

(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
2018年4月26日(26.04.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/074566 A1

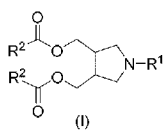
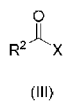
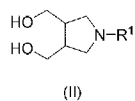
- (51) 国際特許分類:
C07D 207/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/037921
- (22) 国際出願日: 2017年10月20日(20.10.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-206192 2016年10月20日(20.10.2016) JP
- (71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 愛宕 孝之 (ATAGO, Takayuki); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PYRROLIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ピロリジン化合物の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides an efficient production method for industrial mass synthesis of a pyrrolidine compound represented by formula (I) or a salt thereof, the method comprising reacting a compound represented by formula (II) or a salt thereof and a compound represented by formula (III) in the presence of a base.

(57) 要約: 本発明は、式(II)で表される化合物又はその塩を、塩基の存在下、式(III)で表される化合物と反応させる、式(I)で表されるピロリジン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法を提供する。



WO 2018/074566 A1

明 細 書

発明の名称：ピロリジン化合物の製造方法

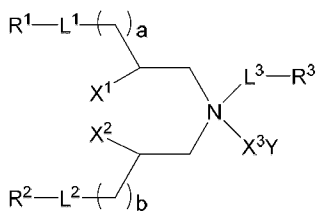
技術分野

[0001] 本発明は、ピロリジン化合物又はその塩の製造方法等に関する。

背景技術

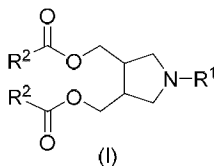
[0002] 下記式

[0003] [化1]



[0004] (式中、R¹及びR²は炭素数12~24の直鎖状もしくは分岐状のアルケニル等を表し、X¹及びX²は一緒になって単結合等を表し、X³は存在しないか、炭素数1~6のアルキル等であり、Yは存在しないか、陰イオンであり、a及びbは0~3を表し、L³は単結合等を表し、R³は炭素数1~6のアルキル等を表し、L¹及びL²は-O-CO-等を表す)で表されるピロリジン化合物又はその塩等は、核酸を細胞内等に導入することを容易にする脂質ナノ粒子を構成するためのカチオン性脂質として知られており、例えば式(I)

[0005] [化2]

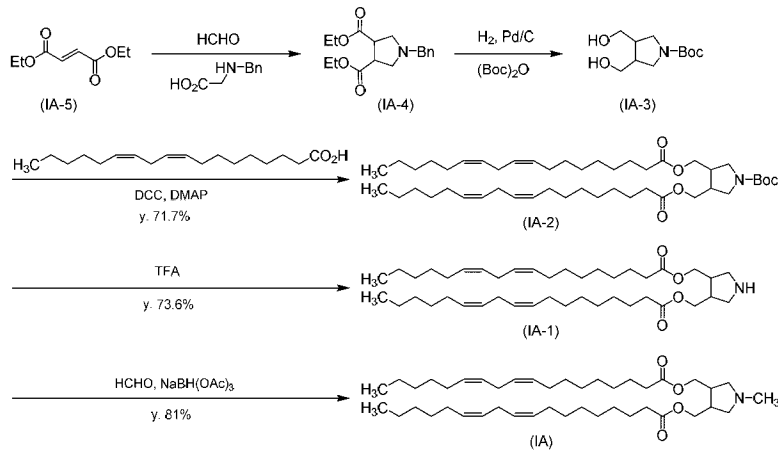


[0006] (式中、R¹はC₁₋₆アルキルを表し、R²はC₁₂₋₂₄アルキル又はC₁₂₋₂₄アルケニルを表す)で表されるピロリジン化合物等が例示されている(特許文献1、2)。

[0007] 例えば式(IA)で表されるピロリジン化合物の製造方法としては、例えば下記の製造方法が知られている(特許文献1の実施例110参照)。

[0008]

[化3]



[0009] (式中、OEtはエトキシを表し、Bnはベンジルを表し、Bocはtert-ブトキシカルボニルを表し、DCCはジシクロヘキシルカルボジイミドを表し、DMAPは4-ジメチルアミノピリジンを表し、TFAはトリフルオロ酢酸を表し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ はナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを表す)

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第2011/136368号

特許文献2：国際公開第2013/089152号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の目的は、ピロリジン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等を提供することにある。

