

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年4月9日 (09.04.2009)

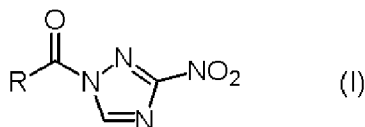
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/044707 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 249/14 (2006.01) *C07C 319/20* (2006.01)
C07B 43/00 (2006.01) *C07C 323/43* (2006.01)
C07C 68/00 (2006.01) *C07C 329/06* (2006.01)
C07C 69/96 (2006.01) *C07C 329/10* (2006.01)
C07C 269/04 (2006.01) *C07D 265/30* (2006.01)
C07C 271/12 (2006.01) *C07D 295/18* (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01) *C07F 7/10* (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01) *C07H 19/067* (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01) *C07H 19/167* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/067662
- (22) 国際出願日: 2008年9月29日 (29.09.2008)
- (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2007-260255 2007年10月3日 (03.10.2007) JP
 特願2007-338931 2007年12月28日 (28.12.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 袖岡 幹子 (SODEOKA, Mikiko) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和
- 光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 清水 護 (SHIMIZU, Mamoru) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: NITROTRIAZOLE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING COMPOUND USING THE SAME

(54) 発明の名称: ニトロトリアゾール誘導体、およびそれを用いる化合物の製造方法



(57) Abstract: Disclosed is a nitrotriazole derivative represented by the general formula (I) below. This nitrotriazole derivative is a compound useful as a synthesis reagent for synthesizing a carbamate, a carbonate and a thiocarbonate, which are useful in synthetic chemistry, by a simple process. In the general formula (I), R represents an optionally substituted aryloxy or heteroaryloxy group, a substituted methoxy or ethoxy group, an optionally substituted alkyloxy group having 3-30 carbon atoms, a substituted methyl group, an optionally substituted alkyl group having 2-30 carbon atoms, or an optionally substituted aryl or heteroaryl group.

(57) 要約: 本発明は、下記一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体に関する。本発明によれば、合成化学上有用なカルバメート、カーボネートおよびチオカーボネートを簡便な工程により合成するための合成試薬として有用な化合物を提供することができる。一般式(I)中、Rは、置換基を有していてもよいアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基、置換基を有するメトキシ基もしくはエトキシ基、置換基を有していてもよい炭素数3~30のアルキルオキシ基、置換基を有するメチル基、置換基を有していてもよい炭素数2~30のアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基を表す。



WO 2009/044707 A1

明 細 書

ニトロトリアゾール誘導体、およびそれを用いる化合物の製造方法

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2007年10月3日出願の日本特願2007-260255号および2007年1月28日出願の日本特願2007-338931号の優先権を主張し、それらの全記載は、ここに特に開示として援用される。

技術分野

[0002] 本発明は、3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを基本骨格とする新規ニトロトリアゾール誘導体に関する。

更に本発明は、前記ニトロトリアゾール誘導体を使用し、保護基導入、医薬品合成のための試薬等として有用な化合物を製造する方法に関する。

[0003] 背景技術

カルバメート(carbamate)、カーボネート(carbonate)、チオカーボネート(thiocarbonate)は、合成化学において保護基導入のために多用される化合物であり、医薬品の合成中間体としても有用な化合物であるため、その需要は多い。現在、これらの合成のためには、Alkyl Chloroformate系の試薬、Succinimidyl/Benzotriazol-1-yl Carbamate系の試薬が主に使用されている(例えばWuts, P. G. M.; Greene, T. W. "Greene's PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS 4th Ed." WILEY-INTERSCIENCE, New Jersey, 2007.参照、その全記載は、ここに特に開示として援用される。)

[0004] しかし、Alkyl Chloroformate系試薬は、独特の不快臭ある液体が多く、また熱的な安定性が低く取り扱いが困難である。更に長期保存できないものが多いため、使用直前に調製する必要がある。また、反応には塩基を必須とするため、塩基性条件下で不安定な置換基を有する化合物と反応させることができない。しかも、反応終了までに要する時間が長く、更に抽出・カラムクロマトグラフィーによる精製が必須であるため合成が長時間にわたり工程が煩雑になるという問題がある。また、Succinimidyl/Benzotriazol-1-yl Carbamate系試薬も、反応時間が長期にわたり、精製工程が必須である。

上記以外の試薬として、脱離基にアジドを有するものも知られているが、化合物の特性からスケールが大きくなるにしたがい取り扱いに注意を要する。

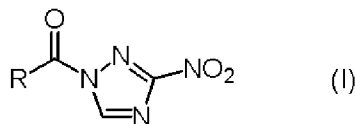
[0005] 発明の開示

そこで本発明の目的は、合成化学上有用なカルバメート、カーボネートおよびチオカーボネートを簡便な工程により合成するための合成試薬として有用な化合物を提供することにある。

[0006] 本発明者らは上記目的を達成するために鋭意検討を重ねた結果、3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを基本骨格とする新規ニトロトリアゾール誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] 本発明の一態様は、下記一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体に関する。

[化1]



[一般式(I)中、Rは、置換基を有していてもよいアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基、置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、置換基を有していてもよい炭素数3~30のアルキルオキシ基、置換基を有するメチル基、置換基を有していてもよい炭素数2~30のアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基を表す。]

[0008] 一般式(I)中、Rは、置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、または置換基を有していてもよい炭素数3~30のアルキルオキシ基を表すことができる。

[0009] 本発明の別の態様は、上記ニトロトリアゾール誘導体を、下記一般式(II):

[化2]



[一般式(II)中、Xはアミノ基、アルキルもしくはアリールアミノ基、アルキルもしくはアリールオキシ基またはアルキルもしくはアリールチオ基を表す。]

で表される化合物と反応させることにより、下記一般式(III):

[化3]



[一般式(III)中、Rは一般式(I)における定義と同義であり、Xは一般式(II)における定義と同義である。]

で表される化合物を製造する方法に関する。

[0010] 前記反応は、反応溶媒としてジクロロメタンおよび／またはクロロホルムを用いて行うことができる。

[0011] 上記製造方法は、上記ニトロリアゾール誘導体と、上記一般式(II)で表される化合物との反応混合物へ、ジクロロメタンおよび／またはクロロホルムを添加することを含むことができる。

[0012] 本発明のニトロリアゾール誘導体は、高い結晶性を有し、潮解性がなく、安定で長期保存可能な結晶として得ることができる。また、基本骨格である3-nitro-1H-1,2,4-triazoleはジクロロメタンおよびクロロホルムへの溶解性が低いため、ジクロロメタンおよび／またはクロロホルムを反応溶媒として使用することで、脱離基として副生してくる3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを反応系外に除去しながら、迅速かつ定量的に反応を進行させることができる。また、ほとんどの場合、目的物を得るためにカラムクロマトグラフィーによる精製は必須ではないため、簡便で環境にやさしいという利点もある。

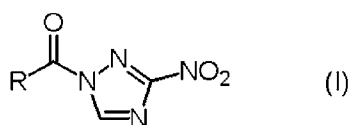
更に、本発明のニトロリアゾール誘導体は、上記目的物の合成において副生される3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを回収・再利用することができるため、資源の再利用の面からも優れた試薬である。

[0013] 発明を実施するための最良の形態

[新規ニトロリアゾール誘導体]

本発明の新規ニトロリアゾール誘導体は、下記一般式(I)で表される。

[化4]



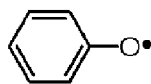
[0014] 一般式(I)中、Rは、置換基を有していてもよいアリーールオキシ基もしくはヘテロアリーールオキシ基、置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、置換基を有していてもよい炭素数3~30のアルキルオキシ基、置換基を有するメチル基、置換基を有していてもよい炭素数2~30のアルキル基、または置換基を有していてもよいアリーール基もしくはヘテロアリーール基を表す。

以下、本発明のニトロリアゾール誘導体について、更に詳細に説明する。

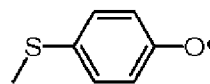
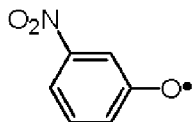
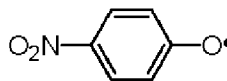
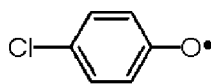
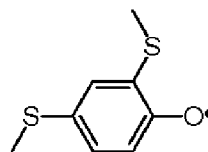
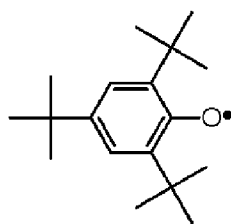
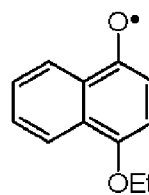
[0015] 一般式(I)中、Rで表される基が置換基を有する場合、置換基としては、例えばアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、アリーール基などを挙げることができる。アルキル基は、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば、炭素数1~30のアルキル基であることができ、具体的にはメチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基などを例示することができる。また、アリーール基としては、ヘテロアリーール基をも包含し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ビフェニル基、4-ピリジル基、2-ピリジル基、イミダゾリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基を挙げることができる。

[0016] 一般式(I)中、Rが置換基を有していてもよいアリーールオキシ基である場合、アリーールオキシ基に含まれるアリーール環は、例えば炭素数3~12であり、好ましくは6~8であり、単環または多環のいずれでもよい。前記アリーールオキシ基は、置換基を有していてもよい。前記アリーールオキシ基としては、具体的には、置換または無置換のフェノキシ基、ナフトキシ基等を挙げることができる。より具体的には以下に示す置換アリーールオキシ基を挙げることができる。なお、以下において、「•」は一般式(I)中のカルボニル(C=O)との結合位置を示す。また、以下に示す具体例の中には保護基として有用なものが含まれる。それらについては、保護基としての略称を、括弧書中に示す。本発明のニトロリアゾール誘導体が保護基として有用な基を含む場合、後述する本発明の製造方法に用いることにより、保護基導入用試薬として有用な一般式(III)で表される化合物を得ることができる。

[0017] [化5]



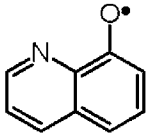
phenoxy

4-methylthiophenoxy
(Mtpc)*m*-nitrophenoxy*p*-nitrophenoxy*p*-chlorophenoxy2,4-dimethylthiophenoxy
(Bmpc)2,4,6-tri-*t*-butylphenoxy

4-ethoxy-1-naphthyl

[0018] 一般式(I)中、Rが置換基を有していてもよいヘテロアリアルオキシ基である場合、含まれるヘテロ原子としては、窒素原子(N)、酸素原子(O)、硫黄原子(S)、リン原子(P)を挙げることができる。前記ヘテロアリアルオキシ基は、置換基を有することが好ましい。また、ヘテロアリアルオキシ基に含まれるヘテロアリアル環としては、5～8員環が好ましく、単環または多環のいずれでもよい。ヘテロアリアルオキシ基の具体例としては、置換または無置換のキノロキシ基等を挙げることができ、より具体的には以下に示す置換ヘテロアリアルオキシ基を挙げることができる。

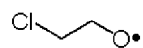
[0019] [化6]



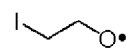
8-quinolyloxy

[0020] 一般式(I)中、Rは、置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、置換基を有していてもよい炭素数3～30のアルキルオキシ基であることもできる。前記アルキルオキシ基が有するアルキル部分は、直鎖、分岐、環状またはそれらの組み合わせのいずれでもよく、炭素数は3～30であり、好ましくは3～6である。炭素数が上記範囲内であれば反応性が良好である。前記アルキルオキシ基は、置換基を有することが好ましい。前記置換メキシ、置換エトキシ基および置換アルキルオキシ基の具体例を以下に示す。

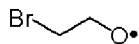
[0021] [化7]



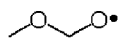
2-chloroethoxy



2-iodoethoxy



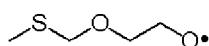
2-bromoethoxy



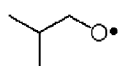
methoxymethoxy



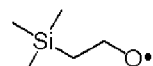
2-methylthioethoxy



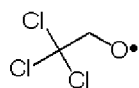
2-(methylthiomethoxy)ethoxy



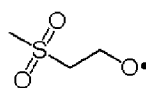
isobutyloxy



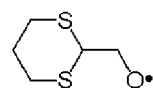
2-trimethylsilyloxy
(Teoc)



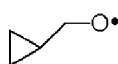
2,2,2-trichloroethoxy
(Troc)



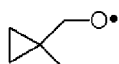
2-methylsulfonyloxy



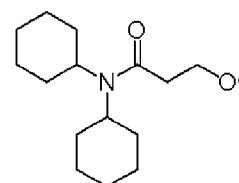
[2-(1,3-dithianyl)]methoxy



cyclopropylmethoxy

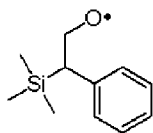


1-methyl-1-cyclopropylmethoxy

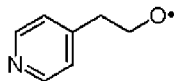


2-(*N,N*-dicyclohexyl-
carboxamido)ethoxy

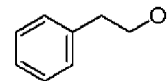
[0022] [化8]



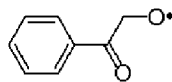
2-phenyl-2-trimethylsilyloxyethoxy (Psoc)



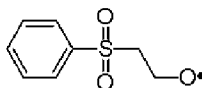
2-(2'- and 4'-pyridyl)ethoxy (Pyoc)



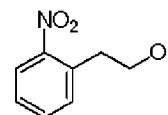
2-phenylethoxy (hZ)



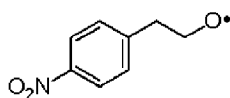
phenacyloxy



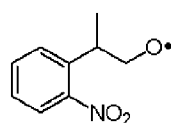
2-(phenylsulfonyl)ethoxy



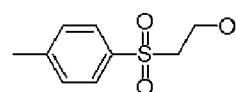
2-nitrophenylethoxy



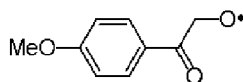
2-(4-nitrophenyl)ethoxy



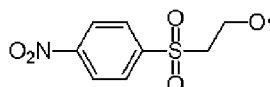
2-(2-nitrophenyl)propanoxy



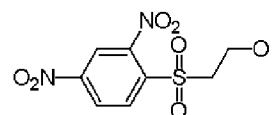
2-(p-toluensulfonyl)ethoxy



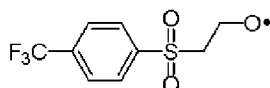
4-methoxyphenacyloxy (Phenoc)



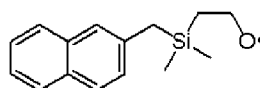
2-(4-nitrophenylsulfonyl)ethoxy (Nsc)



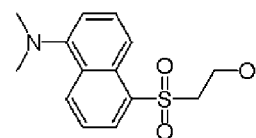
2-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)ethoxy (DNsc)



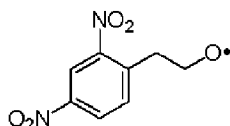
2-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)ethoxy (Tsc)



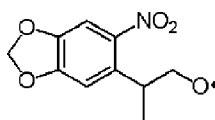
2-[dimethyl(2-naphthylmethyl)silyl]ethoxy



2-dansylethoxy (Dnsec)

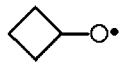


2-(2,4-dinitrophenyl)ethoxy

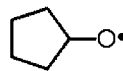


2-(3,4-methylenedioxy-6-nitrophenyl)propanoxy

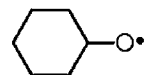
[0023] [化9]



