

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6235560号
(P6235560)

(45) 発行日 平成29年11月22日 (2017.11.22)

(24) 登録日 平成29年11月2日 (2017.11.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)

C O 7 D 207/08 C S P
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 K 31/40

請求項の数 19 (全 113 頁)

(21) 出願番号 特願2015-507491 (P2015-507491)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月23日 (2013.4.23)
 (65) 公表番号 特表2015-515484 (P2015-515484A)
 (43) 公表日 平成27年5月28日 (2015.5.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/058344
 (87) 国際公開番号 W02013/160273
 (87) 国際公開日 平成25年10月31日 (2013.10.31)
 審査請求日 平成28年4月18日 (2016.4.18)
 (31) 優先権主張番号 12165527.8
 (32) 優先日 平成24年4月25日 (2012.4.25)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 12165529.4
 (32) 優先日 平成24年4月25日 (2012.4.25)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 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
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116528
 弁理士 三宅 俊男
 (74) 代理人 100146031
 弁理士 柴田 明夫

最終頁に続く

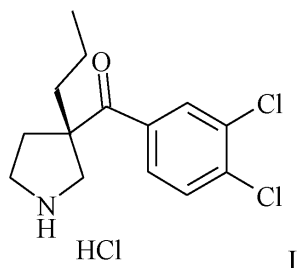
(54) 【発明の名称】 (3, 4-ジクロロフェニル) - ((S) - 3-プロピルピロリジン-3-イル) - メタノン塩酸塩及び製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 176】



で示される (3, 4-ジクロロフェニル) - ((S) - 3-プロピルピロリジン-3-イル) - メタノン塩酸塩 1 / 4 水和物の結晶多形。

【請求項 2】

以下の表での度 2 の値で表される特徴的ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶多形。

【表 2 3】

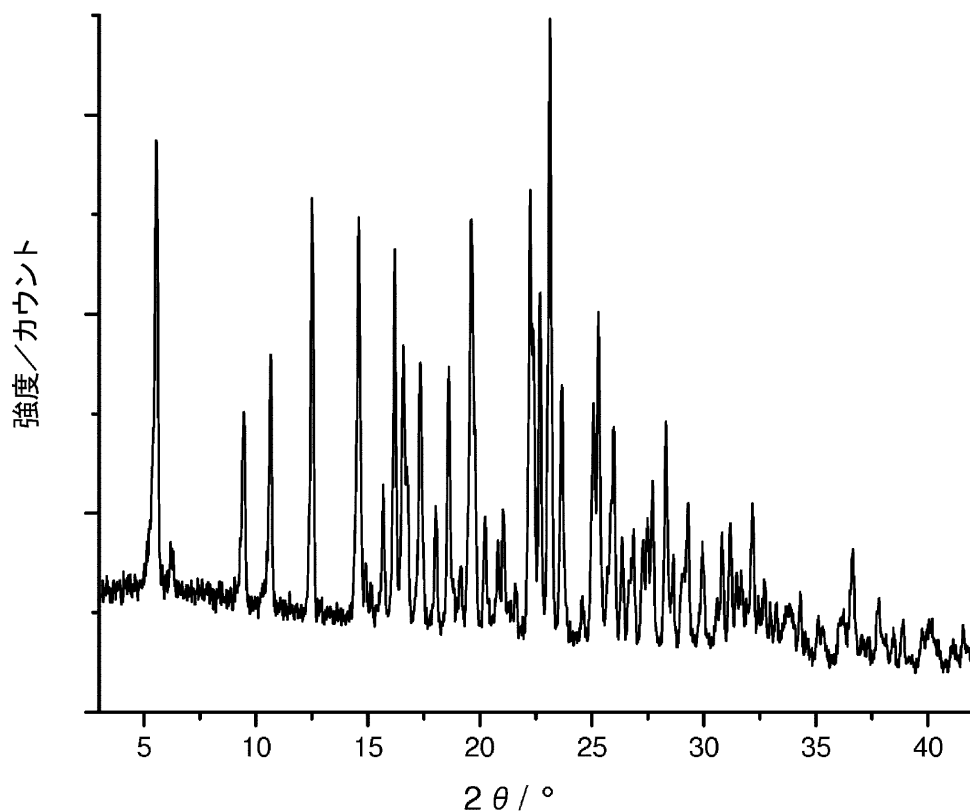
度 2θ	度 2θ	度 2θ
5.5	16.2	22.2
9.4	16.6	22.7
10.6	17.3	23.1
12.5	18.6	23.7
14.6	19.6	25.3

【請求項 3】

10

図 1 に示したとおりの粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 又は 2 に記載の結晶多形。

【化 1 8 3】



20

30

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩 1 / 4 水和物の実質的に純粋な結晶多形。

【請求項 5】

40

以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の結晶多形。

【表 2 4】

a	6.14 Å
b	16.70 Å
c	17.43 Å
α	66.73°
β	81.47°
γ	86.51°

【請求項 6】

10

以下の表での度 2θ の値で表される特徴的ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶多形。

【表 2 6】

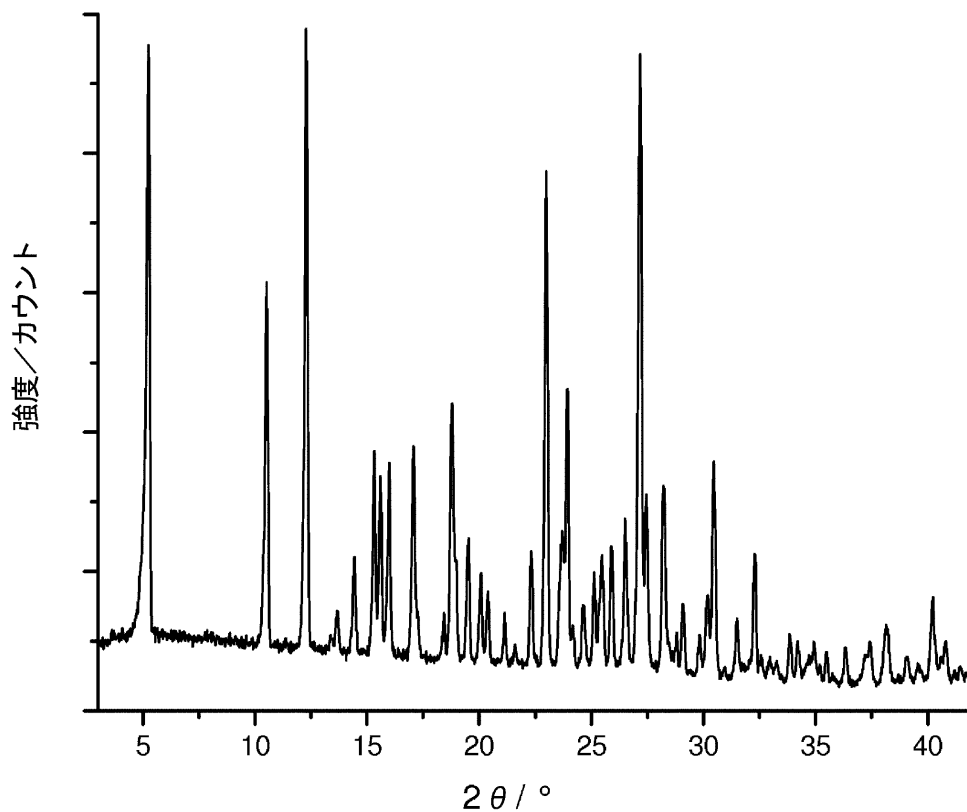
度 2θ	度 2θ	度 2θ
5.2	16.0	27.2
10.5	17.1	28.2
12.3	18.8	30.5
15.3	23.0	
15.6	23.9	

20

【請求項 7】

図 2 に示したとおりの粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 又は 6 に記載の結晶多形。

【化 1 8 4】



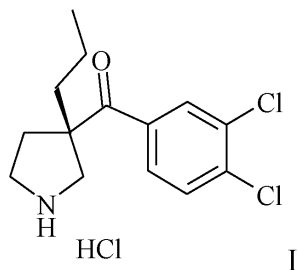
30

40

【請求項 8】

式 I :

【化 1 7 7】

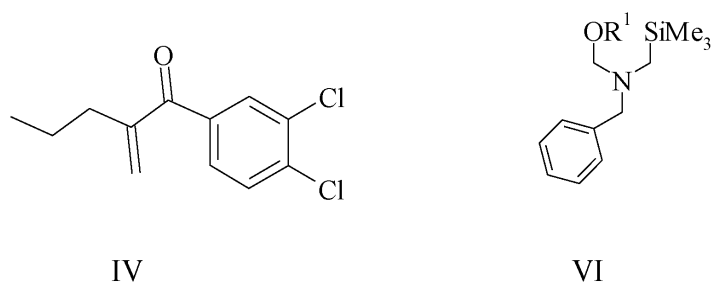


10

で示される (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための方法であって、

式 I V で示される化合物を式 V I で示される化合物と反応させて、

【化 1 7 8】

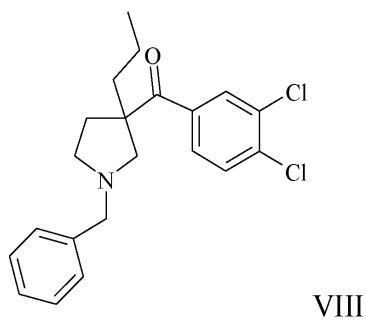


20

[ここで、 $R^1 = H$ 又は C_{1-4} - アルキル]

式 V I I I :

【化 1 7 9】



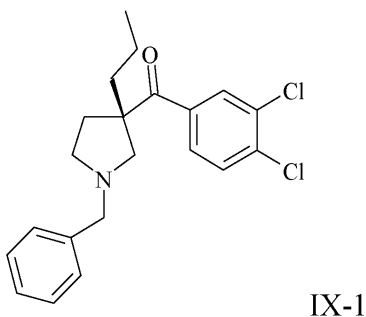
30

で示される化合物を得ること、

及び

a) 式 V I I I の化合物をそのエナンチオマーに分割し、続いて式 I X - 1 :

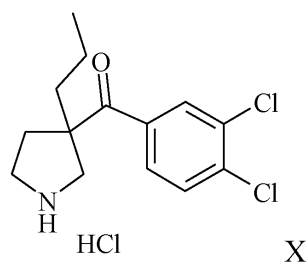
【化 1 8 0】



40

50

で示される化合物を式 I の化合物に脱保護すること、又は
b) 式 V I I I の化合物を式 X :
【化 1 8 1】



10

で示される化合物に脱保護し、続いてキラル分割して、式 I の化合物を得ることを含む、方法。

【請求項 9】

R¹ が水素である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

R¹ がメチルである、請求項 8 記載の方法。

【請求項 11】

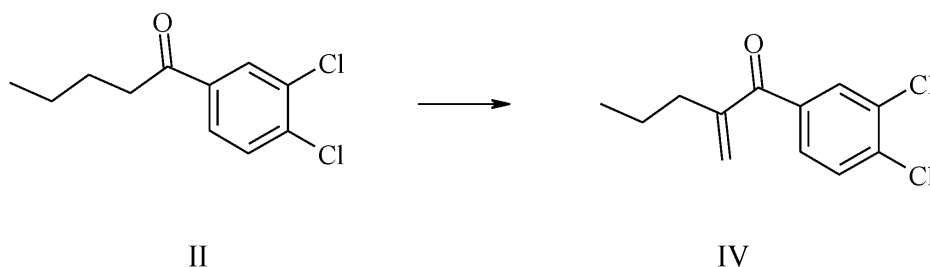
式 I の化合物の 1 / 4 水和物をもたらす、請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 12】

式 I I で示される化合物を式 I V で示される化合物へメチレン化することをさらに含む、請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【化 1 8 2】



30

【請求項 13】

式 V I I I の化合物がキラルクロマトグラフィーによって分割される、請求項 8 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

式 V I I I の化合物が、クロロギ酸 1 - クロロエチルを使用して脱保護される、請求項 8 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

式 I X - 1 の化合物が、クロロギ酸 1 - クロロエチルを使用して脱保護される、請求項 8 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 16】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

うつ病、不安症又は両方の処置のための、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物及び薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

うつ病、不安症又は両方の処置のための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩及びその水和物、特に(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩 1 / 4 水和物及び(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩の結晶多形を合成するための方法を提供する。

【0002】

背景技術

PCT出願第WO2008/074703号は、トリプル再取り込み阻害剤(triple reuptake inhibitors)に関連する疾患の処置に有用であり得るヘテロアリールピロリジニル及びピペリジニルケトンに記載する。(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩及びその水和物の調製のための方法は、PCT出願第WO2008/074703号に記載されている。しかしながら、これらの方法は、多数の個別反応工程を含む。さらに、当技術分野において公知の方法は、低収率又は他の不利益を示し、これは、それらを商業的大規模生産に不適当にするものである。

【0003】

驚くべきことに、本発明による方法を使用することによって、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩及びその水和物を、より少ない方法工程で、中程度の反応条件下、極めて優れた収率で、より経済的に調製することができるということが見出された。さらに、粗中間体生成物は、大抵、いかなる追加の精製工程も必要とせずに、続く反応工程において使用することができる。

【0004】

発明の詳細な説明

用語「溶媒和物」は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの結晶格子内に取り込まれた溶媒を有する、結晶形を示す。取り込まれた溶媒が水であるならば、形成された溶媒和物は水和物である。1 / 4 水和物は、1 / 4 又は0.25 水和物を意味する。

【0005】

用語「C₁₋₄ - アルキル」は、メチル(Me)、エチル、プロピル、イソプロピル(iso-Pr)、ブチル又はイソブチル、特にメチルを指す。

【0006】

用語「薬学的に許容しうる担体」及び「薬学的に許容しうる補助物質」は、製剤の他の成分と併用できる、希釈剤又は賦形剤などの担体及び補助物質を指す。

【0007】

用語「ジアルキルアミン」は、非環式又は環式第二級ジアルキルアミン、例えば(非限定的に)ジエチルアミン、モルホリン又はジイソプロピルアミン、特にジエチルアミン及びジイソプロピルアミン、より特にはジエチルアミンを指す。

【0008】

語句「ホルムアルデヒド源」は、例えば、ホルムアルデヒド水溶液(通常>30%)又はパラホルムアルデヒド水溶液を指す。

【0009】

用語「Boc」は、tert - ブチルオキシカルボニル(-C(=O)-O-C(CH₃)₃)を指す。

【0010】

用語「室温」は、18~30、特に20~25、より特には20を指す。

【0011】

用語「医薬組成物」は、所定の量又は割合で特定の成分を含む製品、ならびに特定の量

10

20

30

40

50

で特定の成分を合わせることにより直接又は間接的に生じる任意の製品を包含する。特にそれは、１種以上の活性成分、及び不活性成分を含む任意の担体を含む製品、ならびに任意の２種以上の成分の組合せ、複合体形成もしくは凝集によるか、又は１種以上の成分の解離によるか、又は１種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用により、直接又は間接的に生じる任意の製品を包含する。

【 0 0 1 2 】

用語「キラル分割」は、ラセミ混合物のそのエナンチオマーへの分離を意味する。

【 0 0 1 3 】

「治療有効量」は、疾患の症状を予防、緩和もしくは改善すること、又は処置されている対象の生存期間を延長することに有効である量を意味する。

10

【 0 0 1 4 】

度 2 値に関連する用語「ほぼ」は、 ± 0.2 度 2 を指す。

【 0 0 1 5 】

用語「薬学的に許容しうる担体」及び「薬学的に許容しうる補助物質」は、製剤の他の成分と併用できる、希釈剤又は賦形剤などの担体及び補助物質を指す。

【 0 0 1 6 】

用語「医薬組成物」は、所定の量又は割合で特定の成分を含む製品、ならびに特定の量で特定の成分を合わせることにより直接又は間接的に生じる任意の製品を包含する。特にそれは、１種以上の活性成分、及び不活性成分を含む追加の担体を含む製品、ならびに任意の２種以上の成分の組合せ、複合体形成もしくは凝集によるか、又は１種以上の成分の解離によるか、又は１種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用により、直接又は間接的に生じる任意の製品を包含する。

20

【 0 0 1 7 】

「治療有効量」は、疾患の症状を予防、緩和もしくは改善すること、又は処置されている対象の生存期間を延長することに有効である量を意味する。

【 0 0 1 8 】

用語「実質的に純粋な」は、３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩 １ / ４ 水和物の多形形態に関して使用される場合、該多形が > 90 % 純粋であることを指す。３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩 １ / ４ 水和物の多形形態は、10 % を超えるいかなる他の化合物も含有せず、特に 10 % を超える ３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩のいかなる他の多形形態も含有しない。

30

【 0 0 1 9 】

より特には、用語「実質的に純粋な」は、３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩 １ / ４ 水和物の多形形態に関して使用される場合、該多形が > 95 % 純粋であることを指す。３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩 １ / ４ 水和物の多形形態は、5 % を超えるいかなる他の化合物も含有せず、特に 5 % を超える ３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩のいかなる他の多形形態も含有しない。

40

【 0 0 2 0 】

さらにより特には、用語「実質的に純粋な」は、３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩 １ / ４ 水和物の多形形態に関して使用される場合、該多形が > 97 % 純粋であることを指す。３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩 １ / ４ 水和物の多形形態は、3 % を超えるいかなる他の化合物も含有せず、特に 3 % を超える ３，４ - ジクロロ - フェニル) - ((S) - ３ - プロピル - ピロリジン - ３ - イル) - メタノン塩酸塩のいかなる他の多形形態も含有しない。

【 0 0 2 1 】

50

最も特には、用語「実質的に純粋な」は、3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩1/4水和物の多形形態に関して使用される場合、該多形が>99%純粋であることを指す。3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩1/4水和物の多形形態は、1%を超えるいかなる他の化合物も含有せず、特に1%を超える3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩のいかなる他の多形形態も含有しない。

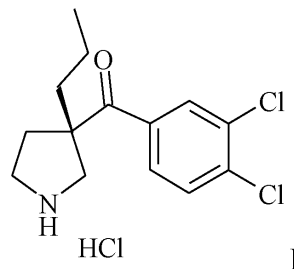
【0022】

本発明は、その特定の実施態様を参照して記載されているが、種々の変更がなされ得、かつ同等物が、本発明の真の精神及び範囲から逸脱することなく置換され得るということが当業者によって理解されるべきである。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、方法、方法工程又は工程を、本発明の目的の精神及び範囲に適合するように、多くの修正がなされ得る。そのような修正の全ては、本明細書に添付された特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。全ての別個の実施態様は組み合わせられ得る。

【0023】

詳細には、本発明は、式I：

【化1】



で示される(3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための方法に関する。

【0024】

この方法は、式Iの化合物を生成するための効率的な方法を提供する。当技術分野において公知の方法と比較して、本発明の方法は、より高い収率、より短期間の合成、中程度の反応条件及び他の商業関連の利点を示す。

【0025】

本発明の特定の実施態様は、(3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩1/4水和物である。

【0026】

本発明の特定の実施態様は、ほぼ以下の表での度2θの値で表される少なくとも2つの特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0027】

【表1】

度2θ	度2θ	度2θ
5.5	16.2	22.2
9.4	16.6	22.7
10.6	17.3	23.1
12.5	18.6	23.7
14.6	19.6	25.3

【0028】

本発明の特定の実施態様は、以下の表での度2 の値で表される少なくとも1つの特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0029】

【表2】

度2θ	度2θ	度2θ
5.5±0.20	16.2±0.20	22.2±0.20
9.4±0.20	16.6±0.20	22.7±0.20
10.6±0.20	17.3±0.20	23.1±0.20
12.5±0.20	18.6±0.20	23.7±0.20
14.6±0.20	19.6±0.20	25.3±0.20

10

【0030】

本発明の特定の実施態様は、ほぼ以下の表での度2 の値で表される少なくとも1つの特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0031】

【表3】

度2θ	度2θ	度2θ
9.4	16.6	22.2
14.6	19.6	

20

【0032】

本発明の特定の実施態様は、以下の表での度2 の値で表される少なくとも1つの特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0033】

【表4】

度2θ	度2θ	度2θ
9.4±0.20	16.6±0.20	22.2±0.20
14.6±0.20	19.6±0.20	

30

【0034】

本発明の特定の実施態様は、ほぼ以下の表での度2 の値で表される特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0035】

【表5】

度2θ	度2θ	度2θ
5.5	16.2	22.2
9.4	16.6	22.7
10.6	17.3	23.1
12.5	18.6	23.7
14.6	19.6	25.3

40

【0036】

50

本発明の特定の実施態様は、以下の表での度2 の値で表される特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0037】

【表6】

度2 θ	度2 θ	度2 θ
5.5±0.20	16.2±0.20	22.2±0.20
9.4±0.20	16.6±0.20	22.7±0.20
10.6±0.20	17.3±0.20	23.1±0.20
12.5±0.20	18.6±0.20	23.7±0.20
14.6±0.20	19.6±0.20	25.3±0.20

10

【0038】

本発明の特定の実施態様は、ほぼ以下の表での度2 の値で表される特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0039】

【表7】

度2 θ	度2 θ	度2 θ
9.4	16.6	22.2
14.6	19.6	

20

【0040】

本発明の特定の実施態様は、以下の表での度2 の値で表される特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの化合物の結晶多形である。

【0041】

【表8】

度2 θ	度2 θ	度2 θ
9.4±0.20	16.6±0.20	22.2±0.20
14.6±0.20	19.6±0.20	

30

【0042】

本発明の特定の実施態様は、図1で示されるとおりの粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

【0043】

本発明の特定の実施態様は、3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩1/4水和物の実質的に純粋な結晶多形である。

40

【0044】

本発明の特定の実施態様は、以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

【0045】

【表 9】

a	6.14 Å
b	16.70 Å
c	17.43 Å
α	66.73°
β	81.47°
γ	86.51°

【0046】

10

本発明の特定の実施態様は、ほぼ以下の表での度2 の値で表される少なくとも1つの特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

【0047】

【表10】

度2 θ	度2 θ	度2 θ
5.2	16.0	27.2
10.5	17.1	28.2
12.3	18.8	30.5
15.3	23.0	
15.6	23.9	

20

【0048】

本発明の特定の実施態様は、以下の表での度2 の値で表される少なくとも1つの特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

【0049】

【表11】

度2 θ	度2 θ	度2 θ
5.2±0.20	16.0±0.20	27.2±0.20
10.5±0.20	17.1±0.20	28.2±0.20
12.3±0.20	18.8±0.20	30.5±0.20
15.3±0.20	23.0±0.20	
15.6±0.20	23.9±0.20	

30

【0050】

本発明の特定の実施態様は、ほぼ以下の表での度2 の値で表される特徴的ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

40

【0051】

【表 1 2】

度 2θ	度 2θ	度 2θ
5.2	16.0	27.2
10.5	17.1	28.2
12.3	18.8	30.5
15.3	23.0	
15.6	23.9	

10

【 0 0 5 2】

本発明の特定の実施態様は、以下の表での度 2θ の値で表される特徴的ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

【 0 0 5 3】

【表 1 3】

度 2θ	度 2θ	度 2θ
5.2 ± 0.20	16.0 ± 0.20	27.2 ± 0.20
10.5 ± 0.20	17.1 ± 0.20	28.2 ± 0.20
12.3 ± 0.20	18.8 ± 0.20	30.5 ± 0.20
15.3 ± 0.20	23.0 ± 0.20	
15.6 ± 0.20	23.9 ± 0.20	

20

【 0 0 5 4】

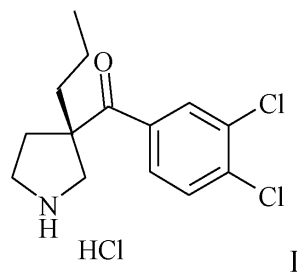
本発明の特定の実施態様は、図 2 に示されるとおりの粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、本明細書において記載するとおりの結晶多形である。

【 0 0 5 5】

本発明の特定の実施態様は、式 I :

30

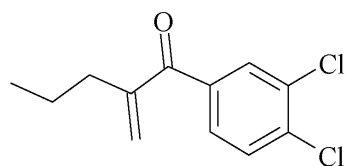
【化 2】



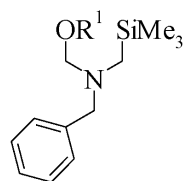
40

で示される (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための方法であって、式 I V で示される化合物を式 V I で示される化合物と反応させて、

【化 3】



IV

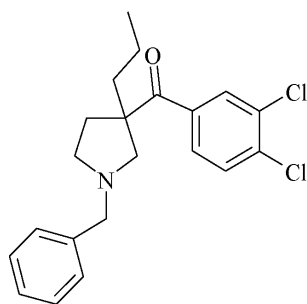


VI

10

[ここで、 $R^1 = H$ 又は C_{1-4} - アルキル]
式 VII I I :

【化 4】



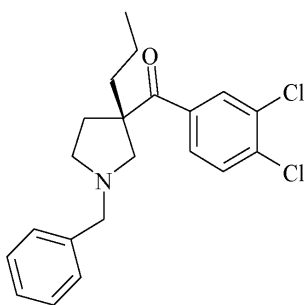
VIII

20

で示される化合物を得ること、
及び

a) 式 VII I I の化合物をそのエナンチオマーに分割し、続いて式 IX - 1 :

【化 5】



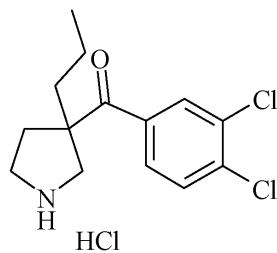
IX-1

30

で示される化合物を式 I の化合物に脱保護すること、又は

b) 式 VII I I の化合物を式 X :

【化 6】



X

40

で示される化合物に脱保護し、続いてキラル分割して、式 I の化合物を得ることを含む、

50

方法である。

【 0 0 5 6 】

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が水素である、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 5 7 】

本発明の特定の実施態様は、 R^1 がメチルである、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 5 8 】

本発明の特定の実施態様は、式 I の化合物の 1 / 4 水和物をもたらす、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 5 9 】

化合物 I I は例えば、例えばブチルマグネシウムクロリド又はブチルマグネシウムブロミドのようなブチル金属試薬を例えば 3 , 4 - ジクロロベンゾニトリル (3,4-dichlorobenzonitrile) のような求電子試薬に加えることによって得ることができる。このような方法は、すでに文献に記載されている (J. Med. Chem. 2006, 49, 1420-1432 を参照のこと) 。

【 0 0 6 0 】

別の手段は、適切な触媒又は助触媒の存在下、塩化バレリル (valeroyl chloride) 、無水バレリル又はバレリル酸 (valeroyl acid) とジクロロベンゼンの間のフリーデル・クラフツからなる。好ましい条件は、塩化アルミニウム ($AlCl_3$) の存在下での塩化

【 0 0 6 1 】

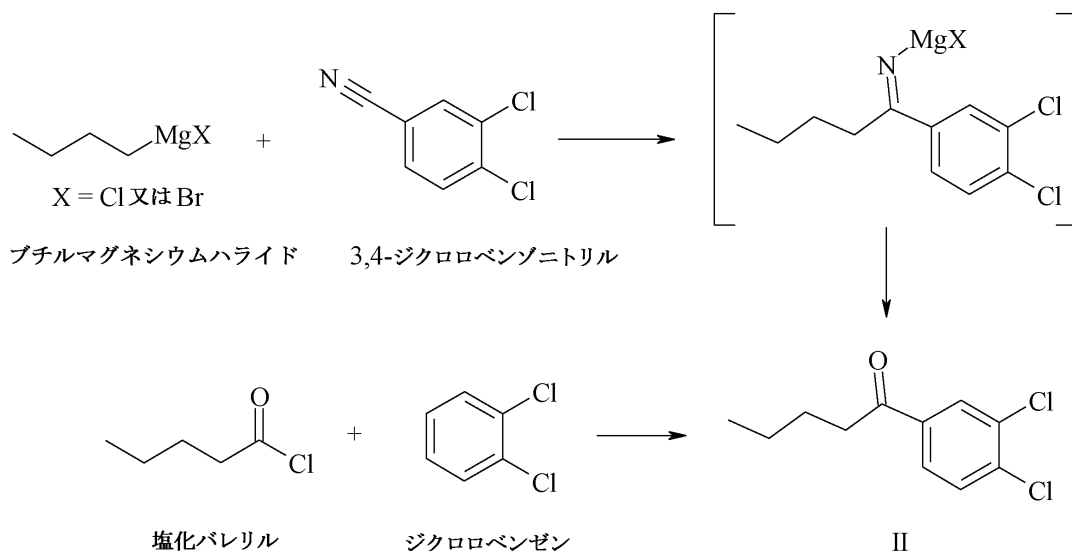
参考方法 (DE 2 8 0 9 0 2 2) は、塩化バレリルを $AlCl_3$ 及び 1 , 2 - ジクロロベンゼンの室温混合物に加えると著しい発熱が起こり、そしてさらに加熱すると反応が制御されない方法で開始するようなので、大規模生産には適さない。

【 0 0 6 2 】

本発明の特定の実施態様は、最初に $AlCl_3$ 及び 1 , 2 - ジクロロベンゼンを入れ、そして混合物を 6 0 ~ 1 0 0 °C、特に 7 0 ~ 9 0 °C の間、より特には 8 0 ± 1 °C に加熱し、そして次に塩化バレリルをゆっくりと加えると、発熱及びそれに伴う完全な反応を制御することができることであり、そして大規模生産に適するものである。

【 0 0 6 3 】

【 化 7 】



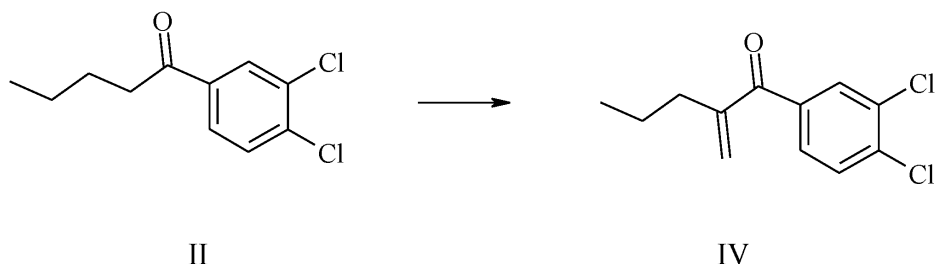
【 0 0 6 4 】

本発明の特定の実施態様は、式 I I の化合物を式 I V の化合物にメチレン化することを

さらに含む、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 6 5 】

【 化 8 】



10

【 0 0 6 6 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物が、キラルクロマトグラフィーによって分割される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 6 7 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物が、キラル超臨界流体クロマトグラフィーによって分割される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 6 8 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物が、キラルHPLCによって分割される、本明細書において記載するとおりの方法である。

20

【 0 0 6 9 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物が、クロロギ酸 1 - クロロエチルを使用して脱保護される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 7 0 】

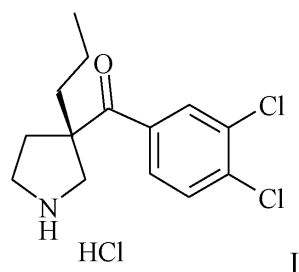
本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物が、ヒューニツヒ塩基又はトリプロピルアミン又はトリエチルアミンのような第三級アミン、特にヒューニツヒ塩基又はトリプロピルアミン、よりいっそう特にはヒューニツヒ塩基の存在下、クロロギ酸 1 - クロロエチルを使用して脱保護される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 7 1 】

本発明の特定の実施態様は、式Ⅰ：

30

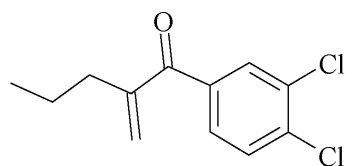
【 化 9 】



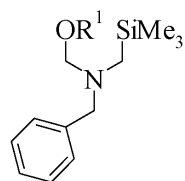
40

で示される (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための方法であって、式ⅠⅤで示される化合物を式ⅤⅠで示される化合物と反応させて、

【化 10】



IV

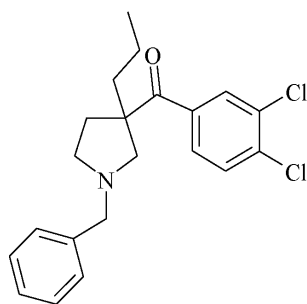


VI

10

[ここで、 $R^1 = H$ 又は C_{1-4} -アルキル]
式VIIII:

【化 11】



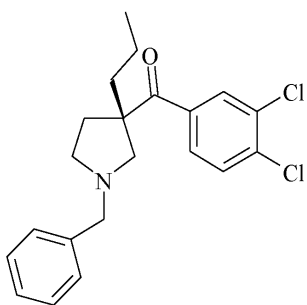
VIII

20

で示される化合物を得ること、
及び

a) 式VIIIIの化合物をそのエナンチオマーに分割し、続いて式IX-1:

【化 12】



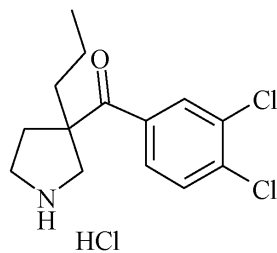
IX-1

30

で示される化合物を式Iの化合物に脱保護すること、又は

b) 式VIIIIの化合物を式X:

【化 13】



X

40

で示される化合物に脱保護し、続いてキラル分割して、式Iの化合物を得ることからなる

50

、方法である。

【 0 0 7 2 】

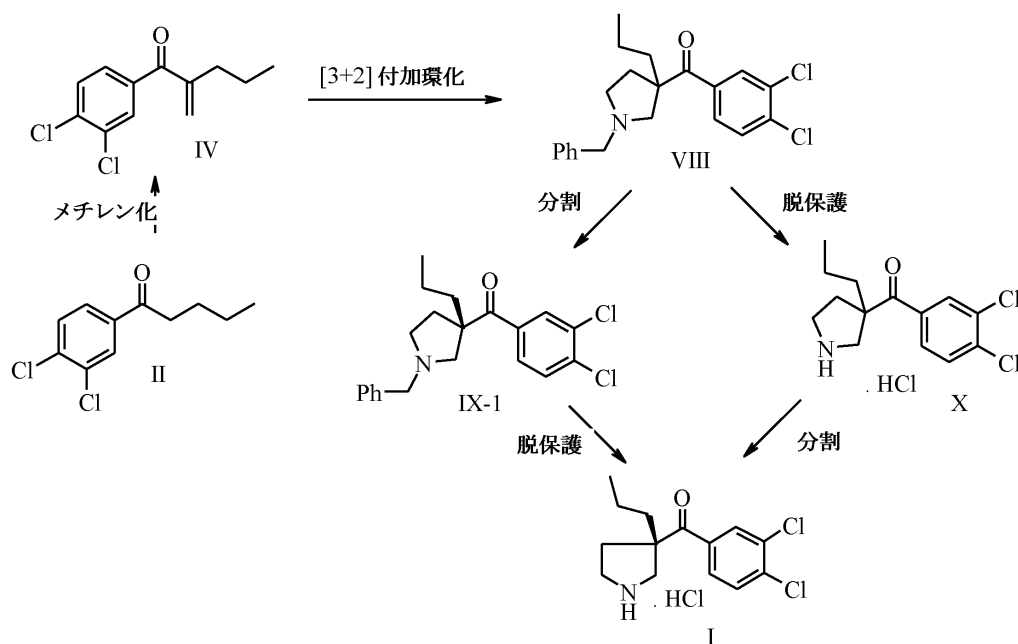
本発明の特定の実施態様は、アゾメチンイリドをオレフィン I V に対して [3 + 2] 付加環化してピロリジン V I I I を形成することであり、それによって式 I の化合物を、まずピロリジン V I I I を分割してピロリジン I X - 1 を形成し、続いて脱保護することによって得ることができる。

【 0 0 7 3 】

本発明の特定の実施態様は、アゾメチンイリドをオレフィン I V に対して [3 + 2] 付加環化してピロリジン V I I I を形成することであり、それによってピロリジン V I I I を脱保護し、そして分割して、式 I A の化合物を得ることができる。本発明の特定の実施態様は、式 I の化合物の 1 / 4 水和物をもたらす、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 7 4 】

【 化 1 4 】



【 0 0 7 5 】

本発明の特定の実施態様は、化合物 I I を例えば、例えばブチルマグネシウムクロリド又はブチルマグネシウムブロミドのようなブチル金属試薬の例えば 3 , 4 - ジクロロベンゾニトリルのような求電子試薬への付加によって得ることができる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 7 6 】

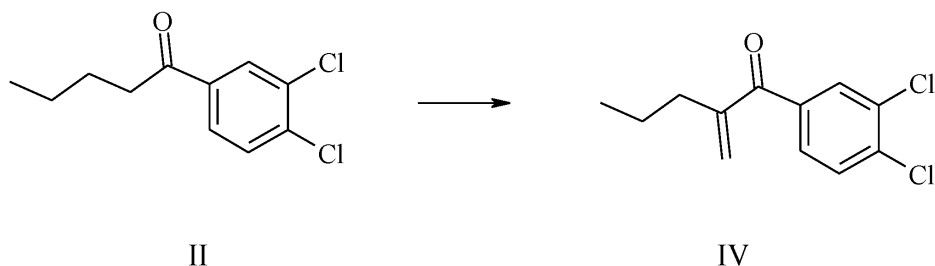
本発明の特定の実施態様は、塩化アルミニウム ($AlCl_3$) のような適切な触媒又は助触媒の存在下における塩化バレルル、無水バレルル又はバレルル酸とジクロロベンゼンの間のフリーデル・クラフツにおいて、その酸塩化物を $AlCl_3$ 及びジクロロベンゼンの混合物にゆっくりと加えることによって、式 I の化合物を得る、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 7 7 】

本発明の特定の実施態様は、さらに、式 I I で示される化合物の式 I V で示される化合物へのメチレン化からなる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 0 7 8 】

【化 15】



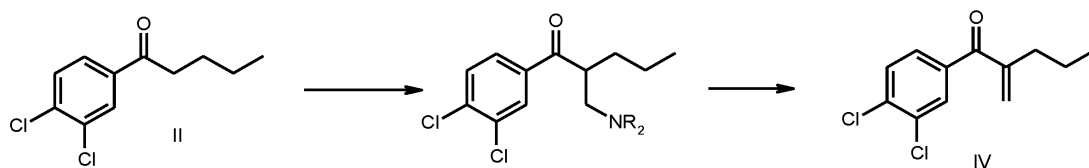
【0079】

10

本発明の特定の実施態様は、オレフィンIVを、マンニッヒ反応を介した式IIの化合物のメチレン化及び - アミノ基の脱離によって調製し、ここで、メチレン化を、ジアルキルアミン及び酸の存在下、ホルムアルデヒドの源を用いて実施することができる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0080】

【化 16】



20

【0081】

本発明の特定の実施態様は、ジアルキルアミン（ジエチルアミン、モルホリン、ジイソプロピルアミンなど、特にジエチルアミン及びジイソプロピルアミン）、適切な酸（酢酸など）及び適切なホルムアルデヒド源（例えば、パラホルムアルデヒド又はホルムアルデヒド水溶液（例えば、>30%）を伴うメチレン化技術を使用して、式IIの化合物を式IVの化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。適切な溶媒は、テトラヒドロフラン（THF）、2-メチルテトラヒドロフラン MeTHF、ヘプタン及びトルエンから、特にTHF及びヘプタンから選択され得る。

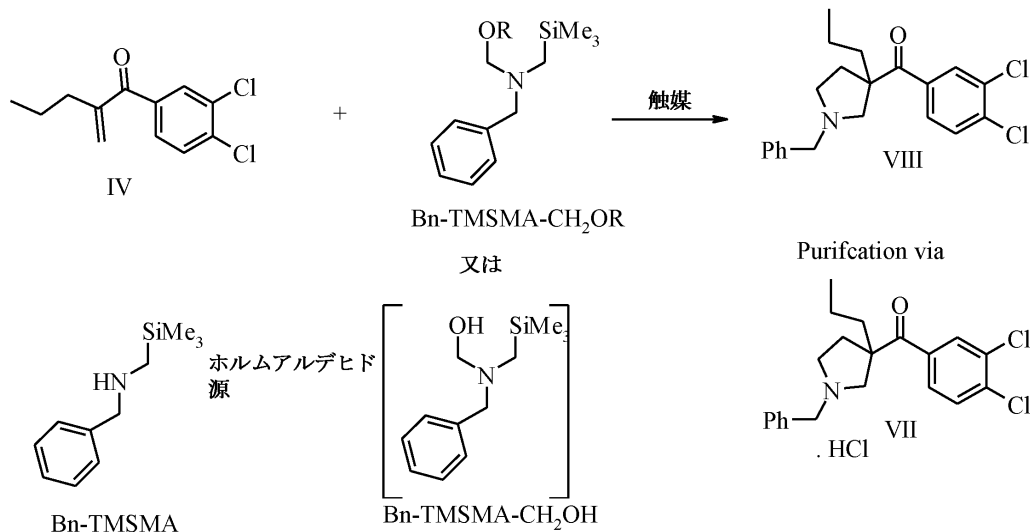
【0082】

30

本発明の特定の実施態様は、[3+2]付加環化が、触媒の存在下、N-ベンジル-（トリメチルシリル）アミン（Bn-TMSMA）及びホルムアルデヒド源から生成されるN-ベンジリアゾメチンイリド、又はN-ベンジル-N-（アルコキシメチル）-（トリメチルシリル）アミン試薬（Bn-TMSMA-CH₂OR）によって実施される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0083】

【化 17】



10

【0084】

本発明の特定の実施態様は、N - ベンジル - N - (メトキシメチル) - (トリメチルシリル) アミン (Bn - TMSMA - CH₂OMe) を単離せずに、粗溶液を付加環化工程に導入する、本明細書において記載するとおりの方法である。

20

【0085】

本発明の特定の実施態様は、Bn - TMSMA - CH₂OHを、Bn - TMSMAをホルムアルデヒド水溶液 (通常 > 30 % m / m) のようなホルムアルデヒド源又は特にパラホルムアルデヒドと反応させることによって、インサイチューで生成することができる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0086】

本発明の特定の実施態様は、パラホルムアルデヒドを、インサイチューで解重合し、そして触媒量のアルコキシド (例えば、KOtBu) 又はテトラメチルグアニジン、特にテトラメチルグアニジンのような塩基を使用することによって、Bn - TMSMAと反応させることができる、本明細書において記載するとおりの方法である。

30

【0087】

本発明の特定の実施態様は、Bn - TMSMA - CH₂OHを、THF中、触媒量のテトラメチルグアニジンの存在下、20 ~ 50 °C、特に室温 ~ 40 °Cの間で、Bn - TMSMAをパラホルムアルデヒドと反応させることによって生成する、本明細書において記載するとおりの方法である。さらに、Bn - TMSMA - CH₂OH溶液を、単離せずに付加環化工程に導入し、そして特にBn - TMSMA - CH₂OHの形成に使用されるテトラメチルグアニジンの量を上回る量の、TFAのような触媒の存在下、オレフィンIVと反応させる。

【0088】

本発明の特定の実施態様は、ピロリジンVIIIを、キラルSFC又はキラルHPLCによって分割して、ピロリジンIX - 1を提供することができる、本明細書において記載するとおりの方法である。

40

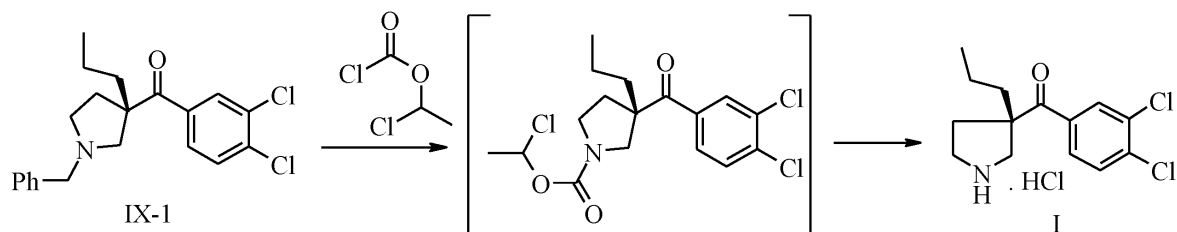
【0089】

本発明の特定の実施態様は、ピロリジンIX - 1をクロロギ酸1 - クロロエチルによって脱保護して、トリエチルアミン又はN - エチルジイソプロピルアミン、特にN - エチルジイソプロピルアミンのような塩基の存在下、対応するカルバマート中間体を形成する、本明細書において記載するとおりの方法である。次に、得られたカルバマート中間体を、エタノール又はメタノール、特にメタノールのようなアルコールの添加によって切断して、式Iの化合物を形成することができる。

