

(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
2015 年 9 月 11 日(11.09.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/133405 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 205/08 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/055924
- (22) 国際出願日: 2015 年 2 月 27 日(27.02.2015)
- (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 2014-043966 2014 年 3 月 6 日(06.03.2014) JP
特願 2014-147387 2014 年 7 月 18 日(18.07.2014) JP
特願 2015-022124 2015 年 2 月 6 日(06.02.2015) JP
- (71) 出願人: 日産化学工業株式会社(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 内藤 真也(NAITOU, Shinya); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西 2 丁目 1 〇 番 1 号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 橘山 浩英(KITSUYAMA, Hirohide); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西 2 丁目 1 〇 番 1 号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 中村 繁生(NAKAMURA, Shigeo); 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 日産化学工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人はなぶさ特許商標事務所 (HANABUSA PATENT & TRADEMARK OFFICE);

〒1010062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ Tokyo (JP).

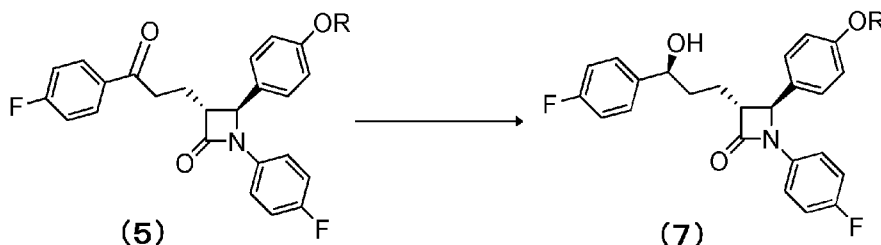
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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, 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).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING OPTICALLY ACTIVE AZETIDINONE COMPOUND

(54) 発明の名称: 光学活性アゼチジノン化合物の製造方法



(57) Abstract: [Problem] To provide a novel stereoselective method for manufacturing an optically active azetidinone compound. [Solution] Provided is an industrially useful manufacturing method capable of manufacturing an optically active azetidinone compound represented by formula (7) from a ketone compound represented by formula (5) with high yield and high selectivity. [Chem 1] (in the formulas, R represents a hydrogen atom or hydroxy-protecting group).

(57) 要約: 【課題】 立体選択的な光学活性アゼチジノン化合物の新規な製造方法を提供する。 【解決手段】 式(5)で表されるケトン化合物から、高収率かつ高選択性で式(7)で表される光学活性アゼチジノン化合物を製造することができ、工業的に有用な製造方法を提供できる。(式中 R は水素原子又はヒドロキシ保護基を表す。)

WO 2015/133405 A1

明 細 書

発明の名称：光学活性アゼチジノン化合物の製造方法

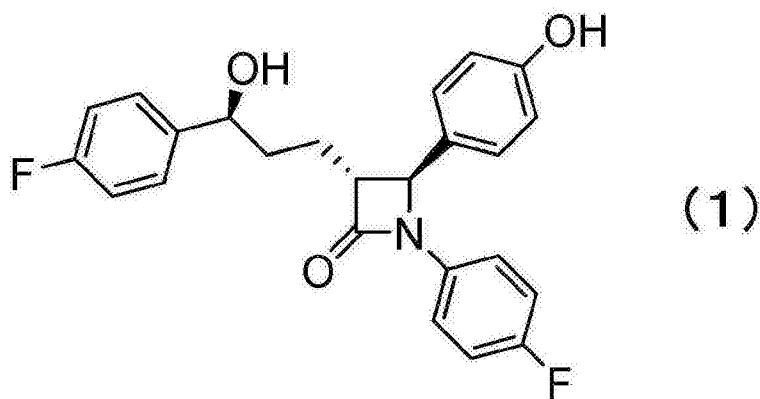
技術分野

[0001] 本発明は光学活性アゼチジノン化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 式（１）で表されるアゼチジノン化合物（化合物（１））は、高脂血症に対する治療薬として有用である（非特許文献１参照）。

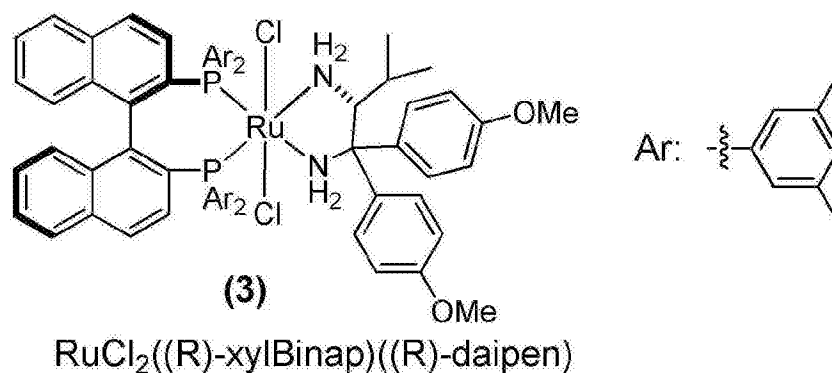
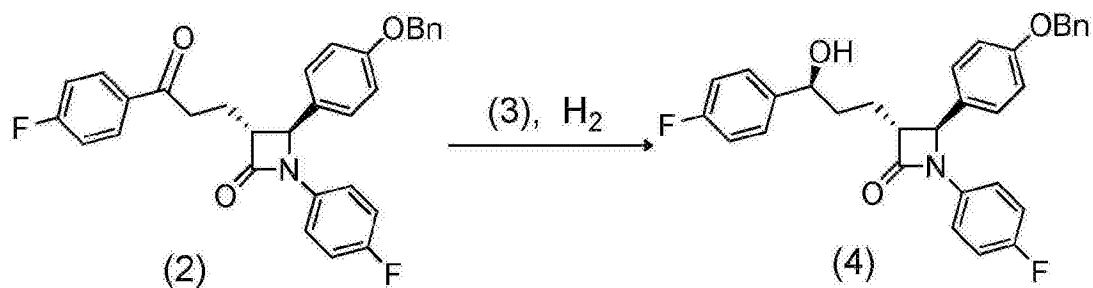
[0003] [化１]



