

明細書

発明の名称

プロリン化合物の製造方法

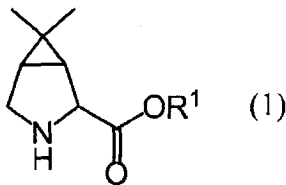
5

技術分野

本発明は、プロリン化合物の製造方法等に関する。

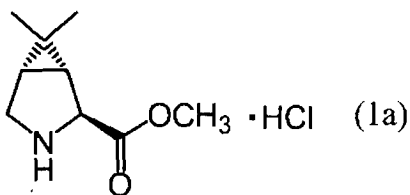
背景技術

10 式(1)



[式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は水素原子を表す。]

で示されるプロリン化合物又はその塩は、医農薬の製造中間体等として有用である。例えば、式(1a)



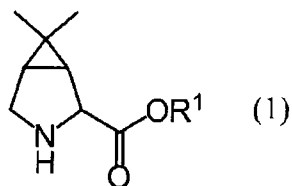
15

で示されるプロリン化合物の塩酸塩の製造方法が、US2005/0059648、US2009/0240063、US2010/0145069及びUS2010/0063300に報告されている。US2005/0059648、US2009/0240063及びUS2010/0145069に記載の方法は、無水コハク酸誘導体から
20 プロリン化合物を製造する方法であるが、工程数が多く、収率が必ずしも充分ではないという問題がある。また、US2010/0063300に記載の方法は、ピロリジン誘導体からプロリン化合物の塩酸塩を、オキシダーゼ等の酵素を用いて製造する方法である。

本発明は、式（１）で示されるプロリン化合物又はその塩を高収率で製造する方法を提供する。

発明の概要

- 5 本発明によれば、式（１）

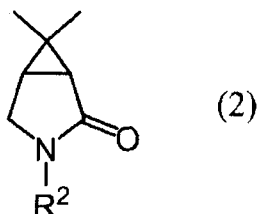


〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は水素原子を表す。〕

で示されるプロリン化合物（プロリン化合物（１））又はその塩が下記の工程Ａ～工程Ｄにより製造される。

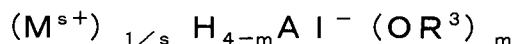
- 10 〔工程Ａ〕

塩基の存在下、式（２）



〔式中、 R^2 は $C(R^{10})_2Ar$ で示される基を表し、 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、２つの R^{10} はそれぞれ
15 独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。〕

で示されるピロリジノン化合物（ピロリジノン化合物（２））と、式（３）



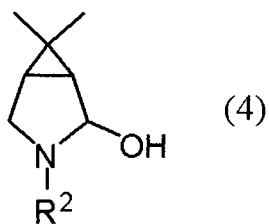
〔式中、 R^3 は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。 M^{s+} は金属イオンを表す。

- 20 s は金属イオンの価数を表す。 m は１、２又は３を表す。〕

で示される還元剤（還元剤（３））とを反応させて下記の式（４）で示されるピロリジノール化合物又はその塩を得る工程；

〔工程Ｂ〕

式 (4)



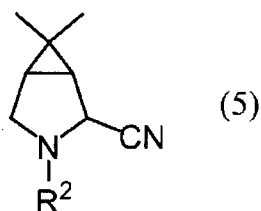
[式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるピロリジノール化合物（ピロリジノール化合物（４））又はその塩と、シア

5 ノ化剤とを反応させて下記の式（５）で示されるシアノピロリジン化合物又はその塩を得る工程；

〔工程C〕

式 (5)

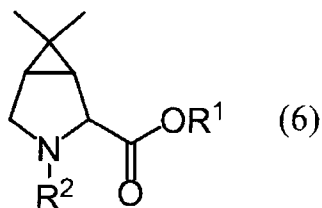


10 [式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるシアノピロリジン化合物（シアノピロリジン化合物（5））又はその塩を、加水分解又は加アルコール分解して下記の式（6）で示される保護プロリン化合物又はその塩を得る工程；及び

〔工程D〕

15 式 (6)



[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ前記と同じ意味を表す。]

で示される保護プロリン化合物（保護プロリン化合物（6））又はその塩の R^2 を水素原子に置換する工程。

発明を実施するための態様

以下、本発明をより詳細に説明する。

R¹における「脂肪族炭化水素基」は、通常、炭素数 1～10 の脂肪族炭化水素基であり、例えば、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 2～10 のアルケニル基及び炭素数
5 2～10 のアルキニル基、炭素数 4～10 のシクロアルキル基が挙げられ、好ましくは、メチル基及びエチル基が挙げられる。

ここで、炭素数 1～10 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の直鎖又は分岐鎖の炭素数 1～10 の
10 アルキル基が挙げられ、好ましくは、メチル基及びエチル基が挙げられる。

炭素数 2～10 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等の直鎖又は分岐鎖の炭素数 2～10 のアルケニル基が挙げられ、好ましくは、アリル基及び
2-ブテニル基が挙げられる。

炭素数 2～10 のアルキニル基としては、エチニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニル基、デシニル基等の直鎖又は分岐鎖の炭素数 2～10 のアルキニル基が挙げられ、好ましくは、プロパル
15 ギル基及び 2-ブチニル基が挙げられる。

炭素数 4～10 のシクロアルキル基としては、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、シクロノニル基、シクロデ
20 シル基等が挙げられる。

R¹で表される脂肪族炭化水素基は一以上の置換基を有していてもよく、該置換基としては、例えば、ヒドロキシ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ
素原子）、ニトロ基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基が挙げられる。

アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロ
25 ポキシ基、ブトキシ基等の直鎖又は分岐鎖の炭素数 1～4 のアルコキシ基が挙げられる。

シクロアルコキシ基としては、例えば、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、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、

シクロノニルオキシ基、シクロデシルオキシ基等の炭素数4～10のシクロアルコキシ基が挙げられる。

R^2 は、 $C(R^{10})_2Ar$ で示される基であり、このC（炭素原子）がピロリジノン環の窒素原子に結合している。

- 5 Ar で表される置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、炭素数1～10のアルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ基、炭素数1～10のハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、フェニル基、ニトロフェニル基、アルコキシフェニル基が挙げられる。ここで、炭素数1～10のアルキル基の例は前述のものと同一であり、
- 10 ハロゲン置換アルキル基は、該アルキル基の1以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたものである。アルコキシ基の例は前述の炭素数1～4のアルコキシ基と同一であり、シクロアルコキシ基の例は前述の炭素数4～10のシクロアルコキシ基と同一である。また、アルコキシフェニル基は、前述の炭素数1～4のアルコキシ基を一以上有するフェニル基、例えば、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、エトキシフェニル基
- 15 である。好ましい置換基を有していてもよいフェニル基は、フェニル基、アルコキシフェニル基、メチルフェニル基である。

Ar で表される置換基を有していてもよいナフチル基の置換基の例は、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基の例と同一である。

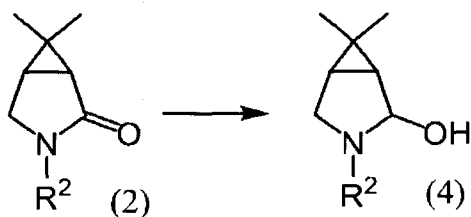
- 20 2つの R^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基（例えば、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基）又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、好ましくは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基又はフェニル基である。ここで、置換基を有していてもよいアルキル基における置換基の例としては、 R^1 で表される脂肪族炭化水素基の置換基の例と同じ、ヒドロキシ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ基、アルコキシ基、シク
- 25 ロアルコキシ基が挙げられる。また、置換基を有していてもよいフェニル基における置換基の例としては、 Ar で表される置換基を有していてもよいフェニル基の置換基と同じものが挙げられる。

以上、 R^2 の $C(R^{10})_2Ar$ で示される基における Ar 及び R^{10} について説明したが、

好ましい R^2 はベンジル基、メトキシベンジル基及び α -フェネチル基であり、特に好ましいのはベンジル基である。

本発明の製造方法によって、工程A～工程Dを含む4工程を経ることで、式(1)で示されるプロリン化合物又はその塩を優れた収率で製造することができる。以下、4工程を詳細に説明する。

〔工程A〕



〔式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。〕

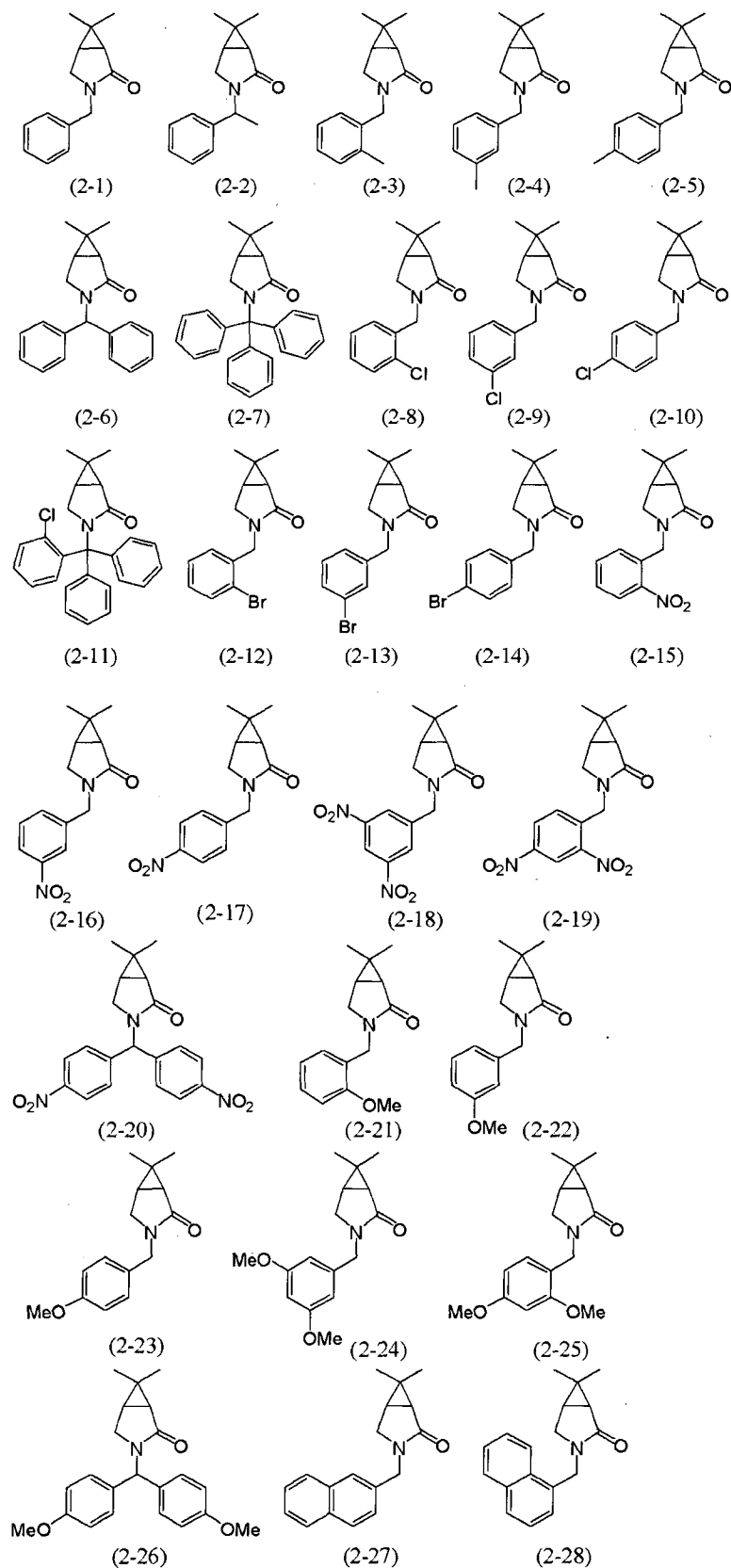
工程Aは、塩基の存在下、ピロリジノン化合物(2)と還元剤(3)とを反応させ、ピロリジノール化合物(4)又はその塩が製造される。

工程Aで用いられる還元剤(3)における M^{s+} で表される金属イオンとしては、例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)のイオン及びアルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)のイオンが挙げられ、好ましくは、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオンが挙げられる。また、還元剤(3)における R^3 で表される置換基を有していてもよいアルキル基の例は、 R^1 で表される脂肪族炭化水素基において上述した置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基の例と同じである。

ピロリジノン化合物(2)は、市販の化合物から容易に調製することができる。例えば、US 2009/118519に記載の方法で得られるラクタム化合物を常法に従って、N-保護することで調製することができる。又は後述の工程Eに従って調製することもできる。また、ピロリジノン化合物(2)は不斉炭素を有しており、その不斉炭素に基づく光学活性体として、又はラセミ体として存在しうる。光学活性なピロリジノン化合物(2)を用いると、工程A～工程Dを通して、その光学純度は維持される。

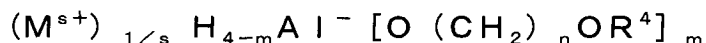
ピロリジノン化合物(2)としては、以下の式(2-1)～(2-28)で示される化合物等及び式(2-1)～(2-28)で示される化合物等の光学活性体が例示され

る。なお、ここに示すピロリジノン化合物（２）の具体例において、「Me」はメチル基を意味する。



式(2-1)～(2-28)で示されるピロリジノン化合物(2)の中でも、式(2-1)、式(2-2)、式(2-21)、式(2-22)及び式(2-23)でそれぞれ示されるピロリジノン化合物(2)が好ましく、式(2-1)で示されるピロリジノン化合物(2)がより一層好ましい。

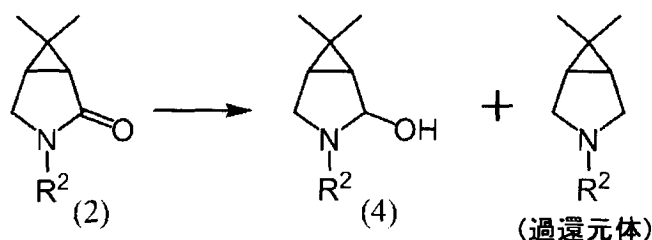
5 工程Aに用いられる還元剤(3)は、好ましくは、式



[式中、 R^4 はアルキル基又はシクロアルキル基を表す。 n 、 M^{s+} 、 s 及び m はそれぞれ前記と同じ意味を表す。]

で示される還元剤であり、より好ましくは水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムが挙げられる。

ジイソブチルアルミニウムヒドリド等の還元剤を用いて、ピロリジノン化合物(2)を還元すると、ピロリジノール化合物(4)の段階で止まらずにさらに還元が進行した過還元体が多量に副生するが、還元剤(3)を用いると、過還元体の副生が減少する。



15 [式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

R^4 で表されるアルキル基及びシクロアルキル基の具体例は R^1 で表される脂肪族炭化水素基に関して上述した炭素数1～10のアルキル基及び炭素数4～10シクロアルキル基と同じである。

還元剤(3)の使用量は、分子内にヒドリドを1つ有する還元剤(3) [mが3である還元剤(3)] の場合、ピロリジノン化合物(2) 1モルに対して、例えば0.8～10モル、好ましくは1～6モル、より好ましくは1.1～4モル、より一層好ましくは1.2～3モルである。分子内にヒドリドを2つ有する還元剤(3) [mが2である還元剤(3)] の場合、ピロリジノン化合物(2) 1モルに対して、例えば0.4～5モル、好ましくは0.55～2.5モル、より好ましくは0.5～2モル、より一層好ましくは0.6～1.5モルである。分子内にヒドリドを3つ有する還元剤(3) [m

が1である還元剤(3)]の場合、ピロリジノン化合物(2) 1モルに対して、例えば0.27~3.3モル、好ましくは0.33~2モル、より好ましくは0.37~1.3モル、より一層好ましくは0.4~1モルである。尚、過還元体の副生を抑制するため、塩基を添加するのが効果的である。

- 5 工程Aに用いられる塩基としては、例えば、アルキル金属アルコキシド(カリウム tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムメトキシド等)、アルカリ土類金属アルコキシド(カルシウムメトキシド、マグネシウムメトキシド等)、水酸化アルカリ金属(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、水酸化アルカリ土類金属(水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等)、炭酸アルカリ金属(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、炭酸
- 10 アルカリ土類金属(炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等)、窒素原子を2以上又は酸素原子を1以上有するアミン[N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N, N', N'', N''-ペンタメチルジエチレントリアミン、ビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテル、ビス(2-メトキシエチル)アミン、1-(2-ジメチルアミノエチル)-
- 15 4-メチルピペラジン、ビス(2-モルホリノエチル)エーテル]が挙げられ、好ましくはアルキル金属アルコキシド、窒素原子を2以上有するアミンが挙げられ、さらに好ましくはカリウム tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、N, N'-ジメチルエチレンジアミンが挙げられる。塩基の使用量は、ピロリジノン化合物(2) 1モルに対して、例えば0.01~10モル、好ましくは0.1~3モル、
- 20 より好ましくは0.1~0.5モルである。

工程Aは、溶媒中で行われることが好ましい。

- 溶媒としては、例えば、脂肪族炭化水素(ヘキサン、ヘプタン等)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、
- 25 エーテル(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等)及びこれらの混合溶媒が挙げられる。また、ここに示す脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素等に少量のアルコール(メタノール、エタノール、2-プロパノール等)を添加することもできる。好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素及びエーテルが挙げられ、より好ましくは、

トルエン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びジメトキシエタンが挙げられる。エーテル、特に酸素原子を2つ以上有するエーテル等の配位性が高い溶媒を用いると、過還元体の生成が抑えられる。溶媒の使用量は、例えば、ピロリジノン化合物(2)の重量に対して1倍～50倍の量、好ましくは1.

