

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-512221

(P2012-512221A)

(43) 公表日 平成24年5月31日(2012.5.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/16 (2006.01)	C07D 207/16	4C069
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00 B	4H006
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁)

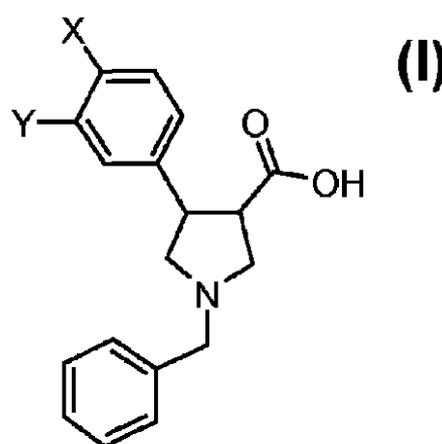
(21) 出願番号	特願2011-541308 (P2011-541308)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(86) (22) 出願日	平成21年12月7日 (2009.12.7)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成23年8月15日 (2011.8.15)	(74) 代理人	100116919 弁理士 齋藤 房幸
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/066486	(72) 発明者	ホフマン-エメリー, ファビーネ ドイツ国、79576 ヴァイル・アム・ ライン、クラインヒューニンガーシュトラ ーセ 15
(87) 国際公開番号	W02010/069793		
(87) 国際公開日	平成22年6月24日 (2010.6.24)		
(31) 優先権主張番号	08171798.5		
(32) 優先日	平成20年12月16日 (2008.12.16)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロリジン-3-カルボン酸の製造方法

(57) 【要約】

本発明は、式(I) (式中、X及びYは互いに独立に水素又はハロゲン原子であるが、ただし、X又はYの少なくとも一つはハロゲン原子である) で表される(3S, 4S) - もしくは(3R, 4R) - 1-ベンジル-4-(ハロゲン-アリール)-ピロリジン-3-カルボン酸誘導体又はその塩の新規な製造方法に関する。式(I)の化合物は、薬学的に活性な化合物、特に中枢神経系障害の治療に使用し得る化合物の製造のための出発物質又は中間体として使用し得る。

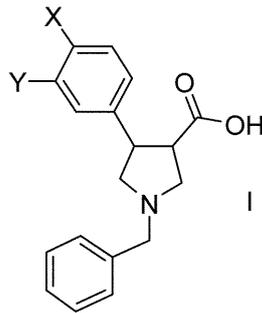


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

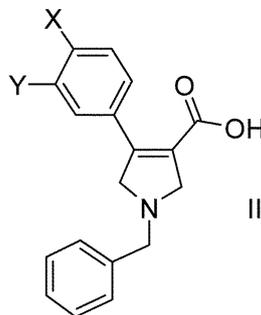
【化 2 9】



10

(ここで、X及びYは、互いに独立に水素又はハロゲン原子であるが、ただし、X又はYの少なくとも一つは、ハロゲン原子である)で表される(3S, 4S)-もしくは(3R, 4R)-1-ベンジル-4-アリアル-ピロリジン-3-カルボン酸誘導体又はその塩の製造方法であって、式(II) :

【化 3 0】



20

(ここで、X及びYは、上記のとおりである)で表される化合物又はその塩の、式(III) :

30

【化 3 1】



(ここで、Tは基：A-COO⁻を表し、Aは場合によりハロゲンで置換されているC₁-₇-アルキルを表し、そしてDはキラルなジホスフィン配位子を表す)で表されるRu-触媒の存在下における触媒的均一エナンチオ選択的水素化を含む、方法。

【請求項 2】

ハロゲンを意味するX又はYが、塩素又はフッ素を表すことを特徴とする請求項1記載の方法。

40

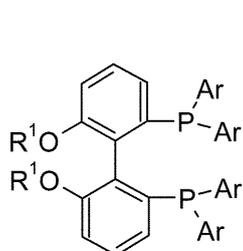
【請求項 3】

TがCH₃COO⁻又はCF₃COO⁻であることを特徴とする請求項1又は2記載の方法。

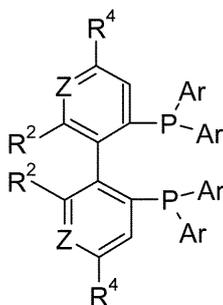
【請求項 4】

前記キラルなジホスフィン配位子Dが、

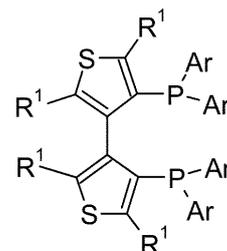
【化 3 2】



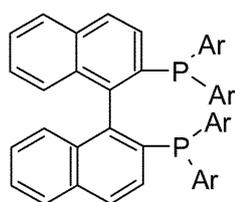
IVa



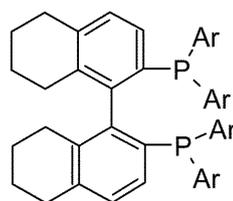
IVb



IVc



IVd



IVe

10

20

[ここで、

Ar は 2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、フェニル、又は、一つ以上の C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、フェニル、ジ - C_{1-7} - アルキルアミノ、N - モルホリノもしくはトリ - C_{1-7} - アルキルシリルで置換されたフェニルであり；

Z は N 又は C - R^3 であり；

R^1 は C_{1-7} - アルキルであり；

R^2 は C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、ヒドロキシ又は - OC(O) - C_{1-7} - アルキル又は - OC(O) - シクロヘキシルであり；

30

R^3 及び R^4 は互いに独立に、水素、 C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、ハロゲン又はジ - C_{1-7} - アルキルアミノであり；あるいは同一のフェニル基に結合している R^2 と R^3 もしくは R^3 と R^4 、又は異なったフェニル基に結合した両方の R^2 は、一緒になって、

- X - (CH₂)_n - Y - 又は - X - (CF₂) - X - (ここで、X は O 又は C(O)O であり、Y は O 又は N(C_{1-7} - アルキル)であり、n は 1 ~ 6 の整数である) である]

からなる群より選ばれることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の方法。

【請求項 5】

式 IVa のキラルな配位子が使用されることを特徴とする請求項 4 記載の方法。

40

【請求項 6】

(R) 又は (S) - 2 - フリル - MeOBIPHEP が使用されることを特徴とする請求項 4 又は 5 記載の方法。

【請求項 7】

式 III の Ru - 触媒が、[Ru(OAc)₂((R) - 2 - フリル - MeOBIPHEP)] 又は [Ru(OAc)₂((S) - 2 - フリル - MeOBIPHEP)] であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の方法。

【請求項 8】

前記水素化が圧力 1 bar ~ 100 bar で行われることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の方法。

50

【請求項 9】

前記水素化が圧力 20 bar ~ 60 bar で行われることを特徴とする請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記水素化が温度 20 ~ 100 で行われることを特徴とする請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の方法。

【請求項 11】

前記水素化が温度 20 ~ 60 で行われることを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記水素化が、触媒の基質に対する比 (mol/mol) 250 ~ 100,000 にて行われることを特徴とする請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の方法。

10

【請求項 13】

前記水素化が、触媒の基質に対する比 (mol/mol) 1,000 ~ 20,000 にて行われることを特徴とする請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

前記水素化が、溶媒としての低級脂肪族アルコール中で行われることを特徴とする請求項 1 ~ 13 のいずれか記載の方法。

【請求項 15】

前記水素化が、メタノール中で行われることを特徴とする請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

20

式 (I) の化合物が、1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸一水和物；1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸；1-ベンジル-4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸；1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸から選ばれることを特徴とする請求項 1 ~ 15 のいずれか記載の方法。

