

明 細 書

発明の名称：光学活性二環式ウレア化合物の製造方法

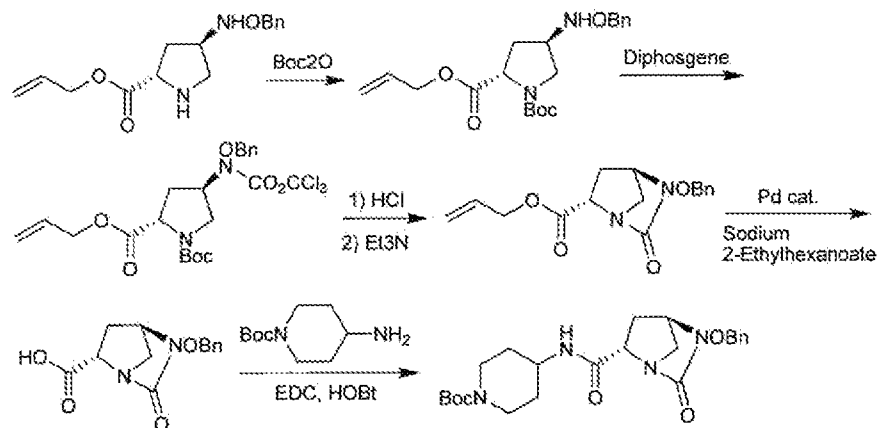
技術分野

[0001] 本発明は、医薬品中間体、特に β -ラクタマーゼ阻害剤中間体として有用な光学活性二環式ウレア化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] β -ラクタマーゼ阻害剤中間体に使用される光学活性二環式ウレア化合物の製造方法としては、例えば、以下のような方法が知られている（特許文献1、特にPREPARATIVE EXAMPLE 1、Example 1 A）。

[0003] [化1]



先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：WO2009/091856

発明の概要

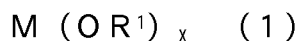
発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献1に記載の方法は、工程が長く、また、パラジウムや脱水縮合剤など安価ではない試剤を使用している点で、工業的規模での実施に課題がある。

課題を解決するための手段

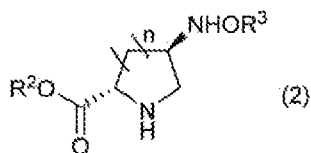
[0006] 上記に鑑み、本発明者らは鋭意検討の結果、金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩存在下、所定のエステル化合物とアミンを反応させることにより、対応するアミド化合物を製造し、更にホスゲン、又はホスゲン等価体と反応させてから酸で処理することにより、光学活性二環式ウレア化合物に変換できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本願発明は、下記式（１）：

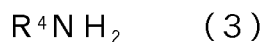


（式中、Mはマグネシウム、アルミニウム、チタニウム、ジルコニウム、又はハフニウムのいずれかである。R¹はC 1～12のアルキル基を表す。Xは1～4の整数を表す。）で表される金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩の存在下、下記式（２）：

[0008] [化2]



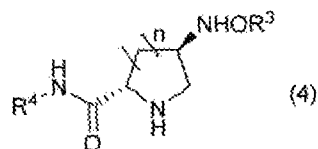
[0009] （式中、R²、R³は、それぞれ独立しており、C 1～12のアルキル基、C 2～12のアルケニル基、C 3～12のシクロアルキル基、C 7～12のアラルキル基、C 6～12のアリール基のいずれかを表す。nは1又は2である。）で表されるエステル化合物と下記式（３）：



（式中、R⁴は水素原子、C 1～12のアルキル基、C 2～12のアルケニル基、C 3～12のシクロアルキル基、C 7～12のアラルキル基、C 6～12のアリール基のいずれかを表す。）で表されるアミンを反応させる、下記式（４）：

[0010]

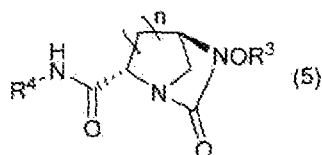
[化3]



[0011] (式中、 R^3 、 R^4 、 n は前記に同じである。)で表されるアミド化合物の製造方法に関する。

[0012] 前記アミド化合物は、ホスゲン、又はホスゲン等価体と反応させることにより、下記式(5)：

[0013] [化4]