[0004] 化合物（１）の前駆体の一つである式（４）で表されるアゼチジノン化合物（化合物（４））は、式（２）で表されるケトン化合物（化合物（２））を還元することで得られ、その高収率かつ高立体選択的な製造方法として、式（３）で示される RuCl_2 （（R）-xylybinap）（（R）-daipen）の様な不斉還元触媒の存在下で還元する方法が報告されている（特許文献１参照）。

[0005]

[化2]



先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：中国特許公開第102952055号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：ジャーナル オブ メディシナルケミストリー、1998年、41巻、973-980頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 特許文献1には、触媒量を低減することにより、反応転化率が低下することや反応時間が延長することが記載されている。また、反応を行う際の水素圧は2～3MPaと記載されており、特殊な設備を必要とする条件となっている。そのため、工業的に適した、改良された製造方法が望まれていた。本発明は、化合物(1)の製造前駆体、及び化合物(1)の更なる製造方法を提供する。

課題を解決するための手段

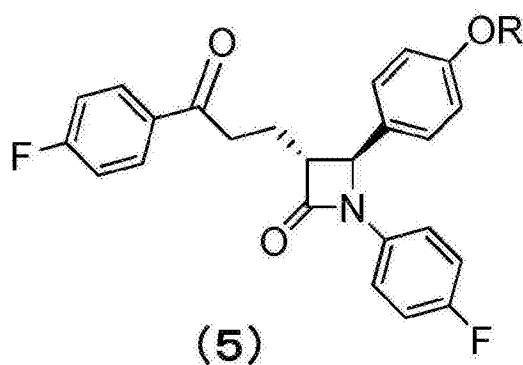
[0009] 本発明者らは上記事情に鑑みて、光学活性アゼチジノン化合物の、高収率、高立体選択的かつ工業的に有用な製造方法を提供することを目的とし、鋭意検討した結果、非常に高い立体選択性及び高収率で光学活性アゼチジノン化合物が得られる製造方法を見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、下記〔１〕～〔１０〕に関するものである。

〔１〕

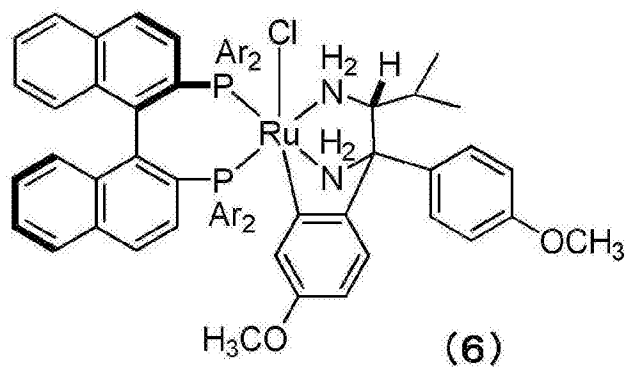
式（５）：

[化3]



（式中、Rは、水素原子又はヒドロキシ保護基を表す。）で表されるケトン化合物に、式（６）：

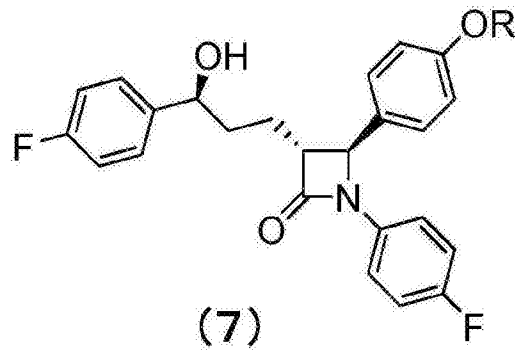
[化4]



（式中、Arは、3，5-ジメチルフェニル基を表す。）

で表される光学活性ルテニウム触媒の存在下、水素ガスを反応させることを特徴とする、式（７）：

[化5]



で表される光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[2]

Rが水素原子である、上記〔1〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[3]

Rがヒドロキシ保護基である、上記〔1〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[4]

Rがベンジル基である、上記〔3〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[5]

Rが t -ブチルジメチルシリル基である、上記〔3〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

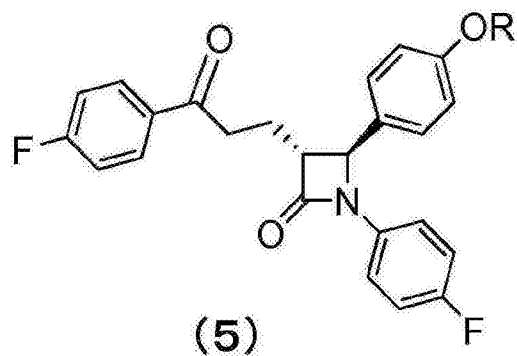
[6]

Rがアリル基である、上記〔3〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[7]

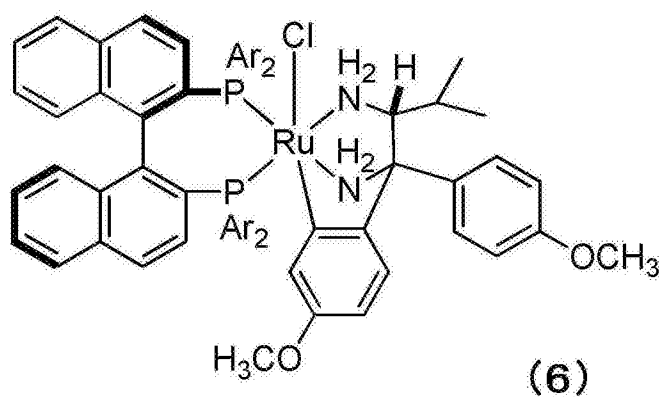
式(5)：

[化6]



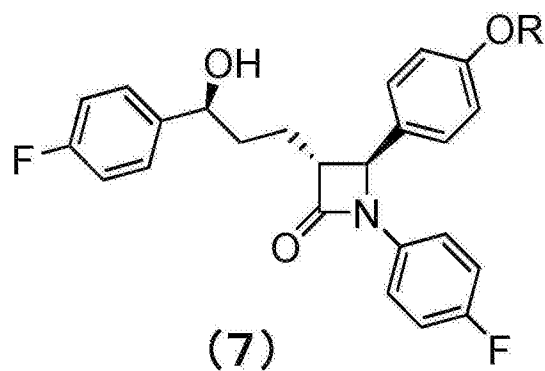
(式中、Rは、ヒドロキシ保護基を表す。) で表されるケトン化合物に、式 (6) :

