

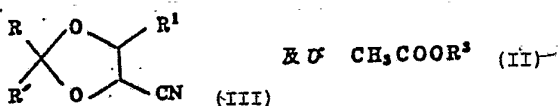
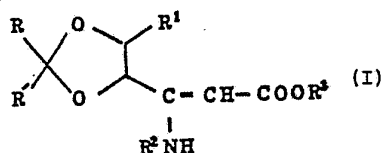


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 <sup>3</sup><br>C07D317/30, 317/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | A1 | (11) 国際公開番号<br>WO 84/ 00755<br>(43) 国際公開日<br>1984年3月1日 (01. 03. 84) |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP83/00263</p> <p>(22) 国際出願日 1983年8月12日 (12. 08. 83)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭57-139196</p> <p>(32) 優先日 1982年8月12日 (12. 08. 82)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>財団法人 相模中央化学研究所<br/>(SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER) [JP/JP]<br/>〒100 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および<br/>(75) 発明者/ 出願人 (米国についてのみ)<br/>檜山為次郎 (HIYAMA, Tamejiro) [JO/JP]<br/>〒228 神奈川県相模原市南台1丁目9番2号 Kanagawa, (JP)<br/>小林和裕 (KOBAYASHI, Kazuhiro) [JP/JP]<br/>〒229 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 小田島平吉 (ODAJIMA, Heikichi), 外<br/>〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館<br/>小田島特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国<br/>CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許),<br/>NL (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |    |                                                                     |

## (54) Title: AMINO POLYOL DERIVATIVES

(54) 発明の名称 アミノポリオール誘導体

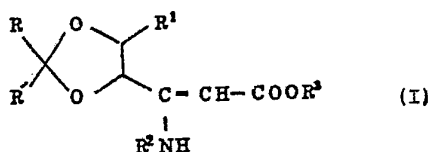


## (57) Abstract

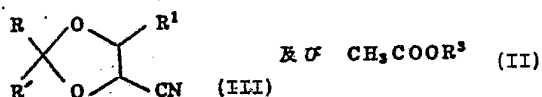
Novel amino polyol derivatives represented by (I), wherein R and R' each represent hydrogen, alkyl or aryl or, when taken together, R and R' represent alkylene, R<sup>1</sup> represents lower alkyl, R<sup>2</sup> represents hydrogen or acyl, and R<sup>3</sup> represents lower alkyl, and a process for preparing them using (II) and (III), as starting materials. The amino polyol derivatives (I) are useful as intermediates for synthesizing amino sugars such as daunosamine, 3-epi-daunosamine, acosamine, ristosamine, etc. which constitutes the sugar moiety of daunomycin useful as oncostatic agent.

## (57) 要約

本発明は一般式



で示される新規なアミノポリオール誘導体、並びに、



式中、R及びR'はそれぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基を表わすか、或いはRとR'とは一緒になってアルキレン基を形成し;  
R<sup>1</sup>は低級アルキル基を表わし;  
R<sup>2</sup>は水素原子又はアシル基を表わし;  
R<sup>3</sup>は低級アルキル基を表わす、

を原料化合物とするその製造方法を提供するものである。

上記式(I)のアミノポリオール誘導体に制ガン剤として有用なダウノマイシンの糖部分であるダウノサミン、3-エピ・ダウノサミン、アコサミン、リストサミンなどのアミノ糖類の合成中間体として有用である。

#### 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のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |             |    |           |
|----|-------------|----|-----------|
| AT | オーストリア      | LI | リヒテンシュタイン |
| AU | オーストラリア     | LK | スリランカ     |
| BE | ベルギー        | LU | ルクセンブルグ   |
| BR | ブラジル        | MC | モナコ       |
| CF | 中央アフリカ共和国   | MG | マダガスカル    |
| CG | コンゴ         | MR | モーリタニア    |
| CH | スイス         | MW | マラウイ      |
| CM | カメルーン       | NL | オランダ      |
| DE | 西ドイツ        | NO | ノルウェー     |
| DK | デンマーク       | RO | ルーマニア     |
| FI | フィンランド      | SE | スウェーデン    |
| FR | フランス        | SN | セネガル      |
| GA | ガボン         | SU | ソビエト連邦    |
| GB | イギリス        | TD | チャード      |
| HU | ハンガリー       | TO | トーゴ       |
| JP | 日本          | US | 米国        |
| KP | 朝鮮民主主義人民共和国 |    |           |

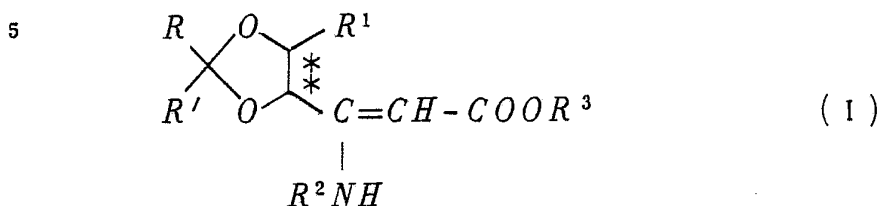
明 細 書

## アミノポリオール誘導体

## 技術分野

本発明は新規なアミノポリオール誘導体に関し、さらに詳しくは、下

## 記一般式



式中、 $R$  及び  $R'$  はそれぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基を表わすか、或いは  $R$  と  $R'$  とは一緒になつてアルキレン基を形成し；

$R^1$  は低級アルキル基を表わし；

10  $R^2$  は水素原子又はアシル基を表わし；

$R^3$  は低級アルキル基を表わす、

で示される化合物及びその製造方法に関する。

前記一般式 ( I ) で表わされるアミノポリオール誘導体は、例えば、

制ガン剤として有用なダウノマイシン ( *daunomycin* ) の糖部分であ

15 るダウノサミン ( *daunosamine* )、3 - エピ・ダウノサミンやアコ

サミン ( *acosamine* ) 或いはリストサミン ( *ristosamine* ) 等の

アミノ糖類に誘導できる中間体化合物として有用である（後記実施例 A

~E及びTopics in Antibiotic Chemistry, Ellis Hor-



wood, Ltd., Chichester, Vol 2, pages 99 - 239, PART C, "Daunomycin and Related Antibiotics" by FEDERICO ARCAMONE 参照)。

#### 背景技術

- 5 従来、上記の如きアミノ糖類を合成する方法としては、①糖類を出発原料として用いる方法〔例えば、*Topics in Antibiotic Chemistry*, Ellis Horwood, Ltd., Chichester, Vol 2, pages 137 ~ 155 及び *Chem. Comm.*, 973 (1976) 参照]、②石油化学製品を出発原料に用い、立体選択的変換を施した後、
- 10 ラセミ体として目的物を得る方法〔*Angew. Chem*, 90, 728 (1978) 及び *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 52, 2731 (1979) 参照]、③糖以外の光学活性天然物を出発原料に用いる方法〔*Tetrahedron Letters*, 21, 3883 - 3886 (1979) ; *ibid* 21, 2999 (1980) ; *ibid* 22, 4017, 5073 (1981) 及び *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 442 (1980) 参照]等が知られている。上記①の方法はキラル中心をすでに持つ糖類から出発するため、光学活性体を得る目的には有利であるが、一般に長い工程を経なければ目的物が得られず経済的に不利である。
- また、上記②の方法は立体選択的変換工程が鍵であるがこの立体選択的
- 20 変換には決定的な方法はなく、更に最終化合物を光学分割しなければならないなど問題点は多い。現在のところ上記③の方法が最も実用的に有



利な方法であると思われるが、これまで出発原料として用いられているものは(+)酒石酸やD-トレオニンである。しかし酒石酸から出発する限り前記①の方法で述べたと同様の欠点が伴うし、またD-トレオニン自身の合成は多段階を要し容易でない等の欠点がある。

#### 5 発明の開示

本発明者等はこれらの技術的背景を充分考慮した上で、発酵法で安価に入手できる例えば(-)乳酸エステル又は(+)-乳酸エステルから誘導しうる前記式(Ⅰ)化合物がダウノサミン、アコサミン、リストサミン又はその鏡像体に容易に導きうる重要な中間体となることを見出し本発明を完

#### 10 成した。

なお、本明細書及び請求の範囲において、「低級」なる語は、この語が付された化合物又は基の炭素原子数が4個以下、好ましくは2個以下であることを意味する。

- 前記式(Ⅰ)において、R及びR'によつて表わされうる「アルキル
- 15 基」は直鎖状又は分岐鎖状の飽和脂肪族炭化水素基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘプチル等が包含され、中でも低級アルキルが好適であり、また、「アリール基」としてはフェニル、トルイル、ナフチル等、殊にフェニルが挙げられる。RとR'とが一緒になつて形
- 20 成しうる「アルキレン基」は直鎖状であつても又は分岐鎖を有していてもよく、特に炭素原子数が5～12個のものが適しており、具体的には、



ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ドデシレン等が挙げられる。

一方、 $R^1$  及び  $R^3$  によつて表わされる「低級アルキル基」もまた直鎖状又は分岐鎖状のいずれであつてもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル  
5 等が包含される。殊に  $R^1$  はメチルが好適である。

さらに  $R^2$  によつて表わしうる「アシル基」はカルボン酸のカルボキシル基から  $OH$  を除くことにより得られる一価の基であり、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、フェニルアセチル、ベンゾイル、*p*-クロロベンゾイル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロ  
10 アセチル、トリフルオロアセチル等が包含されるが、中でも、アセチル、プロピオニル等の低級アルカノイル基及びトリフルオロアセチルのような低級ハロアルカノイルが好適である。

前記式 ( I ) の化合物は \* 印で示される 2 個の不斉炭素原子を有しており、これらの不斉炭素原子における立体配置は *S* - 及び *R* - 立体配置  
15 のいずれであつてもよく、式 ( I ) の化合物は光学活性体として、或いはジアステレオマー混合物 ( 又はラセミ体 ) として存在することができる。

しかして、前記式 ( I ) の化合物の代表的具体例を示せば次のとおりである。

20 ( 4 *S* , 5 *S* ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( シクロヘキシリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸エチル、



( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( シクロヘキシリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチル、

( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( シクロドデシリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸エチル、

5 ( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( シクロドデシリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチル、

( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( シクロペンチリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸エチル、

10 ( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( シクロペンチリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチル、

( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( ジフエニルメチレンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸エチル、

( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( ジフエニルメチレンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチル、

15 ( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( 2 , 2 - プロピリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸エチル、

( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( 2 , 2 - プロピリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチル、

20 ( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( 3 , 3 - ペンチリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン酸エチル、

( 4 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ( 3 , 3 - ペンチリデンジオ



キシ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチル、

及びこれらの (4 *R*, 5 *S*) 誘導体、並びにこれらの 3 - アミノ基がアセチル化、ベンゾイル化及びトリフルオロアセチル化された化合物。

本発明によれば、式 (I) の化合物は、下記式 (V) の乳酸誘導体から出発して、下記反応式に示すルートにより製造することができる。

反応式 A



〔第一工程〕      ↓



〔第二工程〕      ↓



〔第三工程〕      ↓

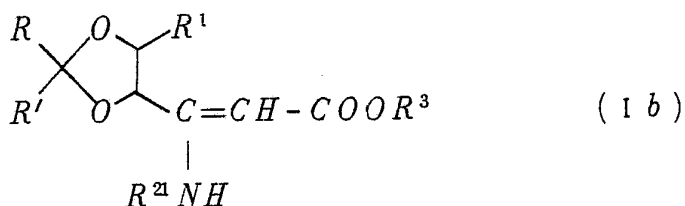
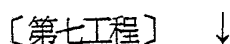
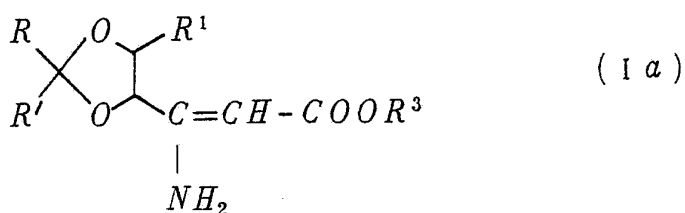
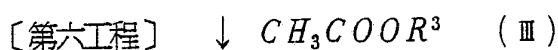
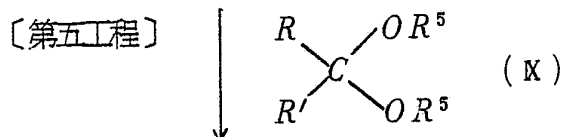


〔第四工程〕      ↓





7



上記式中、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ低級アルキル基を表わし； $E$  はエトキシエチル基であり； $R^{21}$  はアシル基を表わし； $R$ ， $R'$ ， $R^1$  及び  $R^3$  は前記の意味を有する。

# 5 〔第一工程〕

本工程は前記一般式 (IV) で表わされる乳酸誘導体とエチルビニルエーテルとを反応させ、乳酸の水酸基をエトキシエチル基で保護して前記一般式 (V) で表わされる化合物を得るための工程である。本工程は有利には酸触媒の存在下に行うことができ、かかる酸触媒としては、例え

10 ば塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸；パラトルエンスルホン酸、カンフアー



スルホン酸、ピリジニウムパラトルエンスルホナート、硫酸ビストリメチルシリルエステル等の有機酸を使用することができる。これらの酸触媒は所謂触媒量用いれば充分である。

上記反応は一般に溶媒中に行なわれ、使用できる溶媒はジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、ヘキサン、エーテル等を挙げることができる。また、該反応は通常 - 30℃から溶媒の沸点までの範囲の温度で行うことができる。

#### 〔第二工程〕

本工程は前記第一工程で生成する一般式 (V) で表わされる化合物を金属水素化物を用いて還元し、前記一般式 (VI) で表わされるアルコールを製造する工程である。

本工程で還元剤として使用し得る金属水素化物としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等を挙げることができる。

本工程を行うにあつて、該還元は一般にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒或いはジクロロメタンなどの不活性溶媒中で実施することができる。また、該還元は 0℃～溶媒の沸点の範囲の温度で円滑に進行する。

#### 〔第三工程〕

本工程は前記一般式 (VI) で表わされるアルコールを酸化し、前記一般式 (VII) で表わされるアルデヒドを製造する工程である。



該酸化は酸化剤の存在下に常法に従つて反応を行うことができ、酸化剤としては、例えば無水クロム酸、酸素含有ガス、ジメチルスルホキシドなどを使用することができるが、中でもジメチルスルホキシドが好ましい。この酸化剤の使用にあつては、酸化促進剤として例えばシユウ

5 酸塩化物、ピリジン三酸化イオウ錯体等を共存させることが有利である。

該促進剤は通常ジメチルスルホキシドとほぼ等量用いる。

該反応に対する溶媒としてはジクロロメタンが最も適しているが、さらにジクロロエタン、クロロホルムの使用も可能である。反応は $-100^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で行うことができるが、効率及び操作性の点

10 で $-78^{\circ}\text{C}$ ないし室温の範囲が好ましい。

#### 〔第四工程〕

本工程は前記一般式(Ⅶ)で表わされるアルデヒドとシアン化物とを反応させ、前記一般式(Ⅱ)で表わされるシアノヒドリンを製造する工程である。

15 式(Ⅶ)の化合物と反応させうるシアン化物としては、青酸、シアン化トリメチルシリル、アセトンシアノヒドリン、シアン化ジエチルアルミニウム、シアン化ナトリウム-硫酸等を使用することができるが、安全性の観点からアセトンシアノヒドリンの使用が特に好ましい。

溶媒は特に使用しなくても良いが、使用する場合には、アセトン、ジ

20 クロロメタン、ヘキサン、ベンゼン等の非プロトン性の溶媒を使用することができる。該反応は一般に $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で行う



ことができるが、普通室温で十分に円滑に進行する。

〔第五工程〕

本工程は前記一般式 (Ⅵ) で表わされるシアノヒドリンと前記一般式 (Ⅶ) で表わされるケトンジアルキルアセタールとを反応させ、前記一般式 (Ⅷ) で表わされる 2, 3 - アルキリデンジオキシブタンニトリルを製造する工程である。

前記一般式 (Ⅷ) で表わされるケトンジアルキルアセタールは工業的に入手容易な既知化合物であり、例えばアセトンジメチルアセタール、シクロヘキサノンジメチルアセタール、シクロヘキサノンジエチルアセタール、ベンゾフェノンジメチルアセタール、シクロドデカノンジメチルアセタール、ジエチルケトンジエチルアセタール等を使用することができる。

上記反応は酸触媒の存在下に有利に行うことができる。用いる酸触媒としては例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸；パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウムパラトルエンスルホナート、硫酸ビストリメチルシリルエステル等の有機酸を挙げることができる。酸触媒の使用量は厳密ではなく、所謂触媒量を用いれば充分である。

本反応の実施に際しては溶媒を用いるのが好ましく、例えば、エーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、ヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒が好適に使用できる。また反応温度は臨界的ではないが、一般に 0℃ ないし溶媒の



沸点間の温度を有利に使用することができる。

式(Ⅷ)の化合物に対する式(Ⅸ)のアセタールの使用量も臨界的ではないが、一般には、式(Ⅷ)の化合物1モル当り式(Ⅸ)の化合物を1～1.5モルの割合で使用するのが好都合である。

- 5     なお、本反応の実施時にはアルコールが副生するが、アルコールを除去しながら反応を行うことにより、効率良く式(Ⅱ)の目的物が得られる。副生するアルコールの除去は例えばディーン-スターク (*Diene-Stark*) の装置を利用するか、モレキュラーシーブ等に吸着させる等により行なうことができる。
- 10    以上の如くして得られる前記式(Ⅱ)で表わされる化合物は、必要により、カラムクロマトグラフィー等それ自体既知の手段により、(2*S*, 3*S*) - 及び (2*R*, 3*S*) - 立体配置をもつ光学活性体に容易に分離精製することができる。このようにして得られる前記式(Ⅱ)で表わされる化合物としては例えば、2, 3 - シクロヘキシリデンジオキシブタ
- 15    ンニトリル、2, 3 - シクロペンチリデンジオキシブタンニトリル、2, 3 - シクロドデシリデンジオキシブタンニトリル、2, 3 - (2, 2 - プロピリデンジオキシ) ブタンニトリル、2, 3 - (3, 3 - ペンチリデンジオキシ) ブタンニトリル、2, 3 - (ジフェニルメチレンジオキシ) ブタンニトリル、2, 3 - (シクロヘキシリデンジオキシ) ペンタ
- 20    ンニトリルなどを例示することができる。

〔第六工程〕

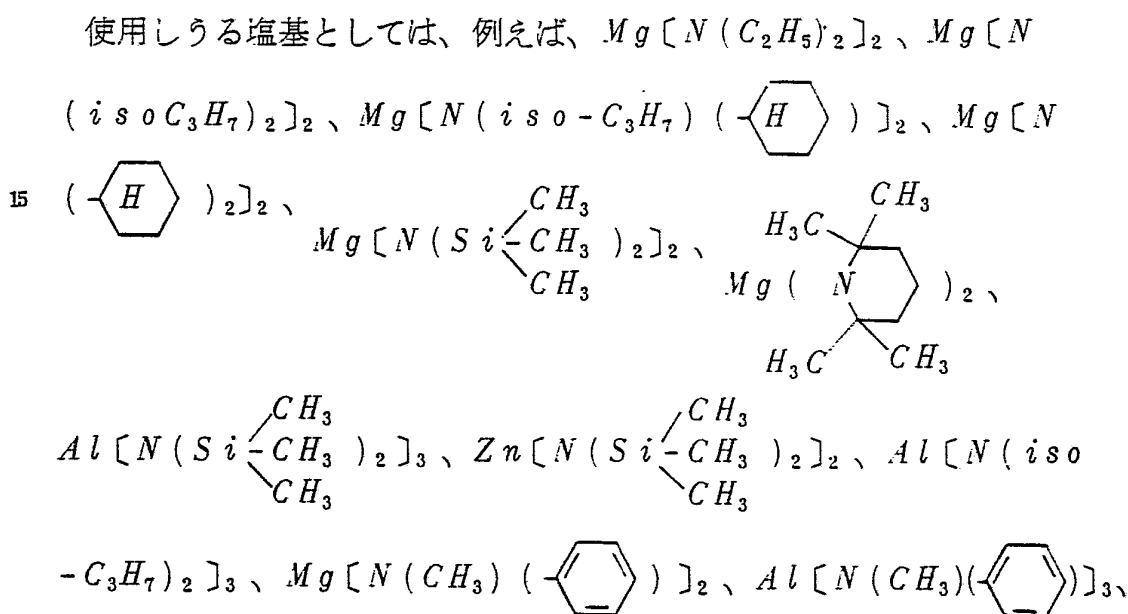


本工程は一般式(Ⅱ)で表わされる化合物と前記式(Ⅲ)で表わされる酢酸エステルとを反応させて、前記一般式(Ⅰa)で表わされる本発明のβ-アミノアクリル酸誘導体を製造する工程である。

