

(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
2014 年 12 月 11 日(11.12.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/196491 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 307/33 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/064578
- (22) 国際出願日: 2014 年 6 月 2 日(02.06.2014)
- (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 2013-119013 2013 年 6 月 5 日(05.06.2013) JP
特願 2014-104826 2014 年 5 月 21 日(21.05.2014) JP
- (71) 出願人: セントラル硝子株式会社(CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒7550001 山口県宇部市大字沖宇部 5 2 5 3 番地 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者: 安本 学(YASUMOTO, Manabu); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 岡本 隆一(OKAMOTO, Ryuichi); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 名倉 裕力(NAGURA, Hirokatsu); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 鶴田 英之(TSURUTA, Hideyuki); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 石井 章央(ISHII, Akihiro); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7
- 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 小林 博通, 外(KOBAYASHI, Hiromichi et al.); 〒1040044 東京都中央区明石町 1 番 2 9 号 掖済会ビル S H I G A 内外国特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (2R)-2-FLUORO-2-C-METHYL-D-RIBONO-γ-LACTONE

(54) 発明の名称: (2R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン類の製造方法

(57) Abstract: [Problem] To provide a method for producing a (2R)-2-fluoro-2-C-methyl-D-ribo-γ-lactone. [Solution] A 2-fluoro-2-halopropionic acid derivative and a D-glyceraldehyde derivative are subjected to a Reformatsky reaction using an activated metal to produce various diastereomeric forms of a (2R)-2-fluoro-2-C-methyl-D-ribo-γ-lactone precursor. The resultant (2R)-2-fluoro-2-C-methyl-D-ribo-γ-lactone precursor mixture is deprotected under acidic conditions, then lactonized to convert the mixture into a diastereomer mixture of 2-fluoro-2-C-methyl-D-ribo-γ-lactone, and then recrystallized. In this manner, a (2R)-2-fluoro-2-C-methyl-D-ribo-γ-lactone can be induced.

(57) 要約: 【課題】 (2R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン類の製造方法を提供する。【解決手段】 2 - フルオロ - 2 - ハロプロピオン酸誘導体と D - グリセルアルデヒド誘導体に対し活性化した金属を用いるレフォルマトスキー反応を行うことで、各種ジアステレオマーを含む (2R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン前駆体を製造できる。得られた (2R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン前駆体の混合物は、酸性条件下で脱保護、ラクトン化し、2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトンのジアステレオマー混合物に変換され、再結晶することにより (2R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン類へ誘導できる。



WO 2014/196491 A1

明 細 書

発明の名称：

(2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン類
の製造方法

技術分野

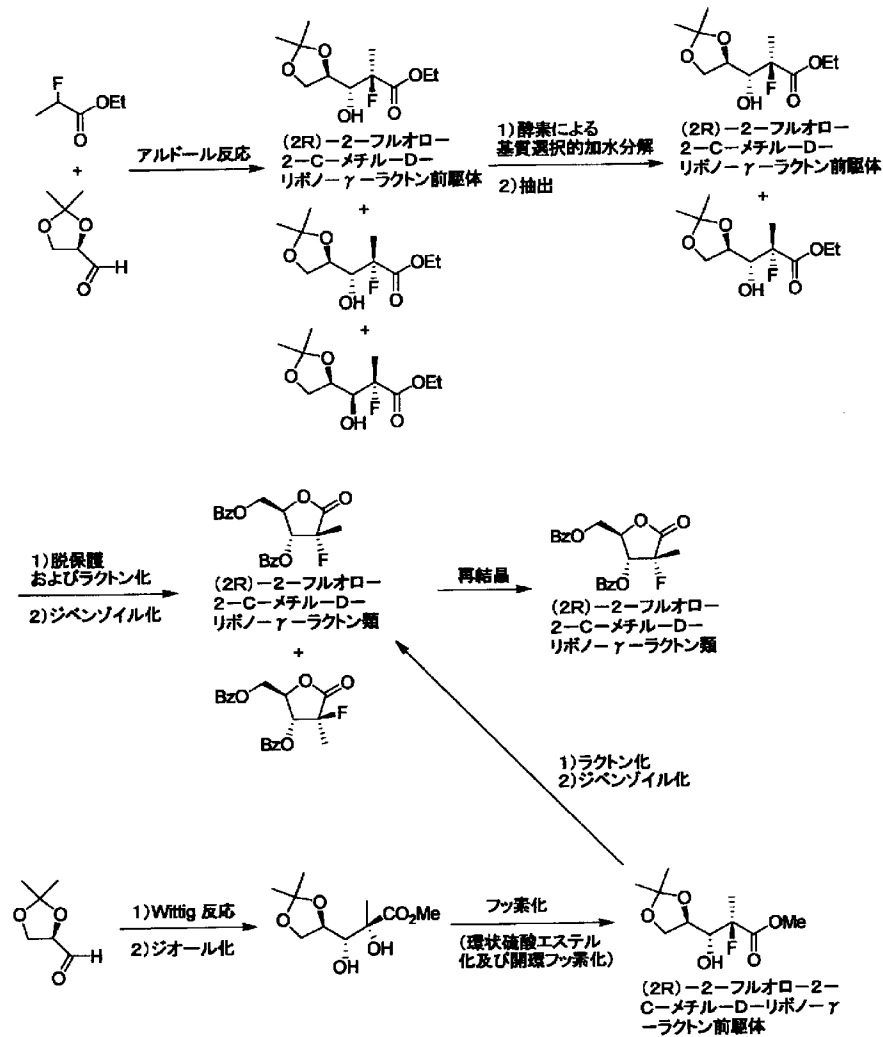
[0001] 本発明は、(2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン類の製造方法に関する。

背景技術

[0002] (2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン類の製造方法は既に幾つか報告されており、その中で(2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン前駆体の製造方法に関する報告もされている。大量規模での製造にも適した手法としては環状硫酸エステル体への開環フッ素化が挙げられ、本出願人は1, 2－ジオール類と有機塩基の存在下におけるスルフリルフルオリドとの反応を開示している(特許文献1)。この反応では立体選択的にフッ素原子を導入することで、(2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン前駆体を再現良く得ることができる。一方、2－フルオロプロピオン酸エチルと塩基存在下における(R)－(+)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボキシアルデヒドとのアルドール反応によりジアステレオマー混合物として(2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン前駆体を得た後、酵素による基質選択的加水分解反応を行うことでジアステレオマーの分離を行う方法が報告されている(特許文献2、非特許文献1)。さらに、2－フルオロプロピオン酸エチルの代わりに3－(2－フルオロ－1－オキソプロピル)－2(3H)－ベンズオキサゾロンを用いて、塩基存在下の(R)－(+)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボキシアルデヒドとのアルドール反応における(2R)－2－フルオロ－2－C－メチル－D－リボノ－γ－ラクトン前駆体の選択性を上げる手

法も報告されている（特許文献3）。

[0003] [化1]



特許文献1：国際公開2011/152155号パンフレット

特許文献2：米国公開2008/0145901号公報

特許文献3：米国公開2008/0177079号公報

非特許文献1：Tetrahedron: Asymmetry（英国）、2009年、第20巻、p. 305-312.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類の製造方法を提供することにある。

- [0005] 特許文献1の方法では、本願発明の原料基質でもある1, 2-ジオール類が開示されているが、この化合物は公知の方法により製造可能とは言え、多くはWittig反応、金属試薬を用いる立体選択的ジヒドロキシ化反応の工程を要し、コストの削減がいくぶん困難であった。
- [0006] 一方、特許文献2、非特許文献1および特許文献3の方法では、立体選択的な製法に比べ工程が短縮できコスト面でも有利であるが、アルドール反応において低温を必要とし、また反応の選択性や収率において改善すべき問題は残されている。特許文献2、非特許文献1の方法は、(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を、工業的に採用し難い、酵素による基質選択的加水分解反応による精製操作を施していることから、(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトンまたはその前駆体を高収率で得る方法も限られている。さらに特許文献3の方法では、使用する原料の製造においてカラムクロマトグラフィーによる精製が必要であり、収率が低く、工業的手法に適しているとはいえない。
- [0007] このように、従来の2-フルオロプロピオン酸誘導体と塩基存在下における(R)-(+)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシアルデヒドとのアルドール反応によりジアステレオマー混合物として(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体を得る手法では、反応の最適化に対する手法が限られている。従って、コストおよび生産性に優れた(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類の製造のために、その前駆体の製造方法及び精製方法の開発が強く望まれていた。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、上記の課題を踏まえて鋭意検討した結果、2-ブロモ-2-フルオロプロピオン酸誘導体とD-グリセルアルデヒド誘導体を用いたレフォルマトスキー反応により、光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を得、続いて該混

合物を酸性条件下で脱保護、ラクトン化させることにより一般式〔6〕で表されるジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物を得、更に得られた該混合物を再結晶精製することで、効率的なジアステレオマーの分離が可能となり、光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトンを容易に製造できることを見出した。

[0009] レフォルマトスキー反応において、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体のハロゲンおよび誘導体部位、金属または金属塩およびその活性化法は任意に選択することができる。また、必要に応じて適当な添加剤を加えることもできる。

[0010] レフォルマトスキー反応で得られた光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物は、酸性条件下で脱保護、ラクトン化させることにより一般式〔6〕で表されるジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物を効率良く得ることができ、ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物は再結晶により効率よく分割され、所望のジアステレオマー（（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン）のみを収率よく得ることができる。

[0011] 再結晶溶媒としてはアルコール系、ニトリル系、エステル系、エーテル系、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素系、ケトン系、水を用いることができ、これらを単独または組み合わせて用いることで、高い収率で再現良く高純度の（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトンを得る知見を得た。さらに、ここで得られた当該ラクトンはアシル化反応を行うことにより、対応する保護体を収率良く得ることができる。

[0012] なお、本発明では「再結晶精製」と「アシル化反応」を行う順番にも特徴がある。すなわち、ジアステレオマーを、混合する3，5位がアシル化された（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類から再結晶を行う、すなわち、最初にアシル化を行った後に再結晶を行っても目的の立体配置を持つ生成物を効率よく分離することはできなかった（後

述の比較例を参照)。この結果は、3、5位がヒドロキシル基である場合（3、5位がアシル化されていない場合）と3、5位がアシル化された場合とでは、ジアステレオマーの分離における挙動が明らかに異なることを示唆しており、特に（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類と（2S）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類の分離においては挙動に顕著な差が見られた。

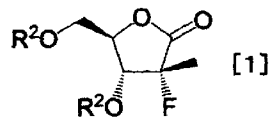
[0013] この様に、レフォルマトスキー反応をはじめ、種々の工程を組み合わせることにより、（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類の新規な製造方法を見出し、本発明に到達した。

[0014] すなわち、本発明は[発明1] - [発明15]を含む、（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類の製造方法を提供する。

[0015] [発明1]