5 5倍～20倍の量、より好ましくは2倍～10倍の量である。

反応温度は、例えば -80°C ～ 60°C 、好ましくは -40°C ～ 40°C 、より好ましくは -30°C ～ 30°C 、より一層好ましくは -20°C ～ 20°C である。反応温度が低い方が、過還元体の副生が抑えられる。反応時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができるが、例えば、30分間～40時間、好ましくは1時間～10

10 時間である。

工程Aの反応終了後、ピロリジノール化合物(4)を含む反応混合物をそのまま、続く工程Bに付すことが好ましいが、反応混合物を後処理に付し、ピロリジノール化合物(4)を単離することもできる。例えば、反応混合物と水とを混合することにより、還元剤を加水分解し、必要に応じて、水と分液可能な有機溶媒を加えて分液することにより、還元剤が加水分解された無機成分を水層に分配し、ピロリジノール化合物(4)を

15 有機層に分配することができる。無機成分が析出している場合には、濾過操作により無機成分を除去してもよい。

反応混合物と混合する水は中性の水であってもよく、塩基性水溶液であってもよく、酸性水溶液であってもよい。好ましくは、アルカリ金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属重炭酸塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ土類水酸化物(水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等)、アルカリ土類金属炭酸塩(炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等)のような無機塩基を含む水溶液(塩基性水溶液)が使用される。

25 また、反応混合物と、水又は塩基性水溶液とを混合する場合は、さらにキレート剤と混合してもよい。キレート剤としては、例えば、グルコン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウムナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、ニトリロ三酢酸等が挙げられる。好ましくはグルコン酸ナトリウムが挙げられる。これらキレート剤と混合することで分液性を改善することができる。

酸性水溶液を用いる場合の酸としては例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸が挙げられる。

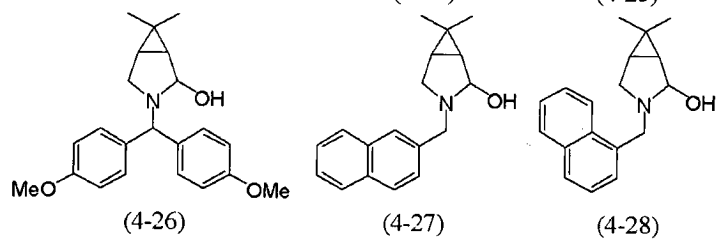
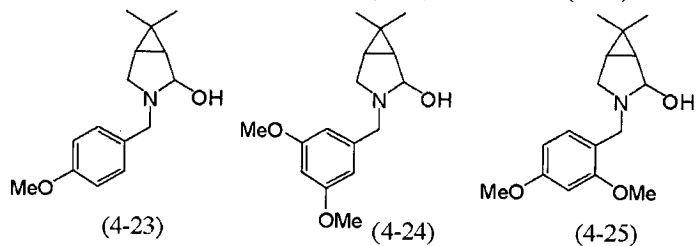
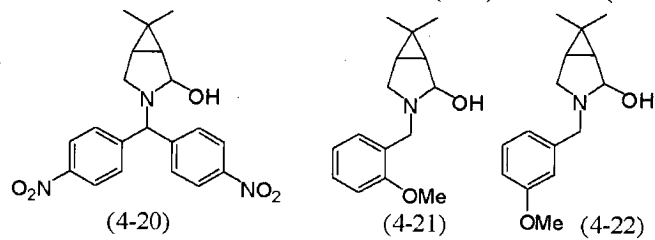
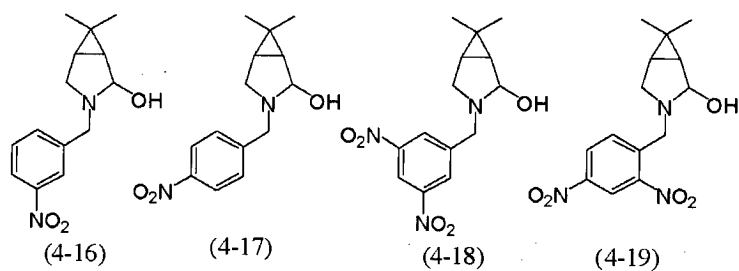
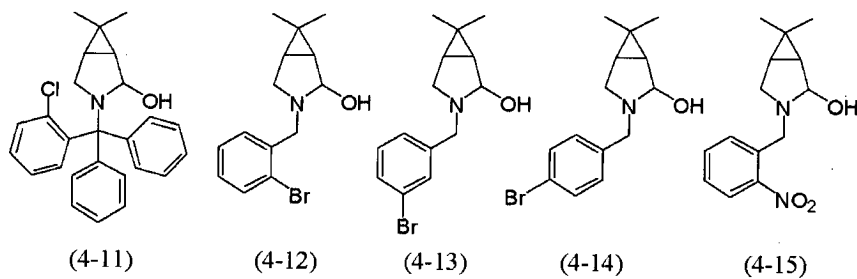
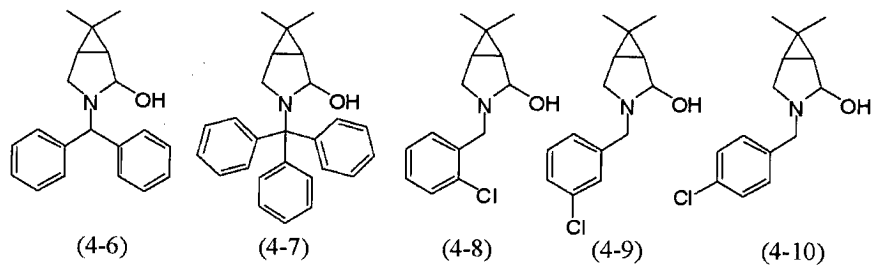
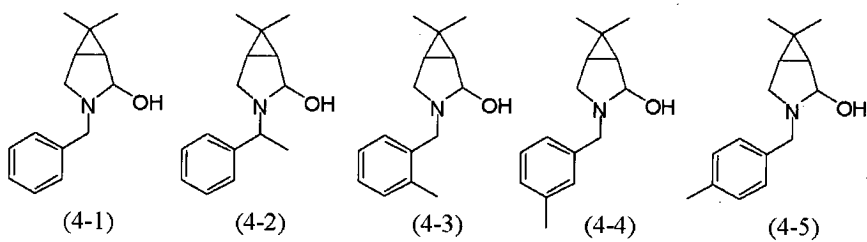
これらの水、塩基、酸及びキレート剤の使用量は特に制限されるものではない。還元剤の加水分解により生じた無機物を溶解させるために必要な量を使用することもできるし、還元剤の加水分解に必要なだけの量を使用し、生じた無機成分を濾過操作により除去してもよい。

上述した水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、エーテル（メチル tert-ブチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等）、ケトン（メチルイソブチルケトン等）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル等）が挙げられる。

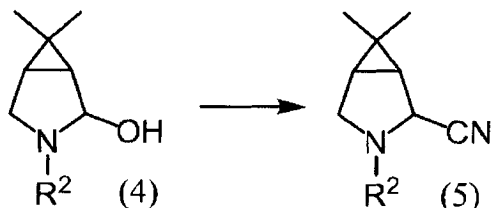
分液により得られた有機層は、さらに水洗浄、塩基性水溶液洗浄又は酸性水溶液洗浄等に付してもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性水溶液洗浄又は酸性水溶液洗浄等は繰り返し行ってもよい。

得られたピロリジノール化合物（４）を含む有機層を、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付し、ピロリジノール化合物（４）を単離・精製することもできる。再結晶において、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、ピロリジノール化合物（４）を酸付加塩として取り出すこともできる。

ピロリジノール化合物（４）としては、以下の式（４－１）～（４－２８）で示される化合物等及び式（４－１）～（４－２８）で示される化合物等の光学活性体、並びにこれらの酸付加塩が例示される。



〔工程B〕



〔式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。〕

- 5 工程Bは、工程Aで得られたピロリジノール化合物（4）又はその塩と、シアノ化剤とを反応させる工程である。工程Bを行うことによって、シアノピロリジン化合物（5）又はその塩が製造される。

工程Aで得られた反応混合物をそのまま工程Bに付す場合は、工程Aで得られた反応混合物とシアノ化剤とを混合しながら、さらに水、酸又はアルコールと混合してもよい。

- 10 水、酸又はアルコールは、それぞれを混合して使用することもでき、さらに上述したキレート剤と混合して使用することもできる。

反応混合物と混合する水は中性の水であってもよく、また、塩基性水溶液であっても、酸性水溶液であってもよい。

- 15 塩基性水溶液としては、例えばアルカリ金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、アルカリ金属炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ土類金属水酸化物（水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等）、アルカリ土類金属炭酸塩（炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等）のような無機塩基を含む水溶液が使用される。

- 20 酸性水溶液を用いる場合、酸としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等）及び有機酸（酢酸、クエン酸、p-トールエンスルホン酸等）が挙げられ、好ましくは塩酸及び酢酸が挙げられる。

混合するアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノールが挙げられ、好ましくは、メタノールが挙げられる。

- 25 これらの水、アルコール、酸及びキレート剤の使用量は特に制限されるものではない。

シアノ化剤としては、例えば、シアン化金属（シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアン化アルカリ金属、シアン化カルシウム、シアン化マグネシウム等のシアン化アルカリ土類金属等）及びシアン化水素が挙げられ、好ましくはシアン化ナトリウム及びシアン化カリウムが挙げられる。これらのシアノ化剤は水又は有機溶媒に溶解された溶液状態のものを使用してもよい。シアノ化剤の使用量としては、工程Aで得られた反応混合物中のピロリジノール化合物（4）の理論量1モルに対して、0.8～30モル、好ましくは1～5モル、より好ましくは1.2～3モルが挙げられる。工程Aで得られた反応混合物中のピロリジノール化合物（4）の量を適当な分析手段で求めて、シアノ化剤の使用量を定めることもできる。

酸を添加することも好ましい。添加する酸としては、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等）、有機酸（酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸等）等が挙げられ、好ましくは有機酸が挙げられ、より好ましくは酢酸が挙げられる。酸の使用量は、ピロリジノール化合物（4）の理論量1モルに対して、0.01～30モル、好ましくは0.1～10モル、より好ましくは0.2～5モルである。

溶媒としては、工程Aで用いる溶媒がそのまま使用でき、その使用量も、工程Aの使用量が好適に用いられる。

反応温度は、例えば-80℃～100℃、好ましくは-20℃～30℃、より好ましくは0℃～5℃である。反応時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができるが、例えば、30分間～40時間、好ましくは1時間～20時間である。

ピロリジノール化合物（4）とシアノ化剤との反応終了後、シアノピロリジン化合物（5）を含む反応混合物が得られる。この反応混合物は、常法に従って後処理に付すことができる。

例えば、必要に応じて、水或いは、水及び水と分液可能な有機溶媒を加えて分液することにより、過剰のシアノ化剤を水層に分配させることができる。また、シアノピロリジン化合物（5）を有機層に分配させることができる。さらに、後処理時のpHがアルカリ性である方が、シアノ化剤、還元剤及びこれらが加水分解された無機成分を効率的に水層に分配することができることから、上記後処理時に反応混合物と水とを混合させた後、塩基を加えてアルカリ性にするか、あるいは、反応混合物と混合する水として塩

基性水溶液を使用することが好ましい。後処理操作におけるpHの範囲は例えば8～14の範囲であり、好ましくは11～13の範囲である。

後処理に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩のような無機塩基が挙げられる。

上述した水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、エーテル（メチル tert-ブチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等）、ケトン（メチルイソブチルケトン等）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル等）が挙げられる。

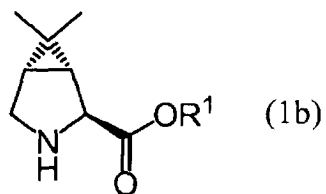
得られた有機層はさらに水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等に行ってもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性溶液水若しくは酸性水溶液による洗浄等は繰り返し行ってもよい。

シアノ化剤を分解するため、次亜塩素酸ナトリウム又は過酸化水素を用いて後処理を行ってもよい。

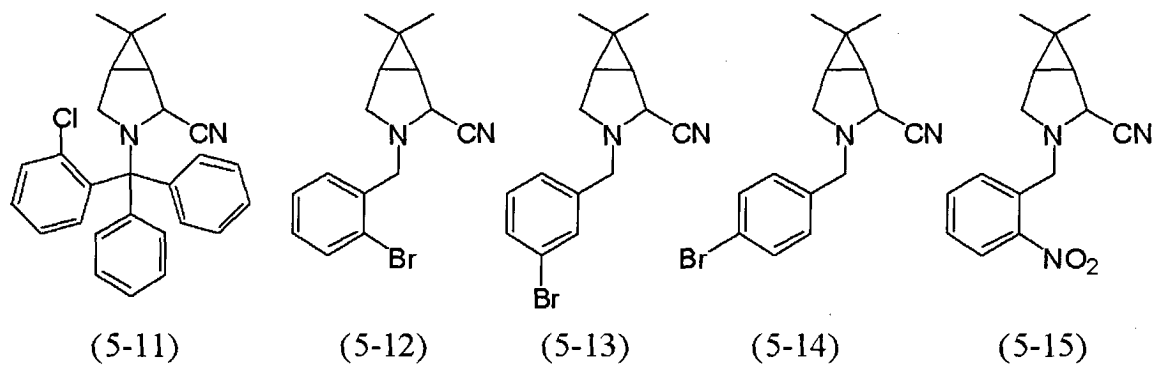
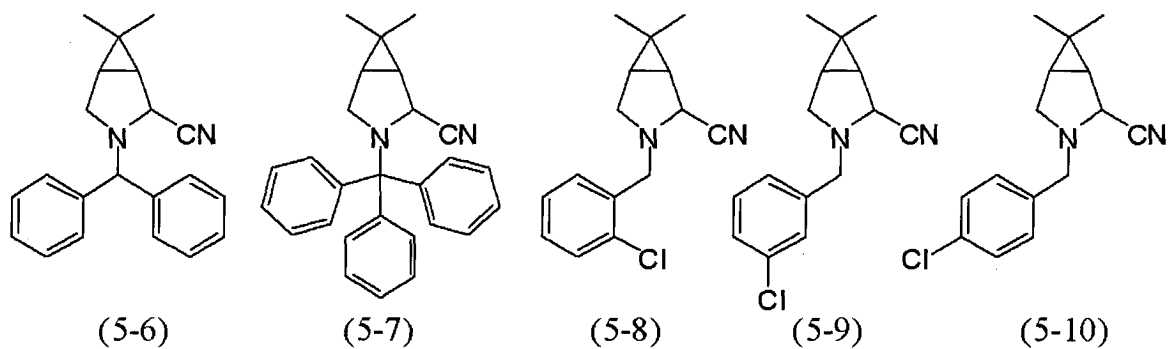
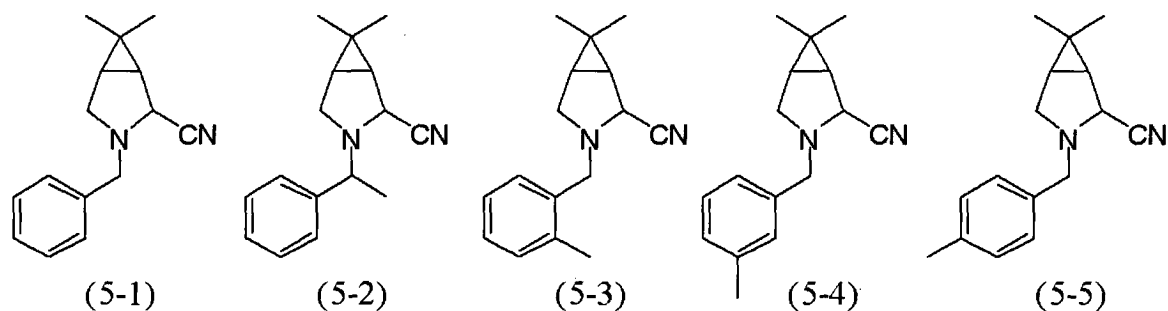
得られたシアノピロリジン化合物（5）を含む有機層を、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付すことにより、シアノピロリジン化合物（5）を単離・精製することもできる。再結晶においては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、シアノピロリジン化合物（5）を酸付加塩として取り出すこともできる。

