〕工程Bで用いられる酸化剤が、過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒の組み合わせである、〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の方法。

〔10〕一般式(IV)で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、または一般式(IV')で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物に対して、1.5～5当量の過ヨウ素酸塩、および0.01～0.2当量のルテニウム触媒が用いられる、〔9〕の方法。

〔11〕工程Bが、アセトニトリルと水の混合溶媒中で行われる、〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の方法。

〔12〕工程Cが、酸性塩の存在下で行われる、〔1〕～〔11〕のいずれかに記載の方法。

〔13〕酸性塩が NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 または CsH_2PO_4 である、〔12〕に記載の方法

〔14〕一般式(II)で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、または一般式(II')で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物に対して、2～5当量の NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 または CsH_2PO_4 が用いられる、〔13〕に記載の方法。

〔15〕工程Cが、2,2,2-トリフルオロエタノール、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、または2-メチルテトラヒドロフラン中で行われる、〔1〕～〔14〕のいずれかに記載の方法。

〔16〕工程Cが、 -20°C ～当該工程で用いられる溶媒の沸点付近の温度で行われる、〔1〕～〔15〕のいずれかに記載の方法。

〔17〕工程Cが、反応混合物を有機溶媒で抽出する工程をさらに含み、その抽出液が濃縮乾固されずに工程Dで用いられる、〔1〕～〔16〕のいずれかに記載の方法。

〔18〕工程Dが、Pd触媒の存在下で行われる、〔3〕～〔17〕のいずれかに記載の方法。

〔19〕工程Dが、水素ガス、ギ酸、またはギ酸アンモニウムの存在下で行われる、〔18〕の方法。

〔20〕工程Aが、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、または酢酸ブチル中で行われ、かつ一般式(V)で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、または一般式(V')で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物に対して、1.5～5当量の塩化チオニルが用いられる、〔1〕～〔19〕のいずれかに記載の方法。

〔21〕工程Aが、 -30°C ～ 0°C の温度で行われる、〔20〕に記載の方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ペプチド医薬品の探索、および／または医薬品の原薬供給に有用な非天然アミノ酸を高い位置選択性、化学収率、および光学純度を伴って提供できる。

発明を実施するための形態

[0011] 本明細書において使用される略語を以下に記す。

AcOEt : 酢酸エチル

Ar基 : アリルオキシカルボニル基

t-Bu基 : tert-ブチル基

Boc基 : tert-ブトキシカルボニル基

Bz基 : ベンジルオキシカルボニル基

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DME : 1, 2-ジメトキシエタン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

EtOH : エタノール

Fmoc基 : 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基

MeCN : アセトニトリル

NMP : N-メチルピロリドン

TEA : トリエチルアミン

TFE : 2, 2, 2-トリフルオロエタノール

THF : テトラヒドロフラン

[0012] 本明細書において「アルキル」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子（炭素及び水素原子以外の原子をいう。）または不飽和の炭素-炭素結合を含有せず、水素及び炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。該アルキル基は直鎖状、又は分枝鎖状のものを含む。アルキル基としては、炭素原子数1~20（ C_1-C_{20} 、以下「 C_p-C_q 」とは炭素原子数が $p \sim q$ 個であることを意味する。）のアルキル基であり、好ましくは C_1-C_6 アルキル基が挙げられる。アルキルとして具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、tert-ブチル基、sec-ブチル基などが挙げられる。

[0013] 本明細書において「シクロアルキル」とは、飽和または部分的に飽和した環状の1価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビスクロ環、スピロ環を含む。好ましくは C_3-C_8 シクロアルキルが挙げられる。シクロアルキル基は、部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキルとしては具体的には、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

[0014] 本明細書において「アリール」とは、1価の芳香族炭化水素環を意味し、

好ましくは C_6-C_{10} アリールが挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル、ナフチル（たとえば、1-ナフチル、2-ナフチル）などが挙げられる。

- [0015] 本明細書において「ヘテロアリール」とは、環を構成する原子中（本明細書において「環内」ともいう。）に好ましくは1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環の1価の基を意味し、部分的に飽和されていてもよい。環は単環、または2個の縮合環（たとえば、ベンゼンまたは単環ヘテロアリールと縮合した2環式ヘテロアリール）であってもよい。環を構成する原子の数は好ましくは5～10である（5員～10員ヘテロアリール）。ヘテロアリールとしては具体的には、たとえば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられる。
- [0016] 本明細書において「アリールアルキル（アラルキル）」とは、アリールとアルキルを共に含む基であり、例えば、前記アルキルの少なくとも一つの水素原子がアリールで置換された基を意味し、好ましくは、「 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル」が挙げられる。アリールアルキルとして具体的には、たとえば、ベンジル、フェネチルなどが挙げられる。
- [0017] 本明細書において「ヘテロアリールアルキル（ヘテロアラルキル）」とは、ヘテロアリールとアルキルを共に含む基であり、例えば、前記アルキルの少なくとも一つの水素原子がヘテロアリールで置換された基を意味し、好ましくは、「5員～10員ヘテロアリール C_1-C_6 アルキル」が挙げられる。ヘテロアリールアルキルとして具体的には、たとえば、ピリジルメチル、チエニルメチル、フラニルメチルなどが挙げられる。
- [0018] 本明細書において「アルキレン」とは、前記「アルキル」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、アルキレンとしては好ましくは C_1-C_6 アルキレンが挙げられる。このようなアルキレンとして具体的には、たとえば、メチレン、1,2-エチレン、1,1-エチレン、

1, 3-プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどが挙げられる。

[0019] 本明細書において「リン酸塩」とは、陰イオンがリン酸イオン (PO_4^{3-})、またはリン酸水素イオン (H_2PO_4^- 、または HPO_4^{2-}) であり、陽イオンが金属イオンである塩を意味する。ここで、金属イオンはアルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンから選ばれ、好ましくはアルカリ金属イオンであり、好ましくはナトリウムイオン、カリウムイオン、またはセシウムイオンである。リン酸塩は、好ましくはリン酸水素二ナトリウム無水物、リン酸水素二カリウム無水物、またはリン酸水素二セシウム無水物、およびこれらの水和物が挙げられる。

[0020] 本明細書において「酸性塩」とは、溶媒に溶解させたときに水素イオンを生じる塩を意味し、リン酸二水素ナトリウム無水物 (NaH_2PO_4)、リン酸二水素カリウム無水物 (KH_2PO_4)、リン酸二水素セシウム無水物 (CsH_2PO_4)、リン酸水素二ナトリウム無水物、リン酸水素二カリウム無水物、リン酸水素二セシウム無水物、硫酸水素ナトリウム無水物、硫酸水素カリウム無水物、硫酸水素セシウム無水物、およびこれらの水和物が挙げられる。

[0021] なお、後述する製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、本発明の化合物の製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene's, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第5版, John Wiley & Sons 2014)」に記載の方法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。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。たとえば、アミノ基の保護基は、Fmoc、Boc、Cbz、またはAlloc基などが例示される。これらカーバメート基は、アミノ基をカーバメート化剤と塩基触媒の存在下で、反応させることで導入することができる。カーバメート化剤は、例えば Boc_2O 、 BocOPh 、 FmocOSu 、 Fm

o c C l、C b z C l、A l l o c C l等が挙げられる。塩基触媒としては例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等を挙げることができる。アミノ基の保護基であるカーバメート基は、塩基性条件下、酸性条件下、または加水素分解反応の条件下などで除去することができる。

[0022] カルボキシル基の保護基は、アルキル基やベンジル基などが例示される。アルキル基やベンジル基などの保護基は、塩基性条件下または酸性条件下での加水分解反応や、遷移金属触媒存在下での加水素分解反応などにより、除去することができる。

[0023] 本発明の各式で表される化合物は、その化学的に許容される塩またはそれらの化学的に許容される溶媒和物であってよい。各式で表される化合物の化学的に許容される塩には、例えば、塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；リン酸塩；ホスホン酸塩；硫酸塩；メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩；または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。本発明の各式で表される化合物の化学的に許容される溶媒和物とは、溶液中で溶質分子が溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、溶媒が水であれば水和物と言う。また、本発明の化合物の溶媒和物には、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールなど）、ジメチルホルムアミドなどの単独の溶媒

との溶媒和物だけでなく、複数の溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0024] 本明細書における「アミノ酸」には、天然アミノ酸、及び非天然アミノ酸（アミノ酸誘導体）が含まれる。本発明の化合物はアミノ酸、好ましくはアミノ酸誘導体であってもよい。本明細書における「天然アミノ酸」とは、Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、His、Glu、Asp、Gln、Asn、Cys、Met、Lys、Arg、Proを指す。非天然アミノ酸は特に限定されないが、N-アルキルアミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、D型アミノ酸、N-置換セリン、 α 、 α -二置換セリン、側鎖が天然アミノ酸と異なるアミノ酸、O-置換セリンなどが例示される。アミノ酸の主鎖に結合している置換基（アミノ酸の側鎖という）の選択は特に制限を設けないが、水素原子の他にも例えばアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、またはシクロアルキル基などから自由に選択され、これらの基の中のアミノ酸の主鎖に直結していない1または2個のメチレン基は酸素原子、窒素原子、カルボニル基（ —CO— ）、またはスルホニル基（ $\text{—SO}_2\text{—}$ ）からなる群から選ばれる原子または基で置換されていてもよく、それぞれは任意の置換基で置換されていてもよく、それら置換基も制限されない。例えば、置換されていてもよい、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、シクロアルキル基、またはアルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル基など）などが例示される。また、本明細書におけるアミノ酸は、同一分子内にカルボキシ基とアミノ基を有する化合物であってよい。本明細書におけるアミノ酸としては、任意の立体配置が許容される。

[0025] アミノ酸の主鎖アミノ基は、非置換（ NH_2 基）でもよく、置換されていてもよい。アミノ酸の主鎖カルボキシ基は、非置換（ CO_2H 基）でもよく、置換されていてもよい。本明細書における「アミノ酸」にはそれぞれに対応する全ての同位体を含む。「アミノ酸」の同位体は、少なくとも1つの原子が、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異な

る原子で置換されたものである。本明細書における「アミノ酸」に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。

[0026] 本明細書において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

[0027] 本明細書において、ハロゲン原子が芳香族炭素環、芳香族ヘテロ環などの置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子または塩素原子が挙げられる。具体的には、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、または5-フルオロ-3-ピリジル基などが挙げられる。

[0028] 本明細書においてハロゲン原子がアルキル基、またはアルコキシ基の置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル基、ヘプタフルオロプロピル基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基などが挙げられる。

[0029] 本明細書において、「ヘテロ原子を環内に有する」とは、環を構成する原子中にヘテロ原子を含有することを意味し、そのような基としては、ピリジル基またはチエニル基などのヘテロアリール基、ピペリジル基、モルホリノ基などが例示される。また、前記ヘテロ原子が酸素原子の場合に、「環内に酸素原子を有する」などと表記される。

[0030] 本明細書において、「酸化剤」は環状スルファミダイトの環内硫黄原子をスルホキシドからスルフォンへと酸化することで環状スルファミダイトを得る反応に用いられ、過酸化水素、有機過酸化物、過硫酸塩、ハロゲン酸化物塩、またはハロゲン酸化物塩と遷移金属触媒との組み合わせが例示される。

好ましくは、３－クロロ過安息香酸、オキソン、過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒の組み合わせが例示される。過ヨウ素酸塩は、過ヨウ素酸ナトリウムまたは過ヨウ素酸カリウムが例示される。ルテニウム触媒は、三塩化ルテニウム無水物または三塩化ルテニウム水和物が挙げられる。

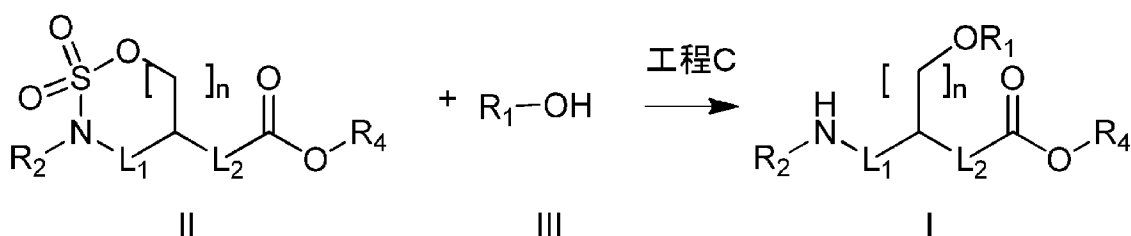
[0031] 本発明の一態様は、ペプチド医薬品の探索に有用な非天然アミノ酸を提供することである。また、本発明の別の態様は、医薬品の原薬供給のための高品質な非天然アミノ酸の製造法を提供することである。

[0032] (一般的製造方法)

次に本発明の化合物の一般的な製造方法について説明する。

ある局面において、式(I)で示される化合物は、例えば、以下に示す工程C（付加開環反応）を含む製造方法1により製造することができる。

製造方法 1 :



[0033] 式中の R_1 は、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル、置換基を有していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、または置換基を有していてもよいヘテロアラルキルである。 R_1 として好ましくは、ハロゲン、アリール（該アリールはハロゲンなどによって置換されていてもよい）、または水酸基から独立して選択される1つまたは複数の置換基を有していてもよい、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルである。 R_1 として、具体的には、例えば、メチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ペンチル、3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、シクロプロピル、ベンジル、フルオロベンジル、チエニルメチル、フラニルメチルなど

が挙げられる。

[0034] 式中の R_2 は、 C_1-C_6 アルキルまたはアミノ基の保護基である。このような R_2 には、例えば、メチル、エチル、ベンジル、Fmoc、Boc、Cbz、またはAlloc基等が含まれる。

[0035] 式中の R_4 は、カルボキシル基の保護基である。このような R_4 には、例えば、*t*-ブチルなどのアルキルや、トリチル、クミル、アリル、ベンジル等が含まれる。

[0036] 式中の L_1 は単結合または $-CH_2-$ であり、 L_2 は単結合または $-CH_2-$ である。ここで、 L_1 が $-CH_2-$ である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が $-CH_2-$ である場合、 L_1 は単結合である。すなわち、 L_1 と L_2 の組み合わせとして、具体的には、(i) L_1 =単結合、 L_2 =単結合、(ii) $L_1=-CH_2-$ 、 L_2 =単結合、(iii) L_1 =単結合、 $L_2=-CH_2-$ の3通りが挙げられる。

[0037] 式中の n は、メチレン基の数を表し、 n は1又は2である。

[0038] 製造方法1の工程C（付加開環反応）は、環状スルファミダート誘導体(II)にアルコール誘導体(III)を求核置換反応させることにより、 R_1 を導入して、*O*-置換セリン誘導体(I)を製造する工程である。この工程は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 $-20^{\circ}C \sim$ 溶媒の沸点付近の温度、好ましくは $0^{\circ}C \sim 180^{\circ}C$ の温度で、反応混合物を1時間～48時間攪拌することで行うことができる。

[0039] R_1-OH で表されるアルコール誘導体(III)としては、先に定義された R_1 を有する任意のアルコール誘導体を用いることができる。このようなアルコール誘導体の非限定的な例として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、3-メチルブタノール、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルアルコール、2-ヒドロキシプロピルアルコール、2-メチルプロパン-1, 2-ジオール、3-ヒドロキシ-3-メチル-*t*-ブチルアルコール、シクロプロピルアルコール、ベンジルアルコール、3-フルオロ

ベンジルアルコール、2-チオフェンメタノール、2-フルフリルアルコールなどが挙げられる。

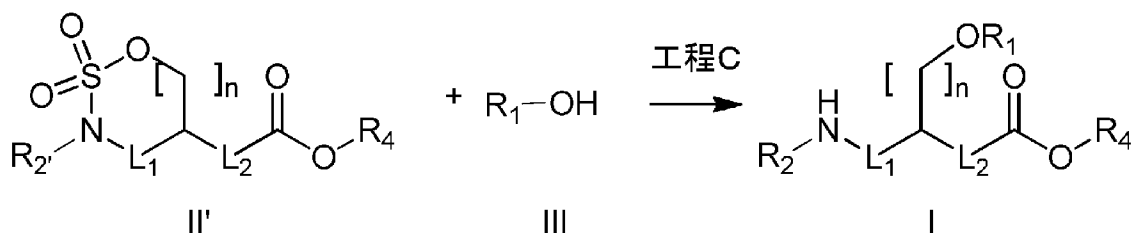
[0040] 溶解補助溶媒としては、例えば、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、メチル第三ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゾトリフルオリド等のベンゼン系溶媒、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒を挙げることができ、これらのうちでは2, 2, 2-トリフルオロエタノールまたは1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、2-メチルテトラヒドロフランが好ましく用いられる。

[0041] 酸性塩としては、例えば、リン酸二水素ナトリウム無水物 (NaH_2PO_4)、リン酸二水素カリウム無水物 (KH_2PO_4)、リン酸二水素セシウム無水物 (CsH_2PO_4)、リン酸水素二ナトリウム無水物、リン酸水素二カリウム無水物、リン酸水素二セシウム無水物、硫酸水素ナトリウム無水物、硫酸水素カリウム無水物、硫酸水素セシウム無水物、およびこれらの水和物等を挙げることができ、これらのうちでは NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、または CsH_2PO_4 が好ましい。また出発物質に対して2～5当量のこれらの酸性塩を用いることが好ましい。酸性塩を用いることにより、効率よく目的化合物を得ることができる。

[0042] 工程Cは、反応混合物を有機溶媒で抽出する工程をさらに含むことができ、その抽出液を濃縮乾固することなく次の工程で用いることができる。

[0043] ある局面において、前記式(I)で示される本発明の化合物は、例えば、以下に示す工程C（付加開環反応）を含む製造方法2により製造することができる。

製造方法2：



[0044] 式中の R_1 は、置換基を有していてもよい C_1 – C_6 アルキル、置換基を有していてもよい C_3 – C_8 シクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、または置換基を有していてもよいヘテロアラルキルである。 R_1 として好ましくは、ハロゲン、アリール（該アリールは、ハロゲンなどによって置換されていてもよい）、または水酸基から独立して選択される1つまたは複数の置換基を有していてもよい、 C_1 – C_6 アルキル、 C_3 – C_8 シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルである。 R_1 として、具体的には、例えば、メチル、エチル、*i*–プロピル、*n*–プロピル、*n*–ブチル、*i*–ペンチル、3, 3, 3–トリフルオロ–2–ヒドロキシプロピル、2, 2, 3, 3–テトラフルオロプロピル、2–ヒドロキシプロピル、2–ヒドロキシ–2–メチル–プロピル、3–ヒドロキシ–3–メチル–ブチル、シクロプロピル、ベンジル、フルオロベンジル、チエニルメチル、フラニルメチルなどが挙げられる。

[0045] 式中の R_2 は、水素である。

[0046] 式中の $\text{R}_{2'}$ は、アミノ基の保護基である。このような $\text{R}_{2'}$ には、例えば、Fmoc、Boc、Cbz、またはAlloc基等が含まれる。

[0047] 式中の R_4 は、カルボキシル基の保護基である。このような R_4 には、例えば、*t*–ブチルなどのアルキルや、トリチル、クミル、アリル、ベンジル等が含まれる。

[0048] 式中の L_1 は単結合または– CH_2 –であり、 L_2 は単結合または– CH_2 –である。ここで、 L_1 が– CH_2 –である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が– CH_2 –である場合、 L_1 は単結合である。すなわち、 L_1 と L_2 の組み合わせとして、具体的には、(i) L_1 =単結合、 L_2 =単結合、(ii) L_1 =– CH_2 –、 L_2 =単結合、(iii) L_1 =単結合、 L_2 =– CH_2 –の3通りが挙げられる。

。

[0049] 式中の n は、メチレン基の数を表し、 n は 1 又は 2 である。

[0050] 製造方法 2 の工程 C（付加開環反応）は、環状スルファミダート誘導体(II') にアルコール誘導体(III) を求核置換反応させることにより、 R_1 を導入すると共に R_2' を除去して、遊離のアミノ基を有する O-置換セリン誘導体(I) を製造する工程である。この反応は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 -20°C ～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは 0°C ～ 180°C の温度で、反応混合物を 1 時間～48 時間攪拌することで行うことができる。

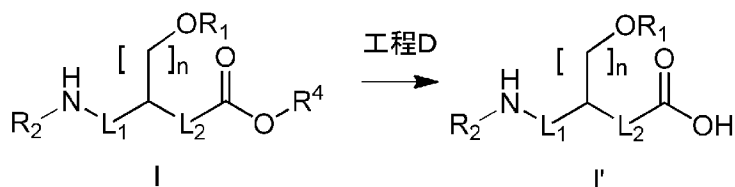
[0051] R_1-OH で表されるアルコール誘導体(III)としては、先に定義された R_1 を有する任意のアルコール誘導体を用いることができる。このようなアルコール誘導体の非限定的な例として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、3-メチルブタノール、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルアルコール、2-ヒドロキシプロピルアルコール、2-メチルプロパン-1, 2-ジオール、3-ヒドロキシ-3-メチルブチルアルコール、シクロプロピルアルコール、ベンジルアルコール、3-フルオロベンジルアルコール、2-チオフェンメタノール、2-フルフリルアルコールなどが挙げられる。

