

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 5 月 10 日 (10.05.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/052517 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 207/16 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/321307
- (22) 国際出願日: 2006 年 10 月 19 日 (19.10.2006)
- (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 2005-315892
2005 年 10 月 31 日 (31.10.2005) 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 2 7 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): 三木 崇 (MIKI, Takashi) [JP/JP]; 〒5610802 大阪府豊中市曽根東町 2-10-3-347 Osaka (JP). 山内 一宏 (YAMAUCHI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5670829 大阪府茨木市双葉町 15-5-402 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 3 3 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, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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, 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。

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING HYDROXY-2-PYRROLIDINECARBOXYAMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing a hydroxy-2-pyrrolidinecarboxamide compound (4) wherein a hydroxy-2-pyrrolidinecarboxylic acid compound (1) is reacted with an acid halide (2) in the presence of a tertiary amine, and then the thus-obtained compound is reacted with a secondary amine (3).

(57) 要約: 3 級アミンの存在下、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物 (1) と酸ハライド (2) とを反応させ、得られる化合物と 2 級アミン (3) とを反応させるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物 (4) の製法。



WO 2007/052517 A1

明 細 書

ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法

5 技術分野

本発明は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法に関する。

背景技術

10 ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物は、抗生物質、抗利尿剤、凝血促進剤、抗不安薬等の合成用中間体として有用な化合物である（例えば、国際特許公開 01/49682 号パンフレット（Example 2.A）、米国特許公開 2005/0070718 号パンフレット（[0176][0177]）参照。）。ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法としては、例えば、

15 16 ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）や水溶性カルボジイミド（WSCDI）を用いて、窒素原子が保護されたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物をアミド化する方法が知られている（例えば、国際特許公開 01/49682 号パンフレット（Example 2.A）、米国特許公開 2005/0070718 号パンフレット（[0176][0177]）参照。）。

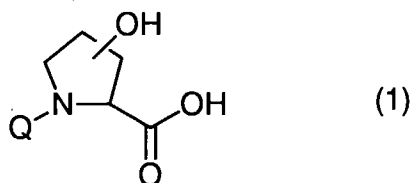
20 21 しかしながら、かかる方法は、収率の点で工業的に満足できるものとは言えなかった。このような状況のもと、本発明者らは、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法について検討したところ、窒素原子が保護されたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物と酸ハライドとを反応させた後にアミド化することにより、収率よくヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物が得られることを見出した。

発明の開示

30 31 本発明の目的は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を収率よく製造する方法を提供することにある。

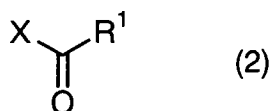
即ち、本発明は、以下の [1] ~ [15] を提供するものである。

[1]、3級アミンの存在下、式 (1)



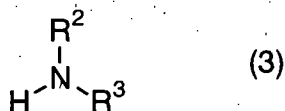
(式中、Qはアミノ保護基を表す。)

35 36 で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物と式 (2)



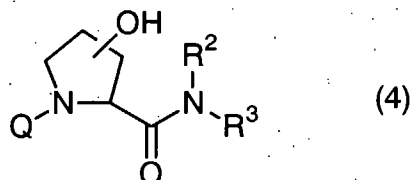
(式中、R¹は炭素数 1 ~ 15 のアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)

で示される酸ハライドとを反応させ、得られる化合物と式 (3)



(式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、炭素数 1～6 のアルキル基または炭素数 7～13 のアラルキル基を表すか、 R^2 と R^3 とが一緒になって炭素数 2～10 のアルキレン基を表す。)

で示される 2 級アミンとを反応させる式 (4)

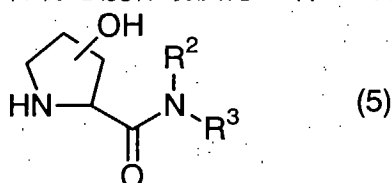


5 (式中、 R^2 、 R^3 および Q はそれぞれ上記と同一の意味を表す。)

で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法。

[2]、 Q で示されるアミノ保護基が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基である [1] に記載の製法。

[3]、式 (4) で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を脱保護反応に付して式 (5)



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ上記と同一の意味を表す。)

で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を得る工程を含む [1] に記載の製法。

[4]、 Q で示されるアミノ保護基が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基であり、脱保護反応が還元剤を用いる反応である [3] に記載の製法。

[5]、還元剤が水素分子である [4] に記載の製法。

[6]、脱保護反応を金属触媒の存在下を実施する [5] に記載の製法。

[7]、金属触媒がパラジウム炭素である [6] に記載の製法。

[8]、 Q で示されるアミノ保護基がベンジルオキシカルボニル基である [4] ～ [7] のいずれかに記載の製法。

[9]、脱保護反応をアルコール溶媒の存在下を実施する [5] ～ [8] のいずれかに記載の製法。

[10]、式 (5) で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を晶析処理する工程を含む [3] ～ [9] のいずれかに記載の製法。

[11]、アルコール溶媒およびエーテル溶媒の存在下に晶析処理を実施する [10] に記載の製法。

[12]、式 (3) で示される 2 級アミンがジメチルアミンである [1] ～ [11] のいずれかに記載の製法。

[13]、 R^1 が炭素数 4～15 の 3 級アルキル基である [1] ～ [12] のいずれかに記載の製法。

[14]、式 (2) で示される酸ハライドが塩化ピバロイルである [1] ～ [13] のいずれかに記載の製法。

[15] 式(1)、式(4)および式(5)におけるピロリジン環上の炭素原子に結合する水酸基の置換位置が4位である[1]～[14]のいずれかに記載の製法。

5 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。

まず、3級アミンの存在下、上記式(1)で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(以下、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)と略記する。)と上記式(2)で示される酸ハライド(以下、酸ハライド(2)と略記する。)との反応について説明する。

式(1)においてQで示されるアミノ保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、メチルベンジルオキシカルボニル基、メトキシベンジルオキシカルボニル基、ニトロベンジルオキシカルボニル基、クロロベンジルオキシカルボニル基、プロモベンジルオキシカルボニル基、ジクロロベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基；

メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、1-アダマンチルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基等の置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；

アリルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等の置換されていてもよいアリルオキシカルボニル基；

ベンジル基、トリフェニルメチル基等の置換されていてもよいアラルキル基；メタンスルホニル基、ベンジルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等の置換されていてもよいアルカンスルホニル基；

ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等の置換されていてもよいアリールスルホニル基等が挙げられる。

好ましくは置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基であり、より好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。

式(1)において、窒素原子の位置を1位、カルボキシ基と結合する炭素原子を2位とすると、ピロリジン環上の炭素原子上に結合する水酸基の置換位置は、3位、4位、5位のいずれでもよいが、好ましくは4位である。また、カルボキシ基が結合する炭素原子と、水酸基が結合する炭素原子の2つが不斉炭素原子であるので、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)には4種のジアステレオマーが存在し得る。本発明には、かかるジアステレオマーのいずれも使用することができる。また、単独のジアステレオマーを使用してもよいし、任意の割合のジアステレオマー混合物を使用してもよい。

かかるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)としては、例えば、N-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸、N-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸、N-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸、N-(p-メチルベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸、N-(p-メチルベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸、N-(p-メチル

ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、
 N - (p - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロ
 リジンカルボン酸、N - (p - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒ
 ドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p - メトキシベンジルオキシカ
 5 ルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p - ニトロ
 ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、
 N - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリ
 ジンカルボン酸、N - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロ
 キシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p - クロロベンジルオキシカルボニ
 10 ル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p - クロロベンジ
 ルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p -
 クロロベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカル
 ボン酸、N - (p - ブロモベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ -
 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p - ブロモベンジルオキシカルボニル) -
 15 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (p - ブロモベンジルオキ
 シカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (2, 4 -
 ジクロロベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカ
 ルボン酸、N - (2, 4 - ジクロロベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロ
 キシ - 2 - ピロリジンカルボン酸や N - (2, 4 - ジクロロベンジルオキシカ
 20 ルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (9 - フルオ
 レニルメチルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボ
 ン酸、N - (9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2
 - ピロリジンカルボン酸、N - (9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル)
 - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (メトキシカルボニル)
 25 - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (メトキシカルボニル)
 - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (メトキシカルボニル)
 - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (エトキシカルボニル)
 - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (エトキシカルボニル)
 - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (エトキシカルボニル)
 30 - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (t - ブトキシカルボ
 ニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (t - ブトキシカ
 ルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (t - ブトキシ
 カルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (1 - アダ
 マンチルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、
 35 N - (1 - アダマンチルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジ
 ンカルボン酸、N - (1 - アダマンチルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ
 - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (アリルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロ
 キシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (アリルオキシカルボニル) - 4 - ヒ
 ドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (アリルオキシカルボニル) - 5
 40 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (シンナミルオキシカルボ
 ニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (シンナミルオキ
 シカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - (シンナミ
 ルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - ベ
 ンジル - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - ベンジル - 4 - ヒ
 45 ドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸、N - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - 2 -
 ピロリジンカルボン酸、N - (トリフェニルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 -

ピロリジンカルボン酸、N-(トリフェニルメチル)-4-ヒドロキシ-2-
 ピロリジンカルボン酸、N-(トリフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-2-
 ピロリジンカルボン酸、N-(メタンスルホニル)-3-ヒドロキシ-2-ピ
 ロリジンカルボン酸、N-(メタンスルホニル)-4-ヒドロキシ-2-ピ
 5 ロリジンカルボン酸、N-(メタンスルホニル)-5-ヒドロキシ-2-ピロ
 リジンカルボン酸、N-(ベンジルスルホニル)-3-ヒドロキシ-2-ピロ
 リジンカルボン酸、N-(ベンジルスルホニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロ
 リジンカルボン酸、N-(ベンジルスルホニル)-5-ヒドロキシ-2-ピロ
 リジンカルボン酸、N-(ベンゼンスルホニル)-3-ヒドロキシ-2-ピロ
 10 リジンカルボン酸、N-(ベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロ
 リジンカルボン酸、N-(ベンゼンスルホニル)-5-ヒドロキシ-2-ピロ
 リジンカルボン酸、N-(p-トルエンスルホニル)-3-ヒドロキシ-2-ピ
 ロリジンカルボン酸、N-(p-トルエンスルホニル)-4-ヒドロキシ-2
 -ピロリジンカルボン酸、N-(p-トルエンスルホニル)-5-ヒドロキシ
 15 -2-ピロリジンカルボン酸等が挙げられる。

かかるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)は、任意の公知
 の方法(例えば、Tetrahedron, 54, 981 (1998)等参照
 。)により製造することができる。

式(2)においてR¹で示される炭素数1~15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、シクロプロピ
 ル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基
 、シクロブチル基、n-ペンチル基、1-メチル-ブチル基、3-メチル-ブチ
 25 ル基、1, 1-ジメチル-プロピル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、1
 -メチル-ペンチル基、4-メチル-ペンチル基、1, 1-ジメチル-ブチル基
 、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基、1, 1-ジエチル-プロピル基、n-オク
 チル基、n-ノニル基、n-デシル基、1-アダマンチル基、n-ウンデシル
 30 基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデ
 シル基等が挙げられる。

好ましくは、tert-ブチル基、1, 1-ジメチル-プロピル基、1, 1-
 ジメチル-ブチル基、1, 1-ジエチル-プロピル基、1-アダマンチル基等の炭
 素数4~15の3級アルキル基、より好ましくはtert-ブチル基である。

式(2)においてXで示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子
 が挙げられ、好ましくは塩素原子である。

かかる酸ハライド(2)としては、例えば、塩化アセチル、塩化プロピオニ
 ル、酪酸クロリド、イソ酪酸クロリド、シクロプロパンカルボン酸クロリド、
 40 塩化ペンタノイル、2-メチル酪酸クロリド、3-メチル酪酸クロリド、塩化
 ピバロイル、シクロブタンカルボン酸クロリド、塩化ヘキサノイル、塩化2-
 メチル-ペンタノイル、塩化4-メチル-ペンタノイル、2, 2-ジメチル酪
 酸クロリド、シクロペンタンカルボン酸クロリド、塩化ヘプタノイル、塩化2-
 メチル-ヘキサノイル、塩化5-メチル-ヘキサノイル、塩化2, 2-ジメ
 45 チル-ペンタノイル、シクロヘキサンカルボン酸クロリド、塩化オクタノイル、
 トリエチルアセチルクロリド、塩化ノナノイル、塩化デカノイル、塩化ウンデ

カノイル、1-アダマンタンカルボン酸クロリド、塩化ドデカノイル、塩化トリデカノイル、塩化テトラデカノイル、塩化ペンタデカノイル、塩化ヘキサデカノイル、臭化アセチル、臭化プロピオニル、酪酸プロミド、イソ酪酸プロミド、シクロプロパンカルボン酸プロミド、臭化ペンタノイル、2-メチル酪酸プロミド、3-メチル酪酸プロミド、臭化ピバロイル、シクロブタンカルボン酸プロミド、臭化ヘキサノイル、臭化2-メチルーペンタノイル、臭化4-メチルーペンタノイル、2,2-ジメチル酪酸プロミド、シクロペンタンカルボン酸プロミド、臭化ヘプタノイル、臭化2-メチルーヘキサノイル、臭化5-メチルーヘキサノイル、臭化2,2-ジメチルペンタノイル、シクロヘキサンカルボン酸プロミド、臭化オクタノイル、トリエチルアセチルプロミド、臭化ノナノイル、臭化デカノイル、臭化ウンデカノイル、1-アダマンタンカルボン酸プロミド、臭化ドデカノイル、臭化トリデカノイル、臭化テトラデカノイル、臭化ペンタデカノイル、臭化ヘキサデカノイル等が挙げられる。

これらの中で、式(2)におけるXが塩素原子である酸クロリドが好ましく、中でもR¹が炭素数4~15の3級アルキル基である3級カルボン酸クロリドがより好ましく、塩化ピバロイルがさらに好ましい。

酸ハライド(2)の使用量は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)に対して、通常0.5~5モル倍、好ましくは0.9~1.1モル倍の範囲である。

3級アミンとしては、例えば、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン等が挙げられる。

好ましくはN-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、トリエチルアミンであり、より好ましくはN-メチルモルホリンである。かかる3級アミンは、通常、市販のものを使用することができる。

3級アミンの使用量は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)に対して、通常0.5~50モル倍、好ましくは0.9~2モル倍、より好ましくは0.95~1.05モル倍の範囲である。

ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)と酸ハライド(2)との反応は、通常、反応溶媒の存在下に実施される。

かかる反応溶媒としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸-n-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸-n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸-sec-ブチル、酢酸-n-ペンチル、酢酸イソペンチル、酢酸-sec-ペンチル、酢酸-n-ヘキシル、酢酸イソヘキシル、酢酸-sec-ヘキシル、酢酸メチルセルソルブ、プロピオン酸エチル、n-酪酸エチル等のエステル溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,3-ジオキソラン、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒；

アセトニトリル、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-メチルピロリドン、ピリジン等の含窒素溶媒；

ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；

トルエン、キシレン、ベンゼン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素溶媒；等が挙げられる。

好ましくはエステル溶媒、エーテル溶媒、含窒素溶媒、炭化水素溶媒であり、より好ましくは酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、トルエンである。