【請求項 17】

以上明細書中に記載された方法。

【発明の詳細な説明】

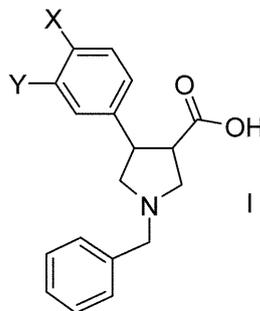
30

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【化 1】



40

(ここで、X 及び Y は、互いに独立に水素又はハロゲン原子であるが、ただし、X 又は Y の少なくとも一つは、ハロゲン原子である) で表される (3S, 4S) - もしくは (3R, 4R) - 1-ベンジル-4-(ハロゲン-アリアル)-ピロリジン-3-カルボン酸誘導体又はその塩の新規な製造方法に関する。

【0002】

式 (I) の化合物は、薬学的に活性な化合物、特に中枢神経系障害の処置に使用され得

50

る化合物 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 195; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 941) の製造のための出発物質又は中間体として使用し得る。

【背景技術】

【0003】

エナンチオ選択的水素化による鏡像異性的に富化された環状 - ヘテロアリアルカルボン酸の製造方法が、PCT公開WO2007/113155に記載されている。その方法は、必要とされる反応条件、達成される収率及び反応生成物のエナンチオ純度の点に関して不十分であることが見出された。

【0004】

それゆえ、本発明の目的は、式(I)の化合物の製造のための、より経済的でエナンチオ選択的な水素化法、すなわち、穏やかな条件で実施可能で、生成物が高収率及び高エナンチオ純度で得られる方法を見出すことであった。

10

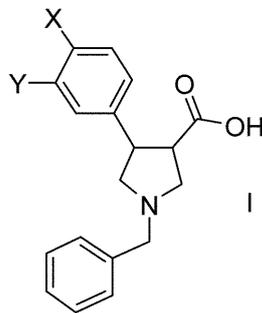
【0005】

この目的は、以下に概説される本発明の方法によって達成できることが見出された。

【0006】

式(I)：

【化2】



20

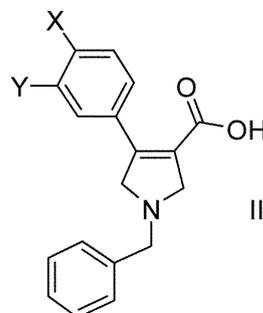
(ここで、X及びYは、互いに独立に水素又はハロゲン原子であるが、ただし、X又はYの少なくとも一つは、ハロゲン原子である)で表される(3S, 4S)-1-ベンジル-4-ハロゲン-アリアル-ピロリジン-3-カルボン酸誘導体又はその塩の製造方法は、

30

【0007】

式(II)：

【化3】



40

(ここで、X及びYは、上記のとおりである)で表される化合物又はその塩の、以下の式(III)：

【0008】

【化4】

Ru(T)₂D

III

50

(ここで、Tは基：A - C O O⁻を表し、
Aは場合によりハロゲンで置換されているC₁₋₇-アルキルを表し、そして
Dはキラルなジホスフィン配位子を表す)で表されるRu-触媒の存在下における触媒的
均一エナンチオ選択的水素化を含む。

【0009】

他に示されない限り、以下の定義は、本明細書において発明を説明するために使用される
様々な用語の意味及び範囲を説明し、定義するために示される。

【0010】

X又はYについて使用される用語ハロゲンは、好ましくは塩素又はフッ素を表す。さら
に好ましい態様では、Xは塩素又はフッ素であり、Yは水素、塩素又はフッ素である。さら
により好ましい態様では、Xは塩素であり、Yは水素である。

10

【0011】

したがって、式(II)の好ましい出発化合物は、
1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3
-カルボン酸一水和物；1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2,5-
ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸；1-ベンジル-4-(3,4-ジフルオロ
-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸；1-ベンジル-4
-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-
カルボン酸
から選択される。

20

【0012】

R³及び/又はR⁴について使用される用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及び
ヨウ素を指し、フッ素、臭素及び塩素が好ましい。

【0013】

用語「C₁₋₇-アルキル」は、単独で、又は他の基と組み合わせさせて、炭素原子1~
7、好ましくは炭素原子1~4の分岐又は直鎖の一価アルキル基を指す。さらに、この用
語の例は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチ
ル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-エ
チルブチルなどの基である。メチル及びエチル、特にメチルがとりわけ好ましい。

30

【0014】

用語「場合によりハロゲンで置換されているC₁₋₇-アルキル」は、アルキル基の少
なくとも一つの水素がハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロで置換されている、
上記で定義したC₁₋₇-アルキルを指す。好ましいハロゲン化低級アルキル基はトリフ
ルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル及びクロロメチルである。

【0015】

用語「C₁₋₇-アルコキシ」は、基：C₁₋₇-アルキル-O-を指し、C₁₋₇-
アルキルの意味は上記のとおりである。C₁₋₇-アルコキシ基の例は、例えば、メトキ
シ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ及びヘキシルオキ
シであり、メトキシが特に好ましい。

40

【0016】

用語「ジ-C₁₋₇-アルキルアミノ」は、基：(C₁₋₇-アルキル)₂-NHを指
し、C₁₋₇-アルキルの意味は上記のとおりである。ジ-C₁₋₇-アルキルアミノ基
の例は、例えば、ジメチルアミノ又はジエチルアミノであり、ジメチルアミノが好ましい
。

【0017】

用語「トリ-C₁₋₇-アルキルシリル」は、基：(C₁₋₇-アルキル)₃-Siを
指し、C₁₋₇-アルキルの意味は上記のとおりである。トリ-C₁₋₇-アルキルシリ
ルの例は、例えば、トリメチルシリル又はトリエチルシリルであり、トリメチルシリルが
好ましい。

【0018】

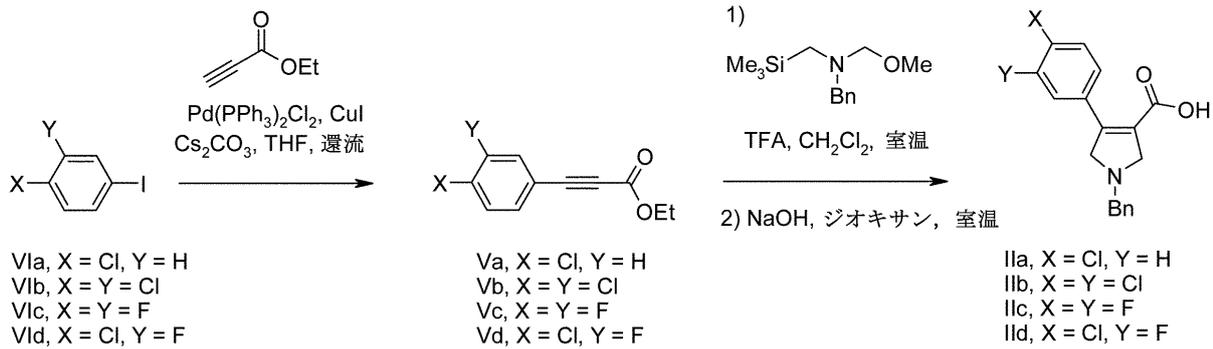
50

式IIの出発化合物は、下記スキームに示される方法により入手可能であり：

【0019】

【化5】

スキーム1：



10

あるいはJ. Med Chem 1992, 233-241; THL 2004, 3265又はOrg. Biomol. Chem. 2004, 27 63に記載されるように、同様にして調製できる。

【0020】

式IIの出発化合物、すなわち水素化基質は、好ましくは遊離酸又はその一水和物の形態である。

20

【0021】

あるいは、適切な塩基によって、式IIの化合物の遊離酸から、又は塩からさえも変換により形成可能なカルボキシレートが使用可能である。適切な塩基は、通常トリ-アルキルアミン類のような第3級アミン類である。好ましい塩基はトリエチルアミンである。

【0022】

上記で概略を述べたように、触媒的均一エナンチオ選択的水素化に使用されるRu-触媒は、式：

【0023】

【化6】



30

(ここで、Tは基： $\text{A}-\text{COO}^-$ (ここで、Aは場合によりハロゲンで置換されている C_{1-7} -アルキルを表わす)を表わし、そして

