

(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  
2018年11月1日(01.11.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/199146 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 249/12 (2006.01) C07C 319/20 (2006.01)  
C07C 231/12 (2006.01) C07C 321/14 (2006.01)  
C07C 237/12 (2006.01) C07D 207/16 (2006.01)  
C07C 239/08 (2006.01) C07D 209/20 (2006.01)  
C07C 251/38 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)

大阪府東大阪市長堂2丁目8番18号 日本理化学工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 田中 順也, 外(TANAKA, Junya et al.);  
〒5300005 大阪府大阪市北区中之島6-2-4  
0 中之島インテス21階 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/016766

(22) 国際出願日: 2018年4月25日(25.04.2018)

(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 2017-086269 2017年4月25日(25.04.2017) JP  
特願 2017-173113 2017年9月8日(08.09.2017) 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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.

(71) 出願人: 学校法人中部大学(CHUBU UNIVERSITY EDUCATIONAL FOUNDATION) [JP/JP];  
〒4878501 愛知県春日井市松本町1200 Aichi (JP). 日本理化学工業株式会社(NIPPON PHARMACEUTICAL CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5770056 大阪府東大阪市長堂2丁目8番18号 Osaka (JP).

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (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).

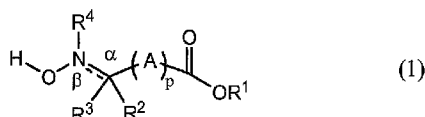
(72) 発明者: 山本 尚 (YAMAMOTO, Hisashi);  
〒4878501 愛知県春日井市松本町1200 学校法人中部大学内 Aichi (JP). 村松 渉 (MURAMATSU, Wataru); 〒4878501 愛知県春日井市松本町1200 学校法人中部大学内 Aichi (JP). 辻 裕章 (TSUJI, Hiroaki); 〒4878501 愛知県春日井市松本町1200 学校法人中部大学内 Aichi (JP). 児玉 英彦 (KODAMA, Hidehiko); 〒5770056 大阪府東大阪市長堂2丁目8番18号 日本理化学工業株式会社内 Osaka (JP). 赤井 勇斗 (AKAI, Yuto); 〒5770056

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: ESTER TO AMIDE CONVERSION CATALYST USING OXIME-HYDROXYAMINE AS SUBSTRATE

(54) 発明の名称: オキシム・ヒドロキシアミンを基質とするエステルからアミドへの変換触媒



(57) Abstract: Provided is a novel method for producing amide compounds at high stereochemical selectivity. This method for producing amide compounds is provided with an amidation step for reacting an aminoester compound represented by general formula (1) and an amino compound in the presence of a catalyst comprising a metal compound to amidate the ester groups of the aminoester compound.

(57) 要約: 高立体化学選択的にアミド化合物を製造する新規な方法を提供する。本発明のアミド化合物の製造方法は、金属化合物からなる触媒の存在下に、下記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、アミノ化合物とを反応させて、前記アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を備える。



WO 2018/199146 A1

## 明 細 書

発明の名称：

オキシム・ヒドロキシアミンを基質とするエステルからアミドへの変換触媒

### 技術分野

[0001] 本発明は、アミド化合物の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] 従来、ペプチドに代表されるアミド化合物は、医薬品、化粧品、機能性食品をはじめ、幅広い分野で利用されており、その合成法の開発は、合成化学における重要な研究課題として精力的に実施されてきた（非特許文献1～6）。しかし、そのペプチド合成に最も重要であるアミド化反応には有効な触媒が殆ど存在していない。従って、副生成物を生ずる当量の試薬を用いざるを得ず、しかも多段階の反応を繰り返すペプチド合成はアトム・エコノミー（原子収率）の観点から極めて非効率な合成であり、副生成物は膨大な量となり、また、有効な精製手段も少ない。その結果、副生成物の廃棄と精製にかかるコストがペプチド合成の殆どの必要経費を占め、この分野の発展における最大障壁の一つとなっている。

### 先行技術文献

#### 非特許文献

- [0003] 非特許文献1：Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 2005, 34, 91-118  
非特許文献2：Tetrahedron, 2005, 6, 10827-10852  
非特許文献3：Chem. Rev., 2007, 107, 5759-5812  
非特許文献4：Chem. Rev., 2011, 111, 6557-6602

非特許文献5: Org. Process Res. Dev., 2016, 20(2), 140-177

非特許文献6: Chem. Rev., 2016, 116, 12029-12122

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0004] アミノ酸又はその誘導体を原料とするペプチド合成では、高立体選択的にアミド化反応を行うことが求められる。高立体選択的なアミド化反応としては、生体内での酵素反応が挙げられる。例えば、生体内では、酵素と水素結合を巧みに利用して、極めて高立体選択的にペプチドを合成している。しかしながら、酵素反応は、大量生産には不向きであり、合成化学に適用すると、膨大な金銭的・時間的なコストが必要となる。

[0005] 合成化学においても、触媒を用いたアミド化反応が検討されているが、従来の手法では、主にカルボン酸を活性化する手法によりアミド結合を形成しており、ラセミ化の進行が速く、高立体選択的にペプチドを合成することは困難である。このように、合成化学においては、触媒を用いて高立体選択的にペプチドを合成する方法は、未だ実用化されていないのが現状である。このような背景のもと、高立体化学選択的なアミド化反応の開発が望まれている。

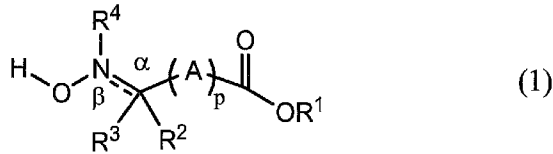
[0006] このような状況下、本発明は、高立体化学選択的にアミド化合物を製造する新規な方法を提供することを主な目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を行った。その結果、金属化合物からなる触媒の存在下に、下記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、アミノ化合物とを反応させて、アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を備える、新規なアミド化合物の製造方法よれば、高い立体化学選択的にアミド化反応が進行することを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて更に検討を重ねることにより完成したもので

ある。

[0008] [化1]

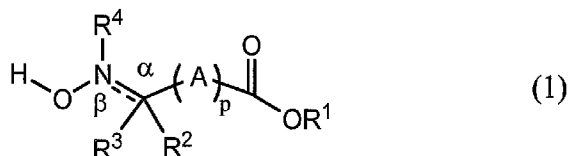


[0009] 一般式(1)において、基R<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。基R<sup>2</sup>及び基R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位の窒素原子との結合が二重結合である場合には、基R<sup>3</sup>は存在しない。基Aは、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基を示す。pは、0または1である。基R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が二重結合である場合には、基R<sup>4</sup>は電子対である。

[0010] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項1. 金属化合物からなる触媒の存在下に、下記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、アミノ化合物とを反応させて、前記アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を備える、アミド化合物の製造方法。

[化2]



[式(1)中、

基 $R^1$ は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。基 $R^2$ 及び基 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位の窒素原子との結合が二重結合である場合には、基 $R^3$ は存在しない。

基 $A$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基を示す。 $p$ は、0または1である。

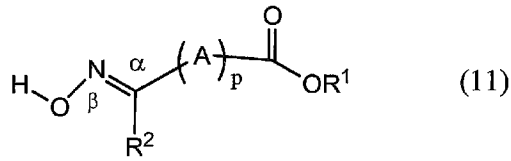
基 $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が二重結合である場合には、基 $R^4$ は電子対である。]

項2. 前記アミド化工程の後、得られたアミド化合物において、前記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物に由来する $\beta$ 位の基 $N-O-H$ をアミノ基に変換する還元工程をさらに備えている、項1に記載のアミド化合物の製造方法。

項3. 金属化合物からなる触媒の存在下に、前記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、項2で得られたアミノ基を有するアミド化合物とを反応させて、前記アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程をさらに備える、項2に記載のアミド化合物の製造方法。

項4. 前記一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(11)で表されるオキシム化合物である、項1～3のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

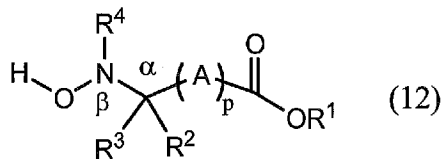
[化3]



[式(11)中、基 $R^1$ 、基 $R^2$ 、及び基 $A$ は、それぞれ、前記一般式(1)と同じである。]

項5. 前記一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(12)で表されるヒドロキシアミノ化合物である、項1~3のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

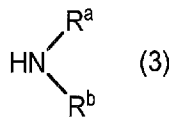
[化4]



[式(12)中、基 $R^1$ 、基 $R^2$ 、基 $R^3$ 、基 $R^4$ 、及び基 $A$ は、それぞれ、前記一般式(1)と同じである。]

項6. 前記アミノ化合物が、下記一般式(3)で表されるアミノ化合物である、項1~5のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

[化5]



[基 $R^a$ 及び基 $R^b$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい脂肪族基、置換基を有してもよい芳香族基、置換基を有してもよい脂環式基、または置換基を有してもよい複素環式基を示す。また、 $R^a$ と $R^b$ は、結合する窒素原子と共に飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環基には置換基を有してもよい。]

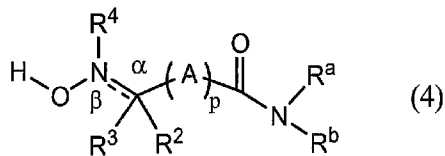
項7. 前記アミノ化合物が、アミノ酸もしくはその塩、又はアミノ酸エステルもしくはその塩である、項6に記載のアミド化合物の製造方法。

項 8. 前記アミノエステル化合物を 100 mol%とした場合に、前記触媒の使用量が、12 mol%以下である、項 1～7 のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

項 9. アミド化反応は、塩基の存在下で行われる、項 1～8 のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

項 10. アミド化反応で得られるアミド化合物が、下記一般式 (4) である、項 1～9 のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

[化6]



[式 (4) 中、基 R<sup>2</sup>、基 R<sup>3</sup>、基 R<sup>4</sup>、及び基 A は、それぞれ、前記一般式 (1) と同じであり、基 R<sup>a</sup> 及び基 R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。また、R<sup>a</sup> と R<sup>b</sup> は、結合する窒素原子と共に飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環基には置換基を有していてもよい。]

項 11. 下記反応式に従い、酸性溶媒中において、下記一般式 (21) に示される基 R<sup>5</sup> 及び基 R<sup>6</sup> の結合する不斉炭素原子を有するオキシム化合物のオキシム基を、立体選択的にアミノ基に変換して、下記一般式 (22) に示されるアミノ化合物を製造する方法。

[化7]



[式 (21) 及び (22) 中、基 R<sup>2</sup> は、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換

基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

基Aは、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基を示す。pは、0または1である。

基R<sup>5</sup>及び基R<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

基R<sup>7</sup>は、水酸基、基OR<sup>7a</sup>、アミノ基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示し、

基R<sup>7a</sup>は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。]

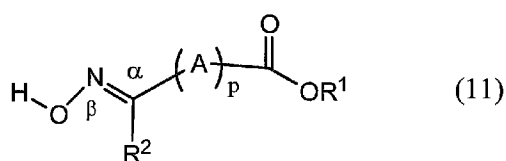
## 発明の効果

[0011] 本発明によれば、高立体化学選択的にアミド化合物を製造する新規な方法を提供することができる。

## 発明を実施するための形態

[0012] 本発明のアミド化合物の製造方法は、金属化合物からなる触媒の存在下に、下記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、アミノ化合物とを反応させて、アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を備えることを特徴としている。

[0013] [化8]



[0014] 以下、本発明のアミド化合物の製造方法について、詳述する。なお、後述



の通り、本発明においては、上記一般式（１）に示されているアミノエステル化合物のエステル基と、アミノ化合物が備えているアミノ基とが反応することにより、アミド結合が形成されて、本発明のアミド化合物が製造される。

[0015] 本明細書において、数値範囲を示す「～」の表示は、その左側に付している数値以上且つその右側に付している数値以下であることを示し、例えば数値範囲「X～Y」の表記はX以上Y以下であることを意味する。

[0016] 上記一般式（１）に示されているアミノエステル化合物物（以下、アミノエステル化合物（１）ということがある）において、基R<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

[0017] また、基R<sup>2</sup>及び基R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位の窒素原子との結合が二重結合である場合には、基R<sup>3</sup>は存在しない。

[0018] また、基Aは、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基を示す。pは、0または1である。

[0019] また、基R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が二重結合である場合には、基R<sup>4</sup>は電子対である。

[0020] 基R<sup>1</sup>、基R<sup>2</sup>、基R<sup>3</sup>、及び基R<sup>4</sup>が有し得る前記置換基（脂肪族基、脂環式基、及び複素環式基の置換基）としては、本発明のアミド化工程が進行すれば特に制限されず、それぞれ独立に、例えば、アルキル基（例えば、炭素数が1～10の直鎖または分岐鎖状のアルキル基）、アルケニル基（例えば、

炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基)、アルキニル基(例えば、炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基)、アルコキシ基(例えば、炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基)、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、チオール基、シアノ基、基-COOR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>は前記に同じ)、フェニル基などが挙げられる。また、基R<sup>1</sup>、基R<sup>2</sup>、基R<sup>3</sup>、及び基R<sup>4</sup>における脂肪族基、芳香族基、脂環式基、または複素環式基が、置換基を有する場合、置換基の数としては特に制限されないが、それぞれ独立に、例えば、1～10、1～5、1～3、1～2、1が挙げられる。また、置換基を複数有する場合、置換基は、1種類であってもよいし、2種類以上であってもよい。なお、脂肪族基及び芳香族基は、それぞれ、ヘテロ原子を含んでいてもよい。また、脂肪族基、脂環式基、及び複素環式基は、それぞれ、飽和であってもよいし、不飽和であってもよい。

[0021] 基R<sup>1</sup>としては、置換基を有していてもよい炭素数が1～20の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～20の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～20の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～20の複素環式基であることが好ましく、置換基を有していてもよい炭素数が1～10の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～10の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～10の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～10の複素環式基であることがより好ましい。基R<sup>1</sup>の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、プロパルギル基等の炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基、フェニル基、ベンジル基等のアルキル部分の炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキル基、アリル基等の1～10の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基などが挙げられる。なお、基R<sup>1</sup>の置換基については、前述の通りである。

