(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
2009 年 10 月 8 日(08.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/122997 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 207/09 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/056065

(22) 国際出願日: 2009 年 3 月 26 日(26.03.2009)

(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 2008-096393 2008 年 4 月 2 日(02.04.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ(KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目２－４ Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西山 章(NISHIYAMA, Akira) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 大貫 雅俊(OHNUKI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).

(74) 共通の代表者: 株式会社カネカ(KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目２－４ Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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.

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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（条約第 21 条(3)）

WO 2009/122997 A1

(54) **Title**: METHOD OF PRODUCING (S)-3-(1-CYANO-1,1-DIPHENYLMETHYL)-PYRROLIDINE

(54) 発明の名称: （Ｓ）－３－（１－シアノ－１，１－ジフェニルメチル）－ピロリジンの製造法

(57) **Abstract**: A method of producing (S)-3-(1-cyano-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidine which comprises reacting an (S)-1-protected-3-(sulfonyloxy)-pyrrolidine having an easily deprotectable protecting group with diphenylacetonitrile in the presence of a base to give an (S)-1-protected-3-(1-cyano-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidine and then deprotecting the obtained product under mild conditions. According to the above-described method, it is possible to efficiently produce (S)-3-(1-cyano-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidine which is an important intermediate in the process of producing a muscarinic receptor antagonist (darifenacin).

(57) 要約: 本願は、脱保護が容易な保護基を有する（Ｓ）－１－保護－３－（スルホニルオキシ）－ピロリジンとジフェニルアセトニトリルを塩基存在下に反応させて、（Ｓ）－１－保護－３－（１－シアノ－１，１－ジフェニルメチル）－ピロリジンを製造し、続いて温和な条件下で脱保護することにより、（Ｓ）－３－（１－シアノ－１，１－ジフェニルメチル）－ピロリジンを製造する方法に関する。本発明の方法によれば、ムスカリン性レセプターアンタゴニスト（ダリフェナシン）の製造上重要な中間体である（Ｓ）－３－（１－シアノ－１，１－ジフェニルメチル）－ピロリジンを効率的に製造することができる。

明 細 書

(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンの製造法

技術分野

[0001] 本発明は(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンの製造法、及びその重要中間体に関するものである。(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンは、例えばWO2003／080599に記載のムスカリン性レセプターアンタゴニスト(ダリフェナシン)の製造上重要な中間体である。

背景技術

[0002] (S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンの製造法に関しては、以下の方法が知られている。

1)(S)－1－ベンジル－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンをパラジウム触媒存在下に水素化することにより製造する方法(特許文献1)。

2)(S)－1－(4－メチルベンゼンスルホニル)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンをフェノールと臭化水素酸存在下に加熱還流することにより製造する方法(特許文献2)。

特許文献1:特開平10－7652

特許文献2:WO2003／080599

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 従来技術1)の方法では、高純度の(S)－1－ベンジル－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンが得られにくい。従って、脱ベンジル化反応後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する必要があり、工業的実施の点で好ましくない。また、従来技術2)の方法では、反応の際に、非常に高温を必要とするため、好ましくない。

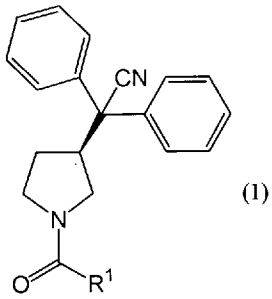
課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは鋭意検討の結果、従来に比べて温和な条件で、簡便に脱保護可能な保護基を有する(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピ

ロリジンを製造する方法を開発した。

[0005] 即ち本願発明は、下記式(1):

[0006] [化1]

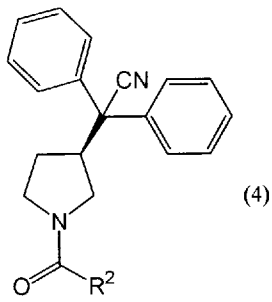


(1)

[0007] (式中、R^1はメチル基、フェニル基、tert－ブトキシ基、又はベンジルオキシ基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1,1－ジフェニルメチル)－ピロリジンに関する。

[0008] また、本願発明は、下記式(4):

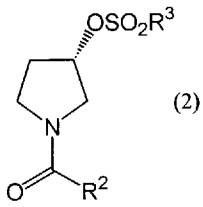
[0009] [化2]



(4)

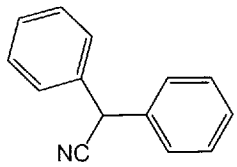
[0010] (式中、R^2は水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリールオキシ基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1,1－ジフェニルメチル)－ピロリジンの製造法であって、下記式(2):

[0011] [化3]


(2)

[0012] (式中、R^2は前記に同じ。R^3は置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(スルホニルオキシ)－ピロリジンと下記式(3):

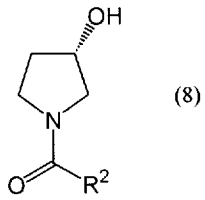
[0013] [化4]


(3)

[0014] で表されるジフェニルアセトニトリルを塩基存在下で反応させることを特徴とする方法、に関する。

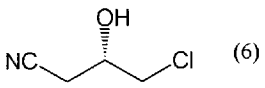
[0015] 更に本願発明は、下記式(8):

[0016] [化5]


(8)

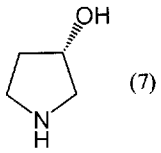
[0017] (式中、R^2は前記に同じ。)で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールの製造法であって、下記式(6):

[0018] [化6]


(6)

[0019] で表される(S)－4－クロロ－3－ヒドロキシブチロニトリルを還元することにより、下記式(7):

[0020] [化7]



(7)

