

(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 3 月 5 日(05.03.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/030002 A1

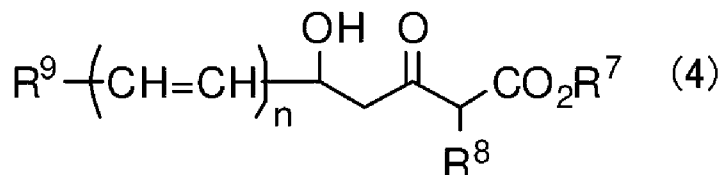
- (51) 国際特許分類:
C07C 67/00 (2006.01) C07D 239/38 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/072313
- (22) 国際出願日: 2014 年 8 月 26 日(26.08.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-179833 2013 年 8 月 30 日(30.08.2013) 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三丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 石田 まりこ(ISHIDA, Mariko); 〒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). 立山 翔一(TATEYAMA, Shouichi); 〒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). 高田 泰孝(TAKADA, Yasutaka); 〒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). 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(KIT-SUYAMA, 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).
- (74) 代理人: 萼 経夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒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 萼特許事務所内 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, JP, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (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 OPTICALLY ACTIVE 5-HYDROXY-3-KETOESTER COMPOUND

(54) 発明の名称: 光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物の製造方法



(57) Abstract: [Problem] The present invention addresses the problem of providing a method for producing an optically active 5-hydroxy-3-ketoester compound which has a high reaction yield and high stereoselectivity, and is useful as an intermediate for a pharmaceutical product. [Solution] A novel production method for obtaining, at a high yield and in a highly selective manner, an optically active 5-hydroxy-3-ketoester compound represented by formula (4) by causing a metal salt and an amine or an ammonium salt and an amine to coexist in the presence of an optically active binaphthol-titanium complex in an asymmetric aldol reaction using 1,3-diene compound.

(57) 要約: 【課題】本発明は、高い反応収率と高い立体選択性で、医薬品中間体として有用な光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を製造する方法を提供することを課題とする。【解決手段】1, 3-ジエン化合物を用いた不斉アルドール反応において、光学活性ビナフトール-チタニウム錯体の存在下、金属塩及びアミン或いはアンモニウム塩及びアミンを共存させることにより、高収率かつ高選択的に、下記式(4)で表される光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を得る新規な製造方法。



WO 2015/030002 A1

明 細 書

発明の名称：

光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、1, 3-ビス-(トリアルキルシロキシ)-1-アルコキシブター 1, 3-ジエン類を用いた、医薬品中間体として有用な光学活性な 5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 光学活性 5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を合成する方法としては、光学活性ビナフトール-チタニウム錯体の存在下、1, 3-ビス-(トリメチルシロキシ)-1-メトキシブター 1, 3-ジエンとアルデヒドを、低温度条件下で反応させる不斉アルドール反応が既に報告されている（非特許文献 1 及び非特許文献 2）。

その後、同様の不斉アルドール反応に関し、反応系中にリチウム塩を添加することにより、室温での反応においても良好な結果が得られることが報告された。具体的には、室温条件での不斉アルドール反応において、特定のアルデヒドを基質とし、塩化リチウムと N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンを共存させる方法（特許文献 1 及び特許文献 3）、又はリチウム塩を共存させる方法（特許文献 2）により、高収率かつ高立体選択性が達成されたことが報告されている。

[0003] ただし上記の報告では、反応系中に添加する金属塩はリチウム塩に限られており、その後、塩化リチウムの代わりに各種金属塩を用いる反応も報告されたものの、リチウム塩以外の金属塩では収率又は選択性が低下した（非特許文献 3）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献 1：国際公開第 2003/042180 号

特許文献2：特許第3988528号公報

特許文献3：国際公開第2007/007119号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：テトラヘドロン：アシンメトリー、2000年、11巻、2255－2258ページ

非特許文献2：テトラヘドロン：アシンメトリー、2001年、12巻、959－963ページ

非特許文献3：テトラヘドロン：アシンメトリー、2010年、21巻、156－158ページ

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、高い反応収率及び高い立体選択性で、光学活性5－ヒドロキシ－3－ケトエステル化合物を製造する方法を提供する。

課題を解決するための手段

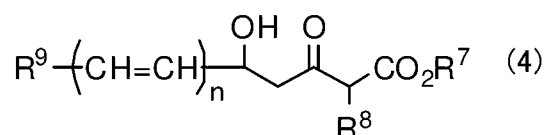
[0007] 上記課題に対し本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、上記光学活性化合物にかかる不斉アルドール反応を、光学活性ビナフトール－チタニウム錯体の存在下、アミンとリチウム塩以外の金属塩とを共存させて行うことにより、或いはアミンとアンモニウム塩とを共存させて行うことにより、室温付近の温度条件であっても高収率、かつ高立体選択性をもって、光学活性5－ヒドロキシ－3－ケトエステル化合物が得られることを見出し、本発明を完成させた。

[0008] すなわち、本発明は、以下を特徴とするものである。

(1)

式(4)：

[化1]

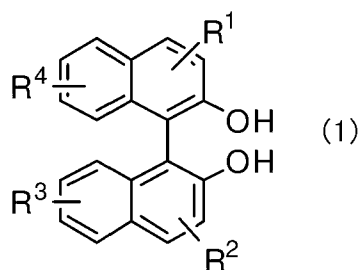


(式中、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基を表し、 R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基を表し、 R^9 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基又は置換されてもよい5-10員複素環基を表し、 n は0又は1の整数を表す。)

で表される光学活性5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を製造する方法であって、

式(1)：

[化2]

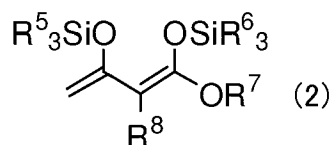


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリアルキルシリルエチニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-4} シクロアルコキシ基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基又は置換されてもよい5-10員複素環基を表す。)

で表される光学活性な1, 1'-ビ-2-ナフトール化合物と4価チタン化合物から調製される光学活性ビナフトール-チタニウム錯体の存在下、

式(2)：

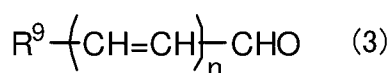
[化3]



(式中 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は C_{7-16} アラルキル基を表し、 R^7 及び R^8 は式(4)で定義されたものと同義である。)

で表される1, 3-ジエン化合物を、式(3)：

[化4]



(式中、 R^9 及び n は式(4)で定義されたものと同義である。)

で表されるアルデヒドと反応させる工程を含み、

該工程においてアミンと金属塩(但しリチウム塩を除く)又はアミンとアンモニウム塩を共存させることを特徴とする、製造方法。

(I I)