【0090】

50

【化 18】



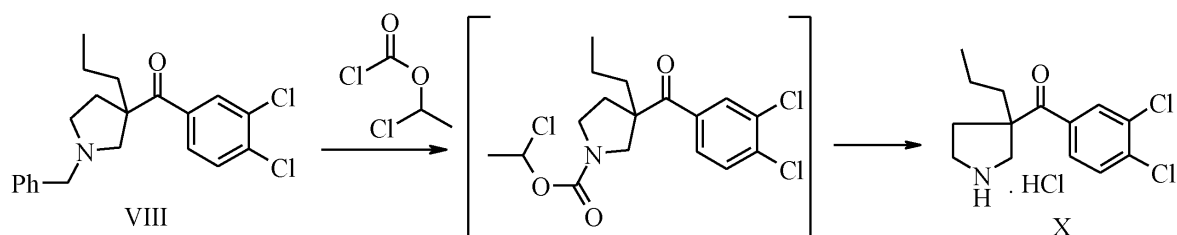
【0091】

本発明の特定の実施態様は、ピロリジン V I I I を、式 X の化合物に脱保護することが

10

【0092】

【化 19】



20

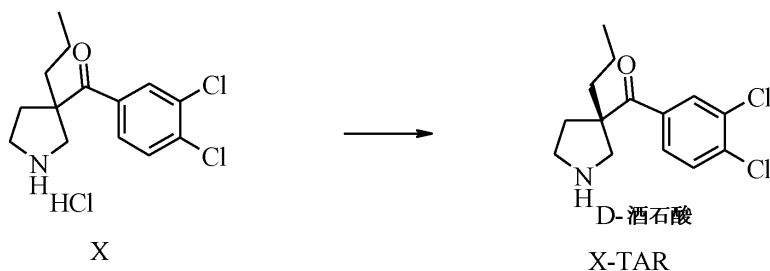
【0093】

本発明の特定の実施態様は、次に、式 X の化合物を、D - 酒石酸を用いる古典的な分割

を介して分割することができる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0094】

【化 20】



30

【0095】

本発明の特定の実施態様は、X の化合物の溶解が、水又は水及びメタノールの混合物、特に水及びメタノールの混合物中、10 : 1 ~ 1 : 1、特に 5 : 1 ~ 3 : 1、より特に 4 : 1 の比で行われる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0096】

本発明の特定の実施態様は、D - 酒石酸を、0.4 ~ 0.7 の間、特に 0.5 ~ 0.6 当量の間、より特に 約 0.5 当量加え、そして水酸化ナトリウムを、特に使用される D - 酒石酸と等モル量で加える、本明細書において記載するとおりの X - T A R を形成するための方法である。

40

【0097】

本発明の特定の実施態様は、式 X - T A R の化合物を、> 90 : < 10、約 95 : 5 d. r. で単離する、本明細書において記載するとおりの X - T A R を形成するための方法である。

【0098】

本発明の特定の実施態様は、式 X - T A R の化合物を水から再結晶化する、本明細書において記載するとおりの X - T A R を形成するための方法である。

【0099】

50

本発明の特定の実施態様は、式 X の式に由来する遊離塩基を、塩基抽出処理によって得て、そして次に分割することができる、本明細書において記載するとおりの X - T A R を形成するための方法である。

【 0 1 0 0 】

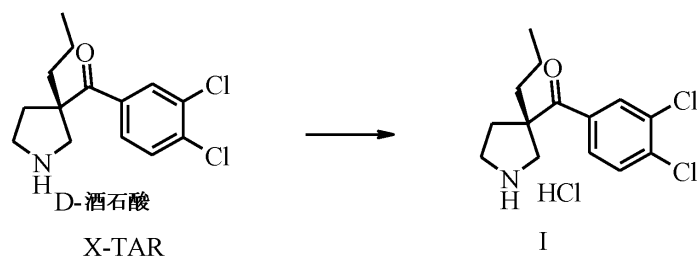
本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物がまた、キラル S F C によって分離することができる、本明細書において記載するとおりの I を形成するための方法である。

【 0 1 0 1 】

本発明の特定の実施態様は、式 X - T A R の化合物の式 I の化合物及びその 1 / 4 水和物への変換が、遊離塩基を遊離させ、そして有機層中に抽出し、続いて塩酸塩形成、溶媒交換及び式 I の化合物の結晶化を行う方法によって実施することができる、本明細書において記載するとおりの I を形成するための方法である。

【 0 1 0 2 】

【 化 2 1 】



【 0 1 0 3 】

本発明の特定の実施態様は、酒石酸塩 X - T A R を水に溶解し、M T B E、続いて水酸化ナトリウムを加える、本明細書において記載するとおりの I を形成するための方法である。遊離塩基を、有機層に抽出する。エタノール、続いて H C l を加える。得られた混合物を、エタノールと共沸乾燥させ、そしてポリッシュフィルターに付す。溶液を、酢酸エチルと溶媒交換し、種晶を接種し、そして含水エタノール (wet ethanol) で処理して、所望の式 I の化合物 1 / 4 水和物の形成をもたらす。

【 0 1 0 4 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物をエタノールに溶解し、そして H C l で処理することができる、本明細書において記載するとおりの I を形成するための方法である。

【 0 1 0 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物をエタノールに溶解し、そして H C l で処理することができ、塩酸塩が形成され、しかし同時に、別の方法では有機溶媒にそれほど可溶性でない酒石酸を、フィッシャーエステル化によって、インサイチューでその対応する可溶性ジエチルエステルに変換する、本明細書において記載するとおりの I を形成するための方法である。次に、エタノール溶液を、共沸乾燥させ、ポリッシュフィルターに付し、そして酢酸エチルと溶媒交換する。溶液に種晶を接種し、そして含水酢酸エチルで処理して、所望の式 I の化合物 1 / 4 水和物の形成をもたらす。

【 0 1 0 6 】

本発明の特定の実施態様は、無水形態にある式 I の化合物を、湿潤雰囲気への曝露によるか、又は水含有溶媒もしくは溶媒混合物 (例えば、含水酢酸エチル、もしくは A c O E t / エタノール / 水の混合物のような) 中での温浸によって、対応する 1 / 4 水和物に変換することができる、本明細書において記載するとおりの I の 1 / 4 水和物を形成するための方法である。

【 0 1 0 7 】

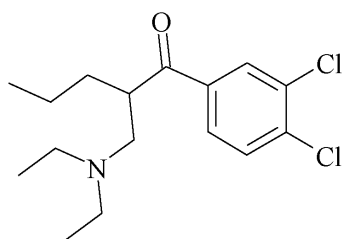
本発明の特定の実施態様は、ジエチルアミン、酢酸及びパラホルムアルデヒドを伴うメチレン化技術を使用して式 I I の化合物を式 I V の化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 0 8 】

本発明の特定の実施態様は、ジエチルアミン、酢酸及びパラホルムアルデヒドを伴うメチレン化技術を使用して、式ⅠⅠの化合物を中間体ⅠⅠⅠ-1を介して式ⅠⅤの化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0109】

【化22】



III-1

10

【0110】

本発明の特定の実施態様は、ジイソプロピルアミン及び酢酸を伴うメチレン化技術を使用して、式ⅠⅠの化合物を式ⅠⅤの化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

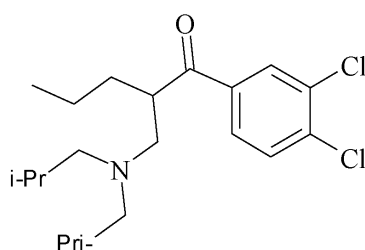
【0111】

本発明の特定の実施態様は、ジイソプロピルアミン及び酢酸を伴うメチレン化技術を使用して、式ⅠⅠの化合物を中間体ⅠⅠⅠ-2を介して式ⅠⅤの化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

20

【0112】

【化23】



III-2

30

【0113】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物を、キラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）によって分割する、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0114】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物を、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割する、本明細書において記載するとおりの方法である。

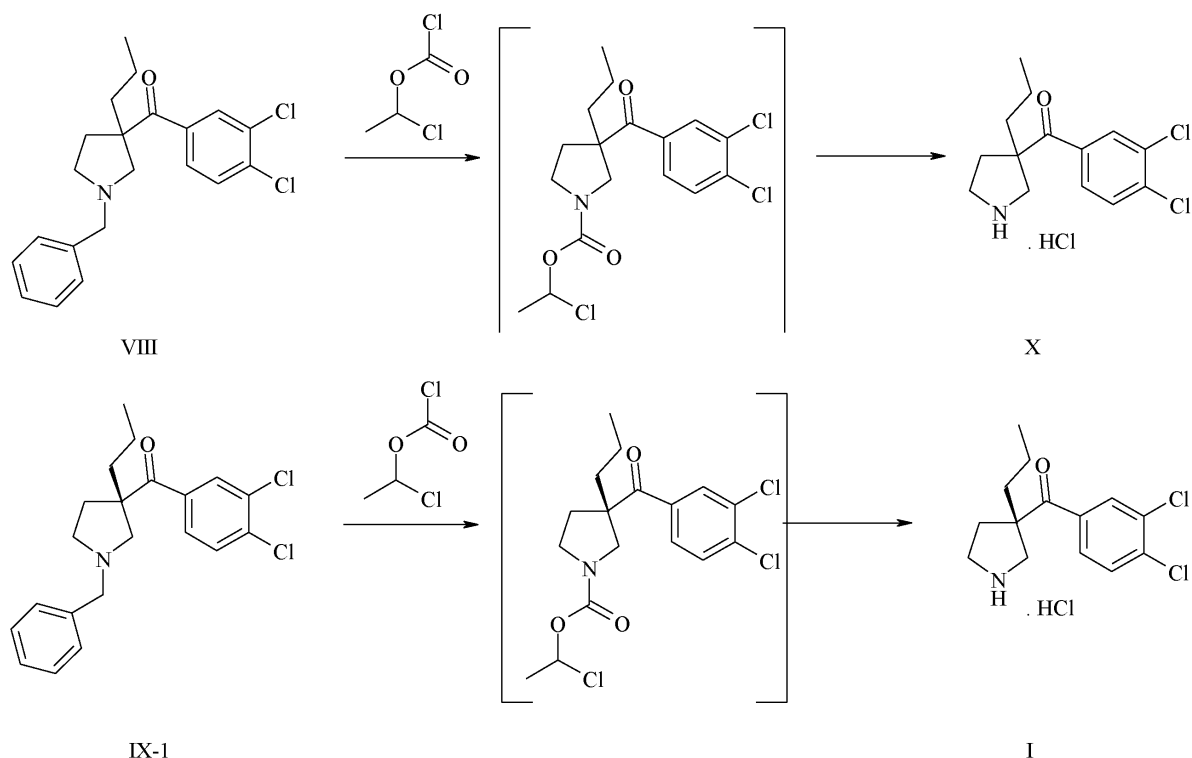
【0115】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物を、クロロホルム試薬（例えば、クロロギ酸1-クロロエチル）を使用して脱保護する、本明細書において記載するとおりの方法である。

40

【0116】

【化 2 4】



10

20

【 0 1 1 7】

一般合成方法は、N - CH₂ - CH₂ - LG断片のオレフィンIV*への導入（適切な窒素求核試薬のマイケル付加工程を介する）及び分子内アルキル化により、ピロリジン形成することを提供する。エナンチオマー分割（例えば、ジアステレオマー塩形成による古典的な分割、キラルクロマトグラフィー分離又は酵素的分割）及び保護基操作の組合せにより、式Iの化合物又はその水和物をもたらすことができる。

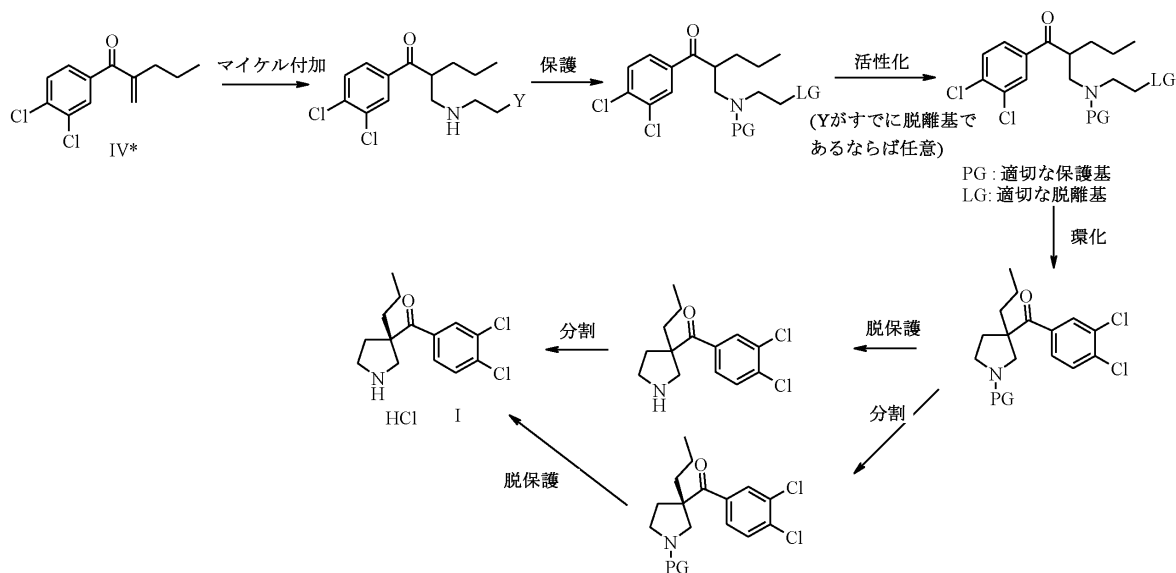
【 0 1 1 8】

マイケル付加 / 環化アプローチの幾つかの例が、報告されている（Tet. Lett. 1964, 2 103 ; Helvetica Chim. Acta 1981, vol 64, 2203 ; US20100120783 prep. 15 ; Arkivoc 2010, (iii), 93）。そのようなシーケンスの成功は、求核試薬の種類及び脱離基の種類、ならびに一般反応条件に非常に依存している。

30

【 0 1 1 9】

【化 2 5】



40

50

【0120】

適切な保護基 (P G) は、アシル基 (例えば、アセチル又はベンゾイルのような)、ベンジルオキシカルボニル (C b z) 又は B o c、特に B o c 基である。

【0121】

適切な置換基 Y は、O H 又はクロロ、特に O H である。

【0122】

適切な脱離基 (L G) は、例えば、(非限定的に) クロリド、ブロミド、ヨージド、メシラート (O M s)、トシラート (O T s)、ベンゼンスルホナート ($C_6H_5SO_3$)、(o, m 又は p) - ニトロベンゼンスルホナート ($O_2NC_6H_4SO_3$) 及びトリフ

10

【0123】

L G = O M s のような断片は、不安定であることが報告されている (W02010042445、75 ~ 76 頁、化合物 74)。本発明の特定の実施態様は、これらの断片を効率的に使用し、そして適切な条件下での分子内環化に十分な反応性を示すことができることである。メシラートは、エタノールアミンのオレフィン I V * へのマイケル付加、それに続く B o c 保護によって得ることができる、対応するアルコール中間体から容易に調製することができる。

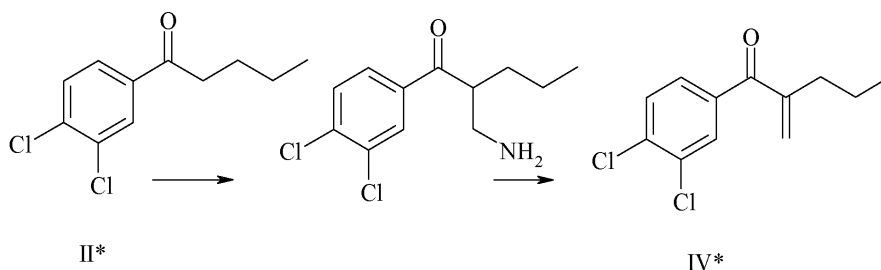
20

【0124】

本発明の特定の実施態様は、オレフィン I V * を、マンニッヒ反応及び - アミノ基の脱離を介する、式 I I * の既知の化合物のメチレン化によって調製することである。メチレン化は、ジアルキルアミン (例えば、ジエチルアミンのような) 及び酸 (例えば、酢酸のような) の存在下、ホルムアルデヒドの源を用いて実施することができる。

【0125】

【化26】



30

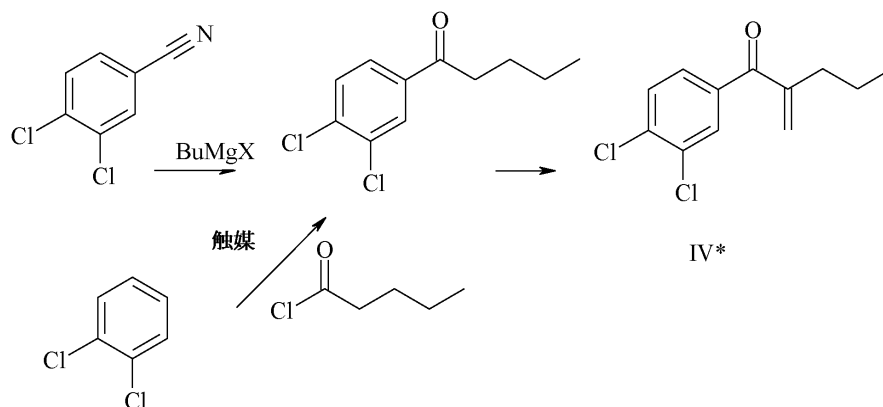
【0126】

式 I I * の化合物は、グリニャール試薬 (B u M g B r のような) の 3, 4 - ジクロロベンズニトリルへの添加によって調製することができる (J. Med. Chem. 2006, 49, 1420-1432 ; W02010121022)。式 I I * の化合物はまた、1, 2 - ジクロロベンゼンでのフリーデル・クラフツ反応を介して調製することができる (DE2809022)。

40

【0127】

【化 27】



10

【0128】

本発明の特定の実施態様は、フリーデル・クラフツ経路が、非常に安価な出発物質を使用するという利点を提供することである。参考方法 (DE2809022) は、塩化バレルルを AlCl_3 及び 1, 2 - ジクロロベンゼンの室温混合物に加えると著しい発熱が起こり、そしてさらに加熱すると反応が制御されない仕方で開始するようなので、大規模生産には適さない。

【0129】

本発明の特定の実施態様は、最初に AlCl_3 及び 1, 2 - ジクロロベンゼンを入れ、そして混合物を 60 ~ 100 °C、特に 70 ~ 90 °C の間、より特には 80 ± 1 °C に加熱し、次に塩化バレルルをゆっくりと加えると、発熱及びそれに伴う完全な反応を制御することができ、そしてそれは大規模生産に適することである。

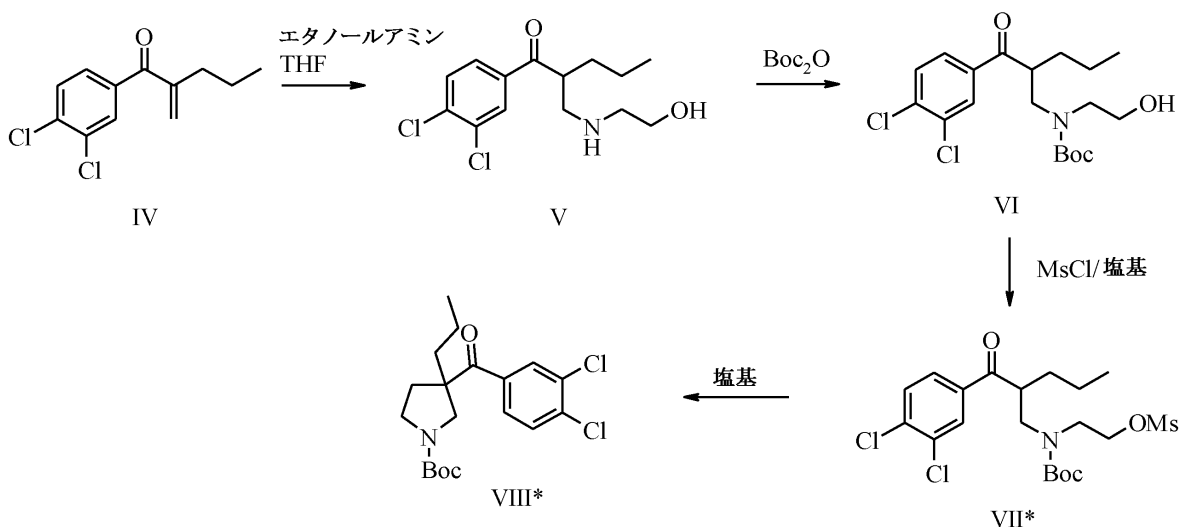
20

【0130】

本発明の特定の実施態様は、エタノールアミンをオレフィン IV にアザ - マイケル付加して式 V の化合物を形成することを、THF のような溶媒中、高濃度で作用させる場合、触媒を使用せずに実施することができることである。二重マイケル付加物は、HPLC (210 nm) によって 10 a % 未満に制御することができる。マイケル付加を、15 ~ 70 °C の間、特に 20 ~ 40 °C の間、より特には 25 ± 1 °C で実施する。

【0131】

【化 28】



30

40

【0132】

本発明の特定の実施態様は、式 V* の化合物の Boc 保護を、標準条件下、ジ - t - ブチルジカルボナート (Boc_2O) を用いて実施することができ、そして式 VI* の化合物をもたらすことである。式 VI* の化合物のメシル化は、例えば、トリアルキルアミン

50

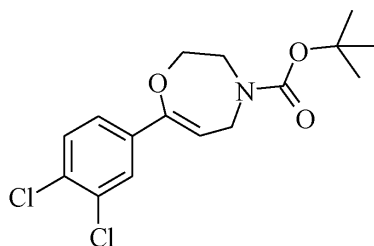
塩基のような塩基（例えば、 Et_3N 、ジイソプロピルエチルアミン又はトリプロピルアミンのような）の存在下、 MsCl を用いて実施することができ、そして式 VII^* の化合物をもたらす。

【0133】

本発明の特定の実施態様は、環化工程（式 VII^* の化合物から式 VIII^* の化合物へ）が、非限定的に、 THF 、トルエンもしくはトルエン/ THF 混合物のいずれかの中、アルコキシド塩基（例えば、 t -アミル酸ナトリウムのような）によるか、又はテトラブチルアンモニウムハライド塩、例えば、臭化テトラブチルアンモニウムもしくは Aliquat 336 、特に臭化テトラブチルアンモニウムのような第4級アンモニウム塩のような相間移動触媒と組み合わせてヒドロキシド塩基（例えば、 NaOH のような）を使用すること

10

【化29】



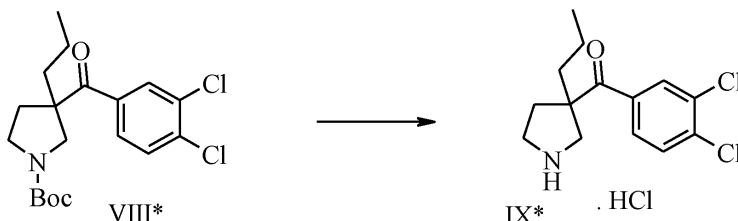
VIII^*

20

が形成されることを見出した。

【0134】

【化30】



$\text{IX}^* \cdot \text{HCl}$

30

【0135】

本発明の特定の実施態様は、塩酸塩 IX^* の段階（粗 VIII^* の Boc 脱保護後）での精製効果は、驚くほど高く、 $75 \sim 80\%$ m/m 純粋な VIII^* から出発して、 $>95\%$ の純粋な塩酸塩 IX^* の単離を可能にすることが見出されたことである。 Boc 脱保護下、 O -アルキル化異性体を加水分解して化合物 V^* に戻す。 Boc 脱保護を、トルエン中、 HCl の存在下、 $40 \sim 110^\circ\text{C}$ で、特に $50 \sim 80^\circ\text{C}$ の間、より特には $60 \pm 1^\circ\text{C}$ で、実施する。式 VIII^* の化合物を、反応を制御するためにトルエン及び HCl の混合物に加えることができる（放熱及びガス放出）。反応の完了後、反応混合物を、

40

【0136】

本発明の特定の実施態様は、化合物 IV^* の化合物 VIII^* への変換のための方法が、中間体を精製せずに続く工程に導入することによって最適化することができることである。

【0137】

本発明の特定の実施態様は、マイケル付加工程、 Boc 保護工程及び環化工程を、工程間でいかなる抽出処理もせずに十分に短縮した（fully telescoped）1ポット方法で実施することができるということが驚くべきことに見出されたということである。これは、合成の全体的効率を大いに高めた。

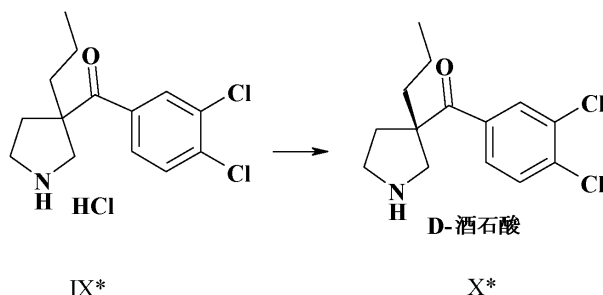
50

【 0 1 3 8 】

本発明の特定の実施態様は、式 IX^* の化合物の古典的な分割を、D-酒石酸を用いて実施することである。

【 0 1 3 9 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 4 0 】

この方法は、 IX^* の化合物を水又は水及びメタノールの混合物、特に水及びメタノールの混合物に 10 : 1 ~ 1 : 1、特に 5 : 1 ~ 3 : 1、より特には 4 : 1 の比で溶解することを含む。D-酒石酸を、0.4 ~ 0.7 の間、特に 0.5 ~ 0.6 当量の間、より特には 0.5 当量加える。水酸化ナトリウムを（特に、D-酒石酸と等モル量で）加え、部分的に塩酸塩を中和し、そして式 X^* の所望の酒石酸塩を式 IX^* の化合物の遊離塩基から形成することを可能にする。次に、式 X^* の化合物を、> 90 : < 10、そしておよそ 95 : 5 d.r. で単離することができる。我々は、驚くべきことに、ジアステレオマー純度を水から再結晶化することによって > 99 % に改善することができるということを見出した。88 : 12 の d.r. の塩 X^* を、この再結晶化によって、およそ 99 : 1 d.r. に向上することさえできる。この方法は、非常に効率的で、そして不必要な抽出処理及び溶媒交換を回避する。

20

【 0 1 4 1 】

本発明の特定の実施態様は、式 IX^* の式に由来する遊離塩基を、塩基抽出処理によって得て、そして次に分割することができることである。

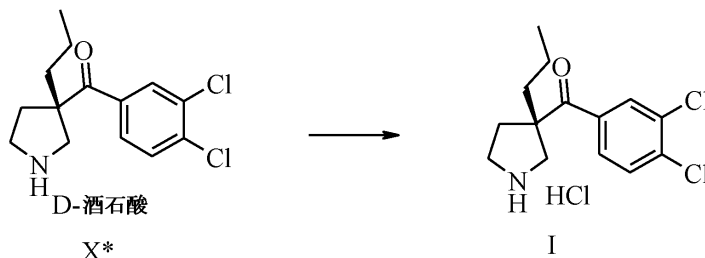
【 0 1 4 2 】

本発明の特定の実施態様は、式 X^* の化合物の式 I の化合物及びその 1 / 4 水和物への変換を、遊離塩基を遊離させ、そして有機層へ抽出し、続いて塩酸塩形成、溶媒交換及び式 I の化合物の結晶化によって実施することができることである。

30

【 0 1 4 3 】

【 化 3 2 】



40

【 0 1 4 4 】

本発明の特定の実施態様は、酒石酸塩 X^* を水に溶解することができることである。メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE)、続いて水酸化ナトリウムを加えることができる。遊離塩基を有機層に抽出する。エタノール、続いて HCl を加える。得られた混合物を、エタノールと共に乾燥させ、そしてポリッシュフィルターに付す。溶液を、酢酸エチルと溶媒交換し、種晶を接種し、そして含水エタノールで処理して、所望の式 I の化合物 1 / 4 水和物の形成をもたらす。

50

【 0 1 4 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 X * の化合物をエタノールに溶解し、そして H C l で処理することができることである。塩酸塩が形成され、しかし同時に、別の方法では有機溶媒にそれほど可溶性ではない酒石酸を、フィッシャーエステル化によって、その対応する可溶性ジエチルエステルにインサイチューで変換する。次に、エタノール溶液を共沸乾燥させ、ポリッシュフィルターに付し、そして酢酸エチルと溶媒交換する。溶液に種晶を接種し、そして含水酢酸エチルで処理して、1 / 4 水和物としての所望の式 I の化合物の形成をもたらす。

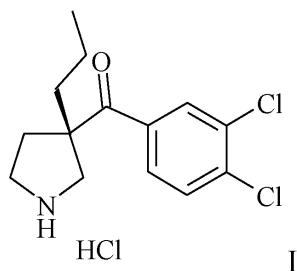
【 0 1 4 6 】

本発明の特定の実施態様は、無水形態である式 I の化合物を、湿潤雰囲気への曝露によるか、又は水含有溶媒又は溶媒混合物（例えば、含水酢酸エチルもしくは A c O E t / エタノール / 水の混合物のような）中での温浸によって、対応する 1 / 4 水和物に変換することができることである。適切な溶媒混合物では、たった少量の水が（理論量をわずかに超える量でも）、変換をもたらすのに必要とされるだけである。

【 0 1 4 7 】

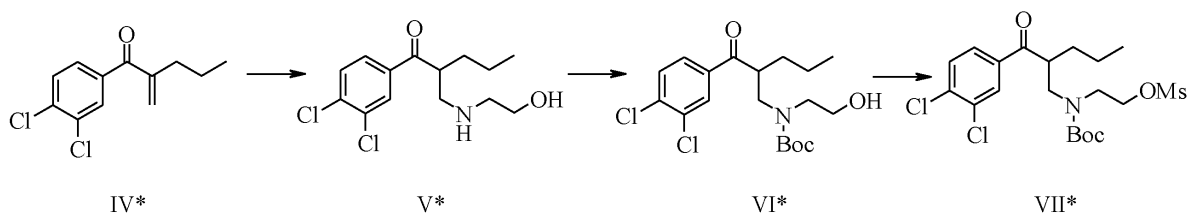
本発明の特定の実施態様は、式 I :

【 化 3 3 】



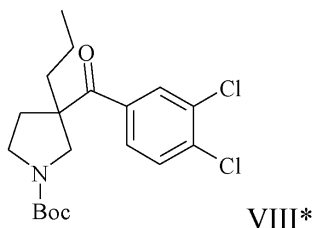
で示される (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための本明細書において記載するところの方法であって、式 I V * の化合物を、式 V * の化合物を介し、式 V I * の化合物へ、そしてさらに式 V I I * の化合物へと反応させて：

【 化 3 4 】



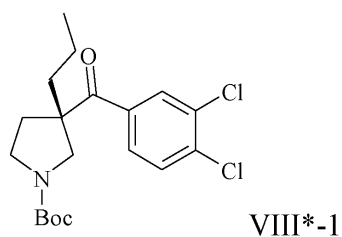
式 V I I I * :

【 化 3 5 】



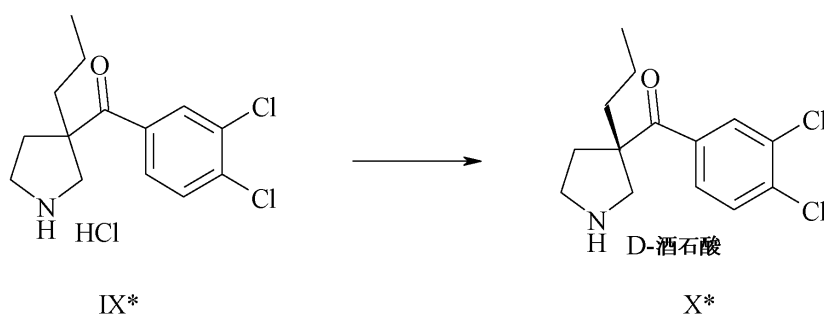
で示される化合物を得ること、及び

a) 式VIII*の化合物をそのエナンチオマーに分割して式VIII*-1:
【化36】



10

で示される化合物にし、続いてその脱保護によって式Iの化合物にすること、又は
b) 式VIII*の化合物を式IX*の化合物に脱保護し、続いて古典的な分割をして式X*の化合物を得て、
【化37】



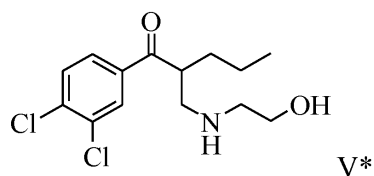
20

そして塩交換して式Iの化合物にすること、を含む方法である。

【0148】

本発明の特定の実施態様は、式V*:

【化38】



30

で示される中間体が副生成物として形成される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0149】

本発明の特定の実施態様は、1%±0.9%の式V*の中間体が副生成物として形成される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0150】

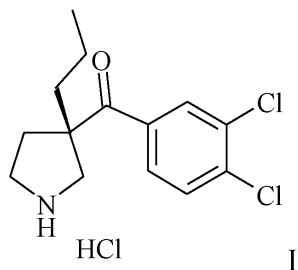
本発明の特定の実施態様は、1%の式V*の中間体が副生成物として形成される、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0151】

本発明の特定の実施態様は、式I:

40

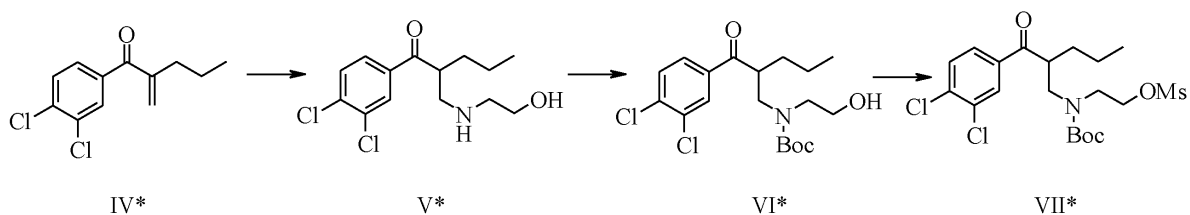
【化 3 9】



10

で示される (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物、特に 1 / 4 水和物を合成するための本明細書において記載するとおりの方法であって、式 I V * の化合物を、式 V * の化合物を介し、式 V I * の化合物へ、そしてさらに式 V I I * の化合物へと反応させて：

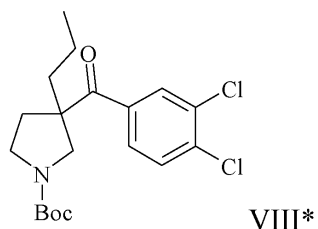
【化 4 0】



20

式 V I I I * :

【化 4 1】

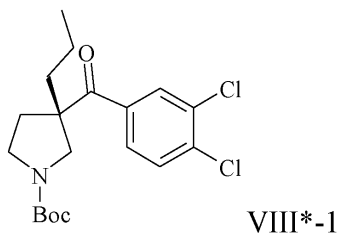


30

で示される化合物を得ること、及び

a) 式 V I I I * の化合物をそのエナンチオマーに分割して式 V I I I * - 1 :

【化 4 2】

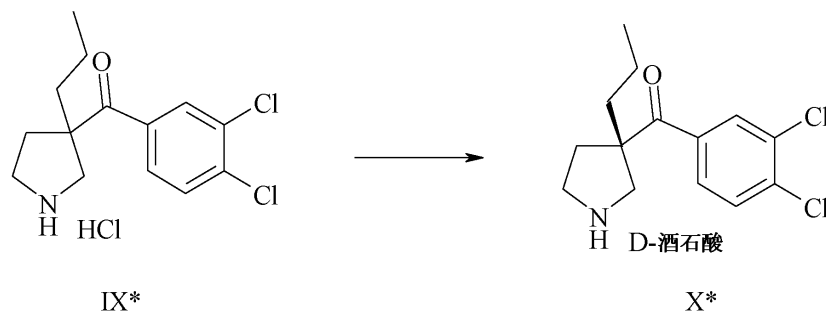


40

で示される化合物にし、続いてその脱保護によって式 I の化合物にすること、又は

b) 式 V I I I * の化合物を式 I X * の化合物に脱保護し、続いて古典的な分割をして式 X * の化合物を得て、

【化 4 3】



10

そして塩交換して式 I の化合物にすること、又は

c) 式 V I I I * の化合物を式 I X * の化合物（またはその対応する遊離塩基）に脱保護し、続いてキラルクロマトグラフィーによるエナンチオマー分離をして式 I の化合物にすること、を含む方法である。

【 0 1 5 2 】

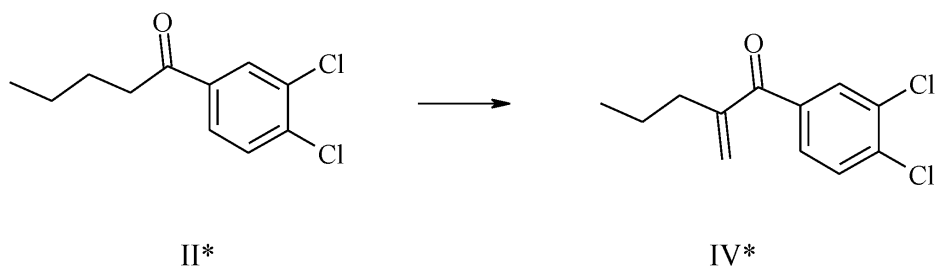
本発明の特定の実施態様は、式 I の化合物の 1 / 4 水和物をもたらす、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 5 3 】

本発明の特定の実施態様は、式 I I * の化合物の式 I V * の化合物へのメチレン化：

20

【化 4 4】



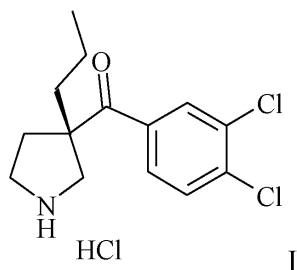
30

をさらに含む、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 5 4 】

本発明の特定の実施態様は、式 I :

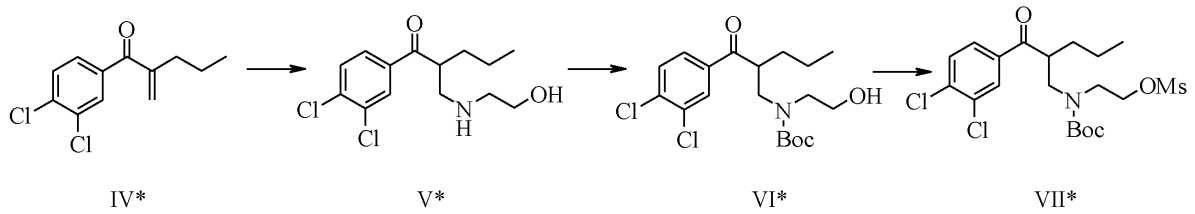
【化 4 5】



40

で示される (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための本明細書において記載するとおりの方法であって、式 I V * の化合物を、式 V * の化合物を介し、式 V I * の化合物へ、そしてさらに式 V I I * の化合物へと反応させて：

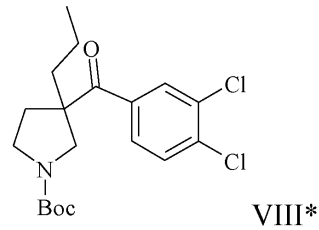
【化 4 6】



式 V I I I * :

【化 4 7】

10

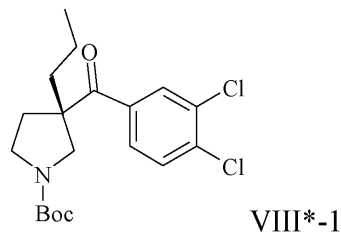


で示される化合物を得ること、及び

a) 式 V I I I * の化合物をそのエナンチオマーに分割して式 V I I I * - 1 :

20

【化 4 8】

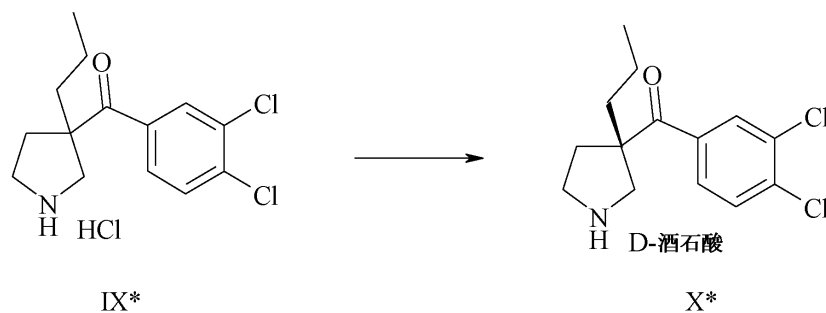


で示される化合物にし、続いてその脱保護によって式 I の化合物にすること、又は

30

b) 式 V I I I * の化合物を式 I X * の化合物に脱保護し、続いて古典的な分割をして式 X * の化合物を得て、

【化 4 9】



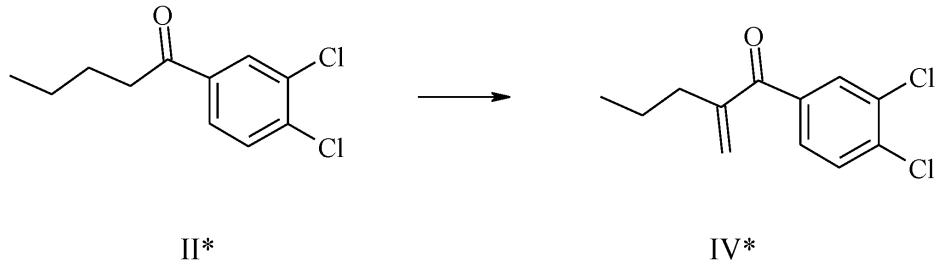
40

そして塩交換して式 I の化合物にすることからなる、方法である。

【 0 1 5 5】

本発明の特定の実施態様は、式 I I * の化合物の式 I V * の化合物へのメチレン化：

【化 5 0】



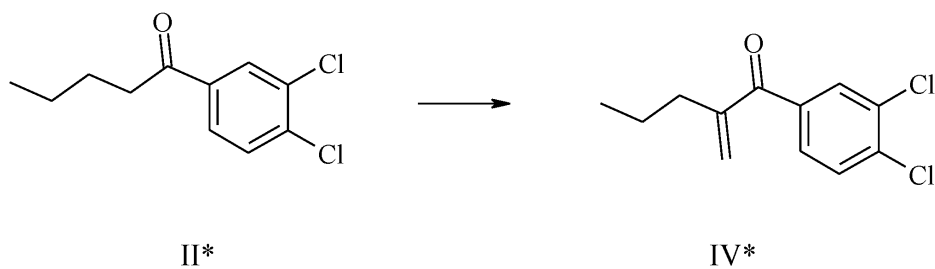
10

からさらになる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 5 6】

本発明の特定の実施態様は、式 I I * の化合物の式 I V * の化合物へのメチレン化：

【化 5 1】



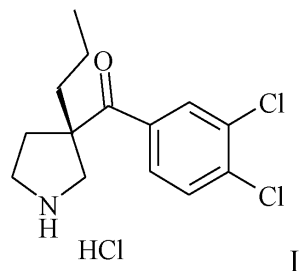
20

をさらに含む、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 5 7】

本発明の特定の実施態様は、式 I：

【化 5 2】

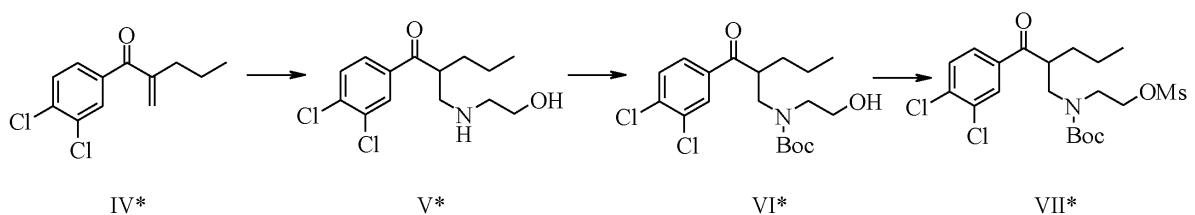


30

で示される (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための本明細書において記載するとおりの方法であって、式 I V * の化合物を、式 V * の化合物を介し、式 V I * の化合物へ、そしてさらに式 V I I * の化合物へと反応させて：

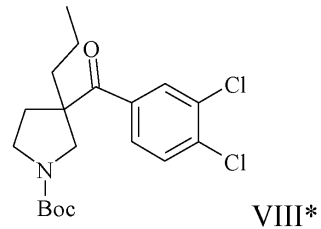
40

【化 5 3】



式 V I I I *：

【化 5 4】

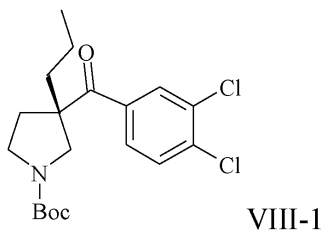


で示される化合物を得ること、

10

及び、式VIII*の化合物をそのエナンチオマーに分割して式VIII*-1:

【化 5 5】



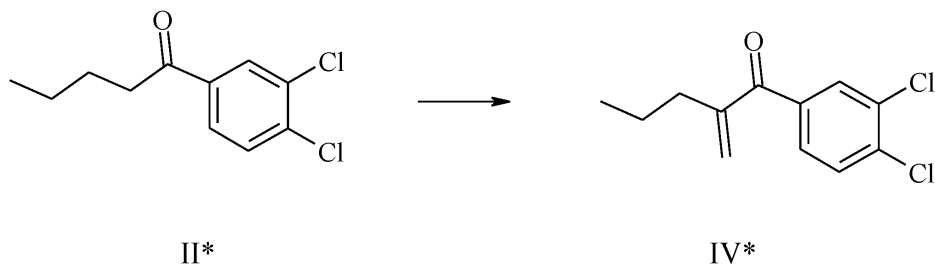
20

で示される化合物にし、続いてその脱保護によって式Iの化合物にすることからなる、方法である。

【0158】

本発明の特定の実施態様は、式II*の化合物の式IV*の化合物へのメチレン化:

