(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3855323号
(P3855323)
(45)発行日　平成18年12月6日(2006.12.6)　(24)登録日　平成18年9月22日(2006.9.22)

(51)Int.Cl.		F I
C07C 225/16	(2006.01)	C07C 225/16
C07C 221/00	(2006.01)	C07C 221/00
C07C 269/06	(2006.01)	C07C 269/06
C07C 271/16	(2006.01)	C07C 271/16
C07C 271/18	(2006.01)	C07C 271/18

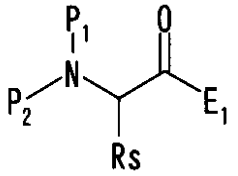
請求項の数 9　(全 29 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平8-306051
(22)出願日　平成8年11月18日(1996.11.18)
(65)公開番号　特開平9-194444
(43)公開日　平成9年7月29日(1997.7.29)
審査請求日　平成14年12月11日(2002.12.11)
(31)優先権主張番号　特願平7-299827
(32)優先日　平成7年11月17日(1995.11.17)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000000066
味の素株式会社
東京都中央区京橋１丁目１５番１号
(72)発明者　本多　裕
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社　中央研究所内
(72)発明者　片山　智
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社　中央研究所内
(72)発明者　井澤　邦輔
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社　中央研究所内
(72)発明者　中沢　正和
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社　中央研究所内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体の製造方法

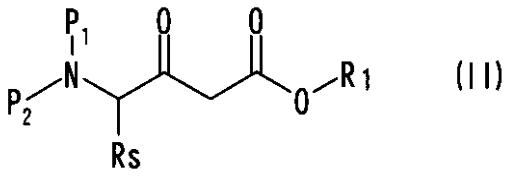
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式(I)で示される化合物に、
【化１】



(I)

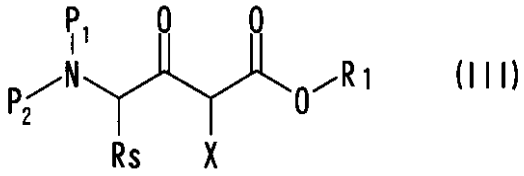
（式中のＲｓは水素、それぞれ置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基もしくは炭素数７～２０のアラルキル基、又はこれらの炭素骨格中にヘテロ原子を含む置換基を、P_1、P_2は互いに独立して水素もしくはアミノ保護基、又はP_1及び P_2は一体となって二官能性のアミノ保護基を、E_1はカルボキシ末端として、炭素数１～１０のアルコキシのエステル残基、それぞれ環上に置換基を有していてもよいフェノキシ基もしくはベンジルオキシ基、Ｎ－オキシコハク酸イミドもしくは１－オキシベンゾトリアゾールの活性エステル残基、活性チオエステル残基、イミダゾリル基、酸ハロゲン化物、酸無水物、又は酸アジドを形成しうる残基を表す。）
酢酸のエステルのアルカリ金属エノラートを反応させて下記一般式(II)で示される化合物

を得、
【化２】



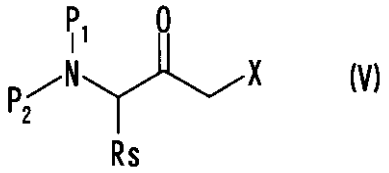
(II)

（式中のＲｓ、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$、は上記した意味を有し、Ｒ$_1$は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数４～１０のトリアルキルシリル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を表す。）
これに、ハロゲン化試剤を作用させ、２位をハロゲン化して下記一般式(III)で 示される４－アミノ－３－オキソ－２－ハロゲノブタン酸エステル誘導体を製造し、
【化３】



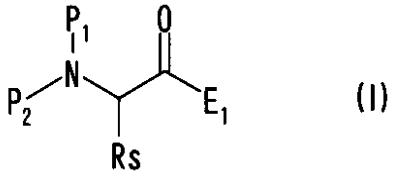
(III)

（式中のＲｓ、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$、Ｒ$_1$は上記した意味を有し、Ｘはフッ素以外のハロゲン原子を表す。）
さらに得られた(III)の加水分解を行い、脱炭酸を行うことを特徴とする下記一般式(V)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体またはその塩の製造方法、
【化４】



(V)

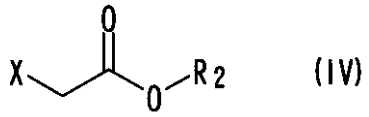
（式中のＲｓ、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$、Ｘは上記した意味を有する。）
【請求項２】
下記一般式(I)で示される化合物に、
【化５】



(I)

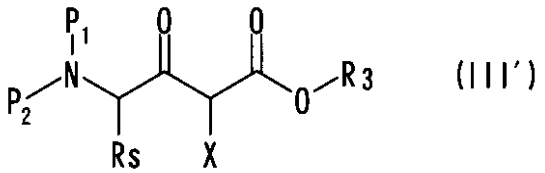
（式中のＲｓは水素、それぞれ置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基もしくは炭素数７～２０のアラルキル基、又はこれらの炭素骨格中にヘテロ原子を含む置換基を、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$は互いに独立して水素もしくはアミノ保護基、又はＰ$_1$及び Ｐ$_2$は一体となって二官能性のアミノ保護基を、Ｅ$_1$はカルボキシ末端と

して、炭素数１～１０のアルコキシのエステル残基、それぞれ環上に置換基を有していてもよいフェノキシ基もしくはベンジルオキシ基、Ｎ－オキシコハク酸イミドもしくは１－オキシベンゾトリアゾールの活性エステル残基、活性チオエステル残基、イミダゾリル基、酸ハロゲン化物、酸無水物、又は酸アジドを形成しうる残基を表す。）
下記一般式(IV)で示される化合物のアルカリ金属エノラート又はジアニオンを反応させて、
【化６】



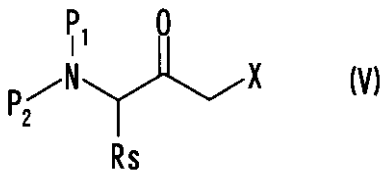
(IV)

（式中のR_2は水素、置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を、Ｘはフッ素以外のハロゲン原子を表す。）
下記一般式(III')で示される４－アミノ－３－オキソ－２－ハロゲノブタン酸エステルまたは塩の誘導体を製造し、
【化７】



(III')

（式中のＲｓ、P_1、P_2は上記した意味を有し、R_3はアルカリ金属、置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を表す。Ｘは上記した意味を有する。）
さらに得られた(III')の加水分解を行い、脱炭酸を行うことを特徴とする下記一般式(V)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体またはその塩の製造方法、
【化８】

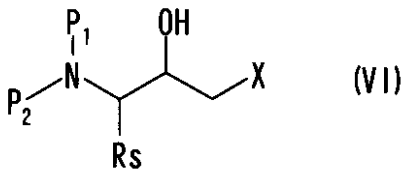


(V)

（式中のＲｓ、P_1、P_2、Ｘは上記した意味を有する。）
【請求項３】
一般式(I)で示される化合物のアミノ基の根元の炭素原子がＳ配置である請求項１または２に記載の方法、但し、(I)式中のＲｓが水素である場合を除く。
【請求項４】
一般式(I)で示される化合物のアミノ基の根元の炭素原子がＲ配置である請求項１または２に記載の方法、但し、(I)式中のＲｓが水素である場合を除く。
【請求項５】
請求項１乃至４の製造方法に従って、一般式(V)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体またはその塩を得た後、該誘導体またはその塩を還元反応に

よりハロヒドリンとすることを特徴とする下記一般式(VI)で示されるハロヒドリンの製造方法。

【化９】



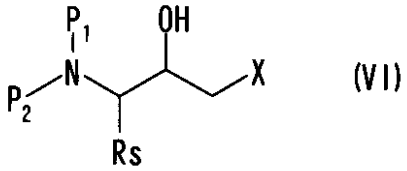
(VI)

（式中のＲｓ、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$、Ｘは上記した意味を有する。）

【請求項６】

請求項１乃至４の製造方法に従って、一般式(V)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体またはその塩を得た後、該誘導体またはその塩を還元反応により下記一般式(VI)で示されるハロヒドリンとし、

【化１０】

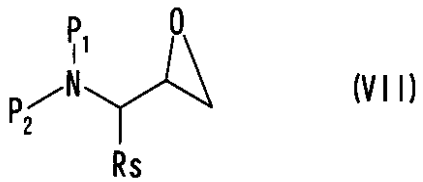


(VI)

（式中のＲｓ、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$、Ｘは上記した意味を有する。）

さらに該ハロヒドリンをエポキシ化することを特徴とする下記一般式(VII)で示される化合物の製造方法。

【化１１】



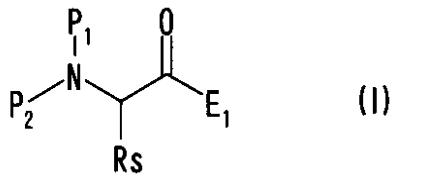
(VII)

（式中のＲｓ、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$は上記した意味を有する。）

【請求項７】

下記一般式(I)で示される化合物に、

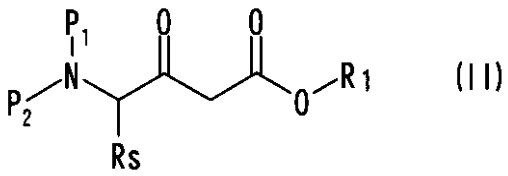
【化１２】



(I)

（式中のＲｓは水素、それぞれ置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基もしくは炭素数７～２０のアラルキル基、又はこれらの炭素骨格中にヘテロ原子を含む置換基を、Ｐ$_1$、Ｐ$_2$は互いに独立して水素もしくはアミノ保護基、又はＰ$_1$及び Ｐ$_2$は一体となって二官能性のアミノ保護基を、Ｅ$_1$はカルボキシ末端と

して、メトキシ又はエトキシのエステル残基を表す。）
酢酸のエステルのアルカリ金属エノラートを反応させることを特徴とする下記一般式(II)で示される化合物の製造方法。
【化１３】



(II)

（式中のＲｓ、$Ｐ_1$、$Ｐ_2$、は上記した意味を有し、$Ｒ_1$は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数４～１０のトリアルキルシリル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を表す。）
【請求項８】
一般式(I)で示される化合物のアミノ基の根元の炭素原子がＳ配置である請求項９に記載の方法、但し、(I)式中のＲｓが水素である場合を除く。
【請求項９】
一般式(I)で示される化合物のアミノ基の根元の炭素原子がＲ配置である請求項９に記載の方法、但し、(I)式中のＲｓが水素である場合を除く。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤あるいはある種の酵素阻害剤の中間体として重要なα－アミノアルコール誘導体の等価体であって光学活性３－置換－３－アミノ－１，２－エポキシプロパン誘導体に容易に変換可能な３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体の製造方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
光学活性３－置換－３－アミノ－１，２－エポキシプロパン誘導体から容易に変換できるα－アミノアルコール誘導体はＲｏ３１－８９５９（Ｐａｒｋｅｓ，Ｋ．ら（Ｒｏｃｈｅ），Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９４，５９，３６５６．）、ＳＣ－５２１５１（Ｇｅｔｍａｎ，Ｄ．Ｐ．ら（Ｍｏｎｓａｎｔｏ），Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，２８８．）、ＶＸ４７８（（Ｖｅｒｔｅｘ）ＷＯ９４０５６３９）、ＡＧ１３４３（（Ｌｉｌｌｙ）ＷＯ９５２１１６４）等の多くのＨＩＶプロテアーゼ阻害剤等の合成中間体として用いられている。
【０００３】
３－アミノ－１，２－エポキシプロパン誘導体の製造法はいくつか知られているが、例えば、Ｎ保護された３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパンの２位を立体選択的に還元しアルコールに導いた後に脱ハロゲン化水素的にエポキシ化する方法（Ｇｅｔｍａｎ，Ｄ．Ｐ．ら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，２８８．等）、Ｎ保護された３－アミノ－１－プロペンを酸化的に不斉エポキシ化する方法（Ｌｕｌｙ，Ｊ．Ｒ．ら，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５２，１４８７．等）、Ｎ保護された３－アミノ－１－プロパナールにメチレンを挿入する方法（Ｓｅａｒｌｅ，Ｇ．Ｄ．，ＷＯ９３／２３３８８．等）がある。
【０００４】
１番目の方法においては鍵中間体であるＮ保護された３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパンまたはこの等価体をいかに工業的に安価に製造できるかが重要であるが、これまで知られている方法では副原料にきわめて爆発性が高く毒性の強いジアゾメタンを用