Dはキラルなジホスフィン配位子を表わす)を有する。

Tは好ましくは CH_3COO^- 又は CF_3COO^- から選ばれ、より好ましくは CH_3COO^- を表わす。

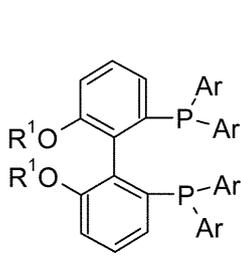
Aは好ましくはメチルを表わす。

【0024】

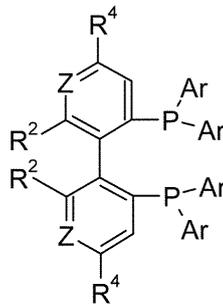
前記キラルなジホスフィン配位子Dは、

40

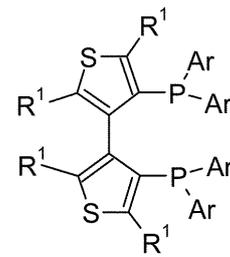
【化7】



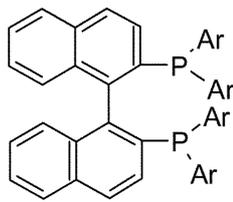
IVa



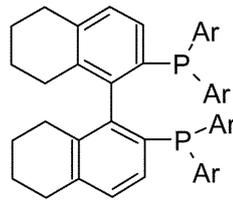
IVb



IVc



IVd



IVe

10

20

30

(ここで、

Ar は 2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、フェニル、又は、一つ以上の C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、フェニル、ジ - C_{1-7} - アルキルアミノ、N - モルホリノもしくはトリ - C_{1-7} - アルキルシリルで置換されたフェニルであり；

Z は N 又は $C - R^3$ であり；

R^1 は C_{1-7} - アルキルであり；

R^2 は C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、ヒドロキシ又は $-OC(O) - C_{1-7}$ - アルキル又は $-OC(O) - シクロヘキシル$ であり；

R^3 及び R^4 は互いに独立に、水素、 C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、ハロゲン又はジ - C_{1-7} - アルキルアミノであり；あるいは

同一のフェニル基に結合している R^2 と R^3 もしくは R^3 と R^4 、又は異なったフェニル基に結合した両方の R^2 は、一緒になって、 $-X - (CH_2)_n - Y -$ 又は $-X - (CF_2)_n - X -$ (ここで、X は O 又は $C(O)O$ であり、Y は O 又は $N(C_{1-7} - アルキル)$ であり、n は 1 ~ 6 の整数である) である) からなる群より選ばれる。

【0025】

適切な配位子は、下記から選択することができる。

【表 1】

(S)- 又は (R)-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)	
(S)- 又は (R)-6-MeO-2-ナフチル-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ジ-2-(6-メトキシ)-ナフチルホスフィン)	
(S)- 又は (R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェニル)ホスフィン]	10
(S)- 又は (R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジ-イソプロピルフェニル)ホスフィン]	
(S)- 又は (R)-2-フリル-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ジ-2-フリルホスフィン)	20
(S)- 又は (R)-2-チエニル-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2,2'-ジイル)ビス(ビス(2-チエニル)ホスフィン)	
(S)- 又は (R)-3-チエニル-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-(6,6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2,2'-ジイル)ビス(ビス(3-チエニル)ホスフィン)	
(S)- 又は (R)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP	(S)- 又は (R)-[6,6'-ジメトキシ[1,1'-ビフェニル]-2,2'-ジイル]ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィン]	30
(S)- 又は (R)-TMBTP	(S)- 又は (R)-2,2',5,5'-テトラメチル-4,4'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-3,3'-ピチオフェン	

【0026】

より好ましくは式IVaの配位子であり、配位子(S)-又は(R)-2-フリル-MeOBIPHEPが最も好ましい。

40

【0027】

最も好ましい式IIIのRu-触媒は、 $[Ru(OAc)_2((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)]$ 又は $[Ru(OAc)_2((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)]$ である(Acはアセチルを表わす)。

【0028】

上記で示されたジホスフィン配位子は当該分野において知られており、市販されており、又は、例えば欧州特許出願EP-A0,398,132(MeOBIPHEP、3,5-iPr-MeOBIPHEP)、PCT公開WO96/01831に記載のとおり、もしくはT. Benincori et al., J.Org. Chem. 2000, 65, 2063(TMBTP)によって、調製可能である。

50

【0029】

金属錯体 $[Ru(OAc)_2]$ (ジホスフィン) は当該分野において知られており、また、例えば、米国特許 US - B 6, 552, 204 に記載の通り調製され、又は N. Feiken et al. Organometallics 1997, 16, 537 に報告されている一般的手順と同様にして合成される。

【0030】

水素化は好適には、水素圧 1 bar ~ 100 bar、好ましくは 20 bar ~ 60 bar、より好ましくは 35 ~ 45 bar で起こる。

【0031】

反応温度は 20 及び 100 の間で、好ましくは 20 及び 60 の間で、より好ましくは 20 及び 40 の間で選ばれる。

10

【0032】

一般に水素化は、触媒と基質との比 (mol/mol) が、250 ~ 100, 000、好ましくは 1, 000 ~ 20, 000、より好ましくは 5, 000 ~ 15, 000 にて行われる。

【0033】

反応は通常溶媒としての低級脂肪族アルコール中で行われる。最も好ましい溶媒はメタノールである。

【0034】

得られる式 I の (3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - ハロゲン - アリール - ピロリジン - 3 - カルボン酸誘導体のエナンチオ純度は、一般的に、さらなる精製が必要ないほどに高い。触媒からの分離は、反応混合物をアルカリに入れて、次いで有機溶媒により抽出し、等電点にて水層から生成物を沈殿させることによって起こり得る。

20

【0035】

以下の実施例は、本発明を限定することなく説明するものである。

【0036】

実施例

略語：

r . t . = 室温、THF = テトラヒドロフラン、TBME = tert - ブチルメチルエーテル、LDA = リチウムジイソプロピルアミド

30

【0037】

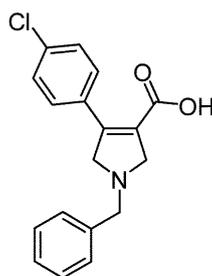
式 II の出発化合物の調製：

【0038】

実施例 A

1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (IIa)

【化 8】



IIa

40

【0039】

a) (4 - クロロ - フェニル) - プロピン酸エチルエステル (Va)

アルゴン雰囲気下、四つ口フラスコに、1 - クロロ - 4 - ヨード - ベンゼン (130.0 g、0.55 mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (7

50

5.7 g、10.8 mmol、2 mol%）、ヨウ化銅（I）（4.19 g、22.0 mmol、4 mol%）及び乾燥THF（1.4 l）を入れた。室温にて、炭酸セシウム（355.3 g、1.09 mol、2 当量）を5分間かけて加えた。その後、プロピン酸エチルエステル（111.3 ml、1.09 mol、2 当量）を加え、反応混合物を35℃で一晩撹拌した。追加分のプロピン酸エチルエステル（11.1 ml、0.11 mol、0.2 当量）を加え、反応物を35℃でさらに3時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物をトルエン（0.5 l）及びヘプタン（1 l）に取った。得られた懸濁液を40℃で1時間撹拌し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、生成物をシリカゲル濾過（トルエン/ヘプタン1:2）により精製して、V a 72.6 g（61%）を明黄色の固体として得た。

【0040】

10

b) 1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(IIa)

室温にて、CH₂Cl₂（260 ml）中のN-(メトキシメチル)-N-(フェニルメチル)-N-(トリメチルシリル)メチルアミン（116.8 g、0.49 mol）の溶液を、90分かけて、CH₂Cl₂（350 ml）中の(4-クロロ-フェニル)-プロピン酸エチルエステル（72.0 g、0.34 mol）及びトリフルオロ酢酸（2.5 ml、0.03 mol）の撹拌されている溶液に滴加した。反応混合物を25℃で一晩撹拌し、その後蒸発乾固した。残留物をジオキサン（0.8 l）に溶解し、NaOH水溶液（91.0 ml、1.02 mol、3 当量）を加え、得られたエマルジョンを室温で48時間撹拌した。低沸点の有機溶媒を真空下で除去し、水（0.9 l）を加え、水層を分離し、TBME（1 l）で洗浄した。次に、25% HClを加えて、水層をpH値2.5に酸性化した。得られた懸濁液を一晩撹拌し、白色の沈殿物を濾別し、水及びエタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させて、IIa 62.0 g（60%）を白色の固体として得た。