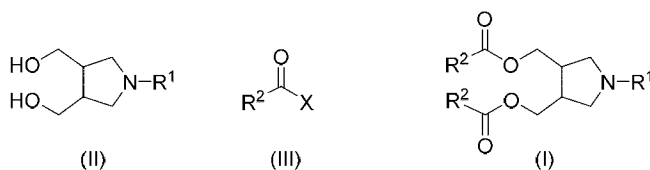
[0012] 例えばW02011/136368等に記載されている方法では、工程数も多く、操作も煩雑であるため、工業的な大量合成を志向した製造方法には不向きであり、その改善が求められる。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明は、以下の(1)～(13)に関する。

[0014] (1) 式(II)で表される化合物又はその塩を、塩基の存在下、式(III)で表される化合物と反応させる、式(I)：

[0015] [化4]



[0016] (式中、 R^1 は C_{1-6} アルキルを表し、 R^2 は C_{12-24} アルキル又は C_{12-24} アルケニルを表し、 X はヒドロキシ又は塩素原子を表す)で表されるピロリジン化合物又はその塩の製造方法。

[0017] (2) R^1 がメチルである(1)に記載の製造方法。

[0018] (3) R^2 が C_{12-24} アルケニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

[0019] (4) R^2 がヘプタデカジエニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

[0020] (5) R^2 が(8Z, 11Z)-ヘプタデカ-8, 11-ジエニルである(1)又は(2)に記載の製造方法。

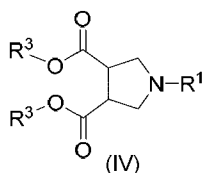
[0021] (6) X がヒドロキシである(1)~(5)のいずれかに記載の製造方法。

[0022] (7) X が塩素原子である(1)~(5)のいずれかに記載の製造方法。

[0023] (8) 塩基がN-メチルイミダゾールである(1)~(7)のいずれかに記載の製造方法。

[0024] (9) 式(IV) :

[0025] [化5]



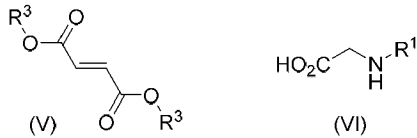
[0026] (式中、 R^1 は C_{1-6} アルキルを表し、 R^3 は C_{1-6} アルキルを表す)で表される化合物又はその塩を還元剤で処理して、式(II)で表される化合物又はその塩を得る工程をさらに含む、(1)~(8)のいずれかに記載の製造方法。

[0027] (10) R^3 がエチルである(9)記載の製造方法。

[0028] (11) 還元剤が水素化アルミニウムリチウムである(9)又は(10)記載の製造方法。

[0029] (12) 式(V)で表される化合物及び式(VI) :

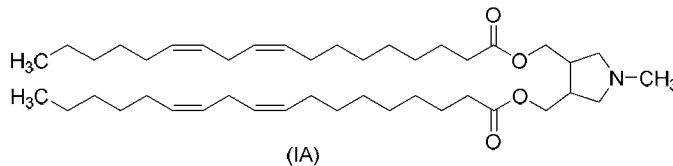
[0030] [化6]



[0031] (式中、R¹及びR³はそれぞれ(9)又は(10)で定義した通りである)で表される化合物を反応させて、式(IV)で表される化合物又はその塩を得る工程をさらに含む、(9)~(11)のいずれかに記載の製造方法。

[0032] (13) 式(I)で表されるピロリジン化合物が、式(IA) :

[0033] [化7]



[0034] で表されるピロリジン化合物である(1)~(12)のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0035] 本発明により、ピロリジン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した効率的な製造方法等が提供される。

発明を実施するための形態

[0036] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

[0037] 式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及び(VI)の各基の定義において、

[0038] C₁₋₆アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数1~6のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられ；

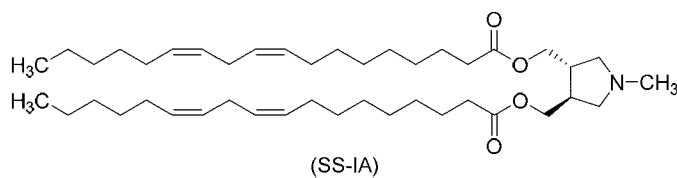
[0039] C₁₂₋₂₄アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数12~24のアルキルがあげられ、具体的にはドデシル、トリデシル、テトラデシル、2,6,10-トリメチルウンデシル、ペンタデシル、3,7,11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル

、ヘプタデシル、オクタデシル、6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-イル、ノナデシル、2,6,10,14-テトラメチルペンタデシル、イコシル、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル等があげられ；

[0040] C_{12-24} アルケニルとしては、例えば1~3つの二重結合を含む直鎖又は分岐状の炭素数12~24のアルケニルがあげられ、具体的には(Z)-トリデカ-8-エニル、(Z)-テトラデカ-9-エニル、(Z)-ペンタデカ-8-エニル、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル、(Z)-ヘプタデカ-5-エニル、(Z)-オクタデカ-6-エニル、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル、(Z)-オクタデカ-9-エニル、(E)-ヘプタデカ-8-エニル、(E)-オクタデカ-9-エニル、(Z)-ヘプタデカ-10-エニル、(Z)-オクタデカ-11-エニル、(8Z,11Z)-ヘプタデカ-8,11-ジエニル、(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル、(8Z,11Z,14Z)-オクタデカ-8,11,14-トリエニル、(9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-9,12,15-トリエニル、(Z)-ノナデカ-10-エニル、(Z)-イコサ-11-エニル、(10Z,13Z)-ノナデカ-10,13-ジエニル、(11Z,14Z)-イコサ-11,14-ジエニル、2,6,10-トリメチルウンデカ-1,5,9-トリエニル、3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル、2,6,10,14-テトラメチルペンタデカ-1-エニル、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エニル等があげられる。

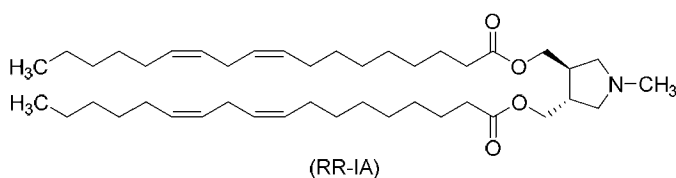
[0041] 本発明における式(IA)で表される化合物は、下記式(SS-IA)：

[0042] [化8]



[0043] で表される(9Z,9'Z,12Z,12'Z)-((3S,4S)-1-メチルピロリジン-3,4-ジイル)ビス(メチレン)ビス(オクタデカ-9,12-ジエノアート)及び下記式(RR-IA)：

[0044] [化9]

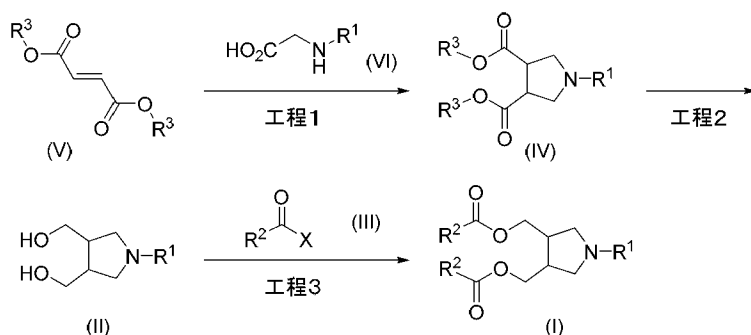


[0045] で表される(9Z, 9' Z, 12Z, 12' Z)-((3R, 4R)-1-メチルピロリジン-3, 4-ジイル)ビス(メチレン)ビス(オクタデカ-9, 12-ジエノアート)の混合物である。なお、その混合比は1:1であり、ラセミ体である。

[0046] 次に化合物(I)の製造方法について具体的に説明する。

製造方法1

[0047] [化10]



[0048] (式中、R¹、R²、R³及びXはそれぞれ前記と同義である)

工程1

[0049] 化合物(IV)は、適当な溶媒中、化合物(V)及び化合物(VI)をホルムアルデヒド試薬及び必要により、モレキュラーシブズ4Aの存在下で反応させることにより得られる。

