

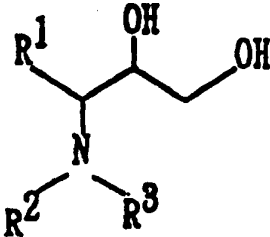
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



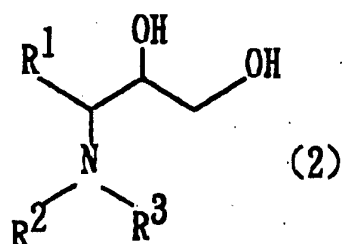
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 $\kappa 6$ C07C 271/16, C07D 263/24, B01J 27/135	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/08530 (43) 国際公開日 1995年3月30日 (30.03.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01540 (22) 国際出願日 1994年9月20日 (20. 09. 94) (30) 優先権データ 特願平5/233240 1993年9月20日 (20. 09. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 井上健二 (INOUE, Kenji) [JP/JP] 〒675 兵庫県加古川市加古川町栗津82-2-501 Hyogo, (JP) 淡路 弘 (AWAJI, Hiroshi) [JP/JP] 〒673 兵庫県明石市川崎町2-12-1128 Hyogo, (JP) 高橋里美 (TAKAHASHI, Satomi) [JP/JP] 〒655 兵庫県神戸市垂水区神和台1-13-13 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 安富康男 (YASUTOMI, Yasuo) 〒532 大阪府大阪市淀川区西中島3丁目11番26号 新大阪末広センタービル5階 Osaka, (JP) (81) 指定国 CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING 3-AMINO-2-HYDROXY-1-PROPANOL DERIVATIVE (54) 発明の名称 3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法  (2) (57) Abstract An economically excellent and efficient process for producing a 3-amino-2-hydroxy-1-propanol derivative, represented by general formula (2), useful as an intermediate for producing medicines, such as an HIV protease inhibitor, and an oxazolidinone derivative derived therefrom, wherein R ¹ represents alkyl, aralkyl or aryl; and R ² and R ³ represent each independently hydrogen or an amino-protecting group, provided the case where both of R ² and R ³ represent hydrogen is excluded.		

(57) 要約

本発明は、H I Vプロテアーゼ阻害剤等の医薬品製造のための中間体として有用な3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導されるオキサゾリジノン誘導体の効率的で経済的に優れた製造法を提供することを目的としている。

本発明は、一般式(2)；



(式中、R¹ は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。

R²、R³ は、独立して、水素原子又はアミノ基保護基を表す。ただし、R² 及びR³ が同時に水素原子である場合を除く。)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導されるオキサゾリジノン誘導体を製造する方法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

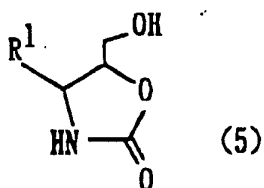
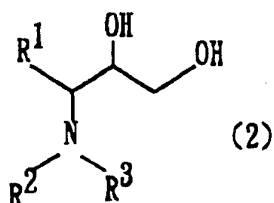
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明 細 書

3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法

技術分野

本発明は、医薬品中間体として有用な下記一般式(2)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導される下記一般式(5)で表されるオキサゾリジノン誘導体を効率的に製造する方法に関する。



式中、 R^1 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。

R^2 、 R^3 は、独立して、水素原子又はアミノ基保護基を表す。ただし、 R^2 及び R^3 が同時に水素原子である場合を除く。

特に、光学活性な3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導されるオキサゾリジノン誘導体は、HIVプロテアーゼ阻害剤を製造するための中間体として有用である。

背景技術

一般式(2)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導される一般式(5)で表されるオキサゾリジノン誘導体の製造方法としては、これまで以下の方法が知られていた。

(イ) L-アスコルビン酸又はD-イソアスコルビン酸からアジド化合物経由で製造する方法(ブレチン・ド・ラ・ソシエテ・キミキュー・ド・フランス(Bulletin de la Societe Chimique de France)129巻、585頁(1992年))。

(ロ) 三塩化バナジウムと亜鉛を用いて、パラホルムアルデヒドとN-トシルバリナールをカップリングさせる方法(テトラヘドロン(Tetrahedron)48巻、2069頁(1992年))。

(ハ) N-(ベンジルオキシカルボニル)アリルアミン誘導体のヨードシクロカルバミレーションを用いて合成する方法(テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)25巻、5079頁(1984年))。