[0052] 溶解補助溶媒は、製造方法 1 の工程 C の溶解補助溶媒と同じものを用いることができる。

[0053] 酸性塩は、製造方法 1 の工程 C の酸性塩と同じものを用いることができる。

[0054] 工程 C は、反応混合物を有機溶媒で抽出する工程をさらに含むことができ、その抽出液を濃縮乾固することなく次の工程で用いることができる。

[0055] 工程 C を経て得られた式(I)の化合物は、さらに以下の工程 D（脱保護反応）に供することができ、この工程も製造方法 1 または製造方法 2 に含まれる。



[0056] 式中の R_1 、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法1および製造方法2の R_1 、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義である。

[0057] この工程は、式(I)のO-置換セリン誘導体のカルボキシル基の保護基(R_4)を脱保護することにより、O-置換セリン誘導体(I')を製造する工程である。この反応は、金属触媒、好ましくはPd触媒、もしくは酸触媒の存在下または非存在下、および水素源の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することによって行うことができる。

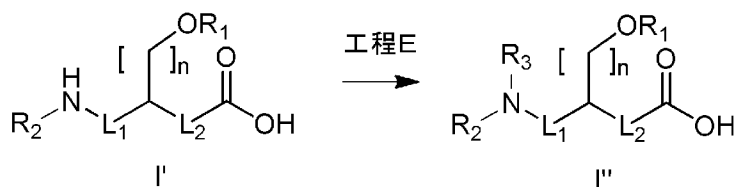
[0058] 金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素に代表される、金属触媒を活性炭に代表される固体に担持させたものや、酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム等を挙げることができる。

[0059] 酸触媒としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸等を挙げることができる。

[0060] 水素源としては、水素ガス、ギ酸、またはギ酸アンモニウムなどを挙げることができる。

[0061] 反応は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、メタノール、エタノールなどの溶媒中で行うことができる。

[0062] 工程Dを経て得られた式(I')の化合物は、さらに以下の工程E(R_3 の導入反応)に供することができ、この工程も製造方法1または製造方法2に含まれる。



[0063] 式中の R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法1および製造方法2の R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義である。

[0064] 式中の R_3 はアミノ基の保護基または C_1 – C_4 アルキルである。アミノ基の保護基として好ましくは、Boc基、Fmoc基、Cbz基またはAlioc基などが挙げられ、 C_1 – C_4 アルキルとして好ましくは、メチル、エチルまたはプロピルである。

[0065] アミノ基への保護基(R_3)の導入は、O-置換セリン誘導体(I')の α -アミノ基部位をカーバメート化剤と反応させることにより行うことができる。この反応は、塩基触媒の存在または非存在下、 -10°C ～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することによって行うことができる。

[0066] カーバメート化剤としては、例えば、 Boc_2O 、 BocOPh 、 FmocOSu 、 FmocCl 、 CbzCl 、 AliocCl 等が挙げられる。

[0067] 塩基触媒としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等を挙げることができる。

[0068] 溶媒としては、アセトニトリル、DMF、またはNMPなどを好ましく用いることができる。

[0069] またアミノ基へのアルキル基(R_3)の導入は、O-置換セリン誘導体(I')の α -アミノ基部位を、溶媒中、酸触媒存在下、アルキルアルデヒドと反応させてオキサゾリジノン環を形成し、次いで、酸の存在下、トリアルキルシランを用いて開環還元する、Freidingerらの方法(米国特許第4535167号)を

用いて行うことができる。これらの反応は、0℃から溶媒の沸点付近の反応温度で、1～24時間反応混合物を攪拌することによって行うことができる。

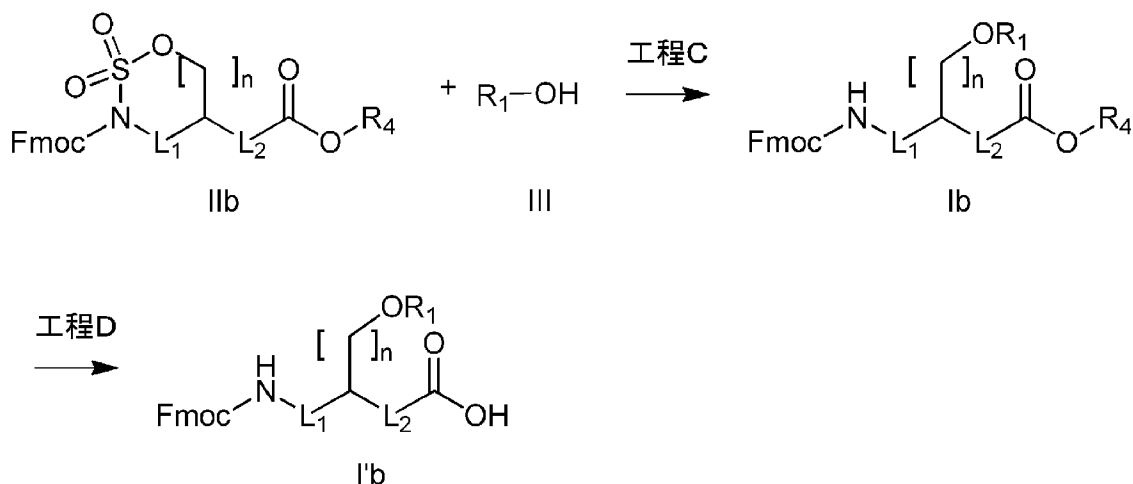
[0070] オキサゾリジノン環の形成工程に関し、アルキルアルデヒドとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパナール、ブタナール、2-メチルプロパナールなどが挙げられ、トリアルキルシランとしては、トリエチルシランなどが挙げられ、酸触媒としては、4-トルエンスルホン酸やカンファースルホン酸などが挙げられ、溶媒としては、トルエンやTHFなどが挙げられる。開環還元工程に関し、酸としては、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

[0071] アミノ基へのアルキル基 (R_3) の導入は、N末端が保護されたアミノ酸に、アルキル化剤を有機溶媒中、塩基の存在下で作用させてN-アルキルアミノ酸を得る、Shimokawaら (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19(1), 92-95) またはPrashadら (Org. Lett., 2003, 5(2), 125-128) の方法を用いて行うこともできる。この反応は、0℃から溶媒の沸点付近の反応温度で、1～24時間反応混合物を攪拌することによって行うことができる。

[0072] この場合、アルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチルなどのハロゲン化アルキル、または、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジプロピル硫酸、ジブチル硫酸などのジアルキル硫酸が挙げられ、有機溶媒としては、THF、DMF、DMAまたはNMPなどが挙げられ、塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

[0073] ある局面において、本発明の化合物は、以下に示す製造方法3により製造することができる。この製造方法は、製造方法1の一態様であり、式(II)の化合物の R_2 がFmocである、式(IIb)の化合物を出発物質に用い、工程Cおよび工程Dを経て、式(I' b)の化合物を得る方法である。

製造方法3：



[0074] 式中の R_1 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法 1 の R_1 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義である。

[0075] 工程 C（付加開環反応）は、Fmoc 基によって保護された環状スルファミダート誘導体(IIb)にアルコール誘導体(III)を求核置換反応させることにより、 R_1 を導入して、Fmoc 基によって保護された O-置換セリン誘導体(Ib)を製造する工程である。この反応は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 -20°C ～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは 0°C ～ 180°C の温度で、反応混合物を 1 時間～48 時間攪拌することで行うことができる。

[0076] 溶解補助溶媒および酸性塩は、製造方法 1 の工程 C の溶解補助溶媒および酸性塩とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、溶解補助溶媒として、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、NMP を、酸性塩として NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、または CsH_2PO_4 を用いることが好ましい。

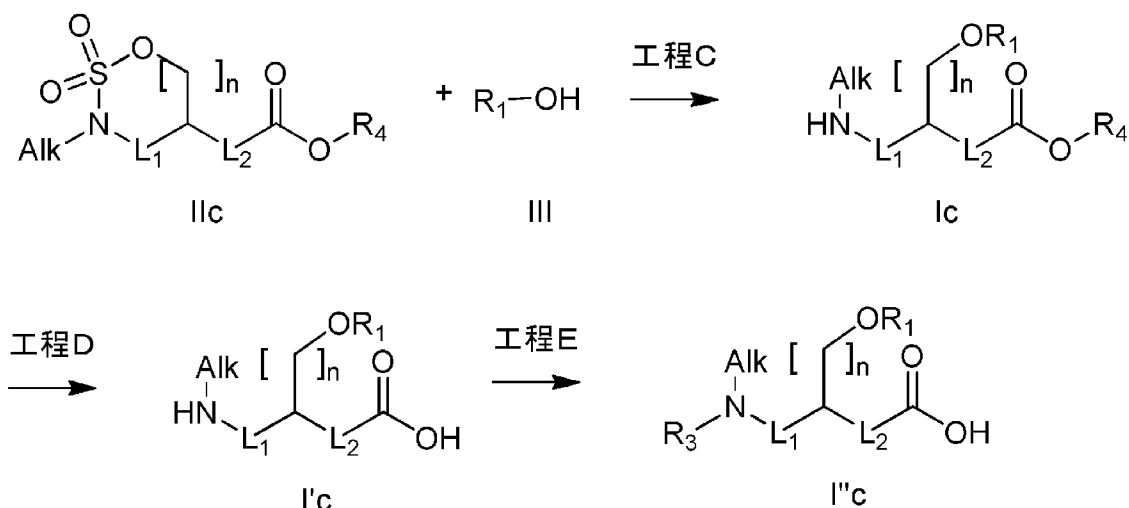
[0077] 工程 D（脱保護反応）は、Fmoc 基によって保護された O-置換セリン誘導体(Ib)のカルボキシル基の保護基 (R_4) を脱保護することにより、アミノ基が Fmoc 基によって保護されたままカルボキシル基が脱保護された O-置換セリン誘導体(I' b)を製造する工程である。この反応は、金属触媒、好ましくは Pd 触媒、もしくは酸触媒の存在下または非存在下、および水素源の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を

1時間～24時間攪拌することによって行うことができる。

[0078] 金属触媒、酸触媒、水素源、および溶媒は、製造方法1の工程Dの金属触媒、酸触媒、水素源、および溶媒とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、金属触媒として例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素に代表される、金属触媒を活性炭に代表される固体に担持させたものや、酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、酢酸パラジウム等を、酸触媒として例えば、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸等を、水素源として水素ガス、ギ酸、またはギ酸アンモニウムなどを、溶媒としてメタノール、エタノールなどの短鎖アルキルアルコール、酢酸エチルや酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル誘導体を用いることが好ましい。

[0079] ある局面において、本発明の化合物は、以下に示す製造方法4-1により製造することができる。この製造方法は、製造方法1の一態様であり、式(II)の化合物の R_2 がアルキルである、式(IIc)の化合物を出発物質に用い、工程Cおよび工程Dを経て、N-アルキルアミノ酸である式(I'c)の化合物を得、さらに工程Eを経て式(I''c)の化合物を得る方法である。

製造方法4-1:



[0080] 式中の R_1 、 R_3 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法1の R_1 、 R_3 、 R

4、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義であり、 Alk は、 C_1-C_4 アルキルである。

[0081] 工程 C（付加開環反応）は、アルキル基で置換された環状スルファミデート誘導体(IIc)にアルコール誘導体(III)を求核置換反応させることにより、 R_1 を導入して、アルキル基で置換された O-置換セリン誘導体(Ic)を製造する工程である。この反応は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 -20°C ～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは 0°C ～ 180°C の温度で、反応混合物を 1 時間～48 時間攪拌することで行うことができる。

[0082] 溶解補助溶媒および酸性塩は、製造方法 1 の工程 C の溶解補助溶媒および酸性塩とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、溶解補助溶媒として、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、NMP を、酸性塩として NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、または CsH_2PO_4 を用いることが好ましい。

[0083] 工程 D（脱保護反応）は、アルキル基で置換された O-置換セリン誘導体(Ic)のカルボキシ基の保護基 (R_4) を脱保護することにより、アミノ基がアルキル基で置換されたままカルボキシ基が脱保護された O-置換セリン誘導体(I'c)を製造する工程である。この反応は、金属触媒、好ましくは Pd 触媒、もしくは酸触媒の存在下または非存在下、および水素源の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を 1 時間～24 時間攪拌することによって行うことができる。

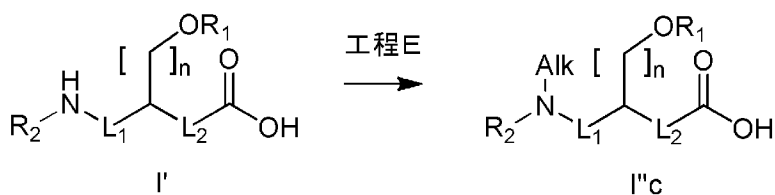
[0084] 金属触媒、酸触媒、水素源、および溶媒は、製造方法 1 の工程 D の金属触媒、酸触媒、水素源、および溶媒とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、金属触媒として例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素に代表される、金属触媒を活性炭に代表される固体に担持させたものや、酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、酢酸パラ

ジウム等を、酸触媒として例えば、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸等を、水素源として水素ガス、ギ酸、またはギ酸アンモニウムなどを、溶媒としてメタノール、エタノールなどの短鎖アルキルアルコール、酢酸エチルや酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル誘導体を用いることが好ましい。

[0085] 工程E（保護基の導入反応）は、アミノ基がアルキル基で置換され、カルボキシル基が脱保護されたO-置換セリン誘導体(I' c)のアミノ基をカーバメート化剤を反応させることにより、アミノ基に保護基(R₃)を導入して、O-ジ置換セリン誘導体(I' ' c)を製造する工程である。この反応は、塩基触媒の存在または非存在下、-10℃～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することによって行うことができる。

[0086] カーバメート化剤、塩基触媒、および溶媒は、製造方法1の工程Eのカーバメート化剤、塩基触媒、および溶媒とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、カーバメート化剤として例えばBoc₂O、BocOPh、FmocOSu、FmocCl、CbzCl、AllocCl等を、塩基触媒として例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等を、溶媒として、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、NMP等を用いることが好ましい。

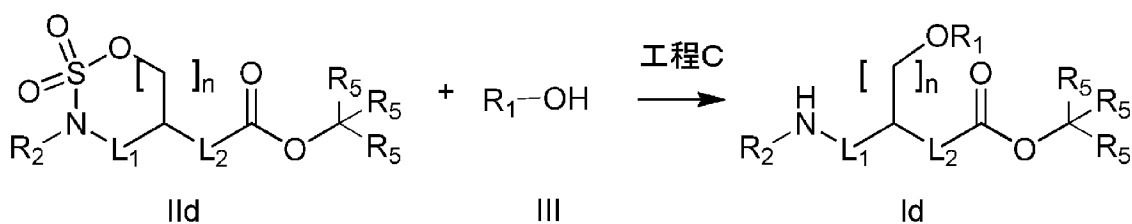
[0087] ある局面において、本発明の化合物は、以下に示す製造方法4-2により製造することができる。この製造方法は、製造方法2の一態様であり、工程Cおよび工程Dを経て合成した、遊離のアミノ基を有する式(I')の化合物を工程Eに供してN-アルキルアミノ酸である式(I' ' c)の化合物を得る方法である。

製造方法 4 - 2 :

[0088] 式中の R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法2の R_1 、 R_2 、および L_1 、 L_2 、 n とそれぞれ同義であり、 Alk は、 C_1 – C_4 アルキルである。

[0089] 工程E（アルキル基の導入反応）は、先に述べたとおり、Freidingerらの方法（米国特許第4535167号）、またはShimokawaら（Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19(1), 92-95）もしくはPrashadら（Org. Lett., 2003, 5(2), 125-128）の方法を用いることによって行うことができる。

[0090] ある局面において、本発明の化合物は、以下に示す製造方法5-1によって製造することができる。この製造方法は、製造方法1の一態様であり、式(II)の化合物の R_4 が $-C(R_5)_3$ である、式(IIId)の化合物を出発物質に用い、工程Cを経て、式(I' d)の化合物を得る方法である。

製造方法 5 - 1 :

[0091] 式中の R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法1の R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義である。

[0092] 式中の R_5 は置換基を有していてもよい C_1 – C_6 アルキル基または芳香環である。このような R_5 には、例えば、メチル、エチル、フェニル等が含まれる。

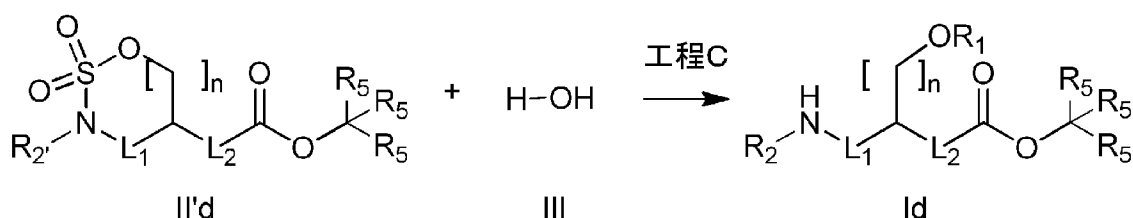
[0093] この工程C（付加開環反応）は、環状スルファミダート誘導体(IIId)にアルコール誘導体(III)を求核置換反応させることにより、N、O-置換セリン誘導体(I' d)を製造する工程である。この反応は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 -20°C ～溶媒の沸点付近の温

度、好ましくは 0°C ～ 180°C の温度で、反応混合物を1時間～48時間攪拌することで行うことができる。

[0094] 溶解補助溶媒および酸性塩は、製造方法1の工程Cの溶解補助溶媒および酸性塩とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、溶解補助溶媒として、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、NMPを、酸性塩として NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、または CsH_2PO_4 を用いることが好ましい。

[0095] ある局面において、本発明の化合物は、以下に示す製造方法5-2によって製造することができる。この製造方法は、製造方法2の一態様であり、式(II)の化合物の R_4 が $-\text{C}(\text{R}_5)_3$ である、式(II'd)の化合物を出発物質に用い、工程Cを経て、式(I'd)の化合物を得る方法である。

製造方法5-2：



[0096] 式中の R_1 、 R_2 、 $\text{R}_{2'}$ 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法2の R_1 、 R_2 、 $\text{R}_{2'}$ 、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義である。

[0097] 式中の R_5 は置換基を有していてもよい C_1 ～ C_6 アルキル基または芳香環である。このような R_5 には、例えば、メチル、エチル、フェニル等が含まれる。

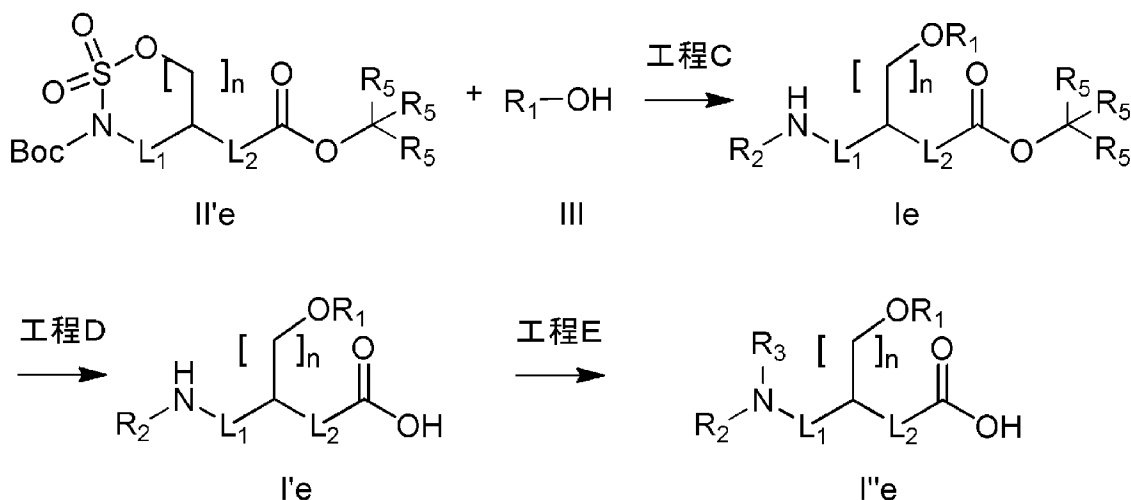
[0098] この工程C（付加開環反応）は、環状スルファミデート誘導体(II'd)にアルコール誘導体(III)を求核置換反応させることにより、O-置換セリン誘導体(Id)を製造する工程である。この反応は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 -20°C ～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは 0°C ～ 180°C の温度で、反応混合物を1時間～48時間攪拌することで行うことができる。

[0099] 溶解補助溶媒および酸性塩は、製造方法2の工程Cの溶解補助溶媒および

酸性塩とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、溶解補助溶媒として、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、NMPを、酸性塩として NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、または CsH_2PO_4 を用いることが好ましい。

[0100] ある局面において、本発明の化合物は、例えば、以下に示す製造方法6によって製造することができる。この製造方法は、製造方法2の一態様であり、式(II')の化合物の R_2 がBoc基であり、 R_4 が $\text{C}(\text{R}_5)_3$ である、式(I'e)の化合物を出発物質に用い、工程C～工程Eを経て、式(I''e)の化合物を製造する方法である。

