

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-532366

(P2010-532366A)

(43) 公表日 平成22年10月7日(2010.10.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 239/47 (2006.01)</b>	C O 7 D 239/47	4 C O 8 6
<b>A61K 31/505 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/505	4 G 1 6 9
<b>A61P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	4 H O 3 9
<b>A61P 11/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/02	
<b>A61P 37/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-515021 (P2010-515021)	(71) 出願人	399050909
(86) (22) 出願日	平成20年6月24日 (2008. 6. 24)		サノフィーアベンティス
(85) 翻訳文提出日	平成22年2月19日 (2010. 2. 19)		フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/067963		・フランス 174番
(87) 国際公開番号	W02009/006086	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開日	平成21年1月8日 (2009. 1. 8)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	60/947, 256	(74) 代理人	100105290
(32) 優先日	平成19年6月29日 (2007. 6. 29)		弁理士 三輪 昭次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(72) 発明者	バオーグオ・ファン
			アメリカ合衆国ニュージャージー州088
			07. ブリッジウォーター. コーポレイト
			ドライブ55
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸を製造する新しい方法

## (57) 【要約】

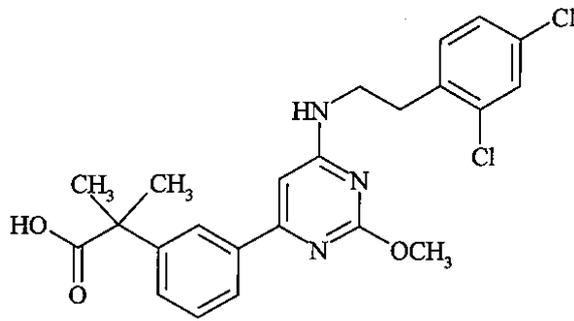
本発明は、 2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオン酸を製造する方法を目的とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (A) :

## 【化 1】



(A)

10

の 2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオン酸を製造する方法であって ;

( 1 ) 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メトキシ - ピリミジンを 3 - ( 1 - カルボキシ - 1 - メチル - エチル ) - フェニルボロン酸と、好適なパラジウム触媒の存在下でカップリングさせて、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を得ること ;

( 2 ) 2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を 2 , 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングさせて、2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオン酸を得ること ; を含む方法。

## 【請求項 2】

好適なパラジウム触媒が、Pd、PdCl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、pd d f 又は Pd(OAc)<sub>2</sub> である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

好適なパラジウム触媒が Pd(OAc)<sub>2</sub> である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸の 2 , 4 - ジクロロフェネチルアミンとのカップリングが PPh<sub>3</sub> の存在下で実施される、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

Pd(OAc)<sub>2</sub> の量が約 0 . 0 1 m o l % ~ 約 0 . 5 m o l % であり、そして PPh<sub>3</sub> の量が約 0 . 0 2 m o l % ~ 約 1 . 0 m o l % である、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

Pd(OAc)<sub>2</sub> の量が約 0 . 0 1 m o l % であり、そして PPh<sub>3</sub> の量が約 0 . 0 2 m o l である、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 7】

第一工程のカップリング反応が、3 - ( 1 - カルボキシ - 1 - メチル - エチル ) - フェニルボロン酸を 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンに約 2 ~ 6 時間かけて添加することにより実施される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

第一工程のカップリング反応が好適な塩基の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

50

## 【請求項 9】

第一工程のカップリング反応が  $K_2CO_3$  の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 10】

塩基の量が約 2 ~ 4 当量である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 11】

塩基の量が約 3 当量である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 12】

第一工程のカップリング反応が約 1.0 ~ 約 2.0 当量の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンを用いて実施される、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 13】

第一工程のカップリング反応が約 1.2 当量の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンを用いて実施される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

第一工程のカップリング反応が好適な溶媒系の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 15】

第一工程のカップリング反応が 1, 2 - ジメトキシエタンと水との混合物中で実施される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 16】

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を 2, 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングする前に、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸が：

20

相分離によって過剰の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンを除去すること；

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸を含有する相の pH を約 6.5 ~ 約 7.5、より特別には 7.2 に調整すること；、そして、

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸を含有する相を、水に非混和性の溶媒、例えば、酢酸 n - ブチル、

30

を含む工程により精製される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 17】

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を 2, 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングする前に、パラジウム触媒が 2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸から除去される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 18】

パラジウム触媒が、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を TMT 及び活性炭を用いて処理することにより除去される、請求項 17 に記載の方法。

40

## 【請求項 19】

パラジウム触媒が、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を、有機溶媒中、約 50 ~ 70 の温度で、TMT 及び活性炭を用いて処理することにより除去される、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 20】