式(Ⅱ)の化合物と反応せしめられる式(Ⅲ)の酢酸エステルは工業

- 5 原料として入手容易な化合物であり、例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソブチル、酢酸t-ブチル、酢酸t-アミル、などを例示することができる。

- 上記式(Ⅱ)の化合物と式(Ⅲ)の酢酸エステルとの反応は、有利には塩基の存在下に実施される。塩基は反応系に直接添加することもでき  
10 るが、本反応において前記式(Ⅰa)のβ-アミノアクリル酸誘導体を効率よく得るには、前記式(Ⅲ)の酢酸エステルと塩基と予め反応させ、次いで前記式(Ⅱ)の化合物を反応させることが好ましい。



等の金属アミドを例示することができる。これらの塩基は一般に、式  
(Ⅲ)の酢酸エステル1モル当り1～5当量、好ましくは1.5～2.5当  
量の割合で使用する事ができる。

上記反応は有利には溶媒中で行なうことができ、例えば、トルエン、  
5 ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランの如き非プロトン性  
溶媒を使用することができるが、就中、反応効率、経済性の点でジエチ  
ルエーテルを用いることが望ましい。反応温度は特に制限されないが、  
一般には $-100^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度  
が適当である。

10 また、式(Ⅱ)の化合物に対する式(Ⅲ)の酢酸エステルの使用量も  
厳密ではなく広範にわたり変えることができるが、一般には、式(Ⅱ)  
の化合物1モル当り式(Ⅲ)の酢酸エステルは1～10モル、好ましく  
は2～4モルの割合で使用するのが好適である。

〔第七工程〕

15 本工程は上記第六工程で得られた前記一般式(Ⅰa)で表わされる $\beta$   
-アミノアクリル酸誘導体をアシル化し、前記一般式(Ⅰb)で表わさ  
れる本発明の $\beta$ -アシルアミノアクリル酸誘導体を製造する工程である。

本工程のアシル化に使用するアシル化剤としては例えば、酢酸やプロ  
ピオン酸など低級アルカン酸の酸無水物及び酸ハロゲン化物；トリフル  
20 オロ酢酸、トリクロロ酢酸、モノクロロ酢酸、モノフルオロ酢酸、モノ  
ブロモ酢酸などの低級ハロアルカン酸の酸無水物及び酸ハロゲン化物；

安息香酸、フマル酸など芳香族カルボン酸の酸無水物及び酸ハロゲン化物などを好適に使用することができる。

上記アシル化はアミノ基のアシル化についてそれ自体既知の任意の方法で行なうことができるが、本反応を効率よく行うには塩基を共存させることが好ましい。使用しうる塩基としては例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、キノリン、4-ジメチルアミノピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリンなどの三級アミンや、アシル化剤に使用するカルボン酸のナトリウム又はカリウム塩等を用いることができる。これらの塩基の使用量は臨界的ではないが、一般には式 (I a) の化合物 1 モル当り 1 ~ 10 モル、好ましくは 1.1 ~ 3 モルの割合で使用するのが好都合である。

上記アシル化反応を行うにあたっては溶媒は必ずしも使用しなくてもよいが、勿論、反応に直接関与しない溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどの中で行なうこともできる。

反応温度は臨界的ではないが、一般には -78°C ~ 100°C、好ましくは 0°C ~ 80°C の範囲の温度が適当である。

また、式 (I a) の化合物に対する前記アシル化剤の使用量も臨界的ではなく、例えばアシル化剤の種類等に応じて広範に変えうるが、一般には式 (I a) の化合物 1 モル当りアシル化剤を少なくとも等モル量ないし大過剰、好ましくは 1.1 ~ 5 モルの割合で使用する事が望ましい。





以上述べた如くして製造される本発明の式 ( I a ) 又は ( I b ) の化合物は、それ自体公知の方法、例えば、蒸留、抽出、再結晶、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

発明を実施するための最良の形態

5 以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

#### 実施例 1



( E E = エトキシエチル )

S(-)乳酸エチル ( 11.8 g、 0.1 mol )、エチルビニルエーテル

10 ( 10.8 g、 14.3 ml、 0.15 mol ) をジクロロメタン ( 100 ml ) に

溶かし、この溶液へ 0℃ にてピリジニウムパラトルエンスルホナート

( 1.53 g、 6 mmol ) のジクロロメタン ( 26 ml ) 溶液をゆつくり加

えた。0℃ で 50 分、室温で 1 時間攪拌した後、飽和食塩水で洗い、水

層をエーテル抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃

15 縮蒸留して ( 2 S ) - 2 - ( 1 - エトキシ ) エトキシプロパン酸エチル

( 18.4 g、収率 97% ) を得た。

b p 77 ~ 78℃ / 26 Torr.

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.1 ~ 1.5 ( m , 12 H ) , 3.3 ~ 3.9

( m , 2 H ) , 4.20 ( q , 2 H , J = 7.5 Hz ) ,

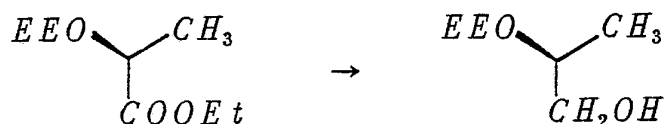
20 4.30 ( q , 1 H , J = 6.0 Hz ) , 4.76 ( q , 1 H ,

16

$$J = 6.0 \text{ Hz} ) .$$

$$[\alpha]_D^{28} - 71.7^\circ \text{ (MeOH, } c 4.18 \text{)} .$$

## 実施例 2



- 5 水素化アルミニウムリチウム ( 4.05 g、0.106 mol ) をエーテル ( 150 ml ) に懸濁溶解させておき、激しく攪拌しながら 0℃ にて実施例 1 で得た出発物 ( 14.9 g、0.078 mol ) のエーテル ( 100 ml ) 溶液を 25 分間かけて加えた。続いて 7 時間加熱還流させたのち冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液で過剰の水素化物を分解させ、折出した無機
- 10 物をセライト層を通じて分別した。母液を濃縮蒸留して目的とするアルコール ( 10.9 g、収率 94% ) を得た。

*b p* 77~79℃ / 17 Torr.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.1 \sim 1.4 \text{ ( } m, 9H \text{ ) , } 3.1 \sim 4.0 \text{ ( } m, 5H \text{ ) , } 4.70 \text{ 及び } 4.78 \text{ ( } 2q, \text{ おのおの } J =$

15  $5.3 \text{ Hz , } 1H \text{ )} .$

元素分析値 :  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3$  として

計算値 : C , 56.73 ; H , 10.88% .

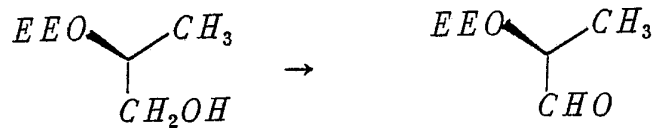
実測値 : C , 56.91 ; H , 11.03% .

$$[\alpha]_D^{29} + 42.2^\circ \text{ (CHCl}_3\text{ , } c 5.87 \text{)} .$$

## 20 実施例 3



17

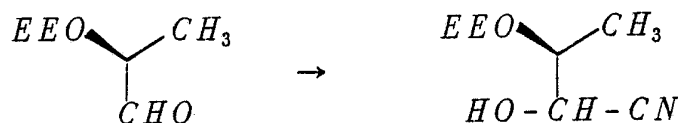


塩化オキサリル ( 6.4 g、4.4 ml、0.050 mol ) をジクロロメタン ( 100 ml ) に溶かし、この溶液へ - 70℃ にてジメチルスルホキシド ( 7.9 g、7.2 ml、0.1 mol ) のジクロロメタン ( 40 ml ) 溶液を 15 分かけて加えた。同温度で 10 分攪拌したのち、実施例 2 で得たアルコール ( 5.0 g、0.034 mol ) のジクロロメタン ( 50 ml ) 溶液を 15 分かけて滴下した。反応液の温度は - 65℃ ~ - 70℃ に保つた。 - 70℃ で 30 分攪拌した後、トリエチルアミン ( 17.1 g、23.5 ml、0.168 mol ) を 15 分かけて加え、同温度で 25 分攪拌した後、冷浴を 10 除き、10℃ まで徐々に昇温した。後処理の後、蒸留して目的とするアルデヒド ( 3.82 g、収率 78% ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1.1 ~ 1.4 (  $m$ , 9  $H$  ), 3.20 (  $q$ ,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2  $H$  ), 3.7 ~ 4.3 (  $m$ , 1  $H$  ), 4.71 及び 4.81 (  $q$ ,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ , 1  $H$  ), 9.59 及び 9.64 (  $d$ , 各々  $J = 3.0 \text{ Hz}$  及び  $1.5 \text{ Hz}$ , 1  $H$  ) .

$[\alpha]_D^{23} - 56.9^\circ$  (  $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  6.31 ) .