[化7]



(式中、Arは、3, 5-ジメチルフェニル基を表す。) で表される光学活性ルテニウム触媒の存在下、水素ガスを反応させ、式 (7) :

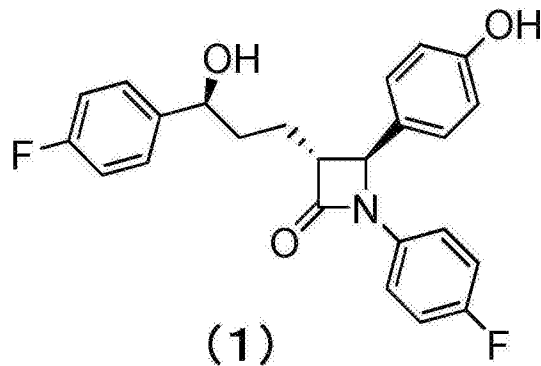
[化8]



で表される光学活性アゼチジノン化合物へ誘導し、さらに脱保護反応を行うことを特徴とする、

式（１）：

[化9]



で表される光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

〔８〕

R がベンジル基である、上記〔７〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

〔９〕

R が *t*-ブチルジメチルシリル基である、上記〔７〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

〔１０〕

R がアリル基である、上記〔７〕記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、医薬品中間体として有用な式（７）で表される光学活性アゼチジノン化合物を高選択的かつ高収率で大量に製造することができ、本発明は工業的製法として利用価値が高い。

発明を実施するための形態

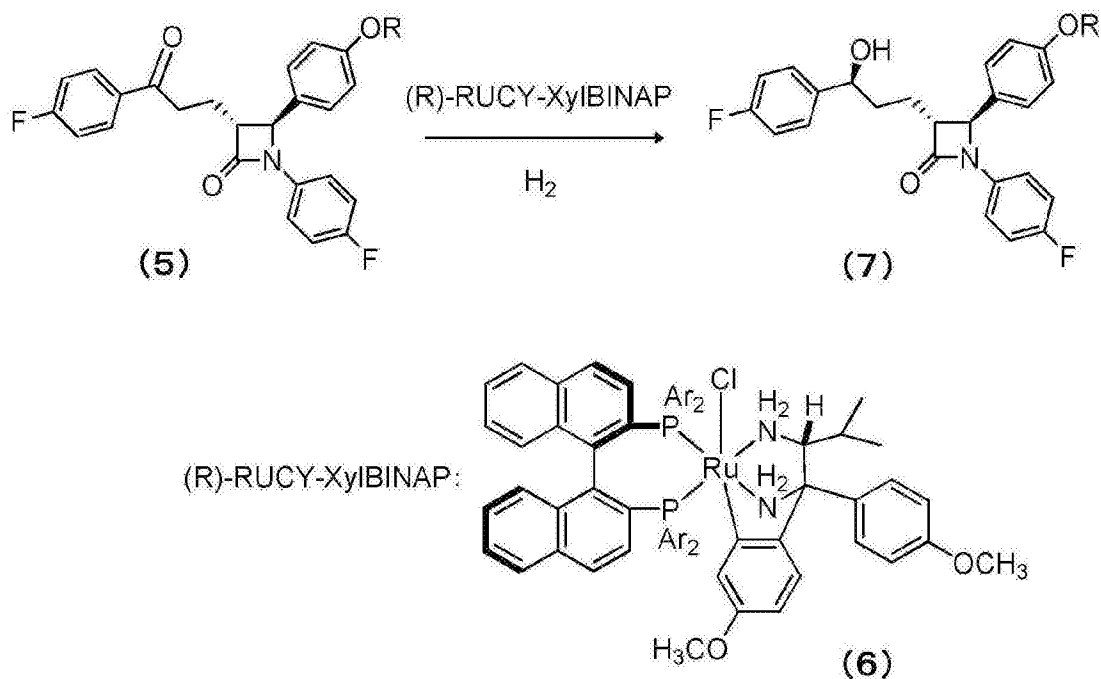
[0012] 以下に、本発明についてさらに詳しく説明する。

[0013] なお、本明細書中の「*n*」はノルマルを、「*t*」はターシャリーを、

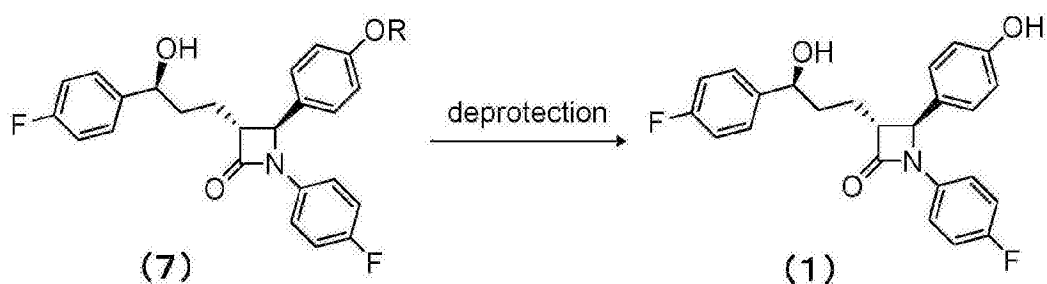
「c-」はシクロを、「o-」はオルトを、「Bn」はベンジルを、「TBS」はt-ブチルジメチルシリルを意味する。

[0014] 光学活性アゼチジノン化合物(7)及び(1)の製造方法について、以下に詳細に説明する。

[0015] [化10]



[0016] [化11]



[0017] ケトン化合物(5)(式中Rは前記と同じ意味を表す。)を、式(6)(式中、Arは、3,5-ジメチルフェニル基を表す。)で表される、市販品として入手可能なRUCY(登録商標)-XyIBINAP(高砂香料工業株式会社製品)の存在下、水素ガスを反応させることにより、光学活性アゼチジノン化合物(7)(式中Rは前記と同じ意味を表す。)を合成することができる。