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が水素原子であり、

R^5 及び R^6 がメチル基であり、

R^7 が C_{1-6} アルキル基であり、

R^8 が水素原子であり、

R^9 が置換されてもよい C_{6-14} アリール基又は置換されてもよい5-10員複素環基であり、

n が1である、(I)に記載の製造方法。

(I I I)

R^9 が、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群Aより選ばれる一つの置換基又は同一若しくは異なる二以上の置換基で置換されている。)を表し、前記置換基群Aが、フェニル基、ハロゲン原子で置換されたフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、及びC

$1-6$ アルキル (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ基から構成される、(I)
又は (II) に記載の製造方法。

(IV)

R^9 が、4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリミジン-5-イル基、2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル基又はフェニル基である、(III) に記載の製造方法。

(V)

アミンが、第三級アミンである、(I) 乃至 (IV) のうち何れかに記載の製造方法。

(VI)

第三級アミンが、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンである、(V) に記載の製造方法。

(VII)

金属塩が、2価の金属塩である、(I) 乃至 (VI) のうちいずれかに記載の製造方法。

(VIII)

2価の金属塩が、アルカリ土類金属の2価の金属塩又は周期表の第4周期に属する金属の2価の金属塩の少なくとも1つである、(VII) に記載の製造方法。

(IX)

2価の金属塩が、亜鉛塩である、(VIII) に記載の製造方法。

(X)

2価の金属塩が、ニッケル塩である、(VIII) に記載の製造方法。

(XI)

2価の金属塩が、銅塩である、(VIII) に記載の製造方法。

(XII)

2価の金属塩が、マグネシウム塩である、(VIII) に記載の製造方法

。

(X I I I)

2価の金属塩が、カルシウム塩である、(V I I I)に記載の製造方法。

(X I V)

アンモニウム塩が、1つ又は2つの窒素原子を含有し、その窒素原子がそれぞれ独立に水素原子又はC₁₋₄アルキル基で置換されたアンモニウム塩である、(I)乃至(V I)のうち何れかに記載の製造方法。

(X V)

アンモニウム塩が、塩化アンモニウムである、(X I V)に記載の製造方法。

(X V I)

アンモニウム塩が、テトラメチルアンモニウムクロリドである、(X I V)に記載の製造方法。

発明の効果

[0009] 本発明により、室温付近の条件下において、リチウム化合物を使用せずとも、光学活性5-ヒドロキシー-3-ケトエステル化合物の高収率かつ高立体選択的な製造法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明をさらに詳細に説明する。

まず、本発明で用いる用語について説明する。

本発明において、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

[0011] C₁₋₆アルキル基とは、炭素原子数1乃至6のアルキル基、すなわち炭素原子を1乃至6個有する直鎖又は分枝状のアルキル基を意味し、その具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、n-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2-エチルブチル基

、3-エチルブチル基が挙げられる。

[0012] C_{1-4} アルキル基とは、炭素原子数1乃至4のアルキル基、すなわち炭素原子を1乃至4個有する直鎖又は分枝状のアルキル基を意味し、その具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられる。

[0013] C_{3-6} シクロアルキル基とは、炭素原子数3乃至6のシクロアルキル基、すなわち炭素原子を3乃至6個有する環状のアルキル基を意味し、その具体例としては、*c*-プロピル基、*c*-ブチル基、*c*-ペンチル基、*c*-ヘキシル基が挙げられる。

[0014] C_{1-4} アルコキシ基とは、炭素原子数1乃至4のアルコキシ基、すなわち酸素原子に、炭素原子を1乃至4個有する直鎖又は分枝状のアルキル基が結合した置換基を意味し、その具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基が挙げられる。

[0015] C_{3-4} シクロアルコキシ基とは、*c*-プロポキシ基又は*c*-ブトキシ基を意味する。

[0016] C_{2-6} アルケニル基とは、炭素原子数2乃至6のアルケニル基、すなわち炭素原子を2乃至6個有する二重結合を有する直鎖又は分枝状のアルケニル基を意味し、その具体例としては、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基が挙げられる。

[0017] C_{6-14} アリール基とは、炭素原子数6乃至14のアリール基、すなわち炭素原子を6乃至14個有する芳香族炭化水素基を意味し、その具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントラセニル基、2-アントラセニル基、9-アントラセニル基、ビフェニル基が挙げられる。

[0018] C_{6-14} アリールオキシ基とは、1個の前記「 C_{6-14} アリール基」が酸素原子に結合した基を意味し、その具体例としては、フェノキシ基、1-ナフチ

ルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等が挙げられる。

[0019] C_{7-16} アラルキル基とは、炭素原子数7乃至16のアラルキル基、すなわち芳香族炭化水素を置換基として有するアルキル基であり、かつ炭素原子が置換基全体で7乃至16個有するものを意味する。その具体例としては、フェニルメチル基（ベンジル基）、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、ナフタレン-1-イルメチル基、ナフタレン-2-イルメチル基、ナフタレン-1-イルエチル基、ナフタレン-2-イルエチル基、アントラセン-1-イルメチル基、アントラセン-2-イルメチル基、アントラセン-9-イルメチル基が挙げられる。

[0020] 5-10員複素環基とは、環を構成する原子の数が5乃至10個であり、かつ環を構成する原子中に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子からなる群より選ばれる1個のヘテロ原子又は同一若しくは異なる2乃至4個のヘテロ原子を含有する単環系又は縮合環系の複素環基を意味する。この複素環基は飽和、部分不飽和、不飽和のいずれであってもよく、具体例としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピロール基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、アゼパニル基、オキセパニル基、チエパニル基、アゼピニル基、オキセピニル基、チエピニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリニル基、ピラジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、クロメニル基、イソクロメニル基が挙げられる。

[0021] 5-10員ヘテロアリール基とは、上記5-10員複素環基のうち、特に不飽和のものを意味する。

[0022] モノ C_{1-6} アルキルアミノ基とは、アミノ基の1個の水素原子が1個の前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、その具体例としては、メチル

アミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0023] ジC₁₋₆アルキルアミノ基とは、アミノ基の2個の水素原子が同一又は異なる2個の前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、その具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-*n*-プロピルアミノ基、ジ-*i*-プロピルアミノ基、ジ-*n*-ブチルアミノ基、ジ-*i*-ブチルアミノ基、ジ-*t*-ブチルアミノ基、ジ-*n*-ペンチルアミノ基、ジ-*n*-ヘキシルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノ基、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-*i*-ブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノ基、*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*i*-プロピルアミノ基、*N*-*n*-ブチル-*N*-エチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*i*-ブチルアミノ基、*N*-*t*-ブチル-*N*-エチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*n*-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0024] C₁₋₄アルコキシカルボニル基とは、1個の前記「C₁₋₄アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、その具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0025] C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」がスルホニル基に結合した基を意味し、その具体例としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*i*-ブチルスルホニル基、*t*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、*n*-ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0026] C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基とは、アミノ基の1個の水素原子が1個の前記「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、その具体例としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、 n -プロピルスルホニルアミノ基、 i -プロピルスルホニルアミノ基、 n -ブチルスルホニルアミノ基、 i -ブチルスルホニルアミノ基、 t -ブチルスルホニルアミノ基、 n -ペンチルスルホニルアミノ基、 n -ヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0027] ビス(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ基とは、アミノ基の2個の水素原子が同一又は異なる2個の前記「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、その具体例としては、ビス(メチルスルホニル)アミノ基、ビス(エチルスルホニル)アミノ基、ビス(n -プロピルスルホニル)アミノ基、ビス(i -プロピルスルホニル)アミノ基、ビス(n -ブチルスルホニル)アミノ基、ビス(i -ブチルスルホニル)アミノ基、ビス(t -ブチルスルホニル)アミノ基、ビス(n -ペンチルスルホニル)アミノ基、ビス(n -ヘキシルスルホニル)アミノ基、 N -エチルスルホニル- N -メチルスルホニルアミノ基、 N -メチルスルホニル- N - n -プロピルスルホニルアミノ基、 N - i -プロピルスルホニル- N -メチルスルホニルアミノ基、 N - n -ブチルスルホニル- N -メチルスルホニルアミノ基、 N - i -ブチルスルホニル- N -メチルスルホニルアミノ基、 N - t -ブチルスルホニル- N -メチルスルホニルアミノ基、 N -メチルスルホニル- N - n -ペンチルスルホニルアミノ基、 N - n -ヘキシルスルホニル- N -メチルスルホニルアミノ基、 N -エチルスルホニル- N - n -プロピルスルホニルアミノ基、 N -エチルスルホニル- N - i -プロピルスルホニルアミノ基、 N - n -ブチルスルホニル- N -エチルスルホニルアミノ基、 N -エチルスルホニル- N - i -ブチルスルホニルアミノ基、 N - t -ブチルスルホニル- N -エチルスルホニルアミノ基、 N -エチルスルホニル- N - n -ペンチルスルホニルアミノ基、 N -エチルスルホニル- N - n -ヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0028] C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ基、すなわち炭素原子数 1 乃至 6 のアルキル (炭素原子数 1 乃至 6 のアルキルスルホニル) アミノ基とは、アミノ基の 2 個の水素原子が 1 個の前記「 C_{1-6} アルキル基」及び 1 個の前記「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、その具体例としては、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-エチルスルホニルアミノ基、N-n-プロピル-N-n-プロピルスルホニルアミノ基、N-i-プロピル-N-i-プロピルスルホニルアミノ基、N-n-ブチル-N-n-ブチルスルホニルアミノ基、N-i-ブチル-N-i-ブチルスルホニルアミノ基、N-t-ブチル-N-t-ブチルスルホニルアミノ基、N-n-ペンチル-N-n-ペンチルスルホニルアミノ基、N-n-ヘキシル-N-n-ヘキシルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-n-プロピルスルホニルアミノ基、N-i-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-t-ブチル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-n-ペンチルスルホニルアミノ基、N-n-ヘキシル-N-メチルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-n-プロピルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-i-プロピルスルホニルアミノ基、N-n-ブチル-N-エチルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-i-ブチルスルホニルアミノ基、N-t-ブチル-N-エチルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-n-ペンチルスルホニルアミノ基、N-エチル-N-n-ヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0029] ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0030] 「置換されてもよい」とは、無置換であるか、又は任意の数の任意の置換基で置換されていることを意味する。

「置換された」とは、任意の数の任意の置換基で置換されていることを意味する。

上記の「任意の置換基」は、本発明が対象とする反応に悪影響を与えない置換基であれば特に種類は限定されない。任意の置換基の例としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{6-14} アリールオキシ基、 C_{7-16} アラルキル基、5-10員複素環基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{3-4} シクロアルコキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、N-アセチルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、ビス(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ基、N,N-ジアセチルアミノ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、N-メチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基が挙げられ、さらに、これらの置換基によって置換されたフェニル基が挙げられる。

[0031] 次に本発明における好ましい構造および好ましい反応条件を挙げる。

すなわち、本発明は、前記式(4)で表される光学活性5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を製造する方法であって、前記式(1)で表される光学活性な1, 1'-ビー2-ナフトール化合物と4価チタン化合物から調製される光学活性ビナフトール-チタニウム錯体の存在下、式(2)で表される1, 3-ジエン化合物を、式(3)で表されるアルデヒドと反応させる工程を含むものであって、該反応の工程においてアミンと金属塩(但しリチウム塩を除く)又はアミンとアンモニウム塩を共存させることを特徴とするものである。

[0032] 本発明の製造方法に使用する1, 1'-ビー2-ナフトール化合物は、前記一般式(1)で表される化合物であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリアルキルシリルエチニル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換されてもよい C_{3-4} シクロアルコキシ基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、

置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基又は置換されてもよい5-10員複素環基であり、中でもそれぞれ水素原子であることが好ましい。

[0033] 本発明における4価チタン化合物は、本発明が対象とする反応の遂行を達成する限り特に種類は限定されない。

4価チタン化合物のチタンのカウンターパート（以下、チタンの置換基という）は有機物でも無機物でもよい。チタンの置換基の具体例としては、ハロゲン原子、アルコキシ基又は酸素が挙げられる。ハロゲン原子としては塩素原子が好ましく、アルコキシ基としては C_{1-4} アルコキシ基又は C_{3-4} シクロアルコキシ基が好ましく、中でもイソプロポキシ基がより好ましい。

4価チタン化合物としては、ハロゲン化チタン、ジハロゲンジアルコキシチタン、テトラアルコキシチタンが好ましく、四塩化チタン、ジクロロジ C_{1-4} アルコキシチタン、ジブロモジ C_{1-4} アルコキシチタン、テトラ C_{1-4} アルコキシチタンがより好ましく、テトラ C_{1-4} アルコキシチタンがさらに好ましく、テトライソプロポキシチタンが特に好ましい。

[0034] 4価チタン化合物は、前記式（1）で表される光学活性ビナフトールに対して、0.5乃至2.0モル当量にて用いるのが好ましく、0.8乃至1.2モル当量にて使用することがより好ましい。

[0035] 本発明の製造方法に使用する光学活性ビナフトールチタニウム錯体は、例えば特許文献2に記載の方法に従って調製される。すなわち、該錯体は、光学活性ビナフトールとチタンテトライソプロポキシドをテトラヒドロフランやトルエンなどの有機溶媒中で反応させ、その際にモレキュラーシーブを共存させる方法、または水を添加する方法によって調製され、その後濃縮して該錯体を単離するか、或いは反応後の溶液のまま次の工程に使用することができる。

