(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
2007 年11 月1 日 (01.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/122744 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 209/52 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/313355

(22) 国際出願日: 2006 年6 月28 日 (28.06.2006)

(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2006-113074 2006 年4 月17 日 (17.04.2006) 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): 平田 紀彦 (HIRATA, Norihiko) [JP/JP]; 〒5650836 大阪府吹田市佐井寺４−３３−１１ Osaka (JP). 植村 利次 (UEMURA, Toshitsugi) [JP/JP]; 〒5610802 大阪府豊中市曽根東町２−１０−３−３５８ Osaka (JP). 牛尾 英樹 (USHIO, Hideki) [JP/JP]; 〒5670841 大阪府茨木市桑田町２−１−２２５ Osaka (JP).

(74) 代理人: 榎本 雅之, 外(ENOMOTO, Masayuki 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).

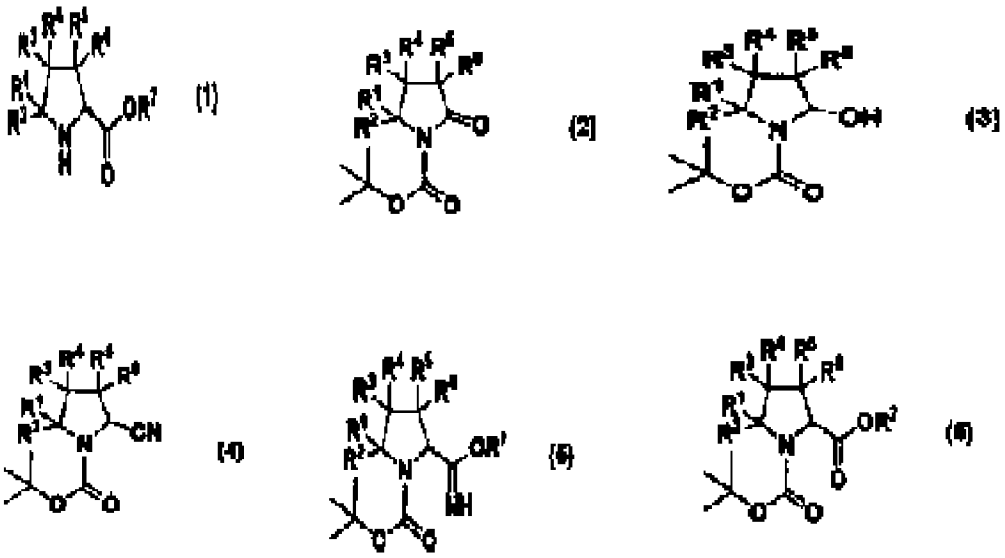
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,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

[続葉有]

(54) **Title:** PROCESS FOR PRODUCING POLYCYCLIC PROLINE DERIVATIVE OR ACID ADDUCT SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 多環式プロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法



(57) **Abstract:** A process for producing proline derivatives of the formula (1) or acid adduct salts thereof, comprising the step of reacting N-protected pyrrolidinones of the formula (2) with reducing agents to thereby obtain N-protected pyrrolidinols of the formula (3) (step A); the step of reacting the N-protected pyrrolidinols obtained in the step A with cyanating agents to thereby obtain N-protected cyanopyrrolidines of the formula (4) (step B); the step of reacting the N-protected cyanopyrrolidines obtained in the step B with alcohols and bases to thereby obtain imidates of the formula (5) and treating the imidates with acids to thereby obtain N-protected prolines of the formula (6) (step C); and the step of treating the N-protected prolines obtained in the step C with acids (step D). (1)-(6) In the formulae, any two out of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are bonded with each other to thereby form an optionally substituted C_1-C_4 polymethylene; and R^7 is an optionally substituted C_1-C_{10} linear alkyl, etc.

[続葉有]

WO 2007/122744 A1

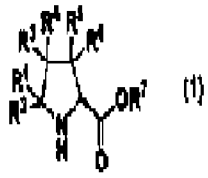
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

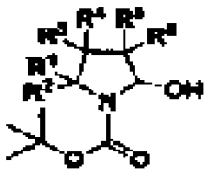
２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

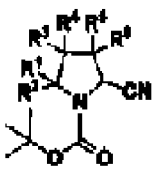
(57) 要約:

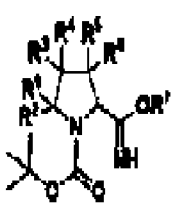
下記式（２）で示されるＮ－保護ピロリジノン類に還元剤を反応させて、下記式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類を製造する工程（Ａ工程)、Ａ工程で得られたＮ－保護ピロリジノール類にシアノ化剤を反応させて、下記式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類を製造する工程（Ｂ工程)、Ｂ工程で得られたＮ－保護シアノピロリジン類に、アルコールと塩基を反応させて、下記式（５）で示されるイミデート類を得、該イミデート類を酸で処理して、下記式（６）で示されるＮ－保護プロリン類を製造する工程（Ｃ工程)、Ｃ工程で得られたＮ－保護プロリン類を酸で処理する工程（Ｄ工程）を含む、下記式（１）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩を製造する方法。

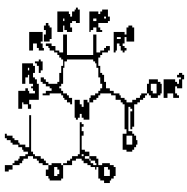

(1)


(2)


(3)


(4)


(5)


(6)

[式中、Ｒ1、Ｒ2、Ｒ3、Ｒ4、Ｒ5及びR6のうち任意の２つが結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しており、Ｒ7は置換基を有していてもよい炭素数１～１０の直鎖状アルキル基等を表す。]

明 細 書

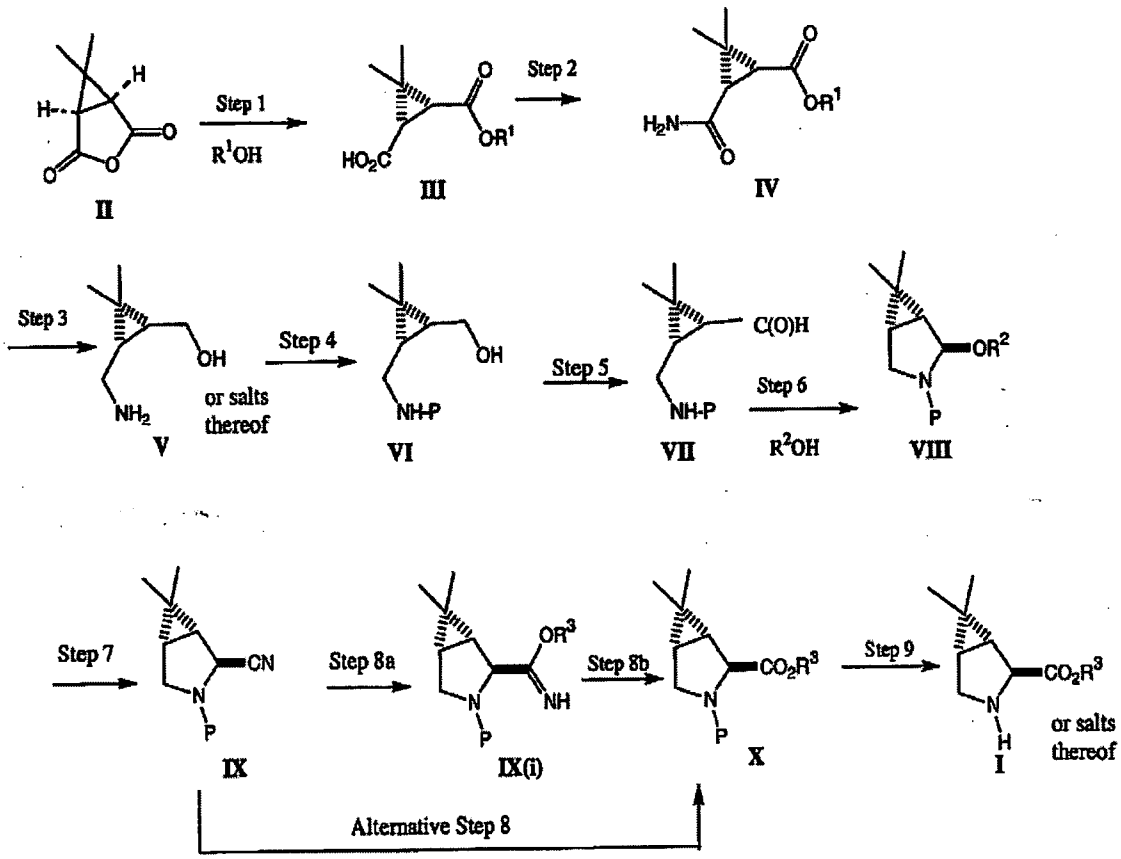
多環式プロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法

技術分野

本発明は、多環式プロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法に関する。

背景技術

従来、多環式プロリン誘導体の製法としては、下記式の方法（ＷＯ－２００４１１３２９５参照）などが知られている。



しかしながら上記の方法では、原料化合物IIから最終化合物Ｉの製造まで９ステップ以上もの多段階の煩雑な工程が必要であり、しかも原料化合物IIはメソ型化合物であるため、最終化合物Ｉを光学活性体として得るには、ステップ１においてさらに光学活性化処理を実施する必要があるなど工業的に簡便で有利な方法とは言えなかった。

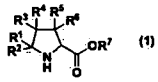
本発明者らは、上記したような問題が少ない多環式プロリン誘導体の製造方法を見出すべく検討したところ、ピロリジノン類を原料として用いることにより、簡便で且つ工業的有利に多環式プロリン誘導体を製造できることを見出した。