20

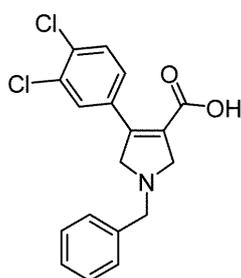
ES-MS m/e: 312.4 (M-H⁺)。

【0041】

実施例 B

1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(IIb)

【化9】



IIb

30

【0042】

40

a) (3,4-ジクロロ-フェニル)-プロピン酸エチルエステル(Vb)

アルゴン雰囲気下、四つ口フラスコに、1,2-ジクロロ-4-ヨード-ベンゼン（222.8 g、0.80 mol）、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド（11.2 g、16.0 mmol、2 mol%）、ヨウ化銅（I）（6.09 g、32.0 mmol、4 mol%）及び乾燥THF（2.4 l）を入れた。室温にて、炭酸セシウム（526.6 g、1.60 mol、2 当量）を5分間かけて加えた。その後、プロピン酸エチルエステル（168.6 ml、1.60 mol、2 当量）を加え、反応混合物を35℃で一晩撹拌した。追加分のプロピン酸エチルエステル（17.0 ml、0.16 mol、0.2 当量）を加え、反応物をさらに35℃で4時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物をトルエン（0.8 l）及びヘプタン（1.6 l）に取った。得られた懸濁液を40℃で1時間撹拌し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、生成物をシリカゲル濾過（トルエン/ヘプタン

50

1 : 2) により精製して、V b 175.0 g (89 %) を白色の固体として得た。

【 0043 】

b) 1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 (II b)

室温にて、 CH_2Cl_2 (0.6 l) 中の N - (メトキシメチル) - N - (フェニルメチル) - N - (トリメチルシリル) メチルアミン (262.5 g、1.06 mol) の溶液を、60分かけて、 CH_2Cl_2 (0.7 l) 中の (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - プロピン酸エチルエステル (172.0 g、0.71 mol) 及びトリフルオロ酢酸 (5.4 ml、0.07 mol) の溶液に滴加した。反応混合物を25℃で2時間撹拌した。次に、それを蒸発乾固し、残留物をジオキサン (1.6 l) に溶解した。NaOH水溶液 (1.0 l、1.9 mol、2.8当量) を加えた。得られたエマルジョンを室温で20時間撹拌し、低沸点の有機溶媒を真空下で除去した。水 (2.0 l) を加え、水層を分離し、TBME (2回 1.2 l) で洗浄した。次に、25% HClを加えて、水層をpH値2.5に酸性化した。次に、得られた懸濁液を一晩撹拌し、白色の沈殿物を濾別し、水及びエタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させて、II b 205.0 g (83 %) を白色の固体として得た。

10

ES - MS m / e : 346.0 (M - H⁺) 。

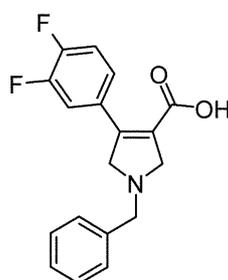
【 0044 】

実施例 C

1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 (II c)

20

【 化 10 】



IIc

30

a) (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - プロピン酸エチルエステル (V c)

アルゴン雰囲気下、四つ口フラスコに、THF (135 ml) 及びTHF中の2M LDA (60.9 ml、0.12 mol、1.18当量) を入れ、-78℃に冷却した。THF (36 ml) に溶解したプロピン酸エチルエステル (12.2 g、0.12 mol、1.18当量) を30分以内に滴加し、その後THF (45 ml) に溶解したZnBr₂ (28.5 g、0.12 mol、1.2当量) を30分以内に滴加した。1,2-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン (25.0 g、0.10 mol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6.02 g、5.15 mmol、5 mol %) を加えた後、反応混合物を室温に温まるにまかせ、同じ温度でさらに3時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和NH₄I水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。残留物をシリカゲル濾過 (ヘプタン / 酢酸エチル 98 : 2) により精製して、V c 16.6 g (76 %) を明黄色の油状物として得た。

40

ES - MS m / e : 210 (M⁺) 。

【 0045 】

b) 1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 (II c)

室温にて、トリフルオロ酢酸 (0.11 ml、1.34 mmol、0.1当量) 、続いてN -

50

(メトキシメチル) - N - (フェニルメチル) - N - (トリメチルシリル)メチルアミン (4.89 g、20.2 mmol、1.5 当量) を、 CH_2Cl_2 (80 ml) 中の (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - プロピン酸エチルエステル (2.83 g、13.5 mmol) の攪拌されている溶液に滴加した。黄色の溶液を室温で 18 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0.034 ml、0.44 mmol、0.033 当量) 及び N - (メトキシメチル) - N - (フェニルメチル) - N - (トリメチルシリル)メチルアミン (1.66 g、6.73 mmol、0.5 当量) を加え、溶液を 1 時間攪拌した。それを蒸発乾固し、残留物をジオキサン (40 ml) に溶解した。NaOH 水溶液 (18.7 ml、37.4 mmol、2.8 当量) を加えた。得られたエマルションを室温で 18 時間攪拌し、低沸点の有機溶媒を減圧下で除去した。水 (40 ml) を加え、水層を分離し、TBME (50 ml) で 2 回洗浄した。有機層を同量の水 (15 ml) で洗浄した。3M HCl 水溶液 (12.4 ml) を加えて、合わせた水層を酸性化した。得られた懸濁液を室温で 48 時間攪拌した。白色の沈殿物を濾別し、水及びエタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させて、IIC 4.25 g (58%) を白色の固体として得た。

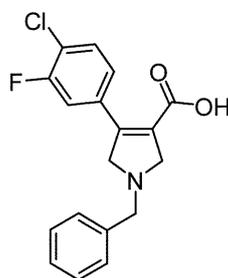
ES - MS m/e : 316.3 (M + H⁺)。

【0046】

実施例 D

1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (IId)

【化 11】



IId

a) (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - プロピン酸エチルエステル (Vd) アルゴン雰囲気下、四つ口フラスコに、1 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ヨード - ベンゼン (50.5 g、0.20 mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (2.76 g、3.94 mmol、2 mol%)、ヨウ化銅(I) (1.50 g、7.80 mmol、4 mol%) 及び乾燥 THF (600 ml) を入れた。室温にて、炭酸セシウム (128.3 g、0.39 mol、2 当量) を 5 分間かけて加えた。最後に、プロピン酸エチルエステル (38.6 g、0.39 mol、2 当量) を加え、反応物を 35 °C で 48 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物をトルエン (50 ml) 及びヘプタン (100 ml) に取った。得られた懸濁液を 40 °C で 1 時間攪拌し、その後セライトで濾過した。濾液を濃縮し、生成物をシリカゲル濾過 (トルエン/ヘプタン 1 : 2) により精製して、Vd 38.8 g (87%) を明黄色の固体として得た。

ES - MS m/e : 227.2 (M - H⁺)。

【0047】

b) 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (IId)

室温にて、 CH_2Cl_2 (120 ml) 中の N - (メトキシメチル) - N - (フェニルメチル) - N - (トリメチルシリル)メチルアミン (61.3 g、0.26 mol) の溶液を、90 分かけて、 CH_2Cl_2 (170 ml) 中の (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - プロピン酸エチルエステル (39.0 g、0.17 mol) 及びトリフルオロ酢酸 (1.30 ml、0.02 mol) の攪拌されている溶液に滴加した。反応混合物を 25 °C で 72

