(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
2010 年 8 月 12 日(12.08.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/090341 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 211/58 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/052008

(22) 国際出願日: 2010 年 2 月 4 日(04.02.2010)

(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 2009-027417 2009 年 2 月 9 日(09.02.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社(SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目２７番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 徳田修 (TOKUDA, Osamu) [JP/JP]; 〒3050045 茨城県つくば市梅園２－１３－１－５－３０４ Ibaraki (JP). 池本哲哉 (IKEMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5610874 大阪府豊中市長興寺南１－２－９－５０１ Osaka (JP).

(74) 代理人: 中山亨, 外(NAKAYAMA, Tohru et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目５番３３号住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).

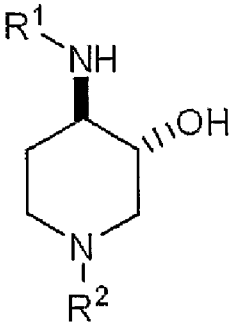
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

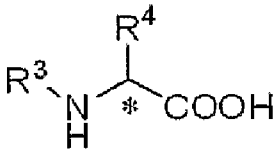
[続葉有]

(54) **Title**: METHOD OF MANUFACTURING OPTICALLY ACTIVE TRANS-4-AMINOPIPERIDINE-3-OL COMPOUND

(54) 発明の名称 : 光学活性なトランス－４－アミノピペリジン－３－オール化合物の製造方法



(1)



(2)

(57) **Abstract**: An optically active trans-4-aminopiperidine-3-ol compound can be manufactured using a method of optical resolution of substituted trans-4-aminopiperidine-3-ol, which includes a step in which a substituted trans-4-aminopiperidine-3-ol represented by formula (1): (1) (In the formula, R^1 represents an alkyl group with 1-5 carbons that may be substituted with an aryl group with 6-10 carbon atoms, or an alkenyl group with 3-6 carbon atoms that may be substituted with an aryl group with 6-10 carbons, and R^2 represents an alkyl group with 1-5 carbon atoms that may be substituted with an aryl group with 6-10 carbon atoms.) and an optically active N-protected amino acid represented by formula (2): (2) (In the formula, R^3 represents a protecting group, R^4 represents an alkyl group with 1-12 carbon atoms that may be substituted, and * indicates that the corresponding carbon atom is an asymmetric carbon atom.) are reacted in a solvent.

(57) 要約: 溶媒中で、式（１）

[続葉有]

WO 2010/090341 A1

(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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

（式中、R^1は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、R^2は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）（式中、R^3は保護基を表し、R^4は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させる工程を含む置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの光学分割方法を用いることにより、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが工業的に有利に製造できる。

明細書

発明の名称

光学活性なトランス－４－アミノピペリジン－３－オール化合物の製造方法

技術分野

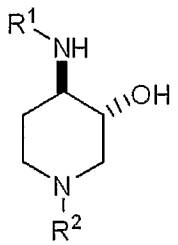
本発明は、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを光学分割することにより、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを製造する方法に関する。

背景技術

医薬品等の合成原料、立体選択的な化学反応に用いるキラルなリガンドの合成原料などに使用される光学活性なトランス－４－アミノピペリジン－３－オール化合物の製造方法として、例えば、出発原料である光学活性なピログルタミノールから数工程を経て光学活性な２－ピロリジンメタノール誘導体を得、これを無水トリフルオロ酢酸及び塩基と－７８℃で反応させる方法が知られている（Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．２８，４４７１（１９９８）参照。）。しかしながら、かかる方法では、工業的に実施することが容易でない反応を含む等の問題があり、より工業的に有利な製造方法の開発が求められていた。

発明の概要

本発明によれば、溶媒中で、式（１）

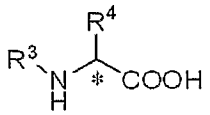


(1)

（式中、Ｒ[1]は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～

６のアルケニル基を表し、Ｒ[2]は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１））と、式（２）



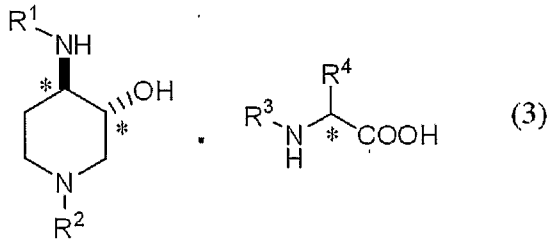
(2)

（式中、Ｒ[3]は保護基を表し、Ｒ[4]は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸（光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２））とを反応させる工程を含む置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの光学分割方法を用いることにより、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが工業的に有利に製造できる。

即ち、本発明は以下の通りである。

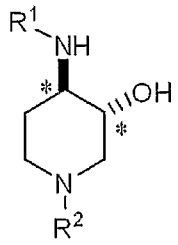
［１］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、式（３）



(3)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示されるジアステレオマー塩（ジアステレオマー塩（３））を優先的に晶出させる工程を含む式（４）



(4)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４））の製造方法。

［２］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩（３）を、さらに、酸又は塩基で処理する光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の製造方法。

［３］R^3が、置換されていてもよい（炭素数１～１２のヒドロカルビル）カルボニル基又は置換されていてもよい炭素数１～１２のヒドロカルビルスルホニル基、［ここで、置換基は、炭素数１～６のアルコキシ基、　（炭素数１～６のアルコキシ）カルボニル基、炭素数１～６のアルカノイル基、炭素数１～６のアルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びシアノ基よりなる群より選ばれる一以上の置換基である。］である［１］又は［２］に記載の方法。

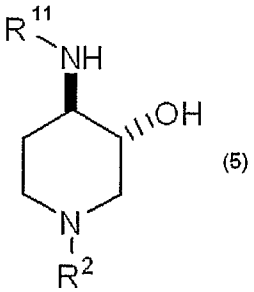
［４］R^1及びR^2がベンジル基である［１］～［３］に記載の方法。

［５］R^1及びR^2がベンジル基であり、R^3がパラトルエンスルホニル基であり、R^4がベンジル基である［４］に記載の方法。

［６］溶媒が、アルコール溶媒及び／又はニトリル溶媒である［１］～［５］に記載の方法。

［７］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）を優先的に晶出させる工程を含む該ジアステレオマー塩の製造方法。

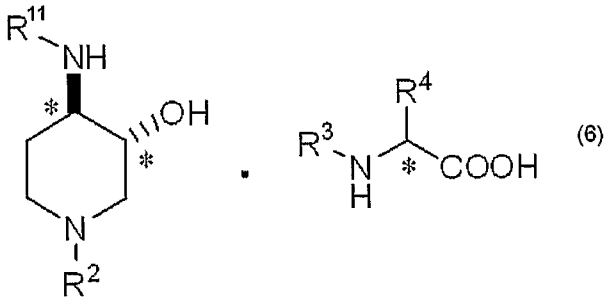
［８］溶媒中で、式（５）



(5)

（式中、R^{11}は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表し、R^2は上記と同じ意味を表す。）

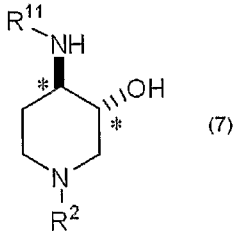
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（５））と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、式（６）



(6)

（式中、R^{11}、R^2、R^3、R^4及び＊は上記と同じ意味を表す。）

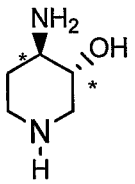
で示されるジアステレオマー塩（ジアステレオマー塩（６））を優先的に晶出させ、得られた該ジアステレオマー塩（６）を酸又は塩基で処理して式（７）



(7)

（式中、R^{11}、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７））に導き、次いでR^{11}及びR^2で表される基を除去する式（８）



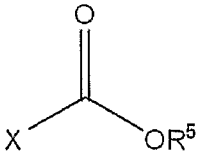
(8)

（式中、＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの製造方法。

［９］R^{11}及びR^2がベンジル基である［８］に記載の方法。

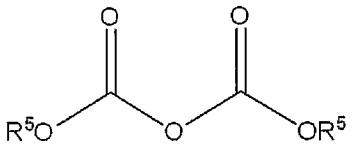
［１０］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩（３）を、さらに、酸又は塩基で処理して光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）を得、次いで、該化合物と、式（９）



(9)

（式中、R^5は炭素数１～１２のアルキル基を表し、Ｘはハロゲン原子を表す。）

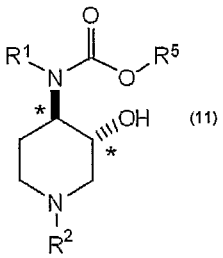
で示されるハロ炭酸エステル（ハロ炭酸エステル（９））又は式（１０）



(10)

（式中、R^5は上記と同じ意味を表す。）

で示されるジアルキルジカーボネート（ジアルキルジカーボネート（１０））とを反応させる式（１１）

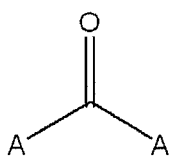


(11)

（式中、R^1、R^2、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物（光学活性化合物（１１））の製造方法。

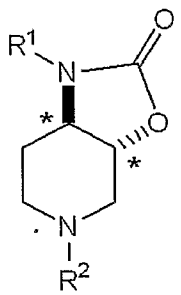
［１１］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩（３）を、さらに、酸又は塩基で処理して光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）を得、該化合物とハロ炭酸エステル（９）又はジアルキルジカーボネート（１０）とを反応させて光学活性化合物（１１）を得、次いで、光学活性化合物（１１）と式（１２）



(12)