[0021] で表される(S)－3－ピロリジノールに変換した後、該化合物(7)を単離することなくアミノ基を保護することを特徴とする方法、に関する。

発明の効果

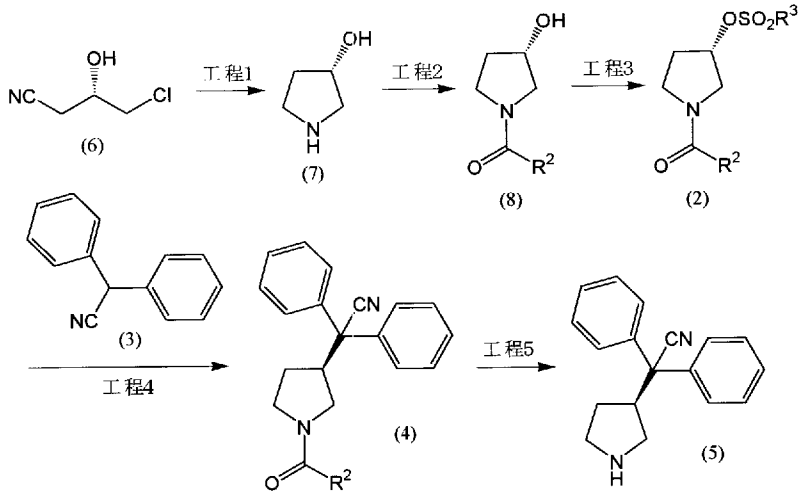
[0022] 本願発明によれば、従来よりも温和な条件で、簡便に脱保護可能な保護基を有する(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンを製造することが可能となる。従って、これまでよりも効率良く(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンを製造できる。

発明を実施するための最良の形態

[0023] 以下に、本願発明について詳述する。

[0024] 本願発明を図で示すと、以下のようになる。

[0025] [化8]

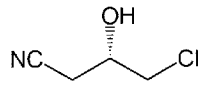


[0026] 以下に各工程について順に説明する。なお、特に記載のない限り、各工程はそれぞれ独立しており、本願発明においては、必ずしもすべての工程を行って目的化合物を得る必要はない。

[0027] 工程1

本工程では、式(6)：

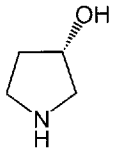
[0028] [化9]



(6)

[0029] で表される(S)－4－クロロ－3－ヒドロキシブチロニトリルを還元することにより、式(7):

[0030] [化10]



(7)

[0031] で表される(S)－3－ピロリジノールを製造する。

[0032] 前記式(6)で表される(S)－4－クロロ－3－ヒドロキシブチロニトリルは、例えば特開平2－85249、又は特公平5－69818に記載の方法により簡便に製造することができる。

[0033] 本工程の還元反応の条件については、以下に簡単に説明するが、詳細は、特開平2－85249に記載されている。

[0034] 還元反応としては、金属触媒を用いた接触還元が好ましい。

[0035] 金属触媒としては、ラネー金属若しくは合金、ロジウム系触媒、パラジウム系触媒、又は白金系触媒が挙げられる。好ましくはラネーニッケル、ラネーコバルト、ラネーニッケルークロム、ニッケルボライド、ロジウム／アルミナ、ロジウム／炭素、パラジウム／アルミナ、パラジウム／炭素、酸化白金、又は白金／炭素などであり、更に好ましくはパラジウム／炭素である。金属触媒は、単独で用いてもよく、混合して用いてもよい。

[0036] 金属触媒の使用量は、前記化合物(6)に対して好ましくは0．001～10倍重量であり、更に好ましくは0．01～1倍重量である。

[0037] 本工程の溶媒としては、通常の接触還元反応に用いられる溶媒であれば特に限定されない。好ましくは水、メタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、エチレングリコール、酢酸、1，4－ジオキサン、トルエン、酢酸エチルなどである。更に好ましくはメタノール、又はエタノールである。溶媒は単独で用いてもよく、混合して用いてもよい。混合して用いる場合は、その混合比は特に制限さ

れない。

[0038] 溶媒の使用量は、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、前記化合物(6)に対して好ましくは50倍重量以下であり、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0039] 還元反応を加速させる目的で、更に酸を添加してもよい。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸等が挙げられ、好ましくは塩酸である。

[0040] 酸の使用量として好ましくは、前記化合物(6)に対して0．1～10倍モル量であり、更に好ましくは0．5～3倍モル量である。

[0041] 本工程の反応生成物は、用いる金属触媒や反応温度、時間により還元の一次生成物である1級アミンが主として得られる場合と、前記式(7)で表される(S)－3－ピロリジノールが得られる場合とがある。そこで、環化を完全に行わせる目的で、更に塩基を添加してもよい。

[0042] 塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミンであり、更に好ましくはトリエチルアミンである。

[0043] 塩基の使用量として好ましくは、前記化合物(6)に対して0．1～10倍モル量であり、更に好ましくは0．5～3倍モル量である。

[0044] 還元反応を行う際に添加する水素の圧力は、好ましくは0．5～100気圧であり、更に好ましくは1～10気圧である。

[0045] 本工程の反応温度は用いる金属触媒の種類や用いる量、また水素圧により適宜設定すればよい。好ましくは0～100℃であり、更に好ましくは10～60℃である。

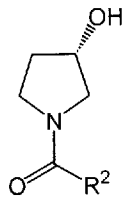
[0046] また、本工程の反応時間も金属触媒の種類や用いる量、水素圧、また反応温度により設定される。好ましくは1～100時間であり、更に好ましくは5～40時間である。

[0047] 還元反応が終了した後は、反応液をそのまま次工程に供するか、または減圧濾過等で金属触媒を濾別した液を次工程に供してもよい。

[0048] 工程2

本工程では、前記式(7)で表される(S)－3－ピロリジノールを単離することなくアミノ基を保護することにより、下記式(8):

[0049] [化11]



(8)

[0050] で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールを製造する。

[0051] ここで、R^2は水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリールオキシ基である。

[0052] 炭素数1～20のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、又はtert－ブチル基等が挙げられる。炭素数2～20のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、又はメタリル基等が挙げられる。炭素数7～20のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、1－フェネチル基、又は(2, 3－ジヒドロベンゾフラン－5－イル)メチル等が挙げられる。炭素数6～20のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、又はビフェニル基等が挙げられる。炭素数1～20のアルキルオキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、又はtert－ブトキシ基等が挙げられる。炭素数2～20のアルケニルオキシ基としては、例えば、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、又はメタリルオキシ基等が挙げられる。炭素数7～20のアラルキルオキシ基としては例えば、ベンジルオキシ基、又は1－フェネチルオキシ基等が挙げられる。炭素数6～20のアリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、又はビフェニルオキシ基等が挙げられる。

