

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4197741号  
(P4197741)

(45) 発行日 平成20年12月17日(2008.12.17)

(24) 登録日 平成20年10月10日(2008.10.10)

(51) Int. Cl. F 1  
**C 0 7 D 2 0 7 / 2 2 (2006. 01)** C O 7 D 2 0 7 / 2 2  
**C 1 2 P 1 7 / 0 4 (2006. 01)** C 1 2 P 1 7 / 0 4  
**C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2006. 01)** C O 7 D 4 0 1 / 1 2

請求項の数 4 (全 12 頁)

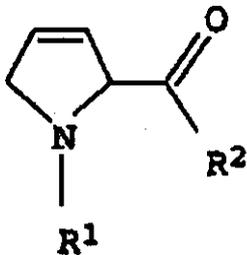
<p>(21) 出願番号 特願平10-508437                  (86) (22) 出願日 平成9年7月14日(1997.7.14)                  (65) 公表番号 特表2000-516586(P2000-516586A)                  (43) 公表日 平成12年12月12日(2000.12.12)                  (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/003752                  (87) 国際公開番号 W01998/004523                  (87) 国際公開日 平成10年2月5日(1998.2.5)                  審査請求日 平成16年6月30日(2004.6.30)                  (31) 優先権主張番号 196 30 082.7                  (32) 優先日 平成8年7月26日(1996.7.26)                  (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者                  アボット ゲゼルシャフト ミット ベシ                  ユレンクテル ハフツング ウント コン                  パニー コマンディトゲゼルシャフト                  ドイツ連邦共和国 ヴィースバーデン マ                  ックス-プランク-リング 2                  (74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄                  (74) 代理人 弁理士 山崎 利臣                  (74) 代理人 弁理士 久野 琢也                  (74) 代理人 弁理士 アインゼル・フェリックス=ライ                  ンハルト                  最終頁に続く</p>
---	--

(54) 【発明の名称】 3-ピロリン-2-カルボン酸誘導体の製法

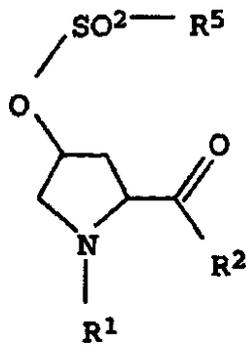
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I



[ 式中、R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル、ベンジル、フェニル上で置換されたベンジル、アリルオキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル(ここで、ベンジル基はOCH<sub>3</sub>-基により置換されていてよい)又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルを表わすか、又はR<sup>1</sup> は、窒素上でアルキル化又はアシル化されていてよいアミノ酸のC-末端を介して結合した基を表わし、R<sup>2</sup> は、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキルオキシ、ベンジロキシ又はNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-基(ここで、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は相互に無関係に、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、ベンジル、フェニル又はピリジルを表わし、その際、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>中の芳香族は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ又はハロゲンから成る群から選択された3個までの同一又は異なる置換基により置換されていてよい)である ] の 3 - ピロリン - 2 - カルボン酸誘導体を製造するに当たり、式 I I



(II)

[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記したものを表わし、 $R^5$  は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ベンジル、トリフルオルメチル、ナフチル又はフェニル（これは場合により、メチル、ニトロ、ハロゲンの群からの基で置換されていてよい）を表わす]の化合物から、塩基を用いてスルホン酸基を除去することを特徴とする、3-ピロリン-2-カルボン酸誘導体の製法。

10

## 【請求項2】

光学活性の3-ピロリン-2-カルボン酸を製造するために、式中の  $R^1$  及び  $R^5$  が前記したものを表わし、 $R^2$  が  $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシ又はベンジルである式 II の化合物から塩基を用いてスルホン酸基を除去し、こうして得られたラセミ性のエステルから酵素により光学活性の遊離酸を遊離させ、これを場合によりアンモニウム塩の形で単離させることを特徴とする、光学活性の3-ピロリン-2-カルボン酸を製造するための請求項1に記載の方法。

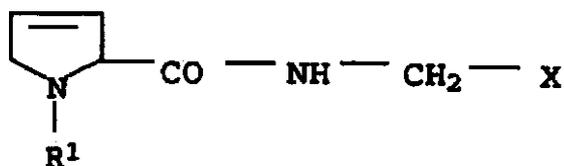
20

## 【請求項3】

光学活性の3-ピロリン-2-カルボン酸を製造するために、式中のカルボン酸基が (R)-又は (S)-配位であり、 $R^1$  及び  $R^5$  が前記したものを表わし、 $R^2$  が OH である式 II の化合物から塩基を用いてスルホン酸基を除去し、所望によりこうして得られた生成物を精製及び単離のためにアンモニウム塩に変えることを特徴とする、光学活性の3-ピロリン-2-カルボン酸を製造するための請求項1に記載の方法。

