

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 10 月 2 日(02.10.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/157651 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 231/10 (2006.01) C07D 235/02 (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 233/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059235
- (22) 国際出願日: 2014 年 3 月 28 日(28.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-072525 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013) JP
- (71) 出願人: 三菱瓦斯化学株式会社(MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.) [JP/JP]; 〒1008324 東京都千代田区丸の内二丁目 5 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 安藤 哲雄(ANDO, Tetsuo); 〒9503112 新潟県新潟市北区太夫浜新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社 新潟研究所内 Niigata (JP). 田中

友輔(TANAKA, Yusuke); 〒9503112 新潟県新潟市北区太夫浜新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社 新潟研究所内 Niigata (JP).

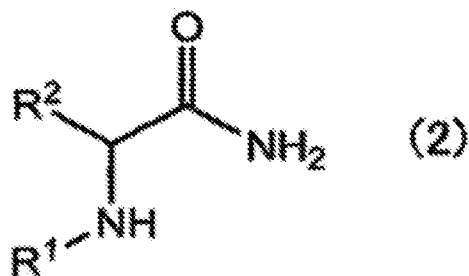
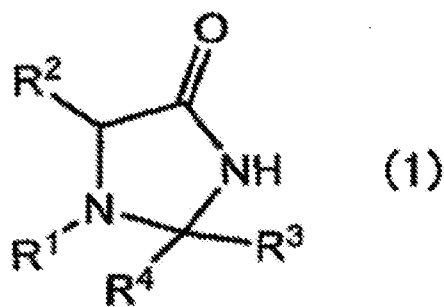
(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外(INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木 6-10-1 六本木ヒルズ森タワー 23 階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: AMINO ACID AMIDE COMPOUND AND AMINO ACID PRODUCTION METHOD, AND IMIDAZOLIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: アミノ酸アミド化合物及びアミノ酸の製造方法、並びにイミダゾリジン化合物



(57) Abstract: An amino acid amide compound production method that has a heating step for heating a water-soluble liquid represented by general formula (1), which contains an acid and an imidazolidine compound, at a temperature exceeding 50°C, and yielding an amino acid amide represented by general formula (2), or a salt of the amino acid amide. The use amount of the acid, based on molar equivalents, is 3.5 molar equivalents or less relative to the total base equivalent of the amino acid amide represented by general formula (2), and the imidazolidine compound represented by general formula (1).

(57) 要約: 下記一般式 (1) で示されるイミダゾリジン化合物と、酸と、を含む水溶液を 50°C を超える温度で加熱して、下記一般式 (2) で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を生成する加熱工程を有し、前記酸の使用量が、モル当量基準で、下記一般式 (1) で示される前記イミダゾリジン化合物、及び、下記一般式 (2) で示される前記アミノ酸アミドの総塩基当量に対し、3.5 モル当量以下である、アミノ酸アミド化合物の製造方法。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

アミノ酸アミド化合物及びアミノ酸の製造方法、並びにイミダゾリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ酸アミド化合物及びアミノ酸の製造方法、並びにイミダゾリジン化合物に関する。

背景技術

[0002] 炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸アミド又はその塩は、医薬中間体として有用である。特に、このようなアミノ酸アミド又はその塩は、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有する光学活性なアミノ酸の原料として有用であり、*Mycoplasma*属、*Mycobacterium*属、*Chromobacterium*属、*Gluconacetrobacter*属、*Ochrobactrum*属、*Protaminobacter*属、*Pseudomonas*属、*Rhodococcus*属、*Roseobacter*属、*Serratia*属、*Xanthobacter*属等の菌体が有するアミダーゼ或いはそれと同等の触媒活性を有する生体触媒を、アミノ酸アミド又はその塩に作用させることで、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有する光学活性なアミノ酸を得ることができる。

[0003] 炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸アミド又はその塩の製造方法としては、アミノ酸アミドのアミノ窒素上へ炭化水素基を導入する方法（例えば、特許文献1、非特許文献1参照）や、アミノ酸の窒素上へ炭化水素基を導入した後にカルボキシル基をアミドへと変換する方法（例えば、特許文献2、非特許文献2、3参照）、イミダゾリジンの一位の窒素上に炭化水素基を導入（例えば、特許文献3参照）した後に酸又は塩基で加水分解する方法（例えば、特許文献4、5、非特許文献4参照）が知られている。また α -アミノニトリルを原料としたアミノ酸アミドの一般的な製造方法

として、濃硫酸中で反応させた後に加水分解する方法（例えば、非特許文献5参照）、過酸化水素水で酸化的に加水分解する方法（例えば、特許文献6）等が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：米国特許出願公開第2006/0063799号明細書

特許文献2：米国特許第4978744号明細書

特許文献3：米国特許第4448969号明細書

特許文献4：米国特許第4880808号明細書

特許文献5：特開昭63-051339号公報

特許文献6：特開昭62-178556号公報

特許文献7：特開平11-343272号公報

特許文献8：特開2001-247529号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：J. Med. Chem. 1989、5、1108-1118

非特許文献2：Chem. Let. 1984、441-444

非特許文献3：Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 1962、5、1187-1189

非特許文献4：Tetrahedron. 2011、67、8705-8709

非特許文献5：J. Chem. Soc. 1949、2334-2337

非特許文献6：Liebig's Annalen der Chemie. 1984、1685-1695

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] ハロゲン化炭化水素を用いてアミノ酸やアミノ酸アミドのアミノ基の窒素

上への炭化水素基を導入する手法では、一つ目の炭化水素基の導入に続いて二つの炭化水素基まで導入された副生成物を完全に抑制することが困難であり、物性の類似するモノ置換体とジ置換体の分離精製が必須となる。そのため、予めベンジルオキシカルボニル基に代表されるようなアミノ基の保護基を窒素上に導入してハロゲン化物による置換が一つしか進行できないようにすることが一般的である。この手法ではアミノ基への炭化水素基導入反応の他にアミノ基の保護／脱保護の二つの反応が必要となり操作が煩雑となる上、保護試薬も消費することから経済的にも得策ではない（例えば、特許文献2、4、非特許文献1参照）。

[0007] アルデヒドやケトンを用いてアミノ酸やアミノ酸アミドへの炭化水素基を導入する手法は、付加反応とそれに続く付加中間体の還元の二つの反応からなり、加圧下での接触還元や、還元を使用した還元剤の分離等で操作が煩雑になる。またアルデヒド類としてホルムアルデヒドを用いたメチル基導入では、前述のハロゲン化炭化水素を用いた方法と同様に二つのメチル基が導入された副生成物を生じる為、この分離精製が必須となる（例えば、特許文献1、非特許文献2参照）。

[0008] イミダゾリジンをアルキル化した後にこれを加水分解してアミノ酸アミドを得る手法は、アミノ酸アミドとケトンの反応でイミダゾリジンを得ることを含めて見ると、アミノ酸アミドの保護／脱保護に相当するものであり、前述したように効率的な製造方法とは言い難い（特許文献3）。アミノ酸アミドを原料としないイミダゾリジンの合成方法としてアミノニトリルとケトンから合成した報告もあるが、いずれも低収率である（例えば、非特許文献6参照）。

[0009] α -アミノニトリルを濃硫酸中で反応させてアミノ酸アミドへと誘導する方法（非特許文献5）は、アミノ基の窒素上に炭化水素が導入された α -アミノニトリルでも進行する。本反応では濃硫酸は溶媒としても機能しており大過剰に使用される。濃硫酸との付加物を形成した後に水を添加して加水分解を進める為、発熱管理や攪拌制御等に細心の配慮が必要であり、工業的規