[0053] 置換基としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～12の

アルキルアミノ基、炭素数1～12のジアルキルアミノ基、炭素数7～12のアラルキルアミノ基、炭素数7～12のジアラルキルアミノ基、炭素数1～12のアルキルスルホニルアミノ基、スルホン酸基、スルホンアミド基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、炭素数1～12のアシル基、炭素数7～12のアロイル基、ヒドロキシル基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、炭素数1～12のアルキルスルホニルオキシ基、又は炭素数1～12のアルキルチオ基等が挙げられる。

[0054] R^2として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、n－プロピル基、メトキシメチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、(2, 3－ジヒドロベンゾフラン－5－イル)メチル基、フェニル基、4－メチルフェニル基、4－クロロフェニル基、4－ニトロフェニル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、tert－ブトキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基、又はフェノキシ基であり、更に好ましくはメチル基、フェニル基、tert－ブトキシ基、又はベンジルオキシ基であり、特に好ましくはtert－ブトキシ基である。

[0055] 前記式(7)で表される(S)－3－ピロリジノールは水溶性が非常に高いため、一般的な有機溶剤を用いて抽出する場合、大量の有機溶剤が必要となり、大変非効率である。そこで、特開平2－85249では、還元反応後の反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノールと水酸化ナトリウムを加えて析出する塩化ナトリウムを減圧濾別し、次に濾液を減圧留去し、得られる残渣を減圧蒸留することで(S)－3－ピロリジノールを単離している。しかしながら、この方法においても濾過や濃縮、蒸留などの煩雑な操作を多用しており、工業的実施には種々の課題を有している。

[0056] 本発明者らは、本工程のように、(S)－3－ピロリジノールを単離することなくアミノ基を保護することにより、少量の有機溶媒を用いて抽出単離することが可能であって、簡便に(S)－1－保護－3－ピロリジノールを製造することが可能であることを見出したものである。

[0057] 前記アミノ基の保護としては、アシル保護又はカルバメート保護が好ましく、工程1で得られた反応液に、アシル化剤又はカルバメート化剤を添加することにより行うこと

ができる。

[0058] アシル化剤としては、蟻酸メチル、トリフルオロ酢酸メチル等のエステル、塩化アセチル、臭化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ブタノイル、塩化(2,3－ジヒドロベンゾフラン－5－イル)アセチル、塩化ベンゾイル、塩化4－メチルベンゾイル、塩化4－クロロベンゾイル、塩化4－ニトロベンゾイル等の酸ハロゲン化物、または無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の酸無水物が挙げられる。

[0059] カルバメート化剤としては、塩化メトキシカルボニル、塩化エトキシカルボニル、塩化イソプロポキシカルボニル、塩化アリルオキシカルボニル、塩化ベンジルオキシカルボニル、塩化フェニルオキシカルボニル等の塩化物、またはニ炭酸ジtert－ブチル等の無水物が挙げられる。

[0060] 好ましくは、塩化アセチル、無水酢酸、塩化ベンゾイル、塩化ベンジルオキシカルボニル、ニ炭酸ジtert－ブチルであり、更に好ましくはニ炭酸ジtert－ブチルである。

[0061] アシル化剤またはカルバメート化剤の使用量は、(S)－3－ピロリジノールに対して好ましくは1～10倍モル量であり、更に好ましくは1～3倍モル量である。

[0062] また前記保護の際には、副生する酸を中和して反応を加速する目的で、更に塩基を添加してもよい。

[0063] 塩基としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウムなどの金属炭酸水素塩;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物;トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン等の3級アミン類を挙げることができる。好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジンであり、更に好ましくはトリエチルアミンである。

[0064] 塩基の使用量は、(S)－3－ピロリジノールに対して好ましくは0．5～20倍モル量であり、更に好ましくは0．5～5倍モル量である。

[0065] 本工程に反応溶媒は特に必要としないが、反応溶媒を加えることで反応が加速する際には使用してもよい。

[0066] 反応溶媒としては、反応に影響を与えない限りにおいては特に制限はなく、例えば、水;メタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、tert－ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒;ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒;四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等のエステル系溶媒;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒を用いることができる。好ましくは、水;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒;テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、メチルtert－ブチルエーテル等のエーテル系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等のエステル系溶媒であり、更に好ましくはトルエン、又は酢酸エチルである。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、その混合比は特に制限されない。

[0067] 溶媒の使用量としては、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、(S)－3－ピロリジノールに対して好ましくは50倍重量以下であり、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0068] 本工程の反応温度は反応時間を短縮し、副反応を抑制する目的で、好ましくは－10～90℃であり、更に好ましくは0～50℃である。また、本工程の反応時間については特に制限はなく、適宜設定すればよい。好ましくは1～24時間であり、更に好ましくは3～12時間である。

[0069] 工程1の反応液に対して、アシル化剤またはカルバメート化剤、塩基、および反応溶媒を添加する方法や、これらの添加順序は特に限定されない。

[0070] 上記のようにしてアミノ基の保護が終了した後、有機溶媒を用いて前記式(8)で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールを抽出単離する。

[0071] 有機溶媒としては、水と相溶性が低ければ特に限定されず、例えば、n－ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等が挙げられる。好ましくはトルエン、又は酢酸エチルである。

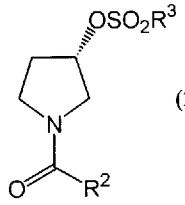
[0072] 有機溶媒の使用量としては、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、前記化合物(8)に対して好ましくは50倍重量以下であり、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0073] 前記式(8)で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールの抽出液はそのまま次工程に供してもよいが、減圧加熱等の操作により溶媒を留去して目的物を単離してもよい。このようにして得られる目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0074] 工程3