以下の工程を含む、一般式[1]：

[化2]



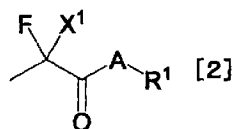
[式中、R²はアシル基を表す]

で表される（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類の製造方法。

[第1工程]

一般式[2]：

[化3]

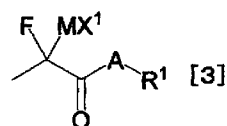


[式中、R¹はアルキル基または置換アルキル基を表し、Aは酸素原子、窒素

原子または硫黄原子を、 X^1 はハロゲン原子を表す]

で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体を、溶媒中、金属または金属塩と反応させることにより、一般式[3]：

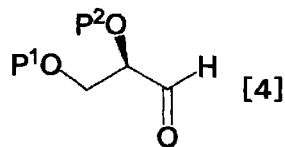
[化4]



[式中、 R^1 、Aおよび X^1 は一般式[2]に同じ。Mは金属原子を表す]

で表される有機金属化合物を得、続いて得られた該有機金属化合物を、一般式[4]：

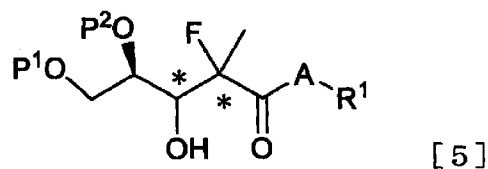
[化5]



[式中、 P^1 および P^2 はそれぞれヒドロキシル基の保護基を表す]

で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体と反応させることにより、一般[5]：

[化6]



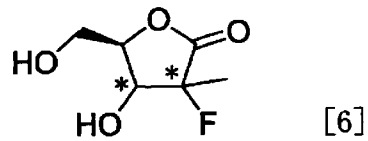
[式中、 R^1 はアルキル基または置換アルキル基を表し、Aは酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、 P^1 および P^2 はそれぞれヒドロキシル基の保護基を表す。*は不斉炭素を表す。]

で示される光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を得る工程。

[第2工程]

第1工程で得られた該ジアステレオマー混合物を酸性条件下で脱保護し、続いてラクトン化させることにより、一般式〔6〕：

〔化7〕



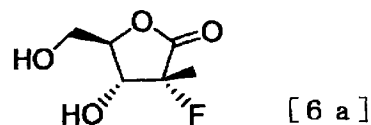
〔式中、*は不斉炭素を表す。〕

で表されるジヒドロキシラクTONのジアステレオマー混合物を得る工程。

〔第3工程〕

第2工程で得られたジヒドロキシラクTONのジアステレオマー混合物を再結晶することにより、一般式〔6 a〕：

〔化8〕



で表される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクTONを分離精製する工程。

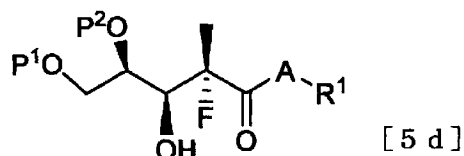
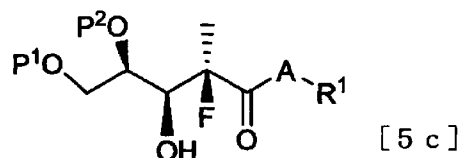
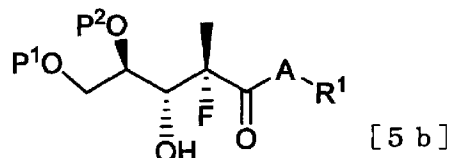
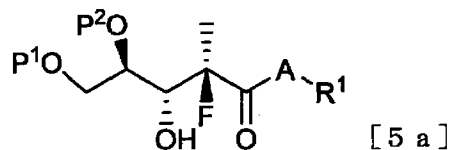
〔第4工程〕

第3工程で得られた(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクTONをアシル化し、一般式〔1〕で表される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクTON類を製造する工程。

〔0016〕 〔発明2〕

第1工程において、光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクTON前駆体のジアステレオマー混合物が、一般式〔5 a〕、一般式〔5 b〕、一般式〔5 c〕または一般式〔5 d〕：

[化9]



[式中、 R^1 、 A 、 P^1 および P^2 はそれぞれ一般式 [5] に同じ。]

で表される化合物を含む、発明 1 に記載の製造方法。

[0017] [発明 3]

第 1 工程において、一般式 [2] における R^1 が、炭素数が 1 から 6 の直鎖または枝分れのアルキル基または置換アルキル基である、発明 1 に記載の製造方法。

[0018] [発明 4]

第 1 工程において、一般式 [4] における P^1 および P^2 が、イソプロピリデン基またはシクロヘキシリデン基である、発明 1 に記載の製造方法。

[0019] [発明 5]

第 1 工程において、一般式 [1] における R^2 が、ベンゾイル基、ホルミル基、またはアセチル基である、発明 1 に記載の製造方法。

[0020] [発明 6]

第 1 工程において、光学活性 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物の製造が、反応系内に予め金

属もしくは金属塩と溶媒とを加えた後に、２－フルオロ－２－ハロプロピオン酸誘導体とD－グリセルアルデヒド誘導体とを加えることにより行う、発明１乃至５の何れかに記載の製造方法。

[0021] [発明 7]

第１工程において、金属が亜鉛、リチウム、マグネシウム、カドミウム、バリウム、インジウム、ゲルマニウム、ニッケル、コバルト、またはセリウムであり、金属塩がヨウ化サマリウム（II）、塩化クロム（II）、塩化チタン（II）、テルル化二ナトリウム、塩化ジエチルアルミニウムまたは塩化セリウム（III）である、発明１乃至６の何れかに記載の製造方法。

[0022] [発明 8]

第１工程において、２－フルオロ－２－ハロプロピオン酸誘導体と、金属または金属塩とを溶媒中で反応させる際、反応系内に活性化剤を共存させる、発明１乃至７の何れかに記載の製造方法。

[0023] [発明 9]

活性化剤が塩化水素、ヨウ素、１，２－ジブロモエタン、クロロトリメチルシラン、ハロゲン化銅（I）、ハロゲン化水銀、カリウム、ナトリウムナフタレニド、リチウムナフタレニドまたはカリウム－グラファイト薄膜である、発明８に記載の製造方法。

[0024] [発明 10]

有機金属化合物とD－グリセルアルデヒド誘導体とを反応させる際、反応系内に更に添加剤を共存させる、発明１乃至９の何れかに記載の製造方法。

[0025] [発明 11]

添加剤が、三フッ化ホウ素、ジエチル塩化アルミニウム、または臭化亜鉛である、発明１０に記載の製造方法。

[0026] [発明 12]

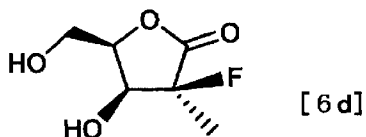
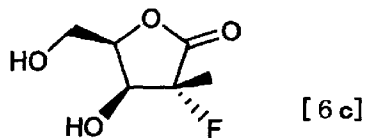
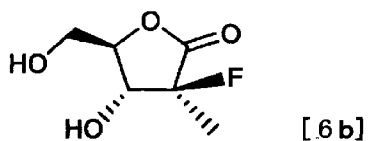
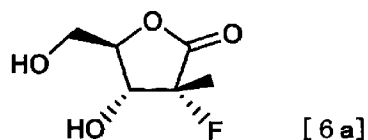
第２工程において、ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を、酸性条件下で脱保護し、続いてラクトン化させる際、用いる酸が酢酸、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸であ

る、発明 1 乃至 11 の何れかに記載の製造方法。

[0027] [発明 13]

第 2 工程において、ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物が、一般式 [6a]、一般式 [6b]、一般式 [6c] または一般式 [6d] :

[化10]



で表される化合物を含む、発明 1 乃至 12 の何れかに記載の製造方法。

[0028] [発明 14]

第 3 工程において、ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物の再結晶に用いる溶媒が、アルコール系、芳香族炭化水素系、エステル系、ニトリル系、エーテル系、ハロゲン化炭化水素系、ケトン系、水、および脂肪族炭化水素系からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の溶媒である、発明 1 乃至 13 の何れかに記載の製造方法。

[0029] [発明 15]

第 3 工程において、ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物の再結晶に用いる溶媒が、イソプロパノール、トルエン、酢酸エチルまたは n-ヘプタンである、発明 1 乃至 14 の何れかに記載の製造方法。

発明の効果

- [0030] 本発明が従来技術に比べて有利な点を以下に述べる。
- [0031] 本発明では、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体とD-グリセルアルデヒド誘導体によるレフォルマトスキー反応によりジアステレオマー混合物である(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体を製造できることを明らかにした。特許文献2、特許文献3および非特許文献1に対しては、従来のアルドール反応とは異なる機構による製造方法であり、さらに、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体におけるハロゲンおよび誘導体部位、溶媒、金属または金属塩および活性化法、添加剤等の反応条件を最適化することで(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体の選択性および収率の改善の余地が見込まれる。これは同時に、特許文献3に表される手法とは異なる手法での反応の最適化が可能であることを示している。
- [0032] さらに特許文献2、特許文献3および非特許文献1におけるアルドール反応では低温を必要とするが本発明においては反応時に低温を必要としないため、工業的製法として有利といえる。
- [0033] さらに特許文献2、および非特許文献1に対して、本発明は工業的に実施容易な再結晶のみで精製が可能である点が有利である。

発明を実施するための形態

- [0034] 本発明の(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類の製造方法について詳細に説明する。
- [0035] 本発明は、一般式[2]で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体に対して溶媒中、金属または金属塩、また必要に応じて添加剤を用いてレフォルマトスキー反応を行い一般式[3]で表される有機金属化合物を得、続いて、該有機金属化合物と一般式[4]で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体と反応させることで一般式[5]で表される光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を得るものである(第1工程)。さらに、得られた混合物は、酸性

条件下でジヒドロキシラク톤のジアステレオマー混合物に変換され（第2工程）、再結晶することにより一般式〔6 a〕で表される（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラク톤のみが製造できる（第3工程）。また、該ラク톤に対しアシル化反応を行うことにより、一般式〔1〕で表される（2R）-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラク톤類に誘導する（第4工程）工程を含むものである。

[0036] 本発明はレフォルマトスキーによって開発されたレフォルマトスキー反応を応用したものである。レフォルマトスキー反応とは、 α -ブロモカルボン酸誘導体と亜鉛粉末とから有機亜鉛試薬を得、これをカルボニル化合物と反応させて、 β -ヒドロキシカルボニル化合物またはそれから脱水された α , β -不飽和カルボニル化合物を製造する反応である。