製造方法6：



[0101] 式中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 L_1 、 L_2 、および n は、製造方法2の R_1 、 R_2 、 R_3 、 L_1 、 L_2 、および n とそれぞれ同義である。

[0102] 式中の R_5 は置換基を有していてもよい C_1 － C_6 アルキルまたは芳香環である。このような R_5 には、例えば、メチル、エチル、フェニル等が含まれる。

[0103] 工程C（付加開環反応）は、N－Boc環状スルファミダート誘導体(II'e)にアルコール誘導体(III)を求核置換反応させることにより、遊離のアミノ基を有するO－置換セリン誘導体(I'e)を製造する工程である。この反応は、溶解補助溶媒の存在または非存在下、酸性塩の存在または非存在下、 -20°C ～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは 0°C ～ 180°C の温度で、反応混合物を1時間～48時間攪拌することで行うことができる。

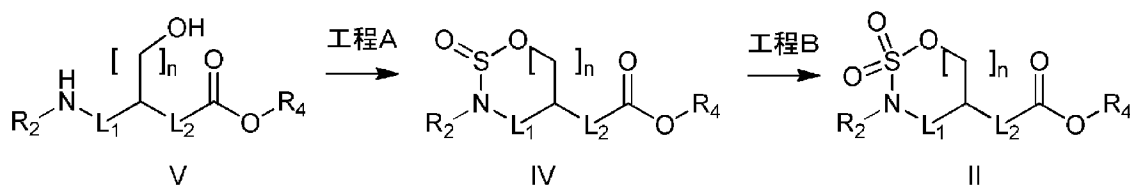
- [0104] 溶解補助溶媒および酸性塩は、製造方法2の工程Cの溶解補助溶媒および酸性塩とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、溶解補助溶媒として、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、NMPを、酸性塩として NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、または CsH_2PO_4 を用いることが好ましい。
- [0105] 工程D（脱保護反応）は、O-置換セリン誘導体(Ie)のカルボキシル基の保護基（ $\text{C}(\text{R}_5)_3$ ）を脱保護することにより、遊離のアミノ基および遊離のカルボキシル基を有するO-置換セリン誘導体(I'e)を製造する工程である。この反応は、金属触媒、好ましくはPd触媒、もしくは酸触媒の存在下または非存在下、および水素源の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することによって行うことができる。
- [0106] 金属触媒、酸触媒、水素源、および溶媒は、製造方法1の工程Dの金属触媒、酸触媒、水素源、および溶媒とそれぞれ同じものを用いることができる。この製造方法では、金属触媒として例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素に代表される、金属触媒を活性炭に代表される固体に担持させたものや、酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、酢酸パラジウム等を、酸触媒として例えば、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸等を、水素源として水素ガス、ギ酸、またはギ酸アンモニウムなどを、溶媒としてメタノール、エタノールなどの短鎖アルキルアルコール、酢酸エチルや酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル誘導体を用いることが好ましい。
- [0107] 工程E（保護基の導入反応）は、O-置換セリン誘導体(I'e)のアミノ基に R_3 （すなわち、アミノ基の保護基またはアルキル基）を導入して遊離のカルボキシル基を有するO-置換セリン誘導体(I''e)を製造する工程である。

[0108] アミノ基の保護基を導入する場合は、 O -置換セリン誘導体(I' e)の α -アミノ基部位にカーバメート化剤を反応させる。この反応は、塩基触媒の存在または非存在下、 -10°C ～溶媒の沸点付近の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することで行うことができる。

[0109] カーバメート化剤、塩基触媒、および溶媒は、それぞれ製造方法2の工程Eのカーバメート化剤、塩基触媒、および溶媒と同じものを用いることができる。この製造方法では、カーバメート化剤として、例えばBoc₂O、BocOPh、FmocOSu、FmocCl、CbzCl、AllocCl等を、塩基触媒として、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N,N*-ジメチルアミノピリジン等を、溶媒としてアセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、NMP等を用いることが好ましい。

[0110] アルキル基を導入する場合は、先に述べたとおり、Freidingerらの方法（米国特許第4535167号）、またはShimokawaら（Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19(1), 92-95）もしくはPrashadら（Org. Lett., 2003, 5(2), 125-128）の方法を用いることができる。

[0111] ある局面において、製造方法1の工程Cの出発物質として用いられる本発明の環状スルファミダート誘導体(II)は、公知の化合物を出発物質に用いて以下に示す工程Aおよび工程Bを含む方法により製造することができる。



[0112] 式中の R_2 は、 C_1 – C_6 アルキル基またはアミノ基の保護基である。このような R_2 には、例えば、メチル、エチル、ベンジル、Fmoc、Boc、Cb

z、またはA l l o c基等が含まれる。

[0113] 式中の R_4 は、カルボキシ基の保護基である。このような R_4 には、例えば、*t*-ブチルなどのアルキルや、トリチル、クミル、アリル、ベンジル等が含まれる。

[0114] 式中の L_1 は単結合または $-CH_2-$ であり、 L_2 は単結合または $-CH_2-$ である。ここで、 L_1 が $-CH_2-$ である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が $-CH_2-$ である場合、 L_1 は単結合である。すなわち、 L_1 と L_2 の組み合わせとしては、(i) L_1 =単結合、 L_2 =単結合、(ii) $L_1=-CH_2-$ 、 L_2 =単結合、(iii) L_1 =単結合、 $L_2=-CH_2-$ の3通りが挙げられる。

[0115] 式中の n はメチレン基の数を表し、 n は1又は2である。

[0116] 工程Aは、水酸基を有する α -アミノ酸(V)を、環化試薬を用いて環化し、環状スルファミダイト誘導体(IV)を製造する工程である。この反応は、溶媒の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、 $-40^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度、好ましくは $-40^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することにより行うことができる。

[0117] 環化試薬として具体的には塩化チオニル、塩化スルフリルなどが挙げられ、塩化チオニルが好ましく用いられる。また、出発物質に対して1.5～5当量の環化試薬を好ましく用いることができる。

[0118] 溶媒としては、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジクロロメタン、アセトニトリルなどを挙げることができる。

[0119] 塩基としては、ピリジン、TEA、DIEAなどが挙げられ、ピリジンが好ましく用いることができる。

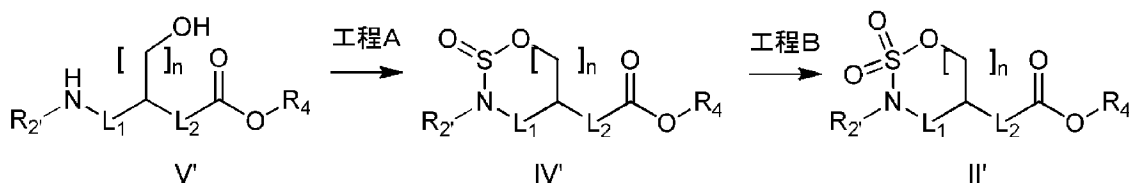
[0120] 工程Bは、環状スルファミダイト誘導体(IV)の環内の硫黄原子を、酸化剤を用いて、スルホンへと酸化して、環状スルファミダイト誘導体(II)を製造する工程である。この反応は、溶媒の存在または非存在下、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することにより行うことができる。

[0121] 酸化剤として具体的には、過酸化水素、有機過酸化物、過硫酸塩、ハロゲ

ン酸化物塩、またはハロゲン酸化物塩と遷移金属触媒との組み合わせが挙げられる。これらのうちでは、3-クロロ過安息香酸、オキシソ、過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒との組み合わせが好ましく用いられ、過ヨウ素酸塩として、より具体的には、過ヨウ素酸ナトリウムまたは過ヨウ素酸カリウムを好ましく用いることができる。ルテニウム触媒として、より具体的には、三塩化ルテニウム無水物または三塩化ルテニウム水和物が好ましく用いられる。また、酸化剤として過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒の組み合わせを用いる場合、出発物質に対して、1.5～5当量の過ヨウ素酸塩、および0.01～0.2当量のルテニウム触媒が好ましく用いられる。

[0122] 溶媒として、好ましくは、アセトニトリル、水、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、およびこれらの組み合わせが用いられ、アセトニトリルと水の混合溶媒がより好ましく用いられる。

[0123] ある局面において、製造方法2の工程Cの出発物質として用いられる本発明の環状スルファミダート誘導体(II')は、公知の化合物を出発物質に用いて、以下に示す工程Aおよび工程Bを含む方法により製造することができる。



[0124] 式中のR₂'は、アミノ基の保護基である。このようなR₂'には、例えば、Fmoc、Boc、Cbz、またはAlloc基等が含まれる。

[0125] 式中のR₄は、カルボキシル基の保護基である。このようなR₄には、例えば、t-ブチルなどのアルキルや、トリチル、クミル、アリル、ベンジル等が含まれる。

[0126] 式中のL₁は単結合または-CH₂-であり、L₂は単結合または-CH₂-である。ここで、L₁が-CH₂-である場合、L₂は単結合であり、L₂が-CH₂-である場合、L₁は単結合である。すなわち、L₁とL₂の組み合わせとしては、(i) L₁=単結合、L₂=単結合、(ii) L₁=-CH₂-、L₂=単

結合、(iii) L_1 = 単結合、 L_2 = $-CH_2-$ の3通りが挙げられる。

[0127] 式中の n はメチレン基の数を表し、 n は1又は2である。

[0128] 工程Aは、水酸基を有する α -アミノ酸(V')を、環化試薬を用いて環化し、環状スルファミダイト誘導体(IV')を製造する工程である。この反応は、溶媒の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、 $-40^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度、好ましくは $-40^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で、反応混合物を1時間 $\sim$ 24時間攪拌することにより行うことができる。

[0129] 環化試薬として具体的には塩化チオニル、塩化スルフリルなどが挙げられ、塩化チオニルが好ましく用いられる。また、出発物質に対して1.5 $\sim$ 5当量の環化試薬を好ましく用いることができる。

[0130] 溶媒としては、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジクロロメタン、アセトニトリルなどを挙げることができる。

[0131] 塩基としては、ピリジン、TEA、DIEAなどが挙げられ、ピリジンを好ましく用いることができる。

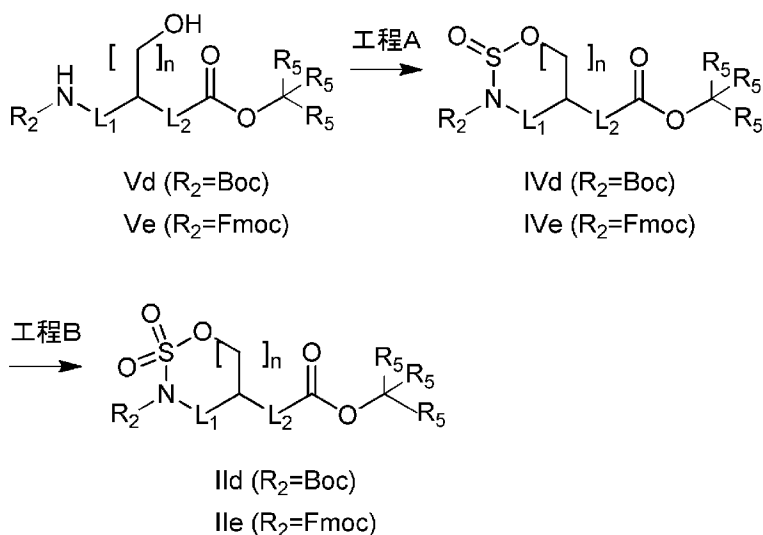
[0132] 工程Bは、環状スルファミダイト誘導体(IV')の環内の硫黄原子を、酸化剤を用いて、スルフォンへと酸化して、環状スルファミダイト誘導体(II')を製造する工程である。この反応は、溶媒の存在または非存在下、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で、反応混合物を1時間 $\sim$ 24時間攪拌することにより行うことができる。

[0133] 酸化剤として具体的には、過酸化水素、有機過酸化物、過硫酸塩、ハロゲン酸化物塩、またはハロゲン酸化物塩と遷移金属触媒との組み合わせが挙げられる。これらのうちでは、3-クロロ過安息香酸、オキシソ、過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒との組み合わせが好ましく用いられ、過ヨウ素酸塩として、より具体的には、過ヨウ素酸ナトリウムまたは過ヨウ素酸カリウムを好ましく用いることができる。ルテニウム触媒として、より具体的には、三塩化ルテニウム無水物または三塩化ルテニウム水和物が好ましく用いられる。また、酸化剤として過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒の組み合わせを用いる場合、出発物質に対して、1.5 $\sim$ 5当量の過ヨウ素酸塩、および0.01 $\sim$

0. 2当量のルテニウム触媒が好ましく用いられる。

[0134] 溶媒として、好ましくは、アセトニトリル、水、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびこれらの組み合わせが用いられ、アセトニトリルと水の混合溶媒がより好ましく用いられる。

[0135] ある局面において、工程Cの出発物質として用いられる環状スルファミダート誘導体(IIIdまたはIIe)は、公知の化合物を出発物質に用いて、以下に示す工程Aおよび工程Bを含む方法により製造することができる。



[0136] 式中のR₅は、置換基を有していてもよいC₁–C₆アルキルまたは芳香環であり、好ましくは、例えば、メチル、エチル、フェニル等である。

[0137] 式中のL₁は単結合または–CH₂–であり、L₂は単結合または–CH₂–である。ここで、L₁が–CH₂–である場合、L₂は単結合であり、L₂が–CH₂–である場合、L₁は単結合である。すなわち、L₁とL₂の組み合わせとしては、(i) L₁=単結合、L₂=単結合、(ii) L₁=–CH₂–、L₂=単結合、(iii) L₁=単結合、L₂=–CH₂–の3通りが挙げられる。

[0138] 式中のnはメチレン基の数を表し、nは1又は2である。

[0139] 工程Aは、水酸基を有するα-アミノ酸(Vd)または(Ve)を、環化試薬を用いて環化し、環状スルファミダート誘導体(IVd)または(IVe)を製造する工程である。この反応は、溶媒の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、–40℃～25℃の温度、好ましくは–40℃～0℃の温度で、反応混

合物を1時間～24時間攪拌することにより行うことができる。

[0140] 工程Bは、環状スルファミダイト誘導体(IVd)または(IVe)の環内の硫黄原子を、酸化剤を用いて、スルホンへと酸化して、環状スルファミダイト誘導体(IIId)または(IIe)を製造する工程である。この反応は、溶媒の存在または非存在下、 -20°C ～ 25°C の温度で、反応混合物を1時間～24時間攪拌することにより行うことができる。

[0141] 工程Aと工程Bでは、それぞれ先に述べたとおりの環化試薬、酸化剤、溶媒、および塩基を用いて反応を行うことができる。また、得られる環状スルファミダイト誘導体(IIId)または(IIe)は、製造方法1だけでなく、製造方法2の出発物質として用いることができる。この場合、式中の R_2 は $R_{2'}$ と読み替える。

[0142] 上述の各反応工程を経て得られる目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0143] また、本発明の化合物およびその化学的に許容し得る塩には、上述の各反応工程を経て得られる目的化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、前記式(I)、(I')、(I'')、および前記式(II)は1以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

[0144] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物は、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0145] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、当該化合物は、そのフリー体に常法に従って変換することができる。

[0146] なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本

明細書に組み入れられる。

実施例

[0147] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0148] 高速液体クロマトグラフィーの条件1

装置：Waters社製UPLC ACQUITY；

カラム：BEH (1.7 μ m, 2.1 mm I.D. x 50 mm, Waters社製)；

移動相：0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B)；

溶出法：5%Bから100%B (4.0分)、100%Bで保持 (0.5分) のステップワイズな溶媒勾配溶出；

流速：0.5 mL/分。

カラム温度：35℃。

[0149] 高速液体クロマトグラフィーの条件2

装置：Waters社製UPLC ACQUITY；

カラム：BEH (1.7 μ m, 2.1 mm I.D. x 50 mm, Waters社製)；

移動相：0.1%ギ酸を含有する水 (A) 及び0.1%ギ酸を含有するアセトニトリル (B)；

溶出法：5%Bから100%B (4.0分)、100%Bで保持 (0.5分) のステップワイズな溶媒勾配溶出；

流速：0.5 mL/分。

カラム温度：25℃。

[0150] 高速液体クロマトグラフィーの条件3

装置：Waters社製UPLC ACQUITY；

カラム：CHIRALCELL OD-3R (3.0 μ m, 4.6 mm I.D. x 50 mm, ダイセル社製)；

移動相：0.1%ギ酸を含有する水（A）及び0.1%ギ酸を含有するアセトニトリル（B）；

溶出法：5%Bから100%B（4.0分）、100%Bで保持（0.5分）のステップワイズな溶媒勾配溶出；

流速：1.5 mL／分。

カラム温度：25℃。

[0151] 高速液体クロマトグラフィーの条件4

装置：Waters社製UPLC ACQUITY；

カラム：CHIRALPAK IA-3（3.0 μ m, 4.6 mm I.D., $\times$ 50 mm, ダイセル社製）；

移動相：10 mM酢酸アンモニウムを含有する水（A）及び10 mM酢酸アンモニウムを含有するメタノール（B）；

溶出法：5%Bから60%B（0.5分）、60%Bから80%B（3.0分）、80%Bから100%B（0.5分）、100%Bで保持（0.5分）のステップワイズな溶媒勾配溶出；

流速：1.2 mL／分。

カラム温度：25℃。

[0152] 高速液体クロマトグラフィーの条件5

装置：Waters社製UPLC ACQUITY；

カラム：CHIRALPAK IG-3（3.0 μ m, 4.6 mm I.D., $\times$ 50 mm, ダイセル社製）；

移動相：10 mM酢酸アンモニウムを含有する水（A）及び10 mM酢酸アンモニウムを含有するメタノール（B）；

溶出法：5%Bから60%B（0.1分）、60%Bから100%B（3.4分）、100%Bで保持（1.0分）のステップワイズな溶媒勾配溶出；

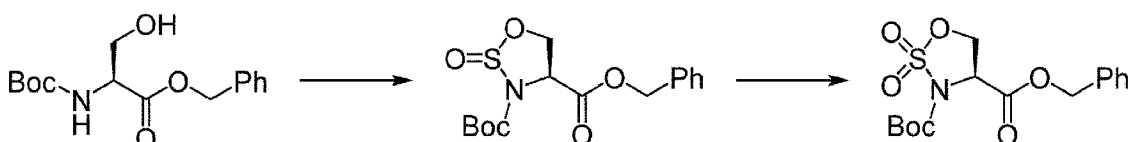
流速：1.2 mL／分。

カラム温度：25℃。

[0153] ^1H -NMRスペクトルは、AVANCE III HD 400 BBF0-SMART probe (Bruker 製) を用いて測定し、内部標準物質として用いた Me_4Si のケミカルシフトを0 ppmとし、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。分析対象化合物のシグナルのケミカルシフトはppmで表記した。シグナルの分裂の略語は、s = シングレット、b r s = ブロードシングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、d d = ダブルダブルレット、m = マルチプレットで表記し、シグナルの分列幅はJ値 (Hz) で表記した。シグナルの積分値は、各シグナルのシグナル面積強度の比をもとに算出した。

[0154] Boc-Ser-OBzl を出発原料とする製造例

実施例 1 : (4S)-5-tertボトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイト-4-カルボン酸ベンジル



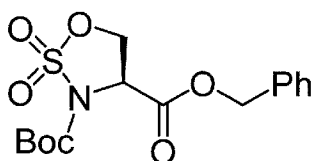
1) 塩化チオニル 16.1 g (135 mmol)、酢酸エチル 400 mL からなる溶液を -15°C に冷却し、Boc-Ser-OBzl 20 g (68 mmol)、酢酸エチル 50 mL からなる溶液を5分かけて滴下した。そのままの温度で5分攪拌した後、ピリジン 26.8 g (338 mmol) を5分かけて滴下した。そのままの温度で15分攪拌した後、室温で22時間攪拌した。反応混合物に水 200 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を1N-塩酸 200 mL および10%食塩水 200 mL で洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-tertボトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル 23.9 g の粗精製物をジアステレオ混合物として得た。

[0155] 2) (4S)-5-tertボトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル粗精製物 23.9 g、アセトニトリル 100 mL からなる溶液を 0°C に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 21.7 g (101 mmol)、塩化ルテニウム水和物 0.14 g (0.68 mmol)、

水 300 mL からなる溶液を8分かけて滴下した。そのままの温度で22分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に10%炭酸ナトリウム水 60 mL、水 100 mL、酢酸エチル 220 mLを加えた後、有機層と水層に分離した。得られた水層を再び酢酸エチル 100 mLを加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を併せて10%食塩水 200 mLで洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-t-ブトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 22.3 gを粗精製物として得た。

[0156] 3) (4S)-5-t-ブトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダートカルボン酸ベンジル粗精製物 22.3 g、酢酸エチル 70 mLからなる混合物を50℃に加熱し、その溶液にヘキサン 280 mLを加え析出物が出現した後、室温で2時間攪拌して、析出物を減圧ろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥し(4S)-5-t-ブトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 19.8 g (収率: 2工程81.6%)を白色結晶として得た。

[0157] (4S)-5-t-ブトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダート-4-カルボン酸ベンジル