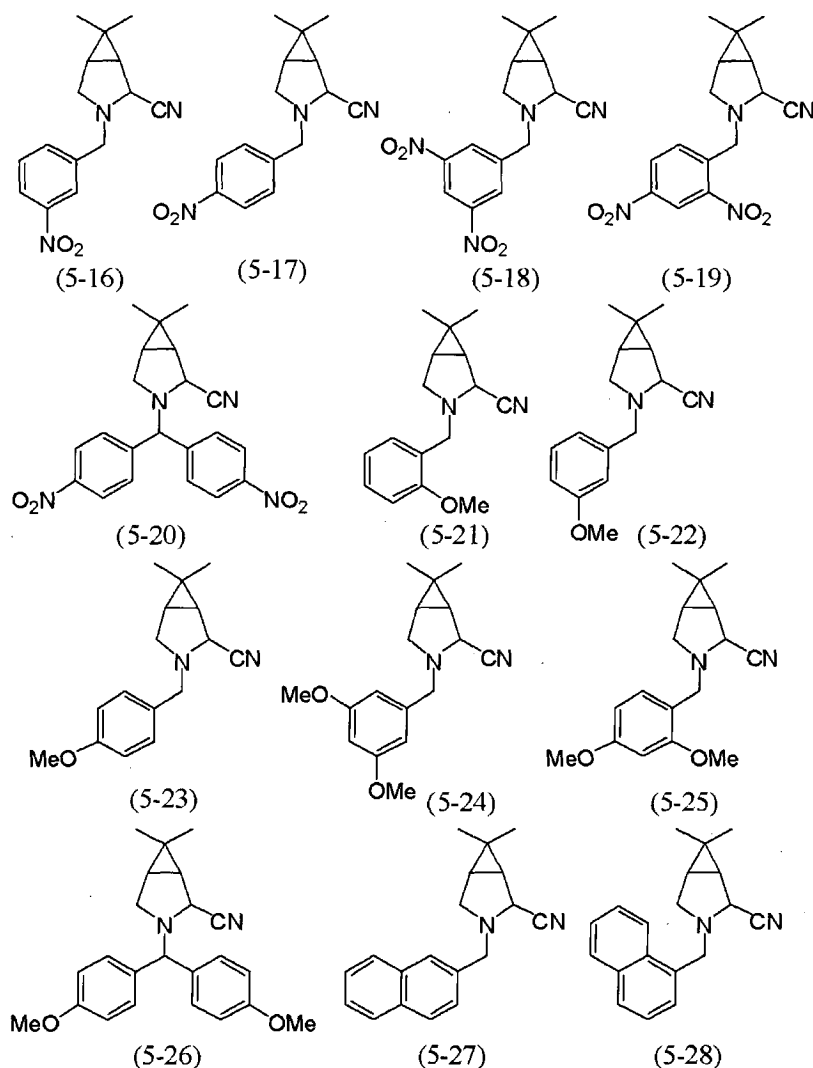
シアノピロリジン化合物（5）としては、以下の式（5-1）～（5-28）で示される化合物及び式（5-1）～（5-28）で示される化合物の光学活性体、並びにこれらの酸付加塩が例示される。なお、本工程A、Bにおいてピロリジノン化合物（2）として、光学活性な（1R, 5S）体を用いた場合には、シアノピロリジン化合物（5）として光学活性な（1R, 2S, 5S）体が得られる。一方、本工程A、Bにおいてピロリジノン化合物（2）として、光学活性な（1S, 5R）体を用いた場合には、シアノピロリジン化合物（5）として光学活性な（1S, 2R, 5R）体が得られる。これらの立体異性は以降の工程C、Dにおいても保持される。ここでいうシアノピロリジン

化合物（５）の光学活性な（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）体から誘導される化合物、即ち、下記式（１ｂ）で示す化合物が医薬品の中間体化合物として、特に有用な化合物である。

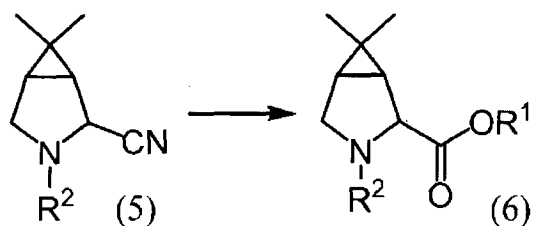


[式中、R¹は前記と同じ意味を表す。]





〔工程C〕



〔式中、R¹及びR²はそれぞれ前記と同じ意味を表す。〕

- 5 工程Cは、工程Bで得られたシアノピロリジン化合物（5）又はその塩を加水分解又は加アルコール分解する工程である。工程Cを行うことにより、保護プロリン化合物（6）又はその塩が製造される。工程Cにおける加水分解又は加アルコール分解には、式
- $$R^1-OH$$

〔式中、R¹は前記と同じ意味を表す。〕

- 10 で示される化合物が用いられる。

式 R^1-OH で示される化合物の使用量は、例えば、シアノピロリジン化合物(5) 1モルに対して、1モル以上であり、その上限は制限されず、溶媒として過剰に用いることもできる。式 R^1-OH で示される化合物の使用量は、シアノピロリジン化合物(5) 1モルに対して、好ましくは1.5~50モルである。

- 5 工程Cにおけるシアノピロリジン化合物(5)と式 R^1-OH で示される化合物との反応は、例えば、酸の存在下で行われる。

その酸としては、例えば塩化水素、臭化水素、硫酸、酢酸、メタンスルホン酸、トルエン
スルホン酸が挙げられ、好ましくは塩化水素が挙げられる。酸の使用量は、例えば、
反応混合物中における濃度が1~60重量%となる量であり、好ましくは、反応混合物
10 中における濃度が20~55重量%となる量である。反応中、上述の濃度を維持するた
めに、酸を適宜追加してもよい。

工程Cにおける反応も溶媒中で行われることが好ましい。この溶媒としては、例えば、
脂肪族炭化水素(ヘキサン、ヘプタン等)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、キシ
レン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等)、ハロゲン化炭化水
素(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、エーテル(テトラヒドロフ
15 ラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチ
ル tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等)、アルコール(メタノール、エタノー
ル、2-プロパノール等)、エステル(酢酸エチル、酢酸プロピル等)及びこれらの混
合溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、例えば、シアノピロリジン化合物(5)の重量
20 に対して1倍~100倍の量、好ましくは1.1倍~20倍の量、より好ましくは1.
5倍~10倍の量である。

反応温度は、例えば-80℃~100℃、好ましくは-40℃~65℃である。反応
時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができるが、例えば、
30分間~40時間、好ましくは1時間~20時間である。

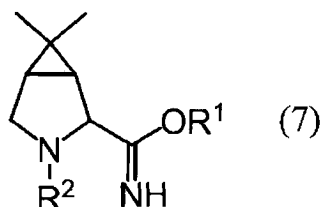
- 25 保護プロリン化合物(6)は、シアノピロリジン化合物(5)と、式 R^1-OH で示さ
れる化合物との反応により得られる反応混合物に、必要に応じて水と分液可能な有機溶
媒を加えて、保護プロリン化合物(6)を有機層に分配させることにより取り出すこと
ができる。

水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、エーテル（メチル tert-ブチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等）、ケトン（メチルイソブチルケトン等）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル等）が挙げられる。

得られた有機層はさらに水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等に行ってもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等は繰り返し行ってもよい。

得られた保護プロリン化合物（6）を含む有機層を、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付すことにより、保護プロリン化合物（6）を単離・精製することもできる。再結晶においては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、保護プロリン化合物（6）を酸付加塩として取り出すこともできる。

15 工程Cを、式（7）



〔式中、R¹及びR²はそれぞれ前記と同じ意味を表す。〕

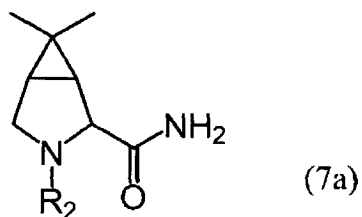
で示されるイミデート化合物（イミデート化合物（7））又はその互変体を経由して行うこともできる。

20

即ち、工程Cにおいて、シアノピロリジン化合物（5）からイミデート化合物（7）を得、得られたイミデート化合物（7）から保護プロリン化合物（6）を製造することもできる。

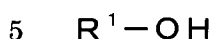
シアノプロリン化合物（5）に酸を作用させることで、イミデート化合物（7）として、その互変体である式（7a）

25



[式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるアミド化合物（アミド化合物（7a））又はその塩を得、得られたアミド化合物（7a）と式



[式中、 R^1 は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物とを反応させることにより、保護プロリン化合物（6）又はその塩が製造される。

酸としては、例えば、塩化水素（塩化水素ガス、塩酸）、臭化水素（臭化水素ガス、臭化水素酸）、硫酸、リン酸、クエン酸及び酢酸が挙げられ、好ましくは塩化水素ガス及び塩酸が挙げられる。また酸として、酸塩化物とアルコールとを組み合わせる用いることもできる。

酸塩化物としては例えば、塩化アセチル、塩化オキサリルが挙げられ、好ましくは、塩化アセチルが挙げられる。

15 酸もしくは酸塩化物の使用量は、シアノプロリン化合物（5）の理論量1モルに対して、例えば1～30モル、好ましくは3～20モルである。

イミデート化合物（7）を経由する工程Cの反応も溶媒中で行うことが好ましい。溶媒としては、例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン等）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、エーテル（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等）、アルコール（メタノール、エタノール、2-プロパノール等）、エステル（酢酸エチル、酢酸プロピル等）、水、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、例えば、シアノピロリジン化合物（5）の重量に対して1倍～100倍の量、好ましくは1.1倍～20倍の量、より好ましくは1.5倍～10倍の量である。

20

25

反応温度は、例えば $-30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができるが、例えば、30分間～40時間、好ましくは1時間～10時間である。

- 5 反応途中に保護プロリン化合物(6)が生成することもあるが、反応時間を適宜選択することでアミド化合物(7a)に変換することができる。

上記の反応終了後、得られる反応混合物を後処理に付し、アミド化合物(7a)を単離してもよいし、溶媒として水を用いなかった場合、得られる反応混合物と式 R^1-OH で示される化合物とを反応させることにより、保護プロリン化合物(6)を製造してもよい。得られる反応混合物を後処理に付す場合、例えば、必要に応じて水と分液可能な有機溶媒と反応混合物とを混合し、アミド化合物(7a)を有機層に分配させることにより、アミド化合物(7a)を取り出すことができる。また必要に応じて、後処理時における混合物をアルカリ性にするこ

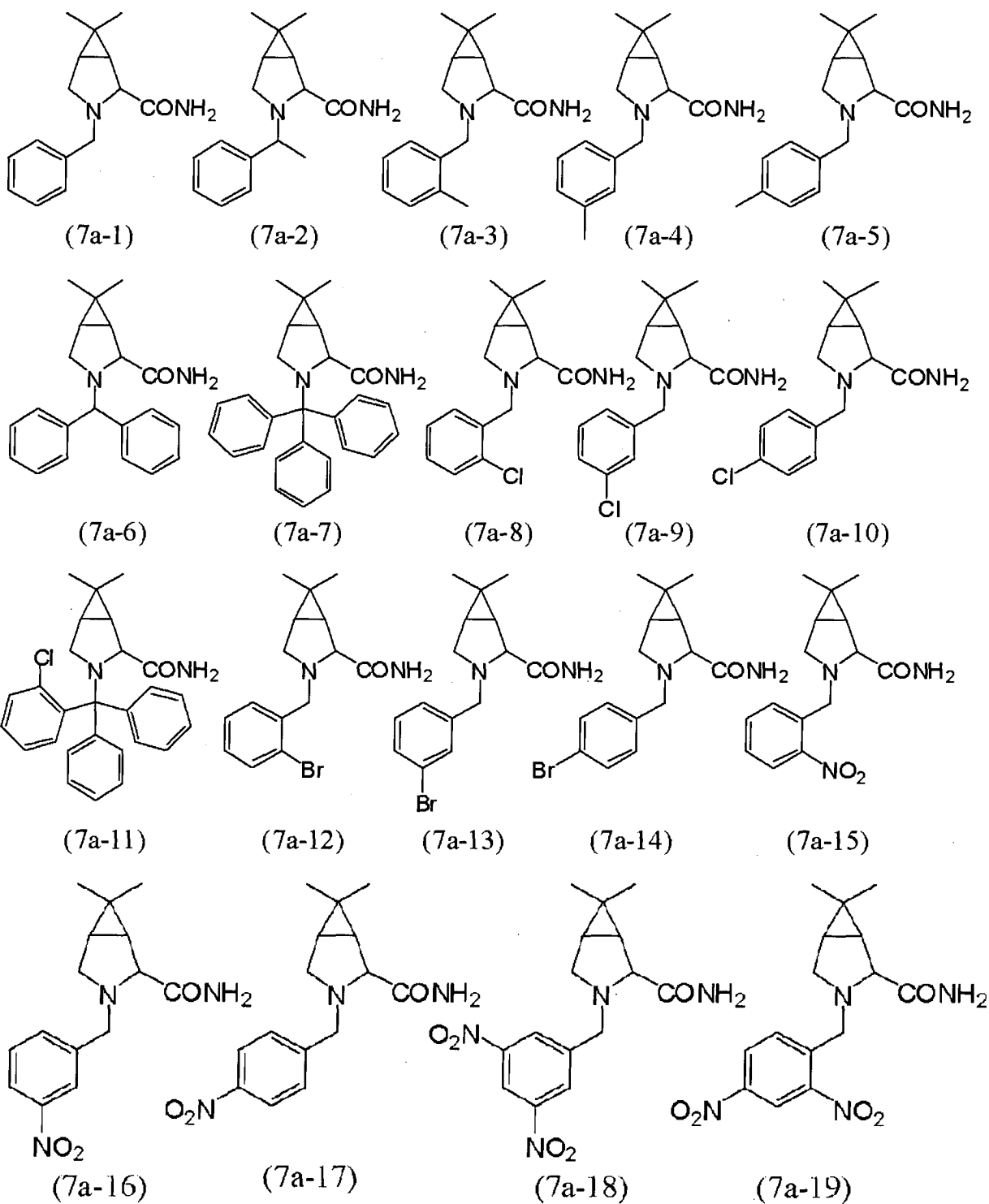
10 ことで、アミド化合物(7a)を効率的に有機層に分配させることもできる。

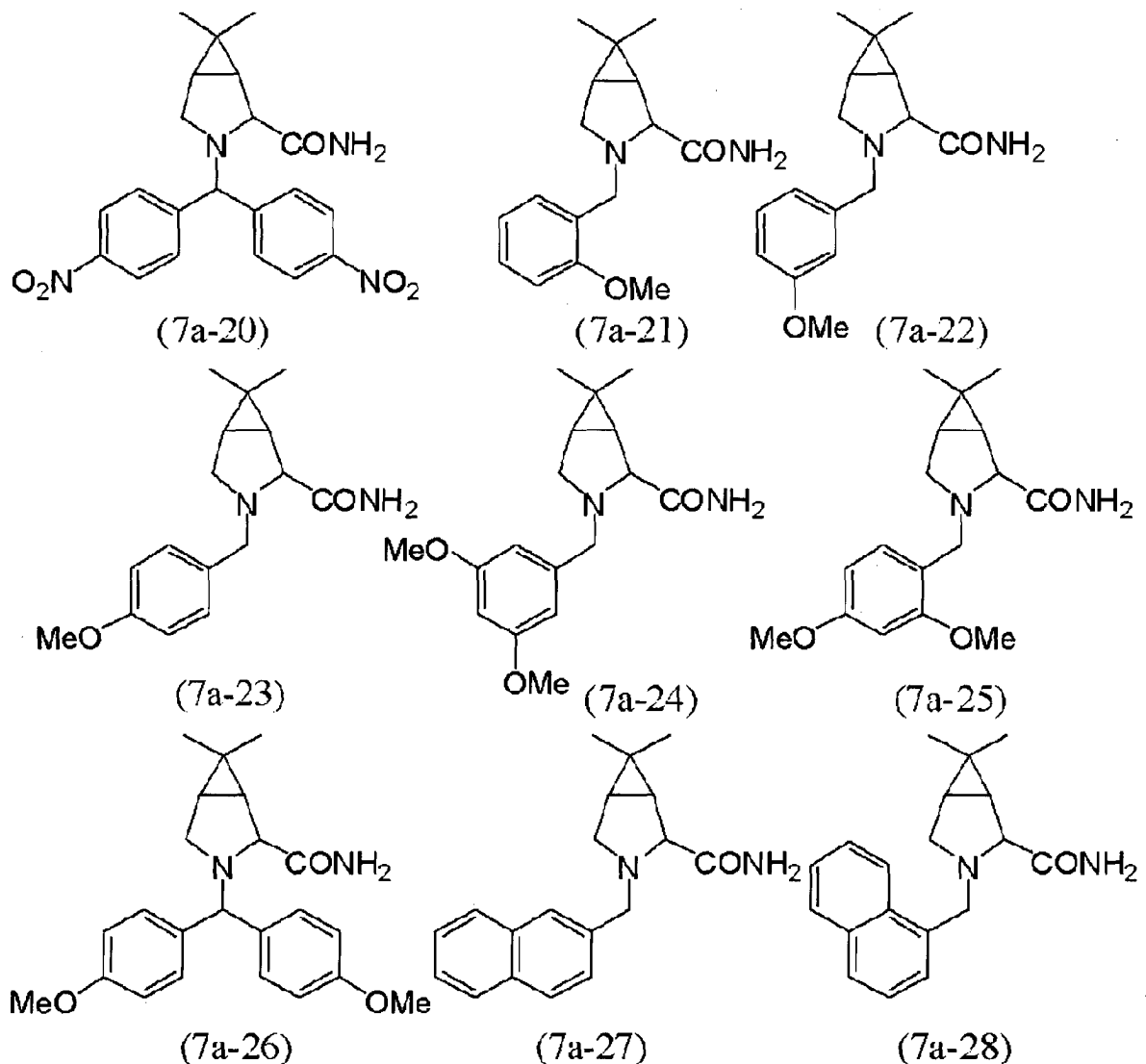
- 15 水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素(ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、芳香族炭化水素(トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等)、エーテル(メチル tert-ブチルエーテル等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等)、ケトン(メチルイソブチルケトン等)、エステル(酢酸エチル、酢酸ブチル等)が挙げられる。