[0050] 化合物(VI)の使用量は特に限定されないが、化合物(V)に対し、例えば1.2~1.5当量である。

[0051] ホルムアルデヒド試薬としては特に限定されないが、例えばホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド等があげられ、好ましくはパラホルムアルデヒドである。ホルムアルデヒド試薬の使用量は特に限定されないが、化合物(V)に対し、例えば1.2~1.5当量である。ホルムアルデヒド試薬として、反応系中でホルムアルデヒドを発生させる試薬を用いてもよい。メタノールを酸化銅(II)又は白金により反応系中で酸化することで、ホルムアルデヒドが発生する(例えばBulletin de la Societe Chimique de France, 29, 1903, p.939-943、Angewandte Chemie, International Edition, 51(32), 2012, p.7985-7989等参照)。

- [0052] モレキュラーシブズ4Aの使用量は特に限定されないが、化合物(V)に対し、例えば25~35wt%である。
- [0053] 溶媒としては特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン(THF)等のエーテル溶媒；N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン溶媒；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；メタノール、エタノール等のアルコール溶媒等があげられ、これらを単独で、又は混合して用いられる。好ましい溶媒はトルエンである。溶媒の使用量は特に限定されないが、化合物(V)に対し、例えば2~50容量/重量(v/w)、好ましくは5~20v/wである。
- [0054] 反応は、好ましくは70℃と110℃の間の温度で、より好ましくは90℃と100℃の間の温度で、通常5分間~72時間、好ましくは30分間~4時間行われる。
- [0055] 化合物(V)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、The Journal of Organic Chemistry, 44(7), 1979, p.1149-1154等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。
- [0056] 化合物(VI)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、W02001/092208等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。
- 工程2
- [0057] 化合物(II)は、適当な溶媒中、化合物(IV)を還元剤で処理することにより得られる。
- [0058] 還元剤としては特に限定されないが、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等があげられる。還元剤の使用量は特に限定されないが、化合物(IV)に対し、例えば1.1~15当量である。水素化アルミニウムリチウムは、反応性が高く化合物(IV)に対して小過剰な当量で反応を進行することができ、本反応における還元剤として好ましい。還元剤として水素化アルミニウムリチウムを用いる場合、化合物(IV)に対し、好ましくは1.1~1.5当量、より好ましくは1.2~1.4当量用いられる。
- [0059] 溶媒としては特に限定されないが、例えばメタノール等のアルコール溶媒

; THF等のエーテル溶媒; トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素等があげられ、これらを単独で、又は混合して用いられる。好ましい溶媒はTHFである。溶媒の使用量は特に限定されないが、化合物(IV)に対して、例えば2~50容量/重量(v/w)、好ましくは10~20v/wである。

[0060] 反応は、好ましくは0°Cと100°Cの間の温度で、より好ましくは20°Cと50°Cの間の温度で、通常5分間~72時間、好ましくは30分間~4時間行われる。

[0061] 還元剤として水素化アルミニウムリチウムを用いる場合、反応終了後に硫酸ナトリウム10水和物($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)等の含水試薬で処理することにより、過剰量の水素化アルミニウムリチウムを不活性化することができ、析出した不溶物を濾別するだけで、純度良く化合物(II)を取得することができる。該化合物(II)は、他に精製操作を行うことなく、次工程に供することが可能である。工業的な大量合成を志向した場合、精製工程を少しでも省くことは非常に有用であり、本製造方法は優れた製造方法と言える。

工程3

[0062] 化合物(I)は、化合物(II)及び化合物(III)を、塩基の存在下で反応させることにより得られる。

[0063] (i) 化合物(III)において、Xがヒドロキシの場合、化合物(I)は、適当な溶媒中、化合物(II)及び化合物(III)を、塩基及び添加剤の存在下で反応させることにより得られる。

[0064] 各試薬の使用量は特に限定されないが、化合物(II)に対し、化合物(III)は、例えば2.0~5.0当量、好ましくは2.0~2.2当量、塩基は、例えば4.0~8.0当量、好ましくは5.5~6.5当量、添加剤は、例えば1.6~2.6当量、好ましくは2.0~2.2当量である。

[0065] 溶媒としては特に限定されないが、例えばアセトニトリル等のニトリル溶媒; THF、2-メチルテトラヒドロフラン等のエーテル溶媒等があげられ、これらを単独で、又は混合して用いられる。好ましい溶媒はアセトニトリルである。溶媒の使用量は特に限定されないが、化合物(II)に対して、例えば2~100容量/重量(v/w)、好ましくは5~30v/wである。