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸が、第二工程において直接溶液として用いられる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 21】

50

第二工程が水中で実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸を有機溶媒及び水からの再結晶で精製することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸を 1 , 2 - ジメトキシエタン及び水からの再結晶で精製することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸をメタノール中でリン酸と反応させることを含む、2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸のリン酸二水素塩を製造する方法。

【請求項 2 5】

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸である化合物、又はその塩。

【請求項 2 6】

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

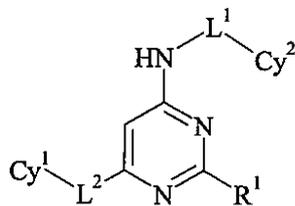
本発明は、2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

特許文献 1 ( 以後、' 7 3 2 出願と称する ) は、参照することにより本明細書に取り入れられているが、式 ( I ) :

【化 1】



( I )

( 式中、

R<sup>1</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、Cy<sup>1</sup>及びCy<sup>2</sup>は、その中で定義された通りである )

のピリミジン化合物、それらの製造方法、これらの化合物を含む医薬組成物、及び喘息 [ 非特許文献 1 ]、アレルギー性鼻炎 [ 非特許文献 2 及び非特許文献 1 ]、及びアレルギー性結膜炎及びアレルギー性皮膚炎 [ 非特許文献 1 及び非特許文献 3 ] などのような、プロスタグランジン D<sub>2</sub> 受容体の阻害により緩和することができる病状の治療における、薬学的使用を開示している。

【0003】

' 7 3 2 出願は、X<sup>2</sup>がハロゲン、好ましくは塩素又はトリフラート基である式 ( V )

10

20

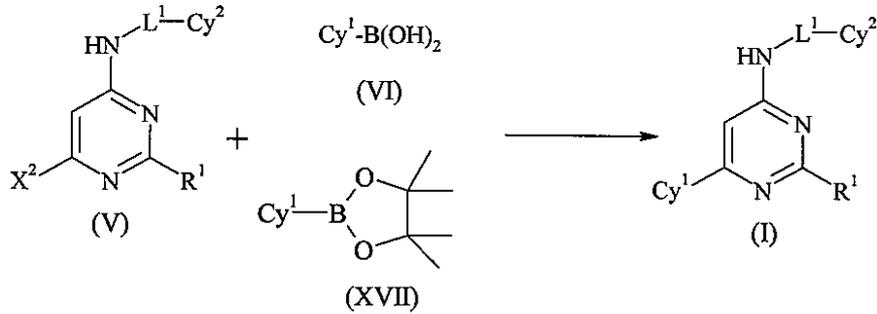
30

40

50

の対応する化合物を、式(VI)のボロン酸、又は式(XVII)のボロン酸ピナコールエステルと、炭酸セシウム及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)又はpddfなどの錯体金属触媒の存在下で反応させることにより、L<sup>2</sup>が結合である式(I)のピリミジン化合物を製造する方法を開示している。

【化2】

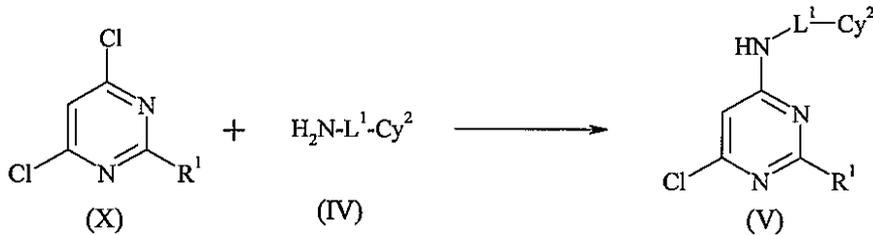


10

【0004】

更に、'732出願は、X<sup>2</sup>が塩素である式(V)の化合物が、式(X)の対応するジクロロピリミジンを式(IV)の対応するアミンと、重炭酸ナトリウムなどの好適な塩基の存在下でカップリングさせることにより製造することができることを開示している。