本工程では、前記式(8)で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールをスルホニル化することにより、下記式(2)：

[0075] [化12]



(2)

[0076] で表される(S)－1－保護－3－(スルホニルオキシ)－ピロリジンを製造する。

[0077] ここで、R^2は前記に同じである。

[0078] R^3は置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基である。

[0079] 炭素数1～20のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基

、イソプロピル基、n－ブチル基、又はtert－ブチル基等が挙げられる。炭素数6～20のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、又はビフェニル基等が挙げられる。

[0080] 置換基としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数1～12のジアルキルアミノ基、炭素数7～12のアラルキルアミノ基、炭素数7～12のジアラルキルアミノ基、炭素数1～12のアルキルスルホニルアミノ基、スルホン酸基、スルホンアミド基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、炭素数1～12のアシル基、炭素数7～12のアロイル基、ヒドロキシル基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、炭素数1～12のアルキルスルホニルオキシ基、又は炭素数1～12のアルキルチオ基等が挙げられる。

[0081] R^3として好ましくは、メチル基、トルフルオロメチル基、フェニル基、4－メチルフェニル基、4－クロロフェニル基、2－ニトロフェニル基、3－ニトロフェニル基、4－ニトロフェニル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0082] スルホニル化は、塩基存在下にスルホニル化剤で処理することにより行うことができる。

[0083] スルホニル化剤として好ましくは、塩化メタンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化4－メチルベンゼンスルホニル、塩化4－クロロベンゼンスルホニル、塩化2－ニトロベンゼンスルホニル、塩化3－ニトロベンゼンスルホニル、塩化4－ニトロベンゼンスルホニル等が挙げられる。更に好ましくは塩化メタンスルホニルである。

[0084] スルホニル化剤の使用量として好ましくは、前記化合物(8)に対して、2～10倍モル量であり、更に好ましくは2～5倍モル量である。

[0085] 本工程に使用する塩基としては、トリエチルアミン、トリn－ブチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアミノピリジン、1，4－ジアザビシクロ[2，2，2]オクタン等の第3級アミン類；水

酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム等の金属水酸化物;炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸水素塩等が挙げられる。

[0086] 好ましくはトリエチルアミン、トリn－ブチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N－ジメチルアミノピリジン、1, 4－ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン等の第3級アミン類であり、更に好ましくはトリエチルアミンである。

[0087] 塩基の使用量として好ましくは、前記化合物(8)に対して2～20倍モル量であり、更に好ましくは2～10倍モル量である。

[0088] 塩基は、本工程の反応溶媒としても用いてもよいが、経済性の観点で塩基を最低必要量しか加えない場合は、流動性を確保する目的で更に反応溶媒を添加してもよい。

[0089] 反応溶媒としては例えば、水;テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒;ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒;四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2－ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等のエステル系溶媒;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒を用いることができる。

[0090] 好ましくは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等のエステル系溶媒であり、更に好ましくはトルエン、又は酢酸エチルである。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、その混合比は特に制限

されない。

[0091] 反応溶媒の使用量としては、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、前記化合物(8)に対して好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0092] 本工程の反応温度は、反応時間を短縮し、副反応を抑制する目的で好ましくは－40～80℃であり、更に好ましくは－20～50℃である。

[0093] 本工程の反応時間については特に制限はなく、好ましくは0．1～24時間であり、更に好ましくは0．5～12時間である。

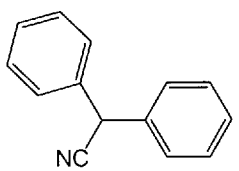
[0094] 本工程において、前記化合物(8)、塩基、スルホニル化剤、および反応溶媒の添加順序や添加方法は特に制限されない。

[0095] 反応終了後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は必要に応じて塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液、若しくは水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0096] 工程4

本工程では、前記式(2)で表される(S)－1－保護－3－(スルホニルオキシ)－ピロリジンと下記式(3)：

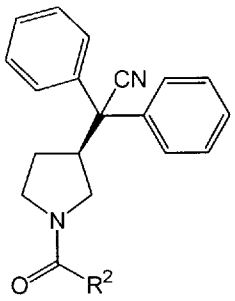
[0097] [化13]



(3)

[0098] で表されるジフェニルアセトニトリルを塩基存在下で反応させることにより、下記式(4)：

[0099] [化14]



(4)

[0100] で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンを製造する。

[0101] ここで、R^2は前記に同じである。

[0102] 前記式(3)で表されるジフェニルアセトニトリルの使用量としては、好ましくは、前記化合物(2)に対して1～10倍モル量であり、更に好ましくは1～3倍モル量である。

[0103] 塩基としては、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド等の金属アミド;メチルリチウム、n－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、フェニルリチウム等の有機リチウム試薬;臭化メチルマグネシウム、塩化n－ブチルマグネシウム、塩化sec－ブチルマグネシウム、塩化tert－ブチルマグネシウム等のグリニャール試薬;リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、リチウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の金属アルコキシド;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物;炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等の金属炭酸塩;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム等の金属炭酸水素塩;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物;トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン

等の第3級アミン類が挙げられる。

[0104] 好ましくはリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、リチウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド等の金属アルコキシド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物であり、更に好ましくは水素化ナトリウム、ナトリウムtert－ブトキシド、又はカリウムtert－ブトキシドである。

[0105] 塩基の使用量として好ましくは、前記化合物(2)に対して0．5～20倍モル量であり、更に好ましくは1～5倍モル量である。

[0106] 本工程には流動性を確保する目的で更に反応溶媒を添加してもよい。前記反応溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒を用いることができる。

[0107] 好ましくは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert－ブチル等のエステル系溶媒；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒であり、更に好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、又はN，N－ジメチルアセトアミドである。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、その混合比は特に制限されない。

[0108] 反応溶媒の使用量としては、多すぎるとコストや後処理の点で好ましくないため、前

記化合物(2)に対して好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0109] 本工程の反応温度は反応時間を短縮し、副反応を抑制する目的で好ましくは－40～80℃であり、更に好ましくは－20～50℃である。