#### 実施例 4



実施例 3 で得られたアルデヒド ( 2.2 g、15 mmol )、アセトンシ

アノヒドリン (1.53 g、1.64 ml、1.8 mmol) とトリエチルアミン (0.021 ml) とを 0℃ にて 1 時間攪拌した。減圧下に低沸点物を留去させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン-酢酸エチル 3:1 ~ 1:1) して目的とするシアノヒドリン (2.6 g、  
5 収率 100%) を得た。

*Rf* 0.28 (ヘキサン-酢酸エチル = 3:1)

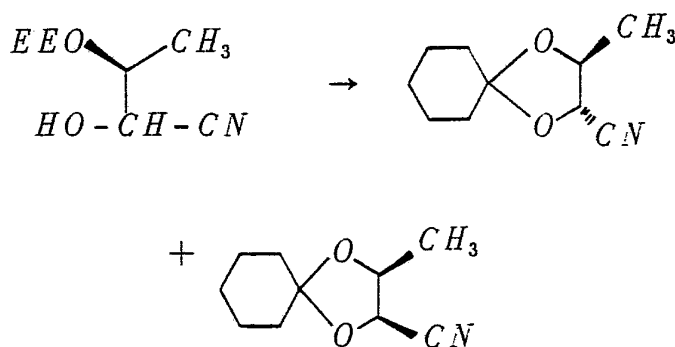
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.1 ~ 1.4 (m, 9H), 3.4 ~ 4.1

(m, 3H), 4.25 及び 4.28 (2d, 各々 *J* = 1.5

Hz 及び 4.5 Hz, あわせて 1H), 4.6 ~ 5.0 (m, 1

10 H) .

#### 実施例 5



実施例 4 で得たシアノヒドリン (2.55 g、1.47 mmol)、シクロ  
ヘキサノンジメチルアセタール (2.39 g、1.65 mmol) のジクロロ  
15 メタン (40 ml) 溶液にモレキュラーシーブ 4A (約 5 g) 共存下、0  
℃ にて硫酸ピストリメチルシリルのジクロロメタン溶液 (1 mol / dm<sup>3</sup>,  
0.45 ml) を加え、0℃ にて 10 分、次いで室温で 30 分攪拌した。ピ

リジン (0.1 ml) を加えたのち、不溶物を汙別し、汙液を濃縮したのち、  
 残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10 : 1 ~ 6  
 : 1) で精製した。最初に溶出してきたものは (2*S*, 3*S*) - 2, 3  
 - シクロヘキシリデンジオキシブタンニトリル (0.69 g、収率 28%)

5 であつた。

*R<sub>f</sub>* 0.68 (*SiO<sub>2</sub>* *TLC*, ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 1)

*b<sub>p</sub>* 130 ~ 155 °C (バス温) / 16 *Torr*.

<sup>1</sup>*H* *NMR* (*CCl<sub>4</sub>*) : δ 1.38 (*d*, *J* = 6.0 *Hz*, 3*H*), 1.5  
 ~ 1.8 (*m*, 10*H*), 4.02 (*d*, *J* = 7.5 *Hz*, 1*H*),  
 4.36 (*quintet*, *J* = 6.0 *Hz*, 1*H*).

10

*MS* : *m/e* (相対強度) 181 (*M<sup>+</sup>*, 9.3), 152 (11), 1  
 38 (100), 55 (29), 41 (15).

元素分析値 *C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>* として

計算値 : *C*, 66.27 ; *H*, 8.34 ; *N*, 7.73 %.

15 実測値 : *C*, 66.38 ; *H*, 8.39 ; *N*, 7.57 %.

[α]<sub>*D*</sub><sup>24</sup> + 15.5° (*CHCl<sub>3</sub>*, *c* 8.84).

次に溶出したものが (2*R*, 3*S*) - 2, 3 - シクロヘキシリデンジ  
 オキシブタンニトリル (1.05 g、収率 40%) であつた。

*R<sub>f</sub>* 0.55 (*SiO<sub>2</sub>*, ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 1)

20 *b<sub>p</sub>* 130 ~ 155 °C (バス温) / 16 *Torr*.

<sup>1</sup>*H* *NMR* (*CCl<sub>4</sub>*) : δ 1.45 (*d*, *J* = 6.0 *Hz*, 3*H*),



20

1.5 ~ 1.8 (  $m$  , 10  $H$  ) , 4.21 ( *quintet* ,  $J =$   
6.0  $H z$  ) , 4.58 (  $d$  ,  $J = 5.3 H z$  , 1  $H$  ) .

$MS : m/e$  ( 相対強度 ) 181 (  $M^+$  , 9.3 ) , 152 ( 12 ) , 1  
38 ( 100 ) , 84 ( 10 ) , 55 ( 31 ) , 42  
5 ( 10 ) , 41 ( 15 ) .

元素分析値  $C_{10}H_{15}NO_2$  として

計算値 :  $C$  , 66.27 ;  $H$  , 8.34 ;  $N$  , 7.73 % .

実測値 :  $C$  , 66.40 ;  $H$  , 8.44 ;  $N$  , 8.09 % .

$[\alpha]_D^{23} + 26.4^\circ$  (  $CHCl_3$  ,  $c 5.57$  ) .

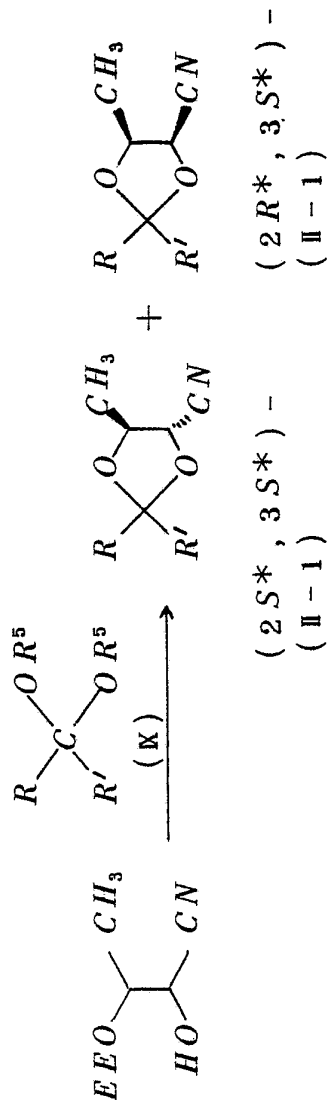
10 ( 2  $S$  , 3  $S$  ) - 及び ( 2  $R$  , 3  $S$  ) - 2 , 3 - シクロヘキシリデン  
ジオキシブタンニトリルいずれもシフト剤  $[Eu(TFC)_3]$  を用いて  
光学純度を測定したところ95%以上の純度をもつことがわかった。

実施例6 ~ 9

( 土 ) - 乳酸メチルを出発原料に用い、実施例1 ~ 4 と同様の方法で  
15 ( 土 ) - シアノヒドリンを得た。この ( 土 ) - シアノヒドリンと式 (  $K$  )  
の各種アセタールとを実施例5 と同様の方法で反応させ、 ( 2  $S^*$  ,  
3  $S^*$  ) - (  $II - 1$  ) 及び ( 2  $R^*$  , 3  $S^*$  ) - (  $II - 1$  ) で表わされ  
る目的化合物を得た。その結果及び生成物のスペクトルデータを下記表  
1 に示す。



表 1



| 実施例 | 式(K)の化合物       | 収率 (%)<br>( $2S^*, 3S^*$ ) -<br>( $II-1$ ): ( $2R^*, 3S^*$ ) - ( $II-1$ ) | 物 性 値                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                               |
|-----|----------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|     |                |                                                                           | ( $2S^*, 3S^*$ ) - ( $II-1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ( $2R^*, 3S^*$ ) - ( $II-1$ ) |
| 6   |                | 71<br>(40:60)                                                             | 実施例1と同じ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |
| 7   | $Me_2C(OMe)_2$ | 60<br>(42:58)                                                             | $Rf$ 0.73 (酢酸エチル:ヘキサノール=1:3)<br>$bp$ 100°C/14 Torr<br>$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ): $\delta$<br>1.40 ( $d$ , $J=6Hz$ , 3H), 1.52 ( $s$ , 6H), 4.13 ( $d$ , $J=7Hz$ , 1H)<br>$Rf$ 0.6 (酢酸エチル:ヘキサノール=1:3)<br>$bp$ 100°C/14 Torr<br>$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ): $\delta$<br>1.38 ( $s$ , 3H), 1.52 ( $d$ , $J=6Hz$ , 3H), 1.56 ( $s$ , 3H), 4.32 |                               |

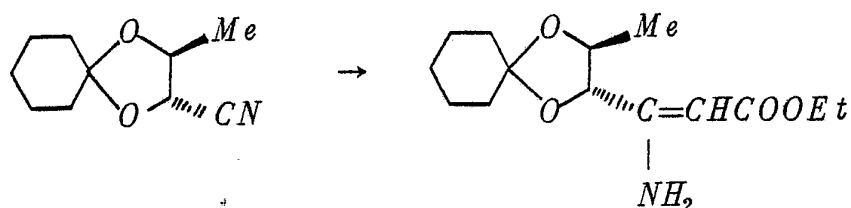
表1 (続き)