- 20 分液により得られた有機層はさらに水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等に付してもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性溶液水若しくは酸性水溶液による洗浄等は繰り返し行ってもよい。

- 得られたアミド化合物(7a)を含む有機層を、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付すことにより、アミド化合物(7a)を単離・精製することもできる。再結晶においては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、アミド化合物(7a)を酸付加塩として取り出すこともできる。
- 25

アミド化合物(7a)としては、以下の式(7a-1)～(7a-28)で示される化合物、式(7a-1)～(7a-28)で示される化合物の酸付加塩、及びこれらの光学活性体が例示される。





アミド化合物 (7a) と式 R^1-OH で示される化合物とを、酸及び酸塩化物からなる群より選ばれる少なくとも一種の存在下で反応させることにより、保護プロリン化合物 (6) 又はその塩が得られる。

- 5 式 R^1-OH で示される化合物の使用量は、例えば、アミド化合物 (7a) 1 モルに対して、1 モル以上であり、その上限は制限されず、溶媒として用いることもできる。アミド化合物 (7a) 1 モルに対して、好ましくは 1 ~ 50 モル、より好ましくは 1 ~ 100 モルである。

酸としては、例えば塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸及び硫酸が挙げられる。

10

酸の使用量は、アミド化合物（7a）1モルに対して例えば1～20モル、好ましくは5～10モルである。

酸塩化物としては、例えば、塩化アセチル、塩化チオニル、塩化スルフリル、酸塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリルが挙げられ、好ましくは塩化チオニルが挙げられる。

- 5 酸塩化物の使用量は、アミド化合物（7a）1モルに対して1～20モル、好ましくは1～3モルである。

反応温度は、例えば0℃～100℃、好ましくは40℃～80℃、より好ましくは60℃～70℃である。反応時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができるが、例えば、30分間～40時間、好ましくは1時間～20時間である。

- 10 アミド化合物（7a）と式 R^1-OH で示される化合物との反応で得られた保護プロリン化合物（6）を含む反応混合物を、後処理に付してもよい。例えば、必要に応じて水と分液可能な有機溶媒と反応混合物とを混合し、保護プロリン化合物（6）を有機層に分配させることにより、保護プロリン化合物（6）を取り出すことができる。また、必要に応じて後処理における混合物をアルカリ性にすることで保護プロリン化合物（6）
- 15 を効率的に有機層に分配させることもできる。

- 水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、エーテル（メチル tert-ブチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等）、ケトン（メチルイソブチルケ
- 20 トン等）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル等）が挙げられる。

得られた有機層はさらに水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等に付してもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性溶液水若しくは酸性水溶液による洗浄等は繰り返し行ってもよい。

- 得られた保護プロリン化合物（6）を含む有機層を、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付し、保護プロリン化合物（6）を単離・精製することもできる。再結晶においては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、保護プロリン化合物（6）を酸付加塩として取り出すこともできる。
- 25

シアノピロリン化合物(5)と式 R^1-OH で示される化合物とを塩基の存在下で反応させることにより、イミデート化合物(7)を得、得られたイミデート化合物(7)と酸性水とを混合することにより、保護ピロリン化合物(6)を製造することもできる。

塩基としては、例えば、水酸化アルカリ金属(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、水酸化アルカリ土類金属(水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等)、炭酸アルカリ金属(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、炭酸アルカリ土類金属(炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等)が挙げられる。塩基の使用量は、シアノピロリジン化合物(5) 1モルに対して例えば0.1~20モル、好ましくは0.2~10モルである。

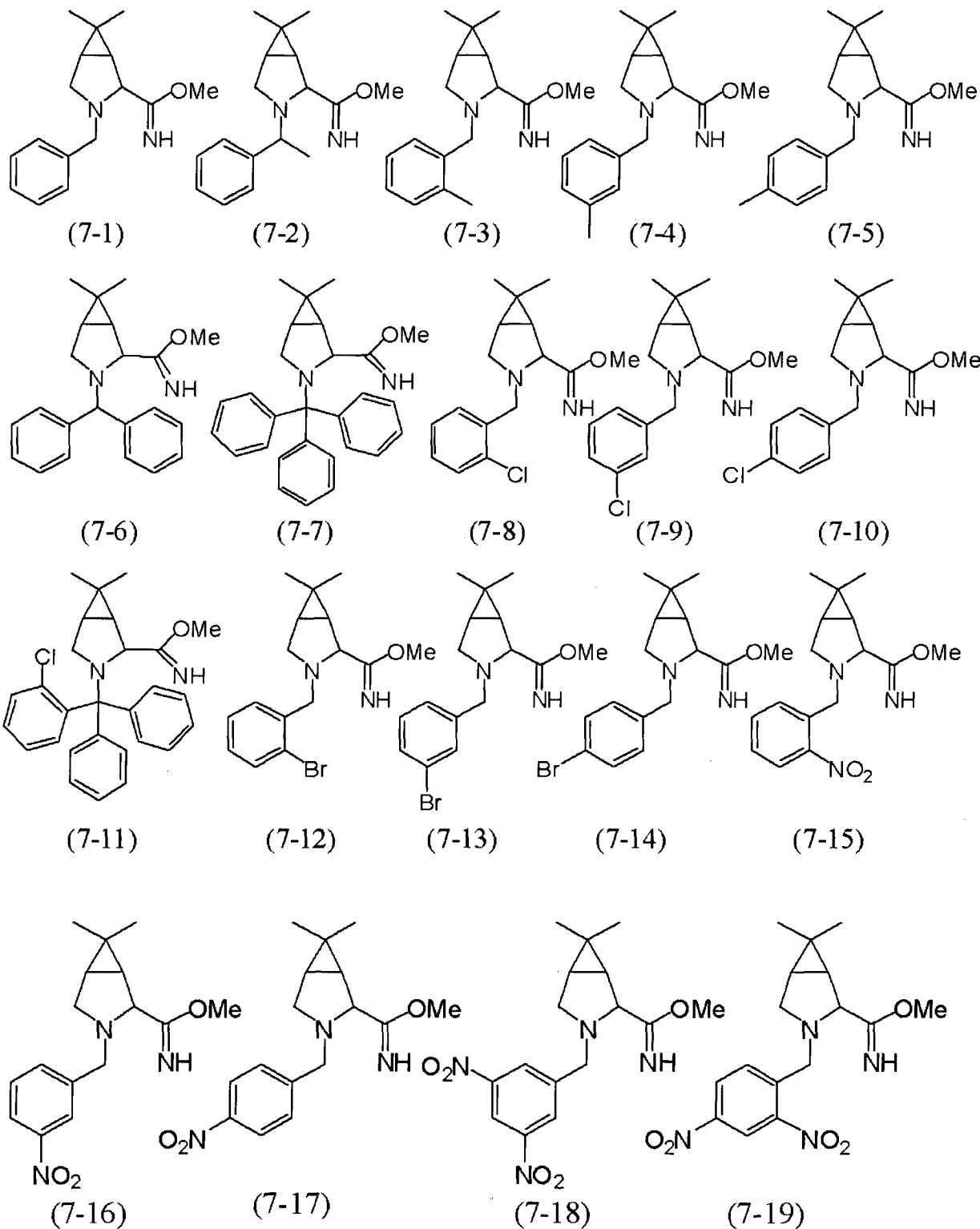
式 R^1-OH で示される化合物の使用量は、例えば、シアノピロリジン化合物(5) 1モルに対して、1モル以上であり、その上限は制限されず、溶媒として用いることもできる。シアノピロリジン化合物(5) 1モルに対して、好ましくは2~50モルである。

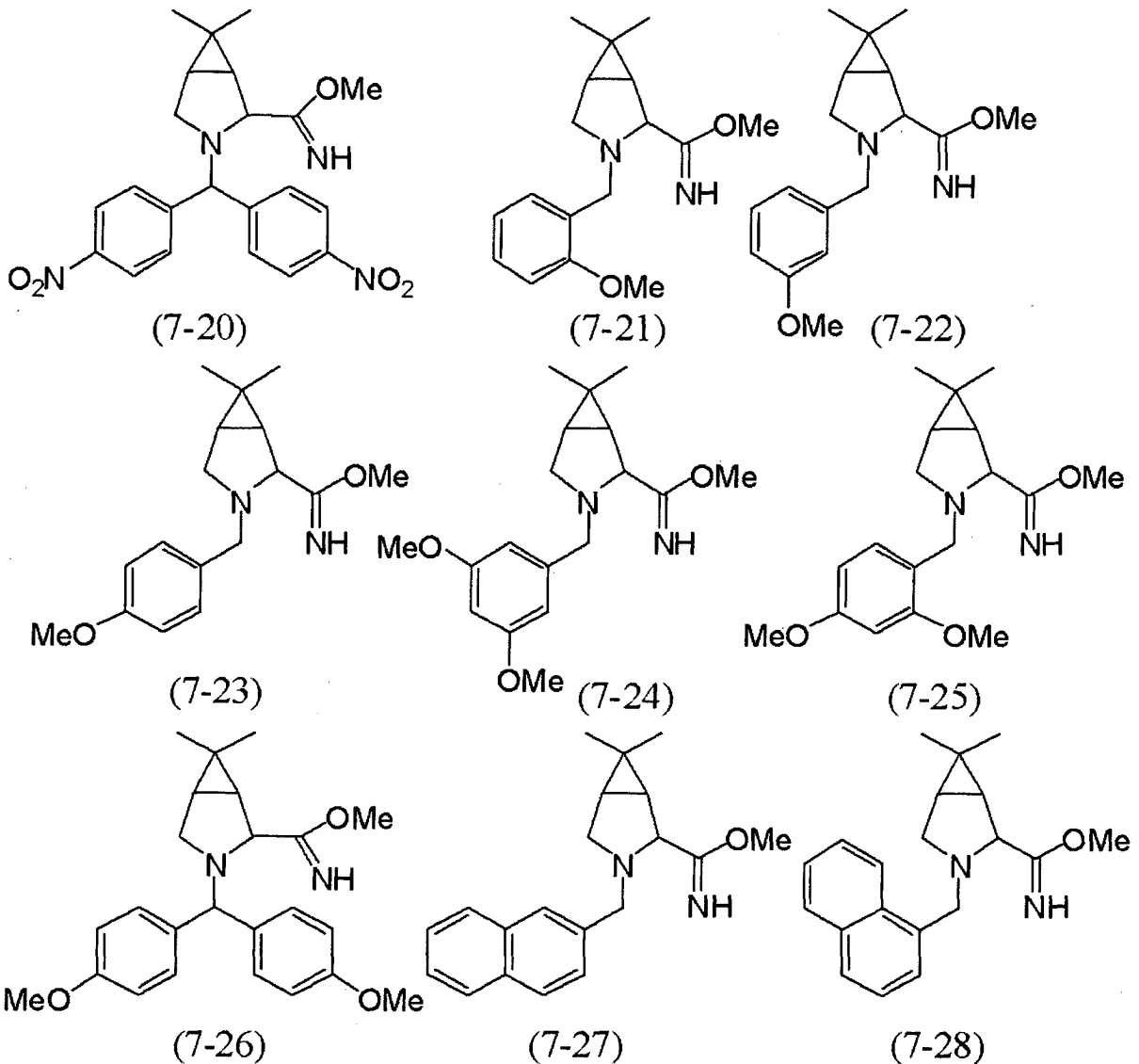
すでに説明したように、イミデート化合物(7)を経由する反応も溶媒中で行うことが好ましい。この溶媒としては、例えば、脂肪族炭化水素(ヘキサン、ヘプタン等)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、エーテル(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等)、アルコール(メタノール、エタノール、2-プロパノール等)、エステル(酢酸エチル、酢酸プロピル等)及びこれらの混合溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、シアノピロリジン化合物(5)の重量に対して例えば1倍~100倍の量、好ましくは1.1倍~20倍の量、より好ましくは1.5倍~10倍の量である。

反応温度は、例えば -50°C ~ 60°C 、好ましくは -30°C ~ 30°C 、より好ましくは -20°C ~ 10°C である。反応時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができるが、例えば、30分間~40時間、好ましくは1時間~20時間である。

イミデート化合物(7)としては例えば、式(7-1)~(7-28)で示される化合物(イミノメチルエステル)、これらのイミノエチルエステル、イミノプロピルエステル、イミノイソプロピルエステル、イミノブチルエステル、イミノtert-ブチルエス

テル、イミノイソブチルエステル、イミノビニルエステル及びイミノアリルエステル、並びにこれらの光学活性体が例示される。





イミデート化合物（７）と酸性水溶液とを混合することにより、保護プロリン化合物（６）が得られる。

- イミデート化合物（７）と酸性水溶液との混合は、例えば、イミデート化合物（７）を含む反応混合物中に酸性水溶液を加えてもよく、イミデート化合物（７）を含む反応混合物を酸性水溶液中に加えてもよい。また、イミデート化合物（７）を含む反応混合物と水とを混合し、得られる混合物に酸性水溶液を加えてもよい。

上記の酸性水溶液としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸の水溶液、酢酸、クエン酸等の有機酸の水溶液が挙げられる。

- 酸の使用量は、シアノピロリジン化合物（５）１モルに対して、例えば１～２０モルである。好ましい酸の使用量は、イミデート化合物（７）を得る反応の際に使用した塩

基を中和するのに要した酸の量に、さらに、シアノピロリジン化合物（５）１モルに対して０．５～２モルの酸を加えた量である。

イミデート化合物（７）と酸性水溶液とを混合した後、必要に応じて水と分液可能な有機溶媒と混合し、保護プロリン化合物（６）を有機層に分配させることにより、保護

5 プロリン化合物（６）を取り出すことができる。

水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、エーテル（メチル tert-ブチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等）、ケトン（メチルイソブチルケ

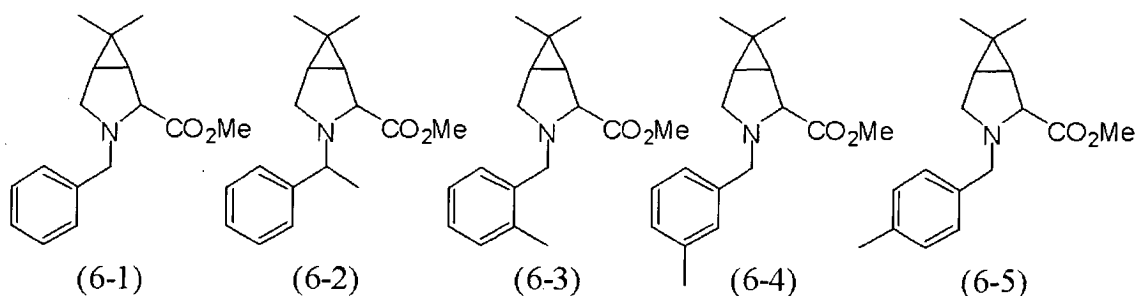
10 トン等）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル等）が挙げられる。

