

明 細 書

発明の名称：環状アミン化合物の製造法

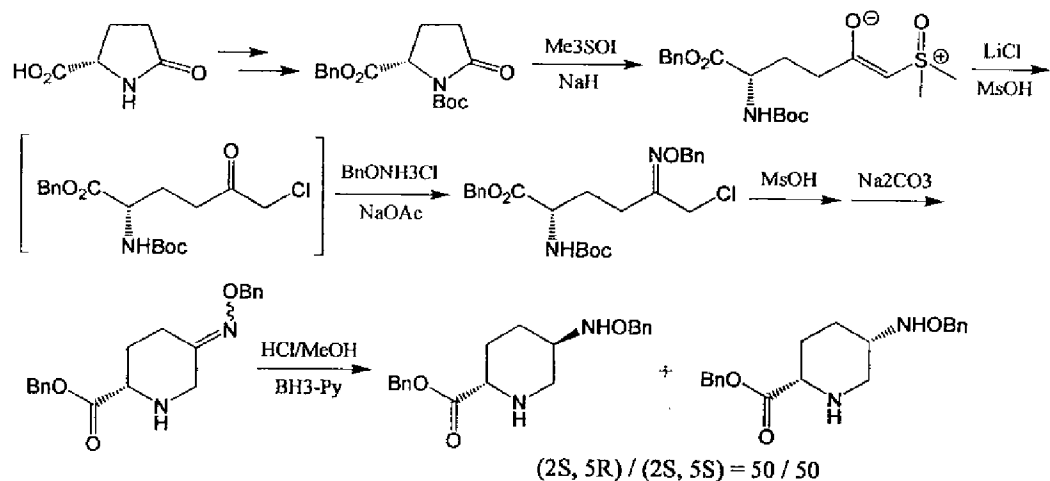
技術分野

[0001] 本発明は、環状アミン化合物、具体的にはアミノ基とカルボキシル基を置換基として有し、それらの立体配置がトランスである環状アミン化合物、特に医薬品中間体として有用なトランス-5-アミノピペリジン-2-カルボン酸誘導体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 医薬品中間体として有用なトランス-5-アミノピペリジン-2-カルボン酸誘導体を製造する方法としては、以下のスキームで表される方法が知られている。

[0003] [化1]



[0004] この方法においては、出発原料であるL-ピログルタミン酸のカルボン酸をベンジル基で保護し、アミノ基をtert-ブトキシカルボニル基（ボック基）により保護した後、スルホキシニウムイリドとカップリング反応を行う。次に、得られた化合物をクロロケトンに誘導した後、ベンジルオキシアミンと反応させて、対応するイミン体を製造する。続いて前記ボック基を脱保護した後、アルカリ条件で環化を行うことにより、(S)-5-(ベンジルオキシイミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルが得られる。これを

塩化水素の存在下、ボランーピリジン錯体と反応させることにより、(2S)－5－(ベンジルオキシアミノ)－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジルを生成し、次いでシュウ酸と塩を形成した後、単離を行っている（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO2009/090320

発明の概要

発明が解決しようとする課題

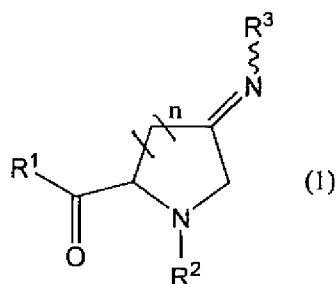
[0006] 特許文献1の方法においては、最終化合物は、シュウ酸との塩とした後、(2S, 5R)体（トランス体）と(2S, 5S)体（シス体）の比が約50：50のジアステレオマー混合物として取得されている。当該ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー等の精製手法により分離することができるが、不要のシス体は廃棄することになるため、製造効率やコスト、環境負荷といった点に課題を有する。

課題を解決するための手段

[0007] 上記に鑑み、本発明者らは鋭意検討の結果、スルホン酸存在下、イミン誘導体の還元反応を行うことにより、トランス体の環状アミン化合物を効率よく製造できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0008] 即ち、本発明は、下記式(1)：

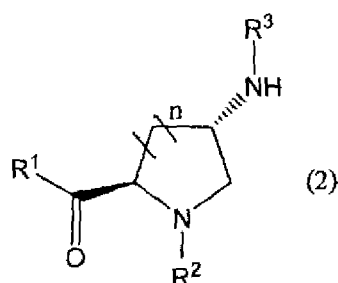
[0009] [化2]



[0010] (式中、R¹は自身が結合するカルボニル基とエステル結合、アミド結合、又

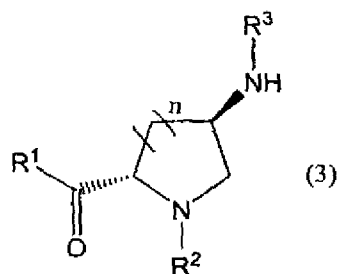
はチオエステル結合を形成し得る有機基を示し、 R^2 は水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～12のアルケニル基、炭素数7～21のアラルキル基、又は炭素数6～18のアリール基を表す。 R^3 は水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～12のアルケニル基、又は炭素数7～21のアラルキル基、炭素数6～18のアリール基、水酸基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数2～12のアルケニルオキシ基、炭素数7～21のアラルキルオキシ基、又は炭素数6～18のアリールオキシ基を表す。 n は1、2、又は3の整数を表す。)で表されるイミン誘導体にスルホン酸の共存下、還元剤を反応させることを特徴とする、下記式(2)：

[0011] [化3]



[0012] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n は前記に同じであるか、その還元体を示す。)で表される環状アミン化合物、又は下記式(3)：

[0013] [化4]



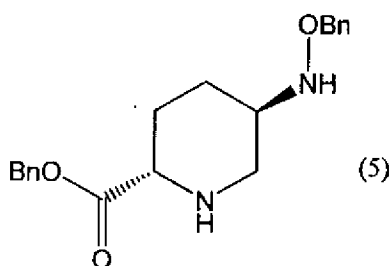
[0014] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n は前記に同じであるか、その還元体を示す。)で表される環状アミン化合物の製造法である。

[0015] 前記 R^1 としては、例えば、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数2～12のアルケニルオキシ基、炭素数7～21のアラルキルオキシ基、炭素

数6～18のアリールオキシ基、炭素数3～36のトリアルキルシリルオキシ基、アミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数2～12のアルケニルアミノ基、炭素数7～21のアラルキルアミノ基、炭素数6～18のアリールアミノ基、炭素数2～24のジアルキルアミノ基、炭素数4～24のジアルケニルアミノ基、炭素数14～42のジアラルキルアミノ基、炭素数12～36のジアリールアミノ基、チオール基、炭素数1～12のアルキルチオ基、炭素数2～12のアルケニルチオ基、炭素数7～21のアラルキルチオ基、又は炭素数6～18のアリールチオ基が挙げられる。前記スルホン酸は、好ましくは硫酸、カンファースルホン酸などであり、前記還元剤は、好ましくはボランである。

[0016] 前記発明としては、例えば、 R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2である5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルのトランス体(50)の製造法、より好ましくは R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2、基 R^1CO が結合する炭素がS配置である下記式(5)：

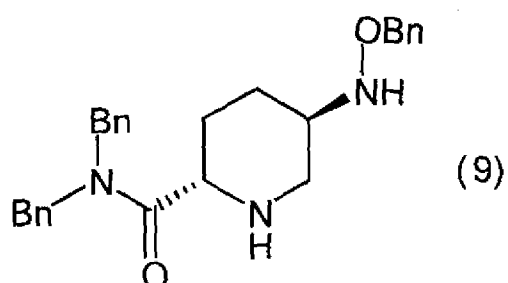
[0017] [化5]