|   |                     |               |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|---------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                     |               | $H$ ), 4.46 ( <i>quintet</i> , $J$<br>= 6 $H_z$ , 1 $H$ ).                                                                                                                                                                                              | ( <i>quintet</i> , $J$ = 6 $H_z$ ,<br>1 $H$ ), 4.70 ( $d$ , $J$ = 5<br>$H_z$ , 1 $H$ ).                                                                                                                                                                                       |
| 8 | $(CH_2)_n C(OMe)_2$ | 67<br>(37:63) | $Rf$ 0.64 ( 酢酸エチル: ヘキ<br>サン = 1:3 )<br>$m p$ 61 ~ 64 °C<br>$^1H$ <i>NMR</i> ( $CDCl_3$ ) : $\delta$<br>1.2 ~ 2.1 ( $m$ , 25 $H$ ),<br>4.15 ( $d$ , $J$ = 7 $H_z$ , 1<br>$H$ ), 4.43 ( $q$ , $J$ = 6 $H_z$ ,<br>1 $H$ ).                                 | $Rf$ 0.53 ( 酢酸エチル: ヘ<br>キサン = 1:3 )<br>$m p$ 73 ~ 75 °C<br>$^1H$ <i>NMR</i> ( $CDCl_3$ ) :<br>$\delta$ 1.0 ~ 1.9 ( $m$ , 25 $H$ ),<br>4.30 ( $q$ , $J$ = 6 $H_z$ , 1<br>$H$ ), 4.70 ( $d$ , $J$ = 5<br>$H_z$ , 1 $H$ ).                                                       |
| 9 | $Ph_2C(OMe)_2$      | 63<br>(45:55) | $Rf$ 0.51 ( 酢酸エチル: ヘキ<br>サン = 3:1 )<br>$m p$ 68 ~ 69 °C<br>$^1H$ <i>NMR</i> ( $CDCl_3$ ) : $\delta$<br>1.48 ( $d$ , $J$ = 5 $H_z$ , 3<br>$H$ ), 4.37 及び 4.25 ~ 4.4<br>5 ( $d$ , $J$ = 4 $H_z$ 及び $m$ , 各<br>わけて 2 $H$ ), 7.2 ~ 7.7 ( $m$ ,<br>10 $H$ ). | $Rf$ 0.44 ( 酢酸エチル: ヘ<br>キサン = 3:1 )<br>$m p$ 54.5 ~ 56 °C<br>$^1H$ <i>NMR</i> ( $CDCl_3$ ) :<br>$\delta$ 1.60 ( $d$ , $J$ = 6 $H_z$ ,<br>3 $H$ ), 4.30 ( <i>quintet</i> ,<br>$J$ = 6 $H_z$ , 1 $H$ ), 4.86<br>( $d$ , $J$ = 6 $H_z$ , 1 $H$ ),<br>7.2 ~ 7.7 ( $m$ , 10 $H$ ). |

Me = メチル、Ph = フェニル



## 実施例 10



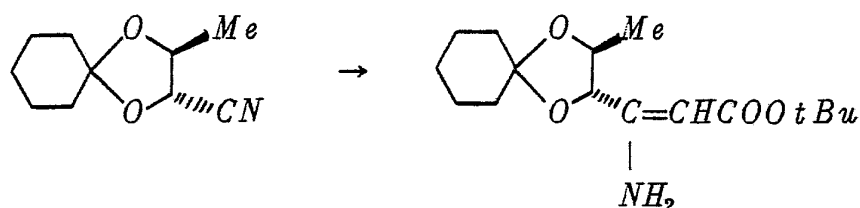
臭化エチルマグネシウム (14 mmol) のエーテル溶液 (21 ml) に  
 氷冷下、ジイソプロピルアミン (2.84 g, 28 mmol) を加え、1.5  
 5 時間攪拌して  $Mg[N(isoC_3H_7)_2]_2$  を調製した。この溶液を  $-78$   
 $^{\circ}C$  に冷却し酢酸エチル (617 mg, 7 mmol)、次いで (2S\*, 3  
 S\*) - 2, 3 - シクロヘキシリデンジオキシブタンニトリル (370  
 mg, 1.75 mmol) を加えた。反応温度を約2時間かけて徐々に  $0^{\circ}C$  に  
 上げた。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応をとめ、エーテル抽出し  
 10 た。乾燥、濃縮後、蒸留により (4S\*, 5S\*) - 3 - アミノ - 4,  
 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) - 2 - ヘキセン酸エチルを単離し  
 た (370 mg, 収率79%)。

b p  $116^{\circ}C / 0.09 Torr$ .

$^1H NMR (CDCl_3)$  :  $\delta$  1.26, 1.35 及び 1.64 (それぞれ  
 15 t, d 及び br s, 合わせて 16 H), 3.8 ~ 4.3 及び 4.1  
 4 (それぞれ m 及び q 合わせて 4 H), 4.54 (s, 1H),  
 5.8 ~ 7.4 (br, 2H) .

## 実施例 11

24



臭化エチルマグネシウム ( 14 mmol ) のエーテル溶液 ( 21 ml ) に  
 氷冷下、ジイソプロピルアミン ( 2.84 g、28 mmol ) を加え、1.5  
 時間攪拌した後、酢酸 *t*-ブチル ( 813 mg、7 mmol ) を加えた。同  
 5 温度で30分間攪拌した後、( 2*S*<sup>\*</sup> , 3*S*<sup>\*</sup> ) - 2, 3 - シクロヘキ  
 シリデンジオキシブタンニトリル ( 634 mg、3.5 mmol ) を加え、さ  
 らに3時間攪拌を続けた。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応をとめ、  
 エーテル抽出した。乾燥、濃縮後、蒸留により、( 4*S*<sup>\*</sup> , 5*S*<sup>\*</sup> ) -  
 3 - アミノ - 4, 5 - ( シクロヘキシリデンジオキシ ) - 2 - ヘキセン  
 10 酸 *t*-ブチルを単離した ( 790 mg、収率76% )。

*b p* 128°C / 0.07 Torr.

*m p* 96 ~ 97°C.

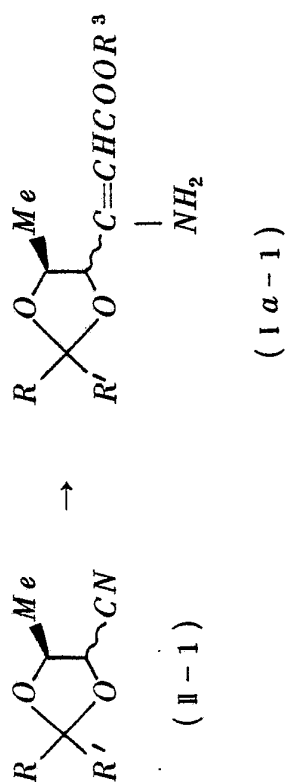
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.33 ( *d* , 3*H* ) , 1.46 ( *s* , 9  
*H* ) , 1.63 ( *br* , 10*H* ) , 3.7 ~ 4.0 ( *m* , 2*H* ) ,  
 15 4.43 ( *s* , 1*H* ) , 5.9 ~ 6.9 ( *br* , 2*H* ) .

#### 実施例 12 ~ 15

実施例 10 と同様の条件下に下記表 2 の実施例 12 及び 13 の化合物  
 を合成した。また、実施例 11 と同様の条件下で下記表 2 の実施例 14  
 及び 15 の化合物を合成した。



表 2



| 実施例 | R  | R' | 式(II-1)の<br>2位の立体配置 | R <sup>3</sup> | 収率<br>(%) | 沸点〔またはRf<br>(SiO <sub>2</sub> )〕 | <sup>1</sup> H-NMR                                                                                                                    |
|-----|----|----|---------------------|----------------|-----------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12  | Me | Me | S*                  | Et             | 59        | 92°C/0.3 Torr                    | (CCl <sub>4</sub> ), δ 1.22, 1.33 及び 1.40 (それぞれ t, d および s, 合わせて 12H), 3.7~3.9 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.4~7.1 (br, 2H). |
| 13  | Ph | Ph | S*                  | Et             | 63        | 0.75 (酢酸エチル-ヘキサン 1:3)            | (CDCl <sub>3</sub> ), δ 1.20 (t, 3H), 1.42 (d, 3H), 4.1~4.3 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 7.1~7.7 (m, 12H).                                  |

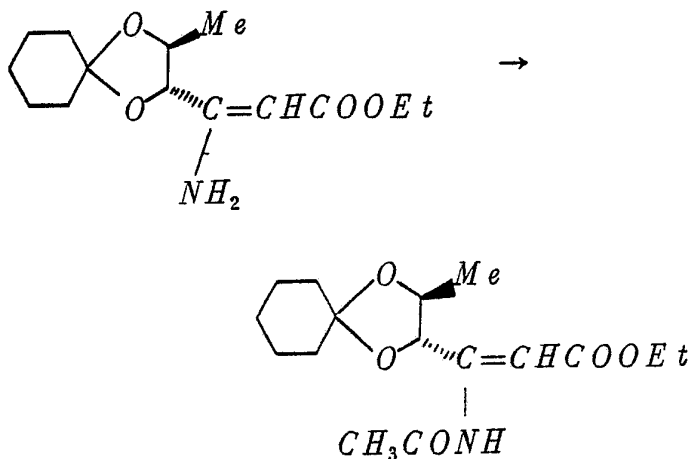
表 2 ( 続 き )

|    |                                    |    |    |      |    |                |                                                                                                                             |
|----|------------------------------------|----|----|------|----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | Me                                 | Me | S* | t-Bu | 85 | 133°C/0.6Torr  | (CDCl <sub>3</sub> ), δ 1.35 (d, 3H), 1.44 及び 1.47 (2s, 合<br>わけて 15H), 3.7 ~ 4.0 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.7 ~ 6.7 (br, 2H). |
| 15 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - |    | R* | t-Bu | 75 | 124°C/0.07Torr | (CCl <sub>4</sub> ), δ 1.23 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.59 及び 1.67 (2br s, 合わけて 10H), 4.2 ~ 4.4 (m, 3H), 6.1 ~ 6.8 (br, 2H).   |

Me = メチル、Et = エチル、t-Bu = t-ブチル、Ph = フェニル



## 実施例 16



- (4S\*, 5S\*) - 3 - アミノ - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジ  
オキシ) - 2 - ヘキセン酸エチル (300 mg、1.12 mmol)、無水酢  
5 酸 (3 ml)、酢酸ナトリウム (98 mg、1.2 mmol) の混合物を 80°C  
で一晩加熱攪拌した。過剰の無水酢酸と副生する酢酸を減圧下除去し、  
残渣を水にあげてエーテルで抽出した。濃縮後、分取 TLC により (4  
S\*, 5S\*) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジ  
オキシ) - 2 - ヘキセン酸エチルを単離した (219 mg、収率 63%)。  
10 R<sub>f</sub> 0.43 (ヘキサン - 酢酸エチル 5 : 1)。