- [0018] 用いる不斉還元触媒の量は、ケトン化合物（５）に対して１０万分の１ｍｏｌ％乃至１００ｍｏｌ％、好ましくは０．０１ｍｏｌ％乃至５ｍｏｌ％である。
- [0019] 本発明製造方法では、反応を促進するために塩基を添加する事ができる。用いる塩基の好ましい例としては、アルコールのアルカリ金属塩が挙げられる。さらに好ましい塩基は、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドであり、最も好ましくはカリウム *t*-ブトキシドである。
- [0020] 添加する塩基の量は、用いる不斉還元触媒に対して同量以上あれば良く、好ましくは触媒に対して１０～５００当量である。
- [0021] 本反応に用いる溶媒は、反応の進行を阻害しないものであれば制限はされないが、好ましい例としては、水、非プロトン性極性有機溶媒（例えばＮ，Ｎ-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ-ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、スルホラン、Ｎ-メチルピロリドンやＮ，Ｎ-ジメチルイミダゾリジノン等）、エーテル系溶媒（例えばジエチルエーテル、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やジオキサン等）、脂肪族炭化水素系溶媒（例えばペンタン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）、低級脂肪族酸エステル系溶媒（例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルやプロピオン酸メチル等）、アルコキシアルカン系溶媒（例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等）、アルコール系溶媒（例えばメタノール、エタノールや１-プロパノール、２-プロパノール等）、カルボン酸系溶媒（酢酸等）等の溶媒が挙げられる。その中でもアルコール系溶媒が好ましい。用いるアルコール系溶媒は１種類の溶媒を単体で用いても、２種類以上の混合物を用いても良い。

- [0022] 反応温度については、10～50℃程度が好ましく、20～30℃程度がより好ましい。
- [0023] 用いることができる還元剤としては、試薬として用いられている還元剤であれば特に制限は無いが、例えば水素ガスが挙げられる。
- [0024] 反応を行う際の水素圧は任意の圧力で実施する事が出来るが、反応への寄与及び工業的製造への適合の観点から、好ましくは0.1～4.0 MPaの範囲、より好ましくは0.1～1.0 MPaの範囲である。
- [0025] ヒドロキシ保護基は、脱保護反応（例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第4版（Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition）、グリーン（T.W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（2006年）など参照）を行うことにより除去することができる。
- [0026] 本製造方法におけるヒドロキシ保護基としては、反応の進行を阻害しないものであれば制限はされず、有機合成において通常用いる保護基を用いることができる。好ましいヒドロキシ保護基としては、例えば、ベンジル基、メチル基、メトキシメチル基、アセチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アリル基などが挙げられ、好ましくはベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、又はアリル基である。
- [0027] 本明細書中「アリル基」は、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で表される1価の置換基を表す。
- [0028] ケトン化合物（2）及び（8）は公知化合物であり、文献記載の方法、例えば国際公開第2007/119106号、国際公開第2007/072088号等に記載の方法に準じて合成することができる。

実施例

- [0029] 以下、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。なお、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ）、高速液体クロマトグラフィー分析（HPLC）は、以下の機器および条件で測定した。なお、（V/V/V）との記載におけるVは体積を意味

する。

[1] $^1\text{H-NMR}$

機種：ECP300（日本電子株式会社製品）

測定溶媒：DMSO- d_6

[2] HPLC

（1）HPLC分析条件1（化学純度及び反応転化率の測定に使用）

装置：アジレント1260

カラム：L-COLUMN ODS（財団法人化学物質評価研究機構製品）

250×4.6mm I.D. 5 μm

カラムオープン温度：40℃

溶離液：アセトニトリル、10mM酢酸アンモニウム水溶液混合溶媒

グラジェント条件（アセトニトリル体積比）：20%（0min.）→20%（10min.）→50%（15min.）→50%（30min.）→95%（40min.）→95%（50min.）

カッコ内のタイムプログラムは分析開始からの総時間を表す。

流速：1.0mL/min.

検出器：紫外可視吸光光度計233nm

（2）HPLC分析条件2（光学純度の測定に使用）

装置：島津20A

カラム：CHIRALPAK IC（株式会社ダイセル製品）

250mm×4.6mm I.D. 5 μm

カラムオープン温度：35℃

溶離液：ヘキサン／2-プロパノール／トリフルオロ酢酸＝900／100／1（V／V／V）

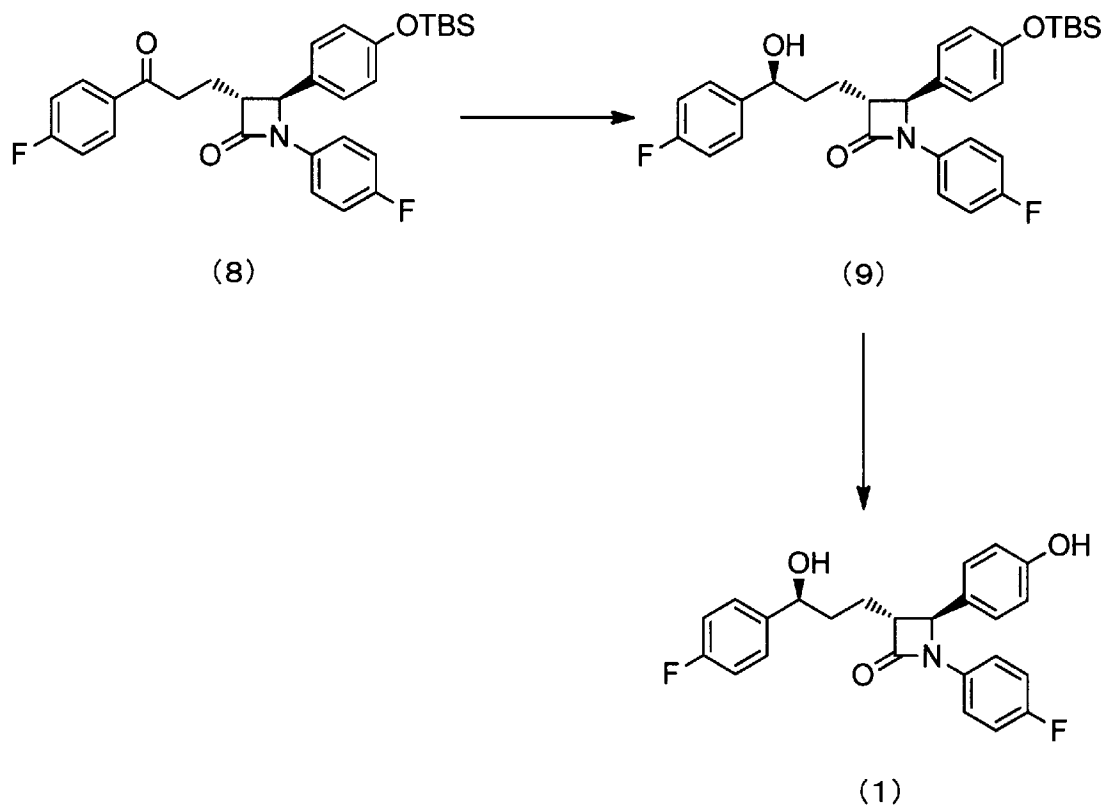
流速：1.0mL/min.