しかしながら、上記方法のうち、(イ)のアジド化合物を使用する方法は、高価な試薬を必要とし、多段階の工程を必要とする欠点を有していた。また、(ハ)のN-(ベンジルオキシカルボニル)アリルアミン誘導体を使用する方法も、高価な試薬を必要とし、多段階の工程を必要とする欠点を有していた。更に、(ロ)の三塩化バナジウムを使用する方法は、工程は短いものの、還元剤として用いなければならない三塩化バナジウムが比較的高価であり、しかも3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の合成例として当該文献に唯一記載されているN-トシルバリナールに適用した場合、立体選択性が殆どない欠点を有していた。

以上のように、これまでの方法は、3-アミノ-2-ヒドロキシ-1

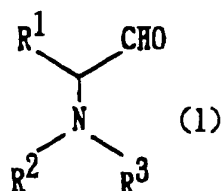
ープロパノール誘導体及びこれから誘導されるオキサゾリジノン誘導体の工業的製造法としては解決しなければならない欠点が多く、工業的に適用可能な効率的かつ経済的な方法ではなかった。

発明の開示

本発明は、上記現状に鑑み、3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導されるオキサゾリジノン誘導体の効率的で経済的に優れた製造法を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、鋭意研究の結果、低原子価チタンを用いて、アミノ基が保護されたアミノアルデヒド誘導体とホルムアルデヒドとをヘテロカップリングさせることにより、短工程で目的とする3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体を得ることを見だし、また、アミノアルデヒド誘導体のアミノ基保護基がベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等のエステル基であるときには、更に、得られたカップリング生成物を塩基で処理することにより4-置換-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノン誘導体が見いだし、本発明を完成した。

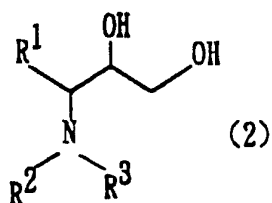
即ち、本発明の一つは、一般式(1)；



(式中、R¹ は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。

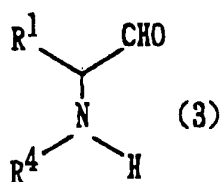
R²、R³ は、独立して、水素原子又はアミノ基保護基を表す。ただし、

R² 及び R³ が同時に水素原子である場合を除く。) で表されるアミノアルデヒド誘導体を、低原子価チタンを用いて、ホルムアルデヒドとヘテロカップリングさせて、一般式 (2) ;

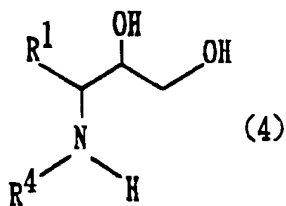


(式中、R¹、R²、R³ は前記と同じ。) で表される 3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体を製造する方法である。

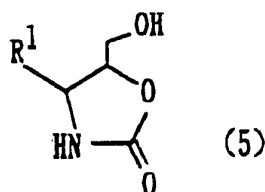
また、本発明の他の一つは、一般式 (3) ;



(式中、R¹ は、前記と同じ。R⁴ は、エステル基を表す。) で表されるアミノアルデヒド誘導体を、低原子価チタンを用いて、ホルムアルデヒドとヘテロカップリングさせることにより一般式 (4) ;



(式中、 R^1 、 R^4 は前記と同じ。) で表されるアルコール誘導体とし、更にこれを塩基で環化することにより一般式 (5) ;



(式中、 R^1 は前記と同じ。) で表されるオキサゾリジノン誘導体を製造する方法である。

上記一般式 (1) 等における R^1 は特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等のアルキル基；ベンジル基、 β -フェニルエチル基、 β -フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、 p -ヒドロキシフェニル基、 m -クロロフェニル基等のアリール基等を挙げることができる。

上記一般式 (1) 等における R^2 、 R^3 は、独立して、水素原子又はアミノ基保護基を表す。本発明においては、 R^2 及び R^3 がともに水素原子である場合を除く。

上記アミノ基保護基は特に限定されるものではなく、例えば、プロテクトティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第2版 (Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.)、テオドラ・ダブリュ・グリーン (Theodora W. Green) 著、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ (JOHN WILEY & SONS) 出版、309~384頁、(1990年) に記載されている、ベンジルオキシカルボニル基、ホル

ミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジル基、フタルイミド基、トシル基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンゾイル基等の各種の保護基等を挙げることができる。なかでも、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のエステル基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；フタルイミド基等が好適に用いられる。

上記一般式（３）等における R^4 はエステル基を表す。上記エステル基としては特に限定されるものではなく、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を挙げることができる。なかでも、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基が好適に用いられる。

一般式（１）で表される化合物及び一般式（３）で表される化合物の調製方法としては特に限定されず、例えば、アミノ酸のアミノ基を通常の方法で保護した後、更にカルボニル基をエステル化し、これを還元する方法、又は、アミノ基を保護したアミノ酸のカルボニル基をいったんアルコールまで還元した後、アルデヒドに酸化する方法等を挙げることができる。

一般式（１）で表される化合物及び一般式（３）で表される化合物のカップリング反応に用いるホルムアルデヒドとしては、例えば、パラホルムアルデヒド、ホルマリン、トリオキサン、ポリオキシメチレン等を利用することができる。本発明の製造法においては、上記ホルムアルデヒドは、一般式（１）で表される化合物又は一般式（３）で表される化合物に対して、１～５０モル当量、好ましくは１０～２０モル当量用いるのがよい。

本発明で使用する低原子価チタンは、例えば、 $TiCl_4$ 、又は $TiCl_3$ を、 Zn 、 $Zn-Cu$ 、 Mg 又は Al を用いて本発明の反応系中

で還元することにより生成したものをそのまま用いることができる。本発明においては、上記 $TiCl_4$ 又は $TiCl_3$ は、一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物に対して0.1～5モル当量、好ましくは0.5～3モル当量、更に好ましくは1～2モル当量用いるのがよい。

また本発明においては、 Zn 、 $Zn-Cu$ 、 Mg 、 Al は、一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物に対して1～6モル当量、好ましくは2～3モル当量用いるのがよい。

本発明で使用される反応溶媒は特に限定されるものではなく、例えば、THF(テトラヒドロフラン)、DME(1,2-ジメトキシエタン)、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等の非プロトン性溶媒等を好適に用いることができる。これらの溶媒の使用量は、一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物の濃度が1～20w/v%、好ましくは3～10w/v%となるように用いるのがよい。

本発明において、ホルムアルデヒドとしてパラホルムアルデヒドを用い、低原子価チタンとして $TiCl_4$ 及び Zn を用いる反応操作例としては、例えば、パラホルムアルデヒドのTHF溶液に、 $-50\sim 0^{\circ}C$ 、好ましくは $-30\sim -10^{\circ}C$ で、 $TiCl_4$ と Zn とを順に加えた後、室温で、一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物のTHF溶液をゆっくり加えることにより行うことができ、また別の反応操作例としては、例えば、パラホルムアルデヒドと Zn とのTHF溶液に、一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物のTHF溶液と $TiCl_4$ とを、 $-10\sim 40^{\circ}C$ 、好ましくは $0\sim 30^{\circ}C$ で同時にゆっくり加えることにより行うことができる。

本発明における上記反応の後の後処理としては特に限定されず、例え

ば、上記反応操作の後、重曹水でクエンチした後、不溶物を濾過によって除き、通常の抽出、濃縮後カラムクロマトや晶析等によって行うことができる。

上記反応温度、試剤の添加方法、後処理等は必ずしもこのような方法に限定されるわけではなく、本発明はその他の種々の方法を用いて行うことができる。

一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物が光学活性な化合物である場合には、本発明により生成される一般式(2)で表される化合物又は一般式(4)で表される化合物は、いわゆるスレオ又はエリスロで表される2種の立体構造を有する。この場合の立体選択性は、一般式(1)で表される化合物又は一般式(3)で表される化合物の構造や反応条件により変化するが、本発明においては、通常、エリスロ体が優先的に生成する傾向がある。

例えば、一般式(1)で表される化合物としてL-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナールを用いた場合、一般式(2)で表される化合物としてエリスロ体である(2S, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオールが優先的に得られてくる傾向にあり、この化合物はHIVプロテアーゼ阻害剤中間体として有用な化合物である。

本発明におけるカップリング反応において生成した一般式(4)で表される化合物は、塩基で処理した後、分子内で環化反応を起こさせることにより、容易に一般式(5)で表される4-置換-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノン誘導体に変換することができる。上記反応における塩基としては特に限定されず、例えば、水素化ナトリウム、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、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。上記塩基の使