## 【請求項4】

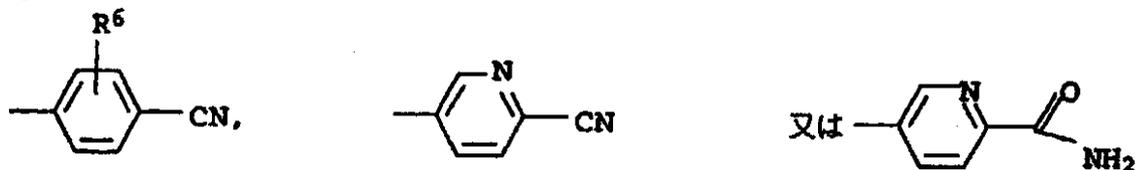
式 III



III

30

[式中、 $R^1$  は前記したものを表わし、Xは、



( $R^6 = H, CH_3, OCH_3, OH$ 又はハロゲン)を表わす]の化合物の製造のための、請求項1から3までのいずれかの方法で製造された化合物の使用。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 詳細な説明

本発明は、ピロリン-2-カルボン酸誘導体の新規製法に関する。

生物学的活性ペプチド又はペプチド類似物中でプロリンを3,4-デヒドロプロリンにより変えることによって、活性が失われることは希である [A. M. Felixその他、Int. J. Pept. Prot. Res. 第10巻、299頁(1977年); C. R. Botosその他、J. Med. Chem. 第22巻、926頁(1979年); G. H. Fisher, W. Ryan, FEBS Lett. 第107巻、273頁(1979年)]だけでなく、作用が高まり、同時に毒性が減少する場合もある [G. H. Fish

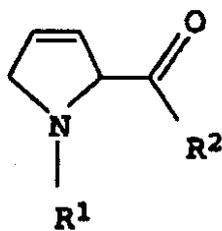
50

er、W. Ryan、FEBS Lett. 第107巻、273頁(1979年); S. Natarajanその他、in Peptide, Structure and Biological Function、E. Gross、J. Meienhofer、Eds.、Pierce Chemical Company、1979年、463頁]。文献から公知の方法による工業的規模でのN-保護3,4-デヒドロプロリンの合成には、例えばツガエフ(Tchugaeff)によるヒドロプロリンからのS-メチル-キサントゲネートの熱によるシス-除去が示すように、多大な費用が必要である。この方法の欠点は、多量の沃化メチルを使用することであり、かつ、メチルメルカプタン及び酸硫化炭素が生成することである[J. - R. Dormayその他、Angew. Chem. 第92巻、761頁(1980年); Houben-Weil、Methoden der Organischen Chemie、第5/1b巻、126頁(1972年)]。発煙沃化水素酸中での沃化ホスホニウムを用いるピロール-2-カルボン酸の還元も、大過剰のガス状沃化水素の取り扱い並びに著しい収量減少及び大量の反応で重合開始のために問題がある[J. W. Scottその他、Synth. Commun. 第10(7)巻、529頁(1980年)]。これに対して、著しく温和な条件下では、Boc-保護4-フェニルセレンニルプロリンメチルエステルの脱離が起こる[J. - R. Dormay、Synthesis、第9巻、753頁(1982年)]。この脱離は室温で起こり、高い選択性で<sup>3</sup>-オレフィンが生じる。熱によるシス-脱離は、著しい割合の異性体<sup>4</sup>-オレフィンを生じる。しかし酸化セレンの脱離も、工業的規模の反応で除去に費用がかかる有毒なセレン含有残分が生成する故に不利であり、時期尚早に脱離する亜セレン酸が二重結合に付加することは、特に、非常に少量でもセレン含有化合物が有毒特性を生じる医薬作用物質の場合には、不利である。

N-置換3-メチルスルホニルオキシ-ピロリジンから、少量の3-ピロリンを得ることができた[T. Unoその他、J. Heterocycl. Chem. 第24巻、1025頁(1987年)]。3-ピロリン-2-カルボン酸誘導体を製造するためにスルホン酸塩、例えばスルホン酸メチルを脱離することはこれまで記載されていない。

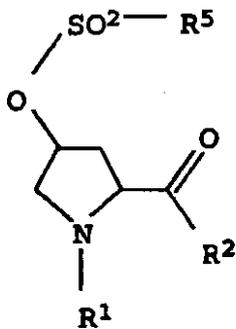
3-ピロリン-2-カルボン酸誘導体を製造するための前記文献から公知の方法は、工業的合成のためには適さない。

本発明は、式I



(I)

[式中、R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、ベンジル、フェニル上で置換されたベンジル、アリルオキシカルボニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル(ここで、ベンジル基はOCH<sub>3</sub>-基により置換されていてよい)又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキルカルボニルを表わすか、又はR<sup>1</sup>は、窒素上でアルキル化又はアシル化されていてよいアミノ酸のC-末端を介して結合した基を表わし、R<sup>2</sup>は、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキルオキシ、ベンジルオキシ又はNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-基(ここで、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は相互に無関係に、H、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル、ベンジル、フェニル又はピリジルを表わし、その際、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>中の芳香族は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ又はハロゲンから成る群から選択した3個までの同一又は異なる置換基により置換されていてよい)である]の3-ピロリン-2-カルボン酸誘導体の製法に関し、これは、式I I



(II)

[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記したものを表わし、 $R^5$  は、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、ベンジル、トリフルオルメチル、ナフチル又はフェニル（これは場合により、メチル、ニトロ、ハロゲンの群からの基で置換されていてよい）を表わす ] のスルホン酸塩からスルホン酸基を塩基を用いて除去することを特徴とする。