検出器：紫外可視吸光光度計233nm

[0030] 実施例1：化合物（1）の合成

[0031]

[化12]



[0032] 国際公開第2007/072088号に記載の方法に準じて合成した化合物(8) 2.09 g (4.01 mmol) をエタノール 20.91 g に溶解し、カリウム t-ブトキシド 22.4 mg (0.20 mmol)、(R)-RUCY (登録商標)-XyBINAP (高砂香料工業株式会社製品) 4.7 mg (0.004 mmol、化合物(8) に対して 0.1 mol%) を加え、溶解させた。反応容器を水素ガスに置換後、水素圧 500 kPa、反応温度 26℃ にて 3 時間攪拌した。その後、酢酸 15.0 mg (0.25 mmol) を加え、減圧下溶媒留去し、3.81 g の残渣を得た。残渣を酢酸エチル 10.48 g に溶解させ、活性炭 (特製白鷺、日本エンバイロケミカルズ株式会社製品) 0.10 g を加え、室温下、40 分間攪拌し、活性炭をろ過、酢酸エチル 2.1 g で洗いこんだ。ろ洗液を混合し、減圧下溶媒留去して、残渣 3.28 g を得た。残渣を 2-プロパノール 20.92 g に溶解し、再度減圧下溶媒留去して、溶液総量 10.56 g とし、化合物(9) の 2-プロパノール溶液を得た。

ここへ20%硫酸水溶液1.37g(2.79mmol)を加えて、58～59℃で1時間攪拌後、放冷したところ、白色の固体が析出した。ここへ水8.46gを滴下し、更に、0～3℃で3時間攪拌して、析出した固体をろ過した。2-プロパノール2.09gと水2.09gの混液、2-プロパノール2.11gと水2.10gの混液、水2.11gで洗浄し、50℃で減圧乾燥して、化合物(1)1.34gを白色固体として得た。

HPLC分析条件1にて化学純度を測定したところ、97.49%であった。

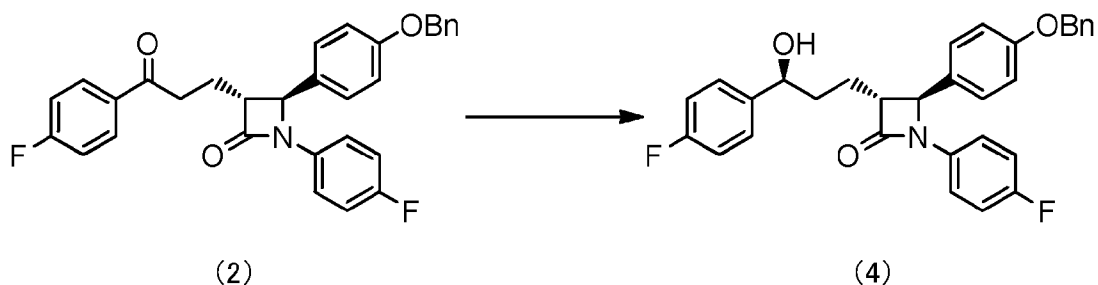
また、HPLC分析条件2にてジアステレオマー過剰率を測定したところ、99.01%deであった。さらに、その保持時間は、特許第3640888号に記載の方法に準じて合成した化合物(1)の保持時間と一致した(保持時間：19.7分、ジアステレオマーの保持時間：24.6分)。

また、2段階反応の生成物である(1)のジアステレオマー過剰率が99.01%deであり、2工程目でジアステレオマー過剰率が保持されと考えられることから、1段階目生成物の化合物(9)のジアステレオマー過剰率は99.01%de以上であることが分かる。

$^1\text{H-NMR}$ 分析：(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.72–1.88 (4H, m), 3.06–3.08 (1H, m), 4.49 (1H, s), 4.80 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 5.28 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.09–7.16 (4H, m), 7.19–7.24 (4H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 9.53 (1H, s)

[0033] 実施例2：化合物(4)の合成

[0034] [化13]



[0035] 特表平8-509989号に記載の方法に準じて合成した化合物(2) 54.00g (108.1mmol) をエタノール540.19g とテトラヒドロフラン270.20g に溶解し、カリウム t-ブトキシド587.3mg (5.23mmol)、(R)-RUCY (登録商標)-XyBINAP (高砂香料工業株式会社製品) 127.5mg (0.1076mmol、化合物(2) に対して0.1mol%) を加え、溶解させた。反応容器を水素ガスに置換後、水素圧500kPa、11℃から21℃で6時間攪拌した。化合物(2) から化合物(4) への転化率は100.00%であった。得られた溶液に酢酸423.7mg (7.06mmol) を加え攪拌した後、不溶物をろ過した。得られたろ液を104.78g まで減圧下濃縮した後、エタノール327.82g を加え71℃まで加熱した。22℃まで冷却した後、水54.00g を加え、1℃まで冷却した。析出した固体をろ過し、エタノール43.23g と水10.94g の混液で洗浄し、さらにエタノール43.28g とイオン交換水10.82g の混液で洗浄し、化合物(4) 49.73g を白色固体として得た。得られた化合物(4) の化学純度は99.96%であり、ジアステレオマー過剰率は99.88% de であった。¹H-NMR分析: (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.99 (4H, m), 2.38 (1H, d, J=2.9Hz), 3.00 (1H, d, J=5.2Hz), 4.56 (1H, br), 4.64 (1H, br), 5.04 (2H, s), 6.88-7.03 (6H, m), 7.20-7.42 (11H, m)