反応溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を同時に用いてもよい。

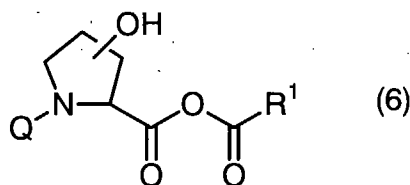
上記反応溶媒の使用量は、特に限定されるものではないが、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)に対して、通常100重量倍以下であり、好ましくは0.5~50重量倍、より好ましくは1~20重量倍の範囲である。

反応温度は、通常-78~30℃、好ましくは-20~30℃、より好ましくは-20~10℃の範囲である。反応時間は反応温度等により異なるが、通常、1分間~2.4時間の範囲である。

3級アミンとヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)と酸ハライド(2)との混合順序は特に限定されない。3級アミンとヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)との混合物に酸ハライド(2)を加えてもよいが、3級アミンとヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)とを同時並行的に酸ハライド(2)に加えるか、または3級アミンとヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)との混合物を酸ハライド(2)に加えることが好ましい。

次に、上記ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)と酸ハライド(2)との反応により得られる化合物と、上記式(3)で示される2級アミン(以下、2級アミン(3)と略記する。)との反応について説明する。

上記ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)と酸ハライド(2)との反応により得られる化合物は、通常、式(6)。



(式中、 R^1 およびQはそれぞれ上記と同一の意味を表す。)

で示される混合酸無水物である。反応後の混合物は、そのまま2級アミン(3)との反応に用いてもよいし、例えば、濾過処理、洗浄処理、濃縮処理等の後処理を施した後に用いてもよい。

式(2)における R^2 および R^3 で示される炭素数1~6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、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*sec*-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、シクロペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、*sec*-ヘキシル基、*tert*-ヘキシル基、シクロヘキシル基等

の直鎖、分岐または環状のアルキル基が挙げられる。

炭素数 7 ~ 13 のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、1-フェニルペンチル基、1-フェニルヘキシル基、1, 1-ジフェニルメチル基、ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基や 1-ナフチルプロピル基等が挙げられる。

R^2 と R^3 とが一緒になって構成する炭素数 2 ~ 10 のアルキレン基としては、例えば、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基等が挙げられる。

式 (3) における R^2 および R^3 としては、メチル、エチル基、ベンジル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

2 級アミン (3) としては、例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、ジペンチルアミン、ジヘキシルアミン、N-メチルエチルアミン、N-メチルプロピルアミン、N-メチルブチルアミン、N-メチルペンチルアミン、N-メチルヘキシルアミン、N-エチルプロピルアミン、N-エチルブチルアミン、N-エチルペンチルアミン、N-エチルヘキシルアミン、N-プロピルブチルアミン、N-プロピルペンチルアミン、N-プロピルヘキシルアミン、N-ブチルペンチルアミン、N-ブチルヘキシルアミン、N-ペンチルヘキシルアミン、N-メチルベンジルアミン、N-メチルフェネチルアミン、N-メチル-1-フェニルプロピルアミン、N-メチル-1-フェニルブチルアミン、N-メチル-1-フェニルペンチルアミン、N-メチル-1-フェニルヘキシルアミン、N-メチル-1, 1-ジフェニルメチルアミン、N-メチル-ナフチルメチルアミン、N-メチル-1-ナフチルエチルアミン、N-メチル-1-ナフチルプロピルアミン、N-エチルベンジルアミン、N-エチルフェネチルアミン、N-エチル-1-フェニルプロピルアミン、N-エチル-1-フェニルブチルアミン、N-エチル-1-フェニルペンチルアミン、N-エチル-1-フェニルヘキシルアミン、N-エチル-1, 1-ジフェニルメチルアミン、N-エチル-ナフチルメチルアミン、N-エチル-1-ナフチルエチルアミン、N-エチル-1-ナフチルプロピルアミン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。これらは、例えば、塩酸等の無機酸や、メタンスルホン酸等の有機酸との付加塩であってもよい。かかる 2 級アミン (3) 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製造したものを用いることもできる。

2 級アミン (3) の使用量は、用いたヒドロキシ-2-ピロリジんカルボン酸化合物 (1) に対して、通常 0.5 ~ 10 モル倍、好ましくは 0.7 ~ 4 モル倍の範囲である。

本反応は、塩基の存在下に実施することが好ましい。かかる塩基としては、例えば N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン等の 3 級アミンが挙げられる。かかる 3 級アミンは、前記ヒドロキシ-2-ピロ

リジンカルボン酸化合物（１）と酸ハライド（２）との反応に用いたものをそのまま用いてもよい。また、用いたヒドロキシー２ーピロリジンカルボン酸化合物（１）に対して、２級アミン（３）を１モル倍以上用いる場合は、その過剰分の２級アミン（３）を塩基とみなしてもよい。

塩基を用いる場合の使用量は、用いたヒドロキシー２ーピロリジンカルボン酸化合物（１）に対して、通常０．５～１０モル倍、好ましくは０．７～４モル倍の範囲である。２級アミン（３）を無機酸や有機酸との付加塩として用いる場合の塩基の使用量は、用いたヒドロキシー２ーピロリジンカルボン酸化合物（１）に対して、通常０．５～２０モル倍、好ましくは０．７～８モル倍の範囲である。

本反応は、通常、反応溶媒の存在下を実施する。かかる反応溶媒としては、前記ヒドロキシー２ーピロリジンカルボン酸化合物（１）と酸ハライド（２）との反応に用いる反応溶媒と同様のものが挙げられる。その使用量も前記と同様であり、ヒドロキシー２ーピロリジンカルボン酸化合物（１）と酸ハライド（２）との反応に用いた反応溶媒をそのまま用いてもよい。

反応温度は、通常－７８～５０℃、好ましくは－２０～３０℃の範囲である。また、反応時間は反応温度によって異なるが、通常は１０分～４８時間の範囲である。

反応終了後、得られた反応混合物に、例えば酸洗浄、水洗浄、アルカリ洗浄、食塩水洗浄等の洗浄処理や、濃縮処理等の通常の後処理を施すことにより、式（４）で示されるヒドロキシー２ーピロリジンカルボキシアミド化合物（以下、ヒドロキシー２ーピロリジンカルボキシアミド化合物（４）と略記する。）を単離することができる。得られたヒドロキシー２ーピロリジンカルボキシアミド化合物（４）は、例えば、再結晶処理、精留処理、カラムクロマトグラフィー処理等の通常の前処理により、さらに精製されてもよい。後述する脱保護反応に付す場合は、反応混合物を後処理することなくそのまま用いることもできるし、洗浄処理を施した後に用いることもできる。

上記洗浄処理において、必要に応じて抽出溶媒を用いてもよい。

かかる抽出溶媒としては、水と相溶性のない有機溶媒であれば特に限定されず、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸－*n*－プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸－*n*－ブチル、酢酸イソブチル、酢酸－*sec*－ブチル、酢酸－*n*－ペンチル、酢酸イソペンチル、酢酸－*sec*－ペンチル、酢酸－*n*－ヘキシル、酢酸イソヘキシル、酢酸－*sec*－ヘキシル、酢酸メチルセルソルブ、プロピオン酸エチル、*n*－酪酸エチル等のエステル溶媒；

ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*－ブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒；

ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒；

トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ベンゼン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素溶媒；等が挙げられる。

かかる抽出溶媒のうち、好ましくはエステル溶媒、エーテル溶媒、炭化水素

溶媒であり、より好ましくは酢酸エチル、*tert*-ブチルメチルエーテル、トルエンである。抽出溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を同時に用いてもよい。

5 その使用量は、特に限定されるものではないが、用いたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)に対し、通常100重量倍以下、好ましくは0.5~50重量倍、より好ましくは1~20重量倍の範囲である。

