

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4368304号
(P4368304)

(45) 発行日 平成21年11月18日 (2009. 11. 18)

(24) 登録日 平成21年9月4日 (2009. 9. 4)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7D 207/14	(2006.01)	CO7D 207/14	
CO7B 61/00	(2006.01)	CO7B 61/00	300

請求項の数 9 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2004-525302 (P2004-525302)	(73) 特許権者	501241380
(86) (22) 出願日	平成15年7月24日 (2003. 7. 24)		バジリア ファルマスーチカ アーゲー
(65) 公表番号	特表2006-506337 (P2006-506337A)		Basilea Pharmaceutica AG
(43) 公表日	平成18年2月23日 (2006. 2. 23)		スイス国、ツェーハー 4005 バーゼル、グレンツァーヘルストラッセ 487
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/008132	(74) 代理人	100078662
(87) 国際公開番号	W02004/013097		弁理士 津国 肇
(87) 国際公開日	平成16年2月12日 (2004. 2. 12)	(74) 代理人	100075225
審査請求日	平成17年6月24日 (2005. 6. 24)		弁理士 篠田 文雄
(31) 優先権主張番号	02016944.7	(72) 発明者	ミュレール, マルク
(32) 優先日	平成14年8月1日 (2002. 8. 1)		フランス国、エフ-68300 サンールイ、リュ・アダルベール・ドゥ・パーレンフェルス 3
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

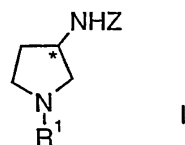
(54) 【発明の名称】 アミノピロリジン誘導体を製造するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



(式中、

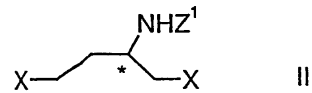
R¹ は、水素又はアミノ保護基を示し；

Z は、水素又はアミノ保護基を示し；

* はキラル中心を表す)

の 3 - アミノ - ピロリジン誘導体を製造するための方法であって、
ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩の存在下、式

【化 2】



(式中、

X は、保護されたヒドロキシ基を示し；

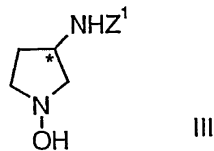
Z¹ は、アミノ保護基を示し；

* は上記の意味を有する)

の化合物を、一般式

10

【化 3】



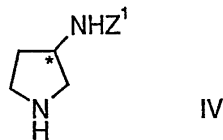
(式中、

Z¹ 及び * は、上記の意味を有する)

の N - ヒドロキシ - ピロリジン誘導体に転化し、その後、その誘導体の N - ヒドロキシ基を、ラネーニッケルを用いた水素化によって、一般式

20

【化 4】



(式中、

Z¹ 及び * は、上記の意味を有する)

の第二級アミンに還元し、

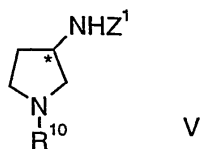
所望により、式 R¹⁰X¹

30

(式中、

R¹⁰ はアミノ保護基であり、X¹ は、ハロゲン又は脱離基である)の化合物との反応によって、第二級 N¹ アミノ基を保護して、式

【化 5】



40

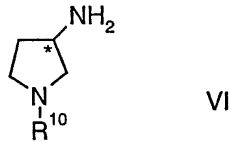
(式中、

R¹⁰、Z¹ 及び * は、上記の意味を有する)

の化合物を得ること 及び

所望により、接触水素化によって第二級 3 - アミノ基を脱保護して、式

【化 6】



VI

(式中、

R^{10} 及び * は、上記の意味を有する)

の化合物を得ることを含む、方法。

10

【請求項 2】

R 体の式 II の出発化合物を用いる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

式 II (式中、X はメシルオキシである) の出発化合物を用いる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 II (式中、Z¹ はベンジルオキシカルボニルである) の出発化合物を用いる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

式 II の出発化合物を、塩酸ヒドロキシルアミンと反応させる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6】

式 IV の中間体を、ジ-tert-ブチル-ジカーボネートと反応させる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