10

基  $R^1$  としては、 $C_1 \sim C_4$  - アルキルカルボニル、ベンジル、フェニル上で置換されたベンジル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルオキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルが有利である。ベンジルオキシカルボニル基が  $OCH_3$  により置換されている場合には、それは、 $p$  位にメトキシ基を有するのが有利である。特に  $C_1 \sim C_6$  - アルキルオキシカルボニル基が有利である。

有利な基  $R^2$  は、 $OH$  及び  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシである。

有利な基  $R^5$  は、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル及びベンジル、特に  $C_1 \sim C_4$  - アルキルである

20

化合物 I は不斉 C 原子 1 個を、化合物 II は不斉 C 原子 2 個を、5 員環中に有する。式 II の化合物は、ラセミ体、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマー的に純粋な及びエナントマー的に純粋な化合物として使用することもできる。従って化合物 I は、出発物質として使用される化合物 II の立体化学構造及び反応条件により、ラセミ体として又は光学活性形で得ることができる。

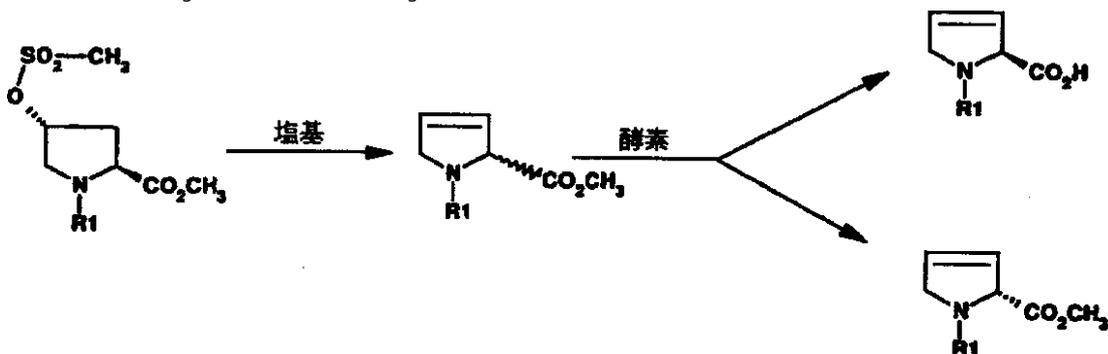
式 II の化合物は文献から公知の方法により製造することができる [ 例えば D . J . Abraham、M . Mokotoff、L . Sheh、J . E . Simmons、J . Med . Chem . 第 26 ( 4 ) 巻、549 頁 ( 1983 年 ) ] 。

スルホン酸基、即ち  $-O-SO_2-R^5$  - 基の式 II の光学活性化合物からの除去は、 $R^2$  が  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ又はベンジルオキシである場合には、ラセミ体化を伴って起こる。従って 3, 4 - デヒドロプロリンのラセミ体エステルが得られ、これを次の酵素によるラセミ体分割により D - 及び L - 3, 4 - デヒドロプロリン誘導体にする事ができる ( 方法 A ) :

30

方法 A :

(  $R^5 = CH_3$ 、 $R^2 = OCH_3$  )



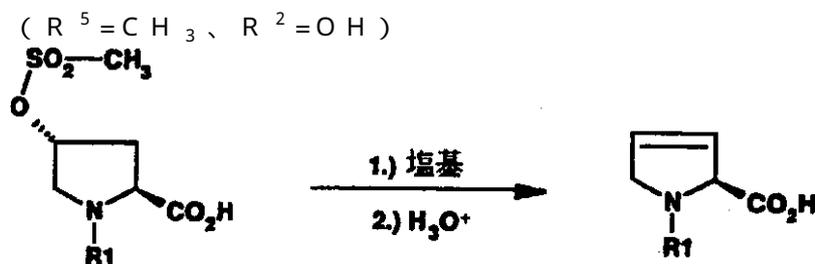
40

この方法の特に有利な 1 態様により、式中  $R^2$  が  $OH$  であり、カルボン酸基の絶対配置が確定されている式 II の化合物を使用する場合には、これは R - 又は S - 配置のいずれかに相応し、式 I の相応するカルボン酸がラセミ体化なしに得ることができる。 ( 方法 B )

:

方法 B :

50



除去反応 A 及び B のためには、非プロトン性溶剤、特に DMF、ジオキサン、THF、DME、DMSO、CH<sub>3</sub>CN が好適であり、その際、溶剤は場合により少量の水又はアルコールを含有してもよい。

方法に応じて、1.0 ~ 1.5 当量の塩基（方法 A）又は 2.0 ~ 3.0 当量の塩基（方法 B）が使用され、その際、塩基としてリチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、カルシウム又はマグネシウムの水素化物、アミド及びアルコラートが挙げられるが、ナトリウム及びカリウムの水素化物、アミド及びアルコラートが有利である。塩基としてナトリウムアルコラートを使用するのが有利であるが、その際、アルコラート基として第一、第二及び第三アルコールが挙げられる。ジオール、トリオール、トリ -、ジ - 又はモノエチレングリコールモノエーテルの型のエーテルアルコール又はアミノアルコールを使用することもできる。有利には下記のもの挙げられる：トリエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル又はエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアミノエタノール又は 2 - [ 2 - (ジメチルアミノ) - エトキシ ] - エタノール。