- [0066] 塩基としては特に限定されないが、例えばN-メチルイミダゾール、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸水素ナトリウム等があげられ、好ましくはN-メチルイミダゾールである。
- [0067] 添加剤としては特に限定されないが、例えばパラトルエンスルホン酸クロリド、カルボニルジイミダゾール(CDI)等があげられ、好ましくはパラトルエンスルホン酸クロリドである。
- [0068] 反応は、好ましくは -10°C と 80°C の間の温度で、より好ましくは 0°C と 10°C の間の温度で、通常5分間~72時間、好ましくは1時間~5時間行われる。
- [0069] Xがヒドロキシである化合物(III)は、市販品として、又は公知の方法(例えば、Tetrahedron Letters, 49(22), 2008, p. 3600-3603等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。
- [0070] (ii) 化合物(III)において、Xが塩素原子の場合、化合物(I)は、適当な溶媒中、化合物(II)及び化合物(III)を、塩基の存在下で反応させることにより得られる。
- [0071] 各試薬の使用量は特に限定されないが、化合物(II)に対し、化合物(III)は、例えば1.6~2.6当量、好ましくは2.0~2.2当量、塩基は、例えば4.0~8.0当量、好ましくは4.5~5.5当量である。
- [0072] 溶媒としては特に限定されないが、例えばTHF等のエーテル溶媒；アセトニトリル等のニトリル溶媒；酢酸エチル等のエステル溶媒等があげられ、これらを単独で、又は混合して用いられる。好ましい溶媒はアセトニトリルである。溶媒の使用量は特に限定されないが、化合物(II)に対して、例えば2~100容量/重量(v/w)、好ましくは10~30v/wである。
- [0073] 塩基としては特に限定されないが、例えばジプロピルエチルアミン、N-メチルイミダゾール、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸水素ナトリウム等があげられ、好ましくはピリジンである。
- [0074] 反応は、好ましくは 0°C と 80°C の間の温度で、より好ましくは 20°C と 50°C の間の温度で、通常5分間~72時間、好ましくは1時間~5時間行われる。
- [0075] Xが塩素原子である化合物(III)は、市販品として、又は公知の方法(例えば

、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(12), 2003, p.1977-1980等)もしくはそれに準じた方法に従い得ることができる。

[0076] 上記各工程の生成物や中間体は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、各工程の生成物や中間体は特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0077] 各工程で得られる中間体及び生成物の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明における中間体及び生成物は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含する。

[0078] また、各工程で用いられる原料化合物、得られる中間体及び生成物は、塩や溶媒和物の形態であってもよい。

[0079] 各工程で得られる中間体及び生成物の塩を取得したいとき、各工程で得られる中間体及び生成物が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、各工程で得られる中間体及び生成物を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0080] 各工程で用いられる原料化合物、得られる中間体及び生成物の塩は、例えば酸付加塩等を包含する。該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩等があげられる。

[0081] 本発明の製造方法により、化合物(I)を公知の方法(例えばW02011/136368)より短工程で簡便に得ることができる。また、医薬品の原料の合成方法は不純物の混入量を低減させることが重要であり、該製造方法は化合物(I)を一定の品質で効率的に再現性よく製造することができ、工業的製造方法として好適である。

[0082] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は

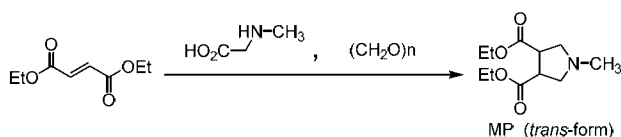
これらの実施例に限定されることはない。

[0083] なお、実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)は、270 MHz又は300 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いる。

実施例 1

[0084] (9Z, 9' Z, 12Z, 12' Z)-(1-メチルピロリジン-3, 4-ジイル)ビス(メチレン)ビス(オクタデカ-9, 12-ジエノアート) (化合物(IA))の製造
(工程1)

[0085] [化11]