本発明において、この光学活性ビナフトールチタニウム錯体を、後述する式（3）で表されるアルデヒドに対して0.1乃至50モル%の量で用いる条件を採用することが好ましく、0.5乃至10モル%の量で用いる条件

がより好ましい。

[0036] 本発明の製造方法に使用する 1, 3-ジエン化合物は、前記一般式 (2) で表される化合物であり、式中、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{7-16} アラルキル基であり、中でもそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基が好ましく、特にそれぞれメチル基であることがより好ましい。

R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基であり、中でも C_{1-6} アルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*t*-ブチル基がより好ましい。

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基であり、中でも水素原子が好ましい。

[0037] この 1, 3-ジエン化合物は、例えば Brownbridge らの方法 (カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー、1983 年、61 巻 (4 号)、688-693 ページ) に従って調製することができる。

本発明において、この 1, 3-ジエン化合物は、後述する式 (3) で表されるアルデヒドに対して、1 モル当量以上の量で用いられるが、好ましくは 1.0 乃至 3.0 モル当量の量で用いられ、より好ましくは 1.1 乃至 2.0 モル当量の量で用いられる。

[0038] 本発明の製造方法に使用するアルデヒドは、前記一般式 (3) で表される化合物である。

式中、 R^9 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基又は置換されてもよい 5-10 員複素環基であり、好ましくは置換されてもよい C_{6-14} アリール基又は置換されてもよい 5-10 員複素環基である。中でも好ましくは、 R^9 は C_{6-14} アリール基又は 5-10 員ヘテロアリール基であって、該 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は下記置換基群 A より選ばれる一つの置換基

又は同一若しくは異なる二以上の置換基で置換されている。置換基群Aは、フェニル基、ハロゲン原子で置換されたフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、及び C_{1-6} アルキル（ C_{1-6} アルキルスルホニル）アミノ基から構成される。 R^9 はより好ましくは、フェニル基、ピリミジニル又はキノリル基（該フェニル基、ピリミジニル基及びキノリル基は、無置換であるか、又は置換基群Aより選ばれる一つの置換基又は同一若しくは異なる二以上の置換基で置換されており、置換基群Aが、フェニル基、ハロゲン原子で置換されたフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、及び C_{1-6} アルキル（ C_{1-6} アルキルスルホニル）アミノ基から構成される）である。中でも R^9 は、4-（4-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-2-（N-メチルメチルスルホンアミド）ピリミジン-5-イル基、2-シクロプロピル-4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル基又はフェニル基であることが好ましい。

また式中、 n は0又は1の整数を表し、好ましくは、 n は1である。

[0039] 本発明において使用するアミンとしては、第三級アミンが挙げられ、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンが好ましく、より好ましくは、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンである。該アミンの使用量は、アミンの種類、併用する金属塩又はアンモニウム塩の種類によって最適な量は異なるが、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンを使用する場合、前記式（3）で表されるアルデヒドに対して0.05乃至2.0モル当量であり、好ましくは0.1乃至1.0モル当量である。

[0040] 本発明において使用する金属塩としては、例えば2価の金属塩が挙げられ、アルカリ土類金属の金属塩又は周期表の第4周期に属する金属の金属塩であることが好ましい。

より好ましくは、亜鉛塩、ニッケル塩、銅塩、マグネシウム塩、カルシウム塩が挙げられる。

- [0041] 亜鉛塩としては、フッ化亜鉛、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、ギ酸亜鉛、酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、乳酸亜鉛、シュウ酸亜鉛、安息香酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、炭酸亜鉛、水酸化亜鉛、酸化亜鉛、硝酸亜鉛、硫酸亜鉛、過塩素酸亜鉛等が挙げられ、好ましくは塩化亜鉛、臭化亜鉛、酢酸亜鉛であり、より好ましくは塩化亜鉛又は臭化亜鉛である。
- [0042] ニッケル塩としては、塩化ニッケル、臭化ニッケル、酢酸ニッケル、クエン酸ニッケル、安息香酸ニッケル、炭酸ニッケル、水酸化ニッケル、酸化ニッケル、硝酸ニッケル、硫酸ニッケル、過塩素酸ニッケル等が挙げられ、好ましくは塩化ニッケル、臭化ニッケル、酢酸ニッケルであり、より好ましくは塩化ニッケルである。
- [0043] 銅塩としては、塩化銅（Ⅰ）、塩化銅（Ⅱ）、臭化銅（Ⅰ）、臭化銅（Ⅱ）、ギ酸銅（Ⅱ）、酢酸銅（Ⅱ）、クエン酸銅（Ⅱ）、シュウ酸銅（Ⅱ）、安息香酸銅（Ⅱ）、炭酸銅（Ⅱ）、水酸化銅（Ⅱ）、酸化銅（Ⅰ）、酸化銅（Ⅱ）、硝酸銅（Ⅱ）、硫酸銅（Ⅱ）、過塩素酸銅（Ⅱ）等が挙げられ、好ましくは塩化銅（Ⅰ）、塩化銅（Ⅱ）、臭化銅（Ⅰ）、臭化銅（Ⅱ）、酢酸銅（Ⅱ）であり、より好ましくは塩化銅（Ⅱ）である。
- [0044] マグネシウム塩としては、フッ化マグネシウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、酢酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、安息香酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、過塩素酸マグネシウム等が挙げられ、好ましくは塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、酢酸マグネシウムであり、より好ましくは塩化マグネシウムである。
- [0045] カルシウム塩としては、フッ化カルシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム、ヨウ化カルシウム、酢酸カルシウム、乳酸カルシウム、安息香酸カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、酸化カルシウム、硝酸カルシウム、硫酸カルシウム、過塩素酸カルシウム等が挙げられ、好ましくはフッ

化カルシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム、ヨウ化カルシウムであり、より好ましくは塩化カルシウムである。

[0046] これらはいずれも無水物又は任意の水和物であっても用いることができる。

[0047] 金属塩の使用量は、金属塩の種類及び併用するアミンの種類によって最適な量は異なるが、およそ5モル当量以下の量であり、例えば塩化マグネシウムを使用する場合、前記式(3)で表されるアルデヒドに対して0.05乃至2.0モル当量であり、好ましくは0.1乃至1.0モル当量である。また金属塩として塩化カルシウムを使用する場合、その使用量は、前記式(3)で表されるアルデヒドに対して0.005乃至3.0モル当量であり、好ましくは0.01乃至1.0モル当量である。なお、単体の金属を先に反応系に添加し、さらに酸を加えることで生成した金属塩を使用することも可能である。

