

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年9月4日(2008.9.4)

【公開番号】特開2008-169225(P2008-169225A)

【公開日】平成20年7月24日(2008.7.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-029

【出願番号】特願2008-60163(P2008-60163)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 207/12 C S P

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月23日(2008.7.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

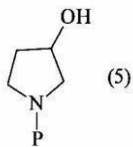
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

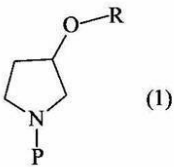
一般式（5）；

【化 1】



（式中、Pは、アミノ基の保護基を表す。）で表されるN-保護-3-ヒドロキシピロリジンを塩基、並びに、金属ハロゲン化物及び／または相関移動触媒存在下に、ハロゲン化アラルキルを作用させてO-アラルキル化することを特徴とする一般式（1）；

【化 2】



（式中、Rは置換基を有していても良い炭素数7～15のアラルキル基を表す。Pは、前記に同じ。）で表されるN-保護-3-アラルキルオキシピロリジン（1）の製造法。

【請求項 2】

塩基及び金属ハロゲン化物存在下、ハロゲン化アラルキルを作用させてO-アラルキル化することを特徴とする請求項1記載のN-保護-3-アラルキルオキシピロリジン（1）の製造法。

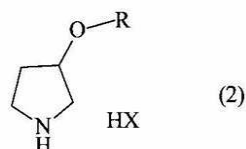
【請求項 3】

前記式（1）及び（5）で表されるピロリジン誘導体が光学活性体である請求項1又は2に記載のN-保護-3-アラルキルオキシピロリジン（1）の製造法。

【請求項 4】

下記一般式（2）；

【化 3】



(式中、Rは置換基を有していても良い炭素数7～15のアラルキル基を表し、HXは鉱酸、スルホン酸、カルボン酸またはアミノ酸を表す)で表される3-アラルキルオキシピロリジン誘導体を、極性有機溶剤を含有する溶剤を用いた晶析工程に付し、結晶として取得することを特徴とする3-アラルキルオキシピロリジン誘導体(2)の製造法であり、

前記3-アラルキルオキシピロリジン誘導体(2)は、請求項1～3のいずれかに記載の方法によって製造されたN-保護-3-アラルキルオキシピロリジン(1)のN-保護基を離脱させたものである3-アラルキルオキシピロリジン誘導体(2)の製造法。

【請求項5】

極性溶剤がエステル系溶剤及び／又はアルコール系溶剤である請求項4に記載の3-アラルキルオキシピロリジン誘導体(2)の製造法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

ハロゲン化炭化水素系溶剤としては、特に制限されないが、例えば、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン等が挙げられる。なかでも、クロロベンゼン、又は1, 2-ジクロロエタンが好ましい。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

本取り扱い方法によれば、3-アラルキルオキシピロリジンのハロゲン化水素酸塩(3)の結晶の吸湿が抑制されるため、金属製材料と接触させた場合でさえも、固体中への金属成分の混入が軽減されると共に金属製材料の腐食も軽減される。一方、湿度の高い環境下では、悪影響を及ぼす程度まで吸湿が進行する。更には固体中へ金属成分が著しく混入すると共に金属製材料が著しく腐食する。尚、金属製材料とはステンレススチール、ハステロイ、鉄などが挙げられる。例えばオーステナイト系ステンレススチールであるSUS304、SUS304L、SUS316、SUS316L、SUS309S、SUS310S、SUS321或いはSUS347であり、とりわけSUS304或いはSUS316である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0143

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0143】

なお、実施例に記載している3-ヒドロキシピロリジン誘導体の含量、不純物含量、並びに光学純度は、以下のHPLC法により分析した。

[含量、不純物含量分析法]

カラム：コスモシル5C18ARII(250X4.6mm；ナカライ製)、

移動相：KH₂PO₄バッファー（pH 3）／アセトニトリル＝80／20（v／v）、
 流速：0.5 ml/min（0～20分）、1.5 ml/min（20～30分）、
 検出：UV 210 nm、
 カラム温度：40℃

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0145】

（分析条件）

カラム：AQ303（250×4.6 mm，5 μm；YMC製）、
 移動相A：0.5% KH₂PO₄水溶液、
 移動相B：アセトニトリル、
 流速：1.0 ml/min、
 検出：UV 210 nm、
 カラム温度：40℃
 グラジエント条件：