スルホネート基の除去は温度 - 20 で既に行われる。この反応は、通常は温度 - 20 ~ + 100 で行うことができる。温度 - 10 ~ 60 で行うのが有利である。方法 A による相応するエステルからのスルホネート基の除去は、その際生じる 3, 4 - デヒドロプロリンエステルの炭素原子上で既に - 20 で、ラセミ体化を伴って起こる。

意外にも、式中の R<sup>2</sup> が OH であり、カルボン酸基が R - 又は S - 配置である式 I I の出発物質を用いる方法 B の特に有利な変法により、この方法は殆どラセミ体化を起こさずに実施することができる。塩基として、この変法では水素化物、第一アルコール、第一エーテルアルコール又は第一アミノアルコールを使用するのが有利である。2 - メトキシエタノレート、2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - エタノレート又は 2 - [ 2 - (ジメチルアミノ) - エトキシ ] - エタノレートを使用するのが特に有利である。出発生成物 1 当量当たり、2.0 ~ 2.5 当量の塩基を使用するのが有利である。方法 B による反応のための有利な温度範囲は、- 10 ~ + 25 である。

除去のために使用される塩基は、固体形で反応混合物中に装入することができるが、それは、反応前にその場で製造することもできる。例えば除去のために使用される塩基がナトリウム - 2 - メトキシエタノレートである場合には、相応するアルコールをより強い塩基のナトリウム塩、例えば水素化ナトリウム、ナトリウム - t - ブチラート又はナトリウム - ビス - (トリメチルシリル) - アミドの溶液又は懸濁液に滴加する場合に、これらの塩基を有利にはその場で製造することができる。反応はセミバッチ方法で、塩基溶液を溶解した式 I I の出発物質に供給するか又は有利には出発物質 I I の溶液を予め装入された塩基溶液又は塩基懸濁液に供給して行うことができる。

反応混合物の後処理は、蒸留、抽出、結晶化、クロマトグラフィー又はこれらの組み合わせにより行うことができる。

ラセミ性の 3, 4 - デヒドロプロリンから ( + ) - 又は ( - ) - 酒石酸を用いて所望のエンタトマーを単離することができ [ J . W . S c o t t 他、S y n t h e t i c C o m m u n i c a t i o n s 第 10 巻、529 頁 ( 1980 年 ) 又は U . S . 4 1 1 1 9 5 1 参照 ] 又は B o c - 保護アミノ酸の製造後にラセミ体分割を光学活性の 1 - ( 4 - ニトロフェニル ) - エチルアミンを用いて行うことができる [ U . S . 4 0 6 6 6 5 8、J . - U . K a h l、T . W i e l a n d、L i e b i g s A n n . C h e m . 第 8 巻、1445 ( 1981 年 ) ]。

10

20

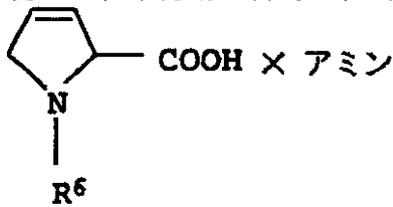
30

40

50

有利な方法 B によりラセミ体化なしに製造された N - 保護 3 , 4 - デヒドロプロリンは、有利には結晶化によりアキラルなアミンとのアンモニウム塩として精製することができる。特に L - B o c - 3 , 4 - デヒドロプロリンをジエチルアンモニウム塩として純粋な形で得ることができる。

従って、本発明の目的は、式 I V



10

[ 式中、R<sup>6</sup> はアミノ保護基であり、アミンはモノ - 、ジ - 又はトリアルキルアミンであり、その際、アルキル基は C 原子 1 ~ 4 個を含有し、C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキル基により置換されていてよい ] の化合物及びその光学活性の D - 及び L - 形である。R<sup>6</sup> は有利には B o c - 保護基を表わし、“アミン”は有利にはジエチルアミン又はジシクロヘキシルアミンを表わす。

方法 A により得られたエステルは、非常に良好に部分的に酵素、例えばリパーゼ、エステラーゼ及びプロテアーゼを用いて分割させることができ、その際、遊離酸の対掌体が生じ、他方その他の対掌体がエステルの形で残留する。

加水分解酵素として、前記方法で多数の酵素を使用することができる。プロテアーゼ、エステラーゼ及び特にリパーゼを使用するのが有利である。リパーゼとしては、例えば酵母又は細菌から単離することができる、微生物リパーゼが特に好適である。その他の特に好適な加水分解酵素は、Novo Nordisk ( Enzyme Toolbox ) から市販の酵素、特にリパーゼ S P 5 2 3、S P 5 2 4 ; S P 5 2 5、S P 5 2 6 及び R N o v o z y m 4 3 5 である。

20

更に、市販 ( B o e r i n g e r M a n n h e i m ) されているリパーゼ “ C h i r a z y m e L 1 ~ L 8 ” が本発明による方法に有利に使用することができる。