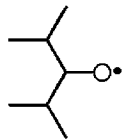
cyclobutyloxy



cyclopentyloxy



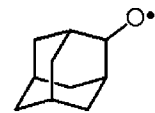
cyclohexyloxy



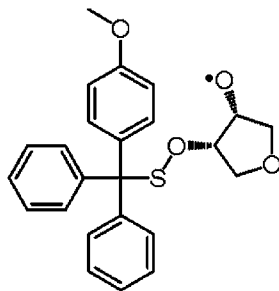
diisopropylmethoxy



isobornyloxy



2-adamantyloxy
(2-Adoc)

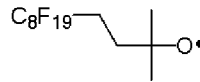


cis-[4-[[(-methoxytrityl)sulfonyl]oxy]-
tetrahydrofuran-3-yl]oxy

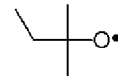
[0024] [化10]



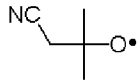
t-butyloxy
(BOC)



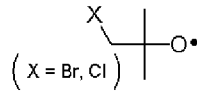
Fluorous BOC
(FBOC)



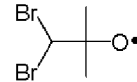
t-amylloxy



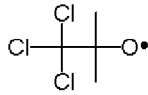
1,1-dimethyl-2-cyanoethoxy



1,1-dimethyl-2-haloethoxy
(X = Br, Cl)



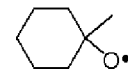
1,1-dimethyl-2,2-dibromoethoxy
(DB-t-BOC)



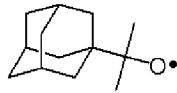
1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethoxy
(TCBOC)



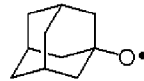
1-methylcyclobutyloxy



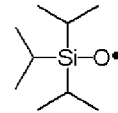
1-methylcyclohexyloxy



1-(1-adamantyl)-1-methylethoxy
(Adpoc)

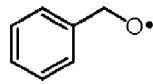


1-adamantyloxy
(Adoc)

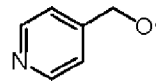


triisopropylsiloxy
(Tsoc)

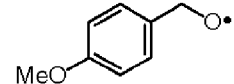
[0025] [化11]



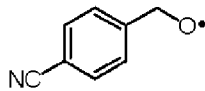
benzyloxy
(Cbz or Z)



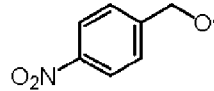
isonicotinyloxy



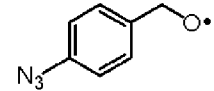
p-methoxybenzyloxy
(Moz)



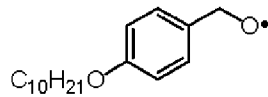
p-cyanobenzyloxy



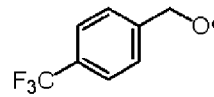
p-nitrobenzyloxy
(PNZ)



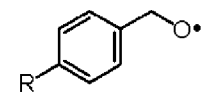
4-azidobenzyloxy
(ACBZ)



p-decyloxybenzyloxy

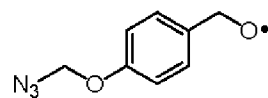


4-trifluoromethylbenzyloxy
(CTFB)

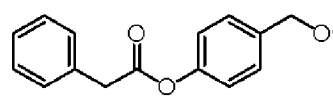


fluorous benzyloxy
(^FCbz)

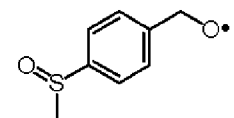
(R = C₈F₁₇CH₂CH₂
R = (C₈F₁₇CH₂CH₂)₅Si)



4-azidomethoxybenzyloxy

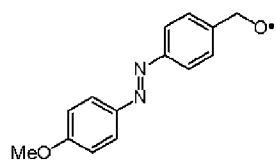


4-phenylacetoxymethylbenzyloxy
(PhAcOZ)

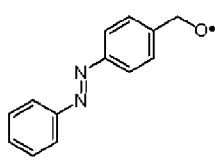


4-methylsulfinylbenzyloxy
(MsZ)

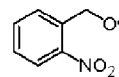
[0026] [化12]



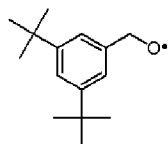
p-(*p'*-methoxyphenylazo)benzyloxy



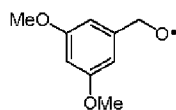
p-(phenylazo)benzyloxy



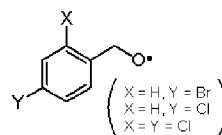
o-nitrobenzyloxy



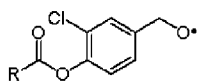
3,5-di-*t*-butylbenzyloxy



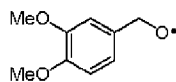
3,5-dimethoxybenzyloxy



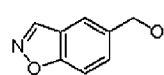
halobenzyloxy



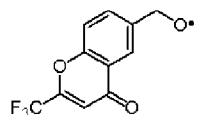
m-chloro-*p*-acyloxybenzyloxy



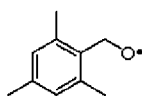
3,4-dimethoxybenzyloxy



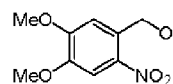
5-benzisoxazolymethoxy



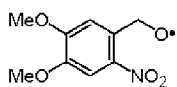
2-(trifluoromethyl)-6-chromonylmethoxy



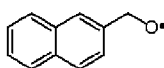
2,4,6-trimethylbenzyloxy



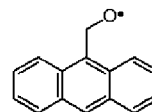
3,4-dimethoxy-6-nitrobenzyloxy



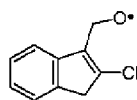
6-nitroveratryloxy (Nvoc)



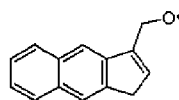
2-naphthylmethoxy (CNAP)



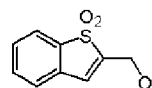
9-anthrylmethoxy



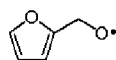
2-chloro-3-indenylmethoxy (Climoc)



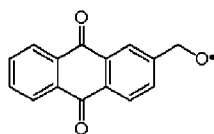
benz[*fl*]inden-3-ylmethoxy (Bimoc)



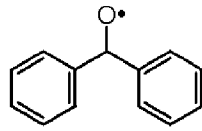
1,1-dioxobenzo[*b*]thiophene-2-ylmethoxy (Bsmoc)



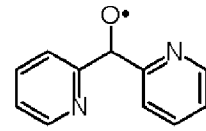
2-furanylmethoxy



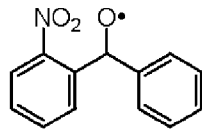
9,10-dioxoanthracene-2-methoxy



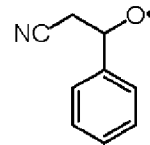
diphenylmethoxy



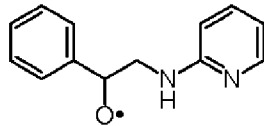
di(2-pyridyl)methoxy



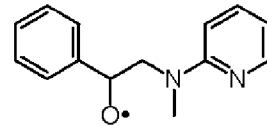
phenyl(o-nitrophenyl)methoxy



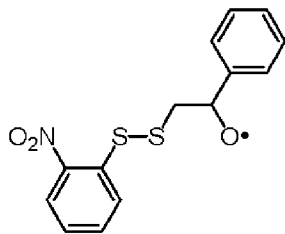
2-cyano-1-phenylethoxy



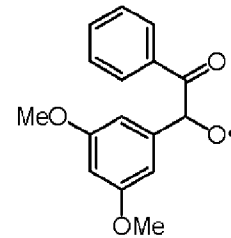
2-(2-pyridyl)amino-1-phenylethoxy



2-[N-methyl-N-(2-pyridyl)]amino-1-phenylethoxy

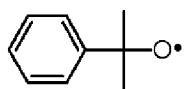


2-[(2-nitrophenyl)dithio]-1-phenylethoxy
(NpSSPeoc)

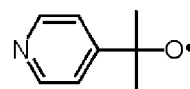


3',5'-dimethoxybenzoin
(DMB)

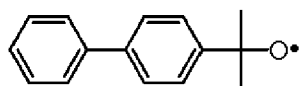
[0028] [化14]



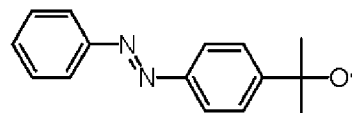
1-methyl-1-phenylethoxy



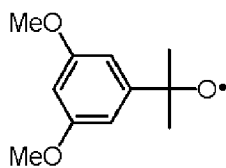
1-methyl-1-(4'-pyridyl)ethoxy



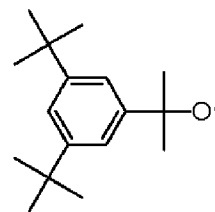
1-methyl-1-(4-biphenyl)ethoxy
(Bpoc)



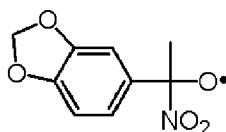
1-methyl-1-(*p*-phenylazophenyl)ethoxy



1-methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy



1-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-methylethoxy
(*t*-Bumeoc)

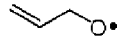


α -methylnitropiperonyloxy

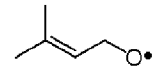
[0029] [化15]



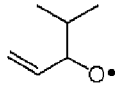
vinyloxy
(Voc)



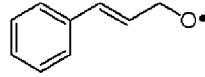
allyloxy
(Alloc or Aloc)



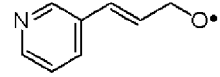
prenyloxy
(Preoc)



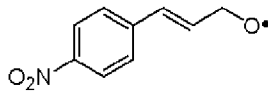
1-isopropylallyloxy
(Ipaoc)



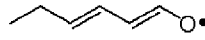
cinnamyloxy
(Coc)



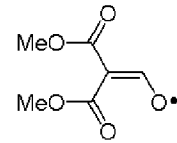
3-(3'-pyridyl)prop-2-enyloxy
(Paloc)



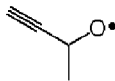
4-nitrocinnamyloxy
(Noc)



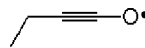
hexadienyloxy
(Hdoc)



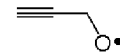
2,2-dimethoxycarbonylvinyloxy



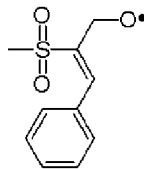
1,1-dimethylpropynyloxy



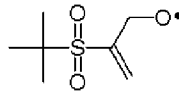
butynyloxy



propargyloxy
(Proc or Poc)

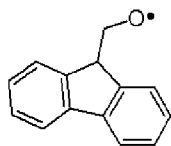
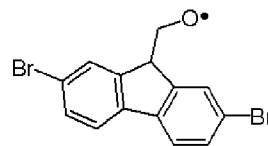


2-methylsulfonyl-3-phenyl-1-prop-2-enyloxy
(Mspoc)

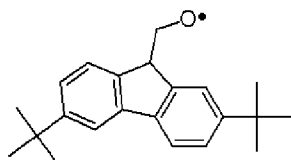
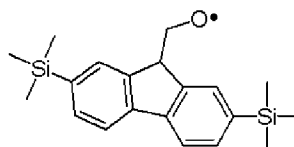
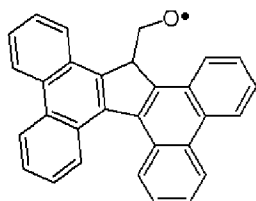
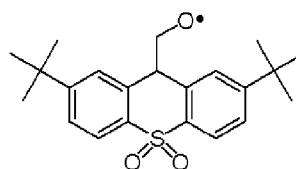
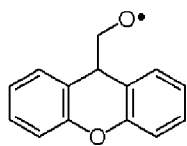


2-*t*-butylsulfonyl-1-prop-2-enyloxy
(Bspoc)

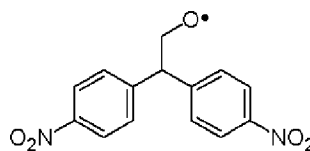
[0030] [化16]

9-fluorenylmethoxy
(Fmoc)

9-(2,7-dibromo)fluorenylmethoxy

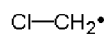
2,6-di-*t*-butyl-9-fluorenylmethoxy
(Dtb-Fmoc)2,7-bis(trimethylsilyl)fluorenylmethoxy
(Bts-Fmoc)17-tetrabenzo[*a,c,g,i*]fluorenylmethoxy
(Tbfmoc)2,7-di-*t*-butyl[9-(10,10,10,10-tetrahydroioxanthyl)]methoxy
DBD-Tmoc

9-xanthenylmethoxy

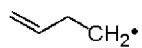
2,2-bis(4'-nitrophenyl)ethoxy
(Bnpeoc)

[0031] 一般式(I)中、Rは、置換基を有するメチル基または置換基を有していてもよい炭素数2~30のアルキル基であることもできる。Rが上記アルキル基であれば反応性が良好である。前記アルキル基は、直鎖であっても分岐を有してもよく環状構造を有していてもよい。その炭素数は2~30であり、好ましくは2~6である。前記アルキル基は置換基を有することが好ましい。前述の置換メチル基およびアルキル基の具体例を以下に示す。

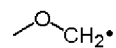
[0032] [化17]



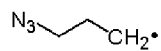
chloromethyl



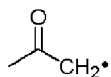
3-butenyl



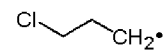
methoxymethyl



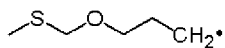
3-azidopropyl



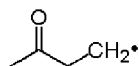
acetomethyl



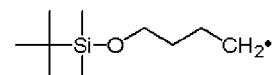
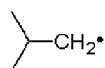
3-chloropropyl



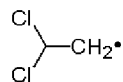
3-(methylthiomethoxy)propyl



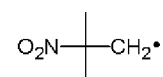
3-oxobutyl

4-(*t*-butyldimethylsiloxy)butyl

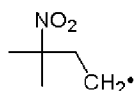
isobutyl



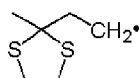
2,2-dichloroethyl



3-methyl-3-nitrobutanamide

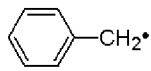


3-methyl-3-nitro-butyl

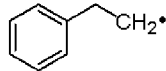


(2-methyl-1,3-dithiolan-2-yl)ethyl

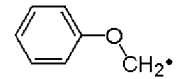
[0033] [化18]