【化 5 6】



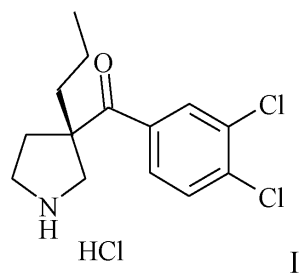
30

をさらに含む、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0159】

本発明の特定の実施態様は、式I:

【化 5 7】



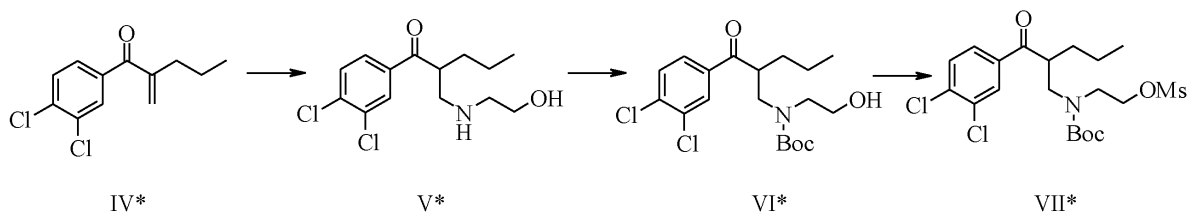
40

で示される(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩又はその水和物を合成するための本明細書において記載するとおりの方法であって、式IV*の化合物を、式V*の化合物を介し、式VI*の化合物へ

50

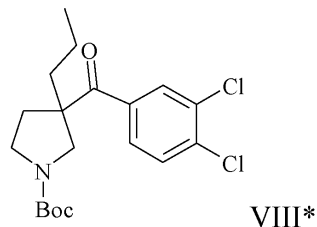
、そしてさらに式ⅤⅠⅠ*の化合物へと反応させて：

【化58】



式ⅤⅠⅠⅠ*：

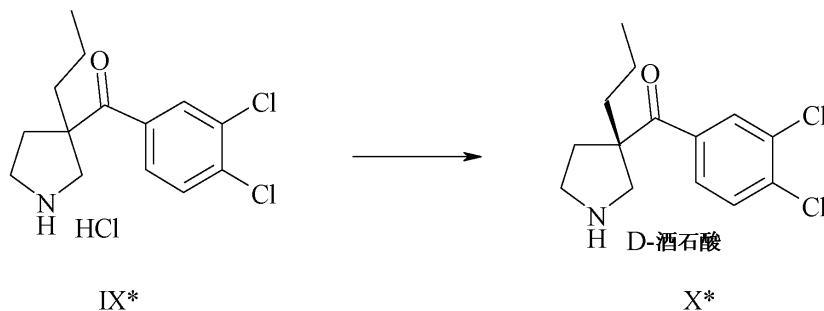
【化59】



で示される化合物を得ること、

及び、式ⅤⅠⅠⅠ*の化合物を式ⅠⅩ*の化合物に脱保護し、続いて古典的な分割をして式Ⅹ*の化合物を得て、

【化60】

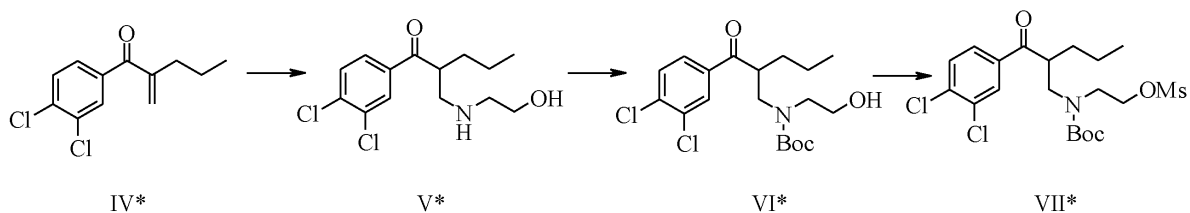


そして塩交換して式Ⅰの化合物にすることからなる、方法である。

【0160】

本発明の特定の実施態様は、式ⅠⅤ*の化合物を、式Ⅴ*の化合物を介して、式ⅤⅠ*の化合物へ、さらに式ⅤⅠⅠ*の化合物へ、そして次に式ⅤⅠⅠⅠ*の化合物へと短縮方法で反応させることであり、ここで、全ての中間体を、抽出処理せずに次の工程に導入することができる。

【化61】



【0161】

本発明の特定の実施態様は、アザ-マイケル付加を、THFのような溶媒中、高濃度で作用させる場合、触媒を必要とせずに実施することができることである。Boc保護を、標準条件下で実施する。N保護については、アシル(acylic)保護基(例えば、非限定的

10

20

30

40

50

に、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、特にアセチル)が、環化に適切でありうる。

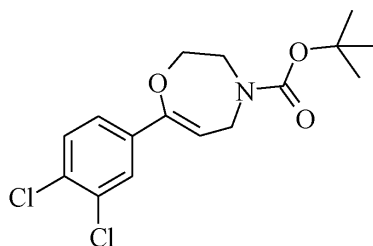
【0162】

塩酸塩IX*の段階(粗VII*のBoc脱保護後)での精製効果は、驚くほど高く、75~80% m/m純粋なVII*から出発して、>95%の塩酸塩IX*の単離を可能にする。Boc脱保護下、O-アルキル化異性体を加水分解して化合物V*に戻す。

【0163】

本発明の特定の実施態様は、環化工程を、THF、トルエン又はトルエン/THF混合物中、アルコキシド塩基(例えば、t-アミル酸ナトリウムのような)を使用することによるか、又は相間移動触媒(例えば、第4級アンモニウム塩、例えば臭化テトラブチルアンモニウムのような)と組み合わせてヒドロキシド塩基(例えば、NaOHのような)を使用することによる二相条件下で、実施することができることである。しかしながら、環化により、期待されるピロリジンVII*だけでなくO-アルキル化異性体VII*'：

【化62】



VIII*

も生成された(条件に依存しGCによれば5~15a%の間)ということが驚くべきことに見出された。

【0164】

本発明の特定の実施態様は、ジアルキルアミン、適切な酸及びホルムアルデヒド源を伴うメチレン化技術を使用して、式II*の化合物を式IV*の化合物へと反応する、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0165】

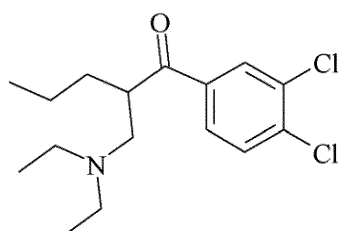
本発明の特定の実施態様は、ジエチルアミン、酢酸及びパラホルムアルデヒドを伴うメチレン化技術を使用して、式II*の化合物を式IV*の化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0166】

本発明の特定の実施態様は、ジエチルアミン、酢酸及びパラホルムアルデヒドを伴うメチレン化技術を使用して、式II*の化合物を中間体III*-1を介して式IV*の化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0167】

【化63】



III*-1

【0168】

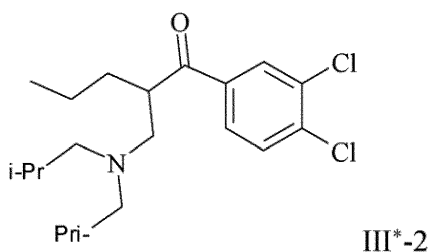
本発明の特定の実施態様は、ジイソプロピルアミン及び酢酸を伴うメチレン化技術を使用して、式ⅠⅠ*の化合物を式ⅠⅤ*の化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0169】

本発明の特定の実施態様は、ジイソプロピルアミン及び酢酸を伴うメチレン化技術を使用して、式ⅠⅠ*の化合物を中間体ⅠⅠⅠ*-2を介して式ⅠⅤ*の化合物へと反応させる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0170】

【化64】



10

【0171】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠ*の化合物をキラル超臨界流体クロマトグラフィーにより分割する、本明細書において記載するとおりの方法である。

20

【0172】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠ*の化合物をキラルクロマトグラフィーにより分割する、方法である。

【0173】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠ*の化合物をキラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分割する、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0174】

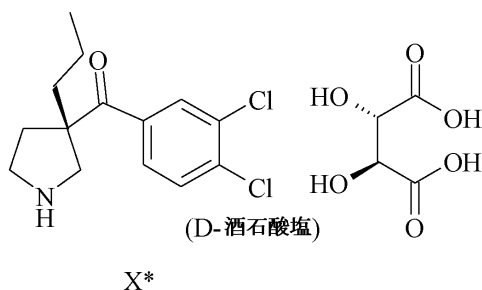
本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠ*の化合物を、塩酸を使用して脱保護する、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0175】

30

本発明の特定の実施態様は、式Ⅹ*：

【化65】



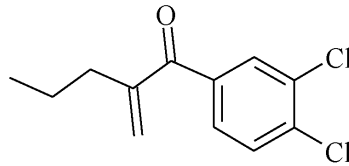
40

で示される中間体である。

【0176】

本発明の特定の実施態様は、式ⅠⅤ*：

【化 6 6】



IV*

で示される中間体である。

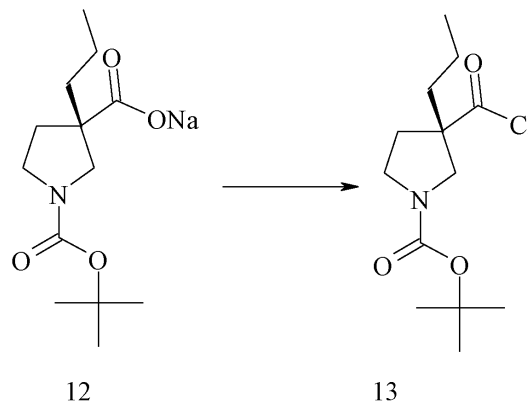
10

【 0 1 7 7】

本発明の特定の実施態様は、本明細書において記載するとおりの式 I の化合物の調製のための方法であり、この方法は、R がメチル、エチル、イソプロピルのような C_{1-6} -アルキルであるか、又はベンジルであり、特に R がメチル及びエチルである、以下の工程の 1 つ以上を含む：

a) 式 1 2 で示される化合物の対応する式 1 3 で示される化合物への変換

【化 6 7】

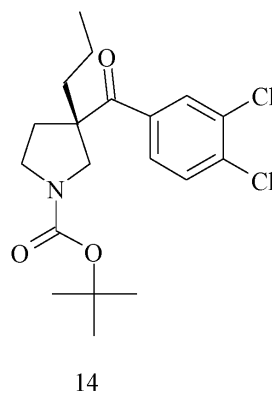


20

b) 式 1 3 で示される塩化アシルの式 1 4 で示される化合物への変換

30

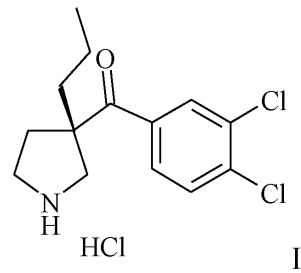
【化 6 8】



40

c) 式 1 4 で示される化合物の式 I で示されるその対応する化合物への脱保護、及び

【化 6 9】



10

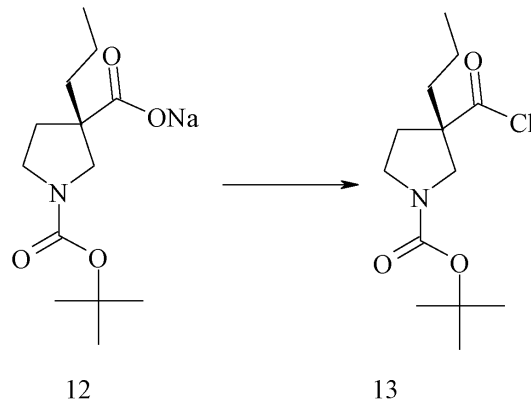
d) その後の式 I で示される化合物又はその 1 / 4 水和物の単離。

【 0 1 7 8】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、本明細書において記載するとおりの式 I の化合物の調製のための方法である：

a) 式 1 2 で示される化合物の対応する式 1 3 で示される化合物への変換

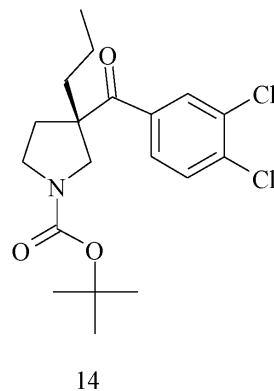
【化 7 0】



20

b) 式 1 3 で示される塩化アシルの式 1 4 で示される化合物への変換

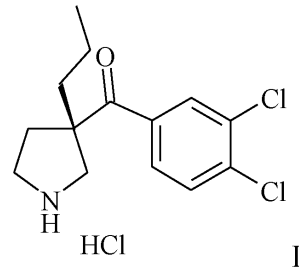
【化 7 1】



40

c) 式 1 4 で示される化合物の式 I で示されるその対応する化合物への脱保護、及び

【化 7 2】



10

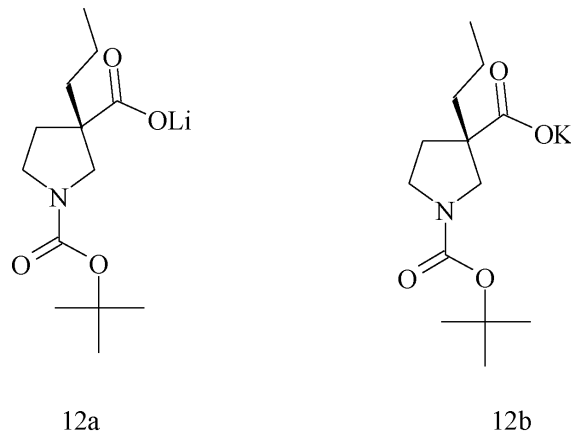
d) その後の式 I で示される化合物又はその 1 / 4 水和物の単離。

【 0 1 7 9】

本発明の特定の実施態様は、式 1 2 の化合物が、式 1 2 a で示される化合物によるか、又は式 1 2 b で示される化合物によって置き換えられる、方法である。

【 0 1 8 0】

【化 7 3】



20

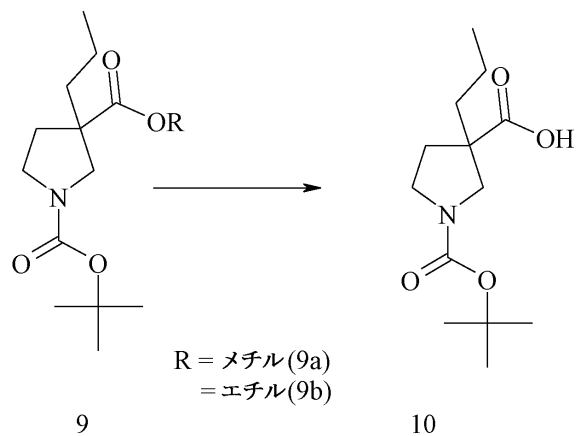
【 0 1 8 1】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程の 1 つ以上を含む、式 1 2 で示される化合物を式 9 で示される化合物から調製する方法である：

30

a) 式 9 で示される化合物の式 1 0 で示される化合物への加水分解

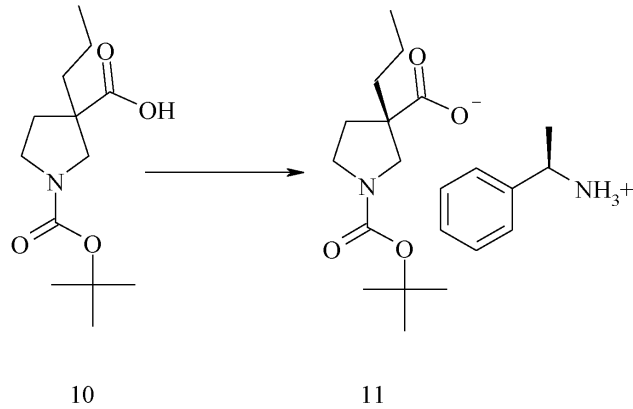
【化 7 4】



40

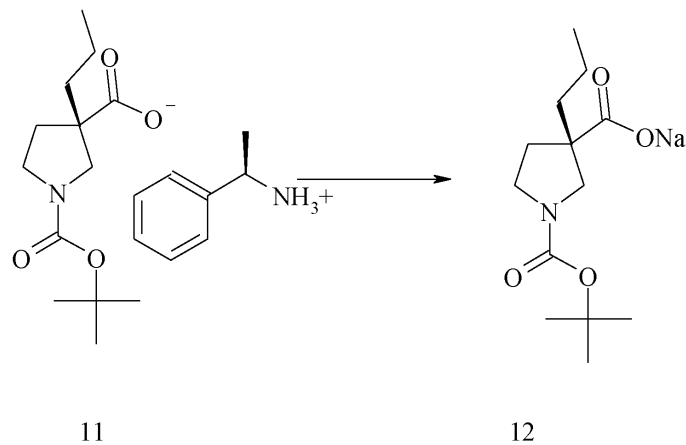
b) 式 1 0 で示される化合物の式 1 1 で示される塩への分割

【化 7 5】



10

c) 式 1 1 で示される化合物の対応する式 1 2 で示されるナトリウム塩への変換
【化 7 6】



20

【 0 1 8 2 】

本発明の特定の実施態様は、式 1 1 の化合物の式 1 2、1 2 a 又は 1 2 b の対応する塩への転換を、式 1 0 の酸を介して形成し、続いて適切な塩基で脱プロトン化する方法である。

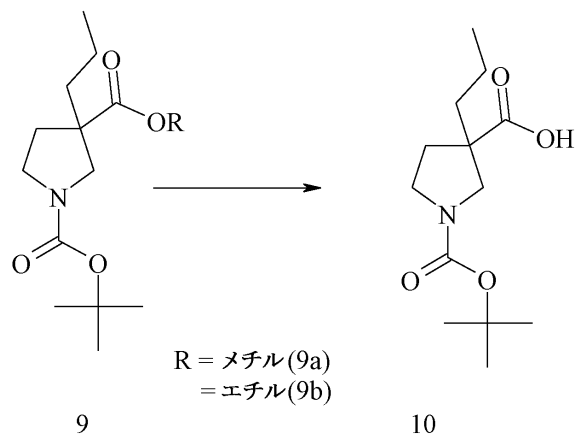
30

【 0 1 8 3 】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 1 2 で示される化合物を式 9 で示される化合物から調製する方法である：

a) 式 9 で示される化合物の式 1 0 で示される化合物への加水分解

【化 7 7】

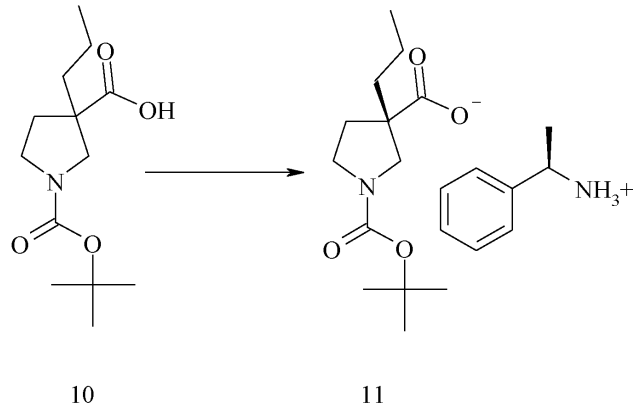


40

b) 式 1 0 で示される化合物の式 1 1 で示される塩への分割

50

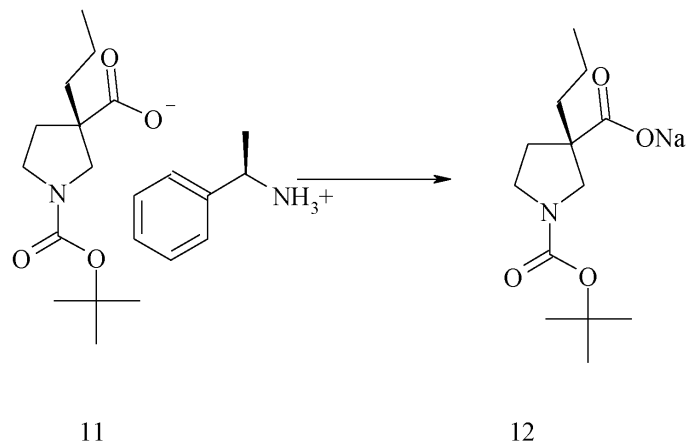
【化 7 8】



10

d) 式 11 で示される化合物の対応する式 12 で示されるナトリウム塩への変換

【化 7 9】



20

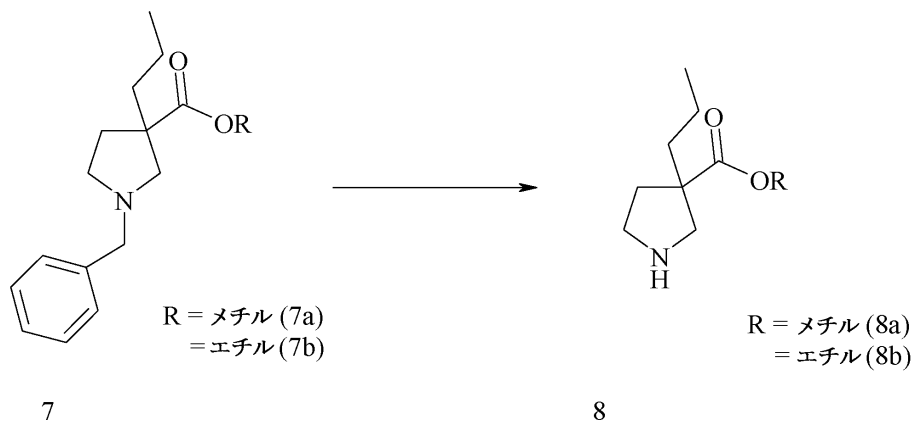
【 0 1 8 4】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程の 1 つ以上を含む、式 9 で示される化合物を式 7 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法である：

30

a) 式 7 で示される化合物の式 8 で示される化合物への脱ベンジル化

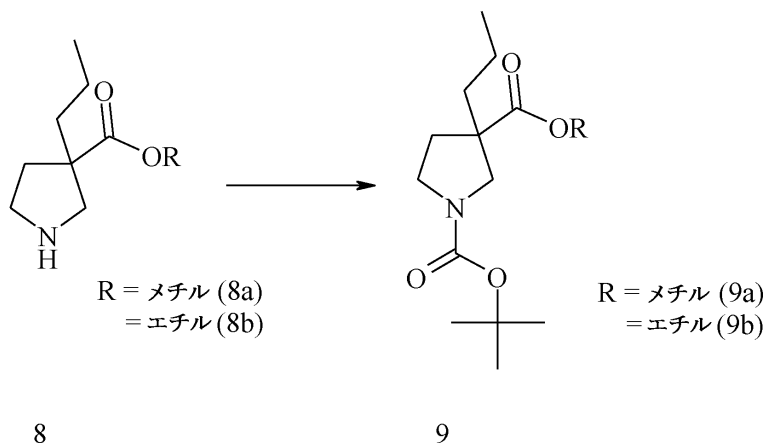
【化 8 0】



40

b) 式 8 で示される化合物の BOC 保護により、式 9 で示される化合物を得ること

【化 8 1】

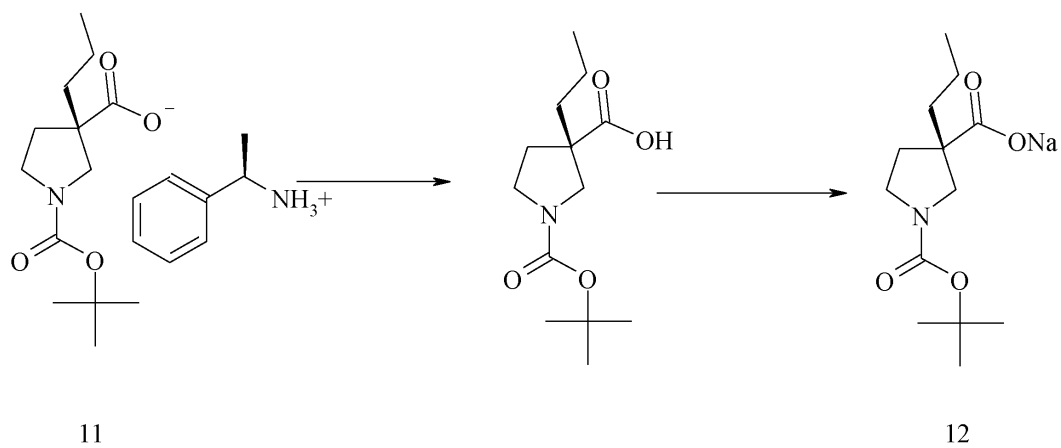


【 0 1 8 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 1 1 で示される化合物の対応する式 1 2 で示されるナトリウム塩への変換である。

【 0 1 8 6 】

【化 8 2】

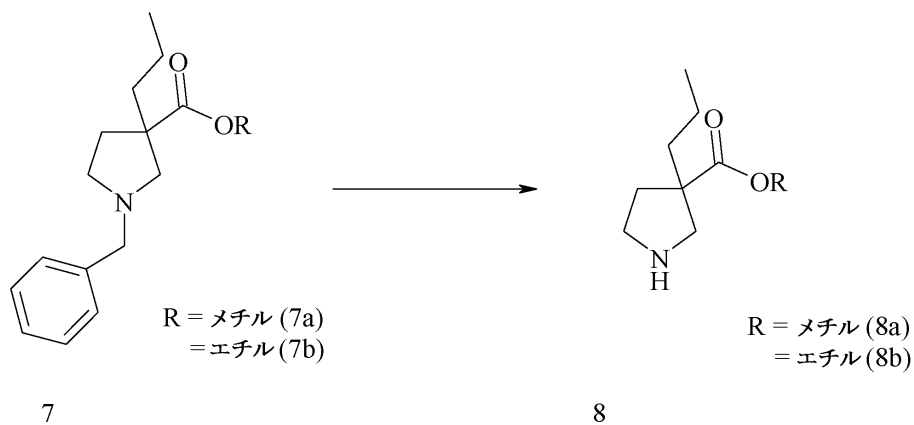


【 0 1 8 7 】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 9 で示される化合物を式 7 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法である：

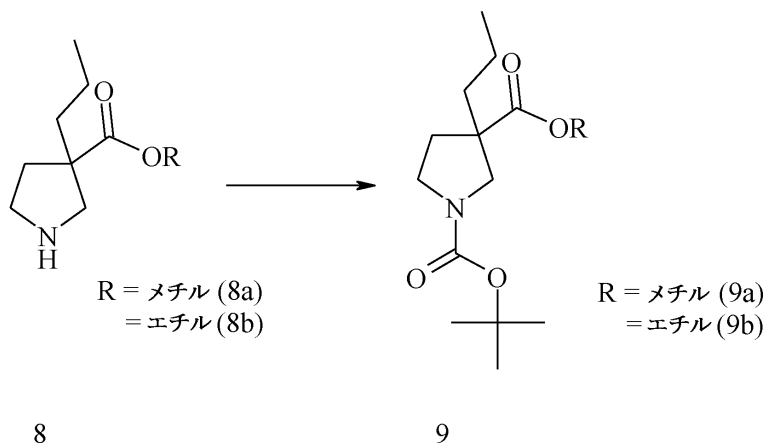
a) 式 7 で示される化合物の式 8 で示される化合物の脱ベンジル化

【化 8 3】



b) 式 8 で示される化合物の B O C 保護により、式 9 で示される化合物を得ること

【化 8 4】

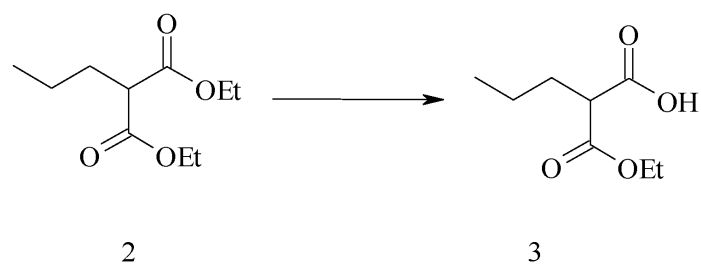


【 0 1 8 8 】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程の１つ以上を含む、式 7 b 又は 2 1 で示される化合物を式 2 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法である：

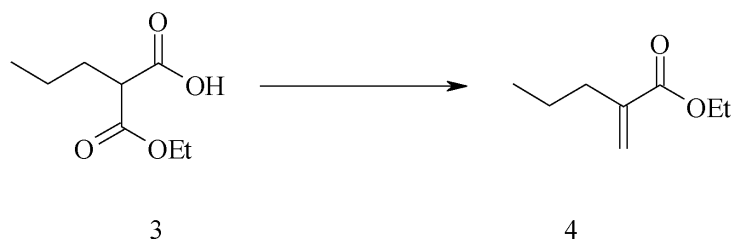
a) 式 2 で示される化合物を式 3 で示される化合物へと反応させること

【化 8 5】



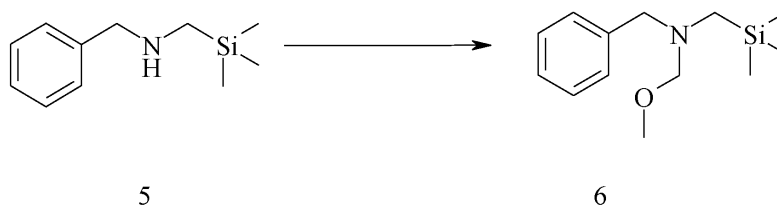
b) 式 3 で示される化合物の式 4 で示される化合物へのメチレン化

【化 8 6】



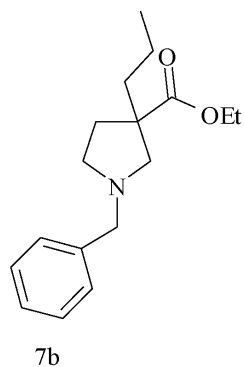
c) 式 5 で示される化合物を式 6 で示される化合物へと反応させること

【化 8 7】



d - 1) 式 6 で示される化合物を式 4 で示される化合物と反応させて式 7 b で示される化合物にすること

【化 8 8】

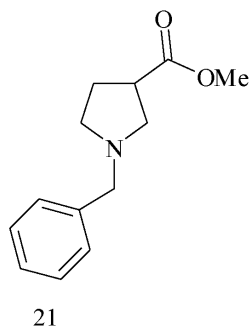


10

又は

d - 1) 式 6 で示される化合物をアクリル酸メチルと反応させて式 2 1 で示される化合物にすること

【化 8 9】



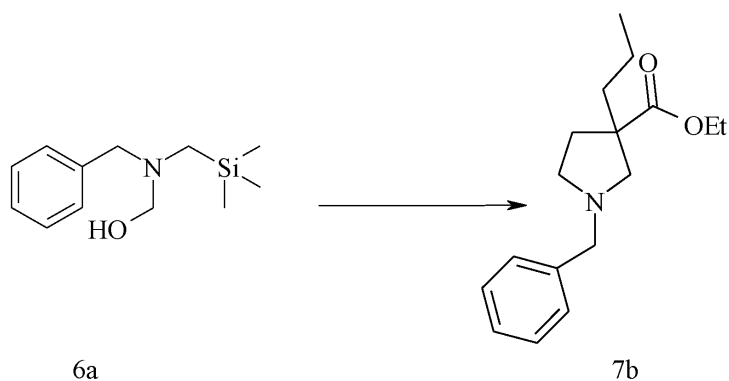
20

【 0 1 8 9】

本発明の特定の実施態様は、式 6 a で示される化合物が、式 4 の化合物と反応して式 7 b で示される化合物になる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 9 0】

【化 9 0】



30

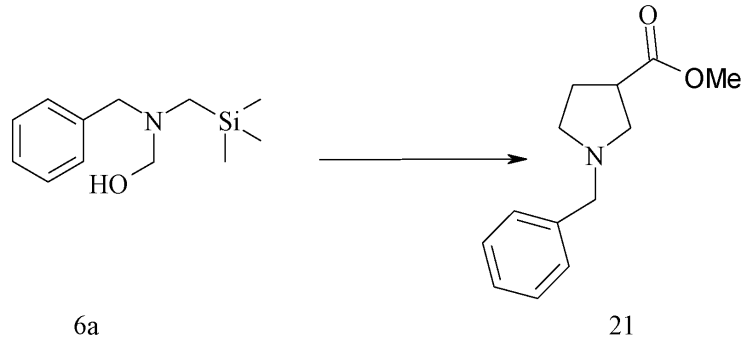
40

【 0 1 9 1】

本発明の特定の実施態様は、式 6 a で示される化合物が、アクリル酸メチルと反応して式 2 1 で示される化合物になる、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 1 9 2】

【化 9 1】



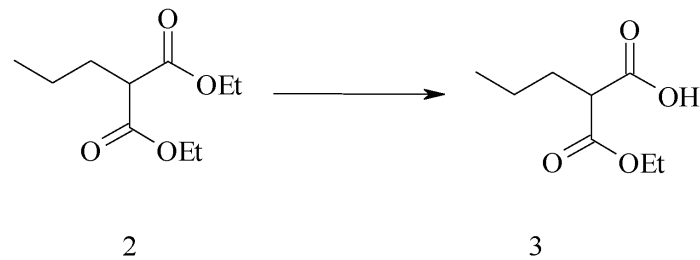
10

【0193】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 7 b 又は 21 で示される化合物を式 2 で示される化合物から調製する、本明細書において記載する通りの方法である：

a) 式 2 で示される化合物を式 3 で示される化合物へと反応させること

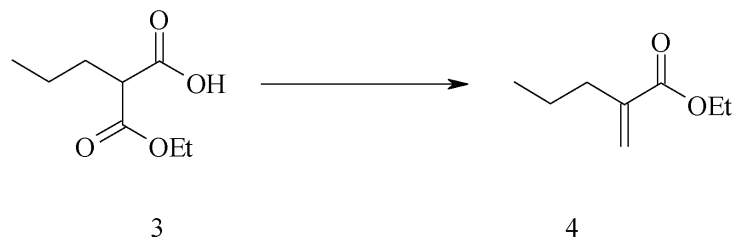
【化 9 2】



20

b) 式 3 で示される化合物の式 4 で示される化合物へのメチレン化

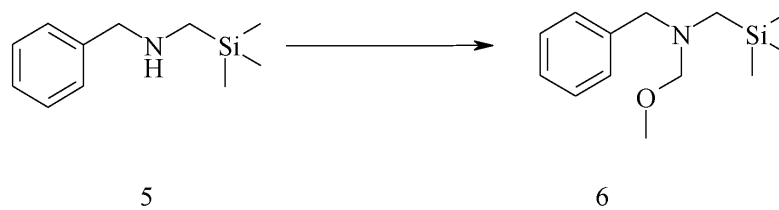
【化 9 3】



30

c) 式 5 で示される化合物を式 6 で示される化合物へと反応させること

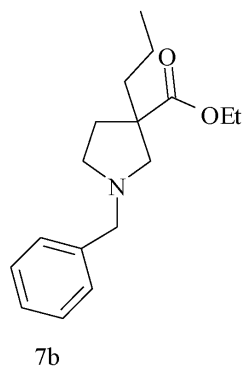
【化 9 4】



40

d - 1) 式 6 で示される化合物を式 4 で示される化合物と反応させて式 7 b で示される化合物にすること

【化 9 5】

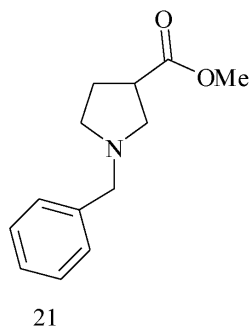


10

又は

d - 1) 式 6 で示される化合物をアクリル酸メチルと反応させて式 2 1 で示される化合物にすること

【化 9 6】



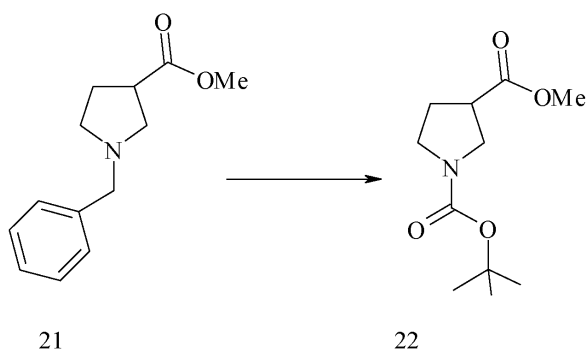
20

【 0 1 9 4】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程の 1 つ以上を含む、式 9 a で示される化合物を式 2 1 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法である：

a) 式 2 1 で示される化合物を式 2 2 で示される化合物へと反応させること

【化 9 7】

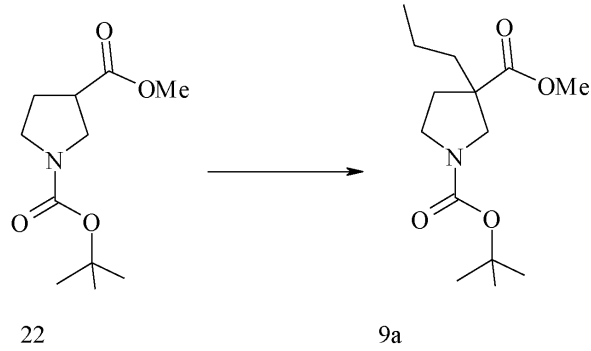


30

40

b) 式 2 2 で示される化合物を式 9 a で示される化合物へと反応させること

【化 9 8】



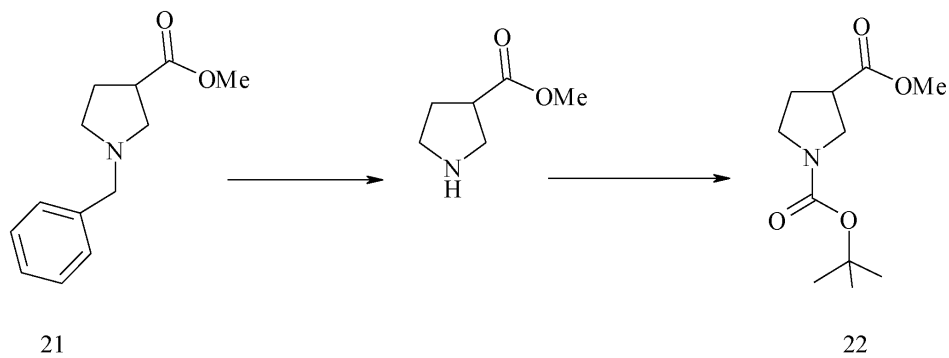
10

【0195】

本発明の特定の実施態様は、式 2 1 で示される化合物を式 2 2 で示される化合物へと反応させることである。

【0196】

【化 9 9】



20

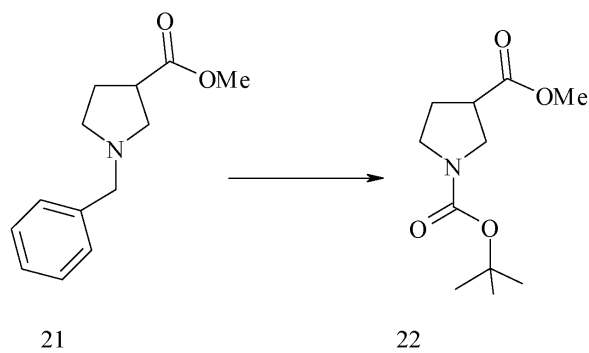
【0197】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 9 a で示される化合物を式 2 1 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法である：

a) 式 2 1 で示される化合物を式 2 2 で示される化合物へと反応させること：

30

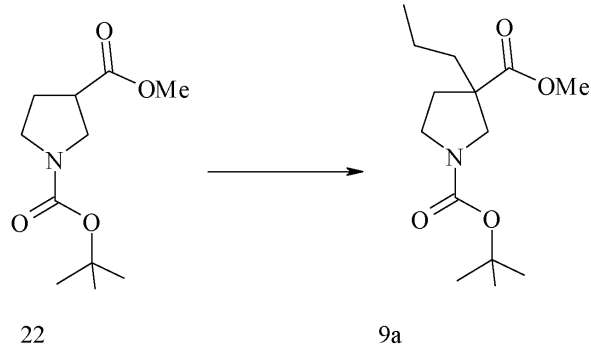
【化 1 0 0】



40

b) 式 2 2 で示される化合物を式 9 a で示される化合物へと反応させること：

【化 1 0 1】



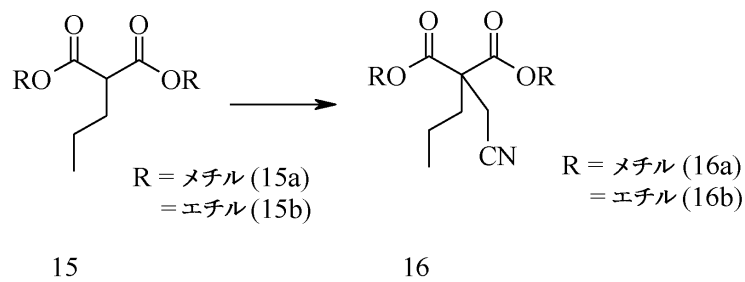
10

【 0 1 9 8】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程の 1 つ以上を含む、式 1 2 で示される化合物を式 1 5 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法である：

a) 式 1 5 で示される化合物を式 1 6 で示される化合物へと反応させること：

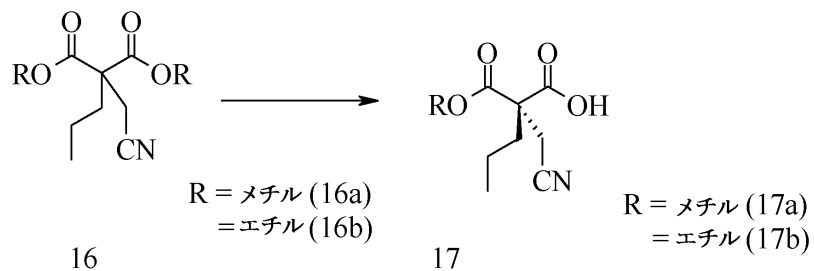
【化 1 0 2】



20

b) 式 1 6 で示される化合物の式 1 7 で示される化合物への非対称化

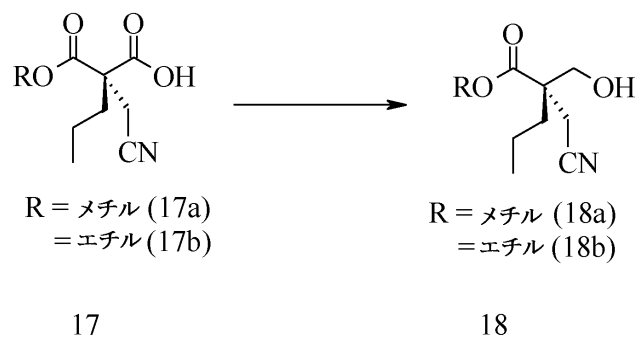
【化 1 0 3】



30

c) 式 1 7 で示される化合物を式 1 8 で示される化合物に還元すること

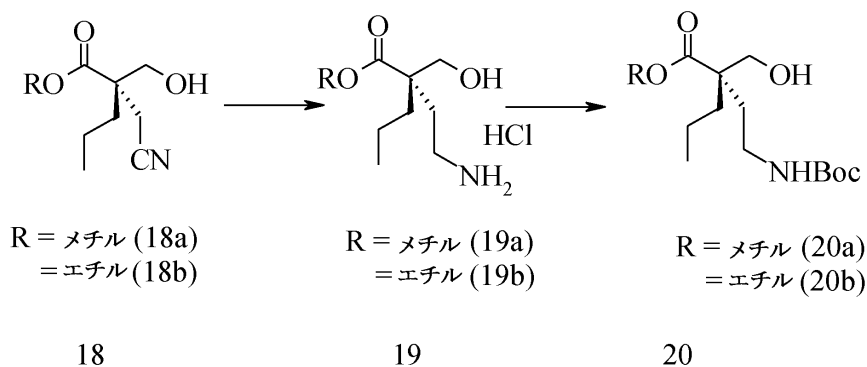
【化 1 0 4】



40

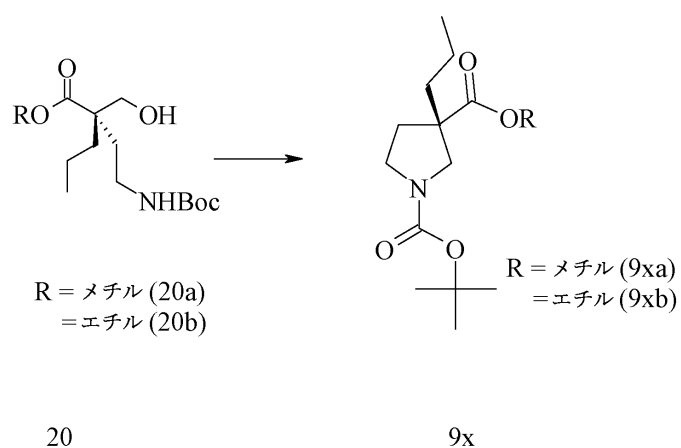
d) 式 1 8 で示される化合物を式 2 0 で示される化合物へと反応させること