いなければならないことから、これらの方法の工業化においては限界がある（例えばＧｅｔｍａｎ，Ｄ．Ｐ．ら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，２８８．，　Ｏｋａｄａ，Ｙら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，１９８８，３６，４７９４．，　ＥＰ３４６８６７．　Ｒａｄｄａｔｚ，Ｐら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９１，３４，３２６７．）。その他、Ｎ保護されたアミノ酸のエステルにハロメチルアニオンを作用させる方法があるが、非常に不安定なハロメチルアニオンを用いることや、１－位に導入するハロゲンは化学に関する一般的な知見からは塩素またはフッ素と限定できると推測されるため、この方法の工業化には限界があった（Ｂａｒｌｕｅｎｇａら，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１９９４．）。さらに、本件に関連した既存技術として、Ｎ保護されたアミノ酸のＣ端を活性化した後にフルオロマロン酸ハーフエステルを反応させ脱カルボキシル化する方法（ＥＰ４４２７５４）を挙げることができるが、これはハロゲンがフッ素という特殊な元素に限定されており、塩素、臭素といった本目的を達成するための系には適用できない。

２番目の方法においては鍵中間体であるＮ保護された３－アミノ－１－プロペンを製造するために高価なアルデヒド（３－アミノ－１－プロパナール）のＷｉｔｔｉｇ反応を利用しているため非常に高コストな製造方法になる。さらに３番目の方法においては上記と同じ中間体であるＮ保護されたアルデヒドの製造方法が高コストであるばかりでなく、メチレンを挿入反応において低温でカルベンを発生させる必要があり、工業的に適した製造法とはならない。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、３－アミノ－１，２－エポキシプロパン誘導体に容易に変換可能な３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体の工業的な製造方法を提供することにある。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

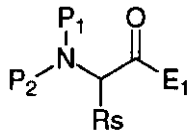
本発明者らは、前記の課題を解決すべく検討した結果、３－アミノ－１，２－エポキシプロパン誘導体またはその等価体が対応する３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパンから高収率で製造できることに着目し、その前駆体であるα－ハロゲノ－β－ケトエステル誘導体とそれらの製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

【０００７】

すなわち、本発明は下記一般式(I)で示される化合物に、

【０００８】

【化１０】



(I)

【０００９】

（式中のＲｓは水素、それぞれ置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基もしくは炭素数７～２０のアラルキル基、又はこれらの炭素骨格中にヘテロ原子を含む置換基を、P_1、P_2は互いに独立して水素もしくはアミノ保護基、又はP_1及び P_2は一体となって二官能性のアミノ保護基を、E_1はカルボキシ末端として、炭素数１～１０のアルコキシのエステル残基、それぞれ環上に置換基を有していてもよいフェノキシ基もしくはベンジルオキシ基、Ｎ－オキシコハク酸イミドもしくは１－オキシベンゾトリアゾールの活性エステル残基、活性チオエステル残基、イミダゾリル基

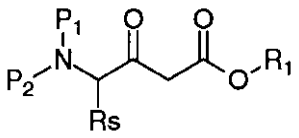
、酸ハロゲン化物、酸無水物、又は酸アジドを形成しうる残基を表す。）

【００１０】

酢酸のエステルのアルカリ金属エノラートを反応させて下記一般式(II)で示される化合物を得、

【００１１】

【化１１】



(II)

【００１２】

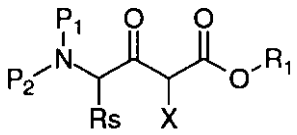
（式中のR_S、P_1、P_2、は上記した意味を有し、R_1は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数４～１０のトリアルキルシリル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を表す。）

【００１３】

これに、ハロゲン化試剤を作用させ、２位をハロゲン化して下記一般式(III)で 示される４－アミノ－３－オキソ－２－ハロゲノブタン酸エステル誘導体を製造するか、

【００１４】

【化１２】



(III)

【００１５】

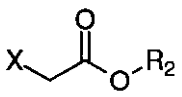
（式中のＲｓ、P_1、P_2、R_1は上記した意味を有する。）

【００１６】

または一般式(I)に下記一般式(IV)で示される化合物のアルカリ金属エノラート又はジアニオンを反応させて

【００１７】

【化１３】



(IV)

【００１８】

（式中のR_2は水素、置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシ

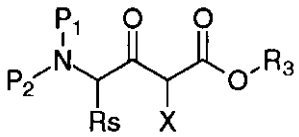
リル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を表す。Ｘは上記した意味を有する。）

【００１９】

下記一般式(III')で示される４－アミノ－３－オキソ－２－ハロゲノブタン酸エステルまたは塩の誘導体を製造し、

【００２０】

【化１４】



(III')

【００２１】

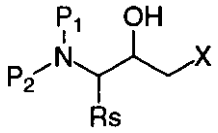
（式中のＲｓ、P_1、P_2は上記した意味を有し、
R_3はアルカリ金属、置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～１５のアリール基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、炭素数８～１０のフェニルジアルキルシリル基または炭素数１３～１５のジフェニルアルキルシリル基を表す。Ｘは上記した意味を有する。）

【００２２】

さらに得られた(III)または(III')の加水分解を行い、脱炭酸を行うことを特徴とする下記一 般式(Ⅵ)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体またはその塩の製造方法、

【００２３】

【化１５】



(VI)

【００２４】

（式中のＲｓ、P_1、P_2、Ｘは上記した意味を有する。）

【００２５】

【発明の実施の形態】

本発明に用いる式(I)で示される化合物は、天然または非天然のα－アミノ酸のアミノ基が保護基により保護され、カルボキシル基が求核試剤と反応しうる官能基に変換されたある種の保護アミノ酸である。

【００２６】

なお、式(I)で示される化合物はアミノ基の根元の炭素原子の立体により光学活性を有し、例えば光学活性アミノ酸を出発原料に選ぶことにより光学活性を有する目的の化合物の合成に容易に適用できる。

【００２７】

式(I)におけるＲｓは水素または通常のアルキル、アリール、アラルキル等の置 換基を表し、例えばメチル基であればアラニン骨格、ベンジル基であればフェニルアラニン骨格を持つ化合物となる。P_1、P_2は通常用いられるアミノ保護基を表し、P_1またはP_2のどちら

かが水素原子でもよく、P_1とP_2は一体となった２官能性のアミノ保護基でもよい。例としては、ベンジルオキシカルボニル、第３ブトキシカルボニル、アセチル、ホルミル、ベンゾイル、ジベンジル、フタロイル等何でもよく、後述するエステル基（R_1）の加水分解、脱炭酸における官能 基選択性を考慮して決定すればよい。また、E_1は求核試剤と反応しうるカルボ キシ末端の官能基を示し、低級エステル、活性エステル、酸ハロゲン化物、酸無水物等の残基がこれに含まれる。例としてはメトキシ、エトキシ、ベンゾキシ及び置換ベンゾキシ、フェノキシ及び置換フェノキシ、Ｎ－オキシコハク酸イミド、１－オキシベンゾトリアゾール、イミダゾリル、塩素、臭素、メトキシカルボキシ、イソブトキシカルボキシ、第３ブチルカルボキシ等がある。

式(I)で示される化合物を具体的に例示するならば、Ｎ－ベンジルオキシカル ボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル、Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニン－Ｎ－オキシコハク酸イミドエステル、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－Ｌ－フェニルアラニンｐ－ニトロフェニルエステル、Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｓ－フェニル－Ｌ－システインメチルエステル、等があげられる。

【００２８】

式(I)で示される化合物は、天然または非天然のα－アミノ酸のアミノ基をペ プチド合成で通常用いられる方法で保護した後、カルボキシル基を同じくペプチド合成で通常用いられる方法でエステル化、もしくはハロゲン化することにより得ることができる。

【００２９】

式(I)より式(II)への変換は、式(I)で示されるエステル、酸ハロゲン化物または酸無水物に酢酸エステルより誘導した酢酸エステルエノラートを反応させてβ－ケトエステルを生成させる反応である。酢酸エステルエノラートとしてはアルカリ金属塩をさし、リチウム塩が最も好ましい。これらのエノラートは、塩基、例えばリチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム第３ブトキシド等の溶液中に酢酸エステルを加えることにより調製する。酢酸エステルのエステルは通常用いられるカルボン酸のエステルを表すが、例えばアルキルエステル、アラルキルエステル、シリルエステル等であり、具体的にはメチル、エチル、第３ブチル、ベンジル、トリエチルシリル等の加水分解可能なエステル基であれば何でもよい。

酢酸エノラートは基質(I)に対し１当量以上必要であるが、生成物のβ－ケト エステルのエノラート形成に１当量分の塩基が供せられることから通常２当量以上の酢酸エノラートを用いることにより反応が好収率で進行する。

この反応はマイナス１００度より室温程度の温度で速やかに進行する。至適温度は化合物により異なるが、典型的な例としてはマイナス７５度からマイナス３０度程度で５分から６０分で反応は完結する。反応溶媒は炭化水素、エーテル等が用いられ、テトラヒドロフラン、ヘキサン、トルエン及びこれらの混合溶媒が例として挙げられる。反応濃度は特に限定する必要はなく、反応物の溶解度に応じて決定すれば良い。

反応終了後、反応液を酸で処理することにより、生成物のアルキル金属塩をプロトン化して、一般式(II)で表されるβ－ケトエステルを与える。当化合物はシリカゲルクロマトグラフィーにより容易に精製可能であるが、未精製の状態で次反応の原料として供することもできる。

【００３０】

式(II)より式(III)への変換は、各種ハロゲン化剤により式(II)で示されるβ －ケトエステルの活性メチレンの水素を酸化的にハロゲン化させ、式(III)で示 される４－アミノ－３－オキソ－２－ハロゲノブタン酸エステル誘導体を得る反応である。反応はβ－ケトエステルとハロゲン化剤を溶媒中で混合するだけで容易に好収率で進行する。

ハロゲン化剤としては、臭素化の場合は、例としては、Ｎ－ブロモコハク酸イミド、臭化銅（ＩＩ）、臭素等でよく、塩素化の場合は、例としては、Ｎ－クロロコハク酸イミド、塩化銅（ＩＩ）、スルフリルクロリド、塩素等でよい。ハロゲン化剤はβ－ケトエステル(II)に対し理論当量以上必要であるが、副反応の進行を阻止する目的から理論当量ちょうどに設定することで最も好収率が得られることが多い。ここでの理論当量とは、化学方程

式上必要とされる量をいい、例えばＮ－ブロモコハク酸イミドの場合はβ－ケトエステルに対し１当量、臭化銅（ＩＩ）の場合は２当量を表す。
この反応の条件は反応物の構造や試剤に強く依存しそれぞれの化合物に応じ決定しなければならない。典型的な例としてＲｓがベンジル、P_1がベンジルオキ シカルボニル、P_2が水素、R_1がｔ－ブチルで、反応試剤としてＮ－ブロモコハク酸イミドを用いた場合、マイナス２０度から室温程度で１０分から６０分で反応は完結する。反応溶媒は塩化メチレンやクロロホルム等のハロゲン溶媒の他、酢酸エチルやエーテル、トルエンを用いることもできる。反応濃度は特に限定する必要はなく、反応物の溶解度に応じて決定すれば良い。
必要に応じ再結晶等の手段で精製可能であるが、反応生成物は未精製で次反応の原料として用いることができる。また、ハロゲン化の過程でその選択性によりジアステレオマーを生成し、これらは薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラム等により分離可能であるが、本製造プロセスの目的からはその分離は要求されない。