【化3】

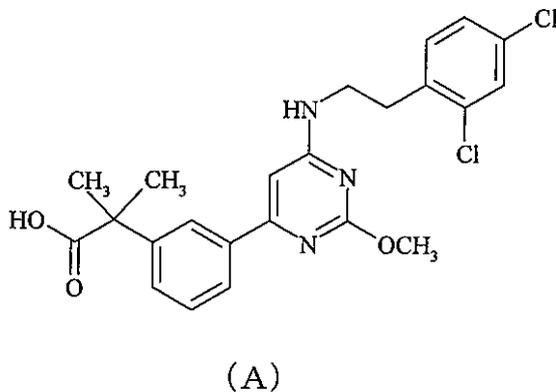


20

【0005】

更に、'732出願は、特に、式(A)：

【化4】



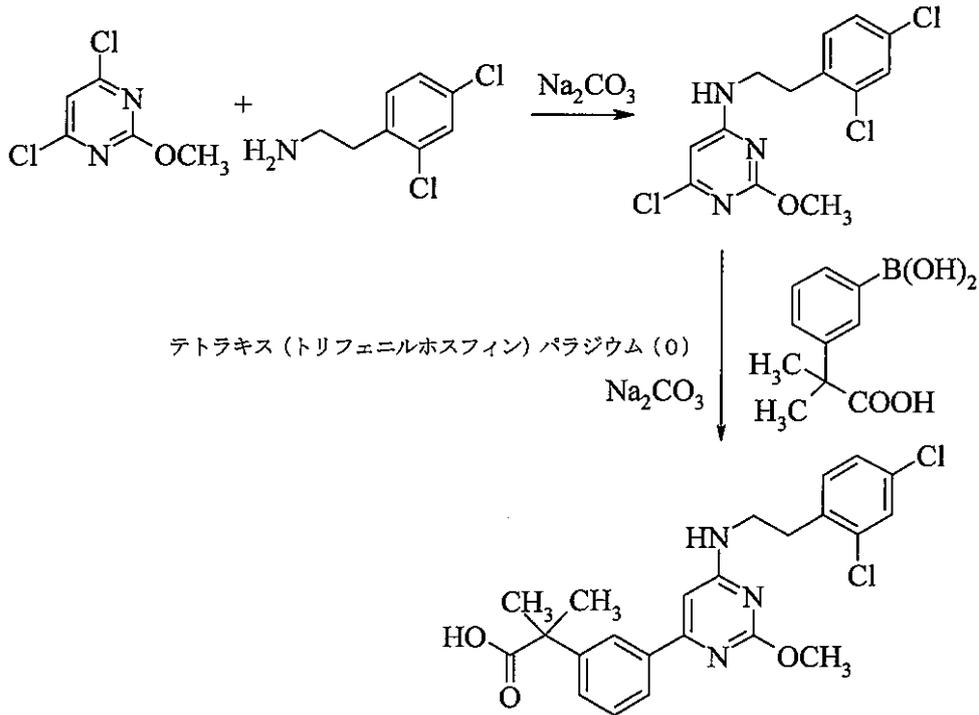
40

の2-(3-{6-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-2-メトキシピリミジン-4-イル}-フェニル)-2-メチルプロピオン酸、及びスキームIに示すその製造法を開示している。

【0006】

【化5】

スキーム I

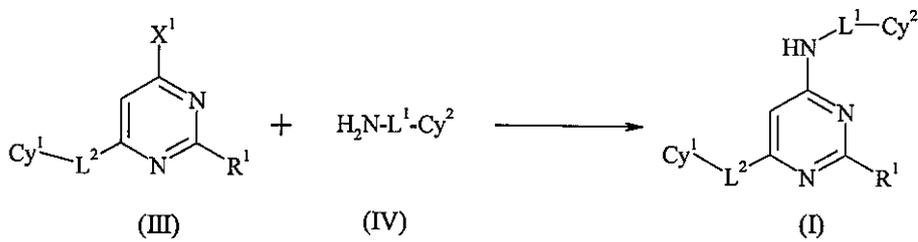


【0007】

また、'732出願は、 $X^1$ がハロゲン、特に塩素又はトリフラーテ基である式(I I I)の対応する化合物を、式(I V)の対応するアミンと、重炭酸ナトリウムなどの好適な塩基の存在下、1-メチル-2-ピロリジノンなどの不活性な溶媒中、約160の温度で反応させることによる、式(I)のピリミジン製造の別の方法を開示している。

30

【化6】



【0008】

より特別には、'732出願の実施例43(b)は、以下のスキームIIに示すような別の方法による、[2-メトキシ-6-(3-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-[2-(4-ニトロ-フェニル)-エチル]-アミンの合成を例示している。