【化 105】



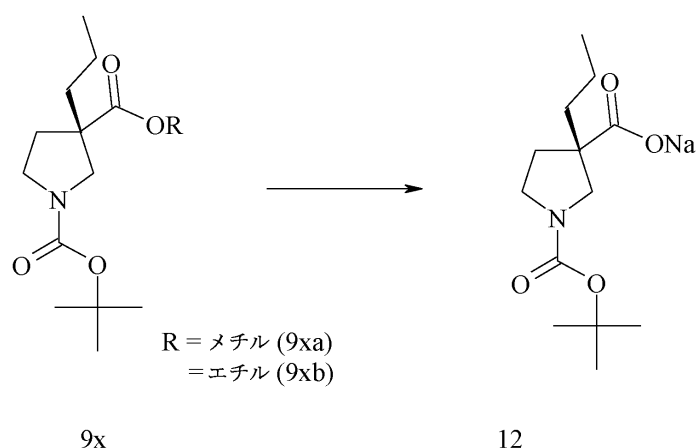
10

e) 式 20 で示される化合物を式 9x で示される化合物へと反応させること
【化 106】



20

f) 式 9x で示される化合物の対応する式 12 で示されるナトリウム塩への変換
【化 107】



30

40

【0199】

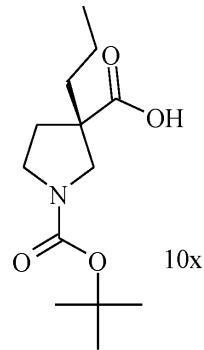
本発明の特定の実施態様は、式 16 の化合物の式 17 の化合物への非対称化が、ブタ膵臓からのリパーゼのような加水分解酵素を使用する酵素加水分解である、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0200】

本発明の特定の実施態様は、酸 10x が、9x の 12 への変換のための中間体である、本明細書において記載するとおりの方法である。

【0201】

【化 1 0 8】



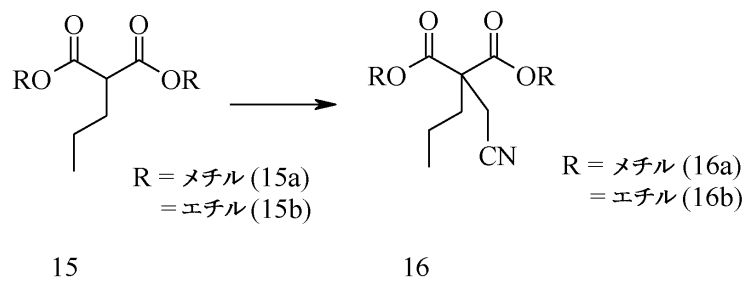
10

【 0 2 0 2】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 1 2 で示される化合物を式 1 5 で示される化合物から調製する、本明細書において記載する通りの方法である：

a) 式 1 5 で示される化合物を式 1 6 で示される化合物へと反応させること：

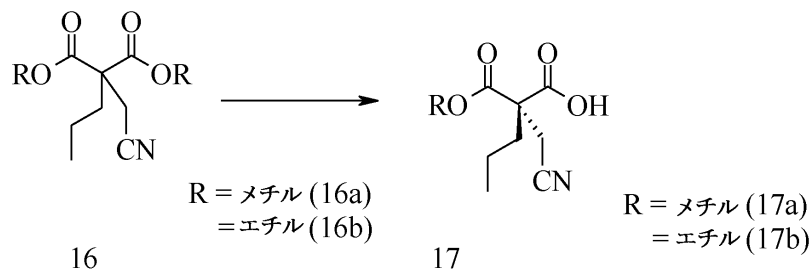
【化 1 0 9】



20

b) 式 1 6 で示される化合物の式 1 7 で示される化合物への非対称化：

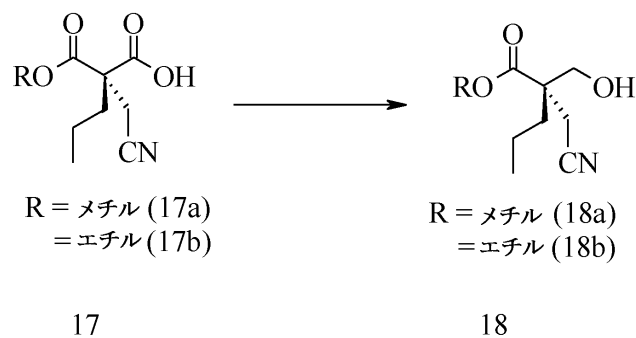
【化 1 1 0】



30

c) 式 1 7 で示される化合物を式 1 8 で示される化合物に還元すること：

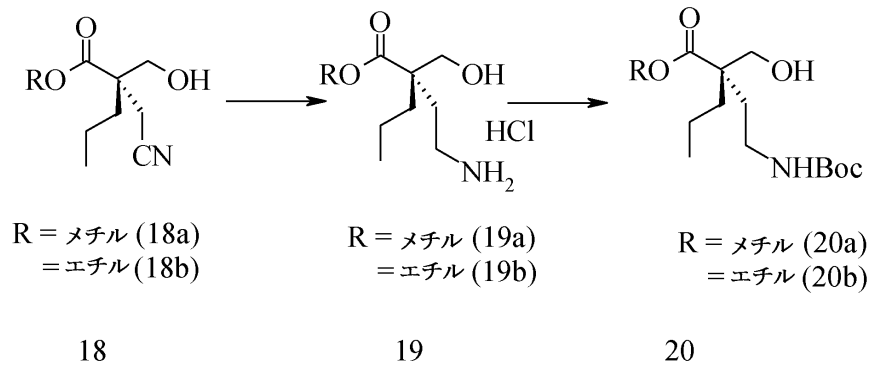
【化 1 1 1】



40

d) 式 1 8 で示される化合物を式 2 0 で示される化合物へと反応させること：

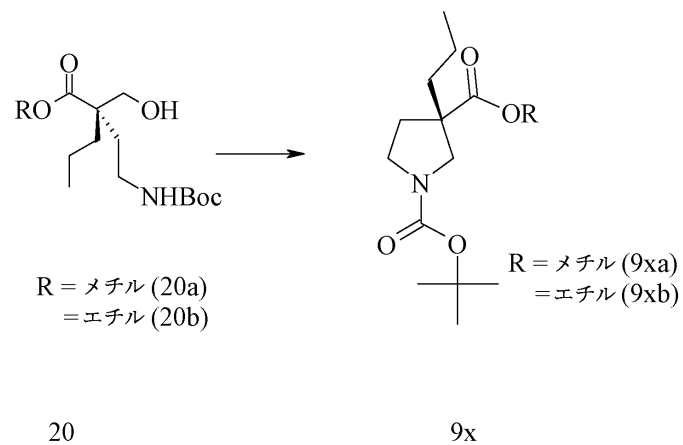
【化 1 1 2】



10

e) 式 20 で示される化合物を式 9 x で示される化合物へと反応させること：

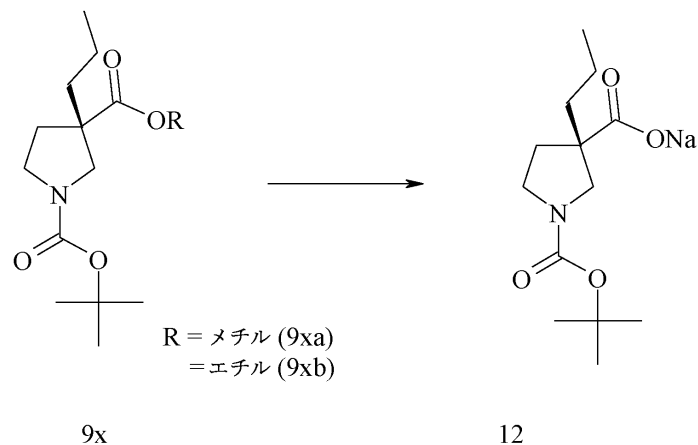
【化 1 1 3】



20

f) 式 9 x の化合物の対応する式 1 2 で示されるナトリウム塩への変換：

【化 1 1 4】



30

40

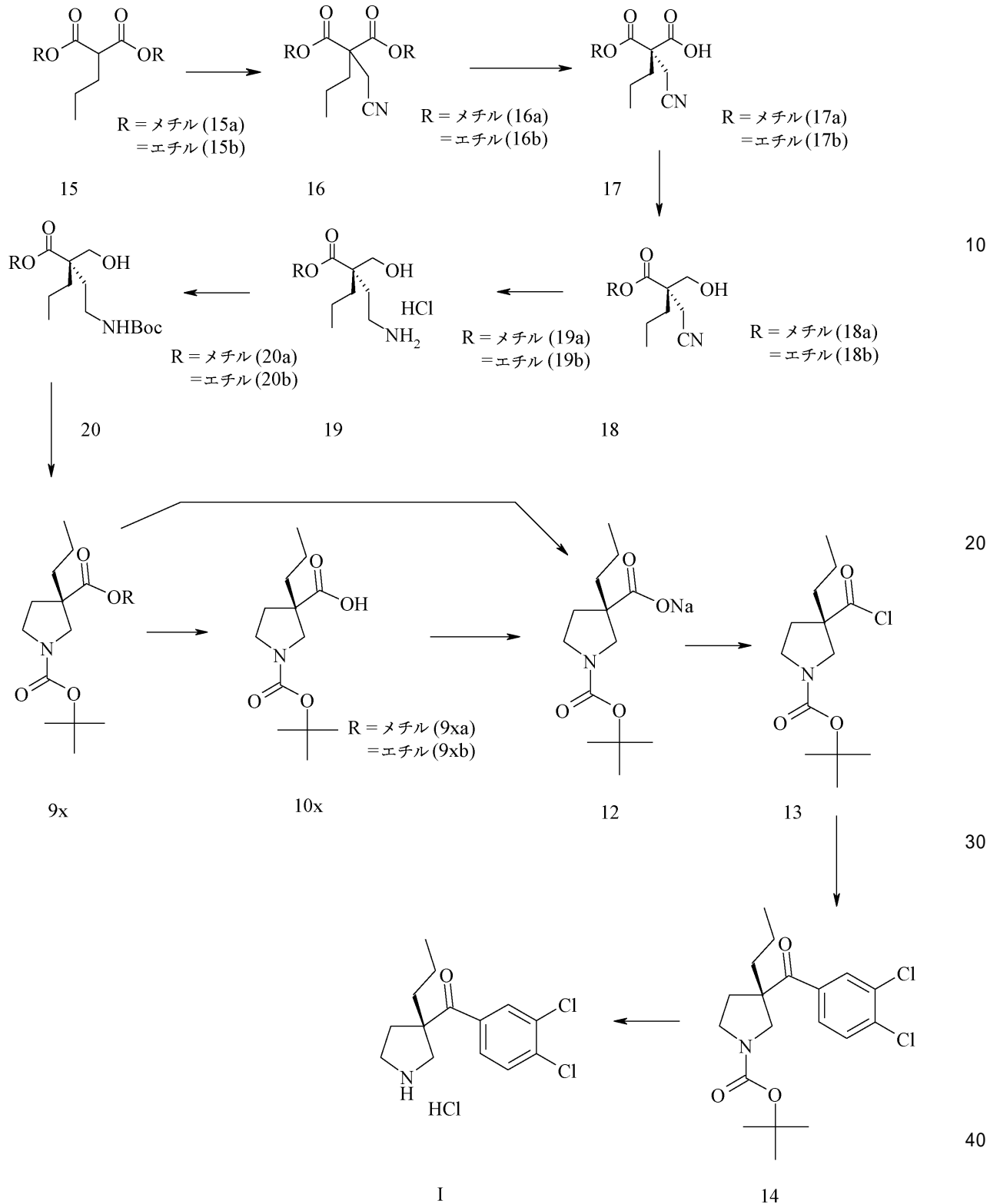
【 0 2 0 3】

本発明の特定の実施態様は、酸 20 をナトリウム塩 12 に直接変換する、本明細書において記載するとおりの方法である。

【 0 2 0 4】

本発明の特定の実施態様は、式 I で示される化合物を式 15 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法であり、以下の工程：

【化 1 1 5】

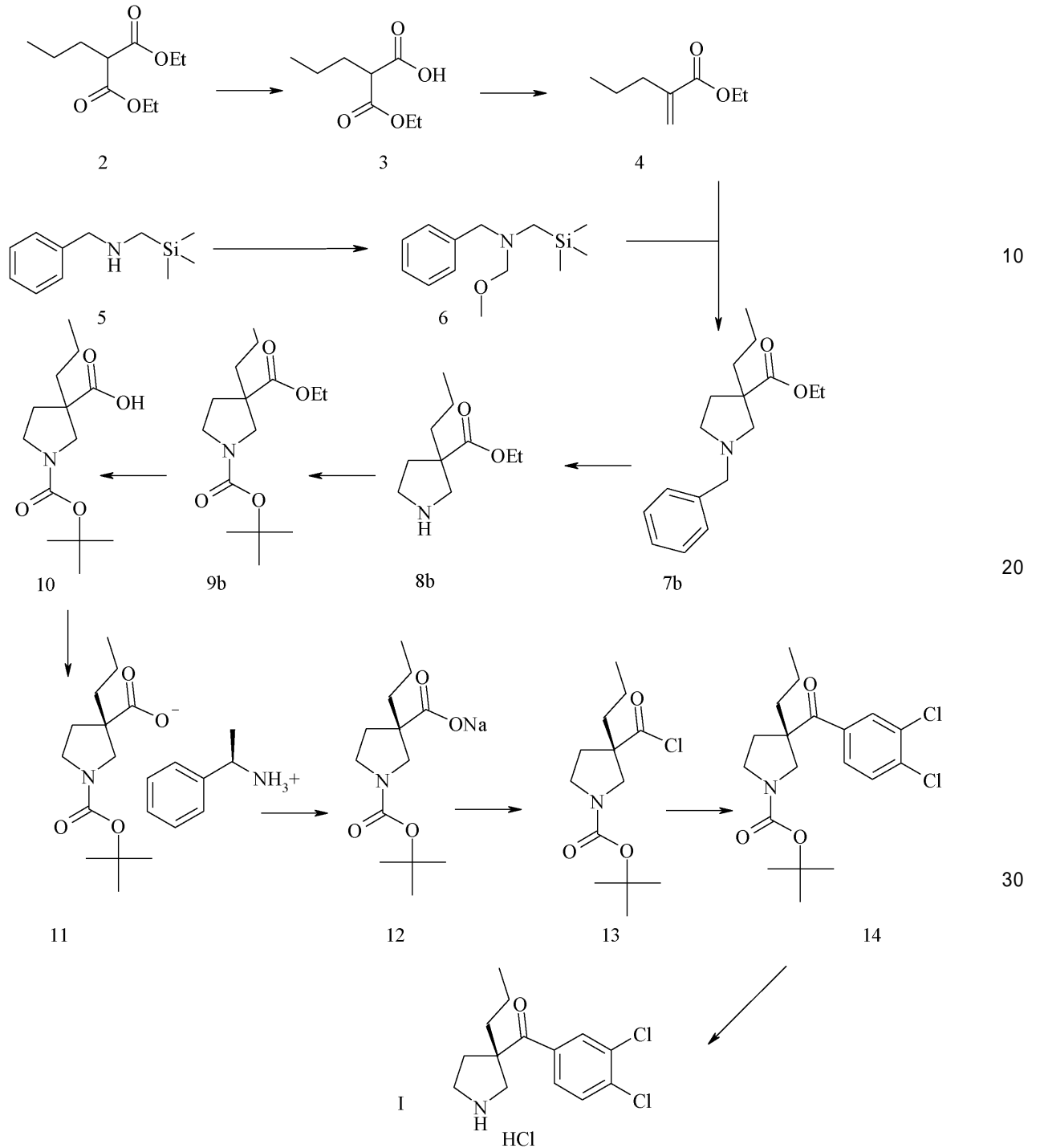


及び、任意でその後の式 I で示される化合物又はその 1 / 4 水和物の単離を含む。

【 0 2 0 5】

本発明の特定の実施態様は、式 I で示される化合物を式 2 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法であり、以下の工程：

【化 1 1 6】

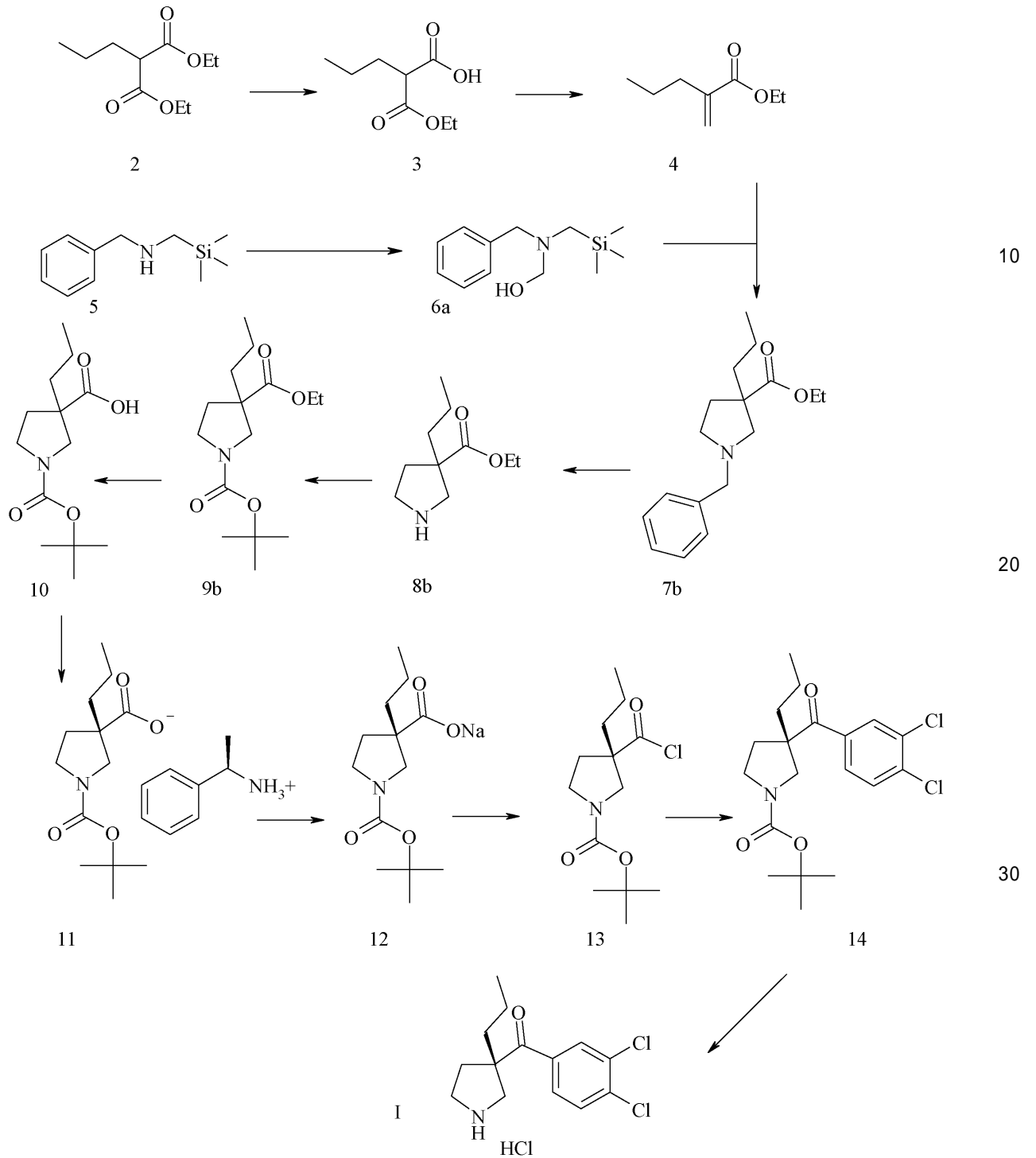


の1つ以上、及び任意でその後の式 I で示される化合物又はその 1 / 4 水和物の単離を含む。

【0 2 0 6】

本発明の特定の実施態様は、式 I で示される化合物を式 2 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法であり、以下の工程：

【化 1 1 7】

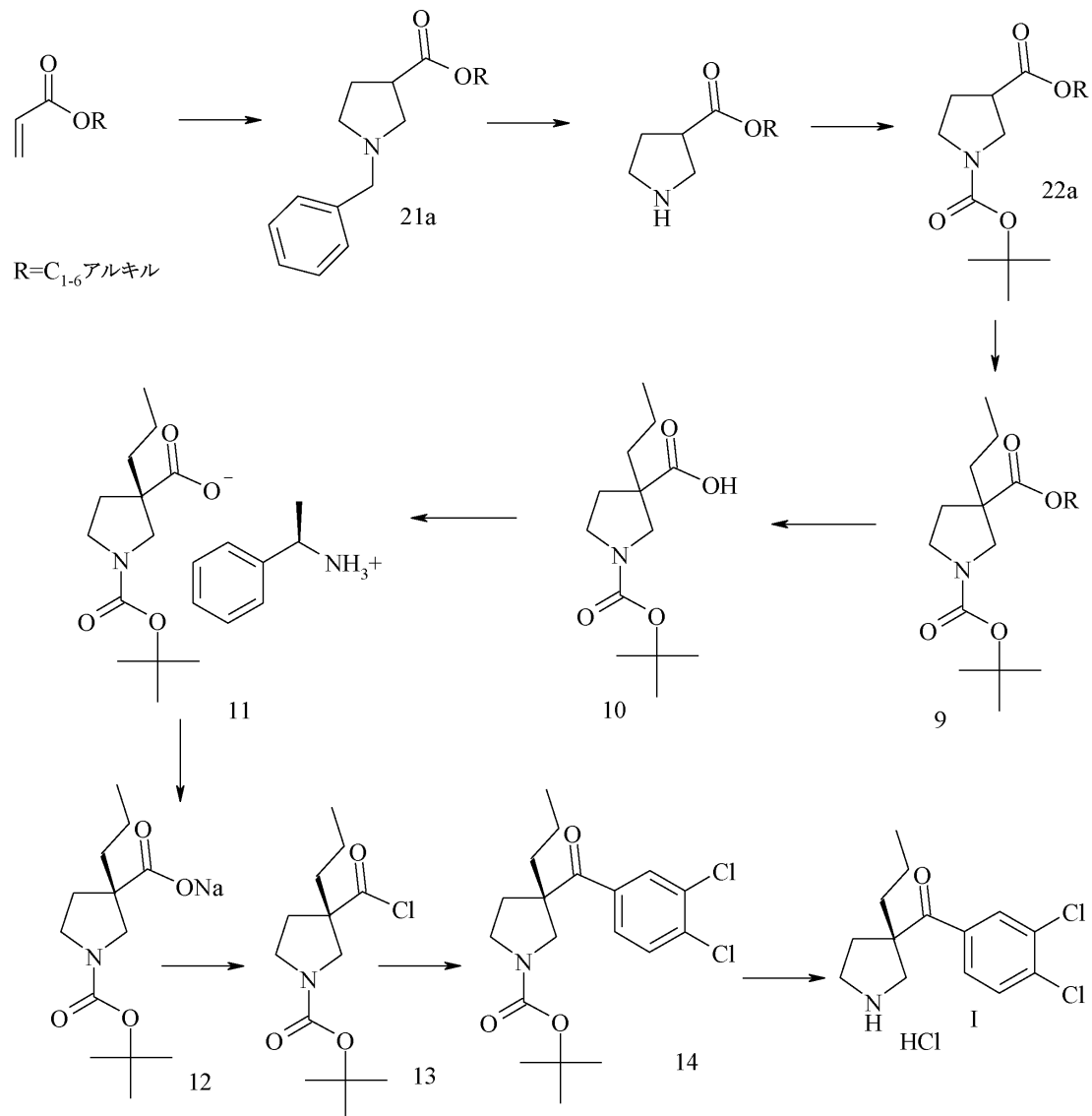


の1つ以上、及び任意でその後の式Iで示される化合物又はその1/4水和物の単離を含む。

【0207】

本発明の特定の実施態様は、式Iで示される化合物をアクリル酸エステルから調製する、本明細書において記載するとおりの方法であり、以下の工程

【化 1 1 8】

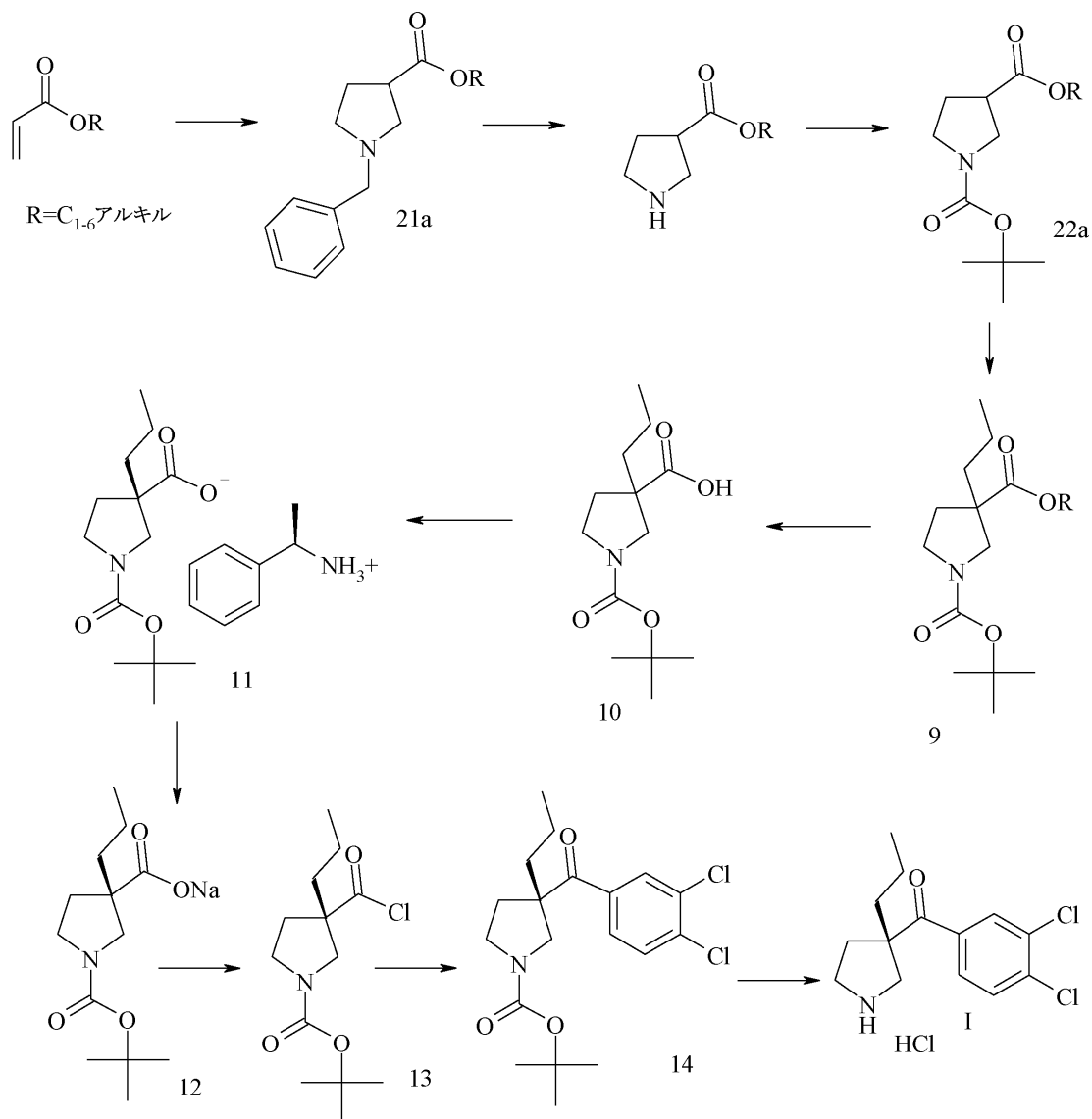


を含む。

【 0 2 0 8 】

本発明の特定の実施態様は、式 I で示される化合物を式 2 で示される化合物から調製する、本明細書において記載するとおりの方法であり、以下の工程

【化 1 1 9】



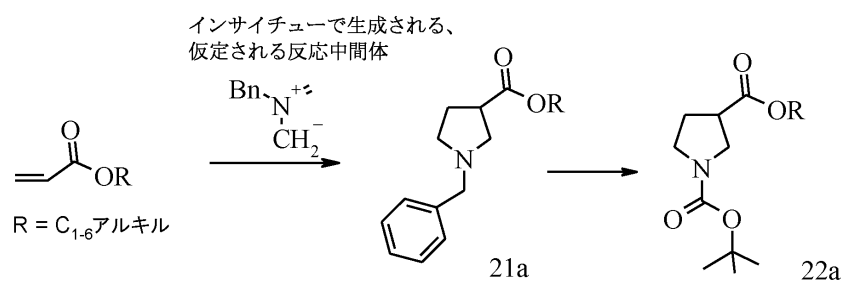
の 1 つ以上を含む。

【 0 2 0 9 】

本発明の特定の実施態様は、アクリル酸エステルの [3 + 2] 付加環化を介して式 2 1 a で示される化合物を合成するための方法である。

【 0 2 1 0 】

【化 1 2 0】



【 0 2 1 1 】

Bn - N⁺ - CH₂⁻ のような仮定されるアゾメチンイリド反応中間体を、グリシン前駆体及びホルムアルデヒドの縮合、続く脱カルボキシル化からインサイチューで生成することができる。代替的に、仮定されるアゾメチンイリド反応中間体を、XCH₂OR タイ

10

20

30

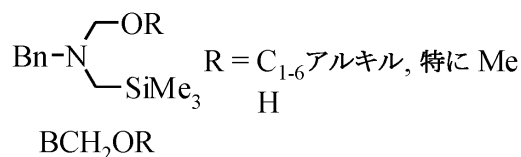
40

50

ブ（ここで、X = ベンジル、そして R = H 又は C₁ - C₆ アルキル）の前駆体、例えば、BCH₂OR から、イミニウム形成 / 脱シリル化（又は脱シリル化 / イミニウム形成）によって、インサイチューで生成することができる。BCH₂OR を、メタノール中の (TMS - CH₂) - NH - Bn をパラホルムアルデヒド又はホルムアルデヒド水溶液のようなホルムアルデヒド源と反応させることによって調製することができる。

【0212】

【化121】



10

【0213】

本発明の特定の実施態様は、アゾメチンイリド反応中間体を調製するとき反応混合物から BCH₂OR を単離しないことによって、式 21a の化合物を合成するための方法である。この方法を簡略化して、そして潜在的に熱的に不安定であることが示されている (Org. Proc. Res. & Dev. 2005, 9, 193-197) 化合物 BCH₂OR (R = Me) の単離を回避することができる。

【0214】

本発明の特定の実施態様は、例えば室温で、THF 及び 2-Me-THF、特に THF のような適切な溶媒中、トリフルオロ酢酸 (TFA)、ギ酸、酢酸、特にトリフルオロ酢酸のような酸触媒を使用して BCH₂OR から調製されるアゾメチンイリド反応中間体を使用することによって、式 21a の化合物を合成するための方法である。

20

【0215】

本発明の特定の実施態様は、最初に (TMS - CH₂) - NH - Bn 及びホルムアルデヒド水溶液を混合して対応するヘミアミナル (BCH₂OR, R = H) を形成し、続いてオレフィン及び 1 ~ 10 mol %、特に 1 ~ 5 mol % の間、より特には約 2 mol % TFA のような触媒を加えることによって、室温で式 21a の化合物を合成するための方法である。

【0216】

ホルムアルデヒド水溶液を使用してインサイチューでイリド前駆体を形成することは、当技術分野において知られている (Chemistry Lett. 1996, 748)。この技術では、次に、付加環化を熱条件下で実施する。方法に触媒作用を及ぼした酸の使用を用いる本方法は、方法の頑健性及び反応性の観点からその技術よりも有意な利点を提供し、そして室温で反応を行うことを可能にさえする。

30

【0217】

本発明の特定の実施態様は、最初に (TMS - CH₂) - NH - Bn 及びホルムアルデヒド水溶液を混合して対応するヘミアミナル (BCH₂OR, R = H) を形成し、続いてアクリル酸メチルを遊離体として使用し、オレフィン及び 1 ~ 10 mol %、特に 1 ~ 5 mol % の間、より特には約 2 mol % TFA のような触媒を加えることによって、室温で式 21 の化合物を合成するための方法である。式 21 の化合物は、さらに、脱ベンジル化及び Boc 保護の前に活性炭処理を受けて式 22 の化合物を提供することができる。

40

【0218】

本発明の特定の実施態様は、予混合した (TMS - CH₂) - NH - Bn 及びホルムアルデヒド水溶液を、オレフィン及び 1 ~ 10 mol %、特に 1 ~ 5 mol % の間、より特には約 2 mol % TFA のような触媒の 40 ~ 60、特に 50 ± 2 の熱混合物に加えることによって式 21a の化合物を合成するための方法である。

【0219】

本発明の特定の実施態様は、求双極子としてアクリル酸メチルを使用し、予混合した (TMS - CH₂) - NH - Bn 及びホルムアルデヒド水溶液を、オレフィン及び 1 ~ 10

50

mol%、特に1～5mol%の間、より特には約2mol% TFAのような触媒の、40～60、特に50 ± 2 の熱混合物に加えることによって式21の化合物を合成するための方法である。式21の化合物は、さらに、脱ベンジル化及びBoc保護の前に活性炭処理を受けて、式22の化合物を提供することができる。

【0220】

本発明の特定の実施態様は、安価及び安定な出発物質 (TMS-CH₂)-NH-Bn を使用すること及びイリド前駆体をインサイチューで生成することによって式21aの化合物を合成し、そして環状付加物塩酸塩の結晶化を回避するための方法である。技術 (Org. Process Res. Dev., 2009, 13 (2), pp 292-296) は、化合物21a (R = Me) の質が、以下の脱ベンジル化の結果に極めて重要であったことを示す。この技術において得た粗生成物は、直接、脱ベンジル化することができず、そして追加的な精製工程を必要とした。本発明の方法は、粗環付加物21aの効果的な脱ベンジル化、続くインサイチューでのBoc保護そして高品質の生成物22aをさらに提供することを可能にする。

10

【0221】

本発明の特定の実施態様は、LiHMDS、KHMDS、NaHMDS、LDA、特にLiHMDS及びLDA、より特にはLDAのような強塩基を用いた脱プロトン化によって、式21aの化合物から式22aの化合物を合成するための方法である。

【0222】

本発明の特定の実施態様は、LDAを用いた脱プロトン化によって、式21aの化合物から式22aの化合物を合成するための方法である。

20

【0223】

本発明の特定の実施態様は、-60～-30の間、特に-50～-40の間、より特には-50 ± 2 でLDAを用いた脱プロトン化によって、式21aの化合物から式22aの化合物を合成するための方法である。

【0224】

本発明の特定の実施態様は、ハロゲン化プロピル又はメシラート、特にヨウ化プロピル又はメシラート、より特には1-ヨードプロパンを用いたアルキル化によって、式22aの化合物から式9の化合物を合成するための方法である。

【0225】

本発明の特定の実施態様は、THF又は2-MeTHF、特にTHFのような適切な溶媒中、ハロゲン化プロピル又はメシラート、特にヨウ化プロピル又はメシラート、より特には1-ヨードプロパンを用いたアルキル化によって、式22aの化合物から式9の化合物を合成するための方法である。

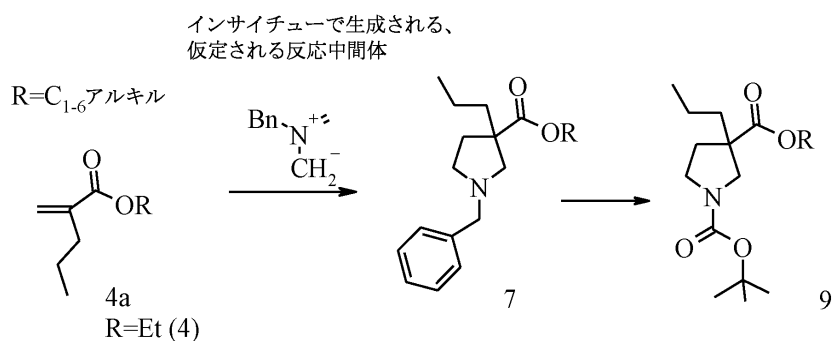
30

【0226】

本発明の特定の実施態様は、アゾメチンイリドのアクリラート4への付加環化、脱ベンジル化及びBoc保護によって、式9の化合物を合成するための方法である。

【0227】

【化122】



40

【0228】

中間体アゾメチンイリドを、本明細書において記載するように、BCH₂ORから誘導

50

することができる。

【0229】

本発明の特定の実施態様は、環付加物7 ($R = Me$ (7a) 又は Et (7b))、特に $R = Et$) を、TFAのような触媒の存在下、非限定的にTHF又は2-MeTHF、特にTHFのような非プロトン性溶媒中、 BCH_2OR のオレフィン4との反応によって得ることができる、式9の化合物を合成するための方法である。

【0230】

本発明の特定の実施態様は、水の量を、アゾメチンイリドの合成において、ホルムアルデヒドの源としてパラホルムアルデヒドを使用することによって、最小限にする、式9の化合物を合成するための方法である。

10

【0231】

本発明の特定の実施態様は、1当量の水/イリドを生成する、式9の化合物を合成するための方法である。

【0232】

本発明の特定の実施態様は、 $(TMS-CH_2)-NH-Bn$ 前駆体を、THF又は2-MeTHF、特にTHFのような非プロトン性溶媒中、塩基の存在下、パラホルムアルデヒドと反応させて、対応するヘミアミナル(BCH_2OR 、 $R = H$)を提供する、式9の化合物を合成するための方法である。適切な塩基は、 $KOtBu$ のようなアルカリアルコキシド、又はDBU及びTMG、特に $KOtBu$ 及びTMG、より特にはTMGのような有機塩基を含む。そのようにして得たアゾメチンイリド前駆体は、ホルムアルデヒド水溶液を使用する方法と比較して、より高い反応性を示す。試薬中に存在する水の量を減らすと、付加環化方法の間、イリドクエンチの機会も減らす。

20

【0233】

本発明の特定の実施態様は、室温(RT) ~ 45 °C、特に室温 ~ 40 °Cの間、より特には室温で、特に1 ~ 10%、より特には1 ~ 5%、より特には約2%である触媒量のTMGを使用する、式9の化合物を合成するための方法である。

【0234】

本発明の特定の実施態様は、インサイチューで生成させたアゾメチンイリド前駆体が高い反応性を示し、そしてそれをTFAのような触媒の存在下、オレフィン4 ($R = Me$ 又は Et 、特に $R = Et$) と反応させて、式7の対応する環付加物を得ることができる、式7の化合物を合成するための方法である。酸触媒の量は、特に、ヘミアミナル形成のために使用される塩基の量よりも多い(mol当量で)。特定の条件は、ヘミアミナル形成のために2 mol%のTMGを、そして付加環化を誘発するために4 mol%のTFAを使用する。

30

【0235】

本発明の特定の実施態様は、オレフィン4に代わって、式21aの化合物をもたらすであろう、非限定的に例えばアクリル酸メチル及びエチルのようなアクリル酸エステル、又はフマル酸ジエステルのような適切な反応性の求双極子を使用する、式7の化合物を合成するための方法である。

【0236】

本発明の特定の実施態様は、古典的な分割を介して式9の化合物を合成するための方法である。

40

【0237】

本発明の特定の実施態様は、中間体11を、分割剤としてR-フェニル-エチルアミンを使用して対応するラセミ酸10を分割することによって得る、式9の化合物を合成するための方法である。分割を、ヘプタン、メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)、酢酸ブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、特に酢酸イソプロピルのような有機溶媒中、実施することができる。

【0238】

本発明の特定の実施態様は、R-フェニル-エチルアミンを、0.45 ~ 0.7当量、

50

特に 0.5 ~ 0.6 当量で使用する、古典的な分割を介して式 11 の化合物を合成するための方法である。

【0239】

本発明の特定の実施態様は、アキラル第三級アミン塩基を添加剤として、例えば、0.3 ~ 0.5 当量のアキラル第三級アミン塩基（ジイソプロピルエチルアミンのような）を使用することができる、古典的な分割を介して式 11 の化合物を合成するための方法である。特に、分割は、アキラルアミン添加剤を用いずに実施することができる。

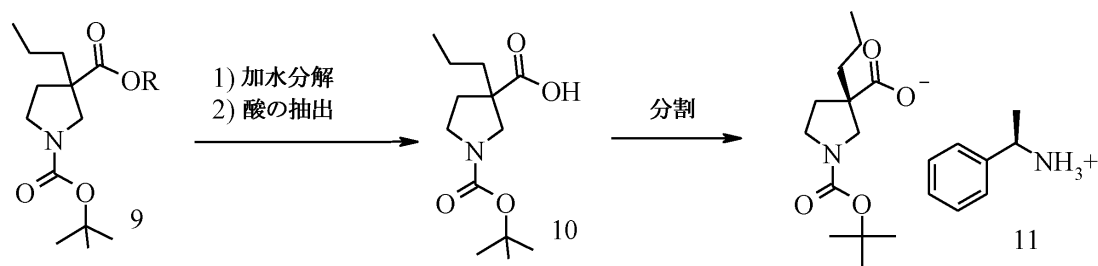
【0240】

本発明の特定の実施態様は、式 11 の化合物を、> 95 : < 5 のジアステレオマー純度で得る、式 11 の化合物を合成するための方法である。

【0241】

【化 123】

R = Me, Et



【0242】

本発明の特定の実施態様は、加熱しながら NaOH 又は KOH のような塩基を加えることによって、メタノール又はエタノールのようなアルコール溶媒中、式 9 の化合物を式 10 の化合物に加水分解するための方法である。

【0243】

本発明の特定の実施態様は、10 の抽出を、酢酸イソプロピルを用いて実施する、式 10 の化合物を合成するための方法である。

【0244】

本発明の特定の実施態様は、抽出後の 10 の溶液を共沸乾燥させ、そして分割を R - フェニル - エチルアミンの添加によって実施する、式 10 の化合物を合成するための方法である。

【0245】

本発明の特定の実施態様は、中間体 16 の酵素的非対称化を介して、式 17 の化合物を合成するための方法である。

【0246】

本発明の特定の実施態様は、カンジダ・アンタラクティカ (Candida Antarctica) (A 及び B)、クロモバクテリウム・ビスコサム (Chromobacterium viscosum)、フミコーラ・インソレンス (Humicola insolens)、ブタ膀胱、リゾムコール・ミーヘイ (Rhizomucor miehei) からのリパーゼ、及びウサギ肝臓からのエステラーゼ、及びウシ膀胱、パチルス・リケニフォルミス (Bacillus licheniformis) からのプロテアーゼ、特にウシ膀胱プロテアーゼ及びブタ膀胱リパーゼ、より特にブタ膀胱リパーゼなどの、幾つかの微生物及び哺乳類加水分解酵素が、70% を超えるエナンチオマー過剰率を有する中間体 17 の形成を触媒する、式 17 の化合物を合成するための方法である。

【0247】

本発明の特定の実施態様は、マロン酸塩 16 を、C₁₋₅ - アルキル、又はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ及びハロゲンからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換されている置換 C₁₋₃ - アルキル、例えばクロロメチル及びメトキシメチルとしての R により非対称化する、式 17 の化合物を合成するための方法である。

【 0 2 4 8 】

本発明の特定の実施態様は、マロン酸塩 16 を、20%、特に10%までの濃度で、6~9の範囲、特に8のpHで、THFのような水混和性有機溶媒及びPEGのような多価アルコールの存在下、25~45の範囲、特に30の温度で、ブタ腴臓リパーゼによって加水分解する、式17の化合物を合成するための方法である。

【 0 2 4 9 】

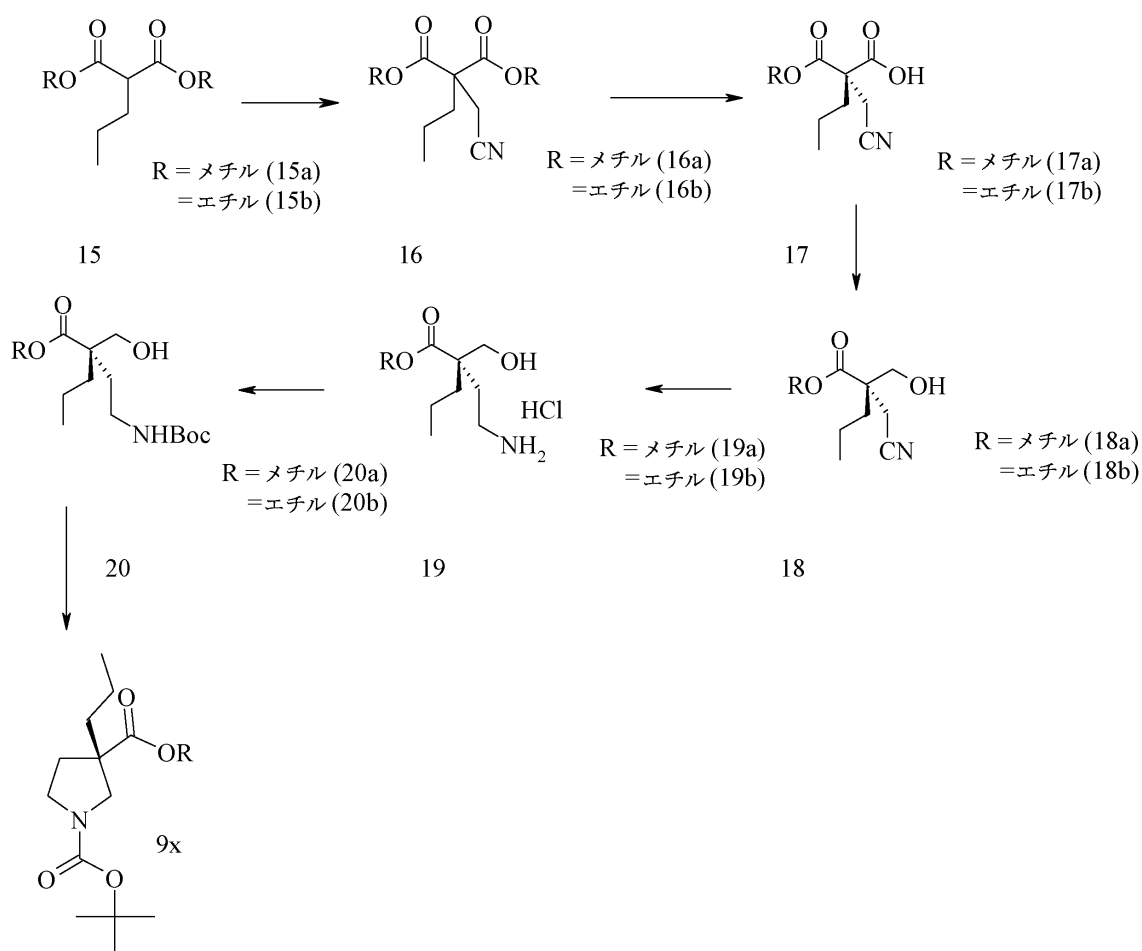
本発明の特定の実施態様は、一酸17の99%を超えるエナンチオマー過剰率を達成する、式17の化合物を合成するための方法である。