【００３１】

一方、式(III)で示される化合物、そのトリメチルシリルエステル体、及びそのカルボン酸塩、すなわち式(III')で示される化合物は式(I)で示される化合物にハロゲノ酢酸エステルエノラートまたはハロゲノ酢酸のジアニオンを反応させることによっても変換可能である。すなわち、先に説明した様に式(III')で示される化合物を合成するに当たり、式(II)を経由する方法において用いた酢酸エステル類の代わりにクロロ酢酸エステル類またはブロモ酢酸エステル類(VI)を用いることにより１段階で目的とする化合を得ることができる。
また、この反応においてハロゲノ酢酸トリメチルシリルから調製されるエノラートまたはハロゲノ酢酸から調製されるジアニオンを反応させた場合には、生成する式(III')で示される化合物（R_3はトリメチルシリルまたはアルカリ金属）は酸で処理すると容易に脱炭酸まで進行し、１段階で式(V)で示される化合物を得ることができる。
ハロゲノ酢酸エステルエノラートは一般式(II)を経由する方法においてエノラートを調整する方法に準じて合成することができ、このエノラートを一般式(I) に反応させる条件は先に説明した物と同様である。
但し、ハロゲノ酢酸エステルのエノラートの安定性は酢酸エステルのそれに比べ劣るため、マイナス６０度以下の低温で反応を行うことが必要である。

【００３２】

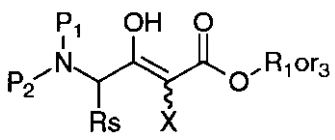
式(III)または(III')で示される化合物を合成するに当たり式(I)で示される化合物から直接変換するか、式(II)を経由して変換するかは式(I)で示される化合物の置換基や 保護基により収率が異なるので適宜選択して行えばよい。

【００３３】

なお、式(III)または式(III')で示される化合物は新規であり、本発明において重要な中間体 となる化合物である。また、この化合物の構造は対応するエノール体を互変異性体として含むと解釈される。たとえば、互変異性体としては、下記一般式(VIII)で表される４－アミノ－３－オキソ－２－ハロゲノブタン酸エステル誘導体があげられる。

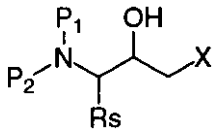
【００３４】

【化１６】



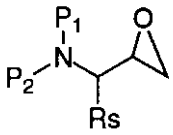
(VIII)

【００３５】
（式中のＲｓ、P_1、P_2、R_1、R_3、Ｘは上記した意味を有する。）
【００３６】
式(III)または式(III')で示される化合物より式(V)への変換は、式(III)または式(III')で示される４－アミノ－３－オキソ－ ２－ハロゲノブタン酸エステル誘導体を加水分解し、同時に脱炭酸させることにより行われる。
加水分解の方法としては、通常有機化学的に用いられる方法は何でも良く、低級アルキルエステルのアルカリ加水分解、３級アルキルエステルの酸加水分解、ベンジルエステルの接触水素添加、シリルエステルの弱酸性～中性での加水分解等が適用できる。但し、これらの加水分解条件により導入したハロゲンが影響を受けないことが必要であり、最適条件は化合物の構造により異なるが、３級アルキルエステルまたはシリルエステルの系で好結果を示す場合が多い。
目的物は反応液中から有機溶媒に抽出単離することができ、必要に応じシリカゲルクロマトグラフィー、再結晶等の手段により精製可能である。
この反応の条件の典型的な例としてR_1がｔ－ブチルの場合、ギ酸溶液中で室 温で数時間から数十時間で反応は完結するが、反応温度を上げることにより数分から１時間程度に反応時間を短縮することができる。反応濃度は特に限定する必要はなく、反応物の溶解度に応じて決定すれば良い。
【００３７】
これらの方法により得られた式(V)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ ハロゲノプロパン誘導体は文献に示されるように（例えばＧｅｔｍａｎ，Ｄ．Ｐ．ら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，２８８．， Ｏｋａｄａ，Ｙら，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，１９８８，３６，４７９４．， ＥＰ３４６８６７． Ｒａｄｄａｔｚ，Ｐら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９１，３４，３２６７．）ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤の中間体として有用な公知の化合物であり、例えば以下のような２段階の既存反応を経ることにより、より進んだ形の中間体に誘導されることが知られている。（Ｇｅｔｍａｎ，Ｄ．Ｐ．ら，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，２８８．等）
すなわち、式(V)で示される３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン 誘導体はハロゲノメチルケトン骨格を持ちカルボニル基の還元反応により下記一般式(VI)で示されるハロヒドリンに導かれ、
【００３８】
【化１７】



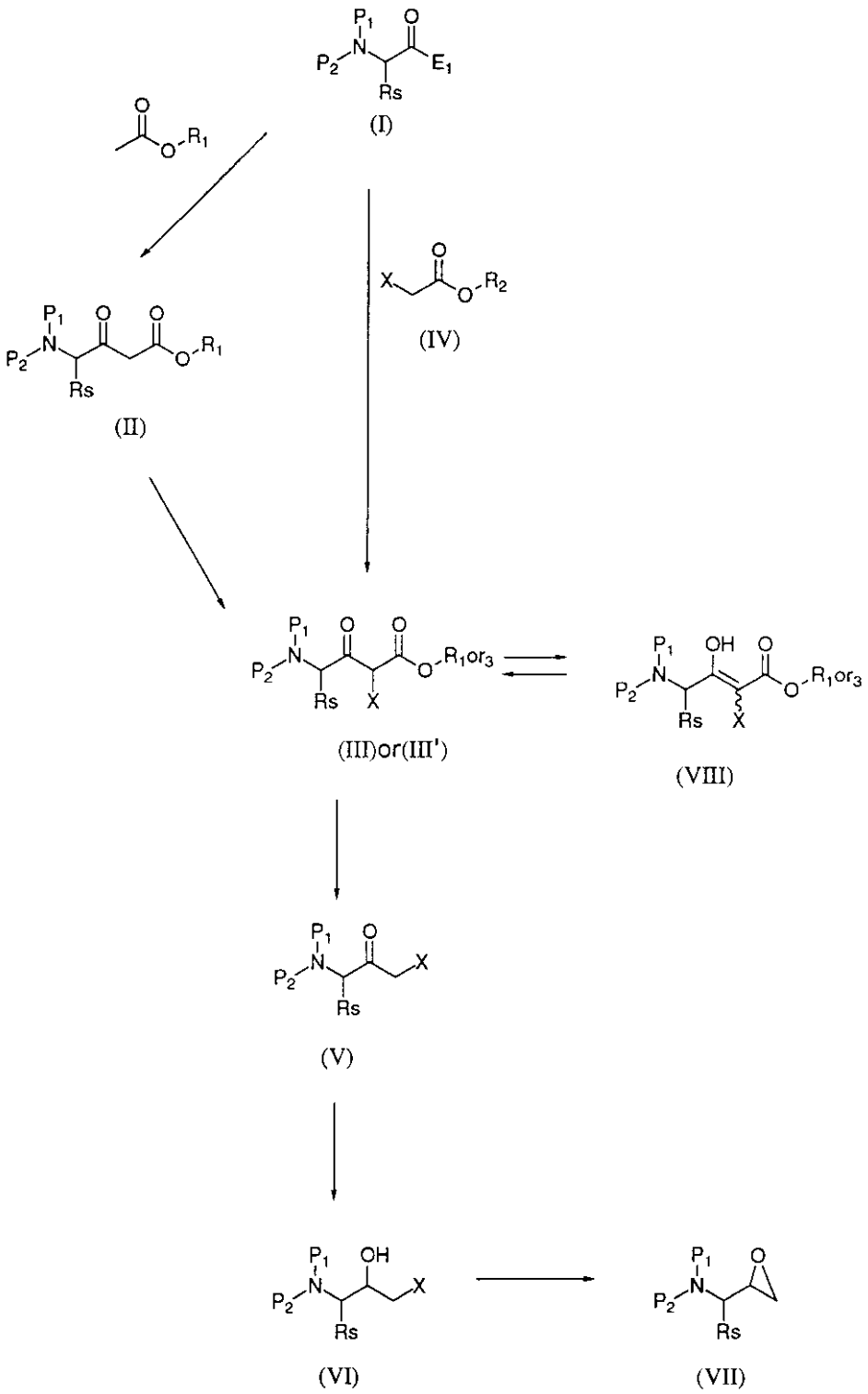
(VI)

【００３９】
（式中のＲｓ、P_1、P_2、Ｘは上記した意味を有する。）
さらにアルカリ条件下で容易にエポキシ化され下記一般式(VII)で示される化合 物に誘導することができる。
【００４０】
【化１８】



(VII)

【００４１】
（式中のＲｓ、P_1、P_2は上記した意味を有する。）
【００４２】
上記カルボニル基の還元反応においては、３位のＲｓで表される置換基の結合の立体に対して立体選択的な還元を行うことが可能であり、例えば水素化ホウ素ナトリウムで代表されるような通常の還元剤を用いることでもそれは達成できる。例えばＲｓはベンジル基であり、３位の立体はＳ体であり、アミノ保護基としてウレタン型保護基を選んだ化合物を水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより水酸基の立体は２：１から２０：１程度の比率でＳ体を優位に与え、さらに再結晶による精製も可能である。また得られるアルコールからは（２Ｓ，３Ｓ）のエポキシ体に導かれるが、この化合物はＨＩＶプロテアーゼ阻害剤中間体として重要な化合物である。
【００４３】
下記に、本発明の原料化合物(I)から目的化合物である(V)並びに上記エポキシ化合部(VII)までの流れを示した。
【００４４】
【化１９】



【００４５】
（式中のＲｓ、R_1、E_1、Ｘ、P_1、P_2は上記した意味を有する。）
【００４６】
【実施例】
以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、もとより本発明はこれらに限定されるものではない。特に断らない限り温度は摂氏で示される。プロトン核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルはバリアン３００ＭＨｚスペクトロメーター上に記録した；化学シフト（δ）はｐｐｍで示される。実施例中において使用された略語は、Ｂｏｃ：第３ブトキシカ

ルボニル；Ｚ：ベンジルオキシカルボニル；ＴＨＦ：テトラヒドロフラン；ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド；ＮＣＳ：Ｎ－クロロコハク酸イミド；ＮＢＳ：Ｎ－ブロモコハク酸イミドを包含する。

【００４７】

製造例１　Ｎ，Ｎ－ジベンジル－Ｌ－フェニルアラニンベンジルエステル(Ia)の製造

２５．０ｇ（１５１．３ｍｍｏｌ）の（Ｌ）－フェニルアラニンおよび６６．６７ｇ（４８２．４ｍｍｏｌ）の炭酸カリウムを水１００ｍｌに溶解した後、塩化ベンジル５７．５１ｇ（４５４．３ｍｍｏｌ）を加え、９５℃で１９時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、ｎ－ヘプタン６７ｍｌおよび水５０ｍｌを加え分層した。有機層を５０ｍｌのメタノール／水＝１／２の溶液で２回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過、濃縮し、表題化合物(Ia)を６１．６４ｇ（９０％，１２１．８ｍｍｏｌ）を得た（収率８４．７％）。

1H-NMR(300MHz、CDCl3)　δ:3.00(dd,1H),3.14(dd,1H),3.53(d,2H),3.71(t,1H),3.92(d,2H),5.12(d,1H),5.23(d,1H),6.99-7.40(m,20H).