10 上記洗浄工程において抽出効率を向上させるため、必要に応じて、さらにアルコール類を用いてもよい。かか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、*sec*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等が挙げられる。好ましくは1-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールであり、より好ましくは1-ブタノールである。

15 その使用量は、用いたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)に対し、通常20重量倍以下、好ましくは0.01~10重量倍、より好ましくは0.05~5重量倍の範囲である。

20 かくして得られるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(4)としては、例えば1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N, N-ジエチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジエチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N, N-ジエチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N, N-ジブチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジブチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N, N-ジブチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N, N-ジペンチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジペンチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N, N-ジペンチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N, N-ジヘキシルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジヘキシルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N, N-ジヘキシルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N-エチル-N-メチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N-エチル-N-メチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N-エチル-N-メチルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N-メチル-N-プロピルプロリンアミド、1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N-メチル-N-プロピルプロリンアミド、1-

11

プロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N-
 ブチル-N-ヘキシルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) -
 3-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-ペンチルプロリンアミド、1- (ベンジ
 ルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-ペンチルプロリ
 5 ンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N-ヘキシ
 ル-N-ペンチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 3-
 ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキ
 シカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド
 、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-
 10 メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ
 -N-メチル-N-フェネチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボ
 ニル) - 4-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェネチルプロリンアミド、1-
 (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェネチ
 ルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N
 15 -メチル-N- (1-フェニルプロピル) -プロリンアミド、1- (ベンジル
 オキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N-メチル-N- (1-フェニルプロ
 ピル) -プロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキ
 シ-N-メチル-N- (1-フェニルプロピル) -プロリンアミド、1- (ベン
 ジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N- (1-フェニルブチル) -
 20 N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ヒドロ
 キシ-N- (1-フェニルブチル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベン
 ジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N- (1-フェニルブチル) -N
 -メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキ
 シ-N-メチル-N- (1-フェニルペンチル) -プロリンアミド、1- (ベン
 25 ジルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N-メチル-N- (1-フェニ
 ルペンチル) -プロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒ
 ドロキシ-N-メチル-N- (1-フェニルペンチル) -プロリンアミド、1
 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N- (1-フェニルヘキ
 シル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 4
 30 -ヒドロキシ-N- (1-フェニルヘキシル) -N-メチルプロリンアミド、
 1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N- (1-フェニルヘ
 キシル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) -
 3-ヒドロキシ-N- (1, 1-ジフェニルメチル) -N-メチルプロリンア
 ミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N- (1, 1-
 35 ジフェニルメチル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカル
 ボニル) - 5-ヒドロキシ-N- (1, 1-ジフェニルメチル) -N-メチル
 プロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N-
 (ナフチルメチル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカル
 ボニル) - 4-ヒドロキシ-N- (ナフチルメチル) -N-メチルプロリンア
 40 ミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N- (ナフチル
 メチル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) -
 3-ヒドロキシ-N- (1-ナフチルエチル) -N-メチルプロリンアミド、
 1- (ベンジルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N- (1-ナフチルエ
 45 チル) -N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5
 -ヒドロキシ-N- (1-ナフチルエチル) -N-メチルプロリンアミド、1
 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N- (1-ナフチルプロ

ピル) - N - メチルプロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4
 - ヒドロキシ - N - (1 - ナフチルプロピル) - N - メチルプロリンアミド、
 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - (1 - ナフチルプ
 5 - 3 - ヒドロキシ - N - ベンジル - N - エチルプロリンアミド、1 - (ベンジル
 オキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N - ベンジル - N - エチルプロリンア
 ミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - ベンジル -
 N - エチルプロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロ
 10 - キシ - N - エチル - N - フェネチルプロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカ
 ルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N - エチル - N - フェネチルプロリンアミド、
 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - エチル - N - フェ
 ネチルプロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ
 - N - エチル - N - (1 - フェニルプロピル) - プロリンアミド、1 - (ベン
 15 - ジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - フェニル
 プロピル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒド
 ロキシ - N - エチル - N - (1 - フェニルプロピル) - プロリンアミド、1 -
 (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - N - (1 - フェニルブチル
) - N - エチルプロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒ
 20 - ドロキシ - N - (1 - フェニルブチル) - N - エチルプロリンアミド、1 - (ベン
 ジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - (1 - フェニルブチル)
 - N - エチルプロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒド
 ロキシ - N - エチル - N - (1 - フェニルペンチル) - プロリンアミド、1 -
 (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - フェ
 25 - ニルペンチル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5
 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - フェニルペンチル) - プロリンアミド
 、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1
 - フェニルヘキシル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル
) - 4 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - フェニルヘキシル) - プロリン
 30 - アミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - エチル -
 N - (1 - フェニルヘキシル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカル
 ボニル) - 3 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1, 1 - ジフェニルメチル)
 - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N
 - エチル - N - (1, 1 - ジフェニルメチル) - プロリンアミド、1 - (ベン
 35 - ジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1, 1 - ジフ
 エニルメチル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 -
 ヒドロキシ - N - エチル - N - (ナフチルメチル) - プロリンアミド、1 - (ベン
 ジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (ナフチル
 40 - メチル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロ
 キシ - N - エチル - N - (ナフチルメチル) - プロリンアミド、1 - (ベンジ
 ルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - ナフチルエ
 チル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキ
 シ - N - エチル - N - (1 - ナフチルエチル) - プロリンアミド、1 - (ベン
 45 - ジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - ナフチル
 エチル) - プロリンアミド、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロ
 キシ - N - エチル - N - (1 - ナフチルプロピル) - プロリンアミド、1 - (ベン
 ジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N - エチル - N - (1 - ナフ

チルプロピル) - プロリンアミドや 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 -
 ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルプロピル) - プロリンアミド、
 ベンジル 2 - (アジリジン-1-カルボニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン
 - 1 - カルボキシキレート、ベンジル 2 - (アジリジン-1-カルボニル)
 5 - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、ベンジル 2 - (ア
 ジリジン-1-カルボニル) - 5 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキ
 レート、ベンジル 2 - (アゼチジン-1-カルボニル) - 3 - ヒドロキシピ
 ロリジン-1-カルボキシキレート、ベンジル 2 - (アゼチジン-1-カル
 ボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、ベンジル
 10 2 - (アゼチジン-1-カルボニル) - 5 - ヒドロキシピロリジン-1-カル
 ボキシキレート、ベンジル 2 - (ピロリジン-1-カルボニル) - 3 - ヒド
 ロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、ベンジル 2 - (ピロリジン-
 1-カルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、ベ
 ンジル 2 - (ピロリジン-1-カルボニル) - 5 - ヒドロキシピロリジン-
 15 1-カルボキシキレート、ベンジル 2 - (ピペリジン-1-カルボニル) -
 3 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、ベンジル 2 - (ピペ
 リジン-1-カルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレ
 ート、ベンジル 2 - (ピペリジン-1-カルボニル) - 5 - ヒドロキシピロ
 リジン-1-カルボキシキレート、

20 1 - (p-メチルベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ-N, N-
 ジメチルプロリンアミド、1 - (p-メチルベンジルオキシカルボニル) - 4
 - ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1 - (p-メチルベンジル
 オキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1
 25 - (p-メチルベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ-N-ベンジル
 -N-メチルプロリンアミド、1 - (p-メチルベンジルオキシカルボニル)
 - 4 - ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1 - (p-メ
 チルベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチ
 ルプロリンアミド、p-メチルベンジル 2 - (ピロリジン-1-カルボニル
 30) - 3 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、p-メチルベンジ
 ル 2 - (ピロリジン-1-カルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-
 カルボキシキレート、p-メチルベンジル 2 - (ピロリジン-1-カルボニ
 ル) - 5 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、