【 0 2 5 0 】

本発明の特定の実施態様は、対応する2-プロピルマロン酸塩15を、プロモ又はクロロアセトニトリル、特にクロロアセトニトリルを用いてアルキル化する、式16の化合物を合成するための方法である。

【 0 2 5 1 】

【 化 1 2 4 】



【 0 2 5 2 】

本発明の特定の実施態様は、エナンチオマー的に濃縮されているモノエステル一酸17を、例えば、特にIBCFから誘導される混合無水物としての酸官能基の活性化、続く、MeOH又はEtOH、特にMeOHのような低分子量アルコールの存在下、NaBH₄のような適切な還元剤を用いる選択的還元によって、対応するモノエステルアルコール18に還元する、式18の化合物を合成するための方法である。

【 0 2 5 3 】

本発明の特定の実施態様は、中間体18のニトリル官能基を、PtO₂又はPt/C、特にPt/Cのような白金触媒を使用して、塩酸のような酸の存在下、対応するアミン19に還元することができる、式18の化合物を合成するための方法である。

【 0 2 5 4 】

本発明の特定の実施態様は、アミン 19 を Boc 保護して中間体 20 を得る、式 18 の化合物を合成するための方法である。

【0255】

本発明の特定の実施態様は、中間体 20 を光延反応によってピロリジン 9x に変換する、式 18 の化合物を合成するための方法である。

【0256】

本発明の特定の実施態様は、中間体 20 を、ヒドロキシル官能基の活性化及び NH Boc の分子内アルキル化によってピロリジン 9x に変換する、式 18 の化合物を合成するための方法であり、特にその条件は、分子内アルキル化を受けて 9x を形成する、対応するメシラートの形成によるヒドロキシル基の活性化を含む。環化は、メシラートをトリエチルアミン、トリプロピルアミン又はヒューニッヒ塩基、特にトリエチルアミンのようなトリアルキルアミン塩基で処理することによって実施することができる。

10

【0257】

本発明の特定の実施態様は、化合物 9x を、加水分解、続く酸抽出によって化合物 10x に変換する、式 12 の化合物を合成するための方法である。次に、酸 10x を、MeOH、EtOH、iPrOH 又はそれらの混合物などのアルコールのような適切な溶媒中の、NaOH 又は NaOMe もしくは NaOEt のようなアルコキシド塩基の添加によってナトリウム塩 12 に変換する。EtOH 又は iPrOH、特に iPrOH への溶媒交換後、ナトリウム塩 12 を結晶化することができる。

20

【0258】

本発明の特定の実施態様は、エステル 9x を、加熱下、MeOH 又は EtOH のようなアルコール中、NaOH を使用して、加水分解することができる、式 12 の化合物を合成するための方法である。得られたナトリウム塩 12 を、EtOH 又は iPrOH、特に iPrOH への溶媒交換を実施し、続いて結晶化することによって直接単離することができる。

【0259】

本発明の特定の実施態様は、遊離酸 10x をアミン塩 11 の遊離及び抽出によって形成する、式 12 の化合物を合成するための方法である。次に、酸 10x を、NaOH 又は NaOMe もしくは NaOEt のようなアルコキシド塩基の添加によってナトリウム塩 12 に変換する。適切な溶媒は、MeOH、EtOH、iPrOH 又はそれらの混合物のようなアルコールを含む。次に、ナトリウム塩を、EtOH 又は iPrOH、好ましくは iPrOH への溶媒交換及び結晶化の後、単離することができる。

30

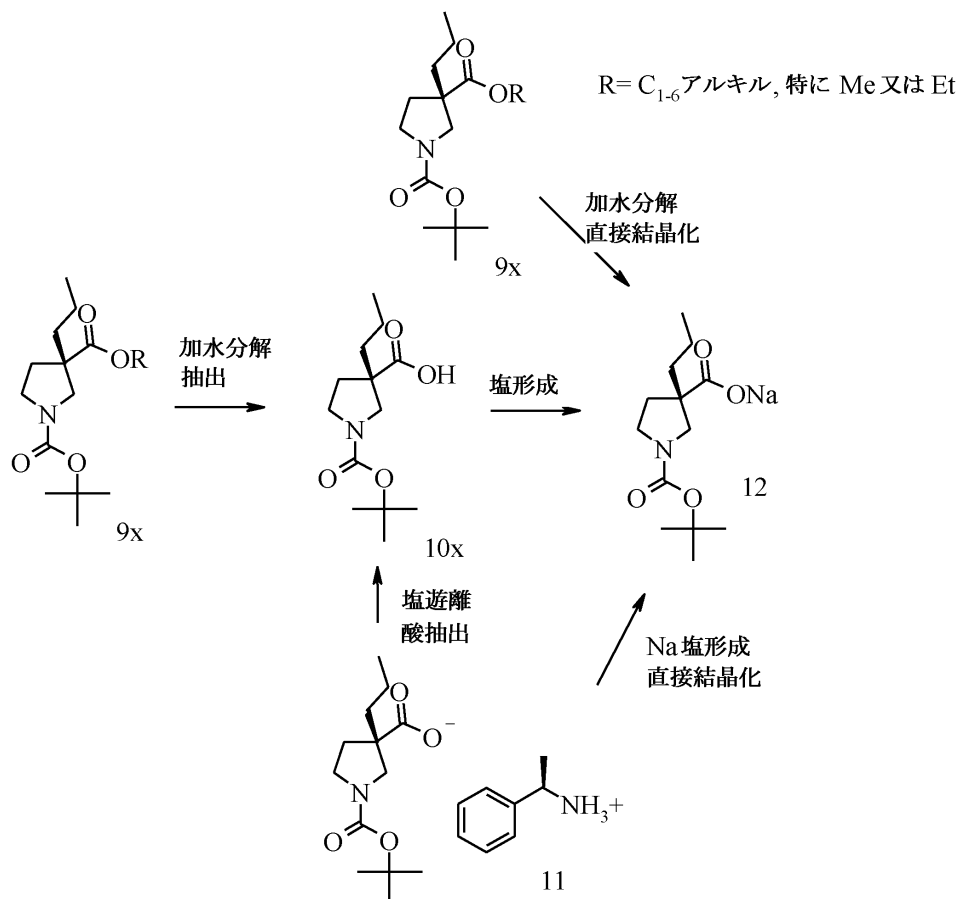
【0260】

本発明の特定の実施態様は、アミン塩 11 を、MeOH、EtOH 又は iPrOH 又はそれらの混合物のような適切な溶媒中、NaOH、NaOMe 又は NaOEt、特に NaOH の添加によって、塩 12 に直接変換する、式 12 の化合物を合成するための方法である。適切な条件は、MeOH 又は iPrOH のような適切な溶媒中、NaOH のメタノール溶液の使用を含む。EtOH 又は iPrOH、特に iPrOH への溶媒交換が、結晶化による塩 12 の単離を可能にする。

【0261】

40

【化 1 2 5】



10

20

【0 2 6 2】

本発明の特定の実施態様は、 $> 98.5 : < 1.5$ 、特に $> 99 : < 1$ のエナンチオマー比のナトリウム塩 12 を、例えば、 $97 : 3$ d.r. のアミン塩 11 から得る、式 12 の化合物を合成するための方法である。

【0 2 6 3】

本発明の特定の実施態様は、ジクロロメタン又はトルエン、特にトルエンのような適切な溶媒中、ナトリウム塩 12 の塩化オキサリルとの反応によって、式 13 の化合物を合成するための方法である。

30

【0 2 6 4】

本発明の特定の実施態様は、ジクロロメタン又はトルエン、特にトルエンのような適切な溶媒中、DMFのような第二級アミド触媒の存在下、 $-20 \sim 40$ の間、特に $-20 \sim$ 室温の間、より特には $-10 \sim 0$ の間の温度での、ナトリウム塩 12 の塩化オキサリルとの反応によって、式 13 の化合物を合成するための方法である。

【0 2 6 5】

本発明の特定の実施態様は、反応混合物を、塩化オキサリルの添加完了後に室温まで温める、ナトリウム塩 12 の塩化オキサリルとの反応によって式 13 の化合物を合成するための方法である。

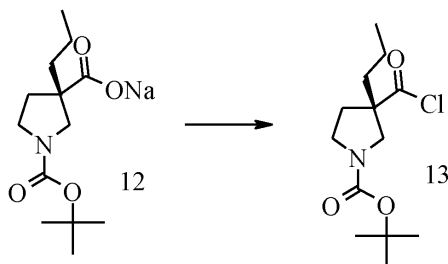
40

【0 2 6 6】

本発明の特定の実施態様は、触媒量のDMFが存在している、ナトリウム塩 12 の塩化オキサリルとの反応によって式 13 の化合物を合成するための方法である。

【0 2 6 7】

【化 1 2 6】



【0 2 6 8】

10

本発明の特定の実施態様は、グリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合成するための方法である。

【0 2 6 9】

本発明の特定の実施態様は、グリニャール試薬を、THF 又は 2-MeTHF、特に THF のような溶媒中、1-ブロモ-3,4-ジクロロベンゼンのマグネシウムとの反応によって調製する、グリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合成するための方法である。

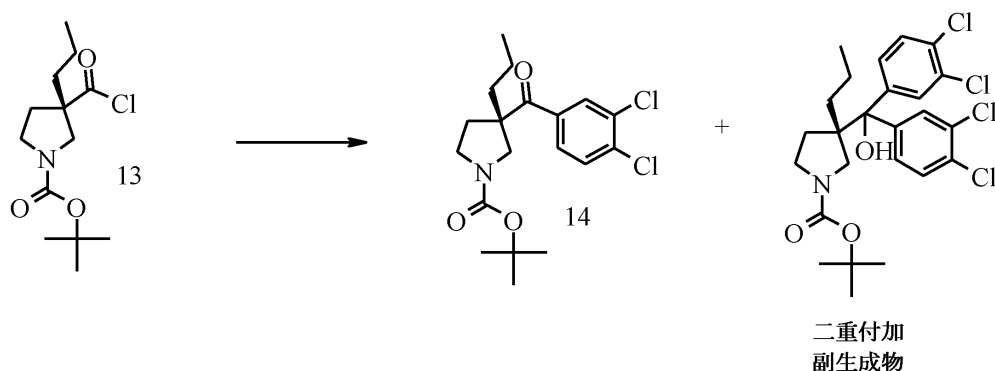
【0 2 7 0】

本発明の特定の実施態様は、二重付加副生成物の形成を、CuCl、CuI、CuBr、特に CuCl のような Cu(I) 触媒の存在下で反応を実施することによって減らす、グリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合成するための方法である。

20

【0 2 7 1】

【化 1 2 7】



30

【0 2 7 2】

本発明の特定の実施態様は、CuCl 触媒を、1 ~ 10 mol %、特に 2 ~ 5 mol %、より特には 1 ~ 2 mol % の間で使用する、グリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合成するための方法である。

【0 2 7 3】

本発明の特定の実施態様は、反応を、-20 ~ 40、特に -10 ~ 室温の間、より特には 0 ± 2 で、THF / トルエン混合物（酸塩化物を、トルエン溶液として使用する）中で実施する、グリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合成するための方法である。

40

【0 2 7 4】

本発明の特定の実施態様は、グリニャールは、1.1 ~ 1.5 当量、特に 1.3 当量のような僅かな過剰量で必要である、グリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合成するための方法である。

【0 2 7 5】

本発明の特定の実施態様は、1.3 ~ 1.4 当量のグリニャールの > 30 分、特に > 1 時間かけての添加による、0 でのグリニャール試薬の添加を介して式 1 4 の化合物を合

50

成するための方法である。

【0276】

本発明の特定の実施態様は、テトラクロロビフェニル副生成物を、Boc脱保護後、式Iの化合物の結晶化によって除去する、グリニャール試薬の添加を介して式14の化合物を合成するための方法である。

【0277】

本発明の特定の実施態様は、PMDTA(1~2当量、特に1.5当量)の存在下、0°~50°で、特に室温~40°の間でのグリニャール試薬の添加を介して式14の化合物を合成するための方法である。

【0278】

本発明の特定の実施態様は、ケトン14の脱保護を介して式Iの化合物を合成するための方法であり、ケトン14のトルエン溶液を、トルエン及び濃HCl水溶液(特に>30%濃度、より特には>35%)の高温(50~80°の間、特に約60°)混合物に加える。

【0279】

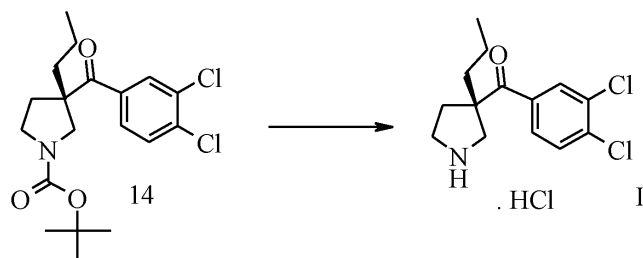
本発明の特定の実施態様は、無水条件下、式Iの化合物を単離するための方法である。

【0280】

本発明の特定の実施態様は、トルエン/水混合物中、又はトルエン/AcOEt/水混合物中、特にトルエン/AcOEt/水混合物中で結晶化を行うことによって、式Iの化合物の1/4水和物を単離するための方法であり、ここで、必要とされる水の量は、>0.25当量である。

【0281】

【化128】



【0282】

本発明の特定の実施態様は、式Iの化合物の無水物の、式Iの化合物の1/4水和物への変換である。

【0283】

本発明の特定の実施態様は、式Iの化合物の無水物の、式Iの化合物の1/4水和物への変換であり、ここで、Iの無水物形態は、エタノールへの溶解、続く適切な溶媒交換及び必要とされる量の水、すなわち少なくとも0.25当量、特に0.25~5当量の間、より特には0.25~1当量の間、最も特には0.5当量の水の添加後、AcOEt/EtOH/水混合物又はAcOEt/水混合物中での結晶化によって、その1/4水和物形態へ変換することができる。

【0284】

本発明の特定の実施態様は、式Iの化合物の無水物の、式Iの化合物の1/4水和物への変換であり、ここで、Iの無水物形態を、AcOEt/EtOH/水混合物又はAcOEt/水混合物中での温浸によって、その1/4水和物形態に変換することができる。

【0285】

本発明の特定の実施態様は、本明細書において記載するとおりの方法を使用して調製される、本明細書において記載するとおりの化合物である。

【0286】

本発明の特定の実施態様は、医薬としての使用のための、本明細書において記載すると

10

20

30

40

50

おりの化合物である。

【0287】

本発明の特定の実施態様は、医薬としての使用のための、本明細書において記載するとおりの式 I の化合物である。

【0288】

本発明の特定の実施態様は、治療活性物質又は医薬としての使用のための、実施態様のいずれかに記載されるとおりの化合物である。

【0289】

本発明の特定の実施態様は、治療活性物質又は医薬としての使用のための、実施態様のいずれかに記載されるとおりの式 I の化合物である。

10

【0290】

本発明の特定の実施態様は、モノアミン輸送体阻害剤としての使用のための、実施態様のいずれかに記載されるとおりの化合物であり、ここで、該モノアミン輸送体は、セロトニン輸送体 (SERT)、ドーパミン輸送体 (DAT)、ノルエピネフリン輸送体 (NET) 及びそれらの組合せからなる群より選択されるメンバー、特にその3つの輸送体の組合せである。

【0291】

本発明の特定の実施態様は、中枢神経系障害の予防又は治療における使用のための、実施態様のいずれかに記載されるとおりの化合物であり、特に、中枢神経系障害は、うつ病、認知障害、線維筋痛症、疼痛 (神経障害性疼痛など)、睡眠障害 (睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、日中の過剰な眠気等など)、注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、下肢静止不能症候群、統合失調症、不安症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、代謝障害 (肥満 (若年性及び青年期) 等など)、月経前不快気分及び神経変性疾患 (パーキンソン病など) からなる群より選択される障害である。

20

【0292】

本発明の特定の実施態様は、うつ病、不安症又は両方の予防又は治療における使用のための、実施態様のいずれかに記載されるとおりの化合物である。特に、該うつ病は、不安うつ病、大うつ病性障害 (MDD)、単極性うつ病、双極性障害 I 型 (若年性及び青年期) 及び II 型 (若年性及び青年期)、季節性情動障害 (SAD)、産後うつ病、臨床的うつ病、治療抵抗性うつ病 (TRD)、薬剤性うつ病、身体性うつ病及び気分変調症からなる群より選択されるメンバーである。

30

【0293】

本発明の特定の実施態様は、実施態様のいずれかに記載されるとおりの化合物を含む医薬組成物である。

【0294】

出発物質は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は当技術分野において公知の方法によるか、もしくはそれと同様にして調製することができる。

【0295】

本発明における式 I の化合物は、官能基で誘導体化されて、インビボで親化合物に転換して戻ることができる誘導体を提供することができるということは認識されるであろう。

40

【0296】

医薬組成物

式 I の化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、医薬として、例えば医薬製剤の形態で 사용할ことができる。医薬製剤は、例えば錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で、経口投与することができる。しかしながら、投与は、例えば坐剤の形態で直腸内に、又は例えば注射液剤の形態で非経口的に行うこともできる。

【0297】

式 I の化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、錠剤、コーティング錠剤、糖衣剤及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬学的に不活性な、無機又は有機賦形剤と共

50

に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を、そのような賦形剤として、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用に使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。

【0298】

液剤及びシロップ剤の製造に適切な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。注射液剤に適切な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油等である。坐剤に適切な賦形剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオール等である。

【0299】

さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、マスキング剤又は抗酸化剤を含有することができる。それらはまた、さらに他の治療上有益な物質を含有することができる。

【0300】

投与量は、広い範囲内で変えることができ、そして当然それぞれの特定の症例における個別の要求に適合させられるであろう。一般的に、経口投与の場合、式Iの化合物の、1人当たり約10～1000mgの1日投与量が適切であるはずだが、必要であれば上記の上限を超えることもできる。

【0301】

本発明による組成物の例は、非限定的に、下記のものである：

【0302】

実施例A

以下の組成の錠剤を、通常の方法で製造する：

【0303】

【表14】

成分	mg/錠剤			
	5	25	100	500
1. 式Iの化合物	5	25	100	500
2. 乳糖	45	105	30	150
3. トウモロコシデンプン	15	6	6	60
4. 結晶性セルロース	34	30	30	450
5. ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	100	167	167	831

表1: 見込まれる錠剤の組成

【0304】

製造手順

- 成分1、2、3及び4を混合し、そして精製水で顆粒化する。
- 顆粒を50で乾燥させる
- 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
- 成分5を加え、そして3分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

【0305】

実施例B - 1

以下の組成のカプセル剤を製造する：

【0306】

10

20

30

40

【表 1 5】

成分	mg/カプセル剤				
	5	10	25	100	500
1. 式 I の化合物	5	10	25	100	500
2. 乳糖	159	155	123	148	-
3. トウモロコシデンプン	25	30	35	40	70
4. タルク	10	5	15	10	25
5. ステアリン酸マグネシウム	1	-	2	2	5
合計	200	200	200	300	600

表 2: 見込まれるカプセル剤の成分組成

【 0 3 0 7 】

製造手順

- 成分 1、2 及び 3 を適切なミキサーで 3 0 分間混合する。
- 成分 4 及び 5 を加え、そして 3 分間混合する。
- 適切なカプセルに充填する。

【 0 3 0 8 】

式 I の化合物、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、そして次に微粉砕機で混合する。混合物をミキサーに戻し、それにタルク（及びステアリン酸マグネシウム）を加え、そして十分に混合する。混合物を、機械により適切なカプセル、例えば硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 3 0 9 】

実施例 B - 2

以下の組成の軟ゼラチンカプセル剤を製造する：

【 0 3 1 0 】

【表 1 6】

成分	mg/カプセル剤
式 I の化合物	5
黄ろう	8
大豆硬化油	8
半硬化植物油	34
大豆油	110
合計	165

表 3: 見込まれる軟ゼラチンカプセル剤の成分組成

【 0 3 1 1 】

【表 17】

成分	mg/カプセル剤
ゼラチン	75
グリセリン 85 %	32
karion 83	8 (乾燥物質)
二酸化チタン	0.4
黄酸化鉄	1.1
合計	116.5

10

表 4: 見込まれる軟ゼラチンカプセル剤の組成

【 0 3 1 2 】

製造手順

式 I の化合物を、他の成分の加温熔融物に溶解し、そして混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセルを、通常の手順に従って処理する。

【 0 3 1 3 】

実施例 C

以下の組成の坐剤を製造する：

20

【 0 3 1 4 】

【表 18】

成分	mg/坐剤
式 I の化合物	15
坐剤用練剤	1285
合計	1300

表 5: 見込まれる坐剤組成

【 0 3 1 5 】

30

製造手順

坐剤用練剤をガラス又はスチール容器内で融解し、十分に混合し、そして 45 に冷却する。その後、微粉状の式 I の化合物をそれに加え、そしてそれが完全に分散するまで攪拌する。混合物を適切な大きさの坐剤成形型に注ぎ、放置して冷却し；次に坐剤を成形型から取り外し、そしてパラフィン紙又は金属箔で個別に包む。

【 0 3 1 6 】

実施例 D

以下の組成の注射液剤を製造する：

【 0 3 1 7 】

【表 19】

40

成分	mg/注射液剤
式 I の化合物	3
ポリエチレングリコール 400	150
酢酸	pH 5.0 になる適量
注射液用水	1.0 ml になる量

表 6: 見込まれる注射液剤組成

【 0 3 1 8 】

50

製造手順

式 I の化合物を、ポリエチレングリコール 400 と注射用水（一部）の混合物に溶解する。pH を酢酸で 5.0 に調整する。水の残量を加えて、容量を 1.0 mL に調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、そして滅菌する。

【0319】

実施例 E

以下の組成のサッシェ剤を製造する：

【0320】

【表 20】

成分	mg/サッシェ剤
式 I の化合物	50
乳糖, 微粉末	1015
微結晶性セルロース (AVICEL PH 102)	1400
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14
ポリビニルピロリドン K 30	10
ステアリン酸マグネシウム	10
風味添加剤	1
合計	2500

表 7: 見込まれるサッシェ剤組成

【0321】

製造手順

式 I の化合物を、乳糖、微晶質セルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロースと混合し、そして水中ポリビニルピロリドン混合物で顆粒化する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び香味添加剤と混合し、そしてサッシェに充填する。

【図面の簡単な説明】

【0322】

【図 1】図 1 は、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩 1 / 4 水和物の粉末 X 線回折パターンである。

【図 2】図 2 は、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩の粉末 X 線回折パターンである。

【図 3】図 3 は、熱重量分析 (TGA) によって得た、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩 1 / 4 水和物の温度記録図である。

【図 4】図 4 は、示差走査熱量測定 (DSC) によって得た、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩 1 / 4 水和物の温度記録図である。

【図 5】図 5 は、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩 1 / 4 水和物の単結晶 X 線像である。

【図 6】図 6 は、示差走査熱量測定 (DSC) によって得た、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩の温度記録図である。

【図 7】図 7 は、熱重量分析 (TGA) によって得た、(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩の温度記録図である。

【0323】

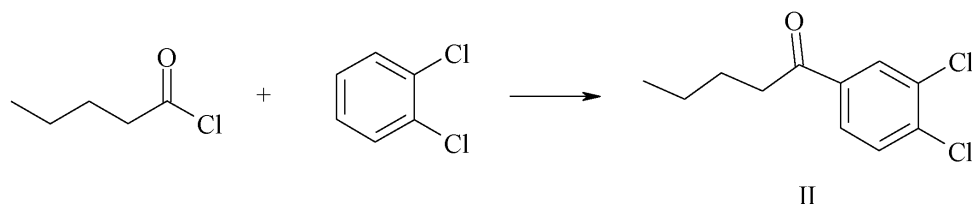
実験の部

以下の実験は、本発明の例示のため提供される。それらは、本発明の範囲を制限するものと見なされるべきではなく、単に本発明の代表的なものとして見なされるべきである。

【0324】

1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ペンタン - 1 - オン (II) の合成

【化129】



10

【0325】

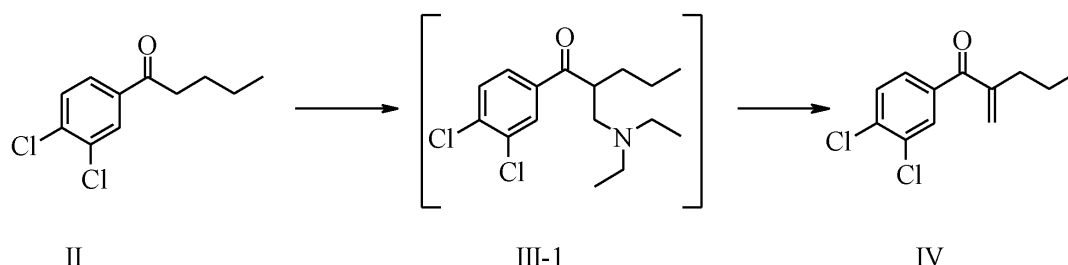
塩化アルミニウム (12.4 g、93.3 mmol、当量：1.5) を、反応器に入れ、続いて 1, 2 - ジクロロベンゼン (27.4 g、21.0 mL、187 mmol、当量：3) を入れた。懸濁液を、80 に 10 分間加熱し、そして塩化ペンタノイル (7.5 g、7.5 mL、62.2 mmol、当量：1.00) を、30 分かけて滴下した。反応混合物は、黄色の懸濁液から橙色 / 褐色の粘性溶液になった。80 で 5 時間の反応後、濃い橙色 / 褐色の反応混合物を、25 に冷却し、そして 25 で一晩撹拌した。反応混合物を、n - ヘプタン (68.4 g、100 mL) 及び水 / 氷 50 : 50 (100 g、100 mL) の混合物に注いだ。有機相を分離し、そして水 (50.0 g、50 mL) で、次に 5 % NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で、そして最後に水 (50.0 g、50 mL) で洗浄した。有機相を、n - ヘプタン (205 g、300 mL) と共沸乾燥させて (60 / およそ 150 mbar)、粗生成物 28 g を橙色の油状物として得た (およそ 96 : 4 生成物 / 2, 3 - ジクロロパレロフェノン異性体)。粗油状物を、n - ヘプタン (27.4 g、40 mL) に溶解し、そして溶液を、-20 に 2 時間冷却した。懸濁液を濾過した。フィルターを、冷 n - ヘプタン (10.3 g、15 mL) で洗浄し、そして 35 / 10 mbar で乾燥させて、標記生成物 8.8 g を得た (> 98 a % GC、異性体 < 1 %)。

20

【0326】

1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチレン - ペンタン - 1 - オン (IV) の合成

【化130】



30

【0327】

代替法 A

1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 1 - オン II (15 g、63.0 mmol、当量：1.00) 及びパラホルムアルデヒド (3.58 g、113 mmol、当量：1.8) を、反応器に入れ、続いてヘプタン (30.0 mL) を入れた。温度を 25 に設定した。ジエチルアミン (8.84 g、12.5 mL、120 mmol、当量：1.9) を加えた。パラホルムアルデヒドを、部分的に時間をかけて溶解した。酢酸 (11.4 g、10.9 mL、189 mmol、当量：3) をゆっくりと加え、そして反応混合物を、60 に加熱した。17 時間の反応後 (< 2 % 出発物質)、脱イオン水 (30.0 mL) を加え、そして反応混合物を、80 に加熱した。反応の完了後 (通常 < 5 時間、HPLC により < 1 % 中間体)、反応混合物を、室温に冷却した。有機相を分離し、そして脱イオン水 20 mL で 2 回洗浄

40

50

した。有機相を、減圧下で濃縮し、そしてヘプタンと共沸乾燥させて、オレフィン I V 15.32 g を橙色の油状物として得た (96% 収率 HPLC により 96a% 純度に補正した)。

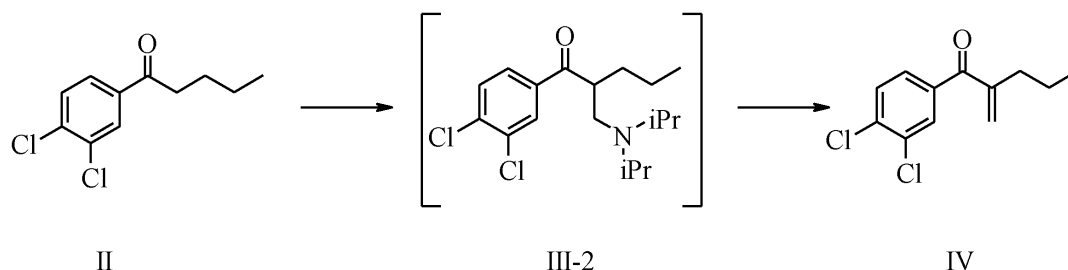
【0328】

代替法 B

1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 1 - オン I I (15 g、63.0 mmol、当量: 1.00) 及びパラホルムアルデヒド (3.58 g、113 mmol、当量 1.8) を、反応器に入れ、続いてヘプタン (20.5 g、30.0 mL) を入れた。温度を 25 に設定した。酢酸 (11.4 g、10.9 mL、189 mmol、当量: 3) を、続いてジエチルアミン (8.84 g、12.5 mL、120 mmol、当量: 1.9) を加えた。反応混合物を、60 に加熱した。17 時間 30 分の反応後 (< 2% 出発物質)、脱イオン水 (30.0 mL) を加え、そして反応混合物を、80 に加熱した。反応の完了後 (通常 < 5 時間; HPLC により < 1% 中間体)、反応混合物を、室温に冷却し、そしてポリッシュフィルターに付した。水相を分離し、そして廃棄した。有機相を、脱イオン水 20 mL で 2 回、そして 25% 塩化ナトリウム水溶液 10 mL で 1 回洗浄した。有機相を、減圧下で濃縮し、そしてヘプタンと共沸乾燥させて、所望の生成物 I V 15.53 g を橙色の油状物として得た (99% 収率、97.7% に補正した)。

【0329】

【化 131】



【0330】

代替法 C

1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 1 - オン I I (15 g、63.0 mmol、当量: 1.00) を、反応器に入れ、続いてテトラヒドロフラン (THF) (45.0 mL) を入れた。37.5% ホルムアルデヒド水溶液 (8.57 g、7.91 mL、107 mmol、当量: 1.7) を、続いてジイソプロピルアミン (11.6 g、16.2 mL、113 mmol、当量: 1.8) を加えた。酢酸 (7.6 g、7.24 mL、126 mmol、当量: 2) を加え、そして反応混合物を、60 に一晩加熱した (HPLC による IPC)。18 時間の反応後、反応混合物を、室温に冷却した。水 (15 mL) 及びヘプタン (40 mL) を加えた。THF を、ロータリーエバポレーター (250 mbar / 50) で除去した。有機相を分離し、そして水 (40 mL) で 2 回洗浄した。粗生成物溶液を、減圧下で (およそ 150 mbar / 60) ヘプタンと共沸乾燥させ、そして濃縮して、生成物 I V 15.53 g を橙色の油状物として得た (93% 収率 HPLC により 92a% 純度に補正した)。

【0331】

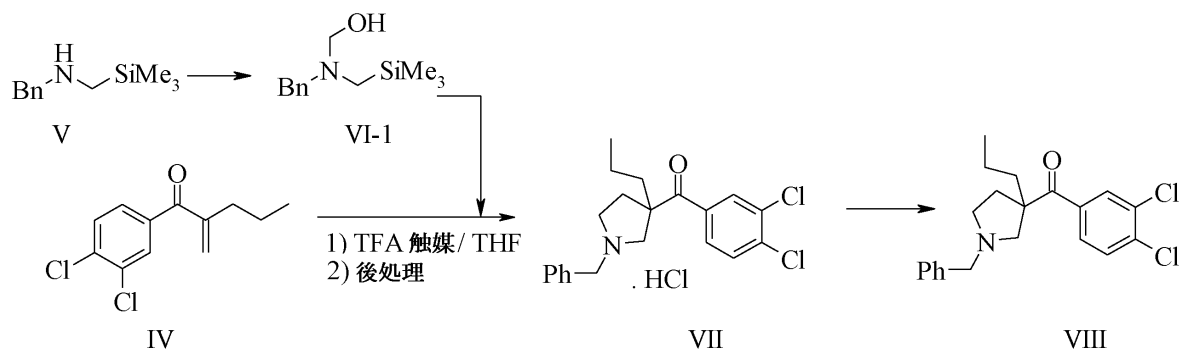
代替法 D

反応を、代替法 C と同様にし、ホルムアルデヒド水溶液の代わりにパラホルムアルデヒドを用いて実施することができる。

【0332】

(1 - ベンジル - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン V I I I の合成

【化 1 3 2】



10

【0 3 3 3】

代替法 A

パラホルムアルデヒド (3.51 g、111 mmol、当量: 1.35) を、THF (106 g、120 mL) に懸濁した。N-ベンジル-1-(トリメチルシリル)メタンアミン VI-1 (21.5 g、111 mmol、当量 1.35) 及び 1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (239 mg、261 μL 、2.06 mmol、当量 0.025) を加え、そして白色の懸濁液を、40 に 20 分以内に加熱した。40 で 30 分後、得られた無色の溶液を、室温に冷却し、そして 20 ~ 25 で 1 時間かけて、THF (40.0 mL) 中の 1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチレンペンタン-1-オン (20 g、82.3 mmol、当量 1.00) 及びトリフルオロ酢酸 (586 mg、394 μL 、5.14 mmol、当量 0.0625) の溶液に加えた。室温で 1 時間後、黄色の溶液を、500 mL 容量の丸底フラスコに移した。反応器を、THF 40 mL で洗浄した。溶液を、40 / 250 ~ 15 mbar で濃縮した。得られた油状残留物を、トルエン (360 mL) に溶解し、そして 1 M HCl 水溶液 (180 mL)、ブライン (180 mL) 及びエタノール (36 mL) からなる溶液で洗浄した。有機相を分離し、減圧下、40 で濃縮して、粗固体 100.5 g を得た。黄色の固体を、酢酸エチル 50 mL で 2 回溶媒追跡し、そして減圧下、40 で乾燥させて、生成物塩酸塩 65 g を得た。粗生成物を、酢酸エチル (310 mL) 及びエタノール (17 mL) に懸濁した。明黄色の懸濁液を、室温で 16 時間攪拌し、そして濾過した。白色のフィルターケーキを、酢酸エチル (100 mL) で洗浄し、そして 40 / 15 mbar で 2 時間乾燥させて、生成物塩酸塩 VII 23.42 g を得た。

20

30

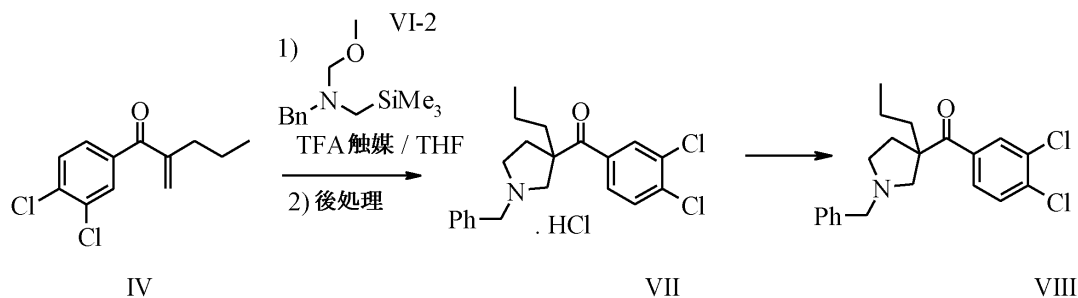
【0 3 3 4】

粗生成物塩酸塩 VII 23.42 g を、メチル・ターシャリー・ブチル・エーテル (230 mL) 及び 1 M NaOH (80 mL) と水 (40 mL) からなる混合物で抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。フィルターケーキを、メチル・ターシャリー・ブチル・エーテル (50 mL) で洗浄した。無色の濾液を、減圧下、40 で濃縮して、生成物 VII 21.2 g を得た (68% 収率、HPLC により > 99%)。

【0 3 3 5】

【化 1 3 3】

40



【0 3 3 6】

50

代替法 B

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチレンペンタン - 1 - オン I V (4 0 g 、 1 4 3 mmol 、 当量 1 . 0 0) を、 T H F (1 2 0 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (8 3 3 mg 、 5 5 9 μ L 、 7 . 1 6 mmol 、 当量 0 . 0 5) を加え、そして溶液を、 5 0 に加熱した。テトラヒドロフラン (T H F) (4 0 . 0 mL) 中の N - ベンジル - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル) メチル) - メタンアミン V I - 2 (4 4 . 2 g 、 1 7 9 mmol 、 当量 1 . 2 5) の溶液を、 1 時間かけて加えた。反応混合物を、 5 0 で 1 時間撹拌し、そして減圧下、 4 0 で濃縮した。油状残留物を、酢酸エチル (2 0 0 mL) に溶解した。 2 M H C l 水溶液 (9 3 . 0 mL) 及び半飽和 N a C l 水溶液 (5 0 mL) を加えた。水相を分離し、酢酸エチル (5 0 mL) で抽出し、そして廃棄した。有機相を合わせ、そして 2 M N a O H 水溶液 (7 9 mL) で洗浄した。塩基性水相を分離し、酢酸エチル (5 0 mL) で抽出し、そして廃棄した。有機相を、脱イオン水 (5 0 mL) で洗浄し、合わせ、そして減圧下でおよそ 1 2 0 mL まで濃縮した。酢酸エチル中の 2 . 2 M H C l 溶液 (7 1 . 6 mL 、 1 5 7 mmol 、 当量 1 . 1) を加えた。数分後、生成物が結晶化し始めた。室温で 3 0 分後、ヘプタン (3 8 0 mL) を、 3 0 分かけて加えた。懸濁液を、 0 ~ 2 に冷却した。 1 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを、ヘプタン (1 0 0 mL) で洗浄し、そして減圧下、 5 0 で乾燥させて、ピロリジン塩酸塩 V I I 3 3 . 9 g を得た。

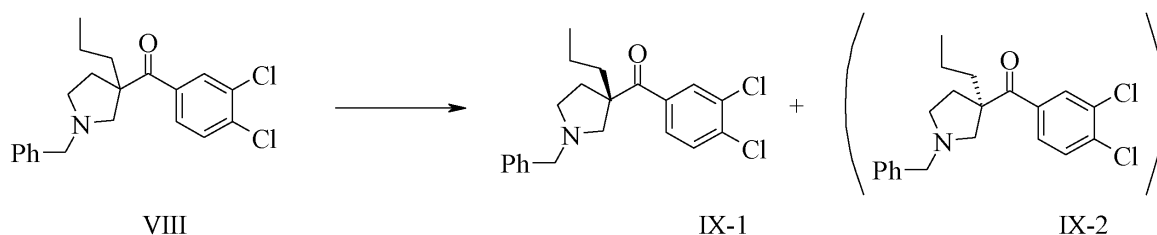
【 0 3 3 7 】

ピロリジン塩酸塩 3 3 . 7 g を、酢酸エチル (1 0 0 mL) に懸濁した。 1 0 % 炭酸ナトリウム水溶液 1 0 % (5 0 mL) を加えた。室温で 3 0 分間撹拌後、水相を分離し、酢酸エチル (5 0 mL) で抽出し、そして廃棄した。有機相を、半飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 0 mL) で洗浄した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の生成物 V I I I 2 9 . 8 g を油状物として得た (5 4 % 収率) 。

【 0 3 3 8 】

(1 - ベンジル - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン V I I I の分割

【 化 1 3 4 】



【 0 3 3 9 】

H P L C

エナンチオマーは、例えば、多糖類系キラル固定相上で分離することができる。分離は、例えば、(非限定的に) Chiralpak AD、Chiralpak IA又はChiralpakAYタイプ (好ましくはAD及びIA、さらに好ましくはAD) の相上で、適切な比率及び適切な温度でのヘプタン又はヘキサン (優先的にはヘプタン) と適切なアルコール (例えばエタノールのような) の混合物からなる移動相を使用し、場合によりジエチルアミンのようなモディファイアの存在下で、実施することができる。N - B n - ピロリジン V I I I 2 4 g を、分取キラル H P L C (Chiralpak AD、ヘプタン / エタノール 6 0 : 4 0 v / v 、 4 0) により分離して、所望のエナンチオマー I X - 1 1 0 . 8 g (第一溶離) を > 9 9 % e.e. で得た。旋光度 : [α]_D²⁰ = 3 0 . 4 5 (クロロホルム中、 c = 1 . 0 0 5) 。

【 0 3 4 0 】

S F C

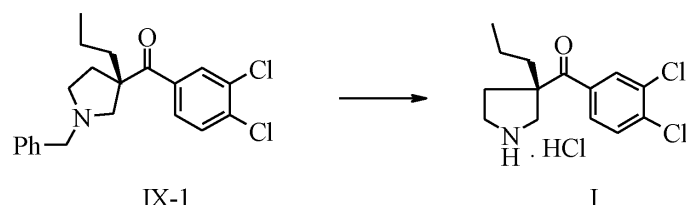
エナンチオマーは、例えば、多糖類系キラル固定相上で分離することができる。分離は、例えば、(非限定的に) Chiralpak IA、Chiralpak AD又はChiralpakAYタイプ (好ましくはChiralpak AD) の相上で、適切な溶媒比での二酸化炭素と適切なアルコール (例えば

、エタノール)の混合物からなる移動相を使用し、そして場合により例えばジエチルアミンのようなモディファイアの存在下で、実施することができる。Bn - ピロリジン 3 g を、Chiralpak AD-Hカラム、二酸化炭素/エタノール 80 : 20、40 での連続注入 (stacked injections) によって分離して、所望のエナンチオマー 1.1 g (第一分離) を得た。

【0341】

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩の合成

【化135】



10

【0342】

((S) - (1 - ベンジル - 3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) (3, 4 - ジクロロフェニル) メタノン IX - 1 (5 g、13.3 mmol、当量 1.00) を、ジクロロメタン (30 mL) に溶解した。明黄色の溶液を、0 ~ 5 まで冷却し、そして N - エチルジイソプロピルアミン (172 mg、226 μ L、1.33 mmol、当量 0.1) を加えた。クロロギ酸 1 - クロロエチル (2.28 g、1.74 mL、15.9 mmol、当量 1.2) を、温度を 0 ~ 5 の間に維持しながら、滴下した。反応物を、およそ 30 分かけて室温まで温め、そして室温で 1 時間攪拌した (HPLC による IPC)。メタノール (25 mL) を加え、そして明黄色の溶液を、40 に 40 分間加熱した (HPLC による IPC)。反応混合物を、減圧下、40 / 600 ~ 15 mbar で濃縮して、粗生成物 5.48 g を得た。酢酸エチル (30.0 mL) を加え、そして懸濁液を、50 に加熱した。酢酸エチル (35 mL) 中の水 (239 mg、239 μ L、13.3 mmol、当量 1.0) の溶液を、10 分かけて加えた。白色の懸濁液を、50 で 1 時間攪拌し、そして室温に 1.5 時間かけて冷却した。室温で 2 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル (10 mL) で 2 回洗浄し、そして減圧下 (40 / 15 mbar) で乾燥させて、生成物 I 4.02 g (93% 収率) を 1/4 水和物として得た。

20

30

【0343】

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩の合成

【化136】



40

【0344】

((1 - ベンジル - 3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) (3, 4 - ジクロロフェニル) メタノン VII I (2 g、5.31 mmol、当量 1.00) を、ジクロロメタン (12.0 mL) に溶解した。N - エチルジイソプロピルアミン (137 mg、181 μ L、1.06 mmol、当量 0.2) を加え、そして溶液を、0 ~ 5 に冷却した。クロロギ酸 1 - クロロエチル (912 mg、696 μ L、6.38 mmol、当量 1.2) を、0 ~ 5 で加えた。0 ~ 5 で 50 分後、反応物を、25 に温め、そして室温で攪拌した。室温で 30 分後、メタノール (5 mL) を加え、そして溶液を、35で一晩加熱した。溶液を、酢酸エチ