発明の開示

本発明の目的は、簡便で且つ工業的有利な、多環式プロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法を提供することにある。

即ち、本発明は、以下の［１］～［２６］を提供するものである。

［１］．下記Ａ～Ｄの４工程を含む、下記式（１）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法。



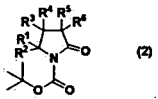
［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6のうち任意の２つが結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しており、かかるポリメチレン基を構成する１つまたは互いに隣接しない２つのメチレン基が酸素原子に置き換わっていてもよく、ポリメチレン基を構成する１つまたは２つのエチレン基がビニレン基に置き換わっていてもよく、ポリメチレン基を構成する互いに隣接しない２つのメチレン基同士が、酸素原子、メチレン基、エチレン基またはビニレン基を介して結合していてもよく、

上記ポリメチレン基を構成しないR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数１～１０のアルキル基、置換基を有していてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数２～１０のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数６～２０のアリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、－OR_a基、又は－SR_b基を表わし、R_aおよびR_bは、それぞれ独立して、水素原子、炭素数２～１０のアルキルカルボニル基、炭素数７～２０のアリールカルボニル基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数２～１０のアルコキシアルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～２０のアリール基を表し、

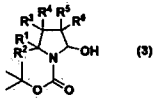
R^7は置換基を有していてもよい炭素数１～１０の直鎖状アルキル基、炭素数２～１０の分岐鎖状アルキル基、炭素数２～１０の直鎖状アルケニル基、炭素数３～１０の分枝状アルケニル基又は炭素数７～２０のアラルキル基を表わす。］

（Ａ工程）

下記式（２）で示されるＮ－保護ピロリジノン類に還元剤を反応させて、下記式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類を製造する工程。



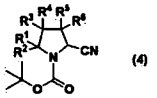
［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。］



［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。］

（Ｂ工程）

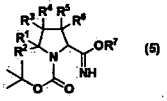
Ａ工程で得られた式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類にシアノ化剤を反応させて、下記式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類を製造する工程。



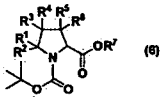
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。]

（C工程）

B工程で得られた式（4）で示されるN－保護シアノピロリジン類に、アルコール類と塩基を反応させて、下式（5）で示されるイミデート類を得、該イミデート類を酸で処理して、下式（6）で示されるN－保護プロリン類を製造する工程。



[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、上記と同じ意味を表わす。]

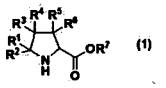


[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、上記と同じ意味を表わす。]

（D工程）

C工程で得られた式（6）で示されるN－保護プロリン類を酸で処理して、上式（1）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩を製造する工程。

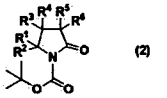
[2]．下記のA、BおよびEの3工程を含む、下記式（1）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法。

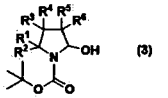


[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、前記と同じ意味を表わす。]

（A工程）

下記式（2）で示されるN－保護ピロリジノン類に還元剤を反応させて、下記式（3）で示されるN－保護ピロリジノール類を製造する工程。

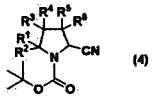




[式（2）および（3）中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。]

（B工程）

A工程で得られた式（3）で示されるN－保護ピロリジノール類にシアノ化剤を反応させて、下記式（4）で示されるN－保護シアノピロリジン類を製造する工程。



[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。]

（Ｅ工程）

Ｂ工程で得られた式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類にアルコール類と酸を反応させて、式（１）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩を製造する工程。

［３］．R^1およびR^2が、水素原子である［１］または［２］記載の製造方法。

［４］．R^3およびR^5が、水素原子である［１］～［３］のいずれかに記載の製造方法。

［５］．R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成している［１］～［４］のいずれかに記載の製造方法。

［６］．R^4およびR^6が、結合して、$(CH_3)_2C<$基を形成している［１］～［５］のいずれかに記載の製造方法。

［７］．R^7が、炭素数１～４のアルキル基である［１］～［６］のいずれかに記載の製造方法。

［８］．Ａ工程において使用される還元剤が、水素化ホウ素トリエチルリチウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムである［１］～［７］のいずれかに記載の製造方法。

［９］．Ｂ工程において使用されるシアノ化剤が、シアン化トリメチルシリルである［１］～［８］のいずれかに記載の製造方法。

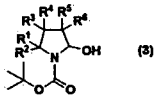
［１０］．Ｂ工程において使用されるシアノ化剤がシアン化トリメチルシリルであり、三フッ化ホウ素錯体を酸触媒として併用する［９］記載の製造方法。

［１１］．式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類とシアン化トリメチルシリルとを、三フッ化ホウ素錯体を含む溶液中に滴下する［９］又は［１０］記載の製造方法。

［１２］．Ｄ工程およびＥ工程において使用される酸が塩化水素である［１］～［１１］のいずれかに記載の製造方法。

［１３］．Ｂ工程において、酸化剤を用いて後処理操作を実施する［１］～［１２］のいずれかに記載の製造方法。

［１４］．下記式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類。



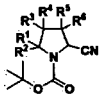
［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記と同じ意味を表わす。］

［１５］．式（３）において、R^1、R^2、R^3およびR^5が水素原子であり、R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成している［１４］記載のＮ－保護ピロリジノール類。

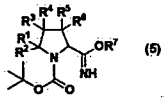
［１６］．３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール。

［１７］．（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジ

メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール。
［１８］．下記式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類。



［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記と同じ意味を表わす。］
［１９］．式（４）におけるR^1、R^2、R^3およびR^5が水素原子であり、R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成している［１８］記載のＮ－保護シアノピロリジン類。
［２０］．３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル。
［２１］．（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル。
［２２］．下記式（５）で示されるイミデート類。



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、前記と同じ意味を表わす。）
［２３］．式（５）におけるR^1、R^2、R^3およびR^5が水素原子であり、R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しており、R^7が炭素数１～４のアルキル基である［２２］記載のイミデート類。
［２４］．３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート。
［２５］．メチル　３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート。
［２６］．メチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート。

発明を実施するための形態

以下、本発明を詳細に説明する。
本発明の製造方法は、前記したＡ～Ｄの４工程を含む方法である。まず、本発明のＡ工程について説明する。
本発明で用いられる式（２）で示されるＮ－保護ピロリジノン類［以下、Ｎ－保護ピロリジノン類（２）と略記することもある］におけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6のうち任意の２つが結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しており、かかるポリメチレン基を構成する１つまたは互いに隣接しない２つのメチレン基が酸素原子に置き換わっていてもよく、ポリメチレン基を構成する１つまたは２つのエチレン基がビニレン基に置き換わっていてもよく、ポリメチレン基を構成する互いに隣接しない２つのメチレン基同士が、酸素原子、メチレン基、エチレン基またはビニレン基を介して結合していてもよい。

上記ポリメチレン基を構成しないR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数１～１０の直鎖状、分枝状もしくは環状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～１０の直鎖状、分枝状もしくは環状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数６～２０のアリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、－OR_a基、又は－SR_b基を表わし、R_aおよびR_bは、それぞれ独立して、水素原子、炭素数２～１０のアルキルカルボニル基、炭素数７～２０のアリールカルボニル基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数２～１０のアルコキシアルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～２０のアリール基を表わす。

ハロゲン原子としては、例えば、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基としては、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、シクロヘキシル基等の炭素数１～１０のアルキル基；クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；メチル基、ベンジル基、フェニル基、メトキシメチル基、トリメチルシリル基等の置換基で置換されていてもよいヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等のヒドロキシアルキル基；メチル基、ベンジル基、フェニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の置換基で置換されていてもよいアミノメチル基、アミノエチル基等のアミノアルキル基；ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、アリール基等の置換基で置換されていてもよいフェニルメチル基、フェニルエチル基等のアラルキル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよい炭素数２～１０のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、エテニル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよい炭素数６～２０のアリール基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基又は炭素数１～６のアルキル基で置換されていてもよいフェニル基やナフチル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアミノ基としては、例えば、メチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基やベンジルオキシカルボニル基等のような置換基を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

－OR_a基のR_aとしては、例えば、水素原子、アセチル基等の炭素数２～１０のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基等の炭素数７～２０のアリールカルボニル基、ベンジル基等の炭素数７～２０のアラルキル基、メトキシメチル基等の炭素数２～１０のアルコキシアルキル基、トリメチルシリル基等の炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等の炭素数１～１０のアルキル基、フェニル基等の炭素数６～２０のアリール基などが挙げられる。

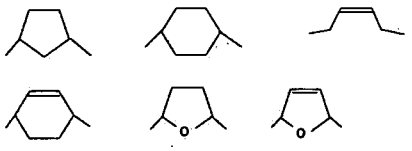
－SR_b基のR_bとしては、例えば、水素原子、アセチル基等の炭素数２～１０のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基等の炭素数７～２０のアリールカルボニル基、ベンジル基等の炭素数７～２０のアラルキル基、メトキシメチル基

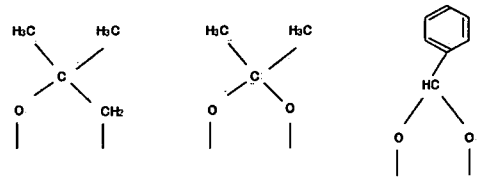
等の炭素数２～１０のアルコキシアルキル基、トリメチルシリル基等の炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等の炭素数１～１０のアルキル基、フェニル基等の炭素数６～２０のアリール基などが挙げられる。