（式中、Ａはハロゲン原子、トリハロメトキシ基又は１－イミダゾリル基を表す。）

で示されるカルボニル化合物（カルボニル化合物（１２））とを反応させる式（１３）

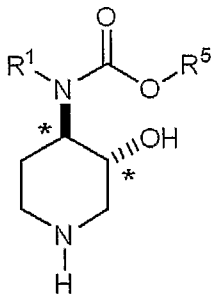


(13)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物（光学活性化合物（１３））の製造方法。

［１２］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩（３）を、さらに、酸又は塩基で処理して光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）を得、該化合物と、ハロ炭酸エステル（９）又はジアルキルジカーボネート（１０）とを反応させ、光学活性化合物（１１）を得、次いで、光学活性化合物（１１）からR^2で示される基を除去する式（１４）



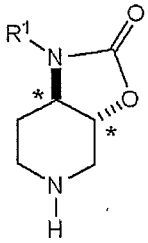
(14)

（式中、R^1、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物（光学活性化合物（１４））の製造方法。

［１３］溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩（３）を、さらに、酸又は塩基で処理して光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）を得、該化合物とハロ炭酸エステル（９）又はジアルキルジカーボネート（１０）とを反応させて光学活性化合物（１１）を得、光学活性化合物（１１）とカルボニル化合物

（１２）とを反応させ、光学活性化合物（１３）を得、次いで、光学活性化合物（１３）からR^2で示される基を除去する式（１５）



(15)

（式中、R^1及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物（光学活性化合物（１５））の製造方法。

［１４］ジアステレオマー塩（３）。

［１５］R^1、R^2及びR^4が全てベンジル基であり、R^3がパラトルエンスルホニル基である［１４］のジアステレオマー塩。

［１６］（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールとＮ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニンとのジアステレオマー塩である［１５］のジアステレオマー塩。

実施態様の記述

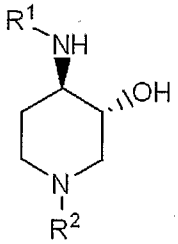
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に係る光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の製造方法は、溶媒中で、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを反応させ、ジアステレオマー塩（３）の結晶を取得することにより実施される。

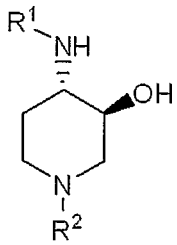
式（１）において、R^1で示される炭素数１～５のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基等が挙げられ、炭素数３～６のアルケニル基としては、例えばアリル基が挙げられる。かかる炭素数１～５のアルキル基又は炭素数３～６のアルケニル基の置換基であり得る炭素数６～１０のアリール基としては、例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基等が挙げられる。R^2で示される基は、上記炭素数１～５のアルキル基が上記炭素数６～１０のアリール基で置換された基を表

す。R^1及びR^2で示される炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基としては、例えば、ベンジル基、１－フェニルエチル基、１－フェニルプロピル基、１－フェニルブチル基、２－メチル－１－フェニルプロピル基、１－フェニルペンチル基、２－メチル－１－フェニルブチル基、３－メチル－１－フェニルブチル基、ジフェニルメチル基、１，１－ジフェニルエチル基、トリフェニルメチル基、（１－ナフチル）メチル基、（２－ナフチル）メチル基、１－（１－ナフチル）エチル基、１－（２－ナフチル）エチル基等が挙げられる。ジアステレオマーの分割効率及び後述するその後の反応の容易さの点で、R^1及びR^2が独立に、１－アリールアルキル基であることが好ましく、R^1及びR^2がベンジル基であることがより好ましい。

置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）には、式（１ａ）及び式（１ｂ）



(1a)



(1b)

で示される化合物が存在し、本発明においては、これらの任意の割合の混合物、通常ラセミ体（（１ａ）：（１ｂ）＝１：１）を原料として用いる。

置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）としては、例えば、トランス－１－ベンジル－４－（メチルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ベンジル－４－（アリルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ベンジル－４－（１－フェニルエチルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ジフェニルメチル－４－（メチルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ジフェニルメチル－４－（アリルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ジフェニルメチル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール、トランス－１－ジフェニルメチル－４－（１－フェニルエチルアミノ）ピペリジン－３－オール等が挙げられる。分割効率の点で、トランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールが好ましい。

置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）は、例えば、３，４－エポキシテトラヒドロピラン化合物とアジド化合物との反応を経由する方法（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４１，３５６３－３５６７（１９９８）参照。）等の公知の方法により製造することができる。

式（２）において、R^3で示される保護基としては、例えば、置換されていてもよい（炭素数１～１２のヒドロカルビル）カルボニル基及び置換されていてもよい炭素数１～１２のヒドロカルビルスルホニル基が挙げられる。これらの置換基としては、炭素数１～６のアルコキシ基、（炭素数１～６のアルコキシ）カルボニル基、炭素数１～６のアルカノイル基、炭素数１～６のアルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基が挙げられる。ヒドロカルビルカルボニル基の例としては、アセチル基、ベンゾイル基、ビフェニルカルボニル基が挙げられ、ヒドロカルビルスルホニル基の例としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ペンタフルオロエタンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、ペンタフルオロベンゼンスルホニル基が挙げられる。分割効率の点で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基が好ましく、パラトルエンスルホニル基がより好ましい。

式（２）において、R^4で示される炭素数１～１２のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、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、ウンデシル基、ドデシル基が挙げられる。かかるアルキル基の置換基であり得る炭素数６～１０のアリール基としては、例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基が挙げられる。分割効率の点で、１－アリールアルキル基であることが好ましく、ベンジル基がより好ましい。

光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）は、その鏡像異性体のうち、いずれか一方が多く含まれていればよい。その光学純度は、原料に用いるトランス－４－アミノピペリジン－３－オール化合物（１）の光学純度より高ければよいが、９０％ｅｅ以上であることが好ましく、９５％ｅｅ以上であることがより好ましく、９８％ｅｅ以上であることがさらに好ましく、１００％ｅｅであることが最も好ましい。

光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）としては、例えば、Ｎ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニン、Ｎ－（ベンゼンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニン、Ｎ－（メタンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニン、Ｎ－（トリフルオロメタンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニン、Ｎ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－アラニン、Ｎ－（ベンゼンスルホニル）－Ｌ－アラニン、Ｎ－（メタンスルホニル）－Ｌ－アラニン、Ｎ－（トリフルオロメタンスルホニル）－Ｌ－アラニン、Ｎ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－ロイシン、Ｎ－（ベンゼンスルホニル）－Ｌ－ロイシン、Ｎ－（メタンスルホニル）－Ｌ－ロイシン、Ｎ－（トリフルオロメタンスルホニル）－Ｌ－ロイシン、及び上記Ｌ体に相当するＤ体の化合物が挙げられる。なかでも、Ｎ－（パラトルエンスルホニル）フェニル－Ｌ－アラニン及びＮ－（パラトルエンスルホニル）フェニル－Ｄ－アラニンが好ましい。

光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）は、市販のものをそのまま用いることもできるし、市販の光学活性アミノ酸を公知の方法によりＮ保護することにより製造して用いることもできる。

光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）の使用量は、通常、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）中に含まれる目的の光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）に対して等モル以上である。置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）にラセミ体を用いるときの光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）の使用量は、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）１モルに対して、通常０．５モル以上である。収率及び経済性の観点から、０．９～２モルであることが好ましく、１．０～１．５モルであることがより好ましい。

溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、ノナン、イソノナン、デカン、イソデカン、ウンデカン、ドデカン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素溶媒；ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン、キシレン、メシチレン、モノクロロベンゼン、モノフルオロベンゼン、α，α，α－トリフルオロメチルベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロ

ベンゼン、１，２，３－トリクロロベンゼン、１，２，４－トリクロロベンゼン等の芳香族溶媒；テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジペンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジヘプチルエーテル、ジオクチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－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、アニソール、ジフェニルエーテル等のエーテル溶媒；メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、１－ペンタノール、２－ペンタノール、イソペンチルアルコール、１－ヘキサノール、２－ヘキサノール、イソヘキシルアルコール、１－ヘプタノール、２－ヘプタノール、３－ヘプタノール、イソペプチルアルコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、エチレングリコールモノイソプロピルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノイソブチルエーテル、エチレングリコールモノｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、ジエチレングリコールモノｔｅｒｔ－ブチルエーテル等のアルコール溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等の塩素化脂肪族炭化水素溶媒；ジメチルスルホキシド、スルホラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピオンアミド、Ｎ－メチルピロリドン、γ－ブチロラクトン、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、エチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリジノン等の非プロトン性極性溶媒；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、酢酸アミル、酢酸イソアミル等のエステル溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、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のケトン溶媒；及び水が挙げられる。これら溶媒は単独で用いてもよいし、２種以上を混合して用いてもよい。なかでも、アルコール溶媒及びニトリル溶媒が好ましく、これらの混合溶媒がより好ましい。ここで、アルコール溶媒とニトリル溶媒との混合割合は、容積比で、アルコール溶媒：ニトリル溶媒＝１：１０～５：１の範囲内が好ましい。光学純度や収率の観点から、エタノールとアセトニトリルの混合溶媒が特に好ましい。

溶媒の使用量は、ジアステレオマー塩（３）の溶解度に応じて適宜選択すればよく、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）１ｋｇに対して、通常１～１００Ｌ、好ましくは４～４０Ｌの割合である。

置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）との反応は、溶媒中で、それらを混合することにより実施され、前者に後者を加えても、後者に前者を加えてもよい。得られた混合物中にジアステレオマー塩（３）の結晶が存在していない場合は、混合物を冷却することにより、ジアステレオマー塩（３）を晶出させればよい。また、混合物中にジアステレオマー塩（３）の結晶が存在する場合、そのまま混合物を冷却してもよいが、得られる光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の化学純度や光学純度を高くするため、混合物を加熱してジアステレオマー塩（３）の結晶を溶解させた後に冷却することにより、ジアステレオマー塩（３）を晶出させることが好ましい。かかるジアステレオマー塩（３）の晶出において、ジアステレオマー塩（３）の種晶を用いてもよい。