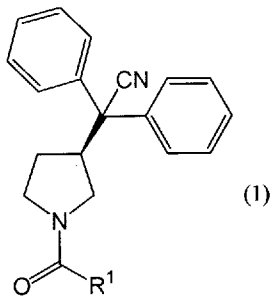
[0110] 本工程の反応時間については特に制限はなく、好ましくは0．1～24時間であり、更に好ましくは0．5～12時間である。

[0111] 本工程において、前記化合物(2)、前記化合物(3)、塩基、および反応溶媒の添加順序や添加方法は特に制限されない。

[0112] 反応終了後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は必要に応じて塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0113] なお、本工程で製造される下記式(1)：

[0114] [化15]



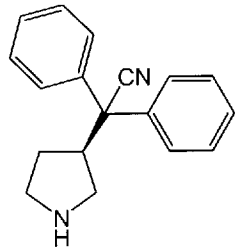
(1)

[0115] において、R^1がメチル基、フェニル基、tert－ブトキシ基、又はベンジルオキシ基である(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンは、文献未記載の新規化合物である。

[0116] 工程5

本工程では、前記式(4)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンを脱保護することにより、下記式(5)：

[0117] [化16]



(5)

[0118] で表される(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジン、又はその塩を製造する。

[0119] 本工程で行う脱保護の条件としては、保護基の種類に応じて適切な条件を設定すればよい。例えば、JOHN WILEY & SONS, INC.(ジョン・ウイリー・アンド・サンズ)社、Theodora W. Greene(テオドラ・ダブリュー・グリーン)著のPROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS Third edition(プロテクティヴ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版)の503～564頁に記載のアシル保護基、又はカルバメート保護基の脱保護法に従えばよい。

[0120] 具体的には、ホルミル基やトリフルオロアセチル基はアルカリ加水分解することにより脱保護することができる。またベンジルオキシカルボニル基は、パラジウム炭素等の金属触媒存在下に水素化することで脱保護することができる。またアリルオキシカルボニル基は、ルテニウム等の金属触媒存在下で加水分解することにより脱保護することができる。

[0121] 好ましくはアシル保護基、及びカルバメート保護基のいずれも、酸加水分解、又は酸加アルコール分解することにより脱保護するとよい。前記酸としては、塩化水素、臭化水素、過塩素酸、硫酸等の無機酸；蟻酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。前記酸の使用量として好ましくは、前記化合物(4)に対して0．5～30倍モル量であり、更に好ましくは1～10倍モル量である。前記アルコールとしては、メタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、エチレングリコールが挙げられる。前記水又はアルコールの使用量として好ま

しくは、前記化合物(4)に対して50倍重量以下であり、更に好ましくは20倍重量以下である。また水とアルコールは混合物であってもよい。その場合の混合比には特に制限はない。

[0122] 本工程の反応温度と反応時間は保護基の種類に応じて適宜設定すればよい。例えばtert－ブトキシカルボニルの場合、0～50℃の反応温度では約1～12時間で脱保護できる。またベンゾイル基の場合は、50～100℃の反応温度では、約12～36時間で脱保護することができる。

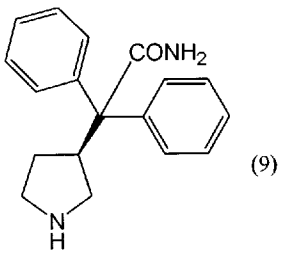
[0123] 本工程において、前記化合物(4)、酸、水又はアルコールの添加順序や添加方法は特に制限されない。

[0124] 反応終了後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0125] また、反応終了後の反応液から溶媒を減圧留去して、前記化合物(5)と酸の塩として結晶化させ、単離してもよい。

[0126] なお、本工程において、前記化合物(4)の保護基を脱保護する際に、脱保護と同時に、又は連続して前記化合物(4)のシアノ基が水和されることにより、下記式(9)：

[0127] [化17]



(9)

[0128] で表される(S)－3－(1－カルボキシアミド－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンが生成する場合があるが、このような場合も本発明の範囲に含まれるものとする。

実施例

[0129] 以下、実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、これら実施例は本発明を何ら限定するものではない。

[0130] 実施例に記載している(S)－ピロリジノール誘導体及び(S)－ピロリジン誘導体の純度は、以下のHPLC法により分析した。なお、純度の標記である「area％」は化学純度(面積百分率)を意味し、「wt％」は含量(重量％)を意味している。

[0131] [化学純度分析法及び含量分析法(グラジエント法)]

カラム:ナカライ製 {コスモシル5C18ARII 250×4．6mm}

移動相A:0．1％リン酸水溶液，移動相B:アセトニトリル(移動相A％／移動相B％＝90／10～40／60)

流速:1．0ml／min

検出:UV 210nm

カラム温度:40℃

保持時間:

(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－ピロリジノール 11．8分、

(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－(メタンスルホニルオキシ)－ピロリジン 14．4分、

(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジン 30．5分、

(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジン 10．3分、

(S)－1－ベンゾイル－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジン 19．8分。

[0132] [光学純度分析法(イソクラテック法)]

3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンのアミノ基をtert－ブトキシカルボニル(以下、Boc)保護した後に測定を行った。

カラム:ダイセル化学社製 {CHIRALCEL OD－H 250×4．6mm}

移動相:ヘキサン／イソプロピルアルコール＝98／2(容量比)

流速:1．0ml／min

検出器:UV210nm

カラム温度:30℃

保持時間:

(R)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンのBoc保護体　20．3分、

(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンのBoc保護体　22．3分。

[0133] (実施例1)(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－ピロリジノールの製造

(S)－4－クロロ－3－ヒドロキシブチロニトリル2．41gをメタノール12．4mlに溶解し、濃塩酸2．51gと10％パラジウム炭素(含水50wt％品)0．48gを加えた。水素加圧(4気圧)の条件下、25℃で23時間、50℃で6時間撹拌した後、更に5％パラジウム炭素(含水50wt％品)0．48gを加えて50℃で11時間撹拌した。