時間（分）	A液（%）	B液（%）
0	80	20
10	40	60
30	40	60
31	80	20
40	80	20

保持時間：N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシピロリジン（3-ヒドロキシピロリジンのBoc保護体） 10.4分、N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシピロリジン（3-ベンジルオキシピロリジンのBoc保護体） 24.1分

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

（分析条件）

カラム：CHIRALPAK AD-H（4.6 mm×250 mm；ダイセル製）、
 移動相：ヘキサン／IPA＝98／2（v／v）、
 流速：1.0 ml/min、
 検出：UV 210 nm、
 カラム温度：13℃

保持時間：（R）-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシピロリジン（（R）-3-ベンジルオキシピロリジンのBoc保護体） 13.4分、（S）-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシピロリジン（（S）-3-ベンジルオキシピロリジンのBoc保護体） 12.1分。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0161

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0161】

(実施例 16) (R) - 3 - ベンジルオキシピロリジン臭化水素酸塩

実施例 15 で取得した (R) - 3 - ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物 1.0 g (純度 86.6%、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン (含量 0.12 wt%) とベンジルアルコール (含量 1.9 wt%) が不純物として混入) をイソプロパノール 9 ml に溶解し、氷冷下で 48% 臭化水素酸 0.82 g を添加した。しばらく攪拌した後、濃縮、減圧乾燥を行い、濃縮物を得た。この濃縮物を酢酸エチル 4.0 g 中に分散し、40℃ に加温して全溶させ、22℃ まで徐々に冷却した。析出した結晶を減圧濾過し、得られた湿結晶を減圧乾燥して、(R) - 3 - ベンジルオキシピロリジン臭化水素酸塩の乾燥晶 0.74 g を取得した (収率 59%、純度 100.0%)。尚、結晶中の (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に 0.01 wt% 以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) 2.10 - 2.32 (m, 2H), 3.34 - 3.54 (m, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 5H)。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0162

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0162】

(実施例 17) (R) - 3 - ベンジルオキシピロリジン p - トルエンスルホン酸塩

実施例 15 で取得した (R) - 3 - ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物 1.0 g (純度 86.6%、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン (含量 0.12 wt%) とベンジルアルコール (含量 1.9 wt%) が不純物として混入) をイソプロパノール 9 ml に溶解し、氷冷下で p - トルエンスルホン酸一水和物 0.93 g を添加した。しばらく攪拌した後、濃縮、減圧乾燥を行い、白色結晶を得た。この粗製物を酢酸エチル 4.00 g 中に分散させ、40℃ に加温し、イソプロパノール 621 mg を添加して全溶させた。22℃ まで徐々に冷却し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を酢酸エチル 10 ml で洗浄し、次いで湿結晶を減圧乾燥して、(R) - 3 - ベンジルオキシピロリジン p - トルエンスルホン酸塩の乾燥晶 1.15 g を取得した (収率 68%、純度 100.0%)。尚、結晶中の (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に 0.01 wt% 以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) 2.06 - 2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.32 - 3.51 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 5H), 7.69 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H)。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0163

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0163】

(実施例 18) (R) - 3 - ベンジルオキシピロリジン硫酸塩

実施例 15 で取得した (R) - 3 - ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物 1.0 g (純度 86.6%)、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン (含量 0.12 wt%) とベンジルアルコール (含量 1.9 wt%) が不純物として混入) をイソプロパノール 9 ml に溶解し、氷冷下で硫酸 240 mg を添加した。しばらく攪拌した後、濃縮、減圧乾燥を行い、濃縮物を得た。この濃縮物を酢酸エチル 4.0 g 中に分散させ、40℃ に加温し、イソプロパノール 209 mg を添加して全溶させた。22℃ まで徐々に冷却した後、ヘキサン 207 mg を添加し、更に種晶を添加し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を減圧乾燥して、(R) - 3 - ベンジルオキシピロリジン硫酸塩の乾燥晶 75 mg を取得

した（収率 7 %、純度 99.9 %）。尚、結晶中の（R）-3-ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に 0.01 wt % 以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) 2.10–2.32 (m, 2H), 3.34–3.54 (m, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.39–7.48 (m, 5H)。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0164

