

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5969993号
(P5969993)

(45) 発行日 平成28年8月17日 (2016. 8. 17)

(24) 登録日 平成28年7月15日 (2016. 7. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/47 (2006. 01)

C O 7 D 239/47

C S P Z

C O 7 C 381/10 (2006. 01)

C O 7 C 381/10

C O 7 C 69/78 (2006. 01)

C O 7 C 69/78

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

請求項の数 8 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-529628 (P2013-529628)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月20日 (2011. 9. 20)
 (65) 公表番号 特表2013-542189 (P2013-542189A)
 (43) 公表日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/066295
 (87) 国際公開番号 W02012/038411
 (87) 国際公開日 平成24年3月29日 (2012. 3. 29)
 審査請求日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)
 (31) 優先権主張番号 102010046720.0
 (32) 優先日 平成22年9月23日 (2010. 9. 23)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパテ
 イ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレン
 クテル・ハフツング
 Bayer Intellectual
 Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライ
 ン、アルフレート・ノーベル・シュトラ
 セ10番
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

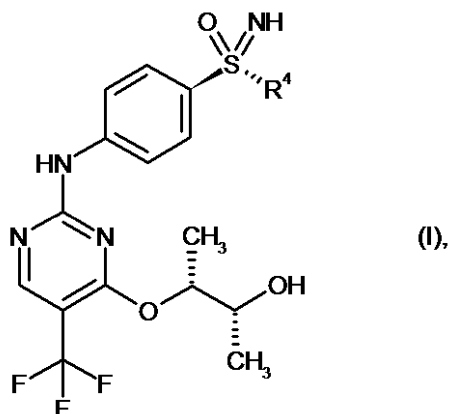
(54) 【発明の名称】 式 (I) の pan-C DK 阻害剤の調製のための方法、および該調製における中間体

(57) 【特許請求の範囲】

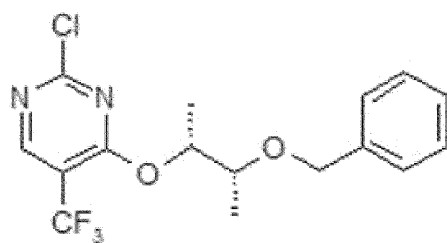
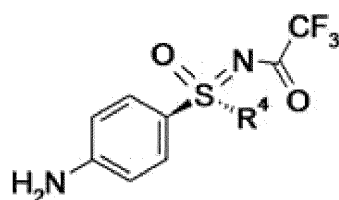
【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】

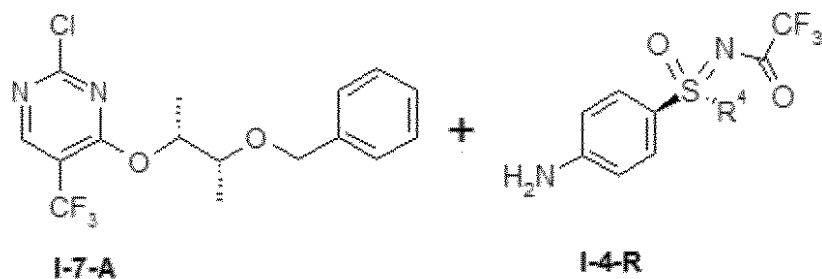


[式中、R⁴は、C₁-C₆-アルキル基またはC₃-C₇-シクロアルキル環である]
 の化合物を、式 (I-7-A) の化合物および式 (I-4-R) の化合物から、

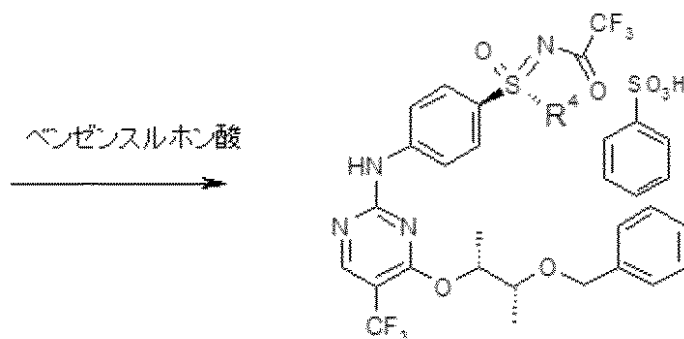
**I-7-A****I-4-R**

10

以下の工程I.h)およびI.i)にしたがって調製する方法であって、
I.h). (I-7-A)と(I-4-R)とのベンゼンスルホン酸-触媒によるカップリングにより、式(I-8-R-BSA)の二重保護アニリノ-ピリミジンのベンゼンスルホン酸塩を調製する工程；

**I-7-A****I-4-R**

20



ベンゼンスルホン酸

I-8-R-BSA

30

I.i). メタノール中の活性炭上のパラジウムおよび水素による水素化、および、メタノール中の炭酸カリウムによる処理により、式(I-8-R-BSA)の二重保護アニリノ-ピリミジンのベンゼンスルホン酸塩における保護基を切断除去し、式(I)の化合物を得る工程；



20

$$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SH} \xrightarrow{\text{X}-\text{R}^4} \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{R}^4 \quad \text{I-1}$$

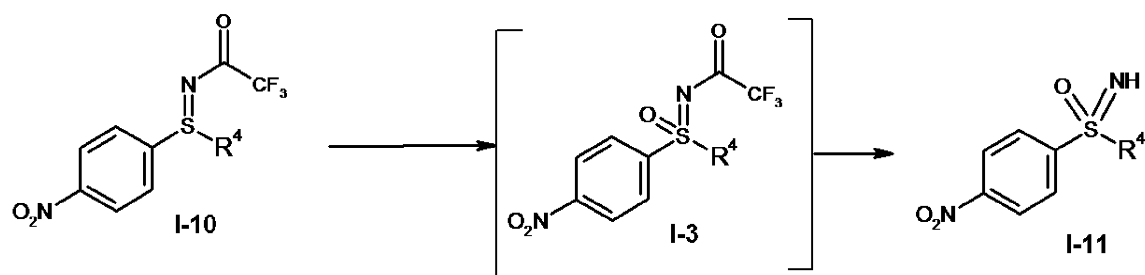
30

I.b). 式(I-1)のニトロフェニル-スルフィドの酸化的アミノ化により、式(I-10)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィルイミンを得る工程；
【化3】



50

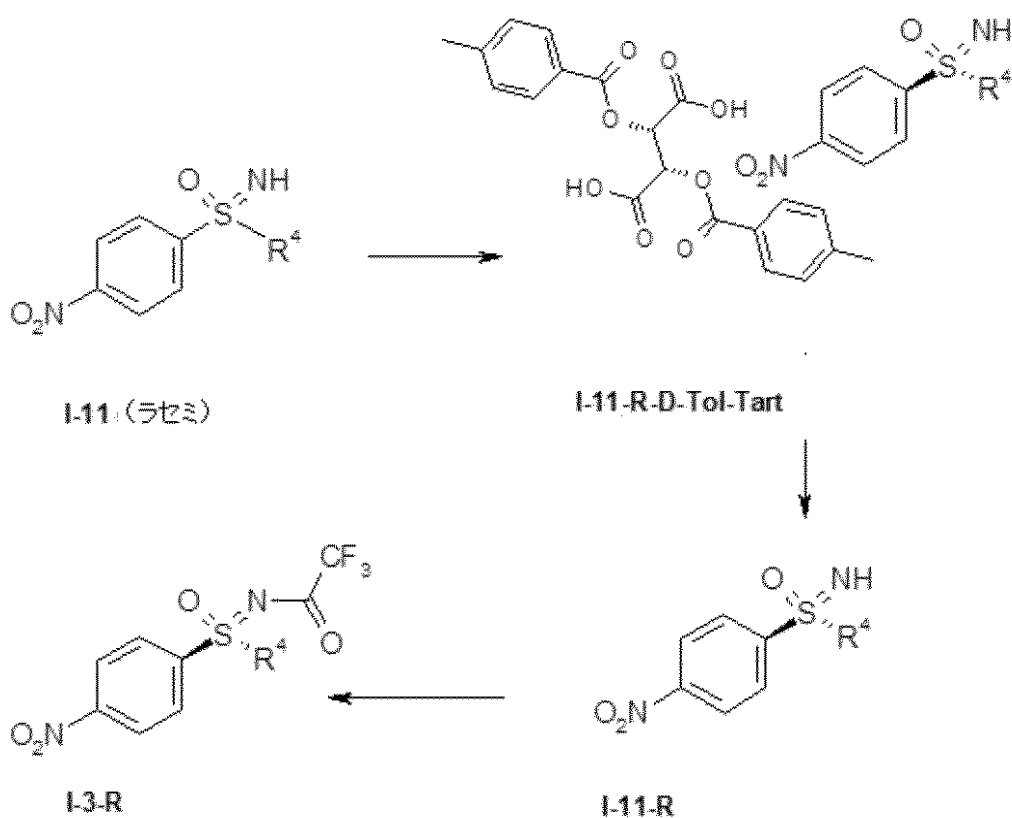
【化 4】



10

I.d). (+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸の補助により、式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンのラセミ体分割を行い、次いで、式(I-11-R)のニトロフェニル-スルホキシミンのRエナンチオマーを塩から遊離し、トリフルオロ酢酸保護基を再度挿入して式(I-3-R)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンのRエナンチオマーを形成させる工程；

【化 5】



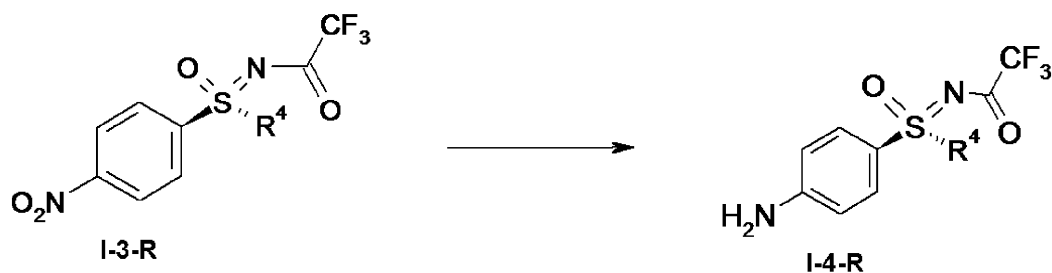
20

30

I.e). 式(I-3-R)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンの鉄ドーブパラジウム触媒を用いる水素化により、式(I-4-R)のトリフルオロ酢酸-保護アニリノ-スルホキシミンを得る工程；

40

【化 6】

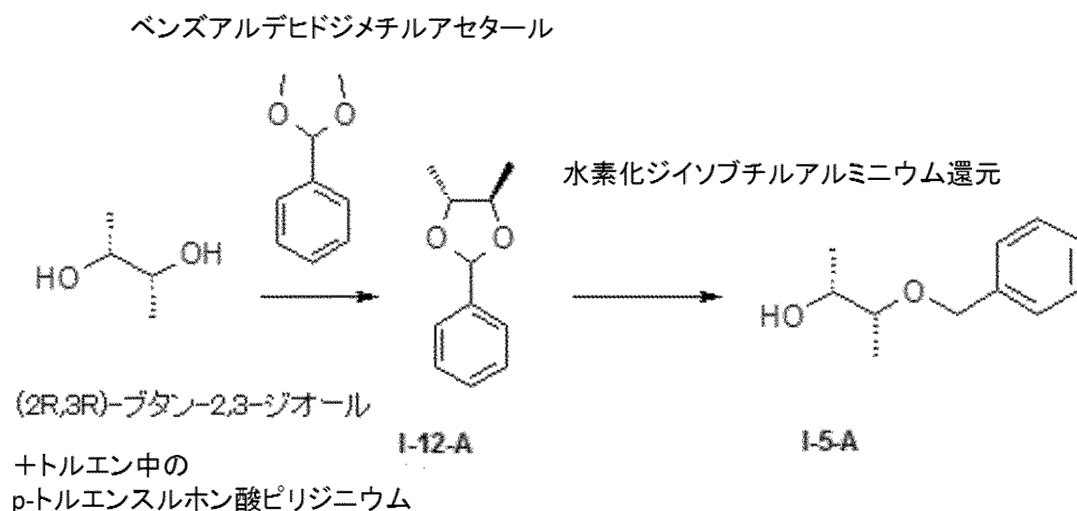


【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、式(I-7-A)の化合物が、以下の工程I.f)およびI.g)にしたがって調製される、前記方法：

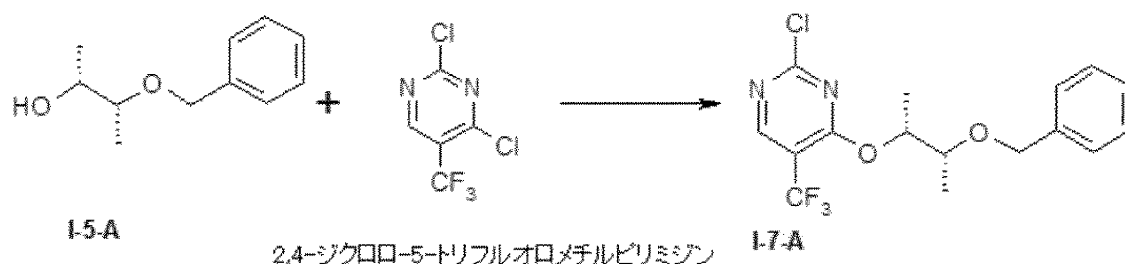
I.f). (4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキサラン(I-12-A)を介する二段階方法において、(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-オール(I-5-A)を調製する工程であって、ここで、第一段階では、トルエン中でp-トルエンスルホン酸ピリジニウム、ベンズアルデヒドジメチルアセタールおよび(2R,3R)-ブタン-2,3-ジオールを反応させて、(4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキサラン(I-12-A)を得、次いで、トルエン中で水素化ジイソブチルアルミニウム還元が起こり、(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-オール(I-5-A)を得る工程；