[0036] 実施例3: 化合物(4) の合成

[0037] 実施例2と同様に得た化合物(2) 2.00g (4.00mmol) とカリウム t-ブトキシド22.4mg (0.20mmol) をエタノール29mL に懸濁させた後、(R)-RUCY (登録商標)-XyBINAP (高砂香料工業株式会社製品) 9.6mg (0.0081mmol) をエタノール10mL に溶解させて調製した溶液のうち1mL (0.81μmol、化合物(2) に対して0.02mol%) を加えた。反応容器を水素ガスに

置換後、水素圧 2000 kPa、反応温度 44℃にて 1 時間攪拌した。化合物 (2) から化合物 (4) への転化率は 99.21%であり、ジアステレオマー過剰率は 99.78% de であった。この溶液を減圧下濃縮し、化合物 (4) 1.99 g を白色固体として得た。

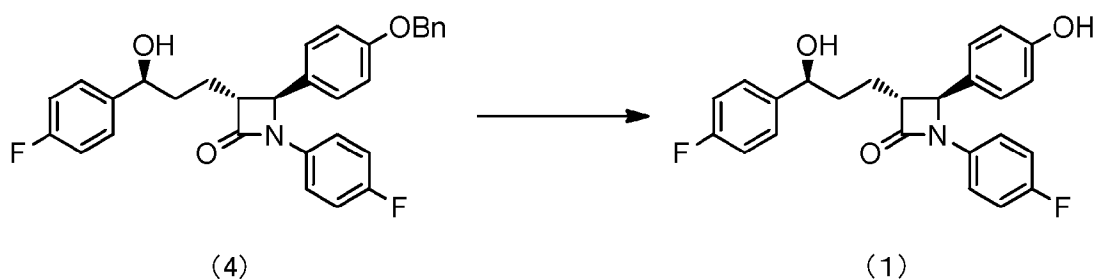
[0038] 実施例 4：化合物 (4) の合成

[0039] 実施例 3 において、水素圧を 500 kPa とした以外は実施例 3 と同様の操作を行い、化合物 (4) 1.89 g を得た。

攪拌 1 時間後の化合物 (2) から化合物 (4) への転化率は 97.44%であり、ジアステレオマー過剰率は 100.00% de であった。

[0040] 実施例 5：化合物 (1) の合成

[化14]



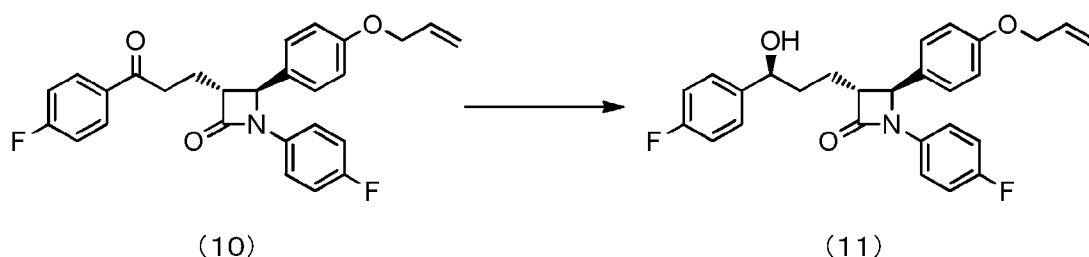
[0041] 実施例 2 に準じて合成した化合物 (4) 13.00 g (26.02 mmol) を酢酸エチル 78.12 g、メタノール 37.70 g に溶解させた後、酢酸 3.13 g (52.12 mmol)、パラジウム炭素 (水分 54.10%) 1.42 g を加えた。この溶液にギ酸アンモニウム 6.00 g とメタノール 94.00 g より調製した 6%ギ酸アンモニウムメタノール溶液 27.35 g (26.02 mmol) を滴下し、攪拌した。さらに 6%ギ酸アンモニウムメタノール溶液を、6.5 時間後に 3.01 g (2.86 mmol)、9 時間後に 1.97 g (1.87 mmol)、10 時間後に 1.91 g (1.82 mmol) を加え、反応を完結させた後セライトろ過を行い、パラジウム炭素を除去した。酢酸エチル 13.11 g、12.96 g、13.06 g でセライトを洗浄し、溶媒を減圧留去して 37.79 g まで濃縮した後、酢酸エチル 104.06 g 加えた。再度減圧下溶媒を留去して 78.15

gまで濃縮した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液52.21gを加え、分液した。得られた有機層に水39.03gを加えて再度分液し、得られた有機層をろ過した後、溶媒を減圧留去して45.60gまで濃縮した。38℃でヘプタン5.07gを滴下し、攪拌したところ、固体が析出した。さらにヘプタン25.35gを滴下後、-1℃まで冷却し、固体をろ過した。酢酸エチル4.82gとヘプタン9.65gの混液で、得られた固体を洗浄し、50℃で減圧乾燥して、化合物(1)9.79gを白色固体として得た。得られた化合物(1)の化学純度は99.82%であった。また、HPLC分析条件2にてジアステレオマー過剰率を測定したところ、99.78%deであった。さらに、その保持時間は、特許第3640888号に記載の方法に準じて合成した化合物(1)の保持時間と一致した(保持時間:20.6分、ジアステレオマーの保持時間:26.1分)。

また、この白色固体のXRDを測定したところ、特表2007-526251号に記載のフォームAの回折パターンと一致した。

[0042] 実施例6：化合物(11)の合成

[化15]



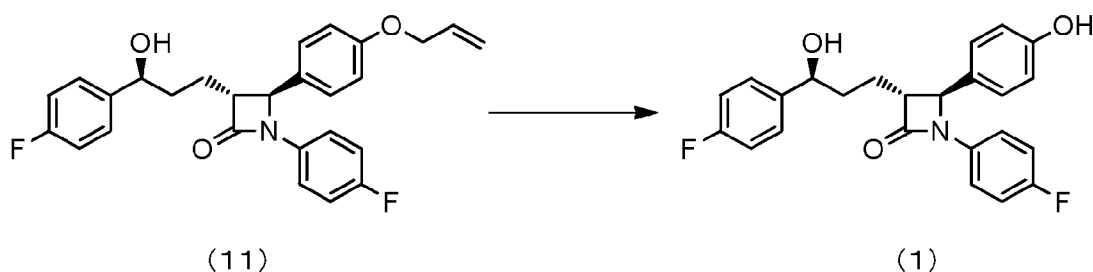
[0043] 国際公開第2009/157019号に記載の方法に準じて合成した化合物(10)2.00g(4.47mmol)に(R)-RUCY(登録商標)-XyBINAP(高砂香料工業株式会社製品)5.3mg(0.0045mmol)、エタノール10.04gを加え懸濁させた後、ジアザビスクロウンデセン34.0mg(0.2235mmol)を加えた。反応容器を水素ガスに置換後、水素圧500kPa、反応温度20℃にて7時間攪拌した。得られた溶液に酢酸33.5mg(0.5587mmol)を加え攪

