

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 12 月 31 日(31.12.2014)

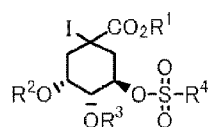


(10) 国際公開番号
WO 2014/208753 A1

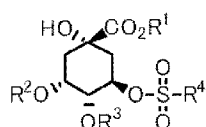
- (51) 国際特許分類:
C07D 317/46 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/067268
- (22) 国際出願日: 2014 年 6 月 27 日(27.06.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-137381 2013 年 6 月 28 日(28.06.2013) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布 2 丁目 2 6 番 3 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 上村 稔(UEMURA, Minoru); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 佐藤 幸蔵(SATO, Kozo); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中島 淳, 外(NAKAJIMA, Jun et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿 4 丁目 3 番 1 7 号 H K 新宿ビル 7 階 太陽国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SHIKIMIC ACID DERIVATIVE, AND INTERMEDIATE

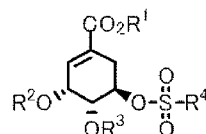
(54) 発明の名称: シキミ酸誘導体の製造法および中間体



[1]



[2]



[8]

(57) Abstract: A method for producing a compound represented by general formula [8] which comprises reacting a compound represented by general formula [2] by any one of (method 1), (method 2) or (method 3) to obtain a compound represented by general formula [1], then reacting the compound represented by general formula [1] with a base E (base E is an organic base or an inorganic base). In each formula, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the specification.

(57) 要約: 一般式 [2] で表される化合物を、(方法 1) (方法 2) または (方法 3) のいずれかの方法によって反応させて一般式 [1] で表される化合物を得た後、一般式 [1] で表される化合物を塩基 E (塩基 E は、有機塩基または無機塩基を示す。) と反応させることを含む一般式 [8] で表される化合物の製造法。各式中、R¹、R²、R³ および R⁴ は本明細書中で定義した通りである。



WO 2014/208753 A1

明 細 書

発明の名称：シキミ酸誘導体の製造法および中間体

技術分野

[0001] 本発明は、シキミ酸誘導体の製造法および中間体に関する。

背景技術

[0002] シキミ酸は、芳香族アミノ酸の生合成経路であるシキミ酸経路の構成成分の一つである。シキミ酸およびその誘導体は、医薬中間体または農薬中間体として大変有用である。最近では、インフルエンザ治療薬オセルタミビルの原料として用いられている。これまでに、キナ酸およびその誘導体を出発原料に用いた、シキミ酸およびその誘導体の製造法が、報告されている。例えば、スルフリルクロリドを用いる方法（国際公開第98/07685号パンフレット）およびビルスマイヤー・ハック（Vilsmeier-Haack）試薬を用いる方法（特許第3641384号公報）などが知られている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

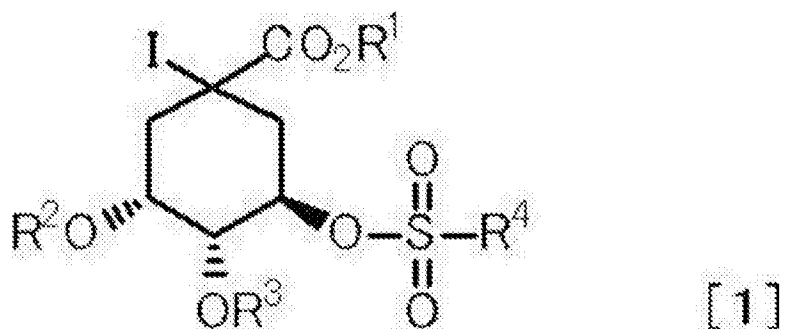
[0003] しかし、上記のスルフリルクロリドを用いた製造法は、脱水反応の位置選択性が低い、副生成物が多量に生成する、などの問題点を有する。また、上記のビルスマイヤー・ハック（Vilsmeier-Haack）試薬を用いた製造法は、試薬の危険性および有害性が高い、副生成物が多量に生成する、などの問題点を有する。そのため、脱水反応の位置選択性が高く、副生成物の量が少なく、人体に対して安全なシキミ酸誘導体の製造法が強く求められている。

したがって、本発明は、脱水反応の位置選択性が高く、副生成物の量が少なく、人体に対して安全なシキミ酸誘導体の製造法およびシキミ酸誘導体の製造法に用いられる中間体を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

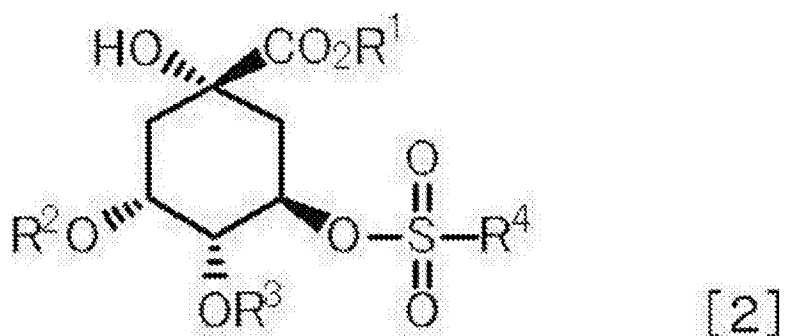
[0004] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、（１）一般式〔１〕

[化1]



(式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成してもよく； R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示す。)で表される化合物が、一般式 [2]

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。)で表される化合物から製造できること、(2) 一般式 [1] で表される化合物が、容易に脱ヨウ化水素して、シキミ酸誘導体を与えること、(3) 脱ヨウ化水素反応の位置選択性が高いこと、および(4) 脱ヨウ化水素反応の副生成物の量が少ないこと、を見出し、本発明を完成させた。

[0005] すなわち、本発明は以下の態様を包含する。

[0006] <1> 下記一般式 [8] で表される化合物の製造方法であって、前記方法は

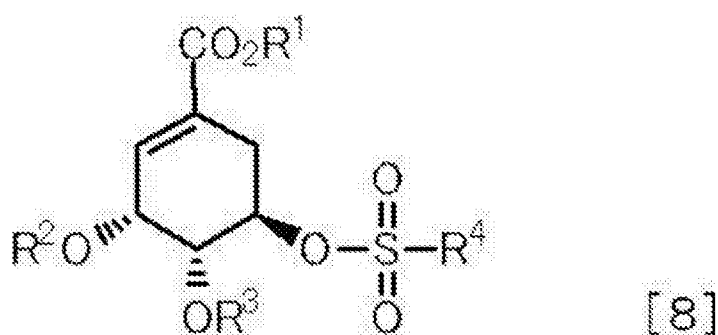
、下記一般式〔2〕で表される化合物を、方法1、方法2または方法3のいずれかによって反応させて下記一般式〔1〕で表される化合物を得ること、得られた下記一般式〔1〕で表される化合物を塩基E（塩基Eは、有機塩基または無機塩基を示す。）と反応させることを含み、

前記方法1は、塩基A（塩基Aは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔3〕で表される化合物と反応させる方法であり、

前記方法2は、塩基B（塩基Bは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔4〕で表される化合物およびヨウ素と反応させる方法であり、

前記方法3は、塩基C（塩基Cは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔5a〕で表される化合物または下記一般式〔5b〕で表される化合物と反応させ、下記一般式〔6〕で表される化合物を得た後、下記一般式〔6〕で表される化合物を、塩基D（塩基Dは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式〔7〕で表される化合物と反応させる方法、である前記製造方法。

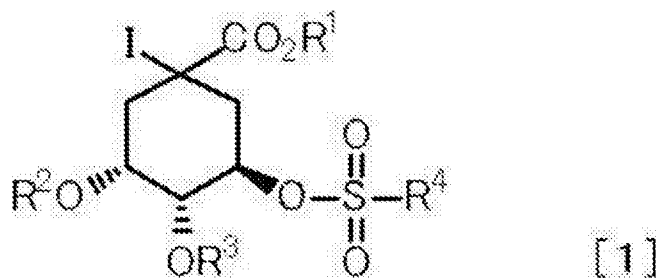
[化3]



（式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成してもよく； R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル

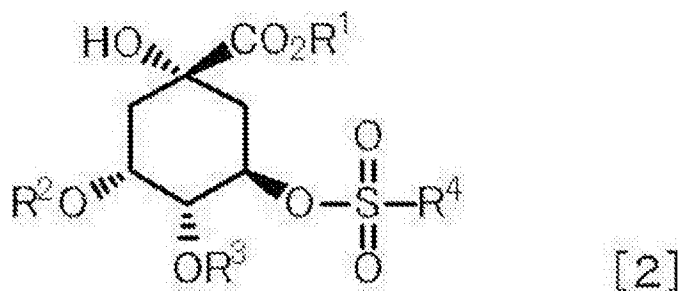
基または置換されてもよいアリール基を示す。)

[化4]



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、前記と同様の意味を有する。)

[化5]



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、前記と同様の意味を有する。)

[化6]



(式中、R⁵は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアリールオキシ基を示し；R⁶は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。)

[化7]



(式中、R⁵は、前記と同様の意味を有する。)

[化8]



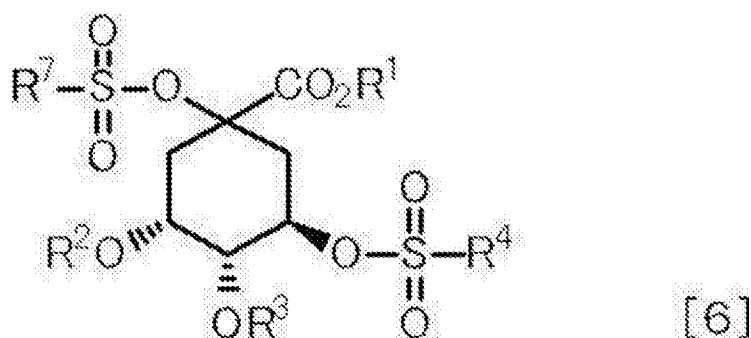
(式中、R⁷は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されてもよいアリール基を示し；X¹は、ハロゲン原子を示す。)

[化9]



(式中、 R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化10]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化11]



(式中、 M^1 は、水素原子、アルカリ金属、銀原子、トリヨードメチル基またはアンモニウム基を示す。)

[0007] <2> R^1 がカルボキシル保護基である<1>に記載の製造方法。

[0008] <3> R^2 および R^3 が一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成している、<1>または<2>に記載の製造方法。

[0009] <4> 一般式[1]で表される化合物が、単離されない、<1>~<3>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0010] <5> 塩基Eが、有機塩基である、<1>~<4>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0011] <6> R^5 が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいフェノキシ基である<1>~<5>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0012] <7> R^7 が置換されてもよいフェニル基である<1>~<6>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0013] <8> 下記一般式[8]で表される化合物の製造方法であって、前記方法は、下記一般式[2]で表される化合物を、方法1a、方法2aまたは方法3aのいずれかによって反応させることを含み、

前記方法1aは、塩基A（塩基Aは、有機塩基または無機塩基を示す。）の

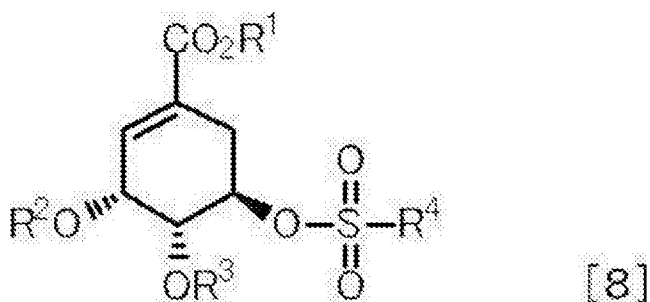
存在下または不存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔3〕で表される化合物および塩基E（塩基Eは、有機塩基または無機塩基を示す。）と反応させる方法であり、

前記方法2aは、塩基B（塩基Bは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔4〕で表される化合物、ヨウ素および塩基E（塩基Eは、前記と同様の意味を有する。）と反応させる方法であり、

前記方法3aは、塩基C（塩基Cは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔5a〕で表される化合物または下記一般式〔5b〕で表される化合物と反応させて、下記一般式〔6〕で表される化合物を得た後、下記一般式〔6〕で表される化合物を、塩基D（塩基Dは、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式〔7〕で表される化合物および塩基E（塩基Eは、前記と同様の意味を有する。）と反応させる方法であり、

前記方法1a、および、前記方法2aにおいては、下記一般式〔2〕で表される化合物から下記一般式〔8〕で表される化合物への変換を同一容器内で行い、前記方法3aにおいては、下記一般式〔6〕で表される化合物から下記一般式〔8〕で表される化合物への変換を同一容器内で行う、前記製造方法。