マススペクトル(FAB) 436(MH+)

【００４８】

製造例２　Ｎ，Ｎ－ジベンジル－Ｌ－フェニルアラニンパラニトロフェニルエステル(Ib)の製造

クロロホルム（５０ｍｌ）にＮ，Ｎ－ジベンジル－Ｌ－フェニルアラニン塩酸塩（７．６４ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）を加え、その懸濁液に１０％アンモニア水（２０．０ｍｌ）を滴下して中和した。有機層を分離し、水（２０ｍｌ）で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルム（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、パラニトロフェノール（２．８９ｇ，２０．４ｍｍｏｌ）及び、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（４．１３ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）を順次加え、一晩反応させた。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）を加え、析出したＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシル尿素をろ過し、濾液を１０％炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、濃縮して得られた残渣を再度酢酸エチル（３０ｍｌ）に溶かし、析出した不溶物をろ過した。濾液を濃縮して得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(Ib)（７．７７ｇ，１６．６５ｍｍｏｌ）を得た。

1HNMR(300MHz,CDCl3)　δ :3.13(dd,J=7.4,13.7Hz,1H),3.26(dd,J=8.2,13.9Hz,1H),3.72(d,J=14.0Hz,2H),3.96(dd,J=7.4,8.2Hz,1H),4.06(d,J=14.0Hz,2H),7.14(d,J=9.2Hz,2H),7.06-7.37(m,15H),8.26(d,J=9.3Hz,2H)

マススペクトル(FAB)　467(MH+)

【００４９】

実施例１　（４Ｓ）－４－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソブタン酸ｔ－ブチルエステル（IIa）の製造

アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（２４ｍｌ，４８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（６４ｍｌ）に溶解し－５３℃に冷却した。この溶液に対し、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．８ｇ，５０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍｌ）溶液を約１５分間で温度－４５～－５０℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－５３℃で１時間攪拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－Ｌ－フェニルアラニンベンジルエステル(Ia)（純度９０％，７．２ｇ，１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍｌ）溶液を約１５分間で温度－４８～－５２℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－５℃まで加温し、３時間後、クエン酸（１６．５ｇ）の水（５０ｍｌ）溶液を反応液に加え、反応を停止した。酢酸エチルで２回（１００ｍｌ，５０ｍｌ）抽出し、有機層を１０％クエン酸（２０ｍｌ）、飽和食塩水（１０ｍｌ）、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ×４）、飽和食塩水（１０ｍｌ）の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラムクロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物(IIa)（６．０９ｇ，１３．７ｍｍｏｌ）を得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)　δ: 1.25(s,9H),2.93(dd,J=3.9,13.5Hz,1H),3.20(dd,J=9.0,13.5

,Hz,1H),3.40(d,J=15.6Hz,2H),3.55(m,2H),3.62(dd,J=3.9,9.0Hz,1H),3.82(d,J=13.5Hz,2H),7.107.38(m,15H)
マススペクトル(FAB)　444(MH+)
【００５０】
実施例２　（４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIb)の製造
アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（１４ｍｌ，２８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（３０ｍｌ）に溶解し－４５℃に冷却した。この溶液に対し、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．７ｇ，３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍｌ）溶液を約１５分間で温度－４０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－５０℃で３０分間撹拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル(Ic)（２．５ｇ，８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍｌ）溶液を約１０分間で温度－４０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－４０℃で３０分攪拌した後、０℃まで加温し２０分攪拌した。２０％クエン酸水溶液（４０ｍｌ）を反応液に加え反応を停止した。酢酸エチル（５０ｍｌ×２）で抽出し、有機層を水（５ｍｌ）、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（１０ｍｌ）の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラムクロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物(IIb)（３．０８ｇ，７．７７ｍｍｏｌ）を得た。
1HNMR(300MHz, CDCl3)　δ: 1.44(s,9H),2.99(dd,J=7.1,14.1Hz,1H),3.17(dd,J=6.1,14.1Hz,1H),3.38(m,2H),4.68(bq,J=approx.7,1H),5.07(s,2H),5.38(bd,J=7.9Hz,1H),7.12-7.35(m,10H)
13CNMR(75MHz, CDCl3)　δ: 28.0,37.1,48.2,60.7,67.0,82.4,127.1,128.1,128.2,128.5,128.7,129.2,135.8,137.9,165.8,182.0,201.7
マススペクトル(FAB)　398(MH+)
【００５１】
実施例３　（４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソブタン酸エチルエステル(IIc)の製造
アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（４ｍｌ，８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（８ｍｌ）に溶解し－５０℃に冷却した。この溶液に対し、酢酸エチル（７４０ｍｇ，８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液を約５分間で温度－５０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－５０℃で３０分間撹拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル(Ic)（６２６ｍｇ，２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液を約５分間で温度－５０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－５０℃で３０分撹拌した後、室温まで加温し５分撹拌した。１０％クエン酸水溶液（１０ｍｌ）を反応液に加え反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、有機層をシリカゲルカラムに通した後、濃縮し粗製の表題化合物(IIc)（８２６ｍｇ）を油状物として得た。
1HNMR(300MHz, CDCl3)　δ: 1.22-1.30(m,3H),2.92-3.05(m,1H),3.05-3.22(m,1H),3.40-3.54(m,2H),4.10-4.19(m,2H),4.66(m,1H),5.07(bs,2H),5.55(bd,J=7.8Hz,1H),7.11-7.38(m,10H)
【００５２】
実施例４　（４Ｓ）－４－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソブタン酸ｔ－ブチルエステル(IId)の製造
アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（２７ｍｌ，５４ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（５０ｍｌ）に溶解し－４５℃に冷却した。　この溶液に対し、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．０ｇ，６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍｌ）溶液を約２０分間で温度－４０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－５０℃で３０分間撹拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ－ブトキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル(Id)（４．１８ｇ，１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍｌ）溶液を約２０分間で

温度－４０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－５０℃で３０分撹拌した後、２５％クエン酸水溶液（４０ｍｌ）を反応液に加え反応を停止した。反応液中の有機溶媒を減圧留去した後、酢酸エチル（１００ｍｌ）で抽出し、有機層を水（２０ｍｌ）で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラム（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４／１）を通し、結晶（５．９２ｇ）を得た。ＮＭＲ分析の結果、１５％の未反応原料(Id)を含む表題化合物(IId)であった。

1HNMR(300MHz, CDCl3) δ: 1.39(s,9H),1.46(s,9H),2.96(dd,J=7.4,14.0Hz,1H),3.16(dd,J=5.7,14.0Hz,1H),3.34-3.45(m,2H),4.57(bq,J=approx.6.Hz,1H),5.09(bd,J=7.7Hz,1H),7.11-7.30(m,5H)

13CNMR(75MHz, CDCl3) δ: 27.8,28.2,36.9,48.0,60.4,80.0,82.0,126.9,128.4,129.2,136.2,155.1,166.0,202.2

【００５３】

実施例５ （４Ｓ）－４－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソ－２－ブロモブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIIa)の製造

（１） 細かくすりつぶした臭化銅（ＩＩ）（０．４５ｇ，２．０ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２ｍｌ）に溶解した。２５℃で攪拌下、酢酸エチル（２ｍｌ）に実施例１で得た(IIa)（０．４４ｇ，１．０ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．１４ｍｌ，１．０ｍｍｏｌ）を溶解した液を一気に加えた。アルゴン雰囲気下、２５℃で３６時間反応させた後に、５％クエン酸水溶液（５ｍｌ）を加え、有機層を分離した。有機層を濃縮し表題化合物(IIIa)を異性体混合物（０．４５ｇ，０．８６ｍｍｏｌ）として褐色結晶を得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)（異性体混合物） δ: 0.90(s,9/2H),1.44(s,9/2H),2.99(dd,J=3.7,13.5Hz,1H),3.14-3.29(m,1H),3.50(dd,J=5.6,13.3,2H),3.83(dd,10.3,13.3,2H),3.82(dd,1/2H),4.03(dd,3.7,9.5,1/2H),5.42(s,1/2H),5.51(s,1/2H),7.14-7.34(m,15H)

マススペクトル(ESI) 522.3,524.3(MH+)

（２） 実施例１で得た(IIa)（０．８９ｇ，２．０ｍｍｏｌ）をジエチルエー テル（１０ｍｌ）に溶解した。氷冷下で攪拌しつつＮＢＳ（０．３９ｇ，２．０ｍｍｏｌ）を加え、そのままさらに２時間攪拌した。室温でさらに１３時間反応させた後に、水（５ｍｌ）を加え、有機層を分離した。有機層を濃縮し褐色結晶（１．２３ｇ）を得た。ＮＭＲで分析したところ、原料の(IIa)が約３５％残存 しており、主生成物は表題化合物(IIIa)の異性体混合物であった。

【００５４】

実施例６ （４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソ－２－クロロブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIIb)の製造

実施例２で得た(IIb)（０．８ｇ，２．０ｍｍｏｌ）をクロロホルム（５ｍｌ）に溶解した。氷冷下で攪拌しつつＮＣＳ（２６４ｍｇ，１．９８ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間攪拌した。反応液に水（２ｍｌ）を加え、有機層を分離した。この有機層を濃縮し結晶（９１２ｍｇ）を得た。この結晶の一部（１００ｍｇ）をシリカゲル薄層クロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４／１）で展開し分取して表題化合物(IIIb)を異性体混合物（４０ｍｇ）として得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)（異性体混合物） δ: 1.45-1.48(m,9H),2.95-3.05(m,1H),3.18-3.38(m,1H),4.85-5.10(m,4H),5.20-5.35(m,1H),7.14-7.35(m,10H)

【００５５】

実施例７ （４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソ－２－ブロモブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIIc)の製造

実施例２で得た(IIb)（０．８ｇ，２．０ｍｍｏｌ）をクロロホルム（５ｍｌ）に溶解した。氷冷下で攪拌しつつＮＢＳ（３３８ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３０分間攪拌した。反応液に水（３ｍｌ）を加え、有機層を分離した。この有機層を濃縮し粗製の表題化合物(IIIc)の異性体混合物（９２１ｍｇ）として淡茶結晶を得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)（異性体混合物） δ: 1.43-1.50(m,9H),3.00(dd,J=7.4,14.1Hz,1H),3.21(dd,J=5.7,14.1Hz,1H),4.82-5.03(m,1H),4.89(bs,1H),5.07(bs,2H),5.20(bd,J=6.0H

z,1H),7.17-7.35(m,10H)
マススペクトル(FAB) 476,478(MH+)
【００５６】
実施例８ （３Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノ）－３－ベンジル－２－オキソ－１－ブロモプロパン(Va)の製造
実施例５で得た(IIIa)（４１ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）を４Ｎ－塩化水素（酢酸エチル溶液，１ｍｌ）に溶解した。室温で１３時間攪拌し反応させた。反応液に酢酸エチル（３ｍｌ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。この有機層を濃縮し粗製の(Va)（３０ｍｇ）を得た。
1HNMR(300MHz, CDCl3) δ: 3.00(dd,J=3.9,13.5Hz,1H),3.25(dd,J=9.0,13.5,Hz,1H),3.55(d,J=15.6Hz,2H),3.67(dd,J=3.9,9.0Hz,1H),3.84(d,J=15.6Hz,2H),4.42(s,1H),4.48(s,1H),7.10-7.38(m,15H)
【００５７】
実施例９ （３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－２－オキソ－１－クロロプロパン(Vb)の製造
実施例２で得られた(IIb)（３５ｇ，８８ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（８８ｍｌ）に溶解した。氷冷下で攪拌しつつ塩化スルフリル（７．２３ｍｌ，９０ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１時間攪拌した後、室温でさらに３０分間攪拌した。反応液を濃縮したところ粗製の(IIIb)（３７ｇ）を結晶として得た。この結晶３５ｇをギ酸（純度９０％、８０ｍｌ）に懸濁し、攪拌しつつ８０度に加熱し３０分間反応させた。反応液を冷却しギ酸を減圧留去し(Vb)の結晶を得た。さらにこの結晶をイソプロパノール（２００ｍｌ）より再結晶し、結晶を乾燥し表題化合物(Vb)（１９．５５ｇ）を得た。
1H-NMR(300MHz, CDCl3) δ: 3.05(dd,J=7.2,14.0Hz,1H),3.25(dd,J=7.1,14.0,Hz,1H),3.97(d,J=16.2Hz,1H),4.14(d,J=16.2Hz,1H),4.77(q,J=4.77Hz,2H),5.08(s,2H),5.29(d,J=7.2Hz,1H),7.12-7.35(m,10H)
13C-NMR(75MHz, CDCl3) δ: 37.8, 47.4, 58.7, 67.3, 127.5, 128.1, 128.3, 128.6, 129.0, 129.1, 135.2, 135.9, 155.7, 201.0
【００５８】
実施例１０ （３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－２－オキソ－１－ブロモプロパン(Vc)の製造
（１） 実施例７で得た(IIIc)（５６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（１ｍｌ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．３ｍｌ）を加え６０℃で１７時間攪拌し反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を濃縮した後、シリカゲル薄層クロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４／１）で展開し分取して表題化合物(Vc)（２０ｍｇ）を得た。
1HNMR(300MHz, CDCl3) δ: 3.06(dd,J=7.2,13.9Hz,1H),3.09(dd,J=6.9,13.9Hz,1H),3.81(d,J=13.7Hz,1H),3.93(d,J=13.7Hz,1H),4.82(bq,J=7.3Hz,1H),4.89(bs,1H),5.08(bs,2H),5.34(bd,J=7.2Hz,1H),7.13-7.39(m,10H)
13CNMR(75MHz, CDCl3) δ: 33.1,37.7,58.8,67.2,127.3,128.0,128.3,128.5,128.9,129.1,135.5,136.0,155.8,200.4
マススペクトル(ESI) 376(MH+)
（２） (IIIc)（３６０ｍｇ，０．７５６ｍｍｏｌ）をギ酸（２ｍｌ）に溶解し、２５℃で１５時間攪拌し反応させた。議酸を減圧留去した後、濃縮液を５％炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を濃縮し粗製のVc（２９６ｍｇ）を結晶として得た。さらに、この結晶をシリカゲル薄層クロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４／１）で展開し分取して精製表題化合物(Vc)結晶（１４９ｍｇ）を得た。
【００５９】
実施例１１ （３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－２－ヒドロキシ－１－クロロプロパン(VIb)の製造
実施例９で得た(Vb)（１３６ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）をメタノール（１．５ ｍｌ）に溶