模での実施に適しているとは言い難い。反応副生成物も多く、また水で希釈された硫酸は再利用できず多量の廃酸を生じる点で経済性にも劣る。

[0010] α -アミノニトリルを過酸化水素で酸化的に加水分解する手法（例えば、特許文献6参照）は、アミノ基の窒素上に炭化水素が導入された α -アミノニトリルでも好適に進み、上記の硫酸を用いた方法よりも優れている。しかしながら反応液中から目的のアミノ酸アミドを取り出す際に過酸化物の還元処理が必要な上、なお系内に残存しうる過酸化物に対する細心の配慮が必要であり、工業的規模での実施に際しては操作が煩雑となる。

[0011] 上記の他にも、一般的なアミノ酸アミドの合成方法としては、 α -アミノニトリルのケトン類を助触媒とした塩基触媒による加水分解がよく知られている（例えば、特許文献7、8参照）。この方法では中間体となるオキサゾリジンを単離する方法も知られているが、オキサゾリジンの異性体であるイミダゾリジンが副生してアミノ酸アミド中の不純物となることを避ける為、含水溶媒中でケトンの使用量を低減して中間体のオキサゾリジンを系内で速やかに加水分解するようにすることが一般的である。

[0012] 特許文献4に記載のイミダゾリジンを酸で加水分解する手法を追試したところ、アミノ酸アミドから更に加水分解が進行したアミノ酸が副生し、アミノ酸アミドの収率が低いという問題がある。また、特許文献5及び非特許文献4に記載のイミダゾリジンを塩基で加水分解する手法についても追試をしたが、目的とするアミノ酸アミド以外の副生成物が顕著に生成するという問題がある。

[0013] 更に、特許文献7に記載の方法をアミノ基が炭化水素で一置換されたアミノニトリルについて試したところ、ケトン溶媒中でオキサゾリジンを得る反応では、イミダゾリジンを大量に副生してオキサゾリジンを高収率で得ることができず、後反応を続けて実施しても目的とするアミノ基が炭化水素で一置換されたアミノ酸アミド収率は50%程度と満足いくものではない。また、ケトンの使用量を低減して水溶液中で反応を行おうとした場合には、反応が著しく遅く、反応速度を上げるために温度を上げた場合には、アミノニト

リルが分解する副反応が進行すると共に、アミノ酸アミドから更に加水分解が進行したアミノ酸も副生する。

[0014] 上記の通り、アミノ酸アミドの製造方法として多数の手法が知られているが、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸アミド又はその塩の製造方法として工業的に適用できるものではなく、経済性と操作性に優れた製造方法が望まれている。

[0015] したがって、本発明は上記問題点に鑑みてなされたものであって、副生成物の生成を抑制しつつ、高品質なアミノ酸アミド又はその塩を、経済性と操作性よく製造することができる、アミノ酸アミド化合物の製造方法、得られたアミノ酸アミド化合物を原料として用いたアミノ酸の製造方法、並びに、イミダゾリジン化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、所定のイミダゾリジン化合物と酸を含む水溶液を所定の温度で加熱することで、収率良く、アミノ酸まで加水分解された副生成物を殆ど含むことなく、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ基を有する所定のアミノ酸アミド又はその塩を得られることを見出して、本発明を完成するに至った。

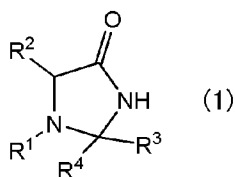
[0017] 即ち本発明は以下の通りである。

[1]

下記一般式(1)で示されるイミダゾリジン化合物と、酸と、を含む水溶液を50℃を超える温度で加熱して、下記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を生成する加熱工程を有し、

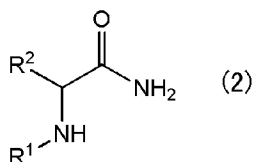
前記酸の使用量が、モル当量基準で、下記一般式(1)で示される前記イミダゾリジン化合物、及び、下記一般式(2)で示される前記アミノ酸アミドの総塩基当量に対し、3.5モル当量以下である、アミノ酸アミド化合物の製造方法。

[化1]



(上記一般式(1)中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数1～6の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が2～6であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。)

[化2]

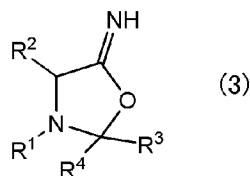


(上記一般式(2)中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数1～6の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示す。)

〔2〕

前記水溶液が、下記一般式(3)で示されるオキサゾリジン化合物、前記一般式(2)で示される前記アミノ酸アミド、及び前記アミノ酸アミドの塩からなる群より選ばれる1つ以上の化合物を含む、前項〔1〕に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[化3]



(上記一般式(3)中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数1～6の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が2～6であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。)

〔3〕

前記水溶液中の前記一般式(1)で示される前記イミダゾリジン化合物の含有量が、該イミダゾリジン化合物、前記一般式(2)で示される前記アミノ酸アミド、前記アミノ酸アミドの塩、及び前記一般式(3)で示される前記オキサゾリジン化合物の総質量に対して、0.1質量%以上である、前項〔2〕に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

〔4〕

前記酸の使用量が、モル当量基準で、前記一般式(1)で示される前記イミダゾリジン化合物、前記一般式(2)で示される前記アミノ酸アミド、前記アミノ酸アミドの塩、及び前記一般式(3)で示される前記オキサゾリジン化合物の総塩基当量に対して、0.25～3.5モル当量である、前項〔2〕又は〔3〕に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

〔5〕

前記酸の使用量が、モル当量基準で、前記一般式(1)で示される前記イミダゾリジン化合物、前記一般式(2)で示される前記アミノ酸アミド、前記アミノ酸アミドの塩、前記一般式(3)で示される前記オキサゾリジン化合物、及び塩基性夾雑物の総塩基当量に対して、0.25～3.5モル当量

である、前項〔2〕又は〔3〕に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

〔6〕

前記 R^1 が、メチル基又はエチル基である、前項〔1〕～〔5〕のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

〔7〕

前記 R^1 が、メチル基である、前項〔1〕～〔5〕のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

〔8〕

前記 R^2 が、イソプロピル基又はイソブチル基である、前項〔1〕～〔7〕のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

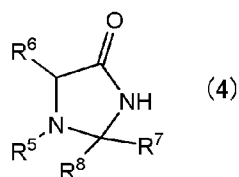
〔9〕

モノ置換アミノニトリルとケトンとを塩基存在下で反応させて前記水溶液を得る反応工程をさらに有する、前項〔1〕～〔8〕のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

〔10〕

下記一般式（4）で示される、イミダゾリジン化合物。

〔化4〕



（上記一般式（4）中、 R^5 はメチル基またはエチル基を示し、 R^6 は炭素数1～4の直鎖又は分岐の炭化水素基を示し、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^7 及び R^8 で示される炭化水素基の合計炭素数が2～6であり、 R^7 及び R^8 は相互に結合して環を形成していてもよい。）

〔11〕

前記 R^5 が、メチル基である、前項〔10〕に記載のイミダゾリジン化合物。

〔12〕

前記R⁶が、イソプロピル基又はイソブチル基である、前項〔10〕又は〔11〕に記載のイミダゾリジン化合物。

〔13〕

前項〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法で得られたアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を加水分解して、アミノ酸を生成する加水分解工程を有する、アミノ酸の製造方法。