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0164】

（実施例 19）（R）-3-ベンジルオキシピロリジン安息香酸塩

実施例 15 で取得した（R）-3-ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物 1.0 g（純度 86.6 %）、（R）-3-ヒドロキシピロリジン（含量 0.12 wt %）とベンジルアルコール（含量 1.9 wt %）が不純物として混入）をイソプロパノール 9 ml に溶解し、安息香酸 0.60 g を添加した。しばらく攪拌した後、濃縮、減圧乾燥を行い、白色結晶を得た。この粗製物を酢酸エチル 4.0 g 中に分散させ、40 °C に加温し、イソプロパノール 1.19 g を添加して全溶させた。22 °C まで徐々に冷却し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を酢酸エチル 10 ml で洗浄し、次いで湿結晶を減圧乾燥して、（R）-3-ベンジルオキシピロリジン安息香酸塩の乾燥晶 0.69 g を取得した（収率 47 %、純度 100.0 %）。尚、結晶中の（R）-3-ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に 0.01 wt % 以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) 2.08–2.32 (m, 2H), 3.33–3.52 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.41–7.55 (m, 8H), 7.87 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H)。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0165

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0165】

（実施例 20）（R）-3-ベンジルオキシピロリジン-（L）-酒石酸塩

別途取得した（R）-3-ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物 0.25 g（純度 86.6 %）、（R）-3-ヒドロキシピロリジン（含量 0.12 wt %）とベンジルアルコール（含量 1.0 wt %）が不純物として混入、光学純度 97.0 % ee）をイソプロパノール 40 ml に溶解し、（L）-酒石酸 0.18 g を添加した。しばらく攪拌した後、濃縮、減圧乾燥を行い、白色結晶を得た。この粗製物をイソプロパノール 4.0 g 中に分散させ、40 °C に加温し、蒸留水 400 mg を添加して全溶させた。22 °C まで徐々に冷却し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を酢酸エチル 10 ml で洗浄し、次いで湿結晶を減圧乾燥して、（R）-3-ベンジルオキシピロリジン-（L）-酒石酸塩の乾燥晶 0.16 g を取得した（収率 52 %、純度 100.0 %、光学純度 98.2 % ee）。尚、結晶中の（R）-3-ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に 0.01 wt % 以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) 2.08–2.32 (m, 2H), 3.32–3.54 (m, 4H), 4.31 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.40–7.48 (m, 5H)。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0166

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0166】

(実施例21) (R)-3-ベンジルオキシピロリジン-(D)-酒石酸塩

別途取得した(R)-3-ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物0.25g(純度86.6%)、(R)-3-ヒドロキシピロリジン(含量0.12wt%)とベンジルアルコール(含量1.0wt%)が不純物として混入、光学純度97.0%ee)をイソプロパノール40mlに溶解し、(D)-酒石酸183mgを添加した。しばらく攪拌した後、濃縮、減圧乾燥を行い、白色結晶を得た。この粗製物をイソプロパノール4.0g中に分散させ、40℃に加温し、蒸留水400mgを添加して全溶させた。22℃まで徐々に冷却し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を酢酸エチル10mlで洗浄し、次いで湿結晶を減圧乾燥して、(R)-3-ベンジルオキシピロリジン-(D)-酒石酸塩の乾燥晶93mgを取得した(収率30%、純度100.0%、光学純度97.5%ee)。尚、結晶中の(R)-3-ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に0.01wt%以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ (ppm) 2.08–2.32 (m, 2H), 3.34–3.54 (m, 4H), 4.32 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.40–7.48 (m, 5H)。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0167