[0014] で表される光学活性二環式ウレア化合物とすることができる。

発明の効果

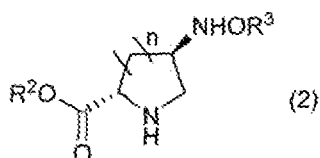
[0015] 本発明にかかる方法によれば、高価な触媒や縮合剤などを使用することなく、また、保護や脱保護工程を経ることなく、医薬品中間体、特に β -ラクタマーゼ阻害剤中間体として有用な光学活性二環式ウレア化合物を簡便且つ効率よく、しかも化合物がラセミ化することなく高光学純度で製造することができる。

発明を実施するための形態

[0016] まず、本発明における出発原料について説明する。

[0017] 本発明に用いられるエステル化合物は、下記式(2)：

[0018] [化5]



[0019] で表される。

- [0020] ここで、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立しており、 $C_1 \sim C_{12}$ のアルキル基、 $C_2 \sim C_{12}$ のアルケニル基、 $C_3 \sim C_{12}$ のシクロアルキル基、 $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基、 $C_6 \sim C_{12}$ のアリール基のいずれかを表す。
- [0021] これらの基は1以上の置換基を有していてもよい。前記置換基としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基；トリフルオロメチル基；アセチル基；ベンゾイル基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0022] 前記のアルキル基には、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基等の直鎖又は分岐状のアルキル基が挙げられる。アルキル基の炭素数は、1～7がより好ましく、更に好ましくは1～5であり、特に好ましくは1～3である。
- [0023] 前記アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、1-メチルアリル基等が挙げられる。中でも、 $C_2 \sim C_5$ のアルケニル基が好ましく、より好ましくは $C_2 \sim C_4$ のアルケニル基であり、更に好ましくはアリル基である。
- [0024] 前記シクロアルキル基とは、1つ以上（好ましくは1つ）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子など）で置換されていてもよいシクロアルカンから、水素原子を1個取り除いた基として定義する。従って、本シクロアルキル基における炭素数とは、正確には、炭素とヘテロ原子との合計を指し、環骨格の構成元素数に該当する（すなわち、 C_3 の場合は3員環を意味する）。具体的に、 $C_3 \sim C_{12}$ のシクロアルキル基としては、例えば、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロドデシル基等の環式飽和炭化水素基；アジリジン-2-イル基、アゼチジン-2-イル基、

アゼチジン-3-イル基、ピロリジン-2-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-2-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基、アゼパン-2-イル基、アゼパン-3-イル基、アゼパン-4-イル基等の含窒素飽和複素環；オキシラン-2-イル基、オキセタン-2-イル基、オキセタン-3-イル基、オキソラン-2-イル基、オキソラン-3-イル基、オキサン-2-イル基、オキサン-3-イル基、オキサン-4-イル基、オキセパン-2-イル基、オキセパン-3-イル基、オキセパン-4-イル基等の含酸素飽和複素環；チイラン-2-イル基、チエタン-2-イル基、チエタン-3-イル基、チオラン-2-イル基、チオラン-3-イル基、チアン-2-イル基、チアン-3-イル基、チアン-4-イル基、チエパン-2-イル基、チエパン-3-イル基、チエパン-4-イル基等の含硫黄飽和複素環；等が例示できる。シクロアルキル基の環骨格の構成元素数は、3～12であり、好ましくは5～7であり、より好ましくは6（六員環）である。

[0025] なお、前記シクロアルキル基が含窒素飽和複素環の場合、この複素環の窒素原子は、保護基により保護されていてもよい。窒素原子の保護基としては、例えば、*t*-ブチルオキシカルボニル基（Boc基）、メトキシカルボニル基（Moc基）、9-フルオレニルメトキシカルボニル基（Fmoc基）等の炭素数1～15の置換又は無置換のアルキルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7～12の置換又は無置換のアラルキルオキシカルボニル基；アセチル基、ベンゾイル基等の炭素数2～12の置換又は無置換のアシル基；が挙げられる。中でも好ましくは、*t*-ブチルオキシカルボニル基（Boc基）、メトキシカルボニル基（Moc基）、9-フルオレニルメトキシカルボニル基（Fmoc基）、ベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）、アセチル基であり、更に好ましくは*t*-ブチルオキシカルボニル基（Boc基）、ベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）である。