[0048] 本発明においてアミンと併用するアンモニウム塩は、1つ又は2つの窒素原子を含有し、その窒素原子がそれぞれ独立に任意の水素原子又は C_{1-4} アルキル基で置換されたアンモニウム塩を用いることが好ましい。また、この塩を形成する陰イオンとしては、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、シュウ酸水素イオン、シュウ酸イオン、クエン酸二水素イオン、クエン酸イオン、安息香酸イオン、サリチル酸イオン、炭酸水素イオン、炭酸イオン、硝酸イオン、硫酸水素イオン、硫酸イオン、過塩素酸イオン等が挙げられる。

使用するアンモニウム塩の具体的化合物としては、例えば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、酢酸アンモニウム、テトラメチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミドが挙げられ、中でも塩化アンモニウム又はテトラメチルアンモニウムクロリドを使用することが好ましい。なお、アンモニア水やアミンを使用し、反応液中で酸を加えてアンモニウム塩として、使用することも可能である。

アンモニウム塩の使用量は、アンモニウム塩の種類及び併用するアミンの

種類によって最適な量は異なるが、およそ5モル当量以下の量であり、例えば塩化アンモニウムを使用する場合、前記式(3)で表されるアルデヒドに対して0.05乃至2.0モル当量であり、好ましくは0.1乃至1.0モル当量である。

なお前述の金属塩とアンモニウム塩は、いずれも前述の光学活性ビナフトール-チタニウム錯体の安定性向上に寄与し、その結果、当該不斉アルドール反応の反応性の向上につながる。

[0049] 反応は、溶媒の存在下で行うのが好ましく、使用される溶媒としては反応を阻害しないものならば特に限定されない。好ましい溶媒の例としては、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ヘプタン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル類（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、1,4-ジオキサン、t-ブチルメチルエーテル等）、ハロゲン化脂肪族炭化水素類（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）などが挙げられ、より好ましくは芳香族炭化水素類、エーテル類であり、さらに好ましくはトルエン、テトラヒドロフランであり、特に好ましくはテトラヒドロフランである。

[0050] 溶媒は、単独で用いても、複数の溶媒を混合して用いてもよい。更に溶媒の使用量としては、一般的には基質であるアルデヒドが結晶か否か、また反応系の粘性が高いか否か等によっても影響を受けるので、基質の種類に応じて任意に設定可能であり、一部でも基質を溶解できる範囲であればその量は特に構わない。但し、攪拌効率、容積効率の影響等の点から、通常、アルデヒドの基質濃度として1乃至80質量%、好ましくは3乃至50質量%、より好ましくは5乃至20質量%となるように溶媒を使用する。

[0051] 反応は、-78℃から反応溶媒の沸点までのいずれの温度条件でも行なうことができるが、反応操作の観点及び工業的な生産の観点から、通常-40℃以上60℃以下、好ましくは-20℃以上40℃以下、より好ましくは-5℃以上40℃以下で行なわれる。

[0052] 反応形態としては、あらかじめ光学活性ビナフトールチタニウム錯体を調製しておき、別にアルデヒド、1, 3-ジエン化合物、アミン、金属塩もしくはアンモニウム塩、溶媒の混合物を調製し、ここに該錯体を加えてもよいし、あるいは調製した該錯体に、アルデヒド、光学活性ビナフトール、4価チタン化合物、アミン、金属塩もしくはアンモニウム塩、1, 3-ジエン化合物を順に加えてもよい。反応に影響しない加え方であれば、その順番や方法は問わない。

[0053] 反応終了後は、反応液にトリフルオロ酢酸や硫酸などを含む酸性水溶液を添加し、攪拌することで、錯体を不活性化し、トリアルキルシリル基を除去した後、炭酸ナトリウム水溶液等のアルカリ性溶液を加えて、分液して目的物を抽出する。得られた有機層をカラムクロマトグラフィーや晶析等の精製操作を行うことで目的物を得ることができる。

実施例

[0054] 以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0055] 生成物の構造は、日本電子株式会社製ECP-300の¹H-NMRで確認した。¹H-NMRデータが記載してある場合、これはテトラメチルシランを内部標準物質としたシグナルの化学シフト δ （単位：ppm）（分裂パターン、積分値）を表す。分裂パターンの記載において「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「septet」はセプテット、「dd」はダブルダブルット、「m」はマルチプレット、「J」はカップリング定数、「CDCl₃」は重クロロホルムを意味する。

[0056] 参考例1

(S) - (-) - ビナフトールチタニウム錯体溶液の調製

0から10℃で、(S) - (-) - 1, 1' - ビナフトール0.534 g (1.85 mmol) にトルエン3.10 gを加え混合した。ここへ、チタンテトライソプロポキシド0.539 g (1.85 mmol)、水0.0375 g (1.85 mmol) とテトラヒドロフラン1.59 gの混合

溶液を滴下し、さらにテトラヒドロフラン 0.80 g を加えて 20 分間攪拌することで、(S) - (-) - ビナフトール - チタニウム 錯体溶液とした。

[0057] 実施例 1

塩化カルシウムを用いた (S, E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - (N - メチルメチルスルホンアミド) ピリミジン - 5 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプター - 6 - エン酸イソプロピルの合成

(E) - N - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 5 - (3 - オキソプロパー - 1 - エン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N - メチルメチルスルホンアミド 10.00 g (26.5 mmol)、テトラヒドロフラン 48.0 g を混合し、室温で 10 分間攪拌した。ここへ塩化カルシウム 0.47 g (3.97 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この溶液に参考例 1 で調製した (S) - (-) - ビナフトール - チタニウム 錯体溶液 1.87 g (0.53 mmol 相当) を加え、テトラヒドロフラン 2.00 g で洗い込んだ。N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン 1.23 g (10.60 mmol)、1, 3 - ビス - (トリメチルシロキシ) - 1 - イソプロポキシブター - 1, 3 - ジエン 16.70 g (45.04 mmol 相当) を加えて、室温で 22 時間攪拌した。テトラヒドロフラン 30.01 g を加えた後、50% 硫酸水溶液 7.80 g (39.74 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。10% 炭酸ナトリウム水溶液 25.29 g (23.85 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した後、分液して有機層を取得した。得られたテトラヒドロフラン溶液を 20% の食塩水 30.01 g で分液洗浄し、有機層を 101.79 g 得た。これを減圧下濃縮して 21.74 g の溶液とした。これに酢酸エチル 100.00 g を加え、再度減圧下濃縮して 32.6 g とし、更に酢酸エチル 88.92 g を加えた後、不溶物をろ過した。このろ液を減圧下濃縮して 53.60 g とし、n - ヘプタン 40.00 g、種晶 (別途調製して得た目的物の結晶) 0.05 g を加えて 150 分間攪拌した。n - ヘプタン 40.0 g を 9 分間で滴下し