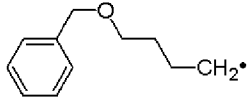
benzyl



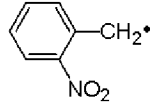
2-phenylethyl



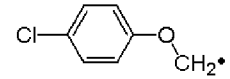
phenoxyethyl



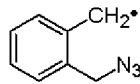
4-benzyloxybutyl



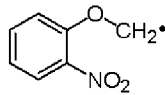
o-nitrobenzyl



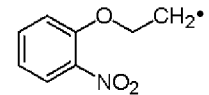
p-chlorophenoxyethyl



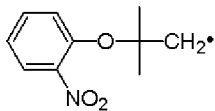
2-azidomethylbenzyl



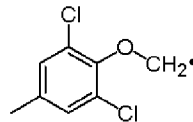
o-nitrophenoxyethyl



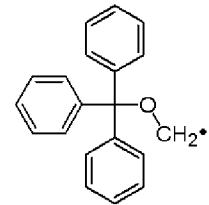
o-nitrophenoxy-1-ethyl



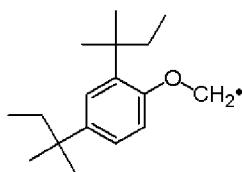
2,2-dimethyl-2-(o-nitrophenoxy)-1-ethyl



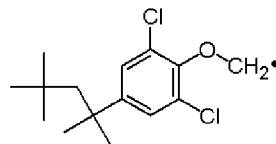
2,6-dichloro-4-methylphenoxyethyl



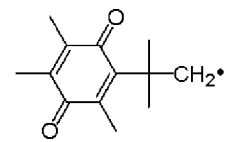
(trityloxy)methyl



2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxyethyl



2,6-dichloro-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyethyl



2,2-dimethyl-2-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimethylcyclohexa-1',4'-dienyl)-1-ethyl (Q)

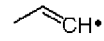
[0034] [化19]



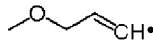
isopropyl



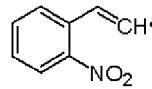
dichloromethyl



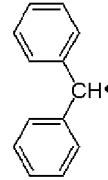
1-propenyl



3-methoxy-1-propenyl



o-nitrophenylethylenyl



diphenylmethyl



t-butyl



trichloromethyl



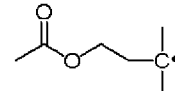
trifluoromethyl



1,1-dimethyl-2-propenyl



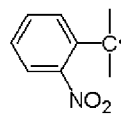
1-methyl-propenyl



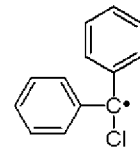
3-acetoxy-1,1-dimethylpropyl



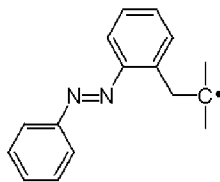
1-adamantyl



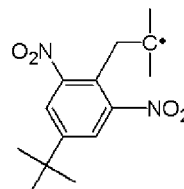
dimethyl o-nitrobenzyl



chlorodiphenylacetyl



1-methyl-1-(o-phenylazophenoxy)-1-ethyl



2-(4'-t-butyl-2',6'-dinitrophenyl)-1,1-dimethylethyl

[0035] 一般式(I)中、Rが置換基を有していてもよいアリール基である場合、該アリール基に含まれるアリール環の詳細は先にアリールオキシ基に含まれるアリール環について説明した通りである。また、Rが置換基を有していてもよいヘテロアリール基である場

合、該ヘテロアリール基に含まれるヘテロ原子およびヘテロアリール環の詳細は、先にヘテロアリールオキシ基について説明した通りである。

以下に、前記アリール基およびヘテロアリール基の具体例を示す。

[0036] [化20]



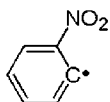
phenyl



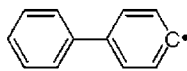
2-pyridyl



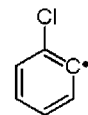
3-pyridyl



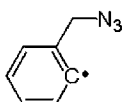
o-nitrophenyl



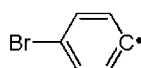
p-biphenyl



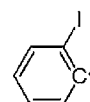
2-chlorophenyl



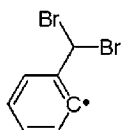
2-azidomethylphenyl



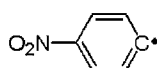
p-bromophenyl



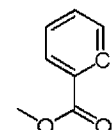
2-iodophenyl



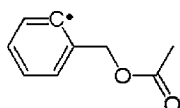
2-dibromomethylphenyl



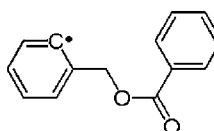
p-nitrophenyl



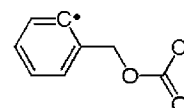
2-(methoxycarbonyl)phenyl



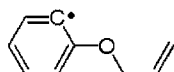
2-(acetoxymethyl)phenyl
(AMB)



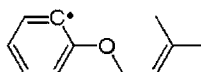
2-(benzyloxymethyl)phenyl
(BMB)



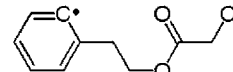
2-(chloroacetoxymethyl)phenyl



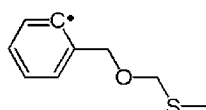
2-allyloxyphenyl



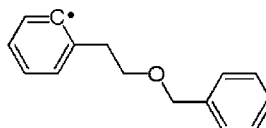
2-prenyloxyphenyl



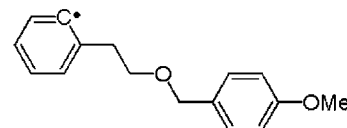
2-(chloroacetoxyethyl)phenyl



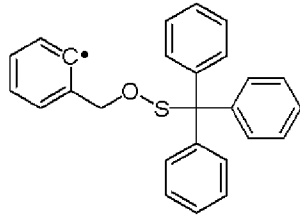
2-(methylthiomethoxymethyl)phenyl



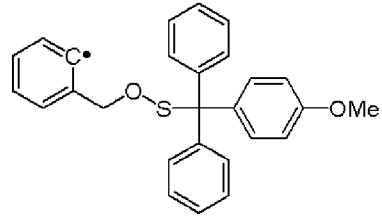
2-(benzyloxyethyl)phenyl



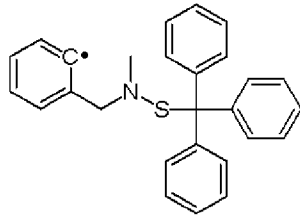
2-(p-methoxybenzyloxyethyl)phenyl



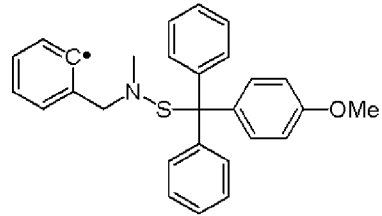
2-[[tritylthio]oxy]methyl]phenyl
(TOB)



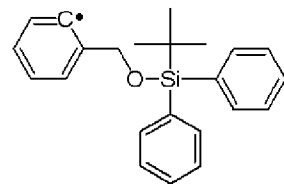
2-[[4-methoxytritylthio]oxy]methyl]phenyl
(MOB)



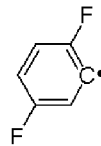
2-[[methyl(tritylthio)amino]methyl]phenyl
(MAB)



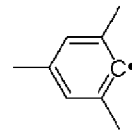
2-[[4-methoxytritylthio]methylamino]-methyl]phenyl
(TAB)



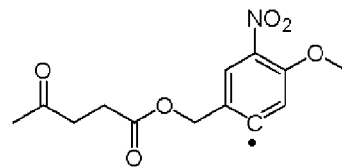
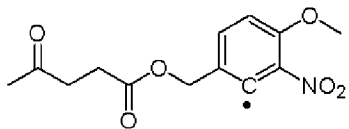
2-[[t-butyl(diphenylsiloxy)methyl]phenyl
(SiOMB)



2,5-difluorophenyl



2,4,6-trimethylphenyl



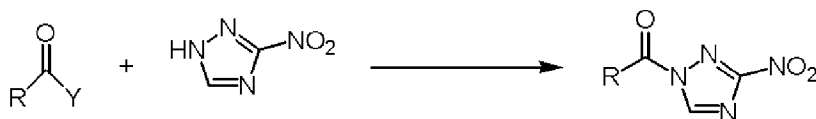
[0038] 以上、一般式(I)中のRで表される基の具体例を示したが、本発明はこれら具体例に限定されるものではない。本発明のニトロリアゾール誘導体を用いて得られる化合物の有用性、特に保護基導入用試薬としての有用性の点からは、Rは置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、または置換基を有していてもよい炭素数3~30のアルキルオキシ基であることが好ましい。

[0039] 本発明のニトロリアゾール誘導体は、ニトロリアゾールに所望の置換基Rを導入

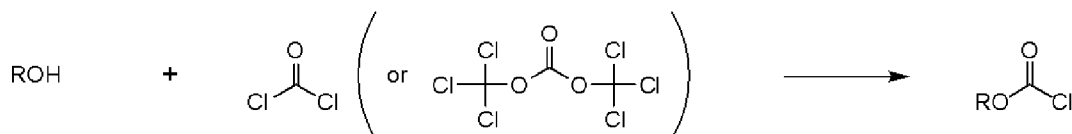
することにより得ることができる。ニトロトリアゾールへの置換基Rの導入は、例えば、下記スキームIに従い、所望の置換基Rを有する酸ハライドをニトロトリアゾールと反応させることにより行うことができる。また、前記酸ハライドは市販品として入手可能なものもあり、公知の方法によって合成することもできる。例えば酸クロリドは、下記スキームII、IIIに示す文献公知の方法によって容易に合成することができる。

[0040] [化22]

スキーム I



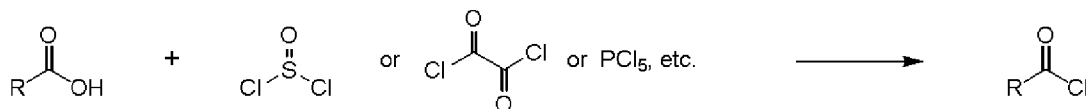
スキーム II



R = alkyl, aryl

Hamley, P. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A. Ed.; Wiley: Chichester, 1995; p 4107.

スキーム III



R = alkyl, aryl

第五版 実験化学講座 -16- 有機化合物の合成IV p101.

[上記において、Yはハロゲン原子(例えば塩素原子)を表し、Rは一般式(I)における定義と同義である。]

[0041] 上記反応は、適当な反応溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム等の強塩基存在下で行うことができる。また、反応条件については後述の実施例も参照できる。また、目的のニトロトリアゾール誘導体が得られたことは、NMR、元素分析等の公知の同定方法によって確認することができる。なお、本発明のニトロトリアゾール化合物は、置換基Rの種類によっては塩を形成する場合がありますが、遊離の状態または塩の状態で水和物または溶媒和物を形成することもあるが、これらの状態も本発明の範囲に含まれるものとする。また、本発明のニトロトリアゾール誘導体は、高い結晶性を有し、かつ潮解性がない結晶として得ることができる。こうして得られた結晶

は、長期保存が可能であるため、合成後、使用時まで保存しておくことが可能である。

[0042] [化合物の製造方法]

本発明は、一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体を、下記一般式(II):

[化23]



[一般式(II)中、Xはアミノ基、アルキルもしくはアリアルアミノ基、アルキルもしくはアリアルオキシ基またはアルキルもしくはアリアルチオ基を表す。]

で表される化合物と反応させることにより、下記一般式(III):

[化24]



[一般式(III)中、Rは一般式(I)における定義と同義であり、Xは一般式(II)における定義と同義である。]

で表される化合物を製造する方法に関する。

[0043] 一般式(II)中、Xはアミノ基、アルキルもしくはアリアルアミノ基、アルキルもしくはアリアルオキシ基またはアルキルもしくはアリアルチオ基を表す。Xで表されるアルキルアミノ基は、モノアルキルアミノ基であってもジアルキルアミノ基であってもアリアルアミノ基であってもよい。モノアルキルアミノ基として、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、1-フェニルエチルアミノ基、2-フェニルエチルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基等を挙げることができる。ジアルキルアミノ基としては、上記モノアルキルアミノ基の窒素原子上にアルキル基が1つ置換したものを挙げることができる。置換するアルキル基としては、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば、炭素数1~30のアルキル基であることができ、具体的にはメチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、シクロプロピル基、シク

ロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基などを例示することができる。アリールアミノ基としては、アミノ基の窒素原子上にアリール基が1つ置換したものを挙げるることができる。置換するアリール基としては、ヘテロアリール基をも包含し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ビフェニル基、4-ピリジル基、2-ピリジル基、イミダゾリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基、プリン基、ピリミジン基などを例示することができる。

[0044] 一般式(II)中、Xで表されるアルキルオキシ基、アルキルチオ基が有するアルキル部分の詳細は、先にモノアルキルアミノ基を置換するアルキル基について説明した通りである。Xで表されるアルキルオキシ基の具体例としては、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば、炭素数1~30のアルキルオキシ基であることができ、具体的にはメキシ基、プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、シクロプロパノキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ウンデシルオキシ基、ドデシルオキシ基、トリデシルオキシ基などを挙げることができ、Xで表されるアリールオキシ基の具体例としては、ヘテロアリール基をも包含し、例えば、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基、アンスラニルオキシ基、ビフェニルオキシ基、4-ピリジルオキシ基、2-ピリジルオキシ基、ベンゾトリアゾルオキシ基、フラン-2-オキシ基などを例示することができ、Xで表されるアルキルチオ基の具体例としては、直鎖状、分岐状、環状のいずれでもよく、例えば、炭素数1~30のアルキルチオ基であることができ、具体的にはメチルチオ基、プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、1-ブチルチオ基、s-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、ウンデシルチオ基、ドデシルチオ基、トリデシルチオ基などを挙げることができ、Xで表されるアリールチオ基の具体例としては、ヘテロアリール基をも包含し、例えば、フェニルチオ基、p-フェニルチオ基、ナフチルチオ基、アンスラニルチオ基、ビフェニルチオ基、ベンゾチアゾール-2-チオ基などを例示することができる。

[0045] 以上説明したアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基およびアリールチオ基は、それぞれ置換基を有する

ことできる。置換基としては、一般式(I)中のRが有し得る置換基として挙げたものを例示できる。

[0046] 一般式(II)で表される化合物は、公知の方法で合成することができ、また市販品として入手可能なものもある。公知の方法の詳細については、Larock, R. C. In *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations* 2nd Ed.; Wiley-VCH: 1999.を参照することができる。その全記載は、ここに特に開示として援用される。

[0047] 本発明の一般式(III)で表される化合物の製造方法では、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物とを適当な反応溶媒中で反応させることにより、一般式(III)で表される化合物を得ることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、水-ジクロロメタン混合溶媒、水-クロロホルム混合溶媒、水-酢酸エチル混合溶媒、水-テトラヒドロフラン(THF)混合溶媒等を使用することができる。ニトロトリアゾールはジクロロメタンおよびクロロホルムへの溶解性に乏しいため、反応溶媒としてジクロロメタンおよび/またはクロロホルムを使用することにより、脱離基として副生してくる3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを反応系外に除去しながら、迅速かつ定量的に反応を進行させることができる。または、反応混合物へジクロロメタンおよび/またはクロロホルムを添加することにより、副生してくる3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを反応系外に除去しながら、迅速かつ定量的に反応を進行させることもできる。また、反応により副生する3-nitro-1H-1,2,4-triazoleは反応後、容易に回収可能である。回収された3-nitro-1H-1,2,4-triazoleは、一般式(I)で表される化合物の合成のために再利用できる。この点は、資源の再利用の面で好ましく、本発明の大きな利点である。

[0048] 本発明の製造方法の具体的態様としては、下記方法A~Fを挙げることができる。方法Aは、一般式(II)中のXがアミノ基またはアルキルもしくはアリールアミノ基である場合、即ち一般式(II)で表される化合物がアミンである場合に好適である。方法Bは、一般式(II)で表される化合物がアミンであって、目的物をより高純度に得たい場合に好適であり、態様Dは更に高純度に得たい場合に好適である。中でも方法Aは塩基や活性化試薬を必要としないため、系内に析出してくるニトロトリアゾールをろ別する