50

ルと（酢酸エチルおよそ40 mLで）溶媒交換して、反応塊およそ30 gにし、その間に結晶化が始まった。懸濁液を、室温で2時間攪拌し、0～5 に1時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル（9.00 g、10 mL）で洗浄し、そして50 / 10 mbarで乾燥させて、1.48 gの生成物をオフホワイトの粉末として得た（86 % 収率）。

【0345】

化合物式 I の 1 / 4 水和物の再結晶化

（I）の 1 / 4 水和物 54.4 g を、室温でエタノール 550 mL に溶解した。溶液を濾過し、そして減圧下、60 で140 mLの容量まで濃縮した。容量を、酢酸エチルの添加によって、550 mLに調整した。残りのエタノールを、酢酸エチルと溶媒交換した（Tj = 60 / 減圧）。エタノール 55 mL を、Tr = 60 で得られた懸濁液に加え、そして溶液を得た。次に、水 1.5 mL を加え、そして溶液を、ゆっくりと室温まで冷却し、その間に結晶化が起こった。室温で一晩攪拌後、懸濁液を、0～5 まで1時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル 50 mL とエタノール 5 mL の混合物で洗浄し、続いて酢酸エチル 50 mL で2回洗浄した。結晶を、減圧下、50 で一晩乾燥させて、（I）の 1 / 4 水和物 48.9 g を白色の粉末として得た。

【0346】

代替的に、エタノール 55 mL 及び水 1.5 mL を、一緒に溶液として加えることができる。

【0347】

式 I の化合物無水物の 1 / 4 水和物形態への変換

式 I の化合物（40 g、12.4 mmol、当量 1.00、無水物）を、酢酸エチル（AcOEt）（340 mL）、エタノール（36 mL）及び水（0.6 mL）の混合物に室温で懸濁した。懸濁液を、40 に加熱し、そしてAcOEt（20 mL）、エタノール（0.5 mL）及び水（0.6 mL）からなる混合物を、1時間かけて加えた。懸濁液を、室温まで1時間かけて冷却した。室温で一晩攪拌後、懸濁液を、0～5 で2～3時間冷却し、濾過し、そしてAcOEt（55 mL）、エタノール（5 mL）及び水（0.5 mL）の冷（0～5）混合物で洗浄した。フィルターケーキを、減圧下、50 で乾燥させて、生成物 38 g を 1 / 4 水和物（1.5 % 水）として得た。

【0348】

式 X の化合物のキラル分離

エナンチオマーは、多糖類系キラル固定相上で分離することができる。分離を、例えば、（非限定的に）Chiralpak AD又はChiralpak AYタイプの相上で、適切な溶媒比でのCO₂と例えば、メタノール（MeOH）、エタノール（EtOH）、イソプロパノール（iPrOH）又はそれらの混合物から選択される適切なアルコールとの混合物からなる移動相を使用し、そして例えば、ジエチルアミンのようなモディファイアの存在下で、実施することができる。Chiralpak AD及びChiralpak AYは、好ましい固定相タイプであり、さらにより好ましいのは、Chiralpak AYである。好ましいアルコールは、MeOH及びEtOHである。

【0349】

D - 酒石酸（3, 4 - ジクロロ - フェニル） - （3 - （S） - プロピル - ピロリジン - 3 - イル） - メタノンへの分割

（3, 4 - ジクロロフェニル）（3 - プロピルピロリジン - 3 - イル）メタノン塩酸塩 X（10 g、31.0 mmol、当量 1.00）及び（2S, 3S） - 2, 3 - ジヒドロキシコハク酸（2.4 g、15.8 mmol、当量 0.51）を、脱イオン水（40.0 mL）及びメタノール（10.0 mL）に溶解した。溶液を、60 に加熱した。4M 水酸化ナトリウム水溶液（3.76 mL、15.0 mmol、当量 0.485）を加えた。溶液を、60 でおよそ30分間攪拌し、その間に結晶化が始まった。懸濁液を、ゆっくりと50 に冷却し、そしてその温度で1時間攪拌し、次に室温に2時間かけて冷却し、そして室温で一晩攪拌した。懸濁液を、0～2 に冷却した。0～2 で2時間後、懸濁液を濾過し、冷（0

10

20

30

40

50

～ 5) 脱イオン水 (1 0 . 0 mL) で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて (1 0 mbar / 5 0)、標記化合物 X - T A R 4 . 7 g を 9 8 . 5 : 1 . 5 d.r. で得た。

【 0 3 5 0 】

(3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - (3 - (S) - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン D - 酒石酸塩への分割

(3 , 4 - ジクロロフェニル) (3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 X (8 7 . 5 g、2 5 8 mmol、当量 : 1 . 0 0) 及び (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシコハク酸 (1 9 . 9 g、1 3 1 mmol、当量 : 0 . 5 1 0) を、反応器に入れた。脱イオン水 (3 5 0 mL) 及びメタノール (8 7 . 5 mL) を加えた。溶液を、6 0 に加熱した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 2 . 9 mL、1 3 2 mmol、当量 : 0 . 5 1 1) を加えた。溶液に、種晶を接種し、そしてゆっくりと 5 0 に冷却した。5 0 で 1 時間攪拌した後、白色の懸濁液を、室温に 2 時間かけて冷却した。懸濁液を、室温で一晩攪拌し、0 ° ～ 2 に 2 時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷 (0 ～ 5) 脱イオン水 (8 7 . 5 mL) で洗浄し、そして減圧下、5 0 で乾燥させて、D - 酒石酸塩 X - T A R 4 2 g (およそ 9 5 : 5 d.r.) を得た。

10

【 0 3 5 1 】

再結晶化 (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - (3 - (S) - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン D - 酒石酸塩

塩 X - T A R 4 0 . 0 g を、反応器に入れ、続いて脱イオン水 (4 8 0 mL) を入れた。懸濁液を、9 5 に加熱した。得られた溶液を、室温まで 3 時間かけて冷却し (結晶化が約 8 0 で始まった)、次に 0 ～ 5 に 2 時間冷却した。懸濁液を濾過した。フィルターケーキを、冷 (0 ～ 5) 脱イオン水 (8 7 . 5 mL) で洗浄し、そして減圧下、5 0 で乾燥させて、酒石酸塩 X - T A R 3 7 g (9 9 . 7 : 0 . 3 d.r.) を得た。

20

【 0 3 5 2 】

(3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - (3 - (S) - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩 I の合成

代替法 A

(S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) (3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メタノン (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシコハク酸塩 X - T A R (2 0 g、4 5 . 7 mmol、当量 : 1 . 0 0) を、メチル tert - ブチルエーテル (1 5 0 mL) に懸濁し、そして 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 8 . 0 mL、9 6 . 0 mmol、当量 : 2 . 1) で処理した。有機相を分離し、そして水 (5 0 mL) で 2 回洗浄した。エタノール (1 5 0 mL) を、有機抽出物に加え、続いて 3 7 % 塩酸 (4 . 0 1 mL、4 8 . 0 mmol、当量 : 1 . 0 5) を加えた。溶液を、減圧下で (3 0 0 mbar / 6 0) およそ 1 0 0 mL まで濃縮し、そしてポリッシュフィルターに付した。酢酸エチル (3 0 0 mL) を加え、そして溶液に、種晶を接種した。得られた混合物を、減圧下で濃縮し (3 0 0 mbar / 6 0) 白色の懸濁液 (およそ 1 5 0 g) にした。エタノール (1 5 mL) 中の水 (4 1 2 mg、4 1 2 μ L、2 2 . 9 mmol、当量 : 0 . 5) の溶液を、室温に加えた。懸濁液を、室温で一晩攪拌し、そして 0 に 1 時間冷却した。懸濁液を濾過し、そしてフィルターケーキを、冷 (0) 酢酸エチル (6 0 mL) で洗浄した。結晶を、減圧下、5 0 で乾燥させて、生成物 I 1 4 . 3 g を 1 / 4 水和物として得た (9 6 % 収率)。

30

40

【 0 3 5 3 】

代替法 B

(S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) (3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メタノン (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシコハク酸塩 X - T A R (5 g、1 1 . 4 mmol、当量 : 1 . 0 0) を、エタノール中の 5 M 塩酸 (1 2 . 5 mL、6 2 . 5 mmol、当量 : 5 . 4 7) に溶解した。溶液を、室温で一晩攪拌した。溶液を、ポリッシュフィルターに付した。フィルターを、エタノール (1 0 mL) で洗浄した。酢酸エチル (1 5 0 mL) を、濾液に加え、続いて種晶を加えた。混合物を、減圧下で (5 0 / 1 0 0 mbar) およそ 4 0 mL まで濃縮した。酢酸エチル (2 0 mL) 中の水 (2 0 6 mg、2 0 6 μ L、1 1 . 4 mmol、当

50

量：1.00)の溶液を、室温で加えた。懸濁液を、室温で一晩攪拌し、0 に2時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷(0)酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。結晶を、減圧下、50 で乾燥させて、生成物 I 3.3 gを1/4水和物として得た(89%収率)。

【0354】

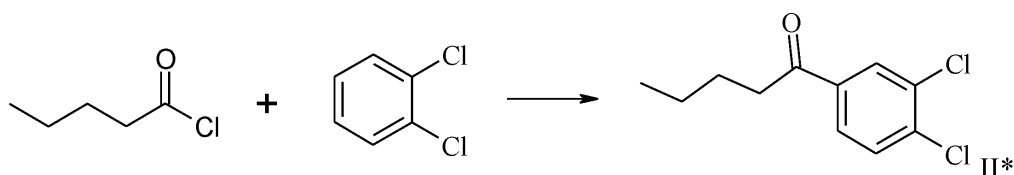
代替法C

(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(3-プロピルピロリジン-3-イル)メタノン(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシコハク酸塩X-TAR(5 g、11.4 mmol、当量：1.00)を、エタノール中1.25 M HCl_g(20.1 mL、25.1 mmol、当量：2.2)に溶解した。溶液を、室温で一晩攪拌し、エタノールで共沸乾燥させて、そしてポリッシュフィルターに付した。濾液を、酢酸エチル(およそ40 mL容量)と溶媒交換し、そして種晶を接種した。酢酸エチル(20.0 mL)中の水(206 mg、206 μL、11.4 mmol、当量：1.00)の溶液を加えた。懸濁液を、室温で4時間、次に0で2時間攪拌し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷(0)酢酸エチル(20.0 mL)で洗浄し、そして減圧下、50 で乾燥させて、生成物 I 3.6 gを1/4水和物として得た。

【0355】

1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-ペンタン-1-オン(II*)の合成

【化137】



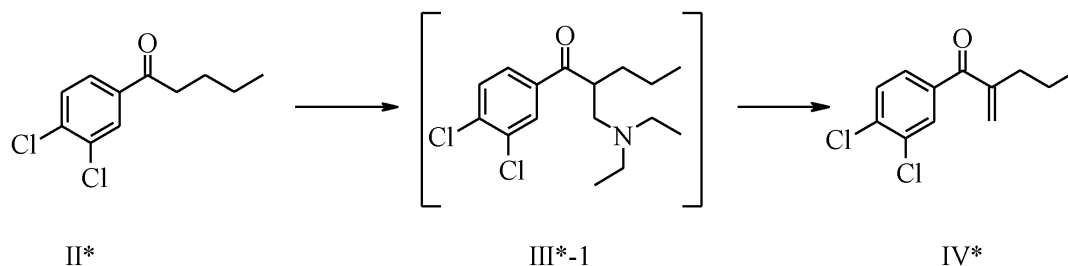
【0356】

塩化アルミニウム(12.4 g、93.3 mmol、当量：1.5)を、反応器に入れ、続いて1,2-ジクロロベンゼン(27.4 g、21.0 mL、187 mmol、当量：3)を入れた。懸濁液を、80 に10分間加熱し、そして塩化ペンタノイル(7.5 g、7.5 mL、62.2 mmol、当量：1.00)を、30分かけて滴下した。反応混合物が、黄色の懸濁液から橙色/褐色の粘性溶液になった。80 で5時間の反応後、濃い橙色/褐色の反応混合物を、25 に冷却し、そして25で一晩攪拌した。反応混合物を、n-ヘプタン(68.4 g、100 mL)及び水/氷 50:50(100 g、100 mL)の混合物に注いだ。有機相を分離し、そして水(50.0 g、50 mL)で、次に5%重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)で、そして最後に水(50.0 g、50 mL)で洗浄した。有機相を、n-ヘプタン(205 g、300 mL)と共沸乾燥させて(60 /およそ150 mbar)、粗生成物 28 gを橙色の油状物(およそ96:4 生成物/2,3-ジクロロパレロフェノン異性体)として得た。粗油状物を、n-ヘプタン(27.4 g、40 mL)に溶解し、そして溶液を、-20 に2時間冷却した。懸濁液を濾過した。フィルターを、冷n-ヘプタン(10.3 g、15 mL)で洗浄し、そして35 /10 mbarで乾燥させて、標記生成物 8.8 g(>98% GC、異性体<1%)を得た。生成物を、>99%純度で得ることができる。

【0357】

1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2-メチレン-ペンタン-1-オン(IV*)の合成

【化 1 3 8】



【 0 3 5 8】

10

代替法 A

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 1 - オン II * (15 g、63.0 mmol、当量 : 1.00) 及びパラホルムアルデヒド (3.58 g、113 mmol、当量 : 1.8) を、反応器に入れ、続いてヘプタン (30.0 mL) を入れた。温度を 25 に設定した。ジエチルアミン (8.84 g、12.5 mL、120 mmol、当量 : 1.9) を加えた。酢酸 (11.4 g、10.9 mL、189 mmol、当量 : 3) を、ゆっくりと加え、そして反応混合物を、60 に加熱した。17 時間の反応後 (< 2 % 出発物質)、脱イオン水 (30.0 mL) を加え、そして反応混合物を、80 に加熱した。反応の完了後 (通常 < 5 時間、HPLC により < 1 % 中間体 III * - 1)、反応混合物を、室温に冷却した。有機相を分離し、そして脱イオン水 20 mL で 2 回洗浄した。有機相を、減圧下で濃縮し、そしてヘプタンと共沸乾燥させて、オレフィン IV * 15.32 g を橙色の油状物として得た (96 % 収率 HPLC により 96 a % 純度に補正した)。

20

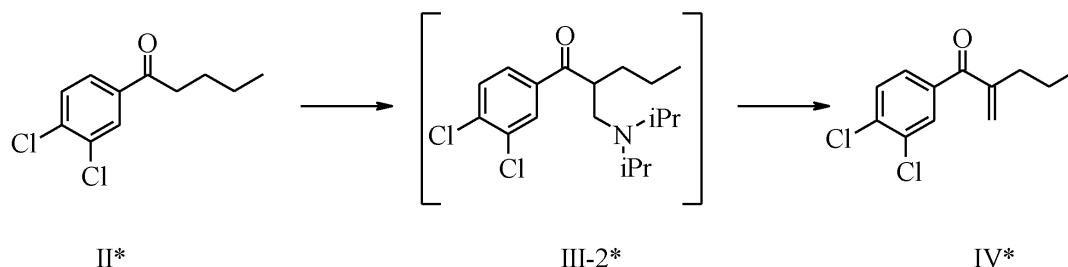
【 0 3 5 9】

代替法 B

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 1 - オン II * (15 g、63.0 mmol、当量 : 1.00) 及びパラホルムアルデヒド (3.58 g、113 mmol、当量 1.8) を、反応器に入れ、続いてヘプタン (20.5 g、30.0 mL) を入れた。温度を 25 に設定した。酢酸 (11.4 g、10.9 mL、189 mmol、当量 : 3) を、続いてジエチルアミン (8.84 g、12.5 mL、120 mmol、当量 : 1.9) を加えた。反応混合物を、60 に加熱した。17 時間 30 分の反応後 (< 2 % 出発物質)、脱イオン水 (30.0 mL) を加え、そして反応混合物を、80 に加熱した。反応の完了後 (通常 < 5 時間 ; HPLC により < 1 % 中間体 III * - 1)、反応混合物を、室温に冷却し、そしてポリッシュフィルターに付した。水相を分離し、そして廃棄した。有機相を、脱イオン水 20 mL で 2 回、そして 25 % 塩化ナトリウム水溶液 10 mL で 1 回洗浄した。有機相を、減圧下で濃縮し、そしてヘプタンと共沸乾燥させて、所望の生成物 IV * 15.53 g を橙色の油状物として得た (99 % 収率、97.7 % 純度に補正した)。

30

【化 1 3 9】



40

【 0 3 6 0】

代替法 C

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 1 - オン II * (15 g、63.0 mmol、当量 : 1.00) を、反応器に入れ、続いてテトラヒドロフラン (THF) (45.0 mL) を入れた。37.5 % ホルムアルデヒド水溶液 (8.57 g、7.91 mL、107 m

50

mol、当量：1.7)を、続いてジイソプロピルアミン(11.6g、16.2mL、113mmol、当量：1.8)を加えた。酢酸(7.6g、7.24mL、126mmol、当量：2)を加え、そして反応混合物を、60℃に一晩加熱した(HPLCによるIPC)。18時間の反応後、反応混合物を、室温に冷却した。水(15mL)及びヘプタン(40mL)を加えた。テトラヒドロフランを、ロータリーエバポレーター(250mbar/50℃)で除去した。有機相を分離し、そして水(40mL)で2回洗浄した。粗生成物溶液を、減圧下で(およそ150mbar/60℃)ヘプタンと共沸乾燥させ、そして濃縮して、生成物IV* 15.53gを橙色の油状物として得た(93%収率 HPLCにより92%純度に補正した)。

【0361】

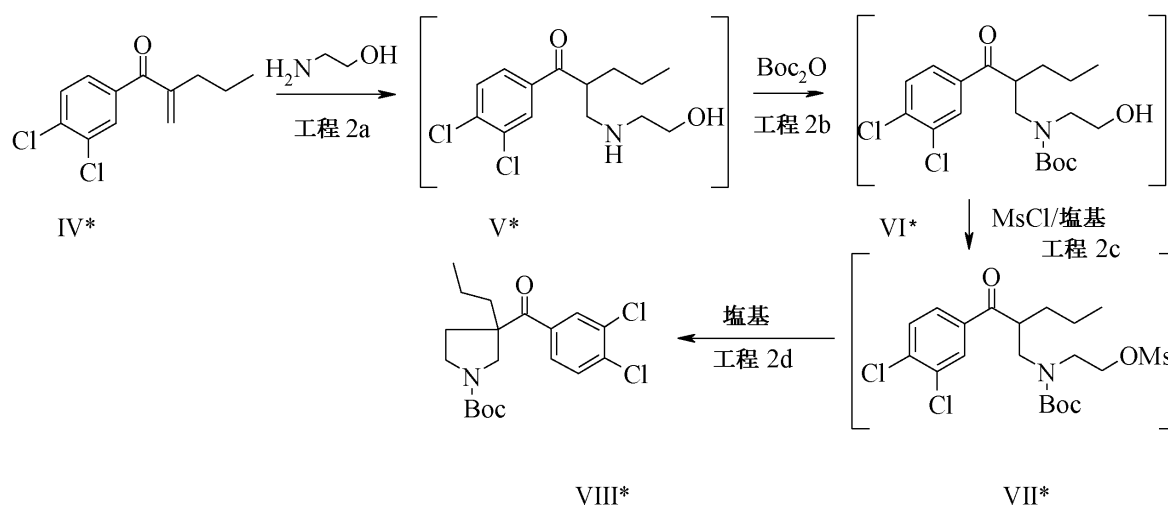
オレフィンIV*を得るためのさらなる代替方法

反応を、酢酸、トルエン、テトラヒドロフラン、2-Me-テトラヒドロフラン及びヘプタンのような有機溶媒中、モルホリン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミンのような第二級アミンを用い、塩酸、酢酸、2-エチルヘキサン酸、ピバル酸、特に酢酸のような酸の存在下で実施することができる。ホルムアルデヒドの源は、パラホルムアルデヒド又はホルムアルデヒド水溶液であることができる(典型的には30~40%濃度の)。特定の溶媒は、テトラヒドロフラン及びヘプタンであるが、特に、塩基は、ジイソプロピルアミン及びジエチルアミンである。さらなる代替溶媒は、テトラヒドロフラン、Me-テトラヒドロフラン、ヘプタン又はトルエンであることができ、特にテトラヒドロフラン及びヘプタンである。過剰のホルムアルデヒド源を、典型的には1~3当量の間、特に1.5~2当量の間で使用する。反応を、通常、50~120℃の間、特に60~90℃の間で加熱することによって行う。過剰の塩基及び酸を、通常使用する。

【0362】

3-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルVII*の合成

【化140】



【0363】

代替法 A

工程 2a マイケル付加

1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチレンペンタン-1-オンIV*(100g、394mmol、当量：1.00)を、テトラヒドロフラン(150mL)に溶解した。テトラヒドロフラン(150mL)中の2-アミノエタノール(26.7g、26.3mL、433mmol、当量：1.10)の溶液を、15分かけて滴下した(Tr 20~30℃)。溶液を、室温で一晩攪拌した(HPLCによるIPC)。中間体Vを、当業者によって知られている処理に従って単離することができるか、又は次の工程に直接導入することができる。

【 0 3 6 4 】

工程 2 b B o c 保護

テトラヒドロフラン (1 . 0 L) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (9 5 . 5 g 、 4 3 3 mmol 、 当量 : 1 . 1 0) の溶液を、工程 2 a からマイケル付加生成物 V 溶液に加えた。反応混合物を、室温で 1 時間撹拌した (H P L C による I P C) 。中間体 V I * を、当業者によって知られている処理に従って、例えば、水系処理 (aqueous work-up) 後、単離することができる。

【 0 3 6 5 】

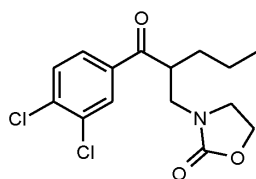
工程 2 c メシル化

工程 2 b からの V I * の粗溶液を、 0 ~ 5 °C に冷却した。N - エチルジイソプロピルアミン (6 7 . 5 g 、 8 9 . 0 mL 、 5 1 2 mmol 、 当量 : 1 . 3 0) を加えた。トルエン (3 0 . 0 mL) 中の塩化メタンスルホニル (5 8 . 6 g 、 3 9 . 8 mL 、 5 1 2 mmol 、 当量 : 1 . 3 0) の溶液を、 3 0 分かけて滴下した。添加漏斗を、トルエン (3 0 . 0 mL) で洗浄した。反応混合物を、 0 ~ 5 °C で 2 時間撹拌した (H P L C による I P C) 。中間体 V I I * を、水系処理後に単離することができるが、単離した化合物は中程度の安定性を示すので、それを単離せずに次の工程に導入することができる。

【 0 3 6 6 】

分解生成物が、以下のオキサゾリジノンであると同定された：

【 化 1 4 1 】



【 0 3 6 7 】

代替的に、トリエチルアミン又はトリプロピルアミンのような N - エチルジイソプロピルアミン以外の他の塩基を、使用することができる。

【 0 3 6 8 】

工程 2 d 環化

テトラヒドロフラン (1 2 5 mL) で希釈した、テトラヒドロフラン中の 3 5 % ナトリウム 2 - メチルブタン - 2 - オラート溶液 (3 7 2 g 、 1 . 1 8 mol 、 当量 : 3 . 0) を、温度を 0 ~ 5 °C の間に維持しながら、工程 2 c からの V I I * の溶液に 6 0 分かけて加えた。反応混合物を、 0 ~ 5 °C で 6 0 分間撹拌した (H P L C による I P C) 。脱イオン水 (5 0 0 mL) を、温度を 0 ~ 1 0 °C の間に維持しながら、 1 5 分かけて加えた。トルエン (7 5 0 mL) を加え、そして混合物を、 4 0 ~ 1 5 0 mbar で濃縮して、テトラヒドロフランの大部分を除去した。2 M 塩酸水溶液 (5 0 0 mL) を加えた。水相を分離し、トルエン (1 2 5 mL) で抽出し、そして廃棄した。有機相を合わせ、そして半飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 0 mL) 及び半飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 5 0 mL) で洗浄した。有機相を、減圧下、 4 5 °C で濃縮して、粗生成物 1 6 7 . 4 g を粘性油状物として得た (定量的 H P L C により 7 7 % アッセイ収率) 。

【 0 3 6 9 】

代替的に、リチウム tert - アミルオキシド、カリウム tert - アミルオキシド、ナトリウム tert - ブトキシド、カリウム tert - ブトキシド、リチウム tert - ブトキシド又はナトリウムメトキシドのような、ナトリウム 2 - メチルブタン - 2 - オラート以外の他の塩基、特に、カリウム tert - アミルオキシド、ナトリウム tert - ブトキシド、カリウム tert - ブトキシド、より特にはカリウム tert - アミルオキシドを、使用することができる。反応は、通常、 - 2 0 ~ 4 0 °C の間、特に 0 ~ 室温の間で行った。環化を、二相条件下 (特に水 / トルエン混合物) 、例えば NaOH のようなヒドロキシド塩基水溶液を、相間移動触媒、例えば臭化テトラブチルアンモニウムと組み合わせて使用することによって行うこともできる (代替法 B を参照のこと) 。この場合、反応を、特に、室温 ~ 5 0 °C の間、よ

り特には室温～40 の間、最も特には室温で、行うことができる。

【0370】

代替法 B

工程 2 a マイケル付加

1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチレンペンタン - 1 - オン I V * (30 g、121 mmol、当量：1.00) を、反応器に入れ、そしてテトラヒドロフラン (45.0 mL) に溶解した。テトラヒドロフラン (45.0 mL) 中の 2 - アミノエタノール (8.18 g、8.06 mmol、133 mmol、当量：1.10) 溶液を、室温で15分かけて加えた。反応混合物を、室温で一晩撹拌した (HPLC による IPC)。

【0371】

工程 2 b Boc 保護

トルエン (60.0 mL) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (29.2 g、133 mmol、当量：1.10) の溶液を、工程 2 a からの V * の溶液に、室温で15分かけて滴下した。反応混合物を、室温で1時間撹拌した (HPLC による IPC)。トルエン (60.0 mL) を加え、そしてテトラヒドロフランを、減圧下 (40 / 120 mbar) で蒸留によって除去した。

【0372】

工程 2 c メシル化

工程 2 b からの V I * のトルエン溶液を、0～2 に冷却した。トリエチルアミン (15.9 g、22.0 mL、157 mmol、当量：1.30) を加えた。トルエン (15.0 mL) 中の塩化メタンスルホニル (18.3 g、12.4 mL、157 mmol、当量：1.30) の溶液を、温度を0～5 の間に維持しながら、30分かけて滴下した。反応混合物を、0～5 で > 1 時間撹拌した (HPLC 及び GC による IPC)。

【0373】

代替的に、N - エチルジイソプロピルアミン又はトリプロピルアミンのようなトリエチルアミン以外の他の塩基を、使用することができる。

【0374】

工程 2 d 環化

32% 水酸化ナトリウム水溶液 (151 g、112 mL、1.21 mol、当量：10.0) を、工程 2 c からの V I I * の反応混合物に加え、続いて水 (9.00 g、9.00 mL) 及び臭化テトラブチルアモニウム (1.96 g、6.03 mmol、当量：0.05) を加えた。二相性反応混合物を、室温に温め、そして一晩撹拌した (HPLC 及び GC による IPC)。有機相を分離し、半飽和塩化ナトリウム水溶液 (120 mL) で3回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、生成物 V I I I * 49.1 g を得た (定量的 HPLC により 77% アッセイ収率)。この生成物を、次の反応工程に導入することができる。

【0375】

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩 I X * の合成

Boc 脱保護を、当業者により知られている標準的方法によって、例えば、ガス発生の容易な制御と共に急速な脱保護を可能にする、Boc ピロリジン溶液の熱 HCl 水溶液 / トルエン混合物への制御添加によって、実施することができる。反応を、50～100 の間、特に 50～80 の間、より具体的には 60 ± 3 で、実施することができる。特に 25%、より特には 30%、最も特には > 35% の濃 HCl を使用した。反応完了後、溶液を共沸して、水及び過剰な HCl を除去した。 < 100 で作業して分解生成物を避けることが好ましい。次に、生成物を結晶化した。

【0376】

先の工程からの粗 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイル) - 3 - プロピルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル V I I I * (167 g、303 mmol、当量：1.00) を、トルエン (251 mL) に溶解し、そして 37% 塩酸水溶液 (119 g、101 mL、1.21

10

20

30

40

50

mol、当量：4.0）及びトルエン（501 mL）の十分に攪拌した熱混合物（60）に30分かけて加えた。60で1時間後（HPLCによるIPC）、トルエン（1.01 L）を加え、そして混合物を、110mbar / 60で共沸乾燥させた（水及び過剰な塩酸の除去）。トルエン溶液を、およそ215 gまで濃縮し、そして酢酸エチル（946 mL）を加えた。橙色の溶液に、種晶を接種し、そして生成物が結晶化し始めた。懸濁液を、ゆっくりと室温に冷却した。>15時間の攪拌後、懸濁液を、0に2時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷（0）酢酸エチル（200 mL）で洗浄し、そして減圧下、50で乾燥させて、生成物IX* 91.0 gを得た（89%収率は、HPLCによる97a%純度、残留塩化ナトリウム及び溶媒について補正した）。

【0377】

10

入手可能でない場合、種晶を、溶液のアリコートで0に冷却し、そしてスクラッチングによって結晶化を始めることによって得ることができる。これを、主要反応混合物に戻して、結晶化を始めることができる。

【0378】

（3,4-ジクロロ-フェニル）-（3-（S）-プロピル-ピロリジン-3-イル）-メタノンD酒石酸塩X*への分割

（3,4-ジクロロフェニル）（3-プロピルピロリジン-3-イル）メタノン塩酸塩（10 g、31.0 mmol、当量1.00）及び（2S,3S）-2,3-ジヒドロキシコハク酸（2.4 g、15.8 mmol、当量0.51）を、脱イオン水（40.0 mL）及びメタノール（10.0 mL）に溶解した。溶液を、60に加熱した。4M水酸化ナトリウム水溶液（3.76 mL、15.0 mmol、当量0.485）を加えた。溶液を、60でおよそ30分間攪拌し、その間に結晶化が始まった。懸濁液を、ゆっくりと50に冷却し、そしてその温度で1時間攪拌し、次に室温に2時間かけて冷却し、そして室温で一晩攪拌した。懸濁液を、0~2に冷却した。0~2で2時間後、懸濁液を濾過し、冷（0~5）脱イオン水（10.0 mL）で洗浄し、そして減圧下（10mbar / 50）で乾燥させて、標記化合物 4.7 gを98.5 : 1.5 d.r.で得た。

20

【0379】

（3,4-ジクロロ-フェニル）-（3-（S）-プロピル-ピロリジン-3-イル）-メタノンD酒石酸塩X*への分割

（3,4-ジクロロフェニル）（3-プロピルピロリジン-3-イル）メタノン塩酸塩IX*（87.5 g、258 mmol、当量：1.00）及び（2S,3S）-2,3-ジヒドロキシコハク酸（19.9 g、131 mmol、当量：0.510）を、反応器に入れた。脱イオン水（350 mL）及びメタノール（87.5 mL）を加えた。溶液を、60に加熱した。4M水酸化ナトリウム水溶液（32.9 mL、132 mmol、当量：0.511）を加えた。溶液に、種晶を接種し、そしてゆっくりと50に冷却した。50で1時間攪拌した後、白色の懸濁液を、室温に2時間かけて冷却した。懸濁液を、室温で一晩攪拌し、0°~2に2時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷（0~5）脱イオン水（87.5 mL）で洗浄し、そして減圧下、50で乾燥させて、D-酒石酸塩X* 42 g（およそ95 : 5 d.r.）を得た。

30

【0380】

40

X*の再結晶化

塩X* 40.0 gを、反応器に入れ、続いて脱イオン水（480 mL）を入れた。懸濁液を、95に加熱した。得られた溶液を、室温に3時間かけて冷却し（結晶化が約80で始まった）、次に0~5に2時間冷却した。懸濁液を濾過した。フィルターケーキを、冷（0~5）脱イオン水（87.5 mL）で洗浄し、そして減圧下、50で乾燥させて、酒石酸塩X* 37 g（99.7 : 0.3 d.r.）を得た。

【0381】

（3,4-ジクロロ-フェニル）-（3-（S）-プロピル-ピロリジン-3-イル）-メタノン塩酸塩Iの合成

【0382】

50

代替法 A

(S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) (3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メタノン (2S, 3S) - 2, 3 - ジヒドロキシコハク酸塩 X^{*} (20 g、45.7 mmol、当量: 1.00) を、メチル tert - ブチルエーテル (150 mL) に懸濁し、そして 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (48.0 mL、96.0 mmol、当量: 2.1) で処理した。有機相を分離し、そして水 (50 mL) で 2 回洗浄した。エタノール (150 mL) を、有機抽出物に加え、続いて 37% 塩酸 (4.01 mL、48.0 mmol、当量: 1.05) に加えた。溶液を、減圧下で (300 mbar / 60) およそ 100 mL まで濃縮し、そしてポリッシュフィルターに付した。酢酸エチル (300 mL) を加え、そして溶液に、種晶を接種した。得られた混合物を、減圧下で (300 mbar / 60) 濃縮して白色の懸濁液 (およそ 150 g) にした。エタノール (15 mL) 中の水 (412 mg、412 μ L、22.9 mmol、当量: 0.5) の溶液を、室温で加えた。懸濁液を、室温で一晩攪拌し、そして 0 に 1 時間冷却した。懸濁液を濾過し、そしてフィルターケーキを、冷 (0) 酢酸エチル (60 mL) で洗浄した。結晶を、減圧下、50 で乾燥させて、生成物 I 14.3 g を 1 / 4 水和物として得た (96% 収率)。

10

【0383】

代替法 B

(S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) (3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メタノン (2S, 3S) - 2, 3 - ジヒドロキシコハク酸塩 X^{*} (5 g、11.4 mmol、当量: 1.00) を、エタノール中の 5 M 塩酸 (12.5 mL、62.5 mmol、当量: 5.47) に溶解した。溶液を、室温で一晩攪拌した。溶液を、ポリッシュフィルターに付した。フィルターを、エタノール (10 mL) で洗浄した。酢酸エチル (150 mL) を、濾液に加え、続いて種晶を接種した。混合物を、減圧下で (50 / 100 mbar) およそ 40 mL まで濃縮した。酢酸エチル (20 mL) 中の水 (206 mg、206 μ L、11.4 mmol、当量: 1.00) の溶液を、室温で加えた。懸濁液を、室温で一晩攪拌し、0 に 2 時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷 (0) 酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。結晶を、減圧下、50 で乾燥させて、生成物 I 3.3 g を 1 / 4 水和物として得た (89% 収率)。

20

【0384】

代替法 C

(S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) (3 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メタノン (2S, 3S) - 2, 3 - ジヒドロキシコハク酸塩 (5 g、11.4 mmol、当量: 1.00) を、エタノール中の 1.25 M HCl (20.1 mL、25.1 mmol、当量: 2.2) に溶解した。溶液を、室温で一晩攪拌し、エタノールと共沸乾燥させ、そしてポリッシュフィルターに付した。濾液を、酢酸エチル (およそ 40 mL 容量) と溶媒交換し、そして種晶を接種した。酢酸エチル (20.0 mL) 中の水 (206 mg、206 μ L、11.4 mmol、当量: 1.00) の溶液を加えた。懸濁液を、室温で 4 時間、次に 0 で 2 時間攪拌し、そして濾過した。フィルターケーキを、冷 (0) 酢酸エチル (20.0 mL) で洗浄し、そして減圧下、50 で乾燥させて、生成物 I 3.6 g を 1 / 4 水和物として得た。

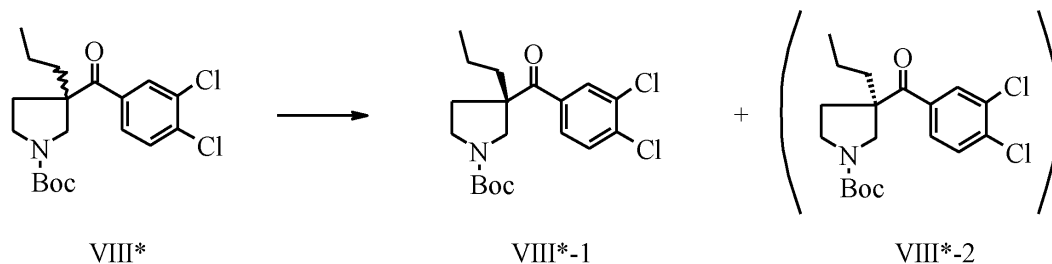
30

40

【0385】

3 - (3, 4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル V I I I^{*} の分割

【化 1 4 2】



【 0 3 8 6 】

10

代替法 A：キラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）

VIII* を、多糖類系キラル固定相上で分割することができる。分離を、例えば、非限定的に、Chiralpak IA、Chiralpak IC、Chiralpak AD及びChiralpak AYタイプの相上、二酸化炭素（CO₂）と例えば、メタノール（MeOH）、エタノール（EtOH）、イソプロパノール（iPrOH）又はその混合物から選択される適切なアルコールとの混合物からなる移動相を使用し、適切な溶媒比で、そして場合により、例えばジエチルアミンのようなモディファイアの存在下で、実施することができる。Chiralpak AD及びChiralpak AYは、好ましい固定相タイプであり、さらにより好ましいのは、Chiralpak AYである。Boc-ピロリジンVIII* 4.5 gを、Chiralpak AD-Hカラム、CO₂/EtOH 90:10、30 での積み重ね注入（stacked injections）によって分離して、所望のエナンチオマーVIII*-1 1.54 g（第一溶離）を得た。

20

【 0 3 8 7 】

代替法 B：キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

エナンチオマーを、例えば、多糖類系キラル固定相上で分離することができる。分離を、例えば、（非限定的に）Chiralpak IA、Chiralpak IC、Chiralpak AD及びChiralpak AYタイプの相上で、適切な比かつ適切な温度でのヘプタン又はヘキサン（優先的にはヘプタン）とEtOH又はiPrOHより選択される適切なアルコールとの混合物からなる移動相を使用して、実施することができる。Chiralpak AD及びChiralpak AYが、好ましい固定相タイプであり、さらにより好ましいのは、Chiralpak AYである。Reposil Chiral NR固定相も、一つの選択肢である。

30

【 0 3 8 8 】

粗VIII* 10 g（およそ70% m/m純度、環化プロセス後の粗物質）を、最初にフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル勾配、SiO₂）により精製して、VIII* 6.7 g（HPLCによる純度96%）を得た。ラセミ体 6.7 gを、Reposil Chiral NR固定相上、85:15ヘプタン/iPrOH移動相を40 で用いて分離して、所望のエナンチオマー 2.58 g（第一溶離）を>99% e.e.で得た。

【 0 3 8 9 】

VIII*-1のBoc脱保護

12M HCl（210 mL、3.75当量）を、トルエン（2.1 L）に溶解したBoc-ケトンVIII*-1（260 g、1当量）に室温で加えた。約25 へのわずかな発熱が見られた。この混合物を、ゆっくりと約50 に加熱した。ひとたび反応が完了したと判断されたら（TLCによって、そしてHPLCによって）、二相溶媒混合物を、トルエン留出物が相当量の水をもはや含有しなくなるまで、約75 の浴温に真空蒸留することによって除去した。次に残留物を、約2.5容量のメタノールに溶解し、そして中型ガラスフリットを通すポリッシュフィルターに付した。次に、メタノールを、最初に真空下でトルエンと置き換え、そして次に常圧蒸留によって約76 の内部温度に、そして約6~8容量のトルエンにした。冷却して約63 で結晶が形成した。混合物を、放置して一晩ゆっくりと冷却した。結晶を、濾過により粗ガラスフリット（course glass frit）上に回収した。結晶を、室内真空（house vacuum）下、約1.5時間空気乾燥し、そして次に真空オープン内、完全室内真空（full house vacuum）下、窒素掃引を用いて80 で

40

50

約 23 時間乾燥させた。これにより、式 I の化合物 188 g を得た (99.8% 純度)。

【0390】

式 I 化合物の 1/4 水和物の再結晶化

(I) の 1/4 水和物 54.4 g を、室温でエタノール 550 mL に溶解した。溶液を濾過し、そして減圧下、60 で 140 mL の容量まで濃縮した。容量を、酢酸エチルの添加によって、550 mL に調整した。残りのエタノールを、酢酸エチルと溶媒交換した ($T_j = 60$ / 減圧)。エタノール 55 mL を、 $T_r = 60$ で得られた懸濁液に加え、そして溶液を得た。次に、水 1.5 mL を加え、そして溶液を、ゆっくりと室温に冷却し、その間に結晶化が起こった。室温で一晩攪拌した後、懸濁液を、0 ~ 5 に 1 時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル 50 mL 及びエタノール 5 mL の混合物で洗浄し、続いて酢酸エチル 50 mL で 2 回洗浄した。結晶を、減圧下、50 で一晩乾燥させて、(I) の 1/4 水和物 48.9 g を白色の粉末として得た。

【0391】

代替的に、エタノール 55 mL 及び水 1.5 mL を、一緒に溶液として加えることができる。

【0392】

式 I の化合物無水物の 1/4 水和物形態への変換

式 I の化合物 (40 g、124 mmol、当量 1.00、無水物) を、酢酸エチル (340 mL)、エタノール (36 mL) 及び水 (0.6 mL) の混合物に室温で懸濁した。懸濁液を、40 に加熱し、そして酢酸エチル (20 mL)、エタノール (0.5 mL) 及び水 (0.6 mL) からなる混合物を、1 時間かけて加えた。懸濁液を、室温に 1 時間かけて冷却した。室温で一晩攪拌した後、懸濁液を、0 ~ 5 に 2 ~ 3 時間冷却し、濾過し、そして酢酸エチル (55 mL)、エタノール (5 mL) 及び水 (0.5 mL) の冷 (0 ~ 5) 混合物で洗浄した。フィルターケーキを、減圧下、50 で乾燥させて、生成物 38 g を 1/4 水和物として得た (1.5% 水)。

【0393】

式 I X* の化合物のキラル分離

エナンチオマーを、例えば、多糖類系キラル固定相上で分離することができる。分離を、例えば、(非限定的に) Chiralpak AD 又は Chiralpak AY タイプの相上、CO₂ と例えば MeOH、EtOH、iPrOH 又はその混合物から選択される適切なアルコールとの混合物からなる移動相を使用し、適切な溶媒比で、そして例えば、ジエチルアミンのようなモディファイアの存在下で、実施することができる。Chiralpak AD 及び Chiralpak AY は、好ましい固定相タイプであり、さらにより好ましいのは、Chiralpak AY である。好ましいアルコールは、MeOH 及び EtOH である。

【0394】

X 線粉末回折

X 線回折パターンを、周囲条件で透過幾何学で、STOE STADI P 回折計を用いて記録した (Cu K α 放射、一次モノクロメーター、位置感応検出器、角度範囲 3° ~ 42° 2 θ 、約 60 分間総測定時間)。サンプルを、物質をさらに処理 (例えば、粉碎又は篩かけ) することなく調製し、そして分析した。

【0395】

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン 固体の塩酸塩 1/4 水和物を、図 1 に示すように、その粉末 X 線回折パターンにおけるわずか 1 つの特徴的ピークによって同定することができる。(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンの塩酸塩 1/4 水和物の粉末 X 線回折パターンにおける特徴的ピークの 2 θ 角度位置は、5.5 \pm 0.20、9.4 \pm 0.20、10.6 \pm 0.20、12.5 \pm 0.20、14.6 \pm 0.20、16.2 \pm 0.20、16.6 \pm 0.20、17.3 \pm 0.20、18.6 \pm 0.20、19.6 \pm 0.20、22.2 \pm 0.20、22.7 \pm 0.20、23.1 \pm 0.20、

20、23.7 ± 0.20 及び 25.3 ± 0.20 であり、特に、特徴的ピークは、9.4 ± 0.20、14.6 ± 0.20、16.6 ± 0.20、19.6 ± 0.20 及び 22.2 ± 0.20 である。

【0396】

(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン固体の塩酸塩を、図2に示すように、その粉末X線回折パターンにおけるわずか1つの特徴的ピークによって同定することができる。(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノンの塩酸塩1/4水和物の粉末X線回折パターンにおける特徴的ピークの2 角度位置は、5.2 ± 0.20、10.5 ± 0.20、12.3 ± 0.20、15.3 ± 0.20、15.6 ± 0.20、16.0 ± 0.20、17.1 ± 0.20、18.8 ± 0.20、23.0 ± 0.20、23.9 ± 0.20、27.2 ± 0.20、28.2 ± 0.20 及び 30.5 ± 0.20 である。

10

【0397】

結晶構造分析

単結晶構造分析のために、単結晶を、ゴニオメーター上のループ内に載せて、そして周囲条件で測定した。データを、Oxford Diffraction (Oxford) からのGEMINI R Ultra回折計により収集した。1.54 波長のCu-放射を、データ収集のために使用した。データを、ソフトウェアCRYSTALISを用いて処理した。結晶構造を解明し、そして標準結晶学的ソフトウェアで精密化した。この場合、Bruker AXS (Karlsruhe) からのプログラムShelX TLを使用した。

20

【0398】

(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩1/4水和物の単結晶の調製

(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩 10mgを、ニトロメタン 0.226 mLに60 で溶解した。溶液を、攪拌せずに周囲温度に達するにまかせた。24時間後、単結晶を回収し、そしてX線結晶構造分析にかけた。