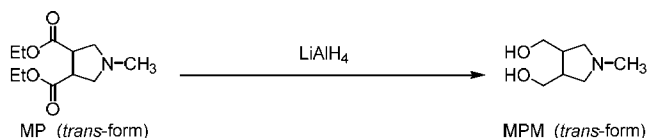
[0086] 窒素雰囲気下、粉末状のモレキュラーシーブ4A(27.0 g)をトルエン(630 mL)に懸濁し、室温下、フマル酸ジエチル(90.0 g, 0.52 mol)、N-メチルグリシン(60.5 g, 0.68 mol)、パラホルムアルデヒド(23.5 g, 0.78 mol)及びトルエン(270 mL)を加えた後、90°Cで2時間攪拌した。60°Cまで冷却し、反応混合物に水(270 mL)を加え、室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、トルエン(180 mL)で洗浄した。得られた濾液に水(180 mL)を加え、室温で10分間攪拌した後、10分間静置した。水層と有機層を分離した後、得られた有機層の溶媒を減圧留去し、*trans*-formであるジエチル 1-メチルピロリジン-3, 4-ジカルボキシレート(化合物MP)(116 g, 収率97.2%)を得た。

[0087] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H).

(工程2)

[0088]

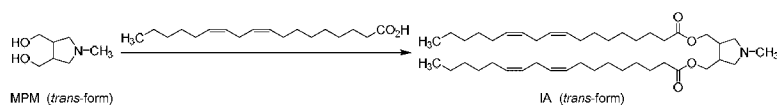
[化12]



[0089] 窒素雰囲気下、THF(114 mL)を5℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム(1 mol/L THF溶液, 53.7 mL, 53.7 mmol)を加えた。反応混合物に、工程1で得られた化合物MP(9.46 g, 41.3 mmol)をTHF(28.4 mL)で溶解した溶液を、内温を0-15℃に保ちながら滴下し室温で2時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(39.9 g, 124 mmol)をゆっくり加え、35℃で1時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却した後、濾過し、残渣をTHF(56.8 mL)で洗浄した。得られた濾液をエバポレーターで液量が60 mL程度になるまで濃縮した。得られた溶液に、アセトニトリル(142 mL)を加えて、エバポレーターで液量が60 mL程度になるまで濃縮した。該アセトニトリルへの溶媒置換操作を、更に、2回行うことにより、*trans-form*である(1-メチルピロリジン-3,4-ジイル)ジメタノール(化合物MPM)のアセトニトリル溶液(56.8 mL)を得た。

(工程3)

[0090] [化13]



[0091] 窒素雰囲気下、(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン酸(23.1 g, 82.5 mmol)をアセトニトリル(56.8 mL)に溶解し、N-メチルイミダゾール(20.3 g, 248 mmol)を加え、5℃に冷却した。反応混合物に、p-トルエンスルホニルクロリド(16.5 g, 86.6 mmol)のアセトニトリル(56.8 mL)溶液を滴下し、5℃で1時間攪拌した。反応混合物に、工程2で得られた化合物MPMのアセトニトリル溶液(56.8 mL)を滴下し、アセトニトリル(18.9 mL)を加え、5℃で3時間攪拌した。反応混合物に、水(56.8 mL)及びn-ヘプタン(56.8 mL)を加え、室温で10分間攪拌した後、10分間静置した。水層と有機層を分離した後、得られた有機層に水(28.4 mL)及びアセトニトリル(56.8 mL)を加え、室温で10分間攪拌した

後、10分間静置した。水層と有機層を分離した後、得られた有機層に水(14.2 mL)及びアセトニトリル(28.4 mL)を加え、室温で10分間攪拌した後、10分間静置した。水層と有機層を分離し、得られた有機層にNHシリカゲル(45 g, 富士シリシア社製NH-DM1020)を加え、室温で0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、NHシリカゲルを酢酸エチル(189 mL)で洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘプタン:酢酸エチル=30:1→0:1)精製した。次に、NHシリカゲルを用いて、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘプタン:酢酸エチル=10:1)精製をすることにより、化合物(IA) (17.0 g, 2工程トータル収率62%)を得た。

[0092] ESI-MS m/z : 671 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.22-1.42 (m, 28H), 1.55-1.68 (m, 4H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 8H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 9H), 2.67 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.97-4.14 (m, 4H), 5.26-5.46 (m, 8H).