【化 7】



I.g). エーテル溶媒中のLi塩基を用いる、(I-5-A)と2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンとのカップリングにより、4-[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (I-7-A)を得る工程；

【化 8】



【請求項 3】

工程I.b)において、酸化剤として1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインを用い、試

10

20

30

40

50

薬としてトリフルオロアセトアミドを用いる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

工程I.c)において、酸化をペルオキソー硫酸カリウムを用いて行う、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】

工程I.d)において、式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンを、アセトニトリルまたはプロピオニトリル中の(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸を用いて結晶化させる、請求項1または2に記載の方法。

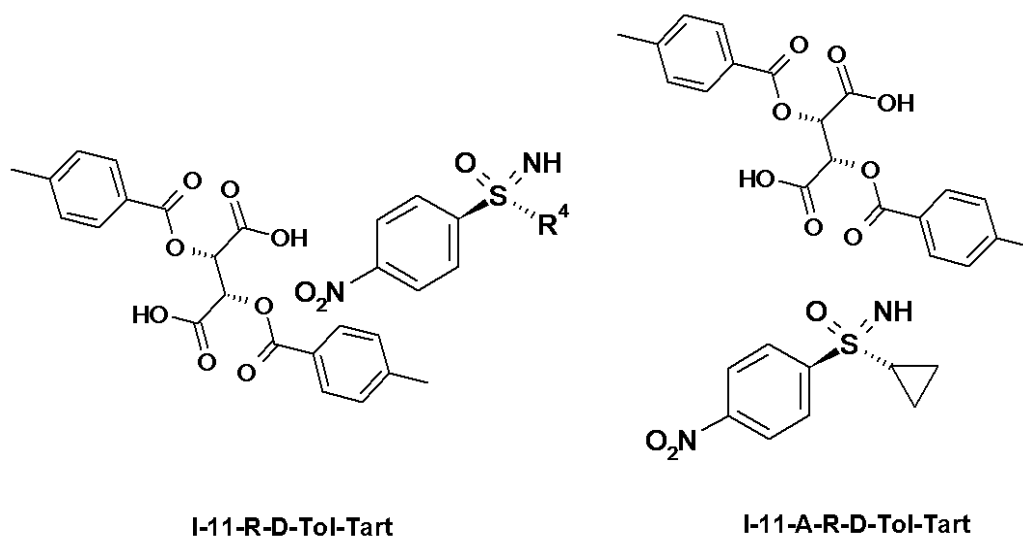
【請求項6】

工程I.g)において、用いられるリチウム塩基がリチウムヘキサメチルジシラジドであり、用いられるエーテル溶媒がテトラヒドロフランである、請求項2に記載の方法。

【請求項7】

式(I-11-R)のニトロフェニル-スルホキシミンと(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸との式(I-11-R-D-Tol-Tart.)の塩または式(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)の塩：

【化14】

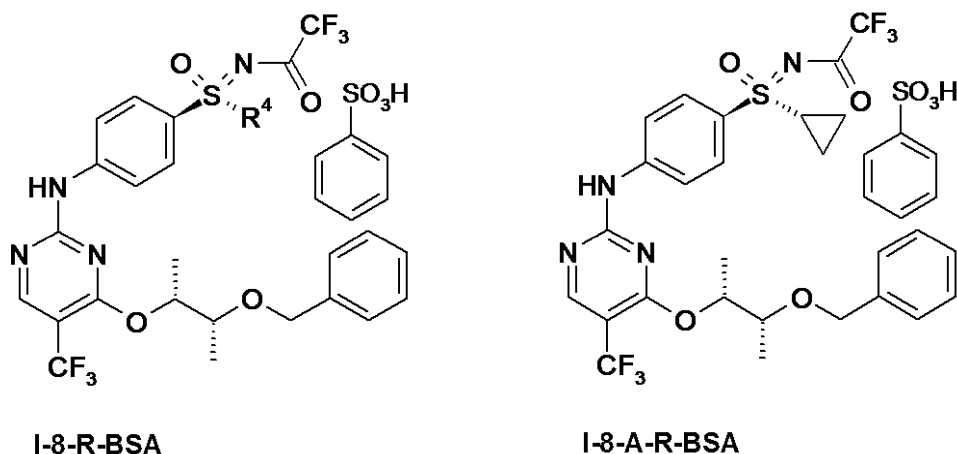


[式中、 R^4 は、 C_1 - C_6 -アルキル基または C_3 - C_7 -シクロアルキル環である]。

【請求項8】

式(I-8-R-BSA)で表される化合物、または(I-8-A-R-BSA)で表される化合物：

【化15】



[式中、 R^4 は、 C_1 - C_6 -アルキル基または C_3 - C_7 -シクロアルキル環である]。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)のpan-CDK 阻害剤の調製のための新規な方法に関し、該調製の中間体にも関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

この新規な方法は、式(I)の化合物、特に、化合物、(2R,3R)-3-{[2-{[4-(S-シクロプロピルスルホンイミドイル(sulphonimidoyl))フェニル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]オキシ}ブタン-2-オール (化合物 A)に関し、これら化合物は、細胞毒性機構を介してその抗腫瘍活性を発揮する。

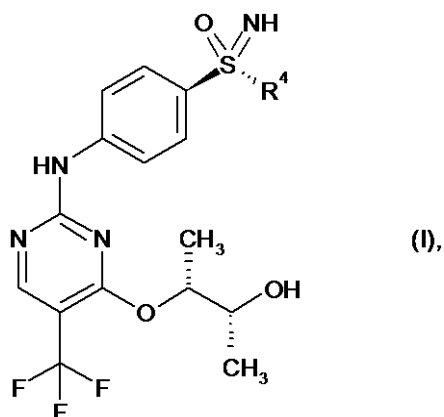
10

【課題を解決するための手段】

【0003】

一般式(I)の化合物のための調製方法がこのたび見いだされ、

【化1】



20

[式中、R⁴は、C₁-C₆-アルキル基またはC₃-C₇-シクロアルキル環である]

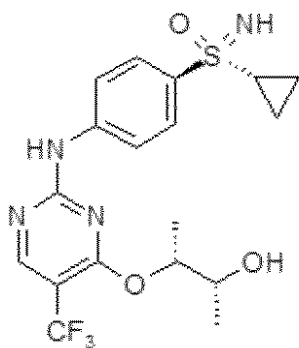
これは、スケールアップのために好適であり、この物質のクラスについての従来技術の調製方法の不都合を克服する。

30

【0004】

この調製方法は、特に化合物 Aについて好適である。

【化2】



化合物A

40

【発明を実施するための形態】

【0005】

本出願は以下の定義に基づくものである：

【0006】

C₁-C₆-アルキル

50

C₁-C₆-アルキル基は、各場合において、直鎖または分枝状アルキルラジカルを意味するものとして理解されるべきであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチルまたはヘキシルラジカルが挙げられる。

【0007】

C₃-C₇-シクロアルキル

C₃-C₇-シクロアルキル環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル環を意味するものとして理解されるべきである。

【0008】

一般式(I)の化合物、特にまた化合物 Aおよびそれらの調製方法は、W02010/046035A1に開示されており、その開示内容は最も近い従来技術を形成する。

10

【0009】

W02010/046035A1による方法は、10-段階の集中(convergent)方法であり、最も長い連続(longest sequence)の全収率は約7%である。

【0010】

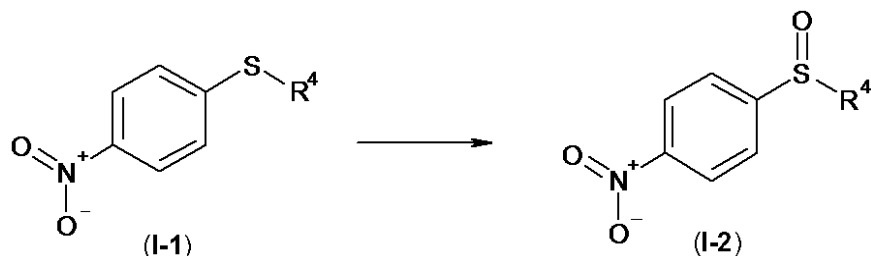
W02010/046035A1による方法は、以下の工程の少なくとも一つを伴う：

【0011】

a) 式(I-1)のニトロフェニル-スルフィド(sulphide)を酸化して式(I-2)のニトロフェニル-スルホキシド(sulphoxide)を得る工程。

【化3】

20

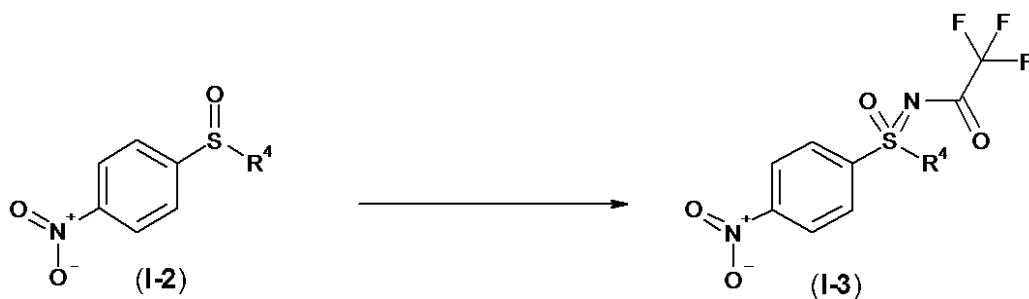


【0012】

b₁) 式(I-2)のニトロフェニル-スルホキシドの直接的イミノ化(imation)により、式(I-3)のトリフルオロ酢酸-保護(trifluoroacetate-protected) ニトロフェニル-スルホキシミン(sulphoximine)を得る工程。

30

【化4】

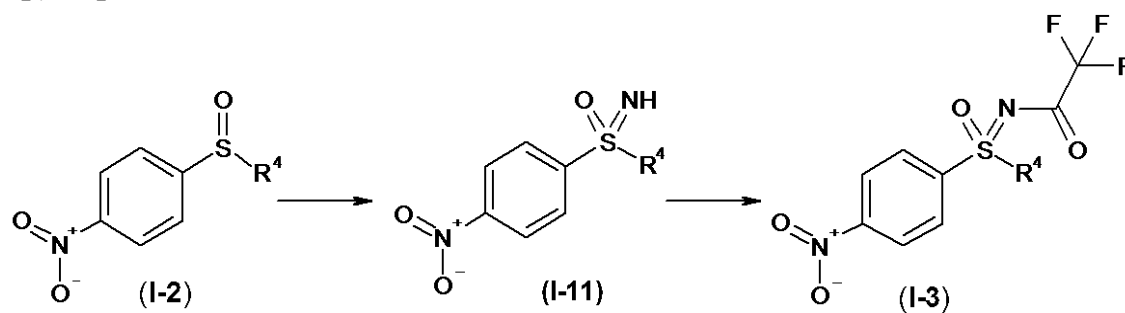


40

【0013】

b₂) 式(I-2)のニトロフェニル-スルホキシドのイミノ化により、式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンを得て、次いで保護基の挿入により式(I-3)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンを得る工程。

【化 5】

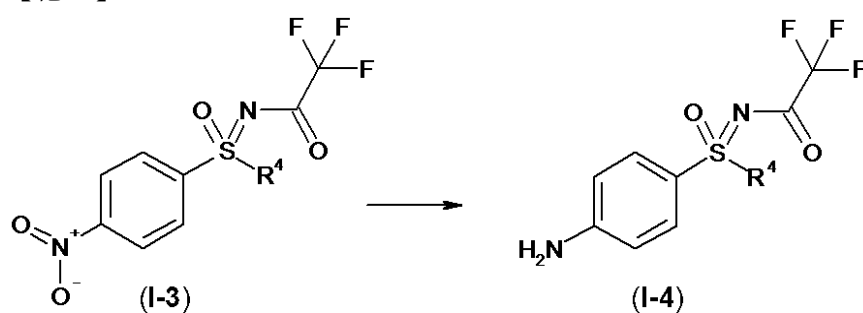


【0014】

10

c) 式(I-3)の化合物を還元して、式(I-4)の化合物を得る工程。

【化 6】

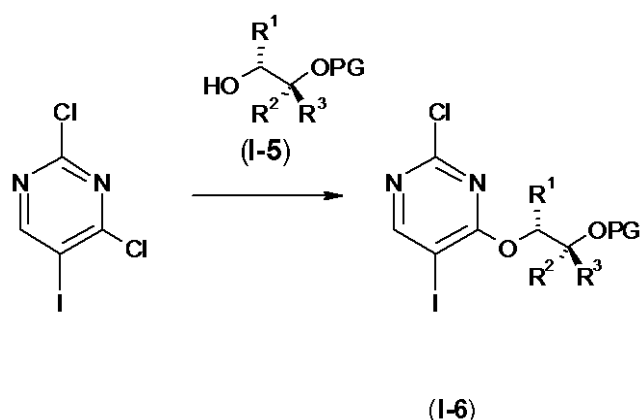


【0015】

20

d) 式(I-5)の一重保護(mono-protected) ジオールとの反応により2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジンの4-位を官能基化(Functionalization) し、式(I-6)の保護(protected)ヒドロキシアルコキシピリミジンを形成させる工程。