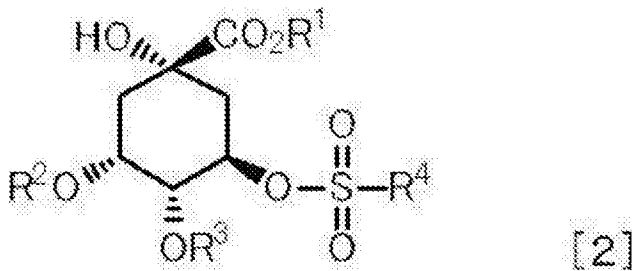
[化12]



（式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_1

-₃アルキレン基を形成してもよく；R⁴は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されてもよいアリール基を示す。）

[化13]



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、前記と同様の意味を有する。)

[化14]



(式中、R⁵は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアリールオキシ基を示し；R⁶は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。)

[化15]



(式中、R⁵は、前記と同様の意味を有する。)

[化16]



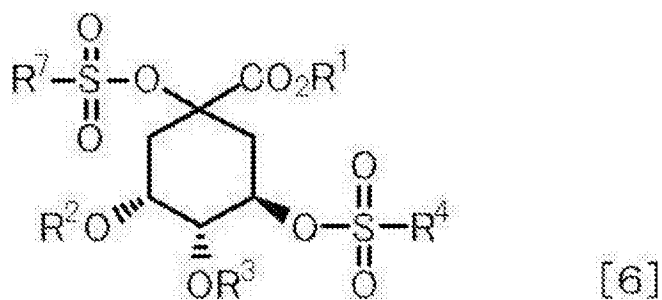
(式中、R⁷は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されてもよいアリール基を示し；X¹は、ハロゲン原子を示す。)

[化17]



(式中、R⁷は、前記と同様の意味を有する。)

[化18]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化19]



(式中、 M^1 は、水素原子、アルカリ金属、銀原子、トリヨードメチル基またはアンモニウム基を示す。)

[0014] <9> R^1 がカルボキシル保護基である<8>に記載の製造方法。

[0015] <10> R^2 および R^3 が一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成している、<8>または<9>に記載の製造方法。

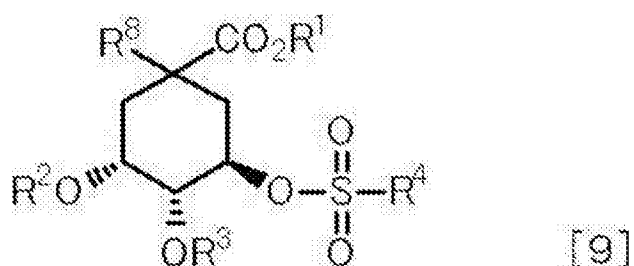
[0016] <11> 塩基Eが、有機塩基である、<8>~<10>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0017] <12> R^5 が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいフェノキシ基である<8>~<11>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0018] <13> R^7 が置換されてもよいフェニル基である<8>~<12>のいずれか1つに記載の製造方法。

[0019] <14> 下記一般式[9]で表される化合物。

[化20]



(式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原

子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成してもよく； R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示し； R^8 は、ヨウ素原子または下記一般式〔10〕

〔化21〕



（式中、 R^7 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示す。）で表される基を示す。）

[0020] <15> R^1 がカルボキシル保護基である<14>に記載の化合物。

[0021] <16> R^2 および R^3 が一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成している<14>または<15>に記載の化合物。

発明の効果

[0022] 本発明によれば、脱水反応の位置選択性が高く、副生成物の量が少なく、人体に対して安全なシキミ酸誘導体の製造法およびシキミ酸誘導体の製造法に用いられる中間体が提供される。本発明の製造法は、シキミ酸誘導体の製造法として有用である。本発明の化合物は、シキミ酸誘導体を製造するための中間体として有用である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

C_{1-6} アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{2-6} アルケニル基とは、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、1,3-ブタジエニル、ペンテニルおよびヘキセ

ニル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₆アルケニル基を意味する。

C₂₋₆アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₆アルキニル基を意味する。

[0024] アリール基とは、フェニルまたはナフチル基などを意味する。

アルC₁₋₆アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチル基などのアルC₁₋₆アルキル基を意味する。

C₁₋₃アルキレン基とは、メチレン、エチレンまたはプロピレン基を意味する。

[0025] アリールオキシ基とは、フェノキシまたはナフチルオキシ基などを意味する。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基とは、メトキシメチルおよび1-エトキシエチル基などのC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基を意味する。

[0026] C₂₋₆アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリルおよびピバロイル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₆アルカノイル基を意味する。

アロイル基とは、ベンゾイルまたはナフトイル基などを意味する。

複素環式カルボニル基とは、ニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルまたはフロイル基などを意味する。

アシル基とは、ホルミル基、C₂₋₆アルカノイル基、アロイル基または複素環式カルボニル基などを意味する。

[0027] C₁₋₆アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよび1,1-ジメチルプロポキシカルボニル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基を意味する。

アリールオキシカルボニル基とは、フェニルオキシカルボニルまたはナフチルオキシカルボニル基などを意味する。

[0028] C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルお

よびプロピルスルホニル基などのC₁₋₆アルキルスルホニル基を意味する。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル基などを意味する。

[0029] シリル基とは、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、トリブチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリル基などを意味する。

[0030] アンモニウム基とは、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、プロピルアンモニウム、ジプロピルアンモニウム、トリプロピルアンモニウム、テトラプロピルアンモニウム、ブチルアンモニウム、ジブチルアンモニウム、トリブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、ペンチルアンモニウム、ジペンチルアンモニウム、トリペンチルアンモニウム、テトラペンチルアンモニウム、ヘキシルアンモニウム、ジヘキシルアンモニウム、トリヘキシルアンモニウム、テトラヘキシルアンモニウム、ヘプチルアンモニウム、ジヘプチルアンモニウム、トリヘプチルアンモニウム、テトラヘプチルアンモニウム、オクチルアンモニウム、ジオクチルアンモニウム、トリオクチルアンモニウム、テトラオクチルアンモニウム、アセチルコリン、アセチルチオコリン、ベンゾイルコリン、ベンゾイルチオコリン、ベンジルトリエチルアンモニウム、ブチリルコリン、ブチリルチオコリン、(2-ヒドロキシエチル)トリメチルアンモニウム、1,1-ジメチル-4-フェニルピペラジニウム、(ジメチル)(ジオクタデシル)アンモニウム、(エチル)(トリメチル)アンモニウム、(エチル)(トリプロピル)アンモニウム、(フェロセニルメチル)(トリメチル)アンモニウム、(2-ヒドロキシエチル)(トリエチル)アンモニウム、(2-ヒドロキシプロピル)(トリメチル)アンモニウム、(トリエチル)(フェニル)アンモニウム、(トリメチル)(フェニル)アンモニウム、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(トリメチル)アンモニウムまたは(トリメチル)(2

ー（（トリメチルシリル）メチル）ベンジル）アンモニウム基などを意味する。

[0031] ヒドロキシル保護基としては、通常の水素キシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、16~366頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。

具体例としては、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基またはシリル基などが挙げられる。

[0032] アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、696~926頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。

具体例としては、アルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基などが挙げられる。

[0033] カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、533~646頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。

具体例としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アリール基、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基またはシリル基などが挙げられる。

[0034] アルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウムまたはフランシウムなどが挙げられる。

[0035] 脂肪族炭化水素類としては、ペンタン、ヘキサンまたはシクロヘキサンなどが挙げられる。

ハロゲン化炭化水素類としては、塩化メチレン、クロロホルムまたは1,2-ジクロロエタンなどが挙げられる。

アルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノールまたは2-メチル-2-プロパノールなどが挙げられる。

エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルなどが挙げられる。

エステル類としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピルまたは酢酸ブチルなどが挙げられる。

ケトン類としては、アセトン、2-ブタノンまたは4-メチル-2-ペンタノンなどが挙げられる。

ニトリル類としては、アセトニトリルなどが挙げられる。

アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリドンなどが挙げられる。

スルホキシド類としては、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。

芳香族炭化水素類としては、ベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエンまたはキシレンなどが挙げられる。

[0036] 有機塩基としては、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾールまたはN-メチルイミダゾールなどが挙げられる。

。

無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0037] R^2 および R^3 が一緒になって形成する C_{1-3} アルキレン基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基、保護されてもよいカルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0038] R^4 の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基および保護されてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^4 のアリール基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基、保護されてもよいカルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0039] R^5 のアリール基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基、保護されてもよいカルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^5 のアリールオキシ基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基、保護されてもよいカルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0040] R^6 の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基および保護されてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

。

[0041] R^7 の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基および保護されてもよいカルボキシル基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

。

R^7 のアリール基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、保護されてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0042] 本発明の製造法において、好ましい製造法としては、以下の製造法が挙げられる。

[0043] R^1 が、カルボキシル保護基である化合物を用いる製造法が好ましい。

[0044] R^2 が、ヒドロキシル保護基であり、 R^3 が、ヒドロキシル保護基である化合物、または、 R^2 および R^3 が、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基である化合物を用いる製造法が好ましい。

R^2 および R^3 が、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基である化合物を用いる製造法がより好ましい。

[0045] R^4 が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキル基で置換されてもよいアリール基である化合物を用いる製造法が好ましく、 R^4 が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキル基で置換されてもよいフェニル基である化合物を用いる製造法がより好ましい。

[0046] R^5 が、置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいフェノキシ基である化合物を用いる製造法が好ましく、 R^5 が、フェニル基またはフェノキシ基である化合物を用いる製造法がより好ましい。

[0047] R^6 が、 C_{1-6} アルキル基である化合物を用いる製造法が好ましい。

[0048] R^7 が、置換されてもよいアリール基である化合物を用いる製造法が好ましく、 R^7 が、置換されてもよいフェニル基である化合物を用いる製造法がより好ましく、 R^7 が、ニトロ基で置換されたフェニル基である化合物を用いる製

造法がさらに好ましい。

[0049] R^5 が、置換されてもよいアリールオキシ基であり、 R^6 が、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物を用いる製造法が好ましく、 R^5 が、アリールオキシ基であり、 R^6 が、 C_{1-6} アルキル基である化合物を用いる製造法がより好ましく、 R^5 が、フェノキシ基であり、 R^6 が、 C_{1-6} アルキル基である化合物を用いる製造法がさらに好ましい。

[0050] R^4 が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキル基で置換されてもよいアリール基である化合物であるとき、 R^7 が、ニトロ基で置換されたフェニル基である化合物を用いる製造法が好ましい。

[0051] 塩基Aが、有機塩基である化合物を用いる製造法が好ましく、塩基Aが、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンまたはイミダゾールである化合物を用いる製造法がより好ましく、塩基Aが、イミダゾールである化合物を用いる製造法がさらに好ましい。

[0052] 塩基Bが、有機塩基である化合物を用いる製造法が好ましく、塩基Bが、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンまたはイミダゾールである化合物を用いる製造法がより好ましく、塩基Bが、イミダゾールである化合物を用いる製造法がさらに好ましい。

[0053] 塩基Cが、有機塩基である化合物を用いる製造法が好ましく、塩基Cが、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンまたはイミダゾールである化合物を用いる製造法がより好ましく、塩基Cが、N，N-ジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミンである化合物を用いる製造法がさらに好ましい。

[0054] 塩基Dが、有機塩基である化合物を用いる製造法が好ましく、塩基Dが、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンまたはイミダゾールである化合物を用いる製造法がより好ましく、塩基Dが、イミダゾールである化合物を用いる製造法がさらに好ましい。

[0055] 塩基Eが、有機塩基である化合物を用いる製造法が好ましく、塩基Eが、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンまたはイミ

ダゾールである化合物を用いる製造法がより好ましく、塩基Eが、イミダゾールである化合物を用いる製造法がさらに好ましい。

[0056] 塩基Aおよび塩基Eは、同一の種類の塩基であってもよい。

塩基Bおよび塩基Eは、同一の種類の塩基であってもよい。

塩基Dおよび塩基Eは、同一の種類の塩基であってもよい。

[0057] M^1 が、アルカリ金属である化合物を用いる製造法が好ましく、 M^1 が、ナトリウムまたはカリウムである化合物を用いる製造法がより好ましい。

[0058] 本発明の一般式〔1〕の化合物において、好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

[0059] R^1 が、カルボキシル保護基である化合物が好ましい。

R^2 が、ヒドロキシル保護基であり、 R^3 が、ヒドロキシル保護基である化合物、または R^2 および R^3 が、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基である化合物が好ましい。

R^2 および R^3 が、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基である化合物がより好ましい。