また、Ｎ－保護ピロリジノン類（２）におけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6のうち任意の２つが結合して形成される炭素数１～４のポリメチレン基上に置換していてもよい置換基としては、上記ポリメチレン基を構成しないR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6で示される置換基と同一の置換基が挙げられる。

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6のうち任意の２つが結合して形成される基の具体的な構造としては、例えば、下記式で示される二価の基などが挙げられる。

$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$(CH_3)_2C<$、$(Cl)_2C<$、$(F)_2C<$、$>CH(CO_2C_2H_5)$





Ｎ－保護ピロリジノン類（２）としては、例えば、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－オン、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－２－オン、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－７－オン、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジクロロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－フェニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－オン、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－３－オン、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－３－エン－７－オン、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－オン、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－８－エン－３－オン、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２

，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－オン、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－フェニル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－オン、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－オン、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－オン、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－オン、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３，１，０］ヘキサン－３－オン、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－オン、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－７－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－８－オン、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクター７－エン－３－オン、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン、およびこれらの光学活性体などが挙げられる。

Ｎ－保護ピロリジノン類（２）は、通常は対応するピロリジノン類を一般的なＮ－Ｂｏｃによる保護の方法、例えば、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートと塩基を用いた方法等により製造することができる。

Ｎ－保護ピロリジノン類（２）は、上記以外の方法で調製されたものを用いてもよい。

Ａ工程は、Ｎ－保護ピロリジノン類（２）に還元剤を作用させて、式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類［以下、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）と略記することもある］を得る工程である。

上記の還元剤としては、例えば、水素化ホウ素トリエチルリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、水素化ホウ素トリアセトキシテトラメチルアンモニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムトリ－ｔｅｒｔ－ブトキシリチウム、水素化ホウ素トリ－ｓｅｃ－ブチルリチウム、水素化ホウ素トリ－ｓｅｃ－ブチルカリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化アルミニウムジ（２－メトキシエトキシ）ナトリウム、ジボラン、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体等の還元剤が挙げられる。

好ましい還元剤としては、水素化ホウ素トリエチルリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムが挙げられる。

これらの還元剤は、市販のものを使用してもよいし、反応系中で調製されたものを用いてもよい。また、有機溶媒に溶解された溶液状態のものを使用してもよい。

上記還元剤の使用量は、Ｎ－保護ラクタム類（２）に対して、通常は０．３～１０モル倍の範囲、好ましくは０．５～５モル倍の範囲である。

上記の還元反応は、通常は有機溶媒の存在下に行われる。

かかる有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタンやシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼンやジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；テトラヒドロフラン、メチル－ｔｅｒｔ－ブチ

ルエーテル、１，４－ジオキサンや１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタンやクロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノールや２－メチル－２－プロパノール等のアルコール系溶媒などが挙げられる。これらの溶媒は、２種類以上の混合物を用いてもよい。

有機溶媒の使用量は、Ｎ－保護ラクタム類（２）に対して、通常は１～１００重量倍の範囲、好ましくは２～２０重量倍の範囲である。

還元反応は、通常は、Ｎ－保護ピロリジノン類（２）を有機溶媒に溶解させた溶液に還元剤を滴下する方法によって実施されるが、還元剤を含む溶液中にＮ－保護ピロリジノン類（２）を含む溶液を滴下する方法によって実施してもよい。

還元反応の温度は、通常は－８０～３０℃の範囲、好ましくは－４０～１０℃の範囲である。

還元反応により、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）を含む反応溶液が得られる。この反応溶液は、通常は、未反応の還元剤等を除去するための後処理を行なう。

後処理方法としては、例えば、反応溶液と水とを混合させることにより、還元剤を加水分解し、必要に応じて、水と分液可能な有機溶媒を加えて分液することにより、還元剤が加水分解された無機成分を水層に分配し、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）を有機層に分配する方法などが挙げられる。

還元剤が加水分解して生成する無機成分が析出している場合には、濾過操作により除去してもよい。

反応溶液と混合させる水は、特に限定されず、中性の水であってもよく、塩基性水溶液であってもよく、酸性水溶液であってもよい。好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カ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、炭酸水素ナトリウムや炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、水酸化マグネシウムや水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸マグネシウムや炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩のような無機塩基水溶液が使用される。

酸性水溶液を用いる場合の酸としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸等が使用可能である。

これらの水、塩基や酸の使用量は特に限定されるものではない。還元剤の加水分解により生じた無機物を溶解させるために必要な量を使用することもできるし、還元剤の加水分解に必要なだけの量を使用し、生じた無機成分は濾過などにより除去してもよい。

上述した水と分液可能な有機溶媒としては例えば、ヘキサン、ヘプタンやシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼンやジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルや１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタンやクロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；メチルエチルケトンやメチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチルや酢酸ブチル等のエステル系溶媒等が挙げられる。

分液により得られた有機層は、さらに水洗浄、塩基性水洗浄又は酸性水洗浄

等を実施してもよい。

このようにして得られたＮ－保護ピロリジノール類（３）を含む溶液は、そのまま次工程に使用してもよいし、溶媒濃縮等により一旦単離してもよい。さらにカラムクロマトグラフィーや再結晶等の方法により精製されてもよい。

Ｎ－保護ピロリジノール類（３）におけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、Ｎ－保護ラクタム類（２）におけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6と同じ意味を表わす。

Ｎ－保護ピロリジノール類（３）の具体例としては、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－オール、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－２－オール、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－７－オール、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジクロロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－フェニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－オール、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－３－オール、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－３－エン－７－オール、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－オール、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－８－エン－３－オール、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－オール、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－フェニル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－オール、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－オール、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－オール、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－オール、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３，１，０］ヘキサン－３－オール、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－オール、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－７－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－８－オール、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクター７－エン－３－オール、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オール、およびこれらの光学活性体などが挙げられる。Ｎ－保護ラクタム類（２）として光学活性体を用いた場合、得られるＮ－保護ピロリジノール類（３）は、通常、光学活性体である。

次に本発明のＢ工程について説明する。

Ｂ工程は、Ａ工程で得られたＮ－保護ピロリジノール類（３）とシアノ化剤を酸触媒の存在下に反応させて、式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類［以下、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）と略記することもある］を得る工程である。

シアノ化剤としては、例えば、シアン化トリメチルシリル、シアン化水素、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等が挙げられる。好ましくはシアン化トリメチルシリルが用いられる。

上記のシアノ化剤の使用量は、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）に対して、通常は０．８～１０モル倍の範囲であり、好ましくは１～３モル倍の範囲である。

酸触媒としては、例えば、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体や三フッ化ホウ素・ジメチルスルフィド錯体等の三フッ化ホウ素錯体類、塩化亜鉛、塩化チタン（ＩＶ）、塩化錫（ＩＶ）、塩化アルミニウム、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等が挙げられる。酸触媒としては、三フッ化ホウ素錯体類が好ましく用いられる。

酸触媒を用いる場合、酸触媒の使用量は、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）に対して、通常は０．１～５モル倍の範囲であり、好ましくは０．５～３モル倍の範囲である。

前記のシアノ化反応は、通常は有機溶媒中で行われる。シアノ化反応に用いられる有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタンやシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼンやトリフルオロトルエン等の芳香族系溶媒；テトラヒドロフラン、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジエチルエーテル、１，４－ジオキサンや１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタンやクロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；アセトニトリルやプロピオニトリル等のニトリル系溶媒；酢酸エチルや酢酸ブチル等のエステル系溶媒などが挙げられる。これらの有機溶媒は、２種以上を混合して使用してもよい。

有機溶媒の使用量は、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）に対して、通常は１～１００重量倍の範囲、好ましくは２～２０重量倍の範囲である。

シアノ化反応における上述した原料や反応試剤の混合方法としては、例えば、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）とシアノ化剤とを酸触媒を含む溶液中に滴下する方法、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）とシアノ化剤を含む溶液中に酸触媒を滴下する方法、酸触媒とシアノ化剤を含む溶液中にＮ－保護ピロリジノール類（３）を滴下する方法、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）と酸触媒を含む溶液中にシアノ化剤を滴下する方法などが挙げられる。シアノ化反応における好ましい方法としては、酸触媒を含む溶液中に、Ｎ－保護ピロリジノール類（３）とシアノ化剤とを滴下する方法が挙げられる。

上記のシアノ化反応における反応温度は、通常は－１００～１０℃の範囲、好ましくは－８０～－１０℃の範囲である。

かかるシアノ化反応の終了後、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）を含む溶液が得られるが、反応終了後、通常、反応液中の過剰のシアノ化剤や酸触媒を除去するための後処理操作を行う。

後処理操作としては例えば、反応溶液と水を混合後、必要に応じて、水と分液可能な有機溶媒を加えて分液することにより、過剰のシアノ化剤と酸触媒や、これらが加水分解された無機成分を水層に分配させることができる。また、目的化合物であるＮ－保護シアノピロリジン類（４）を有機層に分配させることができる。さらに、後処理時のｐＨがアルカリ性ある方が、シアノ化剤、酸触媒及びこれらが加水分解された無機成分を効率的に水層に分配することができることから、上記後処理時に反応溶液と水を混合させた後、塩基を加えてアルカリ性にするか、反応溶液と混合する水として塩基性水溶液を使用することが好ましい。後処理操作におけるｐＨの範囲は、通常は７～１４の範囲であり、好ましくは９～１３の範囲である。