【化 7】

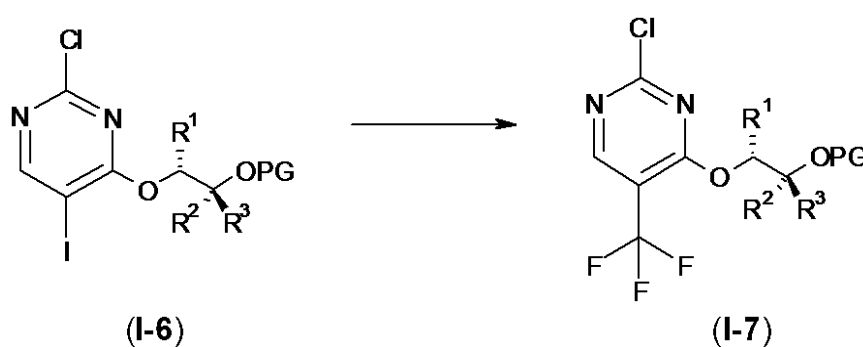


30

【0016】

e) 保護(protected) 5-CF₃ 中間体 (I-7)を調製する工程。

【化 8】



40

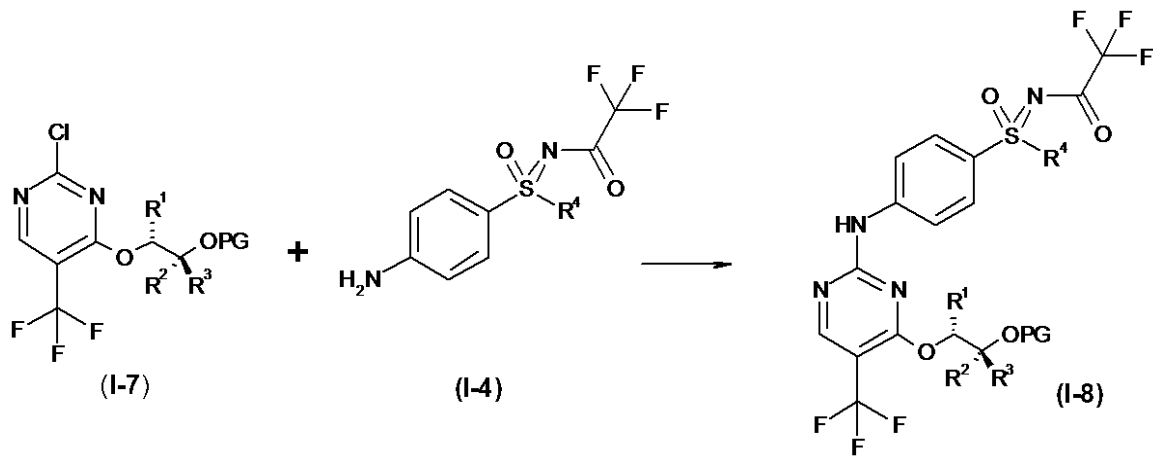
【0017】

f) 式(I-7)および(I-4)の化合物のカップリングにより、式(I-8)の二重保護(doubly prote

50

cted)アニリノピリミジンを得る工程。

【化 9】

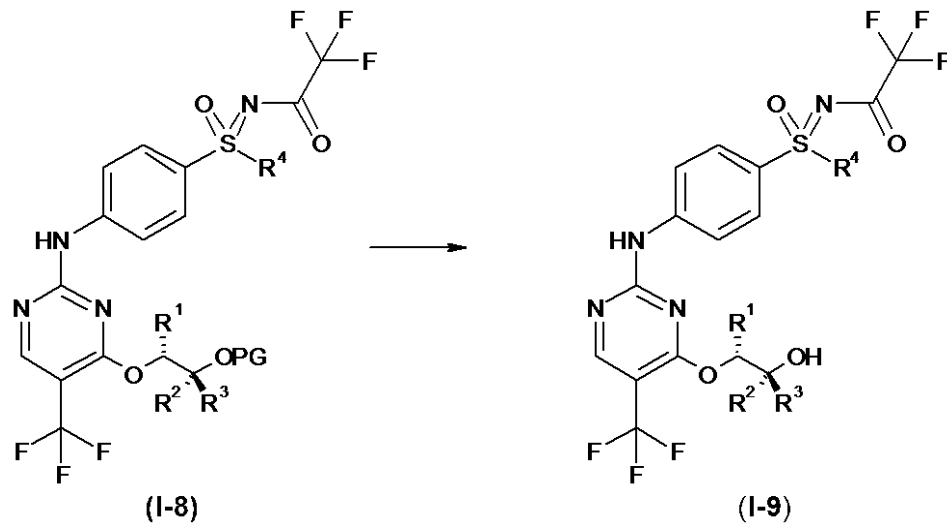


10

【0018】

g) 保護基 (PG) の切断除去 (Cleaving off) により、一重保護 (singly protected) アニリノピリミジン (I-9) を形成させる工程。

【化 10】



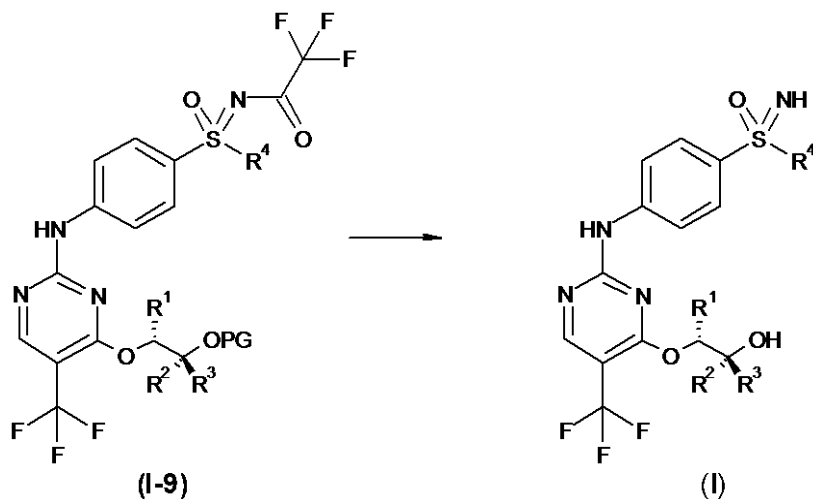
20

30

【0019】

h) スルホキシミン上の保護基の切断除去により、式 (I) の化合物を形成させる工程。

【化 11】



40

[W02010/046035A1における式中：

R¹は、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基であり、

50

R²およびR³は互いに独立に、水素、メチルまたはエチル基であり、
R⁴は、C₁-C₆-アルキル基またはC₃-C₇-シクロアルキル環である」。

【0020】

式Iのジアステレオマーは、分取クロマトグラフィーにより分離された。実験の詳細はW02010/046035A1に記載されている。

【0021】

化合物 Aについて、W02010/046035A1においては、個々の合成工程について以下の条件が開示されている：

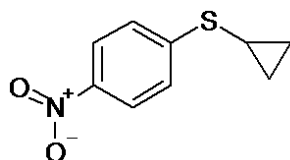
【0022】

中間体の調製

10

1-シクロプロピルスルファニル(sulphanyl)-4-ニトロベンゼン (I-1-A)

【化12】



【0023】

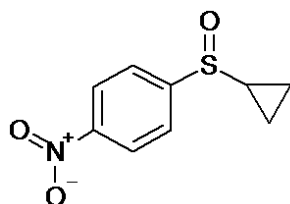
THF/ジエチルエーテル中のシクロプロパンチオールを一部ずつ水素化ナトリウムと混合し、室温で攪拌した。1-フルオロ-4-ニトロベンゼンを次いで一部ずつ添加した。混合物を2時間40℃で攪拌した。冷却後、混合物を水に添加し、ベンゼン (3x)で抽出した。合わせた有機相を蒸発(evaporation)により濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エステル 95:5)により精製した。(収率：61%)。

20

【0024】

(RS)-1-シクロプロパンスルフィニル-4-ニトロベンゼン (I-2-A)

【化13】



30

【0025】

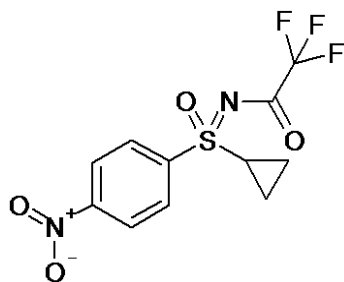
アセトニトリル中の1-シクロプロピルスルファニル-4-ニトロベンゼンを塩化鉄(III)と混合し、室温で攪拌した。過ヨウ素酸を次いで一部ずつ添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで、冷却した飽和チオ硫酸ナトリウム溶液に、攪拌しながら添加した。抽出を酢酸エステル (2x)によって行った。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発により濃縮した。得られた残渣を、クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エステル 1:1)により精製した (収率：76%)。

【0026】

(RS)-S-シクロプロピル-S-(4-ニトロフェニル)-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミド (sulphoximide) (I-3-A)

40

【化 1 4】



【0027】

10

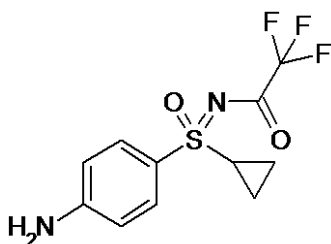
DCM中の、(RS)-1-シクロプロパンスルフィニル-4-ニトロベンゼン、トリフルオロアセトアミド、ヨードベンゼンジアセターおよび酸化マグネシウムの懸濁液を、アルゴン下で、酢酸ロジウム(II) ダイマーと混合し、一晚室温で攪拌した。混合物をセライト上での吸引により濾過し、蒸発により濃縮した。残りの残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エステル 2:1)により精製した(収率: 78%)。

【0028】

(RS)-S-(4-アミノフェニル)-S-シクロプロピル-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミド(sulphoximide)(I-4-A)

【化 1 5】

20



【0029】

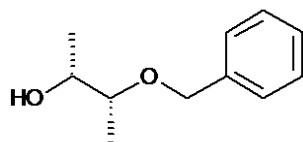
エタノールおよびTHF中の(RS)-S-シクロプロピル-S-(4-ニトロフェニル)-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミドの溶液を、パラジウム炭素(palladium on carbon)と混合し、1 時間大気圧下で25℃で水素化した。パラジウム炭素を再度添加し、混合物を大気圧でさらに4.5 時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を再度パラジウム炭素と混合し、最後に45 分間水素化した。混合物を濾過し、蒸発により濃縮した(収率: 93%)。

30

【0030】

(2R,3R)-3-ベンジルオキシブタン-2-オール (I-5-A)

【化 1 6】



40

【0031】

THF中の (2R,3R)-ブタン-2,3-ジオールの溶液を、室温でカリウム tert-ブチラート(b utylate)と混合し、混合物を15 分間還流させた。混合物を約50℃に冷却し、臭化ベンジルと混合した。混合物を3 時間還流させ、次いで一晚室温で攪拌した。混合物を酢酸エステルおよび塩化ナトリウム溶液で希釈し、次いで、1 N 塩化水素溶液 (1x) および塩化ナトリウム溶液 (2x)で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発により濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エステル 1:1) により精製した(収率: 43%)。

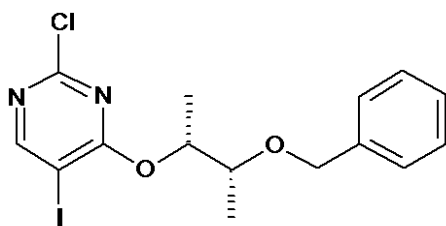
【0032】

4-((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-1-メチルプロポキシ)-2-クロロ-5-ヨードピリミジン (I-6

50

-A)

【化 1 7】



【0 0 3 3】

10

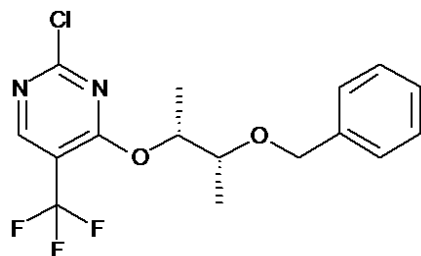
ジエチルエーテル中の(2R,3R)-3-ベンジルオキシブタン-2-オールを、0℃で攪拌しながら水素化ナトリウムと一部ずつ混合した。10 分後、氷浴を除き、混合物をさらに3 分間室温で攪拌した。形成した懸濁液を0℃で、2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジンの溶液に添加した。混合物を4 時間40℃で攪拌し、次いで希(dilute)塩化ナトリウム溶液と混合した。混合物を酢酸エステル (2x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発により濃縮した。結果として得られた残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エステル 4:1)により精製した(収率: 41%)。