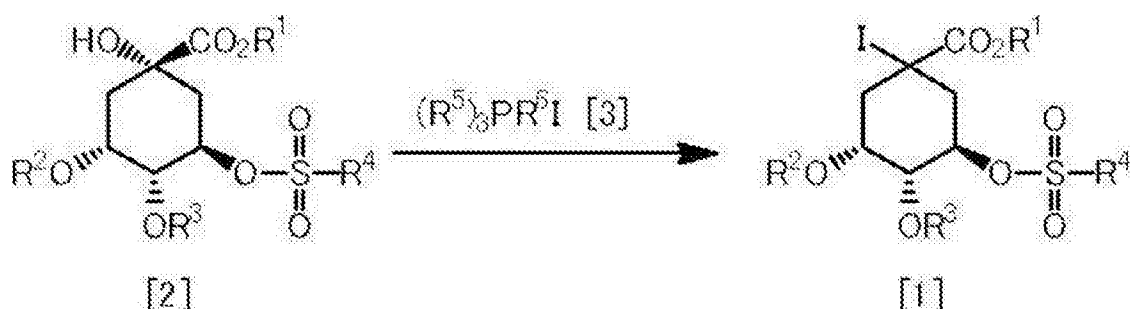
R^4 が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキル基で置換されてもよいアリール基である化合物が好ましく、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキル基で置換されてもよいフェニル基である化合物がより好ましい。

[0060] 次に、本発明の製造法について説明する。

[0061] (方法1)

(工程1-1)

[化22]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、前記と同様の意味を有する。)

[0062] 一般式〔1〕で表される化合物は、塩基A（塩基Aは、前記と同様の意味を有する。）の存在下または不存在下、一般式〔2〕で表される化合物を、一般式〔3〕で表される化合物と反応させることにより、製造することができる。この反応は、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、1970年、第35巻、2319～2326頁などに記載の方法またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

[0063] この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類およびエステル類が挙げられ、エステル類がより好ましく、酢酸エチルがさらに好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～50倍量（v/w）であればよく、1～20倍量（v/w）が好ましい。

[0064] この反応に使用される一般式〔3〕で表される化合物としては、例えば、（メチル）（トリフェノキシ）ホスホニウムヨージド、（エチル）（トリフェノキシ）ホスホニウムヨージド、（プロピル）（トリフェノキシ）ホスホニウムヨージド、（メチル）（トリフェニル）ホスホニウムヨージド、（エチル）（トリフェニル）ホスホニウムヨージド、（プロピル）（トリフェニル）ホスホニウムヨージド、（メチル）（トリス（*o*-トリルオキシ））ホスホニウムヨージド、（メチル）（トリス（*m*-トリルオキシ））ホスホニウムヨージド、（メチル）（トリス（*p*-トリルオキシ））ホスホニウムヨージド、（メチル）（トリ（*o*-トリル））ホスホニウムヨージド、（メチル）（トリ（*m*-トリル））ホスホニウムヨージドおよび（メチル）（トリ

(p-トリル)) ホスホニウムヨージドが挙げられ、(メチル)(トリフェノキシ)ホスホニウムヨージド、(エチル)(トリフェノキシ)ホスホニウムヨージド、(メチル)(トリフェニル)ホスホニウムヨージドおよび(エチル)(トリフェニル)ホスホニウムヨージドが好ましい。

一般式〔3〕で表される化合物の使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、0.5~10倍モルであればよく、0.8~5.0倍モルが好ましく、1.0~2.0倍モルがより好ましい。

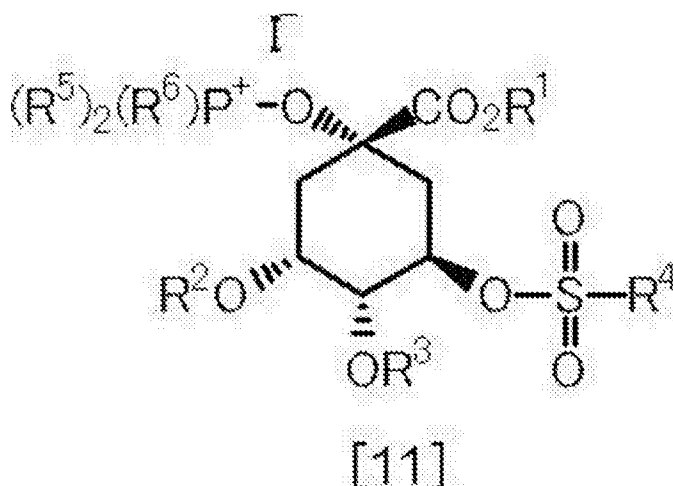
[0065] この反応に所望により使用される塩基Aの使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1~10倍モルであればよく、1~5倍モルが好ましい。

[0066] 反応温度は、0~100℃であればよく、10~70℃が好ましい。

反応時間は、1分間~100時間であればよく、1分間~50時間が好ましい。

[0067] この反応では、一般式〔11〕

[化23]



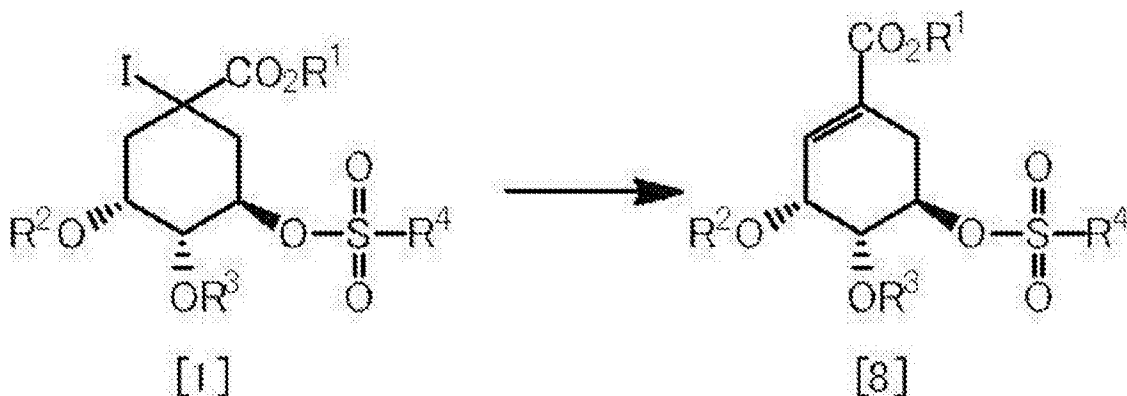
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、前記と同様の意味を有する。)で表される化合物が、中間体として存在する。

この反応では、一般式〔11〕で表される化合物を単離しないことが好ましい。

また、一般式〔1〕で表される化合物は、単離することなく、そのまま次の工程に使用することが好ましい。

[0068] (工程 1 - 2)

[化24]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。)

[0069] 一般式 [8] で表される化合物は、一般式 [1] で表される化合物を塩基 E (塩基 E は、前記と同様の意味を有する。) と反応させることにより、製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類およびエステル類が挙げられ、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式 [1] で表される化合物に対して、1~50倍量 (v/w) であればよく、1~20倍量 (v/w) が好ましい。

[0070] 塩基 E の使用量は、一般式 [1] で表される化合物の塩に対して、1~10倍モルであればよく、1~5倍モルが好ましい。

[0071] 反応温度は、0~100℃であればよく、10~80℃が好ましい。

反応時間は、1~100時間であればよく、1~50時間が好ましい。

[0072] (方法 1) の説明においては、反応を詳細に説明するため、各工程を区別

して説明した。しかし、一般式〔8〕で表される化合物を工業的に製造するためには、例えば、（工程１－１）および（工程１－２）を同一容器内で行うことができる。

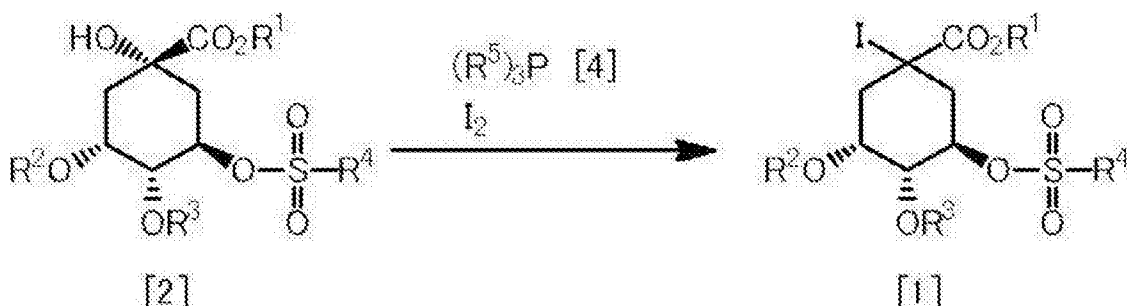
具体的には、塩基Ａ（塩基Ａは、前記と同様の意味を有する。）の存在下または不存在下、一般式〔２〕で表される化合物を、一般式〔３〕で表される化合物および塩基Ｅ（塩基Ｅは、前記と同様の意味を有する。）と反応させればよい。

[0073] 一般式〔１〕で表される化合物を単離せず、（工程１－１）および（工程１－２）を連続して同一容器内で行うことが好ましい。

[0074] （方法２）

（工程２－１）

[化25]



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、前記と同様の意味を有する。）

[0075] 一般式〔１〕で表される化合物は、塩基Ｂ（塩基Ｂは、前記と同様の意味を有する。）の存在下または不存在下、一般式〔２〕で表される化合物を、一般式〔４〕で表される化合物およびヨウ素と反応させることにより、製造することができる。この反応は、アッペル反応（Appel reaction）と呼ばれ、例えば、シンセシス（Synthesis）、2002年、1727～1727頁などに記載の方法またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

[0076] この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシ

ド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類およびエステル類が挙げられ、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルが好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～50倍量（v/w）であればよく、1～20倍量（v/w）が好ましい。

[0077] この反応に使用される一般式〔4〕で表される化合物としては、例えば、亜リン酸トリフェニル、亜リン酸トリ（*o*-トリル）、亜リン酸トリ（*m*-トリル）、亜リン酸トリ（*p*-トリル）、トリフェニルホスフィン、トリ（*o*-トリル）ホスフィン、トリ（*m*-トリル）ホスフィンおよびトリ（*p*-トリル）ホスフィンが挙げられ、トリフェニルホスフィンおよび亜リン酸トリフェニルが好ましい。

一般式〔4〕で表される化合物およびヨウ素の使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、0.5～10倍モルであればよく、0.8～5.0倍モルが好ましく、1.0～2.0倍モルがより好ましい。

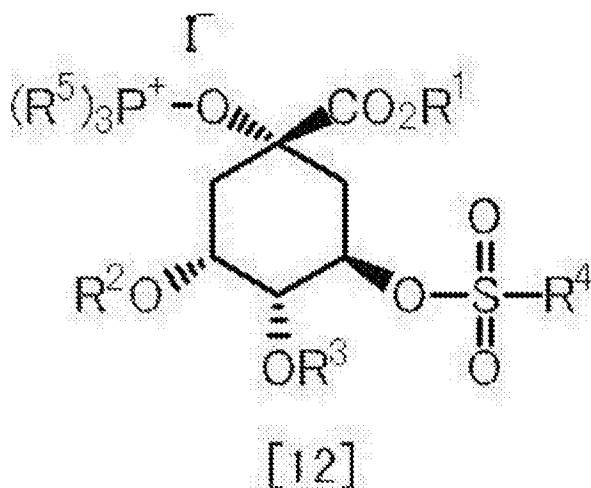
[0078] この反応に所望により使用される塩基Bの使用量は、一般式〔2〕で表される化合物の塩に対して、1～10倍モルであればよく、1～5倍モルが好ましい。

[0079] 反応温度は、0～100℃であればよく、10～70℃が好ましい。

反応時間は、1分間～100時間であればよく、1分間～50時間が好ましい。

[0080] この反応では、一般式〔12〕

[化26]



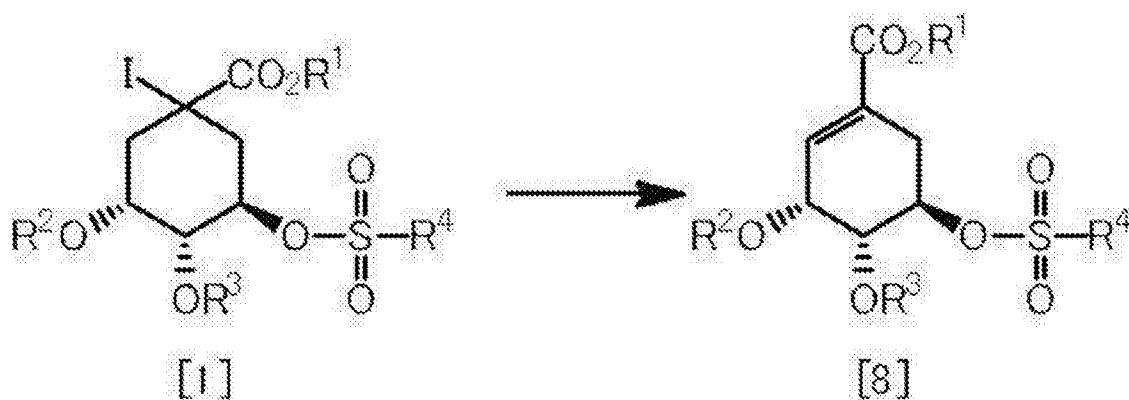
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、前記と同様の意味を有する。)で表される化合物が中間体として存在する。