[0134] 触媒を減圧濾別して得られた濾液を減圧濃縮した後、濃縮物にメタノール6．4mlと蒸留水1．6ml、トリエチルアミン2．29gを加えて、25℃で20時間、40℃で8時間撹拌した。

[0135] この反応液に、二炭酸ジtert－ブチル4．82gとトリエチルアミン2．10gを加えて、25℃で2時間撹拌した。反応液を9．92gまで減圧濃縮し、トルエン20mlと蒸留水3．5mlを加えて、目的物を有機層に抽出した。得られた有機層を蒸留水1mlで洗浄した後、減圧濃縮して、標題化合物を褐色油状物質3．94gとして得た(含量67．5wt％、収率71％)。

[0136] ^{1}H－NMR($CDCl_3$)：δ(ppm)1．48(s，9H)，1．86－2．04(m，3H)，3．26－3．56(m，4H)，4．45(m，1H)。

[0137] (実施例2)(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－(メタンスルホニルオキシ)ピロリジンの製造

実施例1で製造した(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－ピロリジノール3．61gをトルエン30mlに溶解し、トリエチルアミン1．58gを加えた。この溶液に、氷冷下

で塩化メタンスルホニル1．64gを10分間かけて滴下して、更に25℃で1時間撹拌した。反応液に蒸留水15mlを加えて目的物を有機層に抽出し、得られた有機層を蒸留水15mlで洗浄した。この有機層を減圧濃縮して、標題化合物を褐色油状物質4．10gとして得た（含量74．6wt％、収率89％）。

[0138] ^{1}H－NMR（$CDCl_3$）：δ（ppm）1．47（s，9H），2．15（m，1H），2．27（m，1H），3．05（s，3H），3．42－3．78（m，4H），5．26（m，1H）。

[0139] （実施例3）（S）－1－（tert－ブトキシカルボニル）－3－（1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル）－ピロリジンの製造

（S）－1－（tert－ブトキシカルボニル）－3－（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン1．56gを含むトルエン溶液2．23gを減圧濃縮して、濃縮物にテトラヒドロフラン1．51gとカリウムtert－ブトキシド0．79gを加えた。還流条件下でジフェニルアセトニトリル1．37gとテトラヒドロフラン1．63gからなる溶液を1時間かけて滴下して、更に21時間撹拌した。室温まで冷却した反応液に、蒸留水2．8mlとトルエン5mlを加えて目的物を有機層に抽出し、得られた有機層を蒸留水2．5mlで2回洗浄した。この有機層を減圧濃縮、真空乾燥して標題化合物を橙色油状物質2．47gとして得た（含量77．7wt％、収率90％）。

[0140] 取得した標題化合物をカラムクロマトグラフィー（充填剤シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）で精製し、得られたフラクションを減圧濃縮、真空乾燥することにより標題化合物を白色固体1．57gとして得た（含量97．4wt％、光学純度100％ee、収率72％）。

[0141] ^{1}H－NMR（$CDCl_3$）：δ（ppm）1．44（s，9H），1．78－2．14（m，2H），3．25－3．40（m，3H），3．42－3．68（m，2H），7．24－7．42（m，6H），7．42－7．60（m，4H）。

[0142] （実施例4）（S）－3－（1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル）－ピロリジン臭化水素酸塩の製造

（S）－1－（tert－ブトキシカルボニル）－3－（1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル）－ピロリジン1．13gをテトラヒドロフラン5．62gに溶解し、47％臭化水素酸1．55gを加えた。この溶液を40℃で6時間撹拌し、室温まで冷却した後に2．42gまで減圧

濃縮した。濃縮物にトルエン0．42gと酢酸エチル2．39gを加えて3．15gまで減圧濃縮し、種結晶を加えると標題化合物が結晶として析出した。20℃で5分間撹拌した後、トルエン1．49gと酢酸エチル4．02gを加えて、20℃で1時間撹拌した。結晶を減圧濾別し、酢酸エチル2mlで洗浄後、真空乾燥することにより標題化合物を白色結晶0．26gとして得た（化学純度99．9area％、光学純度100％ee、収率26％）。

[0143] 分離した濾液を減圧濃縮すると、更に標題化合物が結晶として析出したので、酢酸エチル4．02gを加えて、20℃で30分間撹拌した。結晶を減圧濾別し、酢酸エチル5mlで洗浄後、真空乾燥することにより標題化合物を白色結晶0．39gとして得た（化学純度99．9area％、光学純度100％ee、収率38％）。

[0144] ^{1}H－NMR（D_2O）：δ（ppm）2．03（m，1H），2．23（m，1H），3．22（dd，1H），3．40（m，1H），3．53－3．59（m，2H），3．95（m，1H），7．43（t，2H），7．47（t，4H），7．59（d，4H）。

[0145] （実施例5）（S）－1－ベンゾイル－3－（1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル）－ピロリジンの製造

（S）－1－ベンゾイル－3－（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン0．81gに、テトラヒドロフラン1．51gとカリウムtert－ブトキシド0．40gを加えた。還流条件下でジフェニルアセトニトリル1．37gとテトラヒドロフラン1．63gからなる溶液を1時間かけて滴下して、更に21時間撹拌した。室温まで冷却した反応液に、蒸留水2．8mlとトルエン5mlを加えて目的物を有機層に抽出し、得られた有機層を蒸留水2．5mlで2回洗浄した。この有機層を減圧濃縮、真空乾燥して標題化合物を白色固体1．19gとして得た（含量80．0wt％、収率86％）。

[0146] ^{1}H－NMR（$CDCl_3$）：δ（ppm）1．96（m，1H），2．08（m，1H），3．34－3．72（m，4H），3．89（m，1H），7．25－7．54（m，15H）。

[0147] （実施例6）（S）－3－（1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル）－ピロリジン臭化水素酸塩の製造

（S）－1－ベンゾイル－3－（1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル）－ピロリジン171mgに47％臭化水素酸3．22gを加えて、110℃～120℃で38時間撹拌した。室温まで冷却した反応液を減圧濃縮した後、濃縮物に蒸留水5mlと酢酸エチル5mlを加