[0018] で表される(2S, 5R)-5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルの製造法がある。

[0019] 前記発明には、 R^1 がジベンジルアミノ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2である5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ジベンジルアミドのトランス体(90)の製造法、より好ましくは R^1 がジベンジルアミノ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2、基 R^1CO が結合する炭素がS配置である下記式(9)：

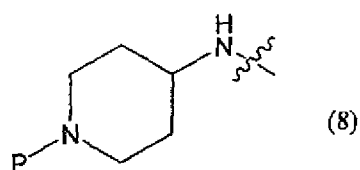
[0020] [化6]



で表される (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ジベンジルアミドの製造法もある。

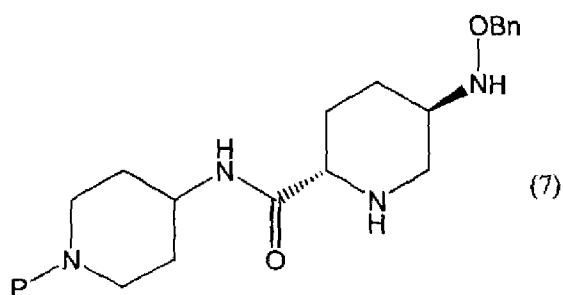
[0021] また前記発明としては、例えば、 R^1 が下記式 (8) :

[0022] [化7]



[0023] (式中、Pはアミノ基の保護基、好ましくはベンジルオキシカルボニル基を表す。)であり、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2である5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸誘導体のトランス体 (70) の製造方法、より好ましくは R^1 が前記式 (8)、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2、基 R^1CO が結合する炭素がS配置である下記式 (7) :

[0024] [化8]



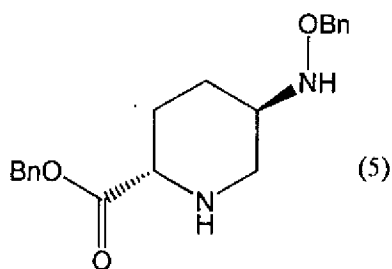
[0025] で表される (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン -

2-カルボン酸誘導体の製造法がある。

[0026] なお得られたトランス体(50)は、シュウ酸と塩を形成させて、メタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノールを含む混合溶媒、エタノールを含む混合溶媒、イソプロパノールを含む混合溶媒から選択される溶媒のうち少なくとも1種から固体を析出させてもよい。

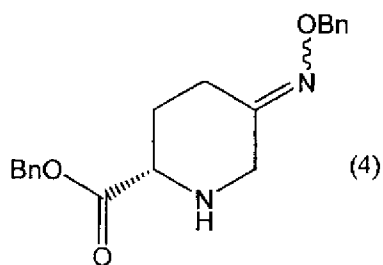
更に前記発明は、(2S, 5S)-5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルを不純物として含む下記式(5)：

[0027] [化9]



[0028] で表される(2S, 5R)-5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルとシュウ酸から塩を形成させて、メタノール、又はメタノールを含む混合溶媒から固体を析出させることを特徴とする、(2S, 5R)-5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩の固体の製造法でもある。この製造方法では、下記式(4)：

[化10]



で表される(S)-5-(ベンジルオキシイミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルにスルホン酸の共存下、還元剤を反応させることによって得

られるものを前記式（５）の化合物として使用してもよい。

発明の効果

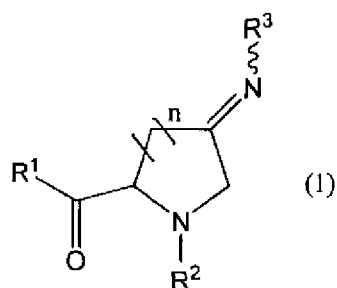
[0029] 本発明にかかる方法によれば、医薬品中間体として有用な、アミノ基とカルボキシル基を置換基として有し、それらの立体配置がトランスである環状アミン化合物を簡便かつ高収率で製造することができる。

発明を実施するための形態

[0030] まず、本発明における出発原料について説明する。

[0031] 本発明で用いられるイミン誘導体は、下記式（１）：

[0032] [化11]



[0033] で表される。

[0034] ここでR¹は、自身が結合するカルボニル基とエステル結合、アミド結合、又はチオエステル結合を形成し得る有機基を表す。エステル結合を形成するR¹には、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数2～12のアルケニルオキシ基、炭素数7～21のアラルキルオキシ基、炭素数6～18のアリーロキシ基、ケイ素原子に炭素数3～36の炭化水素基が結合したシリルオキシ基（トリアルキルシリルオキシ基、トリアリールシリルオキシ基、アルキルアリールシリルオキシ基など）などが含まれる。アミド結合を形成するR¹としては、アミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基（モノアルキルアミノ基）、炭素数2～12のアルケニルアミノ基（モノアルケニルアミノ基）、炭素数7～21のアラルキルアミノ基（モノアラルキルアミノ基）、炭素数6～18のアリールアミノ基（モノアリールアミノ基）などの一置換アミノ基、炭素数2～24のジアルキルアミノ基、炭素数4～24のジアル

ケニルアミノ基、炭素数 14～42 のジアルキルアミノ基、炭素数 12～36 のジアリールアミノ基などの同種の置換基から形成される二置換アミノ基、及びアルキルアルケニルアミノ基などの異種の置換基から形成される二置換アミノ基などの二置換アミノ基が例示できる。チオエステル結合を形成する R¹ は、例えば、チオール基、炭素数 1～12 のアルキルチオ基、炭素数 2～12 のアルケニルチオ基、炭素数 7～21 のアラルキルチオ基、炭素数 6～18 のアリールチオ基などである。これら R¹ は、1 以上の置換基で置換されていてもよい。ここで置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基、複素環などが挙げられる。

[0035] 前記アルキルオキシ基（シクロアルキルオキシ基を含み、アルキレン単位は—NH—、—O—、—S—、—S(=O)—、—S(=O)₂—などで置換されていてもよく、—NH—は保護基で保護されていてもよい）は、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、i s o-プロピルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、i s o-ブチルオキシ基、s e c-ブチルオキシ基、t e r t-ブチルオキシ基、シクロブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などである。

[0036] アルケニルオキシ基（シクロアルケニルオキシ基を含み、アルキレン単位は—NH—、—O—、—S—、—S(=O)—、—S(=O)₂—などで置換されていてもよく、—NH—は保護基で保護されていてもよい）は、例えば、アリルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-3-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-

ーメチルー２－ペンテンー１－イルオキシ基、４－メチルー２－ペンテンー１－イルオキシ基、シクロペンテンー３－イルオキシ基、２－ヘキセンー１－イルオキシ基、シクロヘキセンー３－イルオキシ基などのアルケニル基の sp^3 炭素に酸素原子が結合するアルケニルオキシ基；ビニルオキシ基（エテンオキシ基）、１－プロペンー１－イルオキシ基、１－ブテンー１－イルオキシ基、２－ブテンー２－イルオキシ基、１－ペンテンー１－イルオキシ基、２－ペンテンー２－イルオキシ基、２－ペンテンー３－イルオキシ基、シクロペンテンー１－イルオキシ基、１－ヘキセンー１－イルオキシ基、２－ヘキセンー２－イルオキシ基、２－ヘキセンー３－イルオキシ基、３－ヘキセンー３－イルオキシ基、シクロヘキセンー１－イルオキシ基などのアルケニル基の sp^2 炭素に酸素原子が結合するアルケニルオキシ基などである。