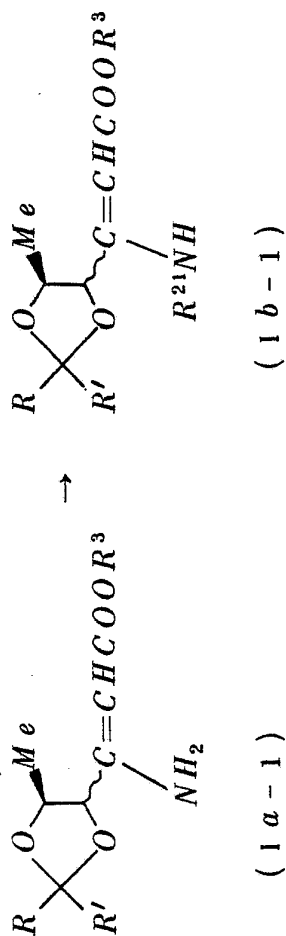
<sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>) : δ 1.30, 1.34 及び 1.62 (それぞれ  
t, d 及び br s, 合わせて 16H), 2.10 (s, 3  
H), 3.86 及び 4.11 (それぞれ quintet 及び q,  
合わせて 3H), 5.45 (d, 1H), 5.53 (s, 1  
15 H), 11.06 (broad, 1H)。

実施例 17 ～ 23

実施例 16 と同様の条件下に下記表 3 の化合物を合成した。



表 3



| 実施例 | R                                  | R' | 式(1a-1)の4位の立体配置 | R <sup>3</sup>        | アシル化剤 | R <sup>21</sup> | 収率 (%)               | Rf (SiO <sub>2</sub> )                                                                                                                                         | <sup>1</sup> H NMR |
|-----|------------------------------------|----|-----------------|-----------------------|-------|-----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 17  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | R* | t-Bu            | Ac <sub>2</sub> O, Py | Ac    | 64              | 0.62 (ヘキサノ-酢酸エチル3:1) | (CCl <sub>4</sub> ), δ 1.03 (d, 3H), 1.44 及び 1.3~1.7 (それぞれ s 及び br, 合わせて 19H), 2.08 (s, 3H), 4.59 (quin-tet, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.59 (d, 1H), 10.32 (br, 1H) . |                    |

表 3 (続き)

|    |                                     |    |      |                                                                                               |    |                              |                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------|----|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | S* | t-Bu | Ac <sub>2</sub> O, Py                                                                         | Ac | 74 0.63 (ヘキサノ-<br>酢酸エチル 3:1) | (CCl <sub>4</sub> ), δ 1.32<br>(d, 3H), 1.47<br>(s, 9H), 1.6<br>(br, 10H), 2.0<br>7(s, 3H), 4.83<br>(quintet, 1H),<br>5.41 及び 5.47 (それ<br>ぞれ s 及び d, 合わせて<br>2H), 1.11 (br,<br>1H). |
| 19 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | S* | Et   | (CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, CF <sub>3</sub> CO<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na | 22 | 0.63 (ヘキサノ-<br>酢酸エチル 5:1)    | (CDCl <sub>3</sub> ), δ 1.3<br>1, 1.40 及び 1.66<br>(それぞれ t, d 及び<br>br, 合わせて 16H),<br>3.8~4.3 (m, 3H),<br>5.3~5.7 (m, 1H),<br>5.91 (s, 1H), 1<br>2.1 (br, 1H).                       |
| 20 | Me Me                               | S* | t-Bu | Ac <sub>2</sub> O, Py                                                                         | Ac | 73 0.60 (ヘキサノ-<br>酢酸エチル 3:1) | (CDCl <sub>3</sub> ), δ 1.4<br>1, 1.46 及び 1.49<br>(それぞれ d, s 及び d,<br>合わせて 18H), 2.1<br>3(s, 3H), 3.90                                                                              |



表 3 ( 続き )

|    |           |                       |           |           |                            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-----------|-----------------------|-----------|-----------|----------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 | <i>Me</i> | <i>S</i> <sup>*</sup> | <i>Et</i> | <i>Ac</i> | <i>Ac<sub>2</sub>O, Py</i> | <i>Me</i> | ( <i>quintet</i> , 1 <i>H</i> ),<br>5.53 及び 5.57 ( それ<br>ぞれ <i>s</i> 及び <i>d</i> , 合わせて<br>2 <i>H</i> ), 11.1 ( <i>br</i> ,<br>1 <i>H</i> ).                                                                                                                                                                                        |
|    |           |                       |           |           |                            |           | ( <i>CCl<sub>4</sub></i> ), δ 1.26,<br>1.31 及び 1.39 ( それ<br>ぞれ <i>t</i> , <i>d</i> 及び <i>s</i> , 合わ<br>せて 12 <i>H</i> ), 2.06<br>( <i>s</i> , 3 <i>H</i> ), 4.01<br>( <i>quintet</i> , 1 <i>H</i> ),<br>5.40 及び 5.46 ( それ<br>ぞれ <i>d</i> 及び <i>s</i> , 合わせて<br>2 <i>H</i> ), 11.1 ( <i>br</i> ,<br>1 <i>H</i> ).                    |
| 22 | <i>Ph</i> | <i>S</i> <sup>*</sup> | <i>Et</i> | <i>Ac</i> | <i>Ac<sub>2</sub>O, Py</i> | <i>Ph</i> | ( <i>CDCl<sub>3</sub></i> ), δ 1.20 及<br>び 1.29 ( それぞれ <i>t</i> 及び <i>d</i> ,<br>合わせて 6 <i>H</i> ), 1.76<br>( <i>s</i> , 3 <i>H</i> ), 3.9 ~<br>4.4 ( <i>m</i> , 3 <i>H</i> ), 5.3<br>9 ( <i>s</i> , 1 <i>H</i> ), 5.73<br>( <i>d</i> , 1 <i>H</i> ), 7.2 ~<br>7.7 ( <i>m</i> , 10 <i>H</i> ), 1<br>1.0 ( <i>br</i> , 1 <i>H</i> ). |
|    |           |                       |           |           |                            |           | ( <i>CDCl<sub>3</sub></i> ), δ 1.20 及<br>び 1.29 ( それぞれ <i>t</i> 及び <i>d</i> ,<br>合わせて 6 <i>H</i> ), 1.76<br>( <i>s</i> , 3 <i>H</i> ), 3.9 ~<br>4.4 ( <i>m</i> , 3 <i>H</i> ), 5.3<br>9 ( <i>s</i> , 1 <i>H</i> ), 5.73<br>( <i>d</i> , 1 <i>H</i> ), 7.2 ~<br>7.7 ( <i>m</i> , 10 <i>H</i> ), 1<br>1.0 ( <i>br</i> , 1 <i>H</i> ). |

3 1

表 3 ( 続 き )

| 23 | $-(CH_2)_n-$ | $S^*$ | $Et$ | $Ac_2O, Py$ | $Ac$ | 23 0.49 (ヘキサノ-<br>(ニトリ 酢酸エチル 5:1)<br>ル体から<br>の全収率) | ( $CDCl_3$ ) , $\delta$ 1.1<br>~ 1.8 ( $m$ , 28 $H$ ) ,<br>2.13 ( $s$ , 3 $H$ ) ,<br>3.87 ( $quintet$ , 1<br>$H$ ) , 4.17 ( $q$ , 2<br>$H$ ) , 5.61 及び 5.65<br>(それぞれ $d$ 及び $s$ , 合<br>わせて 2 $H$ ) ; 10.9<br>( $br$ , 1 $H$ ) . |
|----|--------------|-------|------|-------------|------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|----|--------------|-------|------|-------------|------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

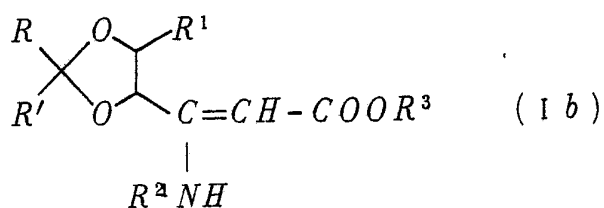
$Ac=CH_3CO$ 、  $Py$  = ピリジン



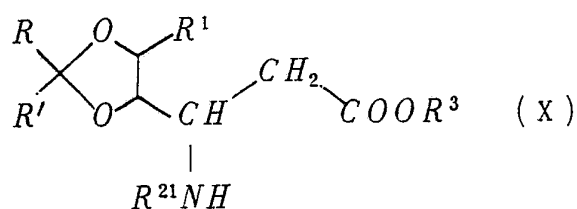
## 産業上の利用可能性

本発明により提供される前記式(1)の化合物は、医薬の合成中間体として、殊に、制ガン剤として有用なダウノマイシンの糖部分であるダウノサミン、3-エピ・ダウノサミン、アコサミン、リストサミン等のアミノ糖類を合成するための中間体として有用である。例えば、前記式(1b)の化合物は次の反応式に示すルートを経てアミノ糖類に誘導することができる。

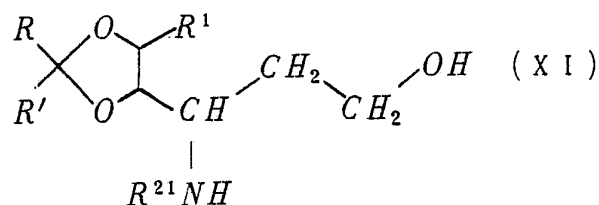
反応式 B



第1工程 ↓

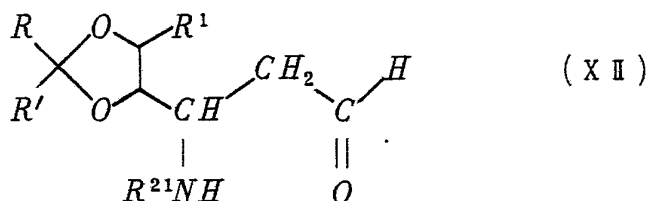
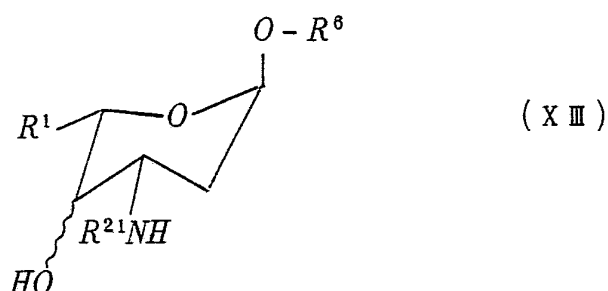