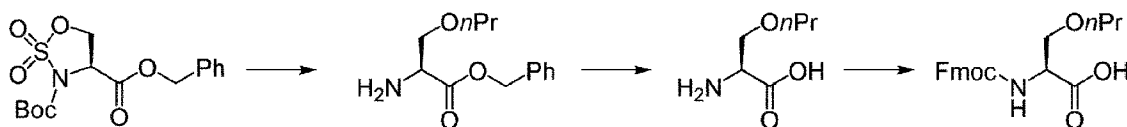
光学純度: 99.9% ee (検出波長205 nm、保持時間: 2.87分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

UV強度比: 99.2% (検出波長205 nm、保持時間: 2.77分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.50 (9H, s)、4.67 (1H, dd, $J=9.6, 2.0$)、4.76 (1H, dd, $J=9.6, 6.4$)、4.80–4.86 (1H, m)、5.23 (1H, d, $J=12.0$)、5.32 (1H, d, $J=12.0$)、7.30–7.4

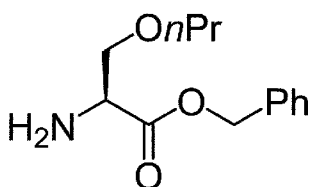
2 (5 H、m)

[0158] 実施例 2 : Fmoc-Ser(OnPr)-OH



1) (4S)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidederivative carbonic acid benzyl 6.00 g (16.7 mmol)、1-プロパノール 120 mL からなる混合物を 90℃ に加熱しながら 12 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 240 mL、5% 炭酸水素ナトリウム水 240 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を 10% 食塩水 240 mL で洗浄することで H-Ser(OnPr)-OBzl を酢酸エチル溶液として得た。

[0159] H-Ser(OnPr)-OBzl



光学純度：99.5% ee (検出波長 205 nm、保持時間 2.76 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 4)

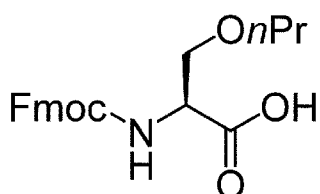
UV 強度比：87.3% (検出波長 205 nm、保持時間 1.42 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

[0160] 2) H-Ser(OnPr)-OBzl 酢酸エチル溶液に 10% パラジウム炭素 0.6 g、メタノール 30 mL の混合物を加えた後、水素ガス雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。パラジウム触媒をセライトを用いて減圧ろ別して得られた混合物を減圧濃縮することで H-Ser(OnPr)-OH 7.82 g を粗精製物として得た。

[0161] 3) H-Ser(OnPr)-OH 7.82 g、水 96 mL、炭酸ナトリウム 4.80 g (45.2 mmol) からなる溶液を 0℃ に冷却し、Fmoc-OSu 4.00 g (11.8 mmol)、アセトニトリル 96 mL からなる溶液を 5 分かけて滴下した。室温で 24 時間攪拌した後、反応

混合物に2N-塩酸 48 mL、水 48 mLを10分かけて加え析出物が出現した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水 24 mLを加え1時間攪拌、さらに水24 mLを加え2時間攪拌した後、析出物を減圧ろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥しFmoc-Ser(n-Pr)-OH 3.60 g (収率: 3工程58.4%)を白色結晶として得た。

[0162] Fmoc-Ser(n-Pr)-OH

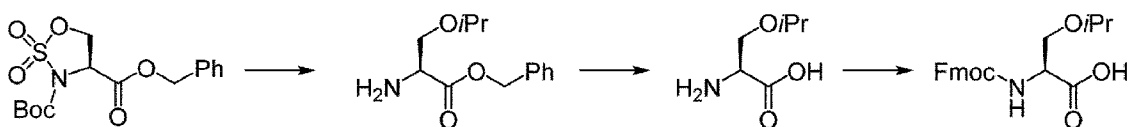


光学純度: 99.6% ee (検出波長205 nm、保持時間3.35分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

UV強度比: 96.2% (検出波長205 nm、保持時間2.74分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.84 (3H, t, $J=7.2$)、1.42–1.56 (2H, m)、3.28–3.42 (2H, m)、3.56–3.70 (2H, m)、4.16–4.34 (4H, m)、7.32 (2H, dt, $J=7.2, 0.8$)、7.42 (2H, t, $J=7.6$)、7.61 (1H, d, $J=8.0$)、7.74 (2H, d, $J=7.8$)、7.89 (2H, d, $J=7.6$)、12.76 (1H, br s) y y

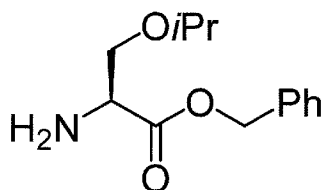
[0163] 実施例3: Fmoc-Ser(i-Pr)-OH



1) (4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジルエステル 1.00 g (2.8 mmol)、2-プロパノール 20 mLからなる混合物を80℃に加熱しながら36時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 20 mL、5%炭酸水素ナトリウム水 2

0 mL、10%食塩水 20 mLを加えた後、有機層と水層に分離した。有機層をH-Ser(i-Pr)-OBzlを酢酸エチル溶液として得た。

[0164] H-Ser(i-Pr)-OBzl



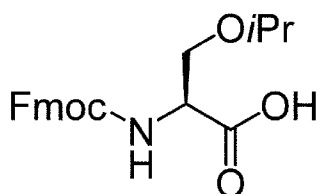
光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

UV強度比：84.4%（検出波長205 nm、保持時間1.38分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0165] 2) H-Ser(i-Pr)-OBzl 酢酸エチル溶液に10%パラジウム炭素 0.15 g、メタノール 5 mLの混合物を加えた後、水素ガス雰囲気下、室温で2時間攪拌した。パラジウム触媒をセライトを用いて減圧ろ別して得られた混合物を減圧濃縮することでH-Ser(i-Pr)-OH 842 mgを粗精製物として得た。

[0166] 3) H-Ser(i-Pr)-OH 842 mg、水 6 mL、炭酸ナトリウム 0.31 g (2.9 mmol) からなる溶液を0℃に冷却し、FmocOSu 0.66 g (2.0 mmol)、アセトニトリル 6 mLからなる溶液を2分かけて滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物に1 N-塩酸 10 mLを5分かけて加え析出物が出現した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を3時間攪拌した後、析出物を減圧ろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥しFmoc-Ser(i-Pr)-OH 667 mg（収率：3工程63.5%）を白色結晶として得た。

[0167] Fmoc-Ser(i-Pr)-OH

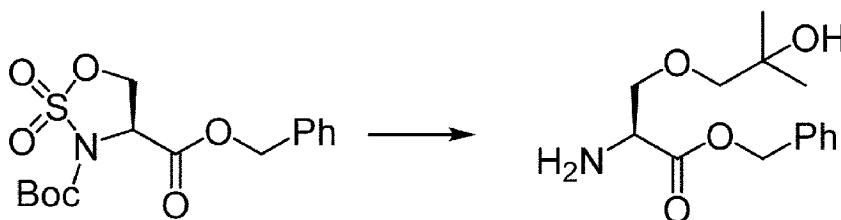


光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間3.25分、高速液体クロマトグラフィーの条件3）

UV強度比：98.7%（検出波長205 nm、保持時間2.74分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

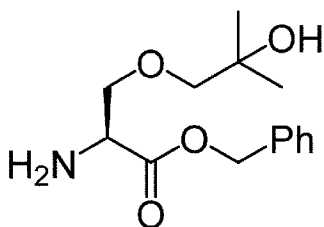
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.06 (3H, d, $J=6.0$), 1.08 (3H, d, $J=6.0$), 3.48–3.66 (3H, m), 4.10–4.32 (4H, m), 7.33 (2H, dt, $J=7.6, 0.8$), 7.42 (2H, t, $J=7.0$), 7.56 (1H, d, $J=8.0$), 7.74 (2H, d, $J=7.8$), 7.89 (2H, d, $J=7.6$), 12.73 (1H, brs)

[0168] 実施例4：H-Ser(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-OBzl



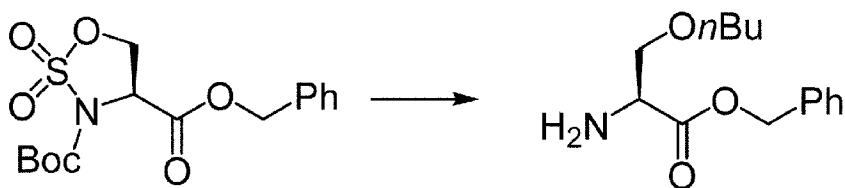
(4S)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidotartronic acid benzyl ester 50 mg (0.10 mmol)、2-メチルプロパン-1,2-ジオール 1.00 mL からの混合物を80℃に加熱しながら30時間攪拌し、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

[0169] H-Ser(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-OBzl

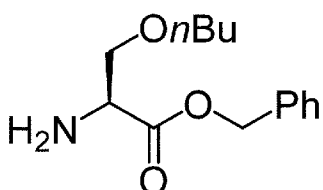


光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間1.78分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

UV強度比：73.3%（検出波長205 nm、保持時間1.22分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

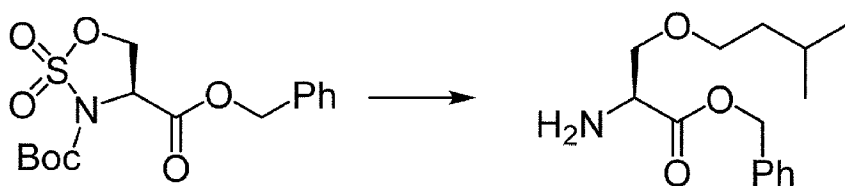
[0170] 実施例 5 : H-Ser (n-Bu) -OBzl

(4S)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamido-L-serine benzyl ester 25 mg (0.07 mmol)、1-ブタノール 0.50 mL からなる混合物を 80℃ に加熱しながら 24 時間攪拌し、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

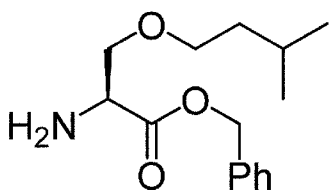
[0171] H-Ser (n-Bu) -OBzl

UV 強度比 : 77.0% (検出波長 205 nm、保持時間 1.83 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 1)

ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 252.48 (M+H⁺)

[0172] 実施例 6 : H-Ser (3-メチルブチル) -OBzl

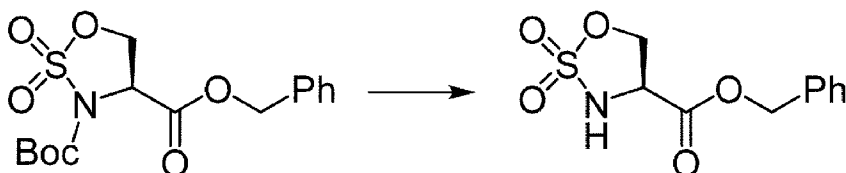
(4S)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamido-L-serine benzyl ester 25 mg (0.07 mmol)、3-メチルブタノール 0.50 mL からなる混合物を 80℃ に加熱しながら 24 時間攪拌し、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

[0173] H-Ser (3-メチルブチル) -OBzl

UV強度比：73.9%（検出波長205nm、保持時間2.00分、高速液体クロマトグラフィーの条件1）

ESI（LC/MSポジティブモード） m/z ：266.52（ $M+H^+$ ）

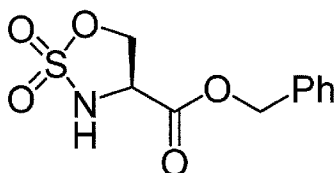
[0174] 実施例7：（4S）-1,2,5-スルファミダート-4-カルボン酸ベンジルエステル



（4S）-5-*t*-ブトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 1.00g（2.8mmol）、2,2,2-トリフルオロエタノール 10mLからなる混合物を70℃に加熱しながら4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 20mL、5%食塩水 40mLを加えた後、有機層と水層に分離した。有機層を減圧下濃縮して（4S）-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジルエステル 734mgを粗精製物として得た。

得られた粗精製物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルーヘキサン）で精製し（4S）-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 649mg（収率：90.2%）を淡黄色固体として得た。

[0175] （4S）-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル



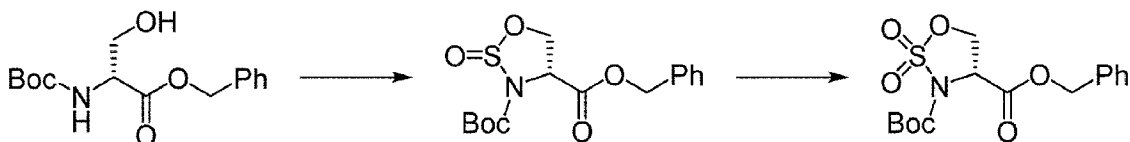
UV強度比：99.6%（検出波長205nm、保持時間1.94分、高速液体クロマトグラフィーの条件1）

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 、400MHz） δ ：4.44–4.52（1H、m）、4.56（1H、dd、 $J=8.8$ 、5.6）、4.74（1H、dd、 $J=8.8$ 、7.6）、5.09–5.18（1H、m）、5.27（

1 H、d、J = 11.6)、5.30 (1 H、d、J = 11.6)、7.32 – 7.44 (5 H、m)

[0176] D-Boc-Ser-OBzlを出発原料とする製造例

実施例8：(4R)-5-tertブトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダイト-4-カルボン酸ベンジル



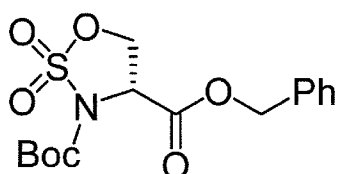
1) 塩化チオニル 8.05 g (67.7 mmol)、アセトニトリル 140 mL からなる溶液を -40°C に冷却し、D-Boc-Ser-OBzl 10.0 g (33.8 mmol)、アセトニトリル 30 mL からなる溶液を5分かけて滴下した。そのままの温度で5分撹拌した後、ピリジン 13.4 g (169 mmol) を5分かけて滴下した。そのままの温度で5分撹拌した後、室温で4時間撹拌した。反応混合物に水 340 mL、および、酢酸エチル 170 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を5%炭酸水素ナトリウム水 170 mL、および、0.5 N-塩酸 170 mL と10%食塩水 170 mL の混合溶液で洗浄した後、減圧下濃縮することで(4R)-5-tertブトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル 10.76 g の粗精製物をジアステレオ混合物として得た。

[0177] 2) (4R)-5-tertブトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル粗精製物 10.76 g、アセトニトリル 160 mL からなる溶液を 0°C に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 10.7 g (50 mmol)、塩化ルテニウム水和物 62 mg (0.30 mmol)、水 160 mL からなる溶液を15分かけて滴下した。そのままの温度で2時間撹拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水 160 mL、酢酸エチル 160 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた水層を再び酢酸エチル 160 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた

有機層を併せて10%食塩水 160 mLで洗浄した後、減圧下濃縮することで(4R)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidotoluenecarboxylic acid benzyl 10.44 gを粗精製物として得た。

[0178] 3) (4R)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidotoluenecarboxylic acid benzyl粗精製物 10.44 g、酢酸エチル 30 mLからなる混合物を40℃に加熱し、その溶液にヘキサン 120 mLを加え析出物が出現した後、室温で2時間攪拌して、析出物を減圧ろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥し(4R)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidotoluenecarboxylic acid benzyl 9.00 g (収率: 2工程74.5%)を白色結晶として得た。

[0179] (4R)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidotoluenecarboxylic acid benzyl

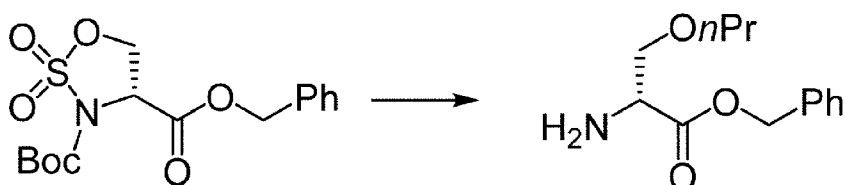


光学純度: 99.9% ee (検出波長205 nm、保持時間2.93分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

UV強度比: 97.7% (検出波長205 nm、保持時間2.77分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

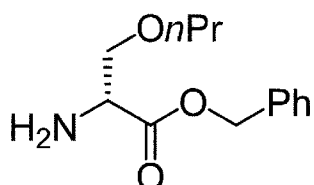
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.49 (9H, s)、4.67 (1H, dd, $J=9.6, 2.2$)、4.76 (1H, dd, $J=9.6, 6.4$)、4.80–4.86 (1H, m)、5.23 (1H, d, $J=12.0$)、5.32 (1H, d, $J=12.0$)、7.30–7.42 (5H, m)

[0180] 実施例9: D-H-Ser(n-Pr)-OBzlのラセミ化



1) 反応混合物：(4R)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidate carbonic acid benzyl 1.00g (2.8mmol)、1-プロパノール 20mL からなる混合物を 90℃ に加熱しながら 15 時間攪拌し、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

[0181] D-H-Ser(n-Pr)-OBzl



光学純度：99.9% ee (検出波長 205 nm、保持時間 2.54 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 4)

UV 強度比：82.1% (検出波長 205 nm、保持時間 1.40 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

[0182] 2) 酢酸エチル溶液 1：反応混合物に酢酸エチル 40 mL、5% 炭酸水素ナトリウム水 40 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を HPLC を用いて分析した。

光学純度：99.9% ee (検出波長 205 nm、保持時間 2.55 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 4)

UV 強度比：84.7% (検出波長 205 nm、保持時間 1.42 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

[0183] 3) 酢酸エチル溶液 2：得られた酢酸エチル溶液 1 を 2 つに分けてその一方を 10% 食塩水 20 mL で 2 回洗浄し、得られた有機層を HPLC を用いて分析した。

光学純度：99.8% ee (検出波長 205 nm、保持時間 2.55 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 4)

UV 強度比：85.1% (検出波長 205 nm、保持時間 1.42 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

[0184] 4) 粗精製物 1：得られた酢酸エチル溶液 2 を 2 つに分けて、一方は水浴を 25℃ に設定して減圧下濃縮し、得られた D-H-Ser(n-Pr)-O

BzIの粗精製物をHPLCを用いて分析した。

光学純度：82.8% ee（検出波長205 nm、保持時間2.54分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

UV強度比：79.7%（検出波長205 nm、保持時間1.39分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0185] 5) 粗精製物2：2つに分けたもう一方の有機層は水浴を50℃に設定して減圧下濃縮し、得られたD-H-Ser(n-Pr)-OBzIの粗精製物をHPLCを用いて分析した。

光学純度：72.6% ee（検出波長205 nm、保持時間2.53分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

UV強度比：79.1%（検出波長205 nm、保持時間1.39分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0186] 実施例10：D-H-Ser(n-Pr)-OBzIの光学純度安定性

1) 実施例9で製造した2種類の酢酸エチル溶液を室温で3日間静置し、HPLCを用いて分析した。

酢酸エチル溶液1：

光学純度：91.5% ee（検出波長205 nm、保持時間2.54分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

酢酸エチル溶液2：

光学純度：94.7% ee（検出波長205 nm、保持時間2.54分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

[0187] 2) 実施例9で製造した2種類の酢酸エチル溶液を室温で5日間静置し、HPLCを用いて分析した。

酢酸エチル溶液1：

光学純度：85.6% ee（検出波長205 nm、保持時間2.56分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

酢酸エチル溶液2：

光学純度：88.9% ee（検出波長205 nm、保持時間2.55分、高

速液体クロマトグラフィーの条件4)

[0188] 3) 実施例9で製造した2種類の酢酸エチル溶液を室温で10日間静置し、HPLCを用いて分析した。

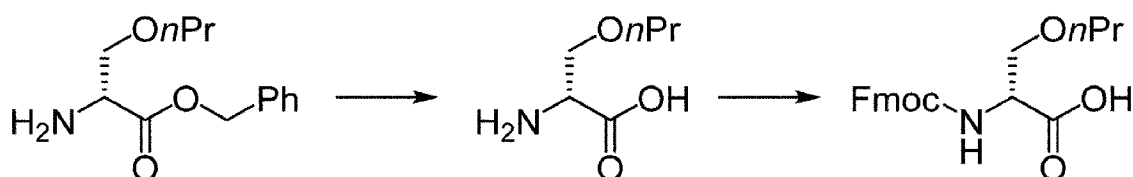
酢酸エチル溶液1:

光学純度: 76.8% ee (検出波長205 nm、保持時間2.55分、高速液体クロマトグラフィーの条件4)

酢酸エチル溶液2:

光学純度: 82.9% ee (検出波長205 nm、保持時間2.54分、高速液体クロマトグラフィーの条件4)

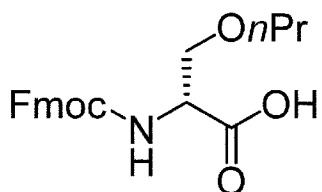
[0189] 実施例11: D-Fmoc-Ser(n-Pr)-OH



1) 実施例9で製造し、2つに分けた酢酸エチル溶液1のもう一方に10%パラジウム炭素 0.15 g、メタノール 5 mLの混合物を加えた後、水素ガス雰囲気下、室温で2時間攪拌した。パラジウム触媒をセライトを用いて減圧ろ別して得られた混合物を減圧濃縮することでD-H-Ser(n-Pr)-OH 854 mgを粗精製物として得た。