【0009】

10

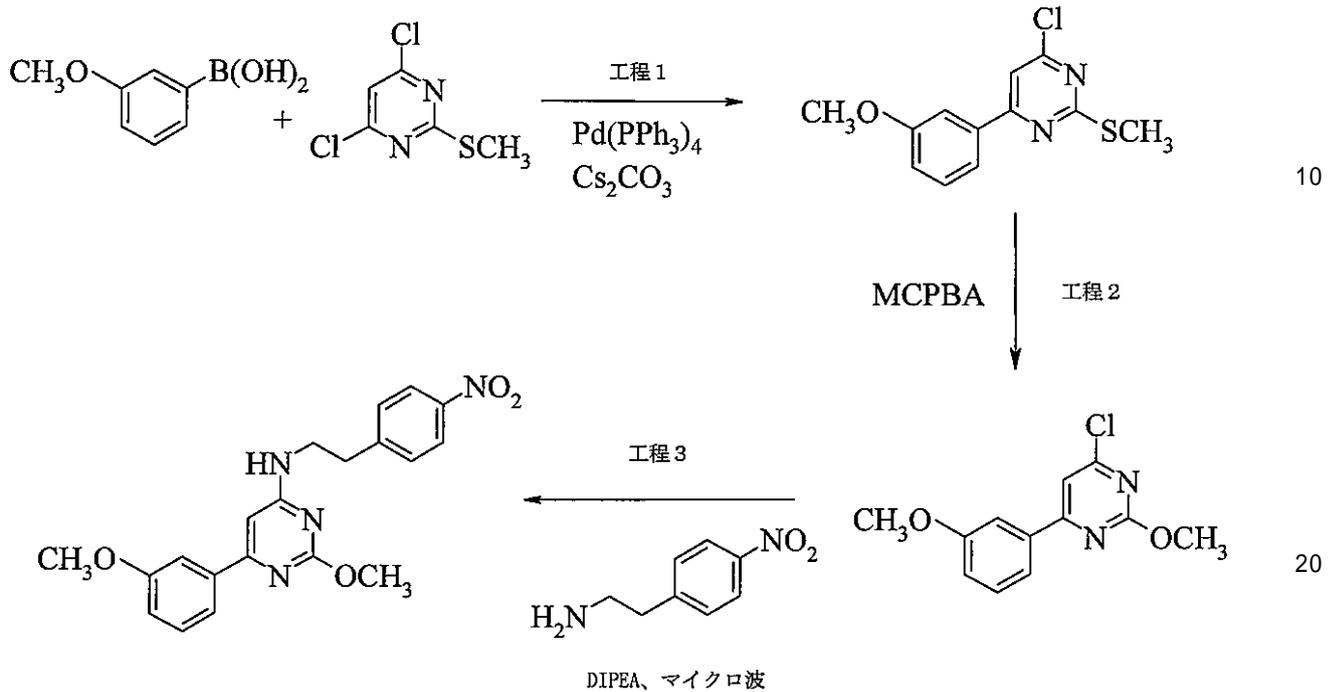
20

30

40

【化 7】

## スキーム I I



【0010】

また、特許文献 2（以後「378 出願」と称する）は、2 - (3 - {6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - 2 - メチルプロピオン酸のリン酸二水素塩、及びその製造を具体的に開示している。しかし、そこに記載されている手順に従って THF 中で製造された二水素塩は、約 1, 400 ~ 1, 600 ppm の残留 THF を含み、それは、医薬品規制調和国際会議 (ICH) の指針の限界 700 ppm を超えるものである。更に、アセトンからの再結晶は、その低溶解性のため大規模製造に対して実用的でない。

30

【0011】

工業的規模で医薬品に用いられる薬学的に活性な成分の製造方法には、種々の達成しなければならない要件がある。製造方法及び得られた生成物は、法規制要件に合致し、そして再現性があり、認可されなければならない。特に、規制当局は、得られた医薬物質の純度の正確な度合、及び Pd 又は Ni などの重金属の許容されるレベル（即ち、1 桁の ppm）を要求している。他方、市販製品の製造のために工業的規模で実施される方法は、勿論、できる限り単純で、費用効率及び作業効率が高いものであるべきである。可能ならば、高価な出発物質、生理学的に許容されない毒性物質、困難な技術操作、長い反応時間、又は多段階の手順工程の使用は避けるべきである。

40

【0012】

「732 出願」に記載された手順に従って製造される 2 - (3 - {6 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸は、クロマトグラフィーによる精製を必要とし、それは望ましいものではない。加えて、また、この方法の最終工程で、残留パラジウム触媒を除去することは望ましいことではない。

【0013】

更に、「732 出願」の実施例 43 (b) に記載された手順は、高含量 (5 mol %) の不安定な触媒、パラジウムテトラキス (トリフェニル - ホスフィン) を利用する。加えて

50

、その方法で生成される中間体及び生成物も、また、クロマトグラフィーで精製しなければならない。その方法の幾つかの工程は、また、長い反応時間、又はマイクロ波装置の使用を必要とし、それらは、大規模な操業に対して、非常に低い空時収率 (time-space yield) 及び技術的困難をもたらす。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】国際公開第2006044732号

【特許文献2】国際公開第2007047378号

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist (新規なプロスタグランジン受容体拮抗薬によるアレルギー性炎症の予防), S-5751, J Pharmacol Exp Ther. 298(2), 411-9, 2001