解した。この溶液に対し、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（１７ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を加え、さらに０℃で２時間攪拌し反応させた。反応液に１Ｎ塩酸を加え反応を停止させた後、メタノールを減圧留去した。この液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を濃縮して表題化合物（２Ｓ，３Ｓ）－(VIb)と（２Ｒ，３Ｓ）－(VIｂ)の混合物（７４：２６，１３８ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)（ジアステレオマー混合物）δ：2.93(dd,J=8.4,14.0Hz,1H),3.00(dd,J=4.9,14.0Hz,1H),3.50-3.60(m,1H),3.65(dd,J=4.2,12.0Hz,1H),3.81-3.89(m,1H),3.92-4.03(m,1H),4.87(bd,J=approx.8Hz,1H),5.03(bs,2H),7.17-7.37(m,10H)

【００６０】

実施例１２　（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－２－ヒドロキシ－１－ブロモプロパン(VIc)の製造

実施例１０で得た(Vc)（１４２ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍｌ）、ＴＨＦ（１ｍｌ）の混合溶媒に溶解した。この溶液に対し、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（１６ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）を加え、さらに０～５℃で２時間攪拌し反応させた。反応液に１Ｎ塩酸（２ｍｌ）を加え反応を停止させた後、メタノール、ＴＨＦを減圧留去した。得られたスラリーに酢酸エチルを加え抽出し、有機層を濃縮して表題化合物の（２Ｓ，３Ｓ）－(VIc)と（２Ｒ，３Ｓ）－(VIc)の混合物（８４：１６，１６４ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)（ジアステレオマー混合物）δ：2.90(dd,J=9.7,14.0Hz,1H),2.99(dd,J=4.7,14.0Hz,1H),3.38-3.47(m,1H),3.53(dd,J=3.6,10.6Hz,1H),3.81-3.90(m,1H),3.93-4.03(m,1H),4.86(bd,J=approx.8Hz,1H),5.03(s,2H),7.16-7.35(m,10H)

【００６１】

実施例１３　（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－１，２－エポキシプロパン(VIIb)の製造

（１）　実施例１１で得た（２Ｓ，３Ｓ）－(VIb)と（２Ｒ，３Ｓ）－(VIc)の混合物（約３：１，１００ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍｌ）に溶解した。この溶液に対し、－１０℃でカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を加え、さらに－１０℃で１５分間攪拌し反応させた。反応液に水（３ｍｌ）と塩化メチレン（１０ｍｌ）を加え抽出し有機層を分離し濃縮した。得られた結晶をシリカゲル薄層クロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２／１）で展開し分取して表題化合物の（２Ｓ，３Ｓ）－(VIIb)と（２Ｒ，３Ｓ）－(VIIb)の混合物（約３：１）（２０ｍｇ）を白色結晶として得た。

1HNMR(300MHz, CDCl3)（ジアステレオマー混合物）δ：2.52-2.58(m,2/4H,(2R,3S)),2.71-2.80(m,6/4H,(2S,3S))2.83-2.95(m,1H),2.99(dd,J=5.0,14.2Hz,1H),3.69-3.72(m,1H,3/4H,(2S,3S)),4.12-4.25(m,1H,1/4H,(2R,3S)),4.67-4.80(m,1H),5.03(s,6/4H,(2S,3S)),5.05(s,2/4H,(2R,3S)),7.18-7.35(m,10H)

（２）　実施例１２で得た（２Ｓ，３Ｓ）－(VIc)と（２Ｒ，３Ｓ）－(VIc)の混合物（約５：１，１６４ｍｇ）をメタノール（４．５ｍｌ）に溶解した。この溶液に対し、室温で炭酸カリウム（５８ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で１時間攪拌し反応させた。反応液に１Ｎ塩酸（３ｍｌ）と酢酸エチル（１０ｍｌ）を加え抽出し有機層を分離し濃縮した。得られた結晶をシリカゲル薄層クロマト（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２／１）で展開し分取して表題化合物の（２Ｓ，３Ｓ）－(VIIb)と（２Ｒ，３Ｓ）－(VIIb)の混合物（約５：１）（７９ｍｇ）を白色結晶として得た。

【００６２】

実施例１４　（４Ｓ）－４－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソ－２－クロロブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIId)の製造

アルゴン雰囲気下、無水ＴＨＦ（３．２ｍｌ）とＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（０．３９ｍｌ，０．７８ｍｍｏｌ）を混合し、－７０℃に冷却した。この溶液に、クロロ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル(IVa)（０．１３ｍｌ，０．８５ｍｍｏｌ）を滴下し３０分間攪拌した後、(Ib)（１５４ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（

１．０ｍｌ）に溶かした溶液を滴下し、徐々に昇温しながら３時間攪拌した。この反応液を室温まで昇温した後、１０％クエン酸水溶液（３．０ｍｌ）を加え、次いで酢酸エチル（１０ｍｌ）を加えて抽出した。有機層を水（１０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。濾液を濃縮して得られた粗製物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物の（２Ｓ，４Ｓ）－(IIId)および（２Ｒ，４Ｓ）－(IIId) の混合物（２００．２ｍｇ）を得た。ジアステレオ比は１Ｈ－ＮＭＲ積分比より約２：１であった。

1HNMR(300MHz,CDCl3)（ジアステレオマー混合物）δ:0.86(s,6H),1.44(s,3H),2.943.04(m,1H),3.17(dd,J=9.8,13.4Hz,1/3H),3.26(dd,J=9.8,13.3Hz,2/3H),3.50(d,J=13.2Hz,4/3H),3.51(d,J=13.2Hz,2/3H),3.81(d,J=13.2Hz,4/3H),3.85(d,J=13.1Hz,2/3H),3.87(dd,J=3.0,9.7Hz,2/3H),4.00(dd,J=3.0,9.7Hz,1/3H),5.37(s,1/3H),5.48(s,2/3H),7.08-7.39(m,15H)

マススペクトル(FAB) 478(MH+)

【００６３】

実施例１５ （４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－４－ベンジル－３－オキソブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIb)の製造

アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（２３１ｍｌ，４６２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（４００ｍｌ）に溶解し－５０℃に冷却した。この溶液に対し、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５８．１ｇ，５００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍｌ）溶液を約４０分間で温度－４５～－５０℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－４５℃で３０分間攪拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル(Ic)（３９．４ｇ，１２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍｌ）溶液を約３０分間で温度－４５～－５０℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－４５℃で６０分攪拌した後、反応液を２Ｎ塩酸（５００ｍｌ）と氷（１５０ｇ）の混合物にあけて反応を停止した。 混合液を室温に戻し、有機層を分離した。水層をさらにトルエン（３５０ｍｌ）で抽出し２つの有機層をあわせ、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）、２５％食塩水（５０ｍｌ）の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を濃縮して粗製の表題化合物(IIb)（５８．１ｇ，純度８６．４％，１２６ｍｍｏｌ）を得た。

【００６４】

実施例１６ （４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－４－ベンジル－３－オキソ－２－クロロブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIIb)の製造

（４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIb)（４０．５ｇ，純度８６．４％，８８ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（８８ｍｌ）に溶解した。氷冷下で攪拌しつつ塩化スルフリル（７．２３ｍｌ，９０ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１時間攪拌した後、室温でさらに３０分間攪拌した。反応液を３０℃以下で濃縮したところ粗製の表記化合物（４８．６ｇ）を結晶として得た。この結晶（２ｇ）をトルエン（１０ｍｌ）から再結晶し精製結晶を得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

(異性体混合物)δ:1.45-1.48(m,9H), 2.95-3.05(m,1H), 3.18-3.38(m,1H), 4.85-5.10(m,4H), 5.20-5.35(m,1H)7.14-7.35(m,10H)

(主異性体)δ:1.44(s,9H), 2.99(dd,J=7.5,14.1Hz,1H), 3.20(dd,J=6.1,14.1Hz,1H), 4.85(s,1H), 4.97(bq,J=8.4Hz,1H), 5.60(s,2H), 5.25(bd,J=8.4Hz,1H)7.14-7.35(m,10H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

(主異性体)δ:27.5, 37.7, 59.5, 60.0, 67.2, 85.0, 127.3, 128.1, 128.3, 128.5, 128.9, 129.2, 135.3, 136.0, 155.6, 163.1, 197.4

マススペクトル(FAB) 432(MH+), 454(MNa+)

【００６５】

実施例１７ （３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－３－ベンジル－２－オキソ－１－クロロプロパン(Vb)の製造

実施例１６で得られた（４Ｓ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ベンジル－３－オキソ－２－クロロブタン酸ｔ－ブチルエステル(IIIb)の粗結晶（４６．６ｇ）をギ酸(純度９０％，８０ｍｌ）に懸濁し、攪拌しつつ８０℃に加熱し２０分間反応させた。反応液を冷却しギ酸を減圧留去し表題化合物の粗結晶を得た。
さらにこの結晶をイソプロパノール（２００ｍｌ）に６０℃で溶解し５℃に冷却再結晶し、結晶をイソプロパノール（５０ｍｌ）で洗浄後、乾燥し表題化合物の結晶（２０．１ｇ，６０ｍｍｏｌ）を得た。

【００６６】

実施例１８　（２Ｓ，３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－３－ベンジル－２－ヒドロキシ－Ｉ－クロロプロパン(VIb)の製造

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－２－オキソ－１－クロロプロパン(Vb)（１７．０ｇ，５１．２ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（１８０ｍｌ）に溶解し、さらにメタノール（１８０ｍｌ）を加えた。この溶液に対し、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（２．０３ｇ，５３．８ｍｍｏｌ）を約１０分かけて加え、さらに０℃で３０分間攪拌し反応させた。反応液に酢酸（１２．９ｍｌ，２２６ｍｍｏｌ）を加え反応を停止させた後、メタノールを減圧留去した。この液に水（５０ｍｌ）を加え、塩化メチレンで２回（１５０ｍｌ＋５０ｍｌ）抽出した。有機層を濃縮して表題化合物とそのジアステレオマーである（２Ｒ，３Ｓ）体の混合物（８４：１６）を白色結晶として得た。この結晶（１ｇ）を酢酸エチル/ｎ－ヘキサン（５／１，１５ｍｌ）から再結晶し表題化合物の結晶（９７％ｄｅ，０．６ｇ）を得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)
((2S, 3S)体)δ:2.87(dd,J=9.0,14.1Hz, 1H), 3.00(dd,J=4.6,14.1Hz,1H), 3.55(dd,J=7.3,11.3Hz,1H), 3.60(bs,1H), 3.62(dd,J=4.3,11.3Hz,1H), 3.86(bq,J=approx5Hz,1H), 3.96-4.06(m,1H), 5.01(s,2H), 5.31(bd,J=approx.8.5Hz,1H), 7.18-7.33(m,10H)
13C-NMR(75MHz,CDCl3)
((2S, 3S)体)δ:35.3, 47.1, 54.6, 66.5, 73.2, 126.4, 127.8, 127.9, 128.3, 128.3, 129.3, 136.3, 137.5, 156.0
マススペクトル(ESI)　334.2(MH+), 356.2(MNa+), 689.3(2MNa+)