置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを混合する温度は、通常０℃以上、溶媒の沸点以下の範囲内である。混合後に加熱する場合は、３０℃以上、溶媒の沸点以下の範囲に加熱する。冷却温度は、通常０～２５℃の範囲内であり、得られるジアステレオマー塩（３）の化学純度や光学純度を高くするため、徐々に冷却することが好ましい。

ジアステレオマー塩（３）は、用いた置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）中の光学活性体と、用いた光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とのジアステレオマー塩である。例えば、置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）にトランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－

オールを用いた場合、光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）にＮ－（パラトルエンスルホニル）－Ｄ－フェニルアラニンを用いれば、得られるジアステレオマー塩（３）は（３Ｒ，４Ｒ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールとＮ－（パラトルエンスルホニル）－Ｄ－フェニルアラニンとのジアステレオマー塩であり、光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）としてＮ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニンを用いれば、得られるジアステレオマー塩（３）は（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールとＮ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニンとのジアステレオマー塩である。

置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）と光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを溶媒中で混合して得られる混合物に、例えば濾過やデカンテーション等の固液分離処理を施すことにより、ジアステレオマー塩（３）を固体として単離することができる。また、上記の固液分離処理により得られる液体中には、単離されたジアステレオマー塩（３）を構成するものとは逆の鏡像異性体に富む置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが含まれており、該液体から常法により、かかる置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを取得することもできる。

ジアステレオマー塩（３）を酸又は塩基で処理すれば、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）又はその塩が得られる。かかる処理には、単離されたジアステレオマー塩（３）をそのまま用いてもよいが、得られる光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の化学純度や光学純度の観点から、ジアステレオマー塩（３）を洗浄した後に、酸又は塩基で処理することが好ましい。洗浄には、通常、上記と同じ溶媒を用いることができる。洗浄後は、さらに乾燥処理することが好ましい。乾燥は、常圧又は減圧条件下で、通常２０～８０℃の範囲内で行われる。

ジアステレオマー塩（３）の酸処理に用いる酸は、光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）よりも酸性度の高いものであればよく、例えば、塩酸、リン酸、硫酸等の鉱酸や、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸が挙げられる。好ましくはパラトルエンスルホン酸である。

酸処理は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、ノナン、イソノナン、デカン、イソデカン、ウンデカン、ドデカン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素溶媒；ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン、キシレン、メシチレン、モノクロロベンゼン、モノフルオロベンゼン、α，α，α－トリフルオロメチルベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、１，２，３－トリクロロベンゼン、１，２，４－トリクロロベンゼン等の芳香族溶媒；テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジペンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジヘプチルエーテル、ジオクチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－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、アニソール、ジフェニルエーテル等のエーテル溶媒；メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、１－ペンタノール、２－ペンタノール、イソペンチルアルコール、１－ヘキサノール、２－ヘキサノール、イソヘキシルアルコール、１－ヘプタノール、２－ヘプタノール、３－ヘプタノール、イソペプチルアルコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、エチレングリコールモノイソプロピルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノイソブチルエーテル、エチレングリコールモノｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、ジエチレングリコールモノｔｅｒｔ－ブチルエーテル等のアルコール溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル溶媒；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、酢酸アミル、酢酸イソアミル等のエ

ステル溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、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のケトン溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等の塩素化脂肪族炭化水素溶媒；及び水が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよいし、２種以上を混合して用いてもよい。なかでも、芳香族溶媒及びアルコール溶媒が好ましく、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール及び２－プロパノールがより好ましい。

酸処理は、ジアステレオマー塩（３）と酸とを混合することにより実施される。得られた処理物中に、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）と用いた酸との塩が析出している場合は、混合物をそのまま、例えば濾過やデカンテーション等の固液分離処理に付すことにより、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の塩を取得できる。また、該塩の析出が不十分であったり、該塩が析出しなかったりする場合は、該混合物を、例えば、濃縮したり、該塩を溶解し難い溶媒と混合したり、あるいは、加熱したり、冷却したりすることにより、該塩を結晶化させ、得られた混合物を、例えば濾過やデカンテーション等の固液分離処理に付すことにより、該塩を取り出せばよい。得られた塩は、例えば再結晶等の通常の手段により、さらに精製されてもよいし、さらに後述する塩基処理と同様にして、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）を取得してもよい。また、上述した固液分離処理により得られる濾液には、通常、用いた光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）が含まれており、濾液から常法により光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）を回収して本発明に再利用することができる。

ジアステレオマー塩（３）の塩基処理に用いる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナト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；ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラートが挙げられる。アルカリ金属水酸化物が好ましく、水酸化ナトリウムがより好ましい。

塩基処理は、通常、有機溶媒及び水の存在下に行われる。かかる有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、メチルイソブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルシクロペンチルエーテル、１，２

ージメトキシメタン、等のエーテル溶媒；トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族溶媒；ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒；酢酸エチル、酢酸ｔｅｒｔーブチル等のエステル溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素溶媒；メタノール、エタノール、１ープロパノール、２ープロパノール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、ｔｅｒｔーブチルアルコール、１ーペンタノール、２ーペンタノール、イソペンチルアルコール、１ーヘキサノール、２ーヘキサノール、イソヘキシルアルコール、１ーヘプタノール、２ーヘプタノール、３ーヘプタノール、イソペプチルアルコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、エチレングリコールモノイソプロピルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノイソブチルエーテル、エチレングリコールモノｔｅｒｔーブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、ジエチレングリコールモノｔｅｒｔーブチルエーテル等のアルコール溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル溶媒が挙げられる。なかでも、芳香族溶媒及びエステル溶媒が好ましく、トルエン及び酢酸エチルがより好ましい。

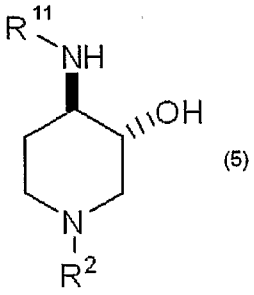
塩基処理は、ジアステレオマー塩（３）と塩基とを混合することにより実施され、前者に後者を加えても、後者に前者を加えてもよい。例えば、上記有機溶媒及び水とジアステレオマー塩との混合物に塩基を加えて、水層を塩基性（通常、ｐＨ８．５以上）とした後、得られた混合物を分液処理することにより、光学活性な置換トランスー４ーアミノピペリジンー３ーオール（４）を含む有機層を得ることができる。塩基性とした際、結晶が析出する場合は加熱により溶解させてもよいし、濾過により濾別してもよい。該有機層を、必要により水洗処理した後、濃縮処理すれば、光学活性な置換トランスー４ーアミノピペリジンー３ーオール（４）を単離することができる。得られた光学活性な置換トランスー４ーアミノピペリジンー３ーオール（４）は、例えば精留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の手段によ

り、さらに精製してもよい。光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）は、酸付加塩として取り出すこともできる。また、上記分液処理により得られる水層及び濾液には、用いた光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）が含まれており、該水層及び濾液から常法により光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）を回収して、本発明に再利用することができる。

かくして得られる光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）は、原料に用いた置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（１）よりも光学純度が向上している。光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）としては、例えば、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ベンジル－４－（メチルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ベンジル－４－（アリルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ベンジル－４－（１－フェニルエチルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ジフェニルメチル－４－（メチルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ジフェニルメチル－４－（アリルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ジフェニルメチル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ジフェニルメチル－４－（１－フェニルエチルアミノ）ピペリジン－３－オール、及び上記の各化合物において（３Ｓ，４Ｓ）がそれぞれ（３Ｒ，４Ｒ）に置き換わった化合物が挙げられる。

次に、R^1が、１位が炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基であって、得られた光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）からR^1で示される基とR^2で示される基をともに除去する光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの製造方法について説明する。

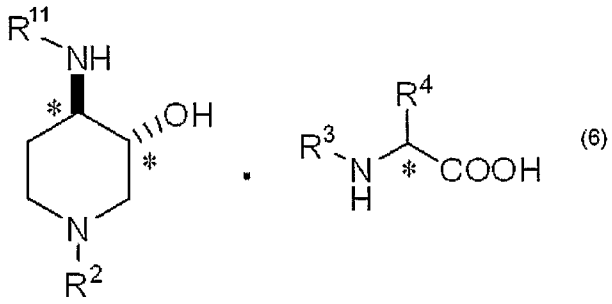
この場合、式（５）



(5)

（式中、R^{11}及びR^2は上記と同じ意味を表す。）

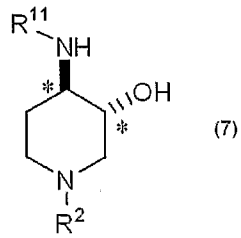
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（５）と、光学活性Ｎ－保護アミノ酸（２）とを溶媒中で反応させ、式（６）



(6)

（式中、R^{11}、R^2、R^3、R^4及び＊は、それぞれ上記と同じ意味を表す。）

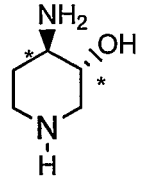
で示されるジアステレオマー塩（６）を優先的に晶出させ、得られた該ジアステレオマー塩（６）を酸又は塩基で処理して式（７）



(7)

（式中、R^{11}、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）に導き、次いでR^{11}及びR^2で表される基を除去することにより式（８）



(8)

（式中、＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが製造される。

光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）は上述した光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の製造方法と同様にして得られ、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）は、これを含む酸処理又は塩基処理後の反応混合物をそのまま用いることができる。また、反応の後処理により反応混合物から単離された光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）又はその塩を用いてもよいし、さらに精製された光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）又はその塩を用いてもよい。