[0022] また、一般式(1)において、 $\alpha$ 位の炭素原子に結合している基R<sup>2</sup>及び基R<sup>3</sup>としては、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を

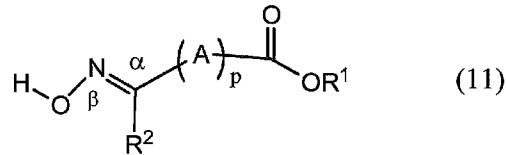
有していてもよい炭素数が1～20の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～20の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～20の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～20の複素環式基、基-COOR<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>は前記に同じ）であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数が1～10の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～10の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～10の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～10の複素環式基、基-COOR<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>は前記に同じ）であることがより好ましい。基R<sup>2</sup>及び基R<sup>3</sup>の具体例としては、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ニトロ基、チオール基、シアノ基、フェニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基；エチレン基、プロピレン基、ブチレン基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基；プロパルギル基などの炭素数が1～10のアルキニル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基などのアルキル部分の炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状アルキル基である炭素数1～10の直鎖または分枝鎖状アルコキシカルボニルアルキル基、tert-ブトキシカルボニル等の炭素数1～10の直鎖または分枝鎖状アルコキシカルボニル基、ベンジル基等のアルキル部分の炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基などが挙げられる。

[0023] なお、基R<sup>2</sup>及び基R<sup>3</sup>の置換基については、それぞれ、前述の通りである。また、前述の通り、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位の窒素原子との結合が二重結合である場合（すなわち、アミノエステル化合物（1）が、後述の一般式（11）で表されるオキシム化合物である場合）には、基R<sup>3</sup>は存在しない。

- [0024] また、一般式（１）において、 $\beta$ 位の窒素原子に結合している基 $R^4$ としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数が１～２０の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が４～２０の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が３～２０の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が２～２０の複素環式基であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数が１～１０の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が４～１０の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が３～１０の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が２～１０の複素環式基であることがより好ましい。基 $R^4$ の具体例としては、水素原子、水酸基、ベンジル基、フェニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が１～１０の直鎖または分枝鎖状のアルキル基；エチレン基、プロピレン基、ブチレン基などの炭素数が１～１０の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基；プロパルギル基などの炭素数が１～１０の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数が１～１０の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基などが挙げられる。
- [0025] なお、基 $R^4$ の置換基については、それぞれ、前述の通りである。また、前述の通り、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が二重結合である場合（すなわち、アミノエステル化合物（１）が、後述の一般式（１１）で表されるオキシム化合物である場合）には、基 $R^4$ は電子対である。
- [0026] 基 $A$ において、置換基を有していてもよい炭素数１～３の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基等が挙げられる。また、置換基としては、前記基 $R^1$ 、基 $R^2$ 、基 $R^3$ 、及び基 $R^4$ で例示した置換基に同じである。
- [0027] 本発明において、アミノエステル化合物（１）は、塩酸塩などの塩の形態でアミド化工程に供してもよい。

[0028] 前記一般式（１）で表されるアミノエステル化合物において、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が二重結合である場合、当該アミノエステル化合物は、下記一般式（１１）で表されるオキシム化合物である。

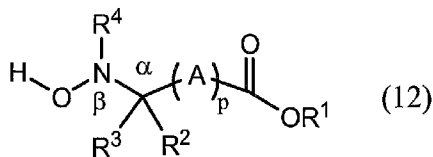
[0029] [化9]



[0030] 一般式（１１）において、基 $\text{R}^1$ 、基 $\text{R}^2$ 、及び基 $\text{A}$ は、それぞれ、前記一般式（１）と同じである。

[0031] また、アミノエステル化合物（１）において、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が単結合である場合、アミノエステル化合物（１）は、下記一般式（１２）で表されるヒドロキシアミノ化合物である。

[0032] [化10]

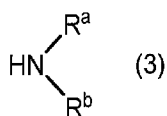


[0033] 一般式（１２）において、基 $\text{R}^1$ 、基 $\text{R}^2$ 、基 $\text{R}^3$ 、及び基 $\text{R}^4$ 、及び基 $\text{A}$ は、それぞれ、前記一般式（１）と同じである。

[0034] また、本発明において、アミノ化合物としては、アミノエステル化合物（１）と反応してアミド基を形成できるものであれば特に制限されないが、エステル基との反応性が高いことから、例えば、１級アミン、２級アミンが好ましい。

[0035] 好ましいアミノ化合物を一般式で表すと、例えば、下記一般式（３）で表すことができる。

[0036] [化11]



[0037] 一般式(3)で表されるアミノ化合物(以下、アミノ化合物(3)ということがある)において、基 $R^a$ 及び基 $R^b$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。また、 $R^a$ と $R^b$ は、結合する窒素原子と共に飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環基には置換基を有していてもよい。

[0038] 基 $R^a$ 及び基 $R^b$ 及び結合する窒素原子と共に形成した複素環における前記置換基としては、アミノエステル化合物(1)と反応してアミド基を形成できるものであれば特に制限されず、それぞれ独立に、例えば、アルキル基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基)、アルケニル基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基)、アルキニル基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基)、アルコキシ基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基)、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、チオール基、シアノ基、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキルメルカプト基、アルキル基部分の炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキル基、アルコキシ基部分の炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基であるフェニルアルコキシカルボニル基、アルキル基部分の炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキルメルカプト基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアミド基、置換基を有していてもよいグアジニル基、基 $-COOR^1$ ( $R^1$ は前記に同じ)、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基などが挙げられる。(ここで、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアミド基、置換基を有していてもよいグアジニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基における置換基は、前記基 $R^a$ 及び基 $R^b$ の定義に同じである。アリール基としては、フェニル基等が挙げられる。複素環基としては、インドリル基、イミダゾリル基等が挙げられる。)また、基 $R^a$ 及び基 $R^b$ 及び連

結して形成した環構造における脂肪族基、芳香族基、脂環式基、または複素環式基が、置換基を有する場合、置換基の数としては特に制限されないが、それぞれ独立に、例えば、1～10、1～5、1～3、1～2、1が挙げられる。また、置換基を複数有する場合、置換基は、1種類であってもよいし、2種類以上であってもよい。なお、脂肪族基及び芳香族基は、それぞれ、ヘテロ原子を含んでいてもよい。また、脂肪族基、脂環式基、及び複素環式基は、それぞれ、飽和であってもよいし、不飽和であってもよい。

[0039] アミノ化合物(3)の基 $R^a$ 及び基 $R^b$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数が1～20の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～20の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～20の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～20の複素環式基であることが好ましく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数が1～10の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～10の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～10の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～10の複素環式基であることが好ましい。ただし、基 $R^a$ 及び基 $R^b$ が共に水素原子である場合(すなわち、アミノ化合物(3)がアンモニアである場合)については、低沸点であるため、好ましくない。なお、基 $R^a$ 及び基 $R^b$ の置換基については、それぞれ、前述の通りである。

[0040]  $R^a$ と $R^b$ とが結合する窒素原子と共に形成する飽和または不飽和の複素環の具体例としては、ピロリニル、ピロリル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1,2,4,6-テトラヒドロピリジル、ヘキサヒドロピリミジル、ヘキサヒドロピリダジル、1,2,4,6-テトラヒドロピリジル、1,2,4,6-テトラヒドロピリダジル、3,4-ジヒドロピリジル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、ピラゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-1

、3-オキサゾリル、2,3-ジヒドロ-1,3-オキサゾリル、2,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾリル、チアゾリル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾリル、2,5-ジヒドロ-1,3-チアゾリル等の5~6員環の飽和または不飽和の複素環基を挙げることができる。

[0041] 本発明においては、アミノ化合物が、アミノ酸もしくはその塩、又はアミノ酸エステルもしくはその塩であることが特に好ましい。本発明のアミド化合物の製造方法は、高立体化学選択的にアミド化合物を製造することができるため、アミノエステル化合物(1)と、不斉中心を有する、アミノ酸もしくはその塩、又はアミノ酸エステルもしくはその塩とを反応させることにより、高立体化学選択的にペプチドを合成することができる。前述のアミノ化合物(3)には、アミノ酸もしくはその塩、又はアミノ酸エステルもしくはその塩が含まれる。

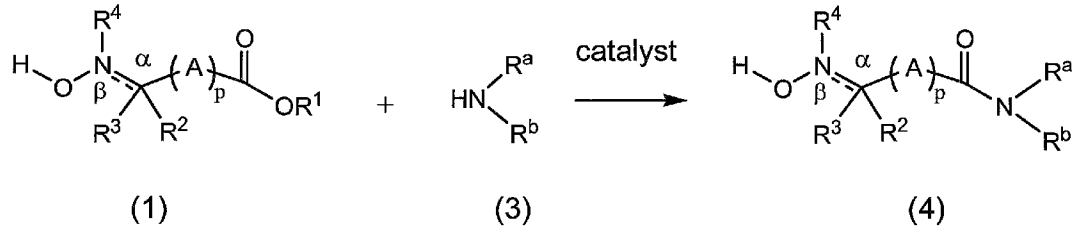
[0042] アミノ酸としては、特に制限されず、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、これらのうち少なくとも1種を含むアミノ酸の多量体(通常、二量体から十量体)などの公知のアミノ酸が挙げられる。また、アミノ酸のエステルとしては、これらのアミノ酸のカルボキシル基が、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基、プロパルギル基等の炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基、アリール基などでエステル化されたものなどが挙げられる。また、アミノ酸の塩またはアミノ酸エステルの塩としては、それぞれ、これらのアミノ酸又はアミノ酸エステルの塩酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩などが挙げられる。

[0043] 本発明のアミド化合物の製造方法において、例えば、アミノエステル化合物(1)と、アミノ化合物(3)との反応は、下記反応式により示すことができる。本発明では、下記の反応により、アミド化合物(4)を好適に製造



することができる。

[0044] [化12]



[0045] 本発明のアミド化合物の製造方法におけるアミノエステル化合物（1）とアミノ化合物とのモル比としては、特に制限されないが、アミノエステル化合物（1）1モルに対して、アミノ化合物を0.1モル～10モル程度、好ましくは0.1モル～5モル程度、1モル～10モル程度、1モル～5モル程度使用すればよい。

[0046] ただし、アミド化工程の後、得られたアミド化合物（例えば、上記一般式（4）で表される化合物）において、一般式（1）で表されるアミノエステル化合物に由来するβ位の基N-O-Hをアミノ基に変換する還元工程を経て、アミノ化合物を製造し、当該アミノ化合物を、上記アミノエステル化合物（1）と反応させてジペプチドを製造する場合や、これを繰り返して、複数のペプチド結合を形成してオリゴペプチドを製造する際には、反応に用いるアミノ化合物に対して、アミノエステル化合物を過剰に用いる方が、コスト的には有利である。すなわち、本発明において、アミノエステル化合物（1）は、アミノ化合物に順次結合させるアミノ酸単位として利用することができ、アミノ酸から誘導されるアミノエステル化合物（1）（オキシム化合物又はヒドロキシアミノ化合物）は、比較的安価に用意することができる。

[0047] 本発明のアミド化合物の製造方法において、触媒として用いられる金属化合物としては、アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を促進できるものであれば、特に制限されない。金属化合物としては、ルイス酸として機能する金属化合物が好ましい。

[0048] 金属化合物を構成している金属としては、元素周期律表の第2族から第15族に位置する幅広い金属が挙げられる。金属化合物を構成している金属の

具体例としては、ホウ素、マグネシウム、アルミニウム、ガリウム、インジウム、珪素、カルシウム、鉛、ビスマス、水銀の他、遷移金属、ランタノイド系元素が挙げられる。遷移金属の具体例としては、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、プラチナ、金などが挙げられる。また、ランタノイド系元素の具体例としては、ランタン、セリウム、ネオジム、サマリウム、ユウロピウム、ガドリニウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウムなどが挙げられる。これらの中でも、優れた反応促進効果を発揮し、高立体化学選択的にアミド化合物を製造する観点から、タンタル、ホウ素、バナジウム、タングステン、ハフニウム、ニオブ、ネオジム、鉄、鉛、コバルト、銅、銀、パラジウムなどが特に好ましい。

[0049] 触媒は、これらの金属化合物を1種類単独で含んでもよいし、2種類以上含んでもよい。

[0050] 特に、アミノエステル化合物(1)がオキシム化合物(11)である場合に、優れた反応促進効果を発揮し、高立体化学選択的にアミド化合物を製造する観点からは、これらの中でも、タンタル化合物、ニオブ化合物、バナジウム化合物、タングステン化合物、ハフニウム化合物、ネオジム化合物、鉄化合物、鉛化合物、コバルト化合物、及び銅化合物の少なくとも1種の金属化合物が触媒に含まれることが好ましく、タンタル化合物及びニオブ化合物の少なくとも1種が触媒に含まれることがより好ましい。

[0051] 金属化合物の配位子としては、金属の種類に応じて適宜選択される。配位子の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；炭素数が1~10のアリロキシ基、アセチルアセトナート基(acac)、アセトキシ基(AcO)、トリフルオロメタンスルホナート基(TfO)、炭素数が1~10

の直鎖または分枝鎖状のアルキル基、フェニル基、酸素原子、硫黄原子、基： $-SR$ 、基： $-NRR'$ 、シクロペンタジエニル ( $Cp$ ) 基などが挙げられる。基： $-SR$ の $R$ は、炭素数が1~10程度直鎖または分枝鎖状の、アルキル基、アルケニル基、アリール基などである。基： $-NRR'$ の $R$ 及び $R'$ は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数が1~10程度直鎖または分枝鎖状の、アルキル基、アルケニル基、アリール基などである。

[0052] 例えば、好ましいタンタル化合物の具体例としては、 $TaX^1_5$  (但し、5つの $X^1$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、5つの $X^1$ は同じ基である) で表されるタンタル化合物が挙げられる。 $X^1$ のアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、より好ましくは炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。また、アリロキシ基としては、好ましくは炭素数1~20のアリロキシ基、より好ましくは炭素数1~15のアリロキシ基、さらに好ましくは炭素数1~10のアリロキシ基が挙げられる。ハロゲン原子としては、好ましくは塩素原子、臭素原子が挙げられる。これらの中でも、タンタルアルコキシド化合物 (例えば、 $X^1$ がアルコキシ基) であることが好ましく、例えば  $Ta(OMe)_5$ 、 $Ta(OEt)_5$ 、 $Ta(OBu)_5$ 、 $Ta(NMe_2)_5$ 、 $Ta(acac)(OEt)_4$ 、 $TaCl_5$ 、 $TaBr_5$ 、 $TaCl_4(THF)$ 、 $Ta(OCH_2CCH)_5$  などが好ましい。