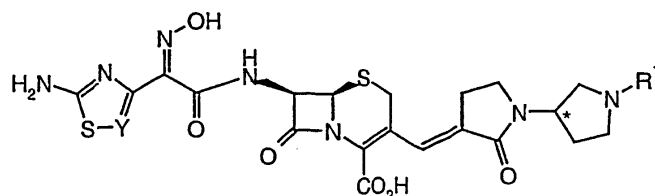
式 V の中間体の第二級 3-アミノ基の脱保護を、チャコール上のパラジウムを用いた接触水素化によって行う、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

式 A

【化 7】

30



A

(式中、

Y は CH 又は窒素を示し；

R^1 は水素又はアミノ保護基を表し；

* はキラル中心を表す)

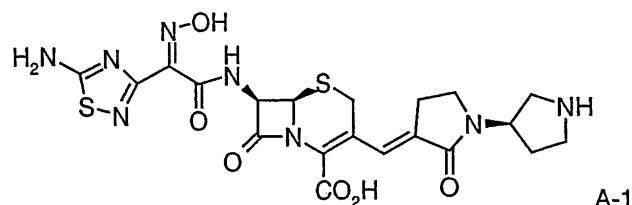
40

のピニルピロリジノン-セファロsporin誘導体を製造するための方法であって、請求項 1 記載の方法により得られた式 I の 3-アミノ-ピロリジン誘導体を更に処理する方法。

【請求項 9】

式 A の化合物が、式

【化 8】



の(6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (5 - アミノ - [1, 2, 4]チアジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノ - アセチルアミノ] - 8 - オキソ - 3 - [(E) - (R) - 2 - オキソ - [1, 3]ピピロリジニル - 3 - イリデンメチル] - 5 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸である、請求項 8 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ラセミ体及び光学活性な 3 - アミノ - ピロリジン誘導体を製造するための新規な方法及びセファロsporin誘導体を製造するためのこの方法の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

20

3 - アミノ - ピロリジン誘導体(とりわけ、光学活性な 3 - アミノ - ピロリジン誘導体)は、農薬の製造及び医薬品として活性な物質(例えば、ピニルピロリジノン - セファロsporin誘導体)の製造のための重要な中間体である。

3 - アミノ - ピロリジン誘導体は、それ自体知られている方法、例えば、EP - A - 0218249号に記述されている、1, 2, 4 - 三置換ブタン誘導体(例えば、トリプロモブタン又はトリヒドロキシブタン)から出発する方法で製造することができる。それらラセミ誘導体は、次いで、所望により、ラセミ化合物の分割(racemate resolution)によって、光学活性な 3 - アミノピロリジン誘導体に転化することができる(特開平9 - 124595号公報)。例えば、「J. Med. Chem. 1764(92), 35」に記述されている、4 - ヒドロキシ - プロリンの転化に基づいて、光学活性な 3 - アミノ - ピロリジン誘導体を製造する方法は、3つ以上の工程により、光学活性な 3 - アミノピロリジンを与える。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

3 - アミノ - ピロリジン誘導体を製造するための既知の諸方法であって、例えば、英国特許第1392194号、EP - A - 0391169号及び米国特許第4916141号に記述されている方法は、時間がかかり、しかも、高価な中間体に導く。したがって、3 - アミノ - ピロリジン誘導体(とりわけ、光学活性な 3 - アミノ - ピロリジン誘導体)を製造する他の諸方法に関する関心は、非常に高い。トモリ(Tomori)等(Heterocycles, 1997, 1, 213 ~ 225)は、(S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 4 - ジメタンスルホニルオキシブタンから、過剰のアリルアミンを用いて環化し;次いで、得られた(S) - 1 - アリル - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピロリジンを、チャコール上のパラジウムで脱アリル化する;ことによって、(S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを合成した。しかし、アリルアミンは、工業的規模では非実用的であり、また、有毒で引火性のある爆発性液体であり;更に、パラジウムは高価な触媒である。3 - アミノ - ピロリジン誘導体(とりわけ、光学活性な 3 - アミノ - ピロリジン誘導体)が、アリルアミンをヒドロキシルアミン又はその酸付加塩(とりわけ、塩酸塩)で置き換えることによって、高い収率で、工業的規模で、安全に製造され得ることが、今や見出だされた。ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩は、