実施例 2

[0093] (9Z, 9' Z, 12Z, 12' Z)-(1-メチルピロリジン-3,4-ジイル)ビス(メチレン)ビス(オクタデカ-9,12-ジエノアート) (化合物(IA))の製造

[0094] 窒素雰囲気下、実施例1の工程2に準じて得られる化合物MPM(12.0 g, 82.6 mmol)、ピロリジン(33.4 mL, 413 mmol)及び(9Z, 12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン酸クロリド(55.8 mL, 174 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水(120 mL)及びn-ヘプタン(120 mL)を加え、室温で10分間攪拌した後、10分間静置した。水層と有機層を分離した後、得られた有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、NHシリカゲルを用いて、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=100:1→3:7)精製した。得られた生成物にn-ヘプタン(290 mL)及び活性炭(870 mg)を加え、40℃で0.5時間攪拌した後、混合物を濾過し、n-ヘプタン(100 mL)で洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、化合物(IA)(27.8 g, 収率52.8%)を得た。

産業上の利用可能性

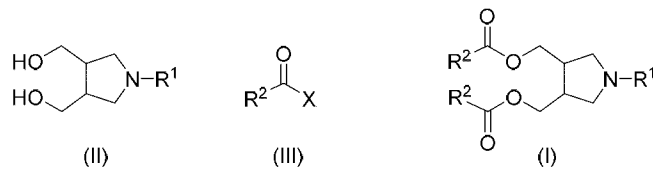
[0095] 本発明により、ピロリジン化合物又はその塩の工業的な大量合成を志向した

効率的な製造方法等が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式(II)で表される化合物又はその塩を、塩基の存在下、式(III)で表される化合物と反応させる、式(I)：

[化1]



(式中、R¹はC₁₋₆アルキルを表し、R²はC₁₂₋₂₄アルキル又はC₁₂₋₂₄アルケニルを表し、Xはヒドロキシ又は塩素原子を表す)で表されるピロリジン化合物又はその塩の製造方法。

[請求項2] R¹がメチルである請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] R²がC₁₂₋₂₄アルケニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項4] R²がヘプタデカジエニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項5] R²が(8Z, 11Z)-ヘプタデカ-8, 11-ジエニルである請求項1又は2に記載の製造方法。

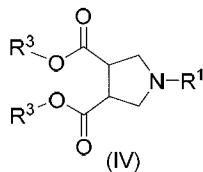
[請求項6] Xがヒドロキシである請求項1～5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項7] Xが塩素原子である請求項1～5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項8] 塩基がN-メチルイミダゾールである請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項9] 式(IV)：

[化2]



(式中、R¹はC₁₋₆アルキルを表し、R³はC₁₋₆アルキルを表す)で表される化合物又はその塩を還元剤で処理して、式(II)で表される化合物又はその塩を得る工程をさらに含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の

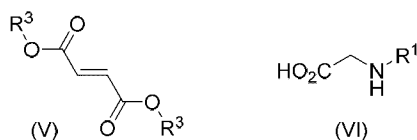
製造方法。

[請求項10] R³がエチルである請求項9記載の製造方法。

[請求項11] 還元剤が水素化アルミニウムリチウムである請求項9又は10記載の製造方法。

[請求項12] 式(V)で表される化合物及び式(VI)：

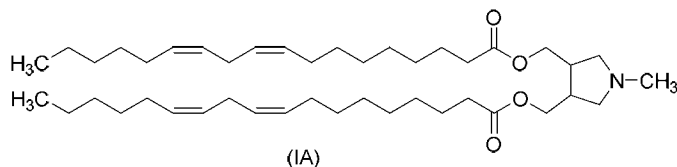
[化3]



(式中、R¹及びR³はそれぞれ請求項9又は10で定義した通りである)で表される化合物を反応させて、式(IV)で表される化合物又はその塩を得る工程をさらに含む、請求項9～11のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項13] 式(I)で表されるピロリジン化合物が、式(IA)：

[化4]



で表されるピロリジン化合物である請求項1～12のいずれか1項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/037921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. C07D207/08 (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)