〔14〕

前記加水分解工程において、基質を立体選択的に加水分解する活性を有する、微生物の菌体及び／又は菌体処理物を用いて、前記アミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を、加水分解して、光学活性を有する前記アミノ酸を生成する、前項〔13〕に記載のアミノ酸の製造方法。

発明の効果

[0018] 本発明により、副生成物の生成を抑制しつつ、高品質なアミノ酸アミド又はその塩を、経済性と操作性よく製造することができる、アミノ酸アミド化合物の製造方法、得られたアミノ酸アミド化合物を原料として用いたアミノ酸の製造方法、並びに、イミダゾリジン化合物を提供することを目的とする。

発明を実施するための形態

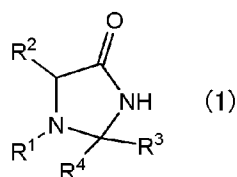
[0019] 以下、本発明の実施するための形態（以下、「本実施形態」という。）について詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲で様々な変形が可能である。

[0020] 〔アミノ酸アミド化合物の製造方法〕

本実施形態のアミノ酸アミド化合物の製造方法は、下記一般式（1）で示されるイミダゾリジン化合物と、酸と、を含む水溶液を50℃を超える温度で加熱して、下記一般式（2）で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩（以下、まとめて「アミノ酸アミド化合物」ともいう。）を生成する加熱工程を有し、前記酸の使用量が、モル当量基準で、下記一般式（1）で示される前記イミダゾリジン化合物、及び、下記一般式（2）で示される

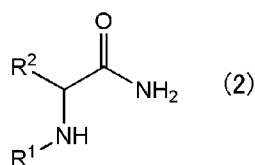
前記アミノ酸アミドの総塩基当量に対し、3.5モル当量以下である。

[化5]



(上記一般式(1)中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数1～6の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が2～6であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。)

[化6]



(上記一般式(2)中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数1～6の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示す。)

[0021] [加熱工程]

加熱工程は、上記一般式(1)で示されるイミダゾリジン化合物と、酸と、を含む水溶液を50℃を超える温度で加熱して、上記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を生成する工程である。

[0022] モノ置換アミノニトリルとケトンとを塩基存在下で反応させることにより、イミダゾリジン化合物とオキサゾリジン化合物の混合物を得ることができる。オキサゾリジン化合物を加水分解により容易にアミノ酸アミド化合物を

得ることができるが、イミダゾリジン化合物は加水分解反応が進行しにくい、加水分解反応が進行したとしてもアミノ酸アミド化合物からさらに加水分解が進行しアミノ酸が得られるため、アミノ酸アミド化合物の収率が低くなることが問題である。

[0023] しかしながら、上記方法によれば、イミダゾリジン化合物がアミノ酸に加水分解されることを抑制しつつ、アミノ酸アミド化合物を得ることができる。これにより、工業的に操作が容易な反応条件で、上記一般式（２）で示される炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸アミド又はその塩を安定かつ安価に製造することができる。

[0024] [水溶液]

水溶液は、上記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物と、酸と、を含み、必要に応じて、後述する一般式（３）で示されるオキサゾリジン化合物、上記一般式（２）で示される前記アミノ酸アミド、及びアミノ酸アミドの塩からなる群より選ばれる１つ以上の化合物を含む。

[0025] [イミダゾリジン化合物]

上記一般式（１）中、 R^1 は、炭素数１～４の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示す。 R^1 で示される、炭素数１～４の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基としては、特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられる。このなかでも、好ましくはメチル基又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0026] 上記一般式（１）中、 R^2 は、水素原子；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい炭素数１～６の炭化水素基；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいフェニル基；又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されて

いてもよいナフチル基を示す。

[0027] 上記一般式(1)中、 R^2 で示される炭素数1～6の炭化水素基としては、特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、テキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。このなかでも、好ましくは、イソプロピル基又はイソブチル基である。

[0028] また、芳香族炭化水素基としては、特に限定されないが、例えば、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。

[0029] 上記一般式(1)中、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示す。 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数は2～6であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。 R^3 及び R^4 が環を形成する場合、シクロヘキサン環、シクロペンタン環が好ましい。

[0030] 上記一般式(1)中、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基としては、特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基が挙げられる。

[0031] 上記一般式(1)中、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数は、2～6であり、好ましくは2～5であり、より好ましくは2～4である。

[0032] [アミノ酸アミド又はその塩]

上記一般式(2)中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示す。具体的には、上記一般式(1)中の R^1 と同様の基を例示することができる。

[0033] 上記一般式(2)中、 R^2 は、水素原子；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい炭素数1～6の炭化水素基；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換

されていてもよいフェニル基；又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいナフチル基を示す。具体的には、上記一般式（１）中の R^2 と同様の基を例示することができる。

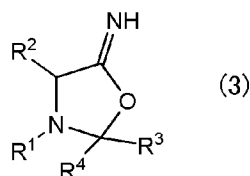
[0034] アミノ酸アミドの塩としては、特に限定されないが、例えば、加熱工程で用いる酸とアミノ酸アミドとの塩が挙げられる。

[0035] なお、水溶液がオキサゾリジン化合物を含む場合において、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩は、オキサゾリジン化合物の加水分解生成物としても生成しうる。

[0036] [オキサゾリジン化合物]

オキサゾリジン化合物は、一般式（３）で示される。

[化7]



（上記一般式（３）中、 R^1 は、炭素数１～４の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数１～６の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が２～６であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。）

[0037] 上記一般式（３）中、 R^1 は、炭素数１～４の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示す。具体的には、上記一般式（１）中の R^1 と同様の基を例示することができる。

[0038] 上記一般式（３）中、 R^2 は、水素原子；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい炭素数１～６の炭化水素基；一部の水素原子がハロゲン原子

、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいフェニル基；又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいナフチル基を示す。具体的には、上記一般式（１）中の R^2 と同様の基を例示することができる。

[0039] 上記一般式（４）中、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示す。 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が２～６であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。具体的には、上記一般式（１）中の R^3 及び R^4 と同様の基を例示することができる。

[0040] 水溶液中の上記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物の含有量は、該イミダゾリジン化合物、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド、該アミノ酸アミドの塩、及び上記一般式（３）で示されるオキサゾリジン化合物の総質量に対して、好ましくは０．１質量％以上であり、より好ましくは１質量％以上であり、さらに好ましくは５質量％以上であり、よりさらに好ましくは１０質量％以上である。従来は、イミダゾリジン化合物が存在すると、アミノ酸アミドを製造する際に不純物としてイミダゾリジン化合物又はアミノ酸化合物が含まれるという問題がある。しかしながら、本実施形態であれば、イミダゾリジン化合物の含有量が０．１質量％以上である場合であっても、このような不純物の生成を抑制することができ収率よくアミノ酸アミドを得ることができる。

[0041] また、水溶液中の上記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物の含有量は、該イミダゾリジン化合物、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド、該アミノ酸アミドの塩、及び上記一般式（３）で示されるオキサゾリジン化合物の総質量に対して、好ましくは１００質量％以下であり、より好ましくは９０質量％以下であり、さらに好ましくは８０質量％以下であり、よりさらに好ましくは７０質量％以下である。イミダゾリジン化合物の含有量が１００質量％以下であることにより、アミノ酸アミドを製造する際の不純物の生成を抑制でき、収率よくアミノ酸アミドを得ることができる。