後処理操作に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウムや炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウムや炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩などの無機塩基が使用される。

上述した水と分液可能な有機溶媒としては例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルや１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタンやクロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；メチルエチルケトンやメチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチルや酢酸ブチル等のエステル系溶媒などが挙げられる。

得られた有機層はさらに水洗浄、または塩基性水洗浄、酸性水洗浄等を実施してもよい。

また、有毒なシアノ化剤を分解するため、酸化剤を用いて後処理操作を実施することが好ましい。酸化剤としては、例えば次亜塩素酸ナトリウムや過酸化水素等が用いられる。酸化剤による処理は塩基性条件下で行うことが好ましく、その際のｐＨの範囲は、通常は７～１４の範囲であり、好ましくは９～１３の範囲である。上記塩基性水溶液を用いた後処理の際に酸化剤を加えて処理を行ってもよい。

上記酸化剤を用いた処理の後さらに酸を用いて中和してもよく、またさらには過剰の酸化剤を分解する目的で還元剤による処理を行ってもよい。酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸やリン酸等の無機酸の水溶液、酢酸やクエン酸等の有機酸の水溶液等が挙げられる。還元剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウムやチオ硫酸ナトリウム等の水溶液が挙げられる。

このようにして得られたＮ－保護シアノピロリジン類（４）を含む溶液はそのまま次工程に使用してもよいし、溶媒濃縮等により一旦単離してもよい。さらにカラムクロマトグラフィーや再結晶等の方法により精製してもよい。

Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）におけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6はＮ－保護ピロリジノン類（２）において定義したR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6と同じ意味を表わす。

Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）としては、例えば、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボニトリル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－２－カルボニトリル、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－７－カルボニトリル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジクロロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－フェニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－カルボニトリル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－３－カルボニトリル、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－３－エン－７－カルボニトリル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－カルボニトリル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－８－エン－３－カルボニトリル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボニトリル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－フェニル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボニトリル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボニトリル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－カルボニトリル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－カルボニトリル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３，１，０］ヘキサン－３－カルボニトリル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－カルボニトリル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－７－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－８－カルボニトリル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクター７－エン－３－カルボニトリル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボニトリル等が挙げられる。

また、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）としては、上記例示化合物の光学活性体等が挙げられる。Ｎ－保護ピロリジノール類（３）として光学活性体を用いた場合、得られるＮ－保護シアノピロリジン類（４）は、通常、光学活性体である。

次に、本発明のＣ工程について説明する。

Ｃ工程は、Ｂ工程で得られたＮ－保護シアノピロリジン類（４）を塩基の存在下にアルコール類と反応させて、式（５）で示されるイミデート類［以下、イミデート類（５）と略記することもある］を中間体として得た後、酸で処理

して式（６）で示されるＮ－保護プロリン類［以下、Ｎ－保護プロリン類（６）と略記することもある］を得る工程である。

アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール、アリルアルコール、ベンジルアルコール、ｐ－メトキシベンジルアルコール等の炭素数１～１０のアルキルアルコール、炭素数２～１０のアルケニルアルコール、炭素数７～２０のアラルキルアルコールなどが挙げられる。

前記のアルコール類は、反応溶媒を兼ねて使用することができる。前記アルコール類の使用量は、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）に対して、通常は０．２～５０重量倍の範囲、好ましくは２～２０重量倍の範囲である。

また、前記アルコール類以外の反応溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；テトラヒドロフラン、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；アセトン、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系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；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－メチルピロリジノン等のアミド系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、単独でも、２種以上の混合物として用いてもよい。

塩基としては、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水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムや炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸付加塩；ナトリウムメトキシドやナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウムや水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカー７－エンやピリジン等の有機塩基等が挙げられる。

前記の塩基の使用量は、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）に対して、通常は０．５～１０モル倍の範囲であり、好ましくは１～５モル倍の範囲である。

Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）からイミデート類（５）を得る際の反応温度は、通常は－３０～３０℃の範囲であり、好ましくは－２０～１０℃の範囲である。

上記反応で得られたイミデート類（５）を含む溶液は、酸性水と混合するなどの酸処理によりＮ－保護プロリン類（６）に誘導することができる。

酸性水による処理は、例えば、イミデート類（５）を含む反応溶液中に酸性水を加える方法、酸性水中に上記反応溶液を加える方法、前記反応溶液と水とを混合させた後、酸性水を加える方法などが挙げられる。

上述した反応時にはイミデート類（５）の分解、Ｎ－保護プロリン類（６）におけるエステル基の加水分解やＮ－保護プロリン類（６）におけるＮ－保護基の脱保護等の副反応が生じないようにするために、反応温度は、通常は－２０～２０℃の範囲、好ましくは－１０～１０℃の範囲で行うことが好ましい。また、上述した副反応や分解反応を抑えるために、上記の反応溶液と酸性水と

を、滴下時のｐＨが中性を保つように併注してもよい。

上記の酸性水としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸やリン酸等の無機酸の水溶液、酢酸やクエン酸等の有機酸の水溶液等が挙げられる。

これらの酸の使用量は、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）に対して、通常は１～２０モル倍の範囲であり、好ましくは、イミデート類（５）を得る反応の際に使用した塩基を中和するのに要した酸の量に、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）に対して０．５～２モル倍の酸を加えた量である。

反応溶液中のＮ－保護プロリン類（６）は、必要に応じて水と分液可能な有機溶媒を加えて、Ｎ－保護プロリン類（６）を有機層に分配させることにより得ることができる。

分配の際に使用する水と分液可能な有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；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系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒等が挙げられる。

有機溶媒の使用量は、Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）に対して、通常は１～１００重量倍の範囲、好ましくは２～２０重量倍の範囲である。

得られた有機層は、さらに水洗浄、塩基性水洗浄や酸性水洗浄等を実施してもよい。

このようにして得られたＮ－保護プロリン類（６）を含む溶液は、そのまま次工程に使用してもよいし、溶媒濃縮等により一旦単離してもよい。さらにカラムクロマトグラフィーや再結晶等の方法により精製されてもよい。

Ｎ－保護プロリン類（６）におけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、Ｎ－保護ピロリジノン類（２）において定義したR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6と同じ意味を表わす。

また、R^7は、置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～１０のアルケニル基又は置換基を有していてもよい炭素数７～２０のアラルキル基を表わす。

Ｎ－保護プロリン類（６）の具体例としては、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボン酸メチルエステル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－２－カルボン酸メチルエステル、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－７－カルボン酸メチルエステル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジクロロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、３－ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル－１－フェニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－カルボン酸メチルエステル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－３－カルボン酸メチルエステル、８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－３－エン－７－カルボン酸メチルエステル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－カルボン酸メチルエステル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－８－エン－３－カルボン酸メチルエステル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボン酸メチルエステル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－フェニル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボン酸メチルエステル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３－ジメチル－２－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボン酸メチルエステル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－カルボン酸メチルエステル、４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－カルボン酸メチルエステル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３，１，０］ヘキサン－３－カルボン酸メチルエステル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－カルボン酸メチルエステル、７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－７－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－８－カルボン酸メチルエステル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［３．３．０］オクタ－７－エン－３－カルボン酸メチルエステルや２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸メチルエステルなどの化合物が挙げられる。

また、これらの化合物におけるメチルエステル基が、エチルエステル基、ｎ－プロピルエステル基、イソプロピルエステル基、ｎ－ブチルエステル基、ｓｅｃ－ブチルエステル基、イソブチルエステル基、ｔｅｒｔ－ブチルエステル基、アリルエステル基、ベンジルエステル基やｐ－メトキシベンジルエステル基に置換された化合物等も挙げられる。

さらに、前述した各化合物の光学活性体も挙げられる。Ｎ－保護シアノピロリジン類（４）として光学活性体を用いた場合、得られるＮ－保護プロリン類（６）は、通常、光学活性体である。

次に本発明のＤ工程について説明する。

Ｄ工程は、Ｃ工程で得られたＮ－保護プロリン類（６）を酸で処理して、Ｎ－保護プロリン類（６）におけるＮ－保護基を脱保護して、式（１）で示されるプロリン誘導体［以下、プロリン誘導体（１）と略記することもある］を得る工程である。

脱保護反応方法としては、例えば、Ｎ－保護プロリン類（６）を溶媒に溶解させた溶液中に酸又は酸を含む溶液を滴下する方法、Ｎ－保護プロリン類（６）を溶媒に溶解させた溶液中に気体状態の酸を吹き込む方法、酸又は酸を含む

溶液中にＮ－保護プロリン類（６）含む溶液を滴下する方法等が挙げられる。

上記の酸としては、例えば、塩化水素や臭化水素や硫酸等の無機酸類、またはメタンスルホン酸やトリフルオロ酢酸等の有機酸類が挙げられる。

上述した酸の使用量は、Ｎ－保護プロリン類（６）に対して、通常は０．５～２０モル倍の範囲であり、好ましくは１～１０モル倍の範囲である。

脱保護反応は、通常は溶媒中で行われる。上記の溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール等のアルコール系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；テトラヒドロフラン、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；並びに水等が挙げられる。これらの溶媒は、単独でも２種以上の混合物として用いてもよい。