【００６７】

実施例１９　（２Ｓ，３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－３－ベンジル－１，２－エポキシプロパン(VIIb)の製造

実施例１８で得られた（２Ｓ，３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－２－ヒドロキシ－Ｉ－クロロプロパン(VIb)とそのジアステレオマー（（２Ｒ，３Ｓ）体）の混合物（８４：１６）の粗結晶をメタノール（６００ｍｌ）に溶解した。この溶液に対し、室温で炭酸カリウム（１４．１ｇ，１０２ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で３時間攪拌し反応させた。反応液をろ過し塩を取り除きさらにメタノール（２０ｍｌ）で洗浄し、ろ液を３５℃以下で約１００ｍｌまで濃縮した。濃縮液に０．５Ｎ塩酸（１００ｍｌ）を加え酸性にした後、塩化メチレンで２回（１５０ｍｌ＋１５０ｍｌ）抽出した。有機層を４０℃以下で濃縮し、表題化合物とそのジアステレオマー（（２Ｒ，３Ｓ）体）の混合物（８４：１６）を白色結晶（１４．０ｇ，４７．１ｍｍｏｌ）として得た。
この結晶(1g)を酢酸エチル／ｎ－ヘキサン（１／１，６ｍｌ）から再結晶し表題化合物の結晶（９７％ｄｅ，０．５８ｇ）を得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)
((2S,3S)体)δ:2.71-2.80(m,2H), 2.85(dd,J=8.1, 14.1Hz,1H), 2.91(dd,J=2.7,6.4Hz,1H), 2.98(dd,J=5.1,14.1Hz,1H), 3.68-3.82(m,1H), 4.77(bd,J=5.9Hz,1H),5.03(s,2H), 7.17-7.33(m,10H)
13C-NMR(75MHz,CDCl3)
((2S,3S)体)δ:37.5, 46.7, 53.0, 53.2, 66.8, 126.8, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 129.3, 136.2, 136.4, 155.7

マススペクトル(ESI) 298.2(MH+), 320.2(MNa+), 336.3(MK+), 617.5(2MNa+)

【００６８】

実施例２０ （２Ｒ，３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－２－ヒドロキシ－１－（Ｎ－イソブチルアミノ）－４－フェニルブタン(IXa)の製造

３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ベンジル－１，２－エポキシプロパン(VIIb)（（２Ｓ，３Ｓ）／（２Ｒ，３Ｓ）＝８４／１６，４．４７ｇ，１５．０ｍｍｏｌ）をエタノール（２９ｍｌ）に懸濁させ、イソブチルアミン（２２．４ｍｌ，２２５ｍｍｏｌ）に加えた。この溶液を７０℃に加熱し６０分間反応させた。反応液を濃縮して表題化合物とそのジアステレオマー（（２Ｓ，３Ｓ）体）の混合物（８４／１６）を白色結晶として得た。

また、（２Ｓ，３Ｓ）体の結晶を用いて同様に反応させ、表題化合物を得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

((2R,3S)体)δ:0.90(d,J=6.6Hz,6H), 1.60-1.80(m,1H), 2.38(d,J=6.8Hz,2H), 2.65(dd,J=6.8,12.4Hz,1H), 2.70(dd,J=4.0,12.4Hz,1H), 2.70(bs,1H), 2.86(ddJ=8.1,14.1Hz,1H), 2.99(dd,J=4.8,14.1Hz,1H), 3.49(bq,J=approx4.5Hz,1H), 3.80-3.95(m,1H), 5.02(s,2H), 5.11(bd,J=9.0Hz,1H), 7.19-7.32(m,10H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

((2R,3S)体)δ: 20.5, 28.3, 36.6, 51.4, 55.0, 57.9, 66.5, 70.4, 126.4, 127.8, 128.0, 128.4, 128.4, 129.5, 136.6, 137.7, 156.3

マススペクトル(ESI) 371.2(MH+)

【００６９】

実施例２１ ４－ニトロ－Ｎ－（（２’Ｒ（ｓｙｎ），３’Ｓ）－３’－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－２’－ヒドロキシ－４’－フェニルブチル）－Ｎ－イソブチル－ベンゼンスルホンアミド(IXb)の製造

（２Ｒ，３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－（Ｎ－イソブチルアミノ）－４－フェニルブタン(IXa)（（２Ｒ，３Ｓ）／（２Ｓ，３Ｓ）＝８４／１６，６．０８ｇ，１５．０ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（４０ｍｌ）に溶解した。炭酸ソーダ（２．５５ｇ，２４．１ｍｍｏｌ）を水（２０ｍｌ）溶液を上記の溶液に加え２層系の液を調製した。この溶液に対し、氷冷下、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド（４．０ｇ，１８．０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５ｍｌ）溶液を約１０分間で加え、反応液を室温に戻しさらに３時間反応させた。有機層を分離、濃縮し表題化合物とそのジアステレオマー（２’Ｓ，３’Ｓ）の混合物（８４：１６）を白色結晶として得た。この結晶をエタノール（１００ｍｌ）より再結晶した。再結晶は７０℃で溶解し、約５５℃で起晶後、その温度で１時間熟成し、最終的には２０℃まで冷却した。分離結晶をエタノール（３０ｍｌ）で洗浄し乾燥し表題化合物（６．０７ｇ，１０．９ｍｍｏｌ，９６．４％ｄｅ）を白色結晶として得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

((2'R(syn),3'S)体)δ:0.84(d,J=6.1Hz,3H), 0.86(d,J=6.3Hz,3H), 1.75-1.95(m,1H), 2.88(dd,J=7.5,14.1Hz,2H), 2.96(d,J=6.8Hz,2H), 3.00(dd,J=4.7,14.1Hz,1H),2.90(bs,1H), 3.12-3.26(m,2H), 3.80-3.91(m,2H), 4.99(bd,J=8.7Hz,1H),5.01(s,2H), 7.21-7.32(m,10H), 7.92(d,J=8.7Hz,2H), 8.29(d,J=8.7Hz,2H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

((2'R(syn),3S)体)δ:19.8, 19.9, 35.5, 52.4, 57.7, 66.9, 72.1, 124.3, 126.7, 127.8, 128.2, 128.5, 128.5, 128.6, 129.3, 136.1, 137.2, 144.6, 150.0, 156.5

【００７０】

実施例２２ ４－ニトロ－Ｎ－（（２’Ｒ（ｓｙｎ），３’Ｓ）－３’－（Ｎ－ｔ－ブチルオキシカルボニル）アミノ－２’－ヒドロキシ－４’－フェニルブチル）－Ｎ－イソブチル－ベンゼンスルホンアミド(IXc)の製造

４－ニトロ－Ｎ－（（２’Ｒ（ｓｙｎ），３’Ｓ）－３’－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２’－ヒドロキシ－４’－フェニルブチル）－Ｎ－イソブチル－ベンゼン

スルホンアミド(IXb)（１３．０ｇ，２３．４ｍｍｏｌ，９６％ｄｅ）を塩化メチレン（７７ｍｌ）に溶解しメタノール（２ｍｌ，４６．８ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下、この溶液３０％臭化水素酸/酢酸溶液（１９．３ｍｌ，ＨＢｒ　９３．６ｍｍｏｌ）を加えた後、室温に戻し3時間攪拌した。反応液に１０％炭酸ナトリウム水溶液（３００ｍｌ）を加えアルカリ性にし、さらに塩化メチレン（１００ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、ここにジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．６２ｇ，２５．７ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５０ｍｌ）を加え室温で2時間反応させた。反応液を約１００ｍｌになるまで濃縮しここにメタノール（１００ｍｌ）と炭酸カリウム（３．２３ｇ，２３．４ｍｍｏｌ）を加え、室温で攪拌した。途中ＨＰＬＣで反応を追い3時間後、2位のAc化体が消失したところで、酢酸（１．３４ｍｌ，２３．４ｍｍｏｌ）を加え反応を停止させた。反応液を濃縮し、水（５０ｍｌ）を加え、塩化メチレン（２００ｍｌ）で抽出した。有機層を濃縮して表題化合物の粗結晶を得た。この結晶をエタノール（５５０ｍｌ）から再結晶した。再結晶は５５℃で溶解し、約４０℃で起晶後、最終的には５℃まで冷却した。分離結晶をエタノール（１００ｍｌ）で洗浄し乾燥し表題化合物（８．７１ｇ，１６．７ｍｍｏｌ，１００％ｄｅ）を白色結晶として得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

((2R'(syn),3'S)体)δ:0.87(d,J=6.6Hz,3H), 0.88(d,J=6.6Hz,3H), 1.36(s,9H), 1.81-1.96(m,1H), 2.83-2.2.96(m,2H), 2.99(d,J=7.5Hz,2H), 3.20(d,J=5.3Hz,2H), 3.70-3.85(m,2H), 3.82(bs,1H), 4.64(bd,J=7.6Hz,1H), 7.21-7.33(m,10H),7.96(d,J=8.8Hz,2H), 8.33(d,J=8.8Hz,2H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

((2R'(syn),3S)体)δ:19.8, 20.0, 26.9, 28.2, 35.6, 52.5, 55.2, 57.5, 72.2, 80.1, 124.3, 126.6, 128.5, 128.6, 129.4, 137.5, 144.8, 150.0, 156.3

マススペクトル(ESI)　522.3(MH+), 544.5(MNa+), 560.4(MK+)

【００７１】

実施例２３　Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル(Ie)の製造

（Ｓ）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン（０．８８１ｇ，１０ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（１０ｍｌ）に溶解し、トリホスゲン（１．３４ｇ，４．５ｍｍｏｌ）を加え溶解した。この液を－４０℃に冷却し、ピリジン（１．０４ｍｌ，１３．５ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５ｍｌ）溶液を約１５分かけて滴下した。滴下後、室温で３．５時間反応させクロロギ酸エステルを調製した。

上記に得られた反応液を氷冷し、Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩（１．９４ｇ，９ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（５ｍｌ）に溶解した液を添加した。さらに氷冷下で、炭酸ソーダ（２．１２ｇ，２０ｍｍｏｌ）を溶かした水溶液（２０ｍｌ）を約１５分かけて滴下した。滴下後、室温で２．５時間反応させた。反応後の反応液の水層のｐＨを測定したところアルカリ性であった。この水層を分離し、有機層を１Ｎ塩酸（１０ｍｌ）で2回洗浄し、さらに水（１０ｍｌ）で洗浄した。溶媒を留去し、表題化合物（２．１０ｇ，７．２ｍｍｏｌ）を黄色オイルとして得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

δ:1.96-2.15(m,2H), 3.05(dd,J=5.6,13.9Hz,1H), 3.13(dd,J=6.4,13.9Hz,1H), 3.72(s,3H), 3.75-3.91(m,4H), 4.62(bq,J=approx.6Hz,1H), 5.19-5.23(m,1H), 5.26(bq,J=8.7Hz,1H), 7.10-7.29(m,5H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

δ:32.7, 38.2, 52.3, 54.7, 66.9, 73.2, 75.5, 127.1, 128.6, 129.2, 135.7, 155.3, 172.0

マススペクトル(FAB)　294(MH+)

【００７２】

実施例２４　（４Ｓ）－４－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニル）アミノ－５－フェニル－３－オキソ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル(IIe)の製造

アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（９ｍｌ，１８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）に溶解し－５０℃に冷却した。この溶液に対し、酢酸tert-ブチル（２．３ｇ，２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍｌ）溶液を約１０分間で温度－４５～－５０℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－４５℃で３０分間攪拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルエステル(Ie)（１．７５ｇ，５．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍｌ）溶液を約１０分間で温度－４０～－４５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－４５℃で６０分攪拌した後、酢酸（２．３ｍｌ，４０ｍｍｏｌ）を反応液に加え反応を停止した。　反応液に水（２０ｍｌ）とトルエン（５０ｍｌ）を加え抽出し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）、水（１０ｍｌ）の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を濃縮して粗製の表題化合物（１．９５ｇ，５．２ｍｍｏｌ）を得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