[0026] 前記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2

ーフェニル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基等が挙げられる。中でも、C7～10のアリル基が好ましく、より好ましくはC7～8のアリル基である。

[0027] 前記アリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、

メチル基、ジエチル基、1-ナフチル基等が挙げられる。

[0028] R^2 、 R^3 として、具体的には、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソ

プロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-

ブチル基、 n -ペンチル基等のC1～8のアリル基(好ましくはC1～5

のアリル基)；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基等

のC3～7のシクロアリル基(好ましくはC3～5のシクロアリル基)

；アリル基等のアルケニル基；ベンジル基、1-フェネチル基等のC7～1

2のアリル基(好ましくはC7～9のアリル基)；フェニル基、1-

ナフチル基等のアリール基；が好ましく挙げられる。

[0029] R^2 として好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基等のC1

～3のアリル基、アリル基、又はベンジル基であり、更に好ましくはベン

ジル基である。

[0030] R^3 として好ましくは、アリル基、又はベンジル基であり、更に好まし

くはベンジル基である。

[0031] n は1又は2であり、好ましくは $n=2$ のピペリジン誘導体である。

[0032] 前記化合物(2)は、WO2002/010172、及びCHEMICA

L COMMUNICATIONS, 1996, 349, に記載された方法

に従って、容易に製造可能である。具体的には下式に示した方法により製造

できる。より具体的には、アルタミニ酸誘導体をジアゾメタンなどと反応さ

せて対応するジアゾケトンを合成し、ロジウム触媒などをを用いて分子内環化

を行う。続いて、カルボニル基を還元剤(水素化ホウ素ナトリウムなど)で

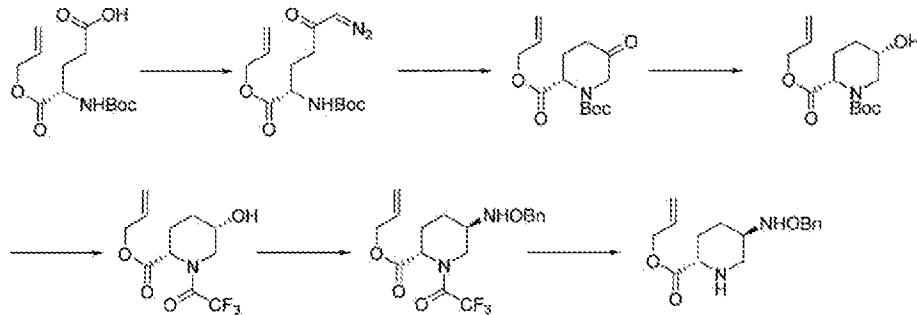
還元した後、Nの保護基を脱保護することにより前記化合物(2)を製造で

きる。この脱保護は、例えば、tert-ブトキシカルボニル保護基からト

リプロテクトンセチル基に変換し、得られたアルコール体をトリブレート化後

、ベンジロキシアミンで置換反応することにより行うことができる。

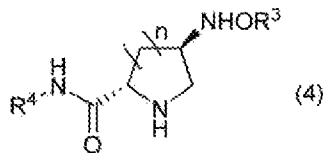
[0033] [化6]



[0034] 次に、生成物であるアミド化合物について説明する。

[0035] 本発明で得られるアミド化合物は、下記式（４）：

[0036] [化7]



[0037] で表される。ここで、 R^3 と n は前記に同じである。

[0038] R^4 は、水素原子、C 1～12のアルキル基、C 2～12のアルケニル基、C 3～12のシクロアルキル基、C 7～12のアラルキル基、C 6～12のアリール基のいずれかを表す。これらは1以上の置換基を有していてもよい。前記置換基及び各官能基としては、前述した R^2 、 R^3 の場合と同様のものが挙げられる。