40

50

安価であり、取り扱いが非常に容易であり、前記の諸欠点を全く有しておらず、また、固体であり；しかも、極性の有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、エタノール、トリエチルアミン、又はそれらの混合物）に容易に溶ける。結果として得られるN - ヒドロキシ - 3 - 保護された - アミノ - ピロリジンのヒドロキシ基は、次いで、安価な触媒であるラネーニッケルを用いた接触還元によって除去される。

【課題を解決するための手段】

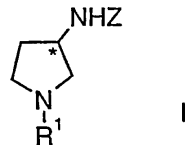
【0004】

これらの見出されたことによると、本発明は、式

【0005】

【化9】

10



【0006】

(式中、

R¹ は、アミノ保護基を示し；

Z は、水素又はアミノ保護基を示し；

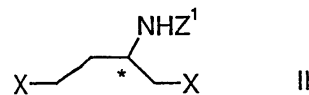
* はキラル中心を表す)

20

の3 - アミノ - ピロリジン誘導体を製造するための方法であって、ヒドロキシルアミン又はその酸付加塩の存在下、式

【0007】

【化10】



【0008】

(式中、

X は、保護されたヒドロキシ基を示し；

Z¹ は、アミノ保護基を示し；

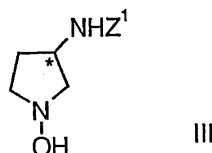
* は上記の意味を有する)

30

の化合物を、一般式

【0009】

【化11】



40

【0010】

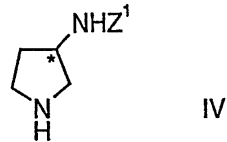
(式中、

Z¹ 及び* は、上記の意味を有し；)

のN - ヒドロキシ - ピロリジン誘導体に転化し、その後、そのN - ヒドロキシ基を、ラネーニッケルを用いた水素化によって、一般式

【0011】

【化 1 2】



【0 0 1 2】

(式中、

Z¹ 及び * は、上記の意味を有する)

10

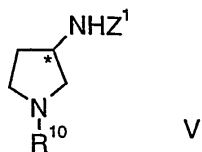
の第二級アミンに還元し；所望により、式 R¹⁰X¹

(式中、

R¹⁰ はアミノ保護基であり、X¹ は、ハロゲン又は脱離基である)の化合物との反応によって、第二級 N¹ アミノ基を保護して、一般式

【0 0 1 3】

【化 1 3】



20

【0 0 1 4】

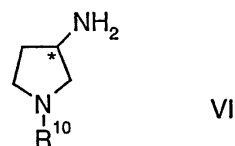
(式中、

R¹⁰、Z¹ 及び * は、上記の意味を有する)

の化合物を得ること及び；所望により、接触水素化によって第二級 3 - アミノ基を脱保護して、一般式

【0 0 1 5】

【化 1 4】



30

【0 0 1 6】

(式中、

R¹⁰ 及び * は、上記の意味を有する)

の化合物を得ること

を含む、方法に関する。

40

【0 0 1 7】

上記定義において、本発明の範囲における用語「保護されたヒドロキシル基」は、諸エステル基（例えば、メシラート、トシラート、p - ブロモベンゼンスルホナート又は p - ニトロベンゼンスルホナートのようなスルホナート）を包含する。これらはとりわけ、2 - 位置におけるアミノ保護基 Z が遊離しないような、閉環反応条件の下、選択的に切断する基である。メシラート及びトシラート（メシロキシ及びトシロキシ）は、とりわけ好ましい保護されたヒドロキシル基 X である。

本発明の範囲における用語「アミノ保護基」は、低級アルキル、ベンジル、低級アルケニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル等を包含する。t - ブトキシカルボニル、アリロキシカルボニル及びベンジル

50

オキシカルボニル（特に後者）が、とりわけ好ましい。

【0018】

用語「脱離基」は、ハロゲン原子（例えば、塩素若しくは臭素）、及び低級アルキルスルホニルオキシ基又は低級アルキルフェニルスルホニルオキシ基（例えば、メシロキシ若しくはトシロキシ）、更には炭酸の無水物残基（例えば、*t*-ブトキシカルボニルオキシ）を包含する。