【0399】

(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩1/4水和物単結晶X線分析から導出された構造データは、以下の単位格子パラメーターであり、

30

【表21】

a	6.14 Å
b	16.70 Å
c	17.43 Å
α	66.73°
β	81.47°
γ	86.51°

40

ここで、a、b及びcは各々、結晶格子の代表長さであり、そして、及びは、単位格子角度である。塩は、空間群P1において結晶化し、1623.82³の格子体積を得る。

【0400】

図5は、(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノンの塩酸塩1/4水和物の単結晶X線像である。

【0401】

示差走査熱量測定(DSC)

50

DSC曲線を、FRS05センサーを用いたMettler-Toledo(商標)示差走査熱量計DSC820、DSC821又はDSC1を使用して記録した。システム適合性試験を、基準物質としてインジウムを用いて実施し、そして校正を、基準物質としてインジウム、安息香酸、ピフェニル及び亜鉛を使用して実施した。

【0402】

測定のために、約2～6mgのサンプルを、アルミニウム製皿内に置き、正確に秤量し、そして穿孔蓋で密閉した。測定前、蓋を自動的に穿孔し、約1.5mm小穴を得た。次に、サンプルを、通常10K/分の加熱率を使用し約100mL/分の窒素流下で加熱した。

【0403】

図4は、示差走査熱量測定(DSC)によって得た、(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノンの塩酸塩1/4水和物の温度記録図である。

10

【0404】

図6は、示差走査熱量測定(DSC)によって得た、(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノンの塩酸塩の温度記録図である。

【0405】

熱重量分析(TGA)

TGAを、Mettler-Toledo(商標)熱重量分析計(TGA850又はTGA851)で実施した。システム適合性試験を、基準物質としHydranalを用いて実施し、そして基準物質としてアルミニウム及びインジウムを使用して校正を実施した。

20

【0406】

熱重量分析のために、約5～10mgのサンプルを、アルミニウム製皿内に置き、正確に秤量し、そして穿孔蓋で密閉した。測定前、蓋を自動的に穿孔し、約1.5mm小穴を得た。次に、サンプルを、5K/分の加熱率を使用し約50mL/分の窒素流下で加熱した。

【0407】

図3は、熱重量分析(TGA)によって得た、(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノンの塩酸塩1/4水和物の温度記録図である。

【0408】

30

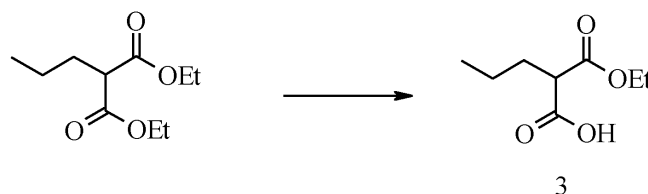
図7は、熱重量分析(TGA)によって得た、(3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノンの塩酸塩の温度記録図である。

【0409】

合成

2-プロピル-マロン酸モノエチルエステル(3)

【化143】



40

【0410】

合成1：市販されているn-プロピルマロン酸ジエチル((2)、CAS2163-48-6)を、エタノール中の水酸化カリウム(KOH)の溶液に加えた。マロネート(2)を、内部温度が22を超えないような速度で加えた。代替的に、エタノール中のKOHの10%溶液を、マロネートのエタノール溶液に加えることができる(参照:Hu, B. et al., Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 90-93)。反応混合物を、周囲温度で60時間攪拌し、そして高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析によって完了を監視した。反応が完了したら、エタノールを、真空下で除去して白色のゲル様物質を得て、これを

50

水に溶解した。残留出発物質を、MTBEを用いた抽出によって除去し、そして水層を、濃 H_2SO_4 で処理して遊離酸を得た。次に水層を、MTBEで抽出し、そして合わせた有機抽出物を、水で洗浄した。真空下で溶媒を除去すると、(3)を無色の液体として得た。この物質を、さらに精製することなく続く工程で用いた。

【0411】

合成2：代替的に、(3)を、以下のようにして調製することができる。水酸化カリウムペレット(88%、33.10g、0.519mol、0.99当量)を、エタノール400mLに溶解した。溶液を、15に冷却し、そしてn-プロピルマロン酸ジエチル(2)を、内部温度が19を超えないような速度で30分かけて滴下した(105.9g、0.524mol、1.00当量)。添加漏斗に、エタノール45mLを入れ、そしてエタノールすすぎ用液を、反応混合物に加えた。添加後、反応物を、室温(RT)に温めた。反応混合物を、室温で66時間撹拌した。次に、溶媒を、真空下で除去して、無定形の白色の固体を得た。この物質を、水(400mL)及びエタノール(50mL)に溶解した。水相を、メチル・ターシャリー・ブチル・エーテル(MTBE)(200mL)で抽出して、残留出発物質を除去し、そして相を分離した。次に水相を、およそ15に冷却し、そして濃硫酸(H_2SO_4)(29.4g、16.0mL、0.57当量)を、急速撹拌される溶液に滴下した。酸を、内部温度が15を超えないような速度で加えた。酸の添加が、相当量の無機塩の沈殿をもたらした。水相の最終pHは、2.0であると測定した。水相を、MTBEで2回抽出し(500mL、次に200mL)、そして合わせた有機層を、水(H_2O)(100mL)で洗浄した。有機相を、真空下で濃縮して、粗一酸(3)104gを無色の液体として得て、これを、さらに精製することなく続く工程に導入した。

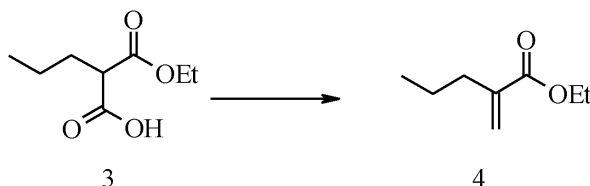
【0412】

合成3：特定の代替案では、(3)を以下のようにして調製することができる。n-プロピルマロン酸ジエチル(2)100g(494mmol、1当量)を、エタノール100mLに溶解し、そして15に冷却した。エタノール150mL中のKOH32.3g(494mmol、86%純度、1当量)の溶液を、温度を15~20の間に維持しながら、30分かけて滴下した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。水800mL及びMTBE200mLを加えた。有機相を分離し、そして廃棄した。MTBE400mLを水相に加え、そして混合物を、15に冷却した。96% H_2SO_4 水溶液15.7mL(282mmol、0.57当量)を注意深く加えた。水相を分離し、そしてMTBE200mLで再抽出した。有機相を合わせ、半飽和NaCl水溶液200mLで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下、40~50で濃縮して、無色の油状物(3)84.4gを得た。

【0413】

2-メチレン-ペンタン酸エチルエステル(4)

【化144】



【0414】

合成4：パラホルムアルデヒド(16.3g、0.544mol、1.04当量)及びエタノール(250mL)を、室温で反応器内に入れた。得られたスラリーに、ジエチルアミン(38.0g、0.519mol、0.99当量)を滴下した(温度が29に上昇した)。反応混合物を、70に加熱した(ポット温度がおよそ55に達したとき、清澄な、無色の溶液が得られた)。エタノール50mLに溶解した、先の反応からの粗生成物を、30分かけて滴下した。添加漏斗を、エタノール(200プルーフ、50mL)ですすぎ、そしてすすぎ液を、反応混合物に加えた。反応混合物を、反応の完了まで(およそ1時

間)、70 で攪拌し、そして次に室温に冷却し、そしてカニユーレを介して、n - ヘキサン(400 mL)及び水(400 mL)の冷却し(およそ10)急速攪拌した混合物に移動させた。この移動は、クエンチ容器の内部温度が15 を超えないような速度で行われた。反応容器を、n - ヘキサン(100 mL)ですすぎ、そしてすすぎ液を、クエンチ容器に移動させた。クエンチ容器の内容物を、周囲温度に温まるにまかせた。相を分離し、そして水相を、n - ヘキサン(200 mL)で抽出した。合わせた有機層を、Celite(登録商標)で濾過し、そしてフィルターケーキを、n - ヘキサン(150 mL)で洗浄した。n - ヘキサンの大部分の除去を、6 インチの真空ジャケット付きVigreuxカラムを使用した常圧分留によって達成した。この蒸留を、およそ100 mLのポット容量及び89 のポット温度を達成するまで続けた。加熱温度は、蒸留の間、67 ~ 69 . 6 の範囲であった。液体(およそ30 %ヘキサンを含有する(4))を、250 mL容量の3口丸底フラスコに移動させ、そして蒸留を続けた。沸点範囲158 . 7 ~ 158 . 9 で留分を捕集して、所望の生成物(4)を無色の液体(48 . 7 g)として得た。

【0415】

合成5：代替的に、(4)を、以下のようにして調製することができる。一酸モノエステル(3) 30 g(172 mmol、1当量)を、エタノール 150 mLに溶解した。37 %ホルムアルデヒド水溶液 15 . 6 mL(207 mmol、1 . 2当量)を、室温に加えた。ジエチルアミン(Et₂NH) 18 . 9 mL(181 mmol、1 . 05当量)を、温度を23 ~ 30 の間に維持しながら、15分かけて滴下した。室温で2時間(およそ80 %転換)後、反応混合物を、50 に2時間(完全な転換まで)加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水 300 mL及びMTBE 100 mLを加えた。水相を分離し、そしてMTBE 100 mLで抽出した。有機相を合わせ、1M 塩酸(HCl 水溶液) 100 mL、半飽和塩化ナトリウム(NaCl 水溶液) 100 mLで洗浄し、硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥させ、濾過し、そして大気圧、100 未満で濃縮して、生成物(4) 27 gを無色の油状物として得た(88 %収率、およそ17 % 残留MTBE及び1 . 4 %エタノールについて補正した)。

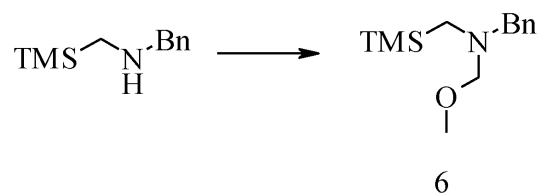
【0416】

合成6：特に、(4)を、以下のようにして調製することができる。ジエチルアミン 2 . 33 mL(22 . 3 mmol、0 . 8当量)を、Me - THF 25 mLに溶解した。酢酸 0 . 64 mL(11 . 1 mmol、0 . 4当量)を、続いて36 . 5 %ホルムアルデヒド水溶液 2 . 3 mL(30 . 6 mmol、1 . 1当量)を加えた。溶液を、50 ~ 55 に加熱し、そしてMe - THF 5 mL中の一酸(3) 5 g(27 . 8 mmol、97 %純度、1当量)の溶液を、20分かけて滴下した。およそ2 ~ 3時間後、反応混合物を、室温に冷却し、水 20 mL、1M HCl 水溶液 20 mL、半飽和炭酸ナトリウム(Na₂CO₃ 水溶液) 20 mL及び半飽和NaCl 水溶液 20 mLで洗浄した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して(50 150 ~ 180 mbar)、生成物(4) 5 . 2 gを無色の油状物として得て(88 %収率、およそ30 % m/m残留Me - THFについて補正した、97 a % GC)、これを次の工程で直接使用した。

【0417】

ベンジル - メトキシメチル - トリメチルシラニルメチル - アミン(6)

【化145】



【0418】

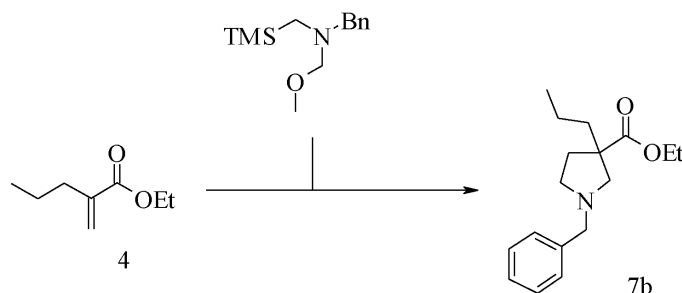
合成7：2 L容量の反応容器内の37 %ホルマリン 50 g及びメタノール(MeOH) 20 gの溶液を、0 に冷却した。ベンジル - トリメチルシラニルメチル - アミン(5

） 100 g を、反応温度が 10 未満に維持されるように 25 ～ 30 分の期間をかけて、ゆっくりと反応混合物に加えた。添加が完了した後、反応混合物を、0 で 2 時間攪拌し、そして 23 に温めた。反応の完了後、Me - THF (1 L) を反応混合物に加え、そしてそのようにして得た溶液を、大気圧下で蒸留して、水を共沸除去した。最終容量を、約 500 mL に調整して、Me - THF 中の所望の生成物 (6) の約 23 . 7 重量 % 溶液を得て、そして溶液を、23 に冷却した。

【 0 4 1 9 】

1 - ベンジル - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (7 b)

【 化 1 4 6 】



10

【 0 4 2 0 】

合成 8：2 - メチレン - ペンタン酸エチルエステル (4) (60 g) のメチルテトラヒドロフラン (Me - THF) 溶液 (200 mL) に、トリフルオロ酢酸 (TFA) 1 . 1 g を加え、そしてそのようにして得られた溶液を、55 に加熱した。次に、先の工程 (合成 7) からのベンジル - メトキシメチル - トリメチルシラニルメチル - アミン (6) の Me - THF 溶液を、2 時間の期間をかけて、ゆっくりと反応混合物に加えた。反応の完了後、反応混合物を、23 に冷却した。次に反応混合物に、水道水 400 mL を加え、そして溶液を、5 分間攪拌した。次に水層を分離し、そして有機層を、水道水 400 mL でもう一度洗浄した。次に、Me - THF 溶液を、減圧下で最少容量まで濃縮し、そして MeOH 1 . 0 L を、混合物に加えた。次に、残留 Me - THF を、共沸蒸留によって除去した。最終容量を、約 1 . 0 L に調整して、MeOH 中の溶液として所望の生成物 (7 b) を得た。

20

【 0 4 2 1 】

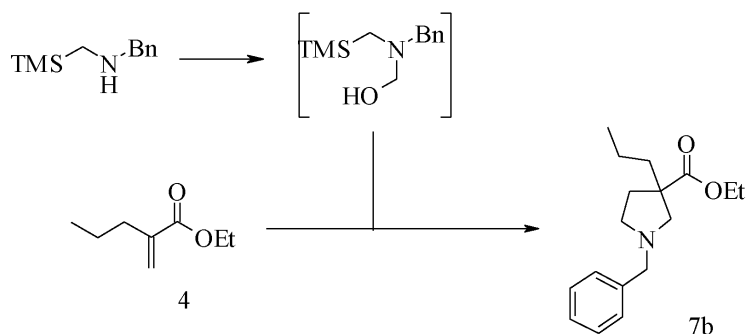
合成 9：特に、(7 b) を、以下のようにして調製することができる。先の工程 (合成 6) からのオレフィン (4) 5 . 2 g (25 . 4 mmol、67 % 純度、1 当量) を、Me - THF 10 mL に溶解した。N - メチルモルホリン 0 . 27 mL (2 . 45 mmol、0 . 1 当量)、続いて TFA 0 . 092 mL (1 . 23 mmol、0 . 05 当量) を加えた。溶液を、35 に加熱し、そして市販のベンジル - メトキシメチル - トリメチルシラニルメチル - アミン (6) 7 . 42 mL (27 . 84 mmol、96 %、1 . 14 当量) を、シリンジポンプを介して 1 時間かけて加えた。さらに 2 時間後、反応混合物を、水 20 mL に冷却し、そして飽和 Na₂CO₃ 水溶液 5 mL を加えた。有機相を分離し、そして水 20 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色の油状物 (7 b) 7 . 7 g を 88 % 収率で得た。

30

40

【 0 4 2 2 】

【化 1 4 7】



10

【0 4 2 3】

合成 10：より特には、(7b)を、以下のようにして調製することができる。パラホルムアルデヒド(2.26g、71.5mmol、当量1.31)を、反応器に入れ、続いてTHF(88.7g、101mL)、ベンジル-トリメチルシラニルメチル-アミン(5)(13.2g、68.2mmol、1.25当量)及び1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(157mg、172μL、1.36mmol、当量0.025)を入れた。混合物を、透明になるまで室温で撹拌した(約1.5時間)。得られた溶液を、TFA(268μL、3.41mmol)及び2-メチレン-ペンタン酸エチルエステル(4)(8g、54.6mmol)からなる混合物に室温で1.5時間かけて滴下した。反応物を、一晚撹拌し(反応後、GC、MTBE/NaHCO₃マイクロ処理(micro work-up)、そして減圧下で濃縮した。油状残留物を、MTBE 37mLに溶かした。有機相を、1M HCl水溶液 8.6mL(8.62mL)及び25%塩化アンモニウム水溶液(NH₄Cl水溶液) 31mLの混合物で洗浄し、そして次に25% NH₄Cl水溶液 31mLで2回洗浄した。有機層を、1M HCl水溶液 49mL(49.2mL)で抽出した(水層のpHは0~1であった)。有機相を分離し、そして廃棄した。MTBE 37mLを、水相に加え、そしてpHを、撹拌(氷浴冷却)下、2M NaOH水溶液 37mLの添加によって13~14に調整した。水層を分離し、そして有機相を、半飽和NaCl水溶液 31mL(30.8mL、当量-)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物(7b) 11.5g(74%収率)を得た。

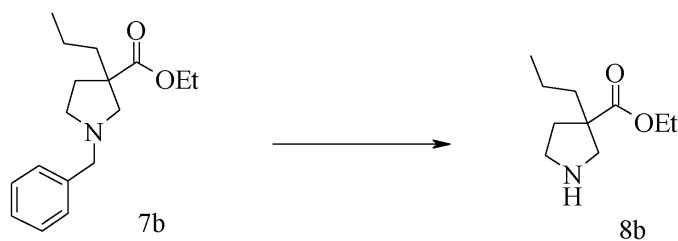
20

30

【0 4 2 4】

3-プロピル-ピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル(8b)

【化 1 4 8】



40

【0 4 2 5】

合成 11：機械的撹拌器及び熱電対を備えた3L容量の三口丸底フラスコに、窒素雰囲気下、20% パールマン触媒(Pd(OH)₂-C) 8g(50wt% 含水率)を入れた。合成8からの(7b)のMeOH溶液を、ポリッシュフィルターに付して、3Lフラスコへ入れた。窒素ガスを、15分間、中程度に撹拌しながら、溶液に穏やかにバブリングした。次に、水素ガス(H₂)を、溶液にバブリングし、そして反応混合物を、45に穏やかに温めた。代替的に、水素化を、エタノール(EtOH)又はイソプロパノール("i-PrOH)中で実施することもできる。反応の完了後(ガスクロマトグラフィー(GC)による工程間管理(IPC)、およそ5~6時間)、H₂ガスのバブリングを停止し、そして反応混合物を、それに窒素ガス(N₂)ガスを穏やかにバブリングしながら

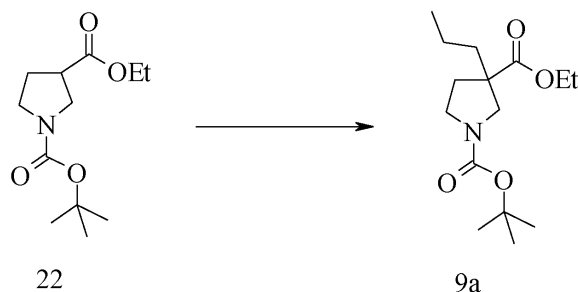
50

ら、周囲温度に冷却した。次に、反応混合物を、Solka-Floc（登録商標）のパッドを通して濾過し、そしてパッドを、さらなる MeOH で十分に洗浄した。濾液を、減圧下で最少容量まで濃縮し、そして次に、Me - THF 1 L を、残留物に加えて、そして残留 MeOH を、常圧蒸留により除去した。最終容量を、Me - THF の添加により 800 mL に調整し、そしてそれを、1.0N 水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH) 500 mL で洗浄した。

【0426】

3 - プロピル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (9a)

【化149】



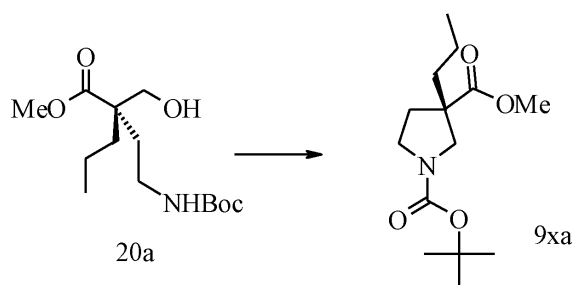
【0427】

合成12：ジイソプロピルアミン 253 g (2477 mmol、1.33 当量) を、反応器に入れ、続いて THF 4.5 L を入れた。溶液を、-50 に冷却し、そしてヘキサン中の 1.6M ブチルリチウム (BuLi) 溶液 1.06 kg (2424 mmol、1.3 当量) を、温度を -50 ~ -45 の間を維持しながら、およそ 60 分かけて滴下した。-50 で 60 分後、THF 1.8 L 中の Boc - ピロリジンエステル (22) 450 g (1865 mmol、1 当量) の溶液を、温度を -50 ~ -45 の間に維持しながら、およそ 30 分かけて滴下した。-50 で 60 分後、THF 1.8 L 中のヨウ化プロピル 480 g (2797 mmol、1.5 当量) の溶液を、温度を -50 ~ -45 の間に維持しながら、およそ 30 分かけて滴下した。反応の完了後 (GC - IPC、約 5 時間以内で、通常 > 99% 変換；-50 で一晩攪拌することができる)、反応混合物を、60 分以内で 0 に温め、そしてその温度で 2 時間攪拌した。1M HCl 水溶液 2.6 L を加え、そして混合物を、室温に温めた。水 900 mL 及び MTBE 10 L を加えた。有機相を分離し、そして 5% NaHCO₃ 水溶液 4.5 L、半飽和 NaCl 水溶液 4.5 L 及び水 4.5 L で洗浄した。有機相を、減圧下で濃縮し、そして 50 ~ 60 で乾燥させて、粗 (9a) 518 g (> 95% 収率) を得た。

【0428】

(S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (9xa)

【化150】



【0429】

合成13：アルコール (20a) 10 g (31.4 mmol、1 当量、91% 純度) を、トルエン 100 mL に溶解した。MsCl 3.98 g (2.71 mL、34.6 mmol、1.1 当量) を加え、そして混合物を、0 ~ 5 に冷却した。トリエチルアミン 13.2 mL (9

10

20

30

40

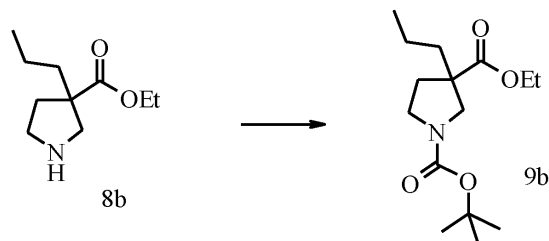
50

4 . mmol、3 当量) を加え、冷却浴を取り外し、そして懸濁液を、室温に温めた。3 0 分後 (G C による I P C 制御)、反応混合物を、1 4 時間、加熱還流した (G C による I P C 制御)。反応混合物を、室温に冷却し、そして水 3 0 0 mL で洗浄した。水相を、酢酸エチル 5 0 mL で 2 回再抽出し、合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下、5 0 で濃縮して、粗ピロリジンエステル (9 x a) 8 . 8 7 g を 9 2 % 収率 (内部標準を用いた N M R、及び定量 G C によりおよそ 9 0 % 純度) 及びキラル G C によると > 9 9 . 8 % e.e. で得た。MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 271.1788 (実測値) / 271.1784 (計算値)

【 0 4 3 0 】

3 - プロピル - ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル (9 b)

【 化 1 5 1 】

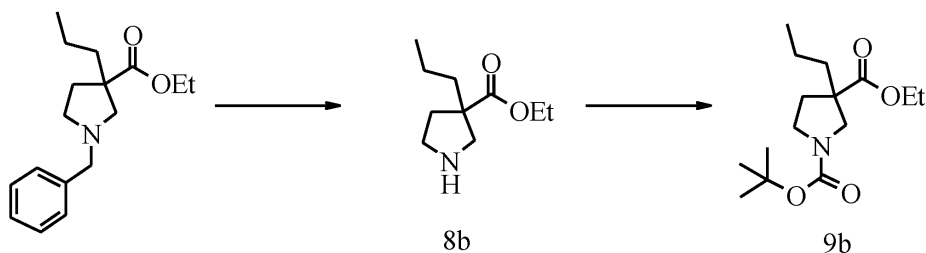


【 0 4 3 1 】

合成 1 4 : 先の工程 (合成 1 1) からの脱保護したピロリジン (8 b) の M e - T H F 溶液を、粗焼結フィルターを通して濾過し、0 に冷却し、そしてトリエチルアミン (Et_3N) 4 2 g を、ゆっくりと溶液に加えた。次に、二炭酸ジ-tert-ブチル (Boc_2O) 9 2 g の M e - T H F (2 0 0 mL) 溶液を、温度が 1 5 未満に維持されるようにゆっくりと反応混合物に加えた。添加が完了した後、反応混合物を、さらに 1 時間撹拌した。その間、反応物を穏やかに周囲温度まで温めた。G C 分析により示されたように反応の完了後、M e - T H F の大部分を、減圧下で除去し、そして M e O H 1 L を、残留物に加えた。残留 M e - T H F を、常圧蒸留によって共沸除去し、そして最終容量を、1 L に調整した。

【 0 4 3 2 】

【 化 1 5 2 】



【 0 4 3 3 】

合成 1 5 : 特に、(9 b) を、以下のようにして調製することができる。先の工程 (合成 9) からの粗生成物 (7 b) 7 . 1 g (2 2 . 7 mmol、8 8 % 純度、1 当量) を、エタノール 7 1 mL に溶解し、そして大気圧及び室温で、P d / C 7 1 0 mg を用いて水素化した。反応の完了後、反応混合物を脱気し、そして触媒を濾過した。粗生成物 (8 b) を、次の反応工程で直接使用した。エタノール 1 0 . 6 mL 中の Boc_2O 5 . 3 g (2 3 . 7 mmol、1 . 0 4 当量) の溶液を、濾液 (8 b) に加えた。反応の完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮し、そして油状残留物を、M T B E 2 1 mL に溶かした。溶液を、0 . 2 5 M H C l 水溶液 7 mL、続いて水 7 mL で洗浄した。有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物 (9 b) 6 g を黄色の油状物としておよそ 8 5 % 収率で得た。

【 0 4 3 4 】

合成 1 6 : より特には、(9 b) を、以下のようにして調製することができる。先の工

10

20

30

40

50

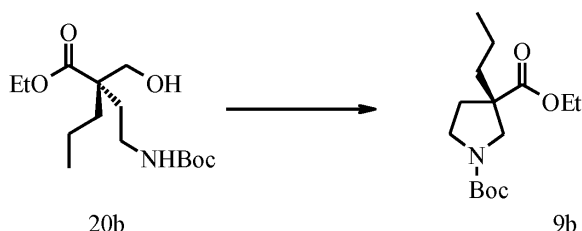
程（合成 8）からの粗生成物（7b） 11.5 g を、エタノール 115 mL に溶解し、そして室温及び大気圧で、10% Pd/C（2.7 mol% Pd） 1.15 g で水素化した。反応の完了後、溶液を、部分的に濃縮した。エタノール 58 mL 中の二炭酸ジ-tert-ブチル（8.93 g、40.5 mmol、当量 1.00）の溶液を、室温で 20 分かけて滴下した。反応の完了後、反応混合物を濃縮し、トルエン 35 mL に溶解した。溶液を、5% クエン酸水溶液 42 mL、半飽和 NaHCO₃ 水溶液 及び半飽和 NaCl 35 mL で順次洗浄した。有機相を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物（9b） 11.2 g を得た（92% 収率）。

【0435】

（S）-3-プロピル-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル（9b）

10

【化153】



【0436】

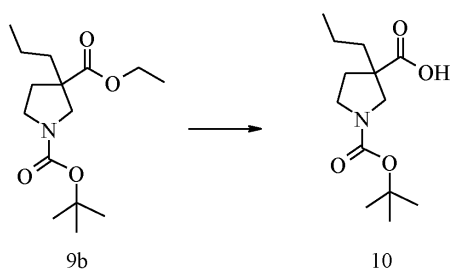
20

合成 17：先の工程（合成 40）からの粗生成物（20b） 500 mg を、トリフェニルホスフィン（PPh₃） 696 mg（2.5 mmol、1.8 当量）と共に、THF 20 mL に溶解した。ジエチルアゾジカルボキシレート（DEAD） 0.39 mL（2.4 mmol、1.7 当量）を、ゆっくりと加えた。混合物を、室温で 3 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー（SiO₂、AcOEt / ヘプタン 1 : 4）により精製して、期待される生成物（9b） 113 mg を得た。

【0437】

3-プロピル-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル（10）

【化154】



30

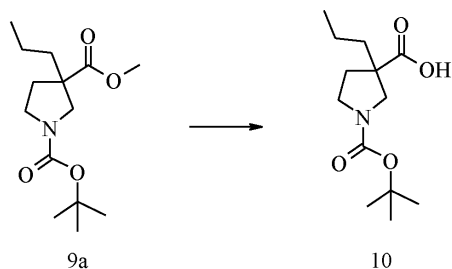
【0438】

合成 18：先の工程（合成 14）からの粗エステル（9b）の MeOH 溶液を、周囲温度に冷却し、そして 50% NaOH 水溶液 100 mL を、注意深く加えた。反応混合物を、65 °C で 6 時間加熱した。反応の完了後、還流冷却器を蒸留ユニットに変え、そして MeOH の大部分を、大気圧で留去した。反応混合物を、周囲温度に冷却し、そしてさらなる水道水（500 mL）を加えた。そのようにして得た水溶液を、MTBE 500 mL で抽出した。水層を分離し、そして 12N HCl 約 100 mL で注意深く酸性化し、そして MTBE 1 L で抽出した。

40

【0439】

【化 1 5 5】



【0 4 4 0】

10

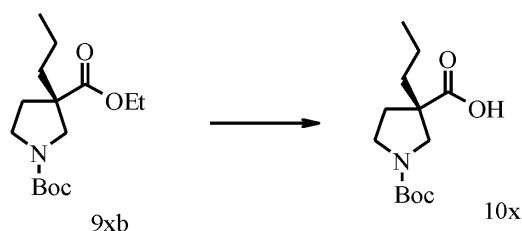
合成 19：代替的に、(10)を、以下のようにして調製することができる。エステル(9a) 516 g (1.81 mol、1当量)を、反応器に入れ、続いてメタノール 2.5 Lを入れた。32% NaOH 水溶液 452 g (335 mL、3.61 mmol、2当量)を加え、そして反応混合物を、55 で攪拌し(GC IPCによる反応完了まで、通常<4時間)、次に室温で一晩攪拌した。水 2 Lを加え、そしてメタノールを、減圧下で蒸留した(60 / 150 mbar)。得られた溶液を、水 2 L及び酢酸イソプロピル 2 L中のクエン酸(500 g)からなる混合物に10~15 で加えた。有機相を分離し、そして10% NaCl 水溶液 1 Lで2回洗浄した。水相を、酢酸イソプロピル 1 Lで順次再抽出した。有機相を合わせ、そして部分的に濃縮した。NaCl 残留物を濾別し、そして濾液をさらに濃縮して、粗(10) 498 gを粘性油状物として(静置して結晶化させた)定量的収率で得た。

20

【0 4 4 1】

(S)-3-プロピル-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル(10x)

【化 1 5 6】



30

【0 4 4 2】

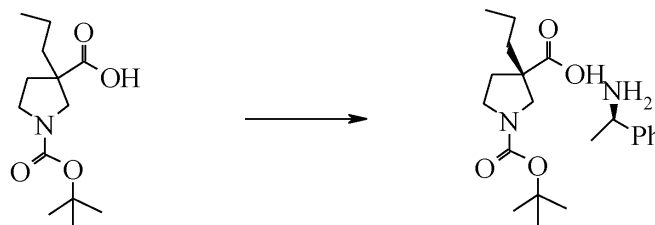
合成 20：先の反応(合成 17)からのエステル 9xb 100 mg (0.33 mmol、1当量)を、エタノール 2 mLに溶解した。3N NaOH (0.66 当量、2当量) 222 μLを加え、そして55 で加熱することによって加水分解した(酸性マイクロ処理及びジアゾメタンを用いた誘導体化の後、GCによるIPC)。反応混合物を、室温に冷却し、そして0.1M HClで酸性化した。混合物を、AcOEtで2回抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、無色の油状物(10x) 22 mgを得た。

40

【0 4 4 3】

(S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-プロピル-ピロリジン-3-カルボキシラート(R)-1-フェニル-エチル-アンモニウム(11)

【化 1 5 7】



【 0 4 4 4 】

合成 2 1 : 先の工程 (合成 1 8) からの粗酸 (1 0) の M T B E 溶液を、減圧下で最少容量まで濃縮し、そしてヘプタン 3 5 0 mL を加えた。次に、溶液を、大気圧で蒸留して (7 0)、残留 M T B E を除去し、そして粗焼結漏斗を通して濾過した。そのようにして得た溶液を、5 5 に温め、そして (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン 2 6 g を注意深く加えた。添加を完了した後、所望のジアステレオマー塩 2 . 0 g を、種晶として加えた。そのようにして得た混合物を、穏やかに攪拌しながら 1 8 ~ 2 4 時間熟成させた。この期間の最後に、混合物を冷却し、そして濾過し、そして氷冷ヘプタン 2 0 0 mL で洗浄して、所望のジアステレオマー塩 (1 1) 4 7 . 6 g を 9 7 % 鏡像体過剰率 (e e) で得た。

10

【 0 4 4 5 】

合成 2 2 : 代替的に、(1 1) を、以下のようにして調製することができる。合成 1 9 からの粗酸 (1 0) 4 9 8 g (1 . 8 mol、1 当量、エステル (9 a) から 1 0 0 % 収率として得た) を、酢酸イソプロピル 2 . 5 L に溶解した。溶液を、およそ 5 0 に加熱し、そして (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン 1 3 1 g (1 3 8 mL、1 . 0 8 mol、0 . 6 当量) を加えた。結晶化を、種晶を接種することによって誘導し、そして懸濁液を、5 0 で一晩攪拌し、次に室温に冷却し、そして 4 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、そしてフィルターケーキを、酢酸イソプロピル 5 0 0 mL で洗浄した。結晶を、減圧下、5 0 で一晩乾燥させて、アミン塩 (1 1) 4 3 5 g を 3 8 % 収率及び 9 7 . 5 : 2 . 5 ジアステレオマー比で得て、粗 (1 1) 4 9 8 g を粘性油状物として (静置して結晶化させた) 定量的収率で得た。

20

【 0 4 4 6 】

種晶 : 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - プロピルピロリジン - 3 - カルボン酸 (4 7 g、1 7 4 mmol、1 当量、9 6 % 純度 残留溶媒について補正した) を、反応器に入れ、続いて i P r O A c (2 2 0 g、2 5 3 mL) を入れた。混合物を 5 0 に加熱して、溶液を得て、そして (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン (1 2 . 9 g、1 3 . 6 mL、1 0 5 mmol、0 . 6 当量) を加えた。

30

【 0 4 4 7 】

得られた溶液の 1 mL サンプルを、反応器から除去した。ヘプタン 2 mL を加え、そして溶液を、ロータリーエバポレーターにかけた。ヘプタン 2 mL を加え、そして溶液を、ロータリーエバポレーターにかけた。ヘプタン 1 . 5 mL を加え、そして得られた溶液を、パスツールピペットでスクラッチした。溶液を、懸濁液を得るまで攪拌した。

40

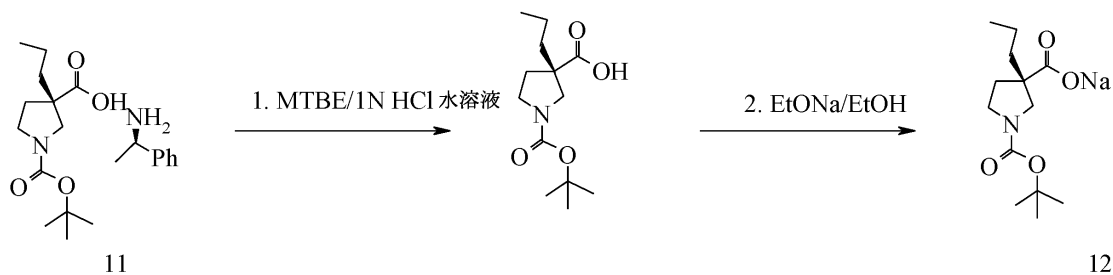
【 0 4 4 8 】

懸濁液を、反応器に戻して結晶化を開始した。得られた懸濁液を、5 0 で 1 7 時間攪拌し、室温に 3 時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、i P r O A c (8 7 . 0 g、1 0 0 mL) で洗浄し、そして一定重量まで 1 0 mbar / 5 5 で乾燥させて、生成物 2 6 . 9 g を白色の粉末として得た。

【 0 4 4 9 】

(S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステルナトリウム塩 (1 2)

【化 1 5 8】



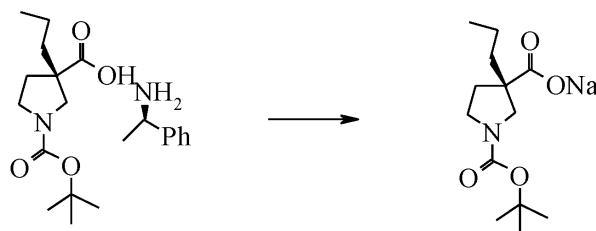
【 0 4 5 0】

10

合成 23: (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン塩 (11) (38 g、0.1 mol) を、MTBE (300 mL) に懸濁し、そして次に 1N HCl 水溶液 (200 mL) を加えた。反応混合物を、0.5 時間撹拌した。有機層を、1N HCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、そして室温で 21% ナトリウムエタノレート/エタノール (EtONa/EtOH) 溶液 (37.5 mL、1.0 当量) で処理した。このスラリーを、2 時間撹拌し、濾過し、そして MTBE ですすぎ、そして真空オープン内、40℃ で 16 時間乾燥させた。これにより、白色の固体 (12) 26.5 g を得た。(95%、99.24% ee)。

【 0 4 5 1】

【化 1 5 9】



20

【 0 4 5 2】

合成 24: 代替的に、(12) を、以下のようにして調製することができる。アミン塩 (11) 250 g (660 mmol、1 当量) を、イソプロパノール 1.4 L に懸濁した。メタノール中の 2M NaOH 溶液 350 mL を加えた。室温で 1~2 時間後 (懸濁液は通常、ほぼ清澄な溶液に変わり、その後、結晶化が始まる)、溶媒およそ 700 mL を蒸留した (60℃ / 減圧; およそ 8~12% m/m 残留メタノール)。イソプロパノール 1.4 L 及び水 20 mL の混合物を加え、そして懸濁液を、室温で一晩撹拌した (KFT により、およそ 1.4% m/m 水)。懸濁液を濾過し、そしてイソプロパノール 300 mL で洗浄した。結晶を、50℃ / < 10 mbar で乾燥させて、ナトリウム塩 (12) 167 g を白色の粉末としておよそ 90% 収率及び 99.3:0.7 エナンチオマー比で得た。生成物 (12) は、およそ 0.2~0.4% m/m イソプロパノール及び 0.2~0.3% m/m 水を含むことができる。

30

【 0 4 5 3】

合成 25: 代替的に、(12) を、以下のようにして調製することができる。アミン塩 (11) (15 g、39.6 mmol、当量 1.00) を反応器に入れ、続いてメタノール (39.6 g、50 mL) を入れた。清澄な溶液を得た。25℃ で 10 分後、MeOH 中の 2M NaOH (20.8 mL、41.6 mmol、当量 1.05) を加えて、僅かに混濁した溶液をもたらした。25℃ で 15 分後、反応器から放出し、そして 500 mL 容量のフラスコ内へとエタノール (78.9 g、100 mL) で洗浄した。溶液を、55℃ / およそ 150 mbar で濃縮し (およそ 60 g まで、明懸濁液を得た)、そしてさらにエタノール 125 mL で 2 回溶媒交換して、非常に粘稠な懸濁液をもたらした (M = およそ 90 g)。懸濁液を、ジャケット付き反応器に戻した。エタノール (39.4 g、50 mL) を加えた (総反応容量: およそ 160 mL)。懸濁液を、50℃ に加熱し、そして 5 時間かけて 25℃ に冷却し、次に 20 時間撹拌した。懸濁液を濾過し、そして氷冷エタノール 25 mL で洗浄し、そ

40

50

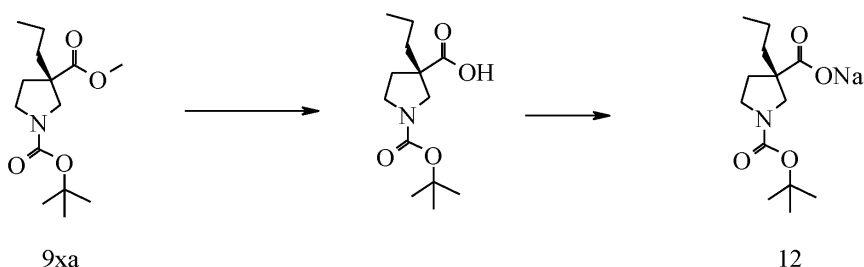
して 10 mbar / 55 で乾燥させて、ナトリウム塩 (12) 6.35 g を得た (57 % 収率)。0 での単離を用いた類似プロトコル: 61 % 収率。

【0454】

合成 26: 代替的に、(12) を、以下のようにして調製することができる。アミン塩 (11) (15 g、39.6 mmol、当量 1.00) を、ジャケット付き反応器に入れ、続いてメタノール (39.6 g、50.0 mL) を入れた。清澄な溶液を得た。25 で 10 分後、MeOH 中の 2M NaOH (20.8 mL、41.6 mmol、当量 1.05) を加えて、僅かに混濁した溶液をもたらした。25 で 15 分後、反応器から 500 mL 容量のフラスコ内に放出した。溶液を、55 / およそ 200 ~ 150 mbar で、i-PrOH (合計 195 g、250 mL) と共沸して、そしておよそ 70 g まで濃縮した。懸濁液を、ジャケット付き反応器に戻し、そして i-PrOH (62.4 g、80 mL) を加えて、質量をおよそ 130 g に調整した (反応容量 およそ 160 mL)。懸濁液を 50 に加熱し、そして 5 時間かけて 25 に冷却し、次に 25 で 10 時間攪拌し、濾過し、i-PrOH (19.5 g、25 mL) で洗浄し、そして乾燥させて (50 / 10 mbar)、ナトリウム塩 (12) 9.4 g を得た (85 % 収率)。

【0455】

【化 160】



【0456】

合成 27a: 代替的に、(12) を、以下のようにして調製することができる。(R) - ピロリジンエステル (9xa) 8.4 g (27.6 mmol、1 当量) を、メタノール 50 mL に溶解した。32 % NaOH 水溶液 5.1 mL (55.1 mmol、2 当量) を加え、そして反応物を、55 ~ 60 に加熱した。反応の完了後 (通常 5 時間以内に完了する、GC IPC)、水 50 mL を加え、そしてメタノールを、減圧下、40 で蒸留した。反応混合物を、25 % HCl 水溶液 7.4 mL (61 mmol、2.2 当量) で酸性化し、そして酢酸エチル 50 mL で 3 回抽出した。合わせた有機相を、飽和 NaCl 水溶液 50 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗酸 ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル) 10x 7.04 g を明橙色の油状物として得た (95 % 収率 内部標準を用いた NMR による)。

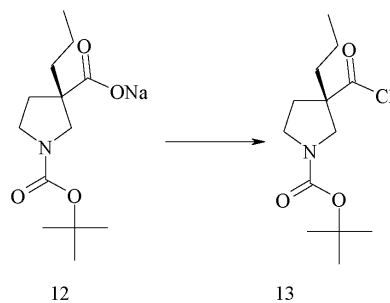
【0457】

合成 27b: ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル) 6.9 g を、イソプロパノール 50 mL に溶解した。メタノール中の 2M NaOH 12.5 mL (25 mmol、0.91 当量) を加えた。ナトリウム塩 (12) の結晶化は、およそ 10 分後に始まり、そして懸濁液を、室温で 2 時間攪拌した。メタノールを、イソプロパノールとの溶媒交換によって除去した (50 / 減圧、イソプロパノール 50 mL で 3 回)。容量を、およそ 100 mL に調整し、そして懸濁液を、室温で一晩攪拌した。懸濁液を、0 ~ 5 に 1 時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、氷冷イソプロパノール 10 mL で洗浄し、そして結晶を、一定重量まで乾燥させて、ナトリウム塩 (12) 6 g をおよそ 80 % 収率及びキラル GC により > 99.8 % e.e で得た。

【0458】

((S) - 3 - クロロカルボニル - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (13))

【化 1 6 1】



10

【0 4 5 9】

合成 28 : ナトリウム塩 (1 2) 6 0 g (2 1 5 mmol、1 当量) を、トルエン 4 5 0 mL に懸濁する。ジメチルホルムアミド (DMF) 3 0 0 μ L (3 . 9 mmol、0 . 0 2 当量) を加え、そして懸濁液を、0 ~ 5 に冷却した。トルエン 1 5 0 mL 中の塩化オキサリル 2 8 . 5 g (2 2 6 mmol、1 . 0 5 当量) の溶液を、3 0 ~ 7 0 分かけて滴下し、その間に、ほぼ清澄な溶液を得た。反応混合物を、0 ~ 5 でおおよそ 1 時間攪拌し、2 時間かけて室温まで温め、そしてその温度で一晩攪拌した (IPC GC : 1 ~ 2 % 出発物質、9 5 . 5 % 誘導体化酸塩化物 (1 3))。