のみで目的物を得ることができる簡便な方法である。また、方法C、Eは、一般式(II)で表される化合物がアミン(中でも求核力が比較的弱いアミン)である場合に使用することができる、一般式(II)中のXがアルキルもしくはアリーロキシ基またはアルキルもしくはアリールチオ基である場合、即ち一般式(II)で表される化合物がアルコールまたはチオールである場合にも使用することができる。方法Cは、一般式(II)で表される化合物がアミンまたはチオールである場合に好適であり、方法Eは一般式(II)で表される化合物がアルコールである場合に好適である。また、各方法において、反応は0~40℃程度、具体的には室温下で行うことができ、反応時間は5分~24時間程度とすることができる。

[0049] 方法A

反応溶媒中、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体を一般式(II)で表される化合物と攪拌し、析出してきたニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで一般式(III)で表される目的化合物を得る。ここで、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物の混合比は、モル比で1:1とする。また、反応溶媒の量は、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体の濃度で0.1~1M程度とすることができる。

[0050] 方法B

反応溶媒中、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体を一般式(II)で表される化合物と攪拌した後、洗浄および乾燥し、溶媒を留去することで一般式(III)で表される目的化合物を得る。ここで、反応溶媒としてジクロロメタンおよび/もしくはクロロホルムを使用すること、ならびに/または、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物との反応混合物へジクロロメタンおよび/もしくはクロロホルムを添加することが、副生物である3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを反応系外に除去しながら、迅速かつ定量的に反応を進行させることができるため好ましい。具体的には、一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体をジクロロメタンおよび/またはクロロホルム中に添加し、一般式(II)で表される化合物を加え攪拌した後、更にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することで目的物を得る。または、ジクロロメタンおよび/また

はクロロホルム以外の反応溶媒を使用する場合は反応混合物へジクロロメタンおよび／またはクロロホルムを添加した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することで目的物を得ることもできる。一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物との混合比および添加量については、方法Aについて前述した通りである。

[0051] 方法C

反応溶媒中、一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体、一般式(II)で表される化合物および塩基を加え、攪拌する。次いで、洗浄および乾燥した後、溶媒を留去することで一般式(III)で表される目的化合物を得る。具体的には、一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体をジクロロメタンおよび／またはクロロホルム中に添加し、一般式(II)で表される化合物および塩基(例えばトリエチルアミン、2,6-ルチジン等)を加え攪拌した後、更にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することで目的物を得る。一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物との混合比および添加量については、態様Aについて前述した通りである。また塩基の使用量は、例えば1~10当量程度とすることができる。

[0052] 方法D

方法Bにおいて、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、目的化合物を得る。ただし、一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物の混合比は、モル比で、例えば1:1~5:1程度とする。

[0053] 方法E

方法Cにおいて、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、目的化合物を得る。ただし、一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物の混合比は、モル比で、例えば1:1~5:1程度とする。

[0054] 方法F

反応溶媒中、一般式(I)で表されるニトロリアゾール誘導体、一般式(II)で表される化合物および塩基を加え、攪拌する。次いで、洗浄および乾燥した後、溶媒を留去することで一般式(III)で表される目的化合物を得る。具体的には、一般式(I)で表され

るニトロトリアゾール誘導体を5% NaHCO₃ 水溶液とジクロロメタン混合溶媒中に添加し、一般式(II)で表される化合物を加え攪拌した後、更にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することで目的物を得る。一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体と一般式(II)で表される化合物との混合比および添加量については、方法Aについて前述した通りである。

[0055] 本発明の製造方法により、合成化学において保護基導入試薬、医薬品等の合成中間体等として有用なカルバメート、カーボネートおよびチオカーボネートを得ることができる。本発明の製造方法によれば、塩基や活性化試薬を使用することなく目的物質を得ることも可能である。この場合、系内に析出してくる3-nitro-1H-1,2,4-triazoleをろ別するのみで目的物質を得ることができる。また、反応溶媒としてジクロロメタンを使用する場合、ジクロロメタンにわずかに溶解した3-nitro-1H-1,2,4-triazoleは、必要に応じて洗浄により完全に除去することが可能である。

[0056] 更に、前記方法A～Cは、カラムクロマトグラフィーによる精製を行うことなく目的物質を得ることができるため、簡便かつ環境にやさしい方法である。更に、先に説明したように反応溶媒としてジクロロメタンを使用することにより、3-nitro-1H-1,2,4-triazoleの回収・再利用が可能であることから、資源の再利用の面でも優れた方法である。

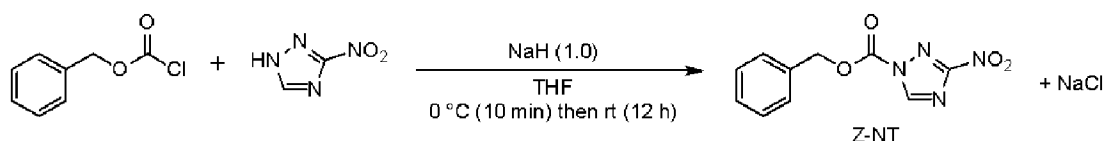
[0057] 実施例

以下に、本発明を実施例により更に説明する。ただし、本発明は実施例に示す態様に限定されるものではない。また、以下において「NT」とは、3-nitro-1H-1,2,4-triazoleを示す。

[0058] [合成例1]

Benzyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylateの合成

[0059] [化25]



[0060] 上記合成スキームに従い、以下の方法によりBenzyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-

carboxylate (以下、「Z-NT」という)を合成した。

NaH (60質量% in paraffin liquid) 411.2 mgをAr雰囲気下、ヘキサン(10 ml×3)で共沸乾燥後、減圧乾燥し、NaH 249.6 mg (10.4 mmol)を得た。これに対し、Ar雰囲気下、ピリジン(5 ml×3)、トルエン(5 ml×3)で共沸乾燥したNT 1.19 g (10.4 mmol)のTHF溶液(30 ml)を加え、0 °Cで10分間攪拌した。溶液を0 °Cで攪拌しつつ、Z-Cl 1.48 ml (10.4 mmol)を加え、0 °Cで30分間攪拌後、室温で12時間攪拌した。塩をろ別し、溶媒を留去した後、EtOAcより再結晶を行い、目的化合物(収率95%。針状結晶。薄黄色)を得た。同定結果を以下に示す。

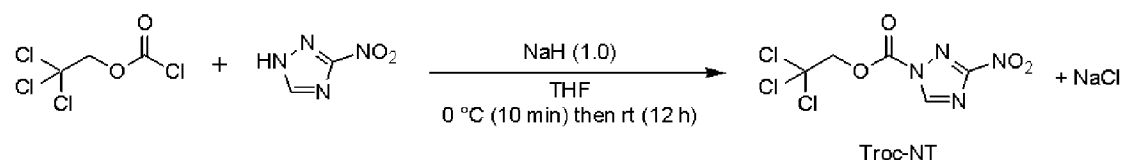
mp: 112–113 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (1H, s), 7.55–7.42 (5H, m), 5.54 (2H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 147.1, 146.0, 132.4, 129.9, 129.4, 129.0, 72.5; Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 47.53; H, 3.39; N, 22.17. Found: C, 47.37; H, 3.32; N, 22.04.

[0061] [合成例2]

2,2,2-Trichloroethyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylateの合成

出発物質を変更した点を除き、合成例1と同様の方法により、2,2,2-Trichloroethyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate (以下、「Troc-NT」という)を合成した(収率92%、角柱状結晶、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0062] [化26]



[0063] mp: 145–146 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (1H, s), 5.17 (2H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3CN) δ 164.2, 149.6, 146.1, 94.0, 78.0; Anal. calcd for $\text{C}_5\text{H}_3\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4$: C, 20.75; H, 1.04; N, 19.36. Found: C, 20.08; H, 1.07; N, 19.65.

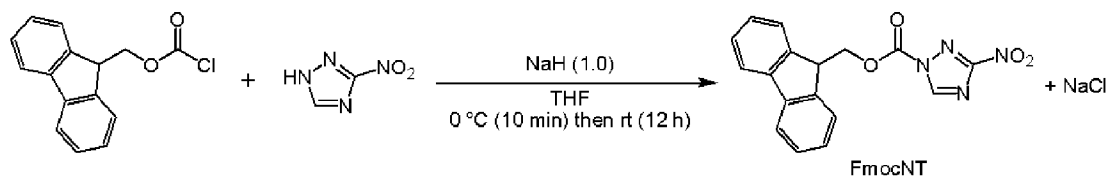
[0064] [合成例3]

9H-Fluorenylmethyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylateの合成

出発物質を変更した点を除き、合成例1と同様の方法により、9H-Fluorenylmethyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate (以下、「Fmoc-NT」という)を合成した(収

率95%、針状結晶、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0065] [化27]



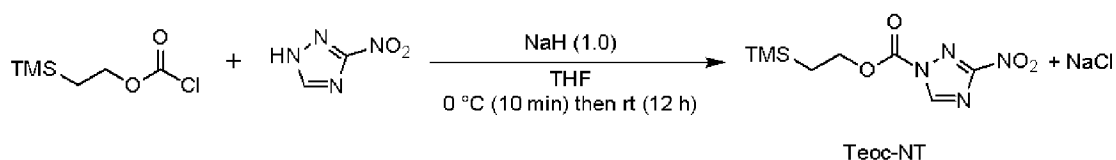
[0066] mp: 170-171 °C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.35 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.86 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.45 (1H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3COCD_3) δ 164.1, 149.1, 147.1, 143.7, 142.1, 129.0, 128.2, 126.2, 121.0, 72.4, 47.1; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 60.71; H, 3.60; N, 16.66. Found: C, 60.57; H, 3.69; N, 16.87.

[0067] [合成例4]

2-(Trimethylsilyl)ethyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylateの合成

出発物質を変更した点を除き、合成例1と同様の方法により、2-(trimethylsilyl)ethyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate(以下、「Teoc-NT」という)を合成した(収率96%、針状結晶、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0068] [化28]

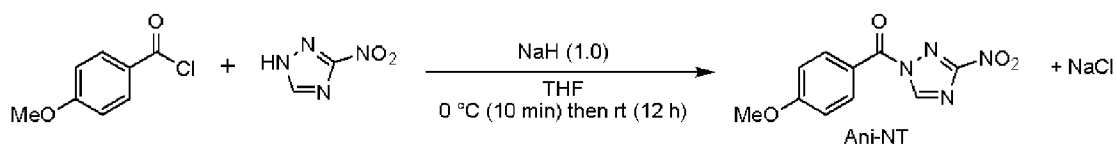


[0069] mp: 85-86 °C (dec.); ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 8.97 (1H, s), 4.67-4.60 (2H, m), 1.27-1.20 (2H, m), 0.08 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3CN) δ 164.0, 148.8, 147.2, 70.8, 17.9, -1.7.

[0070] [合成例5]

Anisoyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazoleの合成

[0071] [化29]



[0072] 上記合成スキームに従い、以下の方法によりAnisoyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole (以下、「Ani-NT」という)を合成した。

NaH(60質量% in paraffin liquid) 398.3 mgをAr雰囲気下、ヘキサン(10 ml×3)で共沸乾燥後、減圧乾燥し、NaH 202.0 mg (8.4 mmol)を得た。これに対し、Ar雰囲気下、ピリジン(5 ml×3)、トルエン(5 ml×3)で共沸乾燥したNT 958 mg (8.4 mmol)のTHF溶液(20 ml)を加え、0 °Cで10分間攪拌した。溶液を0 °Cで攪拌しつつ、Anisoyl chloride 1.14 ml(8.4 mmol)を加え、0 °Cで10分間攪拌後、室温で12時間攪拌した。塩をろ別し、溶媒を留去した後、EtOAcより再結晶を行い、目的化合物(収率92%。針状結晶。薄黄色)を得た。同定結果を以下に示す。

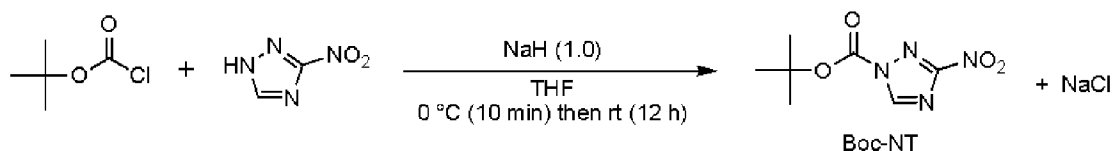
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (1H, s), 8.36 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.95 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 162.5, 161.4, 146.7, 134.7, 119.3, 114.3, 55.7.

[0073] [合成例6]

t-Butoxy 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate の合成

出発物質を変更した点を除き、合成例5と同様の方法により、t-butoxy 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate (以下、「Boc-NT」という)を合成した(収率55%、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0074] [化30]



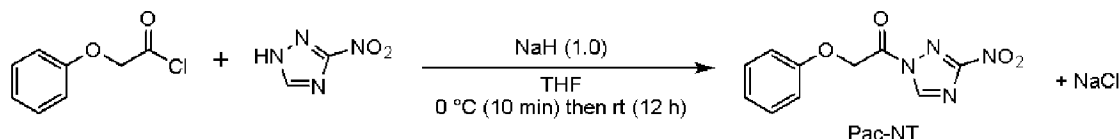
[0075] mp: 77-78 ° C (dec.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (1H, s), 1.71 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 146.6, 144.0, 90.5, 27.7.

[0076] [合成例7]

Phenoxyacetyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazoleの合成

出発物質を変更した点を除き、合成例5と同様の方法により、Phenoxyacetyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole (以下、「Pac-NT」という)を合成した(収率65%、板状結晶、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0077] [化31]



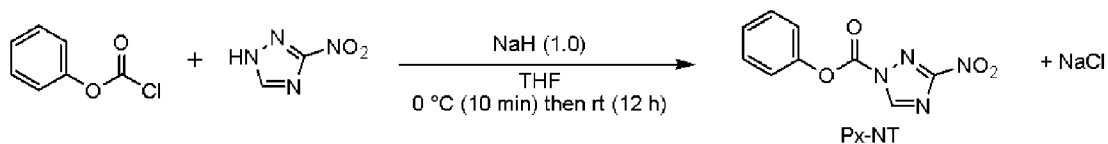
[0078] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.10 (1H, s), 7.37–7.29 (2H, m), 7.08–6.98 (3H, m), 5.49 (2H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ 166.3, 163.4, 157.9, 146.7, 130.3, 122.7, 115.4, 66.7.