本発明の範囲における用語「低級アルキル」は、直鎖及び枝分かれの、場合によりキラルの、1～8個の炭素原子を有する炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*tert*-ブチル、2-メチルブチル、等）を包含する。「低級アルコキシ」は、類似の意味を有する。

10

用語「低級アルケニル」は、直鎖及び枝分かれの、2～8個の炭素原子を有するオレフィン（例えば、ビニル、アリル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル）を包含する。

用語「低級アリル」、「低級アルコキシ」及び「低級アルケニル」は、例えば、「カルボニル」（例えば、*t*-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル）との組み合わせにおいて、それらの意味を保持している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明の方法のとりわけ好ましい見地において、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,4-ジメタンスルホニルオキシブタンの光学活性なR型は、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、極性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、エタノール、トリエチルアミン又はジメチルスルホキシド、又はそれらの混合物）中、非常に好ましくはトリエチルアミン中、0～反応混合物の沸点で環化させる。続いて、結果として得られる、式IIのN-ヒドロキシ-3-保護されたピロリジンのヒドロキシ基は、水素雰囲気中、室温で、ラネーニッケルを用いた水素化によって、還元的に除去される。結果として得られる式IVの第二級アミンは、続いて、好ましくは室温での、ジ-*t*-ブチル-ジカーボネートとの反応によって、好ましくは*t*-ブトキシカルボニルによりN-保護され得る。結果として得られる式Vのジ-保護された生成物のベンジルオキシカルボニル保護基は、便宜的に、好ましくは室温で、水素とチャコール上のパラジウムとで、接触的に除去される。

20

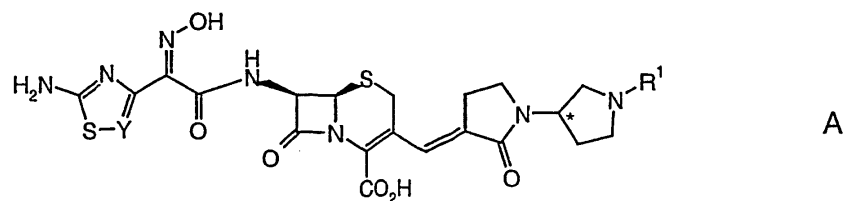
30

【0020】

結果として得られる式VIの第一級アミンは、一般式

【0021】

【化15】



A

40

【0022】

(式中、

YはCH又は窒素を示し；

R¹は水素又はアミノ保護基を表し；

*はキラル中心を表す)

のビニルピロリジノン-セファロsporin誘導体を製造するのにとりわけ適している。

式Aの化合物は、高い抗菌活性を有する[とりわけ、*Staphylococcus aureus* (MRSA)及び*Pseudomonas aeruginosa*のメシチリン耐性株に対して高い抗菌活性を有する]セファロsporin誘導体である。