、氷浴下で150分間攪拌した後、析出した固体をろ過して酢酸エチル3.83gとn-ヘプタン8.21gの混合液で洗浄し、50℃で減圧乾燥して、(S, E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリミジン-5-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター6-エン酸イソプロピルを得た。単離収率65.4%、光学純度99.65%eeであった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.25–1.27 (m, 12H), 2.64–2.66 (m, 2H), 2.91 (d, 1H, $J=4.1\text{ Hz}$) 3.32–3.38 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.61–4.68 (m, 1H), 5.06 (septet, 1H, $J=6.1\text{ Hz}$), 5.44 (dd, 1H, $J=5.1, 16.2\text{ Hz}$), 6.67 (dd, 1H, $J=1.7, 16.0\text{ Hz}$), 7.15–7.60 (m, 2H), 7.60–7.67 (m, 2H)

[0058] なお実施例1で得られた化合物の光学純度は、光学異性体分離用カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析により、鏡像体過剰率(%ee)を算出した。

カラム: CHIRALPAK IA (株式会社ダイセル製)

溶離液: n-ヘキサン/メタノール/ジエチルアミン=970/30/3, V/V/V

溶離液速度: 1.0 mL/min

検出波長: 245 nm

[0059] 実施例2

塩化カルシウムを用いた(S, E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター6-エン酸イソプロピルの合成

(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]アクリルアルデヒド5.00g (15.8 mmol)とテ

トラヒドロフラン 24.00 g を混合し、室温で 10 分間攪拌した。ここへ塩化カルシウム（無水）0.076 g（0.630 mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した。この溶液に参考例 1 で調製した（S）-（-）-ビナフトール-チタニウム錯体溶液 1.10 g（0.315 mmol 相当）を加え、テトラヒドロフラン 1.00 g で洗い込んだ。N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 0.73 g（6.30 mmol）、1, 3-ビス-（トリメチルシロキシ）-1-イソプロポキシブター-1, 3-ジエン 9.99 g（26.78 mmol 相当）を加えて、室温で 22 時間攪拌した。テトラヒドロフラン 15.00 g を加えた後、50%硫酸水溶液 4.64 g（23.63 mmol）を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水溶液 15.03 g（14.18 mmol）を加えて、室温で 30 分間攪拌した後、分液して有機層を取得した。得られたテトラヒドロフラン溶液を 20%食塩水 30.01 g で分液洗浄し、有機層を 54.72 g 得た。これを減圧下濃縮して 14.37 g とした。ここへ酢酸エチルを加えて、60℃に加熱し、不溶物をろ過した。このろ液を減圧下溶媒留去して 9.32 g とし、ここへ n-ヘプタン 20.0 g を加えて、室温下、終夜攪拌した。n-ヘプタン 20.0 g を滴下後、氷浴下で 90 分間攪拌した後、析出した固体をろ過して酢酸エチル 1.90 g と n-ヘプタン 4.10 g の混合溶液で洗浄し、減圧乾燥して、（S, E）-7-〔2-シクロプロピル-4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル〕-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター-6-エン酸イソプロピルを得た。

単離収率 72.0%、光学純度 100% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.02–1.07 (m, 2H), 1.26 (d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.32–1.35 (m, 2H), 2.35–2.40 (m, 1H), 2.54 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 2.70 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 3.40 (s, 2H), 4.57–4.61 (m, 1H), 5.02–5.11 (m, 1H), 5.59 (dd, 1H, $J=5.9$,

16.2 Hz), 6.66 (dd, 1H, J=1.3, 16.2 Hz), 7.18–7.21 (m, 4H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.95 (d, 1H, J=8.6 Hz)

[0060] なお実施例2で得られた化合物の光学純度は、光学異性体分離用カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析により、鏡像体過剰率(%ee)を算出した。

カラム: CHIRALPAK AD-H (株式会社ダイセル製)

溶離液: n-ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン=950/50/5, V/V/V

溶離液速度: 0.5 mL/min

検出波長: 245 nm

[0061] 実施例3

塩化カルシウムを用いた (S, E)-5-ヒドロキシ-3-オキソ-7-フェニルヘプター-6-エン酸イソプロピルの合成

シンナムアルデヒド5.00 g (37.8 mmol)、テトラヒドロフラン24.0 gを混合し、室温で10分間攪拌した。次いで、塩化カルシウム(無水)0.168 g (0.63 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。この溶液に参考例1で調製した (S)-(-)-ビナフトール-チタニウム錯体溶液2.65 g (0.757 mmol 相当)を加え、テトラヒドロフラン1.00 gで洗い込んだ。N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン1.76 g (15.1 mmol)、1,3-ビス-(トリメチルシロキシ)-1-イソプロポキシブター-1,3-ジエン23.9 g (64.3 mmol 相当)を加えて、室温で22時間攪拌した。テトラヒドロフラン15.0 gを加えた後、50%硫酸水溶液11.13 g (56.75 mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水溶液36.09 g (34.05 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した後、分液して有機層を取得した。得られたテトラヒドロフラン溶液を20%食塩水15.0 gで分液洗浄し、有機層を55.50 g得た。これを減圧下濃縮して

18.88 gとした。さらに酢酸エチル47.85 gを加え、減圧下濃縮して16.47 gとし、不溶物をろ過した。このろ液を濃縮して得られた残渣をシルカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝70／30）で精製して、相当する光学活性（S，E）－5－ヒドロキシ－3－オキソ－7－フェニルヘプター6－エン酸イソプロピルを得た。

単離収率100%、光学純度96.87% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.26 (d, 6H, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.77–2.95 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.72–4.85 (m, 1H), 4.98–5.14 (m, 1H), 6.20 (dd, 1H, $J=6.1, 15.7\text{ Hz}$), 6.65 (dd, 1H, $J=1.0, 15.7\text{ Hz}$), 7.18–7.42 (m, 5H)

[0062] なお実施例3で得られた化合物の光学純度は、光学異性体分離用カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析により、鏡像体過剰率(% ee)を算出した。

カラム: CHIRALPAK AD (株式会社ダイセル製)

溶離液: n-ヘキサン／エタノール＝950／50, V／V, トリフルオロ酢酸0.01%含有

溶離液速度: 1.0 mL/min

検出波長: 254 nm

[0063] 以下実施例4乃至10及び比較例1において、実施例1で得た化合物を標準物質、フタル酸ジエチルを内部標準物質として、高速液体クロマトグラフィーを用いた定量分析法にて定量収率を算出した。

カラム: L-Column ODS (財団法人化学物質評価研究機構製)