[0042] 〔酸〕

酸としては、特に限定されないが、例えば、硫酸、塩酸又はリン酸等の無機酸類；蟻酸、酢酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。このなかでも、反応性の観点から、硫酸、塩酸又はp-トルエンスルホン酸等の強酸が好ましい。更に安価に入手可能であることから、硫酸や塩酸がより好ましい。

[0043] 本実施形態においては、「酸の使用量」とは、系外から新たに添加する酸のみならず、系内に含まれる遊離の酸及び塩を形成している酸も含んだ総量をいう。

[0044] 酸の使用量は、モル当量基準で、上記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物、及び、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミドの総塩基当量に対し、３．５モル当量以下であり、好ましくは３．０モル当量以下であり、より好ましくは２．０モル当量以下であり、さらに好ましくは１．５モル当量以下である。また、酸の使用量は、モル当量基準で、上記一般式（１）で示される前記イミダゾリジン化合物、及び、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミドの総塩基当量に対し、好ましくは０．２５モル当量以上であり、より好ましくは０．５０モル当量以上であり、さらに好ましくは０．７５モル当量以上である。酸の使用量が３．５モル当量以下であることにより、酸が多すぎることなく、目的とする上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩が更に加水分解されて、炭化水素基で置換されたアミノ基を有するアミノ酸（以降、モノ置換アミノ酸と記すことがある。）を生じることをより抑制できる傾向にある。また、酸の使用量が０．２５モル当量以上であることにより、酸が少なすぎることなく、反応速度を適切とすることができる傾向にある。

[0045] 酸の使用量は、モル当量基準で、上記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド、該アミノ酸アミドの塩、及び上記一般式（３）で示されるオキサゾリジン化合物の総塩基当量に対して、好ましくは０．２５～３．５モル当量であり、より好ましくは

0.5～3.0モル当量であり、さらに好ましくは0.5～2.0モル当量であり、よりさらに好ましくは0.75～1.5モル当量である。酸の使用量が0.25モル当量以上であることにより、酸が少なすぎることなく、反応速度を適切とすることができる傾向にある。また、酸の使用量が3.5モル当量以下であることにより、酸が多すぎることなく、目的とする上記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩が更に加水分解されて、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸(以降、モノ置換アミノ酸と記すことがある。)を生じることをより抑制できる傾向にある。

[0046] また、酸の使用量は、モル当量基準で、上記一般式(1)で示されるイミダゾリジン化合物、上記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド、該アミノ酸アミドの塩、上記一般式(3)で示されるオキサゾリジン化合物、及び塩基性夾雑物の総塩基当量に対して、好ましくは0.25～3.5モル当量であり、より好ましくは0.5～3.0モル当量であり、さらに好ましくは0.5～2.0モル当量であり、よりさらに好ましくは0.75～1.5モル当量である。酸の使用量が0.25モル当量以上であることにより、酸が少なすぎることなく、反応速度を適切とすることができる傾向にある。また、酸の使用量が3.5モル当量以下であることにより、酸が多すぎることなく、目的とする上記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩が更に加水分解されて、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸(以降、モノ置換アミノ酸と記すことがある。)を生じることをより抑制できる傾向にある。

[0047] なお、塩基性夾雑物としては、特に限定されないが、例えば、系内に含まれる塩基性を示す夾雑物が挙げられる。

[0048] 水溶液中の溶媒組成としては、特に限定されないが、例えば、イミダゾリジン化合物と等モル以上の水量を含む溶液が好ましく、有機溶媒が混ざっていてもよい。なお、水よりも低沸点である有機溶媒等は、加熱工程前又は加熱工程中に留去することが好ましい。これにより、反応温度が低下し、イミ

ダゾリジン化合物の加水分解の反応速度が低下することをより抑制することができる傾向にある。

[0049] また、水溶液中のケトンの含有量は、好ましくは50質量%以下であり、より好ましくは40質量%以下であり、さらに好ましくは30質量%以下である。水溶液中のケトンの含有量の下限は特に限定されないが、少ないほど好ましく、より好ましくは0質量%である。水溶液中のケトンの含有量が50質量%以下であることにより、イミダゾリジン化合物の加水分解の反応速度の低下及び／又は反応阻害をより抑制することができる傾向にある。

[0050] 水溶液の総溶媒量は、イミダゾリジン化合物と酸との塩を溶解でき、加水分解の反応速度低下又は／及び反応阻害を回避できるよう、適宜調節することが好ましい。但し、使用するイミダゾリジン化合物の種類、酸の種類、酸の量、水溶液の溶媒組成によって、水溶液への各成分の溶解度の影響は異なるため、水溶液の総溶媒量は特に限定されるものではない。

[0051] 加熱工程における加熱温度は、50℃を超える温度であり、好ましくは65℃以上であり、より好ましくは80℃以上である。加熱工程における加熱温度の上限は特に限定されないが、100℃以下又は使用溶媒の沸点以下が好ましい。加熱工程における加熱温度が50℃を超える温度であることにより、イミダゾリジン化合物が上記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩へ加水分解される。一方、加熱工程における加熱温度が50℃以下であると、イミダゾリジン化合物が上記一般式(2)で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩へ加水分解される速度がきわめて遅い。

[0052] また、アミノ酸アミド化合物の単離には特殊な操作は必要なく、例えば有機溶媒による分液、中和、溶媒置換等といった定法の組合せにより、加熱工程後の水溶液から高純度のアミノ酸アミド化合物を単離することが可能である。

[0053] [反応工程]

本実施形態のアミノ酸アミド化合物の製造方法は、上記加熱工程前に、モ

ノ置換アミノニトリルとケトンとを塩基存在下で反応させて上記水溶液を得る反応工程をさらに有してもよい。反応工程により得られる水溶液は、上記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物を含み、また、上記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド、該アミノ酸アミドの塩、及び上記一般式（３）で示されるオキサゾリジン化合物も含み得る。

[0054] モノ置換アミノニトリルとしては、特に限定されないが、例えば、炭化水素基、好ましくは飽和脂肪族基で置換されたアミノ基と、ニトリル基と、を有する化合物が好ましい。このようなモノ置換アミノニトリルとしては、特に限定されないが、例えば、２－（メチルアミノ）アセトニトリル、２－（メチルアミノ）プロパンニトリル、２－（メチルアミノ）ブタンニトリル、３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンニトリル、３－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタンニトリル、４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタンニトリル、２－（メチルアミノ）－２－フェニルアセトニトリル、２－（エチルアミノ）－３－メチルブタンニトリル、２－（エチルアミノ）－３－メチルペンタンニトリルなどが挙げられる。

[0055] また、ケトンとしては、特に限定されないが、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン等が挙げられる。

[0056] 反応性及び収率を考慮すると、モノ置換アミノニトリルとケトンの組み合わせとしては、３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンニトリルとアセトン；４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタンニトリルとアセトン；３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンニトリルとシクロヘキサノン；４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタンニトリルとシクロヘキサノンが好ましく、より好ましくは３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンニトリルとアセトン；４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタンニトリルとアセトンである。

[0057] 塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；ナトリウムメトキシドやカリウムエ

トキシド等のアルコラート；又は1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エンや1，5－ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナー7－エン等の有機強塩基等が挙げられる。

[0058] イミダゾリジン化合物としては、これら以外の夾雑物を取り除いた粗精製物であっても、アルコール類、エーテル類やケトン類等の溶媒を含む溶液であっても、更には調製に用いた触媒等を含んでいても用いることができる。