【非特許文献2】Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis (アレルギー性鼻炎のヒツジ及びモルモットモデルにおけるDP受容体拮抗薬に関する研究), Am. J. Resp. Crit. Care Med. 167, A218, 2003

【非特許文献3】Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D2 receptor antagonists (新しいクラスの強力で選択的な経口活性のあるプロスタグランジンD2受容体拮抗薬の発見), Bioorg. & Med. Chem. 12, 5361-5378, 2004

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

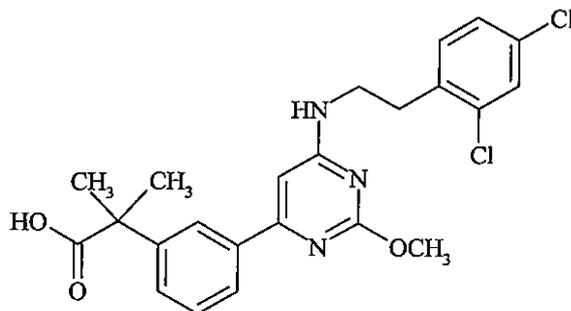
従って、式Aの化合物を製造するためには、より簡単な、そして改良された方法が必要とされる。本発明は、その様な方法を提供することにより、この必要性を満足させる。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、式(A)：

【化8】



(A)

の2-(3-{6-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-2-メトキシピリミジン-4-イル}-フェニル)-2-メチルプロピオン酸を製造する方法であって、

(1) 4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジンを、3-(1-カルボキシ-1-メ

10

20

30

40

50

チル - エチル) - フェニルボロン酸と、好適なパラジウム触媒の存在下でカップリングさせ、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸を得ること；

( 2 ) 2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を、2 , 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングさせ、2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸を得ること；  
を含む方法を目的とする。

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様は、化合物、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸、又はその塩である。

10

【 0 0 1 9 】

本発明は、下記の図面及び以下の詳細な説明を用いて、より完全に議論される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 0 】

【 図 1 】本発明の方法で製造された 2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチル - プロピオン酸の H P L C スペクトルである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 1 】

本発明は、以下の詳細な記述を参照することにより、より良く理解されるであろう。

20

【 0 0 2 2 】

定義及び略号

上記で及び本発明の記述を通して使用される以下の略号は、特に指示のない限り、以下の意味を有するものと理解すべきである。

D M E : 1 , 2 - ジメトキシエタン；

g : グラム；

h : 時間；

H C l : 塩酸；

K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> : 炭酸カリウム；

N a<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> : 炭酸ナトリウム；

C s<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> : 炭酸セシウム；

K<sub>3</sub>P O<sub>4</sub> : リン酸カリウム；

N a<sub>3</sub>P O<sub>4</sub> : リン酸ナトリウム；

N a O H : 水酸化ナトリウム；

K O H : 水酸化カリウム；

m g : ミリグラム；

m i n : 分；

m L : ミリリットル；

n - B u O A c : 酢酸 n - ブチル；

p d d f : 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィン ) フェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリド・ジクロロメタン錯体；

P d ( O A c )<sub>2</sub> : 酢酸パラジウム ( I I ) ；

P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> : テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ；

P P h<sub>3</sub> : トリフェニルホスフィン；

p p m : 百万分率；

T M T : トリチオシアヌール酸；

T H F : テトラヒドロフラン；

~ : 約。

【 0 0 2 3 】

30

40

50

上記で及び本発明の記述を通して使用される以下の用語は、特に指示のない限り、以下の意味を有するものと理解すべきである。

【0024】

「好適なパラジウム触媒」としては、例えば、Pd、PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、又はpddfが挙げられる。

【0025】

「好適な塩基」としては、無機塩基、例えば、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、KOH又はNaOH、より特別にはK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、及び有機塩基、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【0026】

「好適な溶媒系」としては、有機溶媒、例えば、アルコール、酢酸エチル、THF、DME、トルエンなど、又は水と可溶性のある有機溶媒と水との混合物、例えば、DMEと水、THFと水、又はアルコールと水との混合物が、より特別にはDMEと水との混合物が挙げられる。

【0027】

本発明の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、Pd、PdCl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、pddf又はPd(OAc)<sub>2</sub>の存在下で、より特別には、Pd(OAc)<sub>2</sub>の存在下で実施される。

【0028】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、Pd(OAc)<sub>2</sub>及びPPh<sub>3</sub>の存在下で実施される。