【0 0 3 4】

4-((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-1-メチルプロポキシ)-2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン (I-7-A)

20

【化 1 8】



30

【0 0 3 5】

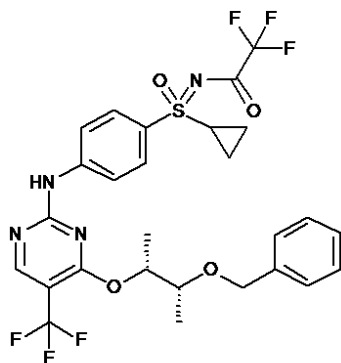
NMPおよびTHF中の4-((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-1-メチルプロポキシ)-2-クロロ-5-ヨードピリミジンの溶液を室温で攪拌しながら、ヨウ化銅(I)、フッ化カリウムおよび(トリフルオロメチル)トリメチルシランと混合した。混合物を5.5 時間80℃で攪拌した。冷却後、混合物を希塩化ナトリウム溶液に添加し、酢酸エステル (2x) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発により濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エステル 4:1)により精製した (収率: 54%)。

【0 0 3 6】

(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)-1-メチルプロピル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)-S-シクロプロピル-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミド (I-8-A)

40

【化 19】



10

【0037】

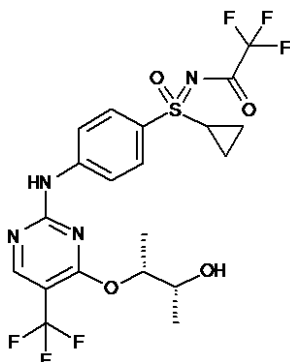
アセトニトリル中の4-((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-1-メチルプロポキシ)-2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンおよび(RS)-S-(4-アミノフェニル)-S-シクロプロピル-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミドを、ジオキサン中の塩化水素の4N 溶液と混合し、5 時間80℃で攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発により濃縮した。結果として得られた残渣をクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エステル 4:1)により精製した (収率: 56%)。

20

【0038】

(RS)-S-シクロプロピル-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミド (I-9-A)

【化 20】



30

【0039】

エタノール中の、(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)-1-メチルプロピル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)-S-シクロプロピル-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミドの溶液を、パラジウム炭素 (10%) と混合し、大気圧下で室温で水素化した。混合物を濾過し、蒸発により濃縮した (収率: 79%)。

40

【0040】

化合物 Aの調製

35 mlのメタノール中の、(RS)-S-シクロプロピル-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)-N-(トリフルオロアセチル)スルホキシミドを、炭酸カリウムと混合し、1.5 時間室温で攪拌した。混合物を飽和塩化ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エステル (3x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発により濃縮した。

【0041】

ジアステレオマー混合物を、分取 HPLCにより純粋な立体異性体へと分割した(separate

50

d):

カラム:キラルパック(Chiralpak) IA 5 μ 250 x 30 mm

溶離液:ヘキサン/エタノール 8:2

流量(Flow):40.0 ml/分

検出器:UV 254 nm

温度:室温

保持時間:10.8-13.4 分; 立体異性体 1

13.6-18.5 分; 立体異性体 2 (化合物 A)

【0042】

WO2010/046035A1にしたがう式(I)の化合物のこの調製は、生成方法としては好適ではない。

10

【0043】

最も重要な点は以下の通りである：

-中間体の大部分は、クロマトグラフィーにより精製される。これは、よりラージスケールでは高価で複雑である。

-出発物質 (I-1)は、シクロプロピルスルフィドから調製されたものであり、これは大量に市場で入手可能ではない。

-ラセミ(racemic)酸化方法が、(I-2)の調製に用いられた。それゆえこれら立体異性体は、合成の最後にクロマトグラフィーにより分割される必要がある。分割(separation)は合成の最後においてのみ起こるので、この合成順序(sequence)についての全体としての収率は劇的に低下する。

20

-(I-3)の調製において、大量の酢酸ロジウム(II) ダイマーが使用される。これは高価であり、ロジウムは、活性成分において汚染物がないようにするために除去されなければならない。ヨードベンゼンジアセタートはスケールアップのためには好適ではない。というのは、それは大量には入手するのが難しく、それは爆発の可能性がある物質であるからである。

-(I-2) および (I-2/3)を介する(I-3)への代替のアクセスは、安全性の理由のために実施するのが容易ではない。というのは、毒性および爆発性の物質、例えば、アジ化ナトリウムやo-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン (MSH) が使用されるからである。

-(I-5-A)の合成は選択的ではない。というのは二重アルキル化も起こるからである。それゆえ収率はたった43%に過ぎない。

30

-順序(sequence) (I-6)から(I-7)は、収束性(convergent)ではない。というのは、トリフルオロメチル基は、ピリミジン構成要素(building block)にあらかじめ取り込まれてはいないからである。両方の工程の収率は非常に低い。変換は多くの二次的成分の形成とともに進むため、クロマトグラフィーの実施が追加的に必要となり、これは複雑である。

-中間体 (I-8)は、クロマトグラフィーによってしか除去できない油として生成される。

工業規模では、油の取り扱いが困難を伴い、保存安定性は固体と比較して劣る。

-段階(stage) (I-9)において、ジアステレオマーは分取方法によって分割される。これは非常に複雑で高価である。さらに、分割が最後の合成段階においてしか実施されないために、全収率の多くが失われる。

40

【0044】

これらの側面は、合成を多グラム(multi-g)またはキログラム(kg)スケールへと規模を拡大する過程において、改変および/または最適化される必要がある。

【0045】

それゆえ本発明の目的の一つは、一般式(I)のpan-CDK 阻害剤、特に化合物 Aのための、上記欠点を有さない方法を提供することであった。

【0046】

I. 一般式(I)の化合物の調製における本発明による方法工程(process steps)

本発明による調製方法は、様々な有利な調製工程およびまた中間体によって特徴付けられる。

50

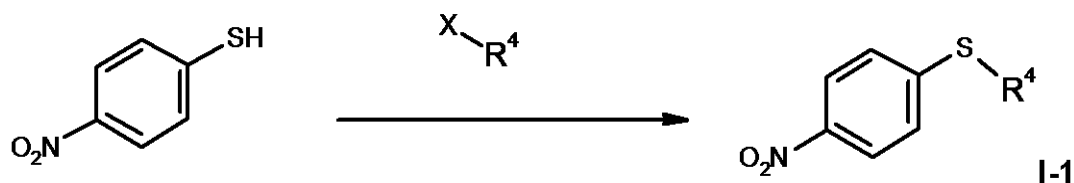
【0047】

一般式(I)の化合物の調製のための本発明による方法は、以下の工程の少なくとも一つを特徴とする：

【0048】

I.a). N-メチル-ピロリジノン (NMP)中における炭酸カリウムの存在下での4-ニトロチオフェノールのアルキル化により、式(I-1)のニトロフェニル-スルフィドを得る工程

【化21】



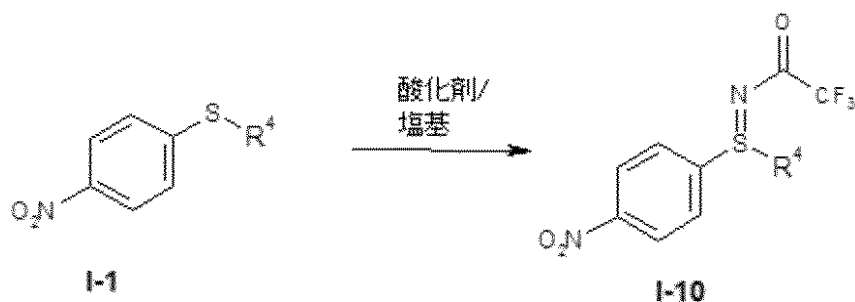
10

[式中、Xは、Br、Cl、I、 $\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ または $\text{O}-\text{SO}_2-(4\text{-メチルフェニル})$ である]

【0049】

I.b). 式(I-1)のニトロフェニル-スルフィドの酸化的アミノ化により、式(I-10)のトリフルオロ酢酸-保護(protected)ニトロフェニル-スルフィリミン(sulphilimine)を得る工程

【化22】



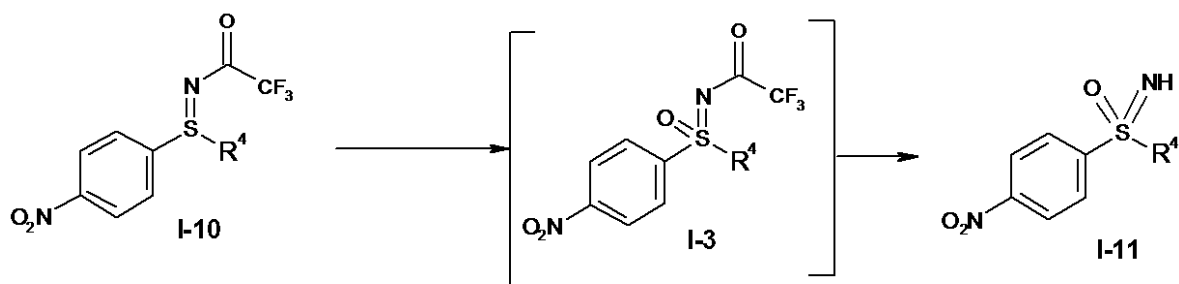
20

【0050】

I.c). 式(I-10)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィリミンの酸化により、式(I-3)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンを得て、次いで、脱保護により、式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンを得る工程

30

【化23】

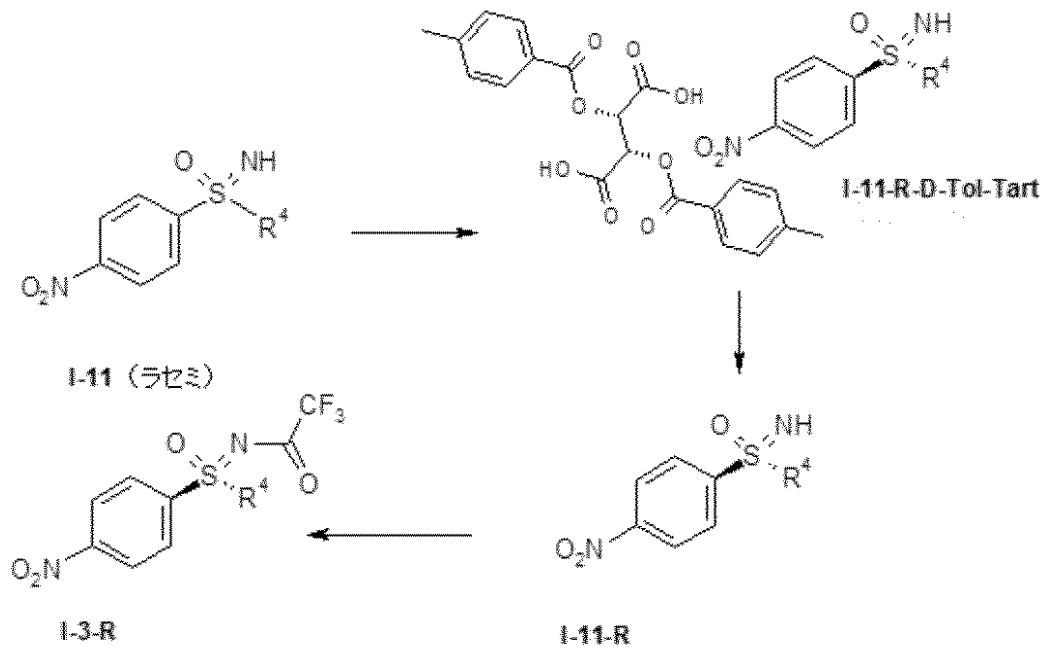


40

【0051】

I.d). (+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸の補助による、式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンのラセミ体分割(racemate cleavage)

【化 2 4】

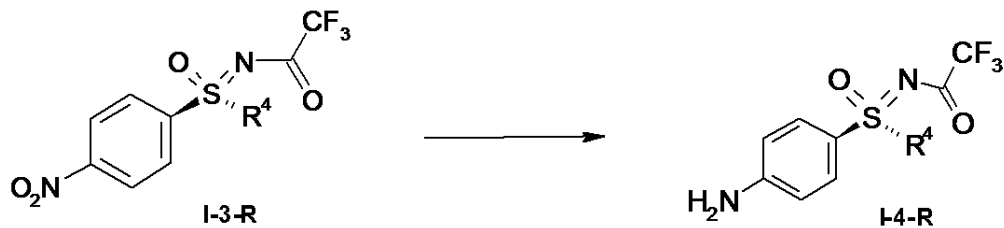


ここで、式(I-11-R)のニトロフェニル-スルホキシミンのRエナンチオマーが次いで塩から遊離し、トリフルオロ酢酸保護基が再度挿入されて、式(I-3-R)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンのR エナンチオマーが形成される

【0052】

I.e). 鉄ドーパパラジウム触媒(iron-doped palladium catalyst)を用いて、式(I-3-R)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンを水素化して式(I-4-R)のトリフルオロ酢酸-保護アニリノ-スルホキシミンを得る工程