溶離液: メタノール－0.01 M 酢酸アンモニウム水溶液, 65:35, V／V

溶離液速度: 0.4 mL/min

検出波長: 250 nm

[0064] 実施例 4

塩化マグネシウムを用いた (S, E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - (N - メチルメチルスルホンアミド) ピリミジン - 5 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプター - 6 - エン酸イソプロピルの合成

実施例 1 において、(E) - N - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 5 - (3 - オキソプロパー 1 - エン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N - メチルメタンスルホンアミドを 5.00 g (13.2 mmol) 使用し、塩化カルシウムに代えて塩化マグネシウム 0.189 g (1.99 mmol) を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例 1 におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率 91.6%、光学純度 93.54% ee であった。

[0065] 実施例 5

塩化亜鉛を用いた (S, E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - (N - メチルメチルスルホンアミド) ピリミジン - 5 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプター - 6 - エン酸イソプロピルの合成

実施例 1 において、(E) - N - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 5 - (3 - オキソプロパー 1 - エン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N - メチルメタンスルホンアミドを 5.00 g (13.2 mmol) 使用し、塩化カルシウムに代えて塩化亜鉛 0.273 g (1.99 mmol) を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例 1 におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率 86.2%、光学純度 99.60% ee であった。

[0066] 実施例 6

塩化ニッケルを用いた (S, E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル)

－6－イソプロピル－2－（N－メチルメチルスルホンアミド）ピリミジン－5－イル］－5－ヒドロキシ－3－オキソヘプター6－エン酸イソプロピルの合成

実施例1において、（E）－N－〔4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－5－（3－オキソプロパー1－エン－1－イル）ピリミジン－2－イル］－N－メチルメタンスルホンアミドを5.00 g（13.2 mmol）使用し、塩化カルシウムに代えて塩化ニッケル0.258 g（1.99 mmol）を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例1におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例1と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率90.7%、光学純度99.80% eeであった。

[0067] 実施例7

塩化銅（II）を用いた（S，E）－7－〔4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－2－（N－メチルメチルスルホンアミド）ピリミジン－5－イル］－5－ヒドロキシ－3－オキソヘプター6－エン酸イソプロピルの合成

実施例1において、（E）－N－〔4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－5－（3－オキソプロパー1－エン－1－イル）ピリミジン－2－イル］－N－メチルメタンスルホンアミドを5.00 g（13.2 mmol）使用し、塩化カルシウムに代えて塩化銅（II）0.268 g（1.99 mmol）を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例1におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例1と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率83.6%、光学純度99.20% eeであった。

[0068] 実施例8

臭化亜鉛を用いた（S，E）－7－〔4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－2－（N－メチルメチルスルホンアミド）ピリミジン－5－イル］－5－ヒドロキシ－3－オキソヘプター6－エン酸イソプロピルの

合成

実施例 1 において、(E)-N-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-5-(3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-N-メチルメタンスルホンアミドを 5.00 g (13.2 mmol) 使用し、塩化カルシウムに代えて臭化亜鉛 0.448 g (1.99 mmol) を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例 1 におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率 86.6%、光学純度 99.37% ee であった。

[0069] 実施例 9

塩化アンモニウムを用いた (S, E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリミジン-5-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター-6-エン酸イソプロピルの合成

実施例 1 において、(E)-N-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-5-(3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-N-メチルメタンスルホンアミドを 5.00 g (13.2 mmol) 使用し、塩化カルシウムに代えて塩化アンモニウム 0.107 g (1.99 mmol) を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例 1 におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率 85.0%、光学純度 99.75% ee であった。

[0070] 実施例 10

テトラメチルアンモニウムクロリドを用いた (S, E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリミジン-5-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター-6-エン酸イソプロピルの合成

実施例 1 において、(E)-N-(4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプ

ロピルー5-(3-オキソプロパー1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-N-メチルメタンスルホンアミドを5.00g (13.2mmol) 使用し、塩化カルシウムに代えてテトラメチルアンモニウムクロリド0.217g (1.99mmol) を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例1におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例1と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率61.1%、光学純度99.23% eeであった。

[0071] 以下実施例11は、実施例2で得た化合物を標準物質、フタル酸ジエチルを内部標準物質として、高速液体クロマトグラフィーを用いた定量分析法にて反応収率を算出した。

カラム：L-Column ODS（財団法人化学物質評価研究機構製）

溶離液：メタノール-0.01M 酢酸アンモニウム水溶液，75：25，
V/V

溶離液速度：0.4mL/min

検出波長：250nm

[0072] 実施例11

塩化ニッケルを用いた（S，E）-7-[2-シクロプロピルー4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター6-エン酸イソプロピルの合成

実施例2において、（E）-3-[2-シクロプロピルー4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル] アクリルアルデヒドを5.00g (15.8mmol) 使用し、塩化カルシウムに代えて塩化ニッケル0.307g (2.36mmol) を用いる以外は、他の試薬は同じものを使用して（但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例2におけるアルデヒドに対する量と同じとした）実施例2と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率97.6%、光学純度100% eeであった。

[0073] 比較例1

金属塩を添加しない（S，E）-7-[4-（4-フルオロフェニル）-

6-イソプロピル-2-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリミジン-5-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプター-6-エン酸イソプロピルの合成

実施例1において、(E)-N-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-5-(3-オキソプロパー-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-N-メチルメタンスルホンアミドを5.00g(13.2mmol)使用し、金属塩を添加しない以外は、他の試薬は同じものを使用して(但し使用した他の試薬のモル当量は、実施例1におけるアルデヒドに対する量と同じとした)実施例1と同様の操作を行い、表題化合物を得た。定量収率34.4%、光学純度98.30% eeであった。

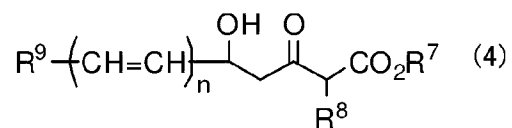
産業上の利用可能性

[0074] 本発明は、医薬品中間体として有用な光学活性5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を高収率、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(4) :

[化1]

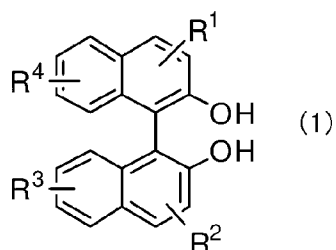


(式中、 R^7 は、炭素原子数1乃至6のアルキル基、炭素原子数3乃至6のシクロアルキル基、炭素原子数6乃至14のアリール基又は炭素原子数7乃至16のアラルキル基を表し、 R^8 は、水素原子、炭素原子数1乃至6のアルキル基、炭素原子数3乃至6のシクロアルキル基、炭素原子数6乃至14のアリール基又は炭素原子数7乃至16のアラルキル基を表し、 R^9 は、置換されてもよい炭素原子数1乃至6のアルキル基、置換されてもよい炭素原子数3乃至6のシクロアルキル基、置換されてもよい炭素原子数6乃至14のアリール基、置換されてもよい炭素原子数7乃至16のアラルキル基又は置換されてもよい5-10員複素環基を表し、 n は0又は1の整数を表す。)