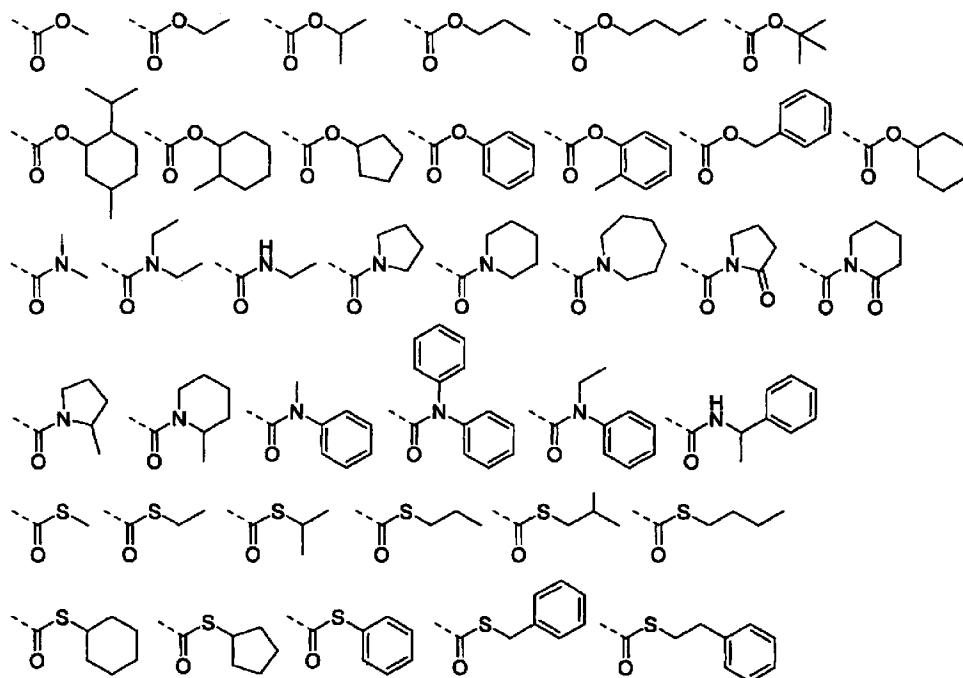
[0037] まず、第1工程について説明する。第1工程は、前述したように、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体と、金属または金属塩とを反応させることにより対応する有機金属化合物を得、続いて得られた該有機金属化合物と、D-グリセルアルデヒド誘導体とを反応させることにより、光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラク톤前駆体のジアステレオマー混合物を得る工程である。

[0038] 一般式〔2〕で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体の R^1 は、アルキル基または置換アルキル基を表す。アルキル基は、炭素数が1から12の、直鎖または枝分れの鎖式、または環式（炭素数が3以上の場合）を採ることができる。置換アルキル基は、該アルキル基の任意の炭素原子上に、任意の数でさらに任意の組み合わせで置換基を有する。係る置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の低級アルコキシ基等が挙げられる。本明細書において“低級”は炭素数が1から6を意味し、直鎖または枝分れの鎖式、または環式（炭素数が3以上の場合）を採ることができる。その中でも炭素数が1から4のアルキル基または置換アルキル基が好ましく、メチル基またはエ

チル基が特に好ましい。

一般式〔2〕におけるAは酸素原子または窒素原子または硫黄原子を表し、前述のR¹の定義とあわせ、具体的な構造の例は以下の通りである（なお、式中の波線は結合部位である）。

[0039] [化11]



[0040] 一般式〔2〕で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体のX¹はハロゲン原子を表す。ハロゲン原子は塩素、臭素、ヨウ素を採ることができる。その中でも塩素、臭素が好ましく、特に臭素が好ましい。

[0041] 本工程で用いる金属としては、亜鉛、リチウム、マグネシウム、カドミウム、バリウム、インジウム、ゲルマニウム、ニッケル、コバルト、セリウムなどが挙げられ、金属塩としてはヨウ化サマリウム（II）、塩化クロム（II）、塩化チタン（II）、テルル化二ナトリウム、塩化ジエチルアルミニウム、塩化セリウム（III）などが挙げられる。このほかレフォルマトスキー反応に通常用いられる金属および金属塩を用いることができる。これらの中で亜鉛、インジウム、ヨウ化サマリウム（II）、塩化クロム（II）、塩化チタン（II）が好ましく、特に亜鉛、ヨウ化サマリウム（II）、塩化クロム（II）が好ましい。

が好ましい。また、これらの金属および金属塩を単独でまたは組み合わせて用いることができる。

[0042] 金属または金属塩の形状は2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体との反応が迅速かつ安全に進行すればよく、粒状、粉末状、顆粒状、フレーク状、砂状など特に限定されない。また金属または金属塩の使用量は、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体1molに対し、1~10mol用いればよく、1~5molが好ましく、特に1~3molが好ましい。

[0043] 使用する金属の活性化が必要となることがあるが、この際、金属を活性化させるための活性化剤としては、亜鉛を例とすると塩化水素、ヨウ素、1,2-ジブromoエタン、クロロトリメチルシラン、ハロゲン化銅(I)、ハロゲン化水銀などによる酸化皮膜除去、超音波照射による酸化皮膜除去、またハロゲン化亜鉛溶液に対しカリウム、ナトリウムナフタレニド、リチウムナフタレニド、カリウム-グラファイト薄膜などの還元剤を作用させ亜鉛の微粉末懸濁液を生成するなどによって活性化できる。その他金属、金属塩についてもそれぞれにあわせた通常の手法によって活性化されたものを用いることができる。

[0044] なお、本工程において、反応系内に、選択性を向上させたり反応基質を活性化することにより変換率を向上させたりすることを目的として添加剤を加えることができる。添加剤としては三フッ化ホウ素、リチウムクロリド、ジエチル塩化アルミニウム、二塩化エチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、トリメチルアルミニウム、臭化亜鉛、塩化亜鉛、ほう酸トリメチル、トリフェニルホスフィン、塩化ニッケル、塩化銅、塩化鉄など、通常用いられる添加剤を用いることができ、その他反応に影響を及ぼさない限り特に限定されない。

[0045] 本工程では、溶媒を用いることができる。溶媒としては、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン

、ジグリムなどのエーテル系、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化脂肪族炭化水素系、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなどのハロゲン化芳香族炭化水素系、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド系、水などが挙げられる。このほか溶媒として反応に影響を及ぼさない限り特に限定されない。これらの中でトルエン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、クロロホルム、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、ジグリムが好ましく、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンが好ましい。また、これらの溶媒を単独でまたは組み合わせて用いることができる。

[0046] 溶媒の使用量は、一般式〔4〕で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体1mol当たり、0.05から20Lの範囲で行えば良く、0.1から10Lが好ましい。

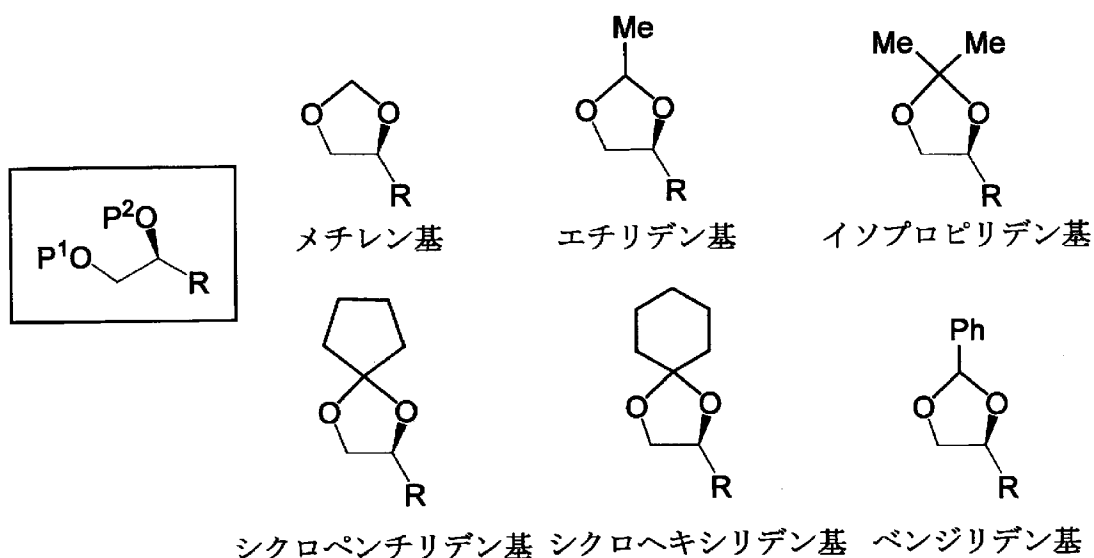
本工程では、一般式〔2〕で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体に対して金属または金属塩とを反応させ、一般式〔3〕で表される有機金属化合物を得る。ここで、有機金属化合物におけるA、R¹は一般式〔2〕で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体のそれと同じである。

[0047] 一般式〔2〕で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体の使用量は、後述の一般式〔4〕で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体1mol当たり、0.1から10molの範囲で行えば良く、0.5から5molが好ましい。

[0048] 一般式〔4〕で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体のP¹およびP²は、それぞれヒドロキシ基の保護基を表す。係る保護基としては、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc. に記載されたもの等が挙げられる。P¹とP²は同じ保護基または異なる

保護基を採ることができ、さらに同時に1つの保護基を採ることもできる。
 その中でも同時に1つの保護基を採るものが好ましく（下記参照）、イソプロピリデン基、シクロヘキシリデン基で保護されたものが特に好ましい。

[0049] [化12]



Rは一般式[4]の残基(「CHO」)を表す。
 Meはメチル基を表す。
 Phはフェニル基を表す。

[0050] 本工程における反応温度は、 -20 から $+200^{\circ}\text{C}$ の範囲で行えば良く、 -10 から $+150^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 0 から $+100^{\circ}\text{C}$ が特に好ましい。

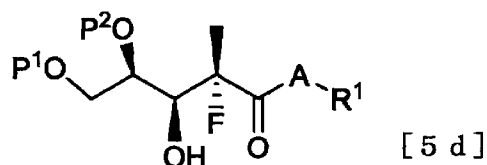
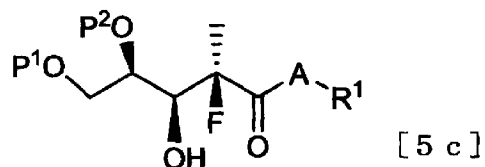
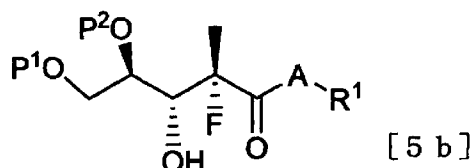
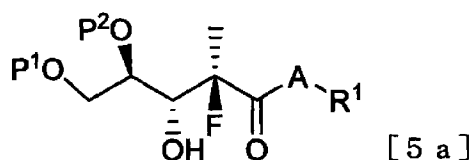
[0051] 反応時間は、24時間以内の範囲で行えば良く、原料基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、核磁気共鳴等の分析手段により反応の進行状況を追跡し、原料基質が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。本工程における反応容器への仕込み方法に特に制限はなく、当業者が適宜調整できるが、反応系内に予め金属もしくは金属塩を含む溶媒を共存させた後に、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体とD-グリセルアルデヒド誘導体とを加える方法が好ましい。それぞれを個々に加えても良いが、溶媒に各誘導体を混合させた後、各誘導体を含む溶液を反応容器へ加えることは、特に好ましい態様の一つである。