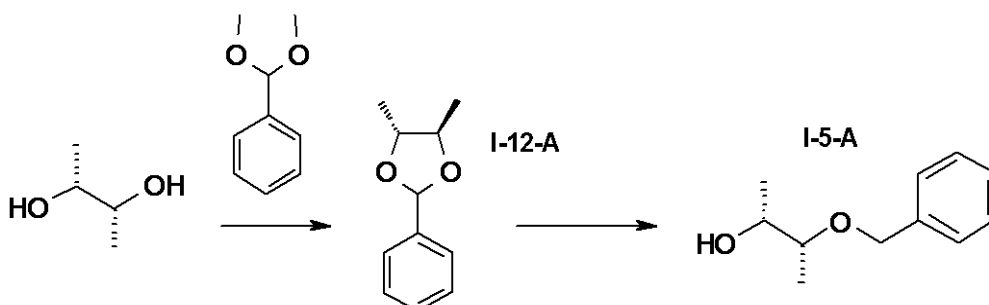
【化 2 5】



【0053】

I.f). (4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキサラン (I-12-A)を介する二段階方法における(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-オール (I-5-A)の調製工程、ここで、第一段階はトルエン中のp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(pyridinium p-toluenesulphonate)を用いて行われ、次いで、トルエン中にて水素化ジイソブチルアルミニウム還元が起こる

【化 2 6】



10

20

30

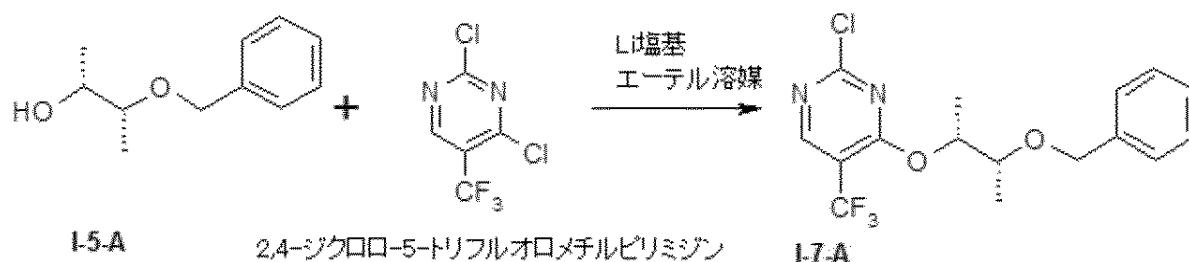
40

50

【0054】

I.g). エーテル溶媒中のLi 塩基を用いた(I-5-A)と2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンとのカップリングにより、4-{[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (I-7-A)を得る工程

【化27】

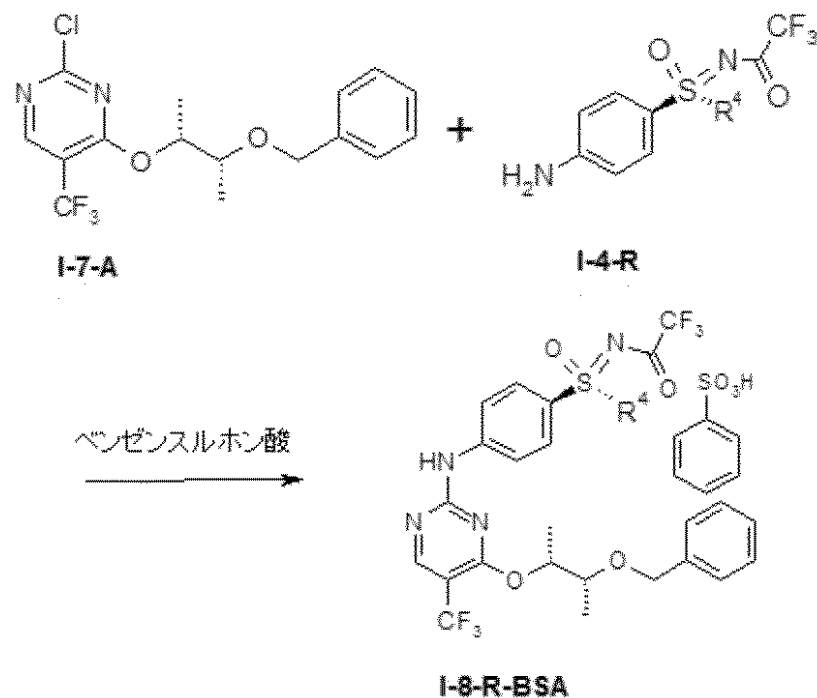


10

【0055】

I.h). (I-7-A)と (I-4-R)とのベンゼンスルホン酸-触媒によるカップリングにより、式(I-8-R-BSA)の二重保護アニリノ-ピリミジンのベンゼンスルホン酸塩を調製する工程

【化28】



20

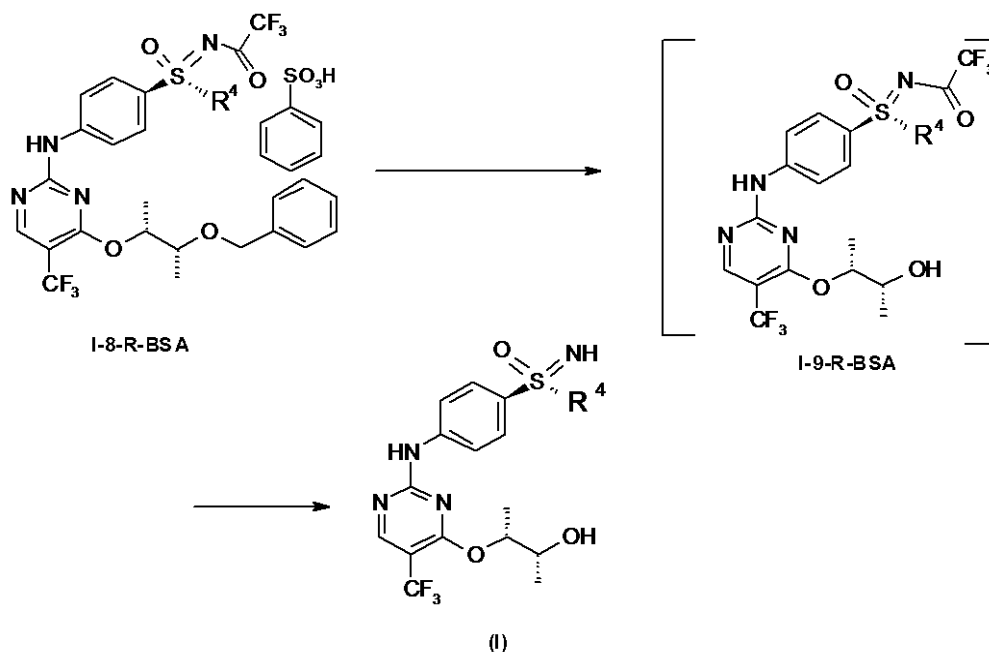
30

【0056】

I.i). メタノール中の活性炭上のパラジウム(palladium on activated carbon)および水素を用いた水素化により、およびまた、メタノール中の炭酸カリウムによる処理により、式(I-8-R-BSA)の二重保護アニリノ-ピリミジンのベンゼンスルホン酸塩における保護基を切断除去(cleaving off)し、式(I)の化合物を得る工程

40

【化 2 9】



10

【0057】

式(I)による化合物の「北側半分(north half)」の調製工程

【0058】

I.a) 式(I-1)のニトロフェニル-スルフィドの調製

本発明の一つの対象は、4-ニトロフェノールのアルキル化工程に関する。

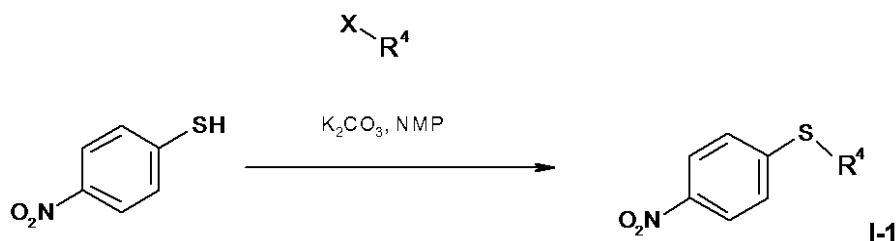
【0059】

出発物質 (I-1)は、シクロプロピルスルフィドからW02010/046035A1にしたがって調製した。後者は大量には市場から入手可能ではない。本発明者らはそれゆえ、補助塩基の存在下でのアルキル化剤 (X-R⁴)による市販の 4-ニトロチオフェノールのアルキル化に切り替え、ここで、Xは、Br、Cl、I、O-SO₂-CH₃ またはO-SO₂-(4-メチルフェニル)である。好適な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムであり、好ましくは、炭酸カリウムである。好適な溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミドであり、好ましくは、N-メチルピロリジノンである。

30

【0060】

【化 3 0】



40

図1

【0061】

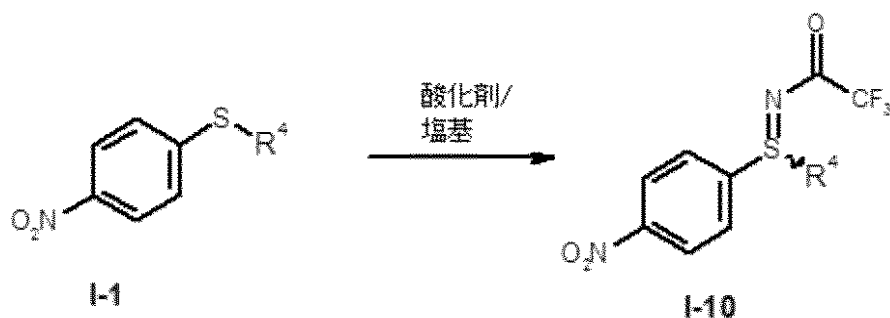
本発明のさらなる対象は、式(I-1)のニトロフェニル-スルフィドの酸化的アミノ化により式(I-10)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィリイミンを得(図2)、次いで式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンへと酸化する(図3)ことに関する。

【0062】

I.b) 式(I-10)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィリイミンの調製

50

【化 3 1】



10

図2

【0063】

スルフィリミンの調製についての技術水準

目的は、簡単な出発物質、例えば、2,2,2-トリフルオロアセトアミド (CF_3CONH_2) を用いて、スルフィドの直接アミノ化によりトリフルオロ酢酸-保護スルフィリミンを得ることであり、これは分取目的のためにいつでも使用することができるものである。Carr eira et al. (Org. Lett. 1999、1、149-151)には、リチウム化 TFA-ヒドロキシルアミンの補助により、トリフルオロ酢酸-保護スルフィリミンを得るためのCu-触媒直接アミノ化を記載されているが、リチウム化 TFA-ヒドロキシルアミンは、二段階にて前もって調製しておかなければならず、市販されていない。この反応は、化学量論量のニトリド-M

20

【0064】

Bolm et al. (Tetrahedron Letters 2005)は、スルフィドの直接金属不使用(metal-free)イミノ化が可能であると報告している。p-ニトロフェニルスルホンアミド (ノシルアミド、 Nos-NH_2)および(ジアセトキシヨード)ベンゼン ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$)が提案されており、ノシル-保護スルフィリミンが16時間の還流の後に得られる。しかしながら、これらの条件は、スケールアップのためにはあまり好適ではない。というのは、p-ニトロフェニルスルホンアミド保護基の除去には必ず困難が伴い、(ジアセトキシヨード)ベンゼンは大量には市販されていないからである。

30

【0065】

図2におけるような、本発明による反応における好適な酸化剤は、とりわけ、溶媒、メタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン/水、アセトニトリル、アセトニトリル/水、テトラヒドロフラン (THF)、プロピオニトリル、メチル tert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、クロロベンゼン、中の、塩基、炭酸セシウム、カリウム tert-ブチラート、ナトリウム tert-ブチラート、水酸化ナトリウム水溶液、ナトリウムメチラート(sodium methanolate)、ナトリウムエタノール付加物(sodium ethanolate)、水素化ナトリウム (NaH)、の存在下での、N-ブロモスクシンイミド、ヨウ素、次亜臭素酸ナトリウム(sodium hypobromide)、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、N-クロロスクシンイミドおよびトリクロロシアヌル酸、である。

40

【0066】

好ましい酸化剤は、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインである。

【0067】

好ましい溶媒/塩基の組み合わせは、以下の組み合わせである：アセトニトリル/炭酸セシウム、1,4-ジオキサン/水素化ナトリウム、ジクロロメタン/カリウム tert-ブチラート、アセトニトリル(aceonitrile)/水素化ナトリウム、テトラヒドロフラン/水素化ナトリウムまたはメチル tert-ブチルエーテル/水素化ナトリウム。

【0068】

所望の反応は、たった20℃で数時間以内に触媒を添加せずに完了まで進行する。

【0069】

50

文献から公知の経路と比較して、新規な酸化的アミノ化は、図2に示すように、以下の利点をもたらす：

- ・高価でかつ爆発の可能性がある危険な（ジアセトキシヨード）ベンゼンを使わなくてすみ、また、金属塩の添加も行わなくてすむということが可能となる；
- ・ほとんど何らのスルホキシドも形成されず、反応は、市販の構成要素(building blocks) および試薬を用いて、たった20℃で温和な条件で進行する；
- ・トリフルオロ酢酸基は非常に容易に加水分解することが可能であり(例えば、メタノール中の炭酸カリウム)、それゆえ、分取値が高い。