δ:1.46(s,9H), 1.96-2.17(m,2H), 2.97(dd,J=7.3,14.2Hz,1H), 3.17(dd,J=6.2,14.2Hz,1H), 3.39(bs,2H), 3.70-3.90(m,4H), 4.66(bq,J=approx.6.5Hz,1H), 5.15-5.23(m,1H), 5.34(bd,J=7.8Hz,1H), 7.15-7.31(m,5H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

δ:27.9, 32.7, 37.1, 48.2, 60.6, 66.9, 73.2, 75.6, 82.3, 127.1, 128.7, 129.2, 135.7, 155.4, 165.8, 201.6

【００７３】

実施例２５　（４Ｓ）－４－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニル）アミノ－２－クロロ－５－フェニル－３－オキソ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル(IIIe)の製造

（４Ｓ）－４－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニル）アミノ－５－フェニル－３－オキソ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル(IIe)（１．８ｇ，４．７ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（５ｍｌ）に溶解した。氷冷下で攪拌しつつ塩化スルフリル（０．３９ｍｍｏｌ，４．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で６０分間攪拌した。反応液を３０℃以下で濃縮したところ粗製の表題化合物を得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

δ:1.40(s,9H), 1.95-2.17(m,2H), 2.92-3.02(m,1H), 3.17-3.25(m,1H), 3.67-3.90(m,4H), 4.90(d,J=13.5Hz,1H), 4.98(bq,J=approx.6.0Hz,1H), 5.15-5.19(m,1H), 5.27(bd,J=8.3Hz,1H), 7.18-7.30(m,5H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

δ:27.7, 32.7, 37.6, 59.1, 60.9, 66.9, 73.0, 75.9, 84.8, 127.3, 128.8, 129.3, 135.3, 155.3, 163.3, 197.4

【００７４】

実施例２６　（３Ｓ）－１－クロロ－２－オキソ－３－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニル）アミノ－４－フェニルブタン(Vd)の製造

実施例２５で得られた固体(IIIe)にギ酸（５ｍｌ）を加え、８０℃で１５分攪拌した。ギ酸を留去し得られた残渣にイソプロパノール（１０ｍｌ）を加えたところ結晶化した。６０℃で溶解し室温で２時間、５℃で３０分晶析し、結晶を分離した。イソプロパノール（２ｍｌ）で結晶を洗浄、乾燥して表題化合物（０．８５４ｇ，２．７ｍｍｏｌ）を白色結晶として得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

δ:1.93-2.03(m,1H), 2.08-2.20(m,1H), 3.00(dd,J=7.1,13.8Hz,1H), 3.10(dd,J=6.8,13.8Hz,1H), 3.75-3.92(m,4H), 3.98(d,J=16.2Hz,1H), 4.16(d,J=16.2Hz,1H), 4.75(bq,J=approx.7.5Hz,1H), 5.17-5.22(m,1H), 5.36(bd,J=7.14Hz,1H), 5.15-5.21(m,1H), 7.20-7.34(m,5H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

δ:32.7, 37.7, 47.3, 58.5, 66.9, 73.1, 75.9, 127.5, 129.0, 129.0, 135.2, 155.4,

201.0

【００７５】

実施例２７　（２Ｓ，３Ｓ）－１－クロロ－２－ヒドロキシ－３－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニルアミノ）－４－フェニルブタン(VId)の製造

（３Ｓ）－１－クロロ－２－オキソ－３－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニルアミノ）－４－フェニルブタン(Vd)（０．７０６ｇ，２．２６ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（８ｍｌ）に溶解し、さらにメタノール（８０ｍｌ）を加えた。この溶液に対し、－３℃で水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）を約５分かけて加え、さらに－３℃で６０分間攪拌し反応させた。反応液に酢酸（０．３８５ｍｌ，６．７２ｍｍｏｌ）を加え反応を停止させた後、メタノールを減圧留去した。この液に水（５ｍｌ）を加え、塩化メチレンで２回（２０ｍｌ＋１０ｍｌ）抽出した。有機層を濃縮して表題化合物とそのジアステレオマー（（２Ｒ，３Ｓ）体）の混合物（８３：１７）を白色結晶として得た。

1H-NMR(300MHz,CDCl3)

δ:(2S,3S): 1.90-2.00(m,1H), 2.05-2.18(m,1H), 2.80(dd,J=9.3,14.0Hz,1H), 3.01(dd,J=4.3,14.0Hz,1H), 3.54(bs,1H), 3.52-3.66(m,2H), 3.67-3.90(m,5H), 3.94-4.03(m,1H), 5.08-5.16(m,1H), 5.64(bd,J=9.4Hz,1H), 7.20-7.30(m,5H)

13C-NMR(75MHz,CDCl3)

δ:(2S,3S): 32.4, 35.1, 46.8, 54.2, 66.5, 72.9, 73.0, 74.7, 126.0, 128.0, 129.1, 137.6, 155.5

マススペクトル(ESI)　314.3(MH+)

【００７６】

実施例２８　（２Ｓ，３Ｓ）－３－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニルアミノ）－４－フェニルブタン－１，２－エポキシド(VIIc)の製造

実施例２７で得られた結晶(VId)をメタノール（２０ｍｌ）に懸濁し、室温で炭酸カリウム（６２４ｍｇ，４．５２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌し反応させた。反応液をろ過し塩を取り除いた後、ろ液を３５℃以下で濃縮した。　濃縮液に０．５Ｎ塩酸（１０ｍｌ）を加え酸性にした後、塩化メチレンで２回（１０ｍｌ＋１０ｍｌ）で抽出した。有機層を４０℃以下で濃縮し、表題化合物とそのジアステレオマー（（２Ｒ，３Ｓ）体）の混合物（８３：１７）を白色結晶（０．５８ｇ，２．１ｍｍｏｌ）として得た。

1H-NMR(300MHz,　CDCl3)

δ:(1S,1'S): 2.72-2.78(m, 2H), 2.78-2.83(m, 1H), 2.86-3.02(m, 2H), 3.70-3.90(m, 5H), 4.65-4.68(b, 1H), 5.15-5.21(m, 1H), 7.20-7.34(m, 5H)

13C-NMR(75MHz,　CDCl3)

δ:(1S,1'S): 32.7, 37.5, 46.7, 53.0, 53.0, 66.9, 73.2, 75.4, 126.9, 128.7, 129.4, 136.3, 155.5

マススペクトル(ESI)　278.2(MH+)

【００７７】

実施例２９　（２Ｒ，３Ｓ）－３－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－Ｎ－イソブチルアミノ－４－フェニルブタン(IXd)の製造

（２Ｓ，３Ｓ）－３－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３’－イルオキシカルボニルアミノ）－４－フェニルブタン－１，２－エポキシド(VIIc)（（２Ｓ，３Ｓ）：（２Ｒ，３Ｓ）＝８３：１７，０．５８ｇ，２．１ｍｍｏｌ）をエタノール（４ｍｌ）に懸濁させ、イソブチルアミン（３．４ｍｌ，３３．９ｍｍｏｌ）に加えた。この溶液を７０℃に加熱し６０分間反応させた。反応液を濃縮し表題化合物とそのジアステレオマー（（２Ｓ，３Ｓ）体）の混合物（８３：１７）を白色結晶として得た。

1H-NMR(300MHz,　CDCl3)

δ:(2R,3S): 0.91(d, J=6.6Hz, 6H), 1.72(hep, J=6.6Hz, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.37-2.44(m, 2H), 2.64-2.99(m, 5H), 3.55-3.86(m, 5H), 5.11(b, 1H),

5.43(bd, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.28(m, 5H)
13C-NMR(75MHz, CDCl3)
δ:(2R,3S): 20.4, 28.2, 32.7, 36.6, 51.4, 55.2, 57.7, 66.8, 70.3, 73.2, 75.0, 126.3, 128.3, 129.3, 137.7, 155.9
マススペクトル(ESI) 351.3(MH+)

【００７８】

実施例３０ ４－ニトロ－Ｎ－（（２’Ｒ（ｓｙｎ），３’Ｓ）－２’－ヒドロキシ－４’－フェニル－３’－（Ｎ－（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３”－イルオキシカルボニル）アミノ－ブチル）－Ｎ－イソブチル－ベンゼンスルホンアミド(IXe)の製造

実施例２９で得られた結晶(IXd)を塩化メチレン（２ｍｌ）に溶解した。炭酸ソーダ（０．２３３ｇ，２．２ｍｍｏｌ）を水（２ｍｌ）溶液を上記の溶液に加え２層系の液を調製した。この溶液に対し、氷冷下、４－ニトロベンゼンスルホニルクロライド（０．４８８ｇ，２．２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１ｍｌ）溶液を約２分間で加え、反応液を室温に戻しさらに３時間反応させた。反応途中、結晶が析出し攪拌が困難になったので塩化メチレン（６ｍｌ）と水（２ｍｌ）を足した。有機層を分離、濃縮し表題化合物とそのジアステレオマー（（２Ｓ（ａｎｔｉ），３Ｓ）体）の混合物（８３：１７，０．９７４ｇ）を白色結晶として得た。この結晶をエタノール（６０ｍｌ）より再結晶した。再結晶は７０℃で溶解し、約５５℃で起晶後、５℃まで冷却し晶析した。分離結晶をエタノール（５ｍｌ）で洗浄、乾燥し表題化合物（０．６４２ｇ，９６．４％ｄｅ）を白色結晶として得た。

この結晶をさらにエタノール（５０ｍｌ）より再結晶、乾燥し、表題化合物（０．５８３ｇ，１００ｄｅ）を得た。

1H-NMR(300MHz, CDCl3)
(2R'(syn),3S体)δ: 0.87(d, J=7.0Hz, 3H), 0.89(d, J=7.0Hz, 3H), 1.89(hep, J=6.8Hz, 1H), 1.90-1.94(m, 1H), 2.08-2.15(m, 1H), 2.86-3.04(m, 4H), 3.11-3.24(m, 2H), 3.58(bs, 6H), 3.65-3.87(m, 6H), 4.85(bd, J=5.2Hz, 1H), 5.10-5.18(m, 1H), 7.20-7.37(m, 5H), 7.95(d, J=8.9Hz, 2H), 8.34(d, J=8.9Hz, 2H)
13C-NMR(75MHz, CDCl3)
(2R'(syn),3S体)δ: 19.8, 19.9, 27.0, 32.7, 35.4, 52.7, 55.3, 57.8, 66.8, 72.1, 73.1, 75.6, 124.3,126.7, 128.5, 128.6, 129.3, 137.2, 144.7, 150.0, 156.2
マススペクトル(FAB) 536(MH+)

【００７９】

実施例３１ （４Ｒ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－３－オキソ－５－フェニルチオペンタン酸ｔ－ブチル(IIf)の製造

アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン８００ｍｌにリチウムジイソプロピルアミドの２．０Ｍヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液４２０ｍｌ（８４０ｍｍｏｌ）を加え－６６℃に冷却した。この溶液中に酢酸ｔ－ブチル９９．５４ｇ（８５６．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン５３ｍｌ溶液を－６６℃から－７１℃に保ちながら４５分かけて滴下した後、－６９℃～－７４℃で１時間攪拌した。この溶液にＮ－ベンジルオキシカルボニル－（Ｓ－フェニル）－Ｌ－システインメチルエステル(If)８０．００ｇ（２３１．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン１３５ｍｌ溶液を－６９℃～－７４℃に保ちながら４５分かけて滴下した。－６９℃～－７３℃で２時間３０分攪拌した後、この反応液を３６％塩酸１５０ｍｌの水７５０ｍｌ溶液中に注いだ。酢酸エチル８０ｍｌを加えて分層した後、水層より酢酸エチル５５０ｍｌで抽出した。有機層を合わせて１Ｎ塩酸３００ｍｌで洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に続けて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、濃縮し、上記表題化合物１０８．０４ｇ（純度７９．９％、８６．３３ｇ）を得た（収率８６．８％）。