[0190] 2) D-H-Ser(n-Pr)-OH 845 mg、水 8 mL、炭酸ナトリウム 0.40 g (3.77 mmol) からなる溶液を0°Cに冷却し、FmocOSu 337 mg (1.00 mmol)、アセトニトリル 8 mLからなる溶液を5分かけて滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物に1 N-塩酸 8 mLを加え析出物が出現した後、室温で1時間20分攪拌した。反応混合物に0.1 N-塩酸 2 mLを加え、さらに1時間20分攪拌した後、析出物を減圧ろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥しD-Fmoc-Ser(n-Pr)-OH 3.60 g (収率: 3工程58.4%)を白色結晶として得た。

[0191] D-Fmoc-Ser(n-Pr)-OH

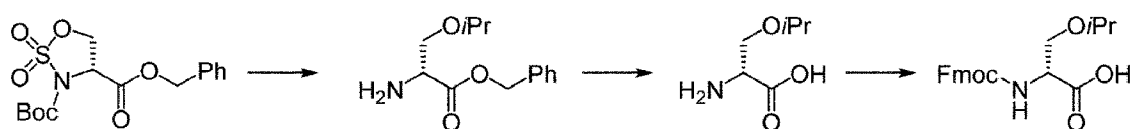


光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間3.12分、高速液体クロマトグラフィーの条件3）

UV強度比：97.3%（検出波長205 nm、保持時間2.74分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

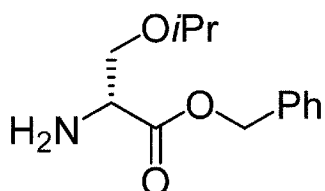
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.84 (3H, t, $J=7.2$)、1.42–1.56 (2H, m)、3.28–3.42 (2H, m)、3.56–3.70 (2H, m)、4.16–4.34 (4H, m)、7.32 (2H, dt, $J=7.2, 0.8$)、7.42 (2H, t, $J=7.6$)、7.61 (1H, d, $J=8.0$)、7.74 (2H, d, $J=7.8$)、7.89 (2H, d, $J=7.6$)、12.76 (1H, br s)

[0192] 実施例12：D-Fmoc-Ser(i-Pr)-OH



1) (4R)-5-tert-butoxycarbonyl-1,2,5-sulfamidederivative carbonic acid benzyl 50 mg (0.14 mmol)、2-プロパノール 1 mL からなる混合物を80℃に加熱しながら30時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 1 mL、5%炭酸水素ナトリウム水 0.5 mL、10%食塩水 0.5 mLを加えた後、有機層と水層に分離した。有機層をD-H-Ser(i-Pr)-OBzlを酢酸エチル溶液として得た。

[0193] D-H-Ser(i-Pr)-OBzl



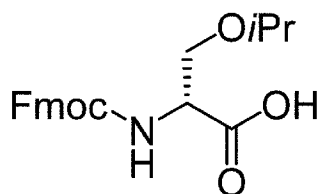
光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間2.21分、高速液体クロマトグラフィーの条件4）

UV強度比：78.5%（検出波長205 nm、保持時間1.36分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0194] 2) D-H-Ser(i-Pr)-OBzl 酢酸エチル溶液に10%パラジウム炭素 15 mg、メタノール 1 mLの混合物を加えた後、水素ガス雰囲気下、室温で1時間攪拌した。パラジウム触媒をセライトを用いて減圧ろ別して得られた混合物を減圧濃縮することでD-H-Ser(i-Pr)-OH 27 mgを粗精製物として得た。

[0195] 3) D-H-Ser(i-Pr)-OH 27 mg、水 0.5 mL、炭酸ナトリウム 25 mg (0.235 mmol) からなる溶液を0℃に冷却し、FmocOSu 33 mg (0.098 mmol)、アセトニトリル 0.5 mLからなる溶液を2分かけて滴下した。室温で5時間攪拌した後、反応混合物に1N-塩酸 10 mLを5分かけて加え析出物が出現した後、室温で2時間攪拌し、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

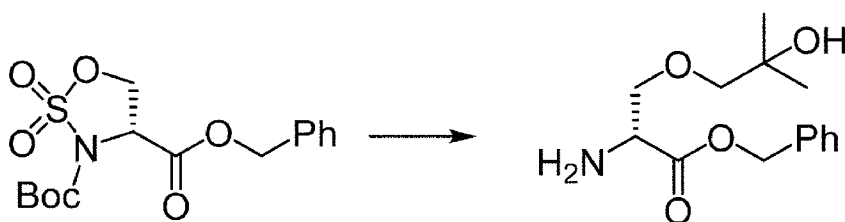
[0196] D-Fmoc-Ser(i-Pr)-OH



光学純度：>95% ee、光学異性体と不純物が分離せず正確な値は不明（検出波長205 nm、保持時間3.05分、高速液体クロマトグラフィーの条件3）

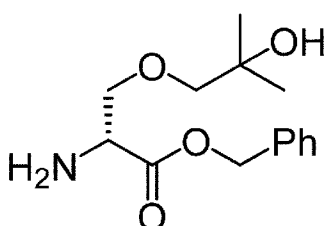
UV強度比：85.6%（検出波長205 nm、保持時間2.70分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0197] 実施例13：D-H-Ser(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-OBzl



(4R) - 5 - t - ブトキシカルボニル - 1, 2, 5 - スルファミダートカルボン酸ベンジルエステル 50 mg (0.14 mmol)、2 - メチルプロパン - 1, 2 - ジオール 1 mL からなる混合物を 80℃ に加熱しながら 30 時間攪拌し、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

[0198] D - H - S e r (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - O B z l

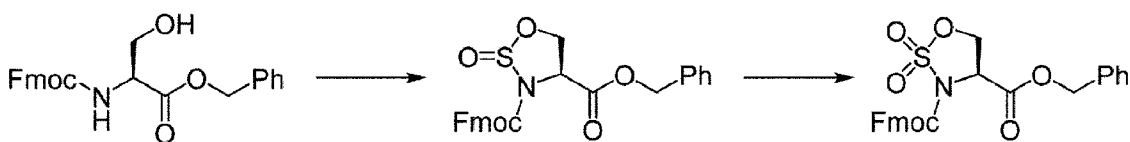


光学純度：99.9% ee (検出波長 205 nm、保持時間 2.16 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 4)

UV 強度比：73.4% (検出波長 205 nm、保持時間 1.22 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

[0199] Fmoc - S e r - O B z l を出発原料とする製造例

実施例 14：(4S) - 5 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニル - 1, 2, 5 - スルファミダート - 4 - カルボン酸ベンジル



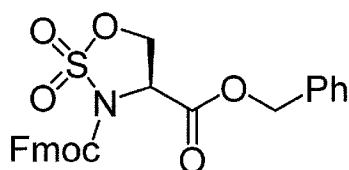
1) 塩化チオニル 14.3 g (120 mmol)、酢酸エチル 350 mL からなる溶液を -15℃ に冷却し、Fmoc-Ser-OBzl 25 g (60 mmol)、酢酸エチル 100 mL からなる溶液を 10 分かけて滴下した。そのままの温度で 5 分攪拌した後、ピリジン 23.7 g (300 mmol) を 10 分かけて滴下した。そのままの温度で 5 分攪拌した後、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水 200 mL を加えた後、有機層

と水層に分離した。得られた有機層を1 N-塩酸 200 mLおよび10%食塩水 200 mLで洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル 28.0 gの粗精製物をジアステレオ混合物として得た。

[0200] 2) (4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル粗精製物 28.0 g、アセトニトリル 200 mLからなる溶液を-10℃に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 19.3 g (90 mmol)、塩化ルテニウム水和物 0.12 g (0.6 mmol)、水 300 mLからなる溶液を15分かけて滴下した。そのままの温度で15分攪拌した後、室温で23時間攪拌した。反応混合物に水 100 mL、酢酸エチル 300 mLを加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を10%食塩水 200 mLで洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル 28.7 gを粗精製物として得た。

[0201] 3) 得られた粗精製物は、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）で精製し(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル 15.2 g（収率：2工程53.0%）を白色粉体として得た。

[0202] (4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル



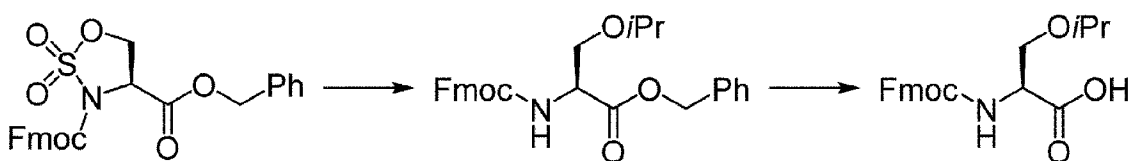
光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間4.02分、高速液体クロマトグラフィーの条件3）

UV強度比：95.2%（検出波長205 nm、保持時間3.31分、高速

液体クロマトグラフィーの条件2)

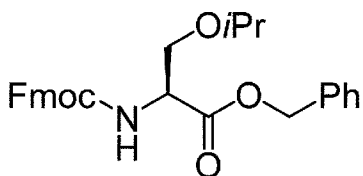
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4.22–4.34 (1H, m)、4.46 (1H, dd, $J=10.4, 7.2$)、4.58 (1H, dd, $J=10.4, 7.2$)、4.70–4.96 (3H, m)、5.20–5.32 (2H, m)、7.28–7.38 (7H, m)、7.42 (2H, t, $J=7.6$)、7.62–7.80 (4H, m)

[0203] 実施例15: Fmoc-Ser(i-Pr)-OBzl (リン酸二水素ナトリウム添加)



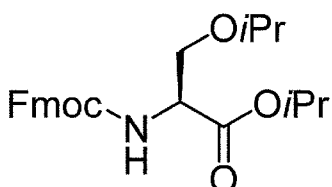
1) (4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 1.00g (2.0mmol)、リン酸二水素ナトリウム 1.00g、2-プロパノール 4mL、2,2,2-トリフルオロエタノール 2mLからなる混合物を70℃に加熱しながら6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 20mL、10%食塩水 20mLを加えた後、有機層と水層に分離した。有機層をFmoc-Ser(i-Pr)-OBzl 酢酸エチル溶液として得た。

[0204] Fmoc-Ser(i-Pr)-OBzl



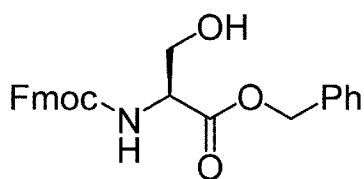
UV強度比: 82.4% (検出波長205nm、保持時間3.54分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

[0205] Fmoc-Ser(i-Pr)-O(i-Pr)



UV強度比：1.0%（検出波長205nm、保持時間3.41分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0206] Fmoc-Ser-OBzl

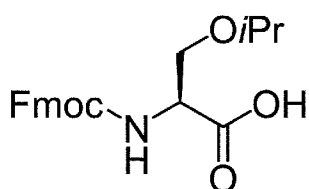


UV強度比：7.7%（検出波長205nm、保持時間2.87分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

目的物が82.4%で生成し、2-プロパノールと反応せずにスルファミダートが開環したFmoc-Ser-OBzlが7.7%生成した。酸性塩（この場合はリン酸二水素ナトリウム）を用いた場合、同一出発原料を用い、酸性塩を使用していない実施例16と比較して、副生成物の生成が3倍近く減少した。

[0207] 2) Fmoc-Ser(i-Pr)-OBzl 酢酸エチル溶液に10%パラジウム炭素 0.10g、メタノール 4mLの混合物を加えた後、水素ガス雰囲気下、室温で1時間30分撹拌した。パラジウム触媒をセライトを用いて減圧ろ別して得られた混合物を減圧濃縮することでFmoc-Ser(i-Pr)-OH 0.80gを粗精製物として得た。

[0208] Fmoc-Ser(i-Pr)-OH

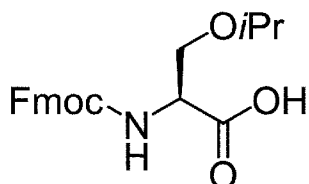


UV強度比：77.8%（検出波長205nm、保持時間2.70分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0209] 3) Fmoc-Ser(i-Pr)-OH 0.80g、水 6mL、炭酸ナトリウム 0.30g（2.8mmol）、アセトニトリル 2mLからなる溶液を室温で3時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル 5mLを加えて有機層と水層に分離した。水層をFmoc-Ser(i-Pr)-O

H水溶液として得た。得られたFmoc-Ser(i-Pr)-OH水溶液に1N-塩酸 6 mLを加え析出物が出現した後、室温で4時間攪拌した。析出物を減圧ろ取して、得られた湿性末をHPLCを用いて分析した。

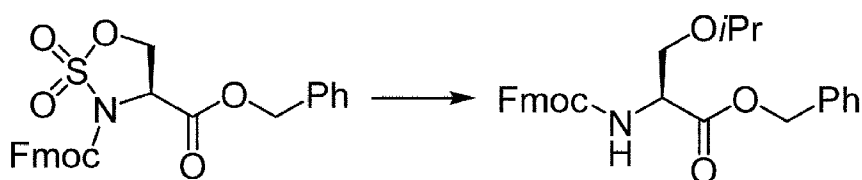
[0210] Fmoc-Ser(i-Pr)-OH



光学純度：99.9% ee (検出波長205 nm、保持時間3.25分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

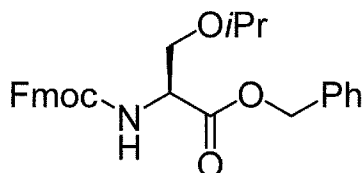
UV強度比：87.0% (検出波長205 nm、保持時間2.70分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

[0211] 実施例16：Fmoc-Ser(i-Pr)-OBzl (リン酸二水素ナトリウム非添加)



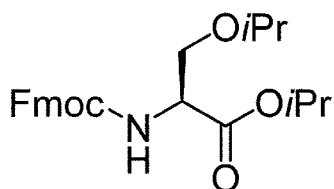
(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 50 mg (0.10 mmol)、2-プロパノール 0.30 mLからなる混合物を80℃に加熱しながら2時間攪拌し、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

[0212] Fmoc-Ser(i-Pr)-OBzl



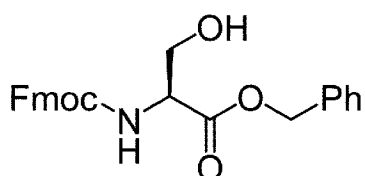
UV強度比：70.1% (検出波長205 nm、保持時間3.53分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

[0213] Fmoc-Ser(i-Pr)-O(i-Pr)



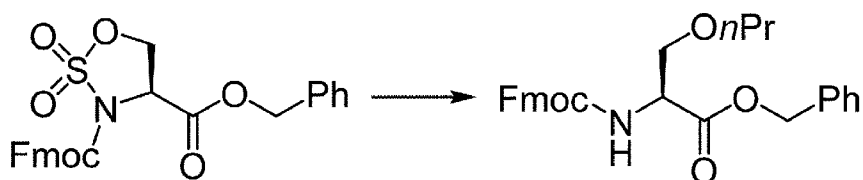
UV強度比：1.93%（検出波長205nm、保持時間3.42分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0214] Fmoc-Ser-OBzl



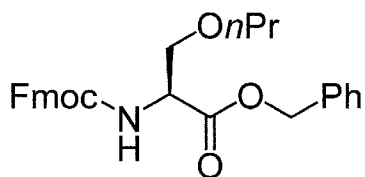
UV強度比：21.6%（検出波長205nm、保持時間2.87分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0215] 実施例17：Fmoc-Ser(n-Pr)-OBzl（リン酸二水素ナトリウム添加）

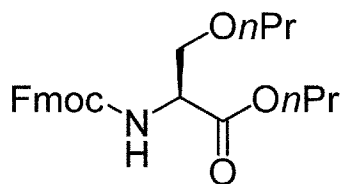


（4S）-5-（9-フルオレニル）メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 50mg（0.10mmol）、リン酸二水素ナトリウム 24mg、1-プロパノール 0.20mL、2,2,2-トリフルオロエタノール 0.10mLからなる混合物を70℃に加熱しながら2時間攪拌し、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

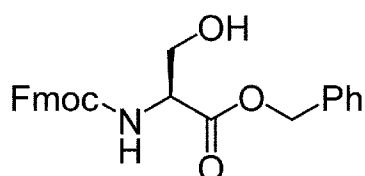
[0216] Fmoc-Ser(n-Pr)-OBzl



UV強度比：81.3%（検出波長205nm、保持時間3.56分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

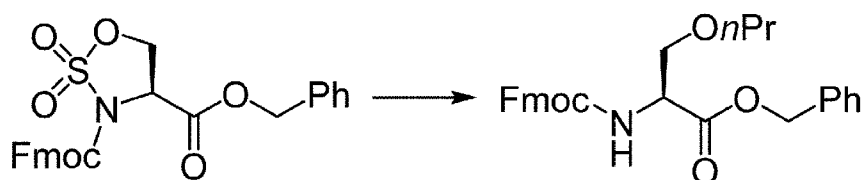
[0217] Fmoc-Ser(n-Pr)-O(n-Pr)

UV強度比：1.4%（検出波長205nm、保持時間3.46分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

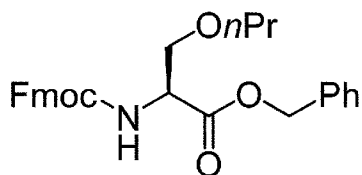
[0218] Fmoc-Ser-OBzl

UV強度比：3.5%（検出波長205nm、保持時間2.87分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

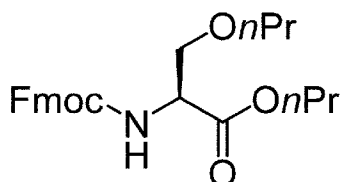
目的物が81.3%で生成し、目的物がさらに1-プロパノールと反応しエステル交換がおこった副生成物（Fmoc-Ser(n-Pr)-O(n-Pr)）が1.4%生成した。酸性塩（この場合はリン酸二水素ナトリウム）を用いた場合、同一出発原料を用い、酸性塩を用いずに反応を行った実施例18と比較して、目的物の収率が10%近く改善し、副生成物の生成が6倍近く減少した。

[0219] 実施例18：Fmoc-Ser(n-Pr)-OBzl（リン酸二水素ナトリウム非添加）

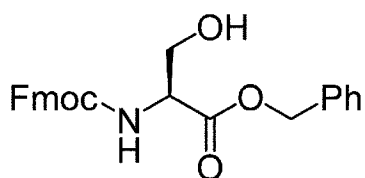
（4S）-5-（9-フルオレニル）メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 0.59g（1.23mmol）、1-プロパノール 2.4mL、2,2,2-トリフルオロエタノール 1.2mLからなる混合物を70℃に加熱しながら2時間攪拌し、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

[0220] Fmoc-Ser(n-Pr)-OBzl

UV強度比：68.2%（検出波長205nm、保持時間3.56分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

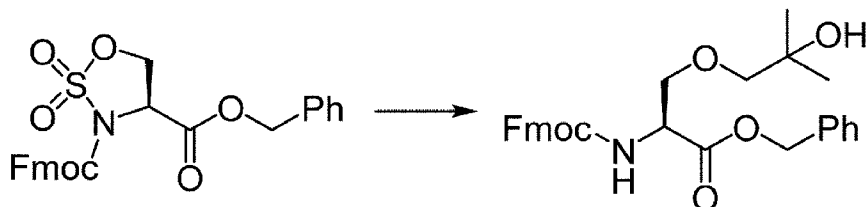
[0221] Fmoc-Ser(n-Pr)-O(n-Pr)

UV強度比：8.0%（検出波長205nm、保持時間3.46分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0222] Fmoc-Ser-OBzl

UV強度比：4.1%（検出波長205nm、保持時間2.87分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

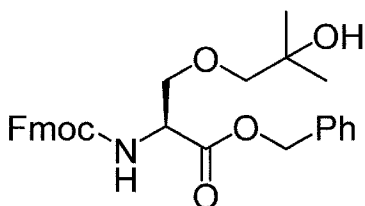
[0223] 実施例19：Fmoc-Ser(2-ヒドロキシー2-メチルプロピル)-OBzl（リン酸二水素ナトリウム非添加）



（4S）-5-（9-フルオレニル）メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 0.59g（1.23mmol）、2-メチルプロパン-1,2-ジオール 2.4mL、2,2,2-トリフルオロエタノール 1.2mLからなる混合物を70℃に加熱しながら4時間

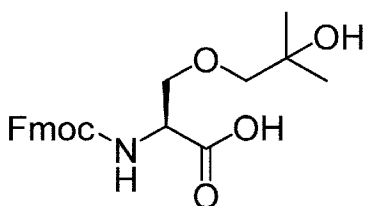
攪拌し、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

[0224] Fmoc-Ser(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-OBzl



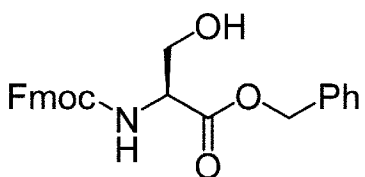
UV強度比：42.8%（検出波長205nm、保持時間3.09分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0225] Fmoc-Ser(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-OH