R^1とR^2の除去は、通常のアラルキルの除去方法により実施すればよい。R^1の除去とR^2の除去とを任意の順序で段階的に行ってもよいし、それらを同時に除去してもよい。例えば、R^1とR^2とがともにベンジル基である場合、ベンジル保護されたアミノ基を脱保護する還元反応により実施できる。例えば、パラジウムカーボン存在下で光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）と水素とを反応させる方法、水酸化パラジウム存在下で光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）と水素とを反応させる方法、液体アンモニア中で光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール化合物（７）とナトリウムとを反応させる方法等が挙げられるが、パラジウムカーボン存在下で光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）と水素とを反応させる方法が好ましい。

パラジウムカーボンは、含水品であっても乾燥品であってもよい。パラジウム原子の含有量は、通常０．５～５０重量%、好ましくは５～２０重量%である。かかるパラジウムカーボンは市販のものを用いることもできるし、任意の公知の方法により調製して用いることもできる。パラジウムカーボンの使用量は、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）１ｋｇに対して、パラジウムが通常０．１～５０ｇ、好ましくは１～２０ｇ含まれる範囲の量である。カーボンに担持されているパラジウムは、通常０価であり、２価や４価のパラジウム化合物が担持されている場合は、常法により０価に還元して用いることが好ましい。

水素は、市販の水素ガスを用いることもできるし、任意の公知の方法により発生させて用いることもできる。反応時の水素圧力は通常０．１～５ＭＰａ、好ましく

は０．１～１ＭＰａである。また、窒素やアルゴン等の不活性ガスとの混合ガスとして用いることもでき、その場合の反応時の水素分圧は上記の水素圧力と同様である。

光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）と水素との反応は、通常、溶媒中で行われる。該溶媒は、反応に不活性な溶媒であり、例えば、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、ノナン、イソノナン、デカン、イソデカン、ウンデカン、ドデカン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素溶媒；テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジペンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジヘプチルエーテル、ジオクチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－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等のエーテル溶媒；メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、１－ペンタノール、２－ペンタノール、イソペンチルアルコール、１－ヘキサノール、２－ヘキサノール、イソヘキシルアルコール、１－ヘプタノール、２－ヘプタノール、３－ヘプタノール、イソペプチルアルコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、エチレングリコールモノイソプロピルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノイソブチルエーテル、エチレングリコールモノｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、ジエチレングリコールモノｔｅｒｔ－ブチルエーテル等のアルコール溶媒；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、酢酸アミル、酢酸イソアミル等のエステル溶媒；ジメチルスルホキシド、スルホラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、

Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピオンアミド、Ｎ－メチルピロリドン、γ－ブチロラクトン、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、エチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリジノン等の非プロトン性極性溶媒及び水が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよいし、２種以上を混合して用いてもよい。アルコール溶媒が好ましく、なかでもエタノールがより好ましい。溶媒の使用量は、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～１５Ｌの割合である。

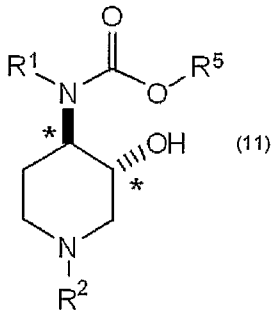
反応温度は、通常０～１００℃、好ましくは２０～７０℃である。反応時間は、反応温度、反応試剤の使用量、水素圧力等にもよるが、通常１～２４時間である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー，ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の通常の手段により確認できる。

反応試剤の混合順序は特に規定されず、例えば、溶媒中で、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）とパラジウムカーボンを混合し、得られた混合物に水素を加える方法や、水素雰囲気下でパラジウムカーボンに光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）を加えていく方法等により実施される。溶媒中で、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）とパラジウムカーボンとの混合物に水素を加える方法が好ましい。

反応終了後の混合物には光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが含まれており、かかる混合物に、例えば濾過、抽出、水洗等の通常の後処理を施し、次いで、蒸留や結晶化等の通常の単離処理を施せば、光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを取り出すことができる。このとき、光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを、例えば塩酸、安息香酸、酒石酸等の酸との塩として取り出してもよい。取り出された光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オール又はその塩は、例えば、再結晶；抽出精製；蒸留；活性炭、シリカ、アルミナ等への吸着処理；シリカゲルカラムクロマトグラフィー等のクロマトグラフィー法の通常の精製処理により、さらに精製されてもよい。

かくして得られる光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールは、通常、反応に供した光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）の光学活性を維持している。即ち、（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールからは（３Ｓ，４Ｓ）－トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが得られ、（３Ｒ，４Ｒ）－トランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールからは（３Ｒ，４Ｒ）－トランス－４－アミノピペリジン－３－オールが得られる。

次に、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）とハロ炭酸エステル（９）又はジアルキルカーボネート（１０）とを反応させる式（１１）



(11)

（式中、R^1、R^2、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性化合物（１１）の製造方法について説明する。以下、ハロ炭酸エステル（９）とジアルキルカーボネート（１０）とを総称して「カーバメート化剤」と称することもある。

本反応に供される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）は、これを含む前記の酸処理又は塩基処理後の混合物をそのまま用いることができる。後処理により反応混合物から単離された光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）又はその塩を用いてもよいし、さらに前記の精製処理により精製された光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）又はその塩を用いてもよい。

式（９）においてＸで示されるハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

式（９）及び（１０）において、R^5で示される炭素数１～１２のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イ

ソブチル基、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、ウンデシル基、ドデシル基が挙げられる。かかるアルキル基の置換基である炭素数６～１０のアリール基としては、例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基が挙げられる。

ハロ炭酸エステル（９）としては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸ブチルが挙げられる。ジアルキルジカーボネート（１０）としては、例えばジｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートが挙げられる。カーバメート化剤としては、ジアルキルジカーボネート（１０）の方が好ましく、なかでもジｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートがより好ましい。これらカーバメート化剤は、市販のものを用いることもできるし、任意の公知の方法により調製して用いることもできる。

カーバメート化剤の使用量は、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）１モルに対して、通常１～５モル、好ましくは１～２モルの割合である。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン化合物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物；ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムヘキサメチルジシラザン等のアルキル金属化合物が挙げられる。なかでも、三級アミン化合物が好ましい。

塩基の使用量は、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）１モルに対して、通常１～１０モル、好ましくは１～３モルの割合である。

本反応は、通常、溶媒の存在下で行われる。該溶媒は、反応に不活性な溶媒であり、例えば、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、ノナン、イソノナン、デカン、イソデカン、ウンデカン、ドデカン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ｔｅｒｔ－ブ

チルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素溶媒；ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン、キシレン、メシチレン、モノクロロベンゼン、モノフルオロベンゼン、α，α，α－トリフルオロメチルベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、１，２，３－トリクロロベンゼン、１，２，４－トリクロロベンゼン等の芳香族溶媒；テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジペンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジヘプチルエーテル、ジオクチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－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、アニソール、ジフェニルエーテル等のエーテル溶媒；ジメチルスルホキシド、スルホラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピオンアミド、Ｎ－メチルピロリドン、γ－ブチロラクトン、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、エチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリジノン等の非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒及び水が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよいし、２種以上を混合して用いてもよい。エーテル溶媒が好ましく、なかでもテトラヒドロフランがより好ましい。溶媒の使用量は、化合物１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～１５Ｌの割合である。

反応温度は通常－３０～７０℃、好ましくは０～５０℃である。反応時間は、反応温度や反応試剤の使用量等にもよるが、通常１～２０時間である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の通常の手段により確認できる。

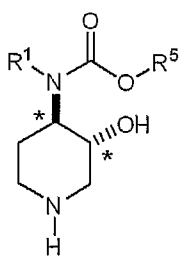
反応試剤の混合順序は特に規定されず、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）と溶媒と塩基の混合物中に、カーバメート化剤を加えるという順序で混合することが好ましい。

反応終了後の混合物中には光学活性化合物（１１）が含まれており、かかる混合物に、例えば濾過、抽出、水洗等の通常の後処理を施し、次いで、蒸留や結晶化等

の通常の後処理を施せば、光学活性化合物（１１）を単離することができる。このとき、光学活性化合物（１１）を、例えば塩酸、安息香酸、酒石酸等の任意の酸との塩として取り出してもよい。単離された光学活性化合物（１１）又はその塩は、例えば、再結晶；抽出精製；蒸留；活性炭、シリカ、アルミナ等への吸着処理；シリカゲルカラムクロマトグラフィー等のクロマトグラフィー法等の通常の精製処理により、されに精製されてもよい。

光学活性化合物（１１）としては、例えば、メチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、メチル　ベンジル［（３Ｒ，４Ｒ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、エチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、　ベンジル［（３Ｒ，４Ｒ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、イソプロピル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、［（３Ｒ，４Ｒ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジル［（３Ｒ，４Ｒ）－１－ベンジル－トランス－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメートが挙げられる。かくして得られる光学活性化合物（１１）は、通常、本反応に供した光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）の光学活性を維持している。

次に、得られた光学活性化合物（１１）からR^2で示される基を除去する式（１４）


(14)

（式中、R^1、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性化合物（１４）の製造方法について説明する。

本製造方法に使用される光学活性化合物（１１）は、これを含む前記の反応終了後の混合物をそのまま用いることができる。勿論、前記の単離処理により反応混合物からを取り出された光学活性化合物（１１）又はその塩を用いてもよいし、さらに前記の精製処理により精製された光学活性化合物（１１）又はその塩を用いてもよい。