１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）
δ：３．２８（ｄｄ，１Ｈ），３．３６－３．５２（ｍ，３Ｈ），４．６０（ｄｄ，１Ｈ），５．０７（ｄ，１Ｈ），５．１０（ｄ，１Ｈ），５．５８（ｂｄ．ｄ，１Ｈ），７．

１９－７．４０（ｍ，１０Ｈ）．
マススペクトル（ＥＳＩ）　４５２（Ｍ＋Ｎａ$^{+}$）
【００８０】
実施例３２　（３Ｒ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－１－クロロ－２－オキソ－４－フェニルチオブタン(Ve)の製造
実施例３１により得られた（４Ｒ）－４－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－３－オキソ－５－フェニルチオペンタン酸ｔ－ブチル(IIf)１０８．０４ｇ（純度７９．９％，８６．３３ｇ，２０１．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン３２０ｍｌに溶解し、－３２℃に冷却した。この溶液に塩化スルフリル３４．３８ｇ（２５４．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン２２ｍｌ溶液を－３２℃～－３１℃に保ちながら１時間２０分かけて滴下した。－３２℃～－３１℃で１時間２０分攪拌した後、水３００ｍｌを加えて分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮し、得られた残渣にギ酸１９２ｍｌを加え５０℃～５２℃で４時間攪拌した。得られた反応液を濃縮し、イソプロピルアルコール２００ｍｌを加えさらに濃縮した。イソプロピルアルコール４００ｍｌを加え５２℃に加熱して、固体を溶解させた後、５℃まで冷却して、生じた結晶を濾取し、これをイソプロピルアルコール１５０ｍｌで洗浄した。結晶を真空乾燥し、上記表題化合物５１．５ｇ（純度９８．０％，５０．４７ｇ）を得た（収率５９．９％）。１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ：３．３２（ｄｄ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，１Ｈ），４．１３（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄｄ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），５．５７（ｂｒ．ｄ，１Ｈ），７．２２－７．４０（ｍ，１０Ｈ）．
マススペクトル（ＥＳＩ）　３６４（ＭＨ$^{+}$）
【００８１】
実施例３３　（２Ｓ，３Ｒ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－１－クロロ－２－ヒドロキシ－４－フェニルチオブタン(VIe)の製造
（３Ｒ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－１－クロロ－２－オキソ－４－フェニルチオブタン(Ve)５１．５ｇ（純度９８．０％，５０．４７ｇ，１３８．７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン３００ｍｌおよびメタノール１８７ｍｌに溶解し、－１０℃に冷却した。これに水素化ほう素ナトリウム３．６４ｇ（９６．２ｍｍｏｌ）を－１１℃～－９℃に保ちながら１時間かけて添加した。－１２℃～－９℃で４０分攪拌した後、２Ｎ塩酸４８ｍｌを加え、反応液を濃縮した。濃縮残渣にジクロロメタン５００ｍｌおよび水３００ｍｌを加え分層した後、有機層を飽和食塩水３００ｍｌで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これをろ過濃縮した。得られた化合物はＨＰＬＣ分析の結果、（２Ｓ，３Ｒ）：（２Ｒ：３Ｒ）＝８３：１７のジアステレオ混合物であった。この混合物に酢酸エチル２００ｍｌおよびヘキサン３００ｍｌを加え、６０℃に加熱して溶解し、５℃まで徐冷した。得られた結晶をろ取し、酢酸エチル／ヘキサン＝１／２の溶液１７０ｍｌで洗浄した。この結晶を真空乾燥し、上記表題化合物３８．７７ｇ（（２Ｓ，３Ｒ）：（２Ｒ，３Ｒ）＝９９．３：０．７）を得た（収率７６．４％）。
１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ：３．２９（ｄ，２Ｈ），３．６０（ｄｄ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，１Ｈ），３．８８－３．９６（ｍ，２Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｂｒ．，２Ｈ），７．１８－７．３９（ｍ，１０Ｈ）．
【００８２】
実施例３４　（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－３－ベンジル－２－オキソ－１－クロロプロパン(Vb)の製造
アルゴン雰囲気下、Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンｐ－ニトロフェニルエステルエステル(Ig)（１．００ｇ，２．３８ｍｍｏｌ）およびクロロ酢酸トリメチルシリル(IVb)（１．４５ｍｌ，９．３８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解し、－７０℃に冷却した。この溶液に対し、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン

溶液（２．０Ｍ）（４．５２ｍｌ,９．０４ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（４ｍｌ）に溶解したものを約１時間１５分間で温度－７２～－６５℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－７２℃で３時間撹拌した後、１０％クエン酸水溶液（３５ｍｌ）を加えて反応を停止した。混合液を室温に戻し、酢酸エチル（２０ｍｌ）を加えた後、有機層を分離し、水（１０ｍｌ）で２回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を濃縮して粗製の表題化合物(Vb)を得た。ＨＰＬＣ分析の結果、この粗製物は表題化合物(Vb)３１６．６ｍｇ（０．９５４ｍｍｏｌ，収率４０．１％）および出発物質であるＮ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンｐ－ニトロフェニルエステルエステル(Ig)３９８．８ｍｇ（０．９４９ｍｍｏｌ，３９．９％）含有していた。

【００８３】

実施例３５　（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）アミノ－３－ベンジル－２－オキソ－１－クロロプロパン(Vf)の製造

アルゴン雰囲気下、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンｐ－ニトロフェニルエステルエステル(Ih)（１．００２ｇ，２．５９４ｍｍｏｌ）およびクロロ酢酸トリメチルシリル(IVb)（２．０４ｍｌ，１２．９６ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解し、－７０℃に冷却した。この溶液に対し、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（６．４７ｍｌ,１２．９５ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（９ｍｌ）に溶解したものを約１時間１０分間で温度－７０～－６８℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－７０℃で３時間撹拌した後、１０％クエン酸水溶液（５４ｍｌ）を加えて反応を停止した。混合液を室温に戻し、酢酸エチル（２０ｍｌ）を加え、有機層を分離し、水（１０ｍｌ）で２回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を濃縮して粗製の表題化合物(Vf)を得た。ＨＰＬＣ分析の結果、この粗製物は表題化合物(Vf)４１３．５ｍｇ（１．３８９ｍｍｏｌ，収率５３．５％）および出発物質であるＮ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンｐ－ニトロフェニルエステルエステル(Ih)１６４ｍｇ（０．４２５ｍｍｏｌ，１６．４％）含有していた。

【００８４】

実施例３６　（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）アミノ－３－ベンジル－２－オキソ－１－クロロプロパン(Vf)の製造

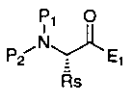
アルゴン雰囲気下、ＬＤＡのヘプタン、ＴＨＦ、エチルベンゼン溶液（２．０Ｍ）（４．９ｍｌ,９．８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解し－７５℃に冷却した。この溶液に対し、クロロ酢酸(IVc)（４６３ｍｇ，４．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．５ｍｌ）溶液を約２０分間で温度－７５～－７０℃に維持しつつ滴下した。滴下後、－７５～－７０℃で３０分間撹拌した後、さらにこの溶液に対し、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンｐ－ニトロフェニルエステルエステル(Ih)（５００ｍｇ，１．２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍｌ）溶液を約１５分間で温度－７５～－７０℃に維持しつつ滴下した。滴下後、反応液を－７５～－７０℃で３時間撹拌した後、１０％クエン酸水溶液（２０ｍｌ）を加えて反応を停止した。混合液を室温に戻し、酢酸エチル（２０ｍｌ）を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ、１０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ液を濃縮して粗製の表題化合物(Vf)を得た。ＨＰＬＣ分析の結果、この粗製物は表題化合物(Vf)を１８６ｍｇ（０．６２５ｍｍｏｌ）含有していた（収率４８．４％）。

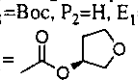
【００８５】

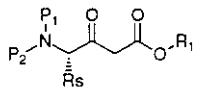
上記製造例および実施例で用いたか、合成した化合物を下記に示す。

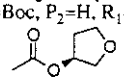
【００８６】

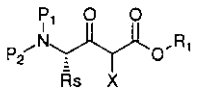
【化２０】

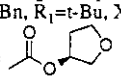


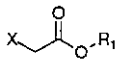
(Ia) Rs=P_1=P_2=E_1=OBn
(Ib) Rs=P_1=P_2=Bn, E_1=OPNP
(Ic) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, E_1=OMe
(Id) Rs=Bn, P_1=Boc, P_2=H, E_1=OMe
(Ie) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, E_1=OMe
(If) Rs=CH_2SPh, P_1=Z, P_2=H, E_1=OMe



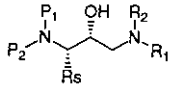
(IIa) Rs=P_1=P_2=Bn, R_2=t-Bu
(IIb) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, R_1=t-Bu
(IIc) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, R_1=Et
(IId) Rs=Bn, P_1=Boc, P_2=H, R_1=t-Bu
(IIe) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, R_1=t-Bu
(IIf) Rs=CH_2SPh, P_1=Z, P_2=H, R_1=t-Bu

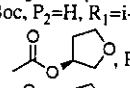
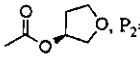


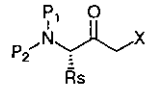
(IIIa) Rs=P_1=P_2=Bn, R_1=t-Bu, X=Br
(IIIb) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, R_1=t-Bu, X=Cl
(IIIc) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, R_1=t-Bu, X=Br
(IIId) Rs=P_1=P_2=Bn, R_1=t-Bu, X=Cl
(IIIe) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, R_1=t-Bu, X=Cl

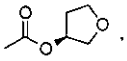


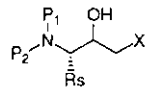
(IVa) R_1=t-Bu, X=Cl

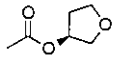


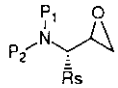
(IXa) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, R_1=i-Bu, R_2=H
(IXb) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, R_1=i-Bu, R_2=SO_2(4-NO_2-Ph)
(IXc) Rs=Bn, P_1=Boc, P_2=H, R_1=i-Bu, R_2=SO_2(4-NO_2-Ph)
(IXd) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, R_1=i-Bu, R_2=H
(IXe) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, R_1=i-Bu, R_2=SO_2(4-NO_2-Ph)

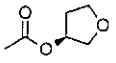


(Va) Rs=P_1=P_2=Bn, X=Br
(Vb) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, X=Cl
(Vc) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, X=Br
(Vd) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, X=Cl
(Ve) Rs=CH_2SPh, P_1=Z; P_2=H, X=Cl



(VIb) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, X=Cl
(VIc) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H, X=Br
(VId) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H, X=Cl
(VIe) Rs=CH_2SPh, P_1=Z, P_2=H, X=Cl



(VIIb) Rs=Bn, P_1=Z, P_2=H
(VIIc) Rs=Bn, P_1=  , P_2=H

【００８７】
【発明の効果】
本発明により、各種ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤あるいはある種の酵素阻害剤を始めとする医薬品の中間体として重要なユニットである３－アミノ－１，２－エポキシプロパン類に容易に変換可能な３－アミノ－２－オキソ－１－ハロゲノプロパン誘導体を工業的に短工程で高収率、しかも安全なプロセスで製造することが可能となった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07C 271/22	***(2006.01)***	C07C 271/22	
C07C 311/16	***(2006.01)***	C07C 311/16	
C07C 323/25	***(2006.01)***	C07C 323/25	
C07C 323/58	***(2006.01)***	C07C 323/58	
C07D 303/36	***(2006.01)***	C07D 303/36	
C07D 307/33	***(2006.01)***	C07D 307/32	Z
C07C 229/34	*(2006.01)*	C07C 229/34	

(72)発明者 鈴木 孝之
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１ 味の素株式会社 中央研究所内
(72)発明者 菅野 直子
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１ 味の素株式会社 中央研究所内

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 米国特許第５０２１４５４（ＵＳ，Ａ）
特開昭５２－０９７９９４（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－２８６９００（ＪＰ，Ａ）
Journal of Organic Chemistry, １９９０年, 55(1), p.386-388

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07C225/00
C07C221/00
C07C269/00
C07C271/00
C07C311/00
C07C323/00
C07D303/00
C07D307/00
C07C229/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)