用量は、一般式（４）で表される化合物に対して 0.1 ～ 3 モル当量がよく、好ましくは 1 ～ 2 モル当量である。

上記環化反応における反応溶媒は、用いる塩基に応じて選択することができるが、例えば、塩基が水素化ナトリウムの場合には、THF、DME、ジオキサン等の非プロトン性溶媒が好ましく、塩基が水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の場合には、水を単独で用いるか、水とメタノール、エタノール、THF等の有機溶媒との混合物を用いるか、又は、メタノール、エタノール等のアルコール類を単独で用いるのが好ましい。上記反応溶媒の量は、一般式（４）で表される化合物の濃度が 1 ～ 30 w/v %、好ましくは 5 ～ 20 w/v % となるようにするのがよい。

上記環化反応における反応温度は、-20 ～ 50℃、好ましくは -10 ～ 30℃ がよい。

本発明における上記反応の後の後処理としては特に限定されず、例えば、上記反応操作の後、塩化アンモニウム等でクエンチした後、通常の抽出、濃縮後、カラムクロマト又は晶析により、目的物質を単離、精製することができる。

上記反応温度、試剤の添加方法、後処理等は必ずしもこのような方法に限定されるわけではなく、本発明はその他の種々の方法を用いて行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、もとより本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

(2S, 3S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオールの製造

パラホルムアルデヒド 15 g (500 mmol) と THF 150 ml からなる溶液に -30°C で TiCl_4 4.14 ml をゆっくり加え、更に亜鉛粉末 4.9 g を加えた。40 分かけて室温まで昇温した後、L-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル 7.1 g (25 mmol) を THF 50 ml に溶解した溶液を 2 時間かけて滴下した。滴下終了後、更に 20 分攪拌した後、飽和重曹水 50 ml を反応液に加え、室温で 10 時間攪拌した後、不溶物を濾過した。THF を減圧濃縮により除去し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾別、減圧濃縮することにより油状物を 6.093 g 得た。これを酢酸エチルから晶析精製し、(2S, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオール 1.68 g (5.37 mmol、収率 21.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ /ppm: 2.80–2.92 (m, 2H), 3.05–3.20 (m, 2H), 3.35–3.48 (m, 1H), 3.55–3.72 (m, 2H), 3.85–3.92 (m, 1H), 4.82 (brd, 1H, 7.8 Hz), 4.98–5.10 (m, 2H), 7.15–7.38 (m, 10H)

IR (KBr) cm^{-1} : 3321, 1688, 1545, 1267, 1061, 1026

実施例 2

(2S, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオールの製造

パラホルムアルデヒド 7.5 g (250 mmol)、亜鉛 8.18 g (125 mmol)、THF 86 ml からなる溶液に 25°C でメタンスルホン酸 0.48 g (5 mmol) を添加し、 25°C で 2 時間攪拌した。

L-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル 7.1 g (25 mmol) と THF 56 ml からなる溶液と TiCl_4 6.88 ml (62.5 mmol) とを内温を 20~25℃ にコントロールしながら、同時に 3 時間かけてゆっくり加えた。更に内温 20~25℃ で 1 時間攪拌した後、重曹 31.5 g と 70 ml の水を反応液に加え、室温で 10 時間攪拌した後、分液した。水層を更に酢酸エチル 100 ml で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾別、減圧濃縮することにより油状物を 8.6 g 得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 3/1）で精製することにより、(2S, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1,2-ジオール 3.23 g (10.25 mmol、収率 41%) を得た。

生成物のスペクトルデータは、実施例 1 と一致した。

実施例 3

(2S, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1,2-ジオールの製造

TiCl_4 0.494 ml と THF 20 ml からなる溶液に -20℃ で Zn 1.2 g を加えたのち、30 分かけて室温まで昇温させ、パラホルムアルデヒド 1.80 g を加えた。L-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル 0.849 g (3 mmol) と THF 25 ml からなる溶液を 1 時間かけて滴下した。更に 3 時間室温で攪拌した後、飽和重曹水 30 ml を反応液に加え、室温で 10 時間攪拌した後、不溶物を濾過した。THF を減圧濃縮により除去し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾別、減圧濃縮することにより、0.902 g の油状物を得た。これを酢酸エチルから晶析精製し、(2