この反応では、一般式 [12] で表される化合物を単離しないことが好ましい。

また、一般式 [1] で表される化合物は、単離せずに、そのまま次の工程に使用することが好ましい。

[0081] (工程 2-2)

[化27]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。)

[0082] 一般式 [8] で表される化合物は、一般式 [1] で表される化合物を塩基 E (塩基 E は、前記と同様の意味を有する。) と反応させることにより、製

造することができる。

この反応は、（工程 1 - 2）に準じて行えばよい。

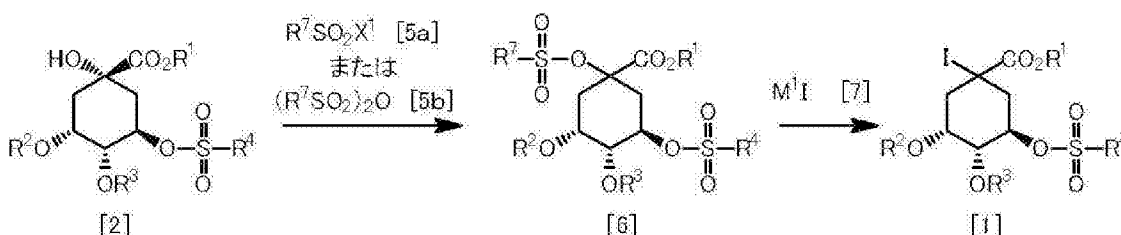
[0083] （方法 2）の説明においては、反応を詳細に説明するため、各工程を区別して説明した。しかし、一般式 [8] で表される化合物を工業的に製造するためには、例えば、（工程 2 - 1）および（工程 2 - 2）を同一容器内で行うことができる。

具体的には、塩基 B（塩基 B は、前記と同様の意味を有する。）の存在下または不存在下、一般式 [2] で表される化合物を、一般式 [4] で表される化合物、ヨウ素および塩基 E（塩基 E は、前記と同様の意味を有する。）と反応させればよい。

[0084] 一般式 [1] で表される化合物を単離せず、（工程 2 - 1）および（工程 2 - 2）を連続して同一容器内で行うことが好ましい。

[0085] （方法 3）

[化 28]



（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、M¹およびX¹は、前記と同様の意味を有する。）

[0086] （工程 3 - 1）

一般式 [6] で表される化合物は、塩基 C（塩基 C は、前記と同様の意味を有する。）の存在下、一般式 [2] で表される化合物を、一般式 [5 a] で表される化合物または一般式 [5 b] で表される化合物と反応させることにより、製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類

、エーテル類、ケトン類、エステル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類が挙げられ、塩化メチレンがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔2〕で表される化合物に対して、1～50倍量（v／w）であればよく、1～20倍量（v／w）が好ましい。

[0087] この反応に使用される一般式〔5 a〕で表される化合物としては、例えば、ベンゼンスルホニルクロリド、*o*-トルエンスルホニルクロリド、*m*-トルエンスルホニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリド、*o*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、*m*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、*p*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド、*o*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*m*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*p*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホニルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドが挙げられ、*o*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*m*-ニトロベンゼンスルホニルクロリドおよび*p*-ニトロベンゼンスルホニルクロリドが好ましい。

この反応に使用される一般式〔5 b〕で表される化合物としては、例えば、ベンゼンスルホン酸無水物、*o*-トルエンスルホン酸無水物、*m*-トルエンスルホン酸無水物、*p*-トルエンスルホン酸無水物、*o*-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、*m*-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、*p*-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸無水物、*o*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、*m*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、*p*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸無水物、2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸無水物およびメタンスルホン酸無水物が挙げられ、*o*-ニトロベンゼンスル

ホン酸無水物、*m*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物および *p*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物が好ましい。

一般式〔5 a〕で表される化合物または一般式〔5 b〕で表される化合物の使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、0.5~10倍モルであればよく、0.8~5.0倍モルが好ましく、1.0~2.0倍モルがより好ましい。

[0088] 塩基Cの使用量は、一般式〔2〕で表される化合物に対して、0.5~10倍モルであればよく、0.8~8.0倍モルが好ましく、1.0~6.0倍モルがより好ましい。

[0089] 反応温度は、0~100℃であればよく、10~70℃が好ましい。

反応時間は、1~100時間であればよく、1~50時間が好ましい。

[0090] (工程3-2)

一般式〔1〕で表される化合物は、塩基D（塩基Dは、前記と同様の意味を有する。）の存在下または不存在下、一般式〔6〕で表される化合物を、一般式〔7〕で表される化合物と反応させることにより、製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類およびエステル類が挙げられ、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔6〕で表される化合物に対して、1~50倍量（v/w）であればよく、1~20倍量（v/w）が好ましい。

[0091] この反応に所望により使用される塩基Dの使用量は、一般式〔6〕で表される化合物に対して、1~10倍モルであればよく、1~5倍モルが好ましい。

[0092] この反応に使用される一般式〔7〕で表される化合物としては、例えば、

ヨウ化水素、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、四ヨウ化炭素およびヨウ化銀が挙げられ、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムが好ましい。

一般式〔7〕で表される化合物の使用量は、一般式〔6〕で表される化合物に対して、0.5～10倍モルであればよく、0.8～5.0倍モルが好ましく、1.0～3.0倍モルがより好ましい。

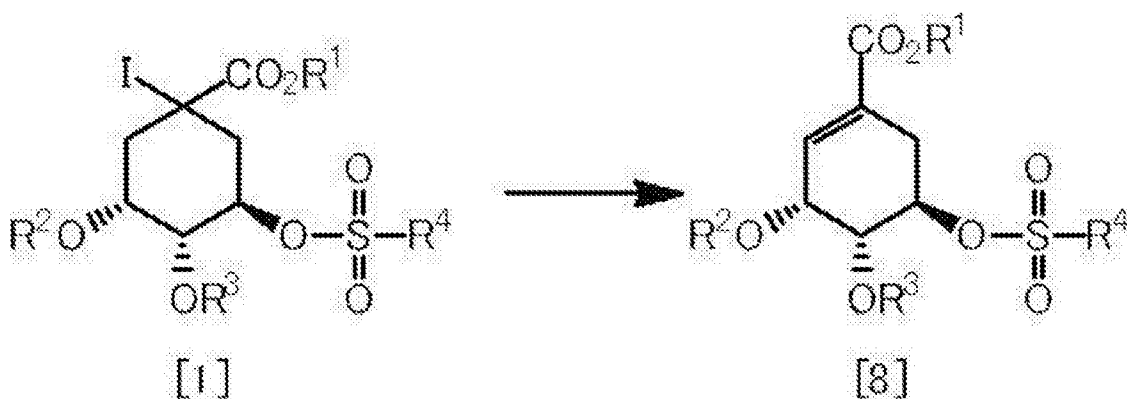
[0093] 反応温度は、0～100℃であればよく、10～90℃が好ましく、10～80℃がより好ましい。

反応時間は、1分間～100時間であればよく、1分間～50時間が好ましい。

一般式〔1〕で表される化合物は、単離せずに、そのまま次の工程に使用することが好ましい。

[0094] (工程3-3)

[化29]



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、前記と同様の意味を有する。)

[0095] 一般式〔8〕で表される化合物は、一般式〔1〕で表される化合物を塩基E（塩基Eは、前記と同様の意味を有する。）と反応させることにより、製造することができる。

この反応は、(工程1-2)に準じて行えばよい。

[0096] (方法3)の説明においては、反応を詳細に説明するため、各工程を区別して説明した。しかし、一般式〔8〕で表される化合物を工業的に製造するためには、例えば、(工程3-2)および(工程3-3)を同一容器内で行うことができる。

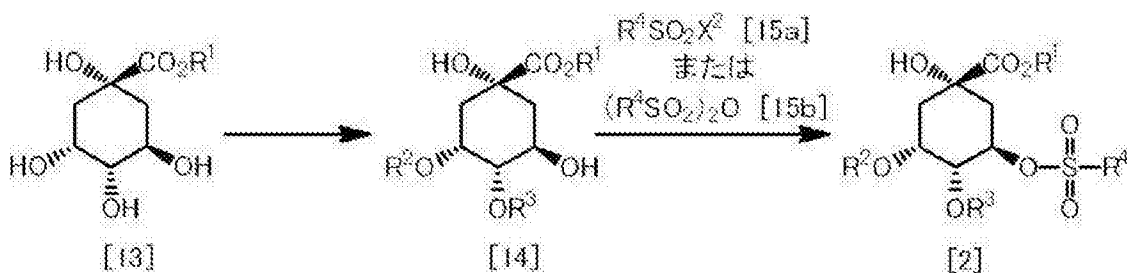
具体的には、塩基D（塩基Dは、前記と同様の意味を有する。）の存在下または不存在下、一般式〔6〕で表される化合物を、一般式〔7〕で表される化合物および塩基E（塩基Eは、前記と同様の意味を有する。）と反応させればよい。

[0097] 一般式〔1〕で表される化合物を単離せず、（工程3-2）および（工程3-3）を連続して同一容器内で行うことが好ましい。

[0098] 次に、原料として使用される一般式〔2〕で表される化合物の製造法について説明する。

（方法A）

[化30]



（式中、 X^2 は、ハロゲン原子を示し； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。）

[0099] （工程A-1）

一般式〔13〕で表される化合物として、例えば、（1S, 3R, 4S, 5R）-エチル 1, 3, 4, 5-テトラヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート（キナ酸エチルエステル）が知られている。

一般式〔14〕で表される化合物は、一般式〔13〕で表される化合物のヒドロキシル基を保護することにより製造することができる。

この反応は、例えば、特開平11-349583号公報に記載の方法またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

[0100] （工程A-2）

一般式〔2〕で表される化合物は、塩基の存在下、一般式〔14〕で表される化合物に一般式〔15a〕で表される化合物または一般式〔15b〕で

表される化合物を反応させることにより、製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類およびピリジン類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類およびピリジン類が挙げられ、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルおよびピリジンがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔14〕で表される化合物に対して、1～50倍量（v/w）であればよく、1～20倍量（v/w）が好ましい。

[0101] この反応に使用される一般式〔15a〕で表される化合物としては、例えば、ベンゼンスルホニルクロリド、*o*-トルエンスルホニルクロリド、*m*-トルエンスルホニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリド、*o*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、*m*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、*p*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド、*o*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*m*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*p*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホニルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドが挙げられ、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドが好ましい。

この反応に使用される一般式〔15b〕で表される化合物としては、例えば、ベンゼンスルホン酸無水物、*o*-トルエンスルホン酸無水物、*m*-トルエンスルホン酸無水物、*p*-トルエンスルホン酸無水物、*o*-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、*m*-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、*p*-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンス

ルホン酸無水物、*o*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、*m*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、*p*-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸無水物、2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸無水物およびメタンスルホン酸無水物が挙げられ、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸無水物、*p*-トルエンスルホン酸無水物およびメタンスルホン酸無水物が好ましい。

一般式〔15a〕で表される化合物または一般式〔15b〕で表される化合物の使用量は、一般式〔14〕で表される化合物に対して、0.5~10倍モルであればよく、0.8~5.0倍モルが好ましく、1.0~2.0倍モルがより好ましい。

[0102] この反応に使用される塩基としては、有機塩基および無機塩基が挙げられ、有機塩基が好ましく、ピリジン、トリエチルアミンおよびN,N-ジメチルアミノピリジンより好ましい。

塩基の使用量は、一般式〔14〕で表される化合物に対して、0.5~10倍モルであればよく、0.8~5.0倍モルが好ましく、1.0~2.0倍モルがより好ましい。

[0103] 反応温度は、0~100℃であればよく、10~90℃が好ましく、10~80℃がより好ましい。

反応時間は、1~100時間であればよく、1~50時間が好ましい。

[0104] 上記の製造法において、ヒドロキシル基およびカルボキシル基の保護基は、適宜組み替えることができる。

上記の製造法によって製造される化合物を単離精製する場合、抽出、晶出、蒸留またはカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法を用いることができる。

上記の製造法によって得られる化合物には、結晶多形、水和物または溶媒和物が存在する場合がある。本発明は、すべての結晶形、水和物または溶媒和物を使用することができる。

実施例

[0105] 次に、本発明を参考例、実施例および比較例を挙げて説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

¹H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、Bruker AV300 (Bruker社) を用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーの担体は、Wakosil C-200（和光純薬工業社）を用いた。