エステラーゼ ( 例えば豚肝臓エステラーゼ ) を使用することもできる。

酵素はそのまま又は不動化された形で使用することができる。

このエステル分割は緩衝剤中で p H 6 ~ 8 で有利には室温で実施される。

30

この新規方法は、非常に簡単な方法で化合物 I の製造を可能にする。これはこれまで非常に困難かつ部分的に悪い収率で製造することができたにすぎないデヒドロプロリン誘導体を製造するために特に重要である。

新規方法により光学活性の N - 保護 3 - ピロリン - 2 - カルボン酸誘導体が遊離酸としてか又はエステルの形で得られ、これから遊離酸を有利には酵素により遊離させることができることは特に有利である。

酵素により光学活性の酸をエステルから製造する場合には、通常はエステルの対掌体が変わ形で残留する。これを例えば塩基を用いてラセミ体化し、再び酵素により分割することができる。

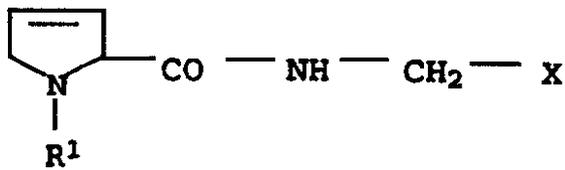
本発明による利点は、温和でかつ同時に環境に優しい反応条件下で立体的に純粋な形で工業的規模でも 3 , 4 - デヒドロプロリン - 誘導体を製造することが初めて可能になったことである。スルホン酸基の除去を既に低い温度で行うことができることは意外である。

40

この新規方法により製造された物質は非常に重要である。この物質は例えば、プロリン基がデヒドロプロリン基により置換されている、トロンピン阻害性低分子ペプチド誘導体を製造するための重要な中間体である ( W O 9 4 / 2 9 3 3 6 参照 ) 。更に 3 , 4 - デヒドロプロリンがコラーゲン合成を抑制するために使用可能な薬剤であることが見出された ( U S 4 0 6 6 6 5 8 ) 。

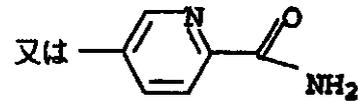
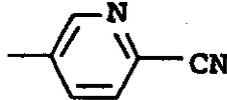
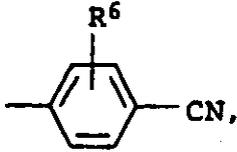
更に加工するために、本発明による方法により得られた粗生成物を更に精製せずに反応させて、ペプチド誘導体のための次の中間体を製造する ( これ自体は非常に簡単に精製することができる ) ことが特に有利である。これらの中間体は、式

50



III

[ 式中、 $R^1$  は前記したものを表わし、 $X$  は、



10

( $R^6 = H, CH_3, OCH_3, OH$  又はハロゲン)

を表わす] を有する。

これらは、化合物 I から、塩基、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン及び縮合剤、例えば PPA、塩化ピバロイル又はジシクロヘキシルカルボジイミド/ヒドロキシスクシンイミドの存在下で活性化し、引き続き、 $H_2N-CH_2-X$  と結合させて式 III の化合物にすることによって製造することができる。この反応は有利には溶剤、例えばジクロルメタン、THF、ジオキサン、*t*-ブチルメチルエーテル、DME 又はアセトニトリル中で行われ、 $-20 \sim +30$  で実施される。

#### 実施例

20

実施例中、下記の略語を使用する：

Bns = ベンジルスルホニル

Boc = *t*-ブチルオキシカルボニル

DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン

DME = ジメトキシエタン

DMF = ジメチルホルムアミド

KOtBu = カリウム-*t*-ブチレート

Ms = メチルスルホニル

PPA = 無水プロピルホスホン酸

Pro = プロリン

Pyr = 3,4-デヒドロプロリン

RT = 室温

THF = テトラヒドロフラン

A. 出発物質の製造

a) Boc-(L)-(4-MsO)-Pro-OCH<sub>3</sub> 及び Boc-(L)-(4-BnsO)-Pro-OCH<sub>3</sub> :

(4R)-N-Boc-4-ヒドロキシ-(L)-プロリン-メチルエステルを塩化メチルスルホニルと反応させて、(4R)-N-Boc-4-メチルスルホニルオキシ-(L)-プロリン-メチルエステルにした [D. J. Abraham, M. Mokotoff, L. Sheh, J. E. Simmons, J. Med. Chem. 第 26 (4) 巻、549 頁 (1983 年)]。塩化メチルスルホニルを用いる反応と同様にして、塩化ベンジルスルホニルを用いてエタノールから晶出させた後に、(4R)-N-Boc-4-ベンジルスルホニルオキシ-(L)-プロリン-メチルエステルが収率 76% で得られた。<sup>1</sup>

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,

ppm): 7,40 及び 7,28 (s, 5H, 芳香族), 4,95 及び 4,85 (m, 1H, O-CH), 4,40 (s, 2H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,4 - 4,25 (1H, N-CH), 3,72 及び 3,71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,7 - 3,50 (2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,53 - 1,95 (2H, CH<sub>2</sub>, 1,45 及び 1,42 (s, 9H, Boc); (

ロータマー)

50

b) (4R) - N - Boc - (4 - MsO) - Pro - OH :