[0053] また、好ましいニオブ化合物の具体例としては、 $NbX^2_5$  (但し、5つの $X^2$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、5つの $X^2$ は同じ基である) で表されるニオブ化合物が挙げられる。 $X^2$ のアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、より好ましくは炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。また、アリロキシ基としては、好ましくは炭素数1~20のアリロキシ基、より好ましくは炭素数1~15のアリロキシ基、さらに好ましくは炭素数1~

10のアリロキシ基が挙げられる。ハロゲン原子としては、好ましくは塩素原子、臭素原子が挙げられる。これらの中でも、ニオブアルコキシド化合物（例えば、 $X^2$ がアルコキシ基）であることが好ましく、例えば $NbCl_5$ 、 $NbCl_4$ （THF）、 $Nb(OEt)_5$ などが好ましい。

[0054] また、好ましいバナジウム化合物の具体例としては、 $VX^3$ （但し、3つの $X^3$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、3つの $X^3$ は同じ基である）、 $VO(X^4)_5$ （但し、5つの $X^4$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、5つの $X^4$ は同じ基である）で表されるバナジウム化合物が挙げられ、例えば、 $VO(OEt)_5$ などが好ましい。

[0055] また、好ましいハフニウム化合物の具体例としては、例えば、 $HfX^5_4$ （4つの $X^5$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、4つの $X^5$ は同じ基である。）で表されるハフニウム化合物が挙げられる。 $X^5$ のアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、より好ましくは炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。また、アリロキシ基としては、好ましくは炭素数1～20のアリロキシ基、より好ましくは炭素数1～15のアリロキシ基、さらに好ましくは炭素数1～10のアリロキシ基が挙げられる。ハロゲン原子としては、好ましくは塩素原子、臭素原子が挙げられる。これらの中でも、ハフニウムアルコキシド化合物（例えば、 $X^5$ がアルコキシ基）であることが好ましく、例えば、 $Hf(OEt)_4$ などが好ましい。

[0056] また、好ましいタングステン化合物の具体例としては、例えば、 $WX^6_6$ （6つの $X^6$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、6つの $X^6$ は同じ基である。）で表されるタングステン化合物が挙げられる。 $X^6$ のアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、より好ましくは炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。また、アリロキシ基としては、好ましくは炭素数1～20のア

リロキシ基、より好ましくは炭素数1～15のアリロキシ基、さらに好ましくは炭素数1～10のアリロキシ基が挙げられる。ハロゲン原子としては、好ましくは塩素原子、臭素原子が挙げられる。これらの中でも、タングステンアルコキシド化合物（例えば、 $X^6$ がアルコキシ基）であることが好ましく、例えば、 $W(OEt)_6$ などが好ましい。

[0057] また、好ましいネオジウム化合物の具体例としては、例えば、 $NdX^7_5$ （5つの $X^7$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、5つの $X^7$ は同じ基である。）で表されるタングステン化合物が挙げられる。 $X^7$ のアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、より好ましくは炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。また、アリロキシ基としては、好ましくは炭素数1～20のアリロキシ基、より好ましくは炭素数1～15のアリロキシ基、さらに好ましくは炭素数1～10のアリロキシ基が挙げられる。ハロゲン原子としては、好ましくは塩素原子、臭素原子が挙げられる。これらの中でも、ネオジウムアルコキシド化合物（例えば、 $X^7$ がアルコキシ基）であることが好ましく、例えば $Nd(OEt)_5$ などが好ましい。

[0058] また、好ましい鉄化合物の具体例としては、 $FeX^8_2$ （但し、2つの $X^8$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、2つの $X^8$ は同じ基である）、 $FeX^9_3$ （但し、3つの $X^9$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、3つの $X^9$ は同じ基である）で表される鉄化合物が挙げられる。これらの中でも、例えば $Fe(OAc)_2$ 、 $Fe(OTf)_2$ 、 $Fe(OTf)_3$ などが好ましい。

[0059] また、好ましい鉛化合物の具体例としては、 $PbX^{10}_2$ （但し、2つの $X^{10}$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、2つの $X^{10}$ は同じ基である）、 $PbX^{11}_4$ （但し、4つの $X^{11}$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、4つの $X^{11}$ は同じ基である）で表される鉛化合物が挙げられる。これらの中でも、例えば $Pb(OTf)_2$ 、 $Pb(OAc)_4$ などが好

ましい。

[0060] また、好ましい銅化合物の具体例としては、 $CuX^{12}_2$ （但し、2つの $X^{12}$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、2つの $X^{12}$ は同じ基である）、 $CuX^{13}$ （但し、 $X^{13}$ は、前記で例示した配位子である。）で表される銅化合物が挙げられる。これらの中でも、例えば $Cu(Et)_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 、 $Cu(acac)_2$ 、 $CuO$ 、 $CuOAc$ 、 $CuS$ などが好ましい。

[0061] また、好ましいコバルト化合物の具体例としては、 $CoX^{14}_2$ （但し、2つの $X^{14}$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、2つの $X^{14}$ は同じ基である）、 $CoX^{15}_3$ （但し、 $X^{15}$ は、前記で例示した配位子である。通常、3つの $X^{15}$ は同じ基である）で表される銅化合物が挙げられる。これらの中でも、例えば $CoCl_2$ 、 $CoBr_2$ などが好ましい。

[0062] また、好ましいパラジウム化合物の具体例としては、 $PdX^{15}_2$ （但し、2つの $X^{15}$ は、それぞれ独立に、前記で例示した配位子である。通常、2つの $X^{15}$ は同じ基である）で表されるパラジウム化合物が挙げられる。これらの中でも、例えば $Pd(OAc)_2$ などが好ましい。

[0063] その他、金属化合物の具体例としては、 $AgOAc$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(OCOCF_3)_2$ 、 $Mg(OAc)_2$ 、 $Mg(OTf)_2$ 、 $AlCl_3$ 、 $Ca(OTf)_2$ 、 $Sc(OTf)_3$ 、 $In(OTf)_3$ 、 $La(OTf)_3$ 、 $CeCl_3$ 、 $Gd(OTf)_3$ 、 $Sm(OTf)_3$ 、 $Ho(OTf)_3$ 、 $Er(OTf)_3$ 、 $Tm(OTf)_3$ 、 $Bi(OTf)_3$ 、 $BF_3SMe_2$ 、 $Ti(OBu)_4$ 、 $TiCl_2(Oi-Pr)_2$ 、 $Fe(OTf)_2$ 、 $ZrCl_4$ 、 $Zr(OEt)_4$ 、 $Sn(OAc)_2$ 、 $SbCl_3$ 、 $SbF_3$ 、 $Sb(OMe)_3$ 、 $Sm(Oi-Pr)_3$ などが挙げられる。

[0064] また、アミノエステル化合物（1）がヒドロキシアミノ化合物（12）である場合に、特に優れた反応促進効果を発揮し、高立体化学選択的にアミド化合物を製造する観点からは、触媒として用いる金属化合物としては、ホウ素化合物が好ましい。好ましいホウ素化合物の具体例としては、3, 4, 5

$-F_3C_6H_2B(OH)_2$ 、 $3,5-(CF_3)_2C_6H_3B(OH)_2$ 、 $4-(CF_3)C_6H_4B(OH)_2$ 、 $3-NO_2C_6H_4B(OH)_2$ 、 $4-NO_2C_6H_4B(OH)_2$ 、 $2-IC_6H_4B(OH)_2$ 、 $PhB(OH)_2$ などの芳香族ホウ酸化合物、ジクロロフェニルボラン ( $PhBCl_2$ ) などが挙げられる。

[0065] 触媒は、担体に担持されていてもよい。触媒を担持する担体としては、特に制限されず、公知のものが使用できる。また、触媒を担体に担持させる方法としても、公知の方法が採用できる。

[0066] 触媒の使用量としては、特に制限されないが、アミノエステル化合物 (1) を 100 mol% とした場合に、20 mol% 以下であることが好ましく、0.1 mol% ~ 10 mol% 程度であることがより好ましい。

[0067] 本発明のアミド化合物の製造方法は、反応効率を高める観点から、塩基の存在下で行ってもよい。塩基としては、特に制限されないが、例えば、トリエチルアミン ( $Et_3N$ )、ジイソプロピルアミン ( $i-Pr_2NH$ )、ジイソプロピルエチルアミン ( $i-Pr_2EtN$ ) 等の炭素数 1 ~ 10 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を 1 ~ 3 個有するアミンなどが挙げられる。

[0068] 塩基の使用量としては、特に制限されないが、アミノエステル化合物 (1) を 100 mol% とした場合に、20 ~ 120 mol% 程度であることが好ましく、50 ~ 100 mol% 程度であることがより好ましい。

[0069] 本発明のアミド化合物の製造方法は、反応効率を高める観点から、有機溶媒中に行ってもよい。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、石油エーテル、1-メチルテトラヒドロフラン ( $1-MeTHF$ )、ジイソプロピルエーテル ( $i-Pr_2O$ )、ジエチルエーテル ( $Et_2O$ )、シクロペンチルメチルエーテル ( $CPME$ ) 等のエーテル類、酢酸エチル ( $AcOEt$ ) 等のエステル類などが挙げられる。有機溶媒は、1 種類単独で使用してもよいし、2 種類以上を組み合わせ使用してもよい。また、反応系中のアミノエステル化合物 (1) の濃度としては、特に制限されないが、反応効率を高める観点からは、2 体積% ~ 70 体積% とすることが好ましい。

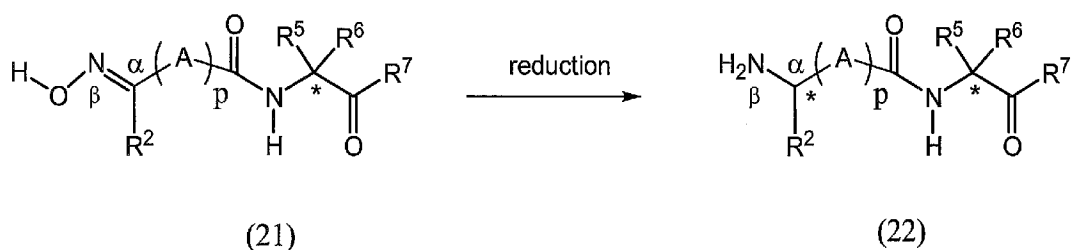
- [0070] また、本発明のアミド化合物の製造方法における反応温度としては、特に制限されないが、反応効率を高める観点から、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 程度であることが好ましい。また、反応時間としては、特に制限されないが、例えば10分間～50時間程度が挙げられる。
- [0071] 本発明のアミド化合物の製造方法は、常圧下、減圧下、加圧下のいずれでも行うことができるが、反応を簡便に行う観点からは、常圧下で行えばよい。また、アミド化合物の製造は、アルゴン、窒素などの不活性ガスの雰囲気下に行うことが好ましい。
- [0072] かくして、本発明の製造方法により、アミド化合物が、好適に生成される。
- [0073] 本発明のアミド化合物の製造方法によって生成されたアミド化合物は、常法に従って精製することができ、単離して種々の用途に使用することができる。
- [0074] また、本発明のアミド化合物の製造方法においては、前述のアミド化工程の後、得られたアミド化合物において、アミノエステル化合物(1)に由来する $\beta$ 位の基 $\text{N}-\text{O}-\text{H}$ をアミノ基に変換する還元工程をさらに備えていてもよい。当該還元工程により、アミド化合物にアミノ基を導入することができる。
- [0075] さらに、還元工程によりアミノ基が導入されたアミド化合物(すなわち、アミノ基を有するアミド化合物)を用い、前述の金属化合物からなる触媒の存在下に、アミノエステル化合物(1)と、当該アミノ基を有するアミド化合物とを反応させて、アミノエステル化合物(1)のエステル基をアミド化するアミド化工程を行うことができる。
- [0076] このように、本発明においては、繰り返して付加させるアミノエステル化合物(1)の構造を種々選択してアミド化工程を行うことにより、所望の構造を有するアミノ酸単位がペプチド結合で連結されたアミン化合物を合成し、所望のオリゴペプチドを高立体化学選択的に製造することができる。
- [0077] 基 $\text{N}-\text{O}-\text{H}$ をアミノ基に変換する還元工程において、還元方法としては



、特に制限されず、公知の還元方法を採用することができる。例えば、アミノエステル化合物(1)がオキシム化合物(11)である場合であれば、水素ガスの存在下に、還元触媒を用いて還元する方法が挙げられる。還元触媒としては、例えば、パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、酸化パラジウム、酸化白金、白金-炭素、Rh-炭素、イリジウムブラックなどの金属触媒が挙げられる。同様に、アミノエステル化合物(1)がヒドロキシアミノ化合物(12)である場合にも、水素ガスの存在下に、還元触媒としてパラジウムなどの金属触媒を用いて還元する方法が挙げられる。さらに、アミノエステル化合物(1)がオキシム化合物(11)である場合、下記のとおり、オキシム基を立体選択的にアミノ基に変換することもできる。

[0078] 本発明においては、下記反応式に従い、酸性溶媒中において、下記一般式(21)に示される基R<sup>5</sup>及び基R<sup>6</sup>の結合する不斉炭素原子を有するオキシム化合物(以下、オキシム化合物(21)ということがある)のオキシム基を、立体選択的にアミノ基に変換して、下記一般式(22)に示されるアミノ化合物(以下、アミノ化合物(22)ということがある)を製造する方法を提供することができる。そして、得られたアミノ化合物(22)を、本発明のアミド化合物の製造方法において、アミノエステル化合物(1)と反応させるアミノ化合物として利用することもできる。

[化13]



[0079] 本発明においては、上記反応式に従い、酸性溶媒中で還元反応を行うことができるため、還元に供するオキシム化合物の溶媒(アルコールなどの一般的な有機溶媒)に対する溶解性が低い場合にも、酸性溶媒中に溶解性の高いものについて、還元反応を好適に進行させることができる。また、酸性溶媒