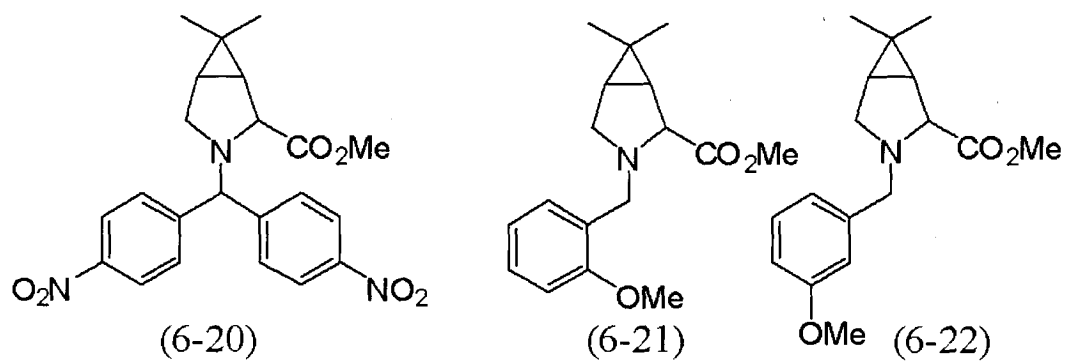
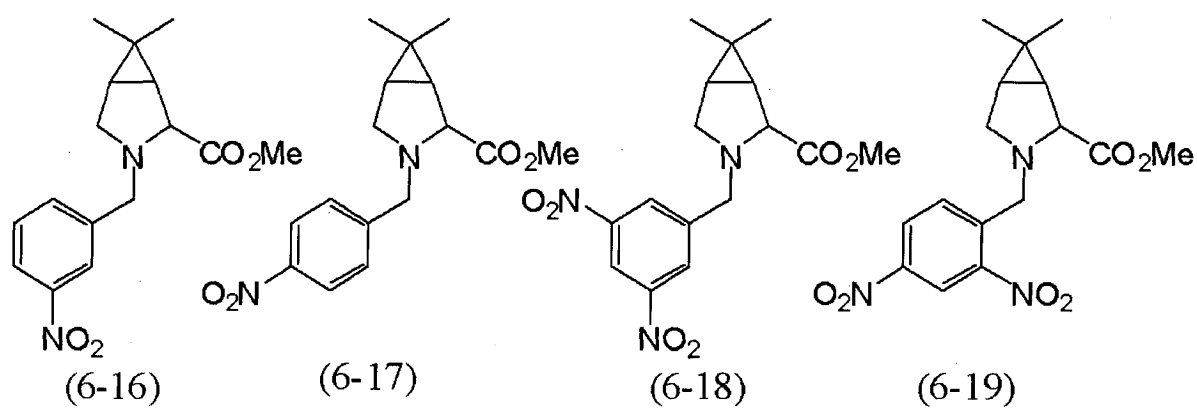
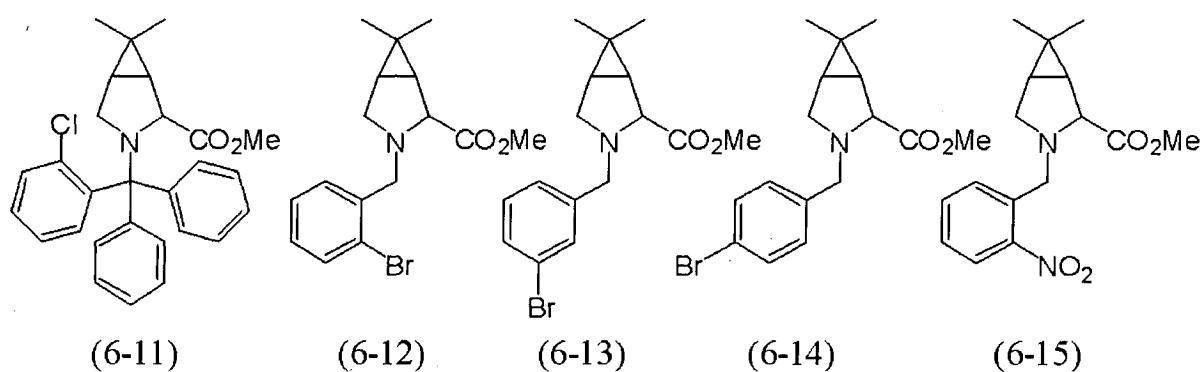
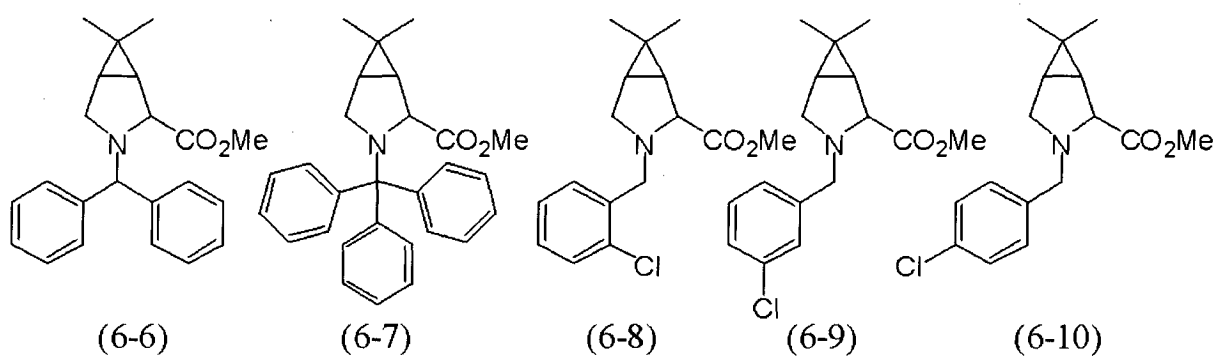
得られた有機層はさらに水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等に行ってもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性溶液水若しくは酸性水溶液による洗浄等は繰り返し行ってもよい。

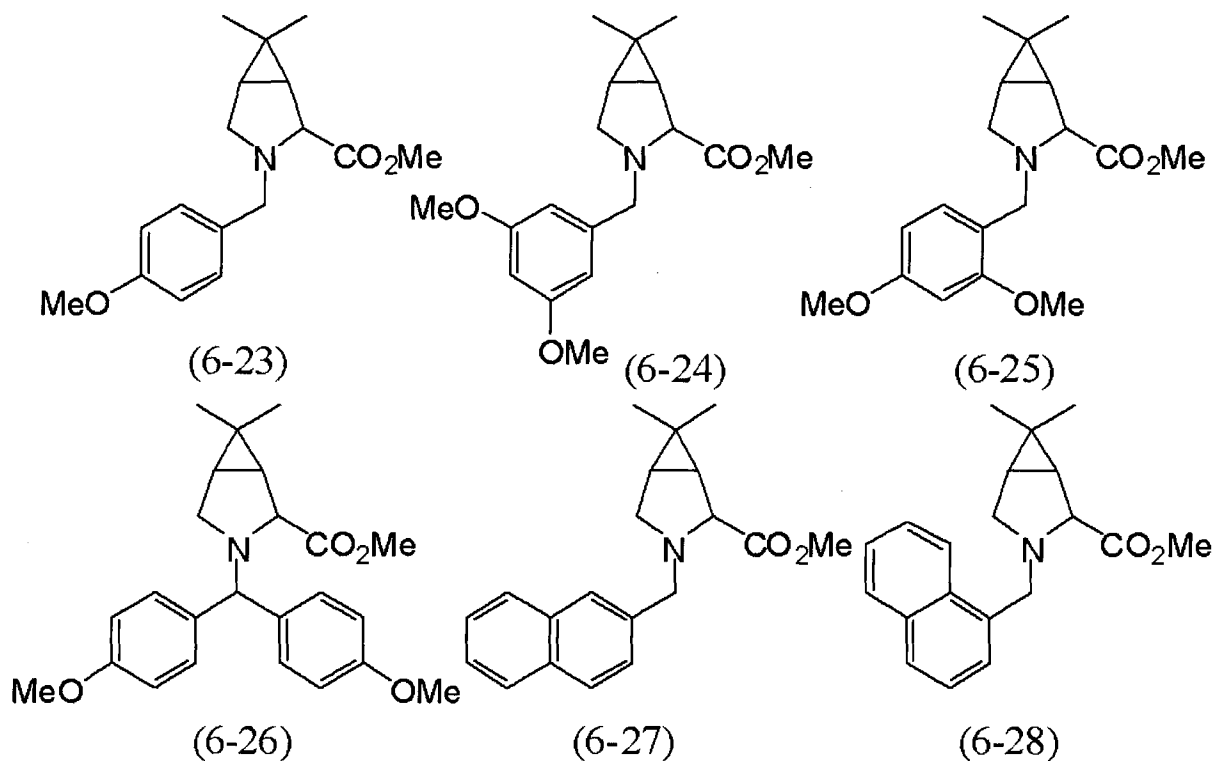
得られた保護プロリン化合物（６）を含む有機層を、さらに濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付すことにより、保護プロリン化合物（６）を単離・精製することもできる。再結晶においては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、

15 ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、保護プロリン化合物（６）を酸付加塩として取り出すこともできる。

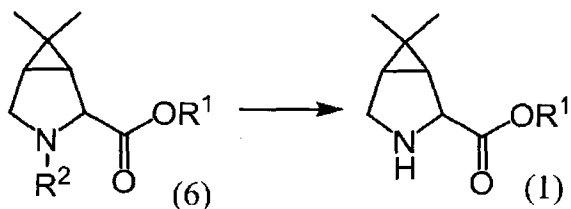
20 保護プロリン化合物（６）としては、例えば、以下の式（６－１）～（６－２８）で示される化合物（メチルエステル）、これらのエチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、tert-ブチルエステル、イソブチルエステル、ビニルエステル及びアリルエステル、これらの光学活性体、並びにこれらの酸付加塩が例示される。







〔工程D〕



5 〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ前記と同じ意味を表す。〕

工程Dは、工程Cで得られた保護プロリン化合物(6)又はその塩の R^2 を水素原子に置換する工程である。工程Dを行うことにより、プロリン化合物(1)又はその塩が製造される。

10 保護プロリン化合物(6)の R^2 を水素原子に置換するには、ベンジル基等のN-保護基を脱保護する常法が採用される。以下、 R^2 で表される基を水素原子に置換することを、脱保護又は脱保護反応と記すことがある。脱保護は、保護プロリン化合物(6)を還元処理(水素/還元触媒による水素分解、ナトリウム金属/液体アンモニア等の還元剤による還元処理、電解還元による還元処理等)で行うことができ、また、保護プロリン化合物(6)を酸処理することによっても実施できる。

例えば、水素分解を行う場合は、還元触媒として、パラジウム、パラジウム／炭素、白金、ラネーニッケル等を用いて、水素ガス雰囲気下で攪拌することで行うことができる。水素分解を行う場合の溶媒としては、例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン等）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、エーテル（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等）、アルコール（メタノール、エタノール、2-プロパノール等）、エステル（酢酸エチル、酢酸プロピル等）、ニトリル（アセトニトリル等）、水及びこれらの混合溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、例えば、保護プロリン化合物（6）の重量に対して1倍～50倍の量、好ましくは1.5倍～20倍の量、より好ましくは2倍～10倍の量である。

脱保護反応における反応温度は通常 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 50°C の範囲内である。反応時間は、反応の進行及び副生物の量を確認して適宜選択することができる。

脱保護反応後、還元触媒等の不溶固体は濾過により除去することができる。脱保護反応後、得られたプロリン化合物（1）を含む反応混合物を、後処理に付してもよい。例えば、プロリン化合物（1）は、脱保護反応後に得られる反応混合物、必要に応じて水又は塩基性水溶液、及び水と分液可能な有機溶媒を混合し、プロリン化合物（1）を有機層中に抽出することにより、取り出すことができる。

分液の際に使用する水と分液可能な有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、エーテル（メチル tert-ブチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等）、ケトン（メチルイソブチルケトン等）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル等）が挙げられる。

分液により得られた有機層はさらに水洗浄、塩基性水溶液若しくは酸性水溶液による洗浄等に付してもよい。また、水洗浄に用いる水には適当な無機塩を溶解しておいてもよい。水洗浄、塩基性溶液水若しくは酸性水溶液による洗浄等は繰り返し行ってもよい。

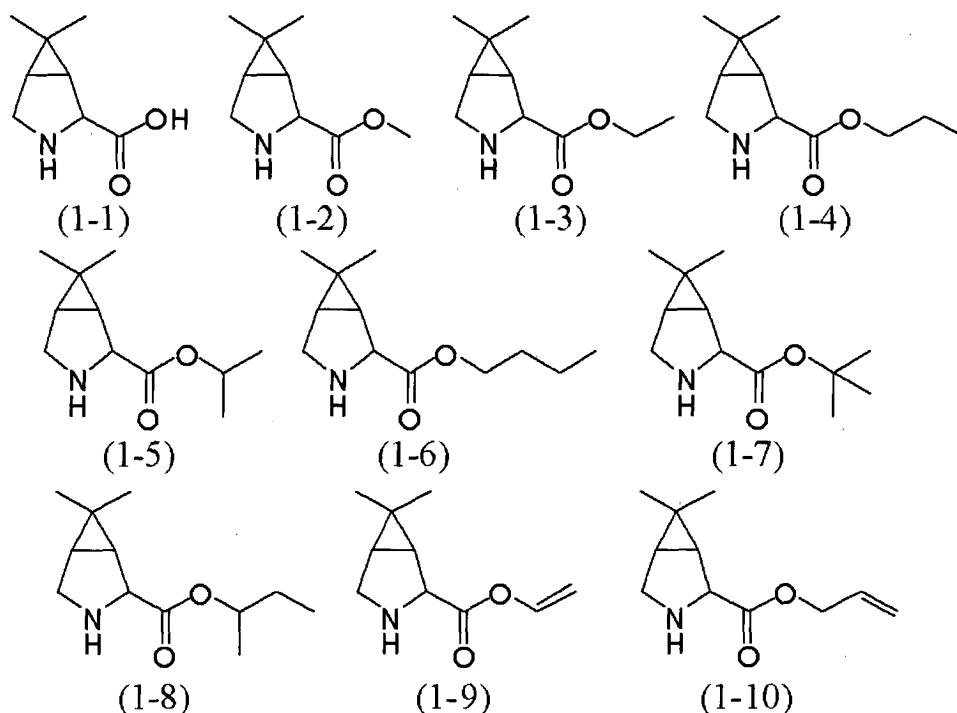
得られたプロリン化合物(1)を含む有機層を、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー精製等に付することにより、プロリン化合物(1)を単離・精製することもできる。再結晶においては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を用いることで、プロリン化合物(1)を酸付加塩として取り出すこともできる。

また、脱保護反応後に得られる反応混合物と、必要に応じて、酸あるいは貧溶媒とを混合することで、プロリン化合物(1)を結晶として取り出すこともできる。酸としては例えば、塩化水素ガス、臭化水素、リン酸、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸などの無機酸、又は酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの有機酸が挙げられ、好ましくは塩化水素ガス及び塩酸が挙げられる。貧溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素(ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、芳香族炭化水素(トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等)、エーテル(テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキエタン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等)、エステル(酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等)等の有機溶媒が挙げられる。これらの有機溶媒は、一種であってもよく、二種以上の混合物であってもよい。

上述した有機溶媒の使用量は、プロリン化合物(1)の重量に対して、例えば0~200倍、好ましくは1~50倍の範囲内である。

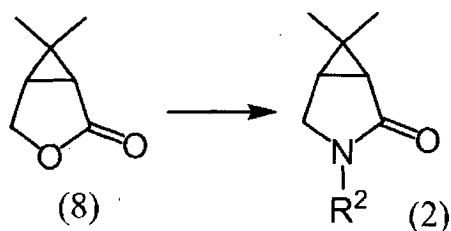
得られたプロリン化合物(1)は、更に再結晶等の方法で精製してもよい。

プロリン化合物(1)としては例えば、以下の式(1-1)~(1-10)で示される化合物及び式(1-1)~(1-10)で示される化合物の光学活性体、並びにこれらの酸付加塩が挙げられる。



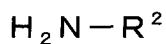
工程Aで用いられるピロリジノン化合物（2）は、以下の工程Eによって製造することもできる。