メチルエステル Boc - (L) - (4 MsO) - Pro - OCH<sub>3</sub> 186 g (575ミリモル) を 0 でジオキサン 500 ml 及び 1 N NaOH 1150 ml 中で 2.5 時間加水分解させた。エーテルで抽出後、

水相を 2 N 塩酸を用いて pH 3 に調整し、生成物を酢酸エステルで抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶剤を完全に抽出した後、帯黄色油状物 163 g (92%) が純度 94% で得られた。生成物は徐々に固化して固体になった；

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -50,5° (c = 1,01; MeOH); ジイソプロピルエーテルから晶出後**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 約 9 - 8 (COOH), 5,35 - 5,20 (m, 1H, O-CH), 4,60 - 4,40 (1H, N-CH), 3,95 - 3,65 (2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,08 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,85 - 2,25 (2H, CH<sub>2</sub>), 1,50 及び 1,40 (s, 9H, Boc); (2 ローター)**

10

## B. 最終生成物の製造

### 例 1

Boc - (D/L) - Pyr - OCH<sub>3</sub> の製造 :

a) Boc - (L) - (4 - MsO) - Pro - OCH<sub>3</sub> 100 g (309ミリモル) を無水 DMF 600 ml 中に溶解させた。0 ~ 5 で 1 時間以内に無水 DMF 300 ml 中の KOtBu 36.45 g (325ミリモル) から成る溶液を滴加し、更に 30 分間 0 ~ 5 で、2 時間室温で攪拌した。引き続き混合物を氷水上に注ぎ、エーテル/酢酸エステル 5 : 1 で 3 回抽出し、有機相をもう一度水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた後、溶剤を 35 で完全に抽出した。粗製エステル 68 g が得られ、これを 1.7 ミリパー及び 100 ~ 102 で蒸留させた。こうして得た無色油状物は固化して、固体になった (収率 56%)。

20

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 6,05 - 5,95 (m, 1H, -CH=CH-), 5,80 - 5,67 (m, 1H, -CH=CH-), 5,05 及び 4,98 (m, 1H, N-CH), 4,35 - 4,15 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,75 及び 3,74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,47 及び 1,43 (s, 9H, Boc); (2 ローター)**

30

b) 同じ化合物 [Boc - (D/L) - Pyr - OCH<sub>3</sub>] が、ベンジルスルホネート Boc - (L) - (-4 - BnsO) - Pro - OCH<sub>3</sub> から得られた。無水 DMF 50 ml 中の前記ベンジルスルホネート 5 g (12.5ミリモル) から、これを -10 で無水 DMF 10 ml 中の NaH 0.5 g (12.5ミリモル) の懸濁液に滴加し、引き続き室温で 1 晩攪拌して、a) によるメシレート除去と同様に後処理した後、粗製エステル 2.2 g が得られた。この生成物はシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製できた (移動相: 酢酸エステル/ヘキサン 2 : 3)。しかし弱い発色団の故に蒸留を行うのが有利である。

### 例 2

Boc - (L) - Pyr - OH の製造

40

a) DME 400 ml 中の 55 ~ 65 重量% の NaH 14.5 g (約 364ミリモル) に室温で、DME 650 ml (水 25ミリモルに添加した) 中に溶解させた、Boc - (L) - (4 - MsO) - Pro - OH 50.0 g (161.6ミリモル) を 45 分間で滴加したが、その際、温度は付加的に冷却しないで約 30 に上昇した。混合物を更に室温で 15 時間、次いで 50 で 1 時間攪拌し、引き続き氷水上に注ぎ、エーテル/酢酸エーテル 2 : 1 で 3 回洗浄した。水相を 2 N 塩酸で酸性にして pH 2 にし、生成物を酢酸エステルで抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、溶剤を完全に抽出した後、粗生成物 36 g が帯黄色油状物として得られ、この中に生成物が 70% 含有されていた。生成物 - / 出発物質 - 比 97 : 3 [HPLC : 水/アセトニトリル 8 : 2 + 0.1% TFA; Merk (R) Purospher RP - 18e; 210.4 nm で検出] 及びエナンチマー比 (L

50

) : (D) 90 : 10 が検出された。エナントマー比は、酸基と3 - ピコリルアミン誘導体とのカップリング後に相応するBoc - 3, 4 - デヒドロプロリン - (3 - ピコリル) - アミドとしてキラルHPLC - カラムで検出された。前記試験により、カップリング自体はほぼラセミ体化なしに行われることが実証された。

同様ではあるが、NaH<sub>3</sub>当量及び室温で攪拌時間4時間を用いて反応させた後に、生成物65%が得られた[生成物 : 出発物 = 94 : 6 ; (L) : (D) = 96 : 4]。

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 10,5-9,5 (COOH), 6,10-5,90 (1H, -CH=CH-), 5,88-5,70 (1H, -CH=CH-), 5,12-4,95 (1H, N-CH), 4,30-4,15 (2H, N-CH<sub>2</sub>), 1,55-1,35 (9H, Boc); (2 ロータマー)**