は、一般に、沸点が高いため、高温環境下で反応させることも可能となる。さらに、還元反応終了後には、反応液を水と混合すれば、生成物が析出するため、精製が容易である。

[0080] 酸性溶媒としては、酸性環境で還元反応を進行させることができれば特に制限されず、例えば、塩酸等の鉱酸、カルボキシ基を有する有機酸を含む溶媒、さらに、カルボキシ基を有する有機酸からなる溶媒などが挙げられる。好ましい酸性溶媒の具体例としては、塩酸、酢酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、などの有機酸が挙げられる。酸性溶媒は、1種類のみを用いてもよいし、2種類以上を混合して用いてもよい。

該還元反応には、D-酒石酸、D, L-酒石酸、L-酒石酸、D-乳酸、D, L-乳酸、L-乳酸、D-マンデル酸、D, L-マンデル酸、L-マンデル酸等の酸を添加剤として使用してもよい。該添加剤は、還元する化合物に対して、0.1~10当量程度使用するのがよい。

[0081] また、酸性溶媒中には、他の有機溶媒が含まれていてもよい。他の有機溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、石油エーテル、1-メチルテトラヒドロフラン (1-MeTHF)、ジイソプロピルエーテル (i-Pr<sub>2</sub>O)、ジエチルエーテル (Et<sub>2</sub>O)、シクロペンチルメチルエーテル (CPME) 等のエーテル類などが挙げられる。有機溶媒は、1種類単独で使用してもよいし、2種類以上を組み合わせて使用してもよい。

[0082] 当該還元反応においても、前述のように、水素ガスの存在下に、還元触媒として、パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、酸化パラジウム、酸化白金、白金-炭素、Rh-炭素、イリジウムブラックなどの金属触媒を用いて還元する方法を用いることができる。

[0083] 当該還元反応においては、オキシム化合物 (21) の基 R<sup>5</sup>及び基 R<sup>6</sup>が結合している不斉炭素原子の立体構造が、オキシム基の還元の際に、 $\alpha$ 位の炭素原子の立体構造に影響を与え、 $\alpha$ 位において立体選択的にアミノ基を導入す

ることができる。さらに、当該還元工程においては、還元触媒として不斉触媒を用いることにより、基 $R^5$ 及び基 $R^6$ が結合している不斉炭素原子の立体構造と共に、 $\alpha$ 位の不斉炭素原子の立体構造を制御することもできる。例えば、基 $R^5$ 及び基 $R^6$ が結合している不斉炭素原子がR体である場合に、 $\alpha$ 位の炭素原子をR体又はS体としてアミノ基を導入することができる。同様に、基 $R^5$ 及び基 $R^6$ が結合している不斉炭素原子がS体である場合に、 $\alpha$ 位の炭素原子をR体又はS体としてアミノ基を導入することができる。水素による還元を使用する不斉触媒としては、公知のものが容易に入手可能である。

[0084] 一般式(21)及び(22)において、基 $R^2$ 及び基Aは、それぞれ、前記の一般式(1)と同じである。

[0085] また、基 $R^5$ 及び基 $R^6$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

[0086] また、基 $R^7$ は、水酸基、基 $OR^{7a}$ 、アミノ基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示し、基 $R^{7a}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

[0087] 基 $R^5$ 、基 $R^6$ 、及び基 $R^7$ が有し得る前記置換基(脂肪族基、脂環式基、及び複素環式基の置換基)としては、還元反応が進行すれば特に制限されず、それぞれ独立に、例えば、アルキル基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基)、アルケニル基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基)、アルキニル基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基)、アルコキシ基(例えば、炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基)、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、チオール基、シアノ基、アルキル基部分の炭素数が1~10

の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキル基、炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキルメルカプト基、アルコキシ基部分の炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基であるフェニルアルコキシカルボニル基、アルキル基部分の炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキルメルカプト基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアミド基、置換基を有していてもよいグアジニル基、基-COOR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>は前記に同じ)、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基などが挙げられる。(ここで、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアミド基、置換基を有していてもよいグアジニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基における置換基は、前記基R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及び基R<sup>7</sup>の定義に同じである。アリール基としては、フェニル基等が挙げられる。複素環基としては、インドリル基、イミダゾリル基等が挙げられる。)また、基R<sup>5</sup>、基R<sup>6</sup>、及び基R<sup>7</sup>における脂肪族基、芳香族基、脂環式基、または複素環式基が、置換基を有する場合、置換基の数としては特に制限されないが、それぞれ独立に、例えば、1～10、1～5、1～3、1～2、1が挙げられる。また、置換基を複数有する場合、置換基は、1種類であってもよいし、2種類以上であってもよい。なお、脂肪族基及び芳香族基は、それぞれ、ヘテロ原子を含んでいてもよい。また、脂肪族基、脂環式基、及び複素環式基は、それぞれ、飽和であってもよいし、不飽和であってもよい。

[0088] 基R<sup>5</sup>及び基R<sup>6</sup>としては、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数が1～20の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～20の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～20の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～20の複素環式基であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数が1～10の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～10の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が

3～10の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～10の複素環式基であることがより好ましい。基R<sup>5</sup>及び基R<sup>6</sup>の具体例としては、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ニトロ基、チオール基、シアノ基、フェニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1～10のアルキル直鎖または分枝鎖状の基；エチレン基、プロピレン基、ブチレン基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基；プロパルギル基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基などが挙げられる。

[0089] 基R<sup>7</sup>としては、水酸基、基OR<sup>7a</sup>、アミノ基、置換基を有していてもよい炭素数が1～20の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～20の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～20の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～20の複素環式基であることが好ましく、水酸基、基OR<sup>7a</sup>、アミノ基、置換基を有していてもよい炭素数が1～10の脂肪族基、置換基を有していてもよい炭素数が4～10の芳香族基、置換基を有していてもよい炭素数が3～10の脂環式基、または置換基を有していてもよい炭素数が2～10の複素環式基であることがより好ましい。

[0090] 基OR<sup>7a</sup>のR<sup>7a</sup>としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基、フェニル基などが挙げられる。

[0091] 基R<sup>7</sup>の具体例としては、それぞれ独立に、水酸基、アミノ基、フェニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキル基；エチレン基、プロピレン基、ブチレン基などの炭素数が1～10直鎖または分枝鎖状のアルケニル基；プロパルギル基などの炭素数が1～10の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基；

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数が1~10の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基、フェニル基などが挙げられる。

[0092] アミノ化合物(22)の製造において、還元触媒の使用量としては、特に制限されないが、オキシム化合物(21)を100wt%とした場合に、30wt%以下であることが好ましく、0.1wt%~10wt%程度であることがより好ましい。

[0093] また、反応系中のオキシム化合物(21)の濃度としては、特に制限されないが、反応効率を高める観点からは、2体積%~70体積%とすることが好ましい。

[0094] また、アミノ化合物(22)の製造における反応温度としては、特に制限されないが、反応効率を高める観点から、0℃~150℃程度であることが好ましい。また、反応時間としては、特に制限されないが、例えば10分間~60時間程度が挙げられる。

[0095] 本発明のアミド化合物の製造方法は、常圧下、減圧下、加圧下のいずれでも行うことができるが、反応を簡便に行う観点からは、常圧下で行えばよい。

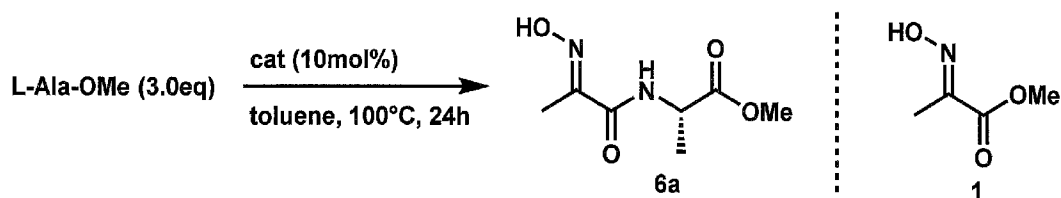
## 実施例

[0096] 以下に実施例及び比較例を示して本発明を詳細に説明する。但し本発明は実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例において、それぞれ、*cat*は触媒、*r. t.*は室温(約23℃)を意味する。また、特に断りの無い限り、収率は、ドデカンを用いたGC分析法、または、テトラメチルシランまたは、重クロロホルムを用いた<sup>1</sup>H NMR分析法、または、クロマトを用いて単離することにより求めた値である。また、生成物の同定は、<sup>1</sup>H NMR分析法及び液体クロマトグラム質量分析法(LC-MS)により行った。

[0097] <実施例1：オキシム化合物とアラニンメチルエステルとのアミド化反応(触媒の検討)>

下記式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての表1に示す金属化合物（10mol%）及びトルエン溶媒（2.5mL）の存在下、オキシム化合物1（0.5mmol）と、アミノ化合物としてのL-アラニンメチルエステル（L-Ala-OMe）3.0当量とを、100℃下に24時間反応させて、下記式6aで表されるアミド化合物（ジペプチド前駆体）を合成した。収率を表1に示す。

[0098] [化14]



[0099] [表1]

Entry	catalyst	yield of <b>6a</b> (%)	Oxime(%)
1	Ta(OEt) <sub>5</sub>	90	8
2	Ta(OBu) <sub>5</sub>	69	-
3	CoCl <sub>2</sub>	48	35
4	CoBr <sub>2</sub>	37	34
5	Nb(OEt) <sub>5</sub>	71	8
6	NbCl <sub>5</sub>	24	45
7	Cu(OAc) <sub>2</sub>	55	6
8	AgOAc	22	54

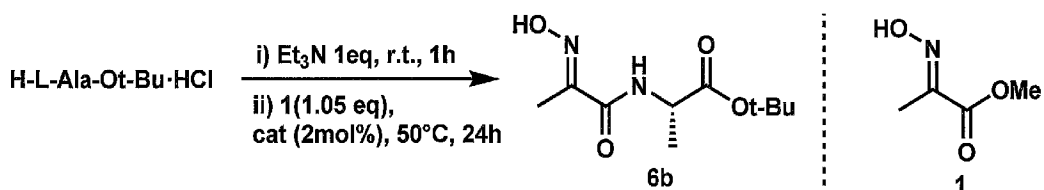
[0100] <実施例2：オキシム化合物とアラニンt-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応（触媒の検討）>

下記式に示す条件にて、窒素ガス雰囲気下、触媒としてのTa(OEt)<sub>5</sub>（2mol%）と、塩基としてのトリエチルアミン（Et<sub>3</sub>N）1当量の存在下、下記式のオキシム化合物1（1.05当量）と、アミノ化合物としてのL-アラニンt-ブチルエステル塩酸塩（H-L-Ala-Ot-Bu·HCl）1.0mmolとを、50℃下に24時間反応させて、下記式6bで

表されるアミド化合物（ジペプチド前駆体）を合成した。収率を表2に示す。

。

[0101] [化15]



[0102] [表2]

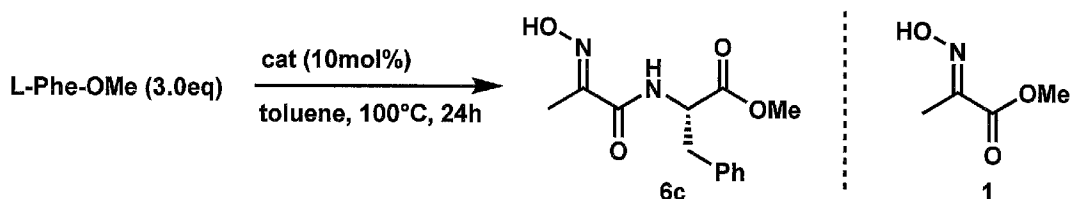
Entry	catalyst	yield of <b>6b</b> (%)
1	Ta(OEt) <sub>5</sub>	95
2	Ta(OMe) <sub>5</sub>	98
3	Ta(OBu) <sub>5</sub>	93
4	Ta(NMe <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	81
5	Ta(acac)(OEt) <sub>4</sub>	55
6	TaCl <sub>5</sub>	28
7	TaBr <sub>5</sub>	77
8	VO(OEt) <sub>5</sub>	37
9	Cu(OEt) <sub>2</sub>	57
10	Hf(OEt) <sub>4</sub>	62
11	W(OEt) <sub>6</sub>	39
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	85
13	Fe(OTf) <sub>3</sub>	35
14	Nb(OEt) <sub>5</sub>	>99

[0103] <実施例3：オキシム化合物とフェニルアラニンメチルエステルのアミド化反応（触媒の検討）>

下記式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての表3に示す金属化合物（10mol%）及びトルエン溶媒（2.5mL）の存在下、オキシム化合物1（0.5mmol）と、アミノ化合物としてのL-フェニルアラニンメチルエステル（L-Phe-OMe）3.0当量とを、100℃下に24時間反応させて、下記式6cで表されるアミド化合物（ジペプチド前駆体）を合成した。収率を表3に示す。



[0104] [化16]



[0105] [表3]

Entry	catalyst	yield of 6c (%)	Oxime (%)
1	Mg(OEt) <sub>2</sub>	9	90
2	Mg(OTf) <sub>2</sub>	8	89
3	AlCl <sub>3</sub>	33	22
4	Ca(OTf) <sub>2</sub>	14	46
5	Sc(OTf) <sub>3</sub>	17	17
6	Fe(OTf) <sub>3</sub>	68	7
7	CuOAc	29	43
8	CuO	14	60
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	68	<1
10	In(OTf) <sub>3</sub>	14	79
11	La(OTf) <sub>3</sub>	19	27
12	CeCl <sub>3</sub>	7	81
13	Gd(OTf) <sub>3</sub>	10	16
14	Sm(OTf) <sub>3</sub>	12	31
15	Ho(OTf) <sub>3</sub>	16	33
16	Er(OTf) <sub>3</sub>	22	51
17	Tm(OTf) <sub>3</sub>	13	28
18	Pb(OAc) <sub>4</sub>	34	21
19	Bi(OTf) <sub>3</sub>	10	37