時間攪拌し、その後蒸発乾固した。残留物をジオキサソ(390ml)に溶解した。NaOH水溶液(45.0ml、0.48mol、2.8当量)を加え、得られたエマルションを室温で18時間攪拌した。低沸点の有機溶媒を真空下で除去した。水(100ml)を加え、水層を分離し、TBME(2回100ml)で洗浄した。次に、25%HClを加えて、水層をpH値2.5に酸性化した。得られた懸濁液を一晩攪拌し、白色の沈殿物を濾別し、水及びエタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させて、11d 42.0g(75%)を白色の固体として得た。

ES-MS m/e: 330.1 (M-H⁺)。

【0048】

触媒 [Ru(OAc)₂((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)] 及び触媒 [Ru(OAc)₂((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)] の合成:

10

実施例 E

[Ru(OAc)₂((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)]

500ml丸底フラスコに、アルゴン下、(R)-2-フリル-MeOBIPHEP(30.0g、51.5mmol)、[Ru(OAc)₂(p-シメン)](18.75g、53.04mmol)及びトルエン(525ml)を入れた。得られた褐色の懸濁液を80℃で24時間攪拌した。得られた黄色-褐色の懸濁液を真空下で総容量250mlに濃縮し、0~5℃で1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキをトルエン(100ml)及びペンタン(150ml)で洗浄し、真空下、室温で16時間乾燥させて、[Ru(OAc)₂((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)] 36.5g(93%)を黄色の固体として得た。

20

³¹P-NMR(CDCl₃): 31.8ppm(シングレット)。FT-MS m/e: 762(M⁺)。

【0049】

[Ru(OAc)₂((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)]

50ml丸底フラスコに、アルゴン下、(S)-2-フリル-MeOBIPHEP(500mg、0.92mmol)、[Ru(OAc)₂(p-シメン)](330mg、0.93mmol)及びトルエン(10ml)を入れた。得られた褐色の懸濁液を80℃で5時間攪拌した。反応混合物を真空下で総容量2mlに濃縮し、ペンタン(20ml)を加え、混合物を0~5℃で30分間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキをペンタン(20ml)で洗浄し、真空下、室温で16時間乾燥させて、[Ru(OAc)₂((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)] 569mg(81%)を黄色の固体として得た。

30

³¹P-NMR(CDCl₃): 31.7ppm(シングレット)。FT-MS m/e: 762(M⁺)。

【0050】

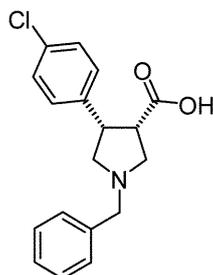
水素化実施例:

実施例 1

(3S,4S)-1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、(S,S)-Ia

【化12】

40



(S,S)-Ia

【0051】

50

185 mlのステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス（ O_2 含有量 2 ppm）中で、1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸一水和物（5.00 g、15.1 mmol）、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ （3.83 mg、 5.02×10^{-6} mol、S/C 3,000）及びメタノール（150 ml）を入れた。不斉水素化を、水素40 bar下、30 で20時間行った（99.6%変換率、99.3%（S,S）-Iaかつ $ee > 99.9\%$ ）。圧力を開放した後、白色の懸濁液を0~5 で（氷浴）2時間攪拌し、濾過し、フィルターケーキを氷冷メタノール20 mlで洗浄し、真空下、40 で乾燥させて、（S,S）-Ia 4.75 g（99%）を純度99.0%かつ $ee > 99.9\%$ で得た。

10

ES-MS m/e : 316.1 ($M+H^+$)。

【0052】

純度及び ee 決定のためのHPLC法: Chirobiotic Vカラム (No. 461, 2.5 cm * 4.6 mm)、55%酢酸アンモニウムpH6緩衝液/45%アセトニトリル、流量1 ml/分、25、220 nm、試料調製: アセトニトリル1 ml中1 mg。保持時間: IIa (3.7分)、(R,S)-/(S,R)-Ia (4.3分)、(S,S)-Ia (4.9分)、(R,R)-Ia (5.4分)。

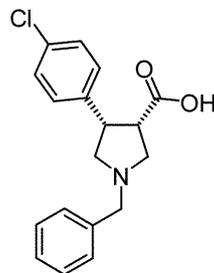
【0053】

実施例 2

(3S,4S)-1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、(S,S)-Ia

20

【化13】



(S,S)-Ia

30

121ステンレス鋼オートクレーブに、空気中で、1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸一水和物（180.0 g、0.54 mol）、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ （413.2 mg、0.54 mmol、S/C 1,000）及びメタノール（7.1 l）を入れた。不斉水素化を、水素40 bar下、30 で20時間行った（99.3%変換率）。圧力を開放した後、白色の懸濁液の試料を蒸発乾固して、粗（S,S）-Iaを純度99.0%かつ $ee > 99.9\%$ で得た。反応懸濁液を1.8 lの容量に濃縮し、0~5 で1時間攪拌した。濾過後、フィルターケーキを冷メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、（S,S）-Ia 176.0 g（>99%）を白色の固体として純度99.0%かつ $ee > 99.9\%$ で得た。

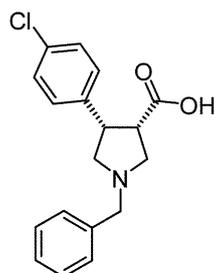
40

【0054】

実施例 3 a - c

(3S,4S)-1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、(S,S)-Ia

【化 1 4】



(S,S)-Ia

10

【 0 0 5 5】

1.85 ml ステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O_2 含有量 2 ppm) 中で、1-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸一水和物 (1.00 g、3.01 mmol)、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ (0.21 mg、 0.30×10^{-6} mol、S/C 10,000) 及びメタノール (30 ml) を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、30 で 20 時間行った (87.0% 変換率)。圧力を開放した後、白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S,S)-Ia 0.96 g (86%) を純度 88.5% かつ ee 98.5% で得た。

【 0 0 5 6】

20

表 1 中の反応を、添加剤としてトリエチルアミンを使用し、上述の手順に従って実施した。

【表 2】

表 1 :

実施例	添加剤 (量)	変換率 (%)	(S,S)-Ib 純度 (%)	(S,S)-Ib % ee
3b	NEt ₃ (基質に対して 1 当量)	73.8	72.8	98.6
3c	NEt ₃ (基質に対して 0.5 当量)	90.9	90.8	98.9

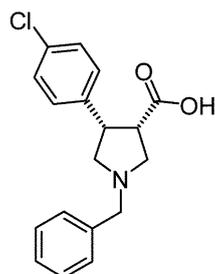
30

【 0 0 5 7】

実施例 4 a - c

(3S,4S)-1-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、(S,S)-Ia

【化 1 5】



(S,S)-Ia

40

【 0 0 5 8】

1.85 ml ステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O_2 含有量 2 ppm) 中で、1-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸一水和物 (1.00 g、3.01 mmol)、 $[Ru(OAc)$

50

)₂ ((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)] (0.77 mg、 1.00×10^{-6} mol、S/C 3000) 及びメタノール 30 ml を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、30 で 20 時間行った (99.8% 変換率)。圧力を開放した後、白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S,S)-Ia 0.96 g (99%) を純度 99.1% かつ ee > 99.9% で得た。

【0059】

表 2 中の反応を、メタノールの代替溶媒を使用し、上述の手順に従って実施した。

【0060】

【表 3】

表 2 :

実施例	溶媒	変換率 (%)	(S,S)-Ia 純度 (%)	(S,S)-Ia %ee
4b	エタノール	20.3	19.8	98.7
4c	2-プロパノール	17.3	15.2	92.1