[0039] R^4 としてより好ましくは、置換基を有していてもよいC 1～5のアルキル基；C 2～C 4のアルケニル基；置換基を有していてもよいC 3～6の環式飽和炭化水素基；置換基を有していてもよく、窒素原子が保護されていてもよい、C 3～6の含窒素飽和複素環；置換基を有していてもよいC 7～8のアラルキル基；置換基を有していてもよいC 6～12のアリール基；が挙げられる。

[0040] R^4 として具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、

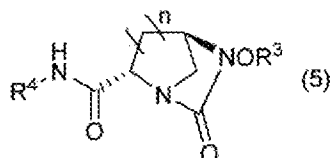
イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、*n*-ペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、ベンジル基、1-フェネチル基、フェニル基、1-ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル基、1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基等が挙げられる。

[0041] R^4 として特に好ましくは、水素原子、アリル基、ベンジル基、*p*-メトキシフェニル基、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル基、又は1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル基であり、更に好ましくは水素原子、又は1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル基である。

[0042] 続いて、前記アミド化合物とホスゲン、又はホスゲン等価体とを反応させて得られる、光学活性二環式ウレア化合物について説明する。

[0043] 本発明で得られる光学活性二環式ウレア化合物は下記式(5)：

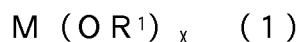
[0044] [化8]



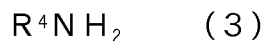
[0045] で表される。ここで、 R^3 、 R^4 、 n は前記に同じである。

[0046] 以下に、前記化合物(4)の製造方法について説明する。

[0047] 前記化合物(4)は、下記式(1)：



で表される金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩の存在下、前記化合物(2)と下記式(3)：



で表されるアミンを反応させることにより製造することができる。

[0048] 前記金属アルコキシド(1)において、 M はマグネシウム、アルミニウム

、チタニウム、ジルコニウム、又はハフニウムのいずれかの金属である。好ましくはマグネシウム、アルミニウム、又はチタニウムであり、より好ましくはアルミニウム又はチタニウムである。アルミニウムやチタニウムであれば、本反応を収率80%以上という高収率で実施することができる。また、特にMがアルミニウムである金属アルコキシド(1)は、反応時間を10時間以下に大幅に短縮できることから、反応を効率よく実施できるため好ましい。

[0049] R¹はC1~12のアルキル基を表す。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等が挙げられる。好ましくはC1~5のアルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基である。R¹は分岐状であることが好ましく、更に好ましくは、イソプロピル基である。

[0050] Xは1~4の整数を表し、金属の種類により決まる。

[0051] 金属アルコキシド(1)として好ましくは、Ti(OMe)₄、Ti(OEt)₄、Ti(OⁱPr)₄、Al(OMe)₃、Al(OEt)₃、Al(OⁱPr)₃、Mg(OMe)₂、Mg(OEt)₂、Hf(O^tBu)₄、Zr(OⁿBu)₄であり、より好ましくはTi(OMe)₄、Ti(OEt)₄、Ti(OⁱPr)₄、Al(OMe)₃、Al(OEt)₃、Al(OⁱPr)₃、Mg(OMe)₂、Mg(OEt)₂であり、更に好ましくはTi(OⁱPr)₄、又はAl(OⁱPr)₃である。

[0052] また本工程では、前記金属アルコキシド(1)に代わり、又は前記金属アルコキシド(1)に加えて、アルカリ土類金属塩も触媒として使用することができる。本発明にいう「アルカリ土類金属塩」には、アルカリ土類金属ハロゲン化物やアルカリ土類金属酸化物が含まれ、例えば、塩化カルシウム、酸化カルシウム、臭化カルシウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、酸化マグネシウムが例示でき、好ましくは塩化カルシウム、塩化マグネシウム、特に好ましくは塩化カルシウムである。なお、生成物である化合物(4

）を高収率で得たい場合には、塩化マグネシウムを用いることが好ましい。

[0053] 前記金属アルコキシド（１）、アルカリ土類金属塩それぞれの使用量の下限としては、前記化合物（２）１モルに対して、０．１モル以上、好ましくは０．５モル以上、より好ましくは１．０モル以上、上限としては前記化合物（２）１モルに対して１０モル以下、好ましくは５モル以下、より好ましくは２モル以下である。