[0037] アラルキルオキシ基には、例えば、ベンジルオキシ基、ジフェニルメチルオキシ基、トリチルオキシ基、１－ナフチルメチルオキシ基、２－ナフチルメチルオキシ基、１－アントラセニルメチルオキシ基、２－アントラセニルメチルオキシ基、５－アントラセニルメチルオキシ基などが含まれ、アリールオキシ基には、例えば、フェニルオキシ基、１－ナフチルオキシ基、２－ナフチルオキシ基、１－アントラセニルオキシ基、２－アントラセニルオキシ基、５－アントラセニルオキシ基などが含まれ、ケイ素原子に炭化水素基が結合したシリルオキシ基には、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基などが含まれる。

[0038] モノアルキルアミノ基（モノシクロアルキルアミノ基を含み、アルキレン単位は－NH－、－O－、－S－、－S（＝O）－、－S（＝O）₂－などで置換されていてもよく、－NH－は保護基で保護されていてもよい）としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、１－プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、１－ブチルアミノ基、iso-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、シクロ

ブチルアミノ基、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、i-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ピペリジン-4-イルアミノ基及びそのN保護化合物（例えば、N-（ベンジルオキシカルボニル）-ピペリジン-4-イルアミノ基、N-（tert-ブトキシカルボニル）-ピペリジン-4-イルアミノ基など）などが例示できる。

[0039] モノアルケニルアミノ基（モノシクロアルケニルアミノ基を含み、アルキレン単位は-NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-などで置換されていてもよく、-NH-は保護基で保護されていてもよい）は、例えば、アリルアミノ基、2-メチル-1-プロペン-3-イルアミノ基、2-ブテン-1-イルアミノ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルアミノ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルアミノ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルアミノ基、2-ペンテン-1-イルアミノ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルアミノ基、2-メチル-2-ペンテン-1-イルアミノ基、3-メチル-2-ペンテン-1-イルアミノ基、4-メチル-2-ペンテン-1-イルアミノ基、シクロペンテン-3-イルアミノ基、2-ヘキセン-1-イルアミノ基、シクロヘキセン-3-イルアミノ基などのアルケニル基のsp³炭素に窒素原子が結合するモノアルケニルアミノ基；エテンアミノ基、1-プロペン-1-イルアミノ基、1-ブテン-1-イルアミノ基、2-ブテン-2-イルアミノ基、1-ペンテン-1-イルアミノ基、2-ペンテン-2-イルアミノ基、2-ペンテン-3-イルアミノ基、シクロペンテン-1-イルアミノ基、1-ヘキセン-1-イルアミノ基、2-ヘキセン-2-イルアミノ基、2-ヘキセン-3-イルアミノ基、3-ヘキセン-3-イルアミノ基、シクロヘキセン-1-イルアミノ基などのアルケニル基のsp²炭素に窒素原子が結合するモノアルケニルアミノ基などである。

[0040] モノアラルキルアミノ基には、例えば、ベンジルアミノ基、ジフェニルメチルアミノ基、トリチルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフ

チルメチルアミノ基、1-アントラセニルメチルアミノ基、2-アントラセニルメチルアミノ基、5-アントラセニルメチルアミノ基などが含まれ、モノアリールアミノ基には、例えば、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、1-アントラセニルアミノ基、2-アントラセニルアミノ基、5-アントラセニルアミノ基などが含まれる。

[0041] 二置換アミノ基（ジアルキルアミノ基、ジアルケニルアミノ基、ジラルキルアミノ基、ジアリールアミノ基など）としては、前記一置換アミノ基（モノアルキルアミノ基、モノアルケニルアミノ基、モノラルキルアミノ基、モノアリールアミノ基）で例示した置換基が2つ結合した基が例示でき、これら2つの置換基は同一であっても異なってもよい。

[0042] 前記アルキルチオ基（シクロアルキルチオ基を含み、アルキレン単位は-NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-などで置換されていてもよく、-NH-は保護基で保護されていてもよい）には、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、シクロプロピルチオ基、1-ブチルチオ基、i s o-ブチルチオ基、s-ブチルチオ基、t e r t-ブチルチオ基、シクロブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、i s o-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、シクロヘキシルチオ基、ピペリジン-4-チオ基などが含まれる。

[0043] アルケニルチオ基（シクロアルケニルチオ基を含み、アルキレン単位は-NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-などで置換されていてもよく、-NH-は保護基で保護されていてもよい）としては、例えば、アリルチオ基、2-メチル-1-プロペン-3-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ペ

ンテン-1-イルチオ基、4-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、シクロペンテン-3-イルチオ基、2-ヘキセン-1-イルチオ基、シクロヘキセン-3-イルチオ基などのアルケニル基の sp^3 炭素に酸素原子が結合するアルケニルチオ基；エテンチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-ペンテン-1-イルチオ基、2-ペンテン-2-イルチオ基、2-ペンテン-3-イルチオ基、シクロペンテン-1-イルチオ基、1-ヘキセン-1-イルチオ基、2-ヘキセン-2-イルチオ基、2-ヘキセン-3-イルチオ基、3-ヘキセン-3-イルチオ基、シクロヘキセン-1-イルチオ基などのアルケニル基の sp^2 炭素に酸素原子が結合するアルケニルチオ基などが挙げられる。

[0044] アラルキルチオ基としては、例えば、ベンジルチオ基、ジフェニルメチルチオ基、トリチルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-アントラセニルメチルチオ基、2-アントラセニルメチルチオ基、5-アントラセニルメチルチオ基などが挙げられ、アリアルチオ基としては、例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、1-アントラセニルチオ基、2-アントラセニルチオ基、5-アントラセニルチオ基などが挙げられる。

[0045] 前記 R^1 として好ましくは、エステル結合を形成し得る有機基（特にアラルキルオキシ基、アルケニルオキシ基など）、及びアミド結合を形成し得る有機基（特にモノシクロアルキルアミノ基など）であり、より好ましくはベンジルオキシ基、アリルオキシ基、N-（ベンジルオキシカルボニル）-ピペリジン-4-イルアミノ基であり、更に好ましくはベンジルオキシ基である。また好ましい R^1 には、前記例示の基のうち環状構造を有するもの（例えば、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリアルオキシ基、モノシクロアルキルアミノ基、モノシクロアルケニルアミノ基、モノアラルキルアミノ基、モノアリアルアミノ基及びこれら一置換アミノ基にさらにアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリアル基が結合した基（ジシクロアルキルアミノ基、ジシクロアルケニルアミノ基

、ジラルキルアミノ基、ジアリールアミノ基を含む)、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基など)なども含まれ、より好ましくは一部にアリール基(特にフェニル基)を含む基である。なおこれら好ましい基に含まれるアルキレン単位は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ などで置換されていてもよく、 $-NH-$ は保護基で保護されていてもよい。

[0046] 前記 R^2 は、水素原子、炭素数1~12のアルキル基、炭素数2~12のアルケニル基、炭素数7~21のアラルキル基、又は炭素数6~18のアリール基を表す。これらは、1以上の置換基で置換されていてもよい。置換基としては、前述の R^1 において例示した置換基と同様のものが挙げられる。

[0047] R^2 のアルキル基(シクロアルキル基を含む)としては、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、i s o-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

[0048] R^2 のアルケニル基(シクロアルケニル基を含む)としては、1位の sp^3 炭素に結合手を有するアルケニル基(例えば、アリル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、2-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、2-シクロペンテニル基、2-ヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基など)、1位の sp^2 炭素に結合手を有するアルケニル基(例えば、エテニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-エチル-1-エテニル基、1-ペンテニル基、1-プロピル-1-エテニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-シクロペンテニル基、1-ヘキセニル基、1-ブチル-1-エテニル基、1-プロピル-1-プロペニル基、1-エチル-1-ブテニル基、1-シクロヘキセニル基な