Entry	catalyst	yield of 6c (%)	Oxime (%)
25	Fe(OAc) <sub>2</sub>	77	2
26	Cu(OAc) <sub>2</sub>	89	9
27 <sup>a</sup>	Cu(acac) <sub>2</sub>	21	75
28 <sup>b</sup>	CuS	12	82
29	Ta(OMe) <sub>5</sub>	63	<1
25	Ta(acac)(OEt) <sub>4</sub>	41	22
26	Ta(OEt) <sub>5</sub>	81	6
27 <sup>a</sup>	Ta(OEt) <sub>5</sub>	>99	<1
28 <sup>b</sup>	Ta(OEt) <sub>5</sub>	>99	<1
29	Ta(OBu) <sub>5</sub>	88	12
30	TaCl <sub>5</sub>	36	50
31	BF <sub>3</sub> SMe <sub>2</sub>	8	53
32	TiCl <sub>2</sub> (Oi-Pr) <sub>2</sub>	13	18
33	Fe(OTf) <sub>2</sub>	17	13
34	Zr(OEt) <sub>4</sub>	5	57
35	Pd(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	14	15
36	Sn(OAc) <sub>2</sub>	3	89
37	SbCl <sub>3</sub>	6	87
38	Sm(Oi-Pr) <sub>3</sub>	16	23

[0106] <比較例 1 : オキシム化合物と L-フェニルアラニンメチルエステルとのアミド化反応 (触媒なし) >

実施例 3 において、触媒を用いなかったこと以外は、実施例 3 と同様にして、オキシム化合物と L-フェニルアラニンメチルエステルとのアミド化反応行ったところ、アミド化合物の収率は 1 % 未満であった。

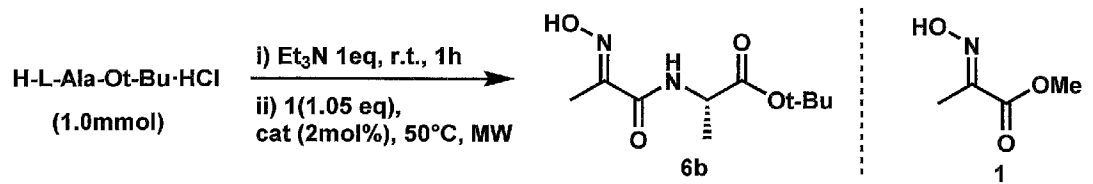
[0107] 表 3 において、注釈 a については、反応溶媒のトルエンを 2.0 mL 使用した。注釈 b については、反応溶媒のトルエンを 1.5 mL 使用した。

[0108] <実施例 4 : オキシム化合物と L-アラニン t-ブチルエステル塩酸塩とのマイクロウェーブを用いたアミド化反応>

下記式に示すように、窒素ガス雰囲気下、表 4 に記載の反応条件 (additional conditions) において、触媒としての Nb (O

Et)<sub>5</sub> (2.0 mol%)、塩基としてのトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) 1当量の存在下、オキシム化合物1と、アミノ化合物としてのL-アラニンt-ブチルエステル塩酸塩 (H-L-Ala-Ot-Bu·HCl) 1.0 mmolとを、50℃下にマイクロウェーブ下 (MW) に反応させて、下記式6bで表されるアミド化合物 (ジペプチド前駆体) を合成した。収率を表4に示す。

[0109] [化17]



[0110]

[表4]

Entry	additional conditions	yield of <b>6b</b> (%)
1	reaction time 6h	47
2 <sup>a</sup>	reaction time 6h	34
3	solvent: n-Pentane(0.25mL), reaction time 6h	88
4	solvent: n-Pentane(0.50mL), reaction time 6h	96
5	solvent: n-Pentane(0.50mL), reaction time 3h	90
6	reaction time 12h	96
7	solvent: Petroleum ether(0.50mL), reaction time 3h	91
8	solvent: 1-MeTHF(0.50mL), reaction time 3h	79
9	solvent: i-Pr <sub>2</sub> O(0.50mL), reaction time 3h	85
10	solvent: Et <sub>2</sub> O(0.50mL), reaction time 3h	86
11	solvent: CPME (0.50mL), reaction time 3h	67
12	solvent: AcOEt(0.50mL), reaction time 3h	68
13	solvent: Toluene(0.50mL), reaction time 3h	72

[0111] 表4において、注釈aについては、H-L-Ala-Ot-Bu·HClを0.5mmol用いた。また、CPMEは、シクロペンチルメチルエーテルを意味する。

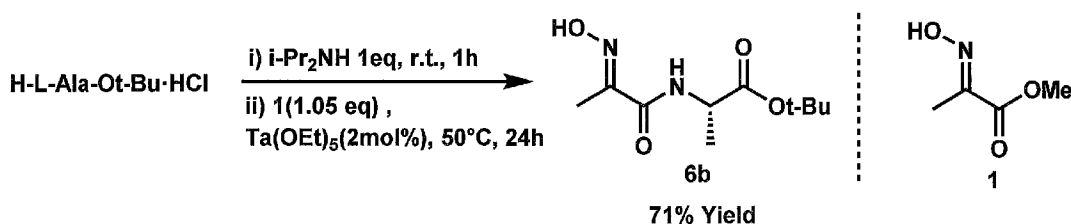
[0112] <実施例5：オキシム化合物とL-アラニンt-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応（塩基の検討）>

下記式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としてのTa(OEt)<sub>5</sub> (2mmol%)

と、塩基としてのジイソプロピルアミン(i-Pr<sub>2</sub>NH) 1当量の存在下、オキシム化合物1 (1.05当量) と、L-アラニンt-ブチルエステル塩

酸塩 (H-L-Ala-Ot-Bu·HCl) 1.0 mmol とを、50°C 下に 24 時間反応させて、下記式 6b で表されるアミド化合物を合成した。

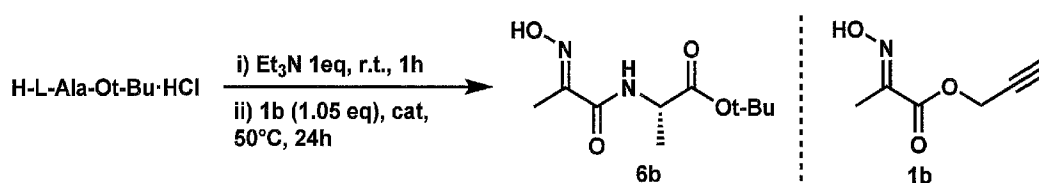
[0113] [化18]



[0114] <実施例 6 : オキシム化合物と L-アラニン t-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応 (基質の検討) >

下記式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒 (表 5 に記載の量) としての  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ 、塩基としてのトリエチルアミン ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) 1 当量の存在下、オキシム化合物 1b と、アミノ化合物としての L-アラニン t-ブチルエステル塩酸塩 (H-L-Ala-Ot-Bu·HCl) 1.0 mmol とを、50°C 下に 24 時間反応させて、下記式 6b で表されるアミド化合物を合成した。収率を表 5 に示す。

[0115] [化19]



[0116] [表5]

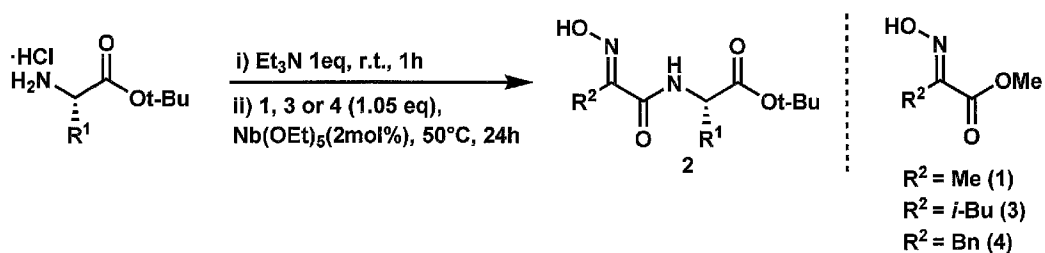
Entry	Cat.	Yield of <b>6b</b> (%)
1	$\text{Nb}(\text{OEt})_5$ (2mol%)	75
2	$\text{Nb}(\text{OEt})_5$ (1mol%)	69

[0117] <実施例 7 : オキシム化合物とアミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応 (基質の検討 1) >

下記反応式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  (2 mol%) と、塩基としてのトリエチルアミン ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) 1 当量の存

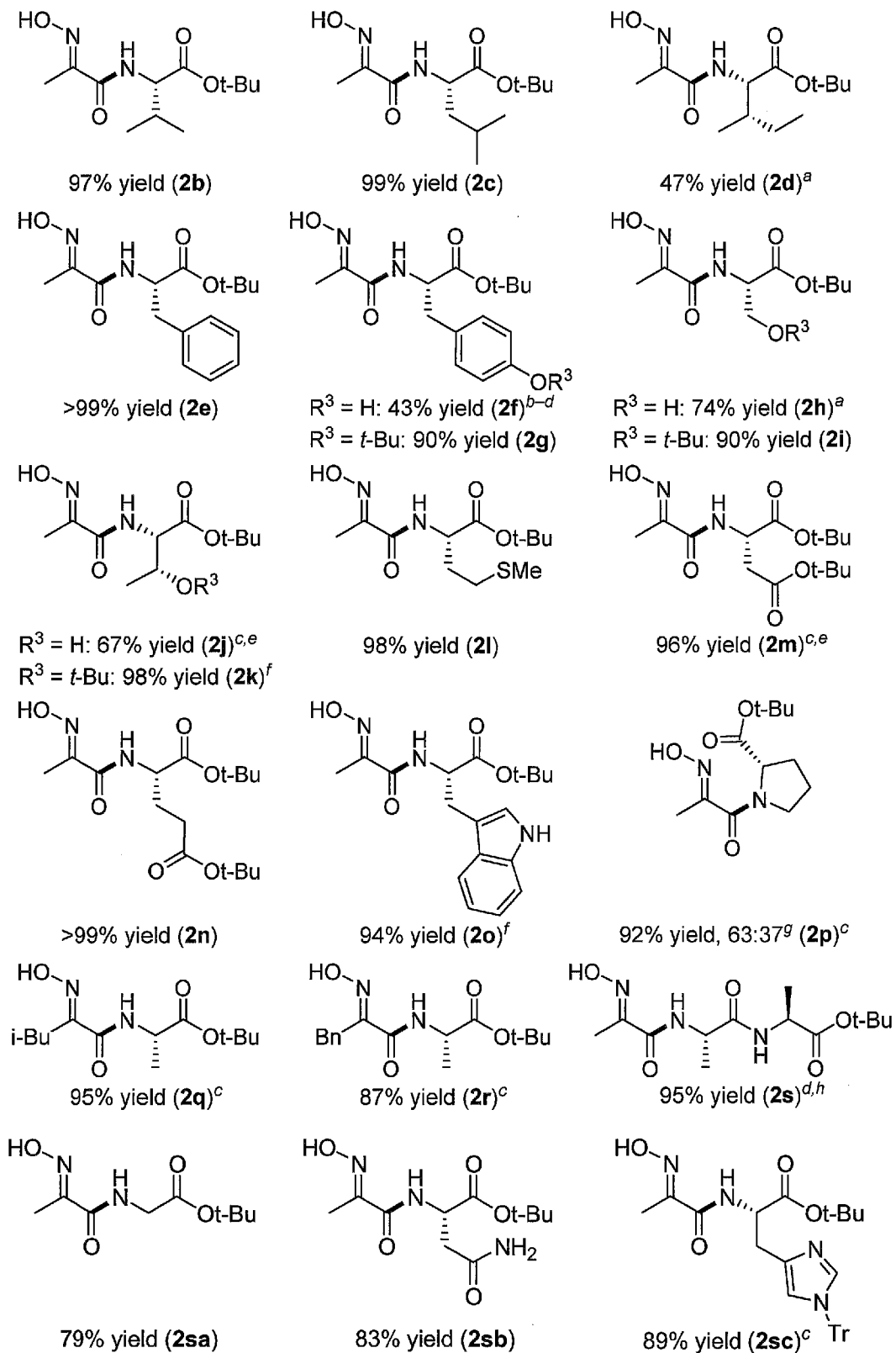
在下、下記式の各種オキシム化合物（それぞれ1.05当量）と、下記式の各種アミノ酸 *t*-ブチルエステル塩酸塩 1.0 mmol とを、50°C 下に24時間反応させて、各種アミド化合物 2（ジペプチド前駆体）を合成した。合成した各アミド化合物（2b）～（2sc）は下記に示す通りである。なお、下記式中において、原料として用いたオキシム化合物の基 R<sup>2</sup> 及びアミノ化合物の基 R<sup>1</sup> は、それぞれ、生成した各アミド化合物（2b）～（2sc）の基 R<sup>2</sup> 及び基 R<sup>1</sup> に対応している。収率は生成した各アミド化合物と共に示す。

[0118] [化20]



[0119]

[化21]



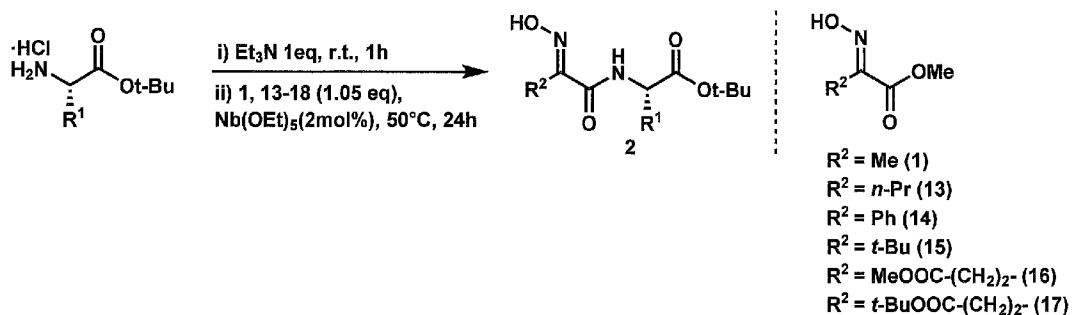
[0120] 上記の各アミド化合物 (2b) ~ (2sc) の式において、各注釈は次の

とおりである。aについては80℃で反応を行った。また、bについては、収率は<sup>1</sup>H NMR分析で測定した。cについては、触媒を4mol%使用した。dについては、塩基を存在させずに、アミノ化合物としてアミノ酸：H-Tyr-Ot-Buを用い、アミノ酸の塩酸塩を用いなかった。eについては、70℃で反応を行った。fについては、触媒を3mol%使用した。gについては、回転異性体の割合は<sup>1</sup>H NMR分析で測定した。hについては、触媒を5mol%使用した。