50

【 0 0 2 3 】

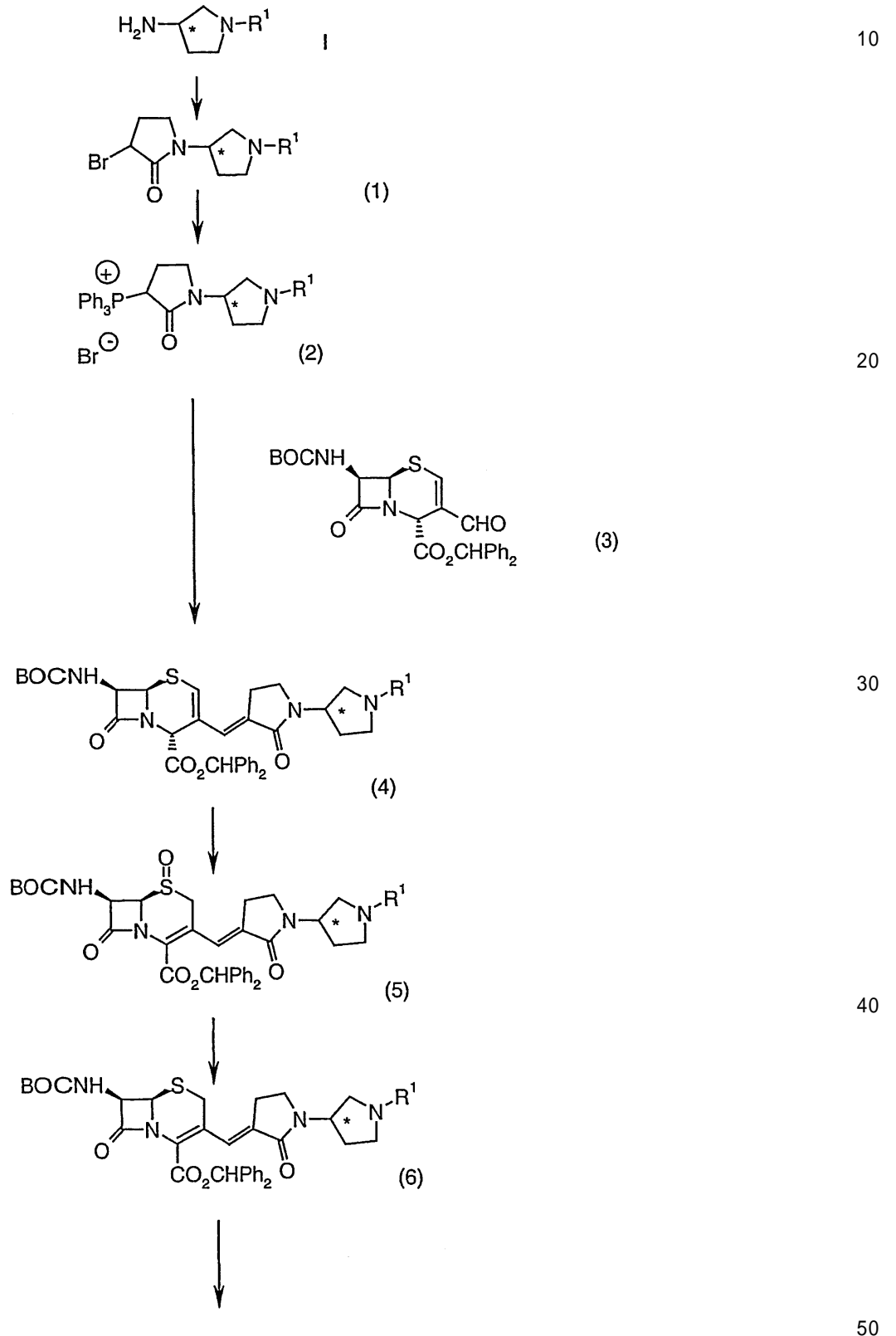
一般式 A の諸化合物は、E P - A - 8 4 9 2 6 9 に記載の通り、スキーム I に従って製造され得る：

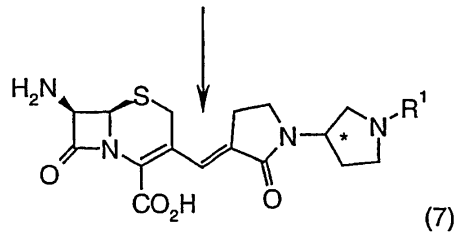
スキーム I

【 0 0 2 4 】

【 化 1 6 】

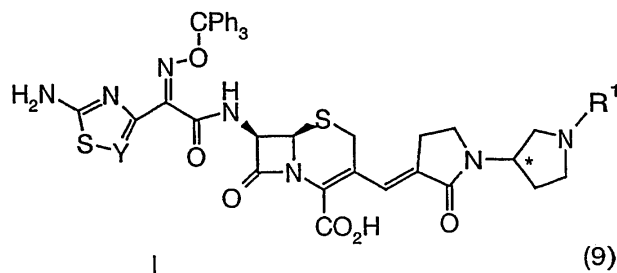
スキーム 1





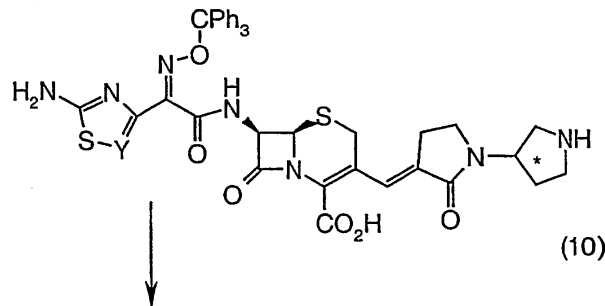
(Z) - (5-アミノ [1, 2, 4] チア (ジア) ゴールー
3-イル) - トリチロキシイミノ-チオ酢酸 S-
ベンゾチアゾール-2-イルエステルを用いたアシル化