【0070】

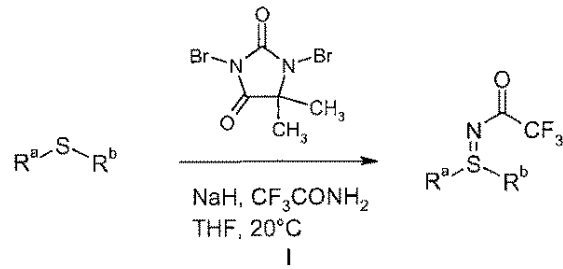
工程 I.b)にしたがって酸化的にアミノ化されることが可能なものは、式(I-1)のニトロフェニル-スルフィドだけではない。さらなるトリフルオロ酢酸-保護スルフィルイミンもこのようにして調製することが可能である。

10

【0071】

表1は、この方法工程を用いて入手できる(accessible)さらなるスルフィルイミンを示す。

【表 1】



物質	スルフィリミン	収率
1		81%
2		88%
3		80%
4		75%
5		74%
6		71%

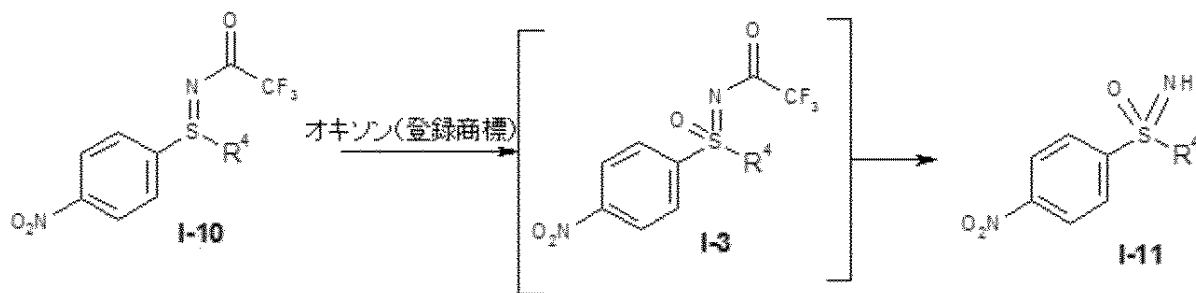
表1

【0072】

I.c) 式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンの調製

トリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィリミン (I-10)を酸化してニトロフェニル-スルホキシミン (I-11)を得る工程は、好ましくは、酸化剤としてペルオキソー硫酸カリウム(potassium peroxomonosulphate) (オキシソ[®])を用いて起こる。

【化 3 2】



10

図3

【0073】

所望の酸化は、塩基性 pH 範囲において特に迅速に進行する。これらの条件下で、トリフルオロ酢酸基は同時に切断除去され、すなわちこれは、所望により後で行ってもよい脱保護工程を、ワンポット反応として行うことが可能であることを意味する。

【0074】

反応は、特に好ましくは、メタノール/水混合物中で行い、テトラメチレンスルホン (スルホラン) を溶解性促進剤(solubility promoter)として添加する。ペルオキソー硫酸カリウム (オキシソ (登録商標)) を一部ずつ添加し、各投薬(dosing)工程の後に pH を調整して pH 10 とする。

20

【0075】

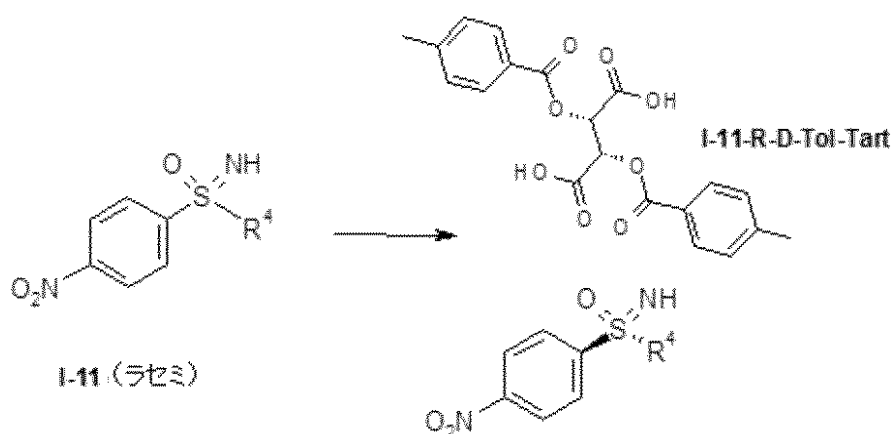
I.d) 式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンのラセミ体分割(resolution)

本発明のさらなる対象は、式(I-11)のニトロフェニル-スルホキシミンのラセミ体分割に関する。

【0076】

ラセミ体分割は以下の工程に基づく：

【化 3 3】



30

図4

【0077】

驚くべきことに、例えば、式(I-11-A)のニトロフェニル-スルホキシミンについて、(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸を用いることで、エナンチオマー比が95:5にて、結晶化物(crystallizate)が得られることが判明した。使用可能な溶媒は、アセトニトリル、プロピオニトリルまたはトルエンである。好ましいのはアセトニトリルまたはプロピオニトリルである。

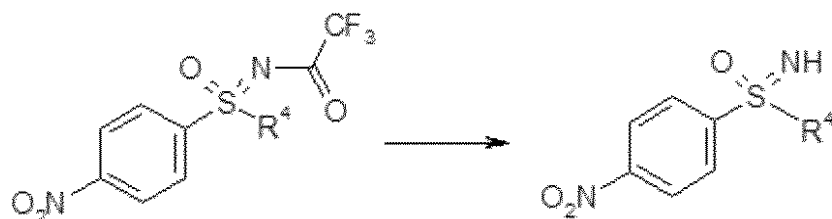
【0078】

結晶化プロセスは、メタノール中の炭酸カリウムにより(I-3)におけるトリフルオロ酢酸保護基を切断除去し、粗ニトロフェニル-スルホキシミン (I-11) と(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸とを反応させて(I-11-R-D-Tol-Tart.)を得ることにより、調製方法中に組

50

み込むことができる。

【化 3 4】



I-3 (ラセミ)

I-11 (ラセミ)

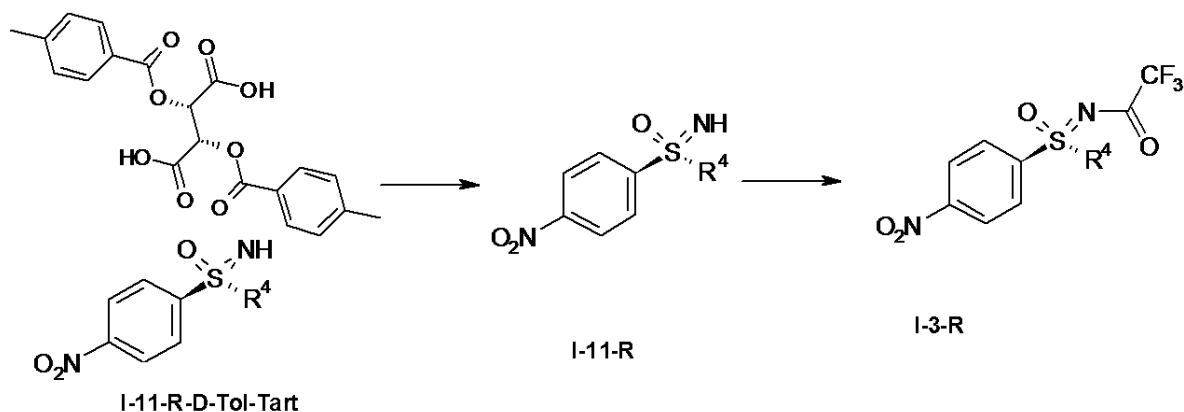
10

図5

【0079】

トルオイル-D-酒石酸は、塩基性抽出により塩から除かれ、式(I-11-R)の光学活性ニトロフェニル-スルホキシミンは、トリエチルアミンの存在下で無水トリフルオロ酢酸によりワンポット方法において保護することができ、(I-3-R)が得られる。

【化 3 5】



I-11-R-D-Tol-Tart

I-11-R

I-3-R

20

30

図6

【0080】

I.e) 式(I-3-R)のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンの水素化により、式(I-4-R)のトリフルオロ酢酸-保護アニリノ-スルホキシミンを得る工程

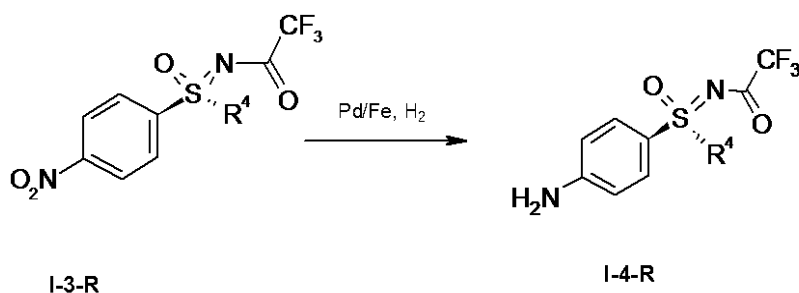
本発明のさらなる対象は、鉄ドーパラジウム触媒(iron-doped palladium catalyst)の存在下でのトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミン (I-3-R)の水素化により、式(I-4-R)のトリフルオロ酢酸-保護アニリノ-スルホキシミンを得ることである。

【0081】

化合物 (I-3-R)におけるニトロ基の、対応するアニリン (I-4-R)への還元は、固定化パラジウム触媒による水素化によって効率的に起こる。好ましいのは炭素上の鉄ドーパラジウム触媒(iron-doped palladium catalysts on carbon)である。使用可能な溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフランまたは酢酸である。好ましいのは、メタノールである。

40

【化 3 6】



10

図7

【0082】

式(I)の化合物の「南側半分(south half)」の調製工程

【0083】

I.f) (R,R)-ジメチルジオキソラン (I-12-A)および(R,R)-ベンジルブタンジオール (I-5-A)の調製

本発明のさらなる対象は、式(I)の化合物の「南側半分」のための(4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキソラン (I-12-A) および(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-オール (I-5-A)の調製に関する。

【0084】

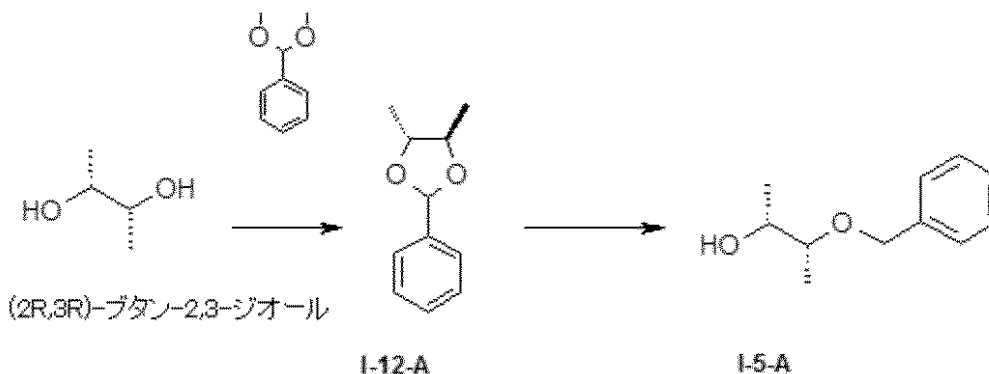
20

WO2010/046035A1によると、市販の (R,R)-ブタン-2,3-ジオールは、一段階にて塩化ベンジルを用いてモノベンジル化された(I-5-A)へと変換される。予測されるように、変換はかかるモノ化合物を与えるように選択的には進行しないため、反応混合物はクロマトグラフィーにより精製しなくてはならず、収率はそれゆえ < 50%である。

【0085】

代替的に、二段階方法が提示されている(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006、16、186-190)。

【化 3 7】



30

図8

40

【0086】

本発明の一つの対象は、完全な変換のための実験条件の明確化であり、また、工業規模のために好適な簡便な単離および精製である。

【0087】

中間体 (4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキソラン (I-12-A) は、好適な方法で、溶媒としてのトルエン中のp-トルエンスルホン酸ピリジニウムの存在下で、ベンズアルデヒドジメチルアセタールと過剰の (2R,3R)-ブタン-2,3-ジオールとを反応させることにより、得られる。反応は50℃で3 時間以内に完了し、その間にメタノールを、連続的に減圧下で留去しなければならない。

【0088】

50

水性後処理(work-up)の過程において、過剰のジオールを抽出により除いた。残りのトルエン相(toluenic phase)は、次の段階において直接用いることが可能である。

【0089】

次の、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL)による還元のために、トルエン中の水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5 M 溶液を55-60℃にて用いた。後処理のために、硫酸ナトリウム十水和物を測定して入れ(metered in)、溶媒を濾過の後に留去した。これにより、良好な純度および収率にて化合物 (I-5-A)が得られた。生成物は、さらに精製せずに次の段階において使用可能である。