[0079] [合成例8]

Phenoxyacetyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazoleの合成

出発物質を変更した点を除き、合成例5と同様の方法により、Phenoxyacetyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole (以下、「Px-NT」という)を合成した(収率87%、結晶、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0080] [化32]



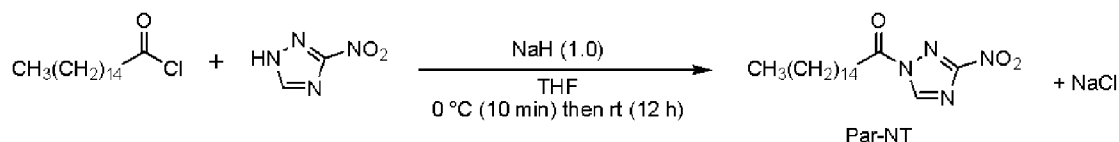
[0081] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (1H, s), 7.56–7.49 (2H, m), 7.44–7.39 (1H, m), 7.37–7.32 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.2, 149.3, 147.3, 144.6, 130.0, 127.7, 120.3.

[0082] [合成例9]

Palmitoyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazoleの合成

出発物質を変更した点を除き、合成例5と同様の方法により、Palmitoyl 3-nitro-1H-1,2,4-triazole (以下、「Pal-NT」という)を合成した(収率95%、針状結晶、薄黄色)。合成スキームおよび同定結果を以下に示す。

[0083] [化33]



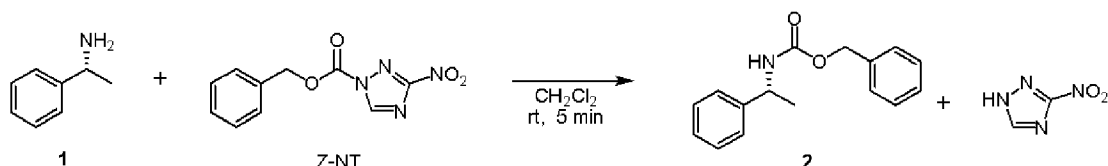
[0084] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (1H, s), 3.18 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.82 (2H, quin tet, $J = 7.4$ Hz), 1.47–1.22 (24H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 162.5, 144.4, 34.3, 32.0, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 28.9, 23.6, 22.8, 14.3.

[0085] 合成例1～9で得たニトロトリアゾール誘導体は、いずれも高い結晶性を有し、潮解性がなく高い安定性を有していた。

[0086] [実施例1]

Benzyl (R)-1-phenylethylcarbamate (2)の合成(方法A)

[0087] [化34]



[0088] 合成例1で得たZ-NT (100 μmol)をジクロロメタン (500 μl)に添加し、次いで化合物1 (100 μmol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物2)を得た(定量的、白色固体)。

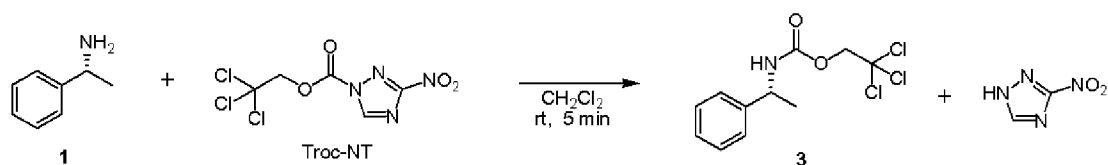
[0089] 実施例1で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.23 (10H, m), 5.13 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.09 (1H, br), 4.93–4.81 (1H, m), 1.49 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 143.1, 136.1, 128.3, 128.2, 127.8, 127.0, 125.6, 66.5, 50.6, 22.4; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 278.12, found 277.99.

[0090] [実施例2]

2,2,2-Trichloroethyl (R)-1-phenylethylcarbamate (3)の合成

[0091] [化35]



[0092] (1) 方法Aによる合成

合成例2で得たTroc-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物 (化合物3) を得た (定量的 (4% のNT を含む)、白色固体)。

[0093] (2) 方法Bによる合成

合成例2で得たTroc-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物 (化合物3) を得た (収率88%、白色固体)。

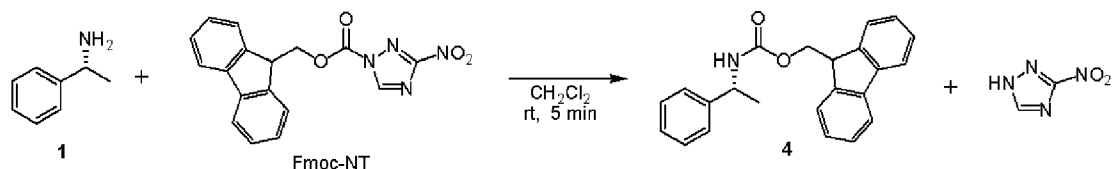
[0094] 実施例2で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.20 (5H, m), 5.28 (1H, brs), 4.88 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 1.53 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 142.6, 128.6, 127.4, 125.8, 95.5, 74.5, 51.1, 22.4; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.00, found 296.06.

[0095] [実施例3]

(9H-Fluoren-9-yl)methyl (R)-1-phenylethylcarbamate (4) の合成

[0096] [化36]



[0097] (1) 方法Aによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物 (化合物4) を得た (定量的 (NT を含む)、白色固体)。

[0098] (2)方法Bによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物4)を得た(収率96%、白色固体)。

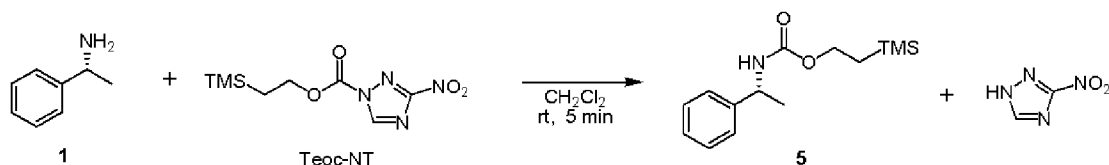
[0099] 実施例3で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.48–7.12 (9H, m), 5.04 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 4.40 (2H, brd, $J = 6.8$ Hz), 4.18 (1H, brs), 1.47 (3H, brd, $J = 5.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 143.7, 141.1, 128.5, 127.5, 127.2, 126.9, 125.8, 124.9, 124.8, 119.8, 66.5, 50.7, 47.4, 22.5; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 366.15, found 366.12.

[0100] [実施例4]

2-(Trimethylsilyl)ethyl (R)-1-phenylethylcarbamate (5) (方法F)

[0101] [化37]



[0102] 合成例4で得たTeoc-NT (100 μ mol)を5% NaHCO_3 水溶液とジクロロメタン混合液(1 ml)に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去することで目的物(化合物5)を得た(収率95%、無色オイル)。

[0103] 実施例4で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

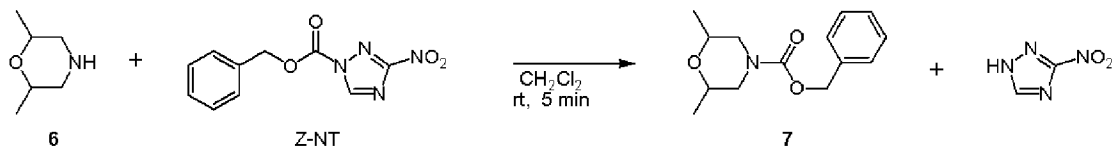
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.22 (5H, m), 4.91 (1H, brs), 4.91–4.76 (1H, m), 4.20–4.08 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.96 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 0.02 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 143.5, 128.4, 127.1, 125.8, 63.0, 50.5, 22.6, 17.9, -1.3; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 288.14, found

d 288.18.

[0104] [実施例5]

Benzyl 2,6-dimethylmorpholine-4-carboxylate (7)

[0105] [化38]



[0106] (1) 方法Aによる合成

合成例1で得たZ-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物 (化合物7) を得た (定量的 (2%のNTを含む)、白色固体)。

[0107] (2) 方法Bによる合成

合成例1で得たZ-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物 (化合物7) を得た (収率89%、白色固体)。

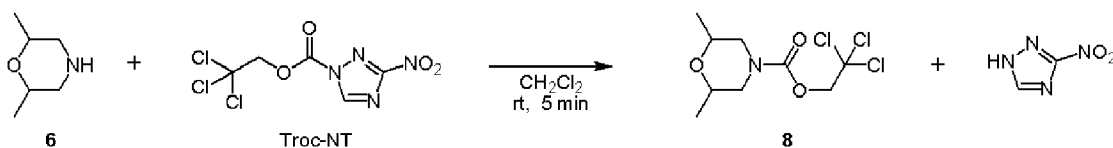
[0108] 実施例5で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.24 (5H, m), 5.14 (2H, s), 3.98 (2H, brs), 3.55 (2H, brs), 2.55 (2H, brs), 1.17 (6H, d, $J = 5.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 136.4, 128.4, 127.9, 127.8, 71.6, 67.2, 49.2, 18.8; MS (MALDI TOF) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 272.13, found 271.99.

[0109] [実施例6]

2,2,2-Trichloroethyl 2,6-dimethylmorpholine-4-carboxylate (8)の合成

[0110] [化39]



[0111] (1) 方法Aによる合成

合成例2で得たTroc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物8)を得た(定量的(NTを含む)、白色固体)。

[0112] (2)方法Bによる合成

合成例2で得たTroc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物8)を得た(収率92%、白色固体)。

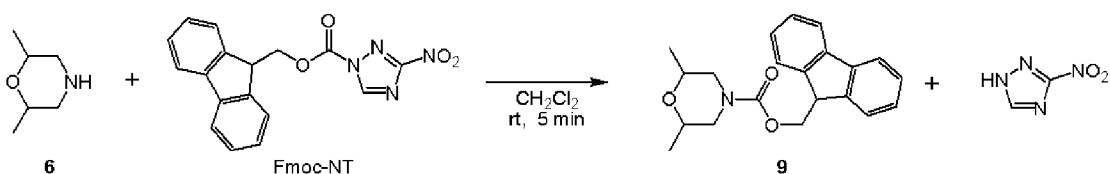
[0113] 実施例6で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (1H, s), 4.76 (1H, s), 3.99 (2H, brd, $J = 13.2$ Hz), 3.60 (2H, m), 2.67 (1H, t, $J = 12.1$ Hz), 2.58 (1H, t, $J = 12.1$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 95.5, 75.0, 71.7, 71.7, 49.6, 49.4, 18.8; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.01, found 290.07.

[0114] [実施例7]

(9H-Fluoren-9-yl)methyl 2,6-dimethylmorpholine-4-carboxylate (9)の合成

[0115] [化40]



[0116] (1)方法Aによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物9)を得た(定量的(NTを含む)、無色オイル)。

[0117] (2)方法Bによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物9)を得た(定量的、無色オイル)。

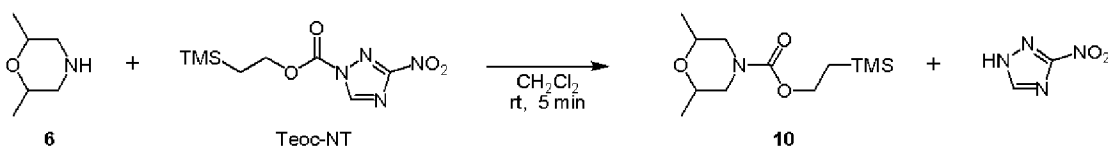
[0118] 実施例7で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.39 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.64–4.32 (2H, m), 4.24 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.95 (1H, brs), 3.71 (1H, brs), 3.47 (1H, brs), 3.37 (1H, brs), 2.50 (2H, brs), 1.14 (6H, brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 143.8, 141.2, 127.5, 126.9, 124.7, 119.8, 71.6, 67.2, 49.5, 49.1, 47.5, 18.7; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 360.16, found 360.14.

[0119] [実施例8]

2-(Trimethylsilyl)ethyl 2,6-dimethylmorpholine-4-carboxylate (10)の合成(方法A)

[0120] [化41]



[0121] 合成例4で得たTeoc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物6 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物10)を得た(定量的、無色オイル)。

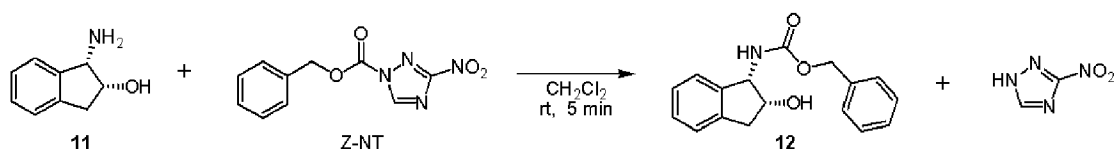
[0122] 実施例8で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22–4.12 (2H, m), 4.08–3.80 (2H, m), 3.58–3.48 (2H, m), 2.54–2.42 (2H, m), 1.17 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.04–1.96 (2H, m), 0.04 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 71.7, 63.7, 49.1, 18.8, 17.9, -1.3; MS (FA B) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 282.15, found 282.22.

[0123] [実施例9]

Benzyl (1S,2R)-2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-ylcarbamate (12)の合成(方法A)

[0124] [化42]



[0125] 合成例1で得たZ-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物11(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物12)を得た(収率95%、白色固体)。

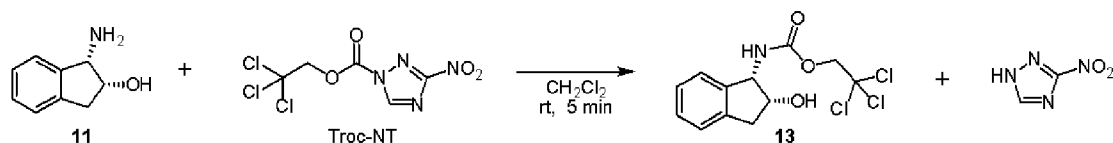
[0126] 実施例9で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.12 (9H, m), 5.56–5.36 (1H, m), 5.20–5.04 (3 H, m), 4.55 (1H, bs), 3.10 (1H, dd, $J = 16.5, 4.8$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 16.5, 1.7$ Hz), 2.29 (1H, br); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 140.3, 139.5, 136.1, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.0, 125.2, 124.3, 73.5, 67.1, 59.3, 39.5; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 306.11, found 306.02.

[0127] [実施例10]

2,2,2-Trichloroethyl (1S,2R)-2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-ylcarbamate (13) の合成

[0128] [化43]



[0129] (1) 方法Aによる合成

合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物11(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物13)を得た(収率95%(4%のNTを含む)、白色固体)。

[0130] (2) 方法Bによる合成

合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物11(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物13)を得た(収率92%、白色固体)。

[0131] 実施例10で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

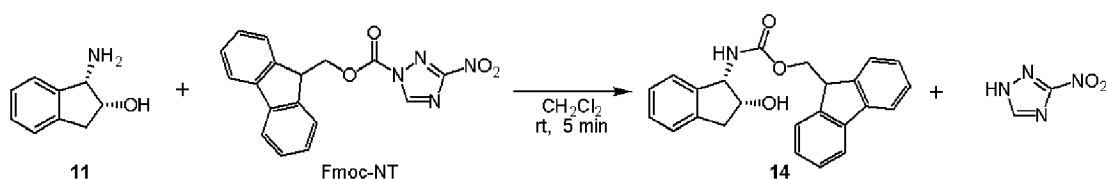
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.21 (4H, m), 5.73 (1H, brd, $J = 8.3$ Hz), 5.14 (

1H, dd, J = 8.3, 5.0 Hz), 4.86 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.62 (1H, dt, J = 5.0, 2.0 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 16.6, 5.0 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 16.6, 2.0 Hz), 2.09 (1H, brs); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 139.9, 139.4, 128.3, 127.2, 125.3, 124.4, 95.5, 74.7, 73.5, 59.4, 39.7; MS (MALDI TOF) m/z calcd for C₁₂H₁₂ClN₃NaO₃ [M+Na]⁺ 345.98, found 345.94.