10

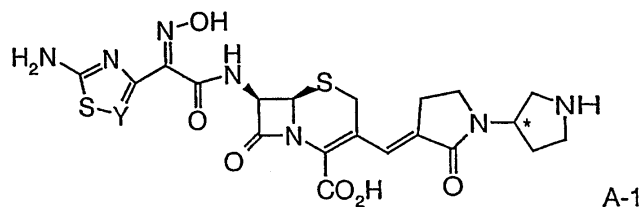


20

保護基 R¹ の除去



30



40

【 0 0 2 5 】

スキーム I において、Y、R¹ 及び * は上述の意味を有し；Ph はフェニルであり；BOC は t-ブトキシカルボニルであり；CPh₂ はベンズヒドリルである。

【 0 0 2 6 】

一般式 A の化合物を得るためには、上述の方法による本発明に従って、式 I の 3-アミノ-ピロリジン誘導体を製造し；その後、スキーム I に従って、2-ブロモ-4-クロロブタノイルクロライドと反応させ；次いで、そのようにして得られる N-置換 3-ブロモ-2-ピロリドン (1) をウィッティッヒ塩 (2) に転換し、それをジプロテクティッド 3-エン セファロスポリン (3) と反応させる。結果として得られる縮合生成物 (4) を酸化し、5-スルホキシド (5) にする。これを、PBr₃ を用いて還元的に

50

異性化し、2 - エンセファロスポリン (6) にする。後者を、N - 脱保護して、活性化アシル誘導体 (8) を用いてアシル化し、(9) を得る。(9) を、2 段階で脱保護して、(10) 及び最終的に、式 A の最終生成物を得る。

【実施例】

【0027】

次の諸例は、本発明を説明するのに役立つ。

実施例 1

(R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - ヒドロキシ - ピロリジン
Et₃N / DMSO の混合物 (1 : 1、20 ml) に、(R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 4 - ジメタンスルホニルオキシブタン (2.0 g ; 5.06 ミリモル) を溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.4 g ; 20.2 ミリモル) を添加し、次いで、その混合物を、一晩中、60 で加熱した。該混合物を、水性 HCl の中に注ぎ (その pH を、NaHCO₃ を用いて、pH = 6 に調整し)、次いで、AcOEt で 2 回抽出した。有機相を、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。固形分を濾別し、溶媒は除去した。明るい黄色の油 (1.4 g ; 純度 73%) が得られた (収率 : 85%)。粗製の表題化合物を、そのまま使用した。

10

【0028】

実施例 2

(R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジン。

20

エタノール (10 ml) に、上記で得られた粗製の (R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - ヒドロキシ - ピロリジン (1.4 g) を溶解した。この混合物に、ラネーニッケル (約 2 g) を添加した。反応を、減圧及び水素供給 (3 回) の下、脱ガスし、次いで、水素雰囲気 (1 パール) 下に置いた。反応は、6 時間後に終了し、粗製の (R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - ピロリジンを与えた。このピロリジンを同一系内で更に処理した。即ち、ジ - tert - ブチルジカーボネート (1.0 g、4.58 ミリモル) を添加し、その混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を除去し ; 残留物を、n - ヘキサン / AcOEt の混合物 (1 : 1、20 ml) の中に取り上げて、シリカゲルパッドを通して濾過した。そのシリカを、n - ヘキサン / AcOEt の混合物 (1 : 1、250 ml) で洗浄した。有機相を、蒸発させた。化合物を、良好ない純度の (即ち、少なくとも 90 ~ 95%) の無色の油として得た (1.125 g ; 収率 81%)。その純度は、その化合物が更なる反応 (例えば、実施例 3 における反応) を行うのに十分に純粋になっている。

30

【0029】

【表 1】

NMR: (CDCl₃; 300 MHz): 7.34 (m; 5H); 5.1 (s(広い); 2H); 4.83 (m(広い); 1H); 4.22 (m(広い); 1H); 3.60 (dd; 1H); 3.41 (m(広い); 2H); 3.18 (m(広い); 1H); 2.12 (m; 1H); 1.82 (m(広い); 1H); 1.45 (s; 9H).