[0121] <実施例8：オキシム化合物とアミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応（基質の検討2）>

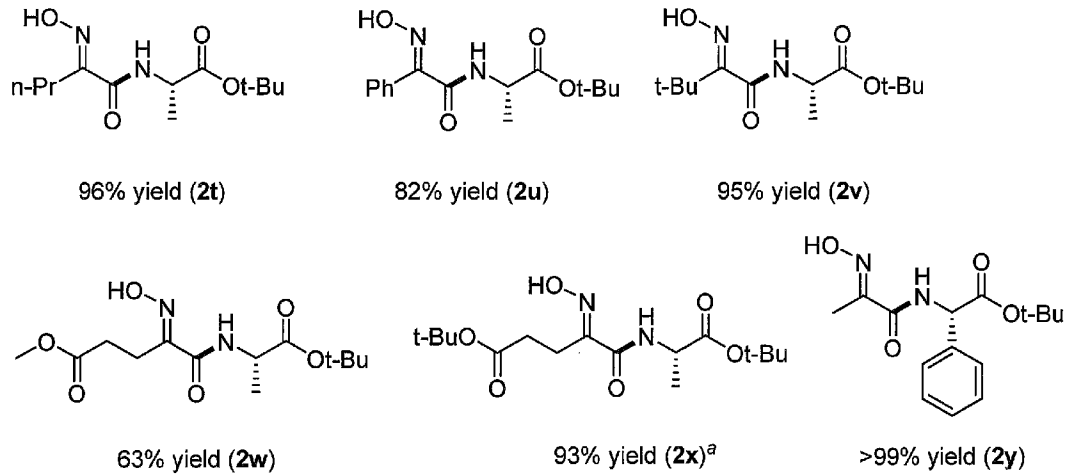
下記反応式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としてのNb(OEt)<sub>5</sub> (2mol%)と、塩基としてのトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) 1当量の存在下、下記式の各種オキシム化合物（それぞれ1.05当量）と、下記式の各種アミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩 1.0mmolとを、50℃下に24時間反応させて、各種アミド化合物2（ジペプチド前駆体）を合成した。合成した各アミド化合物（2t）～（2y）は下記に示す通りである。なお、下記式中において、原料として用いたオキシム化合物の基R<sub>2</sub>及びアミノ化合物の基R<sup>1</sup>は、それぞれ、生成した各アミド化合物（2t）～（2y）の基R<sup>2</sup>及び基R<sup>1</sup>に対応している。収率は生成した各アミド化合物と共に示す。

[0122] [化22]



[0123]

[化23]



[0124] 注釈 a に関しては、触媒を 5 mol %、反応時間を 48 時間、反応温度を 80 °C とした。

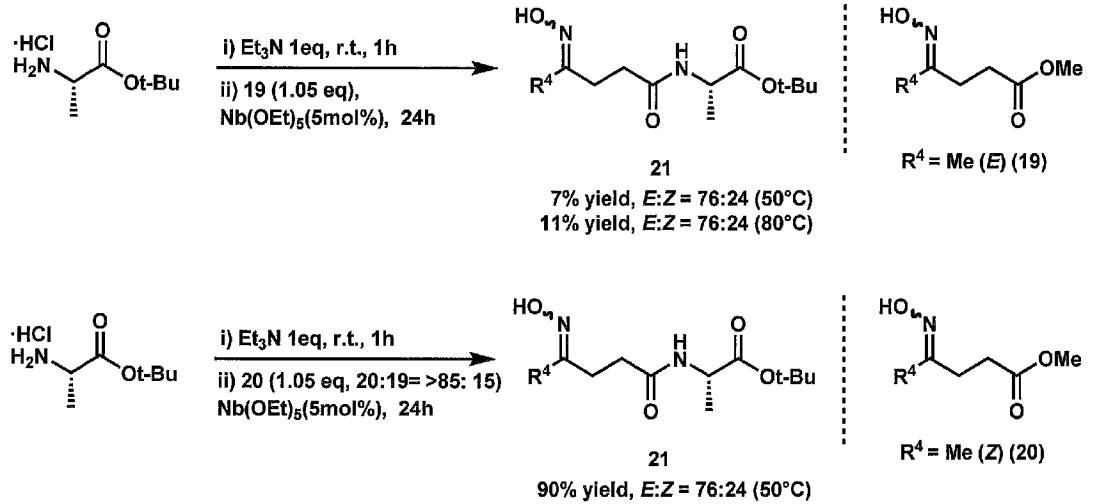
[0125] <実施例 9 : オキシム化合物とアミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応 (基質の検討 3) >

下記反応式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての Nb(OEt)<sub>5</sub> (5 mol %) と、塩基としてのトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) 1 当量の存在下、下記式の各種オキシム化合物 (それぞれ 1.05 当量) と、下記式の各種アミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩 1.0 mmol とを、50 °C 下に 24 時間反応させて、各種アミド化合物 21 (ジペプチド前駆体) を合成した。なお、下記式中において、原料として用いたオキシム化合物の基 R<sup>4</sup> は、生成したアミド化合物の基 R<sup>4</sup> に対応している。収率は生成した各アミド化合物と共に示す。

[0126]



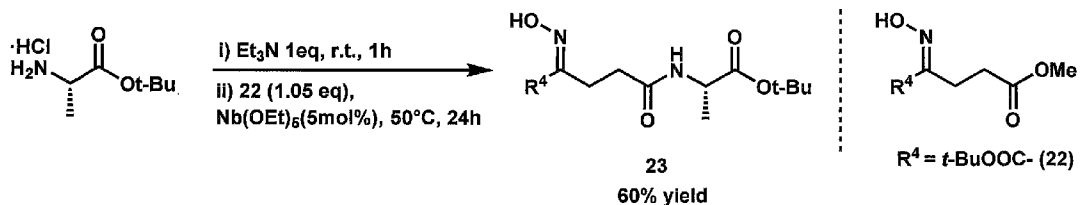
## [化24]



[0127] <実施例 10 : オキシム化合物とアミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩とのアミド化反応 (基質の検討 4) >

下記反応式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  (5 mol%) と、塩基としてのトリエチルアミン ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) 1 当量の存在下、下記式の各種オキシム化合物 (1.05 当量) と、下記式のアミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩 1.0 mmol とを、50°C 下に 24 時間反応させて、アミド化合物 23 (ジペプチド前駆体) を合成した。なお、下記式中において、原料として用いたオキシム化合物の基  $\text{R}^4$  は、生成したアミド化合物の基  $\text{R}^4$  に対応している。収率は生成した各アミド化合物と共に示す。

## [0128] [化25]

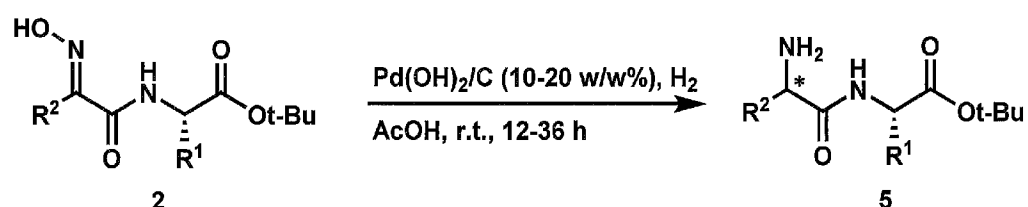


[0129] <実施例 11 : オキシム化合物 (ジペプチド誘導体) からアミノ化合物 (ジペプチド) の合成 (立体選択的水素化反応の検討) >

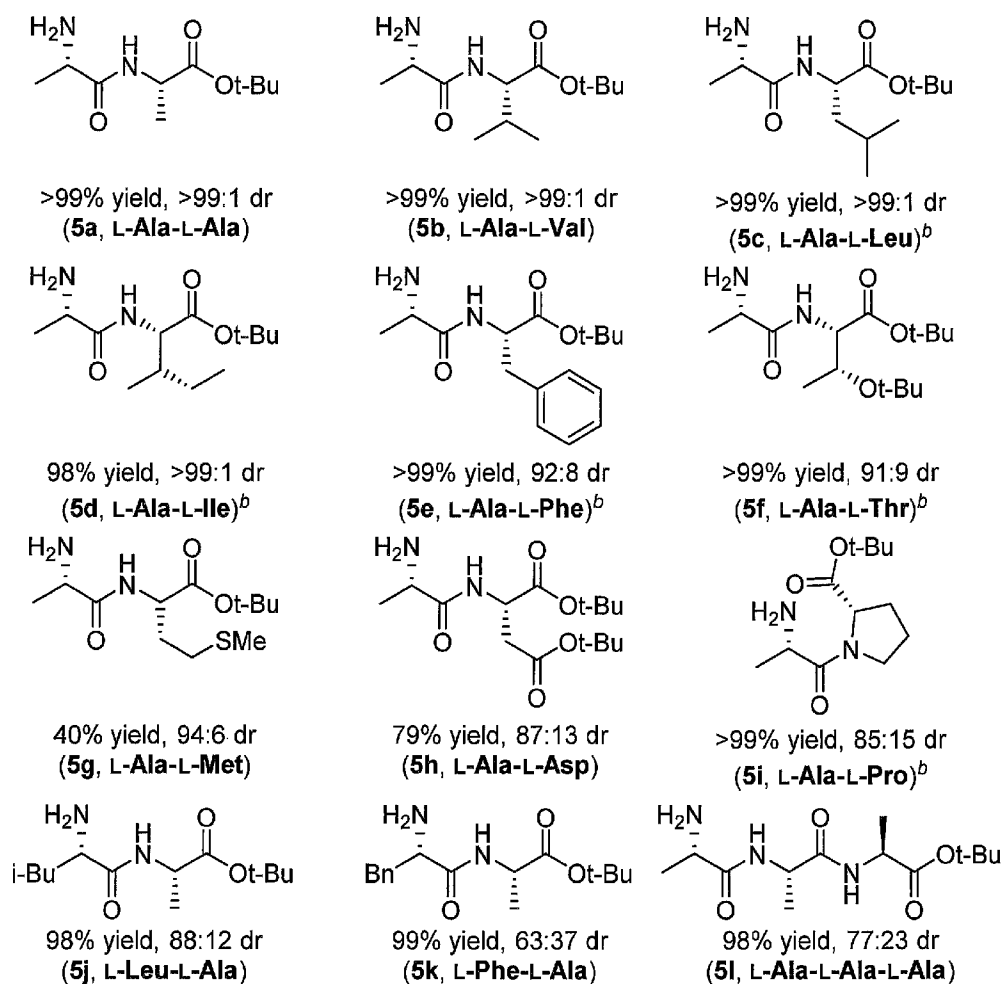
下記反応式に示す条件にて、触媒としての  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 、水素ガス (1 atm) 雰囲気下、酢酸溶液中で下記式のオキシム化合物 2 のオキシム基

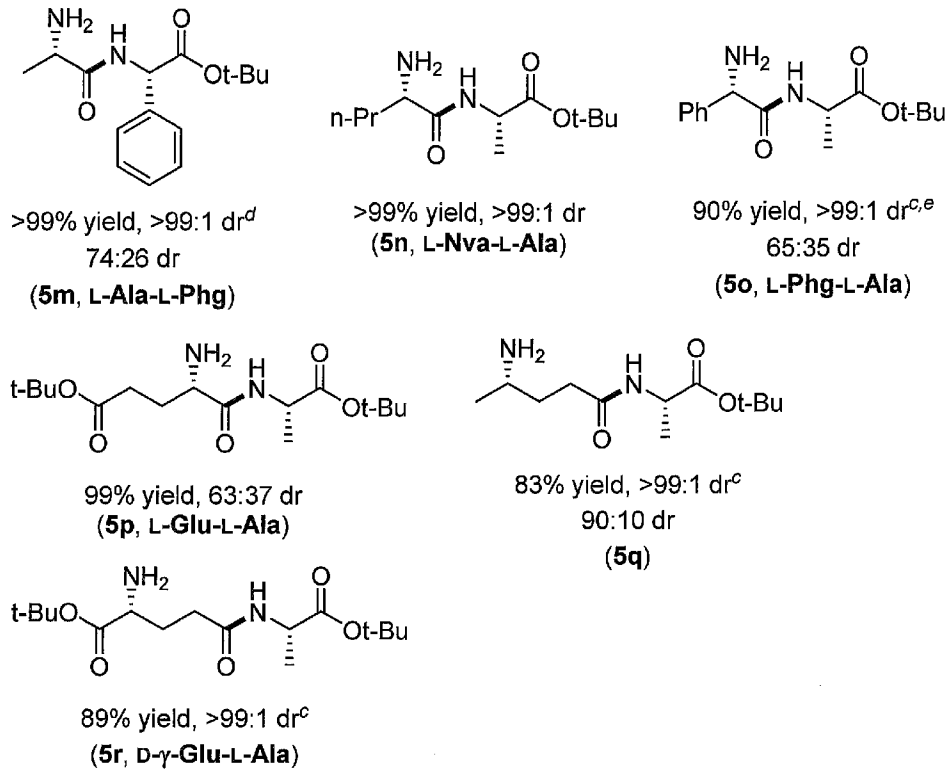
について、立体選択的水素化反応を行ない、アミノ化合物 5 を合成した。合成した各アミノ化合物 (5 a) ~ (5 r) は下記に示す通りである。なお、下記式中において、原料として用いたオキシム化合物の基 R<sup>1</sup>は、生成した各アミノ化合物 (5 a) ~ (5 r) の基 R<sup>1</sup>に対応している。収率は生成した各アミノ化合物と共に示す。

[0130] [化26]



[0131] [化27]





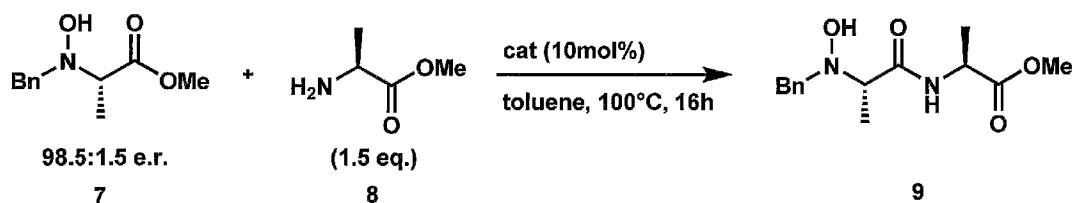
[0132] 注釈 a に関して、上記の各アミノ化合物 (5 a) ~ (5 r) のジアステレオ比は、<sup>1</sup>H NMR 分析により測定した。注釈 b に関しては、得られたジペプチドを酢酸塩として単離した。注釈 c に関しては、シリカゲルクロマトグラフィにより精製後分析した。注釈 d に関しては、ジエチルエーテルで再結晶後分析した。注釈 e に関しては、溶媒を 4 N-HCl / CPME : 酢酸 = 1 : 9 とした。