35 1 - (p-メトキシベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ-N, N-
 ジメチルプロリンアミド、1 - (p-メトキシベンジルオキシカルボニル) -
 4 - ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1 - (p-メトキシベン
 ジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド
 、1 - (p-メトキシベンジルオキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ-N-ベン
 40 ジル-N-メチルプロリンアミド、1 - (p-メトキシベンジルオキシカル
 ボニル) - 4 - ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1 -
 (p-メトキシベンジルオキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ-N-ベンジ
 ル-N-メチルプロリンアミド、p-メトキシベンジル 2 - (ピロリジン-1
 -カルボニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、p-
 45 メトキシベンジル 2 - (ピロリジン-1-カルボニル) - 4 - ヒドロキシピ
 ロリジン-1-カルボキシキレート、p-メトキシベンジル 2 - (ピロリジ

ン-1-カルボニル)-5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート

1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、p-ニトロベンジル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、p-ニトロベンジル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、p-ニトロベンジル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、

1-(p-クロロベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(p-クロロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(p-クロロベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(p-クロロベンジルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-(p-クロロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-(p-クロロベンジルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、p-クロロベンジル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、p-クロロベンジル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、p-クロロベンジル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、

1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、9-フルオレニルメチル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、9-フルオレニルメチル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、9-フルオレニルメチル 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、

1- (t-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (t-ブトキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (t-ブトキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (t-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (t-ブトキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (t-ブトキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、t-ブチル 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、t-ブチル 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、t-ブチル 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、

1- (アリルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (アリルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (アリルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (アリルオキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (アリルオキシカルボニル) - 4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (アリルオキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、アリル 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、アリル 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、アリル 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシキレート、

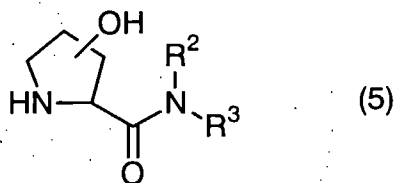
1-ベンジル-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1-ベンジル-5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1-ベンジル-2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 3-ヒドロキシピロリジン、1-ベンジル-2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン、1-ベンジル-2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 5-ヒドロキシピロリジン、

1- (ベンジルスルホニル) - 3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (ベンジルスルホニル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (ベンジルスルホニル) - 5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、1- (ベンジルスルホニル) - 3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルスルホニル) - 4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルスルホニル) - 5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、1- (ベンジルスルホニル) - 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 3-ヒドロキシピロリジン、1- (ベンジルスルホニル) - 2- (ピロリジン-1-カルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン、1- (ベンジルスルホニル) - 2- (ピロ

リジン-1-カルボニル)-5-ヒドロキシピロリジン等が挙げられる。

用いたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)の立体配置は、
通常、得られるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(4)に
5 おいても保持される。

かかるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(4)を脱保護
反応に付すことにより、式(5)



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ上記と同一の意味を表す。)

10 で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(以下、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)と略記する。)が得られる。

脱保護反応は、式(4)においてQで示されるアミノ保護基の種類によって
15 適宜選択される。例えば、Qが置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基の場合は還元剤との反応が挙げられ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基の場合は無機酸、有機酸との反応が挙げられ、置換されていてもよいアリルオキシカルボニル基の場合は還元剤との反応が挙げられ、置換されていてもよいアルキル基の場合は還元剤、無機酸、有機酸との反応が挙げられ、
20 置換されていてもよいアルカンスルホニル基の場合は還元剤との反応が挙げられ、置換されていてもよいアリールスルホニル基の場合は還元剤、無機酸、有機酸との反応が挙げられる。

アミノ保護基の導入および脱保護については、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1981)等に記載の公知の方法により実施すればよい。
25

ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)は、酸付加塩の状態では、通常、潮解性を有しており、空気中での取扱いが困難であるため、
30 脱保護反応としては、還元剤との反応が好ましい。

かかる目的において、Qとしては、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基が好ましく、ベンジルオキシカルボニル基がより好ましい。以下、Qが置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基であり、脱保護反応が還元剤との反応である場合について、詳細に説明する。
35

還元剤としては、例えば、水素分子、ギ酸、ギ酸アンモニウム、トリアルキルシラン等が挙げられる。好ましくは水素分子、ギ酸、ギ酸アンモニウムであり、より好ましくは水素分子である。

40 還元剤の使用量は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(4)に対して、通常100モル倍以下である。還元剤として水素分子を用いる

場合における反応時の圧力は、通常10 MPa以下、好ましくは1 MPa以下、より好ましくは0.3 MPa以下である。

還元剤との反応は、通常、アルコール溶媒の存在下に実施される。かかるアルコール溶媒としては、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、sec-ブチルアルコール、tert-ブチルアルコール等が挙げられる。好ましくはメタノール、エタノール、2-プロパノールであり、より好ましくはメタノールである。これらのアルコール溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を同時に用いてもよい。

アルコール溶媒の使用量は、特に制限されないが、ヒドロキシー2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(4)に対して、通常100重量倍以下、好ましくは0.5~50重量倍、より好ましくは1~20重量倍の範囲である。

還元剤との反応は、通常、金属触媒の存在下に実施される。かかる金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウムブラック、塩化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素等のパラジウム触媒；酸化白金等の白金触媒； $K_3[Co(CN)_5]$ 等のコバルト触媒；等が挙げられる。好ましくはパラジウム触媒であり、より好ましくはパラジウム炭素である。

金属触媒の使用量は、ヒドロキシー2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(4)に対して、通常1重量倍以下、好ましくは0.5重量倍以下、より好ましくは0.05重量倍以下である。

反応温度は、通常は-78~50℃の範囲であり、好ましくは-30~40℃の範囲である。また、反応時間は反応温度や反応濃度等により異なるが、通常は1~48時間程度の範囲である。

反応終了後、通常、得られた反応混合物には金属触媒が固体として存在しており、必要により、これを濾過処理等の固液分離処理により分離した後、得られた溶液に、例えば、洗浄処理、晶析処理、濃縮処理等の後処理を施すことにより、ヒドロキシー2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)を単離することができる。かかる後処理のうち、好ましくは晶析処理である。

晶析処理に用いる溶媒としては、アルコール溶媒とエーテル溶媒との混合溶媒が好ましい。

アルコール溶媒としては、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、sec-ブチルアルコール、tert-ブチルアルコール等が挙げられる。好ましくはメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノールであり、より好ましくはメタノール、1-ブタノールである。かかるアルコール溶媒は、通常、脱保護反応に用いたアルコール溶媒がそのまま使用される。

エーテル溶媒としては、例えば、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等が挙げられる。好ましくはジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテルであり、より好ましく

アルコール溶媒の使用量は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)に対して、通常0.1~20重量倍、好ましくは0.3~10重量倍の範囲である。エーテル溶媒の使用量は、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)に対して、通常1~40重量倍、好ましくは2~20重量倍の範囲である。

具体的な操作としては、例えば、ヒドロキシー-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)とアルコール溶媒を含む混合物を濃縮する；

ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)とアルコール溶媒とエーテル溶媒を含む混合物を冷却する；等の操作により実施される。

かかる晶析処理により析出した固体を、例えば、濾過処理等の固液分離処理を用いて分取することにより、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)を単離することができる。得られたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)は、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の精製処理により、さらに精製されてもよい。

かくして得られるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)としては、例えば、3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N, N-ジエチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N, N-ジエチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N, N-ジエチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N, N-ジブチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N, N-ジブチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N, N-ジブチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N, N-ジペンチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N, N-ジペンチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N, N-ジペンチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N, N-ジヘキシルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N, N-ジヘキシルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N, N-ジヘキシルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-エチル-N-メチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-エチル-N-メチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-エチル-N-メチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-メチル-N-プロピルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-メチル-N-プロピルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-メチル-N-プロピルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-ブチル-N-メチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-ブチル-N-メチルプロリ