えて目的物を水層に抽出した(収率66%)。水層にイソプロパノール5mlを加えて減圧濃縮すると結晶が析出したので、イソプロパノール5mlを再度加えて減圧濃縮し、更に酢酸エチル1mlを加えて20℃で30分間撹拌した。結晶を減圧濾別し、酢酸エチル2mlで洗浄後、真空乾燥することにより標題化合物を白色結晶113mgとして得た(含量59.8wt%、収率53%)。

[0148] ^{1}H-NMR(D_2O):δ(ppm)2.03(m, 1H), 2.23(m, 1H), 3.22(dd, 1H), 3.40(m, 1H), 3.53-3.59(m, 2H), 3.95(m, 1H), 7.43(t, 2H), 7.47(t, 4H), 7.59(d, 4H)。

[0149] (実施例7)(S)-3-(1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル)-ピロリジンの製造

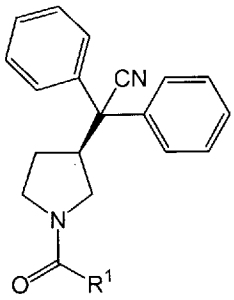
(S)-3-(1-シアノ-1, 1-ジフェニルメチル)-ピロリジン臭化水素酸塩78mg(含量60.8wt%)に蒸留水1mlとトルエン1ml、30wt%水酸化ナトリウム水溶液38mgを加えて撹拌し、目的物を有機層に抽出した。得られた有機層を蒸留水1mlで2回洗浄した後、減圧濃縮、真空乾燥して標題化合物を無色透明油状物質32mgとして得た(含量100wt%、収率88%)。

[0150] ^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ(ppm)1.74(m, 1H), 1.92(m, 1H), 2.04(br, 1H), 2.88-2.95(m, 2H), 3.00(dd, 1H), 3.13(m, 1H), 3.30(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.33(m, 4H), 7.45(m, 4H)。

請求の範囲

[1] 下記式(1):

[化1]



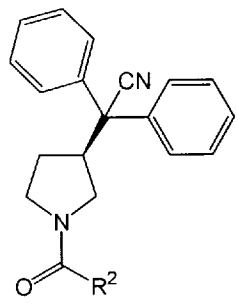
(1)

(式中、R^1はメチル基、フェニル基、tert－ブトキシ基、又はベンジルオキシ基である。)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1, 1－ジフェニルメチル)－ピロリジン。

[2] 前記式(1)において、R^1がtert－ブトキシ基である(S)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－3－(1－シアノ－1, 1－ジフェニルメチル)－ピロリジン。

[3] 下記式(4):

[化2]

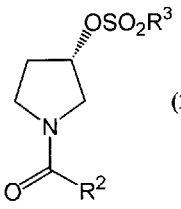


(4)

(式中、R^2は水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリールオキシ基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1, 1－ジフェニルメチル)－ピロリジンの製造法であって、

下記式(2):

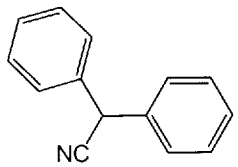
[化3]



(2)

(式中、R^2は前記に同じ。R^3は置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(スルホニルオキシ)－ピロリジンと下記式(3):

[化4]

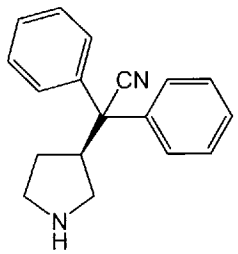


(3)

で表されるジフェニルアセトニトリルを塩基存在下で反応させることを特徴とする方法。

[4] 下記式(5):

[化5]

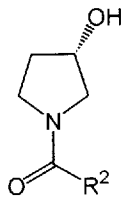


(5)

で表される(S)－3－(1－シアノ－1, 1－ジフェニルメチル)－ピロリジン、又はその塩の製造法であって、請求項3の方法で製造された前記式(4)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1, 1－ジフェニルメチル)－ピロリジンを脱保護することを特徴とする方法。

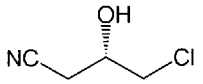
[5] 下記式(8):

[化6]


(8)

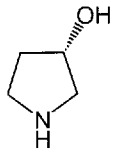
(式中、R^2は水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリールオキシ基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールの製造法であって、下記式(6):

[化7]


(6)

で表される(S)－4－クロロ－3－ヒドロキシブチロニトリルを還元することにより、下記式(7):

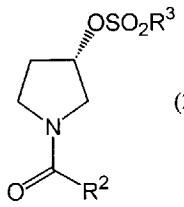
[化8]


(7)

で表される(S)－3－ピロリジノールに変換した後、該化合物(7)を単離することなくアミノ基を保護することを特徴とする方法。

[6] 下記式(2):

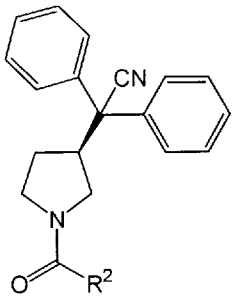
[化9]


(2)

(式中、R^2は水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリールオキシ基を表す。R^3は置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(スルホニルオキシ)－ピロリジンの製造法であって、請求項5の方法で製造された前記式(8)で表される(S)－1－保護－3－ピロリジノールをスルホニル化することを特徴とする方法。

[7] 下記式(4):

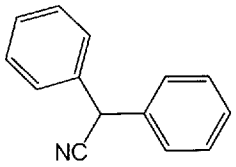
[化10]



(4)

(式中、R^2は水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基、又は置換基を有してもよい炭素数6～20のアリールオキシ基を表す。)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンの製造法であって、請求項6の方法で製造された前記式(2)で表される(S)－1－保護－3－(スルホニルオキシ)－ピロリジンと下記式(3):

[化11]

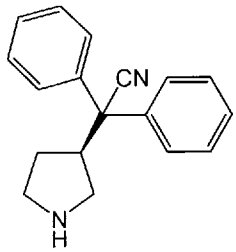


(3)

で表されるジフェニルアセトニトリルを塩基存在下で反応させることを特徴とする方法。

[8] 下記式(5):