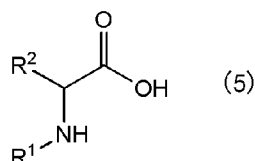
[0059] 〔アミノ酸の製造方法〕

〔加水分解工程〕

本実施形態のアミノ酸の製造方法は、上記アミノ酸アミド化合物の製造方法で得られたアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を加水分解して、アミノ酸を生成する加水分解工程を有する。

[0060] アミノ酸としては、特に限定されないが、例えば、下記一般式（5）で示される化合物が挙げられる。下記一般式（5）で示される化合物は不斉炭素を有する。

〔化8〕



（上記一般式（5）中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数1～6の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示す。）

[0061] 上記一般式（5）中、 R^1 は、炭素数1～4の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示す。具体的には、上記一般式（1）中の R^1 と同様の基を例示することができる。

[0062] 上記一般式（5）中、 R^2 は、水素原子；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換さ

れていてもよい炭素数1～6の炭化水素基；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいフェニル基；又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいナフチル基を示す。具体的には、上記一般式（1）中の R^2 と同様の基を例示することができる。

[0063] 上記アミノ酸アミド化合物の製造方法により、イミダゾリジン化合物と酸を含む水溶液を50℃を超える温度で加熱すると、アミノ酸アミド化合物を含む酸性溶液が得られる。続いて加水分解工程を行う際に、この酸性溶液をそのまま用いても、水に難溶の有機溶媒を用いて酸性溶液を分液洗浄してから用いてもよい。特に、続く加水分解工程が有機夾雑物に阻害を受けやすい下記記載の様な生体触媒を用いた工程である場合には、分液洗浄を行うことが好適である。

[0064] 加水分解工程において、アミノ酸アミド化合物を、アミド加水分解反応（単に、「加水分解」ともいう）に供し、炭化水素基で一置換されたアミノ基を有するアミノ酸（以降、モノ置換アミノ酸と記すことがある。）を得ることが可能である。特に、加水分解工程において、基質を立体選択的に加水分解する活性を有する、微生物の菌体及び／又は菌体処理物（以下、「生体触媒」ともいう。）を用いて、アミノ酸アミド化合物を、加水分解して、光学活性を有するアミノ酸を得ることが好ましい。これにより、より簡便かつ収率よく光学活性を有するアミノ酸を得ることができる。

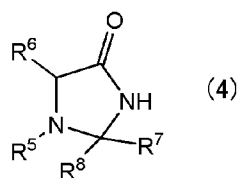
[0065] 生体触媒としては、特に限定されないが、例えば、*Mycoplasma*属、*Mycobacterium*属、*Chromobacterium*属、*Glucanacetrobacter*属、*Ochrobactrum*属、*Protaminobacter*属、*Pseudomonas*属、*Rhodococcus*属、*Roseobacter*属、*Serratia*属、*Xanthobacter*属等に属する微生物等の菌体又は該菌体処理物が挙げられる。より具体的には、ミコプラナ ラモサ（*Mycoplasma Ram*

o s a) ATCC 49678等が挙げられる。また、これらの微生物から人工的変異手段によって誘導される変異株、又は細胞融合若しくは遺伝子組換え法等の遺伝学的手法により誘導される組換え株等のいずれの株であっても上記能力を有するものであれば、本実施形態のアミノ酸の製造方法に使用することができる。これらの微生物の培養は、通常資化し得る炭素源、窒素源、各微生物に必須の無機塩、栄養等を含有させた培地を用いて行われる。このようにして培養された微生物は、菌体又は該菌体処理物、例えば、培養液、分離菌体、菌体破砕物、さらには精製した酵素として反応に使用される。また、常法に従って菌体又は酵素を固定化して使用することもできる。

[0066] [イミダゾリジン化合物]

本実施形態のイミダゾリジン化合物は、下記一般式（４）で示される。

[化9]



（上記一般式（４）中、 R^5 は、炭素数１～４の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^6 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数１～６の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^7 及び R^8 で示される炭化水素基の合計炭素数が２～６であり、 R^7 及び R^8 は相互に結合して環を形成していてもよい。）

[0067] 上記一般式（４）中、 R^5 は、炭素数１～４の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示す。具体的には、上記一般式（１）中の R^1 と同様の基を例示することができる。 R^5 は、好ましくはメチル基又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0068] 上記一般式（４）中、 R^6 は、水素原子；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換さ

れていてもよい炭素数 1 ～ 6 の炭化水素基；一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいフェニル基；又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよいナフチル基を示す。具体的には、上記一般式（1）中の R^2 と同様の基を例示することができる。 R^6 は、好ましくは炭素数 1 ～ 4 の直鎖又は分岐の炭化水素基であり、より好ましくはイソプロピル基又はイソブチル基である。

- [0069] 上記一般式（4）中、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、炭化水素基を示す。 R^7 及び R^8 で示される炭化水素基の合計炭素数が 2 ～ 6 であり、 R^7 及び R^8 は相互に結合して環を形成していてもよい。具体的には、上記一般式（1）中の R^3 及び R^4 と同様の基を例示することができる。

実施例

- [0070] 次に本発明を実施例及び比較例により具体的に説明する。ただし、本発明はこれら以下の実施例によって限定されるものではない。

- [0071] 本発明の反応追跡は下記の条件で行った。

- [0072] 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析条件（反応追跡条件）

溶離液	: 50 mM HClO_4 水溶液
流量	: 0.5 mL/min
カラム	: Lichrosorb RP-18 (4.6 ϕ × 250 mm)
カラム恒温槽	: 30 °C
検出	: RI

なお、本分析条件ではオキサゾリジン化合物は分析検体中で加水分解されてアミノ酸アミド化合物として検出される。

- [0073] HPLC 分析条件（光学純度分析条件）

溶離液	: 1 mM CuSO_4 水溶液
流量	: 1.0 mL/min

カラム : Sumichiral OA-5000 (4.6 ϕ × 50 mm)

カラム恒温槽 : 30°C

検出 : 260 nm 吸収

[0074] [実施例1 N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩の合成]

3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリル23.1 gと、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液11.8 gと、を59.3 gのアセトン中で混合させた。10°Cで23時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認され、水溶液中の生成物組成はR1の面積比にて、5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルバリンアミド:N-メチルバリン=42:58:0であった。生成物を少量単離して5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが生成したことをNMR(JNM(日本電子)製ECA500製。以下同じ。)で確認した。

[0075] 得られた水溶液に、そのまま、水93.6 g及び硫酸13.1 gを加えて100°Cで12時間加熱攪拌を実施し、加熱後の水溶液をHPLCで分析した。水溶液中の生成物組成はR1の面積比にて、5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルバリンアミド硫酸塩:N-メチルバリン=0:100:0であった。

[0076] 得られたN-メチルバリンアミド硫酸塩含有水溶液に対して酢酸エチルを添加して、分液処理をし、有機不純物を酢酸エチル層へ除去した。その後、N-メチルバリンアミド硫酸塩を含む水層に対して20%水酸化ナトリウム水溶液38.1 gを添加した。さらに、溶媒を水からイソブタノールへと置換する溶媒置換操作を実施し、吸引濾過により白色固体を除去した。そして、得られたN-メチルバリンアミド含有のイソブタノール溶液に対して硫酸7.15 gを添加し、白色固体を析出させた。析出した固体を濾過して、N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩24.0 gを取得した。