[0106] 各実施例において各略号は、以下の意味を有する。

Et : エチル

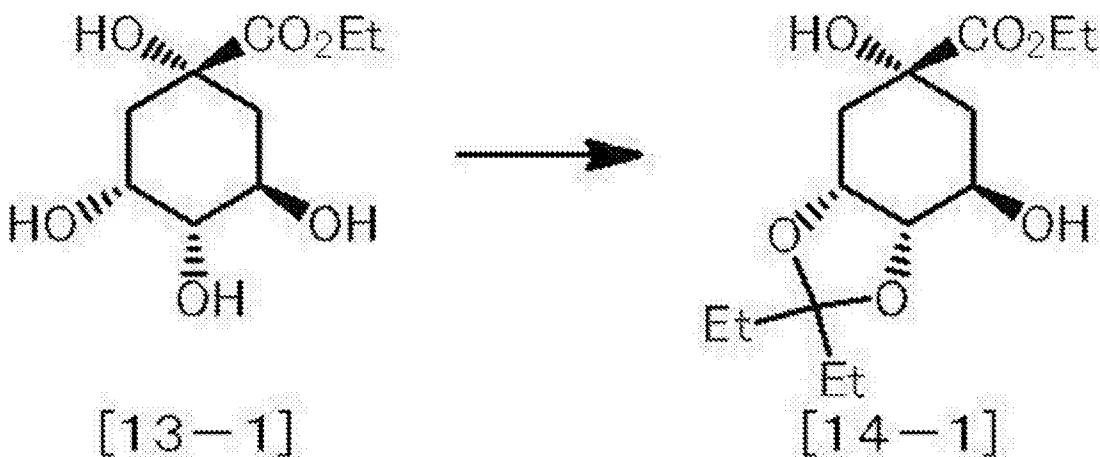
iPr : イソプロピル

Me : メチル

Ph: フェニル

[0107] 参考例 1

[化31]



[0108] 特開平 1 1-3 4 9 5 8 3 号公報に記載の方法で、(1 S, 3 R, 4 S, 5 R) -エチル 1, 3, 4, 5-テトラヒドロキシシクロヘキサancarボキシラート (キナ酸エチルエステル[1 3-1]) を得た。

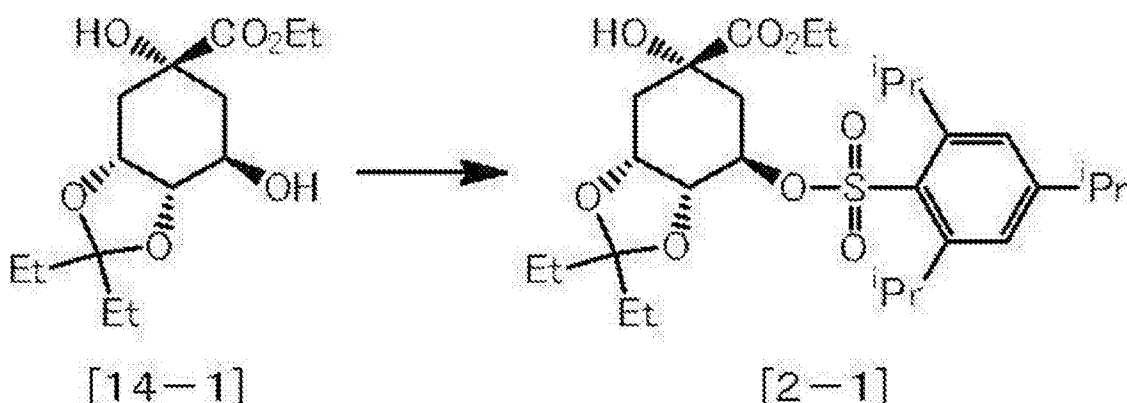
キナ酸エチルエステル[13-1] (34.4g) および濃硫酸 (765mg) のエタノール (82.0mL) 溶液に0℃で3-ペンタノン (390mL) を加えた後、3,3-ジエトキシペンタン (50.2g) を滴下し、0℃で4時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム (3.28g)、水 (200mL) および酢酸エチル (200mL) を加えた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒

を留去し、薄黄色油状物の (3 a R, 5 R, 7 R, 7 a S) - エチル 2, 2 - ジエチル - 5, 7 - ジヒドロキシヘキサヒドロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシラート [14 - 1] (32.4g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.40-4.50 (m, 1H), 4.28 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.30-2.52 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.52-1.94 (m, 4H), 1.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.96 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

[0109] 参考例 2

[化32]



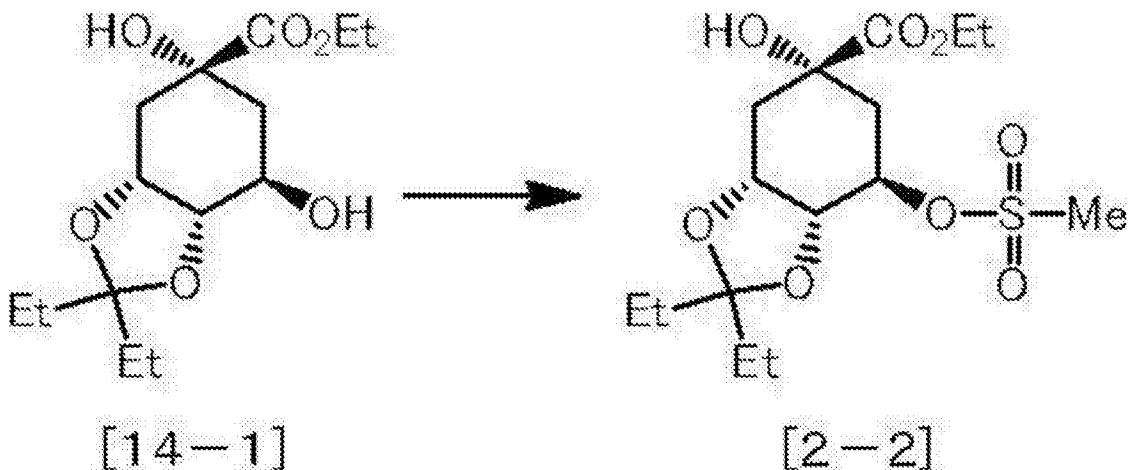
[0110] (3 a R, 5 R, 7 R, 7 a S) - エチル 2, 2 - ジエチル - 5, 7 - ジヒドロキシヘキサヒドロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシラート [14 - 1] (10.1g) のピリジン (69.0mL) 溶液に、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (15.8g) および N, N - ジメチルアミノピリジン (12.7g) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去した後、酢酸エチル (140mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (150mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、白色固体の (3 a R, 5 S, 7 R, 7 a R) - エチル 2, 2 - ジエチル - 5 - ヒドロキシ - 7 - ((2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) スルホニル) オキシ) ヘキサヒドロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシラート [2 - 1] (15.0g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.18 (s, 2H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.03-4.30 (m

, 5H), 3.29(s, 1H), 2.82-2.98(m, 1H), 2.45-2.54(m, 1H), 2.13-2.28(m, 2H), 1.90-2.01(m, 1H), 1.21-1.57(m, 25H), 0.77(t, J=7.5Hz, 3H), 0.59(t, J=7.5Hz, 3H).

[0111] 参考例 3

[化33]

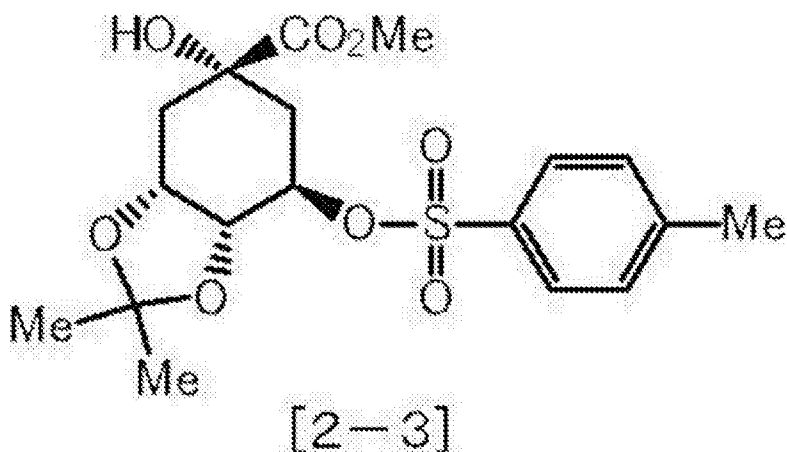


[0112] (3aR, 5R, 7R, 7aS) - エチル 2, 2-ジエチル-5, 7-ジヒドロキシヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[14-1] (14.3g) のテトラヒドロフラン (99.0mL) 溶液に、トリエチルアミン (8.28mL) およびメタンスルホニルクロリド (3.06mL) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル (100mL) および水 (100mL) を加えた後、有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 5S, 7R, 7aR) - エチル 2, 2-ジエチル-5-ヒドロキシ-7-((メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[2-2] (11.7g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 5.04-5.15(m, 1H), 4.48-4.56(m, 1H), 4.11-4.32(m, 3H), 3.34(s, 1H), 3.15(s, 3H), 2.16-2.35(m, 3H), 1.94-2.05(m, 1H), 1.59-1.93(m, 4H), 1.31(t, J=7.2Hz, 3H), 1.00(t, J=7.5Hz, 3H), 1.18(t, J=7.5Hz, 3H).

[0113] 参考例 4

[化34]



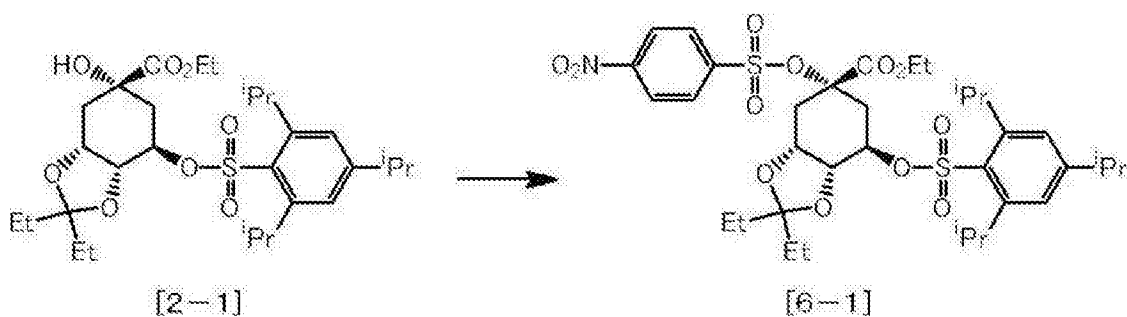
[0114] Journal of the American Chemical Society, 1997年、第119巻、681-690頁に記載の方法に準じて、(3aR, 5S, 7R, 7aR)-メチル 2, 2-ジメチルー5-ヒドロキシー-7-((p-トルエンスルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[2-4]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82-7.87(m, 2H), 7.30-7.37(m, 2H), 4.73-4.82(m, 1H), 4.39-4.45(m, 1H), 4.03-4.10(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.32(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.31-2.39(m, 1H), 2.21-2.25(m, 2H), 1.92-2.02(m, 1H), 1.26(s, 3H), 1.14(s, 3H).