ど)などが例示できる。

[0049] R^2 のアラルキル基には、例えば、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-アントラセニルメチル基、2-アントラセニルメチル基、5-アントラセニルメチル基などが挙げられ、 R^2 のアリール基には、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントラセニル基、2-アントラセニル基、5-アントラセニル基などが挙げられる。

前記 R^2 として好ましくは、水素原子である。

[0050] 前記 R^3 は、水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～12のアルケニル基、又は炭素数7～21のアラルキル基、炭素数6～18のアリール基、水酸基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数2～12のアルケニルオキシ基、炭素数7～21のアラルキルオキシ基、炭素数6～18のアリールオキシ基を表す。これらは、1以上の置換基で置換されていてもよい。置換基としては、前述の R^1 において例示した置換基と同様のものが挙げられる。

[0051] R^3 のアルキル基（シクロアルキル基を含む）、アルケニル基（シクロアルケニル基を含む）、アラルキル基及びアリール基の具体例は、前記 R^2 で例示したものと同様である。 R^3 のアルキルオキシ基（シクロアルキルオキシ基を含み、アルキレン単位は $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ などで置換されていてもよく、 $-NH-$ は保護基で保護されていてもよい）、アルケニルオキシ基（シクロアルケニルオキシ基を含み、アルキレン単位は $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ などで置換されていてもよく、 $-NH-$ は保護基で保護されていてもよい）、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基の具体例は、前記 R^1 で例示したものと同様である。

[0052] 前記 R^3 として好ましくは、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基であり、さらに好ましくはアラルキルオキシ基、特に好ましくはベンジルオキシ基である。

[0053] 前記 n は 1、2、又は 3 の整数を表し、好ましくは 2 である。

[0054] R^3 の立体については、E 体でも良く、Z 体でも良く、また、E 体と Z 体が

任意の比で混合されていても良い。

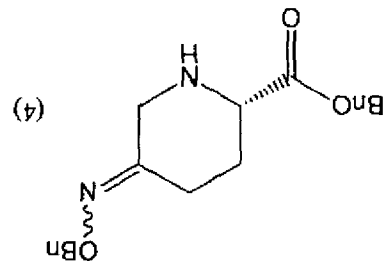
[0055] 前記イミン誘導体 (1) として好ましくは R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水

素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が 2 である化合物 (40)、より好ましくは

R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が 2 であり、

基 R^1 C O が結合する炭素が S 配置である下記式 (4) :

[0056] [化12]

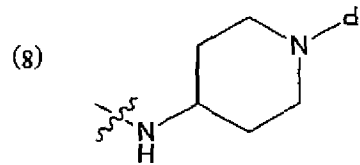


[0057] で表される (S) -5- (ベンジルオキシイミノ) -ピペリジン-2-カル

ボン酸ベンジルである。前記イミン誘導体 (1) の他の好ましい例は、 R^1 が

下記式 (8) :

[0058] [化13]



[0059] (式中、P はアミノ基の保護基を表す。) であり、 R^2 が水素、 R^3 がベンジル

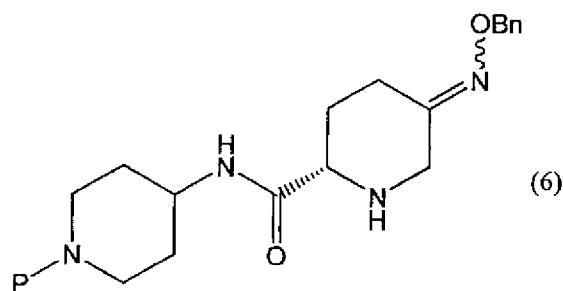
オキシ基、 n が 2 である化合物 (60) であり、より好ましい例は R^1 が前記

式 (8) であり、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が 2 であり、基 R^1 C

O が結合する炭素が S 配置である下記式 (6) :

[0060]

[化14]



[0061] で表される (S) - 5 - (ベンジルオキシイミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸誘導体である。

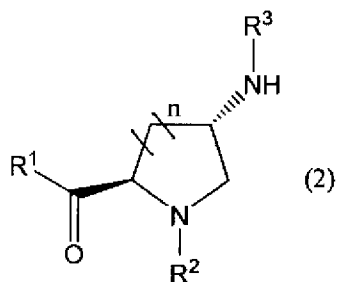
なお本発明において保護基は、アミノ基の保護基であれば特に限定されず、例えば Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著 Protective Groups in Organic Chemistry (第3版、JOHN WILEY & SONS, INC 社出版) 494～653 頁に記載の保護基が挙げられる。好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のカルバメート型保護基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等のアシル型保護基；ベンジル基であり、更に好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のカルバメート型保護基であり、特に好ましくはカルバメート型保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基）である。

[0062] なお、前記イミン誘導体の製造法としては、例えば、特許文献1に記載の方法に従えばよい。特許文献1 (WO2009/090320) の全内容が、本願に参考のため援用される。

[0063] 次に生成物であるアミン誘導体について説明する。

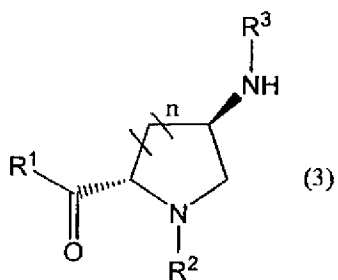
[0064] 本発明で得られる環状アミン化合物は、下記式（2）：

[0065] [化15]



[0066] および、下記式（3）：

[0067] [化16]



[0068] で表される。

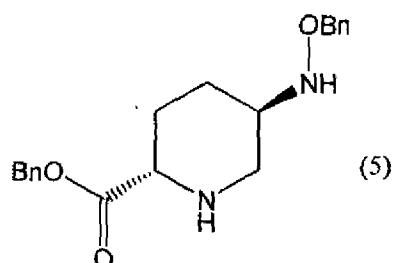
[0069] ここで、 R^1 、 R^2 、および、 R^3 は、前述と同じである。なお、使用する置換基と還元剤の組み合わせによっては、 R^1 、 R^2 または R^3 が還元される場合があるが、本発明においては、このような化合物（還元体）も発明の範囲内であるものとする。例えば、これら R^1 、 R^2 および R^3 がアルケニル基を有し、還元剤にボランを使用した場合は、アルケニル基がヒドロホウ素化されても良い。また、還元剤に水素化ホウ素化合物を用いた場合は、アルケニル基が還元されても良い。

[0070] 化合物（1）のイミノ基が還元されることによって得られるアミノ基の立体は、環上のカルボニル基とトランスの相対配置になる。

[0071] 前記環状アミン化合物として好ましくは、 R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2である化合物（50）、より好ましくは、 R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2であり、

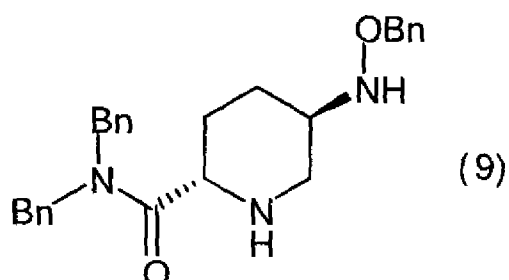
基 R^1CO が結合する炭素が S 配置である下記式 (5) :

[0072] [化17]



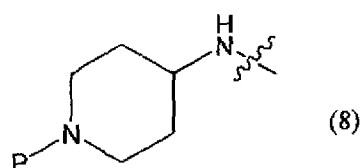
[0073] で表される (2 S、5 R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ベンジルである。前記環状アミン化合物の別の好ましい例は、 R^1 がジベンジルアミノ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が 2 である化合物 (90)、より好ましくは R^1 がジベンジルアミノ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が 2、基 R^1CO が結合する炭素が S 配置である下記式 (9) :