[0077] [実施例2 N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩の合成]

3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリル2.02gと、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液1.09gと、を5.23gのアセトン中で混合させた。15℃で19時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認され、水溶液中の生成物組成はR1の面積比にて、5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルバリンアミド:N-メチルバリン=48:52:0であった。生成物を少量単離して5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが生成したことをNMRで確認した。

[0078] 得られた水溶液に、そのまま、水15.1g及び硫酸1.14gを加えて100℃で8時間加熱攪拌を実施し、加熱後の水溶液をHPLCで分析した。水溶液中の生成物組成はR1の面積比にて、5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルバリンアミド:N-メチルバリン=0:100:0であった。

[0079] その後、実施例1と同様の操作で精製を実施し、N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩を白色固体として2.19g取得した。

[0080] [実施例3 N-メチルバリンアミドの合成]

3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリル2.01gと、12%水酸化ナトリウムのメタノール溶液12.3gと、を3.13gのアセトン中で混合させた。5℃で21時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認され、水溶液中の生成物組成はR1の面積比にて、5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルバリンアミド:N-メチルバリン=7:93:0であった。生成物を少量単離して5-イソプロピルー1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが生成したことをNMRで確認した。

[0081] 得られた水溶液に、そのまま、水20.0g及び硫酸3.13gを加えて

100℃で8時間加熱攪拌を実施し、加熱後の水溶液をHPLCで分析した。水溶液中の生成物組成はRIの面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン：N-メチルバリンアミド：N-メチルバリン=0：100：0であった。

[0082] その後、実施例1と同様の操作で精製を実施し、N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩を白色固体として2.29g取得した。これをイソブタノール35.0gに懸濁させた後に20%水酸化ナトリウム水溶液を2.6g添加し30℃1時間攪拌した。濃縮操作により全体溶液量を13.2gまで濃縮した後に3.8gイソブタノールを添加し20℃1時間攪拌した。その後、濾過操作により析出固体を除去した後の濾過母液濃縮乾固を実施し、白色固体N-メチルバリンアミド1.40gを取得した。

[0083] [実施例4 N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩の合成]

アセトン3.13gの代わりにシクロヘキサノン5.25gを用いたこと以外は、実施例2と同様の操作にて実施した結果、N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩を白色固体として1.80g取得した。

[0084] [実施例5 N-メチルロイシンアミドヘミ硫酸塩の合成]

4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタンニトリル5.00gと、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液1.53gと、を6.90gのアセトン中で混合させた。5℃で22時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタンニトリルの消失が確認された。水溶液中の生成物組成はRIの面積比にて、5-イソブチル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン：N-メチルロイシンアミド：N-メチルロイシン=59：41：0であった。水溶液中の生成物を少量単離して5-イソブチル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが生成したことをNMRで確認した。

[0085] 得られた水溶液に、そのまま、水20.5g及び硫酸2.33gを加えて100℃で8時間加熱攪拌を実施し、加熱後の水溶液をHPLCで分析した。水溶液中の生成物組成は、RIの面積比にて、5-イソブチル-1, 2,

2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン：N-メチルロイシンアミド：N-メチルロイシン=0：100：0であった。

[0086] その後、実施例1と同様の操作で精製を実施し、N-メチルバリンアミドヘミ硫酸塩を白色固体として5.42g取得した。

[0087] [実施例6 5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンの合成]

3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンニトリル30.0gと、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液15.5gと、を46.6gのアセトン中で混合させた。5℃で46時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認され、水溶液中の生成物組成はR1の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン：N-メチルバリンアミド：N-メチルバリン=62：38：0であった。

[0088] 得られた水溶液に、そのまま、水20.0g及び硫酸4.13gを加えた後に、水溶液中のメタノール、アセトンを留去した。その後、水100g、イソブタノール92g及び硫酸4.53gを添加して攪拌し、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンをイソブタノール層へ抽出した。このイソブタノール層へ36%塩酸18.9g及び水100gを添加して混合し、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンを塩酸塩として水層へ抽出した。この水層へ28%アンモニア水32.0g及びイソブタノール65gを添加して混合し、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンをイソブタノール層へ抽出した。その後、減圧にしてイソブタノールの留去を行い、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンを黄色固体として22.8g取得した。

[0089] この黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製操作（展開溶媒として酢酸エチル／ヘキサン=1／2を使用）を実施し、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンを白黄色固体と

して18.5g取得した。この白黄色固体をアセトン／水の混合溶媒にて再沈澱により精製し、5-イソプロピル-1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンを白色結晶として11.8g取得した。得られた5-イソプロピル-1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンをNMRにより分析した結果を以下に示す。

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

δ : 0.99 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.06 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.20 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CNNH}$), 1.31 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CNNH}$), 1.97 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{NH})$), 3.00 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH})\text{CO}$), 6.78 (br, 1H, NH)

[0091] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3)

δ : 172.9 (s, 1C), 73.8 (d, 1C), 69.2 (s, 1C), 33.6 (q, 1C), 28.6 (q, 1C), 28.1 (q, 1C), 22.6 (d, 1C), 18.0 (q, 1C), 17.9 (q, 1C)

[0092] [実施例7 5-イソブチル-1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンの合成]

4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタンニトリル10.0gと、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液2.98gと、を13.8gのアセトン中で混合させた。5℃で26時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタンニトリルの消失が確認され、水溶液中の生成物組成はRIの面積比にて、5-イソブチル-1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルロイシンアミド:N-メチルロイシン=66:34:0であった。

[0093] 得られた水溶液に、そのまま、水40.0g及び硫酸4.67gを加えた後に、水溶液中のメタノール、アセトンを留去した。その後、実施例6と同

様にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製操作にて5-イソブチルー1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンを5.4 g 取得した。得られた5-イソブチルー1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンをNMRにより分析した結果を以下に示す。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ : 0.91 (d, 3H, $J=6.5\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.95 (d, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.22 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.35 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.52 (m, 1H, $\text{CH}_2(\text{CH})\text{CH}$), 1.63 (m, 1H, $\text{CH}_2(\text{CH})\text{CH}$), 1.94 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{NH})$), 3.85 (dd, 1H, $J=4.0\text{ Hz}$, $J=6.5\text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH}_2)\text{CO}$)

[0095] $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

δ : 170.2 (s, 1C), 74.0 (s, 1C), 62.7 (d, 1C), 38.5 (q, 1C), 32.8 (t, 1C), 27.6 (q, 1C), 24.8 (q, 1C), 23.5 (d, 1C), 22.8 (q, 1C), 21.4 (q, 1C)

[0096] [実施例8 3-イソプロピルー4-メチルー1, 4-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成]

3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリル4.00 gと、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液2.06 gと、を10.5 gのシクロヘキサノン中で混合させた。5℃で24時間攪拌を行った後に、水溶液をHPLCで分析した。その結果、原料である3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認された。

[0097] この水溶液を濾過して得られた黄色固体を水20.0 g中で20℃条件下1時間攪拌した。これを更に濾過して得られた白色固体をアセトン8.0 g中で20℃条件下30分攪拌した。その後、水溶液を濾過し、3-イソプロピルー4-メチルー1, 4-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンを白

色固体として1.52g取得した。得られた3-イソプロピル-4-メチル-1,4-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンをNMRにより分析した結果を以下に示す。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD)