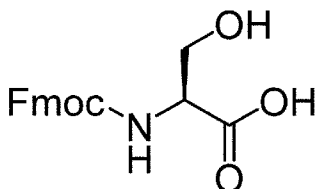
UV強度比：11.3%（検出波長205nm、保持時間2.31分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0226] Fmoc-Ser-OBzl



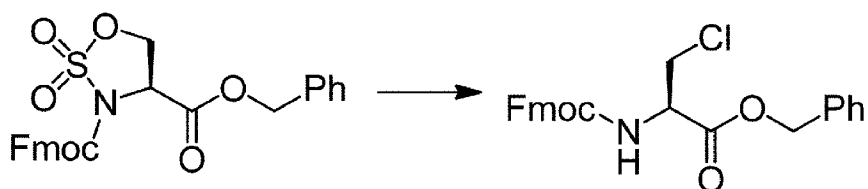
UV強度比：20.0%（検出波長205nm、保持時間2.87分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0227] Fmoc-Ser-OH



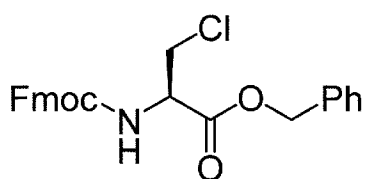
UV強度比：3.8%（検出波長205nm、保持時間2.08分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

[0228] 実施例20：Fmoc-Ala(CI)-OBzl



(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 50 mg (0.1 mmol)、ピリジン塩酸塩 23 mg (0.2 mmol)、1-プロパノール 0.20 mL、2,2,2-トリフルオロエタノール 0.10 mL からの混合物を 70°C に加熱しながら 1 時間攪拌し、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

[0229] Fmoc-Ala(Cl)-OBzl



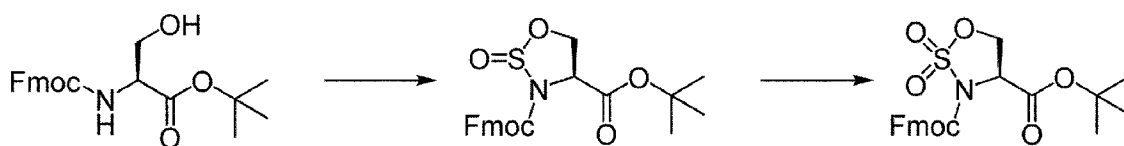
UV 強度比：91.5% (検出波長 205 nm、保持時間 3.36 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 436.41 ($M+H^+$)

酸性塩としてピリジン塩酸塩を用いたところ、原料と 1-プロパノールが反応せずにピリジン塩酸塩由来の塩化物イオンにより開環したクロロ体 (Fmoc-Ala(Cl)-OBzl) が得られた。酸性塩としてリン酸二水素ナトリウムを用いると目的物を効率的に与えることがわかった。

[0230] Fmoc-Ser-Ot-Bu を出発原料とする製造例

実施例 21：(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダート-4-カルボン酸第三ブチル



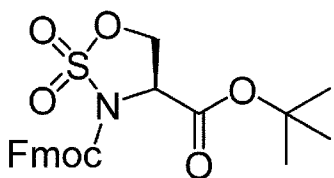
1) 塩化チオニル 1.61 g (13.5 mmol)、ジクロロメタン 20 mL からの溶液を -40°C に冷却し、Fmoc-Ser-Ot-Bu

2.00 g (5.2 mmol)、ジクロロメタン 5 mL からなる溶液を5分かけて滴下した。そのままの温度で15分攪拌した後、ピリジン 2.68 g (33.8 mmol) を5分かけて滴下した。そのままの温度で20分攪拌した後、0℃で20分、室温で1時間30分攪拌した。反応混合物に水 30 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた水層にジクロロメタン 20 mL を加えて、再度有機層と水層に分離した。得られた有機層を併せて5% NaHCO₃ 30 mL および10%食塩水 30 mL で洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸第三ブチル 2.22 g の粗精製物をジアステレオ混合物として得た。

[0231] 2) (4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸第三ブチル粗精製物 2.22 g、アセトニトリル 30 mL からなる溶液を0℃に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 1.67 g (7.8 mmol)、塩化ルテニウム水和物 11 mg (0.05 mmol)、水 30 mL からなる溶液を5分かけて滴下した。そのままの温度で1時間30分攪拌した後、室温で20分攪拌した。反応混合物に5% NaHCO₃ 60 mL、水 60 mL、酢酸エチル 40 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた水層に酢酸エチル 40 mL を加えて、再度有機層と水層に分離した。得られた有機層を併せて10%食塩水 30 mL で洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸第三ブチル 2.25 g を粗精製物として得た。

[0232] 3) 得られた粗精製物は、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）で精製し(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸第三ブチル 1.87 g (収率：2工程83.9%)を白色粉体として得た。

[0233] (4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1, 2, 5-スルファミダイトカルボン酸第三ブチル



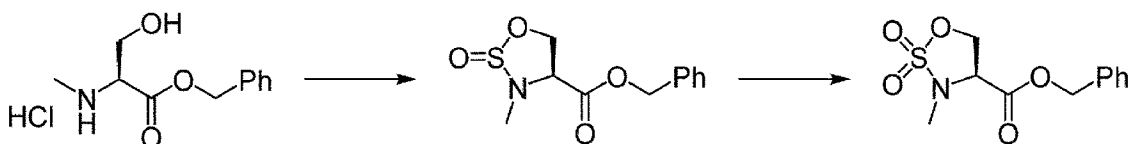
UV強度比：96.9%（検出波長205nm、保持時間3.24分、高速液体クロマトグラフィーの条件1）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.50 (9H, s)、4.35 (1H, t, $J=7.6$)、4.48 (1H, dd, $J=10.4, 7.6$)、4.61 (1H, dd, $J=10.4, 7.6$)、4.70–4.88 (3H, m)、7.31–7.37 (2H, m)、7.39–7.45 (2H, m)、7.58–7.80 (4H, m)

ESI (LC/MSネガティブモード) m/z : 444.33 ($M-H^+$)

[0234] H-MeSer-OBzlを出発原料とする製造例

実施例22：(4S)-5-メチル-1,2,5-スルファミダート-4-カルボン酸ベンジル



1) 塩化チオニル 2.38g (20mmol)、ジクロロメタン 50mLからなる溶液を -15°C に冷却し、H-MeSer-OBzl塩酸塩 2.50g (10mmol)を加えた。そのままの温度で5分攪拌した後、ピリジン 4.75g (60mmol)を5分かけて滴下した。そのままの温度で5分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 25mLを加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を1N-塩酸 25mLおよび10%食塩水 25mLで洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)-5-メチル-1,2,5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル 2.06gの粗精製物をジアステレオ混合物として得た。

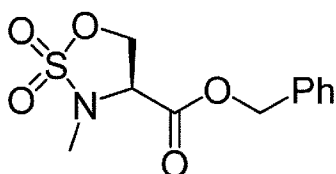
[0235] 2) (4S)-5-メチル-1,2,5-スルファミダイトカルボン酸ベンジル粗精製物 2.06g、アセトニトリル 20mLからなる溶液を-

5℃に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 3.21g (15mmol)、塩化ルテニウム水和物 62mg (0.3mmol)、水 30mLからなる溶液を5分かけて滴下した。そのままの温度で5分攪拌した後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水 20mL、酢酸エチル 40mLを加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を10%食塩水 20mLで洗浄した後、減圧下濃縮することで5-メチル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 1.87gを粗精製物として得た。

[0236] 3) 得られた粗精製物、酢酸エチル 4mLからなる混合物を40℃に加熱し、その溶液にヘキサン 12mLを加え析出物が出現した後、室温で50分間攪拌して、析出物を減圧ろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥し(4S)-5-メチル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 1.14g (収率:2工程42.0%)を淡黄色結晶として得た。

光学純度:99.9% ee (検出波長205nm、保持時間2.58分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

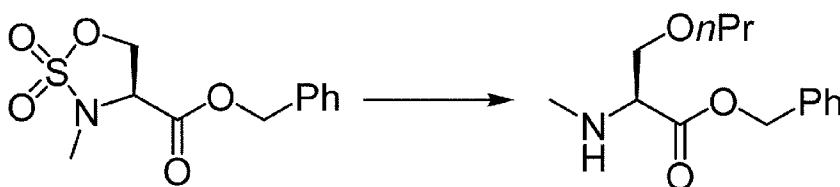
[0237] (4S)-5-メチル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル



UV強度比:96.3% (検出波長205nm、保持時間2.29分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.95 (3H, s)、4.10 (1H, dd, J=7.6, 6.4)、4.60-4.72 (2H, m)、5.24 (1H, d, J=12.0)、5.28 (1H, d, J=12.0)、7.32-7.44 (5H, m)

[0238] 実施例23: H-MeSer(n-Pr)-OBzl

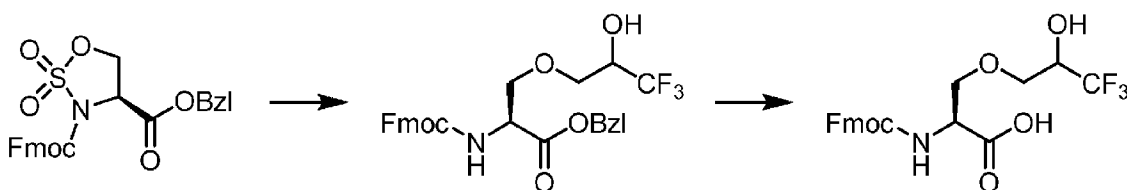


(4S)-5-メチル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 0.28 g (1.0 mmol)、2-プロパノール 5.6 mL からなる混合物を 90℃ に加熱しながら 13 時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン 16.4 mL、5% 炭酸水素ナトリウム水 16.4 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。有機層を H-MeSer(n-Pr)-OBzl を酢酸エチル溶液として得て、HPLC を用いて分析した。

UV 強度比: 91.8% (検出波長 205 nm、保持時間 1.65 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 1)

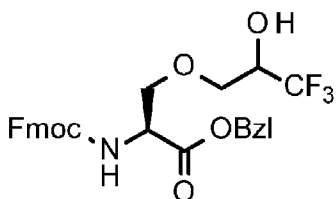
ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z: 252.48 (M+H⁺)

[0239] 実施例 24: Fmoc-Ser(CH₂CH(OH)CF₃)-OH (リン酸二水素ナトリウム添加)



1) (4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸ベンジル 100 mg (0.208 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 100 mg、3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール 0.543 g (4.17 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール 0.2 mL からなる混合物を 70℃ に加熱しながら 48 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 1 mL、2 N 塩酸水 1 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。水層はさらに酢酸エチル 1 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層を併せて Fmoc-Ser(CH₂CH(OH)CF₃)-OBzl 酢酸エチル溶液とした。

[0240] Fmoc-Ser(CH₂CH(OH)CF₃)-OBzl

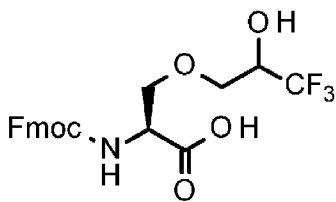


UV強度比：50.9%（検出波長205nm、保持時間3.24分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

ESI（LC/MSポジティブモード） m/z ：530.59（ $M+H^+$ ）

[0241] 2) Fmoc-Ser(CH₂CH(OH)CF₃)-OBzl 酢酸エチル溶液に10%パラジウム炭素 20mgを加えた後、水素ガス雰囲気下、室温で3時間攪拌することでFmoc-Ser(CH₂CH(OH)CF₃)-OH酢酸エチル溶液として得た。

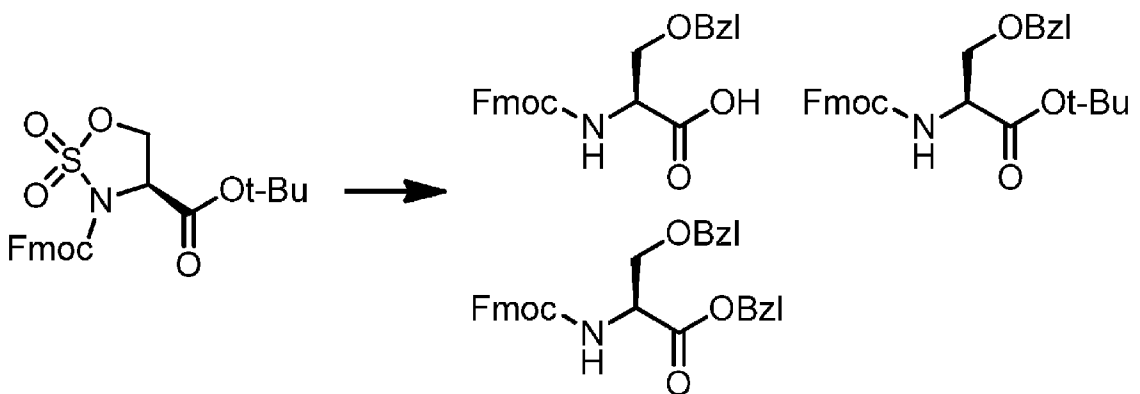
[0242] Fmoc-Ser(CH₂CH(OH)CF₃)-OH



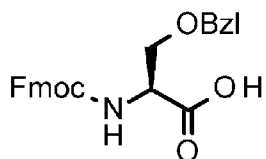
UV強度比：52.3%（検出波長205nm、保持時間2.52分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

ESI（LC/MSネガティブモード） m/z ：438.39（ $M-H^+$ ）

[0243] 実施例25：Fmoc-Ser(Bzl)-OH（リン酸二水素ナトリウム添加）

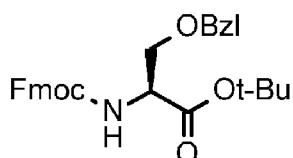


（4S）-5-（9-フルオレニル）メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸第三ブチル 50mg（0.11mmol）、リン酸二水素ナトリウム 50mg、ベンジルアルコール 0.30mL（2.91mmol）からなる混合物を90℃に加熱しながら2時間攪拌した後、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

[0244] Fmoc-Ser(Bzl)-OH

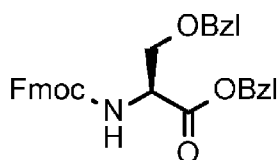
UV強度比：39.5%（検出波長205nm、保持時間2.93分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

ESI（LC/MSネガティブモード） m/z ：416.43（ $M-H^+$ ）

[0245] Fmoc-Ser(Bzl)-Ot-Bu

UV強度比：22.9%（検出波長205nm、保持時間3.72分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

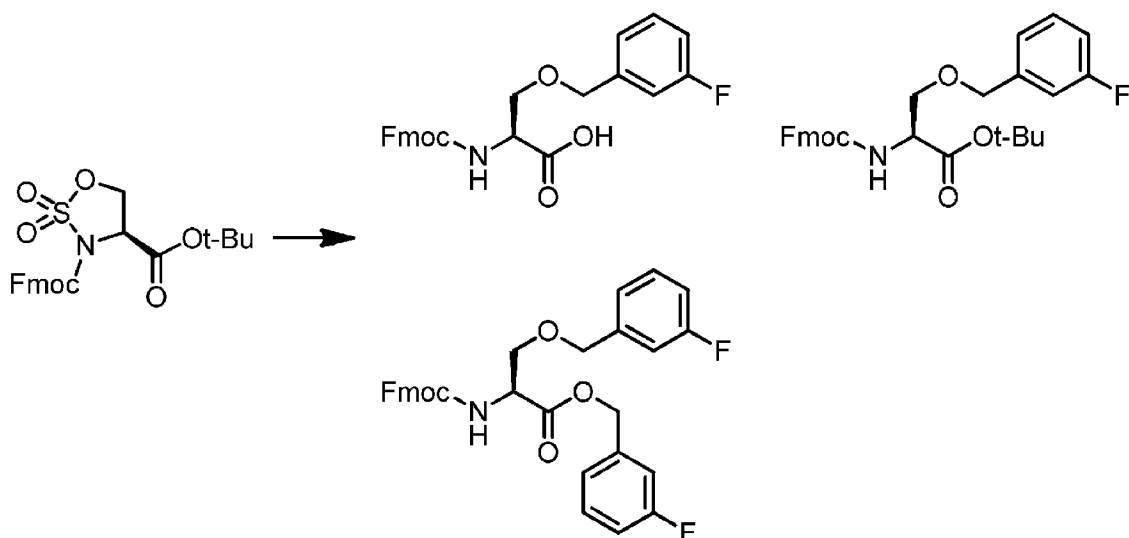
ESI（LC/MSポジティブモード） m/z ：474.68（ $M+H^+$ ）

[0246] Fmoc-Ser(Bzl)-OBzl

UV強度比：22.9%（検出波長205nm、保持時間3.65分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

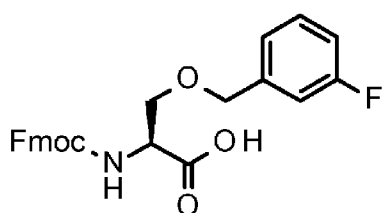
ESI（LC/MSポジティブモード） m/z ：474.68（ $M+H^+$ ）

[0247] 実施例26：Fmoc-Ser(CH₂-3F-C₆H₄)-OH（リン酸二水素ナトリウム添加）



(4S) - 5 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニル - 1, 2, 5 - スルファミダートカルボン酸第三ブチル 50 mg (0.11 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 50 mg、3 - フルオロベンジルアルコール 0.30 mL (2.78 mmol) からなる混合物を 90℃ に加熱しながら 2 時間攪拌した後、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

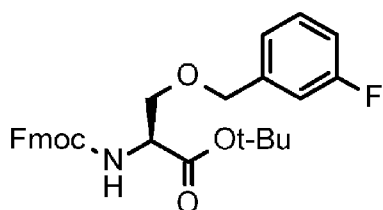
[0248] Fmoc-Ser(CH₂-3F-C₆H₄)-OH



UV 強度比 : 38.4% (検出波長 205 nm、保持時間 2.95 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

ESI (LC/MS ネガティブモード) m/z : 434.51 (M - H⁺)

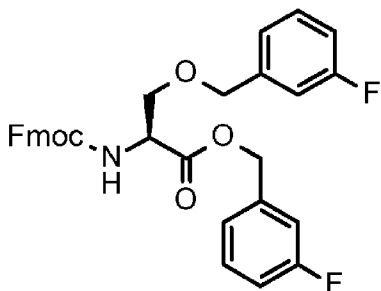
[0249] Fmoc-Ser(CH₂-3F-C₆H₄)-Ot-Bu



UV 強度比 : 2.90% (検出波長 205 nm、保持時間 3.71 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

ESI (LC/MSポジティブモード) m/z : 492.65 ($M+H^+$)

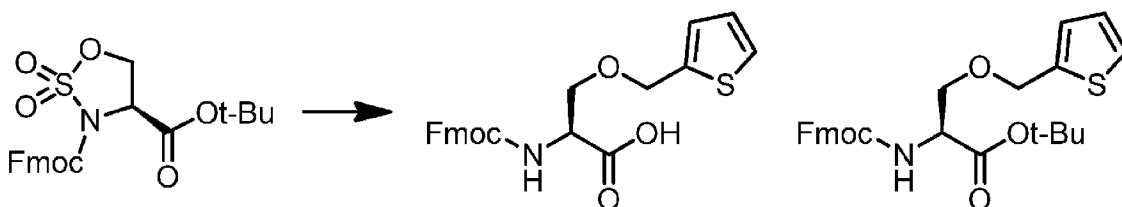
[0250] Fmoc-Ser($CH_2-3F-C_6H_4$)-OCH $_2-3F-C_6H_4$



UV強度比 : 8.35% (検出波長 205 nm、保持時間 3.71 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

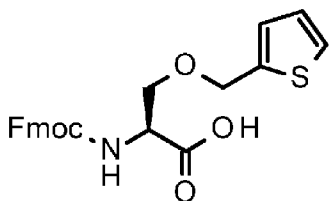
ESI (LC/MSポジティブモード) m/z : 544.67 ($M+H^+$)

[0251] 実施例 27 : Fmoc-Ser(CH_2-2 -チエニル)-OH (リン酸二水素ナトリウム添加)



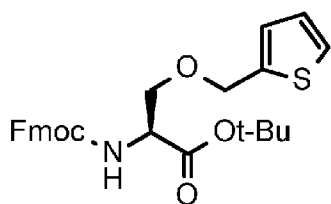
(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸第三ブチル 45 mg (0.11 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 45 mg、2-チオフェンメタノール 0.27 mL (2.86 mmol) からなる混合物を室温で 48 時間攪拌した後、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

Fmoc-Ser(CH_2-2 -チエニル)-OH



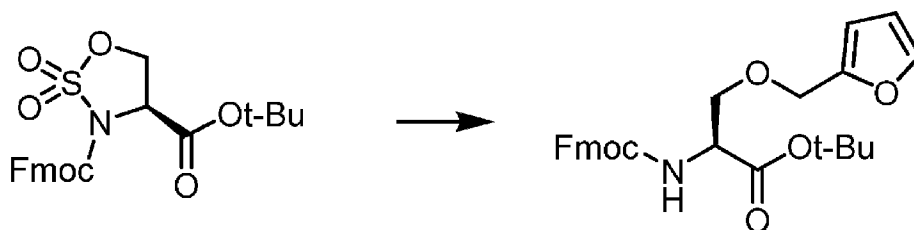
UV強度比 : 8.61% (検出波長 205 nm、保持時間 2.85 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