【0090】

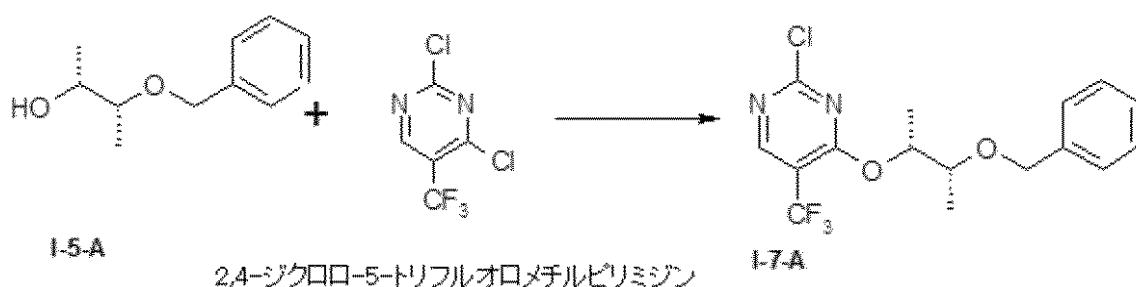
I.g) 4-[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (I-7-A)の調製

10

【0091】

市販の 2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンを得るための塩素原子の求核一置換は好ましくは2-位にて進行する

【化38】



20

図9

【0092】

驚くべきことに、条件を変更することにより、置換を所望の4-位へと導くことが可能であることが判明した。-30℃でのエーテル溶媒中でのLi 塩基が良好な変換をもたらすことが示され、最良の場合には、4-異性体/2-異性体の1.2:1の比がもたらされた。使用可能な溶媒は、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、メチル tert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、n-ジブチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフランまたはシクロペンチルメチルエーテルである。好ましいのは、テトラヒドロフランである。使用可能な塩基は、例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド(disilazide)、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウム-2,2,6,6-テトラメチルピペリジンである。好ましいのは、リチウムヘキサメチルジシラジドである。温度範囲は、-78℃から+20℃である。

30

【0093】

本発明による方法工程は、これに由来し、-30℃でテトラヒドロフラン中のリチウムヘキサメチルジシラジドにより作動し、クロマトグラフィーの後、所望の異性体 (I-7-A)を、46%までの収率および> 95% 面積(area)の純度にて与える。

40

【0094】

北側および南側半分のカップリングおよび式(I)による化合物の調製

【0095】

I.h) 式(I-8-R-BSA)のアニリノ-ピリミジンの調製

二つの構成要素(I-7-A) および (I-4-R)をカップリングさせて (I-8-R)を得る。この反応は酸に媒介される。好適な酸は、例えば、塩酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸である。好ましいのは、ベンゼンスルホン酸である。

【0096】

遊離塩基(I-8-R)は通常、油であり、これによって、精製およびまた、貯蔵がより複雑なものとなる。驚くべきことに、ベンゼンスルホン酸を用いた場合、結果として得られる

50

ベンゼンスルホン酸塩(I-8-R-BSA)が、反応混合物から結晶化することが判明した。この塩(I-8-R-BSA)は結晶化により精製することができ、貯蔵安定性に優れる。

【化 3 9】

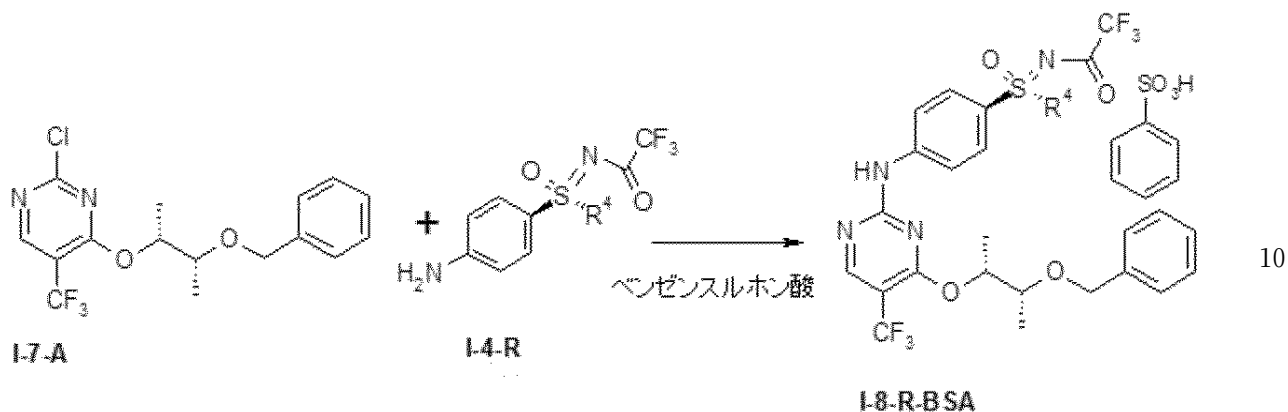


図10

【0097】

代替的に、トルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸を用いることができる。

【0098】

I.i) 式(I)の化合物の調製

最後の二工程において、保護基が切断除去される(図11)。

【化 4 0】

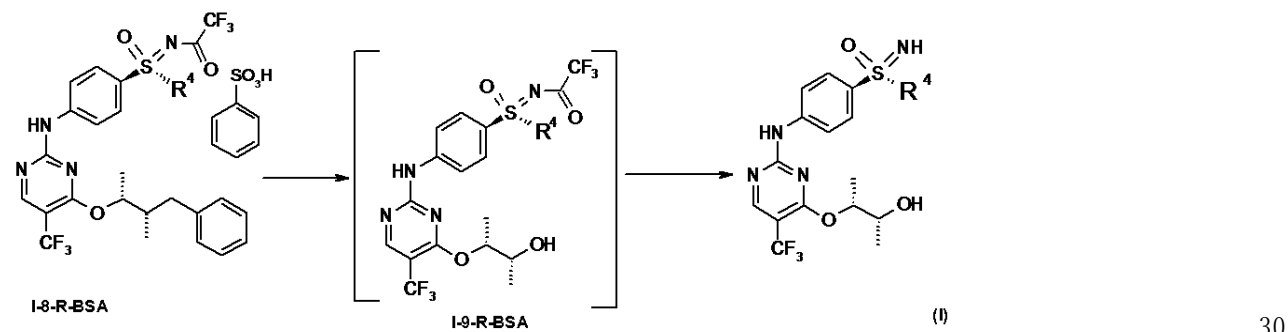


図11

【0099】

大気圧での水素化は、メタノール中のパラジウム/炭素および水素(palladium/carbon and hydrogen in methanol)により、数時間以内に起こり、式(I-9-R-BSA)の中間体が得られる。

【0100】

式(I-9-R-BSA)の中間体は、さらに直接反応させることにより、最終段階が得られる。基の切断除去(cleaving off)は、炭酸カリウムにより完了させることができ、最終段階の結晶化は、酢酸エチル/n-ヘプタンから起こる。

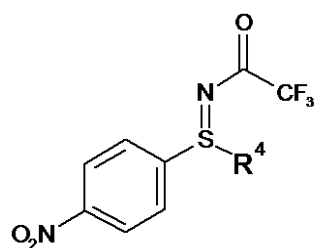
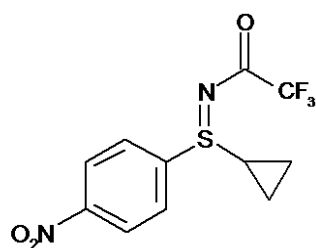
【0101】

II. 中間体

本発明のさらなる対象は、以下の中間体である：

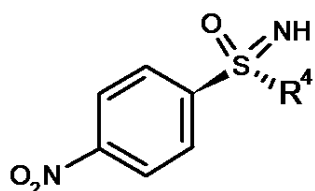
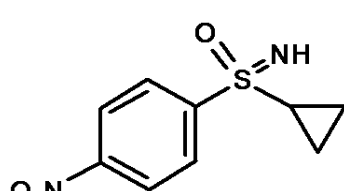
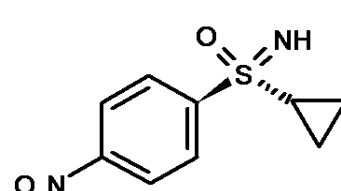
II. a) 式(I-10)、特に (I-10-A)の、トリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィリミン

【化 4 1】

**I-10****I-10-A**

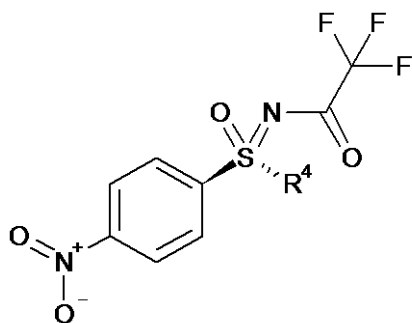
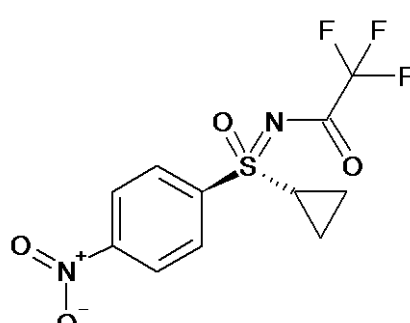
II. b) 式(I-11-R)、特に (I-11-A)および(I-11-A-R)の、ニトロフェニル-スルホキシミン 10

【化 4 2】

**I-11-R****I-11-A****I-11-A-R**

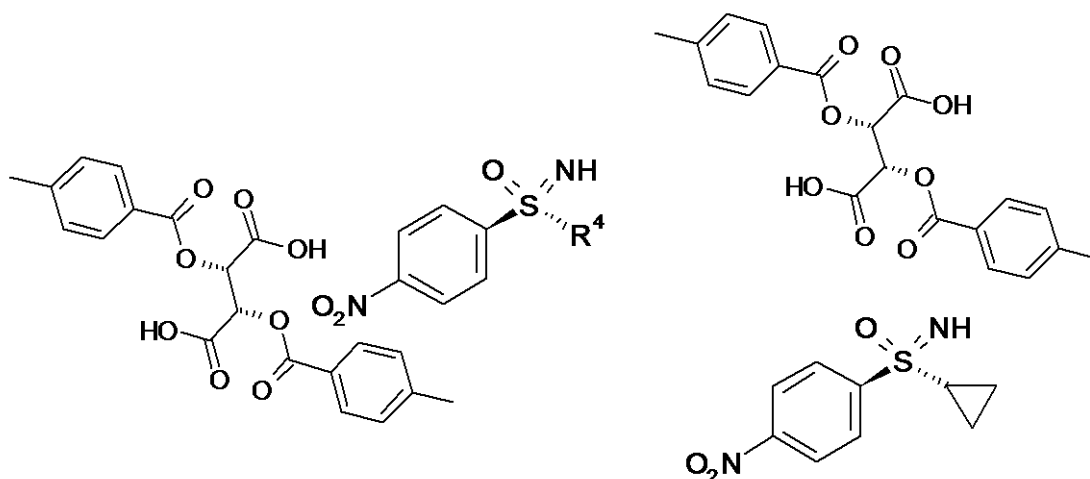
II. c) 式(I-3-R)、特に (I-3-A-R)の、トリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシ 20
 シミンの(R)-エナンチオマー

【化 4 3】

**(I-3-R)****(I-3-A-R)**

II. d) 式(I-11-R)のニトロフェニル-スルホキシミンと、(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石 30
 酸との塩 (I-11-R-D-Tol-Tart.)、特に (I-11-A-R-D-Tol-Tart.)