[0133] <実施例 12 : ヒドロキシアミン化合物と L-アラニンメチルエステルとのアミド化反応 (触媒の検討) >

下記式に示すように、表 6 に記載の触媒 (10 mol%) の存在下、下記式のヒドロキシアミン化合物 7 (0.25 mmol, er = 98.5 : 1.5) と、アミノ化合物としての L-アラニンメチルエステル 8 (0.375 mmol, 1.5 当量) とを、トルエン溶媒 (1 mL) 中、100°C で 16 時間反応させて、下記式 9 で表されるアミド化合物 (ジペプチド前駆体) を合成した。収率を表 6 に示す。

[0134]

[化28]



[0135] [表6]

Entry	Cat.	Yield of 9 (%)	dr
1	3,4,5-F <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> B(OH) <sub>2</sub>	56	>97:3
2	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> B(OH) <sub>2</sub>	69	99:1
3	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> B(OH) <sub>2</sub>	57	99:1
4	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> B(OH) <sub>2</sub>	59	99:1
5	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> B(OH) <sub>2</sub>	57	99:1
6	2-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> B(OH) <sub>2</sub>	47	99:1
7	PhB(OH) <sub>2</sub>	19	98:2

[0136] 表6において、収率は、Entry 6以外は、単離収率である。Entry 6は、<sup>1</sup>H NMR分析で測定した。ジアステレオ比は、キラルHPLC分析により測定された値である。また、Entry 1については、ヒドロキシアミン化合物のe rは95 : 5である。

[0137] <比較例2 : ヒドロキシアミン化合物とL-アラニンメチルエステルとのアミド化反応 (触媒なし) >

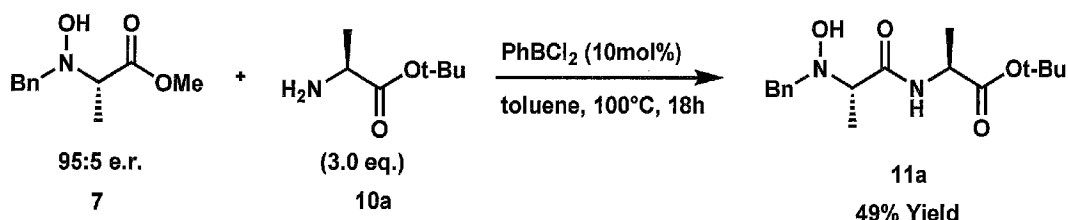
実施例9において、触媒を用いなかったこと以外は、実施例9と同様にして、ヒドロキシアミン化合物とL-アラニンメチルエステルとのアミド化反応行ったところ、アミド化合物の収率は1%未満であった。

[0138] <実施例13 : ヒドロキシアミン化合物とL-アラニンt-ブチルエステルとのアミド化反応 (触媒の検討) >

下記式に示すように、触媒としてのジクロロフェニルボラン (PhBCl<sub>2</sub>) (10 mol%) の存在下、下記式のヒドロキシアミン化合物 (0.25 mmol, e r = 95 : 5) と、アミノ化合物としてL-アラニンt-ブチ

ルエステル（3.0当量）とを、トルエン溶媒（1 mL）中、100℃で18時間反応させて、下記式で表されるアミド化合物11a（ジペプチド前駆体）を合成した。なお、下記式のヒドロキシアミン化合物11aにおいて、Bnはベンジル基を意味する。

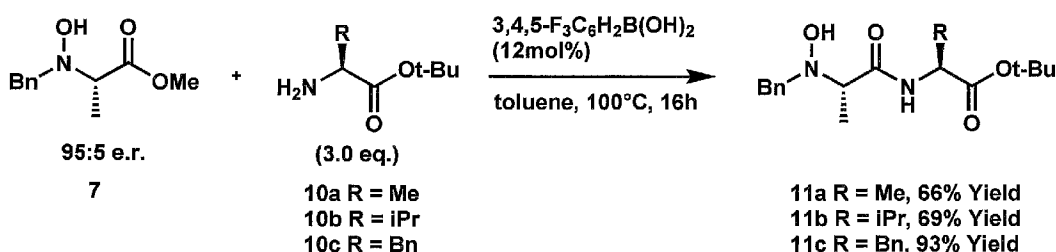
[0139] [化29]



[0140] <実施例14：ヒドロキシアミン化合物と各種アミノ酸t-ブチルエステルとのアミド化反応（アミノ化合物の検討）>

下記式に示すように、触媒としての3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸（12mol%）の存在下、下記式のヒドロキシアミン化合物7（0.25mmol, e.r=95:5）と、アミノ化合物としての各種アルミ酸のt-ブチルエステル10a, 10b, 10c（0.75mmol, 3当量）とを、トルエン溶媒（1 mL）中、100℃で16時間反応させて、下記式で表される各アミド化合物11a, 11b, 11c（ジペプチド前駆体）をそれぞれ合成した。なお、下記式のヒドロキシアミン化合物において、Bnはベンジル基を意味する。

[0141] [化30]

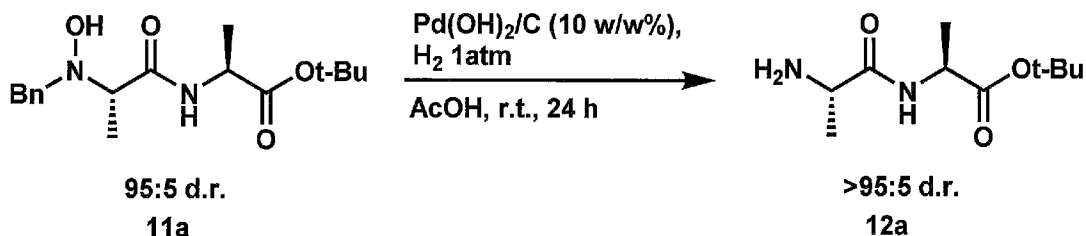


[0142] <実施例15：ヒドロキシアミン化合物（ジペプチド誘導体）からアミノ化合物（ジペプチド）の合成（立体選択的水素化反応の検討）>

下記反応式に示す条件にて、触媒としてのPd(OH)<sub>2</sub>/C、水素ガス（

1 a t m) 雰囲気下、酢酸溶液中で下記式のヒドロキシアミン化合物 1 1 a のヒドロキシアミノ基を、アミノ基に変換して、アミノ化合物 1 2 a (ジペプチド) を合成した。なお、下記式のヒドロキシアミン化合物において、B n はベンジル基を意味する。

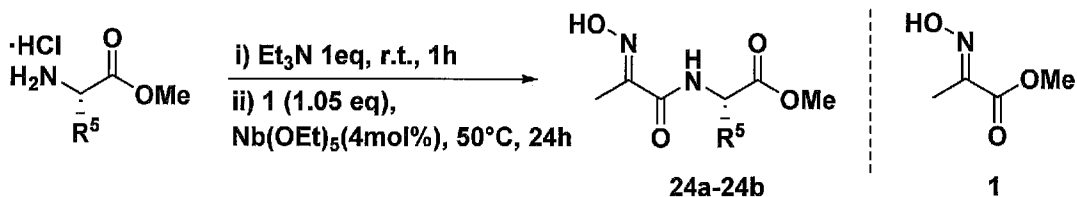
[0143] [化31]



[0144] <実施例 1 6 : オキシム化合物とアミノ酸メチルエステルのアミド化反応 (触媒の検討) >

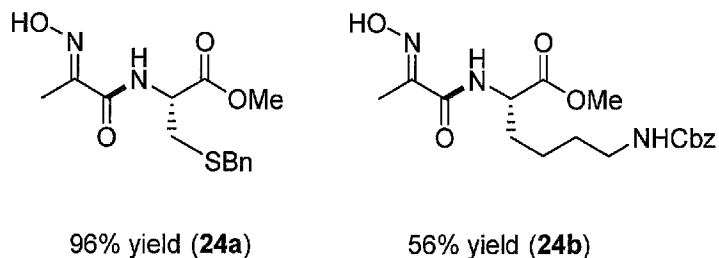
下記反応式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての Nb (OEt)<sub>5</sub> (4 mol%) と、塩基としてのトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) 1 当量の存在下、下記式のオキシム化合物 1 (1.05 当量) と、下記式の各種アミノ酸 t-ブチルエステル塩酸塩 1.0 mmol とを、50°C 下に 24 時間反応させて、各種アミド化合物 2 4 (ジペプチド前駆体) を合成した。合成した各アミド化合物 (2 4 a) ~ (2 4 b) は下記に示す通りである。なお、下記式中において、原料として用いたオキシム化合物の基 R<sup>5</sup> は、それぞれ、生成した各アミド化合物 (2 4 a) ~ (2 4 b) の基 R<sup>5</sup> に対応している。収率は生成した各アミド化合物と共に示す。

[0145] [化32]



[0146]

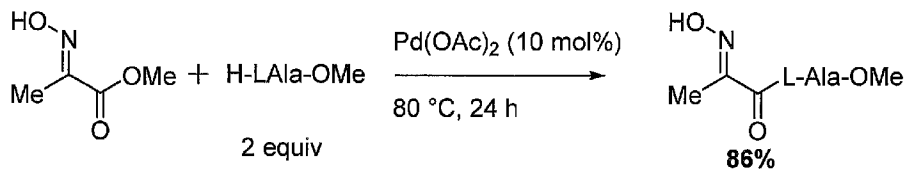
[化33]



[0147] <実施例 17：オキシム化合物とアミノ酸メチルエステルのパラジウム触媒を用いたアミド化反応>

下記反応式に示すように、窒素ガス雰囲気下、触媒としての Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) 存在下、下記式のオキシム化合物 1.0 mol と、下記式のアラニンメチルエステル 2.0 mmol とを、80 °C 下に 24 時間反応させて、アミド化合物を収率 86% で合成した。

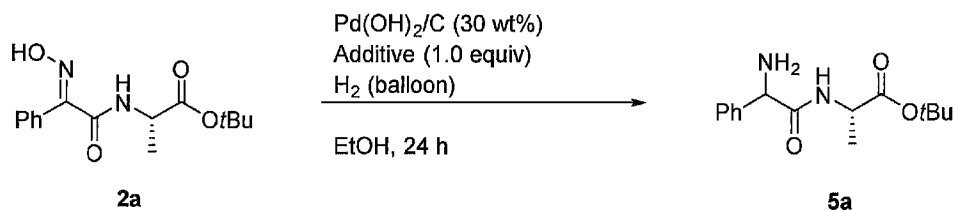
[0148] [化34]



[0149] <実施例 18：オキシム化合物（ジペプチド誘導体）からアミノ化合物（ジペプチド）の合成（不斉水素化反応の検討）>

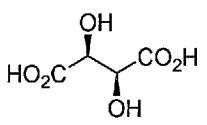
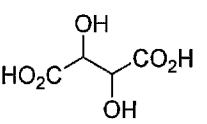
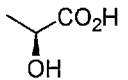
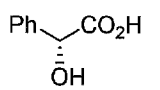
下記反応式に示す条件にて、触媒としての Pd(OH)<sub>2</sub>/C、水素ガス (1 atm) 雰囲気下、添加剤 (1 当量) を加え、酢酸溶液中で下記式のオキシム化合物 2a のオキシム基について、不斉水素化反応を行ない、アミノ化合物 5a を合成した。

[0150] [化35]



[0151]

[表7]

Additive (1 equiv)	Yield (%)	dr (S,S : R,S)
 (D)-Tartaric acid	61	92:8
 (D,L)-Tartaric acid	50	74:26
 (L)-Lactic acid	37	82:18
 (D)-Mandelic acid	53	94:6

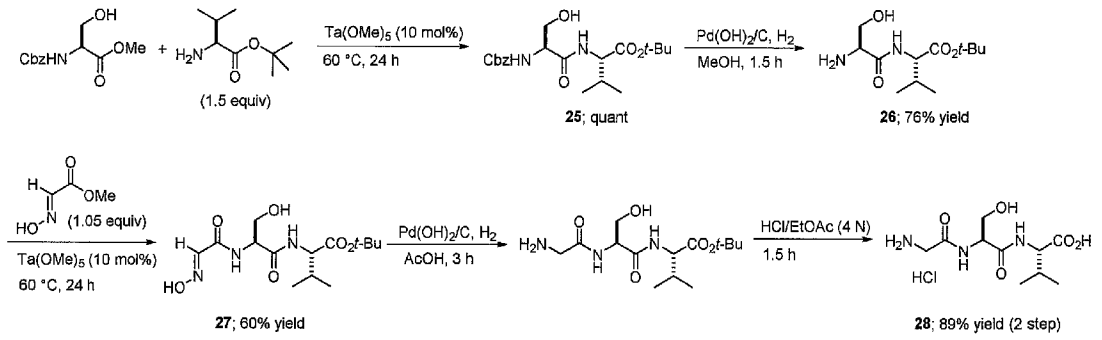
## [0152] &lt;実施例 19 : 化粧品ペプチド (トリペプチド-3) の合成&gt;

下記式に示すように、触媒として  $Ta(OMe)_5$  (10 mol%)、Cbzセリンメチルエステル (4.67 mmol、1.18 g)、バリン t-ブチルエステル (7 mmol、1.20 g) を 60°C で 24 時間反応させ、ジペプチド 25 を定量的に得た (1.84 g)。その後、 $Pd(OH)_2/C$  (0.8 mmol、562 mg) 存在下、25 をメタノール溶媒中、1.5 時間水素添加 (1 atm) することで、Cbz 基を脱保護し、26 を得た (76%、786 mg)。次に、窒素ガス雰囲気下、触媒として、 $Ta(OMe)_5$  (10 mol%)、26 (0.50 mmol、130 mg)、オキシム化合物 (0.525 mmol、54.1 mg) を 60°C で 24 時間反応させ、トリペプチド前駆体 27 を得た (60%、100 mg)。その後、 $Pd(OH)_2/C$  (0.06 mmol、42.3 mg) 存在下、27 (0.3 mmol、100 mg) を酢酸溶媒中で 1 時間水素添加 (1 atm) し、その後、4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3.0 mmol) を加えて、2 時間攪拌することで、t-ブチルエステルを脱保護し、目的のトリペプチド-3 を得た (8