拌した後、減圧下溶媒留去して、化合物(11) 1.98gを淡茶色固体として得た。得られた化合物(11)の化学純度は96.50%で、ジアステレオマー過剰率は99.87%deであった。

$^1\text{H-NMR}$ 分析: (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.85–2.02 (4H, m), 2.24 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 3.05–3.10 (1H, m) 4.51–4.54 (2H, m), 4.57 (2H, d, $J=16.7\text{ Hz}$), 4.71–4.73 (1H, m) 5.27–5.44 (2H, m), 5.98–6.10 (1H, m) 6.89–7.05 (6H, m), 7.19–7.31 (6H, m)

[0044] 実施例7: 化合物(1)の合成

[化16]



[0045] 実施例6で合成した化合物(11) 1.97g (4.38mmol)を酢酸エチル20.06gに溶解させた後、ギ酸411.5mg (8.94mmol)、モルホリン583.7mg (6.70mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム31.3mg (0.0268mmol)を加え55℃から60℃で50分間攪拌した。24℃まで冷却した後に、1M塩酸6.02gを加え分液した。得られた有機層20.36gに水4.02gを加え分液し、有機層19.55gを得た。溶媒を減圧留去し3.43gとした後に、2-プロパノール20.28gを加えた。溶媒を減圧留去し3.65gとした後に2-プロパノールを加え5.22gとした。55℃から56℃で水1.75gを加え攪拌したところ、固体が析出した。1℃まで冷却して固体をろ過、2-プロパノール0.88gと水0.89gの混液で洗浄し、50℃で減圧乾燥して、化合物(1) 1.48gを淡黄色固体とし

て得た。得られた化合物の化学純度は96.93%であった。また、ジアステレオマー過剰率は100.00%deであった。さらに、その保持時間は、特許第3640888号に記載の方法に準じて合成した化合物(1)の保持時間と一致した(保持時間:20.1分、ジアステレオマーの保持時間:25.0分)。

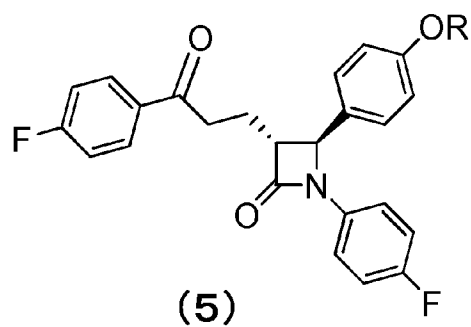
産業上の利用可能性

[0046] 本発明は、医薬品中間体として有用な光学活性アゼチジノン化合物を高収率、高立体選択的に製造できる点で有用である。

請求の範囲

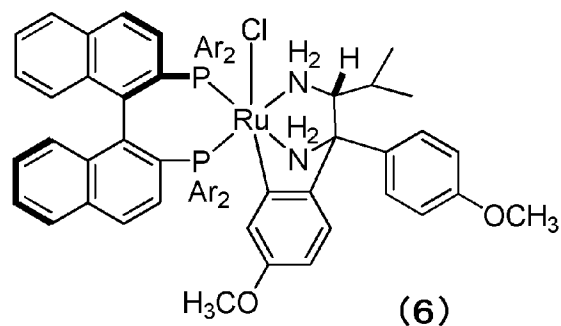
[請求項1] 式(5) :

[化1]



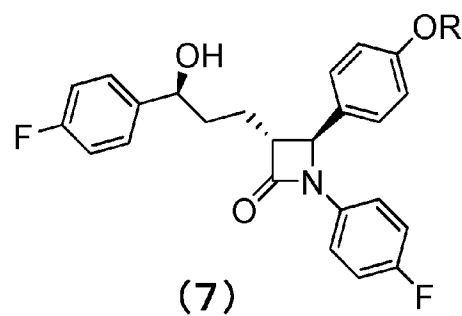
(式中、Rは、水素原子又はヒドロキシ保護基を表す。) で表される
ケトン化合物に、式(6) :

[化2]



(式中、Arは、3, 5-ジメチルフェニル基を表す。) で表される光学活性ルテニウム触媒の存在下、水素ガスを反応させる
ことを特徴とする、式(7) :

[化3]



で表される光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項2] Rが水素原子である、請求項1記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項3] Rがヒドロキシ保護基である、請求項1記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

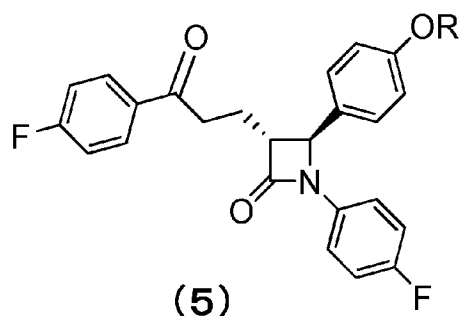
[請求項4] Rがベンジル基である、請求項3記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項5] Rがt-ブチルジメチルシリル基である、請求項3記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項6] Rがアリル基である、請求項3記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

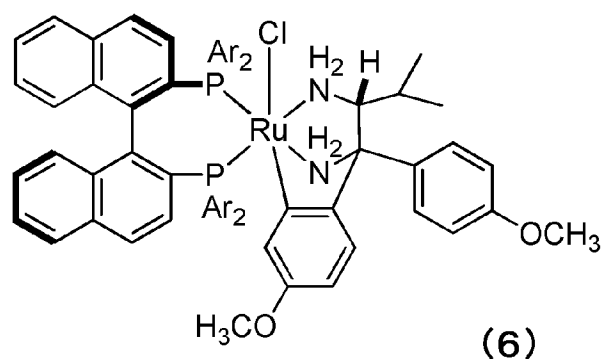
[請求項7] 式(5)：

[化4]