アルコール系溶媒及びエステル系溶媒を使用する場合、Ｎ－保護プロリン類（６）のエステル基とのエステル交換反応が起きないように、Ｎ－保護プロリン類（６）中のエステル基R^7に対応するアルコール系溶媒又はエステル系溶媒を使用することが好ましい。

例えば、Ｎ－保護プロリン類（６）中におけるR^7がメチル基である化合物を製造する場合、対応するアルコール系溶媒としてメタノールを使用することが好ましい。また、R^7がエチル基である化合物を製造する場合は、対応するエステル系溶媒としては酢酸エチルを使用することが好ましい。

上記の有機溶媒の使用量は、Ｎ－保護プロリン類（６）に対して、通常は０．５～１００重量倍の範囲であり、好ましくは１～２０重量倍の範囲である。

脱保護反応における反応温度は、通常は－２０～１００℃の範囲であり、好ましくは０～５０℃の範囲である。

かくしてプロリン誘導体（１）が得られるが、上記脱保護反応終了後には、通常、プロリン誘導体（１）は反応で使用した酸の付加塩として存在しており、反応溶液を濃縮乾固させることでプロリン誘導体（１）の酸付加塩を取り出すことができる。

また、反応終了後にプロリン誘導体（１）の酸付加塩が固体として析出している場合には、濾過等の方法により、目的物であるプロリン誘導体（１）の酸付加塩を単離することができる。さらにプロリン誘導体（１）の酸付加塩の析出量が少ない場合には、プロリン誘導体（１）の酸付加塩に対して貧溶媒を加えることにより、その析出量を増加させることもできる。また、プロリン誘導体（１）の酸付加塩が析出していない場合も、貧溶媒を加えることによって、プロリン誘導体（１）の酸付加塩を結晶化させることができ、固体として取り出すことができる。

また、脱保護反応終了後の反応溶液を冷却することにより、プロリン誘導体

（１）の酸付加塩を結晶化させてもよく、プロリン誘導体（１）の酸付加塩の析出量を増加させることもできる。

上記の貧溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；テトラヒドロフラン、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒等の有機溶媒が挙げられる。これらの有機溶媒は、単独でも２種以上の混合物として用いてもよい。

上述した有機溶媒の使用量は、Ｎ－保護プロリン類（６）に対して、通常は０～２００重量倍の範囲、好ましくは１～５０重量倍の範囲である。

得られたプロリン誘導体（１）の酸付加塩は、さらに再結晶等の方法で精製してもよい。

遊離のプロリン誘導体（１）は、例えば、上記操作で得られたプロリン誘導体（１）の酸付加塩の固体を水および水と分液可能な有機溶媒と混合し、塩基を用いて付加塩を形成している酸を中和することにより、有機溶媒中に遊離のプロリン誘導体（１）を抽出することができる。また、脱保護反応後に得られる反応溶液に使用した酸を中和するための塩基と水、および必要に応じて水と分液可能な有機溶媒を加えて抽出することによっても、有機溶媒中に遊離のプロリン誘導体（１）を得ることができる。

有機溶媒による抽出操作は繰り返し行ってもよい。また、無機塩等を添加して抽出効率を高くすることもできる。

水と分液可能な有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒；メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，２－ジメトキエタン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロブタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；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系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒等が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カ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；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のアルカリ金属リン酸塩等の無機塩基；トリエチルアミン、ピリジンやピペリジン等の有機塩基；アンモニア等が挙げられる。

抽出効率を高くするために添加する無機塩は、特に限定されるものではなく、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

得られた有機層は、遊離のプロリン誘導体（１）を含んでおり、さらに有機溶媒を濃縮するなどの方法で目的とする遊離のプロリン誘導体（１）を単離することができる。遊離のプロリン誘導体（１）は、脱水反応を起こして、例えば、ジケトピペラジンのごとき２量化物等を形成することがあるので、有機溶

媒の濃縮はできる限り低温、通常、－１０℃～４０℃程度で行うことが好ましい。有機溶媒の濃縮等により得られた遊離のプロリン誘導体（１）は、カラムクロマトグラフィーや再結晶等の方法で精製されていてもよい。

また、本発明の製造方法は、上記したＡ工程、Ｂ工程及び以下のＥ工程の３工程を含む方法でもある。

本発明のＥ工程について説明する。

Ｅ工程は、Ａ工程およびＢ工程を経て得られる式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類にアルコール類と酸を反応させて、式（１）で示されるプロリン誘導体もしくはこれらの酸付加塩を製造する工程である。

Ｅ工程は、Ｄ工程における原料化合物のＮ－保護プロリン類（６）の代りにＮ－保護シアノピロリジン類（４）を使用する以外は、Ｄ工程と同様に実施することができる。用いられるアルコール類、酸としては、前記と同じものが挙げられる。

プロリン誘導体（１）において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6はＮ－保護ピロリジノン類（２）において定義したR^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6と同じ意味を表わす。

また、R^7はＮ－保護プロリン類（６）において定義したR^7と同じ意味を表わす。

プロリン誘導体（１）としては、例えば、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボン酸メチルエステル、３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－２－カルボン酸メチルエステル、８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－７－カルボン酸メチルエステル、６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、６，６－ジクロロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、１－フェニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルエステル、４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－カルボン酸メチルエステル、４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－３－カルボン酸メチルエステル、８－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－３－エン－７－カルボン酸メチルエステル、４－アザトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－カルボン酸メチルエステル、４－アザトリシクロ［５．２．２．$0^{2,6}$］ウンデカ－８－エン－３－カルボン酸メチルエステル、３，３－ジメチル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボン酸メチルエステル、３－フェニル－２，４－ジオキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボン酸メチルエステル、３，３－ジメチル－２－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－６－カルボン酸メチルエステル、４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－３－カルボン酸メチルエステル、４－アザ－１０－オキサトリシクロ［５．２．１．$0^{2,6}$］デカ－８－エン－３－カルボン酸メチルエステル、２－アザビシクロ［３，１，０］ヘキサン－３－カルボン酸メチルエステル、２－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－カルボン酸メチルエステル、７－アザビシクロ［４．３．０］ノナン－８－カルボン酸メチルエステル、２－アザビシクロ［３．３

．０］オクター７－エン－３－カルボン酸メチルエステル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸メチルエステル等が挙げられる。

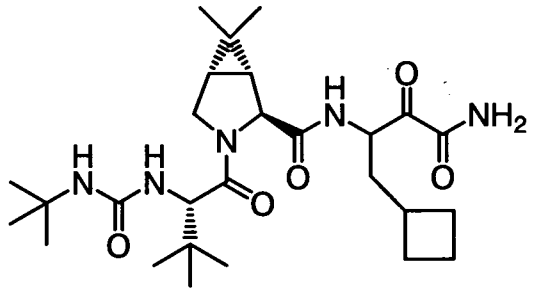
また、上記のメチルエステルがエチルエステル、ｎ－プロピルエステル、イソプロピルエステル、ｎ－ブチルエステル、ｓｅｃ－ブチルエステル、イソブチルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルエステル、アリルエステル、ベンジルエステル又はｐ－メトキシベンジルエステルで置換された化合物等が挙げられる。

さらに、上述したプロリン誘導体（１）に塩化水素、臭化水素や硫酸等の無機酸が付加した酸付加塩、並びに、メタンスルホン酸やトリフルオロ酢酸等の有機酸が付加してなる酸付加塩も例示される。

さらには、上述したプロリン誘導体（１）又はその酸付加塩の光学活性体も挙げられる。Ｎ－保護プロリン類（６）として光学活性体を用いた場合、得られるプロリン誘導体（１）又はその酸付加塩は、通常、光学活性体である。

本発明によれば、対応するピロリジノン類から、プロリン誘導体（１）又はその酸付加塩を、簡便に工業的に有利に製造することが可能となる。

本発明で得られるプロリン誘導体（１）又はその酸付加塩は、化学原料や医農薬中間体として有用であり、例えば、抗Ｃ型肝炎薬（ＨＣＶ薬）の一種である下記化合物（ＷＯ２００４／１１３２９５参照）の製造中間体として好適に使用し得る。



実施例

以下、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明がこれらの実施例によって限定されるものではないことは言うまでもない。

実施例１

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールの合成例

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン２５．０ｇ（１１１ｍｍｏｌ）とテトラヒドロフラン２５ｇを混合して、－１０℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（１ｍｏｌ／ｌ）１０５ｇを３時間かけて－１０℃で滴下した。滴下終了後に同温度で１時間撹拌した後、反応液を２０℃まで昇温した。昇温後、２％水酸化ナトリウム水溶液２２ｇを滴下した後、２５℃で撹拌した。析出した結晶を濾過後、濾液を得た。

次に、得られた濾上物をテトラヒドロフラン８０ｇで洗浄して洗浄液を得た。

上記の濾液と洗浄液とを混合して得た溶液を、２％水酸化ナトリウム水溶液２２ｇで３回洗浄した。なお、この洗浄は、撹拌下の混合と静置下の分液を含む。

得られた有機層を１５％食塩水２２ｇで２回洗浄した。洗浄後に得られた有機層を減圧条件下に濃縮した後、得られた濃縮残分にトルエン７５ｇと水２５ｇを加えて混合後、分液した。

得られた有機層を減圧下に濃縮して溶媒を留去後、（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール２４．１ｇ（１０６ｍｍｏｌ）を含む溶液２５．０ｇを得た。