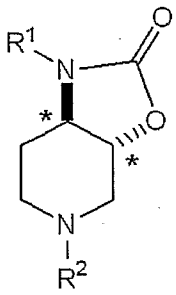
該反応は、R^1やＣＯＯR^5で示される基よりも、R^2を優先して除去できる条件であれば、特に限定されず、任意の公知の方法にて実施できる。R^1とR^2がともにベンジル基であるとき、脱保護反応の条件は、例えば、パラジウムカーボン存在下で光学活性化合物（１１）と水素とを反応させる方法や水酸化パラジウム存在下で光学活性化合物（１１）と水素とを反応させる方法等が挙げられるが、好ましくは、パラジウムカーボン存在下で光学活性化合物（１１）と水素とを反応させる方法である。その方法は、具体的には、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）より式（８）で示される光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを製造する方法と同様に実施できる。

反応終了後の混合物には光学活性化合物（１４）が含まれており、かかる混合物に、例えばろ過、抽出、水洗等の通常の後処理を施し、次いで、蒸留や結晶化等の通常の単離処理を施せば、光学活性化合物（１４）を得ることができる。このとき、光学活性化合物（１４）を、例えば塩酸、安息香酸、酒石酸等の酸との塩として単離してもよい。取り出された光学活性化合物（１４）又はその塩は、例えば、再結晶；抽出精製；蒸留；活性炭、シリカ、アルミナ等への吸着処理；シリカゲルカラムクロマトグラフィー等のクロマトグラフィー法；等の通常の精製処理により、さらに精製されてもよい。

光学活性化合物（１４）としては、例えば、メチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、エチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、イソプロピル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート、ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート及び上記各化合物の（３Ｓ，４Ｓ）がそれぞれ（３Ｒ，４Ｒ）

に置き換わった化合物が挙げられる。かくして得られる光学活性化合物（１４）は、通常、本反応に供した光学活性化合物（１１）の光学活性を維持している。

次に、上述の光学分割により得られた光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）とカルボニル化合物（１２）とを反応させる式（１３）



(13)

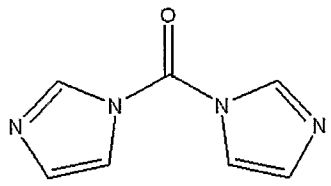
（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性化合物（１３）の製造方法について説明する。

本反応に供される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）は、これを含む前記の酸処理又は塩基処理後の混合物をそのまま用いることができる。もちろん、前記の単離処理により反応混合物からを取り出された光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）又はその塩を用いてもよいし、さらに前記の精製処理により精製された光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）又はその塩を用いてもよい。

式（１２）においてＡで示されるハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が挙げられる。トリハロメチル基としては、例えばトリクロロメチル基、トリブロモメチル基等が挙げられる。

カルボニル化合物（１２）としては、例えばホスゲン、トリホスゲン、式



で示されるカルボニルジイミダゾール等が挙げられ、なかでも、取り扱いの容易なカルボニルジイミダゾールが好ましい。これらカルボニル化剤は、市販のものを用いることもできるし、任意の公知の方法により調製して用いることもできる。

カルボニル化合物（１２）の使用量は、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）１モルに対して、通常１～５モル、好ましくは１～２モルの割合である。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン化合物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物；ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムヘキサメチルジシラザン等のアルキル金属化合物が挙げられる。なかでも、三級アミン化合物が好ましい。

塩基の使用量は、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）１モルに対して、通常１～１０モル、好ましくは１～３モルの割合である。

本反応は、通常、溶媒の存在下で行われる。該溶媒は、反応に不活性な溶媒であり、例えば、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、ノナン、イソノナン、デカン、イソデカン、ウンデカン、ドデカン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素溶媒；ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン、キシレン、メシチレン、モノクロロベンゼン、モノフルオロベンゼン、α，α，α－トリフルオロメチルベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、１，２，３－トリクロロベンゼン、１，２，４－トリクロロベンゼン等の芳香族溶媒；テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジペンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジヘプチルエーテル、ジオクチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－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、アニソール、ジフェニルエーテル等のエーテル溶媒；ジメチルスルホキシド、スルホラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、

Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピオンアミド、Ｎ－メチルピロリドン、γ－ブチロラクトン、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、エチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリジノン等の非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒及び水が挙げられる。これら溶媒は、単独で用いてもよいし、２種以上を混合して用いてもよい。芳香族溶媒が好ましく、なかでもトルエンがより好ましい。溶媒の使用量としては、化合物１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～１５Ｌの割合である。

反応温度は、通常－３０～１００℃、好ましくは０～５０℃である。反応時間は、反応温度や反応試剤の使用量等にもよるが、通常１～２０時間である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の通常の手段により確認できる。

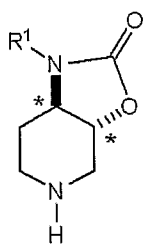
反応試剤の混合順序は特に規定されないが、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（４）と溶媒と塩基の混合物中に、続いてカルボニル化剤を加えるという順序で混合することが好ましい。

反応終了後の混合物中には光学活性化合物（１３）が含まれており、かかる混合物に、例えば濾過、抽出、水洗等の通常の後処理を施し、次いで、蒸留や結晶化等の通常の単離処理を施せば、光学活性化合物（１３）を得ることができる。このとき、光学活性化合物（１３）を、例えば塩酸、安息香酸、酒石酸等の任意の酸との塩として単離してもよい。単離された光学活性化合物（１３）又はその塩は、例えば、再結晶；抽出精製；蒸留；活性炭、シリカ、アルミナ等への吸着処理；シリカゲルカラムクロマトグラフィー等のクロマトグラフィー法の通常の精製処理により、されに精製されてもよい。

光学活性化合物（１３）としては、例えば、（３ａＳ，７ａＳ）－１－ベンジル－５－メチルヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン、（３ａＳ，７ａＳ）－１－アリル－５－メチルヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン、（３ａＳ，７ａＳ）－１－（１－フェニルエチル）－５－メチルヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ

[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－（2－フェニルエチル）－5－メチルヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1，5－ジベンジル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－アリル－5－ベンジル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－（1－フェニルエチル）－5－ベンジル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－（2－フェニルエチル）－5－ベンジル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－ベンジル－5－ジフェニルメチル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－アリル－5－ジフェニルメチル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－（1－フェニルエチル）－5－ジフェニルメチル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、（3aS，7aS）－1－（2－フェニルエチル）－5－ジフェニルメチル－ヘキサヒドロ[1，3]オキサゾロ[5，4－c]ピリジン－2（1H）－オン、及び上記各化合物における（3aS，7aS）がそれぞれ（3aR，7aR）に置き換わった化合物等が挙げられる。かくして得られる光学活性化合物（13）は、通常、本反応に供した光学活性な置換トランス－4－アミノピペリジン－3－オール（4）の光学活性を維持している。

次に、得られた光学活性化合物（13）からR^2で示される基を除去する式（15）


(15)

（式中、R^1及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性化合物（15）の製造方法について説明する。

本反応に供される光学活性化合物（１３）は、これを含む前記の反応終了後の混合物をそのまま用いることができる。後処理により反応混合物からを単離された光学活性化合物（１３）又はその塩を用いてもよいし、さらに精製された光学活性化合物（１３）又はその塩を用いてもよい。

本反応は、R^1よりもR^2を優先して除去できる条件であれば、特に限定されず、任意の公知の方法にて実施できる。R^1とR^2がともにベンジル基であるとき、脱保護反応の条件は、例えば、パラジウムカーボン存在下で光学活性化合物（１３）と水素とを反応させる方法や水酸化パラジウム存在下で光学活性化合物（１３）と水素とを反応させる方法が挙げられるが、好ましくは、パラジウムカーボン存在下で光学活性化合物（１３）と水素とを反応させる方法である。その方法は、具体的には、光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オール（７）より式（８）で示される光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを製造する方法と同様に実施できる。

反応終了後の混合物には光学活性化合物（１５）が含まれており、かかる混合物に、例えば濾過、抽出、水洗等の通常の後処理を施し、次いで、蒸留や結晶化等の通常の単離処理を施せば、光学活性化合物（１５）を取り出すことができる。このとき、光学活性化合物（１５）を、例えば塩酸、安息香酸、酒石酸等の任意の酸との塩として単離してもよい。単離された光学活性化合物（１５）又はその塩は、例えば、再結晶；抽出精製；蒸留；活性炭、シリカ、アルミナ等への吸着処理；シリカゲルカラムクロマトグラフィー等のクロマトグラフィー法；等の通常の精製処理により、さらに精製されてもよい。

光学活性化合物（１５）としては、例えば（３ａＳ，７ａＳ）－１－ベンジル－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン（３ａＳ，７ａＳ）－１－アリル－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン、（３ａＳ，７ａＳ）－１－（１－フェニルエチル）－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン、（３ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フェニルエチル）－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン、及び上記各化合物における（３ａＳ，７ａＳ）がそれぞれ（３ａＲ，７ａＲ）に置き換わった化合物等

が挙げられる。かくして得られる光学活性化合物（１５）は、通常、本反応に供した光学活性化合物（１３）の光学活性を維持している。

実施例

以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例１：（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールの光学分割