[0052] 一般式[5]で表される光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リ

ポノ γ -ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物のP¹およびP²は、一般式〔4〕で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体におけるそれと同じであり、反応を通して変わらない。また、一般式〔5〕のAとR¹についても、一般式〔2〕で表される2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体のそれと同じであり、反応を通して変わらない。

[0053] 本工程で得られる光学活性 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ- γ -ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物は、一般式 [5 a]、一般式 [5 b]、一般式 [5 c] または一般式 [5 d] で表される化合物を含むジアステレオマー混合物として得られる。なお、ここで言う「光学活性 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ- γ -ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物」とは、具体的な構造を以下に示すが、4 種類の立体配置が異なる化合物（式 [5 a] - 式 [5 d]）のことを言う。

[0054] [化13]



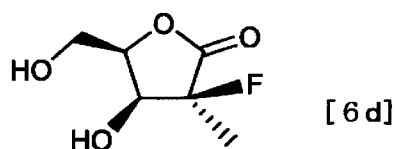
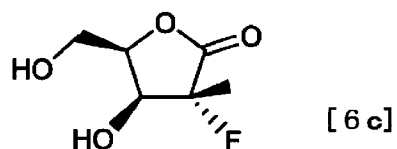
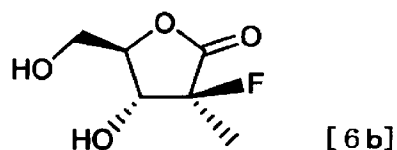
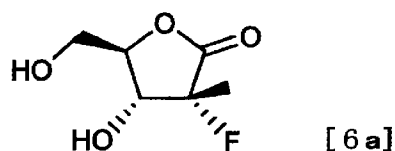
[0055] 次に第2工程について説明する。第2工程は、第1工程で得られた光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体のジア

ステレオマー混合物を酸性条件下で脱保護し、続いてラクトン化させることにより、一般式〔6〕で表されるジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物を得る工程である。

一般式〔5〕で示される光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を酸性条件下にて反応させることにより、脱保護が進行した後に、連続して速やかにラクトン化反応が進行し、一般式〔6〕で示されるジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物を得ることが出来る。

なお、ここで言う「ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物」は、具体的な構造を以下に示すが、4種類の立体配置が異なる化合物（式〔6a〕～式〔6d〕）のことを言う。

[0056] [化14]



[0057] 本工程において酸性条件下で反応を行うにあたり、用いる酸としては酢酸、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸が挙げられる。酸はこれらに限定されるものではなく、有機合成におい

て一般的に用いられるものも挙げられる。その中でも酢酸、硫酸、塩酸が特に好ましい。これらの酸は単独または組み合わせて用いることができる。

[0058] 酸の使用量は、一般式〔5〕で示されるラクトン前駆体のジアステレオマー混合物1モルに対して0.05モル以上用いればよく、0.1モルから50モルが好ましく、0.2モルから20モルが特に好ましい。

[0059] 反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール系、N,N-ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、水、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。その中でもメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水、テトラヒドロフランおよびジメチルスルホキシドが好ましく、メタノール、エタノール、アセトニトリル、水およびテトラヒドロフランが特に好ましい。これらの反応溶媒は単独でまたは組み合わせて用いることができる。

[0060] 反応温度は、-20から+150℃の範囲で行えば良く、-10から+125℃が好ましく、0から+100℃が特に好ましい。

[0061] 反応時間は、96時間以内の範囲で行えば良く、原料基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、核磁気共鳴等の分析手段により反応の進行状況を追跡し、原料基質が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

次に第3工程について説明する。第3工程は、第2工程で得られたジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物を再結晶することにより、一般式〔6a〕で表される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクTONを分離精製する工程である。

[0062] ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物は、工業的に実施容易な再結晶操作により、一般式〔6a〕で表される光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクTONを単離できる。

[0063] 再結晶に用いる溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベ

ンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジ*i*-プロピルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチル*i*-ブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独でまたは組み合わせて用いることができる。その中でも、イソプロパノール／トルエン、イソプロパノール／酢酸エチル、イソプロパノール／トルエン／*n*-ヘプタン、イソプロパノール／酢酸エチル／*n*-ヘプタン、アセトニトリル／トルエン、アセトニトリル／トルエン／*n*-ヘプタンが好ましく、イソプロパノール／トルエン／*n*-ヘプタンまたはイソプロパノール／酢酸エチル／*n*-ヘプタンが特に好ましい。再結晶溶媒の使用量としては、一般式〔6〕で表される光学活性2-フルオロ-2-*C*-メチル-D-リボノ- γ -ラク톤の混合物1 gに対して通常0.5 mL以上用いればよく、1~30 mLが好ましく、特に2~10 mLがより好ましい。

[0064] 再結晶の方法としては特に制限はないが、加熱溶解し、放置または攪拌下、徐々に降温しながら、-20~+20℃の範囲内で、1~48時間かけて、結晶を十分に析出させ、析出した結晶を濾過する方法が好適に採用される。結晶化の際に、種結晶を使用することも可能である。

[0065] 本工程で得られた(2*R*)-2-フルオロ-2-*C*-メチル-D-リボノ- γ -ラク톤は、続く次工程、すなわち、塩基の存在下、アシル化反応することにより一般式〔1〕で示される(2*R*)-2-フルオロ-2-*C*-メチル-D-リボノ- γ -ラクトン類に誘導できる(第4工程)。

[0066] 第4工程で用いるアシル化反応は、アセチル化、ベンゾイル化、ホルミル化等が挙げられる。アシル化剤としては、アセチル化においては無水酢酸、アセチルクロリドなどがあり、またホルミル化においてはギ酸などがあり、

またベンゾイル化においてはベンゾイルクロリド、安息香酸無水物、シアン化ベンゾイル、トリフルオロメタンスルホン酸ベンゾイルなどがあるが、これらに限定されない。本発明では、アシル化反応のうち、好ましくはアセチル化、ベンゾイル化反応であり、より好ましくはベンゾイル化反応である。ベンゾイル化反応における具体的な試剤は、前述した試剤のうち、ベンゾイルクロリドが特に好ましい。

[0067] アシル化剤の使用量は、(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン1モルに対し、通常1~20モルであるが、2~10モルが好ましく、2~5モルがより好ましい。アシル化反応に用いる反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系等が挙げられる。これらの反応溶媒は、反応条件により適宜選択して用いればよく、単独でまたは組み合わせて用いることができる。また、用いることができる塩基として、例えば、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化テトラメチルアンモニウム等の水酸化物類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩もしくは炭酸水素塩類、等が挙げられる。これらの塩基は、1種単独又は2種以上を混合して用いることができる。反応温度は、反応条件により適切な反応温度を選択できるが、通常0~30℃で行うと良い。

[0068] 一般式[1]で示される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類のR²はアシル基を示す。アシル基は、ベンゾイル基、ホルミル基、アセチル基などが挙げられ、これらは前述したアシル化剤に対応する。

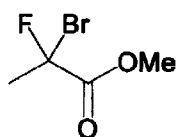
実施例

[0069] 実施例により本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。実施例 1 から実施例 12 を行った。Me はメチル基を表す。

[実施例 1]

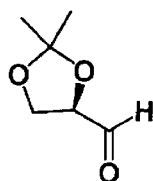
200 ml 三つ口ナスフラスコに亜鉛 17.00 g (260.0 mmol、2.0 eq)、テトラヒドロフラン 40 ml を加え、攪拌しながらクロロトリメチルシラン 1.84 g (16.9 mmol、0.13 eq) を加えて 10 分間室温で攪拌を行った。その後、内温を 57℃ に加熱し、溶液中に、下記式：

[化15]



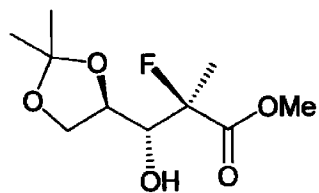
で表される 2-ブロモ-2-フルオロプロピオン酸メチル 48.10 g (260.0 mmol、2.0 eq) と、蒸留して間もない下記式：

[化16]

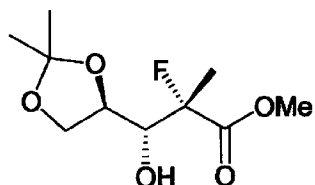


で表される (R) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシアルデヒド 16.92 g (130.0 mmol) をテトラヒドロフラン 25 ml とともに 80 分かけて滴下し、滴下後さらに 57℃ で 1 時間反応した。反応液は氷浴にて冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 500 ml を加えて 15 分攪拌後、酢酸エチル 500 ml にて 2 回抽出し、得られた有機層を真空乾燥することで下記式 [5a-1]、式 [5b-1]、式 [5c-1] および式 [5d-1]：

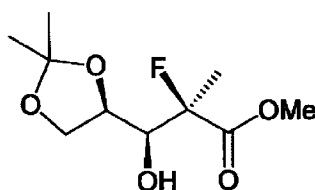
[化17]



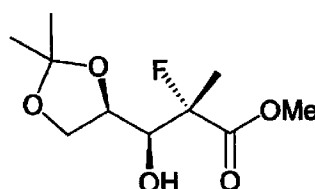
[5 a - 1]



[5 b - 1]



[5 c - 1]



[5 d - 1]

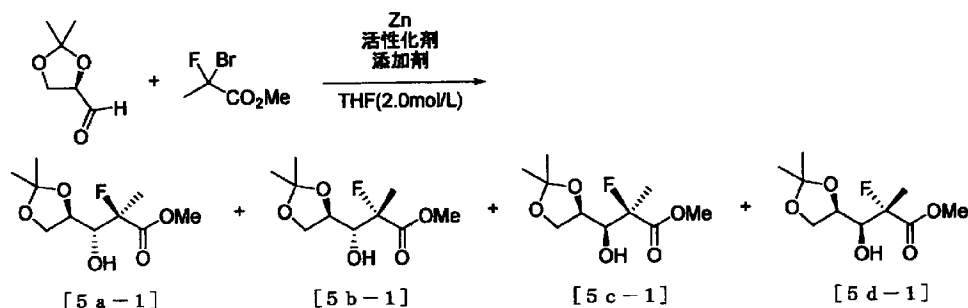
で表される (2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体を含むジアステレオマー混合物 38.93 g [[5a-1] : 52.2 mmol、[5b-1] : 36.7 mmol、[5c-1] + [5d-1] : 27.5 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] を得た。ジアステレオマーを含む合計収率は89%で、(2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体 (式 [5a-1]) の収率は40%であった。粗生成物 (当該ジアステレオマー混合物) の ^{19}F -NMRを下に示す。