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オンに対する収率は、９５．５％であった。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールの定量は、高速液体クロマトグラフィーにより求めた。カラムは、アジレント社製のＺＯＲＢＡＸ　ＳＢ－Ｐｈｅｎｙｌ、４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ，５μｍを使用した。

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールの^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）の測定結果を、下記に示す。

δ＝５．２２～４．９９ｍ（１Ｈ），３．４３ｄｄ（１Ｈ），３．２４ｄｄ（１Ｈ），１．３８ｓ（９Ｈ），１．４７～１．１３ｍ（２Ｈ），０．９６ｓ（３Ｈ），０．８２ｓ（３Ｈ）

実施例２

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールの合成例

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン１１．０ｇ（４９ｍｍｏｌ）とテトラヒドロフラン１９６ｇを混合して、－２０℃に冷却した後、水素化ホウ素トリエチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液（１ｍｏｌ／ｌ）５９ｍｌを－２０℃で滴下した。滴下終了後、同温度で２時間撹拌した後、７％炭酸水素ナトリウム水溶液１４２ｇを加えて、０℃まで昇温した。昇温後、３０％過酸化水素水１３ｇを滴下した。０℃で３０分撹拌した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。溶媒留去後に得られた残渣に、水１００ｍｌとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１００ｍｌを加えて混合後、分液した。さらに分液後に得られた水層を、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１００ｍｌを用いて２回抽出分液操作を行った。得られた有機層を合せて得た溶液に硫酸ナトリウムを加えて混合した後、固体を濾過により除去し、濾液を減圧下に濃縮して溶媒を留去後、白色固体状の３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール１１．０ｇを得た。３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オンに対する３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールの収率は、収率９８．５％であった。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールの^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）による測定結果を下記に示す。

δ＝５．４８～５．４５ｍ（１Ｈ），３．４２ｄｄ（１Ｈ），３．２４ｄ（

1H），1．49～1．44m（1H），1．40s（9H），1．31～1．26m（1H），1．17s（3H），0．98s（3H）

実施例3

3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オールの合成例

3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オン0．50g（2．2mmol）とテトラヒドロフラン12．5mlを混合して、－78℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（1mol／l）3．3mlを、－70℃以下を保つようにして1時間かけて滴下した。

滴下終了後、同温度で1．5時間撹拌した後、水8．7mlを加えて、25℃に昇温した。さらに水5mlとメチル－tert－ブチルエーテル10mlを加えた後、析出した固体を濾過により除去した。得られた濾液を分液し、メチル－tert－ブチルエーテル10mlを用いて水層を、再度抽出して分液した。得られた有機層をすべて合せて混合し、硫酸マグネシウムを加えて混合した後、固体を濾過により除去した。得られた濾液を減圧下に濃縮して溶媒を留去した後、白色固体状の3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オールの0．48gを得た。3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オンに対する収率は、94．4％であった。

実施例4

3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オールの合成例

3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オン0．20g（0．89mmol）とメタノール10mlを混合して、－10℃に冷却した後、水素化ホウ素リチウム0．072g（3．3mmol）とテトラヒドロフラン15mlからなる溶液を2回に分けて－10℃で滴下した。同温度にて17時間撹拌した後、水2gを加えて、25℃に昇温した。さらに水15mlとメチル－tert－ブチルエーテル30mlを加えて混合、分液した。得られた有機層に硫酸マグネシウムを加えて混合後、固体を濾過により除去し、3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オール0．16gを含む溶液を、3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オンに対する収率80．1％で得た。

実施例5

3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オールの合成例

3－tert－ブトキシカルボニル－6，6－ジメチル－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－2－オン0．50g（2．2mmol）とテトラヒドロフラン5mlからなる溶液を、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液（1mol／l）の2．2mlに－10℃で1時間かけて滴下し、－10℃で1．5時間撹拌した。この溶液に水0．13gを加え、さらに1

０％水酸化ナトリウム水溶液０．３２ｇを加えた後、２５℃に昇温した。さらに水５ｍｌとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌを加えた後、析出した固体を濾過により除去した。得られた濾液を分液し、有機層に硫酸マグネシウムを加えて混合した後、固体を濾過することにより除去し、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール０．３８ｇを含む溶液を、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オンに対する収率７７．５％で得た。

実施例６

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体１．９７ｇとトルエン６．２ｍｌを混合して、－６０℃に冷却した。これに実施例１と同様の方法で得られた（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール１．４５ｇ（６．４ｍｍｏｌ）を含むトルエン溶液５．８ｇとシアン化トリメチルシリル１．３７ｇとトルエン２．５ｍｌとを混合した溶液を、－６０～－５５℃で３時間かけて滴下した。滴下終了後、－６０～－５５℃で撹拌した後、８％炭酸水素ナトリウム水溶液３５ｇを加えて、２５℃に昇温後、分液した。水層はトルエン１０ｍｌを用いて、再度、抽出分液操作を行った。得られた有機層を合せて混合して、これに硫酸マグネシウムを加えて混合した後、固体を濾過により除去した。得られた溶液は、一部減圧濃縮により溶媒を留去して、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．３５ｇ（５．７ｍｍｏｌ）を含む溶液６．６８ｇを得た。

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、８９．３％であった。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの定量は、ガスクロマトグラフィーにより求めた［カラムは、Ｊ＆Ｊ社製のＤＢ－１、０．２５ｍｍφ×３０ｍ，０．２５μｍ］。

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの融点は、４５～４６℃であった。また、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）データを下記に示す。

δ＝５．２２～４．９９ｍ（１Ｈ），３．４３ｄｄ（１Ｈ），３．２４ｄｄ（１Ｈ），１．４７～１．１３ｍ（２Ｈ），１．３８ｓ（９Ｈ），０．９６ｓ（３Ｈ），０．８２ｓ（３Ｈ）

実施例７

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメ

チル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体とトルエンを混合して－４０℃に冷却し、この混合液中に、（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールとシアン化トリメチルシリルとからなるトルエン溶液を、－４５～－４０℃で７時間かけて滴下した以外は実施例６と同様にして、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．３４ｇ（５．７ｍｍｏｌ）を含む溶液７．０１ｇを得た。

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、８８．６％であった。

実施例８

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体とトルエンを混合して－２５℃に冷却し、（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールとシアン化トリメチルシリルとからなるトルエン溶液を－２５～－２０℃で３時間かけて滴下した以外は実施例６と同様にして、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．１２ｇ（４．７ｍｍｏｌ）を含む溶液６．６６ｇを、（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率７３．９％で得た。

実施例９

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体０．８１ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１１．６ｍｌを混合して、－４０℃に冷却した。この液中に、実施例１と同様の方法で得られた（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール０．６０ｇ（２．６ｍｍｏｌ）を含むトルエン溶液２．４０ｇとシアン化トリメチルシリル０．５３ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル４．６ｍｌとを混合した液を－４５～－３５℃で３時間かけて滴下した。滴下終了後、－４５～－３５℃で４時間撹拌した後、８％炭酸水素ナトリウム水溶液１６ｇを加えて、２５℃に昇温後、分液した。分液により得られた水層は、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌを用いて再度抽出分液操作を行った。得られた有機層を合せ、これに硫酸マグネシウムを加えて混合した後、固体を濾過により除去した。得られた溶液は減圧下に濃縮して溶媒の一部を留去後、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル０．４９ｇ（２．１ｍｍｏｌ）を含む溶液６．０６ｇを、（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率７９．２％で得た。

実施例１０

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

反応に用いたメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルを１－クロロブタンに変更した以外は実施例９と同様にして、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル０．４７ｇ（２．０ｍｍｏｌ）を含む溶液６．０４ｇを、（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率７７．７％で得た。

実施例１１

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

反応に用いたメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルをｎ－ヘプタンに変更した以外は実施例９と同様にして、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル０．３８ｇ（１．６ｍｍｏｌ）を含む溶液６．００ｇを得た。（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、６１．５％であった。

実施例１２

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

実施例３と同様の方法で得られた３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール０．２０ｇ（０．８８ｍｍｏｌ）とシアン化トリメチルシリル０．１９ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１４ｍｌとを混合した液を－７８℃に冷却して、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体０．２７ｇを－７８～－６８℃で滴下した。同温度で３時間保温した後、－４０℃に昇温して同温度で４時間保温した。これに７％炭酸水素ナトリウム水溶液５．３ｇを加えて、２５℃に昇温後、分液した。水層からメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌを用いてさらに２回抽出分液操作を行った。得られた有機層をすべて混合して、これに硫酸ナトリウムを加えて混合した後に、固体を濾過により除去した。得られた溶液を一部、減圧下に濃縮することにより溶媒を留去して、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル０．１７ｇ（０．７３ｍｍｏｌ）を含む溶液０．２０ｇを得た。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、８３．２％であった。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ

［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）の結果を以下に示す。

δ＝４．４１～４．３０ｄ（１Ｈ），３．６３～３．５４ｍ（１Ｈ），３．４９～３．３６ｍ（１Ｈ），１．７６～１．４２ｍ（２Ｈ），１．４９ｓ（９Ｈ），１．１０ｓ（３Ｈ），０．９１ｓ（３Ｈ）