ESI (LC/MSポジティブモード) m/z : 422.37 ($M+H^+$)

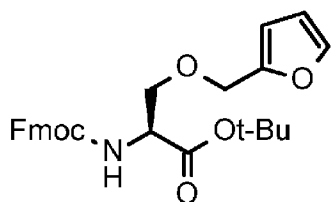
[0252] Fmoc-Ser(CH₂-2-チエニル)-Ot-Bu

UV強度比：23.3%（検出波長205nm、保持時間3.63分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

ESI（LC/MSネガティブモード） m/z ：480.70（ $M-H^+$ ）

[0253] 実施例28：Fmoc-Ser(CH₂-2-フリル)-Ot-Bu（リン酸二水素ナトリウム添加）

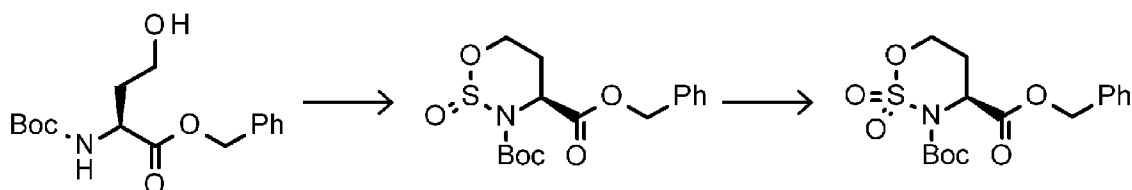
（4S）-5-（9-フルオレニル）メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダートカルボン酸第三ブチル 45mg（0.11mmol）、リン酸二水素ナトリウム 45mg、2-フルフリルアルコール 0.27mL（3.11mmol）からなる混合物を室温で48時間攪拌した後、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

Fmoc-Ser(CH₂-2-furyl)-Ot-Bu

UV強度比：18.6%（検出波長205nm、保持時間3.49分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

ESI（LC/MSポジティブモード） m/z ：464.64（ $M+H^+$ ）

[0254] Boc-homoSer-OBzlを出発原料とする製造例実施例29：（4S）-3-tert-ブトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-

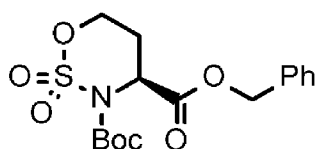
1, 2, 3-オキサチアジナン-4-カルボン酸ベンジル

1) 塩化チオニル 7.46 g (62.7 mmol)、酢酸エチル 200 mL からなる溶液を -15°C に冷却し、Boc-homoSer-OBzl 10.00 g (31.3 mmol)、酢酸エチル 30 mL からなる溶液を 5 分かけて滴下した。そのままの温度で 5 分撹拌した後、ピリジン 12.4 g (157 mmol) を 5 分かけて滴下した。 -15°C で 5 分撹拌した後、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物に水 100 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層に 1 N HCl 100 mL を加えて、再度有機層と水層に分離した。得られた有機層を 10% 食塩水 100 mL で洗浄した後、減圧下濃縮することで (4S)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソ-1, 2, 3-オキサチアジナン-4-カルボン酸ベンジル 10.90 g をジアステレオ混合物の粗精製物として得た。

[0255] 2) (4S)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソ-1, 2, 3-オキサチアジナン-4-カルボン酸ベンジル粗精製物 10.90 g、アセトニトリル 90 mL からなる溶液を -10°C に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 10.05 g (47.0 mmol)、塩化ルテニウム水和物 195 mg (0.94 mmol)、水 150 mL からなる溶液を 10 分かけて滴下した。 -10°C で 15 分撹拌した後、室温で 1 時間 40 分撹拌した。反応混合物に水 50 mL、酢酸エチル 150 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた水層に酢酸エチル 40 mL を加えて、再度有機層と水層に分離した。得られた有機層を 2 N HCl 水 20 mL および 10% 食塩水 200 mL からなる混合物で洗浄した後、減圧下濃縮することで (4S)-3-tert-ブトキシカルボニル-2, 2-ジオキソ-1, 2, 3-オキサチアジナン-4-カルボン酸ベンジル 6.72 g を粗精製物として得た。

[0256] 3) 得られた粗精製物は、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）で精製し（4S）－3－t－ブトキシカルボニル－2，2－ジオキソ－1，2，3－オキサチアジナン－4－カルボン酸ベンジル 1.75 g（収率：2工程15.1%）を白色粉体として、（S）－Boc－Gly（2－クロロエチル）－OBzl 2.50 g（収率：2工程22.5%）を淡黄色粉体として得た。

[0257] （4S）－3－t－ブトキシカルボニル－2，2－ジオキソ－1，2，3－オキサチアジナン－4－カルボン酸ベンジル

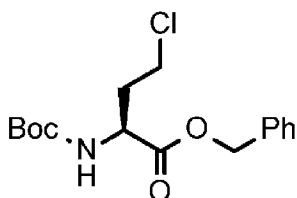


光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間：2.90分、高速液体クロマトグラフィーの条件3）

UV強度比：96.3%（検出波長205 nm、保持時間2.83分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.43 (9H, s)、2.35–2.50 (1H, m)、2.60–2.70 (1H, m)、4.55–4.65 (1H, m)、4.72 (1H, dt, $J=11.2, 4.8$)、5.21 (2H, d, $J=2.4$)、5.24 (1H, dd, 5.6, 2.4)、7.30–7.40 (5H, m)

[0258] （S）－Boc－Gly（2－クロロエチル）－OBzl



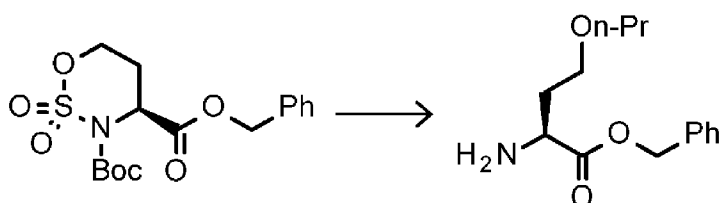
光学純度：99.9% ee（検出波長205 nm、保持時間：3.07分、高速液体クロマトグラフィーの条件5）

UV強度比：98.3%（検出波長205 nm、保持時間3.71分、高速液体クロマトグラフィーの条件2）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44 (9H, s)、2.08-2.20 (1H, m)、2.28-2.40 (1H, m)、3.57 (2H, t, 7.2)、4.43-4.53 (1H, m)、5.08-5.20 (1H, m)、4.18 (2H, dd, $J=14.8, 12.0$)、7.31-7.41 (5H, m)

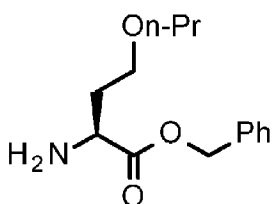
ESI (LC/MSポジティブモード) m/z : 328.57、330.55 ($M+H^+$)

[0259] 実施例30: H-homoSer (n-Pr)-OH



(4S)-3-t-ブトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナ-4-カルボン酸ベンジル 50mg (0.134mmol)、1-プロパノール 1mL からの混合物を80℃に加熱しながら40時間攪拌した後、反応混合物をHPLCを用いて分析した。

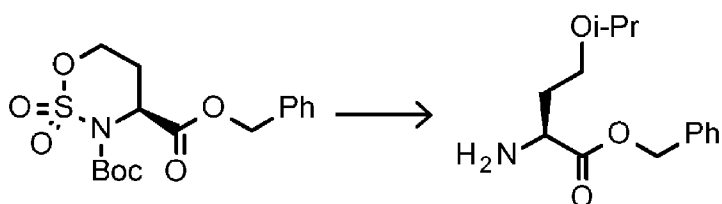
[0260] H-homoSer (n-Pr)-OBzl



UV強度比: 87.5% (検出波長205nm、保持時間1.50分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

ESI (LC/MSポジティブモード) m/z : 252.60 ($M+H^+$)

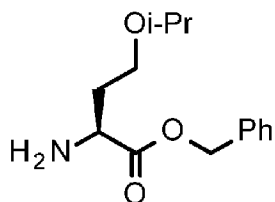
[0261] 実施例31: H-homoSer (i-Pr)-OH



(4S)-3-i-ブトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナ-4-カルボン酸ベンジル

オキサチアジナン-4-カルボン酸ベンジル 50 mg (0.134 mmol)、2-プロパノール 1 mL からなる混合物を 80℃ に加熱しながら 40 時間攪拌した後、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

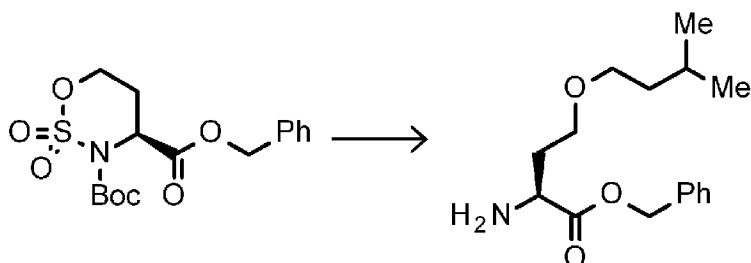
[0262] H-homoSer(i-Pr)-OBzl



UV 強度比：84.2% (検出波長 205 nm、保持時間 1.47 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

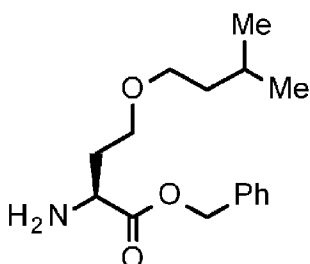
ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 252.60 ($M+H^+$)

[0263] 実施例 32 : H-homoSer(3-メチルブチル)-OBzl



(4S)-3-tert-butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-1,2,3-oxathiazadine-4-carboxylic acid benzyl ester 50 mg (0.134 mmol)、3-メチルブタノール 1 mL からなる混合物を 80℃ に加熱しながら 40 時間攪拌した後、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

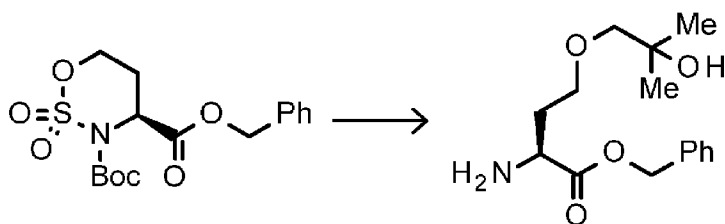
[0264] H-homoSer(3-メチルブチル)-OBzl



UV 強度比：84.8% (検出波長 205 nm、保持時間 1.84 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

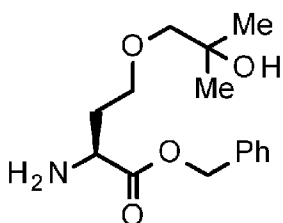
ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 280.62 ($M+H^+$)

[0265] 実施例 33 : H-h o m o S e r (2 - ヒ ド ロ キ シ - 2 - メ チ ル プ ロ ピ ル) - O B z l



(4S) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 2, 2 - ジオキソ - 1, 2, 3 - オキサチアジナン - 4 - カルボン酸ベンジル 50 mg (0.134 mmol)、2 - メチルプロパン - 1, 2 - ジオール 1 mL からなる混合物を 80 °C に加熱しながら 40 時間攪拌した後、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

[0266] H - h o m o S e r (2 - ヒ ド ロ キ シ - 2 - メ チ ル プ ロ ピ ル) - O B z l

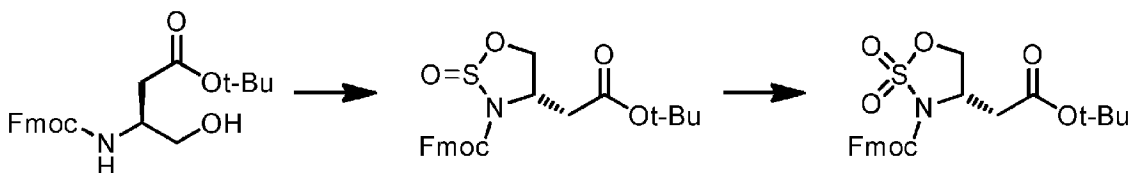


UV 強度比 : 70.9 % (検出波長 205 nm、保持時間 1.29 分、高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 282.60 (M+H⁺)

[0267] Fmoc - A s p (O t - B u) - O L を出発原料とする製造例

実施例 34 : (4S) - 5 - (9 - フ ル オ レ ニ ル) メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル - 1, 2, 5 - ス ル フ ア ミ ダ ト - 4 - 酢 酸 第 三 ブ チ ル



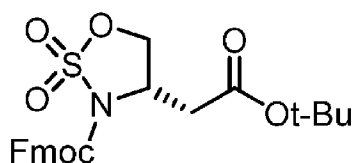
1) 塩化チオニル 2.38 g (20.0 mmol)、酢酸エチル 80 mL からなる溶液を -40 °C に冷却し、Fmoc - A s p (O t - B u) - O L 4.00 g (10.0 mmol)、ジクロロメタン 12 mL からな

る溶液を5分かけて滴下した。そのままの温度で5分撹拌した後、ピリジン

3.96 g (50.0 mmol) を5分かけて滴下した。−40℃で5分撹拌した後、室温で2間撹拌した。反応混合物に水 40 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層に1 N HCl 40 mL を加えて、再度有機層と水層に分離した。得られた有機層を10%食塩水 40 mL で洗浄した後、減圧下濃縮することで(4R)−5−(9−フルオレニル)メトキシカルボニル−1, 2, 5−スルファミダイト−4−酢酸第三ブチル 4.65 g をジアステレオ混合物の粗精製物として得た。

[0268] 2) (4R)−5−(9−フルオレニル)メトキシカルボニル−1, 2, 5−スルファミダイト−4−酢酸第三ブチル粗精製物 4.65 g、アセトニトリル 20 mL からなる溶液を−10℃に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 3.21 g (15.0 mmol)、塩化ルテニウム水和物 21 mg (0.1 mmol)、水 60 mL からなる溶液を10分かけて滴下した。−20℃で5分撹拌した後、室温で3時間撹拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム 1.20 g (11.3 mmol)、水 60 mL、酢酸エチル 90 mL を加えた後、有機層と水層に分離した。得られた有機層をNaCl 6.00 g (102 mmol)、水 54 mL からなる混合物で洗浄した後、減圧下濃縮することで(4S)−5−(9−フルオレニル)メトキシカルボニル−1, 2, 5−スルファミダイト−4−酢酸第三ブチル 4.31 g を粗精製物として得た。

[0269] (4S)−5−(9−フルオレニル)メトキシカルボニル−1, 2, 5−スルファミダイト−4−酢酸第三ブチル



光学純度：99.9% ee (検出波長205 nm、保持時間：3.63分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

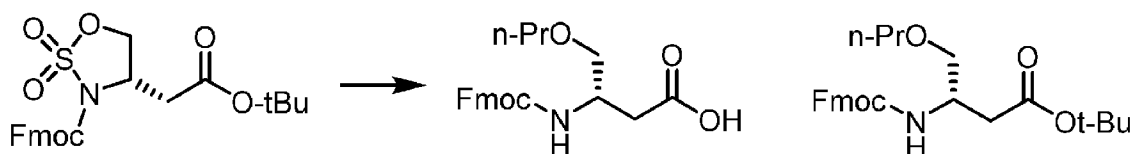
UV強度比：79.2% (検出波長205 nm、保持時間3.43分、高速

液体クロマトグラフィーの条件2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.44 (9H, s)、2.68–2.80 (1H, m)、2.82–2.96 (1H, m)、4.33 (1H, t, $J=7.2$)、4.48–4.53 (4H, m)、4.81 (1H, dd, 9.6, 6.0)、7.31–7.45 (4H, m)、7.66–7.79 (4H, m)

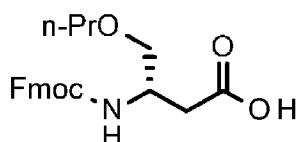
ESI (LC/MS ネガティブモード) m/z : 504.49 ($\text{M}+\text{HCO}_2^-$)

[0270] 実施例35: (3S)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニルアミノ-4-n-プロポキシ酪酸 (リン酸二水素ナトリウム添加)



(4S)-5-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-1,2,5-スルファミダート-4-酢酸第三ブチル 50 mg (0.108 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 50 mg、1-プロパノール 1 mL からなる混合物を 70℃ に加熱しながら 2 時間攪拌した後、反応混合物を HPLC を用いて分析した。

[0271] (3S)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニルアミノ-4-n-プロポキシ酪酸

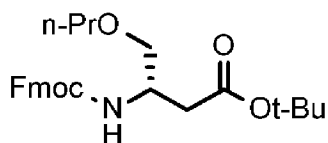


光学純度: 99.9% ee (検出波長 205 nm、保持時間: 3.21 分、高速液体クロマトグラフィーの条件3)

UV 強度比: 24.6% (検出波長 205 nm、保持時間 2.67 分、高速液体クロマトグラフィーの条件2)

ESI (LC/MS ネガティブモード) m/z : 428.42 ($\text{M}+\text{HCO}_2^-$)

[0272] (3S) - 3 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニルアミノ - 4 - n -
プロポキシ酪酸第三ブチル

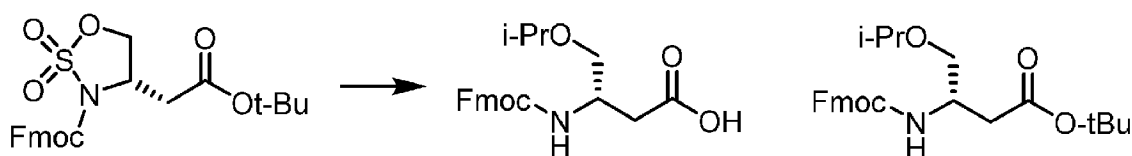


光学純度：99.9% ee (検出波長205 nm、保持時間：3.89分、
 高速液体クロマトグラフィーの条件3)

UV強度比：29.9% (検出波長205 nm、保持時間3.61分、高速
 液体クロマトグラフィーの条件2)

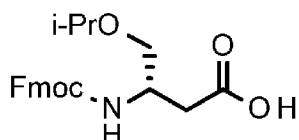
ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 440.70 (M+H⁺)

[0273] 実施例36：(3S) - 3 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニルアミ
ノ - 4 - i - プロポキシ酪酸 (リン酸二水素ナトリウム添加)



(4S) - 5 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニル - 1, 2, 5 - ス
 ルファミダート - 4 - 酢酸第三ブチル 30 mg (0.065 mmol)、
 リン酸二水素ナトリウム 30 mg、2-プロパノール 0.6 mL からな
 る混合物を70℃に加熱しながら2時間攪拌した後、反応混合物をHPLC
 を用いて分析した。

[0274] (3S) - 3 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニルアミノ - 4 - i -
プロポキシ酪酸

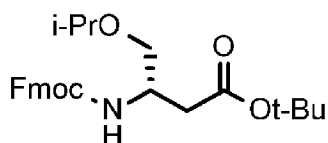


光学純度：99.9% ee (検出波長205 nm、保持時間：3.16分、
 高速液体クロマトグラフィーの条件3)

UV強度比：7.2% (検出波長205 nm、保持時間2.64分、高速液
 体クロマトグラフィーの条件2)

ESI (LC/MS ネガティブモード) m/z : 382.63 ($M - H^+$)

[0275] (3S) - 3 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニルアミノ - 4 - i -
プロポキシ酪酸第三ブチル



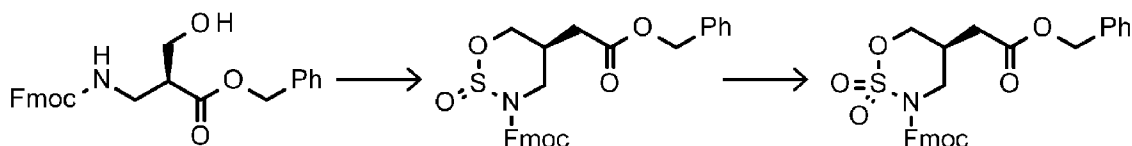
光学純度: 99.9% ee (検出波長 205 nm、保持時間: 3.82 分、
 高速液体クロマトグラフィーの条件 3)

UV 強度比: 22.2% (検出波長 205 nm、保持時間 3.57 分、高速
 液体クロマトグラフィーの条件 2)

ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z : 440.70 ($M + H^+$)

[0276] (2S) - 3 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒド
 ロキシメチルプロピオン酸ベンジルを出発原料とする製造例

実施例 37: (5S) - 3 - (9-フルオレニル) メトキシカルボニル - 2
, 2-ジオキソ - 1, 2, 3-オキサチアジナン - 5-カルボン酸ベンジル