S, 3 S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール 0.388 g (1.23 mmol、収率 41.0%) を得た。

生成物のスペクトルデータは、実施例 1 と一致した。

実施例 4

(2 R, 3 R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオールの製造

L-N- (ベンジルオキシカルボニル) フェニアラニナル 7.1 g (25 mmol) の代わりに D-N- (ベンジルオキシカルボニル) フェニアラニナル 7.1 g (25 mmol) を用いて実施例 1 と同様な反応を行い、酢酸エチルで晶析精製したところ、(2 R, 3 R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール 1.886 g (5.98 mmol、収率 23.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ /ppm: 2.80 - 2.92 (m, 2H), 3.05 - 3.23 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.53 - 3.72 (m, 2H), 3.85 - 3.90 (m, 1H), 4.82 (brd, 1H, 7.8 Hz), 4.98 - 5.12 (m, 2H), 7.15 - 7.38 (m, 10H)

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 1690, 1545, 1269, 1060, 1025

実施例 5

(2 R, 3 R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオールの製造

L-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル7.1 g (25 mmol)の代わりにD-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル7.1 g (25 mmol)を用いて実施例2と同様な反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、(2R, 3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオール3.23 g (10.25 mmol、収率41%)を得た。

生成物のスペクトルデータは、実施例4と一致した。

実施例6

(2S, 3S)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオールの製造

パラホルムアルデヒド6 g (200 mmol)、亜鉛6.54 g (100 mmol)、THF 50 mlからなる溶液にL-N-(t-ブトキシカルボニル)フェニルアラニナル4.99 g (20 mmol)とTHF 50 mlからなる溶液とTiCl₄ 5.5 ml (50 mmol)とを内温を10~15℃にコントロールしながら、同時に2時間かけてゆっくり加えた。更に内温15~20℃で2時間攪拌した後、重曹20 gと水100 mlからなる溶液に反応液を加え、室温で10時間攪拌した後、濾過した。濾液を分液後、水層を更に酢酸エチル100 mlで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾別、減圧濃縮することにより油状物を6.96 g得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/アセトン=3/1)で精製することにより、(2S, 3S)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオール1.97 g (7 mmol、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ /ppm: 1.35 (s, 9H), 2.80–3.15 (m, 2H), 3.34–3.45 (m, 1H), 3.60–3.72 (m, 2H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.50 (brs, 1H), 7.15–7.40 (m, 5H)

IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 1690, 1525, 1170, 1015

実施例 7

(2R, 3R)–3–(t–ブトキシカルボニルアミノ)–4–フェニルブタン–1, 2–ジオールの製造

L–N–(t–ブトキシカルボニル)フェニルアラニナル 4.99 g の代わりに D–N–(t–ブトキシカルボニル)フェニルアラニナル 4.99 g (20 mmol) を用いて実施例 6 と同様な反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することにより、(2R, 3R)–3–(t–ブトキシカルボニルアミノ)–4–フェニルブタン–1, 2–ジオール 1.85 g (6.58 mmol、収率 32.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ /ppm: 1.35 (s, 9H), 2.80–3.16 (m, 2H), 3.35–3.45 (m, 1H), 3.60–3.73 (m, 2H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.50 (brs, 1H), 7.15–7.40 (m, 5H)

IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 1690, 1525, 1170, 1015

実施例 8

(4S, 5S)–5–ヒドロキシメチル–4–フェニルメチルオキサゾリジノンの製造

(2 S, 3 S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール 400 mg (1.27 mmol) を THF 20 ml に溶解し、0 °C に冷却した。60 % 水酸化ナトリウム 76.2 mg (1.91 mmol) を反応液に添加し、室温に戻しながら更に 30 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾別、減圧濃縮することにより油状物を 285 mg 得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1）で精製することにより、(4 S, 5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニルメチル - 2 - オキサゾリジノン 169.1 mg (0.82 mmol、収率 65 %) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ / ppm : 2.66, 2.91 (2 dd, 2H, $J=13.5, 5.5$ 及び 8.5 Hz), 3.63 (m, 2H), 4.13 (dt, 1H, $J=5.5, 8.5$ 及び 8 Hz), 4.52 (dt, 1H, $J=8$ 及び 5 Hz), 5.00 (s, 1H), 7.15 - 7.33 (m, 5H), 7.50 (br s, 1H)