（３ＲＳ，４ＲＳ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール１．１ｇ（３．７ｍｍｏｌ）とエタノール５ｍＬとアセトニトリル１０ｍＬとを混合した。混合物を２０～３５℃に保ちながら、そこに、Ｎ－（ｐ－トルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニン１．２ｇ（３．７ｍｍｏｌ）を加えたところ、結晶が析出した。混合物を６０℃に加温し結晶を溶解した。次いで混合物を２０℃まで徐々に冷却し、結晶を析出させた。得られた結晶を濾過し、アセトニトリル３ｍＬで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色結晶として（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールとＮ－（ｐ－トルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニンとの塩０．８５ｇを得た。収率は３７％であった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ｐｐｍ　ｉｎ　CD_3OD）δ：１．５９－１．７０（１Ｈ，ｍ），１．８９－１．９４（１Ｈ，ａｐｐｔ　ｔ，Ｊ＝１０Ｈｚ），２．０２－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．３７（３Ｈ，ｓ），２．７４－２．７８（１Ｈ，ｍ），２．８０－３．１２（４Ｈ，ｍ），３．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３Ｈ），３．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３Ｈ），３．６６－３．７３（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．８１（１Ｈ，ｍ），４．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３Ｈ），４．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３Ｈ），７．１２－７．２３（５Ｈ，ｍ），７．２５－７．３２（７Ｈ，ｍ），７．３８－７．４７（５Ｈ，ｍ），７．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ）

高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により分析したところ、該結晶中の（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールの光学純度は、９２％ｅｅであった。

＜ＨＰＬＣ分析条件＞

カラム　：ダイセル化学工業製Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）
ＩＣ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ

カラム温度：４０℃

移動層　：２－プロパノール（ジエチルアミン０．１容積%含有）／
ｎ－ヘキサン（ジエチルアミン０．１容積%含有）＝２０／８０

流速　：０．５ｍＬ／分

観測　：ＵＶ２１７ｎｍ

保持時間　：１４．３分（３Ｓ，４Ｓ体）、２０．４分（３Ｒ，４Ｒ体）

実施例２～３、比較例１～１３

（３ＲＳ，４ＲＳ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール８４μｍｏｌと表１に示す分割剤８４μｍｏｌと溶媒との混合物を３０～５０℃で５分間攪拌した後、２０～２５℃で静置した。結晶が析出しなかったものはさらに０～５℃まで冷却し静置した。結晶の析出の有無及び得られた結晶中のトランス－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールの光学純度を表１に示す。

表１

	分割剤	溶媒	結晶析出	光学純度
実施例２	Ｎ－（ｐ－トルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニン	エタノール（１２５μＬ）＋アセトニトリル（２５０μＬ）	あり	４５％ｅｅ（３Ｓ，４Ｓ）
実施例３		イソプロパノール（２５０μＬ）	あり	３０％ｅｅ（３Ｓ，４Ｓ）
比較例１	Ｌ－マンデル酸	エタノール（２５０μＬ）	なし	－
比較例２		アセトン（２５０μＬ）	なし	－
比較例３		酢酸エチル（２５０μＬ）	なし	－
比較例４	Ｌ－酒石酸	エタノール（３２５μＬ）	油状	－
比較例５		メタノール（３２５μＬ）	なし	－
比較例６		アセトン（３２５μＬ）	なし	－
比較例７	Ｌ－リンゴ酸	エタノール（２５０μＬ）	油状	－
比較例８		アセトニトリル（２５０μＬ）	あり	０％ｅｅ
比較例９		アセトン（２５０μＬ）	あり	０％ｅｅ
比較例１０		酢酸エチル（２５０μＬ）	あり	０％ｅｅ
比較例１１	（－）－カンファースルホン酸	エタノール（２５０μＬ）	なし	－
比較例１２		アセトン（２５０μＬ）	なし	－
比較例１３		酢酸エチル（２５０μＬ）	あり	０％ｅｅ

実施例４：（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールの製造

実施例１で得た（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールとＮ－（ｐ－トルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニンとの塩０．７７ｇ（１．３ｍｍｏｌ）と酢酸エチル１０ｍＬとエタノール１ｍＬとを混合した。混合物の内温を２０～３５℃に保ちながら、そこに、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナ

トリウム８ｍＬを滴下した。得られた混合物を分液し、有機層をさらに１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム３ｍＬで３回洗浄した。該有機層を飽和食塩水３ｍｌで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、溶媒を減圧留去することにより、（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール０．３６ｇを得た。収率は９７％であった。

実施例５：（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノピペリジン－３－オールの製造

実施例４と同様の方法で得た（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－ベンジルアミノピペリジン－３－オール１．０１ｇ（３．４ｍｍｏｌ）とエタノール１０ｍＬをオートクレーブ反応装置内で混合し、系内を窒素雰囲気とした。そこに、１０重量％パラジウムカーボン（５５重量％含水品、ＰＥ型、エヌ・イー　ケムキャット株式会社製、Ｌｏｔ．２１７－０７６８８０）０．１０ｇを加えた後、系内を水素で置換し、水素圧０．４ＭＰａにて５０℃で６時間撹拌した。反応終了後、触媒を濾去し、得られた濾液を濃縮することにより、潮解性の結晶０．４２ｇを得た。該結晶の^{1}Ｈ－ＮＭＲを測定したところ、その主成分は（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノピペリジン－３－オールであった。

実施例６：ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル］カーバメートの製造

実施例４と同様の方法で得た（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール０．２７ｇ（０．９１ｍｍｏｌ）とトルエン１ｍＬを混合し、そこにトリエチルアミン０．２５ｍＬ（１．８３ｍｍｏｌ）とジｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート０．２４ｇ（１．１０ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン１ｍＬを加え、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水５ｍＬを加えた後、トルエン１０ｍＬで抽出処理し、さらに水層をトルエン５ｍＬで抽出処理した。トルエン層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。得られた濃縮残渣０．４４ｇとエタノール１０ｍＬをオートクレーブ反応装置内で混合し、系内を窒素雰囲気とした。そこに、２０重量％水酸化パラジウムカーボン（５０重量％含水品）０．０４４ｇを加えた後、系内を水素で置換し、水素圧０．５ＭＰａにて５０℃で１２時間撹拌した。反応終了後、触媒を濾去し、得られた濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジル［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒ

ドロキシピペリジン－４－イル］カーバメート０．２６ｇを得た。収率は９２％であった。

実施例７：（３ａＳ，７ａＳ）－１，５－ジベンジル－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造

実施例４と同様の方法で得た（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オール１．８３ｇ（６．１７ｍｍｏｌ）とトルエン１５ｍＬとカルボニルジイミダゾール１．１０ｇ（６．７９ｍｍｏｌ）とを室温で混合した。得られた混合物を８０℃の油浴で加熱しながら、そこにトリエチルアミン１．７ｍＬ（１２．３ｍｍｏｌ）を加え、そのまま３時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷冷した後、飽和食塩水５ｍＬを加え、室温に戻して分液し、有機層を得た。さらに得られた有機層を飽和食塩水５ｍＬで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。得られた結晶にトルエン３ｍＬを加え、６０℃の油浴で加熱して結晶を溶解させた。得られた溶液を室温まで冷却することにより結晶を析出させ、そこにヘプタン６ｍＬを加え、６℃まで冷却して濾過し、結晶として（３ａＳ，７ａＳ）－１，５－ジベンジル－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オン１．７６ｇを得た。収率は８８％であった。

実施例８：（３ａＳ，７ａＳ）－１－ベンジル－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造

実施例７で得た結晶の０．５０ｇとエタノール８ｍＬをオートクレーブ反応装置内で混合し、系内を窒素雰囲気とした。そこに、１０重量％パラジウムカーボン（５５重量％含水品、ＰＥ型、エヌ・イー　ケムキャット株式会社製、Ｌｏｔ．２１７－０７６８８０）０．０５０ｇを加えた後、系内を水素で置換し、水素圧０．４ＭＰａにて５０℃で７時間撹拌した。反応終了後、触媒を濾去し、得られた濾液を濃縮して、油状物０．３９ｇを得た。該油状物の^{1}Ｈ－ＮＭＲを測定したところ、その主成分は（３ａＳ，７ａＳ）－１－ベンジル－ヘキサヒドロ［１，３］オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２（１Ｈ）－オンであった。

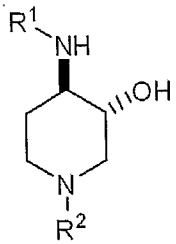
産業上の利用可能性

本発明により得られる光学活性なトランス－４－アミノピペリジン－３－オール及びその類縁体は、Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．２８，４４７１（１９９８）、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４１，３５６３－３５６７（１９９８）、ＷＯ２００７／０３９４６２等に記載されるように、例えば、医薬品等の合成原料、立体選択的な化学反応に用いるキラルなリガンドの合成原料として有用であり、本発明は、かかる化合物の製造方法として有用である。

請求の範囲

【請求項１】

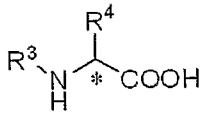
溶媒中で、式（１）



(1)

（式中、Ｒ[1]は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、Ｒ[2]は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

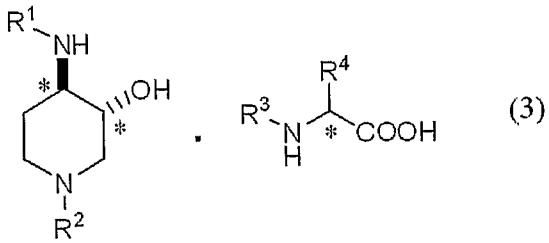
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、Ｒ[3]は保護基を表し、Ｒ[4]は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

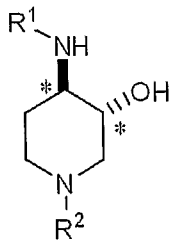
で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）



(3)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させる工程を含む式（４）



(4)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの製造方法。

【請求項２】

溶媒中で、式（１）で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩を、さらに、酸又は塩基で処理する、請求項１に記載の式（４）で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの製造方法。