実施例１３

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体０．２７ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌを混合して、－４０℃に調整した。この混合液中にシアン化トリメチルシリル０．１８ｇを加えた後、実施例３と同様の方法で得た３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール０．２０ｇ（０．８８ｍｍｏｌ）を含むトルエン溶液０．７７ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル４ｍｌとを混合した液を、－４５～－３５℃で滴下した。同温度で３時間保温した後、７％炭酸水素ナトリウム水溶液５．３ｇを加えて、２５℃に昇温後、分液した。水層はメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル２０ｍｌを用いて再度、抽出分液操作を行った。得られた有機層を全て混合後、硫酸マグネシウムを加えて混合した後に固体を濾過により除去した。得られた溶液の一部を減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル０．１４ｇ（０．６４ｍｍｏｌ）を含む溶液２．０３ｇを得た。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、７２．３％であった。

実施例１４

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

実施例３と同様の方法で得た３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール０．２０ｇ（０．８８ｍｍｏｌ）とメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１２ｍｌとを混合した液を、－７８℃に冷却した。

この混合液中に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体０．２７ｇを加えた後、シアン化トリメチルシリル０．１８ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル２ｍｌとからなる溶液を－８０～－７０℃で滴下した。同温度で４時間撹拌した後、７％炭酸水素ナトリウム水溶液５．３ｇを加えて、２５℃に昇温後、分液した。水層はメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌを用いて、再度、抽出分液操作を行った。得られた有機層の全てを混合後、硫酸ナトリウムを加えて混合した。次いで、固体を濾過により除去した。得られた溶液の一部を減圧下に濃縮することにより溶媒を留去した後、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル０．１０ｇ（０．５２ｍｍｏｌ）を含む溶液２．１７ｇを得た。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、５９．６％であった。

実施例１５

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの合成例

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体１．９７ｇとトルエン７．５ｇを混合して、－４０℃に冷却した。この冷却液中に、実施例１と同様の方法で得た（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール１．５０ｇ（６．６ｍｍｏｌ）を含むトルエン溶液６．０ｇとシアン化トリメチルシリル１．３７ｇとトルエン２．５ｍｌとを混合した溶液を、－４０℃で７時間かけて滴下した後、同温度で１時間保温した。得られた溶液を、０～１０℃に冷却した水７．５ｇ中に０～１０℃で滴下し、次いで４０％水酸ナトリウム水溶液３．５ｇを加え、さらに８％次亜塩素酸ナトリウム水溶液を加えた後、室温で１時間攪拌した。遊離シアンを検出するテストキット(共立理化学研究所　型式 WAK-CN)を用いて溶液中の残存シアンを測定したところ、残存シアンは検出されなかった。

攪拌後の溶液中に硫酸を加えてｐＨ７～８に調整した後、分液した。得られた有機層を水７．５ｇで洗浄して、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．３４ｇ（５．７ｍｍｏｌ）を含む溶液２０．５ｇを得た。

（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オールに対する収率は、８５．７％であった。

実施例１６

メチル　（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデートおよび（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルの合成例

実施例９と同様の方法で得られた（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル３６．５ｇ（１５４ｍｍｏｌ）を含む溶液５６．０ｇとメタノール３４９ｇと炭酸カリウム５３．４ｇを混合後、０℃に冷却して０℃で９時間撹拌した。

メチル　（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート４０．０ｇ（１４９ｍｍｏｌ）を含む溶液を得た。

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルに対する収率は、９６．５％であった。

上述したメチル　（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート４０．０ｇ（１４９ｍｍｏｌ）を含む溶液中に、０℃で７％塩酸

４９１ｇを１時間かけて滴下後、０℃で８時間撹拌後、減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１８２ｇを加えて分液した。水層はメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１８２ｇを用いて、再度、抽出分液操作を行った。得られた有機層のすべてを混合後、水１０９ｇを加えて混合し、分液した。得られた有機層を減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、さらにトルエン１０９ｇを加えた後に、減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル４０．６ｇ（１５１ｍｏｌ）を含む溶液７５．０ｇを得た。

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルに対する収率は、９７．３％であった。

実施例１７

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸エチルの合成例

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．００ｇ（４．２ｍｍｏｌ）を含む溶液１．３５ｇと、エタノール２５ｍｌと、炭酸カリウム１．４６ｇとを、２０～３０℃で７０時間撹拌した後、２０～３０℃で７％塩酸１３．５ｇを滴下後、３時間撹拌した。減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌと水１０ｍｌを加えて混合後、分液した。次に、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌにより水層を抽出、分液する操作を２回繰り返した。得られた有機層をすべて混合後、この有機層中に硫酸ナトリウムを加えて混合後、固体を濾過することにより除去した。得られた溶液を減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸エチルを１．３８ｇ含む溶液を得た。この溶液中には、原料化合物である３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルの約１０％が残存していた。

得られた溶液中に、再度、エタノール２５ｍｌと炭酸カリウム１．４６ｇを加えて、２０～３０℃で１７時間撹拌した後、２０～３０℃で７％塩酸１３．５ｇを滴下後、２時間撹拌した。減圧下に濃縮することにより溶媒を留去後、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌと水１０ｍｌを加えて混合後、分液した。さらに、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍｌを用いて、水層の抽出分液操作を２回行った。得られた有機層を全て混合後、この有機層中に硫酸ナトリウムを加えて混合した。次いで、固体を濾過後、得られた濾液を、減圧下に濃縮して溶媒を留去した。留去後、１．１８ｇ（４．２ｍｍｏｌ）の３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸エチルを含む溶液１．３４ｇを得た。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸エチルエステルの３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルに対する収率は、９８．６％であった。

実施例１８

メチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデートの合成例

実施例９と同様の方法で得た（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．００ｇ（４．２３ｍｍｏｌ）を含む溶液１．４２ｇとメタノール５．０ｇと炭酸カリウム１．４７ｇを混合して、０℃に冷却し、０℃で２０時間攪拌した。この溶液に０℃で水５．０ｇとトルエン５．０ｇを加えて分液操作を行った。水層はトルエン２．５ｇを用いて再度抽出分液操作を行った。得られた有機層すべてを混合して、減圧濃縮により溶媒を留去し、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート１．０６ｇ（３．９５ｍｏｌ）を含む油状物質１．１５ｇを得た。メチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデートの（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルに対する収率は９３．４％であった。

メチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデートの^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）の結果を以下に示す。

δ＝４．１４～４．０１ｄ（１Ｈ），３．８１ｓ（３Ｈ），３．６４～３．４３ｍ（２Ｈ），１．５１～１．２８ｍ（２Ｈ），１．３９（９Ｈ），１．０３ｓ（３Ｈ），０．９３ｓ（３Ｈ）

実施例１９

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩の合成例

メタノール６．８２ｋｇに塩化水素ガス１．８０ｋｇを溶解させた溶液に、実施例１６と同様の方法で得た（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル６．６８ｋｇ（２４．８ｍｏｌ）を含むトルエン溶液９．１３ｋｇを３時間かけて２５～３０℃で滴下し、トルエン４．２ｋｇを加えて、２５～３０℃で４時間撹拌した。メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル２８．０ｋｇを加え、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩の種晶を３０℃で加えた。続いてメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル７８．７ｋｇを２時間かけて滴下した後、－５℃まで１１時間かけて冷却し、－５℃で３時間撹拌した。析出した結晶を濾過した後、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１３．３ｋｇを用いて３回洗浄を行った。得られた結晶４．９４ｋｇを減圧乾燥後、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩を含む結晶を４．４７ｋｇ（２１．７ｍｏｌ）得た。

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルに対

する（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩の収率は、９１．０％であった。

次に、得られた結晶７９．６ｇ［（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩７２．０ｇを含む］と２－プロパノール２７４ｇを混合して、４５～５０℃に昇温して結晶を溶解した。この溶液に（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩の種晶を３８℃で加えた。３８℃で３０分撹拌後、－５℃まで９時間かけて冷却した。－５℃で１時間撹拌後、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル２７４ｇを３時間かけて滴下し、さらに－５℃で保温した。析出した結晶を濾過後、２－プロパノール３６ｇとメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル３６ｇからなる溶液で２回洗浄を行い、さらにメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル７２ｇを用いて洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥後、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の結晶６４．２ｇを、再結晶操作時の収率８９．２％で得た。

また、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルからの通産収率は、８１．２％であった。

実施例２０

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩の合成例

塩化水素を２０重量％含むメタノール溶液１７３ｇ中に、２０℃で、実施例１６と同様の方法で得られた（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル８６．３ｇ（３２１ｍｍｏｌ）を含むトルエン溶液１５２ｇとトルエン１２．０ｇとを混合した溶液を滴下した。トルエン８．６ｇを加えて２０℃で５時間撹拌した。この溶液にメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０３６ｇを加えた後、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩の種晶を加え、さらにメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル６９０ｇを１時間かけて滴下した。得られた混合液を０℃まで２時間かけて冷却した。０℃で２時間撹拌後、析出した結晶を濾過後、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル２１０ｇを用いて洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥して、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の結晶５３．８ｇを得た。

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルに対する（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の収率は、８１．６％であった。

実施例２１

６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の合成例

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ

［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル０．３２ｇ（１．２ｍｍｏｌ）と、塩化水素を１５重量％含む酢酸エチル溶液１．１６ｇとを２５℃で混合後、２５℃で保温した。

３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルの消失を確認した後、反応液を減圧下に濃縮することにより溶媒を留去した。得られた濃縮残分にトルエン０．３２ｇとメタノール０．５ｍｌを加え、４０℃に昇温して析出していた結晶を溶解した。得られた溶液中にメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル１．６ｍｌを滴下した。析出した結晶を含むスラリーを０℃まで冷却した。スラリー液を濾過して得た結晶を、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルを用いて洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥して、６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル　塩酸塩０．１１ｇ（０．５３ｍｍｏｌ）を得た。