10

古典的なラセミ分割の方法により、Boc - 3, 4 - デヒドロプロリン及び(+)-デヒドロアピエチルアミンをアセトンから晶出させて、相応するアンモニウム塩にし、更に再結晶させずにアミンを脱離させた後、Boc - (L) - 3, 4 - デヒドロプロリンが純度85%及びエナントマー比(L) : (D) = 96 : 4で単離された。

b) ナトリウム - t - アミラート46.2g (398.5ミリモル)をTHF150ml中に予め装入した。引き続き10 で2 - メトキシエタノール32.9g (429.5ミリモル)を添加した。その後、THF100ml中のBoc - (L) - (4 - MsO) - Pro - OH50g (159.4ミリモル)の溶液を、内部温度が8 ~ 10 を越えないように滴加した。この滴加終了後に、10 で20時間後攪拌した。氷水300mlを5 ~ 10 で添加した後に、メチル - t - ブチルエーテル50mlで1回抽出し、引き続き塩酸で酸化してpH2にした。粗生成物は塩化メチレンで抽出し、溶剤を蒸発除去した後、黄色油状物として単離された。

20

収量は40.9gであり、この中、Boc - (L) - 3, 4 - デヒドロプロリンは18gであった[外部標準を用いて検量したHPLC分析により測定(初期濃度 水(0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)/アセトニトリル70 : 30;カラム: Prodigy (ODS3) 100A; 210nmで検出)]。エナンチオマー比(L) : (D) 99 : 1も同じくHPLC分析(ヘキサノイソプロパノール8.75 : 1.25、HCOOH 0.1%;カラム: Chiracel OD; 230nmで検出)により検出された。

同様の条件下で実施したバッチ中で、Boc - (L) - (4 - MsO) - Pro - OH70g (224ミリモル)を反応させた。塩化メチレンを用いる抽出の後に、粗生成物を蒸留による溶剤交換によってメチル - t - ブチルエーテル220ml中に移し、引き続きその中に含有されたBoc - (L) - 3, 4 - ジヒドロプロリンをジエチルアミン16.5g (224ミリモル)の添加によりジエチルアンモニウム塩として沈澱させた。

30

塩23.8gが得られた。前記HPLC分析法により、こうして沈澱した生成物中で(D) - エナントマーは検出されなかった。

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ ppm) : 5,86-5,67 (2H, -CH=CH-), 4,6-4,5 (N-CH), 4,1-3,9 (N-CH<sub>2</sub>), 2,88-2,7 (4H q, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45-1,25 (9H, Boc 2 ロータマー), 1,2-1,05 (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)**

40

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -240,1° (C = 1,08, MeOH)**

融点 : 130 ~ 133

c) ビス - (トリメチルシリル) - ナトリウムアミド10.52g (57.4ミリモル)をTHF25ml中に予め装入し、THF15ml中の2 - [2 - (ジメチルアミノ) - エトキシ] - エタノール8.25g (62ミリモル)を15分間かけて冷却下で滴加し、室温で30分間攪拌した。引き続きTHF15ml中に溶解させたBoc - (L) - (4 - MsO) - Pro - OH7.1g (23.0ミリモル)を - 5 で20分間かけて滴加し、 - 5 で1時間、0 で2時間、室温で1晩攪拌した。その後、バッチを氷水125g上に注ぎ、メチル - t - ブチルエーテルで4回抽出し、水相を10%クエン酸60mlで酸性にしてpH2.2にし、室温で1晩攪拌した。反応溶液をメチル - t - ブチル

50

エーテルで3回抽出した後、集めた有機相を水、飽和食塩水及び水で順次に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮させた。Boc-(L)-3,4-デヒドロプロリン4.1gが粗生成物として得られ、これを引き続きメチル-t-ブチルエーテル20ml中に溶解させ、メチル-t-ブチルエーテル10ml中のジエチルアミン1.35g(18.52ミリモル)の溶液を加えた。塩沈澱を完結させるために、石油エーテルを添加した。生成物を吸引濾過し、乾燥させた後、Boc-(L)-3,4-デヒドロプロリン4.0gが得られた。母液から付加的に第二結晶が0.3gで得られ、これによって所望の生成物の総収率は66%となった。

## 例3

Boc-(D,L)-Pyr-OHの製造：

DME 150ml中の60%NaH8g(200ミリモル)に、冷却下でイソプロパノール13g(215ミリモル)を滴加した。H<sub>2</sub>-発生完了後に、0でDME 100ml中のBoc-(L)-(4-MSO)-Pro-OH 25g(80ミリモル)の溶液を添加した。0で1時間後に、20に20時間加温し、引き続き水150mlを添加した。メチル-t-ブチルエーテルで1回抽出の後に、塩酸で酸性にしてpH2にし、塩化メチレンで抽出した。収量は17gであった。エナントマー比(L):(D)は、HPLC分析(ヘキサン/イソプロパノール8.75:1.25、0.1%HCOOH;カラム:Chiracel OD;230nmで検出)により測定し、57:43であった。