【請求項３】

R^3が、置換されていてもよい（炭素数１～１２のヒドロカルビル）カルボニル基又は置換されていてもよい炭素数１～１２のヒドロカルビルスルホニル基、［ここで、置換基は、炭素数１～６のアルコキシ基、　（炭素数１～６のアルコキシ）カルボニル基、炭素数１～６のアルカノイル基、炭素数１～６のアルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びシアノ基よりなる群より選ばれる一以上の置換基である。］である請求項１に記載の方法。

【請求項４】

R^1及びR^2がベンジル基である請求項１に記載の方法。

【請求項５】

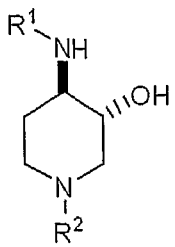
R^1及びR^2がベンジル基であり、R^3がパラトルエンスルホニル基であり、R^4がベンジル基である請求項４に記載の方法。

【請求項６】

溶媒が、アルコール溶媒、ニトリル溶媒又はその混合物である請求項１に記載の方法。

【請求項７】

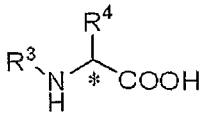
溶媒中で、式（１）



(1)

（式中、R^1は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、R^2は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

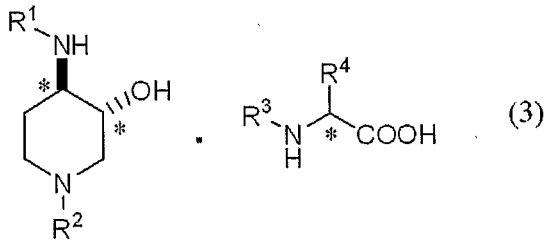
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、R^3は保護基を表し、R^4は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）



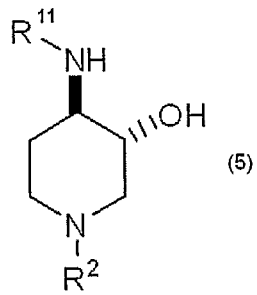
(3)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させる工程を含む該ジアステレオマー塩の製造方法。

【請求項８】

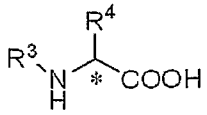
溶媒中で、式（５）



(5)

（式中、R^{11}は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表し、R^2は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

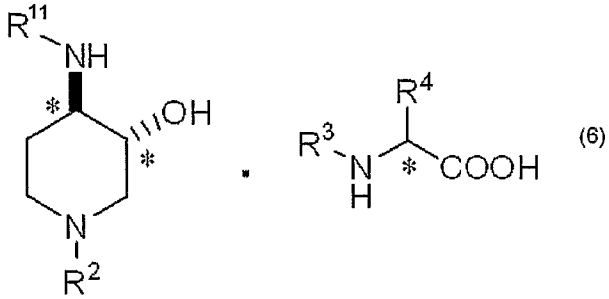
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、Ｒ[3]は保護基を表し、Ｒ[4]は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

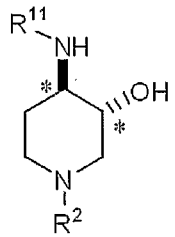
で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（６）



(6)

（式中、Ｒ[11]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させ、得られた該ジアステレオマー塩を酸又は塩基で処理して式（７）



(7)

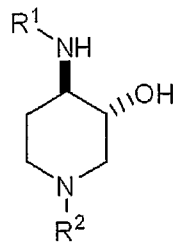
で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールに導き、次いでＲ[11]及びＲ[2]で表される基を除去する光学活性トランス－４－アミノピペリジン－３－オールの製造方法。

【請求項９】

Ｒ[11]及びＲ[2]がベンジル基である請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

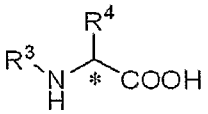
溶媒中で、式（１）



(1)

（式中、R^1は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、R^2は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

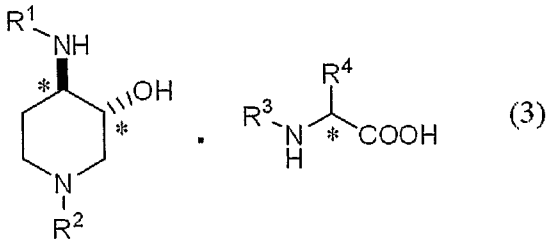
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、R^3は保護基を表し、R^4は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

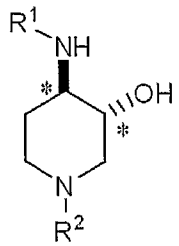
で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）



(3)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4及び＊は上記と同じ意味を表す。）

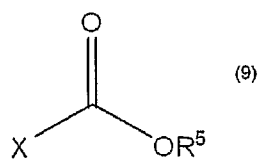
で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩を、さらに、酸又は塩基で処理して式（４）



(4)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

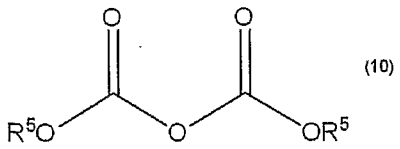
で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを得、次いで、該化合物と、式（９）



(9)

（式中、R^5は炭素数１～１２のアルキル基を表し、Ｘはハロゲン原子を表す。）

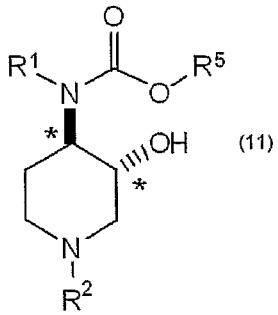
で示されるハロ炭酸エステル又は式（１０）



(10)

（式中、R^5は上記と同じ意味を表す。）

で示されるジアルキルジカーボネートとを反応させる式（１１）



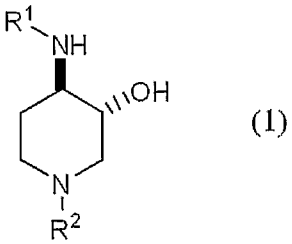
(11)

（式中、R^1、R^2、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物の製造方法。

【請求項１１】

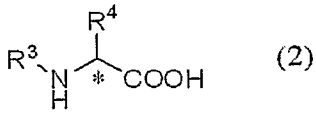
溶媒中で、式（１）



(1)

（式中、R^1は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、R^2は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

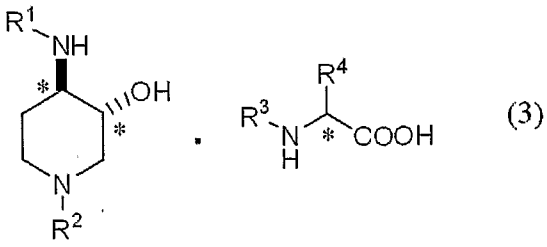
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、R^3は保護基を表し、R^4は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

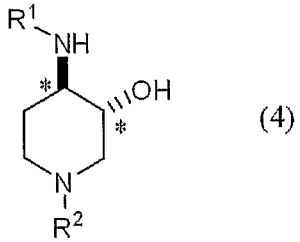
で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）



(3)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4及び＊は上記と同じ意味を表す。）

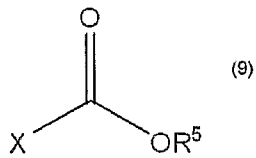
で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩を、さらに、酸又は塩基で処理して式（４）



(4)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

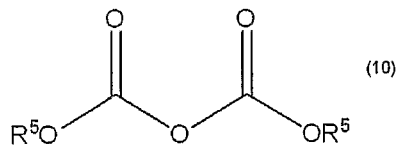
で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを得、該化合物と、式（９）



(9)

（式中、R^5は炭素数１～１２のアルキル基を表し、Ｘはハロゲン原子を表す。）

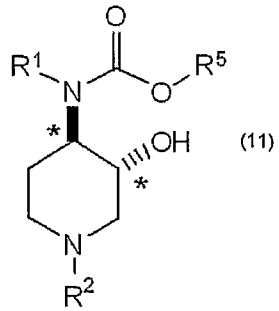
で示されるハロ炭酸エステル又は式（１０）



(10)

（式中、R^5は上記と同じ意味を表す。）

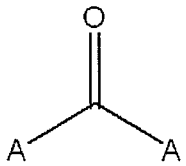
で示されるジアルキルジカーボネートとを反応させて式（１１）



(11)

（式中、R^1、R^2、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

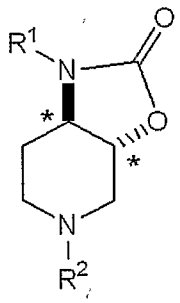
で示される光学活性な化合物を得、次いで、該化合物と、式（１２）



(12)

（式中、Ａはハロゲン原子、トリハロメトキシ基又は１－イミダゾリル基を表す。）

で示されるカルボニル化合物とを反応させる式（１３）



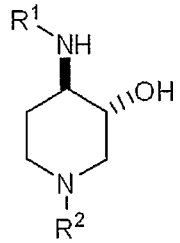
(13)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物の製造方法。

【請求項１２】

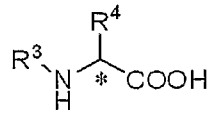
溶媒中で、式（１）



(1)

（式中、R^1は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、R^2は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

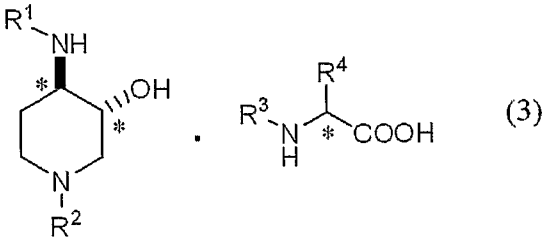
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、R^3は保護基を表し、R^4は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

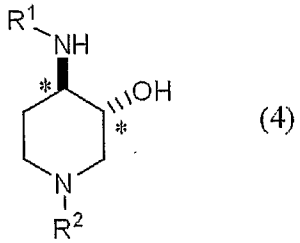
で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）