Int. Cl. C07D207/08

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2017

Registered utility model specifications of Japan 1996-2017

Published registered utility model applications of Japan 1994-2017

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2013/089152 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) 20 June 2013, claims, reference examples 11, 13, paragraphs [0152], [0154], & US 2014/0045913A1, claims, paragraphs [0275]-[0276], reference examples 11, 13, paragraphs [0279]-[0284] & EP 2792368 A1 & KR 10-2014-0111272 A & CN 104159615 A	1-8, 13 9-12
A	編 社団法人日本化学会、実験化学講座 22 有機合成 IV—酸・アミノ酸・ペプチド, 4th ed., 1992, pp. 43-54, The Chemical Society of Japan, eds., Experimental Chemistry (22), non-official translation (Organic Synthesis IV—Acids, Amino Acids, Peptides)	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

"I" 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

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/037921

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/046207 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.) 02 April 2015, paragraph [0069] & US 2016/0264573 A1 & EP 3050883 A1 & CN 105555787 A & KR 10-2016-0058851 A	1-13
A	JP 2014-122339 A (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.) 03 July 2014, paragraph [0026] (Family: none)	1-13
A	JP 2013-203995 A (TOYO INK SC HOLDINGS CO., LTD.) 07 October 2013, paragraph [0079] (Family: none)	1-13
Y A	JP 5-105661 A (BAYER AG) 27 April 1993, embodiments 6, 13, paragraphs [0040]-[0042], & US 5274114 A, embodiment 6, column 11, line 65 to column 13, line 30 & EP 499873 A2 & KR 10-0240161 B	9-12 1-8, 13
A	WO 2015/146861 A1 (UNIMATEC CO., LTD.) 01 October 2015, paragraphs [0030]-[0035] (Family: none)	1-13
A	JP 2016-523253 A (SERAGON PHARMACEUTICALS, INC.) 08 August 2016, paragraphs [0132]-[0134] & US 2016/0090378 A & WO 2014/205138 A1 & EP 3010501 A & CN 105324115 A & KR 10-2016-0021277 A	1-13
A	JP 2014-224112 A (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP.) 04 December 2014, paragraph [0133] & US 2012/0258951 A1 & WO 2011/074658 A1 & EP 2518066 A1 & KR 10-2012-0096087 A & CN 102781930 A	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D207/08(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. C07D207/08		
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 1971-2017年 日本国実用新案登録公報 1996-2017年 日本国登録実用新案公報 1994-2017年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	WO 2013/089152 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2013.06.20, 請求の範囲、段落【0152】、【0154】の参考例11, 13 & US 2014/0045913 A1, 請求の範囲、段落【0275】-【0276】、 【0279】-【0284】の参考例11, 13 & EP 2792368 A1 & KR 10-2014-0111272 A & CN 104159615 A	1-8, 13 9-12
A	編 社団法人日本化学会, 実験化学講座22 有機合成IV - 酸・アミノ酸・ペプチド-, 第4版, 1992, 第43~54頁	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 25.12.2017	国際調査報告の発送日 16.01.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 齋藤 光介 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 5577

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2015/046207 A1 (Meiji Seikaファルマ株式会社) 2015. 04. 02, 段落【0069】 & US 2016/0264573 A1 & EP 3050883 A1 & CN 105555787 A & KR 10-2016-0058851 A	1-13
A	JP 2014-122339 A (日立化成株式会社) 2014. 07. 03, 段落【0026】 (ファミリーなし)	1-13
A	JP 2013-203995 A (東洋インキSCホールディングス株式会社) 2013. 10. 07, 段落【0079】 (ファミリーなし)	1-13
Y A	JP 5-105661 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1993. 04. 27, 段落【0040】 - 【0042】の実施例6, 13 & US 5274114 A, 第11欄第65行~第13欄第30行の実施例6, 13 & EP 499873 A2 & KR 10-0240161 B	9-12 1-8, 13
A	WO 2015/146861 A1 (ユニマテック株式会社) 2015. 10. 01, 段落【0030】 - 【0035】 (ファミリーなし)	1-13
A	JP 2016-523253 A (セラゴン ファーマシューティカルズ, インク.) 2016. 08. 08, 段落【0132】 - 【0134】 & US 2016/0090378 A & WO 2014/205138 A1 & EP 3010501 A & CN 105324115 A & KR 10-2016-0021277 A	1-13
A	JP 2014-224112 A (田辺三菱製薬株式会社) 2014. 12. 04, 段落【0133】 & US 2012/0258951 A1 & WO 2011/074658 A1 & EP 2518066 A1 & KR 10-2012-0096087 A & CN 102781930 A	1-13