[0054] 前記アミン（３）において、 R^4 は前記に同じである。アミン（３）として、好ましくは、アンモニア、アリルアミン、ベンジルアミン、*p*-メトキシアニリン、４-アミノ-１-(*tert*-ブトキシカルボニル)-ピペリジン、４-アミノ-１-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジンであり、更に好ましくはアンモニア、又は４-アミノ-１-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジンである。

[0055] 前記アミン（３）の使用量の下限としては、前記化合物（２）１モルに対して０．５モル以上、好ましくは０．８モル以上、さらに好ましくは１モル以上であり、上限としては、前記化合物（２）１モルに対して５０モル以下、好ましくは２０モル以下、さらに好ましくは１０モル以下である。

[0056] 本工程の反応溶媒としては、反応に影響がない限り、特に制限はなく、例えば、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒などが用いられる。具体的には、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、メシチレン等の炭化水素系溶媒；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等のエーテル系溶媒；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等のハロゲン系溶媒が挙げられ、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒；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等のジアルキルエーテル；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等の環状エーテルであり、更に好ましくはトルエン、テトラヒドロフランである。

[0057] 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、前記化合物(2) 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。また下限は特に限定されるものではないが、前記化合物(2) 1重量部に対して好ましくは0.5重量部以上であり、更に好ましくは1重量部以上である。

[0058] 本工程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、下限として好ましくは -78°C 以上、より好ましくは -50°C 以上、更に好ましくは -30°C 以上であり、特に好ましくは 15°C 以上であり、上限として好ましくは 150°C 以下、更に好ましくは 100°C 以下、特に好ましくは 50°C 以下である。

[0059] 本工程の反応時間としては、0.5時間以上、100時間以下、好ましくは50時間以下である。またMがアルミニウムである金属アルコキシド(1)を用いると、反応時間を10時間以下に短縮することも期待できる。

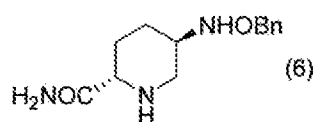
[0060] 本工程の試剤の添加順序としては、特に問うものではなく、前記化合物(3)の溶液に、金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩と、前記化合物(2)を順次添加してもよく、金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩の溶液に前記化合物(3)と前記化合物(2)を添加してもよく、前記化合物(2)の溶液に、前記化合物(3)と金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩を添加してもよい。また、金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩、前記化合物(2)および(3)を添加する際は、適宜溶媒に溶かして添加してもよい。

[0061] 本工程の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。また、不溶物が析出した場合は、不溶物をろ別後、上記操作を行ってもよい。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、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を用いて、さらに純度を高めてもよい。

[0062] なお、上記のようにして得られる、 $R^3 = Bn$ 、 $R^4 = H$ 、 $n = 2$ である化合物(6)は、文献未知の化合物である。

[0063] [化9]



[0064] 以下に、前記化合物(5)の製造方法について説明する。

[0065] 前記化合物(5)は、前記化合物(4)をホスゲン、又はホスゲン等価体と反応させることにより製造する。

[0066] 前記ホスゲン等価体としては、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。

[0067] ホスゲン、又はホスゲン等価体の使用量の下限としては、前記化合物(4) 1モルに対し、0.3モル以上、好ましくは0.5モル以上、より好ましくは0.8モル以上であり、上限としては10モル以下、好ましくは5モル以下、より好ましくは3モル以下である。

[0068] 本工程の反応溶媒としては、反応に影響がない限り、特に制限はなく、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ハロゲン系溶媒、ニトリル系溶媒などが用いられる。具体的には、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、メシチレン等の炭化水素系溶媒、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等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢

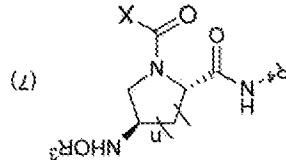
酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、塩化メチレン、1、2-ジクロロエタン、1、1-ジクロロエタン、テトラクロロエタン等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒が挙げられ、好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリルであり、更に好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリルである。