第2工程 ↓



第3工程 ↓

3 4

第4工程  $\downarrow R^6 - OH$ 

式中、 $R^6$  は水素原子又は低級アルキル基を表わし； $R$ ， $R'$ ， $R^1$ ， $R^{21}$  及び  $R^3$  は前記の意味を有する。

〔第1工程〕

- 5 式 (I b) の  $\beta$ -アシルアミノアクリル酸誘導体を還元し、式 (X) の  $\beta$ -アミノ酸誘導体を製造する。

本工程の還元は常圧ないし加圧下に水素添加することにより達成することができる。本工程の水素添加を行なうには触媒の存在下に行われる。使用しうる触媒としては酸化白金、パラジウム・カーボン、ロジウム・

- 10 カーボン、イリジウム・カーボン、トリストリフエニルホスフィン塩化ロジウム等のこの種の水添触媒として通常用いることができるものを挙げることができる。

本接触水素添加は溶媒中に行なうことが望ましく、例えば、水、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸ジエチルエーテル、シクロヘキ

サン、ベンゼン又はこれらの混合物を使用することができる。反応は一般に室温～100℃で進行する。

〔第2工程〕

本工程は第1工程で得られた式(X)で表わされるエステルを式(XI)5  
で表わされるアルコールに還元するものである。

本工程の還元は還元剤の存在下に行うものであり、還元剤としては水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化イソブチルアルミニウム等を使用することができる。

本反応は溶媒中で行なうことができ、用いる溶媒としてはジエチル10  
エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、トルエン、ヘキサンなど反応に直接関与しない溶媒が挙げられる。反応は一般に-78℃～100℃で円滑に進行する。

〔第3工程〕

本工程は第2工程で得られる式(XI)のアルコールを酸化し、式(XII)15  
のアルデヒドを製造するものである。

本工程の酸化は酸化剤の存在下に行われ、酸化剤としてはピリジン-無水クロム酸錯体、ピリジニウムクロクロメート、重クロム酸ピリジニウム、ジメチルスルホキシド等を使用することができる。

本反応は通常反応に直接関与しない溶媒、例えばジクロロメタン、ク20  
ロロホルム、ジエチルエーテル等の中で行なうことができる。

反応は一般に-78℃～100℃で円滑に進行する。



## 〔第4工程〕

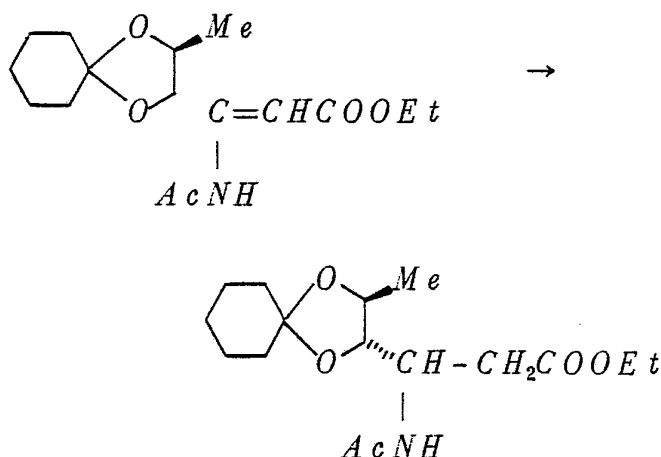
本工程は式 (XII) のアルデヒドの保護基を除去し、同時に環化を行なわせるものであり、この目的のためには、水又は低級アルコール中で塩酸、硫酸の如き鉱酸又は酢酸のような有機酸の共存下に加熱すればよい。

- 5 使用する溶媒に応じて  $R^6 = H$  或いは  $R^6 =$  低級アルキルの場合の式 (XIII) のアミノ糖が得られる。

反応は室温ないし溶媒の還流温度の範囲で進行する。

以上に述べた式 (Ib) の化合物からアミノ糖を合成する場合の具体例を下記の実施例によりさらに詳しく説明する。

## 10 実施例 A



- (4S\*, 5S\*) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) - 2 - ヘキセン酸エチル (200 mg、0.589 mmol) 及び酸化白金 (8 mg、0.035 mmol) を酢酸エチル (2 ml) 中、水素
- 15 雰囲気下 (1 atm)、50°C で 13 時間加熱攪拌した。ろ過濃縮後、分取 TLC により (4S\*, 5S\*) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シ

クロヘキシリデンジオキシ)ヘキサン酸エチルを単離した(163mg、81%)。

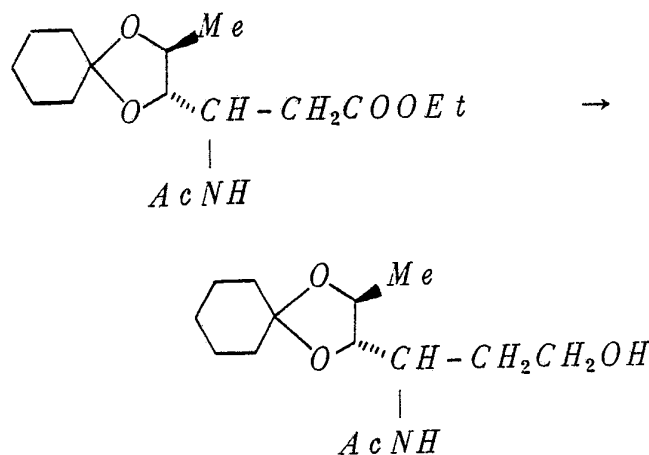
*Rf* 0.14 (ヘキサン-酢酸エチル3:1)。

$^1H$  NMR (ジアステレオマー混合物) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.25,

5 1.26及び1.56 (それぞれ *d*, *s* 及び *b r s*, 合わせて16*H*), 1.96 (*s*, 3*H*), 2.4~2.7 (*m*, 2*H*), 3.4~4.6 (*m*, 5*H*), 5.9~6.2及び6.4~6.6 (2 *b r*, *d*, 1*H*)。

10 ガスクロマトグラフィーおよび $^1H$  NMRスペクトルからジアステレオマー比は約4:1である。

#### 実施例B



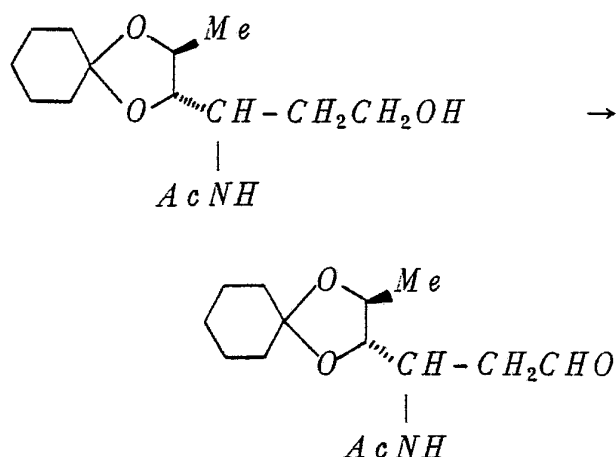
水素化アルミニウムリチウム (16.7mg、0.44mmol) をエーテル  
 15 (3ml) に懸濁溶解させ、0℃に冷却した。これにエーテル (2ml) に溶かした (4*S*<sup>\*</sup>, 5*S*<sup>\*</sup>) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ)ヘキサン酸エチル (150mg、0.44mmol) を

滴下し、同温度で 4.5 時間攪拌した。エーテルを 20 ml 加え、飽和硫酸ナトリウム少量で過剰の水素化アルミニウムリチウムをつぶし、無水硫酸マグネシウムで過剰の水をとり、セライトでろ過した。濃縮後、分取 *TLC* で (4 *S*<sup>\*</sup>, 5 *S*<sup>\*</sup>) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) ヘキサン - 1 - オールを単離した (103 mg、収率 86%)。

$Rf$  0.33 (酢酸エチル) .

$^1H$  NMR (ジアステレオマー混合物) (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.3 6  
(d, 3H), 1.6 3 (br, s, 12H), 2.0 9  
10 (s, 3H), 3.2 ~ 4.4 (m, 6H), 5.5 ~ 6.5  
(br, 1H).

### 实施例C



オキサリルクロリド ( 5 2 . 4 mg、 0 . 4 1 3 mmol ) を塩化メチレン  
15 ( 2 ml ) にとかし、 - 7 8 °C に冷却した。ジメチルスルホキシド  
( 7 0 . 3 mg、 0 . 9 mmol ) を加え 1 5 分攪拌した。ジクロロメタン

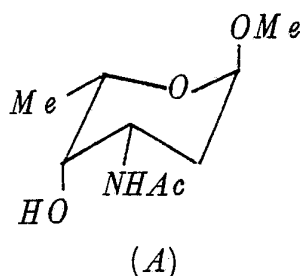
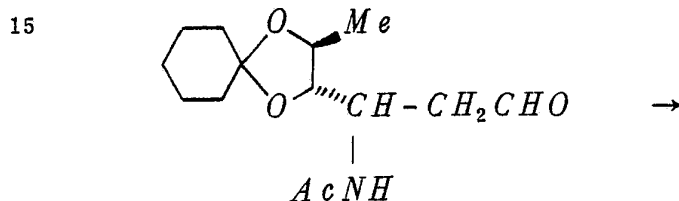


(2 ml) にかした (4 S<sup>\*</sup>, 5 S<sup>\*</sup>) - 3 - アセトアミド - 4, 5 -  
 (シクロヘキシリデンジオキシ) ヘキサン - 1 - オール (101 mg,  
 0.373 mmol) を加え、15分後更にトリエチルアミン (190 mg,  
 1.88 mmol) を加え、室温に戻した。ジクロロメタン 20 ml で希釈し、  
 5 飽和食塩水で洗浄した。乾燥濃縮後分取 TLC により (4 S<sup>\*</sup>, 5<sup>\*</sup>)  
 - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) ヘキサ  
 ナールを単離した (82 mg, 収率 82%)。

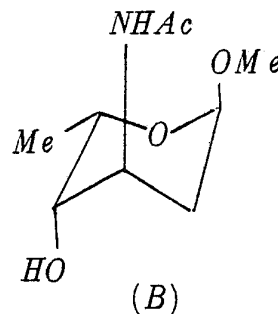
R<sub>f</sub> 0.45 (酢酸エチル)

<sup>1</sup>H NMR (ジアステレオマー混合物) (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.30  
 10 (d, 3H), 1.58 (br s, 10H), 2.01 (s,  
 3H), 2.5~2.8 (m, 2H), 3.3~4.5 (m, 3  
 H), 5.5~6.2 (2 br d, 1H), 9.86 (br s,  
 1H) .