[0132] [実施例11]

(9H-Fluoren-9-yl)methyl (1S,2R)-2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-ylcarbamate
(14)の合成

[0133] [化44]



[0134] (1) 方法Aによる合成

合成例3で得たFmoc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物11(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物14)を得た(定量的(NTを含む)、白色固体)。

[0135] (2) 方法Bによる合成

合成例3で得たFmoc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物11(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物14)を得た(収率94%、白色固体)。

[0136] 実施例11で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

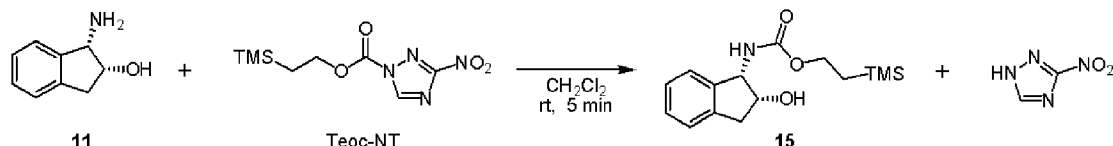
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.22 (4H, brs), 5.39 (1H, brs), 5.12 (1H, brs), 4.62-4.48 (3H, m), 4.25 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 16.4, 4.6 Hz), 2.90 (1H, d, J = 16.4 Hz), 1.97 (1H, brs); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 143.7, 141.2, 141.2, 140.2, 139.5, 128.1, 127.6, 127.1, 126.9, 126.9, 125.2, 124.9, 124.3, 119.9, 73.5, 66.8, 59.3, 47.4, 39.6; MS (MALDI TOF) m/z calcd for C₂₄H₂₂

${}^1\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.14, found 394.16.

[0137] [実施例12]

2-(Trimethylsilyl)ethyl (1S,2R)-2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-ylcarbamate (15)の合成(方法F)

[0138] [化45]



[0139] 合成例4で得たTeoc-NT (100 μ mol) を5% NaHCO_3 水溶液とジクロロメタン混合液 (1 ml) に添加し、次いで化合物11 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去することで目的物 (化合物15) を得た (定量的、黄色固体)。

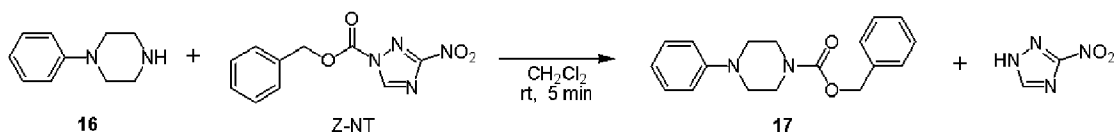
[0140] 実施例12で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

${}^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.20 (5H, m), 5.34 (1H, brs), 5.17–5.05 (1H, m), 4.63–4.54 (1H, m), 4.23 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 16.6, 5.2$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 16.6, 1.9$ Hz), 2.40 (1H, br), 1.02 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 0.06 (9H, s); ${}^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 140.6, 139.8, 128.2, 127.1, 125.3, 124.4, 73.5, 63.5, 59.1, 39.4, 17.7, -1.5; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 316.13, found 316.06.

[0141] [実施例13]

Benzyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (17)の合成

[0142] [化46]



[0143] (1) 方法Aによる合成

合成例1で得たZ-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物

16 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物17)を得た(定量的(10%のNTを含む)、黄色オイル)。

[0144] (2)方法Bによる合成

合成例1で得たZ-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物16 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物17)を得た(収率91%、黄色オイル)。

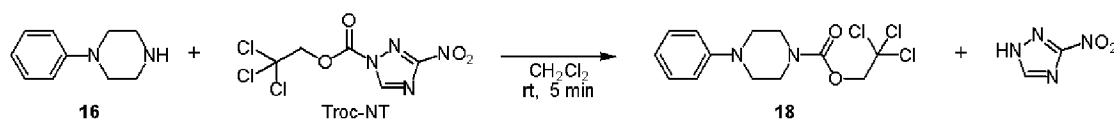
[0145] 実施例13で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.18 (6H, m), 6.96–6.84 (3H, m), 5.16 (2H, s), 3.66 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.14 (4H, brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 151.0, 136.4, 129.0, 128.4, 127.9, 127.8, 120.3, 116.6, 67.2, 49.5, 43.8; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 319.14, found 319.08.

[0146] [実施例14]

2,2,2-Trichloroethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (18)の合成(方法A)

[0147] [化47]



[0148] 合成例2で得たTroc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物16 (100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物18)を得た(定量的、薄黄オイル)。

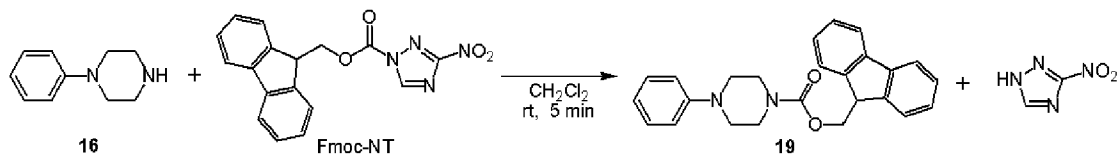
[0149] 実施例14で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.25 (2H, m), 6.96–6.87 (3H, m), 4.78 (2H, s), 3.72 (4H, brd, $J = 18.8$ Hz), 3.22–3.15 (4H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 150.8, 129.1, 120.5, 116.7, 95.6, 75.1, 49.5, 44.1; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.03, found 336.98.

[0150] [実施例15]

(9H-Fluoren-9-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (19)の合成

[0151] [化48]



[0152] (1) 方法Aによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物16 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物 (化合物19) を得た (定量的 (NTを含む)、淡黄オイル)。

[0153] (2) 方法Bによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化合物16 (100 μ mol) を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物 (化合物19) を得た (収率93%、淡黄オイル)。

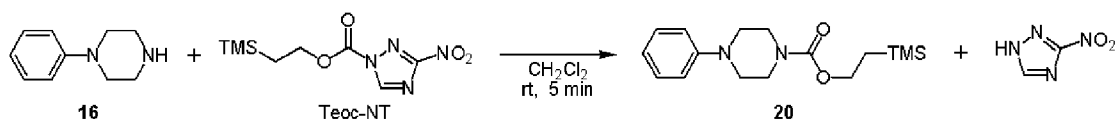
[0154] 実施例15で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.41 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.92 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.27 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.62 (4H, brs), 3.12 (4H, brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 150.9, 143.7, 141.1, 129.0, 127.5, 126.9, 124.8, 120.3, 119.8, 116.6, 67.3, 49.4, 47.4, 43.8; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.19, found 385.19.

[0155] [実施例16]

2-(Trimethylsilyl)ethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (20)の合成(方法A)

[0156] [化49]

[0157] 合成例4で得たTeoc-NT (100 μ mol) をジクロロメタン (500 μ l) に添加し、次いで化

合物16(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物20)を得た(定量的、黄色固体)。

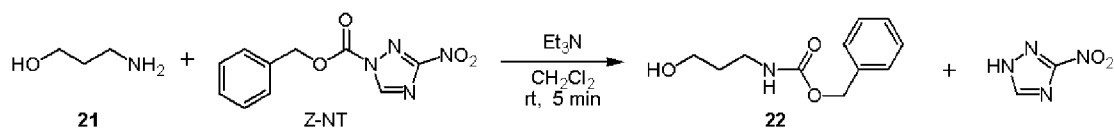
[0158] 実施例16で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.63 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.14 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 1.03 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 0.05 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 151.0, 129.0, 120.2, 116.6, 63.7, 49.5, 43.7, 17.9, -1.3; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.18, found 307.08.

[0159] [実施例17]

Benzyl 3-hydroxypropylcarbamate (22)の合成

[0160] [化50]



[0161] (1) 方法Aによる合成

合成例1で得たZ-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物21(100 μ mol)を加え室温で30分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物22)を得た(定量的(NTを含む)、無色オイル)。

[0162] (2) 方法Bによる合成

合成例1で得たZ-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物21(100 μ mol)を加え室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物22)を得た(収率94%、無色オイル)。

[0163] (3) 方法Cによる合成

合成例1で得たZ-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(200 μ mol)および化合物21(100 μ mol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物22)を得た(収率97%、無色オイル)。

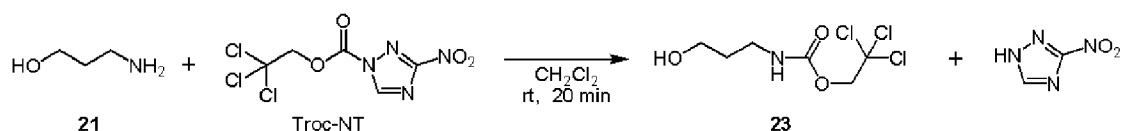
[0164] 実施例17で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.28 (5H, m), 5.12 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 3.67 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.64 (1H, br), 3.35 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 1.70 (2H, quintet, $J = 5.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 136.3, 128.4, 128.0, 128.0, 66.9, 59.5, 37.8, 32.6; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 232.09, found 231.90.

[0165] [実施例18]

2,2,2-Trichloroethyl 3-hydroxypropylcarbamate (23)の合成

[0166] [化51]



[0167] (1) 方法Aによる合成

合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物21(100 μ mol)を加え室温で30分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物23)を得た(定量的(2%のNTを含む)、無色オイル)。

[0168] (2) 方法Bによる合成

合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物21(100 μ mol)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物23)を得た(収率95%、無色オイル)。

[0169] 実施例18で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

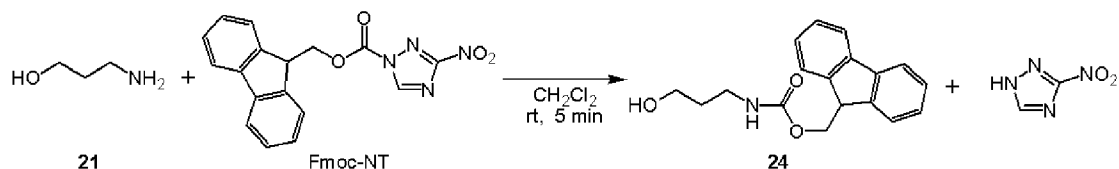
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41 (1H, brs), 4.74 (2H, s), 3.73 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.41 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 2.41 (1H, brs), 1.76 (2H, quintet, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (

100 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 95.3, 74.4, 59.7, 38.1, 32.2; MS (MALDI TOF) m/z calcd for C₆H₁₁ClNO₃ [M+H]⁺ 249.98, found 249.81.

[0170] [実施例19]

(9H-Fluoren-9-yl)methyl 3-hydroxypropylcarbamate (24)の合成

[0171] [化52]



[0172] (1) 方法Aによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μmol) をジクロロメタン (500 μl) に添加し、次いで化合物21 (100 μmol) を加え室温で30分間攪拌した。析出したニトロリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物 (化合物24) を得た (定量的 (NTを含む)、白色固体)。

[0173] (2) 方法Bによる合成

合成例3で得たFmoc-NT (100 μmol) をジクロロメタン (500 μl) に添加し、次いで化合物21 (100 μmol) を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物 (化合物24) を得た (収率93%、白色固体)。

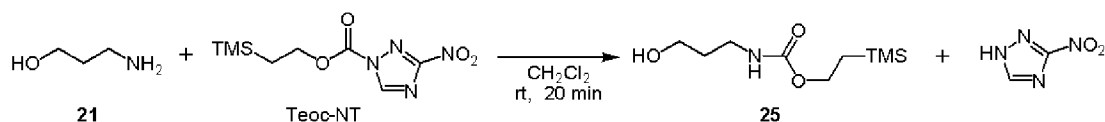
[0174] 実施例19で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.06 (1H, brs), 4.42 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.20 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.72–3.52 (2H, m), 3.40–3.28 (2H, m), 2.60 (1H, brs), 1.80–1.58 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 143.7, 141.1, 127.5, 126.9, 124.8, 119.8, 66.6, 59.5, 47.3, 37.7, 32.6; MS (MALDI TOF) m/z calcd for C₁₈H₁₉NNaO₃ [M+Na]⁺ 320.13, found 320.06.

[0175] [実施例20]

2-(Trimethylsilyl)ethyl 3-hydroxypropylcarbamate (25)の合成 (方法A)

[0176] [化53]



[0177] 合成例4で得たTeoc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物21 (100 μ mol)を加え室温で30分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物 (化合物25)を得た (定量的、無色オイル)。

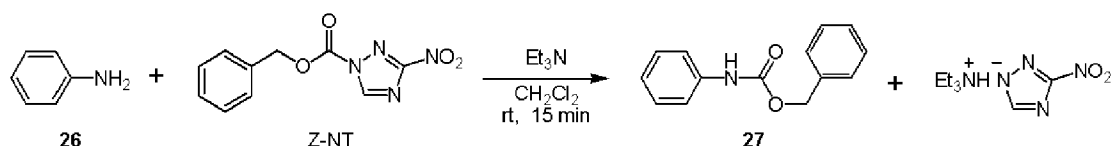
[0178] 実施例20で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (1H, brs), 4.17 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.34 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 1.71 (2H, quintet, $J = 5.9$ Hz), 0.99 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 0.04 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 63.3, 59.4, 37.5, 32.8, 17.9, -1.3; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 242.12, found 242.10.

[0179] [実施例21]

Benzyl phenylcarbamate (27)の合成(方法E)

[0180] [化54]



[0181] 合成例1で得たZ-NT (200 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、トリエチルアミン (500 μ mol)および化合物26 (100 μ mol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9 : 1)で分離精製し目的物 (化合物27)を得た (収率87%、白色固体)。

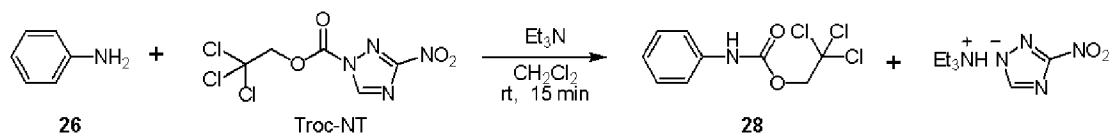
[0182] 実施例21で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.25 (9H, m), 7.05 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.72 (1H, brs), 5.18 (2H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 137.6, 135.9, 128.9, 128.5, 128.2, 128.1, 123.4, 118.6, 67.0; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 250.08, found 249.91.