[0115] 実施例 1

(1)

[化35]



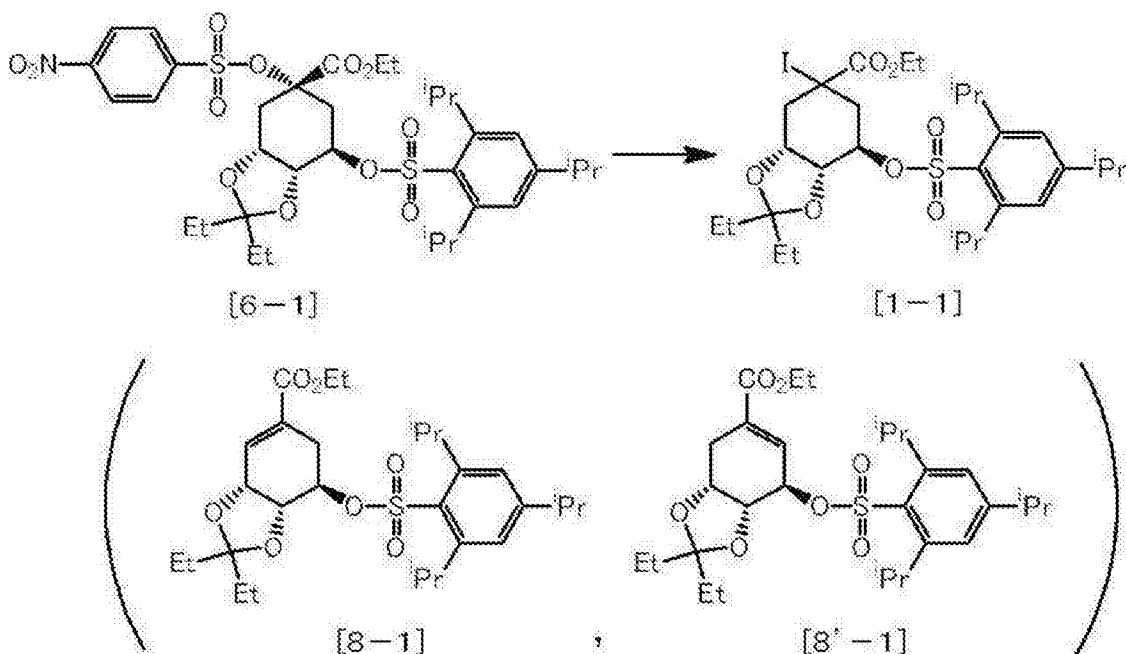
[0116] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2, 2-ジエチルー5-ヒドロキシー-7-((2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート

ト[2-1] (2.22g) の塩化メチレン (20.0mL) 溶液に、4-ニトロベンゼン
スルホニルクロリド (3.10g)、トリエチルアミン (2.23mL) およびN,N-
ジメチルアミノピリジン (1.95g) を加え、室温で30時間攪拌した。反応混合
物に酢酸エチル (20.0mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (2.00mL)
を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)
で精製し、薄黄色固体の (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2,2-
ジエチル-5-((4-ニトロフェニル)スルホニル)オキシ-7-
((2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキ
サヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[6-1] (1
.71g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34-8.42(m, 2H), 8.10-8.17(m, 2H), 7.17(s, 2H), 4.72-4.84(m
, 1H), 4.35-4.43(m, 1H), 3.95-4.33(m, 5H), 2.83-2.99(m, 2H), 2.59-2.75(m, 1H),
2.40-2.54(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 1.15-1.50(m, 25H), 0.72(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0
.60(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

[0117] (2)

[化36]



[0118] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2,2-ジエチル-5-((

(4-ニトロフェニル)スルホニル)オキシ) - 7 - (((2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[6-1] (73.9mg) の酢酸エチル (1.00mL) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (30.0mg) およびイミダゾール (20.4mg) を加え、60℃で15分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 7R, 7aR) - エチル 2, 2-ジエチル-5-ヨード-7 - (((2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[1-1] 50.4mgを得た。

NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[1-1]のほかに、[8-1]および[8'-1]が含まれていた。生成物における[1-1]、[8-1]および[8'-1]の比率は、55:43:2 (質量比) であった。

[0119] [1-1]

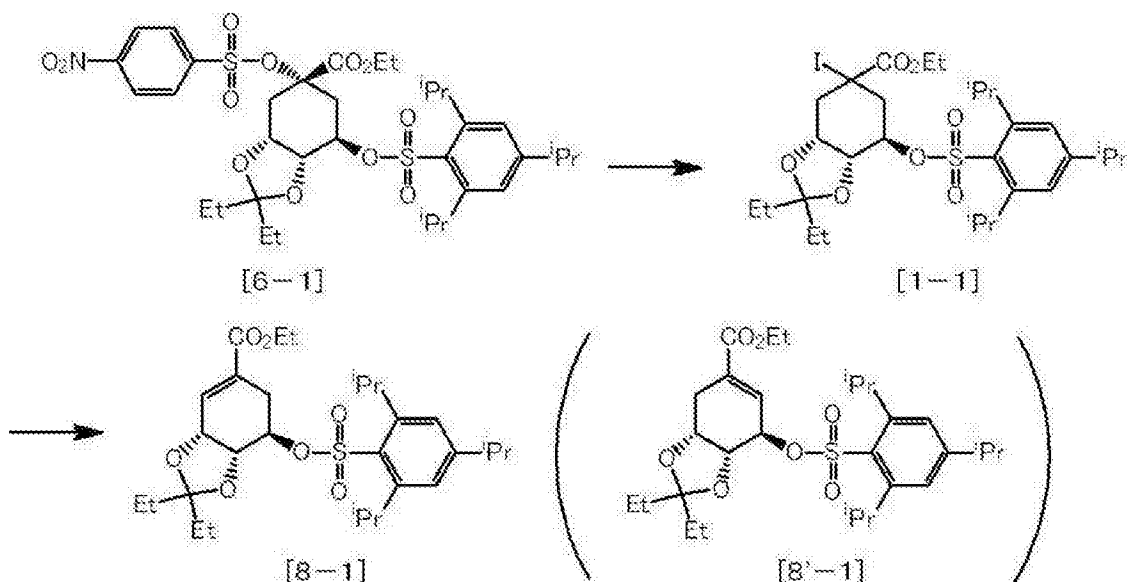
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.17(s, 2H), 4.63-4.73(m, 1H), 4.08-4.25(m, 5H), 3.90-3.97(m, 1H), 3.30-3.48(m, 2H), 2.82-2.95(m, 1H), 2.39-2.49(m, 1H), 2.22-2.35(m, 1H), 1.10-1.65(m, 25H), 0.72(t, J=7.5Hz, 3H), 0.58(t, J=7.5Hz, 3H).

[0120] [8-1]

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.17(s, 2H), 6.86-6.90(m, 1H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.71-4.77(m, 1H), 4.32(t, J=5.7Hz, 1H), 4.06-4.25(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.48-2.29(m, 1H), 1.42-1.65(m, 4H), 1.21-1.30(m, 21H), 0.86(t, J=7.5Hz, 3H), 0.72(t, J=7.5Hz, 3H).

[0121] (3)

[化37]

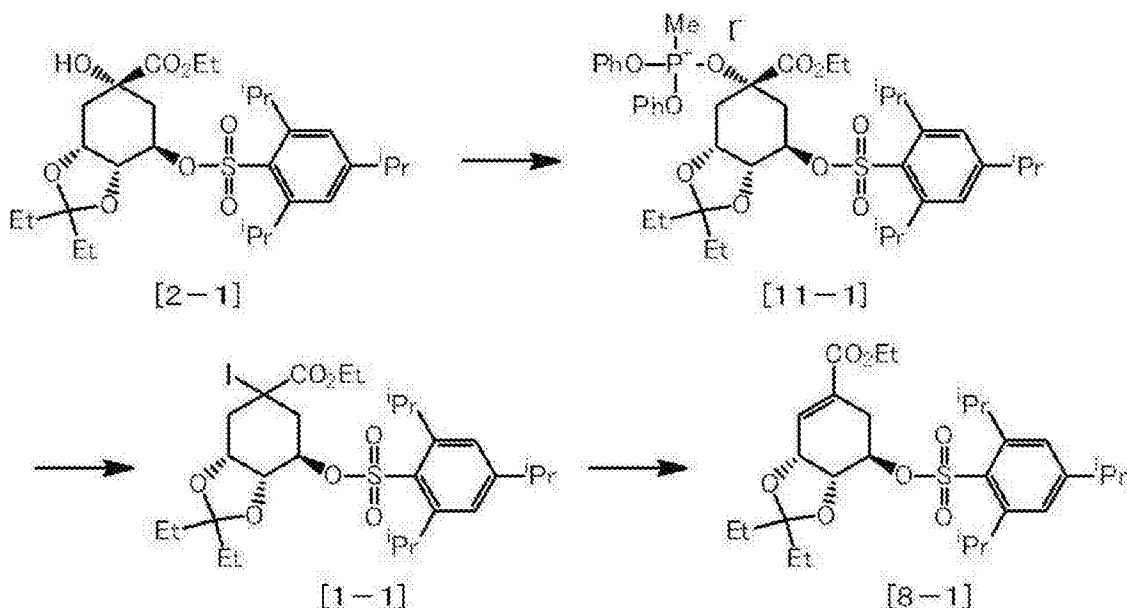


[0122] (3aR, 5S, 7R, 7aR) - エチル 2, 2 - ジエチル - 5 - ((4 - ニトロフェニル) スルホニル) オキシ) - 7 - (((2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) スルホニル) オキシ) ヘキサヒドロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシラート [6 - 1] (370mg) の酢酸エチル (2.50mL) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (112mg) およびイミダゾール (102mg) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 7R, 7aR) - エチル 2, 2 - ジエチル - 7 - (((2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) スルホニル) オキシ) - 3a, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシラート [8 - 1] (131mg) を得た。

NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[8 - 1]のほかに、[8' - 1]が含まれていた。生成物における[8 - 1]と[8' - 1]の比率は、95:5 (質量比) であった。

[0123] 実施例 2

[化38]

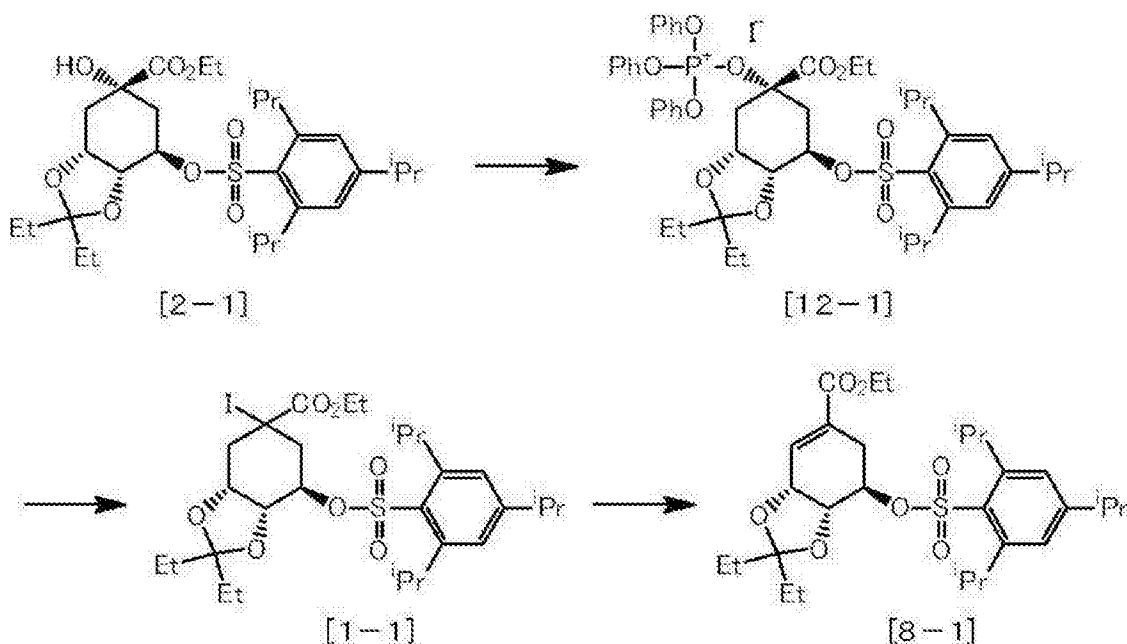


[0124] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2,2-ジエチル-5-ヒドロキシ-7-((2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート[2-1] (277mg) の酢酸エチル (2.50mL) 溶液に、(メチル)(トリフェノキシ)ホスホニウムヨード (341mg) およびイミダゾール (68.1mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 7R, 7aR)-エチル 2,2-ジエチル-7-((2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)-3a,6,7,7a-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート[8-1] (193mg) を得た。

NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[8-1]のほかに、[8'-1]が含まれていた。生成物における[8-1]と[8'-1]の比率は、98:2 (質量比) であった。

[0125] 実施例3

[化39]

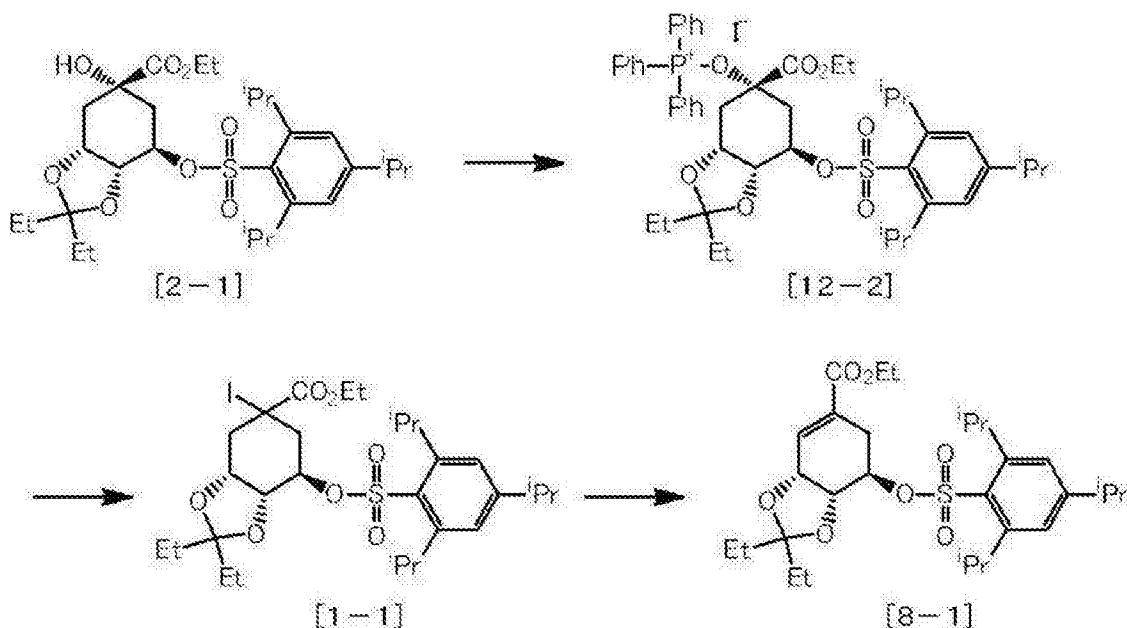


[0126] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2,2-ジエチル-5-ヒドロキシ-7-((2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート[2-1] (277mg) の酢酸エチル (2.50mL) 溶液に、亜リン酸トリフェニル (233mg)、ヨウ素 (190mg) およびイミダゾール (68.1mg) を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 7R, 7aR)-エチル 2,2-ジエチル-7-((2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)-3a,6,7,7a-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート[8-1] (206mg) を得た。

NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[8-1]のほかに、[8'-1]が含まれていた。生成物における[8-1]と[8'-1]の比率は、95:5 (質量比) であった。

[0127] 実施例4

[化40]

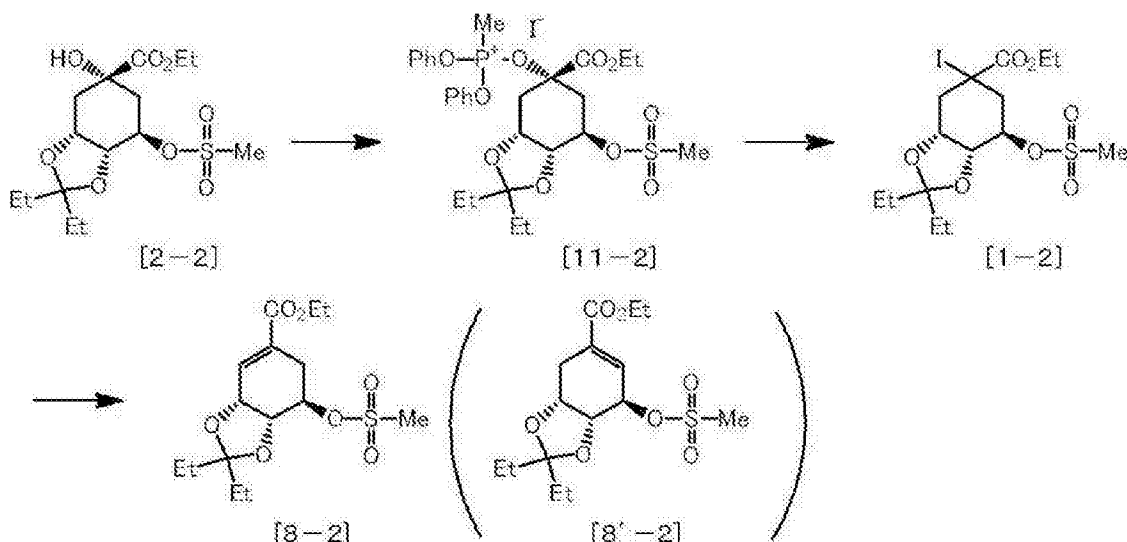


[0128] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2, 2-ジエチル-5-ヒドロキシー-7-((2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[2-1] (277mg) のテトラヒドロフラン (2.50mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (262mg)、ヨウ素 (254mg) およびイミダゾール (68.1mg) を加え、70℃で4時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 7R, 7aR)-エチル 2, 2-ジエチル-7-((2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)-3a, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[8-1] (51mg) を得た。

NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[8-1]のほかに、[8'-1]が含まれていた。生成物における[8-1]と[8'-1]の比率は、98:2 (質量比) であった。

[0129] 実施例 5

[化41]



[0130] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2, 2-ジエチル-5-ヒドロキシ-7-((メチルスルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート[2-2] (183mg) の酢酸エチル (2.50mL) 溶液に、(メチル)(トリフェノキシ)ホスホニウムヨージド (341mg) およびイミダゾール (68.1mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、無色油状物の (3aR, 7R, 7aR)-エチル 2, 2-ジエチル-7-((メチルスルホニル)オキシ)-3a, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシレート[8-2] (147mg) を得た。

NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[8-2]のほかに、[8'-2]が含まれていた。生成物における[8-2]と[8'-2]の比率は、97:3 (質量比) であった。

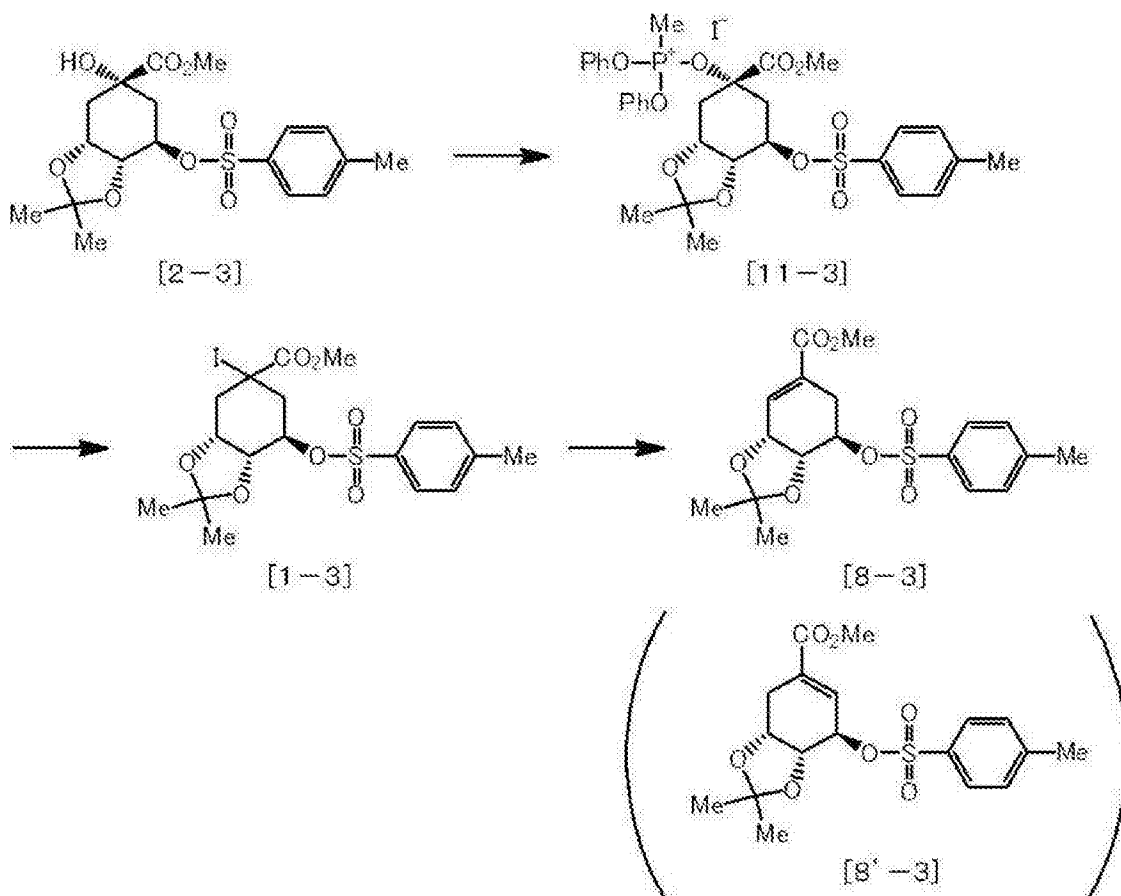
[0131] [8-2]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.93-6.99 (m, 1H), 4.78-4.87 (m, 2H), 4.19-4.35 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 4H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3

H), 0.85-0.96(m, 6H).

[0132] 実施例 6

[化42]



[0133] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-メチル 5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルー7-((p-トルエンスルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[2-3] (220mg) の酢酸エチル (2.50mL) 溶液に、(メチル)(トリフェノキシ)ホスホニウムヨージド (341mg) およびイミダゾール (68.1mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、白色固体の(3aR, 7R, 7aR)-メチル 2, 2-ジメチルー7-((p-トルエンスルホニル)オキシ)-3a, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシラート[8-3]

] (202mg) を得た。

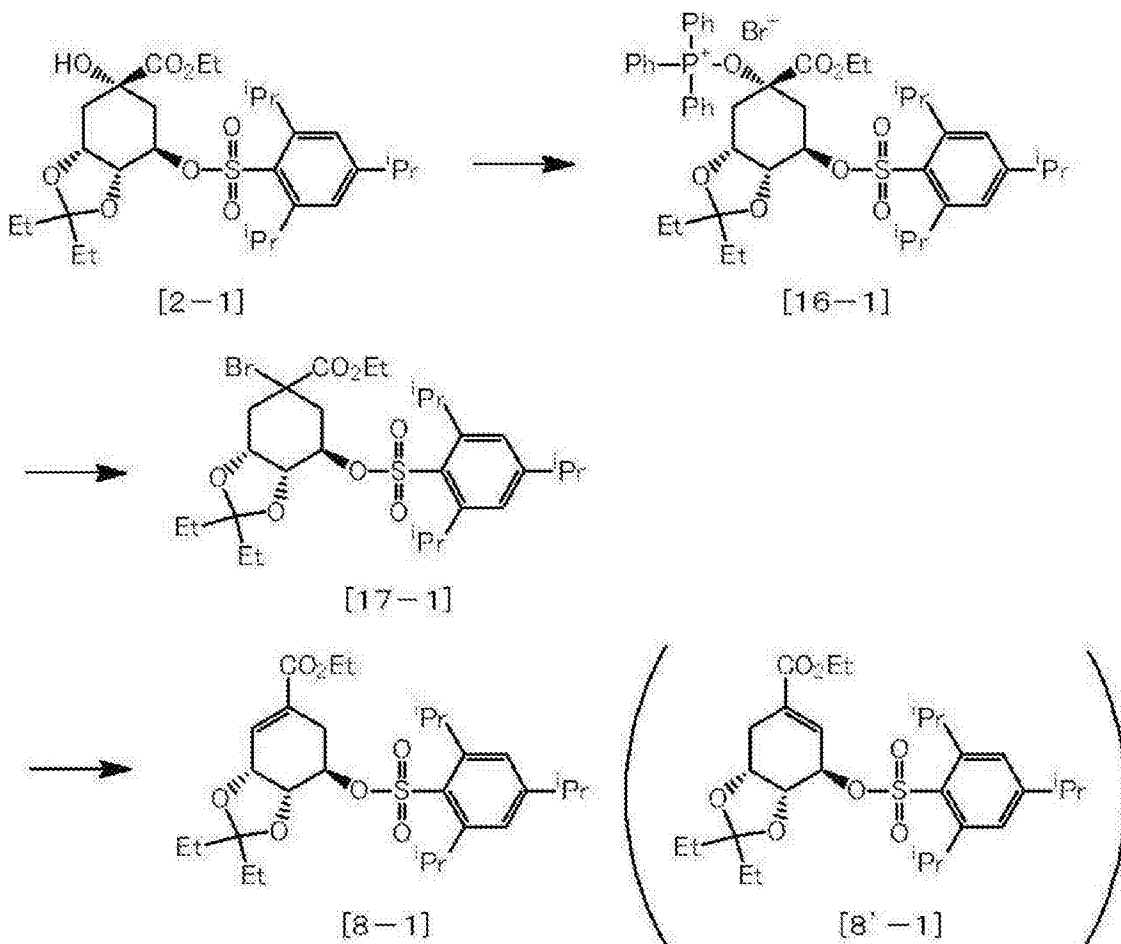
NMRスペクトルを測定した結果、得られた生成物には、[8-3]のほかに、[8'-3]が含まれていた。生成物における[8-3]と[8'-3]の比率は、99:1 (質量比) であった。

[0134] [8-3]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77-7.84 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.76-2.86 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[0135] 比較例 1

[化43]



[0136] (3aR, 5S, 7R, 7aR)-エチル 2, 2-ジエチル-5-ヒドロキシー-7-((2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル)オキシ)ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキシラー

ト[2-1] (277mg) のテトラヒドロフラン (2.50mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (262mg)、四臭化炭素 (199mg) およびイミダゾール (68.1mg) を加え、70°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5.00mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.00mL) を加えた。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物のNMRスペクトルを測定した結果、反応率は約40%であり、[8-1]、[8'-1]および[17-1]の比率は、74:2:23 (質量比) であった。