[0069] 本工程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、下限として好ましくは -78°C 以上、更に好ましくは -50°C 以上、特に好ましくは -30°C 以上であり、上限として好ましくは 150°C 以下、より好ましくは 100°C 以下、更に好ましくは 50°C 以下である。

[0070] 本工程の反応時間としては、好ましくは0.1時間以上、より好ましくは0.5時間以上、更に好ましくは0.7時間以上であり、好ましくは50時間以下、より好ましくは20時間以下、更に好ましくは10時間以下、特に好ましくは5時間以下である。

[0071] 本工程の試剤の添加順序としては、化合物(4)の溶液に、ホスゲン、又はホスゲン等価体を加えてもよいし、ホスゲン、又はホスゲン等価体の溶液に化合物(4)を添加してもよい。

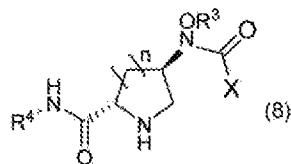
[0072] なお、本反応においては、前記化合物(4)とホスゲン、又はホスゲン等価物との反応により、下記式(7)：



[0074] 又は、下記式(8)

[0075]

[化11]



[0076] で表される化合物が生じる場合がある（Xは、ホスゲン、又はホスゲン等価体の残基を表す）。このような場合、酸、又は塩基で反応液を処理することにより、前記化合物（5）を得ることができる。

[0077] 前記酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸等が挙げられる。これらは水溶液として用いることが好ましい。好ましくはリン酸である。

[0078] 前記酸の使用量の下限としては、前記化合物（4）1モルに対し、0.3モル以上、好ましくは0.5モル以上、より好ましくは0.8モル以上であり、上限としては10モル以下、好ましくは5モル以下、より好ましくは3モル以下である。

[0079] 前記塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。好ましくはN,N-ジメチルアミノピリジンである。前記塩基の使用量の下限としては、前記化合物（4）1モルに対し、0.3モル以上、好ましくは0.5モル以上、より好ましくは0.8モル以上であり、上限としては10モル以下、好ましくは5モル以下、より好ましくは3モル以下である。

[0080] 酸又は塩基は、化合物（4）とホスゲン、又はホスゲン等価体との反応がある程度進行した段階で加えてもよい。または、化合物（4）及び塩基の溶液に、ホスゲン、又はホスゲン等価体を添加してもよい。

[0081] 本工程の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。

[0082] このようにして得られた目的物は、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を実施してもよい。

[0083] 本願は、2012年11月1日出願された日本国特許出願第2012-242227号、及び2013年1月29日出願された日本国特許出願第2013-014760号に基づく優先権の利益を主張するものである。2012年11月1日出願された日本国特許出願第2012-242227号、及び2013年1月29日出願された日本国特許出願第2013-014760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

[0084] 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。

[0085] 本実施例において、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に記載の条件で分析した。

[0086] (高速液体クロマトグラフィー分析条件)

カラム：Phenomenex Luna 5C18 (2) 4.6 x 250 mm

移動相A：0.1重量%リン酸水溶液、移動相B：アセトニトリル

流速：1.0 mL/min

グラジエント条件

0.00分 移動相A：移動相B = 80：20

30.00分 移動相A：移動相B = 20：80

40.00分 移動相A：移動相B = 20：80

40.01分 移動相A：移動相B = 80：20

53.00分 STOP

カラム温度：35℃

検出波長：210 nm

[0087] (実施例1) 4-[(2S, 5R)-5-[(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-カルボン酸ベンジルの製造方法

4-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン (6.31 g、26.9 mmol) と $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (7.61 g、26.8 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に加え、25℃で1時間攪拌した。この反応液に (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 (7.57 g、22.3 mmol) を加え、35℃で23時間攪拌した。水 (38 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、析出した不溶物をろ別した。ろ液を分液後、有機層を水洗 (20 mL) した。有機層を31 gまで減圧濃縮し、50℃でヘキサン (50 mL) を加えた後に0℃まで冷却した。1時間攪拌後、析出した固体をろ過した。ろ別した固体をヘキサン (40 mL) で洗浄し、40℃で減圧乾燥することで表題化合物 (8.38 g、収率81%) を得た。