〔工程E〕



〔式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。〕

工程Eは、式（8）で示される化合物と、式（9）



〔式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。〕

10 式（9）で示される化合物とを反応させる工程である。工程Eを行うことによって、ピロリジノン化合物（2）が製造される。

ラクトン化合物（8）は、市販の化合物から容易に調製することができる。例えば、US 2010/168463に記載される方法に従って調製することができる。

工程Eにおいて、アミン化合物（９）の使用量は、ラクトン化合物（８）１モルに対して、例えば０．８～１０モル、好ましくは１～６モル、より好ましくは１．１～４モル、より一層好ましくは１．７～３モルの範囲内である。

ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応は、溶媒の非存在下、或いは、
5 水又は有機溶媒の存在下で行われる。有機溶媒としては例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロブタン等）、エーテル（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、
10 メチル tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等）、アルコール（メタノール、エタノール、１-プロパノール、２-プロパノール、１-ブタノール、２-メチル-２-プロパノール等）、ニトリル（アセトニトリル、プロピオニトリル等）が挙げられる。有機溶媒は、二種類以上の混合物であってもよく、水との混合物であってもよい。以上、ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応に用いることのできる溶媒について説明したが、これらの中でも、ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応
15 は、水及び有機溶媒の混合溶媒中で行われるのが好ましい。

水の使用量は、ラクトン化合物（８）の重量に対して、例えば０．１～１００倍、好ましくは０．２～３０倍の範囲内である。

有機溶媒の使用量は、ラクトン化合物（８）の重量に対して、例えば０～１００倍、
20 好ましくは０．１～２０倍の範囲内である。

ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応は、例えば、無機酸（塩化水素、臭化水素、フッ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸等）、有機酸（ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等）、酸性イオン交換樹脂、 γ - Al_2O_3 、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、
25 テトラブチルアンモニウムブロミドから選択される添加剤の存在下で行ってもよい。好ましい添加剤としてはトルエンスルホン酸、 γ - Al_2O_3 が挙げられる。

ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応温度は、例えば１００℃～３００℃、好ましくは１００℃～２００℃、より好ましくは１５０℃～２００℃、より一層好ましくは１６０℃～１８０℃の範囲内である。

ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応は加圧条件で行ってもよい。加圧条件で行う場合の圧力は、例えば０．１ＭＰa～５ＭＰa、好ましくは０．５ＭＰa～２ＭＰaの範囲内である。

ラクトン化合物（８）とアミン化合物（９）との反応終了後、ピロリジノン化合物（２）を含む反応混合物が得られる。得られた反応混合物と水とを混合し、必要に応じてさらに水と分液可能な有機溶媒と混合し、分液することにより、未反応のアミン化合物（９）、添加剤、及びこれらが分解して生じた成分を水層に分配させ、ピロリジノン化合物（２）を有機層として取り出すことができる。得られた有機層は、水洗浄、塩基性水洗浄又は酸性水洗浄に付してもよく、水洗浄、塩基性水洗浄又は酸性水洗浄等は繰り返し行ってもよい。

ピロリジノン化合物（２）を含む有機層は、そのまま次工程に使用してもよいし、溶媒を留去させる等により、ピロリジノン化合物（２）を単離し、単離したピロリジノン化合物（２）を次工程に使用してもよい。ピロリジノン化合物（２）は、カラムクロマトグラフィー精製、再結晶等の方法により精製した後に、次工程に使用してもよい。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

〔工程Ａ〕：（１Ｒ，５Ｓ）－３－ベンジル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２－オール（化合物Ａ）の合成

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ベンジル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２－オン（化合物Ｅ）６４．６ｇ（３００ｍｍｏｌ）、カリウムtert-ブトキシド６．７０ｇ（５９．７ｍｍｏｌ）及びトルエン１２９ｇを混合して、－１１℃に冷却した。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のトルエン溶液（７０％重量濃度、２４０ｍｍｏｌ）６９．３ｇを１時間２０分かけて－１０℃で滴下し、同温度で２時間２０分撹拌した。反応混合物を２％水酸化ナトリウム水溶液１９５ｇとグルコン酸ナトリウム９．８ｇの混合液に、１０℃で２０分間かけて滴下した。その後、静置、分液し、得られた有機層を２％水酸化ナトリウム水溶液１３０ｇで２回、２％水酸化ナトリウム水溶液６６ｇで１回、５％食塩水６６ｇで１回洗浄した。得られ

た有機層を無水硫酸マグネシウム 11 g で乾燥し、減圧条件下に濃縮して溶媒を留去し、化合物 A 61.2 g (282 mmol : 収率 93.9%)^{*)} を含む白色結晶 62.4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.33~7.26 (5H, m), 4.18 (1H, s),
 5 3.87 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.10 (1H, dd), 2.62 (1H, d), 1.35~1.28 (2H, m), 1.08 (3H, s), 0.96 (3H, s)

*) HPLC を用いて下記条件で定量分析した。

[HPLC 条件]

10 カラム : CAPCELLPAC C18 MGIII、4.6 mmφ × 100 mm, 3 μm (資生堂製)

流速 : 1.35 ml/min

検出波長 : UV 220 nm

移動相 : A 液 (0.1% リン酸) / B 液 (アセトニトリル)

15 グラジエント条件 :

時間 (分)	0	45
A 液	95	30
B 液	5	70

カラム温度 : 35°C

実施例 2

[工程 A] : 化合物 A の合成

化合物 E 10.0 g (46.4 mmol)、ナトリウムメトキシド 0.50 g (9.25 mmol) 及びトルエン 20 g を混合して、10°C に冷却した。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のトルエン溶液 (70% 重量濃度、30.2 mmol) 8.72 g を 2 時間かけて 10°C で滴下し、同温度で 3 時間攪拌した。この反応混合液を HPLC で分析した。ここで、HPLC 条件は実施例 1 の HPLC 条件と同じである。

25 原料から生成物への転化率 : 99.8%

転化率 (%) : (化合物A + 過還元体) / (化合物A + 過還元体 + 原料) × 100

転化率 (%) は他の実施例でも同様に計算される。

化合物Aと(1R, 5S)-3-ベンジル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.

1.0]ヘキサン(過還元体)との比: 100.0/0.0

5 化合物AのHPLC面積百分率: 98.9%

実施例3

〔工程A〕: 化合物Aの合成

10 化合物E: 1.00g (4.64mmol)、カリウムtert-ブトキシド0.10g (0.89mmol)及びテトラヒドロフラン2.0gを混合して、-10℃に冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、4.74mmol)1.37gを20分間かけて-10℃で滴下し、同温度で25時間攪拌した。反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は下記の通りである。

原料から生成物への転化率: 98.3%

15 化合物Aと過還元体との比: 99.4/0.6

化合物AのGC面積百分率: 96.6%

〔GC条件〕

20 カラム: DB-1701, 0.25mmφ×30m, 0.25μm (J&W Scientific社製)

検出方法: FID

流速: 1ml/min (ヘリウム)

カラム温度:

時間 (分)	0	10	46	55
温度 (℃)	100	100	280	280

インジェクター温度: 150℃

検出器温度: 280℃

25 実施例4

〔工程A〕: 化合物Aの合成

化合物E 1.00 g (4.64 mmol)、カリウム tert-ブトキシド 100 mg (0.89 mmol) 及びメチル tert-ブチルエーテル 2.0 g を混合して、 -10°C に冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、3.77 mmol) 1.09 g を20分間かけて -10°C で滴下し、同温度で22時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：99.2%

化合物Aと過還元体との比：99.8/0.2

化合物AのGC面積百分率：97.7%

10 実施例5

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.00 g (4.64 mmol)、カリウム tert-ブトキシド 0.10 g (0.89 mmol) 及びテトラヒドロフラン 2.0 g を混合して、 -10°C に冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、3.77 mmol) 1.09 g を20分間かけて -10°C で滴下し、同温度で1時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から化合物Aへの転化率：98.7%

化合物Aと過還元体との比：99.6/0.4

20 化合物AのGC面積百分率：97.1%

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.50 g (6.97 mmol)、カリウム tert-ブトキシド 0.16 g (1.40 mmol) 及びテトラヒドロフラン 3.0 g を混合して、 20°C に加熱した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、5.68 mmol) 1.64 g を20分間かけて 20°C で滴下して、同温度で25時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：98.1%

化合物Aと過還元体との比：99.7/0.3

化合物AのGC面積百分率：96.1%

実施例7

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.50 g (6.97 mmol)、カリウムtert-ブトキシド0.16 g
(1.40 mmol)及びテトラヒドロフラン3.0 gを混合して、40°Cに加熱した。
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のトルエン溶液(70%
重量濃度、5.68 mmol)、1.64 gを20分間かけて40°Cで滴下して、同温度
で25時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のため
のGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：98.2%

化合物Aと過還元体との比：99.0/1.0

化合物AのGC面積百分率：88.8%

実施例8

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.50 g (6.97 mmol)、ナトリウムメトキシド38 mg (0.70 mmol)及びテトラヒドロフラン3.0 gを混合して、-10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量
濃度、5.68 mmol) 1.64 gを20分間かけて-10°Cで滴下し、同温度で2
5時間攪拌した。この反応混合液をHPLCで分析した。分析のためのHPLC条件は
実施例1のHPLC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：99.9%

化合物Aと過還元体との比：97.8/2.2

化合物AのHPLC面積百分率：96.7%

実施例9

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.50 g (6.97 mmol)、ナトリウムメトキシド75 mg (1.39 mmol)及びテトラヒドロフラン3.0 gを混合して、-10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量
濃度、5.68 mmol) 1.64 gを20分間かけて-10°Cで滴下し、同温度で1

時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から化合物Aへの転化率：98.4%

化合物Aと過還元体との比：99.2/0.8

5 化合物AのGC面積百分率：92.7%

実施例10

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.50 g (6.97 mmol)、ナトリウムメトキシド151 mg (2.79 mmol) 及びテトラヒドロフラン3.0 gを混合して、-10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、5.67 mmol) 1.64 gを20分間かけて-10°Cで滴下し、同温度で25時間攪拌した。この反応混合液をHPLCで分析した。分析のためのHPLC条件は実施例1のHPLC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：100.0%

15 化合物Aと過還元体との比：99.7/0.3

化合物AのHPLC面積百分率：98.5%

実施例11

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.50 g (6.97 mmol)、ナトリウムエトキシド95 mg (1.40 mmol) 及びテトラヒドロフラン3.0 gを混合して、-10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、5.68 mmol) 1.64 gを20分間かけて-10°Cで滴下し、同温度で25時間攪拌した。この反応混合液をHPLCで分析した。分析のためのHPLC条件は実施例1のHPLC条件と同じである。

25 原料から生成物への転化率：99.8%

化合物Aと過還元体との比：99.7/0.3

化合物AのHPLC面積百分率：98.1%

実施例12

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 0.43 g (含量99.3%、1.86 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン0.17 g (1.93 mmol) 及びテトラヒドロフラン3.7 gを混合して、-10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、2.98 mmol) 0.86 gを20分間かけて-10°Cで滴下し、同温度で22時間攪拌した。その後、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のトルエン溶液(70%重量濃度、2.04 mmol) 0.59 gを-10°Cで滴下し、同温度で3時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

10 原料から化合物Aへの転化率：95.3%

化合物Aと過還元体との比：100/0

化合物AのGC面積百分率：95.3%

実施例13

〔工程A〕：化合物Aの合成

15 化合物E 1.00 g (4.64 mmol)、N,N,N',N'',N''-ペンタメチルジエチレントリアミン0.40 g (2.32 mmol) 及びテトラヒドロフラン2.0 gを混合して、-10°Cに冷却した。その後、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のトルエン溶液(70%重量濃度、7.58 mmol) 2.19 gを20分かけて-10°Cで滴下し、同温度で25時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：98.3%

化合物Aと過還元体との比：80/20

化合物AのGC面積百分率：78.3%

25 実施例14

〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.00 g (4.64 mmol)、1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-メチルピペラジン0.40 g (2.34 mmol) 及びテトラヒドロフラン2.0 gを混合して、-10°Cに冷却した。水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナ

トリウムのトルエン溶液（70%重量濃度、7.58 mmol）2.19 gを20分間かけて-10℃で滴下し、同温度で25時間攪拌した。その後、この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

5 原料から生成物への転化率：98.1%

化合物Aと過還元体との比：82/18

化合物AのGC面積百分率：79.6%

実施例15

〔工程A〕：化合物Aの合成

10 化合物E 1.00 g（4.64 mmol）、ビス（2-ジメチルアミノエチル）エーテル0.37 g（2.31 mmol）及びテトラヒドロフラン2.0 gを混合して、-10℃に冷却した。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のトルエン溶液（70%重量濃度、7.58 mmol）2.19 gを20分間かけて-10℃で滴下し、滴下終了後に同温度で25時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：97.9%

化合物Aと過還元体との比：85/15

化合物AのGC面積百分率：83.2%

実施例16

20 〔工程A〕：化合物Aの合成

化合物E 1.00 g（4.64 mmol）、ビス（2-モルホリノエチル）エーテル0.56 g（2.29 mmol）及びテトラヒドロフラン2.0 gを混合して、-10℃に冷却した。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のトルエン溶液（70%重量濃度、7.58 mmol）2.19 gを20分間かけて-10℃で滴下し、同温度で25時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のためのGC条件は実施例3のGC条件と同じである。

原料から生成物への転化率：97.8%

化合物Aと過還元体との比：81/19

化合物AのGC面積百分率：77.1%

実施例 17

〔工程 A〕：化合物 A の合成

化合物 E 1.00 g (4.64 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン 0.31 g (2.32 mmol) 及びテトラヒドロフラン 2.0 g を混合して、 -10°C に冷却した。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のトルエン溶液 (70%重量濃度、7.58 mmol) 2.19 g を 20 分間かけて -10°C で滴下して、同温度で 25 時間攪拌した。この反応混合液をガスクロマトグラフィーで分析した。分析のための GC 条件は実施例 3 の GC 条件と同じである。

原料から生成物への転化率：97.9%

10 化合物 A と過還元体との比：94/6

化合物 A の GC 面積百分率：89.0%

実施例 18

〔工程 A+B〕：(1R, 2S, 5S)-3-ベンジル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニトリル (化合物 B) の合成

15 化合物 E 20.0 g (92.9 mmol)、ナトリウムメトキシド 1.00 g (18.5 mmol) 及びテトラヒドロフラン 40.0 g を混合して、 -10°C に冷却した。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のトルエン溶液 (70%重量濃度、74.3 mmol) 21.46 g を 2 時間かけて -10°C で滴下し、同温度で 21 時間攪拌した。反応混合物をグルコン酸ナトリウム 6.35 g (29.1 mmol) とシアン化ナトリウム 5.46 g (111.4 mmol) と水 40 g の混合液に 30 分間かけて 5°C で滴下し、さらに、酢酸 1.67 g (27.8 mmol) を 5°C で滴下し、同温で 12 時間攪拌した後、トルエン 10 g を加え攪拌後、静置、分液した。得られた有機層を水酸化ナトリウム水溶液 89 g (2.0%重量濃度) で 4 回洗浄後、更に食塩水 42 g (4.8%重量濃度) で洗浄した。得られた有機層を減圧条件下に溶媒を留去後、化合物 B 21.2 g (93.5 mmol、収率 100%) を含む溶液を 27.0 g 得た。ここで、収率は HPLC を用いて下記の条件で定量した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33–7.23 (5H, m), 3.83–3.70 (3H, m), 2.98 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$) 2.82 (1H, dd, $J=5\text{ Hz}$)

z, 1.0 Hz), 1.47 (1H, d, J=8 Hz), 1.37 (1H, dd, J=4 Hz, 7 Hz), 1.29 (3H, s), 0.99 (3H, s)

[HPLC条件]

カラム: ZORBAX CN, 4.6mmφ×250mm, 5μm (アジレント製)

5 流速: 1.00ml/min

検出波長: UV 220nm

移動相: A液 (ヘキサン) / B液 (テトラヒドロフラン)

グラジエント条件:

時間 (分)	0	5	30
A液 (%)	95	95	75
B液 (%)	5	5	25

カラム温度: 25°C

10 実施例 19

〔工程A+B〕: 化合物Bの合成

化合物E 10.0g (46.45mmol)、ナトリウムメトキシド0.50g (9.29mmol) 及びテトラヒドロフラン20gを混合して、20°Cに冷却した。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のトルエン溶液 (70%重量濃度、37.15mmol) 10.73gを2時間かけて20°Cで滴下し、同温度で1時間攪拌した。この時点で、実施例1と同じHPLC条件で、転化率及び化合物Aと過還元体との比を算出した。反応混合物をグルコン酸ナトリウム1.52g、シアン化ナトリウム2.73g及び水20gの混合液に4~7°Cの間を保ちながら滴下し、同温で15時間攪拌し、さらに、次亜塩素酸ナトリウム水14.4g (12%重量濃度) を同温で滴下し、トルエン10gを加えた。その後、攪拌し、静置、分液した。得られた有機層を塩化ナトリウム水溶液20g (10%重量濃度) にて、同温で1回洗浄後、更に水20gで2回洗浄した。得られた有機層を減圧条件下に溶媒を留去後、化合物B 10.3g (収率97.6%) を含む溶液を得た。収率は実施例18と同じHPLC条件で求めた。