６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の収率は、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチルに対して、４４．９％であった。

実施例２２

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の合成例

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル１．００ｇ（４．２３ｍｍｏｌ）と、塩化水素を２０重量％含むメタノール溶液７．００ｇとを、２０℃～３０℃で混合後、同温度で保温した。原料化合物の消失を確認した後、反応液を減圧下に濃縮することにより溶媒を留去して、（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩０．５５ｇ（２．６７ｍｍｏｌ）を含む油状物質１．０６ｇを得た。

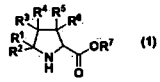
（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリルに対する（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸メチル塩酸塩の収率は、６３．１％であった。

産業上の利用可能性

本発明の製造法で得られるプロリン誘導体は、化学原料や医農薬中間体として有用である。

請 求 の 範 囲

1．下記Ａ～Ｄの４工程を含む、下記式（１）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法。



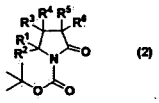
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 およびR^6 のうち任意の２つが結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しており、かかるポリメチレン基を構成する１つまたは互いに隣接しない２つのメチレン基が酸素原子に置き換わっていてもよく、ポリメチレン基を構成する１つまたは２つのエチレン基がビニレン基に置き換わっていてもよく、ポリメチレン基を構成する互いに隣接しない２つのメチレン基同士が、酸素原子、メチレン基、エチレン基またはビニレン基を介して結合していてもよく、

上記ポリメチレン基を構成しないR^1、R^2、R^3、R^4、R^5 およびR^6 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数１～１０のアルキル基、置換基を有していてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数２～１０のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数６～２０のアリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、－OR_a基、又は－SR_b基を表わし、R_aおよびR_bは、それぞれ独立して、水素原子、炭素数２～１０のアルキルカルボニル基、炭素数７～２０のアリールカルボニル基、炭素数７～２０のアラルキル基、炭素数２～１０のアルコキシアルキル基、炭素数３～１０のトリアルキルシリル基、炭素数１～１０のアルキル基、炭素数６～２０のアリール基を表し、

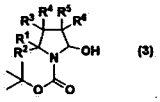
R^7 は置換基を有していてもよい炭素数１～１０の直鎖状アルキル基、炭素数２～１０の分岐鎖状アルキル基、炭素数２～１０の直鎖状アルケニル基、炭素数３～１０の分枝状アルケニル基又は炭素数７～２０のアラルキル基を表わす。]

（Ａ工程）

下記式（２）で示されるＮ－保護ピロリジノン類に還元剤を反応させて、下記式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類を製造する工程。



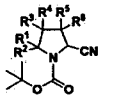
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 およびR^6 は上記と同じ意味を表わす。]



[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 およびR^6 は上記と同じ意味を表わす。]

（Ｂ工程）

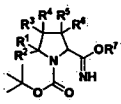
Ａ工程で得られた式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類にシアノ化剤を反応させて、下記式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類を製造する工程。



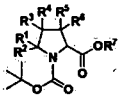
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。]

（C工程）

B工程で得られた式（4）で示されるN－保護シアノピロリジン類に、アルコール類と塩基を反応させて、下式（5）で示されるイミデート類を得、該イミデート類を酸で処理して、下式（6）で示されるN－保護プロリン類を製造する工程。



[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、上記と同じ意味を表わす。
]

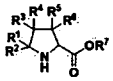


[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、上記と同じ意味を表わす。
]

（D工程）

C工程で得られた式（6）で示されるN－保護プロリン類を酸で処理して、上式（1）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩を製造する工程。

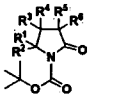
2．下記のA、BおよびEの3工程を含む、下記式（1）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩の製造方法。

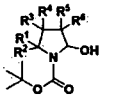


[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、 R^6およびR^7は、前記と同じ意味を表わす。]

（A工程）

下記式（2）で示されるN－保護ピロリジノン類に還元剤を反応させて、下記式（3）で示されるN－保護ピロリジノール類を製造する工程。



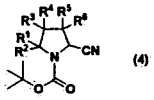


[式（2）および（3）中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。]

（B工程）

A工程で得られた式（3）で示されるN－保護ピロリジノール類にシアノ化

剤を反応させて、下記式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類を製造する工程。



(4)

［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は上記と同じ意味を表わす。］

（Ｅ工程）

Ｂ工程で得られた式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類にアルコール類と酸を反応させて、式（１）で示されるプロリン誘導体又はその酸付加塩を製造する工程。

３．R^1およびR^2が、水素原子であるクレーム１または２記載の製造方法。

４．R^3およびR^5が、水素原子であるクレーム１～３のいずれかに記載の製造方法。

５．R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しているクレーム１～４のいずれかに記載の製造方法。

６．R^4およびR^6が、結合して、$(CH_3)_2C<$基を形成しているクレーム１～５のいずれかに記載の製造方法。

７．R^7が、炭素数１～４のアルキル基であるクレーム１～６のいずれかに記載の製造方法。

８．Ａ工程において使用される還元剤が、水素化ホウ素トリエチルリチウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムであるクレーム１～７のいずれかに記載の製造方法。

９．Ｂ工程において使用されるシアノ化剤が、シアン化トリメチルシリルであるクレーム１～８のいずれかに記載の製造方法。

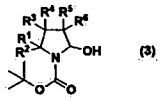
１０．Ｂ工程において使用されるシアノ化剤がシアン化トリメチルシリルであり、三フッ化ホウ素錯体を酸触媒として併用するクレーム９記載の製造方法。

１１．式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類とシアン化トリメチルシリルとを、三フッ化ホウ素錯体を含む溶液中に滴下するクレーム９又は１０記載の製造方法。

１２．Ｄ工程およびＥ工程において使用される酸が塩化水素であるクレーム１～１１のいずれかに記載の製造方法。

１３．Ｂ工程において、酸化剤を用いて後処理操作を実施するクレーム１～１２のいずれかに記載の製造方法。

１４．下記式（３）で示されるＮ－保護ピロリジノール類。



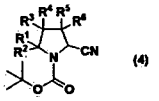
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記と同じ意味を表わす。]

１５．式（３）において、R^1、R^2、R^3およびR^5が水素原子であり、R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しているクレーム１４記載のＮ－保護ピロリジノール類。

１６．３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール。

１７．（１Ｒ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オール。

１８．下記式（４）で示されるＮ－保護シアノピロリジン類。



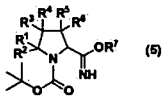
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記と同じ意味を表わす。]

１９．式（４）におけるR^1、R^2、R^3およびR^5が水素原子であり、R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しているクレーム１８記載のＮ－保護シアノピロリジン類。

２０．３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル。

２１．（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボニトリル。

２２．下記式（５）で示されるイミデート類。



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7は、前記と同じ意味を表わす。）

２３．式（５）におけるR^1、R^2、R^3およびR^5が水素原子であり、R^4およびR^6が結合して、置換基を有していてもよい炭素数１～４のポリメチレン基を形成しており、R^7が炭素数１～４のアルキル基であるクレーム２２記載のイミデート類。

２４．３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート。

２５．メチル　３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート。

２６．メチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，６－ジメチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボイミデート。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/313355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/52(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)
C07D209/52

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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2004/113295 A1 (SCHERING CORP.), 29 December, 2004 (29.12.04), & CA 2526635 A & US 2005/059648 A1 & EP 1633711 A1 & CN 1805931 A	14-26 1-13
Y	MATSUKI, Kenji et al., Enantioselective reduction of *meso*-cyclic-1,2-dicarboxylic anhydrides and 1,2-dicarboximides: Asymmetric synthesis of bicyclic lactones and hydroxylactams, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994, Vol.42, No.1, p.9-18	1-13

☐ 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	Date of mailing of the international search report
05 September, 2006 (05.09.06)	19 September, 2006 (19.09.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

<Subject of search>

The formulae (1) to (6) cover a vast plurality of compounds. However, only some of the claimed compounds are supported in the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, search has been restricted to parts supported and disclosed in the description, namely, compounds of the formulae wherein R1, R2, R3 and R5 are simultaneously hydrogen and R4 and R6 are bonded with each other to thereby form a methylene substituted with two methyls.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１３３５５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D209/52(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.　C07D209/52

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	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６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）

CAOLD(STN), CAplus(STN), 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	関連する請求の範囲の番号
X Y	WO 2004/113295 A1 (SCHERING CORPORATION) 2004.12.29 & CA 2526635 A & US 2005/059648 A1 & EP 1633711 A1 & CN 1805931 A	14-26 1-13
Y	MATSUKI, Kenji et al., Enantioselective reduction of *meso*-cyclic-1,2-dicarboxylic anhydrides and 1,2-dicarboximides: Asymmetric synthesis of bicyclic lactones and hydroxylactams, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994, Vol.42, No.1, p.9-18	1-13

☐　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
０５．０９．２００６	１９．０９．２００６

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　９２８２
中木　亜希
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

＜調査の対象について＞

式（１）～式（６）で示される化合物は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられ、また、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、上記各式において、Ｒ1、Ｒ2、Ｒ3及びＲ5が水素であり、かつ、Ｒ4及びＲ6が結合して２つのメチル基で置換されたメチレン基を形成している化合物について行った。