[0074] [化18]



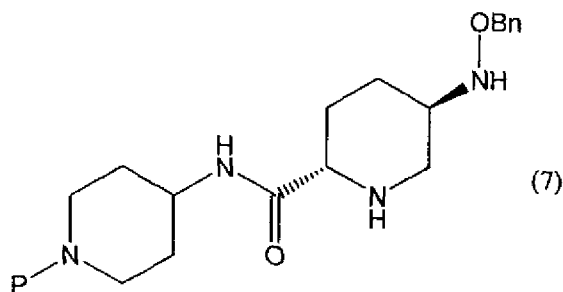
で表される (2 S、5 R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ジベンジルアミドである。前記環状アミン化合物の他の好ましい例は、 R^1 が下記式 (8) :

[0075] [化19]



[0076] (式中、Pはアミノ基の保護基を表す。)であり、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2である化合物(70)であり、より好ましい例は R^1 が前記式(8)であり、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2、基 R^1CO が結合する炭素がS配置である下記式(7)：

[0077] [化20]



[0078] で表される(2S, 5R)-5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸誘導体であり、Pは前記に同じである。なおこれら好ましい環状アミン化合物は、対応する前記好ましいイミン誘導体から得られ、例えば、式(5)の環状アミン化合物は式(4)のイミン誘導体から得られ、式(7)の環状アミン化合物は式(6)のイミン誘導体から得られる。

[0079] 前記アミン誘導体は、イミン誘導体(1)をスルホン酸の共存下、還元剤を反応させることにより得られる。なおこの反応では必要に応じて溶媒(反応溶媒)が使用できる。スルホン酸を共存させると、イミン誘導体(1)をジアステレオ選択的に還元することが可能となる。以下、本反応に使用するスルホン酸についてより詳細に説明する。

[0080] ここで、用いられるスルホン酸としては、具体的には例えば、硫酸、鎖状アルキルスルホン酸類(メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 n -プロパンスルホン酸、 n -ブタンスルホン酸、 n -ペンタンスルホン酸、 n -ヘキサンスルホン酸、イソプロパンスルホン酸など)、シクロアルキルスルホン酸類(シクロブタンスルホン酸、シクロペンタンスルホン酸、シクロプロパンスルホン酸など)、 SO_2 基が3級炭素に結合しているスルホン酸(*tert*-ブタンスルホン酸、アダマンチルスル

ホン酸、カンファースルホン酸など）、アリールスルホン酸（ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-フルオロベンゼンスルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸など）などが挙げられ、これらの例示のスルホン酸が不斉炭素有する場合、該スルホン酸は、光学活性体であってもラセミ体であってもよい。好ましくは、硫酸、鎖状アルキルスルホン酸（特にメタンスルホン酸）、アリールスルホン酸（特にp-トルエンスルホン酸）、SO₂基が3級炭素に結合しているスルホン酸（特にカンファースルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸）であり、更に好ましくは硫酸、アリールスルホン酸（特にp-トルエンスルホン酸）、SO₂基が3級炭素に結合しているスルホン酸（特にカンファースルホン酸）、特に好ましくは硫酸、カンファースルホン酸である。還元反応のジアステレオ選択性の観点から、特に好ましくは、カンファースルホン酸である。ここで、前記カンファースルホン酸は、（+）-カンファースルホン酸、（-）-カンファースルホン酸、（±）-カンファースルホン酸のいずれでもよい。

[0081] 前記スルホン酸の使用量としては、イミン誘導体（1）1モルに対して1モル以上、50モル以下であれば良く、好ましくは2モル以上、10モル以下である。またスルホン酸の使用量は、該酸が有する酸性プロトンが、イミン誘導体（1）1モルに対して1モル以上、50モル以下、好ましくは2モル以上、10モル以下となる量であってもよい。

[0082] 前記スルホン酸は、そのまま（例えば、固体、若しくは液体のまま）使用してもよく、具体的には、そのまま反応容器に加えてもよい。またスルホン酸を溶液にしてから使用しても良く、この場合、反応溶媒の溶液として使用しても良く、反応溶媒と異なる溶媒の溶液として使用しても良い。なおスルホン酸を希釈する溶媒としては、反応溶媒として後に例示するものと同様の溶媒が例示できる。反応溶媒と希釈溶媒とは、同じものを用いてもよく、異なるものを用いてもよい。

[0083] 反応に用いられる還元剤としては、アルミニウム水素化物類（水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス（2-メ

トキシエトキシ) アルミニウムナトリウムなど)、水素化ホウ素化合物(水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムなどの水素化ホウ素アルカリ金属; 水素化ホウ素カルシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリ (s e c -ブチル) ホウ素リチウム、水素化トリ (s e c -ブチル) ホウ素カリウムなど)、水素化トリブチルスズ、ボランなどが挙げられ、化学選択性の観点から、好ましくは水素化ホウ素化合物(特に水素化ホウ素アルカリ金属)、ボラン、特に好ましくはボランである。

[0084] ボランの使用形態としては、特に制限はなく、ガス状、錯体状、溶液状のいずれでもよい。ボランとしては、具体的には例えば、ジボラン、ボラン錯体類(ボラン-テトラヒドロフラン錯体などのボラン-エーテル錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-ピコリン錯体、ボラン-トリエチルアミン錯体など)が挙げられる。また、ボランそのものではなく、前記水素化ホウ素化合物(特に水素化ホウ素アルカリ金属)を、塩化水素、臭化水素、硫酸等の酸; ヨウ素; 及びトリフルオロボラン、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸から選択される1種以上と共に混合することで発生させたボランを用いてもよい。これら発生ボランは、事前に反応系外(別容器)で発生させてから反応系中(反応容器)に加えてもよく、反応系中(反応容器)で発生させても良い。好ましいボランは、ボラン錯体類、特にボラン-テトラヒドロフラン錯体などのボラン-エーテル錯体である。

[0085] 還元剤(特にボラン)の使用量としては、イミン誘導体(1) 1モルに対して、好ましくは1モル以上、50モル以下であれば良く、更に好ましくは2モル以上、10モル以下である。

[0086] 本反応の反応溶媒としては特に制限はなく、炭化水素系、エーテル系、エステル系、ハロゲン系、ニトリル系溶媒などが用いられる。具体的に例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シク

ロヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1-ジクロロエタン、テトラクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどが挙げられ、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリルであり、より好ましくはトルエン、シクロペンチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリルであり、更に好ましくはトルエン、シクロペンチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンである。これら溶媒は単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせてもよい。

[0087] 前記反応溶媒の使用量としては、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、イミン誘導体(1) 1重量部に対して好ましくは50重量部以下であり、更に好ましくは20重量部以下である。

[0088] 本反応の反応温度としては、溶媒の凝固点以上、沸点以下であれば特に制限はなく、適宜決定すればよいが、下限は好ましくは-78℃以上、更に好ましくは-50℃以上、特に好ましくは-30℃以上であり、上限は好ましくは100℃以下、更に好ましくは50℃以下、特に好ましくは20℃以下である。

[0089] 本反応の添加順序は、反応系中に還元剤（特にボラン）の添加量より多くのスルホン酸が存在している限りにおいては特に問うものではなく、例えば、イミン誘導体(1) とスルホン酸の溶液に還元剤（特にボラン）を添加しても良く、イミン誘導体(1) の溶液にスルホン酸と還元剤（特にボラン）を交互に添加しても良く、溶媒に、イミン誘導体(1)、スルホン酸、及び