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3260, 1725, 1040

実施例 9

(4 S, 5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニルメチルオキサゾリジノンの製造

(2 S, 3 S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン - 1, 2 - ジオール 400 mg (1.27 mmol) を THF 20 ml に溶解し、0 °C に冷却した。t-ブトキシカリウム 171 mg (1.52 mmol) を反応液に添加し、室温に戻しながら更に 3

0分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水50mlを加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾別、減圧濃縮することにより油状物を290mg得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、（4S, 5S）－5－ヒドロキシメチル－4－フェニルメチルオキサゾリジノン225.9mg（1.09mmol、収率86%）を結晶として得た。

生成物のスペクトルデータは、実施例8と一致した。

実施例10

（4S, 5S）－5－ヒドロキシメチル－4－フェニルメチルオキサゾリジノンの製造

（2S, 3S）－3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－4－フェニルブタン－1, 2－ジオール400mg（1.27mmol）の代わりに、（2S, 3S）－3－（t－ブトキシカルボニルアミノ）－4－フェニルブタン－1, 2－ジオール434mg（1.27mmol）を用いて、実施例9と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、（4S, 5S）－5－ヒドロキシメチル－4－フェニルメチルオキサゾリジノン183mg（0.887mmol、収率70%）を結晶として得た。

生成物のスペクトルデータは、実施例8と一致した。

実施例11

（4R, 5R）－5－ヒドロキシメチル－4－フェニルメチルオキサゾリジノンの製造

（2S, 3S）－3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－4－フ

フェニルブタン-1, 2-ジオール 400 mg (1.27 mmol) の代わりに、(2R, 3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオール 400 mg (1.27 mmol) を用いて、実施例 9 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジノン 183 mg (0.887 mmol、収率 70%) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ /ppm: 2.65, 2.90 (2dd, 2H, $J=13.5, 5.5$ 及び 8.5 Hz), 3.62 (m, 2H), 4.13 (dt, 1H, $J=5.5, 8.5$ 及び 8 Hz), 4.51 (dt, 1H, $J=8$ 及び 5 Hz), 5.00 (s, 1H), 7.15–7.33 (m, 5H), 7.50 (brs, 1H)

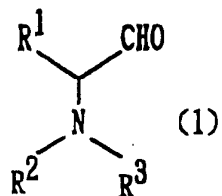
IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3260, 1725, 1040

産業上の利用可能性

本発明により、HIVプロテアーゼ阻害剤等の医薬品製造のための中間体として有用な 3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体及びこれから誘導されるオキサゾリジノン誘導体を製造する効率的で工業的に適用可能な方法を提供することができる。

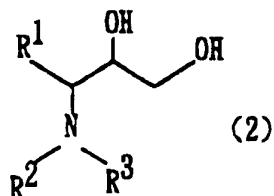
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) ;



(式中、 R^1 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。

R^2 、 R^3 は、独立して、水素原子又はアミノ基保護基を表す。ただし、 R^2 及び R^3 が同時に水素原子である場合を除く。) で表されるアミノアルデヒド誘導体を、低原子価チタンを用いて、ホルムアルデヒドとヘテロカップリングさせることを特徴とする一般式 (2) ;



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ。) で表される 3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法。

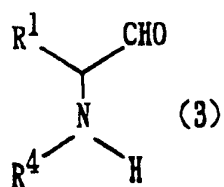
2. 低原子価チタンが、 TiCl_4 又は TiCl_3 と、 Zn 、 Zn-Cu 、 Mg 又は Al とから生成させたものである請求項 1 記載の 3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法。

3. ホルムアルデヒド源が、パラホルムアルデヒド、ホルマリン、トリオキサン又はポリオキシメチレンである請求項1又は2記載の3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法。

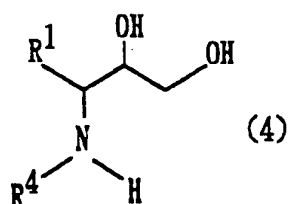
4. 一般式(1)で表されるアミノアルデヒド誘導体が、(S)-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル又は(R)-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナルであり、一般式(2)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体が、それぞれ、(2S, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオール又は(2R, 3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオールである立体優先的な請求項1、2又は3記載の3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法。