(3)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4及び＊は上記と同じ意味を表す。）

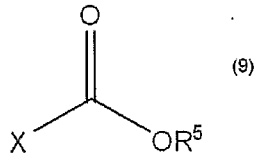
で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩を、さらに、酸又は塩基で処理して式（４）



(4)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

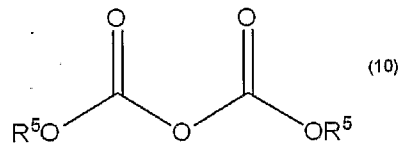
で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを得、該化合物と、式（９）



(9)

（式中、R^5は炭素数１～１２のアルキル基を表し、Ｘはハロゲン原子を表す。）

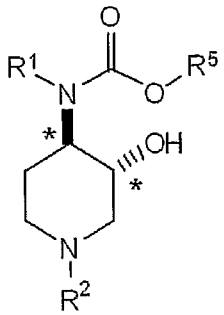
で示されるハロ炭酸エステル又は式（１０）



(10)

（式中、R^5は上記と同じ意味を表す。）

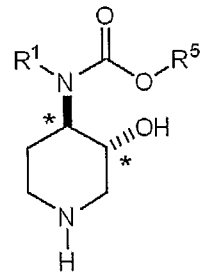
で示されるジアルキルジカーボネートとを反応させ、式（１１）



(11)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[5]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物を得、次いで、該化合物からＲ[2]で示される基を除去する式（１４）



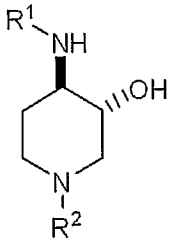
(14)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[5]及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物の製造方法。

【請求項１３】

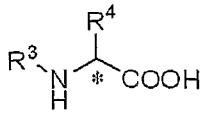
溶媒中で、式（１）



(1)

（式中、Ｒ[1]は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、Ｒ[2]は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表す。）

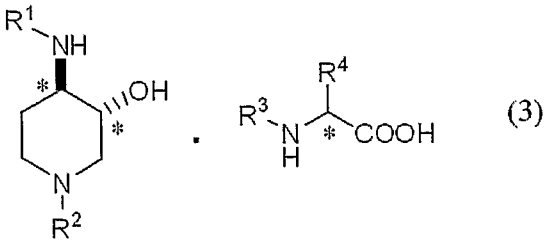
で示される置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと、式（２）



(2)

（式中、R^3は保護基を表し、R^4は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

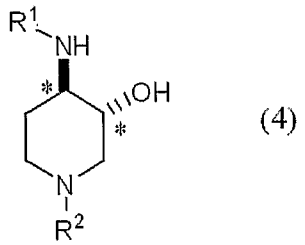
で示される光学活性Ｎ－保護アミノ酸とを反応させ、式（３）



(3)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4及び＊は上記と同じ意味を表す。）

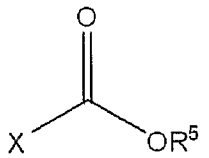
で示されるジアステレオマー塩を優先的に晶出させ、得られたジアステレオマー塩を、さらに、酸又は塩基で処理して式（４）



(4)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

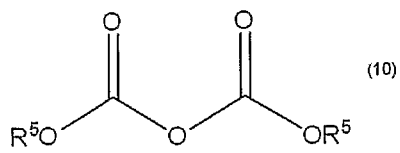
で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールを得、該化合物と、式（９）



(9)

（式中、R^5は炭素数１～１２のアルキル基を表し、Ｘはハロゲン原子を表す。）

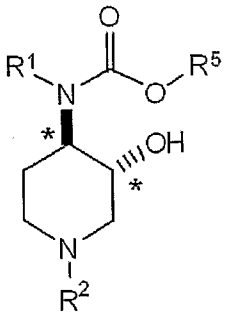
で示されるハロ炭酸エステル又は式（１０）



(10)

（式中、R^5は上記と同じ意味を表す。）

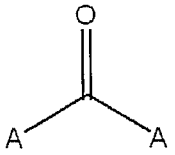
で示されるジアルキルジカーボネートとを反応させて式（１１）



(11)

（式中、R^1、R^2、R^5及び＊は上記と同じ意味を表す。）

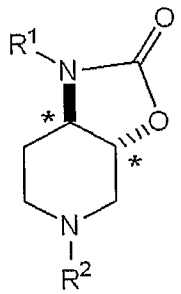
で示される光学活性な化合物を得、次いで、この光学活性な化合物と、式（１２）



(12)

（式中、Ａはハロゲン原子、トリハロメトキシ基又は１－イミダゾリル基を表す。）

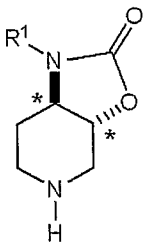
で示されるカルボニル化合物とを反応させ、式（１３）



(13)

（式中、R^1、R^2及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物を得、次いで、R^2で示される基を除去する式（１５）



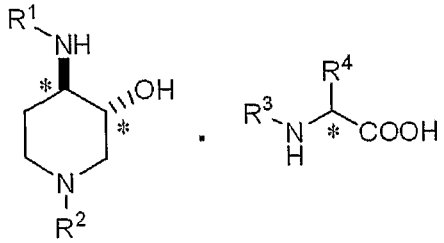
(15)

（式中、R^1及び＊は上記と同じ意味を表す。）

で示される光学活性な化合物の製造方法。

【請求項１４】

式（３）



(3)

（式中、Ｒ[1]は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数１～５のアルキル基又は炭素数６～１０のアリール基で置換されていてもよい炭素数３～６のアルケニル基を表し、Ｒ[2]は炭素数６～１０のアリール基で置換された炭素数１～５のアルキル基を表し、Ｒ[3]は保護基を表し、Ｒ[4]は置換されていてもよい炭素数１～１２のアルキル基を表し、＊は当該炭素原子が不斉炭素原子であることを表す。）

で示される光学活性な置換トランス－４－アミノピペリジン－３－オールと光学活性Ｎ－保護アミノ酸とのジアステレオマー塩。

【請求項１５】

Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[4]が全てベンジル基であり、Ｒ[3]がパラトルエンスルホニル基である請求項１４に記載のジアステレオマー塩。

【請求項１６】

（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－（ベンジルアミノ）ピペリジン－３－オールとＮ－（パラトルエンスルホニル）－Ｌ－フェニルアラニンとのジアステレオマー塩である請求項１５に記載のジアステレオマー塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/052008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D211/58(2006.01)i, *C07D498/04*(2006.01)i

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)
C07D211/58, C07D498/04

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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.
Y A	VAN DAELE, G. H.P et al., Drug Development Research, 1986, Vol.8, p.225-232, particularly, page 227, compound 19a, page 229, compounds 21 to 24	1-9,14-16 10-13

☒ 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 10 May, 2010 (10.05.10)	Date of mailing of the international search report 25 May, 2010 (25.05.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/052008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2004-143139 A (TANABE SEIYAKU CO.), 20 May 2004 (20.05.2004), particularly, paragraphs [0222] to [0225] & WO 2003/099787 A1 & AU 2003240015 A1 & EP 1513814 A1 & BR 200311410 A & KR 2005013556 A & NO 200405508 A & TW 200400942 A & US 2005/239829 A1 & MX 2004011764 A1 & CN 1656071 A & IN 200402950 P4 & ZA 200409729 A & NZ 537185 A & RU 2294927 C2 & AU 2003240015 B2 & KR 722354 B1 & TW 283241 B1 & CN 100430378 C & US 7619092 B2 & JP 4389478 B2 & CA 2487306 C	1-9,14-16 10-13
Y A	JP 2005-154381 A (TANABE SEIYAKU CO.), 16 June 2005 (16.06.2005), particularly, paragraph [0049], referential example 7 (Family: none)	1-9,14-16 10-13
A	NICOLE, L. et al., Synthetic Communications, 1998, Vol.28, No.23, p.4471-4477	1-16
A	DUBAY, S.K. et al., CAN. J. CHEM., 1983, Vol.61, p.565-572	1-16

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０５２００８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D211/58(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i

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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D211/58, C07D498/04

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０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
Y A	VAN DAELE, G. H. P et al., Drug Development Research, 1986, Vol. 8, p. 225-232、特に、p.227 化合物１９ａ及びp.229 化合物２１－２４などを参照。	１－９，１４－１６ １０－１３

☑　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	国際調査報告の発送日
１０．０５．２０１０	２５．０５．２０１０

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
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）　４Ｐ　９１６４
齋藤　恵
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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
Y	JP 2004-143139 A (TANABE SEIYAKU CO) 2004.05.20,特に【０２２２】－【０２２５】などを参照。	１－９，１４－１６
A	& WO 2003/099787 A1 & AU 2003240015 A1 & EP 1513814 A1 & BR 200311410 A & KR 2005013556 A & NO 200405508 A & TW 200400942 A & US 2005/239829 A1 & MX 2004011764 A1 & CN 1656071 A & IN 200402950 P4 & ZA 200409729 A & NZ 537185 A & RU 2294927 C2 & AU 2003240015 B2 & KR 722354 B1 & TW 283241 B1 & CN 100430378 C & US 7619092 B2 & JP 4389478 B2 & CA 2487306 C	１０－１３
Y	JP 2005-154381 A (TANABE SEIYAKU CO) 2005.06.16, 特に【００４９】参考例７などを参照。	１－９，１４－１６
A	(ファミリーなし)	１０－１３
A	NICOLE, L. et al., Synthetic Communications, 1998, Vol.28, No.23, p.4471-4477	１－１６
A	DUBAY, S.K. et al., CAN. J. CHEM., 1983, Vol.61, p.565-572	１－１６