^{19}F -NMR [基準物質; C_6F_6 、重溶媒; CDCl_3]、[5a-1] : δ ppm; -9.35 (m、1F)、[5b-1] : δ ppm; -7.28 (m、1F)、[5c-1] または [5d-1] : δ ppm; -4.05 (m、1F)、-2.40 (m、1F)。

[実施例2～6]

反応条件を変えて実施例 1 と同様に行い、実施例 1 ～ 6 の結果を表 1 にまとめた。実施例 3 ～ 6 に関しては、表中に示す添加剤を反応系中に予め加えて反応を行った。

[0070] [化18]



[0071] [表1]

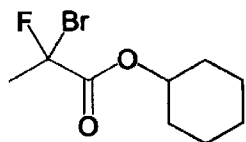
実施例	アルデヒド	活性化剤(当量)	添加剤(当量)	反応温度	収率(5a-1)	収率(5a-1 + 5b-1 + 5c-1 + 5d-1)
1	蒸留	TMSCl* (0.12)	-	57℃	40%	89%
2	未蒸留	TMSCl(0.12)	-	57℃	37%	83%
3	未蒸留	TMSCl(0.12)	ZnBr ₂ (1.0)	57℃	38%	84%
4	未蒸留	TMSCl(0.12)	Et ₂ AlCl(1.0)	57℃	29%	63%
5	未蒸留	TMSCl(0.12)	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	40℃	41%	82%
6	未蒸留	-	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	50℃	42%	76%

* TMSCl: トリメチルシリルクロリド

[0072] [実施例 7]

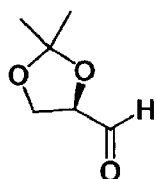
100ml 三つ口ナスフラスコに亜鉛4.65g (71.1mmol、1.2eq)、テトラヒドロフラン20mlを加え、攪拌しながらヨウ素0.77g (3.0mmol、0.05eq)を加えて10分間加熱還流した。溶液を加熱還流させているところへ、下記式：

[化19]



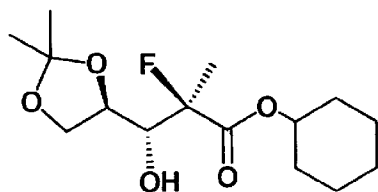
で表される 2-ブロモ-2-フルオロプロピオン酸シクロヘキシル 18, 25 g (72.1 mmol, 1.2 eq) と、下記式：

[化20]

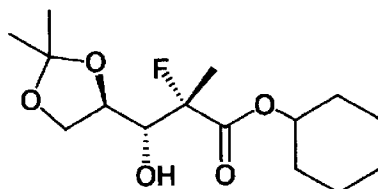


で表される (R) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシアルデヒド 7.91 g (60.8 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml とともに 2 時間かけて滴下し、滴下後さらに 1 時間加熱還流した。反応液は氷浴にて冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 250 ml を加えて 15 分攪拌後、酢酸エチル 250 ml にて 2 回抽出し、得られた有機層を真空乾燥することで下記式 [5a-2]、[5b-2]、[5c-2] および [5d-2]：

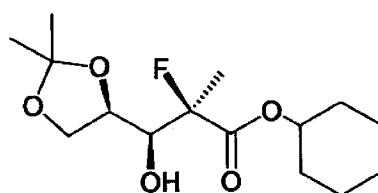
[化21]



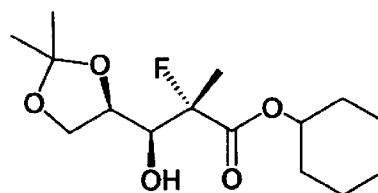
[5 a - 2]



[5 b - 2]



[5 c - 2]



[5 d - 2]

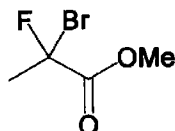
で表される (2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体を含むジアステレオマー混合物 19.32 g [[5 a - 2] : 20.9 mmol、[5 b - 2] : 14.6 mmol、[5 c - 2] + [5 d - 2] : 9.1 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] を得た。ジアステレオマーを含む合計収率は73%で、(2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体 (式 [5 a - 2]) の収率は34%であった。粗生成物 (当該ジアステレオマー混合物) の ^{19}F -NMRを下に示す。

^{19}F -NMR [基準物質; C_6F_6 、重溶媒; CDCl_3]、[5 a - 2] : δ ppm; -7.66 (m、1F)、[5 b - 2] : δ ppm; -8.11 (m、1F)、[5 c - 2] または [5 d - 2] : δ ppm; -4.65 (m、1F)、-1.88 (m、1F)。

[実施例8]

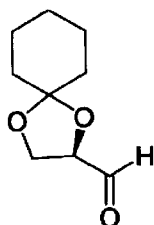
100 ml 三つ口ナスフラスコに亜鉛0.31 g (4.70 mmol、1.2 eq)、テトラヒドロフラン4 mlを加え、攪拌しながらクロロトリメチルシラン0.055 g (0.51 mmol、0.13 eq)を加えて10分間室温で攪拌した。その後、内温を57℃に加熱し、溶液中に、下記式：

[化22]



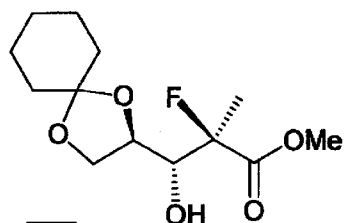
で表される2-ブロモ-2-フルオロプロピオン酸メチル0.87 g (4.70 mmol、1.2 eq)と、下記式：

[化23]

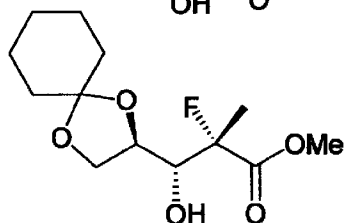


で表される(R)-シクロヘキシリデングリセルアルデヒド0.67 g (3.9 mmol)をテトラヒドロフラン 2.5 mlとともに1時間かけて滴下し、滴下後さらに57℃で1時間反応した。反応液は氷浴にて冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液20 mlを加えて15分攪拌後、酢酸エチル20 mlにて2回抽出し、得られた有機層を真空乾燥することで下記式 [5 a-3]、[5 b-3]、[5 c-3] および [5 d-3]：

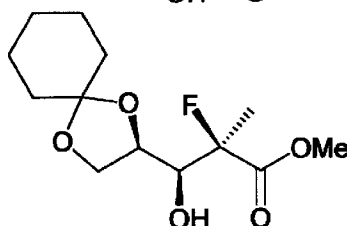
[化24]



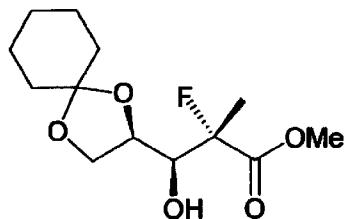
[5 a - 3]



[5 b - 3]



[5 c - 3]



[5 d - 3]

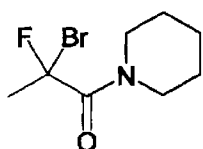
で表される (2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体を含むジアステレオマー混合物 1.01 g [[5 a - 3] : 1.08 mmol、[5 b - 3] : 0.77 mmol、[5 c - 3] + [5 d - 3] : 0.54 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] を得た。ジアステレオマーを含む合計収率は61%で、(2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体 (式 [5 a - 3]) の収率は28%であった。粗生成物 (当該ジアステレオマー混合物) の ^{19}F -NMRを下に示す。

^{19}F -NMR [基準物質; C_6F_6 、重溶媒; CDCl_3]、[5 a - 3] : δ ppm; -8.86 (m、1F)、[5 b - 3] : δ ppm; -7.69 (m、1F)、[5 c - 3] または [5 d - 3] : δ ppm; -3.21 (m、1F)、-1.82 (m、1F)。

[実施例 9]

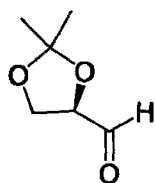
100 ml 三つ口ナスフラスコに亜鉛 4.08 g (62.4 mmol、2.0 eq)、テトラヒドロフラン 15 ml を加え、攪拌しながらクロロトリメチルシラン 0.44 g (4.1 mmol、0.13 eq) を加えて 10 分間室温で攪拌した。その後加熱し、溶液を 57℃ に加熱し、溶液に、下記式：

[化25]



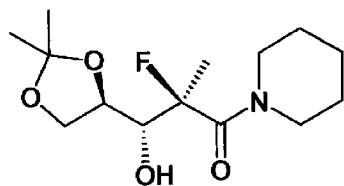
で表される 2-ブロモ-2-フルオロプロピオン酸誘導体 14.88 g (62.4 mmol、2.0 eq) と、下記式：

[化26]

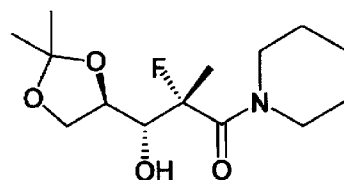


で表される (R) - (+) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシアルデヒド 4.06 g (31.2 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml とともに 30 分かけて滴下し、滴下後さらに 57℃ で 1 時間攪拌した。反応液は室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 100 ml を加えて、酢酸エチル 150 ml にて 2 回抽出し、得られた有機層を減圧濃縮し、真空乾燥することで下記式 [5a-4]、[5b-4]、[5c-4] および [5d-4]：

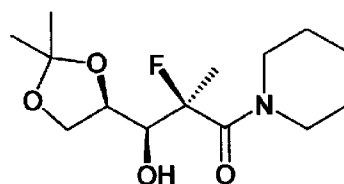
[化27]



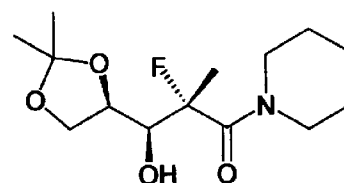
[5 a - 4]



[5 b - 4]



[5 c - 4]



[5 d - 4]

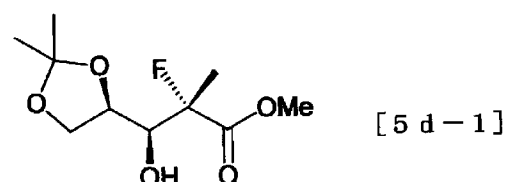
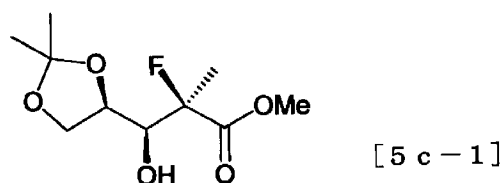
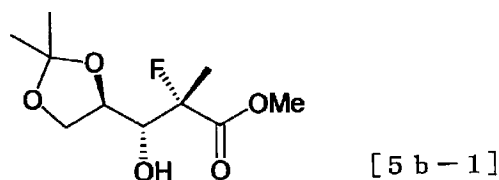
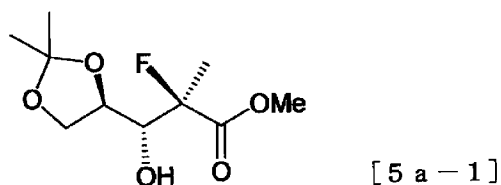
で表される (2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体を含むジアステレオマー混合物 13.80 g [[5 a - 4] : 13.9 mmol、[5 b - 4] : 11.0 mmol、[5 c - 4] + [5 d - 4] : 6.2 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] を得た。ジアステレオマーを含む合計収率は100%で、(2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン前駆体 (式 [5 a - 4]) の収率は45%であった。粗生成物 (当該ジアステレオマー混合物) の ^{19}F -NMRを下に示す。