25 原料から生成物への転化率: 99.8%

化合物Aと過還元体との比：99.3/0.7

実施例20

〔工程A+B〕：化合物Bの合成

化合物E 10.0 g (46.45 mmol)、ナトリウムメトキシド0.50 g (9.29 mmol) 及びトルエン20 gを混合して、10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、37.15 mmol) 10.73 gを2時間かけて10°Cで滴下し、同温度で16時間撹拌した。この時点で、実施例1と同じHPLC条件で、転化率及び化合物Aと過還元体との比を算出した。反応混合物をグルコン酸ナトリウム1.52 g、シアン化ナトリウム2.73 g、酢酸1.39 g、及び水20 gの混合液に4~8°Cの間を保ちながら滴下し、同温で24時間撹拌し、さらに、次亜塩素酸ナトリウム水14.4 g (12%重量濃度)を同温で滴下し、トルエン10 gを加えた。その後、撹拌し、静置、分液した。得られた有機層を塩化ナトリウム水溶液20 g (10%重量濃度)にて、同温で1回洗浄し、更に水20 gで2回洗浄した。得られた有機層を減圧条件下に溶媒を留去後、化合物B 9.90 g (収率94.3%)を含む溶液を得た。収率は実施例18と同じHPLC条件で求めた。

原料から生成物への転化率：99.8%

化合物Aと過還元体との比：99.2/0.8

実施例21

〔工程A+B〕：化合物Bの合成

化合物E 10.0 g (46.45 mmol)、ナトリウムメトキシド0.50 g (9.29 mmol) 及びトルエン20 gを混合して、10°Cに冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、37.15 mmol) 10.73 gを2時間かけて10°Cで滴下し、同温度で2時間撹拌した。この時点で、実施例1と同じHPLC条件で、転化率及び化合物Aと過還元体との比を算出した。その後、該反応混合液をグルコン酸ナトリウム1.52 g、シアン化ナトリウム2.73 g、イソプロピルアルコール5.0 g、及び水20 gの混合液に5~7°Cの間を保ちながら滴下し、同温で18時間撹拌した。得られた反応混合液に次亜塩素酸ナトリウム水14.4 g (12%重量濃度)を同温で滴下し、更にトルエン10 gを加

え攪拌した。その後、亜硫酸ナトリウム水溶液 14.6 g (10%重量濃度) を同温で滴下し、攪拌後、静置、分液した。得られた有機層を塩化ナトリウム水溶液 20 g (10%重量濃度) にて、同温で 1 回洗浄し、更に水 20 g で 2 回洗浄した。得られた有機層を減圧条件下に溶媒を留去後、化合物 B 10.00 g (収率 96.0%) を含む溶液を得た。収率は実施例 18 と同じ HPLC 条件で求めた。

原料から生成物への転化率：99.8%

化合物 A と過還元体との比：99.3/0.7

実施例 22

〔工程 A+B〕：化合物 B の合成

10 化合物 E 14.0 g (65.0 mmol)、カリウム tert-ブトキシド 1.46 g (13.0 mmol) 及びテトラヒドロフラン 28.0 g を混合して、 -10°C に冷却した。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のトルエン溶液(70%重量濃度、52.0 mmol) 15.0 g を 2 時間かけて -10°C で滴下し、同温で 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸のメタノール溶液 2.42 g (48.3%重量濃度) に滴下した。この反応液にシアン化ナトリウム水溶液 17.8 g (21.5%重量濃度、78.2 mmol) を 35 分間かけて 5°C で滴下し、同温で 11 時間攪拌した。その後、酢酸 0.78 g を 5 分間かけて 5°C で滴下し、同温で 15 時間攪拌した。さらに、同温で、シアン化ナトリウム 0.32 (6.52 mmol) を加え、3 時間攪拌し、さらに同温でシアン化ナトリウム 0.64 g (13.1 mmol) を加え、3 時間攪拌した。得られた反応混合液をグルコン酸ナトリウム 4.44 g と水酸化ナトリウム水溶液 49.0 g (2.85%重量濃度) の混合液に 10°C で滴下し、同温で攪拌後、静置、分液した。得られた有機層を水酸化ナトリウム水溶液 62.5 g (2.0%重量濃度) で 3 回洗浄後、更に食塩水 29.4 g (4.8%重量濃度) で洗浄した。得られた有機層を減圧条件下に溶媒を留去後、化合物 B 13.44 g (59.4 mmol、収率 91%) を含む溶液 17.8 g を得た。収率は GC を用いて下記の条件で定量した。

〔GC 条件〕

カラム：DB-1, $0.25\text{ mm}\phi \times 30\text{ m}$, $0.25\text{ }\mu\text{m}$ (J&W Scientific 社製)

検出方法：FID

流速： 1 ml/min (ヘリウム)

カラム温度：

時間 (分)	0	10	46	55
温度 (°C)	100	100	280	280

インジェクター温度： 150°C

検出器温度： 280°C

5 実施例 23

〔工程 B〕：化合物 B の塩酸塩の合成

化合物 B 7.38 g (32.6 mmol) を含む濃縮物 8.83 g に酢酸エチル 20 ml 及びメチルエチルケトン 20 ml を加え、0°C に冷却した。その後、4 N HCl 酢酸エチル溶液 9 ml を滴下し、0°C で 25 分攪拌した後、析出した結晶を濾過した。得られた結晶をメチルエチルケトン 15 ml で洗浄し、減圧乾燥して、化合物 B の塩酸塩 7.60 g (28.9 mmol、収率 88.7%) を含む白色結晶を 7.60 g 得た。収率は HPLC を用いて実施例 18 と同じ HPLC 条件で定量した。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.57 (1H, s), 7.55~7.12 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.24 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 2.73 (1H, br. s), 2.49 (1H, br. s), 1.27 (3H, s), 0.88 (3H, s).

実施例 24

〔工程 C〕：メチル (1R, 2S, 5S) - 3-ベンジル-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボキシレート (化合物 C1) の合成

化合物 B 15.0 g (66.3 mmol) 及びメタノール 23.8 g を混合して、-30°C に冷却した後、塩化水素ガス 37.2 g (1.02 mol) を 2 時間 30 分かけて -10°C 以下で吹き込み、-15°C ~ -10°C の間で 2 時間攪拌した。その後、得られた反応混合液を水 300 g に 20°C 以下で滴下した。滴下終了後、20°C で攪拌しながら、炭酸カリウム 70.4 g (0.51 mol) で pH 9 に調整し、トルエン 100 ml で 2 回抽出した。得られた有機層を合わせて混合し、5% 食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。得られた濾液は減圧濃縮によ

り溶媒を留去して、化合物C 1 14.4 g (55.5 mmol : 収率83.7%) を含む溶液を16.0 g 得た。収率はGCを用いて実施例22と同じGC条件で定量した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30–7.19 (5H, m), 3.73 (2H, d, $J=16\text{ Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.52 (1H, s), 3.15 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$, 5 Hz), 2.69 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 1.37–1.30 (2H, m), 1.17 (3H, s), 1.00 (3H, s)

実施例25

〔工程C〕：化合物C 1の合成

化合物Bの塩酸塩 2.63 g (10.0 mmol) とメタノール0.48 g、及びトルエン15.8 gを混合して、 -10°C に冷却後、 -10°C 以下に保ちながら、塩化水素ガスを約2時間かけて吹き込んだ。この混合液を -10°C で18.5時間攪拌した後、 25°C に昇温した。その後、塩化チオニル1.78 g (15.0 mmol) とメタノール溶液3.20 gを順に $25\sim 30^\circ\text{C}$ の間で滴下した。滴下終了後、反応混合物を 66°C に加熱し、同温で9.5時間攪拌した。その後、更に塩化チオニル1.19 g (10.0 mmol) を加え、 66°C で2時間攪拌した。この反応混合液を室温まで冷却し、炭酸ナトリウム水溶液 (7%重量濃度) 3.2 gを滴下し、攪拌後、静置、分液した。得られた有機層を塩化ナトリウム水 (5%重量濃度) で洗浄し、化合物C 1 2.07 g (8.0 mmol : 収率80.0%) を含む有機層を得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例26

〔工程C〕：化合物C 1の合成

化合物B 4.32 g (19.1 mmol) を含むトルエン溶液10.2 gにトルエン21.8 gとメタノール0.83 gを混合し、 -10°C に冷却した。この混合液にメタンズルホン酸1.92 g (20.0 mmol) を -10°C で15分間かけて滴下した後、塩化水素ガス6.5 g (178.3 mmol) を -10°C 以下を保ちながら吹き込んだ。反応混合物を -10°C で1.5時間攪拌した後、 5°C で20時間攪拌した。その後、 20°C まで加熱し、 $20\sim 30^\circ\text{C}$ の間でメタノール9.61 gを滴下した後、メタンズルホン酸7.69 g (80.0 mmol) を滴下した。滴下終了後、該反応混合液を 60°C まで加熱し、同温で23.5時間攪拌した。その後 25°C まで冷却し、水30 gを加え、

アンモニア水 6.45 g (25%重量濃度) で pH 7.6 に調整した。この混合溶液を濾過した後、静置、分液した。得られた有機層には化合物 C 1 4.05 g (15.6 mmol : 収率 81.7%) が含まれていた。収率は HPLC を用いて実施例 1 と同じ HPLC 条件で定量した。

5 実施例 27

〔工程 C〕 : (1R, 2S, 5S) - 3-ベンジル-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボキサミド (化合物 C 2) の合成

塩酸 (45%重量濃度) 36.8 g に、化合物 B を 12.0 g (53.0 mmol) を含むトルエン溶液 55.8 g を 4~7°C で 2 時間かけて滴下し、同温で 23 時間攪拌した。該反応混合液に水 19.4 g を加えた後、水酸化ナトリウム水溶液 (48%重量濃度) 35.8 g を滴下し、pH を 10 に調整した。この混合液を攪拌後、静置、分液した。得られた水層に塩化ナトリウム水溶液 (5%重量濃度) 26.6 g を加え洗浄した。得られた有機層を減圧条件下に溶媒を留去後、化合物 C 2 11.9 g (48.7 mmol、収率 91.9%) を含む溶液を得た。収率は HPLC を用いて実施例 1 と同じ条件で定量した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36-7.24 (6H, m), 5.58 (1H, br. s), 3.79 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3.58 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 6 Hz), 3.19 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 2.38 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 2 Hz), 1.49 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, 2 Hz), 1.34~1.39 (1H, m), 1.04 (3H, s), 0.96 (3H, s)。

実施例 28

〔工程 C〕 : 化合物 C 2 の合成

塩酸 (35%重量濃度) 173.3 g に化合物 B を 37.6 g (166.2 mmol) を含むトルエン溶液 53.7 g を 17°C で 20 分かけて滴下し、同温で 48 時間攪拌した。反応混合物に水 76 g とトルエン 115 g を加えた後、水酸化ナトリウム水溶液 (48%重量濃度) 142 g を滴下し、pH を 9 に調整した。静置、分液し、得られた水層にトルエン 78 g を加え攪拌し、静置、分液した。得られた有機層を全て混合した後、塩化ナトリウム水溶液 84 g (5%重量濃度) を加え洗浄した。得られた有機層を減圧

条件下に溶媒を留去後、化合物C 2 34.6 g (141.6 mmol、収率85.2%)を含む溶液を得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例29

〔工程C〕：化合物C 2の合成

- 5 塩酸(35%重量濃度)23.1 g、化合物Bを5.04 g (22.3 mmol)を含むトルエン溶液5.90 gを混合し、15℃で4時間攪拌した後、塩化水素ガスを同温で10.9 g吹き込み、さらに2時間攪拌した。反応混合物にトルエン16 g、水酸化ナトリウム水溶液(30%重量濃度)67 gを滴下し、pHを7に調整した。静置、分液した水層をトルエン10 gで抽出した。得られた有機層を混合し化合物C 2 4.4
- 10 2 g (18.1 mmol、収率88.6%)を含む溶液を得た。。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例30

〔工程C〕：化合物C 2の合成

- 化合物B 10.0 g (44.2 mmol)を含むトルエン溶液81.7 gとメタノール2.12 g (66.3 mmol)を混合し、0℃に冷却した後、塩化水素ガスを0～6℃の間で1時間吹き込み、10℃に昇温した。同温で3時間攪拌後、塩化水素ガスを10℃で10分間吹き込み、1時間攪拌した。さらに、10℃で塩化水素ガスを5分間吹き込み、1時間攪拌した。さらに、塩化水素ガスを10℃で5分間吹き込み、1時間攪拌した。さらに、塩化水素ガスを10℃で5分間吹き込み、15時間攪拌した。反応
- 20 混合物に水酸化ナトリウム水溶液(5%重量濃度)29 g及び水酸化ナトリウム水溶液(15%重量濃度)35 gを滴下し、pH12に調整した。この混合液を攪拌後、静置、分液してトルエン層を得た。水層にトルエン50 gを加え、抽出した。得られたトルエン層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、化合物C 2 9.14 g (37.4 mmol、収率84.6%)を含む溶液を得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC
- 25 条件で定量した。

実施例31

〔工程C〕：化合物C 1の塩酸塩の合成

5℃に冷却したメタノール32 gに発煙硫酸21.4 g (25%重量濃度、66.9 mmol)を5～15℃の間で1.5時間かけて滴下した後、74℃に加熱した。同温

で0.5時間攪拌した後、化合物C2 8.0 g (32.7 mmol)を含むトルエン溶液15.3 gを74℃で0.5時間かけて滴下し、同温で10時間攪拌した。反応混合物を25℃まで冷却し、トルエン16 gを加え、攪拌した。このトルエン混合液とアンモニア水19.9 g (28%重量濃度)を同時に、5℃の水17.6 gにpH9~11の間を保ちながら滴下した。滴下終了後、該混合液に水16 gを加え攪拌後、静置、分液してトルエン層を得た。水層をトルエン16 gで抽出した。得られたトルエン層を合わせ、水16 gで洗浄し、減圧条件下に溶媒を留去して、化合物C1 8.09 g (31.2 mmol : 収率95.2%)を含む濃縮液9.75 gを得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

- 10 この濃縮液にトルエン55 g及び、塩化水素2-プロパノール溶液4.8 g (28%重量濃度)を5℃で滴下し、同温で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾過した。得られた結晶をトルエン8 gと2-プロパノール0.8 gの混合溶液で洗浄後、さらにトルエン16 gで洗浄し、減圧乾燥して、化合物C1の塩酸塩 8.28 g (28.0 mmol : 収率85.5%)を含む白色結晶を9.02 g得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。
- 15

実施例32

〔工程C〕：化合物C1の塩酸塩の合成

- 化合物C2 34.7 g (142 mmol)を含むトルエン溶液53.1 gとメタノール69.5 gを混合して、濃硫酸71.2 g (98%重量濃度、711 mmol)を25~45℃の間で30分かけて滴下した。反応混合物を60~65℃に加熱し、同温で40時間攪拌した後、室温まで冷却した。その後、トルエン70 gを加え、攪拌した後、このトルエン混合液とアンモニア水50.2 g (28%重量濃度)を同時に、水76 gにpH9~11の間を保ちながら滴下した。滴下終了後、該混合液を、静置、分液し、得られた有機層を水70 gで洗浄した。この有機層を減圧条件下に溶媒を留去し、化合物C1 32.6 g (125.6 mmol : 収率88.4%)を含む濃縮液52.7 gを得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。
- 25

この濃縮液にトルエン208 gを加え、塩化水素2-プロパノール溶液23.1 g (25%重量濃度)を7~12℃で滴下し、同温で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾過した。得られた結晶をトルエン35 gと2-プロパノール4 gの混合溶液で洗浄後、更

にトルエン70 gで洗浄し、減圧乾燥して、化合物C2の塩酸塩 35.2 g (118.8 mmol : 収率83.6%)を含む白色結晶を36.6 g得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例33

5 [工程C] : 化合物C1の合成

化合物C2 0.37 g (1.51 mmol)を含むトルエン溶液0.44 g、トルエン2.6 g及びメタノール0.77 gを混合して、メタンスルホン酸0.58 g (7.49 mmol)を25~50°Cの間で約5分間かけて滴下した。該反応混合液を66°Cに加熱し、同温で24時間攪拌した後、室温まで冷却した。該反応混合溶液には化合物
10 C1 0.38 g (1.47 mmol : 収率97.5%)が含まれていた。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例34