産業上の利用可能性

[0137] 本発明の化合物は、シキミ酸誘導体を製造するための中間体として有用である。本発明の製造法は、シキミ酸誘導体の製造法として有用である。

[0138] 2013年6月28日に出願された日本国特許出願2013-137381号の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。

本明細書に記載された全ての文献、特許出願、および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

請求の範囲

[請求項1]

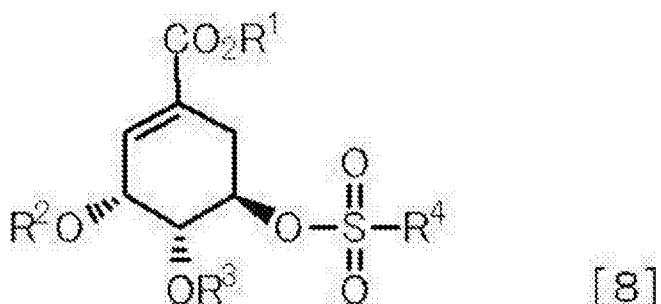
下記一般式〔8〕で表される化合物の製造方法であって、
前記方法は、下記一般式〔2〕で表される化合物を、方法1、方法2
または方法3のいずれかによって反応させて下記一般式〔1〕で表さ
れる化合物を得ること、得られた下記一般式〔1〕で表される化合物
を塩基E（塩基Eは、有機塩基または無機塩基を示す。）と反応させ
ることを含み、

前記方法1は、塩基A（塩基Aは、有機塩基または無機塩基を示す
。）の存在下または不存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を
、下記一般式〔3〕で表される化合物と反応させる方法であり、

前記方法2は、塩基B（塩基Bは、有機塩基または無機塩基を示す
。）の存在下または不存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を
、下記一般式〔4〕で表される化合物およびヨウ素と反応させる方法
であり、

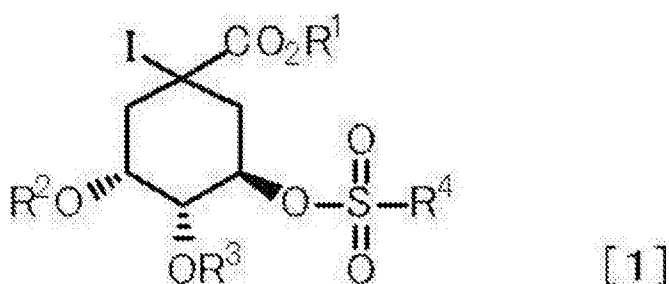
前記方法3は、塩基C（塩基Cは、有機塩基または無機塩基を示す
。）の存在下、下記一般式〔2〕で表される化合物を、下記一般式〔
5 a〕で表される化合物または下記一般式〔5 b〕で表される化合物
と反応させ、下記一般式〔6〕で表される化合物を得た後、下記一般
式〔6〕で表される化合物を、塩基D（塩基Dは、有機塩基または無
機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式〔7〕で表さ
れる化合物と反応させる方法、である前記製造方法。

[化1]



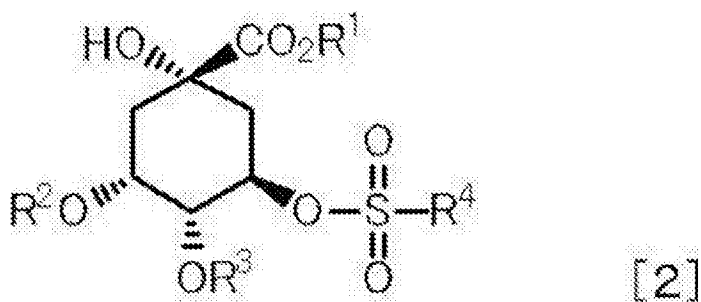
(式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成してもよく； R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示す。)

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。)

[化3]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。)

[化4]



(式中、 R^5 は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアリールオキシ基を示し； R^6 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキ

ル基を示す。)

[化5]



(式中、 R^5 は、前記と同様の意味を有する。)

[化6]



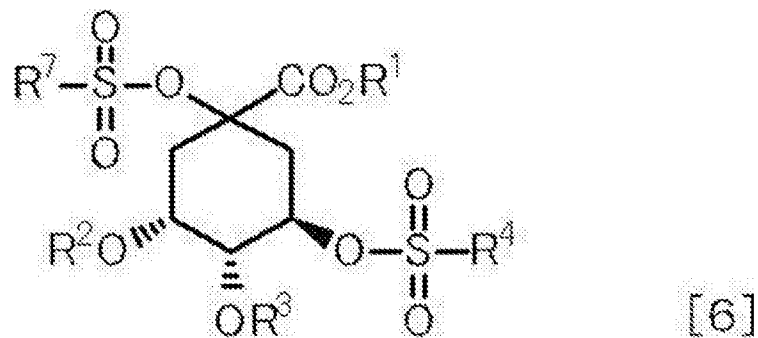
(式中、 R^7 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示し； X^1 は、ハロゲン原子を示す。)

[化7]



(式中、 R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化8]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化9]



(式中、 M^1 は、水素原子、アルカリ金属、銀原子、トリヨードメチル基またはアンモニウム基を示す。)

[請求項2] R^1 がカルボキシル保護基である請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] R^2 および R^3 が一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン

基を形成している、請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

[請求項4] 一般式 [1] で表される化合物が、単離されない、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項5] 塩基 E が、有機塩基である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

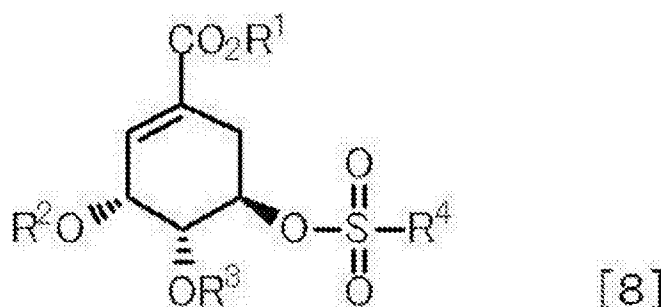
[請求項6] R^5 が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいフェノキシ基である請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項7] R^7 が置換されてもよいフェニル基である請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項8] 下記一般式 [8] で表される化合物の製造方法であって、
前記方法は、下記一般式 [2] で表される化合物を、方法 1 a、方法 2 a または方法 3 a のいずれかによって反応させることを含み、
前記方法 1 a は、塩基 A（塩基 A は、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式 [2] で表される化合物を、下記一般式 [3] で表される化合物および塩基 E（塩基 E は、有機塩基または無機塩基を示す。）と反応させる方法であり、
前記方法 2 a は、塩基 B（塩基 B は、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式 [2] で表される化合物を、下記一般式 [4] で表される化合物、ヨウ素および塩基 E（塩基 E は、前記と同様の意味を有する。）と反応させる方法であり、
前記方法 3 a は、塩基 C（塩基 C は、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下、下記一般式 [2] で表される化合物を、下記一般式 [5 a] で表される化合物または下記一般式 [5 b] で表される化合物と反応させて、下記一般式 [6] で表される化合物を得た後、下記一般式 [6] で表される化合物を、塩基 D（塩基 D は、有機塩基または無機塩基を示す。）の存在下または不存在下、下記一般式 [7] で表される化合物および塩基 E（塩基 E は、前記と同様の意味を有する。）と反応させる方法であり、

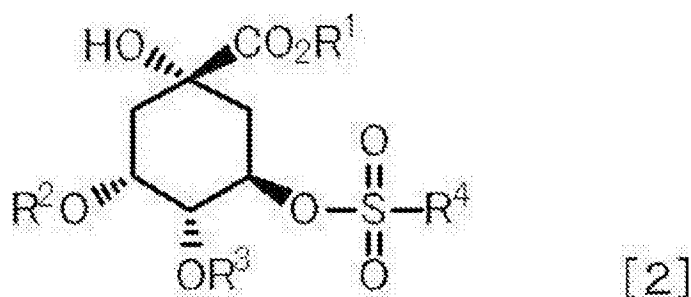
前記方法 1 a、および、前記方法 2 a においては、下記一般式 [2] で表される化合物から下記一般式 [8] で表される化合物への変換を同一容器内で行い、前記方法 3 a においては、下記一般式 [6] で表される化合物から下記一般式 [8] で表される化合物への変換を同一容器内で行う、前記製造方法。

[化10]



(式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成してもよく； R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示す。)

[化11]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同様の意味を有する。)

[化12]



(式中、 R^5 は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアリールオキシ基を示し； R^6 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。)

[化13]



(式中、 R^5 は、前記と同様の意味を有する。)

[化14]



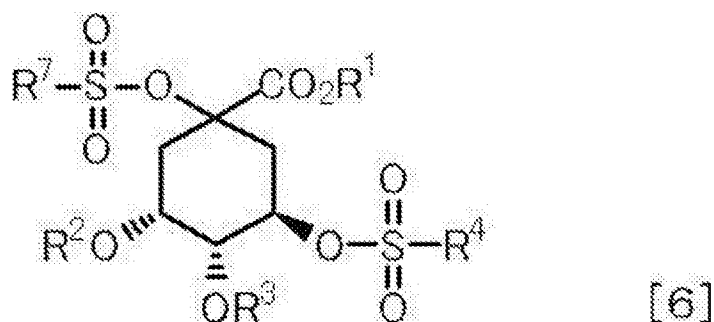
(式中、 R^7 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示し； X^1 は、ハロゲン原子を示す。)

[化15]



(式中、 R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化16]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、前記と同様の意味を有する。)

[化17]



(式中、 M^1 は、水素原子、アルカリ金属、銀原子、トリヨードメチル基またはアンモニウム基を示す。)

[請求項9] R^1 がカルボキシル保護基である請求項8に記載の製造方法。

[請求項10] R^2 および R^3 が一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成している、請求項8または9に記載の製造方法。

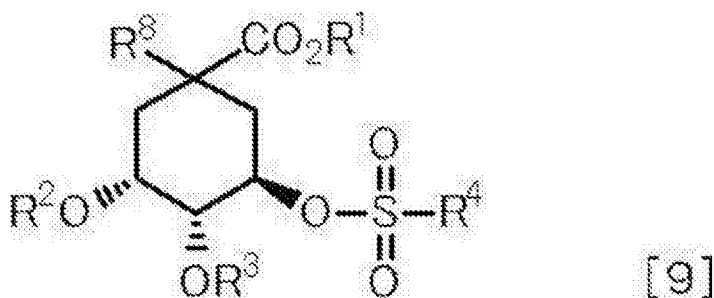
[請求項11] 塩基Eが、有機塩基である、請求項8～10のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項12] R^5 が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいフェノキシ基である請求項8～11のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項13] R^7 が置換されてもよいフェニル基である請求項8～12のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項14] 下記一般式〔9〕で表される化合物。

[化18]



(式中、 R^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を示し； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し； R^3 は、水素原子またはヒドロキシル保護基を示し；または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成してもよく； R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基を示し； R^8 は、ヨウ素原子または下記一般式〔10〕

[化19]



(式中、 R^7 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換され

てもよいアリール基を示す。) で表される基を示す。)

[請求項15] R^1 がカルボキシル保護基である請求項 14 に記載の化合物。

[請求項16] R^2 および R^3 が一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン基を形成している請求項 14 または 15 に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D317/46(2006.01) i

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)

C07D317/46

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-21267 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 26 January 1999 (26.01.1999), claims; paragraph [0026] (Family: none)	1-16
A	JP 2000-517306 A (Gilead Sciences, Inc.), 26 December 2000 (26.12.2000), & US 5859284 A & EP 920410 A1 & WO 1998/007685 A1 & DE 69711395 D & AU 4157997 A & CA 2263136 A & CN 1230946 A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 July, 2014 (10.07.14)

Date of mailing of the international search report
29 July, 2014 (29.07.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067268

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-26365 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 25 January 2000 (25.01.2000), & US 6130354 A & EP 957078 A1 & DE 69900483 D & AT 209621 T & DK 957078 T & ES 2167975 T & CN 1235151 A & CA 2271396 A1	1-16

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D317/46 (2006.01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D317/46

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

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

CAplus (STN)
CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 11-21267 A（三井化学株式会社）1999.01.26, 特許請求の範囲、段落【0026】 （ファミリーなし）	1-16
A	JP 2000-517306 A（ギリアド サイエンシーズ, インコーポレイテッド）2000.12.26, & US 5859284 A & EP 920410 A1 & WO 1998/007685 A1 & DE 69711395 D & AU 4157997 A & CA 2263136 A & CN 1230946 A	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

2 9 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

春日 淳一

4 P

4 8 6 6

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2000-26365 A (エフ・ホフマンーラ ロシユ アーゲー) 2000.01.25, & US 6130354 A & EP 957078 A1 & DE 69900483 D & AT 209621 T & DK 957078 T & ES 2167975 T & CN 1235151 A & CA 2271396 A1	1-16