^{19}F -NMR [基準物質; C_6F_6 、重溶媒; CD_3OD]、[5 a - 4] : δ ppm; 2.16 (m、1 F)、[5 b - 4] : δ ppm; 2.90 (m、1 F)、[5 c - 4] または [5 d - 4] : δ ppm; 3.76 (m、1 F)、8.83 (m、1 F)。

[実施例10]

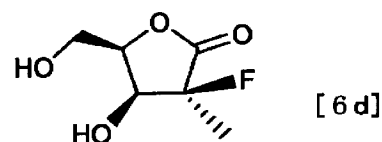
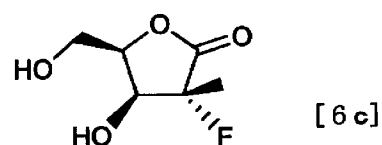
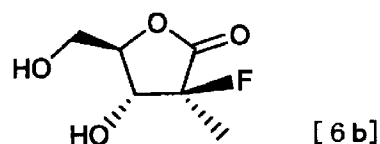
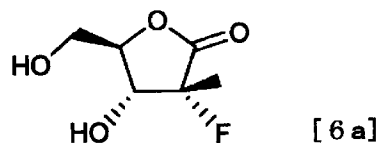
実施例1で得られた下記式〔5a-1〕、式〔5b-1〕、式〔5c-1〕および式〔5d-1〕：

〔化28〕



で示されるラクトン前駆体の混合物38.93g〔〔5a-1〕：52.2mmol、〔5b-1〕：36.7mmol、〔5c-1〕+〔5d-1〕：27.5mmol（ ^{19}F -NMRによる内部標準法で定量）〕に、水145ml（0.8L/mol）、酢酸103.9g（1.7mmol、15eq）を加え、90℃で1時間攪拌した。反応終了液は減圧濃縮し、トルエン30mlで5回共沸減圧濃縮し、真空乾燥することにより、下記式〔6a〕、式〔6b〕、式〔6c〕および式〔6d〕：

[化29]



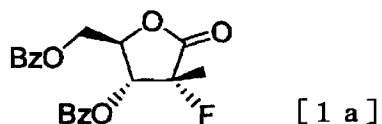
で示されるジヒドロキシラクトンの混合物 28.90 g を得た。粗生成物の¹⁹F-NMR を下に示す。

¹⁹F-NMR [基準物質; C₆F₆、重溶媒; CD₃CN]、[6 a] : δ ppm ; -6.60 (m、1 F)、[6 b] : δ ppm ; 6.51 (m、1 F)、[6 c] または [6 d] : δ ppm ; -8.70 (m、1 F)、7.70 (m、1 F)。

[0073] 上記で得られたジヒドロキシラクトンの混合物 28.50 g をイソプロパノール 12 ml (0.4 vol) と酢酸エチル 49 ml (1.7 vol)、*n*-ヘプタン 61 ml (2.1 vol) の混合溶媒から再結晶し、濾取した結晶を氷冷した *n*-ヘプタン 25 ml で洗浄し、真空乾燥することにより、上記式 [6 a] で示される (2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトンの淡褐色結晶を 7.10 g (43.3 mmol) 得た。収率は 83.0% であった。結晶のガスクロマトグラフィー純度は 94.8% であった。

[0074] 上記で得られた式 [6 a] で示される (2 R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン 7.10 g (43.3 mmol) に、アセトニトリル 43 ml (1.0 L/mol) とピリジン 6.85 g (86.6 mmol、2.30 eq) を加えて、ベンゾイルクロリド 13.33 g (94.8 mmol、2.19 eq) を氷冷下に加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応終了液に水 180 ml を氷冷下に加え、室温で 10 分攪拌し、酢酸エチル 350 ml で抽出し、回収有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml で洗浄し、5% 食塩水 100 ml で洗浄し、減圧濃縮し、真空乾燥することにより下記式 [1 a] :

[化30]

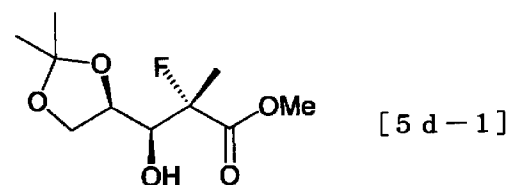
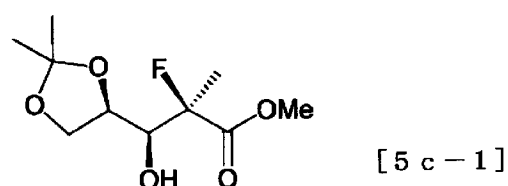
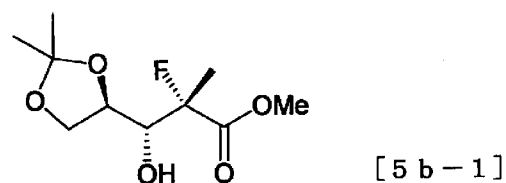
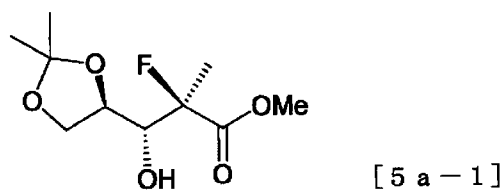


で示される (2 R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン類を 14.49 g 得た。

[実施例 11]

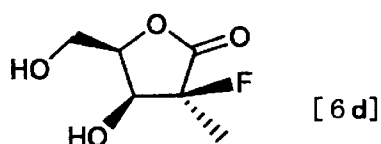
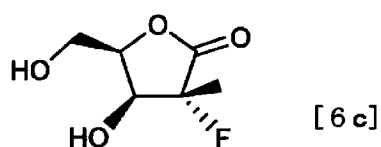
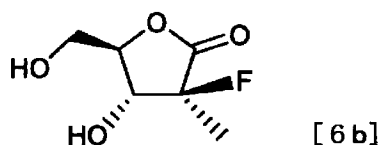
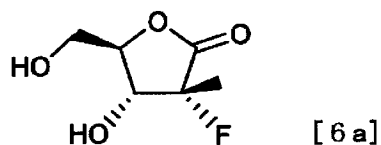
実施例 6 で得られた下記式 [5 a - 1]、式 [5 b - 1]、式 [5 c - 1] および式 [5 d - 1] :

[化31]



で示されるラクトン前駆体の混合物 35.03 g [[5 a - 1] : 54.8 mmol、[5 b - 1] : 40.1 mmol、[5 c - 1] + [5 d - 1] : 4.1 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] に、水 124 mL (0.8 L/mol)、酢酸 89.1 g (1.48 mmol、15 eq) を加え、90℃で1時間攪拌した。反応終了液は減圧濃縮し、トルエン 50 mL で5回共沸減圧濃縮し、真空乾燥することにより、下記式 [6 a]、式 [6 b]、式 [6 c] および式 [6 d] :

[化32]



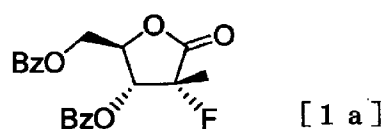
で示されるジヒドロキシラク톤の混合物 29.27 g を得た。粗生成物の¹⁹F-NMR は実施例 10 と同様であった。

[0075] 上記で得られたジヒドロキシラク톤の混合物 29.27 g をイソプロパノール 12 ml (0.4 vol) と酢酸エチル 50 ml (1.7 vol)、*n*-ヘプタン 61 ml (2.1 vol) の混合溶媒から再結晶し、濾取した結晶を氷冷した *n*-ヘプタン 25 ml で洗浄し、真空乾燥することにより、上記式 [6a] で示される (2*R*)-2-フルオロ-2-*C*-メチル-*D*-リボノーγ-ラク톤の淡褐色結晶を 7.55 g (46.0 mmol) 得た。収率は 83.9% であった。結晶のガスクロマトグラフィー純度は 95.2% であった。

[0076] 上記で得られた式 [6a] で示される (2*R*)-2-フルオロ-2-*C*-メチル-*D*-リボノーγ-ラク톤 7.55 g (46.0 mmol) に、アセトニトリル 46 ml (1.0 L/mol) とピリジン 8.37 g (105.8 mmol、2.30 eq) を加えて、ベンゾイルクロリド 14.17 g

(100.8 mmol、2.19 eq) を氷冷下に加えて、室温で2時間攪拌した。反応終了液に水180 ml を氷冷下に加え、室温で10分攪拌し、酢酸エチル350 ml で抽出し、回収有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液100 ml で洗浄し、5%食塩水100 ml で洗浄し、減圧濃縮し、真空乾燥することにより下記式 [1 a] :

[化33]

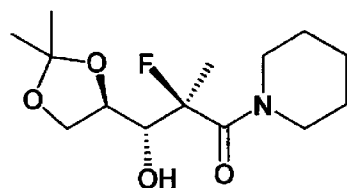


で示される (2R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン類を15.49 g 得た。

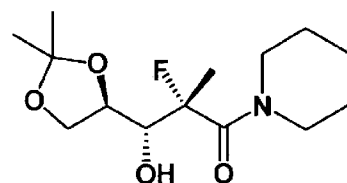
[実施例12]

実施例9で得られた下記式 [5 a - 4]、式 [5 b - 4]、式 [5 c - 4] および式 [5 d - 4] :

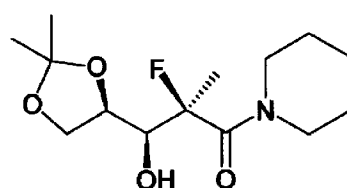
[化34]



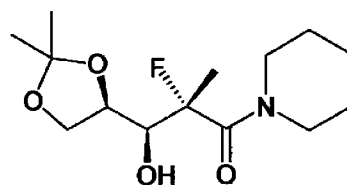
[5 a - 4]



[5 b - 4]