、還元剤（特にボラン）を交互に添加しても良い。還元反応のジアステレオ選択性の観点から好ましくは、イミン誘導体（１）とスルホン酸の溶液に還元剤（特にボラン）を添加するか、又はスルホン酸の溶液にイミン誘導体（１）及び還元剤（特にボラン）の溶液を添加するのがよい。

[0090] 反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。具体的には例えば、反応液に水を添加し、トルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチル *tert*-ブチルエーテル、ヘキサン等の有機溶媒を加えて抽出する。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により有機溶媒を留去することにより、目的物を単離することができる。

[0091] このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0092] 以下に、環状アミン化合物（２）、（３）において R^1 がベンジルオキシ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が２である化合物（以下、化合物（５０）という）、好ましくは（２*S*、５*R*）－５－（ベンジルオキシアミノ）－ピペリジン－２－カルボン酸ベンジル（化合物（５））を製造する場合を例に挙げて、精製手法について具体的に記載する。

[0093] 化合物（５０）の製造においては、５－（ベンジルオキシアミノ）－ピペリジン－２－カルボン酸ベンジルのシス体（（２*S*、５*S*）体、（２*R*、５*R*）体）が不純物として含まれる場合があり、化合物（５）の製造においては、（２*S*、５*S*）－５－（ベンジルオキシアミノ）－ピペリジン－２－カルボン酸ベンジルが不純物として含まれる場合がある（以下、これら不純物をシス型不純物と総称する）。当該シス型不純物を除去するためには、例えば、前記化合物（５０）や（５）とシュウ酸とを前者：後者のモル比で、例えば、１．２：１～１：１．２程度、好ましくは１．１：１～１：１．１程度、さらに好ましくは１．０５：１～１：１．０５程度の比で使用し、これら（前者：後者）のモル比が約１：１（理論的には１：１）となる塩を形成させて、適当な溶媒（単独溶媒、混合溶媒）中から固体を析出させるとよい。

。2種以上を併用する場合、その混合比は特に制限されない。

[0094] 前記溶媒（以下、精製用溶媒という）としては、水、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ニトリル系溶媒などが用いられる。なお炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒としては、前記還元反応溶媒として例示の溶媒がいずれも使用できる。好ましい精製用溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリルなどである。特に好ましい溶媒は、アルコール系溶媒の単独又は混合溶媒であり、具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノールを含む混合溶媒、エタノールを含む混合溶媒、イソプロパノールを含む混合溶媒であり、更に好ましくはメタノール、又はメタノールを含む混合溶媒であり、特に好ましくはメタノールである。アルコール系混合溶媒では、上記精製用溶媒のいずれもが使用できるが、エステル系溶媒が好適に使用できる。

[0095] 前記溶媒の使用量は多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、前記化合物（50）又は（5）とシュウ酸との塩1重量部に対して、例えば、50重量部以下であり、好ましくは20重量部以下、更に好ましくは10重量部以下、特に好ましくは5重量部以下である。なお下限は特に制限されないが、前記塩1重量部に対して、例えば、0.5重量部以上、好ましくは1重量部以上、さらに好ましくは3重量部以上であってもよい。

[0096] 固体を析出させる方法としては特に限定されず、例えば、前記化合物（50）又は（5）とシュウ酸とを溶媒中で混合して塩を生成させ、そのまま塩を固体として析出させるか、必要に応じて塩の溶解度を公知の適当な手法によって下げることによって固体を析出させればよい。このような方法としては、例えば以下のような方法が挙げられる。

（a）前記化合物（50）又は（5）とシュウ酸を溶媒中で混合することにより固体を析出させる方法。

(b) 前記化合物 (50) 又は (5) とシウ酸を溶媒中で混合後、冷却して固体を析出させる方法。

(c) 前記化合物 (50) 又は (5) とシウ酸を溶媒中で混合後、濃縮する事により固体を析出させる方法。

(d) 前記化合物 (50) 又は (5) とシウ酸を溶媒中で混合後、貧溶媒を添加する事により固体を析出させる方法。

(e) 前記化合物 (50) 又は (5) とシウ酸を溶媒中で混合後、貧溶媒に濃縮置換する事により固体を析出させる方法。

[0097] (a) ~ (e) の方法を適宜組み合わせて固体を析出させても良く、固体を析出させる際には種晶を添加しても良い。前記貧溶媒としては例えば、酢酸エチルや、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒が挙げられる。

[0098] 上記固体を析出させる方法において、実施温度 (固体析出時の温度) は特に限定されず、使用する溶媒の種類により適宜選択すればよい。好ましくは、使用する溶媒種又は混合溶媒種に、前記化合物 (5) とシウ酸との塩が溶解する温度未満で、目標とする析出量と結晶の品質に応じて設定すればよい。

[0099] 上記方法により析出した、前記化合物 (5) とシウ酸との塩は、減圧濾過、加圧濾過、又は遠心分離等の方法により分離、取得することができる。また、取得固体中に母液が残存して固体のジアスレート過剰率 (% d e) が低下する場合は必要に応じて、更に水や有機溶媒 (特に精製用溶媒) で洗浄することにより、品質を高めることもできる。

[0100] 結晶の乾燥方法としては、特に制限は無いが、熱分解や溶融を避けて約 60℃以下で、減圧乾燥 (真空乾燥) するのが望ましい。

[0101] また、充分にジアスレート過剰率 (% d e) が向上しなかった場合は再度、上記と同様の手法によって塩を固体として析出させればよく、具体的には前記 (a) ~ (e) のいずれかの固体を析出させる方法に付するか、又は前記化合物 (50) 又は (5) とシウ酸との塩を溶媒で洗浄するか、又は前記 (a) ~ (e) のいずれかに準じた方法で再度固体を析出させれば良い。

。なお前記（a）～（e）では、化合物（50）又は（5）とシュウ酸とを混合して塩を調製していたが、本再析出では始めから塩が存在しているため、いうまでもなく塩の調製段階は不要である。

[0102] 前記方法によって取得した前記化合物（50）又は（5）とシュウ酸との塩は、必要に応じて解塩することにより、ジアステレオマー過剰率（% d e）の向上した前記化合物（50）又は（5）として取得することもできる。前記解塩する方法としては例えば、前記化合物（50）又は（5）とシュウ酸との塩に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ水溶液を添加することにより前記化合物（50）又は（5）を遊離させ、酢酸エチル、トルエン、メチル t e r t -ブチルエーテル等の有機溶媒を用いて抽出し、抽出溶媒を減圧加熱等で留去することにより行うとよい。

[0103] 本願は、2011年3月31日に出願された日本国特許出願第2011-079033号に基づく優先権の利益を主張するものである。2011年3月31日に出願された日本国特許出願第2011-079033号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

実施例

[0104] 以下に、実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、これら実施例は本発明を何ら限定するものではない。

[0105] 本発明中で用いた各化合物の収率、生成比は、高速液体クロマトグラフィーを用いて以下の条件で分析した。

カラム：資生堂カプセルパックMG

流速1.0 mL／分

検出波長210 nm

カラム温度35℃

移動相A：0.1 wt %リン酸水溶液

移動相B：アセトニトリル

タイムプログラム

0分 A : 70%、B : 30%

30分 A : 20%、B : 80%

40分 A : 20%、B : 80%

また、以下の実施例に使用した(2S)-5-ベンジルオキシミノープペリジーン-2-カルボン酸ベンジルは、特許文献1に従い合成した。

[0106] (実施例1) (2S、5R)-5-ベンジルオキシアミノープペリジーン-2-カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩の製造法