9%、79.2 mg)。

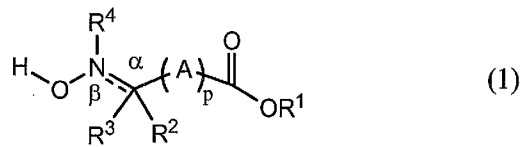
[0153] [化36]



## 請求の範囲

[請求項1] 金属化合物からなる触媒の存在下に、下記一般式（1）で表されるアミノエステル化合物と、アミノ化合物とを反応させて、前記アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を備える、アミド化合物の製造方法。

[化1]



[式（1）中、

基R<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。基R<sup>2</sup>及び基R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位の窒素原子との結合が二重結合である場合には、基R<sup>3</sup>は存在しない。

基Aは、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基を示す。pは、0または1である。

基R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。ただし、 $\alpha$ 位の炭素原子と $\beta$ 位窒素原子との結合が二重結合である場合には、基R<sup>4</sup>は電子対である。]

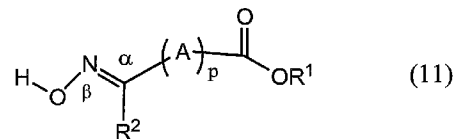
[請求項2] 前記アミド化工程の後、得られたアミド化合物において、前記一般式（1）で表されるアミノエステル化合物に由来する $\beta$ 位の基N—O—Hをアミノ基に変換する還元工程をさらに備えている、請求項1に

記載のアミド化合物の製造方法。

[請求項3] 金属化合物からなる触媒の存在下に、前記一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、請求項2で得られたアミノ基を有するアミド化合物とを反応させて、前記アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程をさらに備える、請求項2に記載のアミド化合物の製造方法。

[請求項4] 前記一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(11)で表されるオキシム化合物である、請求項1～3のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

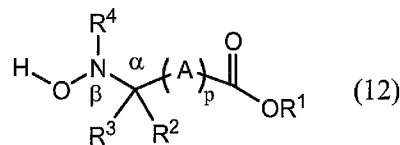
[化2]



[式(11)中、基R<sup>1</sup>、基R<sup>2</sup>、及び基Aは、それぞれ、前記一般式(1)と同じである。]

[請求項5] 前記一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(12)で表されるヒドロキシアミノ化合物である、請求項1～3のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

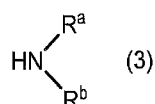
[化3]



[式(12)中、基R<sup>1</sup>、基R<sup>2</sup>、基R<sup>3</sup>、及び基R<sup>4</sup>、及び基Aは、それぞれ、前記一般式(1)と同じである。]

[請求項6] 前記アミノ化合物が、下記一般式(3)で表されるアミノ化合物である、請求項1～5のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

[化4]



[基 R<sup>a</sup> 及び基 R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。また、R<sup>a</sup> と R<sup>b</sup> は、結合する窒素原子と共に飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環基には置換基を有していてもよい。]

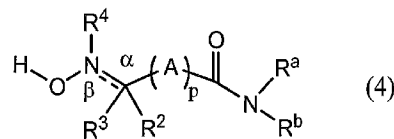
[請求項7] 前記アミノ化合物が、アミノ酸もしくはその塩、又はアミノ酸エステルもしくはその塩である、請求項6に記載のアミド化合物の製造方法。

[請求項8] 前記アミノエステル化合物を 100 mol% とした場合に、前記触媒の使用量が、12 mol% 以下である、請求項1～7のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

[請求項9] アミド化反応は、塩基の存在下で行われる、請求項1～8のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

[請求項10] アミド化反応で得られるアミド化合物が、下記一般式(4)である、請求項1～9のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

[化5]

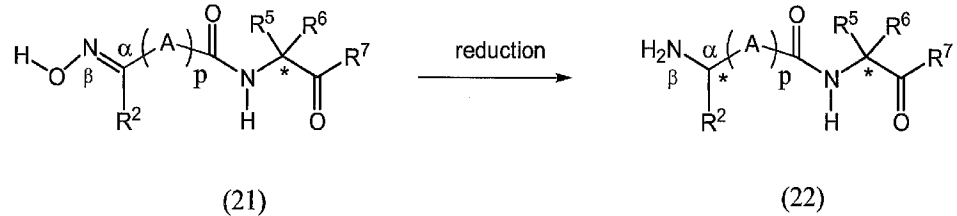


[式(4)中、基 R<sup>2</sup>、基 R<sup>3</sup>、及び基 R<sup>4</sup>、及び基 A は、それぞれ、前記一般式(1)と同じであり、基 R<sup>a</sup> 及び基 R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。また、R<sup>a</sup> と R<sup>b</sup> は、結合する窒素原子と共に飽和または不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環基には置換基を有していてもよい。]

[請求項11] 下記反応式に従い、酸性溶媒中において、下記一般式(21)に示

される基 $R^5$ 及び基 $R^6$ の結合する不斉炭素原子を有するオキシム化合物のオキシム基を、立体選択的にアミノ基に変換して、下記一般式(22)に示されるアミノ化合物を製造する方法。

[化6]



[式(21)及び(22)中、

基 $R^2$ は、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

基 $A$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基を示す。 $p$ は、0または1である。

基 $R^5$ 及び基 $R^6$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。

基 $R^7$ は、水酸基、基 $OR^{7a}$ 、アミノ基、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示し、基 $R^{7a}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族基、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基を示す。]

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2018/016766

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. C07C249/12(2006.01)i, C07C231/12(2006.01)i, C07C237/12(2006.01)i,  
C07C239/08(2006.01)i, C07C251/38(2006.01)i, C07C319/20(2006.01)i,  
C07C321/14(2006.01)i, C07D207/16(2006.01)i, C07D209/20(2006.01)i,  
C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07C249/12, C07C231/12, C07C237/12, C07C239/08, C07C251/38,  
C07C319/20, C07C321/14, C07D207/16, C07D209/20, C07B61/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JDreamIII), JST7580  
(JDreamIII), JSTChina (JDreamIII)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	CN 103265616 A (BAODING LONGRUI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 28 August 2013, claims, paragraphs [0026]-[0027], examples (Family: none)	11 1-10
A	JP 5-163224 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 29 June 1993, examples (Family: none)	1-11
A	JP 2005-15465 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 20 January 2005, paragraphs [0057], [0061] (Family: none)	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 July 2018 (03.07.2018)	Date of mailing of the international search report 24 July 2018 (24.07.2018)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/016766

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 2010-521453 A (SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD.) 24 June 2010, claims, paragraphs [0113]-[0114] & US 2010/0145057 A1, claims, paragraphs [0066]-[0067] & WO 2008/111096 A2 & EP 2118052 A2 & CA 2679741 A & CN 101631768 A & KR 10-2009-0121388 A	1-11
A	WO 2009/060843 A1 (GIFU UNIVERSITY) 14 May 2009, entire text (Family: none)	1-11
A	TSUJI, Hiroaki et al., "Hydroxy-Directed Amidation of Carboxylic Acid Esters Using a Tantalum Alkoxide Catalyst", J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 14218-14221	1-11
P, X	MURAMATSU, Wataru et al., "Catalytic Peptide Synthesis: Amidation of N-Hydroxyimino Esters", ACS Catalysis, 19 January 2018, 8, 2181-2187	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2018/016766

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
See extra sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/016766

### Concerning unity of invention

Invention 1: The invention in claims 1-10 is an invention pertaining to a method for producing an amide compound, the method provided with an amidation process of reacting an amino ester compound represented by general formula (1) with an amino compound in the presence of a catalyst comprising a metal compound to amidate an ester group of the amino ester compound.

Invention 2: The invention in claim 11 is an invention for producing an amino compound represented by general formula (22) by stereoselectively converting an oxime group of an oxime compound represented by general formula (21) into an amino group in an acidic solvent.

As disclosed in CN 103265616 A (BAODING LONGRUI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 28 August 2013, JP 5-163224 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 29 June 1993, the oxime compound represented by general formula (21), which is a common matter between inventions 1 and 2, is not novel, and cannot be said to be a "special technical feature" under PCT rule 13.2. In addition, it is not recognized that there exist other common matters, between inventions 1 and 2, that can be special technical features.

Thus, claims 1-11 cannot be deemed to be a group of inventions that are linked so as to form a single general inventive concept, and the claims include the two inventions (groups) indicated above.

### Concerning examination scope of international search report

Claims 1-10: The "metal compound" of claim 1 includes numerous compounds. However, only specific compounds, such as a tantalum alkoxide compound or the like, are disclosed within the meaning of PCT Article 5, and the metal compound of claim 1 is not sufficiently supported within the meaning of PCT Article 6. Thus, a search was carried out for a metal compound disclosed in and supported by the specification, in other words, the tantalum oxide disclosed in examples. In addition, the "amino compound" of claim 1 includes numerous compounds. However, only the reaction using an amino acid derivative in which the amino group is not protected and the carboxyl group is esterified is disclosed within the meaning of PCT Article 5, and the amino compound of claim 1 is not sufficiently supported within the meaning of PCT Article 6. Thus, the search carried out mainly focused on the amino compound disclosed in and supported by the specification, in other words, the amino acid derivative disclosed in examples.

Claim 11: The "reduction" in the reaction formula represented by [chemical formula 6] of claim 11 includes many methods. However, only a hydrogenation reduction by hydrogen gas is disclosed within the meaning of PCT Article 5, and the reduction of claim 11 is not sufficiently supported within the meaning of PCT Article 6. Thus, a search was carried out for cases where the "reduction" disclosed in and supported by the specification is a hydrogenation reduction reaction by hydrogen gas.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07C249/12(2006.01)i, C07C231/12(2006.01)i, C07C237/12(2006.01)i, C07C239/08(2006.01)i, C07C251/38(2006.01)i, C07C319/20(2006.01)i, C07C321/14(2006.01)i, C07D207/16(2006.01)i, C07D209/20(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n</p>			
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07C249/12, C07C231/12, C07C237/12, C07C239/08, C07C251/38, C07C319/20, C07C321/14, C07D207/16, C07D209/20, C07B61/00</p>			
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年                  日本国公開実用新案公報 1971-2018年                  日本国実用新案登録公報 1996-2018年                  日本国登録実用新案公報 1994-2018年</p>			
<p>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)</p> <p>CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamIII), JST7580 (JDreamIII), JSTChina (JDreamIII)</p>			
<p>C. 関連すると認められる文献</p>			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X A	CN 103265616 A (BAODING LONGRUI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO LTD) 2013.08.28, 特許請求の範囲、段落 [0026] - [0027]、実施例 (ファミリーなし)	11 1-10	
A	JP 5-163224 A (三井石油化学工業株式会社) 1993.06.29, 実施例 (ファミリーなし)	1-11	
A	JP 2005-15465 A (住友化学株式会社) 2005.01.20, 段落【0057】、【0061】 (ファミリーなし)	1-11	
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>			
<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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>03.07.2018</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>24.07.2018</p>	
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>水島 英一郎</p>	<p>4H 3968</p>
		<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>	

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 2010-521453 A (サン・ファーマ・アドバンスド・リサーチ・カンパニー・リミテッド) 2010.06.24, 特許請求の範囲、段落【0113】—【0114】 & US 2010/0145057 A1, Claims, [0066]–[0067] & WO 2008/111096 A2 & EP 2118052 A2 & CA 2679741 A & CN 101631768 A & KR 10-2009-0121388 A	1-11
A	WO 2009/060843 A1 (国立大学法人岐阜大学) 2009.05.14, 全文 (ファミリーなし)	1-11
A	TSUJI Hiroaki et al., Hydroxy-Directed Amidation of Carboxylic Acid Esters Using a Tantalum Alkoxide Catalyst, J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 14218–14221	1-11
P, X	MURAMATSU Wataru et al., Catalytic Peptide Synthesis: Amidation of N-Hydroxyimino Esters, ACS Catalysis, 2018.01.19, 8, 2181–2187	1-11

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
  
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
  
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。  
特別ページ参照。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

#### 発明の単一性について

発明1：請求項1-10に係る発明は、金属化合物からなる触媒の存在下に、一般式(1)で表されるアミノエステル化合物と、アミノ化合物とを反応させて、前記アミノエステル化合物のエステル基をアミド化するアミド化工程を備える、アミド化合物の製造方法の発明である。

発明2：請求項11に係る発明は、酸性溶媒中において、一般式(21)に示されるオキシム化合物のオキシム基を、立体選択的にアミノ基に変換して、一般式(22)に示されるアミノ化合物を製造する方法の発明である。

上記発明1と発明2に共通の事項である、一般式(21)に示されるオキシム化合物は、CN 103265616 A (BAODING LONGRUI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO LTD) 2013.08.28、JP 5-163224 A (三井石油化学工業株式会社) 1993.06.29等に記載されているように新規なものではなく、PCT規則13.2における「特別な技術的特徴」であるとして認めることができない。また、上記発明1と発明2に、特別な技術的特徴となりうる他の共通の事項が存在するとも認められない。

したがって、請求項1-11が、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であると認めることはできず、請求の範囲には、上記に示す2の発明(群)が含まれる。

#### 国際調査報告の調査範囲について

請求項1-10：請求項1の「金属化合物」には、非常に多数の化合物が包含される。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、タンタルアルコキサイド化合物等の特定のものに過ぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている金属化合物、すなわち、実施例に記載のタンタルアルコキサイド等である場合について行った。また、請求項1の「アミノ化合物」には、非常に多数の化合物が包含される。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、アミノ酸誘導体であって、アミノ基は保護されておらず、且つ、カルボキシル基がエステル化されたアミノ酸誘導体を用いた反応のみであり、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられているアミノ化合物、すなわち、実施例に記載のアミノ酸誘導体である場合を中心に行った。

請求項11：請求項11の[化6]で表される反応式における「reduction」には多くの方法が包含される。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、水素ガスによる水素化還元のみであり、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている「reduction」が水素ガスによる水素化還元反応である場合について行った。