[0183] [実施例22]

2,2,2-Trichloroethyl phenylcarbamate (28)の合成

[0184] [化55]



[0185] (1) 方法Aによる合成

合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物26(100 μ mol)を加え室温で15分間攪拌した。析出したニトロトリアゾールをろ別し、溶媒を留去することで目的物(化合物28)を得た(定量的(4%のTroc-NTを含む)、白色固体)。

[0186] (2) 方法Bによる合成

合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、次いで化合物26(100 μ mol)を加え室温で15分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物28)を得た(収率97%、白色固体)。

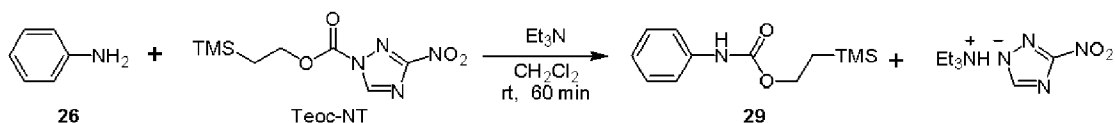
[0187] 実施例22で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.29 (4H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 6.95 (1H, brs), 4.82 (2H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.3, 136.8, 129.0, 124.0, 118.8, 95.2, 74.5; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.95, found 290.00.

[0188] [実施例23]

2-(Trimethylsilyl)ethyl phenylcarbamate (29)の合成(方法E)

[0189] [化56]



[0190] 合成例4で得たTeoc-NT(200 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(500 μ mol)および化合物26(100 μ mol)を加え、室温で60分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9 : 1) で分離精製し目的物 (化合物29) を得た (収率94%、黄色オイル)。

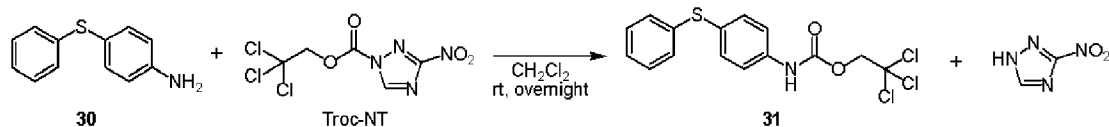
[0191] 実施例23で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.24 (4H, m), 7.05 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.59 (1H, brs), 4.29–4.23 (2H, m), 1.08–1.02 (2H, m), 0.06 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 137.8, 128.8, 123.1, 118.5, 63.5, 17.9, -1.3; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 260.11, found 260.16.

[0192] [実施例24]

2,2,2-Trichloroethyl 4-(phenylthio)phenylcarbamate (31)の合成(方法D)

[0193] [化57]



[0194] 合成例2で得たTroc-NT (100 μmol) をジクロロメタン (500 μl) に添加し、次いで化合物30 (100 μmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9 : 1) で分離精製し目的物 (化合物31) を得た (収率92%、オレンジ色固体)。

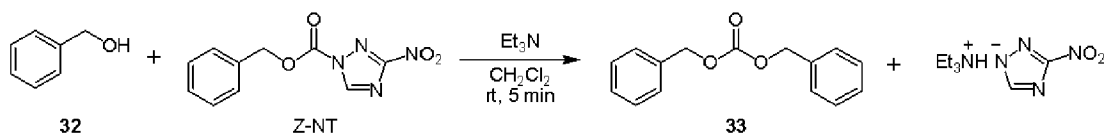
[0195] 実施例24で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.34 (4H, m), 7.30–7.17 (5H, m), 6.93 (1H, brs), 4.82 (2H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 151.2, 136.5, 136.4, 133.0, 130.0, 129.0, 126.5, 119.5, 95.1, 74.5.

[0196] [実施例25]

Dibenzyl carbonate (33)の合成(方法C)

[0197] [化58]



[0198] 合成例1で得たZ-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(200 μ mol)および化合物32(100 μ mol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物33)を得た(収率98%、無色オイル)。

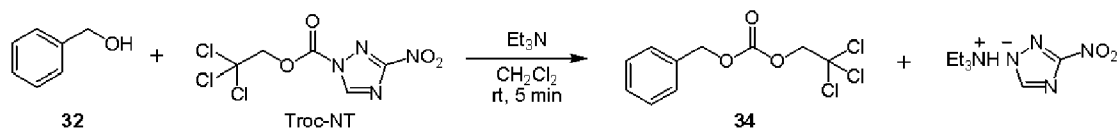
[0199] 実施例25で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.24 (10H, m), 5.16 (4H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 134.8, 128.2, 128.2, 128.0, 69.5; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.08, found 265.13.

[0200] [実施例26]

Benzyl 2,2,2-trichloroethyl carbonate (34)の合成(方法C)

[0201] [化59]



[0202] 合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(200 μ mol)および化合物32(100 μ mol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物34)を得た(収率96%、無色オイル)。

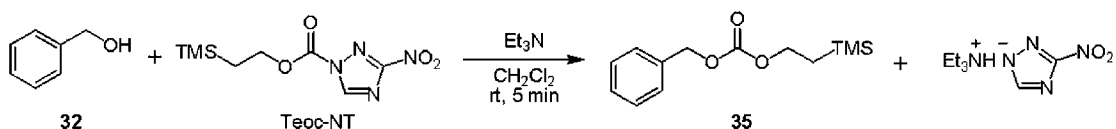
[0203] 実施例26で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.32 (5H, m), 5.24 (2H, s), 4.77 (2H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 134.3, 128.7, 128.5, 128.3, 94.3, 76.8, 70.7; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304.95, found 305.02.

[0204] [実施例27]

Benzyl 2-(trimethylsilyl)ethyl carbonate (35)の合成(方法C)

[0205] [化60]



[0206] 合成例4で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(200 μ mol)および化合物32(100 μ mol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物35)を得た(収率92%、無色オイル)。

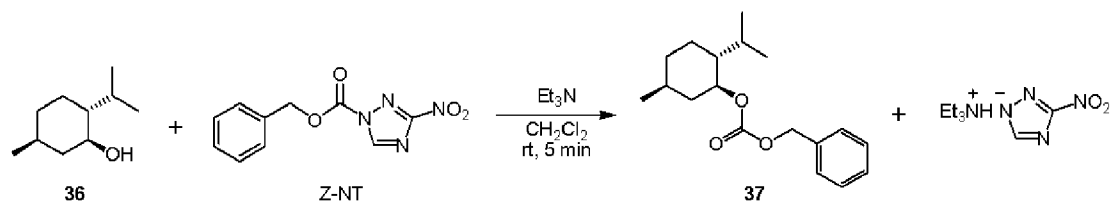
[0207] 実施例27で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.30 (5H, m), 5.15 (2H, s), 4.27–4.21 (2H, m), 1.09–1.03 (2H, m), 0.04 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 135.4, 128.5, 128.3, 128.2, 69.3, 66.6, 17.6, –1.5; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 275.11, found 275.17.

[0208] [実施例28]

Benzyl (1S,2R,5S)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl carbonate (37)の合成(方法E)

[0209] [化61]



[0210] 合成例1で得たZ-NT(200 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(500 μ mol)および化合物36(100 μ mol)を加え、室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 9 : 1)で分離精製し目的物(化合物37)を得た(収率95%、白色固体)。

[0211] 実施例28で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

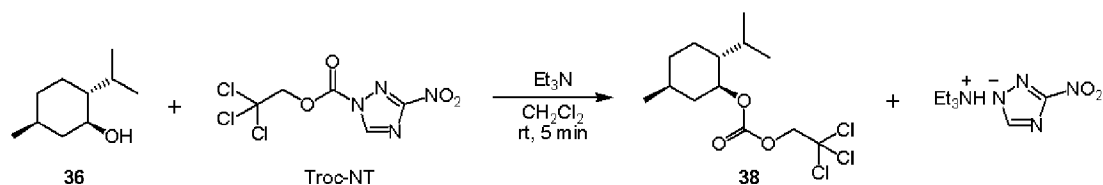
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.28 (5H, m), 5.15 (1H, s), 5.14 (1H, s), 4.53 (1H, dt, J = 10.0, 4.4 Hz), 2.11–2.05 (1H, m), 1.95 (1H, doublet of quintet, J = 7.0,

2.7 Hz), 1.71–1.64 (2H, m), 1.54–1.40 (1H, m), 1.40 (1H, tt, J = 12.0, 3.2 Hz), 1.05 (2H, q, J = 11.8 Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.88 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.88–0.81 (1H, m), 0.78 (3H, d, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 135.3, 128.4, 128.2, 128.0, 78.6, 69.3, 47.1, 40.8, 34.2, 31.5, 26.1, 23.4, 22.1, 20.9, 16.4; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.18, found 313.18.

[0212] [実施例29]

2,2,2-Trichloroethyl (1S,2R,5S)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl carbonate (38)の合成(方法E)

[0213] [化62]



[0214] 合成例2で得たTroc-NT (200 μmol) をジクロロメタン (500 μl) に添加し、トリエチルアミン (500 μmol) および化合物36 (100 μmol) を加え、室温で加え、5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml \times 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9 : 1) で分離精製し目的物 (化合物38) を得た (収率96%、白色固体)。

[0215] 実施例29で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

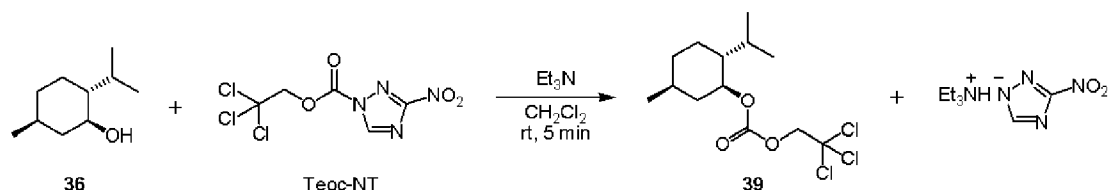
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.76 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 2.12–2.05 (1H, m), 1.98 (doublet of quintet, J = 6.9, 2.7 Hz), 1.75–1.65 (2H, m), 1.55–1.43 (2H, m), 1.12 (1H, q, J = 11.8 Hz), 1.12–1.00 (1H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.91 (3H, d, J = 7.1 Hz), 0.91–0.85 (1H, m), 0.80 (3H, d, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 94.7, 80.0, 76.5, 47.0, 40.6, 34.1, 31.6, 26.3, 23.5, 22.1, 20.8, 16.4; MS (MALDI TOF) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.06, found 331.16.

[0216] [実施例30]

2-(Trimethylsilyl)ethyl (1S,2R,5S)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl carbonate (39)の

合成(方法E)

[0217] [化63]



[0218] 合成例4で得たTeoc-NT (200 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(500 μ mol)および化合物36 (100 μ mol)を加え、室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9 : 1)で分離精製し目的物(化合物39)を得た(収率97%、白色固体)。

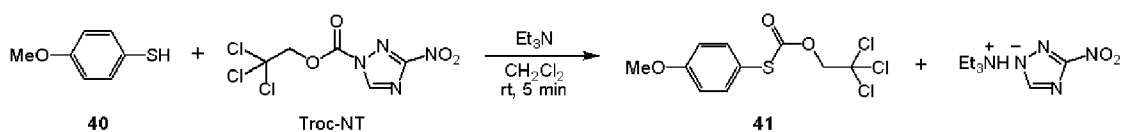
[0219] 実施例30で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (1H, dt, $J = 11.0, 4.6$ Hz), 4.25–4.16 (2H, m), 2.10–2.04 (1H, m), 1.97 (doublet of quintet, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 1.71–1.64 (2H, m), 1.54–1.43 (1H, m), 1.40 (1H, tt, $J = 11.5, 3.2$ Hz), 1.10–1.00 (4H, m), 0.91 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91–0.83 (1H, m), 0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.05 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 78.0, 66.0, 47.0, 40.8, 34.1, 31.4, 26.0, 23.3, 22.0, 20.7, 17.5, 16.2, -1.6; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 323.20, found 323.21.

[0220] [実施例31]

O-2,2,2-Trichloroethyl S-4-methoxyphenyl carbonothioate (41)の合成(方法C)

[0221] [化64]



[0222] 合成例2で得たTroc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(200 μ mol)および化合物40 (100 μ mol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混

合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物41)を得た(定量的、無色オイル)。

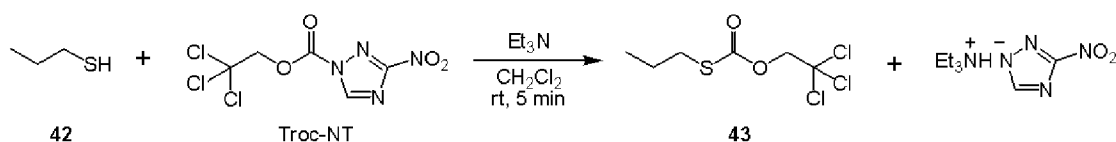
[0223] 実施例31で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.81 (2H, s), 3.83 (2H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 160.9, 136.6, 114.9, 94.3, 75.7, 55.5; MS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336.92, found 336.95.

[0224] [実施例32]

O-2,2,2-Trichloroethyl S-propyl carbonothioate (43)の合成(方法C)

[0225] [化65]



[0226] 合成例2で得たTroc-NT(100 μ mol)をジクロロメタン(500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(200 μ mol)および化合物42(100 μ mol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物43)を得た(収率94%、無色オイル)。

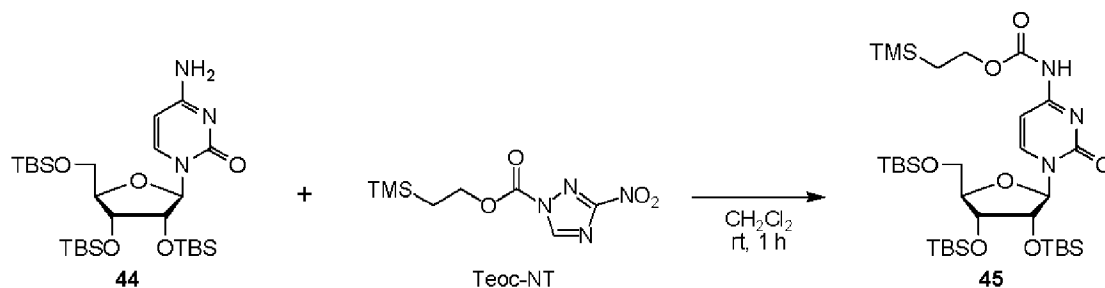
[0227] 実施例32で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (2H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.71 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 94.5, 75.4, 33.3, 23.1, 13.3.

[0228] [実施例33]

2',3',5'-O-Tris-t-butylidimethylsilyl-4-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-cytidine (44)の合成(方法D)

[0229] [化66]



[0230] 合成例4で得たTeoc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、化合物44 (50 μ mol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (MeOH : CH₂Cl₂ = 98 : 2)で分離精製し目的物(化合物45)を得た(定量的、無色オイル)。

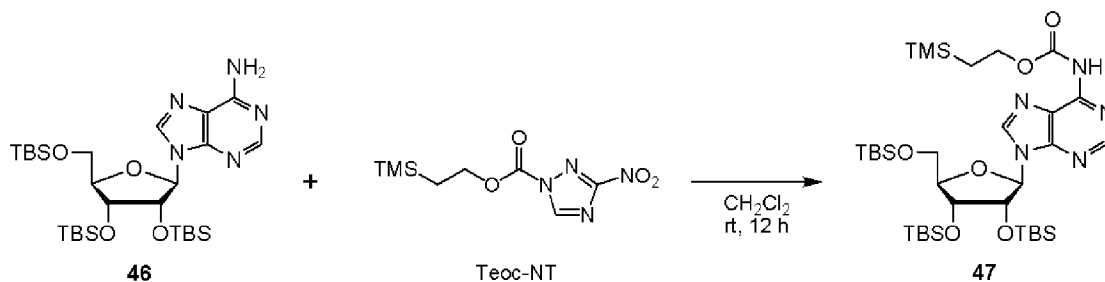
[0231] 実施例33で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.58 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.79 (1H, brs), 4.32-4.25 (2H, m), 4.17-4.08 (3H, m), 4.07-4.02 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 11.2 Hz), 1.10-1.03 (2H, m), 0.97 (9H, s), 0.92 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.24 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.06 (9H, s), 0.05 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 154.8, 152.3, 144.5, 93.9, 90.8, 83.0, 76.2, 68.9, 64.8, 60.7, 26.2, 26.0, 26.0, 18.7, 18.2, 17.6, -1.3, -3.9, -4.0, -4.9, -5.0, -5.0, -5.4; MS (MALDI TOF) m/z calcd for C₃₃H₆₇N₃NaO₇Si₄ [M+Na]⁺ 752.40, found 752.60.