窒素雰囲気下、(2S)-5-ベンジルオキシミノープペリジーン-2-カルボン酸ベンジル(2.31g、6.84mmol)に(+)-カンファースルホン酸(7.93g、34.1mmol)とテトラヒドロフラン(15mL)を加え、-16℃に冷却した。この溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.06Mテトラヒドロフラン溶液、32.1mL、34.0mmol)を1.5時間で加え、18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加え、30重量%水酸化ナトリウム水溶液でpH10.9に調整した。反応液を酢酸エチル(40mL)で抽出し、有機層を水(20mL)で洗浄後、減圧濃縮した。残渣を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物1.92gを含んでおり、収率83%で還元反応は進行していた。また、ジアステレオ選択性は、(2S、5R)/(2S、5S)=91.4/8.6(82.8%de)であった。

[0107] 上記の生成物(0.946g、2.78mmol)に酢酸エチルを添加して8.63gに調整した。この溶液を60℃まで昇温し、シュウ酸(0.228g、2.53mmol)を含んだメタノール溶液(0.875g)を5分で添加した。反応液を室温まで冷却し、析出物をろ過した。析出物を酢酸エチル(2mL)で3回洗浄後、減圧乾燥することで(2S、5R)-5-ベンジルオキシアミノープペリジーン-2-カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩(0.903g、2.10mmol、収率76%)を得た。この固体中のジアステレオ比は、(2S、5R)/(2S、5S)=99.3/0.7(98.6%de)であった。

[0108] 上記固体 (0.597 g) にメタノール (3.0 g) を添加し、60℃で

1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、析出物をろ過した。析出物をメタノール (2 mL) で2回洗浄し、減圧乾燥することで、(2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-2-カルボン酸ベンジルのシユウ酸塩 (0.542 g) を得た。この固体中のジアステロ比は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 99.93 / 0.07 (99.9% de) であった。

[0109] (実施例2) (2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-2-ペリジン-

2-カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、(2S) -5-ベンジルオキシアミノ-2-ペリジン-2-カルボン酸ベンジル (0.169 g, 0.50 mmol) に (±) -カンゾファースルホン酸 (0.697 g, 3.00 mmol) とテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、-20℃に冷却した。この溶液にボラソナーテトラヒドロフラン錯体 (1.06 M テトラヒドロフラン溶液、2.4 mL、2.54 mmol) を1.5時間に加え、6時間撹拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.140 g を含んでおり、収率 82% で還元反応は進行していた。また、ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 87.8 / 12.2 (75.6% de) であった。

[0110] (実施例3) (2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-2-ペリジン-

2-カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、(±) -カンゾファースルホン酸の代わりに、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸 (0.603 g, 3.01 mmol) を用いた以外は、実施例2と同様に実施した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.098 g を含んでおり、収率 57% で還元反応は進行していた。また、ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 72.2 / 27.8 (44.9% de) であった。

[0111] (実施例4) (2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-2-ペリジン-

2-カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、(±)-カンゾファースルホン酸の代わりに、p-トルエンスルホン酸 (0.520 g、3.02 mmol) を用いた以外は、実施例 2 と同様に実施した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.115 g を含んでおり、収率 68% で還元反応は進行していた。また、ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 75.6 / 23.4 (52.2% de) であった。

[0112]

(実施例 5) (2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、(±)-カンゾファースルホン酸の代わりに、メタンスルホン酸 (0.286 g、2.98 mmol) を用いた以外は、実施例 2 と同様に実施した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.093 g を含んでおり、収率 52% で還元反応は進行していた。また、ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 67.2 / 32.8 (34.4% de) であった。

[0113]

(実施例 6) (2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、(±)-カンゾファースルホン酸の代わりに、硫酸 (0.147 g、1.50 mmol) を用いた以外は、実施例 2 と同様に実施した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.13 g を含んでおり、収率 78% で還元反応は進行していた。また、ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 79.5 / 20.5 (59.0% de) であった。

[0114]

(実施例 7) (2S, 5R) -5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、水素化ホウ素ナトリウム (0.101 g、2.66 mmol) にチトラヒドロラン (3 mL) と硫酸 (0.151 g、1.53 mmol) を添加した。この溶液を -10°C で、(2S) -5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジル (0.168 g、0.50 mmol) を添加した。

m o l)、(+)-カンゾアールホソ酸(0.695g、2.99mmol)、チトラヒドロラン(2mL)からなる混合溶液に0.5時間で滴下した。22時間攪拌後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物0.125gを含んでおり、収率74%で還元反応は進行していた。また、ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 81.4 / 18.6 (62.8%de)であった。

[0115] (実施例8) 4-[{(2S, 5R)-5-[(ベンジルオキシ)アミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボ

シ酸ベンジルの製造法

4-[{(2S)-5-[(ベンジルオキシ)イミノ]ピペリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシ酸ベンジル(0.113g、0.25mmol)に(+)-カンゾアールホソ酸(0.350g、1.51mmol)とチトラヒドロラン(1mL)を加え、-20°Cに冷却した。この溶液にボラソナーチトラヒドロラン錯体(0.95M、1.3mL、1.24mmol)を添加し、9時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加えた。酢酸エチル(10mL)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで表題化合物(95.3mg)を褐色オイルとして得た(粗収率84%)。ジアステロ選択性は、(2S, 5R) / (2S, 5S) = 93.2 / 6.8 (86.4%de)であった。

[0116] (実施例9) (2S, 5R)-5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボキシ酸ベンジルのシウ酸塩の精製法

ジアステロ比が(2S, 5R) / (2S, 5S) = 77.4 / 22.6 (54.8%de)の5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボキシ酸ベンジル(0.804g、2.36mmol)にメタノール(4.78g)とシウ酸(0.219g、2.43mmol)を添加し、2時間攪拌した。析出物をろ過し、メタノール(0.80g)で2回洗浄後、50°Cで減圧乾燥することで、5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボ

ン酸ベンジルのシュウ酸塩（0.556 g、1.29 mmol、収率55%）を得た。この固体中のジアステレオ比は、（2S、5R）／（2S、5S）＝99.1／0.9（98.2% de）であった。

[0117] （実施例10） （2S、5R）－5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩の精製法

ジアステレオ比が（2S、5R）／（2S、5S）＝77.4／22.6（54.8% de）の5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジル（0.806 g、2.37 mmol）にエタノール（4.75 g）とシュウ酸（0.217 g、2.41 mmol）を添加し、2時間撹拌した。析出物をろ過し、エタノール（0.80 g）で2回洗浄後、50℃で減圧乾燥することで、5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩（0.947 g、2.20 mmol、収率93%）を得た。この固体中のジアステレオ比は、（2S、5R）／（2S、5S）＝87.2／12.8（74.5% de）であった。

[0118] （実施例11） （2S、5R）－5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩の精製法

ジアステレオ比が（2S、5R）／（2S、5S）＝77.4／22.6（54.8% de）の5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジル（0.857 g、2.51 mmol）にイソプロパノール（4.86 g）とシュウ酸（0.227 g、2.52 mmol）を添加し、2時間撹拌した。析出物をろ過し、イソプロパノール（0.83 g）で2回洗浄後、50℃で減圧乾燥することで、5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジルのシュウ酸塩（0.937 g、2.18 mmol、収率87%）を得た。この固体中のジアステレオ比は、（2S、5R）／（2S、5S）＝88.4／11.6（76.7% de）であった。

[0119] （実施例12） （2S、5R）－5－ベンジルオキシアミノ－ピペリジン－2－カルボン酸ベンジルの製造法

窒素雰囲気下、（2S）－5－ベンジルオキシイミノ－ピペリジン－2－

カルボン酸ベンジル (0.168 g, 0.50 mmol) にテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、 -10°C に冷却した。この溶液に硫酸 (0.302 g, 3.06 mmol) を加えた後に、水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.50 mmol) を添加した。22 時間攪拌後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.136 g を含んでおり、収率 80% で還元反応は進行していた。また、ジラスチオ選択性は、 $(2\text{S}, 5\text{R}) / (2\text{S}, 5\text{S}) = 80.4 / 19.6$ (60.8% de) であった。