【0 4 6 0】

合成 29 : 代替的に、(1 3) を、以下のようにして調製することができる。ナトリウム塩 (1 2) 2 0 g (7 1 mmol、1 当量) を、トルエン 2 0 0 mL に懸濁した。DMF 1 0 9 μ L (1 . 4 mmol、0 . 0 2 当量) を加え、そして懸濁液を、0 ~ 5 に冷却した。塩化オキサリル 6 . 5 mL (7 3 . 9 8 mmol、1 . 0 5 当量) を、3 0 分かけて滴下し、この間に、ほぼ清澄な溶液を得た。反応混合物を、0 ~ 5 でおおよそ 1 時間攪拌し、室温に温め、そしてその温度で一晩攪拌した (誘導体化後、IPC GC)。

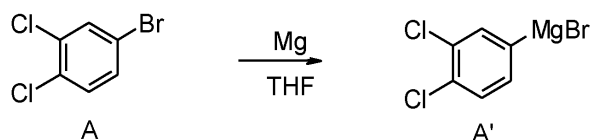
20

【0 4 6 1】

(S) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 4)

a) グリニャール形成 (A ')

【化 1 6 2】



30

【0 4 6 2】

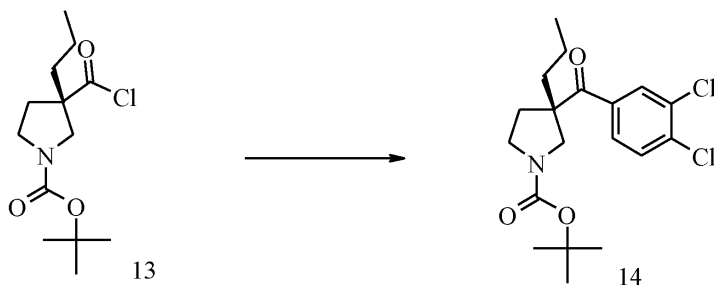
合成 30 : Mg 6 . 8 g (2 7 9 mmol、1 . 3 当量) を、THF 6 0 mL に懸濁した。懸濁液を、4 0 に加熱し、そして THF 2 0 0 mL 中の 3 , 4 - ジクロロプロモベンゼン (A) 7 0 . 5 g の 2 % の溶液を加えた (グリニャールが数分間以内に始まった)。発熱が終わった後、残留臭化アリール溶液を、2 時間かけて加えた。反応混合物を、4 0 で 1 時間攪拌し (完了に続いて GC IPC)、次に室温に冷却した。

40

【0 4 6 3】

b) グリニャール付加

【化 1 6 3】



【0 4 6 4】

10

合成 3 1 : 酸塩化物 (1 3) 溶液 (合成 2 8) を 3 回脱気し、そして N , N , N ' , N ' , N '' - ペンタメチルジエレントリアミン (P M D T A) 5 5 . 8 g (3 2 2 mmol 、 1 . 5 当量) を加えた。明懸濁液を、4 0 ~ 4 5 ° に加熱し、そしてグリニャール溶液 (A ') (合成 3 0) を、1 . 5 時間かけて滴下した。1 時間の付加反応時間の後 (I P C < 2 % 酸塩化物が検出された) 、反応混合物を、室温に冷却した。2 M H C l 水溶液 5 0 0 mL 、飽和 N a C l 水溶液 3 0 0 mL 及びエタノール 3 0 0 mL を加えた。有機相を分離し、そして 2 M H C l 水溶液 5 0 0 mL 、飽和 N a C l 水溶液 3 0 0 mL 及びエタノール 3 0 0 mL からなる混合物で洗浄した。有機相を、1 M N a O H 水溶液 4 0 0 mL で洗浄し、そして 1 0 % N a C l 水溶液 1 5 0 mL で 2 回洗浄した。有機相を、減圧下で濃縮して油状物にし、トルエン 1 0 0 mL に溶かし、そして再び濃縮して、粗 (1 4) 8 7 g を 8 0 a % 純度で得た。

20

【0 4 6 5】

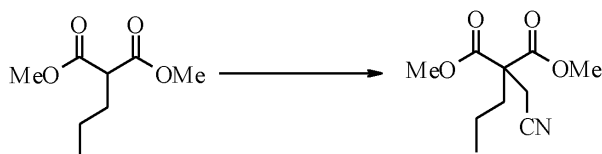
合成 3 2 : 代替的に、(1 4) を、以下のようにして調製することができる。酸塩化物 (合成 2 9) 溶液 (1 3) を、3 回脱気した (真空 / 窒素サイクル) 。塩化銅 (C u C l) 7 1 . 2 mg (0 . 7 mmol 、 0 . 0 1 当量) を加え、そして反応混合物を、0 ~ 2 ° に冷却した。3 , 4 - ジクロロフェニル - M g B r (A ') 1 . 3 5 当量 (T H F 中のおよそ 1 M 溶液として) を、温度を 0 ~ 5 ° に維持しながら、6 0 分かけて滴下した。0 ~ 5 ° で 1 時間後 (完了を G C によって監視した) 、反応を、2 0 ~ 2 5 ° で 2 M H C l 水溶液 1 2 3 mL の添加によって、クエンチした。水相を分離し、そしてトルエン 5 0 mL で抽出した。有機層を、1 : 1 飽和 N H 4 C l 水溶液 / 飽和 N a H C O 3 水溶液混合物 1 0 0 mL で 2 回、次に 1 M N a O H 水溶液 5 0 mL 及び半飽和 N a C l 水溶液 5 0 mL で順次洗浄した。有機相を合わせ、そして濃縮乾固して、粗 (1 4) 3 1 . 5 g (およそ 8 0 % m / m 純度) を得た。

30

【0 4 6 6】

2 - シアノメチル - 2 - プロピル - マロン酸ジメチルエステル (1 6 a)

【化 1 6 4】



40

【0 4 6 7】

合成 3 3 : K O t B u 7 1 . 6 g (6 2 5 mmol 、 1 . 1 当量) を、T H F 4 0 0 mL に懸濁し、そして 0 ~ 5 ° に冷却した。T H F 2 0 0 mL 中の溶液中 2 - プロピルマロン酸ジメチルエステル (1 5) 1 0 0 g (5 6 8 mmol 、 1 当量) を、温度を 1 0 ° 未満に維持しながら、3 0 分かけて滴下した。黄色の白濁した懸濁液を温め、そして室温で 1 時間攪拌し、そして 0 ° に冷却した。T H F 2 0 0 mL 中の溶液中アセトニトリル 5 2 . 5 g (6 8 2 mmol 、 1 . 2 当量) を、温度を 1 0 ° 未満に維持しながら、3 0 分かけて滴下した。懸濁液を温め、そして室温で 2 時間攪拌した (G C による I C P) 。水 1 L を、続いてヘプタン 5 0 0 mL を加えた。水相を分離し、そして酢酸エチル 4 0 0 mL で 2 回抽出した。

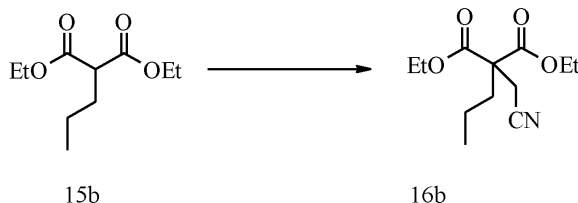
50

有機相を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濾過した。得られた暗褐色の溶液を、 SiO_2 を通して濾過し（およそ70g、 SiO_2 ベッドを酢酸エチルで洗浄した）。得られた明黄色の溶液を、減圧下で濃縮して、粗生成物114gを得た（88%収率、GCによる93a%純度について補正した）。粗生成物を、蒸留により精製して（およそ0.5mbar / 95 ~ 99）、69%収率及びGCによる99a%純度で生成物84gを得ることができる。MS: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 213.0999（実測値）/ 213.1001（計算値）。

【0468】

2 - シアノメチル - 2 - プロピル - マロン酸ジエチルエステル (16b)

【化165】



10

【0469】

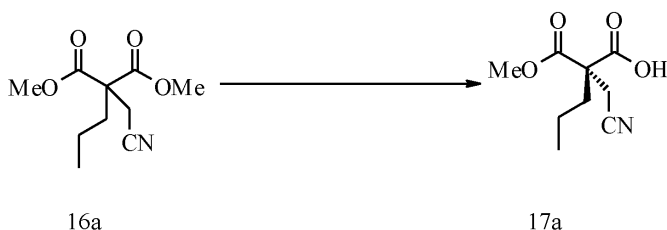
合成34: THF 100mL中の2 - プロピル - マロン酸ジエチルエステル (15b) 50g (242mmol、1当量)の溶液を、温度を0 ~ 10 の間を維持しながら、THF 200mL中のKOtBu 30.5g (2667mmol、1.1当量)の混合物に15分かけて滴下した。冷却浴を取り外し、そして反応混合物を、室温に1時間温め、そして再び0 ~ 2 に冷却した。22.4g (291mmol、1.2当量)の溶液を、温度を< 10 に維持しながら、30分かけて滴下した。添加後、反応混合物を室温に温め、そして2時間攪拌した (GCによるIPC)。水 1Lを加え、そしてヘプタン200mLを加えた (水相pH: 8)。有機相を分離し、そして水相を、AcOEt 200mLで2回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物 (16b) 58gを得た。粗生成物を、蒸留により精製して (0.3mbar、およそ150)、生成物 (16b) 51gを無色の油状物として得た (84%収率、GCによる96a%純度)。MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 241.1311 (実測値) / 241.1314 (計算値)。

20

【0470】

(S) - 2 - シアノメチル - 2 - プロピル - マロン酸モノメチルエステル (17a)

【化166】



30

【0471】

合成35: 2 - シアノメチル - 2 - プロピル - マロン酸ジメチルエステル (16a) 11.60g (52.78mmol; 97%)を、テトラヒドロフラン 11.6mLで希釈した。基質溶液の、ブタ膵臓からのリパーゼ (Pancreatic Enzyme Concentrate - High Lipase PCN 1208H15B; Scientific Protein Laboratories P.O. Box 158 Waunakee, Wisconsin 53597-0158, US) 5.8gを含有する30の0.03M トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン緩衝液pH 8.1 (92.8mL、1N HClで調整した)への添加により、加水分解が始まった。激しく攪拌したエマルションのpHを、30での1.0M NaOH溶液の自動添加 (pHスタット)によって、8.1で一定に保った。24時間後、95%を超える転換度に達し、40時間後、合計56.06mLの1.0M NaOH溶液 (56.00mmol、1.06当量)の最終消費に達した。暗黄色の混濁した反応溶液を、冷えるにまかせ、そしてそのpHを、濃硫酸を加えることによって2.0に調整した。それに続

40

50

くDicalite（登録商標）30 g 及び酢酸エチル100 mLの反応混合物への添加により、15分間の攪拌の間、変性酵素の吸着が可能になった。100 g Dicalite（登録商標）ベッドを通す濾過により、酵素を効率的に除去した。フィルターを、酢酸エチルで洗浄した。濾液の自発的相分離後、残留水相をさらに、酢酸エチル100 mLで2回抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、そしてその後、高真空で一晩乾燥させて、(S)-2-シアノメチル-2-プロピル-マロン酸メチルエステル(17a) 10.72 (97.1%純度; 99%収率)を明褐色の固体として得た。分析：エナンチオマー過剰率：98.4% ee (化合物をジアゾエタンでエチル化した。GC方法：カラム：BGB-175; 3.0 mm x 0.25 mm; 温度勾配：最初 100、勾配1 2 /分~130、勾配2 0.5 /分~138、勾配3 25 /分~200、1.52分間不変、合計実行時間35分間; H₂ (120 hPa); 注入：200; 検出：220。保持時間：(R)-一酸(エチルエステルとして) 25.99分、(S)-一酸(エチルエステルとして) 26.24分、ジメチルエステル 27.21分; [α]_D = -4.94° (CHCl₃中1.00)。MS: [M-H]⁻ = 198.4

【0472】

(S)-2-シアノメチル-2-プロピル-マロン酸モノエチルエステル(17b)

【化167】



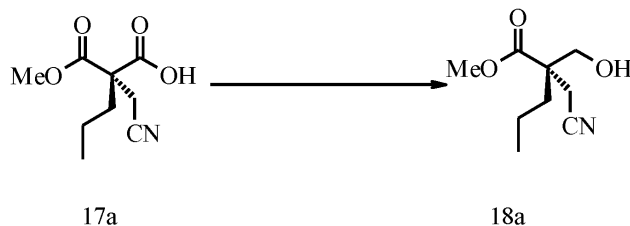
【0473】

合成36：2-シアノメチル-2-プロピル-マロン酸ジエチルエステル(16b) 14.00 g (58.02 mmol; 99.9%)を、テトラヒドロフラン14.0 mLで希釈した。基質溶液の、ブタ膵臓からのリパーゼ(Pancreatic Enzyme Concentrate - High Lipase PCN 1208H15B; Scientific Protein Laboratories P.O. Box 158 Waunakee, Wisconsin 53597-0158, US) 7.0 gを含有する30の0.03 M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン緩衝液pH 8.1(112 mL、1 N HClで調整した)への添加により、加水分解が始まった。激しく攪拌したエマルションのpHを、30での1.0 M NaOH溶液の自動添加(pHスタット)によって、8.1で一定に保った。50時間後、完全転換、合計63.99 mLの1.0 M NaOH溶液(63.93 mmol、1.1当量)の最終消費に達した。67時間後、黄色を帯びた混濁した反応溶液を、冷えるにまかせ、そしてそのpHを、濃硫酸を加えることによって1.8に調整した。それに続くDicalite（登録商標）35 g 及び酢酸エチル100 mLの反応混合物への添加により、15分間の攪拌の間、変性酵素の吸着が可能になった。100 g Dicalite（登録商標）ベッドを通す濾過により、酵素を効率的に除去した。フィルターを、酢酸エチルで洗浄した。濾液の自発的相分離後、残留水相をさらに、酢酸エチル100 mLで2回抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、そしてその後、高真空で一晩乾燥させて、(S)-2-シアノメチル-2-プロピル-マロン酸エチルエステル(17b) (94.7%純度; 93.6%収率) 12.23を橙色の粘性油状物として得た。分析：エナンチオマー過剰率：99.4% ee (化合物をジアゾメタンでメチル化した。GC方法：カラム：BGB-175; 3.0 mm x 0.25 mm; 温度勾配：最初 100、勾配1 2 /分~130、勾配2 0.5 /分~138、勾配3 25 /分~200、1.52分間不変、合計実行時間35分間; H₂ (120 hPa); 注入：200; 検出：220。保持時間：(S)-一酸(メチルエステルとして) 25.99分、(R)-一酸(メチルエステルとして) 26.36分、ジエチルエステル 26.65分; [α]_D = -6.17° (CHCl₃中1.00); 絶対配置をX線単結晶分析によって確定した。MS: [M-H]⁻ = 212.5

【0474】

(S)-2-シアノメチル-2-ヒドロキシメチル-ペンタン酸メチルエステル(18a)

【化168】



10

【0475】

合成37：酸(17a) 10g(50mmol、1当量)を、THF 76mLに溶解した。N-メチルモルホリン 5.44g(52.7mmol、1.05当量)を加え、そして溶液を、0℃に冷却した。クロロギ酸イソブチル(IBC) 7.06mL(52.7mmol、1.05当量)を、温度を5℃未満に維持しながら、10分かけて滴下した。懸濁液を、0℃で1時間攪拌し、そしておよそ-78℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄) 1.98g(50mmol、1当量)を加えた。-78℃で1時間後、メタノール 10.2mL(251mmol、5当量)を、温度を-70℃未満に維持しながら、1時間かけて加えた。-78℃でさらに1時間後(シリル化による誘導体化後、GCによるIPC)、酢酸 14.4mL(251mmol、5当量)を加え、冷却浴を取り外し、そして反応混合物を、10℃に30分かけて温めた。水 200mLを加えた。混合物を、酢酸エチル 50mLで3回抽出した。有機相を合わせ、そして飽和NaHCO₃水溶液 300mLで洗浄した。重炭酸塩相を、酢酸エチル 50mLで再抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物(18a) 8.7gを黄色の油状物として77%収率で得た(定量GC分析によって84%純度について補正した)。MS: C₉H₁₅N₃O₃: 185.105(実測値)/185.105(計算値)。

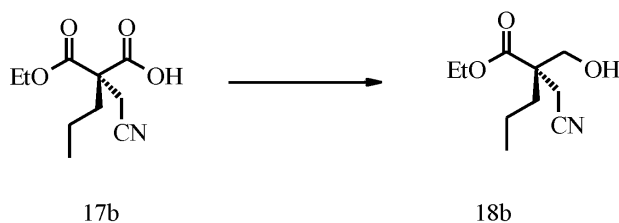
20

【0476】

(S)-2-シアノメチル-2-ヒドロキシメチル-ペンタン酸エチルエステル(18b)

30

【化169】



【0477】

合成38：第一反応器内で、一酸モノエステル(17b) 5g(22.5mmol、1当量)を、THF 50mLに溶解した。溶液を、室温に冷却し、そしてN-メチルモルホリン 2.8mL(24.8mmol、1.1当量)を、続いてIBC 3.3mL(24.8mmol、1.1当量)を加えて、そして混合物を、0~5℃で1時間攪拌した。第二反応器内で、NaBH₄ 1.8g(45mmol、2当量)を、THF 46mLに懸濁した。懸濁液を、-78℃に冷却し、そしてMeOH 23mLを加えた。この懸濁液に、第一反応器からの反応混合物を少量ずつ加えた。-78℃で2時間の反応後、酢酸 26mLを、続いて500mLを加えた(室温に温める)。混合物を、AcOEt 100mLで2回抽出した。有機相を合わせ、飽和NaHCO₃で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物 4.4gを黄色の油状物として得た。粗生成物(18b)を、クロマトグラフィー(SiO₂、AcOEt/ヘプタン 1:1.5)により精製して、生成物

40

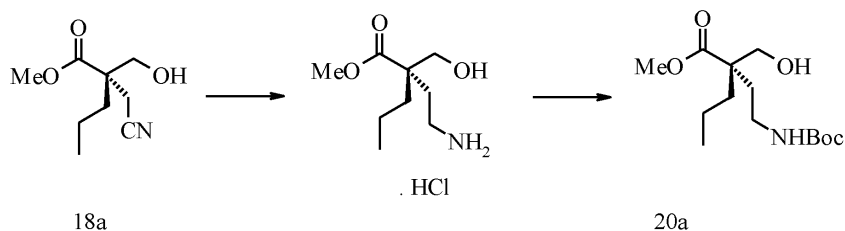
50

(18b) 3.3 g を 73 % 収率で得た。MS: $[M+H]^+ = 200$; $[M+NH_4]^+ = 217$, 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -8.95$ (MeOH中、 $c = 0.995$)。

【0478】

(S)-N-Boc-2-(2-アミノ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-ペンタン酸メチルエステル(20a)

【化170】



10

【0479】

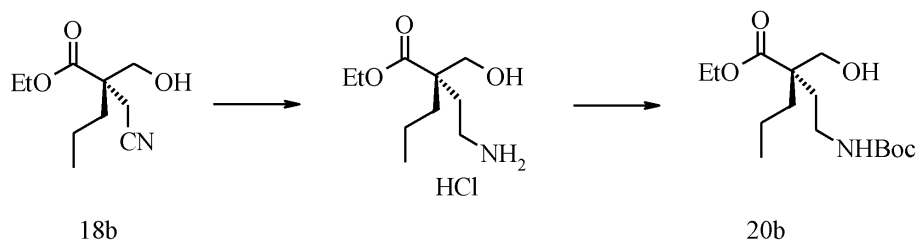
合成39: ニトリル(18a) 8 g (36 mmol、84 % 純度、1 当量)を、メタノール80 mL中、5 % Pt / C (3 mol % Pt) 4.55 gで、36.5 % HCl 水溶液 4.27 g (1.18 当量)の存在下、50 / 10 bar H_2 で一晩水素化した。反応混合物を冷却し、濾過して、粗(19a)を得た。二炭酸ジ-tert-ブチル(Boc₂O) 8.48 g (38.1 mmol、1.05 当量)及びトリエチルアミン(109 mmol、3 当量) 15.2 mLを加えた。1時間の反応後、反応混合物を、減圧下で濃縮した。水 250 mLを加え、そして混合物を、酢酸エチル 50 mLで3回抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして一定重量まで減圧下で濃縮して、生成物(20a) 10.6 gを得た(92 % 収率 内部標準を用いたNMRによる91 % 純度について補正した)。 $[M+H]^+ = 290.2$ $[M+NH_4]^+ = 307.2$ $[M+Na]^+ = 312.2$ 。

20

【0480】

(S)-N-Boc-2-(2-アミノ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-ペンタン酸エチルエステル(20b)

【化171】



30

【0481】

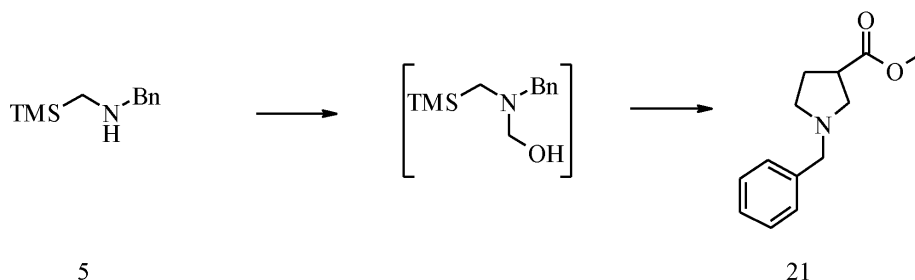
合成40: エステルニトリル(18b) 2 g (10 mmol、1 当量)を反応器に、エタノール40 mL及びPtO₂ (15 mol % PtO₂) 425 mgと共に入れ、続いて37 % HCl 水溶液 0.94 mL (11 mmol、1.1 当量)を入れた。そのニトリルを、50 bar / 100 で水素化した。反応の完了後、反応混合物を脱気し、そして室温に冷却し、濾過した。触媒を、エタノール40 mLで洗浄した。粗アミノエステル生成物溶液(19b)に、Boc₂O 2.46 g (1.1 当量)、続いてEt₃N 4.2 mL (3 当量)を加えた。室温で1時間の反応後、反応混合物を濃縮した。水を加え、そして得られた混合物を、AcOEt 50 mLで3回抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーターにかけ、続いて高真空乾燥させて、Boc-エステル生成物(20b) 3.1 gを得た。MS: C₁₅H₂₉NO₅: 303.2052 (実測値) / 303.2046 (計算値)、旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -1.51$ (MeOH中 $c = 0.996$)

40

【0482】

1-ベンジル-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル(21)

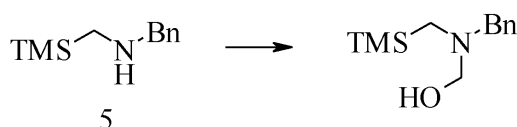
【化 1 7 2】



【0 4 8 3】

合成 4 1 : 反応器 A :

【化 1 7 3】



ベンジル - トリメチルシラニルメチル - アミン (5) (1 0 0 g、5 1 7 mmol、1 当量) を、1 L 容量ジャケット付き反応器に入れ、続いて T H F 4 0 0 mL を入れた。反応温度を、1 5 に設定し、そして 3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (5 3 mL、6 4 7 mmol、1 . 2 5 当量) 溶液を、温度を < 3 0 に維持しながら、およそ 1 0 分かけて滴下した。

【0 4 8 4】

反応器 B : 別個の反応器内に、T H F 4 0 0 mL を入れ (T j = 2 5)、続いて N - メチルモルホリン (2 . 8 5 mL、2 6 mmol、0 . 0 5 当量)、トリフルオロ酢酸 (T F A) (1 mL、1 3 mmol、0 . 0 2 5 当量) 及びアクリル酸メチル (5 6 . 5 mL、6 2 1 mmol、1 . 2 当量) を入れた。溶液を、5 0 ~ 5 5 に加熱し、そして反応器 A からの溶液を、およそ 5 0 分かけて滴下した。添加終了のおよそ 3 0 分後 (I P C による判断で反応完了)、反応器を室温に冷却し、そして溶液を、およそ 5 0 0 mL まで濃縮した。ヘプタン 2 5 0 mL を加え、そして有機相を、水 2 5 0 mL で 2 回洗浄した。有機相を、M g S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して (1 0 ~ 2 0 mbar まで下げた、4 5)、粗生成物 (2 1) 1 0 8 g を得た (9 0 % 収率)。

【0 4 8 5】

合成 4 2 : 代替的に、(2 1) を、以下のようにして調製することができる。パラホルムアルデヒド (1 . 7 2 g、5 4 . 3 mmol) を反応器に入れ、続いて T H F 1 0 0 mL 及びベンジル - トリメチルシラニルメチル - アミン (5) (1 0 g、5 1 . 7 mmol) を入れた。1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (1 1 9 mg、1 3 0 μL、1 . 0 3 mmol) を、懸濁液に加えた。反応混合物を、室温で 1 . 5 時間攪拌し、その間に清澄な溶液を得た。この溶液を、T F A (3 0 1 mg、2 0 3 μL、2 . 5 9 mmol) 及びアクリル酸メチル (4 . 9 5 g、5 6 . 9 mmol) からなる混合物に 3 0 分かけて滴下した。反応の完了後 (G C 又は H P L C による I P C、およそ 3 ~ 5 時間)、反応混合物を、減圧下で濃縮した。油状残留物を、M T B E 2 5 mL に溶解し、そして水 6 0 mL (6 0 . 0 g、6 0 mL) で 2 回洗浄し、次に半飽和 N a H C O ₃ 水溶液 3 0 mL 及び半飽和 N a C l 水溶液 2 5 mL で洗浄した。有機相を、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物 (2 1) 1 0 . 4 g を得た (8 9 % 収率)。

【0 4 8 6】

合成 4 3 : 代替的に、(2 1) を、以下のようにして調製することができる。ベンジル - トリメチルシラニルメチル - アミン (5) (9 5 8 g、4 9 5 4 mmol、1 当量) を、1 6 L 容量のジャケット付き反応器に入れ、続いて T H F 5 . 3 L を入れた。反応温度を 2 5 に設定し、そして 3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (5 0 9 . 5 g、6 1 9 3 mmol、1 . 2 5 当量) 溶液を、1 5 ~ 3 0 分かけて滴下した。2 5 で 3 0 分後、アクリル酸

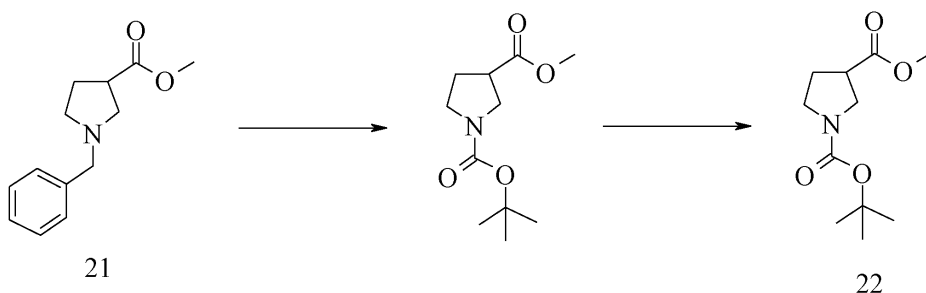
メチル (4 7 4 . 6 g 、 5 4 5 8 mmol 、 1 . 1 当量) を、 1 5 分かけて加えた。 T H F 4 8 0 mL 中のトリフルオロ酢酸 (1 6 mL 、 2 0 5 mmol 、 0 . 0 4 当量) からなる溶液を一度に加え、付加環化を誘発した。 2 5 ° で 1 7 時間後 (G C による I P C 、 反応は約 8 ~ 1 0 時間かった) 、反応混合物を、容量 4 ~ 5 L まで濃縮した (3 8 0 ~ 2 7 0 mbar / 5 0 °) 。トルエン 7 . 7 L を加え、そして混合物を、水 8 L で 4 回洗浄した。活性炭 (Norit S A I I 、 5 0 g) を、得られた有機相に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、そして濃縮して (7 mbar まで下げた / 5 0 °) 、粗生成物 (2 1) 1 . 0 6 8 kg を得た (およそ 9 0 % 収率) 。

【 0 4 8 7 】

ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (2 2)

10

【 化 1 7 4 】



20

【 0 4 8 8 】

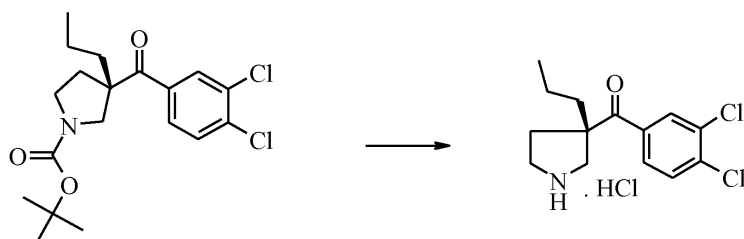
合成 4 4 : 先の工程 (合成 4 3) からの N - B n - ピロリジン (2 1) 1 kg (4 4 1 4 mmol 、 1 当量) を、メタノール 1 0 L に溶解し、そして大気圧で P d / C 1 0 1 g (P d 9 5 mmol 、 0 . 0 2 当量 、 1 0 % Degussa E101 N/D) で水素化した。反応の完了後、触媒を濾過し、そして溶液を、およそ 1 0 L まで濃縮した。メタノール 2 L を加え、そして一定容量で蒸留した。メタノール 2 . 4 L 中の B o c ₂ O 1 . 0 2 5 kg (4 6 0 3 mmol 、 1 . 0 5 当量) の溶液を、温度を 2 0 ~ 3 0 ° の間に維持しながら、 4 0 分かけて加えた。反応の完了後 (G C I P C) 、反応混合物を、減圧下で濃縮して (5 0 ° 、 3 0 0 ~ 1 7 mbar) 、 (2 2) 9 9 8 g を黄色の油状物として得た。トルエン 4 L を加え、そして溶液を、 0 . 5 M H C l 水溶液 1 . 6 L 及び 5 % N a H C O ₃ 水溶液 1 . 6 L で洗浄した。有機相を、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して (8 0 ~ 1 6 mbar 、 5 0 °) 、粗生成物 (2 2) 9 7 5 g を橙色の油状物として得た (9 8 . 6 a % G C 、 3 . 2 % 残留トルエン) 。

30

【 0 4 8 9 】

1 / 4 水和物としての (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩 (I)

【 化 1 7 5 】



40

【 0 4 9 0 】

合成 4 5 : 合成 3 1 からの粗 (1 4) を、トルエン 1 3 0 mL に溶解し、そして溶液を、トルエン 1 4 0 mL 及び 3 7 % H C l 水溶液 7 0 mL の混合物に 6 0 ~ 7 0 ° で滴下した (C O ₂ 形成、制御添加) 。 1 時間の反応後、反応混合物を、トルエンと共沸し (T r 最大 = 7 0 ° 、 T j 最大 = 1 2 0 ° 、減圧) 、そしておよそ 3 5 0 ~ 4 0 0 mL の容量に調整

50

した。酢酸エチル 700 mL 及び水 3.6 mL からなる混合物を、およそ 65 で加えた。溶液を、室温におよそ 1 時間かけて冷却し、その間に結晶化が始まった (約 45)。一晩攪拌した後、懸濁液を、0 ~ 5 に 2 時間冷却し、濾過し、そして酢酸エチル 200 mL で 2 回洗浄した。結晶を、酢酸エチル 250 mL に再懸濁し、55 で 2 時間温浸し、次に室温に冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル 200 mL で洗浄した。結晶を、減圧下、50 で乾燥させて、(I) の 1 / 4 水和物 54.4 g を白色の粉末として、そして 99.2 a % 純度 (HPLC) で得た。

【0491】

合成 46 : 代替的に、(I) の 1 / 4 水和物を、以下のようにして調製することができる。合成 32 からの粗 (14) を、トルエン 63 mL に溶解し、そして 37 % HCl 水溶液 24 mL を用いて 60 で脱保護した。反応の完了後、反応混合物を、トルエンと 50 ~ 60 で共沸乾燥させた (水及び過剰な HCl を除去するため)。溶液を、室温に冷却し、そして水 100 mL を加えた。水相を分離し、そしてトルエン 50 mL で洗浄した。水相を、トルエンと共沸乾燥させ、そして濃縮乾固して、(I) の 1 / 4 水和物 22.5 g を得た (およそ 90 % 収率)。I の 1 / 4 水和物を、温浸又は再結晶化によって、例えば、以下に記載する方法によって得ることができる。

【0492】

式 I の化合物無水物の 1 / 4 水和物形態への変換 :

式 I の化合物 (40 g、124 mmol、当量 1.00、無水物) を、酢酸エチル (340 mL)、エタノール (36 mL) 及び水 (0.6 mL) の混合物に室温で懸濁した。懸濁液を、40 に加熱し、そして酢酸エチル (20 mL)、エタノール (0.5 mL) 及び水 (0.6 mL) からなる混合物を、1 時間かけて加えた。懸濁液を、室温に 1 時間かけて冷却した。室温で一晩攪拌した後、懸濁液を、0 ~ 5 で 2 ~ 3 時間冷却し、濾過し、そして酢酸エチル (55 mL)、エタノール (5 mL) 及び水 (0.5 mL) の冷 (0 ~ 5) 混合物で洗浄した。フィルターケーキを、減圧下、50 で乾燥させて、生成物 38 g を 1 / 4 水和物 (1.5 % 水) として得た。

【0493】

(I) の 1 / 4 水和物の再結晶 :

(I) の 1 / 4 水和物 54.4 g を、エタノール 550 mL に室温で溶解した。溶液を濾過し、そして減圧下、60 で容量 140 mL まで濃縮した。容量を、酢酸エチルの添加によって 550 mL に調整した。残りのエタノールを、酢酸エチルと溶媒交換した (Tj = 60 / 減圧)。エタノール 55 mL を、Tr = 60 で、得られた懸濁液に加え、そうして溶液を得た。次に、水 1.5 mL を加え、そして溶液を、ゆっくりと室温まで冷却し、その間に結晶化が起こった。室温で一晩攪拌した後、懸濁液を、0 ~ 5 に 1 時間冷却し、そして濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル 50 mL 及びエタノール 5 mL の混合物で洗浄し、続いて酢酸エチル 50 mL で 2 回洗浄した。結晶を、減圧下、50で一晩乾燥させて、(I) の 1 / 4 水和物 48.9 g を白色の粉末として、かつ 99.7 a % 純度で得た。

【0494】

無水物形態の (3,4-ジクロロ-フェニル)-(S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩 (I)

【0495】

合成 48 : ナトリウム塩 (12) 50 g を、先に記載したように (合成 31 と同様に) 対応する酸塩化物 (13) に変換し、先に記載したように 3,4-ジクロロフェニル-MgBr (A') と反応させ、そして先に記載したとおりの方法に従って Boc 脱保護して、共沸乾燥後、橙色の混濁したトルエン溶液を得た (300 g、粗 (I) の KFT により含水率 < 0.1 %)。

【0496】

i) この粗 (I) の溶液 (合成 48) の 1 / 5 ((I) の最大理論的含有量 : 11.3 g) を、室温に冷却した。室温で一晩置いた後、得られた懸濁液を濾過し、AcOEt で洗

10

20

30

40

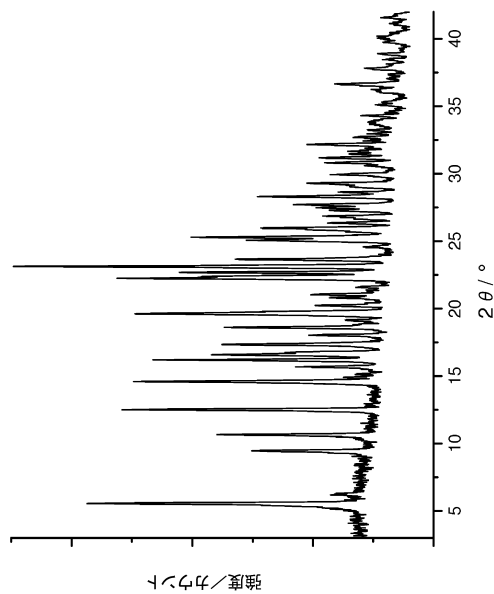
50

淨し（湿性フィルターケーキのK F T 0.2%）、そして減圧下、50～60 で乾燥させて、結晶（I）5.9 gを得た（K F Tにより水<0.1%、X線によりIの無水物）。

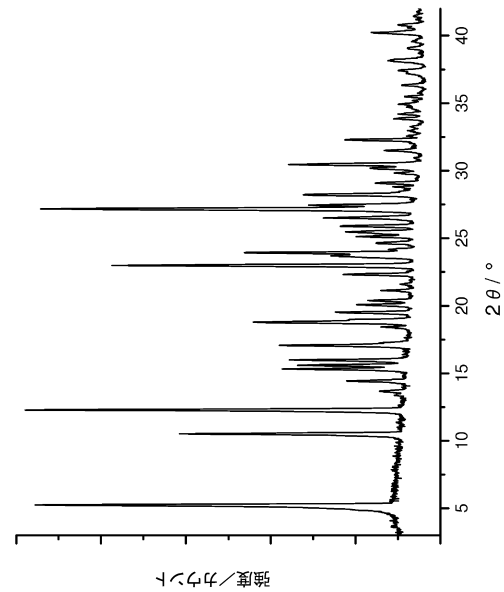
【0497】

i i) この粗（I）の溶液の1/5（（I）の最大理論的含有量：11.3 g）を、室温に冷却した。室温で4日間置いた後、得られた懸濁液を、0～2 で4時間攪拌し、濾過し、A c O E tで洗浄し、減圧下、50～60 で乾燥させて、結晶（I）8.8 gを得た（K F Tによる水（カール・フィッシャー滴定）：0.2%、X線によりIの無水物）。

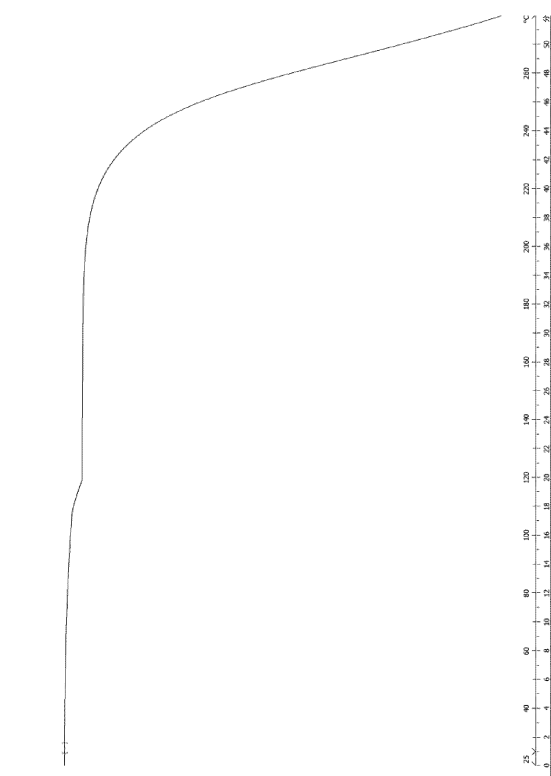
【図1】



【図2】



【図 3】



【図 4】

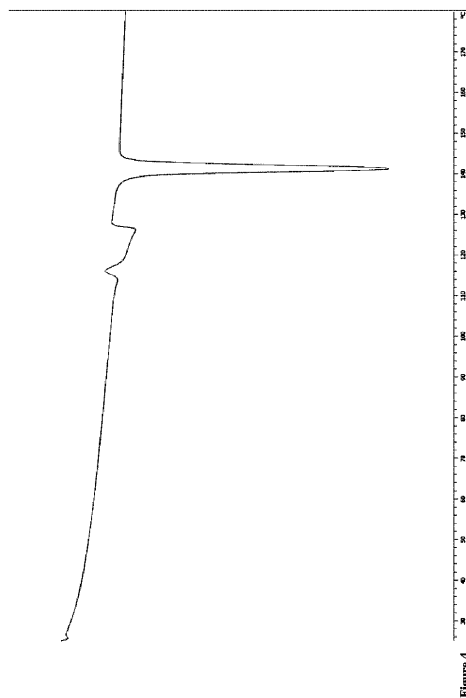


Figure 4

【図 5】

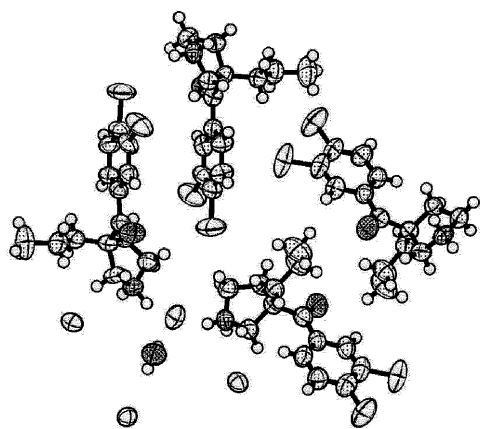


Figure5

【図 6】

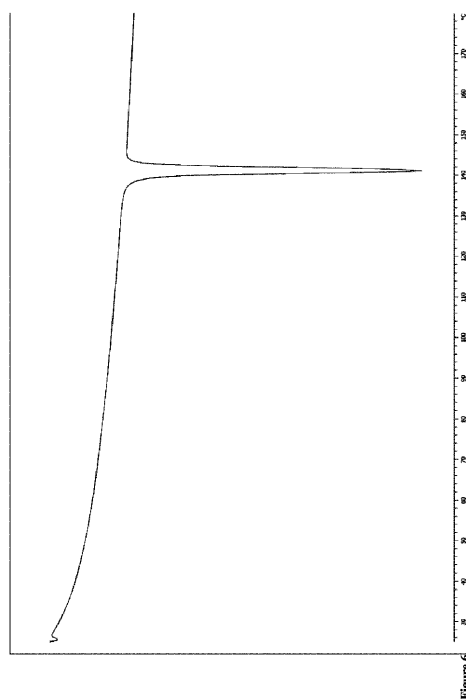
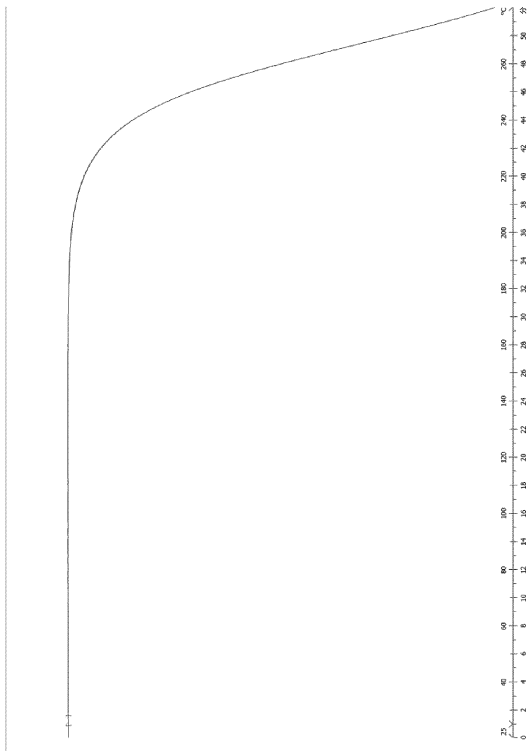


Figure 6

【図 7】



フロントページの続き

- (74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
- (74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
- (74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
- (72)発明者 アダン, ジャン - ミシェル
フランス国、エフ - 6 8 1 2 8 ヴィラージュ - ヌフ、リュ・ドウ・ミシュレルダン 1 8 エ
- (72)発明者 ドヴォラク, チャールズ・アロイス
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 3 0 6、パロ・アルト、アシュトン・アベニュー 5 2 5
- (72)発明者 フィッシュロック, ダニエル
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 3 バーゼル、ドルナッハーシュトラッセ 3 2 4
- (72)発明者 ハンフリーズ, エリック・アール
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 6 6、サン・ブルーノ、ファスマン・ドライブ 3 2 9
0
- (72)発明者 イディンク, ハンス
スイス国、ツェーハー - 4 3 1 0 ラインフェルデン、パッペルンヴェーク 3 2
- (72)発明者 フレガー, クリストフ
フランス国、エフ - 6 8 2 0 0 ミュールース、リュ・ジョルジュ・サンド 2 2
- (72)発明者 リージ, パンカジ・ディー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 3 0、ホーボーケン、ワシントン・ストリート 1 5
0 0
- (72)発明者 シー, シャン - チン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、アッピアン・ウェイ
1 3 7
- (72)発明者 ヴィテイル, ジャスティン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 4 0 4、サンマテオ、ショール・ドライブ 9 2 8
- (72)発明者 ワン, シャオニン
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 8 バーゼル、イシュタイナー・シュトラッセ 9 6
- (72)発明者 ザヤック, マリアン
スイス国、ツェーハー - 8 1 5 7 ディールスドルフ、イム・ヴァーゲンブラッハ 2

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2010-513379(JP, A)
特表2007-510702(JP, A)
国際公開第2012/154274(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)