【0029】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、約0.01mol%～約0.5mol%のPd(OAc)<sub>2</sub>及び約0.02mol%～約1.0mol%のPPh<sub>3</sub>の存在下で、より特別には約0.1mol%のPd(OAc)<sub>2</sub>及び約0.2mol%のPPh<sub>3</sub>の存在下で実施される。

【0030】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、3-(1-カルボキシ-1-メチル-エチル)-フェニルボロン酸を、4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジンに約2～6時間かけてゆっくり添加し、そのようにして、過剰反応の副生成物及びボロン酸の熱分解を著しく減少させる。

【0031】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、好適な塩基の存在下で実施される。

【0032】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、塩基の存在下で実施され、ここで、塩基の量は、約2～4当量の範囲内、より特別には約3.0当量である。

【0033】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、約1.0～2.0当量、より特別には約1.2当量の4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジンを用いて実施される。

【0034】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応は、好適な溶媒系の存在下で実施される。

【0035】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程のカップリング反応の生成物である、2-[3-(6-クロロ-2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-イル)-フェニル]-2-メチルプロピオン酸は、

相分離によって過剰の4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジンを除去すること；

10

20

30

40

50

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸を含有する相の pH を約 6 . 5 ~ 約 7 . 5 、より特別には 7 . 2 に調整すること ; 、そして、

2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸を含有する相を、水に非混和性の溶媒、例えば、酢酸 *tert* - ブチル、酢酸エチル又はトルエンで抽出すること ;

により精製される。

【 0 0 3 6 】

本発明の別の特別の実施態様において、第二工程の前に、2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸を、酢酸 *n* - ブチルなどの有機溶媒中、約 5 0 ~ 7 0 、特に約 7 0 において、TMT 及び活性炭を用いて処理することにより、パラジウム触媒は 2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸から除去される。

10

【 0 0 3 7 】

本発明の別の特別の実施態様において、第一工程の生成物である 2 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ピリミジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - メチル - プロピオン酸は、第二工程において、溶液として直接用いられる。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の特別の実施態様において、第二工程は水中で実施される。

20

【 0 0 3 9 】

本発明の別の特別の実施態様において、第二工程の生成物である 2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸は、有機溶媒と水、例えば、THF / 水又は DMF / 水からの、より特別には DME / 水からの再結晶により精製される。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の特別の実施態様において、式 ( A ) の化合物は、メタノール中で、そのリン酸二水素塩に転換される。

【 0 0 4 1 】

本発明は、2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸を、高収率且つ高純度で、しかし、' 7 3 2 出願で用いられたような高価で時間の掛かるカラムクロマトグラフィー精製を必要とせずに製造する改良法を提供する。本方法は、より少量で、より安定な触媒を用いる。工程 1 の生成物を過剰の試薬から分離するために、より簡単な相分離が用いられ、そして生成物の精製は、pH 調整により達成される。残留 Pd の除去は、また、工程 1 において所望するレベル ( 5 ppm ) まで低減され、このようにして、最終工程においてこの問題を扱うことを回避する。何故なら、最終生成物は一般の有機溶媒に難溶性であり、それが操作をより困難にするからである。更に、工程 1 の生成物は、単離することなく、工程 2 の反応に直接用いられる。全体として、本発明は、所望する生成物を、高純度 ( HPLC 純度 : > 9 9 % ) で、そして高い空時収率で製造するための、一層効率的な方法を提供する。' 3 7 8 出願に開示されているような THF の代わりに、メタノール中で実施される塩の生成は、また、残留溶媒の問題を排除する。

30

40

【 実施例 】

【 0 0 4 2 】

本発明の典型例である、以下の非限定的な実施例を参照することにより、本発明は、より良く理解することができるであろう。しかしながら、それらは、決して本発明の広い範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【 0 0 4 3 】