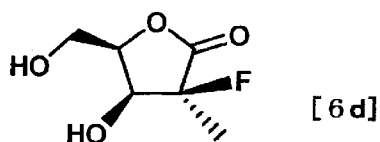
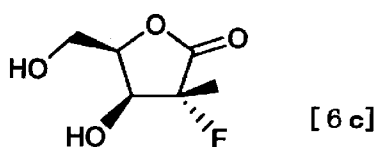
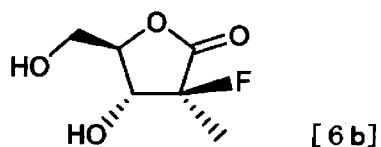
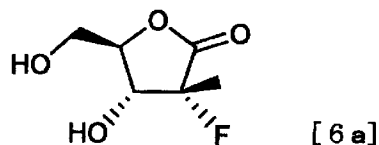
[5 c - 4]



[5 d - 4]

で示されるラクトン前駆体のジアステレオマー混合物 13.80 g [[5 a - 4] : 13.9 mmol、[5 b - 4] : 11.0 mmol、[5 c - 4] + [5 d - 4] : 6.2 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] に、水 39 ml (0.8 L/mol)、酢酸 18.7 g (311 mmol、1.0 eq) を加え、90℃で1時間攪拌した。反応終了液は減圧濃縮し、トルエン 30 ml で5回共沸減圧濃縮し、真空乾燥することにより、下記式 [6 a]、式 [6 b]、式 [6 c] および式 [6 d] :

[化35]



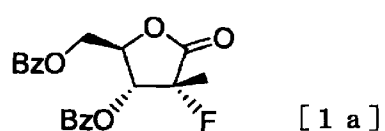
で示されるジヒドロキシラク톤のジアステレオマー混合物 8.72 g を得た。粗生成物の¹⁹F-NMRは実施例10と同様であった。

[0077] 上記で得られたジヒドロキシラク톤のジアステレオマー混合物 6.84 g をイソプロパノール 10.3 ml (1.5 vol) とトルエン 34.2 ml (5 vol)、*n*-ヘプタン 6.8 ml (1 vol) の混合溶媒から再結晶し、濾取した結晶を氷冷した *n*-ヘプタン 6.8 ml で洗浄し、真空乾燥することにより、上記式 [6a] で示される (2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラク톤の淡褐色結晶を 1.40 g (8.5 mmol) 得た。収率は 78.8% であった。結晶のガスクロマトグラフィー純度は 99.7% で、主な不純物である上記式 [6b] で示されるジアステレオマーは 0.3% であった。

[0078] 上記で得られた式 [6a] で示される (2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラク톤 1.40 g (8.5 mmol) に、アセトニトリル 9 ml (1.0 L/mol) とピリジン 1.55 g (19.6 mmol)

mol、2.30eq)を加えて、ベンゾイルクロリド2.62g(18.6mmol、2.19eq)を氷冷下に加えて、室温で2時間攪拌した。反応終了液に水40mlを氷冷下に加え、室温で10分攪拌し、酢酸エチル50mlで抽出し、回収有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液10mlで洗浄し、5%食塩水10mlで洗浄し、減圧濃縮し、真空乾燥することにより下記式[1a]：

[化36]

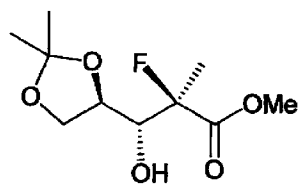


で示される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類を3.02g得た。

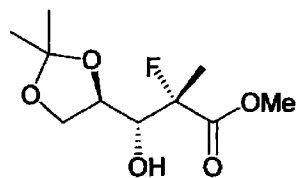
[比較例1]

100mlナスフラスコに下記式[5a-1]、式[5b-1]、式[5c-1]および式[5d-1]：

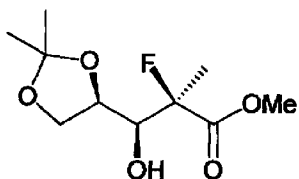
[化37]



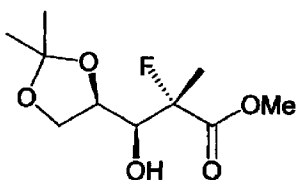
[5 a - 1]



[5 b - 1]



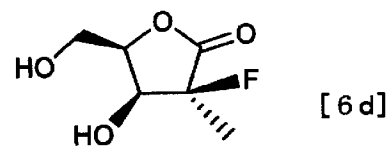
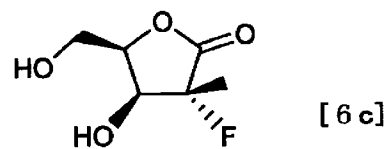
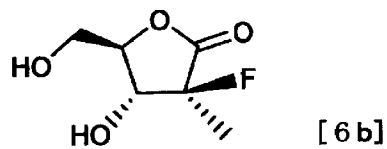
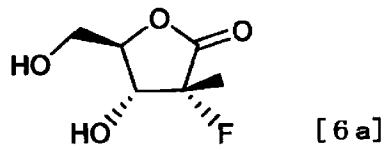
[5 c - 1]



[5 d - 1]

で示されるラクトン前駆体のジアステレオマー混合物 79.03 g [[5 a - 1] : 73.6 mmol、[5 b - 1] : 62.1 mmol、[5 c - 1] + [5 d - 1] : 30.4 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)]、メタノール 83 ml (0.5 L/mol)、12 N 塩酸 5.1 ml (61.4 mmol、0.37 eq) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了液は減圧濃縮し、トルエン 55 ml で 5 回共沸減圧濃縮し、真空乾燥することにより、下記式 [6 a]、[6 b] および [6 c]、[6 d] :

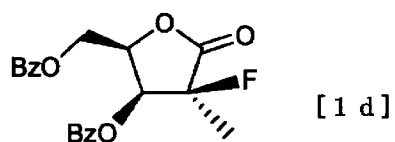
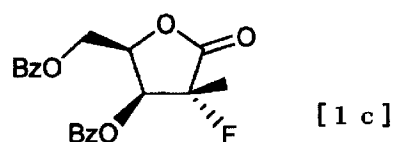
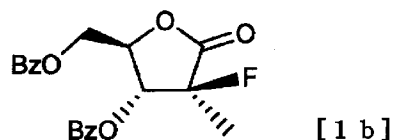
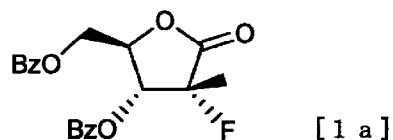
[化38]



で示されるジヒドロキシラク톤のジアステレオマー混合物 70.27 g を得た。粗生成物の¹⁹F-NMRは実施例10と同様であった。

[0079] 上記で得られたジヒドロキシラク톤の混合物 70.27 g (便宜上 166.1 mmol とする) に、アセトニトリル 166.1 ml (1 L/mol)、とピリジン 30.29 g (382.9 mmol、2.31 eq) を加えて、ベンゾイルクロリド 51.60 g (367.1 mmol、2.21 eq) を氷冷下で加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応終了液に水 150 ml を氷冷下で加え、室温で 10 分攪拌し、酢酸エチル 300 ml で抽出し、回収有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 150 ml で洗浄し、5% 食塩水 150 ml で洗浄し、減圧濃縮し、真空乾燥することにより下記式 [1 a] および [1 b] - [1 d] :

[化39]



で示される (2R) - 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノ-γ-ラクトン類を含むジアステレオマー混合物 131.74 g [[1 a] : 75.7 mmol、[1 b] : 69.8 mmol、[1 c] + [1 d] : 24.2 mmol (^{19}F -NMRによる内部標準法で定量)] を得た。次いで、該混合物を酢酸エチル 197 ml (1.5 vol)、イソプロパノール 197 ml (1.5 vol)、n-ヘプタン 1180 ml (9 vol) の混合溶媒から再結晶し、濾取した結晶を氷冷したメタノール 132 ml で洗浄し、真空乾燥することにより白色結晶 40.36 g を得た。この結晶をガスクロマトグラフィーにより分析したところ [1 a] : 61%、[1 b] : 33% が含まれていた。この結晶 40.36 g を用いて再度、酢酸エチル 60 ml (1.5 vol)、イソプロパノール 60 ml (1.5 vol)、n-ヘプタン 364 ml (9 vol) の混合溶媒から再結晶し、濾取した結晶を氷冷したメタノール 81 ml で洗浄し、真空乾燥することにより白色結晶 33.25 g を得た。この結晶をガスクロマトグラフィーにより分析したところ [1 a] : 67%、[1 b] : 33% が含まれていた。

[0080] このように、第3工程の再結晶工程と第4工程のアシル化工程とを逆にした場合、目的物である(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類以外の生成物の割合が増加し、[1a]を効率的に得られないことがわかる。

[0081] 以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で、当業者の通常の知識に基づいて、以下の実施形態に対し適宜変更、改良可能であることはいうまでもない。

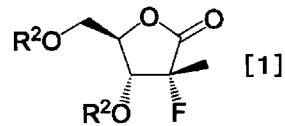
産業上の利用可能性

[0082] 本発明で対象とする(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類は、抗ウイルス活性を有する2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルシチジンの重要中間体として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の工程を含む、一般式 [1] :

[化40]



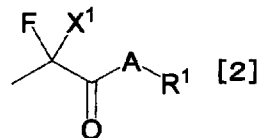
[式中、R²はアシル基を表す]

で表される (2 R) - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - D - リボノ - γ - ラクトン類の製造方法。

[第 1 工程]

一般式 [2] :

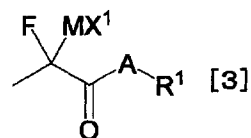
[化41]



[式中、R¹はアルキル基または置換アルキル基を表し、Aは酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、X¹はハロゲン原子を表す]

で表される 2 - フルオロ - 2 - ハロプロピオン酸誘導体を、溶媒中、金属または金属塩と反応させることにより、一般式 [3] :

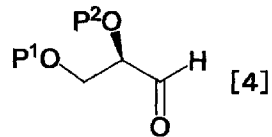
[化42]



[式中、R¹、AおよびX¹は一般式 [2] に同じ。Mは金属原子を表す]

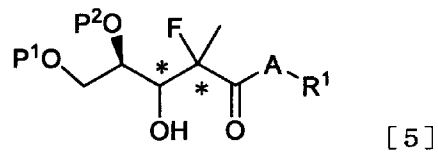
で表される有機金属化合物を得、続いて得られた該有機金属化合物を、一般式 [4] :

[化43]



[式中、 P^1 および P^2 はそれぞれヒドロキシル基の保護基を表す]
で表されるD-グリセルアルデヒド誘導体と反応させることにより、
一般 [5] :

[化44]



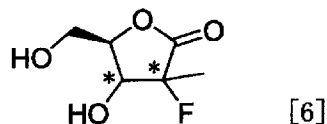
[式中、 R^1 はアルキル基または置換アルキル基を表し、Aは酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、 P^1 および P^2 はそれぞれヒドロキシル基の保護基を表す。*は不斉炭素を表す。]

で示される光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を得る工程。

[第2工程]

第1工程で得られた該ジアステレオマー混合物を酸性条件下で脱保護し、続いてラクトン化させることにより、一般式 [6] :

[化45]



[式中、*は不斉炭素を表す。]