5 ンアミド、5-ヒドロキシ-N-ブチル-N-メチルプロリンアミド、3-ヒ
 ドロキシ-N-メチル-N-ペンチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-
 メチル-N-ペンチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-メチル-N-ペ
 10 ンチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-メチルプロリン
 アミド、4-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-メチルプロリンアミド、5-ヒ
 ドロキシ-N-ヘキシル-N-メチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-
 エチル-N-プロピルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-エチル-N-プ
 ロピルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-エチル-N-プロピルプロリン
 15 アミド、3-ヒドロキシ-N-ブチル-N-エチルプロリンアミド、4-ヒド
 ロキシ-N-ブチル-N-エチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-ブチ
 ル-N-エチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-エチル-N-ペンチル
 プロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-エチル-N-ペンチルプロリンアミド

 20 5-ヒドロキシ-N-エチル-N-ペンチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ
 -N-エチル-N-ヘキシルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-エチル-
 N-ヘキシルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-エチル-N-ヘキシルプ
 ロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-ブチル-N-プロピルプロリンアミド、
 25 4-ヒドロキシ-N-ブチル-N-プロピルプロリンアミド、5-ヒドロキシ
 -N-ブチル-N-プロピルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-ペンチル
 -N-プロピルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-ペンチル-N-プロピ
 ルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-ペンチル-N-プロピルプロリンア
 ミド、3-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-プロピルプロリンアミド、4-ヒ
 30 ドロキシ-N-ヘキシル-N-プロピルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N
 -ヘキシル-N-プロピルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-ブチル-N
 -ペンチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-ブチル-N-ペンチルプロ
 リンアミド、5-ヒドロキシ-N-ブチル-N-ペンチルプロリンアミド、3
 -ヒドロキシ-N-ブチル-N-ヘキシルプロリンアミド、4-ヒドロキシ
 -N-ブチル-N-ヘキシルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-ブチル-N
 35 -ヘキシルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-ペンチルプ
 ロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-ペンチルプロリンアミド
 、5-ヒドロキシ-N-ヘキシル-N-ペンチルプロリンアミド、3-ヒドロ
 キシ-N-ベンジル-N-メチルプロリンアミド、4-ヒドロキシ-N-ベン
 ジル-N-メチルプロリンアミド、5-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチ
 40 ルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェネチルプロリンア
 ミド、4-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェネチルプロリンアミド、5-ヒ
 ドロキシ-N-メチル-N-フェネチルプロリンアミド、3-ヒドロキシ-N
 -メチル-N-(1-フェニルプロピル)-プロリンアミド、4-ヒドロキシ
 -N-メチル-N-(1-フェニルプロピル)-プロリンアミド、5-ヒドロ
 45 キシ-N-メチル-N-(1-フェニルプロピル)-プロリンアミド、3-ヒ
 ドロキシ-N-(1-フェニルブチル)-N-メチルプロリンアミド、4-ヒ
 ドロキシ-N-(1-フェニルブチル)-N-メチルプロリンアミド、5-ヒ
 ドロキシ-N-(1-フェニルブチル)-N-メチルプロリンアミド、3-ヒ
 ドロキシ-N-メチル-N-(1-フェニルペンチル)-プロリンアミド、4
 -ヒドロキシ-N-メチル-N-(1-フェニルペンチル)-プロリンアミド
 、5-ヒドロキシ-N-メチル-N-(1-フェニルペンチル)-プロリンア

ミド、 3-ヒドロキシ-N-(1-フェニルヘキシル)-N-メチルプロリン
アミド、

- 4-ヒドロキシ-N-(1-フェニルヘキシル)-N-メチルプロリンアミド
5、 5-ヒドロキシ-N-(1-フェニルヘキシル)-N-メチルプロリンアミ
ド、 3-ヒドロキシ-N-(1, 1-ジフェニルメチル)-N-メチルプロリ
ンアミド、 4-ヒドロキシ-N-(1, 1-ジフェニルメチル)-N-メチル
プロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-(1, 1-ジフェニルメチル)-N-
メチルプロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-(ナフチルメチル)-N-メチ
10、 ルプロリンアミド、 4-ヒドロキシ-N-(ナフチルメチル)-N-メチルプ
ロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-(ナフチルメチル)-N-メチルプロリ
ンアミド、 3-ヒドロキシ-N-(1-ナフチルエチル)-N-メチルプロリ
ンアミド、 4-ヒドロキシ-N-(1-ナフチルエチル)-N-メチルプロリ
ンアミド、 5-ヒドロキシ-N-(1-ナフチルエチル)-N-メチルプロリ
15、 ンアミド、 3-ヒドロキシ-N-(1-ナフチルプロピル)-N-メチルプロ
リンアミド、 4-ヒドロキシ-N-(1-ナフチルプロピル)-N-メチルプ
ロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-(1-ナフチルプロピル)-N-メチル
プロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-エチルプロリンアミド
、 4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-エチルプロリンアミド、 5-ヒドロキ
20、 シ-N-ベンジル-N-エチルプロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-エチル
-N-フェネチルプロリンアミド、 4-ヒドロキシ-N-エチル-N-フェネ
チルプロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-エチル-N-フェネチルプロリン
アミド、 3-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-フェニルプロピル)-プロ
リンアミド、 4-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-フェニルプロピル)-
25、 プロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-フェニルプロピル
)-プロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-(1-フェニルブチル)-N-エ
チルプロリンアミド、 4-ヒドロキシ-N-(1-フェニルブチル)-N-エ
チルプロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-(1-フェニルブチル)-N-エ
チルプロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-フェニルペン
30、 チル)-プロリンアミド、 4-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-フェニル
ペンチル)-プロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-フェ
ニルペンチル)-プロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-
フェニルヘキシル)-プロリンアミド、 4-ヒドロキシ-N-エチル-N-(
1-フェニルヘキシル)-プロリンアミド、 5-ヒドロキシ-N-エチル-N
35、 -(1-フェニルヘキシル)-プロリンアミド、 3-ヒドロキシ-N-エチル
-N-(1, 1-ジフェニルメチル)-プロリンアミド、 4-ヒドロキシ-N
-エチル-N-(1, 1-ジフェニルメチル)-プロリンアミド、 5-ヒドロ
キシ-N-エチル-N-(1, 1-ジフェニルメチル)-プロリンアミド、 3
-ヒドロキシ-N-エチル-N-(ナフチルメチル)-プロリンアミド、 4-
40、 ヒドロキシ-N-エチル-N-(ナフチルメチル)-プロリンアミド、 5-ヒ
ドロキシ-N-エチル-N-(ナフチルメチル)-プロリンアミド、 3-ヒド
ロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルエチル)-プロリンアミド、 4-ヒ
ドロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルエチル)-プロリンアミド、 5-
ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルエチル)-プロリンアミド、 3
45、 -ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルプロピル)-プロリンアミド
、 4-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルプロピル)-プロリンア

ミド、5-ヒドロキシ-N-エチル-N-(1-ナフチルプロピル)-プロリンアミド、N-(3-ヒドロキシプロリル)アジリジン、N-(4-ヒドロキシプロリル)アジリジン、N-(5-ヒドロキシプロリル)アジリジン、N-(3-ヒドロキシプロリル)アゼチジン、N-(4-ヒドロキシプロリル)アゼチジン、N-(5-ヒドロキシプロリル)アゼチジン、N-(3-ヒドロキシプロリル)ピロリジン、N-(4-ヒドロキシプロリル)ピロリジン、N-(5-ヒドロキシプロリル)ピロリジン、N-(3-ヒドロキシプロリル)ピペリジン、N-(4-ヒドロキシプロリル)ピペリジン、N-(5-ヒドロキシプロリル)ピペリジン等が挙げられる。

用いたヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物(1)の立体配置は、通常、得られるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物(5)においても保持される。

本発明によれば、ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を比較的収率よく製造することが可能となるため、工業的に有利である。

実施例

以下、本発明を実施例に基いてより詳細に説明するが、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。

なお、各実施例において、含量は高速液体クロマトグラフィー内部標準法にて分析し、光学純度はキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにて分析した。

実施例1-1

(2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシプロリン18.00g(0.0679mol)をテトラヒドロフラン32gに溶解させ、室温でN-メチルモルホリン6.86g(0.0679mol)を加えて混合し、基質溶液を調製した。塩化ピバロイル8.18g(0.0679mol)とテトラヒドロフラン43gからなる溶液中に、-10~-5℃で1時間かけて上記の基質溶液を滴下した。同温度で30分保温後、得られた混合物に、2M-ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液57.68g(0.136mol)を1時間かけて滴下した。同温度で20時間保温した後、10℃以下で酢酸エチル270g、20重量%塩化ナトリウム水36gおよび5重量%塩酸を加えてpHを3~4に調整し、分液した。得られた有機層を10重量%炭酸ナトリウム水130gおよび20重量%塩化ナトリウム水36gの順で洗浄し、分液後、得られた有機層を減圧下に濃縮して淡橙色オイルの(2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロリンアミド16.75g(含量90.3重量%、純分15.13g; 収率76.3%)を得た。

各々の分液後、水層中の含量分析を行ったところ、水層中にロスした目的化合物の合計量は、収率換算で16.5%であった。したがって、反応収率は92.8%であった。

実施例1-2

実施例 1-1 で得た (2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド 12.00 g (含量 90.3 重量%, 純分 10.84 g, 0.0371 mol)、メタノール 120 g および 5% パラジウム炭素 0.25 g (水ウェット、ドライ含量 48.9%) を混合した。30 分間窒素通気した後、水素バルーンを取り付け、水素雰囲気下、20℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、窒素通気し、反応混合物をセライト濾過した。濾過残渣をメタノール 48 g で洗浄し、濾液と洗液とを合一した溶液 157 g を得た。該溶液を減圧下で濃縮し、結晶を含む濃縮混合物 10 g を得た。攪拌下、該濃縮混合物と tert-ブチルメチルエーテル 25 g とを混合し、0℃まで冷却した後、濾過した。ウェットケーキを tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、減圧下に乾燥して、白色結晶の (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド 4.89 g (収率 83.4%) を得た。結晶は潮解性がなく、空気中で取扱っても、特に問題は認められなかった。

晶析濾液中の目的化合物の含量分析を行ったところ、濾液へのロス は収率換算で 13.0% であった。したがって、反応収率は 96.4% であった。

実施例 2-1

(2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシプロリン 60.00 g (0.226 mol) をテトラヒドロフラン 99 g に溶解させて、基質溶液を調製した。

塩化ピバロイル 28.64 g (0.238 mol) とテトラヒドロフラン 120 g からなる溶液に、-10~-5℃で 2 時間かけて基質溶液と N-メチルモルホリン 22.88 g (0.226 mol) を同時並行的に滴下した。同温度で 1.3 時間保温した後、得られた混合物に、ジメチルアミンガス 21 g (0.464 mol) を 2.5 時間かけて吹込んだ。同温度で 16 時間保温した後、10℃以下で酢酸エチル 300 g、1-ブタノール 18 g、水 25 g および 35 重量% 塩酸を加えて pH を 1.5~2.5 に調整後、分液した。得られた有機層から 10 g をサンプリングし、残りの有機層を 20 重量% 炭酸カリウム水 281 g で洗浄分液し、水層をさらに酢酸エチル 120 g で抽出分液した。得られた有機層から 10 g をサンプリングし、残りの有機層を合一し、20 重量% 塩化ナトリウム水 60 g で洗浄し、分液後、得られた有機層から 10 g をサンプリング後、残りの有機層を減圧下に濃縮して淡橙色オイルの (2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド (含量 71.3 重量%) を得た。該濃縮物から 5 g をサンプリングした後、これにメタノール 106 g を加え、(2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミドのメタノール溶液 167.07 g (含量 29.9 重量%、純分 49.96 g; 収率 75.6%、サンプリング分を補正した後の収率は 84.5%) を得た。

各分液水層の含量分析を行ったところ、水層へロスした量の合計は収率換算で 9.6% であった。以上の結果より、反応収率は 94.1% であった。

実施例 2-2

ガラス製オートクレーブ中に実施例 2-1 で得た (2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミ

ドのメタノール溶液 67.00 g (含量 29.9 重量%、純分 20.00 g、
0.0684 mol)、メタノール 33 g、5%パラジウム炭素 0.41 g (水
ウェット、ドライ含量 48.9%) を仕込んだ。窒素置換 (0.3 MPa、
3 回) した後、水素で加圧した (0.1 MPa)。2.1~2.3℃で 4.3 時間
5 攪拌した後、窒素置換 (0.3 MPa、3 回) し、反応混合物をセライト濾過
した。濾過残渣をメタノール 40 g で洗浄後、濾液と洗液とを合一し、得られ
た溶液 104 g のうち、1 g をサンプリングし、残りの溶液を減圧下で濃縮し
、結晶を含む濃縮混合物 27 g を得た。次いで、1-ブタノール 40 g を加え
て 40℃まで昇温して結晶を完溶させた後、濃度調整の目的で減圧下に溶媒 3
10 7 g を留去した。結晶が析出したマス中に、攪拌下、tert-ブチルメチル
エーテル 40 g を加え、0℃まで冷却した後、同温度で濾過した。ウェットケ
ーキを tert-ブチルメチルエーテルで洗浄した後で減圧下に乾燥して、白
色結晶の (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド
10.01 g (含量 100 重量%、光学純度 100% e. e. ; 収率 92.5
15 %, サンプリング分を補正した後の収率は 93.4%) を得た。結晶は潮解性
がなく、空気中の取扱いに特に問題は認められなかった。

晶析濾液の含量分析を行ったところ、濾液中へのロス は収率換算で 5.6%
であった。

以上の結果より、反応収率は 99.0% であった。

実施例 3-1

(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ
プロリン 3.00 g (0.0130 mol) をテトラヒドロフラン 4.5 g に
溶解させ、基質溶液を調製した。

25 塩化ピバロイル 1.56 g (0.0130 mol) およびテトラヒドロフラン
6.0 g からなる溶液中に、-10~-5℃で 1 時間かけて、上記の基質溶
液と、N-メチルモルホリン 1.31 g (0.0130 mol) およびテトラ
ヒドロフラン 2.1 g からなる溶液を同時並行的に滴下した。同温度で 30 分
保温後、得られた混合物に、2M-ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液
30 11.0 g (0.0259 mol) を 1 時間かけて滴下した。同温度で 3 時間
保温した後、室温で反応混合物を濾過し、濾過残渣をテトラヒドロフランで洗
浄した後、濾液と洗液とを合一し、得られた溶液を減圧下で濃縮した。得られ
た濃縮物とジクロロメタン 48 g とを混合し、得られた混合物に 10 重量% 塩
化ナトリウム水 3 g および 5 重量% 塩酸を加えて pH を 3~4 に調整後、分液
35 した。得られた有機層を 10 重量% 炭酸ナトリウム水 7 g で 2 回洗浄し、次い
で 10 重量% 塩化ナトリウム水で洗浄し、分液後、得られた有機層を減圧下に
濃縮して、淡橙色固体の (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド 2.39 g (含量 9
5.5 重量%、純分 2.28 g ; 収率 68.1%) を得た。

40 各分液水層中の含量分析を行ったところ、水層へのロスの合計は、収率換算
で 18.9% であった。以上の結果より、反応収率は 87.0% であった。

実施例 3-2

実施例 3-1 で得た (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)
45)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド 2.17 g (含量 95
.5 重量%、純分 2.07 g、0.0080 mol) と 2-プロパノール 7.