[0120] (実施例 13) $4-[(\{(2\text{S}, 5\text{R})-5-[(\text{ベンジルオキシ})アミノ]ピペリジン-1-イル\}カルボニル)アミノ]ピペリジン-2-イル$ 1-カル

ボン酸ベンジルの製造法

$4-[(\{(2\text{S})-5-[(\text{ベンジルオキシ})アミノ]ピペリジン-2-イル\}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸$ (0.588 g, 6.00 mmol)、続いて水素化ホウ素ナトリウム (0.113 g, 3.00 mmol) を添加し、21 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加えた。酢酸エチル (10 mL) で抽出し、抽出液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、表題化合物 0.366 g を含んでおり、収率 79% で還元反応は進行していた。また、ジラスチオ選択性は、 $(2\text{S}, 5\text{R}) / (2\text{S}, 5\text{S}) = 87.3 / 12.7$ (74.6% de) であった。

[0121] (実施例 14) $(2\text{S}, 5\text{R})-5-[(\text{ベンジルオキシ})アミノ]ピペリジン$

2-カルボン酸ベンジルアミドの製造法

窒素雰囲気下、 $(2\text{S})-5-[(\text{ベンジルオキシ})アミノ]ピペリジン-2-カルボン酸$ (0.214 g, 0.50 mmol) にテトラヒドロフラン (1.6 mL) 及びアセトニトリル (0.4 mL) を加え、 -10°C に冷却した。この溶液に硫酸 (0.302 g, 3.06 mmol) を

加えた後に、水素化ホウ素ナトリウム（0.0757 g、2.00 mmol）を添加した。22時間攪拌し、酢酸エチル（10 mL）、水（5 mL）を加え、30重量%水酸化ナトリウム水溶液でpH=11に調整した後、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで表題化合物0.176 gを得た（収率82%）。また、ジアステレオ選択性は、（2S、5R）／（2S、5S）=87.7／12.3（75.4% de）であった。

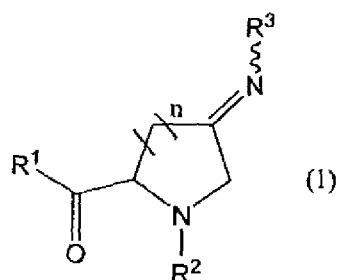
産業上の利用可能性

[0122] 本発明は、医薬品中間体として有用なトランス-5-アミノピペリジーン-2-カルボン酸誘導体を製造するのに利用できる。

請求の範囲

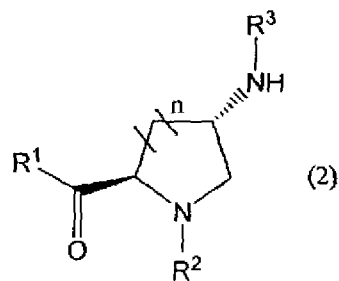
[請求項1] 下記式(1)：

[化1]



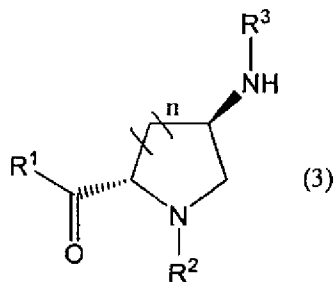
(式中、 R^1 は自身が結合するカルボニル基とエステル結合、アミド結合、又はチオエステル結合を形成し得る有機基を示し、 R^2 は水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～12のアルケニル基、炭素数7～21のアラルキル基、又は炭素数6～18のアリール基を表す。 R^3 は水素原子、炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～12のアルケニル基、又は炭素数7～21のアラルキル基、炭素数6～18のアリール基、水酸基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数2～12のアルケニルオキシ基、炭素数7～21のアラルキルオキシ基、又は炭素数6～18のアリールオキシ基を表す。 n は1、2、又は3の整数を表す。)で表されるイミン誘導体にスルホン酸の共存下、還元剤を反応させることを特徴とする、下記式(2)：

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n は前記に同じであるか、その還元体を示す。)で表される環状アミン化合物、又は下記式(3)：

[化3]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n は前記に同じであるか、その還元体を示す。)で表される環状アミン化合物の製造法。

[請求項2]

前記 R^1 が、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数2～12のアルケニルオキシ基、炭素数7～21のアラルキルオキシ基、炭素数6～18のアリールオキシ基、炭素数3～36のトリアルキルシリルオキシ基、アミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数2～12のアルケニルアミノ基、炭素数7～21のアラルキルアミノ基、炭素数6～18のアリールアミノ基、炭素数2～24のジアルキルアミノ基、炭素数4～24のジアルケニルアミノ基、炭素数14～42のジアラルキルアミノ基、炭素数12～36のジアリールアミノ基、チオール基、炭素数1～12のアルキルチオ基、炭素数2～12のアルケニルチオ基、炭素数7～21のアラルキルチオ基、又は炭素数6～18のアリールチオ基である請求項1に記載の製造法。

[請求項3]

前記スルホン酸が硫酸、もしくはカンファースルホン酸であり、前記還元剤がボランである、請求項1又は2に記載の製造法。

[請求項4]

R^1 がベンジルオキシ基又はジベンジルアミノ基、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、 n が2である請求項1～3のいずれかに記載の製造法。

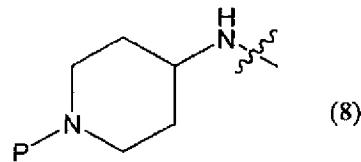
[請求項5]

更に、前記環状アミン化合物とシュウ酸から塩を形成させて、メタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノールを含む混合溶媒、エタノールを含む混合溶媒、イソプロパノールを含む混合溶媒から

選択される溶媒のうち少なくとも 1 種から固体を析出させる、請求項 4 に記載の製造法。

[請求項6] R^1 が下記式 (8) :

[化4]

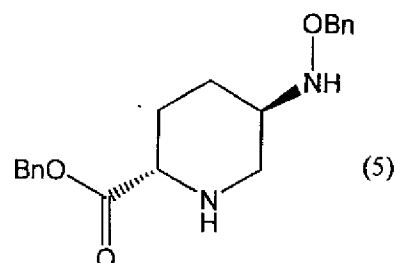


(式中、P はアミノ基の保護基を表す。) であり、 R^2 が水素、 R^3 がベンジルオキシ基、n が 2 である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の製造法。

[請求項7] P がベンジルオキシカルボニル基である、請求項 6 に記載の製造法。

[請求項8] (2S, 5S) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ベンジルを不純物として含む下記式 (5) :

[化5]

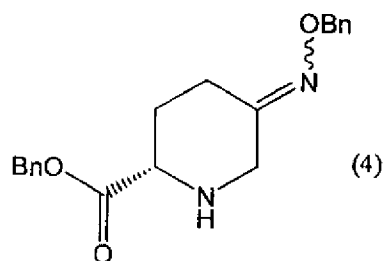


で表される (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ベンジルとシュウ酸からモル比が約 1 : 1 となる塩を形成させて、メタノール、又はメタノールを含む混合溶媒から固体を析出させることを特徴とする、(2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ベンジルのシュウ酸

塩の固体の製造法。

[請求項9] 前記式(5)で表される(2S、5R)-5-(ベンジルオキシアミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルが、下記式(4)：

[化6]



で表される(S)-5-(ベンジルオキシイミノ)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルにスルホン酸の共存下、還元剤を反応させることによって得られるものである請求項8に記載の製造法。