10

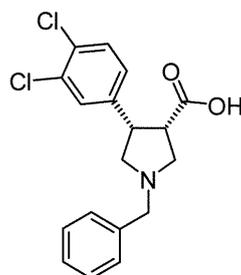
【0061】

実施例 5

20

(3S, 4S)-1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、(S,S)-Ib

【化 16】



(S,S)-Ib

30

【0062】

35 ml オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O_2 含有量 2 ppm) 中で、1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロリジン-3-カルボン酸の塩酸塩 (0.50 g、1.30 mmol)、[Ru(OAc)₂ ((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)] (3.96 mg、 5.30×10^{-6} mol、S/C 250)、トリエチルアミン (0.19 ml、1.32 mmol) 及びメタノール (15 ml) を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、30 で 20 時間行った (99.9% 変換率)。圧力を開放した後、形成された白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S,S)-Ib 0.51 g (99%) を純度 99.6% かつ ee 99.4% で得た。

40

【0063】

粗生成物を 0.1 M NaOH (23 ml) に溶解した。TBME (20 ml) を加え、水層を分離し、水 (23 ml) で希釈した。攪拌しながら、pH 6.5 になるまで、0.2 M HCl を加えた。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノールに溶解し、無色の溶液を蒸発乾固して、(S,S)-Ia 0.31 g (68%) を純度 99.7% かつ ee 99.8% で得た。

ES-MS m/e : 350.3 (M^+)。

【0064】

純度及び ee 決定のための HPLC 法 : Chirobiotic V カラム (No. 461, 25 cm * 50

50

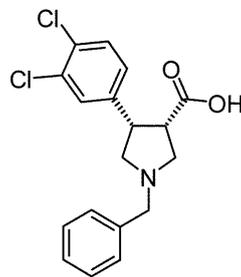
4.6 mm)、55%酢酸アンモニウム pH 6 緩衝液 / 45%アセトニトリル、流量 1 ml / 分、25、220 nm、試料調製：アセトニトリル 1 ml 中 1 mg。保持時間：Ib (3.7 分)、(R, S) - / (S, R) - Ib (4.4 分)、(S, S) - Ib (5.1 分)、(R, R) - Ib (6.4 分)、(S) - Vb (14.9 分)。

【0065】

実施例 6

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(S, S) - Ib

【化 17】



(S,S)-Ib

10

2 l ハステロイ C 4 (Hastelloy C4) オートクレーブに、アルゴン下、1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (30.0 g、86.15 mmol)、[Ru(OAc)₂((R) - 2 - フリル - MeOBIPHEP)] (262.5 mg、0.34 mmol、S/C 250) 及びメタノール (0.9 l) を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、30 で 18 時間、さらに 60 で 2 時間行った (99.8% 変換率)。圧力を開放した後、形成された白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S, S) - Ib 32.6 g (>99%) を純度 97.0% かつ ee > 99.9% で得た。粗生成物を 1M NaOH (140 ml) に溶解した。TBME (200 ml) を加え、水層を分離し、水 (360 ml) で希釈した。攪拌しながら、2M HCl (81 ml) を攪拌しながら加えた (pH 6.5)。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノールに溶解し、無色の溶液を蒸発乾固して、(S, S) - Ib 27.2 g (90%) を純度 99.5% かつ ee > 99.9% で得た。

20

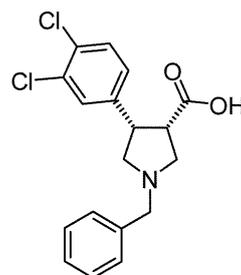
30

【0066】

実施例 7 a - g

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(S, S) - Ib

【化 18】



(S,S)-Ib

40

【0067】

185 ml ステンレス鋼 オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O₂ 含有量 2 ppm) 中で、1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (1.00 g、2.87 mmol)、[Ru(OAc)₂((R) - TMBTP)] (1.16 mg、1.44 × 10⁻⁶ mol、S/C 2,000

50

)及びメタノール(30ml)を入れた。不斉水素化を、水素40bar下、30℃で20時間行った(18.5%変換率)。圧力を開放した後、オフホワイトの懸濁液を蒸発乾固して、粗(S,S)-Ib 0.98g(12%)を純度12.1%かつee94.5%で得た。

【0068】

表3中の反応を、代替触媒を用い、上述の手順に従って実施した。

【0069】

【表4】

表3:

実施例	触媒	変換率 (%)	(S,S)-Ib 純度(%)	(S,S)-Ib % ee
7b	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(6-MeO-2- ナフチル)-MeOBIPHEP)]	76.2	67.9 ¹	97.4 ¹
7c	[Ru(OAc) ₂ ((R)-3,5-iPr- MeOBIPHEP)]	26.9	19.0	90.0
7d	[Ru(OAc) ₂ ((R)-MeOBIPHEP)]	38.3	30.4	97.4
7e	[Ru(OAc) ₂ ((R)-3,5-tBu- MeOBIPHEP)]	4.1	1.6	67.6
7f	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3-チエニル)- MeOBIPHEP)]	62.5	60.0 ¹	98.0 ¹
7g	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(2-チエニル)- MeOBIPHEP)]	25.1	25.0 ¹	99.9 ¹

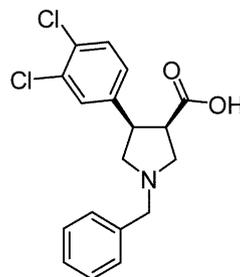
¹(R,R)-Ibは過剰量形成された

【0070】

実施例7h

(3R,4R)-1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、(R,R)-Ib

【化19】



(R,R)-Ib

【0071】

21ハステロイC4オートクレーブに、アルゴン下、1-ベンジル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸の塩酸塩(67.0g、174.17mmol)、[Ru(OAc)₂((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)](2.65g、3.48mmol、S/C50)、トリエチルアミン(17.62g、174.17mmol)及びメタノール(1.3l)を入れた。不斉水素化を、水素40bar下、30℃で20時間行った(98.9%変換率)。圧力を開放した後、形成さ

10

20

30

40

50

れた灰色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (R, R) - Ib 88.8 g を純度 95.7% かつ ee 99.3% で得た。

【0072】

粗生成物を 1M NaOH (350 ml) に溶解した。TBME (600 ml) を加え、水層を分離し、水 (900 ml) で希釈した。攪拌しながら、2M HCl (180 ml) を攪拌しながら加えた (pH 6.0)。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノール/水 (1:2) に懸濁し、混合物を加熱還流した。室温に冷ました後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキをメタノールで洗浄し、乾燥させて、(R, R) - Ib 46.15 g (74%) を純度 97.3% かつ ee 99.8% で得た。

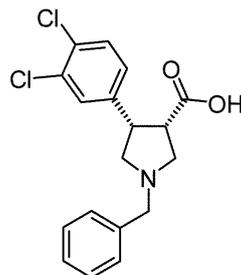
【0073】

10

実施例 8

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(S, S) - Ib

【化 20】



(S,S)-Ib

20

185 ml ステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O₂ 含有量 2 ppm) 中で、1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (1.00 g、2.87 mmol)、[Ru(OAc)₂((R)-2-フリル-MeOBIPHEP)] (0.44 mg、0.57 × 10⁻⁶ mol、S/C 5, 000) 及びメタノール (30 ml) を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、80 °C で 20 時間行った (99.7% 変換率)。圧力を開放した後、形成された白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S, S) - Ib 1.02 g (99%) を純度 97.6% かつ ee 99.2% で得た。

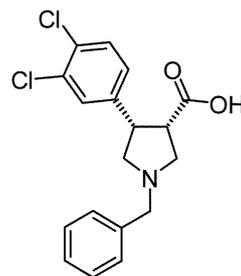
30

【0074】

実施例 9

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(S, S) - Ib

【化 21】



(S,S)-Ib

40

185 ml ステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O₂ 含有量 2 ppm) 中で、1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (1.00 g、2.87 mmol)、[Ru(OAc)

50

2 ((R) - 2 - フリル - M e O B I P H E P)] (0 . 2 2 \text{ mg}、0 . 2 9 \times 1 0^{-6} \text{ mol}、S / C 1 0, 0 0 0)