5. 一般式(1)で表されるアミノアルデヒド誘導体が、(S)-N-(t-ブトキシカルボニル)フェニルアラニナル又は(R)-N-(t-ブトキシカルボニル)フェニルアラニナルであり、一般式(2)で表される3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体が、それぞれ、(2S, 3S)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオール又は(2R, 3R)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン-1, 2-ジオールである立体優先的な請求項1、2又は3記載の3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール誘導体の製造法。

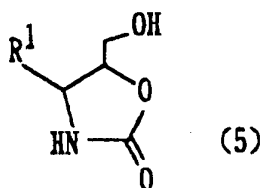
6. 一般式(3) ;



(式中、 R^1 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す。
 R^4 は、エステル基を表す。) で表されるアミノアルデヒド誘導体を、
 低原子価チタンを用いて、ホルムアルデヒドとヘテロカップリングさせ
 ることにより一般式 (4) ;



(式中、 R^1 、 R^4 は前記と同じ。) で表されるアルコール誘導体とし、
 更にこれを塩基で環化することを特徴とする一般式 (5) ;



(式中、 R^1 は前記と同じ。) で表されるオキサゾリジノン誘導体の製
 造法。

7. 低原子価チタンが、 $TiCl_4$ 又は $TiCl_3$ と、 Zn 、 $Zn-Cu$ 、 Mg 又は Al とから生成させたものである請求項 6 記載のオキサゾリジノン誘導体の製造法。

8. ホルムアルデヒド源が、パラホルムアルデヒド、ホルマリン、トリオキサン又はポリオキシメチレンである請求項 6 又は 7 記載のオキサゾリジノン誘導体の製造法。

9. 塩基が、水酸化ナトリウム、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*-ブトキシド又は水酸化カリウムである請求項 6、7 又は 8 記載のオキサゾリジノン誘導体の製造法。

10. 一般式 (3) で表されるアミノアルデヒド誘導体が、(S)-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナル又は (R)-N-(ベンジルオキシカルボニル)フェニルアラニナルであり、一般式 (5) で表されるオキサゾリジノン誘導体が、それぞれ、(4S, 5S)-5-ヒドロキシメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジノン又は (4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジノンである立体優先的な請求項 6、7、8 又は 9 記載のオキサゾリジノン誘導体の製造法。

11. 一般式 (3) で表されるアミノアルデヒド誘導体が、(S)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)フェニルアラニナル又は (R)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)フェニルアラニナルであり、一般式 (5) で表されるオキサゾリジノン誘導体が、それぞれ、(4S, 5S)-5-ヒドロキシメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジノン又

は (4 R, 5 R) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニルメチルオキサ
ゾリジノンである立体優先的な請求項 6、7、8 又は 9 記載のオキサゾ
リジノン誘導体の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C271/16, C07D263/24, B01J27/135

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)

Int. Cl⁵ C07C271/16, C07D263/24, B01J27/135

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-44363 (Daiso K.K.), February 26, 1991 (26. 02. 91), Pages 1 to 6, (Family: none)	1-11
A	JP, A, 60-36471 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.), February 25, 1985 (25. 02. 85), Pages 1 to 10, (Family: none)	1-11
A	JP, A, 60-67470 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.), April 17, 1985 (17. 04. 85), Pages 1 to 6, (Family: none)	1-11

☐ 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 document 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

December 5, 1994 (05. 12. 94)

Date of mailing of the international search report

December 27, 1994 (27. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C271/16, C07D263/24, B01J27/135

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C271/16, C07D263/24, B01J27/135

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

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

CAS ONLINE

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 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-44363 (ダイソー株式会社), 26. 2月. 1991 (26. 02. 91), 第1-6頁 (ファミリーなし)	1-11
A	JP, A, 60-36471 (鐘淵化学工業株式会社), 25. 2月. 1985 (25. 02. 85), 第1-10頁 (ファミリーなし)	1-11
A	JP, A, 60-67470 (鐘淵化学工業株式会社),	1-11

☒ 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」 先行文献ではあるが、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
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

05. 12. 94

国際調査報告の発送日

27. 12. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

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)

花 田 吉 秋

4 H 7 1 8 8

電話番号 03-3581-1101 内線

3442

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 請求の範囲の番号
	17. 4月. 1985 (17. 04. 85), 第1-6頁 (ファミリーなし)	