で表される光学活性5-ヒドロキシ-3-ケトエステル化合物を製造する方法であって、

式(1) :

[化2]



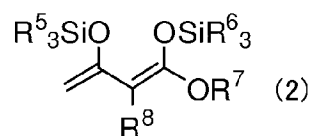
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリアルキルシリルエチニル基、置換されてもよい炭素原子数1乃至6のアルキル基、置換されてもよい炭素原子数3乃至6のシクロアルキル基、置換されてもよい炭素

原子数 1 乃至 4 のアルコキシ基、置換されてもよい炭素原子数 3 乃至 4 のシクロアルコキシ基、置換されてもよい炭素原子数 2 乃至 6 のアルケニル基、置換されてもよい炭素原子数 6 乃至 14 のアリール基、置換されてもよい炭素原子数 7 乃至 16 のアラルキル基又は置換されてもよい 5 - 10 員複素環基を表す。)

で表される光学活性な 1, 1' - ビー 2 - ナフトール化合物と 4 価チタン化合物から調製される光学活性ビナフトールチタニウム錯体の存在下、

式 (2) :

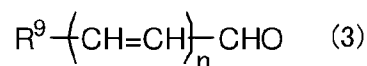
[化3]



(式中 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、炭素原子数 1 乃至 6 のアルキル基、炭素原子数 3 乃至 6 のシクロアルキル基又は炭素原子数 7 乃至 16 のアラルキル基を表し、 R^7 及び R^8 は式 (4) で定義されたものと同義である。)

で表される 1, 3 - ジエン化合物を、式 (3) :

[化4]



(式中、 R^9 及び n は式 (4) で定義されたものと同義である。)

で表されるアルデヒドと反応させる工程を含み、

該工程においてアミンと金属塩（但しリチウム塩を除く）又はアミンとアンモニウム塩を共存させることを特徴とする、製造方法。

[請求項2]

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が水素原子であり、

R^5 及び R^6 がメチル基であり、

R^7 が炭素原子数 1 乃至 6 のアルキル基であり、

R^8 が水素原子であり、

R⁹が置換されてもよい炭素原子数6乃至14のアリール基又は置換されてもよい5-10員複素環基であり、
nが1である、請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] R⁹が、炭素原子数6乃至14のアリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該炭素原子数6乃至14のアリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群Aより選ばれる一つの置換基又は同一若しくは異なる二以上の置換基で置換されている。）を表し、前記置換基群Aが、フェニル基、ハロゲン原子で置換されたフェニル基、炭素原子数1乃至6のアルキル基、炭素原子数3乃至6のシクロアルキル基、及び炭素原子数1乃至6のアルキル（炭素原子数1乃至6のアルキルスルホニル）アミノ基から構成される、請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項4] R⁹が、4-（4-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-2-（N-メチルメチルスルホンアミド）ピリミジン-5-イル基、2-シクロプロピル-4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル基又はフェニル基である、請求項3に記載の製造方法。

[請求項5] アミンが、第三級アミンである、請求項1乃至4のうち何れか一項に記載の製造方法。

[請求項6] 第三級アミンが、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンである、請求項5に記載の製造方法。

[請求項7] 金属塩が、2価の金属塩である、請求項1乃至6のうち何れか一項に記載の製造方法。

[請求項8] 2価の金属塩が、アルカリ土類金属の2価の金属塩又は周期表の第4周期に属する金属の2価の金属塩の少なくとも1つである、請求項7に記載の製造方法。

[請求項9] 2価の金属塩が、亜鉛塩である、請求項8に記載の製造方法。

[請求項10] 2価の金属塩が、ニッケル塩である、請求項8に記載の製造方法。

[請求項11] 2価の金属塩が、銅塩である、請求項8に記載の製造方法。

- [請求項12] 2価の金属塩が、マグネシウム塩である、請求項8に記載の製造方法。
- [請求項13] 2価の金属塩が、カルシウム塩である、請求項8に記載の製造方法。
- [請求項14] アンモニウム塩が、1つ又は2つの窒素原子を含有し、その窒素原子がそれぞれ独立に水素原子又は炭素原子数1乃至4のアルキル基で置換されたアンモニウム塩である、請求項1乃至6のうち何れか一項に記載の製造方法。
- [請求項15] アンモニウム塩が、塩化アンモニウムである、請求項14に記載の製造方法。
- [請求項16] アンモニウム塩が、テトラメチルアンモニウムクロリドである、請求項14に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/072313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C67/00(2006.01)i, C07C69/738(2006.01)i, C07D215/14(2006.01)i,
C07D239/38(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)

C07C67/00, C07C69/738, C07D215/14, C07D239/38, 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	1996-2014
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)

CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2003/042180 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 22 May 2003 (22.05.2003), page 5, lines 7 to 10; examples; claims & JP 4433156 B & US 2005/0054853 A1 & EP 1466905 A1	1-8, 11, 12 9, 10, 13-16
X A	JP 2009-500388 A (Astrazeneca UK Ltd.), 08 January 2009 (08.01.2009), claims; paragraphs [0116], [0117], [0118] & US 2010/0228028 A1 & EP 1904456 A & WO 2007/007119 A1	1-8, 11, 12 9, 10, 13-16

☐ 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 October, 2014 (21.10.14)

Date of mailing of the international search report
04 November, 2014 (04.11.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C67/00(2006.01)i, C07C69/738(2006.01)i, C07D215/14(2006.01)i, C07D239/38(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. C07C67/00, C07C69/738, C07D215/14, C07D239/38, 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 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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）

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
X A	WO 2003/042180 A1（日産化学工業株式会社）2003.05.22, 第5頁第7-10行, 実施例, 請求の範囲 & JP 4433156 B & US 2005/0054853 A1 & EP 1466905 A1	1-8, 11, 12 9, 10, 13-16
X A	JP 2009-500388 A（アストラゼネカ・ユークイ・リミテッド） 2009.01.08, 特許請求の範囲, 【0116】 【0117】 【0118】 & US 2010/0228028 A1 & EP 1904456 A & WO 2007/007119 A1	1-8, 11, 12 9, 10, 13-16

☐ 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 1 . 1 0 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 4 . 1 1 . 2 0 1 4

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）

松澤 優子

4 H

3 0 3 6

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