δ : 0.99 (d, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.08 (d, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.11 (m, 1H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 1.56 (m, 9H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 1.98 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{NH})$), 3.07 (d, 1H, $J=2.5\text{ Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH})\text{CO}$)

[0099] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CD_3OD)

δ : 174.9 (s, 1C), 75.9 (d, 1C), 69.1 (s, 1C), 37.0 (q, 1C), 33.7 (t, 1C), 32.4 (t, 1C), 28.7 (d, 1C), 25.4 (t, 1C), 23.7 (t, 1C), 22.9 (t, 1C), 18.0 (q, 1C), 17.8 (q, 1C)

[0100] [実施例9 N-メチルバリニンアミドヘミ硫酸塩の合成]

5-イソプロピル-1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン3.02gと、水26.7gと、硫酸0.86gと、を混合し、80℃で24時間加熱攪拌を実施した。得られた水溶液をHPLCで分析した。水溶液中の生成物組成はRIの面積比にて、5-イソプロピル-1,2,2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン:N-メチルバリニンアミド:N-メチルバリニン=0:100:0であった。

[0101] その後、実施例1と同様の操作で精製を実施し、白色固体N-メチルバリニンアミドヘミ硫酸塩を2.78g取得した。

[0102] [参考例1 *Mycoplasma ramosa* ATCC49678の培養]

表1に示す組成の液を20%水酸化ナトリウム水溶液でpH7.0に調整して培養液を得た。得られた培養液に*Mycoplasma ramosa* ATCC49678を接種し、30℃で69時間振盪培養した。得られた培

養液を 5℃にて遠心加速度 $1200 \times g$ にて 15 分間の遠心分離を行った。
遠心分離後の培養液から上清液を除去し、濃縮菌液 2.65 g を得た。

[0103] [表1]

培地原料	使用量
グルコース	10g
尿素	5g
酵母エキス(BD Bacto Yeast Extract:和光純薬社製)	5g
リン酸二水素カリウム	1g
硫酸マグネシウム七水和物	0.04g
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	1mg
硫酸鉄(Ⅱ)七水和物	1mg
水	1000mL

[0104] [実施例 10 生体触媒を用いた立体選択的加水分解]

3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリル 5.71 g と、28% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 2.95 g と、を 14.8 g のアセトン中で混合させた。15℃で 19 時間攪拌を行った後に、水溶液を HPLC で分析した。その結果、原料である 3-メチルー2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認された。水溶液中の生成物組成は R1 の面積比にて、5-イソプロピルー1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 27 : 73 : 0 であった。

[0105] 得られた水溶液に、そのまま、水 47.3 g 及び硫酸 5.28 g を加えて 100℃で 7 時間加熱攪拌を実施し、水溶液を HPLC で分析した。水溶液中の生成物組成は R1 の面積比にて、5-イソプロピルー1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 0 : 100 : 0 であった。

[0106] この水溶液に対して 20% 水酸化ナトリウム水溶液 11.0 g を添加した後に、溶媒を水からイソブタノールへと溶媒置換操作を実施し、吸引濾過により白色固体を除去した。そして、溶媒をイソブタノールから水へと置換する溶媒置換操作を実施し、DL-N-メチルバリンアミド 5.03 g を含有した水溶液 101 g を取得した。

[0107] この DL-N-メチルバリンアミド含有水溶液に対して酢酸を加えて pH

を 8.0 に調整し基質溶液を調製した。この基質溶液に参考例 1 で取得した *Mycoplasma Ramosa* ATCC 49678 の濃縮菌液を 2.5 g 添加し、35℃条件下にて 12 時間攪拌して反応させた。反応後の水溶液を HPLC で分析し、N-メチルバリンアミドが 47.6% 加水分解されたことを確認した。また、加水分解により生成した N-メチルバリンは L 体であり、99% ee 以上の光学純度を示した。

[0108] 〔比較例 1 酸過剰条件下でのイミダゾリジンの酸加水分解〕

5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン 0.30 g と、硫酸 0.35 g と、を 2.40 g の水中で混合させた。100℃で 24 時間加熱攪拌を行った後に、水溶液を HPLC で分析した。水溶液中の生成物組成は RI の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 10 : 67 : 23 であり、原料の 5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが残存し N-メチルバリンの生成も確認された。

[0109] 〔比較例 2 環化水溶液からの塩基性条件加水分解〕

3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンニトリル 0.19 g と、28% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.09 g と、を 0.50 g のアセトン中で混合させた。10℃で 25 時間攪拌を行った後に、水溶液を HPLC で分析した。その結果、原料である 3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンニトリルの消失が確認された。水溶液中の生成物組成は RI の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 43 : 57 : 0 であった。

[0110] 得られた水溶液に、そのまま、水 18.8 g を加えて 100℃で 6 時間加熱攪拌を実施し、水溶液を HPLC で分析した。水溶液中の生成物組成は RI の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 33 : 66 : 1 であり、原料の 5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジ

ン-4-オンが残存しN-メチルバリンの生成も確認された。

[0111] [比較例3 イミダゾリジンの水のみでの加水分解]

5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン 0.30 g を 2.40 g の水中で 100℃ 24 時間加熱攪拌を行い、水溶液を HPLC で分析した。水溶液中の生成物組成は R1 の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 79 : 20 : 1 であり、原料の 5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが残存し N-メチルバリンの生成も確認された。

[0112] [比較例4 10℃でのアミド合成]

3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンニトリル 0.20 g と、28% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.03 g と、を 0.50 g のアセトン中で混合させ、10℃で24時間攪拌を行った。HPLCにて反応追跡を4時間後、24時間後にそれぞれ実施した。水溶液中の3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンニトリル、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン、N-メチルバリンアミドの R1 の面積比は、4時間後で 44 : 17 : 38 であり、24時間後で 15 : 45 : 40 であった。

[0113] [比較例5 イミダゾリジン化合物を酸の水溶液で30℃加熱処理]

5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン 1.50 g と硫酸 0.43 g を 12.0 g の水中で混合した。その後、30℃ 24 時間加熱攪拌を行い、水溶液を HPLC で分析した。水溶液中の生成物組成は R1 の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン : N-メチルバリンアミド : N-メチルバリン = 99 : 1 : 0 であり、原料の 5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが残存した。

[0114] [比較例6 イミダゾリジン化合物を酸の水溶液で50℃加熱処理]

5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン 1

． 50 g と、硫酸 0.43 g と、を 12.0 g の水中で混合した。その後、50℃ 24 時間加熱攪拌を行い、水溶液を HPLC で分析した。水溶液中の生成物組成は RI の面積比にて、5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オン：N-メチルバリンアミド：N-メチルバリン＝82：18：0 であり、原料の 5-イソプロピル-1, 2, 2-トリメチルイミダゾリジン-4-オンが残存した。

産業上の利用可能性

[0115] 本発明のアミノ酸アミド化合物の製造方法は、医薬品原料として使用されているアミノ酸の原料となるアミノ酸アミド化合物を製造する方法として、産業上の利用可能性を有する。

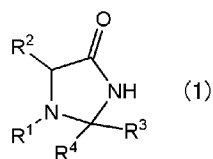
請求の範囲

[請求項1]

下記一般式（１）で示されるイミダゾリジン化合物と、酸と、を含む水溶液を 50℃を超える温度で加熱して、下記一般式（２）で示されるアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を生成する加熱工程を有し、