[0232] [実施例34]

2',3',5'-O-Tris-t-butyldimethylsilyl-6-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-adenosine (47)の合成(方法D)

[0233] [化67]



[0234] 合成例4で得たTeoc-NT (200 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、化合物46 (50 μ mol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (MeOH : CH₂Cl₂ = 99 : 1)で分離精製し目的物(化合物47)を得た(収率98%、無色オイル)。

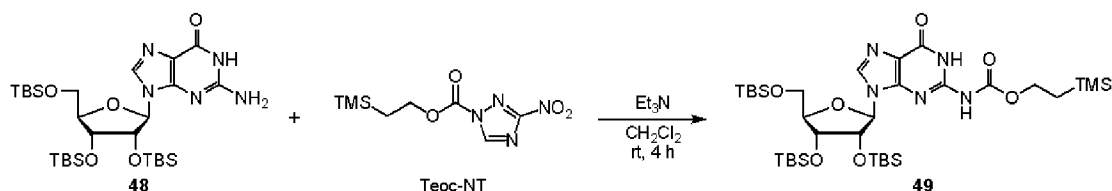
[0235] 実施例34で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 6.08 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 5.2, 4.5 Hz), 4.43-4.28 (3H, m), 4.19-4.12 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J = 11.4, 3.9 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 11.4, 2.8 Hz), 1.17-1.05 (2H, m), 0.96 (9H, s), 0.94 (9H, s), 0.79 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.11 (6H, s), 0.07 (9H, s), -0.04 (3H, s), -0.26 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 150.9, 150.8, 149.2, 141.4, 122.1, 88.3, 85.6, 75.9, 72.0, 64.5, 62.5, 26.2, 26.0, 25.8, 18.7, 18.2, 18.0, 17.8, -1.3, -4.2, -4.5, -4.5, -4.9, -5.2, -5.2; MS (MALDI TOF) m/z calcd for C₃₄H₆₇N₅NaO₆Si₄ [M+Na]⁺ 776.41, found 776.60.

[0236] [実施例35]

2',3',5'-O-Tris-t-butylsilyl-2-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-guanine (49)の合成(方法E)

[0237] [化68]



[0238] 合成例4で得たTeoc-NT (200 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、トリエチルアミン(500 μ mol)および化合物48 (50 μ mol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン4mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (MeOH : CH₂Cl₂ = 99 : 1)で分離精製し目的物(化合物49)を得た(収率80%、無色オイル)。

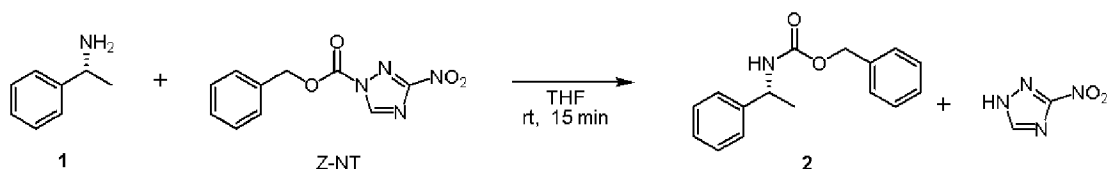
[0239] 実施例35で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (1H, brs), 8.04 (1H, s), 7.47 (1H, brs), 5.86 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.38–4.32 (3H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 4.4, 3.4$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J = 3.4, 3.2, 2.2$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 11.5, 2.2$ Hz), 1.12–1.05 (2H, m), 0.96 (9H, s), 0.94 (9H, s), 0.81 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.08 (9H, s), -0.02 (3H, s), -0.21 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 153.1, 148.2, 146.2, 136.8, 120.7, 87.3, 85.6, 76.9, 72.1, 66.0, 62.7, 26.2, 25.9, 25.7, 18.6, 18.2, 18.0, 17.7, -1.4, -4.2, -4.4, -4.5, -4.9, -5.2, -5.3. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{Si}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 792.4015, found 792.4020.

[0240] [実施例36]

Benzyl (R)-1-phenylethylcarbamate (2)の合成(方法B)

[0241] [化69]

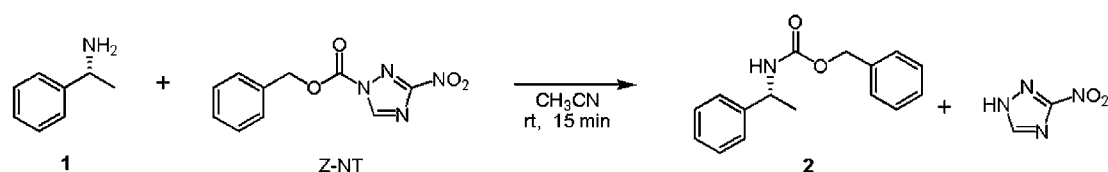


[0242] 合成例1で得たZ-NT (100 μ mol)をTHF (500 μ l)に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol)を加え室温で15分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン3mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物2)を得た(収率94%、白色固体)。

[0243] [実施例37]

Benzyl (R)-1-phenylethylcarbamate (2)の合成(方法B)

[0244] [化70]



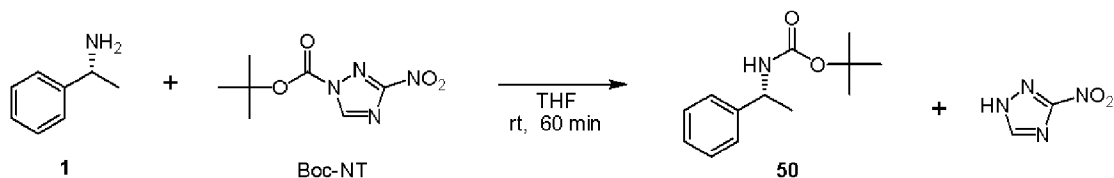
[0245] 合成例1で得たZ-NT (100 μ mol)を CH_3CN (500 μ l)に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol)を加え室温で15分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン3mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次

いで、溶媒を留去し目的物(化合物2)を得た(収率96%、白色固体)。

[0246] [実施例38]

t-Butyl (R)-1-phenylethylcarbamate (50)の合成(方法B)

[化71]



[0247] Boc-NT (100 μ mol)をTHF (500 μ l)に添加し、次いで化合物1 (100 μ mol)を加え室温で60分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン3mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物50)を得た(定量的、白色固体)。

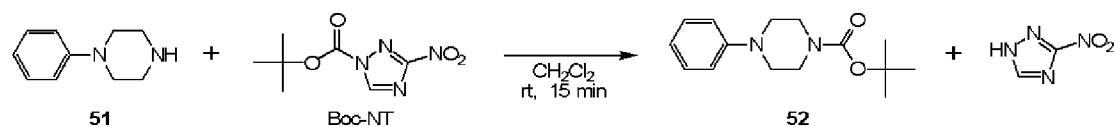
[0248] 実施例38で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.16 (5H, m), 4.80 (2H, brs), 1.64–1.20 (12H, brs).

[0249] [実施例39]

t-Butyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (52)の合成(方法B)

[0250] [化72]



[0251] Boc-NT (100 μ mol)をジクロロメタン (500 μ l)に添加し、次いで化合物51 (100 μ mol)を加え室温で15分間攪拌した。反応混合物に更にジクロロメタン3mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去し目的物(化合物52)を得た(定量的、白色固体)。

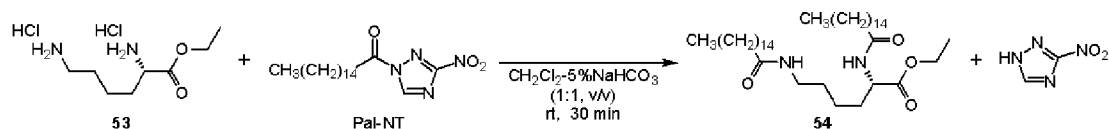
[0252] 実施例39で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.23 (2H, m), 6.96–6.85 (3H, m), 3.58 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.13 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.48 (9H, s).

[0253] [実施例40]

N,N'-Bispalmitoyl-L-lysine ethyl ester (54)の合成(方法F)

[0254] [化73]



[0255] Pal-NT (200 μ mol) を5% NaHCO₃ 水溶液とジクロロメタン混合液(1ml)に添加し、次いで化合物53(100 μ mol)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン5mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、溶媒を留去することで目的物(化合物54)を得た(収率93%、白色固体)。

[0256] 実施例40で合成した化合物の同定結果を以下に示す。

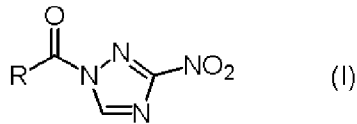
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.76–5.70 (1H, m), 4.56 (1H, dt, J = 8.1, 4.4 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.27–3.20 (2H, m), 2.23 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.16 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.89–1.78 (1H, m), 1.73–1.48 (7H, m), 1.40–1.19 (53H, m), 0.88 (6H, t, J = 6.8 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 173.0, 172.4, 61.5, 51.7, 38.9, 36.9, 36.7, 32.3, 32.0, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 29.4, 28.9, 26.0, 25.8, 22.8, 22.5, 14.3, 14.3.

[0257] 本発明により、合成化学において有用な各種カルバメート、カーボネートおよびチオカーボネートを簡便かつ効率的に得ることができる。

請求の範囲

- [1] 下記一般式(I)で表されるニトロトリアゾール誘導体。

[化1]



[一般式(I)中、Rは、置換基を有していてもよいアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基、置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、置換基を有していてもよい炭素数3～30のアルキルオキシ基、置換基を有するメチル基、置換基を有していてもよい炭素数2～30のアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基を表す。]

- [2] 一般式(I)中、Rは、置換基を有するメキシ基もしくはエトキシ基、または置換基を有していてもよい炭素数3～30のアルキルオキシ基を表す請求項1に記載のニトロトリアゾール誘導体。
- [3] 請求項1または2に記載のニトロトリアゾール誘導体を、下記一般式(II):

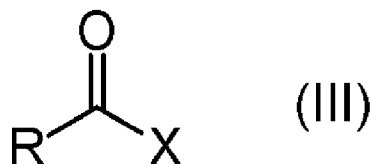
[化2]



[一般式(II)中、Xはアミノ基、アルキルもしくはアリールアミノ基、アルキルもしくはアリールオキシ基またはアルキルもしくはアリールチオ基を表す。]

で表される化合物と反応させることにより、下記一般式(III):

[化3]



[一般式(III)中、Rは一般式(I)における定義と同義であり、Xは一般式(II)における定義と同義である。]

で表される化合物を製造する方法。

- [4] 前記反応は、反応溶媒としてジクロロメタンおよび／またはクロロホルムを用いて行われる請求項3に記載の製造方法。
- [5] 請求項1または2に記載のニトロリアゾール誘導体と、上記一般式(II)で表される化合物との反応混合物へ、ジクロロメタンおよび／またはクロロホルムを添加することを含む請求項3または4に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D249/14, C07B43/00, C07C68/00, C07C69/96, C07C269/04, C07C271/12, C07C271/16, C07C271/24, C07C271/28, C07C319/20, C07C323/43, C07C329/06, C07C329/10, C07D265/30, C07D295/18, C07F7/10, C07H19/067, C07H19/167

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	SHIMIZU, Mamoru et al., Convenient Method for the Preparation of Carbamates, Carbonates, and Thiocarbonates, Organic Letters, 2007.11.15, Vol.9, No.25, p.5231-5234	1-5
A	HELAL, Christopher J. et al., Stereoselective synthesis of cis-1,3-disubstituted cyclobutyl kinase inhibitors, Organic Letters, 2004, Vol.6, No.11, p.1853-1856	1-5
A	SU 1689477 A (LENINGRAD INSTITUTE OF TEXTILE AND LIGHT INDUSTRY, USSR), 07 November, 1991 (07.11.91), Full text; particularly, column 4 (Family: none)	1-5

 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 November, 2008 (10.11.08)Date of mailing of the international search report
25 November, 2008 (25.11.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067662

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D249/14(2006.01)i, C07B43/00(2006.01)i, C07C68/00(2006.01)i,
C07C69/96(2006.01)i, C07C269/04(2006.01)i, C07C271/12(2006.01)i,
C07C271/16(2006.01)i, C07C271/24(2006.01)i, C07C271/28(2006.01)i,
C07C319/20(2006.01)i, C07C323/43(2006.01)i, C07C329/06(2006.01)i,
C07C329/10(2006.01)i, C07D265/30(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i,
C07F7/10(2006.01)i, C07H19/067(2006.01)i, C07H19/167(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D249/14, C07B43/00, C07C68/00, C07C69/96, C07C269/04, C07C271/12, C07C271/16, C07C271/24, C07C271/28, C07C319/20, C07C323/43, C07C329/06, C07C329/10, C07D265/30, C07D295/18, C07F7/10, C07H19/067, C07H19/167

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008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), REGISTRY (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 請求の範囲の番号
PX	SHIMIZU, Mamoru et al., Convenient Method for the Preparation of Carbamates, Carbonates, and Thiocarbonates, Organic Letters, 2007.11.15, Vol.9, No.25, p.5231-5234	1-5
A	HELAL, Christopher J. et al., Stereoselective synthesis of cis-1,3-disubstituted cyclobutyl kinase inhibitors, Organic Letters, 2004, Vol.6, No.11, p.1853-1856	1-5

 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、一般的な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

10.11.2008

国際調査報告の発送日

25.11.2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
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)

榎本 佳子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SU 1689477 A (LENINGRAD INSTITUTE OF TEXTILE AND LIGHT INDUSTRY, USSR) 1991. 11. 07, 全文、特に、第4欄参照 (ファミリーなし)	1-5

発明の属する分野の分類

C07D249/14(2006.01)i, C07B43/00(2006.01)i, C07C68/00(2006.01)i, C07C69/96(2006.01)i,
C07C269/04(2006.01)i, C07C271/12(2006.01)i, C07C271/16(2006.01)i,
C07C271/24(2006.01)i, C07C271/28(2006.01)i, C07C319/20(2006.01)i,
C07C323/43(2006.01)i, C07C329/06(2006.01)i, C07C329/10(2006.01)i,
C07D265/30(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i, C07F7/10(2006.01)i,
C07H19/067(2006.01)i, C07H19/167(2006.01)i