[0088] (実施例2) 4-[(2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル]カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの製造方法

実施例1で得た化合物 (8.07 g、17.3 mmol) にジイソプロピルエチルアミン (7.19 g、55.7 mmol)、塩化メチレン (144 mL) を加え、-10℃に冷却した。反応液にトリホスゲン (4.11 g、13.9 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に3重量%リン酸水溶液 (45 g) を加え、25℃で21時間攪拌後、分液した。有機層を5重量%の炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL)、水 (40 mL) で洗浄した。有機層を減圧濃縮することで表題化合物 (8.25 g、収率97%) を得た。

[0089] (実施例3) (2S, 5R)-5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸アミドの製造方法

(2S, 5R)-5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン

酸エチル (278 mg、1 mmol) に塩化カルシウム (111 mg、1.00 mmol)、20重量%アンモニアメタノール溶液 (860 mg) を加え、25℃で4時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで定量すると収率86%で表題化合物が生成していた。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル (20 mL)、水 (2 mL) を加え、析出物をろ過した。析出物を酢酸エチル (2 mL) で洗浄後、減圧乾燥することで表題化合物 (154 mg、収率62%) を得た。

^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.27–7.35 (m、5H)、4.65 (s、2H)、3.74 (dd、1H、12.0、3.5 Hz)、3.51 (ddd、1H、12.0、4.0、1.5 Hz)、3.15–3.21 (m、1H)、2.78 (t、1H、12.0 Hz)、2.30 (dq、1H、14.0 Hz、3.5 Hz)、1.98–2.03 (m、1H)、1.75 (dq、1H、12.0 Hz、3.5 Hz)

[0090] (実施例4) (2S, 5R)–5–ベンジルオキシアミノ–ピペリジン–2–カルボン酸アミドの製造方法

塩化カルシウムを塩化マグネシウムとした以外は実施例3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ところ、表題化合物が収率99%で生成していた。

[0091] (実施例5) 7–オキソ–6–ベンジルオキシ–1, 6–ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン–2–カルボン酸アミドの製造方法

(2S, 5R)–5–ベンジルオキシアミノ–ピペリジン–2–カルボン酸アミド (118 mg、0.475 mmol)、炭酸カリウム (372 mg、2.69 mmol)、ジクロロメタン (10 mL) を–10℃に冷却しトリホスゲン (117 mg、0.394 mmol) を加えた。–10℃で1時間攪拌後、N,N–ジメチルアミノピリジン (2.3 mg、0.019 mmol) を添加し、室温で1日攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル (10 mL)、水 (2 mL) を加え、分液した。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 (83.3 mg、収率64%) を得た。

。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : 7.34–7.44 (m, 5H)、6.69 (s, 1H)、6.20 (s, 1H)、5.05 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 1H)、4.91 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 1H)、3.94 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、3.32 (s, 1H)、3.03 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 1H)、2.78 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 1H)、2.33 (dd, $J=14.5, 7.0\text{ Hz}$, 1H)、1.88–2.02 (m, 2H)、1.58–1.64 (m, 1H)

[0092] (実施例6) (2S, 5R)–5–ベンジルオキシアミノ–ピペリジン–2–カルボン酸アリルアミドの製造方法

アリルアミン (46.8mg, 0.820mmol)、 $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ (156mg, 0.764mmol)、テトラヒドロフラン (1mL) を60℃で1時間攪拌後、(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 (171mg, 0.504mmol) を添加し、5時間攪拌後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで定量したところ、収率92%で表題化合物が生成していた。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : 7.28–7.35 (m, 5H)、6.86 (s (br), 1H)、5.82 (ddt, $J=17.0, 10.5, 5.5\text{ Hz}$, 1H)、5.11–5.19 (m, 2H)、4.68 (s, 2H)、3.87 (tt, $J=5.5, 1.5\text{ Hz}$, 2H)、3.30 (ddd, $J=11.0, 4.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H)、3.17 (dd, $J=11.0, 3.5\text{ Hz}$, 1H)、2.96 (tt, $J=10.0, 4.0\text{ Hz}$, 1H)、2.46 (dd, $J=11.5, 10.0\text{ Hz}$, 1H)、2.11 (dq, $J=13.0, 4.0\text{ Hz}$, 1H)、1.88–1.94 (m, 1H)、1.42–1.50 (m, 1H)、1.23–1.31 (m, 1H)