## 例4

Boc-(L)-Pyr-OHへのBoc-(D/L)-Pyr-OCH<sub>3</sub>の酵素による分割：

Boc-(D/L)-Pyr-OCH<sub>3</sub> 5.68g(25ミリモル)を燐酸塩緩衝剤(pH7.0)100ml及びTHF 15ml中で<sup>R</sup>Novozym 453 3.12gと一緒に室温で24時間振り混ぜた。その際、1NのNaOHの添加によってpH値を最初の値に調整し直した。水酸化ナトリウム溶液の使用量で反応の経過を観察した。固体を濾別し、濾液を1NのNaOHを用いてpH10に調整した。反応しなかった対掌体Boc-(D)-Pyr-OCH<sub>3</sub>を酢酸エステル/エーテル1:1で抽出した。水相を1N塩酸でpH1に調整し、生成物であるBoc-(L)-OHを酢酸エステルで3回抽出した。生成物2.14gが得られ、これをトルエン/ヘキサン又はエーテル/ヘキサンから晶出させた。晶出後に、生成物は旋光度[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -273.8°(c=1.03;メタノール)を示した。{文献:[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -272°(c=1.0;メタノール)J.U. Kahl, T. Wieland, Liebig's Ann. Chem. 第8巻、1445頁(1981年)}。

## 使用例1

H-(L)-Pyr-(6-カルボシキアミド)-3-ピコリルアミド ジヒドロクロリドの製造：

ジクロルメタン30ml中の例2からの粗Boc-Pyr-OH 1.5gに、-10でDIPEA 5.3ml(30.3ミリモル)を滴加し、5分後に(6-カルボシキアミド)-3-ピコリルアミンジヒドロクロリド1.58g(7.0ミリモル)を、かつ、更に5分後にジクロルメタン5ml中のPPA(酢酸エステル中の50%溶液)5.7ml(7.9ミリモル)を添加した。反応混合物を1時間の間に-10から0まで加温し、次いでジクロルメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、5%クエン酸及び飽和食塩水溶液で順次洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、溶剤を完全に抽出した後に、粗Boc-(L)-Pyr-(6-カルボキシアミド)-3-ピコリルアミド1.8gが得られ、これを0.9モルのイソプロパノール性HCl 30ml中で50で50分間攪拌した。その際生じた沈澱を吸引濾過器を用いて分離し、少量のメタノール中に溶解させ、イソプロパノールで沈澱させ、新たに分離させた。真空中で45で乾燥させた後に、H-(L)-Pyr-(6-カルボキシアミド)-3-ピコリルアミド ジヒドロクロリド2.0gが白色粉末として得られた(純度95%);(L):(D)>99:1。

10

20

30

40

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 10,9 及び 8,9 (je 1H, -NH<sub>2</sub>-⊖), 9,77 (t, 1H, CO-NH), 8,60, 8,10 及び 8,00 (je 1H, 芳香族 -H), 8,25 及び 7,75 (je 1H, CO-NH<sub>2</sub>), 6,03 (s, 2H, -CH=CH-), 5,10 (1H, N-CH-CO) 4,47 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) 4,00 (2H, CH<sub>2</sub>)**

使用例 2

H - ( L ) - P y r - ( 4 - C N ) - ベンジルアミドヒドロクロリドの製造 :

粗 B o c - P y r - O H 1 0 . 0 g を、使用例 1 と同様に p - シアノ - ベンジルアミン 6 . 2 g と反応させた。後処理の後に、粗 B o c - ( L ) - P y r - ( 4 - C N ) - ベンジルアミド 1 4 . 7 g が得られ、これを 1 モルのイソプロパノール性 H C l 2 3 0 m l 中で 5 0 で 2 時間攪拌した。溶液を室温まで冷却した後に、固体が徐々に沈澱し始めた。固体を吸引濾過器を用いて分離させた。H - ( L ) - P y r - ( 4 - C N ) - ベンジルアミド ヒドロクロリド 3 . 7 g が白色粉末として得られた ( 純度 9 6 % ) ; ( L ) : ( D ) > 9 9 : 1 .

10

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 10,9 及び 8,9 (je 1H, -NH<sub>2</sub>-⊖), 7,82 及び 7,47 (je 2H, 芳香族 -H), 6,02 (s, 2H, -CH=CH-), 5,10 (1H, N-CH-CO) 4,45 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) 4,02 (2H, CH<sub>2</sub>)**

## フロントページの続き

- (72)発明者 ヘルムート マック  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 0 6 7 ルートヴィッヒスハーフェン ノイシュタッター リング  
8 0
- (72)発明者 トーマス プファイファー  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 4 5 9 ベール イゲルハイム フォルストシュトラッセ 4 3アー
- (72)発明者 ヴェルナー ザイツ  
ドイツ連邦共和国 D 6 8 7 2 3 プランクシュタット ビスマルクシュトラッセ 2 2バー
- (72)発明者 トーマス ツィールケ  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 4 5 9 ベール イゲルハイム アカーツィエンシュトラッセ 1 2
- (72)発明者 フリートヘルム パルケンホール  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 1 1 7 リムブルガーホーフ キルヒェンシュトラッセ 2 2
- (72)発明者 ウド ランゲ  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 0 6 3 ルートヴィッヒスハーフェン シュテルンシュトラッセ 1  
7

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 米国特許第04066658 (US, A)  
仏国特許発明第01462258 (FR, B1)  
特開平01-287068 (JP, A)  
特開昭56-086153 (JP, A)  
仏国特許発明第01462259 (FR, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
CAPLUS(STN)  
REGISTRY(STN)  
CASREACT(STN)