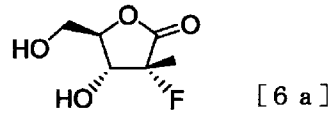
で表されるジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物を得る工程。

[第3工程]

第2工程で得られたジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物

を再結晶することにより、一般式〔6 a〕：

〔化46〕



で表される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラク톤を分離精製する工程。

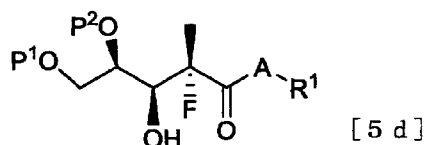
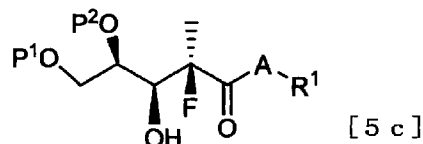
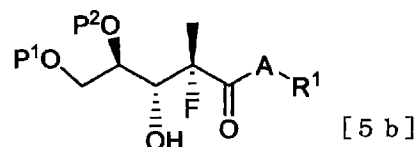
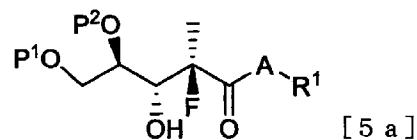
〔第4工程〕

第3工程で得られた(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラク톤をアシル化し、一般式〔1〕で表される(2R)-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン類を製造する工程。

〔請求項2〕

第1工程において、光学活性2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物が、一般式〔5 a〕、一般式〔5 b〕、一般式〔5 c〕または一般式〔5 d〕：

〔化47〕



〔式中、R¹、A、P¹およびP²はそれぞれ一般式〔5〕に同じ。〕

で表される化合物を含む、請求項 1 に記載の製造方法。

- [請求項3] 第 1 工程において、一般式 [2] における R^1 が、炭素数が 1 から 6 の直鎖または枝分れのアルキル基または置換アルキル基である、請求項 1 に記載の製造方法。
- [請求項4] 第 1 工程において、一般式 [4] における P^1 および P^2 が、イソプロピリデン基またはシクロヘキシリデン基である、請求項 1 に記載の製造方法。
- [請求項5] 第 1 工程において、一般式 [1] における R^2 が、ベンゾイル基、ホルミル基、またはアセチル基である、請求項 1 に記載の製造方法。
- [請求項6] 第 1 工程において、光学活性 2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物の製造が、反応系内に予め金属もしくは金属塩と溶媒とを加えた後に、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体と D-グリセルアルデヒド誘導体とを加えることにより行う、請求項 1 乃至 5 の何れかに記載の製造方法。
- [請求項7] 第 1 工程において、金属が亜鉛、リチウム、マグネシウム、カドミウム、バリウム、インジウム、ゲルマニウム、ニッケル、コバルト、またはセリウムであり、金属塩がヨウ化サマリウム (II)、塩化クロム (II)、塩化チタン (II)、テルル化二ナトリウム、塩化ジエチルアルミニウムまたは塩化セリウム (III) である、請求項 1 乃至 6 の何れかに記載の製造方法。
- [請求項8] 第 1 工程において、2-フルオロ-2-ハロプロピオン酸誘導体と、金属または金属塩とを溶媒中で反応させる際、反応系内に活性化剤を共存させる、請求項 1 乃至 7 の何れかに記載の製造方法。
- [請求項9] 活性化剤が塩化水素、ヨウ素、1, 2-ジブromoエタン、クロロトリメチルシラン、ハロゲン化銅 (I)、ハロゲン化水銀、カリウム、ナトリウムナフタレニド、リチウムナフタレニドまたはカリウム-グラファイト薄膜である、請求項 8 に記載の製造方法。
- [請求項10] 有機金属化合物と D-グリセルアルデヒド誘導体とを反応させる際、

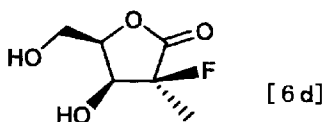
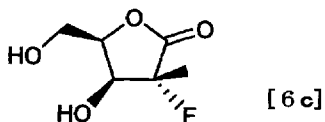
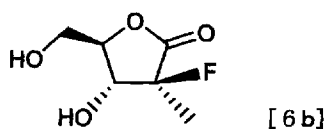
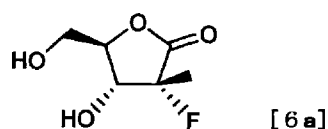
反応系内に更に添加剤を共存させる、請求項 1 乃至 9 の何れかに記載の製造方法。

[請求項11] 添加剤が、三フッ化ホウ素、ジエチル塩化アルミニウム、または臭化亜鉛である、請求項 10 に記載の製造方法。

[請求項12] 第 2 工程において、ラクトン前駆体のジアステレオマー混合物を、酸性条件下で脱保護し、続いてラクトン化させる際、用いる酸が酢酸、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸である、請求項 1 乃至 11 の何れかに記載の製造方法。

[請求項13] 第 2 工程において、ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物が、一般式 [6 a]、一般式 [6 b]、一般式 [6 c] または一般式 [6 d] :

[化48]



で表される化合物を含む、請求項 1 乃至 12 の何れかに記載の製造方法。

[請求項14] 第 3 工程において、ジヒドロキシラクトンのジアステレオマー混合物の再結晶に用いる溶媒が、アルコール系、芳香族炭化水素系、エステ

ル系、ニトリル系、エーテル系、ハロゲン化炭化水素系、ケトン系、水、および脂肪族炭化水素系からなる群より選ばれる少なくとも１種の溶媒である、請求項１乃至１３の何れかに記載の製造方法。

[請求項15] 第３工程において、ジヒドロキシラクTONのジアステレオマー混合物の再結晶に用いる溶媒が、イソプロパノール、トルエン、酢酸エチルまたはｎ－ヘプタンである、請求項１乃至１４の何れかに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064578

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D307/33(2006.01) i

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)

C07D307/33

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY/CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, Pingsheng et al., A practical synthesis of (2R)-3,5-di-O-benzoyl-2-fluoro-2-C-methyl-D-ribo-γ-lactone, Tetrahedron: Asymmetry, 2009, Vol.20, No.3, pp.305-312	1-15
A	WO 2008/090046 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 31 July 2008 (31.07.2008), entire text; particularly, claims & US 2008/0177079 A1	1-15
A	WO 2011/152155 A1 (Central Glass Co., Ltd.), 08 December 2011 (08.12.2011), entire text; particularly, scheme 4; examples & JP 2012-144511 A & US 2013/0072699 A1 & EP 2578578 A1	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
15 August, 2014 (15.08.14)

Date of mailing of the international search report
26 August, 2014 (26.08.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064578

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-507547 A (Pharmasset, Inc.), 13 March 2008 (13.03.2008), entire text; particularly, scheme 4 & JP 2011-148817 A & US 2006/0199783 A1 & US 2010/0048917 A1 & US 2010/0234585 A1 & EP 1773856 A2 & EP 2348029 A1 & WO 2006/012440 A2 & CA 2574651 A & CN 101023094 A & KR 10-2007-0114344 A & ZA 200700634 A & NZ 552927 A & IL 180832 A & AU 2011200941 A & CA 2735079 A & AU 2005267051 A & KR 10-2011-0034699 A & RU 2007106574 A & MX 2007000803 A & CN 102199181 A & NZ 584752 A & HK 1106249 A	1-15
A	JP 59-175498 A (Eli Lilly and Co.), 04 October 1984 (04.10.1984), entire text; particularly, page 8, lower right column to page 9, lower left column & JP 6-9602 A & US 4526988 A & US 4692434 A & US 4808614 A & US 5015743 A & US 5118820 A & GB 2136425 A & GB 2172287 A & EP 122707 A1 & SU 1442076 A & NZ 207358 A & AU 2537484 A & PH 23240 A & PH 23593 A & PL 246601 A & PT 78181 A & ES 530364 A & FI 840890 A & BG 40814 A & CA 1218647 A & CA 1223869 A & CY 1489 A & DD 216468 A & DK 114484 A & DK 190590 A & HK 44989 A & IL 71143 A & IL 80463 A & ZA 8401605 A & KE 3874 A & LU 88791 A & MX 9203246 A & AR 243533 A & GR 81845 A	1-15
P, A	WO 2014/058801 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.), 17 April 2014 (17.04.2014), entire text; particularly, example 1 (Family: none)	1-15

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D307/33 (2006.01) i

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（I P C））

Int.Cl. C07D307/33

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014年

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

CAplus/REGISTRY/ CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	ZHANG, Pingsheng et al., A practical synthesis of (2R)-3,5-di-O-benzoyl-2-fluoro-2-C-methyl-D- ribono- γ -lactone, Tetrahedron: Asymmetry, 2009, Vol.20, No. 3, pp.305-312	1-15
A	WO 2008/090046 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2008.07.31, 全文、特に、Claims & US 2008/0177079 A1	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、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.08.2014

国際調査報告の発送日

26.08.2014

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A/J P）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

新留 素子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/152155 A1 (セントラル硝子株式会社) 2011. 12. 08, 全文、特に、スキーム 4、実施例 & JP 2012-144511 A & US 2013/0072699 A1 & EP 2578578 A1	1-15
A	JP 2008-507547 A (ファーマセット, インク.) 2008. 03. 13, 全文、特に、スキーム 4 & JP 2011-148817 A & US 2006/0199783 A1 & US 2010/0048917 A1 & US 2010/0234585 A1 & EP 1773856 A2 & EP 2348029 A1 & WO 2006/012440 A2 & CA 2574651 A & CN 101023094 A & KR 10-2007-0114344 A & ZA 200700634 A & NZ 552927 A & IL 180832 A & AU 2011200941 A & CA 2735079 A & AU 2005267051 A & KR 10-2011-0034699 A & RU 2007106574 A & MX 2007000803 A & CN 102199181 A & NZ 584752 A & HK 1106249 A	1-15
A	JP 59-175498 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1984. 10. 04, 全文、特に、第 8 頁右下欄～第 9 頁左下欄 & JP 6-9602 A & US 4526988 A & US 4692434 A & US 4808614 A & US 5015743 A & US 5118820 A & GB 2136425 A & GB 2172287 A & EP 122707 A1 & SU 1442076 A & NZ 207358 A & AU 2537484 A & PH 23240 A & PH 23593 A & PL 246601 A & PT 78181 A & ES 530364 A & FI 840890 A & BG 40814 A & CA 1218647 A & CA 1223869 A & CY 1489 A & DD 216468 A & DK 114484 A & DK 190590 A & HK 44989 A & IL 71143 A & IL 80463 A & ZA 8401605 A & KE 3874 A & LU 88791 A & MX 9203246 A & AR 243533 A & GR 81845 A	1-15
P, A	WO 2014/058801 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.) 2014. 04. 17, 全文、特に、Example 1 (ファミリーなし)	1-15