[化12]



(5)

で表される(S)－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジン、又はその塩の製造法であって、請求項7の方法で製造された前記式(4)で表される(S)－1－保護－3－(1－シアノ－1，1－ジフェニルメチル)－ピロリジンを脱保護することを特徴とする方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/056065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D207/09(2006.01)i, *C07D207/12*(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)
C07D207/09, C07D207/12, 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 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/076157 A2 (TEVA PHARM.FINE CHEM.S.R.L.), 05 July, 2007 (05.07.07), Par. No. [0081] & US 2007/197631 A1 & EP 1891034 A2 & US 2008/214835 A1 & US 2008/221338 A1 & US 2008/269504 A1 & US 2008/269505 A1 & US 2008/269503 A1 & US 7442806 B2	1-8
Y	JP 2-85249 A (KANEKA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 26 March, 1990 (26.03.90), Claim 3; page 2, lower right column, 6th line from the bottom to page 3, upper left column, line 6 & EP 347818 A2 & US 4910320 A & EP 347818 B1	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 May, 2009 (26.05.09)	09 June, 2009 (09.06.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/056065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/023824 A1 (KANEKA CORP.), 01 March, 2007 (01.03.07), Par. Nos. [0034], [0064] to [0071] & EP 1947083 A1 & JP 2008-169225 A & JP 4167297 B2 & US 2008/306283 A1	1-8
Y	JP 2005-151976 A (SUMITOMO CHEM.CO.LTD.), 16 June, 2005 (16.06.05), Par. No. [0017] & US 2005/106690 A1 & EP 1536017 A2 & EP 1536017 B1 & US 7439036 B2	1-8
Y	JP 5-43577 A (YOSHITOMI PHARM.IND.KABUSHIKI KAISHA), 23 February, 1993 (23.02.93), Par. No. [0005] & JP 3123171 B2	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/056065

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Unity of invention>

The invention according to claim 3 relates to a method of producing a 1-protected-3-(1-cyano-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidine including the compounds according to claims 1 and 2. The invention according to claim 4 relates to a method of producing (S)-3-(1-cyano-1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidine which comprises deprotecting the compound produced by the method according to claim 3. The inventions according to claims 5 to 8 relate to a method of producing a 1-protected-3-pyrrolidinol or a method of producing a 3-substituted pyrrolidine including the preceding method.

The matter common to the inventions according to claims 3 and 4, which comply with the requirement of unity of invention for the inventions according to claims 1 and 2, and the inventions according to claims 5 to 8 resides in a method of producing a 1-protected-3-substituted pyrrolidine. As disclosed in, for example, JP A S61-100563 (p. 11, Reaction Chart II, Production Example 3) and WO 07/23824 ([0031] to [0036], [0041], Example 1), this matter has been publicly known.

Accordingly, a method of producing a 1-protected-3-substituted pyrrolidine falls within the category of prior art and, therefore, this common matter cannot be considered as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. Since there is no other common matter seemingly being a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2, the inventions according to claims 1 to 4 and the inventions according to claims 5 to 8 do not comply with the requirement of unity of invention.

Such being the case, the present application has two invention groups.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０５６０６５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D207/09(2006.01)i, C07D207/12(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D207/09, C07D207/12, 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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2007/076157 A2 (TEVA PHARM.FINE CHEM.S.R.L.) 2007.07.05, ［００８１］ & US 2007/197631 A1 & EP 1891034 A2 & US 2008/214835 A1 & US 2008/221338 A1 & US 2008/269504 A1 & US 2008/269505 A1 & US 2008/269503 A1 & US 7442806 B2	1-8
Y	JP 2-85249 A (KANEKA KAGAKU KOGYO KK.) 1990.03.26, 請求項３、第２頁 右下欄 下から６行目－第３頁 左上欄 第６行 & EP 347818 A2 & US 4910320 A & EP 347818 B1	1-8

☑　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 ２６．０５．２００９	国際調査報告の発送日 ０９．０６．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３４３６ 鳥居　福代 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０５６０６５

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求項 ＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求項 ＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項 ＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別頁を参照。

１．☑ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☑ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Ｙ	WO 2007/023824 A1 (KANEKA CORP.) 2007.03.01, 【００３４】、【００６４】－【００７１】 & EP 1947083 A1 & JP 2008-169225 A & JP 4167297 B2 & US 2008/306283 A1	1-8
Ｙ	JP 2005-151976 A (SUMITOMO CHEM.CO.LTD.) 2005.06.16, 【００１７】 & US 2005/106690 A1 & EP 1536017 A2 & EP 1536017 B1 & US 7439036 B2	1-8
Ｙ	JP 5-43577 A (YOSHITOMI PHARM.IND.KK.) 1993.02.23, 【０００５】 & JP 3123171 B2	1-8

＜発明の単一性について＞

請求項３に係る発明は、請求項１、２に係る化合物を含む１－保護－３－（１－シアノ－１，１－ジフェニルメチル）－ピロリジンの製造方法であり、請求項４に係る発明は、請求項３に係る方法により製造された化合物を脱保護する（Ｓ）－３－（１－シアノ－１，１－ジフェニルメチル）－ピロリジンの製造方法である。請求項５－８に係る発明は、１－保護－３－ピロリジノールの製造方法又は該方法を含む３－置換ピロリジンの製造方法である。

請求項１、２に係る発明と単一性を満たす請求項３、４に係る発明と、請求項５－８に係る発明の共通事項は、１－保護－３－置換ピロリジンの製造方法であり、当該事項は、例えば、特開昭６１－１００５６３号公報（第１１頁 反応チャートＩＩ、製造例３）、国際公開第０７／２３８２４号（【００３１】－【００３６】、【００４１】、実施例１）に記載されるように、公知である。

したがって、１－保護－３－置換ピロリジンの製造方法は先行技術の域を出ないから、PCT規則 13.2 第２文の意味において、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められず、また、PCT 規則 13.2 第２文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項も存在しないから、請求項１－４に係る発明と請求項５－８に係る発明は単一性の要件を満たしていない。

よって、本願に含まれる発明の数は２である。