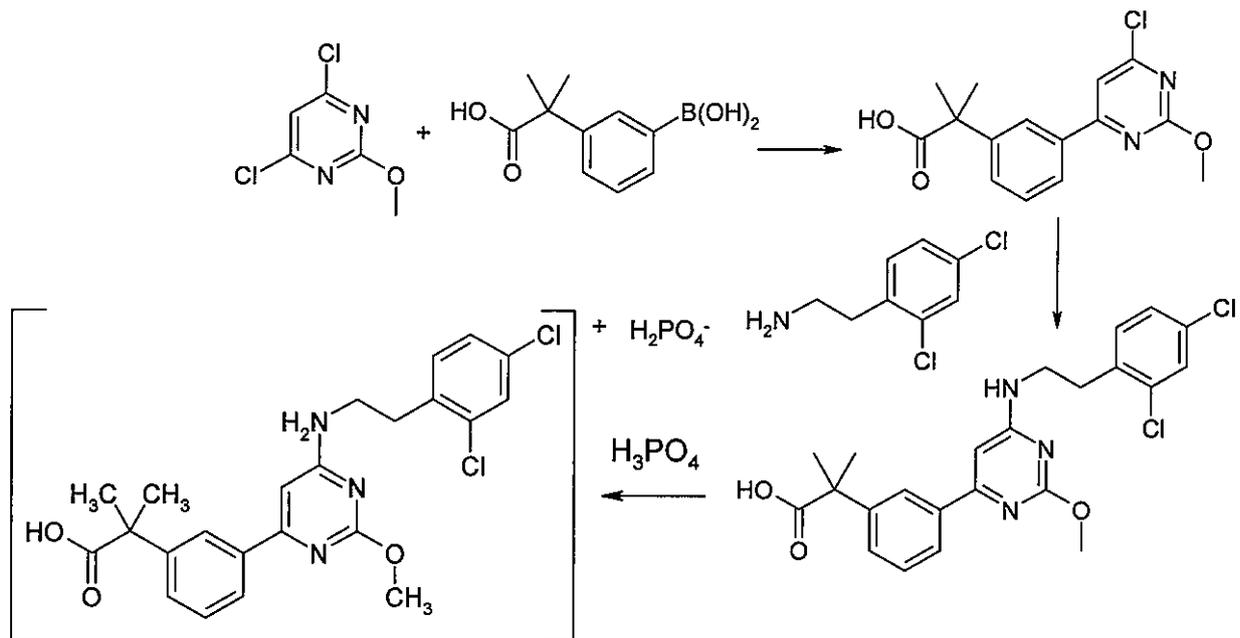
【 実施例 1 】

2 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メトキシ

50

ピリミジン - 4 - イル } - フェニル ) - 2 - メチルプロピオン酸

【化 9】



10

20

【0044】

工程 1：1 L の反応器へ、DME / 水 (100 mL / 200 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン (50.1 g)、 $K_2CO_3$  (96.4 g)、 $Pd(OAc)_2$  (48 mg、0.1 mol %) 及び  $PPh_3$  (120 mg、0.2 mol %) を加えた。混合物を 50 に加熱し、その間、DME (50 mL) / 水 (100 mL) 中の 3 - (1 - カルボキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニルボロン酸 (51.6 g、純度：94 質量 %) を、計量ポンプを經由して 2 時間かけて加えた。反応混合物を、更に 1 時間 50 に維持した。混合物を 25 に冷却し、そしてトルエン (250 mL) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、層を分離した。水層に  $n-BuOAc$  (300 mL) を加え、そして pH を 4 M の HCl 水溶液 (~190 mL) で 7.2 に調整した。水層を  $n-BuOAc$  (2 × 300 mL) で抽出した。併せた有機層を、TMT (3.2 g) 及び活性炭 (6.4 g) を用いて 70 で 3 時間処理した。混合物を 25 に冷却し、celite を通して濾過した。濾液を  $K_2CO_3$  水溶液 ( $K_2CO_3$  / 水 = 31.8 g / 320 mL) で 2 回抽出した。併せた水層は、直接次の工程で用いた。

30

【0045】

工程 2：上記の水層へ、2, 4 - ジクロロフェネチルアミン (43.5 g) を加えた。得られた混合物を 95 で 6 時間加熱した。混合物を 50 に冷却し、そして  $n-BuOAc$  (150 mL) を加えた。pH を 4 M の HCl (~204 mL) 水溶液を用いて、~4.94 に調整した。次いで、混合物を 30 分かけて 25 に冷却し、そして更に 30 分かけて 4 に冷却した。混合物を濾過し、湿潤ケーキを水 (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥して、2 - (3 - {6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (76.2 g、HPLC による純度：97.5 %) を得、それを DME / 水からの再結晶により精製して、99 % 以上の HPLC 純度を得た (図 1 を参照)。

40

【0046】

〔実施例 2〕

2 - (3 - {6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチルプロピオン酸のリン酸二水素塩

1 L のジャケット付き反応器に、2 - (3 - {6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチ

50

ルプロピオン酸 (50.0 g、0.109 mol) 及びメタノール (500 mL) を投入した。混合物を  $37.5 \pm 2$  に加熱した。次いで、リン酸 / MeOH = 1 / 10 溶液 (110 mL) を混合物に3時間かけて加えた。その後、混合物を10 に冷却し、その温度を0.5時間維持した。固体を濾過して集め、フィルターケーキを MeOH (120 mL) で洗浄し、乾燥して、2 - (3 - {6 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル} - フェニル) - 2 - メチルプロピオン酸・リン酸塩 (57.9 g、収率：95.6%) を得た。ガスクロマトグラフィーは、生成物が201 ppmの残留メタノールを含むことを示したが、これはICH指針の限界3,000 ppmを十分下回るものであった。