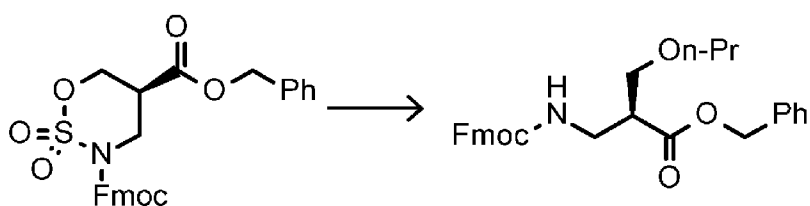


1) 塩化チオニル 2.38 g (20.0 mmol)、酢酸エチル 80
 mL からなる溶液を -40°C に冷却し、(2S) - 3 - (9-フルオレニル)
) メトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチルプロピオン酸ベンジル
 4.32 g (10.0 mmol)、ジクロロメタン 12 mL からなる溶
 液を 5 分かけて滴下する。そのままの温度で 5 分攪拌してから、ピリジン
 3.96 g (50.0 mmol) を 5 分かけて滴下する。 -40°C で 5 分攪
 拌してから、室温で 2 間攪拌する。反応混合物に水 40 mL を加えた混合
 物を有機層と水層に分離する。得られた有機層に 1 N HCl 40 mL を
 加えた混合物を再度有機層と水層に分離する。得られた有機層を 10% 食塩
 水 40 mL で洗浄してから減圧下濃縮することで (5S) - 3 - (9-フル
 オレニル) メトキシカルボニル - 2, 2-ジオキソ - 1, 2, 3-オキサ

チアジナナン-5-カルボン酸ベンジルをジアステレオ混合物の粗精製物として得る。

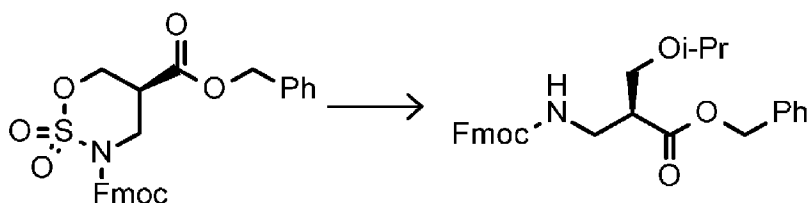
- [0277] 2) (5S)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナナン-5-カルボン酸ベンジルの上記粗精製物、アセトニトリル 20 mL からなる溶液を -10℃ に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 3.21 g (15.0 mmol)、塩化ルテニウム水和物 21 mg (0.1 mmol)、水 60 mL からなる溶液を 10 分かけて滴下する。 -20℃ で 5 分攪拌してから、室温で 3 時間攪拌する。反応混合物に炭酸ナトリウム 1.20 g (11.3 mmol)、水 60 mL、酢酸エチル 90 mL を加えた混合物を有機層と水層に分離する。得られた有機層を NaCl 6.00 g (102 mmol)、水 54 mL からなる混合物で洗浄してから、減圧下濃縮することで (5S)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナナン-5-カルボン酸ベンジルを粗精製物として得る。

- [0278] 実施例 38: (2S)-2-(9-フルオレニル)メトキシカルボニルアミノメチル-3-n-プロポキシプロピオン酸ベンジル (リン酸二水素ナトリウム添加)



(5S)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナナン-5-カルボン酸ベンジル 50 mg (0.104 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 50 mg、1-プロパノール 1 mL からなる混合物を 70℃ に加熱しながら 2 時間攪拌してから反応混合物を HPLC を用いて分析する。

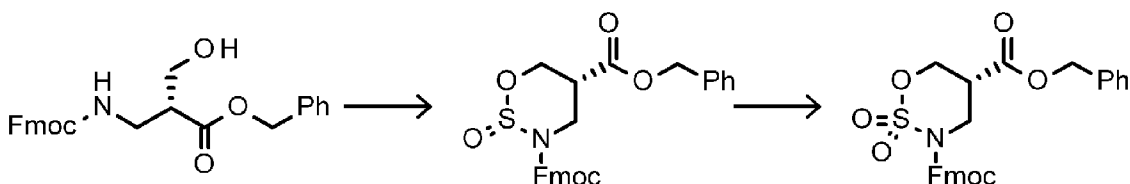
- [0279] 実施例 39: (2S)-2-(9-フルオレニル)メトキシカルボニルアミノメチル-3-i-プロポキシプロピオン酸ベンジル (リン酸二水素ナトリウム添加)



(5S) - 3 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニル - 2, 2 - ジオキソ - 1, 2, 3 - オキサチアジナナン - 5 - カルボン酸ベンジル 50 mg (0.104 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 50 mg、2 - プロパノール 1 mL からなる混合物を 70℃ に加熱しながら 2 時間攪拌してから反応混合物を HPLC を用いて分析する。

[0280] (2R) - 3 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチルプロピオン酸ベンジルを出発原料とする製造例

実施例 40 : (5R) - 3 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニル - 2, 2 - ジオキソ - 1, 2, 3 - オキサチアジナナン - 5 - カルボン酸ベンジル

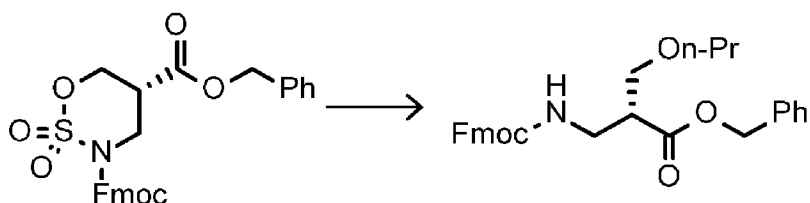


1) 塩化チオニル 2.38 g (20.0 mmol)、酢酸エチル 80 mL からなる溶液を -40℃ に冷却し、(2R) - 3 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチルプロピオン酸ベンジル 4.32 g (10.0 mmol)、ジクロロメタン 12 mL からなる溶液を 5 分かけて滴下する。そのままの温度で 5 分攪拌してから、ピリジン 3.96 g (50.0 mmol) を 5 分かけて滴下する。-40℃ で 5 分攪拌してから、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物に水 40 mL を加えた混合物を有機層と水層に分離する。得られた有機層に 1 N HCl 40 mL を加えた混合物を再度有機層と水層に分離する。得られた有機層を 10% 食塩水 40 mL で洗浄してから減圧下濃縮することで (5R) - 3 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニル - 2, 2 - ジオキソ - 1, 2, 3 - オキサチアジナナン - 5 - カルボン酸ベンジルをジアステレオ混合物の粗精製物とし

て得る。

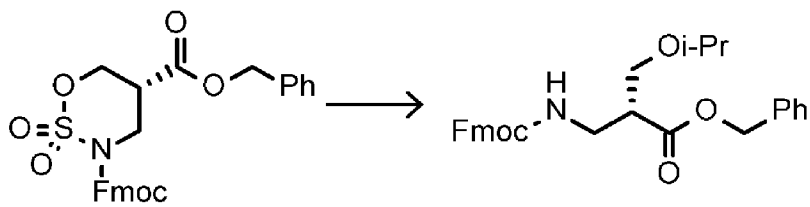
- [0281] 2) (5R)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナン-5-カルボン酸ベンジルの上記粗精製物、アセトニトリル 20 mL からなる溶液を -10℃ に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム 3.21 g (15.0 mmol)、塩化ルテニウム水和物 21 mg (0.1 mmol)、水 60 mL からなる溶液を 10 分かけて滴下する。-20℃ で 5 分攪拌してから、室温で 3 時間攪拌する。反応混合物に炭酸ナトリウム 1.20 g (11.3 mmol)、水 60 mL、酢酸エチル 90 mL を加えた混合物を有機層と水層に分離する。得られた有機層を NaCl 6.00 g (102 mmol)、水 54 mL からなる混合物で洗浄してから、減圧下濃縮することで (5R)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナン-5-カルボン酸ベンジルを粗精製物として得る。

- [0282] 実施例 41: (2R)-2-(9-フルオレニル)メトキシカルボニルアミノメチル-3-n-プロポキシプロピオン酸ベンジル (リン酸二水素ナトリウム添加)



(5R)-3-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-2,2-ジオキソ-1,2,3-オキサチアジナン-5-カルボン酸ベンジル 50 mg (0.104 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 50 mg、1-プロパノール 1 mL からなる混合物を 70℃ に加熱しながら 2 時間攪拌してから反応混合物を HPLC を用いて分析する。

- [0283] 実施例 42: (2R)-2-(9-フルオレニル)メトキシカルボニルアミノメチル-3-i-プロポキシプロピオン酸ベンジル (リン酸二水素ナトリウム添加)



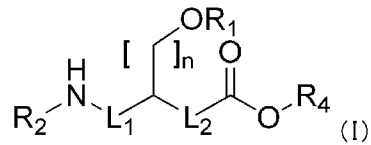
(5R) - 3 - (9 - フルオレニル) メトキシカルボニル - 2, 2 - ジオキソ - 1, 2, 3 - オキサチアジナン - 5 - カルボン酸ベンジル 50 mg (0.104 mmol)、リン酸二水素ナトリウム 50 mg、2 - プロパノール 1 mL からなる混合物を 70℃ に加熱しながら 2 時間攪拌してから反応混合物を HPLC を用いて分析する。

産業上の利用可能性

[0284] 本発明は、O - 置換セリン誘導体の新規な製造方法を提供するものである。本発明の製造方法を用いることにより、ペプチド医薬品の探索、および／または医薬品の原薬供給に有用な非天然アミノ酸を高い位置選択性、化学収率、および光学純度を伴って提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の工程を含む、一般式(I)：



[式中、

R_1 は置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル、置換基を有していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、または置換基を有していてもよいヘテロアラルキルであり、

R_2 は C_1-C_6 アルキルまたはアミノ基の保護基であり、

R_4 はカルボキシル基の保護基であり、

L_1 は単結合または $-\text{CH}_2-$ であり、

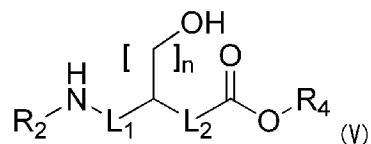
L_2 は単結合または $-\text{CH}_2-$ であり、

n は1または2であり、

但し、 L_1 が $-\text{CH}_2-$ である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が $-\text{CH}_2-$ である場合、 L_1 は単結合である。]

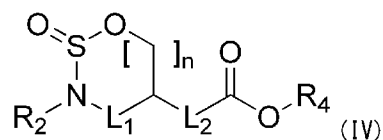
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法：

工程A：環化試薬と、一般式(V)：



[式中、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

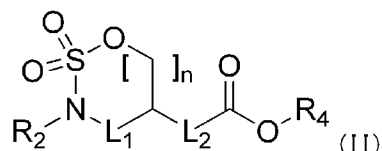
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを反応させて、一般式(IV)：



[式中、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、

工程 B : 一般式(IV)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を酸化剤と反応させて、一般式(II) :



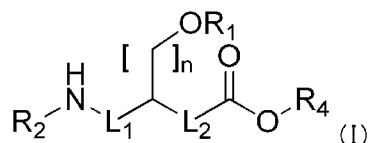
[式中、 R_2 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、および

工程 C : 一般式(II)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を R_1OH (式中、 R_1 は上記と同義である) と反応させて、一般式(I)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程。

[請求項2]

以下の工程を含む、一般式(I) :



[式中、

R_1 は置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル、置換基を有していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル、置換基を有していてもよい アラルキル、または置換基を有していてもよい ヘテロアラルキルであり、

R_2 は水素であり、

R_4 はカルボキシル基の保護基であり、

L_1 は単結合または $-CH_2-$ であり、

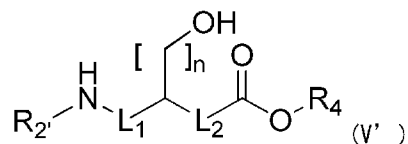
L_2 は単結合または $-CH_2-$ であり、

n は 1 または 2 であり、

但し、 L_1 が $-CH_2-$ である場合、 L_2 は単結合であり、 L_2 が $-CH_2-$ である場合、 L_1 は単結合である。]

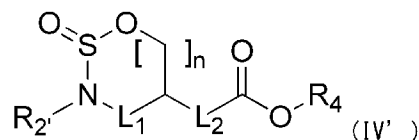
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法：

工程A：環化試薬と、一般式(V')：



[式中、 $R_{2'}$ はアミノ基の保護基であり、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

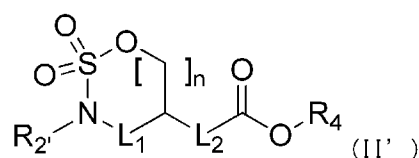
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを反応させて、一般式(IV')：



[式中、 $R_{2'}$ 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、

工程B：一般式(IV')で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を酸化剤と反応させて、一般式(II')：



[式中、 $R_{2'}$ 、 R_4 、 L_1 、 L_2 、及び n は上記と同義である。]

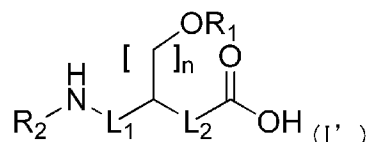
で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程、および

工程C：一般式(II')で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を R_1OH （式中、 R_1 は上記と同義である）と反応させて、前記一般式(I)で表される化合物、その化学的に

許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程。

[請求項3]

一般式(I)で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の R_4 で表されるカルボキシル基の保護基を脱保護して、一般式(I')) :

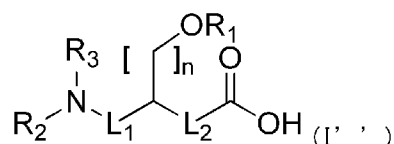


[式中、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、及び n はそれぞれ請求項1または請求項2と同義である。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程(工程D)をさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

[請求項4]

一般式(I')で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物のアミノ基に R_3 で表される基を導入して、一般式(I'')) :



[式中、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、及び n はそれぞれ請求項1または請求項2と同義であり、 R_3 はアミノ基の保護基または C_1-C_4 アルキルである。]

で表される化合物、その化学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程(工程E)をさらに含む、請求項3に記載の方法。

[請求項5]

R_1 が、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよいアリール、または水酸基から独立して選択される1つまたは複数の置換基を有していてもよい、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、

R_2 が、Boc基、Fmoc基、Cbz基またはAlloc基から選択され、

R_4 が、ベンジルまたは *tert*-Bu である、

請求項 1、3、または 4 に記載の方法。

[請求項 6] R_1 が、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよいアリール、または水酸基から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基を有していてもよい、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、

$R_{2'}$ が、Boc 基、Fmoc 基、Cbz 基、または Alloc 基から選択され、

R_4 が、ベンジル、または *tert*-Bu である、

請求項 2～4 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 7] R_3 が、Boc 基、Fmoc 基、Cbz 基、Alloc 基、またはメチルから選択される、請求項 4 に記載の方法。

[請求項 8] 工程 B で用いられる酸化剤が、過ヨウ素酸塩とルテニウム触媒の組み合わせである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 9] 一般式 (IV) で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、または一般式 (IV') で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物に対して、1.5～5 当量の過ヨウ素酸塩、および 0.01～0.2 当量のルテニウム触媒が用いられる、請求項 8 の方法。

[請求項 10] 工程 B が、アセトニトリルと水の混合溶媒中で行われる、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 11] 工程 C が、酸性塩の存在下で行われる、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 12] 工程 C が、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、または 2-メチルテトラヒドロフラン中で行われる、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 13] 工程 C が、反応混合物を有機溶媒で抽出する工程をさらに含み、そ

の抽出液が濃縮乾固されずに工程Dで用いられる、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

[請求項14] 工程Dが、Pd触媒の存在下、および／または水素ガス、ギ酸、またはギ酸アンモニウムの存在下で行われる、請求項3～13のいずれか一項に記載の方法。

[請求項15] 工程Aが、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、または酢酸ブチル中で行われ、かつ一般式(V)で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、または一般式(V')で表される化合物、その化学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物に対して、1.5～5当量の塩化チオニルが用いられる、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/043626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 227/18(2006.01)i; C07C 229/22(2006.01)i; C07C 269/00(2006.01)i; C07C 269/04(2006.01)i; C07C 269/06(2006.01)i; C07C 271/22(2006.01)i; C07D 307/42(2006.01)i; C07D 333/16(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)n

FI: C07C227/18; C07C229/22; C07C269/00; C07C269/04; C07C269/06; C07C271/22; C07D307/42; C07D333/16; C07B61/00 300

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)

C07C227/00-229/76; C07C269/00-271/68; C07D307/00-307/94; C07D333/00-333/80; C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MALHOTRA, Rajesh et al., "Efficient asymmetric synthesis of N-protected- β -aryloxyamino acids via regioselective ring opening of serine sulfamidate carboxylic acid", Organic & Biomolecular Chemistry, 2014, vol. 12, no. 33, pp. 6507-6515, ISSN 1477-0539, schemes 1-4, tables 1-4	1-15
P, A	NAVO, Claudio D. et al., "Oxygen by Carbon Replacement at the Glycosidic Linkage Modulates the Sugar Conformation in Tn Antigen Mimics", ACS Omega, 24 December 2018, vol. 3, no. 12, pp. 18142-18152, ISSN 2470-1343, scheme 1	1-15
P, A	BOLEK, "Sylwia et al., Ring opening reactions of cyclic sulfamidates. Synthesis of β -fluoroaryl alanines and derivatives of 4, 4-difluoroglutamic acid", Journal of Fluorine Chemistry, 10 November 2018, vol. 217, pp. 13-21, ISSN 0022-1139, schemes 1-8	1-15



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
21 January 2020 (21.01.2020)

Date of mailing of the international search report
04 February 2020 (04.02.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 227/18(2006.01)i; C07C 229/22(2006.01)i; C07C 269/00(2006.01)i; C07C 269/04(2006.01)i; C07C 269/06(2006.01)i; C07C 271/22(2006.01)i; C07D 307/42(2006.01)i; C07D 333/16(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)n FI: C07C227/18; C07C229/22; C07C269/00; C07C269/04; C07C269/06; C07C271/22; C07D307/42; C07D333/16; C07B61/00 300														
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）） C07C227/00-229/76; C07C269/00-271/68; C07D307/00-307/94; C07D333/00-333/80; C07B61/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 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）			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>MALHOTRA, Rajesh et al., Efficient asymmetric synthesis of N-protected-β-aryloxyamino acids via regioselective ring opening of serine sulfamidate carboxylic acid, Organic & Biomolecular Chemistry, 2014, Vol.12, No.33, pp.6507-6515, ISSN 1477-0539 Scheme 1-4, Table 1-4</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>P, A</td> <td>NAVO, Claudio D. et al., Oxygen by Carbon Replacement at the Glycosidic Linkage Modulates the Sugar Conformation in Tn Antigen Mimics, ACS Omega, 2018.12.24, Vol.3, No.12, pp.18142-18152, ISSN 2470-1343 Scheme 1</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>P, A</td> <td>BOLEK, Sylwia et al., Ring opening reactions of cyclic sulfamidates. Synthesis of β-fluoroaryl alanines and derivatives of 4,4-difluoroglutamic acid, Journal of Fluorine Chemistry, 2018.11.10, Vol.217, pp.13-21, ISSN 0022-1139 Scheme 1-8</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求項の番号	A	MALHOTRA, Rajesh et al., Efficient asymmetric synthesis of N-protected- β -aryloxyamino acids via regioselective ring opening of serine sulfamidate carboxylic acid, Organic & Biomolecular Chemistry, 2014, Vol.12, No.33, pp.6507-6515, ISSN 1477-0539 Scheme 1-4, Table 1-4	1-15	P, A	NAVO, Claudio D. et al., Oxygen by Carbon Replacement at the Glycosidic Linkage Modulates the Sugar Conformation in Tn Antigen Mimics, ACS Omega, 2018.12.24, Vol.3, No.12, pp.18142-18152, ISSN 2470-1343 Scheme 1	1-15	P, A	BOLEK, Sylwia et al., Ring opening reactions of cyclic sulfamidates. Synthesis of β -fluoroaryl alanines and derivatives of 4,4-difluoroglutamic acid, Journal of Fluorine Chemistry, 2018.11.10, Vol.217, pp.13-21, ISSN 0022-1139 Scheme 1-8	1-15
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 請求項の番号												
A	MALHOTRA, Rajesh et al., Efficient asymmetric synthesis of N-protected- β -aryloxyamino acids via regioselective ring opening of serine sulfamidate carboxylic acid, Organic & Biomolecular Chemistry, 2014, Vol.12, No.33, pp.6507-6515, ISSN 1477-0539 Scheme 1-4, Table 1-4	1-15												
P, A	NAVO, Claudio D. et al., Oxygen by Carbon Replacement at the Glycosidic Linkage Modulates the Sugar Conformation in Tn Antigen Mimics, ACS Omega, 2018.12.24, Vol.3, No.12, pp.18142-18152, ISSN 2470-1343 Scheme 1	1-15												
P, A	BOLEK, Sylwia et al., Ring opening reactions of cyclic sulfamidates. Synthesis of β -fluoroaryl alanines and derivatives of 4,4-difluoroglutamic acid, Journal of Fluorine Chemistry, 2018.11.10, Vol.217, pp.13-21, ISSN 0022-1139 Scheme 1-8	1-15												
☐ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 21.01.2020		国際調査報告の発送日 04.02.2020												
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 山本 昌広 4H 9280 電話番号 03-3581-1101 内線 3443												