[工程D] : メチル(1R, 2S, 5S)-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート 塩酸塩(化合物D)の合成

15 化合物C1 3.23 g (12.5 mmol)、35%塩酸1.43 g (13.7 mmol)、10%Pd/C(50%含水タイプ)0.59 g及びメタノール22.7 gを混合し、45°Cに昇温し、反応容器を水素ガスで置換し、同温で5時間攪拌した。反応容器を開放した後、トルエンを加えて減圧条件下、溶媒を留去して、化合物D 2.28 g (11.1 mmol : 収率88.8%)を含む固体を3.23 g得た。収率はHPLC
20 Cを用いて下記の条件で定量した。

[HPLC条件]

カラム : Waters Xbridge C18, 4.6 mmφ × 150 mm, 3.5 μm (Waters社製)

流速 : 1.0 ml/min

25 検出波長 : UV 210 nm

移動相 : A液 (10 mM Na₂HPO₄水溶液/アセトニトリル=95/5)

B液 (アセトニトリル/水=80/20)。

グラジエント条件 :

時間 (分)	0	30
A液	100	10
B液	0	90

カラム温度：40℃

実施例35

〔工程D〕：化合物Dの合成

化合物C1の塩酸塩 12.0 g (含量96.1%、39.0 mmol)、10% Pd / C (50%含水タイプ) 及び2-プロパノールを混合し、反応容器内を窒素置換した後、水素ガスで0.40 MPaに加圧し、25℃で8時間攪拌した。反応容器を解圧した後、50℃に加熱し、ガラスフィルターに濾過助剤0.60 gをプレコートし、反応混合液を濾過した。さらに濾過残渣を50℃の2-プロパノールで洗浄し、得られた洗液は濾液と混合した。この混合物 (40.0 g) 中には化合物D 7.85 g (38.2 mmol : 収率97.9%) が含まれていた。収率はHPLCを用いて実施例34と同じHPLC条件で定量した。

この混合液40.0 gを22.1 gまで濃縮後、2-プロパノール5.6 gを加え、40℃に加熱し、化合物Dの種晶0.01 gを加え、1時間攪拌した。その後、同温でメチル t-ブチルエーテルを39.6 gを1.5時間かけて滴下した後、1時間攪拌し、-5℃に冷却した。-5℃で17時間攪拌した後、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を-5℃の2-プロパノール11.5 gとメチル t-ブチルエーテル5.8 gの混合液で洗浄し、さらに、-5℃のメチル t-ブチルエーテル8.6 gで洗浄し、減圧乾燥して、化合物D 7.1 g (含量100%、34.6 mmol : 収率88.6%) を含む白色結晶を得た。収率はHPLCを用いて実施例34と同じHPLC条件で定量した。

実施例36

(1R, 5S)-3-ベンジル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (化合物E) の合成

200 mLオートクレーブに (1R, 5S)-6,6-ジメチル-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (化合物F) を15.0 g (118.6 mmol) 含むトルエン溶液19.3 gとベンジルアミン25.7 g (239.7 mmol) と水

64. 8 g (3.6 mmol) を仕込み、混合した後、0.9 MPa の圧力条件下、180°C に加熱した。同温で10時間攪拌し、35°C に冷却した後、反応混合物に1 N 塩酸を12.2 g (117.1 mmol) 滴下して、pH 4 に調整した。該反応混合液をメチル tert-ブチルエーテル45 g で2回抽出した。該反応マスを定量した結果、化合物Eを24.1 g (111.8 mmol、収率94.3%) 含んでいた。得られた有機層を混合し、水45 g で1回洗浄し、有機層を減圧条件下に濃縮して溶媒を留去した。濃縮液にヘプタン64 g を加え、65°C に昇温後、活性炭を1.5 g 加え、同温で0.5時間攪拌した。この混合物を濾過し、ヘプタン45 g で、濾過残渣を洗浄した。得られた濾液と洗浄液を混合し、減圧条件下に濃縮して溶媒を留去した。得られた濃縮液にヘプタン60 g を加え、47°C に昇温し、(1R, 5S)-3-ベンジル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを0.02 g 加え、1時間攪拌した。その後、5°C まで冷却し、析出した結晶を濾過した。得られた結晶をさらに5°C のヘプタン38 g で洗浄した後、減圧乾燥して、化合物Eを21.52 g (99.9 mmol、収率84.3%) 含む白色結晶を21.57 g 得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34~7.24 (5H, m), 4.50 (1H, d, $J=14\text{ Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 3.37 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}, 11\text{ Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 1.85 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.58 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$), 1.09 (3H, s), 0.94 (3H, s)

実施例37

化合物Eの合成

200 mL オートクレーブに化合物Fを7.58 g (60.1 mmol) 含むトルエン溶液9.82 g とベンジルアミン 12.87 g (120 mmol) と水32.5 g (1.80 mmol) を仕込み、混合した後、0.7 MPa の圧力条件下、170°C に加熱した。同温で15時間攪拌し、化合物Eを12.3 g (57.3 mmol、収率95.6%) 含む反応混合液を得た。収率はHPLCを用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例38~43

化合物Eの合成

実施例37に記載の水量を表1に記載の量に代え、水量以外は実施例37と同様に
て反応を行った。結果を表1に示す。

[表1]

	実施例38	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43
化合物F	11.34g	15.12g	7.58g	7.57g	3.79g	1.89g
	89.9mmol	119.9mmol	60.1mmol	60.0mmol	30.0mmol	15.0mmol
水量	1.62g	6.48g	10.90g	21.61g	54.01g	56.80g
	89.9mmol	359.6mmol	0.61mol	1.20mol	3.00mol	3.16mol
収率	52.70%	87.30%	92.60%	92.90%	94.90%	90.50%

実施例44

化合物Eの合成

200mLオートクレーブに化合物Fを11.36g(90.1mmol)含むトル
エン溶液14.71gとベンジルアミン19.3g(180mmol)と水16.2g
(899mmol)とメタノール22.7gを仕込み、混合した後、1.0MPaの圧
力条件下、160℃に加熱した。同温で21時間攪拌し、化合物Eを17.5g(81.
3mmol、収率90.3%)含む反応混合物を得た。収率はHPLCを用いて実施例
1と同じHPLC条件で定量した。

実施例45

化合物Eの合成

200mLオートクレーブに化合物F 5.05g(39.6mmol、含量99.0%)
とベンジルアミン 8.49g(79.3mmol)と水17.96gとメタノール10.
03gを仕込み、混合した後、0.9MPaの圧力条件下、165℃に加熱した。同温
で12時間攪拌し、化合物Eを8.39g(39.0mmol、収率98.5%)含む
反応混合物を得た。

その後、35%塩酸3.99gを加えpH5とした後、トルエン15gで2回抽出し
た。得られた有機層を合わせ、減圧条件下に濃縮して溶媒を留去後、ヘプタン23gを
流入した。10℃に冷却し、析出した結晶を濾過、ヘプタン14gで洗浄、乾燥した。
化合物Eの結晶 7.05g(32.7mmol、収率82.5%)を得た。収率はHPLC
を用いて実施例1と同じHPLC条件で定量した。

実施例 4 6

化合物 E の合成

200 mL オートクレーブに化合物 F を 11.34 g (90.0 mmol) 含むトルエン溶液 14.69 g とベンジルアミン 16.39 g (153 mmol) と水 16.2 g (900 mmol) とメタノール 22.78 g を仕込み、混合した後、1.2 MPa の圧力条件下、170°C に加熱した。同温で 15 時間攪拌し、化合物 E を 17.96 g (83.4 mmol、収率 92.8%) 含む反応混合物を得た。収率は HPLC を用いて実施例 1 と同じ HPLC 条件で定量した。

実施例 4 7

化合物 E の合成

200 mL オートクレーブに化合物 F を 7.57 g (60.0 mmol) 含むトルエン溶液 9.80 g とベンジルアミン 32.1 g (300 mmol) と水 10.8 g (600 mmol) を仕込み、混合した後、0.6 MPa の圧力条件下、170°C に加熱した。同温で 15 時間攪拌し、化合物 E を 11.8 g (54.9 mmol、収率 91.5%) 含む反応混合液を得た。収率は HPLC を用いて実施例 1 と同じ HPLC 条件で定量した。

実施例 4 8

化合物 E の合成

200 mL オートクレーブに化合物 F を 11.34 g (89.9 mmol) 含むトルエン溶液 14.69 g とベンジルアミン 19.26 g (179.8 mmol) と水 16.25 g とメタノール 22.71 g と p-トルエンスルホン酸・1 水和物 3.51 g (18.0 mmol) を仕込み、混合した後、1.2 MPa の圧力条件下、170°C に加熱した。同温で 15 時間攪拌し、得られた反応混合液を定量した。化合物 E の化合物 F に対する収率は、95.4% であった。収率は HPLC を用いて実施例 1 と同じ HPLC 条件で定量した。

実施例 4 9

化合物 E の合成

100 mL オートクレーブに化合物 F を 3.78 g (30.0 mmol) 含むトルエン溶液 4.90 g とベンジルアミン 3.54 g (33.0 mmol) と水 5.5 g (3

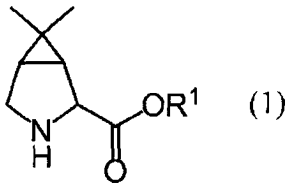
0.5 mmol) と γ アルミナ 0.38 g (3.00 mmol) を仕込み、混合してオートクレーブ中で 170°C に加熱した。同温で 15 時間攪拌し、得られた反応混合液に水を加え攪拌した後、分液し、有機層および水層を定量した。化合物 E の化合物 F に対する収率は、89.9% であった。収率は HPLC を用いて実施例 1 と同じ HPLC 条件で定量した。

産業上の利用可能性

本発明により、医薬品の製造中間体等として有用な式 (1) で示されるプロリン化合物又はその塩を高収率で製造することができる。

請求の範囲

〔請求項 1〕 下記の工程 A～工程 D を含む、式 (1)

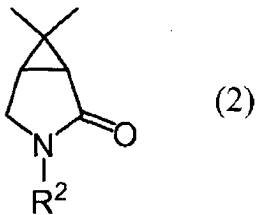


- 5 〔式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は水素原子を表す。〕

で示されるプロリン化合物又はその塩の製造方法：

〔工程 A〕

塩基の存在下、式 (2)



- 10 〔式中、R²はC(R¹⁰)₂Arで示される基を表し、Arは置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、2つのR¹⁰はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。〕

で示されるピロリジノン化合物と、式 (3)

- 15 $(M^{s+})_{1/s} H_{4-m} A I^{-} (OR^3)_m$

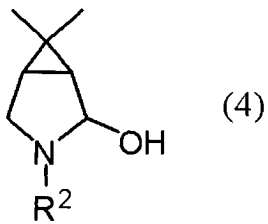
〔式中、R³は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。M^{s+}は金属イオンを表す。

sは金属イオンの価数を表す。mは1、2又は3を表す。〕

で示される還元剤とを反応させて式 (4) で示されるピロリジノール化合物又はその塩を得る工程；

- 20 〔工程 B〕

式 (4)

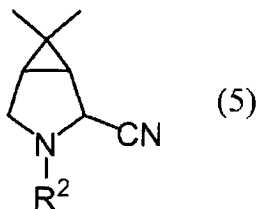


[式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるピロリジノール化合物又はその塩と、シアノ化剤とを反応させて式(5)で示されるシアノピロリジン化合物又はその塩を得る工程；

5 [工程C]

式(5)



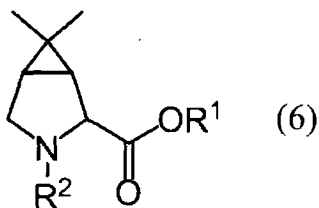
[式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるシアノピロリジン化合物又はその塩を、加水分解又は加アルコール分解して

10 式(6)で示される保護プロリン化合物又はその塩を得る工程；及び

[工程D]

式(6)



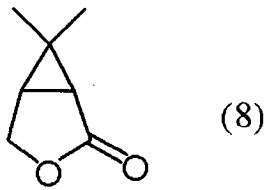
[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ前記と同じ意味を表す。]

15 で示される保護プロリン化合物又はその塩の R^2 を、水素原子に置換する工程。

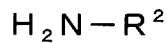
[請求項2] 下記の工程Eによって式(2)で示されるピロリジノン化合物を製造し、
引き続いて工程A～工程Dを行うことによる、請求項1記載の製造方法；

[工程E]

20 式(8)



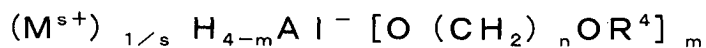
で示される化合物と、式 (9)



[式中、 R^2 は前記と同じ意味を表す。]

5 で示される化合物とを反応させる工程。

[請求項3] 工程Aにおける式 (3) で示される還元剤が、式



[式中、 R^4 はアルキル基又はシクロアルキル基を表す。 n は1、2、3又は4を表す。

10 M^{s+} 、 s 及び m はそれぞれ前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物である、請求項1又は2記載の製造方法。

[請求項4] 工程Aにおける式 (3) で示される還元剤が、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である、請求項3記載の製造方法。

15

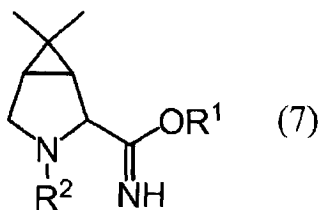
[請求項5] 工程Aにおける塩基が、アルカリ金属アルコキシドである、請求項1～4のいずれか記載の製造方法。

[請求項6] 工程Aにおける塩基が、 N 、 N' -ジメチルエチレンジアミンである、請求項1～4のいずれか記載の製造方法。

20

[請求項7] 工程Bにおけるシアノ化剤が、シアニ化金属又はシアニ化水素である請求項1～6のいずれか記載の製造方法。

25 [請求項8] 工程Cを、式 (7)

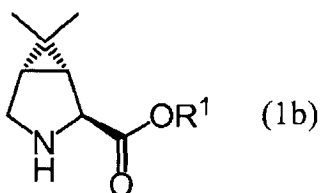


[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ前記と同じ意味を表す。]

で示されるイミデート化合物又はその互変体を経由して行う、請求項1～7のいずれか記載の製造方法。

5

[請求項9] 式(1)で示されるプロリン化合物又はその塩が、式(1b)

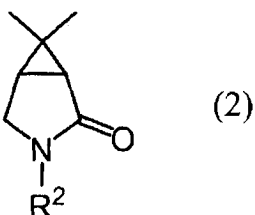


[式中、 R^1 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるプロリン化合物又はその塩である、請求項1～8のいずれか記載の製造方法。

10

[請求項10] 式(2)

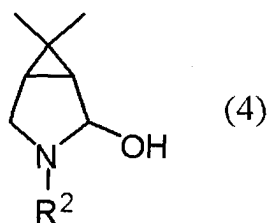


[式中、 R^2 は $C(R^{10})_2Ar$ で示される基を表し、 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、2つの R^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。]

15

で示されるピロリジノン化合物。

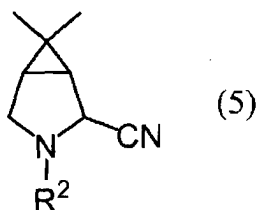
[請求項11] 式(4)



[式中、 R^2 は $C(R^{10})_2Ar$ で示される基を表し、 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、2つの R^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。]

で示されるピロリジノール化合物又はその塩。

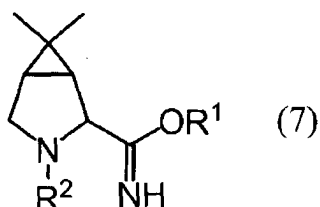
[請求項12] 式(5)



[式中、 R^2 は $C(R^{10})_2Ar$ で示される基を表し、 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、2つの R^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。]

で示されるシアノピロリジン化合物又はその塩。

[請求項13] 式(7)

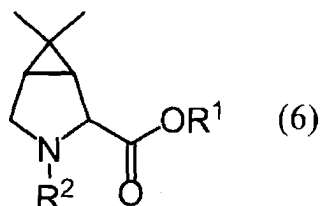


[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は水素原子を表す。 R^2 は $C(R^{10})_2Ar$ で示される基を表し、 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、2つの R^{10} はそれぞれ独立に、水素原

子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。]

で示されるイミデート化合物又はその互変体。

5 [請求項 14] 式 (6)



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は水素原子を表す。 R^2 は $C(R^{10})_2Ar$ で示される基を表し、 Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基であり、2つの R^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基である。]

で示される保護プロリン化合物又はその塩。