MS: (M+H⁺): 321.3 (M+NH₄⁺): 338.2

40

【0030】

実施例 2 は、1 ~ 50 kg、より好ましくは 1 ~ 20 kg、最も好ましくは 3.8 kg の圧力の範囲の加圧反応器中の圧力の下で実施することができる。更に、反応は、20 ~ 100 (より好ましくは 40 ~ 60) の間の温度で実施することができ、反応は最も好ましくは、55 の温度で実施することができる。

【0031】

実施例 3

(R) - 3 - アミノ - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジン

エタノール (5 ml) に (R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - (t -

50

プトキシカルボニル) - ピロリジン (300 mg) を溶解した。チャコール上のパラジウム 10% (20 mg) を添加した。反応を、3回の脱ガスを行って、水素雰囲気 (1バール) 下に置いた。反応は、2時間後に終了した。溶媒を除去し、残留物を、酢酸エチル (5 ml) 中に取り上げて、シリカゲルパッドを通して濾過した。そのシリカを、酢酸エチル (50 ml) で洗浄した。有機相を、蒸発させた。所望の (R) - 3 - アミノ - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジンを、定量的収率 (175 mg) で無色の油として得た。

【0032】

【表2】

NMR: (CDCl₃; 300 MHz): 3.6-3.3 (m(広い); 3H); 3.05 (m(広い); 1H); 2.29 (s(広い); 2H); 2.05 (m; 1H); 1.66 (m(広い); 1H); 1.46 (s; 9H).

MS: (M+H⁺): 187.3

10

【0033】

実施例3は、1 ~ 50 kg (より好ましくは5 ~ 40 kg) の範囲の圧力、最も好ましくは20 kgの圧力の、加圧反応器中の圧力の下で実施することができる。更に、反応は、(Pd/Cの添加後)、酸(例えば、酢酸、HCl又は過塩素酸)の存在下で実施することができる。過塩素酸を用いるのが最も好ましい。

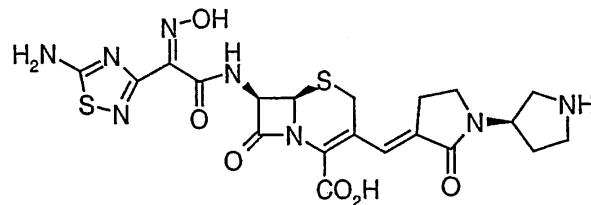
【0034】

EP - A - 0849269の実施例2において、N - アリルオキシカルボニル誘導体にて代えて、(R) - 3 - アミノ - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジンを利用して、続いて、実施例3 ~ 11において、利用して、式

20

【0035】

【化17】



A-1

30

【0036】

の(6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (5 - アミノ - [1, 2, 4]チアジアオール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノ - アセチルアミノ] - 8 - オキソ - 3 - [(E) - (R) - 2 - オキソ - [1, 3]ピピロリジニル - 3 - イリデンメチル] - 5 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸を得る。

【0037】

実施例4

200リットル反応器に、シメチルスルホキシド27リットル、(R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 4 - ジメタンスルホニルオキシブタン9.5 kg及びヒドロキシルアミン塩酸塩6.68 kgを装入し、その反応混合物を、室温で攪拌して懸濁させた。トリエチルアミン27リットルを徐々に添加し、その結果、温度は45 ~ 50に上昇した。その反応物を、55で、4時間維持した。反応を、NMR又はHPLC(高速液体クロマトグラフィー)によってモニタリングした。その後、反応混合物を、室温まで冷却した。