[0093] (実施例7) 4–[({ (2S, 5R)–5–[(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

ン酸ベンジルの製造方法

Ti(OiPr)₄の代わりにAl(OiPr)₃を用いた以外は、実施例1と同様の条件で4時間反応を行った。高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、収率90%で表題化合物が生成していた。

[0094] (実施例8) 4-[({(2S, 5R)-5-[(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
ン酸ベンジルの製造方法

Ti(OiPr)₄の代わりにZr(OⁿBu)₄を用いた以外は、実施例1と同様の条件で27時間反応を行った。高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、収率38%で表題化合物が生成していた。

[0095] (実施例9) 4-[({(2S, 5R)-5-[(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
ン酸ベンジルの製造方法

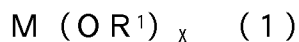
Ti(OiPr)₄の代わりにHf(O^tBu)₄を用いた以外は、実施例1と同様の条件で21時間反応を行った。高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、収率51%で表題化合物が生成していた。

[0096] (比較例1) (2S, 5R)-5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸アミドの製造方法

(2S, 5R)-5-ベンジルオキシアミノ-ピペリジン-2-カルボン酸エチル(278mg、1mmol)に、20重量%アンモニアメタノール溶液(860mg)を加え、45℃で14時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、収率20%で表題化合物が生成していた。

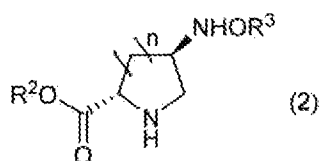
請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）：

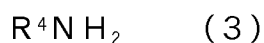


（式中、Mはマグネシウム、アルミニウム、チタニウム、ジルコニウム、又はハフニウムのいずれかである。R¹はC 1～12のアルキル基を表す。Xは1～4の整数を表す。）で表される金属アルコキシド及び／又はアルカリ土類金属塩の存在下、下記式（２）：

[化1]

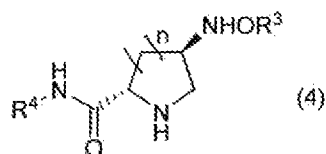


（式中、R²、R³は、それぞれ独立しており、C 1～12のアルキル基、C 2～12のアルケニル基、C 3～12のシクロアルキル基、C 7～12のアラルキル基、C 6～12のアリール基のいずれかを表す。nは1、又は2である。）で表されるエステル化合物と下記式（３）：



（式中、R⁴は水素原子、C 1～12のアルキル基、C 2～12のアルケニル基、C 3～12のシクロアルキル基、C 7～12のアラルキル基、C 6～12のアリール基のいずれかを表す。）で表されるアミンを反応させることを特徴とする、下記式（４）：

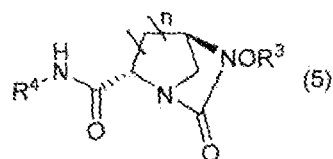
[化2]



（式中、R³、R⁴、nは前記に同じである。）で表されるアミド化合物の製造方法。

- [請求項2] 前記金属アルコキシドが $Ti(O^iPr)_4$ 、又は $Al(O^iPr)_3$ である、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記アルカリ土類金属塩が塩化カルシウム、又は塩化マグネシウムである、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記 R^2 が、メチル基、エチル基、イソプロピル基、アリル基、又はベンジル基であり、 R^3 がベンジル基であり、 n が2である、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項5] 前記 R^4 が、水素原子、アリル基、ベンジル基、*p*-メトキシフェニル基、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル基、又は1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル基である、請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項6] 更に、前記化合物(4)とホスゲン、又はホスゲン等価体とを反応させて、下記式(5)：

[化3]



(式中、 R^3 、 R^4 、 n は前記に同じである。)で表される光学活性二環式ウレア化合物とすることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。