8 g からなる溶液を、塩化水素の 2-プロパノール溶液 22.6 g (含量 12.5 重量%、純分 2.83 g、0.0776 mol) 中に、15~21℃で1時間かけて滴下した。同温度で25時間、次に室温で41時間攪拌したところ、白色固体が析出した。得られた混合物を0℃まで冷却し、同温度で窒素により加圧濾過した。ウェットケーキを酢酸エチルで2回洗浄し、窒素を通気することにより乾燥して、白色粉末状固体の (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルプロリンアミド塩酸塩 1.27 g (収率 81.6%) を得た。該固体は潮解性があり、空気中で5分程度放置すると液状になった。

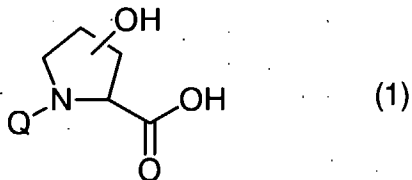
晶析濾液の含量分析を行ったところ、濾液中へのロスは収率換算で9.9%であった。

また、晶析時におけるスケーリングによる結晶のロスは、収率換算で8.6%であった。

以上の結果より、反応収率は100%であった。

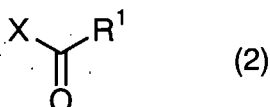
請 求 の 範 囲

1. 3級アミンの存在下、式(1)



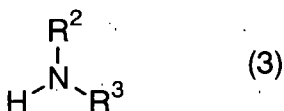
(式中、Qはアミノ保護基を表す。)

5 5. で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸化合物と式(2)



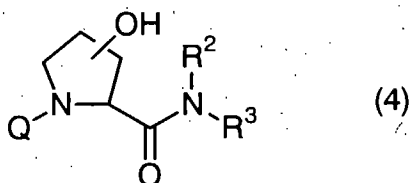
(式中、R¹は炭素数1～15のアルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)

で示される酸ハライドとを反応させ、得られる化合物と式(3)



10 (式中、R²およびR³は、それぞれ独立して、炭素数1～6のアルキル基または炭素数7～13のアラルキル基を表すか、R²とR³とが一緒になって炭素数2～10のアルキレン基を表す。)

で示される2級アミンとを反応させる式(4)



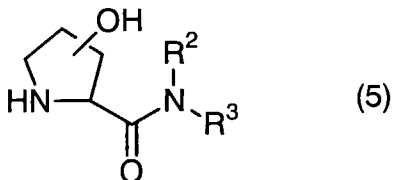
(式中、R²、R³およびQはそれぞれ上記と同一の意味を表す。)

で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物の製法。

15

2. Qで示されるアミノ保護基が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基であるクレーム1に記載の製法。

20 3. 式(4)で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を脱保護反応に付して式(5)



(式中、R²およびR³はそれぞれ上記と同一の意味を表す。)

で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を得る工程を含むクレーム1に記載の製法。

25 4. Qで示されるアミノ保護基が置換されていてもよいアラルキルオキシカル

ボニル基であり、脱保護反応が還元剤を用いる反応であるクレーム 3 に記載の製法。

5 5. 還元剤が水素分子であるクレーム 4 に記載の製法。

6. 脱保護反応を金属触媒の存在下を実施するクレーム 5 に記載の製法。

7. 金属触媒がパラジウム炭素であるクレーム 6 に記載の製法。

10 8. Q で示されるアミノ保護基がベンジルオキシカルボニル基であるクレーム 4 ～ 7 のいずれかに記載の製法。

9. 脱保護反応をアルコール溶媒の存在下を実施するクレーム 5 ～ 8 のいずれかに記載の製法。

15 10. 式 (5) で示されるヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシアミド化合物を晶析処理する工程を含むクレーム 3 ～ 9 のいずれかに記載の製法。

20 11. アルコール溶媒およびエーテル溶媒の存在下に晶析処理を実施するクレーム 10 に記載の製法。

12. 式 (3) で示される 2 級アミンがジメチルアミンであるクレーム 1 ～ 11 のいずれかに記載の製法。

25 13. R^1 が炭素数 4 ～ 15 の 3 級アルキル基であるクレーム 1 ～ 12 のいずれかに記載の製法。

14. 式 (2) で示される酸ハライドが塩化ピバロイルであるクレーム 1 ～ 13 のいずれかに記載の製法。

30 15. 式 (1)、式 (4) および式 (5) におけるピロリジン環上の炭素原子に結合する水酸基の置換位置が 4 位であるクレーム 1 ～ 14 のいずれかに記載の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/16(2006.01) i, C07B61/00(2006.01) n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D207/16, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAOLD (STN), CAlus (STN), CASREACT (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.
Y	US 2005/0070718 A1 (ABBOTT GMBH & CO. KG), 31 March, 2005 (31.03.05), Par. Nos. [0176], [0177] & WO 2005/030755 A1 & EP 1667993 A1 & CA 2537598 A	1-15
Y	JP 2003-519228 A (Ferring B.V.), 17 June, 2003 (17.06.03), Par. No. [0105] & WO 01/49682 A1 & US 2003/0087892 A1 & EP 1248784 A1 & AU 2384601 A & NO 20023137 A & BR 107414 A & NZ 518803 A & CA 2396277 A & HU 203917 A & SK 9112002 A & HR 20020481 A & CZ 20022305 A & CN 1392875 A	1-15

☒ 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
04 January, 2007 (04.01.07)

Date of mailing of the international search report
16 January, 2007 (16.01.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321307

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-511560 A (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 28 April, 2005 (28.04.05), Example 13 & WO 03/037338 A2 & US 2003-191110 A1 & EP 1441728 A2	1-15
Y	JP 7-228570 A (Sankyo Co., Ltd.), 29 August, 1995 (29.08.95), Par. No. [0027], step 1; examples 1(1), 3(4) (Family: none)	1-15
Y	JP 2001-114759 A (Sankyo Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), Steps A1, B1 (Family: none)	1-15

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07D207/16(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D207/16, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 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), CASREACT(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
Y	US 2005/0070718 A1 (ABBOTT GMBH & CO. KG) 2005.03.31 [0176]及び[0177]を参照。 & WO 2005/030755 A1 & EP 1667993 A1 & CA 2537598 A	1-15
Y	JP 2003-519228 A (フェリク゜ ベスローテン フェノートシャッポ) 2003.06.17 段落【0105】を参照。 & WO 01/49682 A1 & US 2003/0087892 A1 & EP 1248784 A1 & AU 2384601 A & NO 20023137 A & BR 107414 A & NZ 518803 A & CA 2396277 A & HU 203917 A & SK 9112002 A & HR 20020481 A	1-15

☒ 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

0 4 . 0 1 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

1 6 . 0 1 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

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

特許庁審査官（権限のある職員）

中木 亜希

4 P

9 2 8 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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 請求の範囲の番号
Y	& CZ 20022305 A & CN 1392875 A JP 2005-511560 A (バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2005. 04. 28 実施例 1 3 を参照。 & WO 03/037338 A2 & US 2003-191110 A1 & EP 1441728 A2	1-15
Y	JP 7-228570 A (三共株式会社) 1995. 08. 29 段落【0027】の工程 1、実施例 1 (1) 及び実施例 3 (4) を参照。 (ファミリーなし)	1-15
Y	JP 2001-114759 A (三共株式会社) 2001. 04. 24 第 A 1 工程及び第 B 1 工程を参照。 (ファミリーなし)	1-15