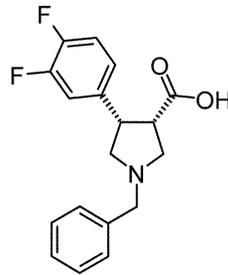
及びメタノール (3 0 \text{ ml}) を入れた。不斉水素化を、水素 4 0 \text{ bar} 下、8 0 °C で 2 0 時間行った (9 9 . 8 % 変換率)。圧力を開放した後、形成された白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S , S) - I b 1 . 0 3 \text{ g} (> 9 9 %) を純度 9 8 . 0 % かつ e e 9 7 . 6 % で得た。

【 0 0 7 5 】

実施例 1 0

(3 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(S , S) - I c

【 化 2 2 】



(S,S)-Ic

【 0 0 7 6 】

3 5 \text{ ml} ステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス (O₂ 含有量 2 \text{ ppm}) 中で、1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 \text{ H} - ピロール - 3 - カルボン酸 (5 0 . 0 \text{ mg}、0 . 1 6 \text{ mmol})、[R u (O A c)₂ ((R) - 2 - フリル - M e O B I P H E P)] (1 . 2 1 \text{ mg}、1 . 5 9 \times 1 0^{-6} \text{ mol}、S / C 1 0 0)

及びメタノール (1 . 5 \text{ ml}) を入れた。不斉水素化を、水素 4 0 \text{ bar} 下、3 0 °C で 2 0 時間行った (9 8 . 6 % 変換率)。圧力を開放した後、白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (S , S) - I c 5 1 . 9 \text{ mg} (9 8 %) を純度 9 5 . 6 % かつ e e > 9 9 . 9 % で得た。

M S / m / e : 3 1 8 . 1 (M + H⁺)。

【 0 0 7 7 】

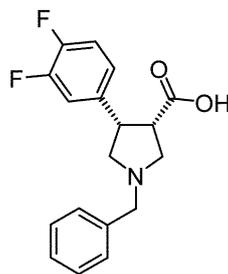
純度及び e e 決定のための H P L C 法 : Chirobiotic V カラム (No . 4 6 1 , 2 5 \text{ cm} * 4 . 6 \text{ mm})、5 5 % 酢酸アンモニウム p H 6 緩衝液 / 4 5 % アセトニトリル、流量 1 \text{ ml} / \text{分}、2 5 °C、2 2 0 \text{ nm}、試料調製 : アセトニトリル 1 \text{ ml} 中 1 \text{ mg}。保持時間 : I I c (3 . 6 \text{ 分})、(R , S) - / (S , R) - I c (4 . 1 \text{ 分})、(S , S) - I c (4 . 5 \text{ 分})、(R , R) - I c (4 . 9 \text{ 分})。

【 0 0 7 8 】

実施例 1 1

(3 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(S , S) - I c

【 化 2 3 】



(S,S)-Ic

10

20

30

40

50

185mlステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス（ O_2 含有量 2ppm）中で、1-ベンジル-4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸（2.00g、6.34mmol）、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ （9.66mg、 1.27×10^{-6} mol、S/C 500）、トリエチルアミン（342.0mg、6.34mmol）及びメタノール（60ml）を入れた。不斉水素化を、水素40bar下、30℃で20時間行った（>99%変換率）。圧力を開放した後、形成された白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗（S,S）-Ic 2.00gをそのアンモニウム塩として純度>99.9%かつee>99.9%で得た。その塩を1M NaOH（10ml）に溶解した。TBME（16ml）を反応混合物に加え、水層を分離し、水（40ml）で希釈した。攪拌しながら、2M HCl（7.1ml）を加えた（pH 6.5）。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノールに溶解し、無色の溶液を蒸発乾固して、（S,S）-Ic 1.70g（88%）を純度98.3%かつee>99.9%で得た。

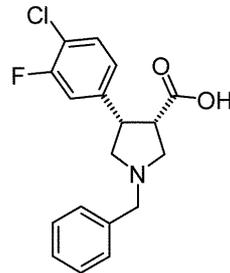
10

【0079】

実施例 12

（3S,4S）-1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、（S,S）-Id

【化24】



(S,S)-Id

20

【0080】

185mlステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス（ O_2 含有量 2ppm）中で、1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸（1.00g、3.01mmol）、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ （4.59mg、 6.03×10^{-6} mol、S/C 500）及びメタノール（30ml）を入れた。不斉水素化を、水素40bar下、30℃で20時間行った（99.5%変換率）。圧力を開放した後、白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗（S,S）-Id 1.03g（>99%）を純度98.3%かつee99.1%で得た。

30

ES-MS m/e: 332.1 (M-H⁺)。

【0081】

純度及びee決定のためのHPLC法: Chirobiotic Vカラム (No. 461, 25cm * 4.6mm)、55%酢酸アンモニウム pH 6 緩衝液 / 45%アセトニトリル、流量 1ml/分、25℃、220nm、試料調製: アセトニトリル 1ml中 1mg。保持時間: Id (3.5分)、(R,S)-/(S,R)-Id (4.3分)、(S,S)-Ic (4.7分)、(R,R)-Id (5.4分)。

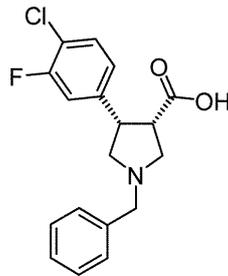
40

【0082】

実施例 13

（3S,4S）-1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、（S,S）-Id

【化25】



(S,S)-Id

10

【0083】

185mlステンレス鋼オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス（ O_2 含有量2ppm）中で、1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸（1.00g、3.01mmol）、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ （4.59mg、 6.03×10^{-6} mol、S/C 500）、トリエチルアミン（305.0mg、3.01mmol）及びメタノール（30ml）を入れた。不斉水素化を、水素40bar下、30℃で20時間行った（99.2%変換率）。圧力を開放した後、形成された白色の懸濁液を蒸発乾固して、粗（S,S）-Id 1.08gをそのアンモニウム塩として純度97.3%かつ $ee > 99.9\%$ で得た。

20

【0084】

その塩を1M NaOH（10ml）に溶解した。TBME（16ml）を反応混合物に加え、水層を分離し、水（40ml）で希釈した。攪拌しながら、2M HCl（8.2ml）を攪拌しながら加え（pH 6.5）、形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノールに溶解し、無色の溶液を蒸発乾固して、（S,S）-Id 1.00g（97%）を純度97.5%かつ $ee > 99.9\%$ で得た。

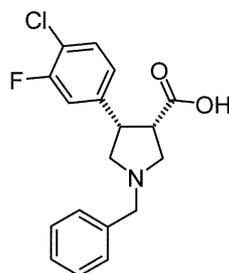
【0085】

実施例14

（3S,4S）-1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、（S,S）-Id

30

【化26】



(S,S)-Id

40

21ハステロイC4オートクレーブに、アルゴン下、1-ベンジル-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸（30.0g、90.4mmol）、 $[Ru(OAc)_2((R)-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})]$ （275.5mg、0.36mmol、S/C 250）及びメタノール（1.21）を入れた。不斉水素化を、水素40bar下、30℃で20時間行った（99.2%変換率）。圧力を開放した後、白色の懸濁液の試料を蒸発乾固した。粗（S,S）-Idを純度97.9%かつ $ee > 99.9\%$ で得た。

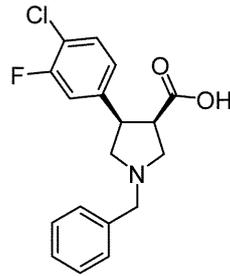
【0086】

実施例15

50

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(R, R) - Id

【化27】



(R,R)-Id

10

【0087】

2 l ハステロイ C 4 オートクレープに、アルゴン下、1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸の塩酸塩 (61.3 g、166.47 mmol)、[Ru(OAc)₂((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)] (2.54 g、3.33 mmol、S/C 50)、トリエチルアミン (16.84 g、166.46 mmol) 及びメタノール (1.3 l) を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、30 °C で 20 時間行った (99.6% 変換率)。圧力を開放した後、形成された灰色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (R, R) - Id 98.0 g を純度 97.6% かつ ee 99.6% で得た。