40

別途、水性濃塩酸14.2リットルを含有する0の水100リットルを用いて、溶液を調製した。この溶液に、上記の反応物を添加し、次いで、そのpH値が1.0 ~ 1.5であることを確認した。水層を、2回、それぞれ1:1の酢酸エチル及びn - ヘキサンで洗浄し、次いで、重炭酸ナトリウム15 kgを用いて中和した。反応混合物を、30分間攪拌し、次いで、そのpH値が約7.0 ~ 7.5であることを確認した。水層を、3回、そ

50

れぞれ酢酸エチル 15 リットルを用いて抽出した。合わせた有機相を、2 回、それぞれ水 15 リットル、続いて、塩水（飽和塩化ナトリウム水溶液）10 リットルで洗浄した。

【0038】

溶媒を、減圧下で蒸発させ、その終わりに、n - ヘキサン 10 リットルを用いて油性残留物を取り出した。その n - ヘキサンを蒸発させ、再び n - ヘキサンを添加し、次いで、その混合物を攪拌して生成物を沈降させた。粗製の (R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - ヒドロキシ - ピロリジンを、濾別し、次いで、実施例 5 において直接使用した。得られた白色固体は、保管後、黄色に変化した。

収量は 4.6 ~ 5.0 kg (80 ~ 85%) であり、95% を超える純度を有する。

【0039】

実施例 5

50 リットル圧力釜に、エタノール 22.5 リットル、(R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - ヒドロキシ - ピロリジン 4.5 kg 及びラネーニッケル 1.35 kg を装入した。圧力釜を、水素雰囲気 (50 psi = 3.5 パール) 下に置き、4 時間攪拌した。反応を、HPLC 及び TLC によってモニタリングした。

反応の後、触媒は濾別し、溶媒を減圧で蒸発させて除去した。残留物である、粗製の (R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - ピロリジンを、エタノール 20 リットルに溶解し、次いで、ジ - tert - ブチルジカーボネート 4.15 kg に溶解した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、反応を、HPLC 及び TLC によってモニタリングした。溶媒を、減圧で蒸発させて除去し；反応混合物を、2 回、毎回トルエン 2 リットルを添加することによって取り出した (stripped)。

粗製の (R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジン 5.7 kg を、黄色っぽい油状残留物として得た。これを、20 リットル反応器中で、塩化メチレン 11.4 リットルに溶解し、次いで、シリカゲル 2.85 kg 及びチャコール 57 g を用いて精製した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。固形物を、濾別し、塩化メチレン 10 リットルを用いて完全に洗浄した。合わせた有機層を、減圧で蒸発させ、(R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジン 5.1 kg を、無色の油として得た。

【0040】

実施例 6

圧力釜に、エタノール 51 リットル、(R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジン 5.1 kg、炭素上のパラジウム 5% (0.51 g) 及び過塩素酸 0.5 リットルを装入した。圧力釜を、水素雰囲気 (100 psi = 7 パール) 下に 1 時間置き、反応を、NMR によってモニタリングした。反応が終了した後、触媒は濾別し、また、溶媒を減圧下で除去した。

油状残留物を、酢酸エチル 10 リットルに溶解し；有機層を、水 10 リットルで洗浄し、次いで、炭酸ナトリウムの 10% 水溶液 10 リットルで洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、減圧下で蒸発させて除去した。(R) - 3 - アミノ - N - (t - ブトキシカルボニル) - ピロリジン 2.5 kg を、無色の油として得た。NMR スペクトルは、実施例 3 に記載のものと同じである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 ソークブ, ミラン
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 3 ボットミンゲン、エーフォイヴェーク 5

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特開2000-053642(JP, A)
特開平02-290870(JP, A)
国際公開第92/020652(WO, A1)
特開平10-182657(JP, A)
S.CICCHI, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1995年, V60 N15, P4743-4748
FLINOIS, K., et al., Enantioselective protonation and alkylation of non-covalent mixed aggregates of chiral 3-aminopyrrolidine lithium amides, Tetrahedron, 2002年, 58(23), p. 4707-4716

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/14
C07B 61/00
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
CASREACT(STN)