【0047】

この化合物の純度を、HPLCにより以下の条件を用いて分析した：

機器： Agilent 1100 シリーズ HPLC ；

カラム： Phenomenex Synergi : 4  $\mu$  Hydro-RP、150 x 4.6 mm ；

条件： 移動相： A : 0.1% = TFA / アセトニトリル ; B : 0.1% = TFA / 水 ;

流速： 1.5 mL / min ；

検出器： 220 nm ；

注入量： 10  $\mu$  L ；

温度： 25 ；

操作時間： 18 min ；

グラジエント溶離液：

【表1】

時間 (min)	移動相A	移動相B
0	30	70
2.0	30	70
15.0	70	30
18.0	90	10

【0048】

試料の調製：

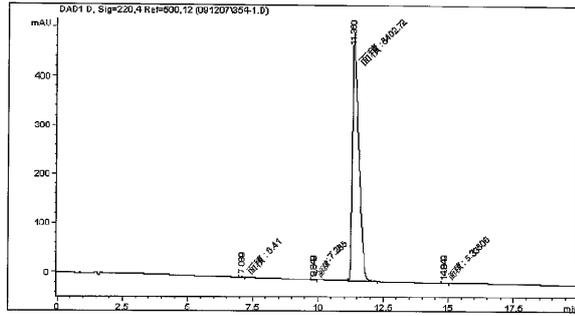
分析試料を 水 / 0.1% TFA 含有アセトニトリル溶液 (20 / 80) に溶解した。

10

20

30

【 図 1 】



=====  
面積パーセントの報告  
=====

シグナル 1: DAD1 D, Sig=220,4 Ref=500,12

ピーク #	保存時間 [min]	型	幅 [min]	面積 [mAU*s]	高さ [mAU]	面積 %
1	7.089	MM	0.1323	6.41000	8.07685e-1	0.0761
2	9.849	MM	0.1574	7.28500	7.71627e-1	0.0865
3	11.360	MM	0.2757	8402.71777	508.05106	99.7740
4	14.649	MM	0.2001	5.33806	4.44598e-1	0.0634
合計:				8421.75084	510.07497	

結果は機能強化積算計より得られた!

=====  
\*\*\* レポート完 \*\*\*  
=====

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/067963

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D239/36 C07D239/47		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/044732 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LIM SUNGTAEK [US]; HARRIS KEITH JOHN [US]; ST) 27 April 2006 (2006-04-27) cited in the application pages 65-87, 108-112, 153-156, 172-174, 181, 182; especially example 49	1-26
A	WO 2007/047378 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LANGEVIN BEVERLY [US]; ORTON EDWARD [US]; SHE) 26 April 2007 (2007-04-26) cited in the application page 18 - page 19	1-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  22 January 2009		Date of mailing of the international search report  02/02/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rufet, Jacques

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/067963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006044732 A	27-04-2006	AR 053770 A1	23-05-2007
		AU 2005295502 A1	27-04-2006
		BR PI0516482 A	02-09-2008
		CA 2583742 A1	27-04-2006
		CN 101039920 A	19-09-2007
		EP 1891019 A2	27-02-2008
		JP 2008516974 T	22-05-2008
		KR 20070085370 A	27-08-2007
		SV 2006002272 A	28-06-2006
		US 2007244131 A1	18-10-2007
		US 2007265291 A1	15-11-2007
		UY 29167 A1	31-05-2006
		WO 2007047378 A	26-04-2007
AU 2006304187 A1	26-04-2007		
CA 2625563 A1	26-04-2007		
CN 101287714 A	15-10-2008		
EP 1948620 A2	30-07-2008		
KR 20080057275 A	24-06-2008		
US 2008194600 A1	14-08-2008		
UY 29862 A1	31-05-2007		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 27/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 27/14	
<b>A 6 1 P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>B 0 1 J 31/24</b>	<b>(2006.01)</b>	B 0 1 J 31/24	Z
<b>C 0 7 B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 B 61/00	3 0 0

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

(72) 発明者 レダ・ジー・ハンナ  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5  
 (72) 発明者 エリザベス・セコール  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5  
 (72) 発明者 マシュー・アール・パワーズ  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5

Fターム(参考) 4C086 AA10 BC42 MA01 MA03 NA20 ZA34 ZA59 ZA89 ZB13 ZC42  
 4G169 AA06 BA21A BA21B BA27A BA27B BC72A BC72B BE08A BE08B BE27A  
 BE27B CB25 CB77 DA02 FA01 FB77  
 4H039 CA41 CD20