20

【0088】

粗生成物を 1M NaOH (330 ml) に溶解した。TBME (600 ml) を加え、水層を分離し、水 (800 ml) で希釈した。攪拌しながら、2M HCl (165 ml) を攪拌しながら加えた (pH 6.3)。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノール/水 (1:2) に懸濁し、混合物を加熱還流した。室温に冷ました後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキをメタノールで洗浄し、乾燥させて、(R, R) - Id 49.0 g (83%) を純度 99.6% かつ ee 99.6% で得た。

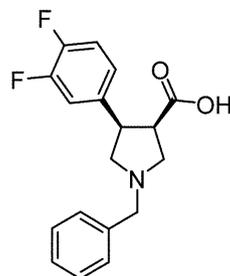
【0089】

実施例 16

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸、(R, R) - Ic

30

【化28】



(R,R)-Ic

40

【0090】

2 l ハステロイ C 4 オートクレープに、アルゴン下、1 - ベンジル - 4 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸の塩酸塩 (45.0 g、127.92 mmol)、[Ru(OAc)₂((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)] (1.95 g、2.56 mmol、S/C 50)、トリエチルアミン (12.94 g、127.92 mmol) 及びメタノール (1.3 l) を入れた。不斉水素化を、水素 40 bar 下、30 °C で 20 時間行った (>99.9% 変換率)。圧力を開放した後、形

50

成された灰色の懸濁液を蒸発乾固して、粗 (R , R) - I c 58.9 g を純度 99.0 % かつ e e > 99.9 % で得た。

【 0 0 9 1 】

粗生成物を、1 M N a O H (2 0 0 m l) に溶解した。T B M E (4 0 0 m l) を加え、水層を分離し、水 (8 0 0 m l) で希釈した。攪拌しながら、2 M H C l (1 0 5 m l) を攪拌しながら加えた (p H 5 . 5) 。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄した。フィルターケーキをメタノール/水 (1 : 2) に懸濁し、混合物を加熱還流した。室温に冷ました後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキをメタノールで洗浄し、乾燥させて、(R , R) - I c 29.10 g (7 1 %) を純度 99.5 % かつ e e > 99.9 % で得た。

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平 成 2 2 年 1 0 月 1 5 日 (2 0 1 0 . 1 0 . 1 5)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

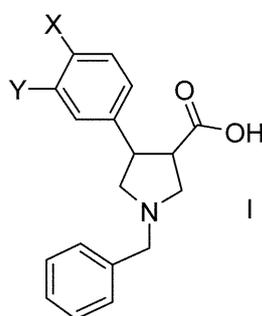
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

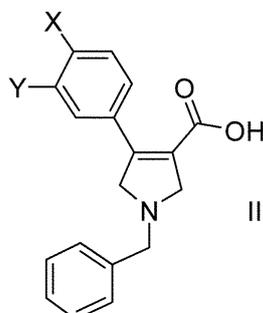
式 (I) :

【 化 1 】



(ここで、X及びYは、互いに独立に、水素又はハロゲン原子であるが、ただし、X又はYの少なくとも一つは、ハロゲン原子である)で表される(3S, 4S)-もしくは(3R, 4R)-1-ベンジル-4-アリアル-ピロリジン-3-カルボン酸誘導体又はその塩の製造方法であって、式(II):

【 化 2 】



(ここで、X及びYは上記のとおりである)で表される化合物又はその塩の、
Ru-触媒 [Ru (O A c)₂ ((R) - 2 - フリル - M e O B I P H E P)] 又は [Ru (O A c)₂ ((S) - 2 - フリル - M e O B I P H E P)] の存在下における触媒的均一エナンチオ選択的水素化を含む、方法。

【 請 求 項 2 】

ハロゲンを意味する X 又は Y が、塩素又はフッ素を表すことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記水素化が圧力 1 bar ~ 1 0 0 bar で行われることを特徴とする請求項 1 及び 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記水素化が圧力 2 0 bar ~ 6 0 bar で行われることを特徴とする請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記水素化が温度 2 0 ~ 1 0 0 で行われることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の方法。

【請求項 6】

前記水素化が温度 2 0 ~ 6 0 で行われることを特徴とする請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記水素化が、触媒の基質に対する比 (mol/mol) 2 5 0 ~ 1 0 0 , 0 0 0 にて行われることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の方法。

【請求項 8】

前記水素化が、触媒の基質に対する比 (mol/mol) 1 , 0 0 0 ~ 2 0 , 0 0 0 にて行われることを特徴とする請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

前記水素化が、溶媒としての低級脂肪族アルコール中で行われることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか記載の方法。

【請求項 10】

前記水素化が、メタノール中で行われることを特徴とする請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

式 (I I) の化合物が、1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸一水和物 ; 1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ; 1 - ベンジル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ; 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸から選ばれることを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2009/066486
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D207/16		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 2007/113155 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BACHMANN STEPHAN [CH]; SCALONE MICHELANGELO [C]) 11 October 2007 (2007-10-11) cited in the application claims 1-20,22,23	1-17
----- /--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 March 2010		Date of mailing of the international search report 01/04/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/066486

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>RATOVELOMANANA-VIDAL V ET AL: "Enantioselectivity hydrogenation of beta-keto esters using chiral diphosphine-Ruthenium complexes; optimisation for academic and industrial purposes and synthetic applications" ADVANCED SYNTHESIS AND CATALYSIS, WILEY-VCH, WEINHEIM, DE, vol. 345, no. 1-2, 21 January 2003 (2003-01-21), pages 261-274, XP002290486 ISSN: 1615-4150 the whole document</p>	1-17
A	<p>SHEN DONG-MING ET AL: "Antagonists of human CCR5 receptor containing 4-(pyrazolyl)piperidine side chains. Part 2: Discovery of potent, selective, and orally bioavailable compounds" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 14, no. 4, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 941-945, XP002420846 ISSN: 0960-894X cited in the application Compounds of formula I are described as starting materials or intermediates for the preparation of pharmaceutically active endcompounds</p>	1-17
A	<p>WO 02/068388 A (MERCK & CO INC [US]; UJJAINWALLA FEROZE [US]; CHU LIN [US]; GOULET MAR) 6 September 2002 (2002-09-06) Pyrrolidine carbonyl containing examples and biological assays up to page 88</p>	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/066486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007113155 A	11-10-2007	AT 453622 T	15-01-2010
		AU 2007233814 A1	11-10-2007
		CA 2648246 A1	11-10-2007
		CN 101460461 A	17-06-2009
		EP 2029541 A1	04-03-2009
		JP 2009532410 T	10-09-2009
		KR 20080100283 A	14-11-2008
		US 2007232653 A1	04-10-2007
		WO 02068388 A	06-09-2002
AU 2002258414 B2	15-12-2005		
BG 108132 A	30-12-2004		
BR 0207658 A	25-10-2005		
CA 2439152 A1	06-09-2002		
CN 1633297 A	29-06-2005		
CZ 20032325 A3	18-02-2004		
DE 60219295 T2	03-01-2008		
EE 200300415 A	15-12-2003		
EP 1383501 A2	28-01-2004		
ES 2283550 T3	01-11-2007		
HR 20030668 A2	31-08-2005		
HU 0303376 A2	28-01-2004		
IS 6901 A	31-07-2003		
JP 4104983 B2	18-06-2008		
JP 2004529105 T	24-09-2004		
JP 2008150394 A	03-07-2008		
MX PA03007785 A	08-12-2003		
NO 20033812 A	28-10-2003		
NZ 527364 A	24-12-2004		
SK 10872003 A3	03-02-2004		
YU 63203 A	15-12-2006		

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブエンテナー、クルト

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ゲラートシュトラッセ 1 3 5

(72)発明者 ラトニ、アサヌ

フランス国、エフ - 6 8 4 4 0 ハブスハイム、ルイ・パストゥール 4

Fターム(参考) 4C069 AA16 BA08 BB12 BD02 CC03 CC07

4H006 AA02 BA23 BA48

4H039 CA42 CB10