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0167】

(実施例22) (R)-3-ベンジルオキシピロリジン-(L)-アスパラギン酸塩

別途取得した(R)-3-ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物0.25g(純度86.6%)、(R)-3-ヒドロキシピロリジン(含量0.12wt%)とベンジルアルコール(含量1.0wt%)が不純物として混入、光学純度97.0%ee)を蒸留水10mlに溶解し、(L)-アスパラギン酸0.33gを添加した。しばらく攪拌した後、イソプロパノールを添加して共沸脱水し、濃縮、減圧乾燥を行い、白色結晶を得た。この粗製物をイソプロパノール4.0g中に分散させ、40℃に加温し、蒸留水506mgを添加して全溶させた。22℃まで徐々に冷却し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を酢酸エチル10mlで洗浄し、次いで湿結晶を減圧乾燥して、(R)-3-ベンジルオキシピロリジン-(L)-アスパラギン酸塩の乾燥晶0.37gを取得した(収率49%、純度100.0%、光学純度99.4%ee)。尚、結晶中の(R)-3-ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に0.01wt%以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ (ppm) 2.08–2.34 (m, 2H), 2.67 (dd, $J=8.9\text{ Hz}$, 17.4 Hz , 1H), 2.82 (dd, $J=3.7\text{ Hz}$, 17.4 Hz , 1H), 3.34–3.54 (m, 4H), 3.89 (dd, $J=3.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 4.49 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.40–7.48 (m, 5H)。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0168

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0168】

(実施例23) (R)-3-ベンジルオキシピロリジン-(D)-アスパラギン酸塩

別途取得した(R)-3-ベンジルオキシピロリジンを含む濃縮物0.25g(純度86.6%)、(R)-3-ヒドロキシピロリジン(含量0.12wt%)とベンジルアルコール(含量1.0wt%)が不純物として混入、光学純度97.0%ee)を蒸留水1

0 m l に溶解し、(D)－アスパラギン酸 3 2 5 m g を添加した。しばらく攪拌した後、イソプロパノールを添加して共沸脱水し、濃縮、減圧乾燥を行い、白色結晶を得た。この粗製物をイソプロパノール 4 . 0 0 g 中に分散させ、4 0 °C に加温し、蒸留水 4 6 6 m g を添加して全溶させた。2 2 °C まで徐々に冷却し、析出した結晶を減圧濾過した。得られた湿結晶を酢酸エチル 1 0 m l で洗浄し、次いで湿結晶を減圧乾燥して、(R)－3－ベンジルオキシピロリジン－(D)－アスパラギン酸塩の乾燥晶 0 . 1 7 g を取得した（収率 2 2 %、純度 9 8 . 7 %、光学純度 9 9 . 8 % e e）。尚、結晶中の (R)－3－ヒドロキシピロリジン及びベンジルアルコールは共に 0 . 0 1 w t % 以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (p p m) 2 . 0 8 – 2 . 3 4 (m, 2 H), 2 . 6 7 (d d, $J = 8 . 9 \text{ Hz}$, 1 7 . 4 Hz , 1 H), 2 . 8 2 (d d, $J = 3 . 7 \text{ Hz}$, 1 7 . 4 Hz , 1 H), 3 . 3 4 – 3 . 5 4 (m, 4 H), 3 . 8 9 (d d, $J = 3 . 7 \text{ Hz}$, 8 . 9 Hz , 1 H), 4 . 4 9 (m, 1 H), 4 . 6 1 (s, 2 H), 7 . 4 0 – 7 . 4 8 (m, 5 H)。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 7 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 3】

(実施例 2 6) N－tert－ブトキシカルボニル－(R)－3－ベンジルオキシピロリジン

別途取得した N－tert－ブトキシカルボニル－(R)－3－ヒドロキシピロリジン (2 0 g) のトルエン約 6 0 % 溶液にジメチルスルホキシド (5 0 g) を加え、そこにヨウ化カリウム (5 . 3 2 g) と 8 5 % 水酸化カリウムの固体 (1 4 . 1 g) を添加した。このスラリー溶液を 7 0 °C まで加温した後、ベンジルクロライド (1 7 . 5 8 g) を 5 時間かけて滴下した。引き続き、1 6 時間攪拌したところ、変換率 (*) は 9 8 % に到達した。反応終了後、2 0 °C まで冷却し、トルエン、及び 3 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層を除去した後、有機層を水洗した。得られた有機層を減圧濃縮することにより、N－tert－ブトキシカルボニル－(R)－3－ベンジルオキシピロリジンのトルエン溶液を取得した（収率：9 8 %）。

(*) 変換率 (%) = (N－tert－ブトキシカルボニル－(R)－3－ベンジロキシピロリジンの生成量 (g)) / [(N－tert－ブトキシカルボニル－(R)－3－ベンジロキシピロリジンの生成量 (g)) + (N－tert－ブトキシカルボニル－(R)－3－ヒドロキシピロリジンの残存量 (g))]