#### 実施例 D



+

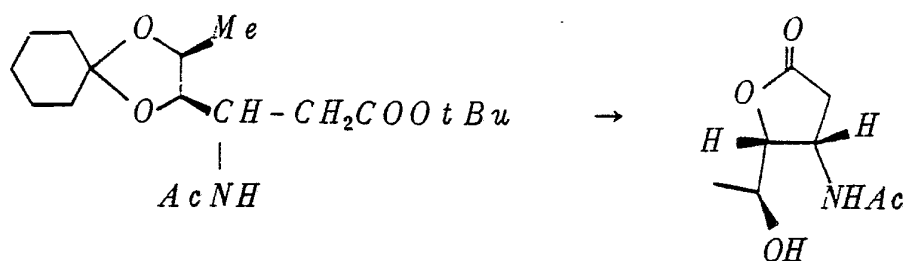


(4S\*, 5S\*) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリ  
 デンジオキシ) ヘキサナール (70 mg, 0.26 mmol) をメタノール  
 (3 ml) に溶かし、塩酸を加え約 0.01 N にした。室温で 6 時間攪拌し  
 た後、炭酸水素ナトリウム少量加えて中和し、析出物をろ過した。濃縮  
 し、分取 TLC で (±) - N - アセチルドーノサミンメチルエーテル  
 (化合物 A) 及び (±) - 3 - エピ - N - アセチルドーノサミンメチル  
 エーテル (化合物 B) を混合物として単離した (37 mg, 70%)。  
<sup>1</sup>H NMR により A : B = 18 : 82 であった。これらは標品より誘導  
 した A と TLC において一致した。

R<sub>f</sub> 0.56 (アセトン)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.22 及び 1.31 (2d, J = 7 Hz, 3H), 1.96, 2.15 及び 1.8 ~ 2.4 (それぞれ s, s 及び m, 合わせて 5H), 3.3 ~ 3.4 (4s, 合わせて 3H), 3.6 ~ 4.4 (m, 3H), 4.75 及び 5.06 (dd, いずれも J = 4 Hz, 2 Hz, 合わせて 1H), 5.7 ~ 6.4 (br, 1H) .

#### 実施例 E



(4R\*, 5S\*) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - (シクロヘキシリ  
デンジオキシ) ヘキサン酸 *t* - ブチル (73 mg, 0.214 mmol) を  
イソプロピルアルコール 20 ml に溶かし、これに濃塩酸水を加え約  
0.01 N にした。45 分間加熱還流させた後、減圧下溶媒を除き、分取  
5 TLC で (4R\*, 5S\*) - 3 - アセトアミド - 5 - ヒドロキシ - 4  
- ヘキサノリドを単離した (20 mg, 収率 50%)。

*R<sub>f</sub>* 0.22 (酢酸エチル)。

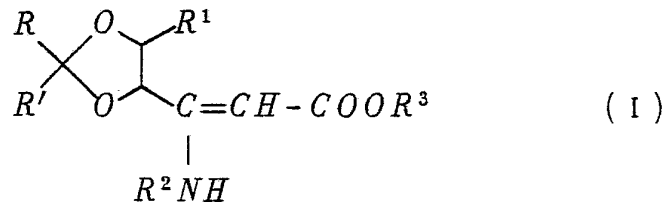
<sup>1</sup>H NMR (アセチン-*d*<sub>6</sub>) : δ 1.32 (d, 3H), 2.08 (s,  
3H), 2.50 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H),  
2.98 (dd, *J* = 17, 7 Hz, 1H), 3.5 ~ 3.9  
(m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1  
H), 4.5 ~ 4.8 (m, 1H), 7.8 (br, 1H)。

この <sup>1</sup>H NMR データ (*J*<sub>3,4</sub> = 7.5 Hz) から上記生成物はアコサ  
ミンと同じ立体配置をもつことがわかった。しかもリストサミンに相当  
する異性体が <sup>1</sup>H NMR で認められなかつたので上記生成物の純度は 9  
5% 以上といえる。

上の方法で得られたラクトンを文献 [J. C. S. Chem. Comm.,  
442 (1980)] の方法で、水素化ジイソブチルアルミニウムで還  
元し、酸性条件下メタノール或は水で処理すればアコサミンメチルエー  
テル或はアコサミンに誘導することができる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式



式中、 $R$  及び  $R'$  はそれぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基を表わすか、或いは  $R$  と  $R'$  とは一緒になつてアルキレン基を

5 形成し；

$R^1$  は低級アルキル基を表わし；

$R^2$  は水素原子又はアシル基を表わし；

$R^3$  は低級アルキル基を表わす、

で示される化合物。

10 2.  $R$  及び  $R'$  がそれぞれ低級アルキル基又はフェニル基を表わすか、或いは  $R$  と  $R'$  とが一緒になつて炭素原子数 5 ～ 12 個のアルキレン基を表わす請求の範囲第 1 項記載の化合物。

3.  $R^1$  がメチルである請求の範囲第 1 項記載の化合物。

4.  $R^2$  は水素原子、低級アルカノイル基又は低級ハロアルカノイル基

15 を表わす請求の範囲第 1 項記載の化合物。

5. (4*R*, 5*S*) - 3 - アミノ - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチルである請求の範囲第 1 項記載の化合物。



6. (4S, 5S) - 3 - アミノ - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) - 2 - ヘキセン酸 *t* - ブチルである請求の範囲第 1 項記載の化合物。

7. (4S, 5S) - 3 - アミノ - 4, 5 - (シクロヘキシリデンジオキシ) - 2 - ヘキセン酸エチルである請求の範囲第 1 項記載の化合物。

8. 式



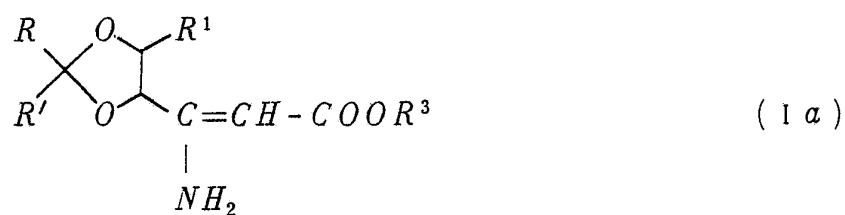
式中、 $R$ 、 $R'$  及び  $R^1$  は請求の範囲第 1 項に記載の意味を有する、

10 の化合物を式



式中、 $R^3$  は請求の範囲第 1 項に記載の意味を有する、

の酢酸エステルと反応させ、得られる式



15 式中、 $R$ 、 $R'$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は上記の意味を有する、

の化合物を必要によりアシル化することを特徴とする請求の範囲第 1 項記載の化合物の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP83/00263

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC<br>Int. Cl. <sup>3</sup> C07D 317/30, 317/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                |                                                                  |
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |                                                                  |
| Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                                                                  |
| Classification System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Classification Symbols                                                                                         |                                                                  |
| I P C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | C07D 317/30, 317/72                                                                                            |                                                                  |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation<br>to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                |                                                                  |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                |                                                                  |
| Category <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup> | Relevant to Claim No. <sup>18</sup>                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | JP,A, 53-23918 (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai), 6. March. 1978 (06. 03. 78)                         | 1 - 8                                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US,A, 4,181,795 (Purdue Research Foundation), 1. January. 1980 (01. 01. 80)                                    | 1 - 8                                                            |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>15</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div> |                                                                                                                |                                                                  |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                |                                                                  |
| Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                | Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup> |
| November 1, 1983 (01. 11. 83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                | November 14, 1983 (14. 11. 83)                                   |
| International Searching Authority <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                | Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>                    |
| Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                |                                                                  |

# 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 83/00263

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| I. 発明の属する分野の分類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                     |                                                                                       |
| 国際特許分類 (IPC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                     |                                                                                       |
| Int. Cl <sup>3</sup> C 07 D 3 1 7 / 3 0 , 3 1 7 / 7 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     |                                                                                       |
| II. 国際調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                     |                                                                                       |
| 調査を行った最小限資料                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                       |
| 分類体系                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 分類記号                                                                                                |                                                                                       |
| I P C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | C 0 7 D 3 1 7 / 3 0 , 3 1 7 / 7 2                                                                   |                                                                                       |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                     |                                                                                       |
| III. 関連する技術に関する文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                       |
| 引用文献の<br>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                                                                   | 請求の範囲の番号                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | J P , A , 5 3 - 2 3 9 1 8 (財団法人 微生物化学研究会) ,<br>6 . 3 月 . 1 9 7 8 ( 0 6 . 0 3 . 7 8 )                | 1 - 8                                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | U S , A , 4 , 1 8 1 , 7 9 5 (Purdue Research<br>Foundation) , 1 . 1 月 . 1 9 8 0 ( 0 1 . 0 1 . 8 0 ) | 1 - 8                                                                                 |
| <p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「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<br/> 「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<br/> 「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)<br/> 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br/> 「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</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の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<br/> 「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<br/> 「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<br/> 「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p> |                                                                                                     |                                                                                       |
| IV. 認 証                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                     |                                                                                       |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 国際調査報告の発送日                                                                                          |                                                                                       |
| 0 1 . 1 1 . 8 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 4 . 1 1 . 8 3                                                                                     |                                                                                       |
| 国際調査機関                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 権限のある職員                                                                                             | 4 C 8 2 1 4                                                                           |
| 日本国特許庁 (ISA/JP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 特許庁審査官 小 沢 菊 雄                                                                                      |  |