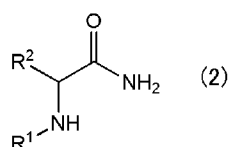
前記酸の使用量が、モル当量基準で、下記一般式（１）で示される前記イミダゾリジン化合物、及び、下記一般式（２）で示される前記アミノ酸アミドの総塩基当量に対し、3.5モル当量以下である、アミノ酸アミド化合物の製造方法。

[化1]



（上記一般式（１）中、 R^1 は、炭素数 1～4 の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数 1～6 の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が 2～6 であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。）

[化2]

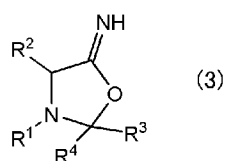


（上記一般式（２）中、 R^1 は、炭素数 1～4 の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル

基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数 1 ～ 6 の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示す。)

[請求項2] 前記水溶液が、下記一般式 (3) で示されるオキサゾリジン化合物、前記一般式 (2) で示される前記アミノ酸アミド、及び前記アミノ酸アミドの塩からなる群より選ばれる 1 つ以上の化合物を含む、請求項 1 に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[化3]



(上記一般式 (3) 中、 R^1 は、炭素数 1 ～ 4 の、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族炭化水素基、フェニル基、又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子、又は、一部の水素原子がハロゲン原子、水酸基、エーテル基、チオエーテル基、若しくは芳香族炭化水素基で置換されていてもよい、炭素数 1 ～ 6 の炭化水素基、フェニル基、若しくはナフチル基を示し、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、炭化水素基を示し、 R^3 及び R^4 で示される炭化水素基の合計炭素数が 2 ～ 6 であり、 R^3 及び R^4 は相互に結合して環を形成していてもよい。)

[請求項3] 前記水溶液中の前記一般式 (1) で示される前記イミダゾリジン化合物の含有量が、該イミダゾリジン化合物、前記一般式 (2) で示される前記アミノ酸アミド、前記アミノ酸アミドの塩、及び前記一般式 (3) で示される前記オキサゾリジン化合物の総質量に対して、0.1 質量%以上である、請求項 2 に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[請求項4] 前記酸の使用量が、モル当量基準で、前記一般式 (1) で示される前記イミダゾリジン化合物、前記一般式 (2) で示される前記アミノ酸アミド、前記アミノ酸アミドの塩、及び前記一般式 (3) で示され

る前記オキサゾリジン化合物の総塩基当量に対して、0.25～3.5モル当量である、請求項2又は3に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[請求項5] 前記酸の使用量が、モル当量基準で、前記一般式(1)で示される前記イミダゾリジン化合物、前記一般式(2)で示される前記アミノ酸アミド、前記アミノ酸アミドの塩、前記一般式(3)で示される前記オキサゾリジン化合物、及び塩基性夾雑物の総塩基当量に対して、0.25～3.5モル当量である、請求項2又は3に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[請求項6] 前記R¹が、メチル基又はエチル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

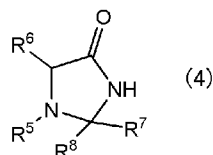
[請求項7] 前記R¹が、メチル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[請求項8] 前記R²が、イソプロピル基又はイソブチル基である、請求項1～7のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[請求項9] モノ置換アミノニトリルとケトンとを塩基存在下で反応させて前記水溶液を得る反応工程をさらに有する、請求項1～8のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法。

[請求項10] 下記一般式(4)で示される、イミダゾリジン化合物。

[化4]



(上記一般式(4)中、R⁵はメチル基またはエチル基を示し、R⁶は炭素数1～4の直鎖又は分岐の炭化水素基を示し、R⁷及びR⁸は、各々独立して、炭化水素基を示し、R⁷及びR⁸で示される炭化水素基の合計炭素数が2～6であり、R⁷及びR⁸は相互に結合して環を形成していてもよい。)

- [請求項11] 前記R⁵が、メチル基である、請求項10に記載のイミダゾリジン化合物。
- [請求項12] 前記R⁶が、イソプロピル基又はイソブチル基である、請求項10又は11に記載のイミダゾリジン化合物。
- [請求項13] 請求項1～9のいずれか1項に記載のアミノ酸アミド化合物の製造方法で得られたアミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を加水分解して、アミノ酸を生成する加水分解工程を有する、アミノ酸の製造方法。
- [請求項14] 前記加水分解工程において、基質を立体選択的に加水分解する活性を有する、微生物の菌体及び／又は菌体処理物を用いて、前記アミノ酸アミド又は該アミノ酸アミドの塩を、加水分解して、光学活性を有する前記アミノ酸を生成する、請求項13に記載のアミノ酸の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C231/10(2006.01)i, C07C237/06(2006.01)i, C07D233/32(2006.01)i,
C07D235/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C231/10, C07C237/06, C07D233/32, C07D235/02, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-512412 A (Degussa AG.), 26 October 1999 (26.10.1999), claims; general formulae II, V, VIII & US 6018050 A & WO 1997/010203 A1 & DE 19533617 A	1-14
A	Liebigs Ann. Chem., 1984, No.10, p.1685-1695, Scheme1-3, Imidazolidinone 4a-c, 4', 6a-e,g	1-14
A	JP 5-201989 A (Degussa AG.), 10 August 1993 (10.08.1993), claims; general formula II & US 5386035 A & EP 542099 A2	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 June, 2014 (24.06.14)

Date of mailing of the international search report
01 July, 2014 (01.07.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059235

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-247529 A (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.), 11 September 2001 (11.09.2001), claims; paragraphs [0006], [0027]; examples (Family: none)	1-14
A	JP 11-343272 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 14 December 1999 (14.12.1999), claims; paragraph [0013] (Family: none)	1-14
A	Tetrahedron, 2011, Vol.67, No.45, p.8705-8709, Scheme1,4, Imidazolidinone 1	10-12
A	WO 2011/118450 A1 (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 29 September 2011 (29.09.2011), claims; general formulae (1), (3) & US 2013/0041178 A1	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C231/10(2006.01)i, C07C237/06(2006.01)i, C07D233/32(2006.01)i, C07D235/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C231/10, C07C237/06, C07D233/32, C07D235/02, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 11-512412 A (デグッサ アクチエンゲゼルシャフト) 1999.10.26, 請求の範囲、一般式 I I、V、V I I I & US 6018050 A & WO 1997/010203 A1 & DE 19533617 A	1 - 1 4
A	Liebigs Ann. Chem., 1984, No.10, p.1685-1695, Scheme1-3, Imidazolidinone 4a-c, 4', 6a-e, g	1 - 1 4
A	JP 5-201989 A (デグッサ アクチエンゲゼルシャフト) 1993.08.10, 請求の範囲、一般式 I I & US 5386035 A & EP 542099 A2	1 - 1 4

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 4 . 0 6 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 1 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩井 好子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

4 1 6 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2001-247529 A (三菱レイヨン株式会社) 2001.09.11, 請求の範囲、段落【0006】、【0027】、実施例 (ファミリーなし)	1 - 1 4
A	JP 11-343272 A (三菱瓦斯化学株式会社) 1999.12.14, 請求の範囲、段落【0013】 (ファミリーなし)	1 - 1 4
A	Tetrahedron, 2011, Vol.67, No.45, p.8705-8709, Scheme1, 4, Imidazolidinone 1	1 0 - 1 2
A	WO 2011/118450 A1 (三菱瓦斯化学株式会社) 2011.09.29, 請求の範囲、一般式 (1)、(3) & US 2013/0041178 A1	1 - 1 4