(式中、Rは、ヒドロキシ保護基を表す。)で表されるケトン化合物に、式(6)：

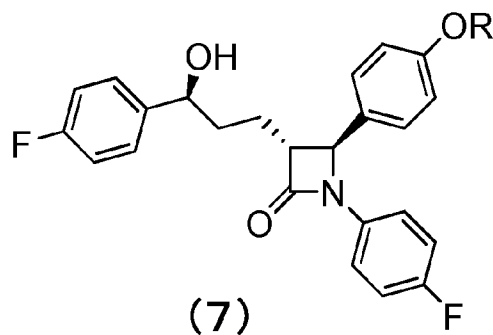
[化5]



(式中、Arは、3,5-ジメチルフェニル基を表す。)

で表される光学活性ルテニウム触媒の存在下、水素ガスを反応させ、
式（７）：

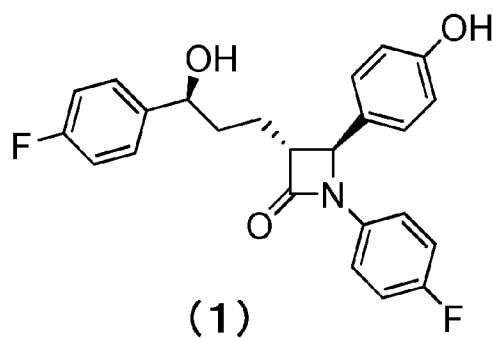
[化6]



で表される光学活性アゼチジノン化合物へ誘導し、さらに脱保護反応
を行うことを特徴とする、

式（１）：

[化7]



で表される光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項8] Rがベンジル基である、請求項7記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項9] Rがt-ブチルジメチルシリル基である、請求項7記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

[請求項10] Rがアリル基である、請求項7記載の光学活性アゼチジノン化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D205/08(2006.01)i, C07F7/18(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07D205/08, C07F7/18, C07B53/00, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAlpha/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102952055 A (CHIRAL QUEST (SUZHOU) CO., LTD.), 06 March 2013 (06.03.2013), entire text; paragraph [0020] (Family: none)	1-10
Y	JP 2008-517951 A (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), 29 May 2008 (29.05.2008), paragraphs [0005] to [0007], [0059] to [0065]; examples 14, 15 & US 2007/0259845 A1 & US 2010/0010212 A1 & WO 2007/030721 A2 & EP 1922304 A2 & KR 10-2007-0063592 A & CA 2616058 A & CN 101263111 A & BR PI0605934 A & IL 186326 D & MX 2007005493 A	1-10



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

22 April 2015 (22.04.15)

Date of mailing of the international search report

12 May 2015 (12.05.15)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055924

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/120824 A2 (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), 24 October 2007 (24.10.2007), page 45, line 19 to page 46, line 14; page 48, line 32 to page 49, line 10; example 51 & US 2008/0032964 A1 & EP 2004639 A2	1-10
Y	JP 2011-246435 A (Takasago International Corp.), 08 December 2011 (08.12.2011), entire text; particularly, examples 2, 18; paragraph [0027] & US 2013/0041151 A1 & WO 2011/135753 A1 & EP 2563799 A1 & CN 102858788 A & KR 10-2013-0079319 A	1-10
Y	WO 2009/157019 A2 (IND-SWIFT LABORATORIES LTD.), 30 December 2009 (30.12.2009), entire text; particularly, example 8 (Family: none)	1-10
A	MATSUMURA, K. et al., Chiral Ruthenabicyclic Complexes: Precatalysts for Rapid, Enantioselective, and Wide-Scope Hydrogenation of Ketones, Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(28), pp. 10696-10699	1-10
A	WO 2012/137460 A1 (Takasago International Corp.), 11 October 2012 (11.10.2012), entire text & US 2014/0187809 A1 & EP 2695887 A1 & CA 2830481 A & CN 103443111 A	1-10
A	WO 2012/165164 A1 (Takasago International Corp.), 06 December 2012 (06.12.2012), entire text & US 2013/0030193 A1 & US 2013/0245286 A1 & US 2013/0245287 A1	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D205/08 (2006.01)i, C07F7/18 (2006.01)i, C07B53/00 (2006.01)n, C07B61/00 (2006.01)n

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. C07D205/08, C07F7/18, C07B53/00, 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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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 (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
Y	CN 102952055 A (CHIRAL QUEST (SUZHOU) CO., LTD.) 2013.03.06, 全文、段落[0020] (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2008-517951 A (テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド) 2008.05.29, 段落[0005] - [0007]、[0059] - [0065]、例 14、例 15 & US 2007/0259845 A1 & US 2010/0010212 A1 & WO 2007/030721 A2 & EP 1922304 A2 & KR 10-2007-0063592 A & CA 2616058 A & CN 101263111 A & BR PI0605934 A & IL 186326 D & MX 2007005493 A	1-10

☒ 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

2 2 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 5 . 2 0 1 5

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 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

早乙女 智美

4 P

3 7 5 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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
Y	WO 2007/120824 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 2007.10.24, 第45頁第19行—第46頁第14行、第48頁第32行— 第49頁第10行、Example 51 & US 2008/0032964 A1 & EP 2004639 A2	1-10
Y	JP 2011-246435 A (高砂香料工業株式会社) 2011.12.08, 全文、特 に、実施例2、18、段落[0027] & US 2013/0041151 A1 & WO 2011/135753 A1 & EP 2563799 A1 & CN 102858788 A & KR 10-2013-0079319 A	1-10
Y	WO 2009/157019 A2 (IND-SWIFT LABORATORIES LIMITED) 2009.12.30, 全文、特に、Example 8 (ファミリーなし)	1-10
A	MATSUMURA, K. et al., Chiral Ruthenabicyclic Complexes: Precatalysts for Rapid, Enantioselective, and Wide-Scope Hydrogenation of Ketones, Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(28), pp. 10696-10699	1-10
A	WO 2012/137460 A1 (高砂香料工業株式会社) 2012.10.11, 全文 & US 2014/0187809 A1 & EP 2695887 A1 & CA 2830481 A & CN 103443111 A	1-10
A	WO 2012/165164 A1 (高砂香料工業株式会社) 2012.12.06, 全文 & US 2013/0030193 A1 & US 2013/0245286 A1 & US 2013/0245287 A1	1-10