【化 4 4】

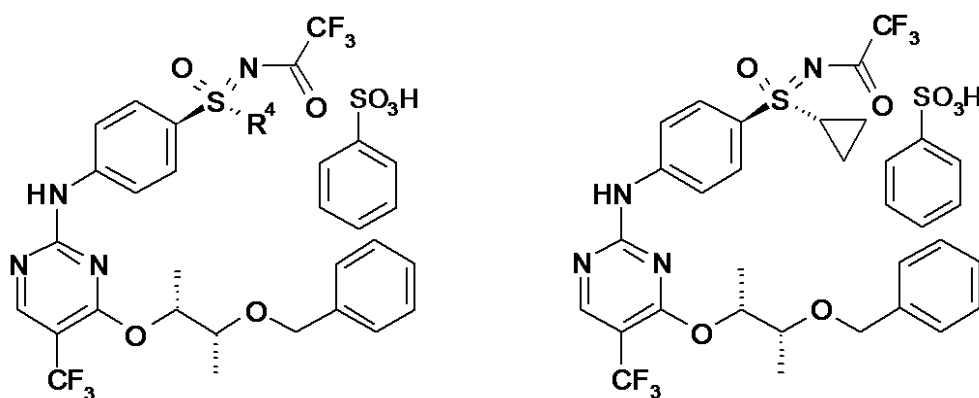


I-11-R-D-Tol-Tart

I-11-A-R-D-Tol-Tart

I.e) 式(I-8-R-BSA)、特に (I-8-A-R-BSA) のアニリノピリミジン

【化 4 5】



I-8-R-BSA

I-8-A-R-BSA

[式中、各場合における R^4 は、 C_1 - C_6 -アルキル基または C_3 - C_7 -シクロアルキル環である]。

【0102】

I-A. 化合物 A の調製

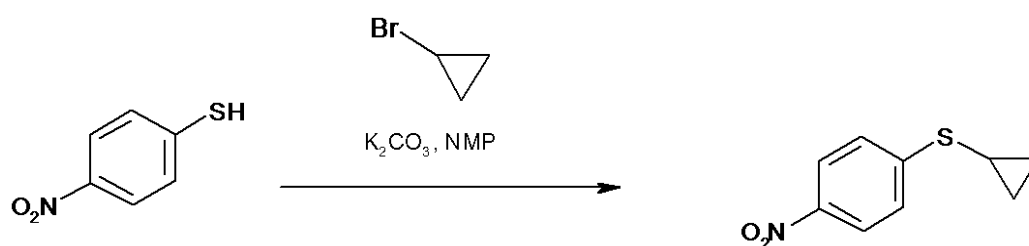
化合物 A の「北側半分」の調製

【0103】

I-A.a) シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィド (I-1-A) の調製

反応順序(sequence)の第一工程において、4-ニトロチオフェノールが炭酸カリウムの存在下でブロモシクロプロパンによりアルキル化される。所望の反応は、好ましい温度である135℃にて8-10時間以内にN-メチルピロリジノン (NMP) 中にて進行する。

【化 4 6】



10

20

30

40

50

図12

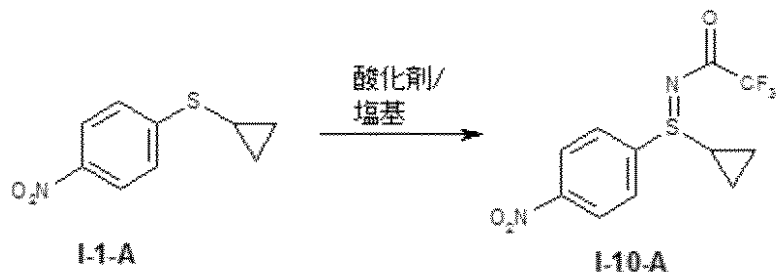
【0104】

(I-1-A)の単離は、反応混合物を氷-水へと測定して入れる(metering)ことにより行い、粗結晶化物を、典型的には 89-93 面積(area) % の良好な純度で、82-87%の収率にて単離した。

【0105】

I-A.b)トリフルオロ酢酸-保護シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィリミン (I-10-A)の調製

【化47】



10

図13

【0106】

第二工程において、トリフルオロ酢酸-保護シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィリミン (I-10-A) をもたらす酸化的アミノ化が起こる。

【0107】

広範なスクリーニングにおいて、シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィド (I-1-A) の、トリフルオロ酢酸-保護シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィリミン (I-10-A) への変換について調べた。

【0108】

図13におけるような本発明による反応において好適な酸化剤は、溶媒、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはアセトニトリル中の、塩基、カリウム tert-ブチラート、水素化ナトリウム、の存在下での、N-ブロモスクシンイミド、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインである。所望の反応は、0-50°Cの温度枠(window)にて進行し、20°Cが好ましい。

30

【0109】

試験した酸化剤は、溶媒、メタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン/水、アセトニトリル、アセトニトリル/水、テトラヒドロフラン、プロピオニトリル、メチル tert-ブチルエーテル、ジオキサン、クロロベンゼン、中の、塩基、カリウム tert-ブチラート、ナトリウム tert-ブチラート、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラート、水素化ナトリウム、の存在下での、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、N-クロロスクシンイミドおよびトリクロロシアヌル酸であった。

【化48】

40

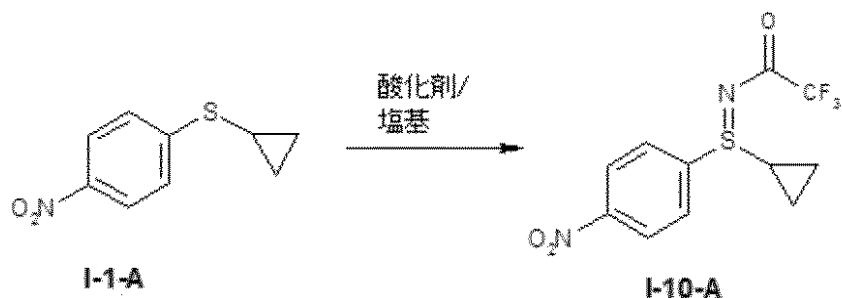


図14

50

【0110】

反応の過程において、テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムを初期充填物(charge)として導入し、シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィド (I-1-A) をトリフルオロアセトアミドとともに滴下した。冷却しながら、テトラヒドロフラン中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインの溶液を測定して入れ(metered in)、混合物を室温で攪拌した。後処理は還元的(亜硫酸ナトリウム)手段により行い、ジイソプロピルエーテル/n-ヘプタンからの結晶化を行った。これにより、生成物 (I-10-A)が、良好な収率および純度にて得られた。

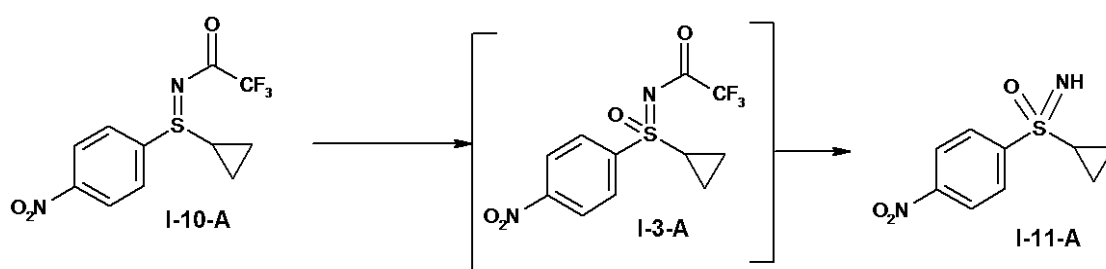
【0111】

I-A.c)1-(シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン (I-11-A)の調製

10

トリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルフィリイミン ((I-10-A)) の、1-(シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン (I-11-A)への酸化は、好ましくは酸化剤としてペルオキソ-硫酸カリウム (オキシソ[®])を用いて行う。

【化49】



20

図15

【0112】

反応は、メタノール/水混合物中で行い、テトラメチレンスルホン (スルホラン)を溶解性促進剤として添加した。ペルオキソ-硫酸カリウム (オキシソ[®]) を一部ずつ添加し、各投薬(dosing)工程の後、pHを調整してpH 10とする。

【0113】

5時間後、所望のラセミ 1-(シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン (I-11-A)への99%の変換がすでに観察される。後処理は水性(亜硫酸ナトリウム)手段によるものであり、生成物は、n-ヘプタンからの硫酸マグネシウムでの乾燥後に、有機相(塩化メチレン)から結晶化する。

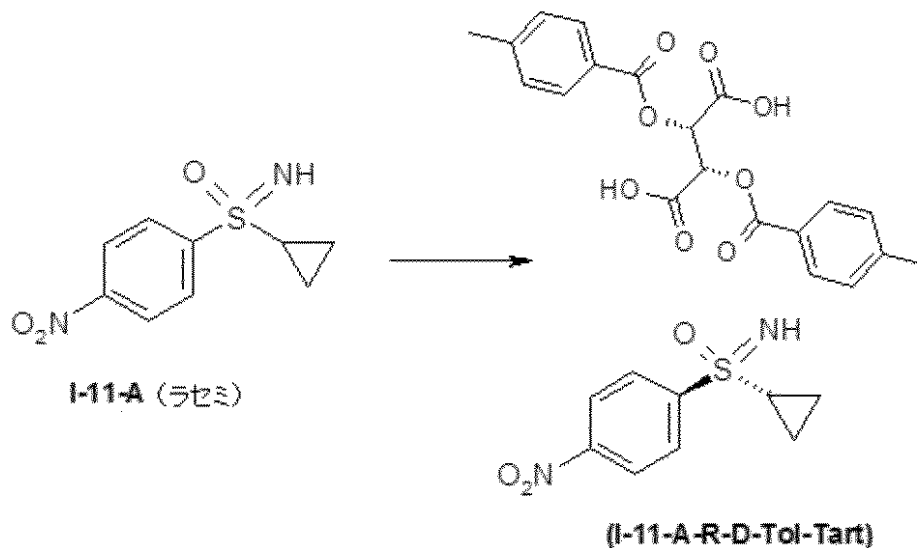
30

【0114】

I-A.d)1-(シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン (I-11-A)のラセミ体分割(resolution)

ラセミ体分割は、以下の工程に基づく：

【化 5 0】



10

図16

【0115】

驚くべきことに、アセトニトリル中の(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸を用いることにより、結晶化物において少なくとも95:5のエナンチオマーの比が得られることが判明した。収率は40-45%であった。アセトニトリルの代わりに、プロピオニトリルを使用することも可能である。光学純度は、アセトニトリルまたはプロピオニトリルからの再結晶化によりさらに改善することが可能である。

20

【0116】

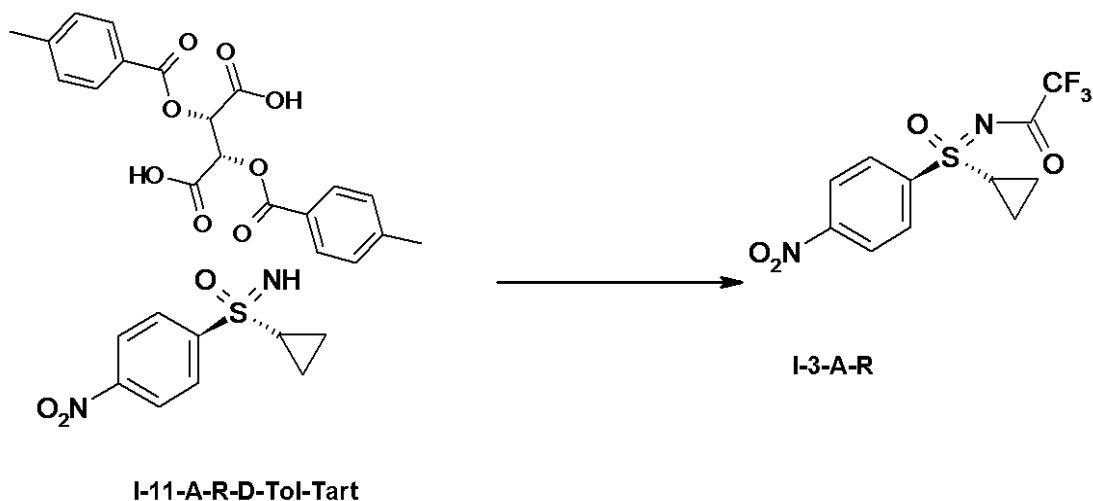
メタノール中の炭酸カリウムにより(I-3-A)におけるトリフルオロ酢酸保護基を切断除去し(cleaving off)、粗ニトロフェニル-スルホキシミン (I-11-A)とアセトニトリル中の(+)-ジ-0-p-トルオイル-D-酒石酸とを反応させることにより、結晶化プロセスを調製プロセスに組み込むことができ、(I-11-A-D-Tart.)が得られる。

【0117】

30

光学活性ニトロフェニル-スルホキシミンは塩基性抽出により遊離し、次いで、トリエチルアミンの存在下で無水トリフルオロ酢酸によりワンポット方法において保護されて、(I-3-A-R)が得られる。

【化 5 1】



40

図17

【0118】

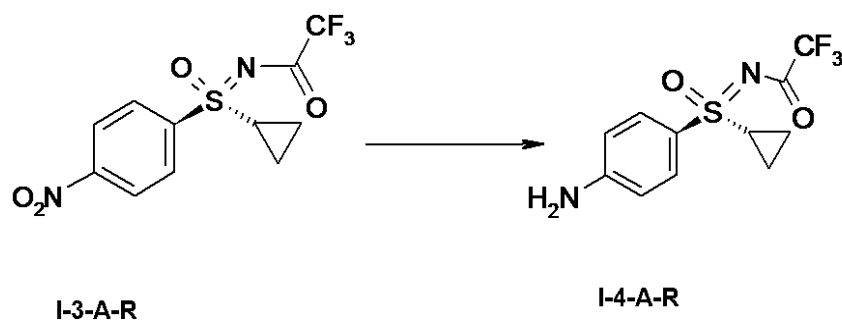
50

W02010/046035A1に記載のトリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミン (I-3-A)への経路によれば、この北側構成要素がラセミ化合物として生じる。

【0119】

I-A.e)トリフルオロ酢酸-保護アニリノ-スルホキシミン (I-4-A-R)を得る水素化

【化52】



10

図18

【0120】

化合物 (I-3-A-R)におけるニトロ基の対応するアニリン (I-4-A-R)への変換は、固定化パラジウム触媒による水素化を介して起こる。特に清澄な(clean) 生成物は、炭素上の鉄ドーパパラジウム触媒(iron-doped palladium catalysts on carbon)を用いることによって得られる。メタノールが溶媒として好ましい。トリフルオロ酢酸-保護アニリノ-スルホキシミン (I-4-A-R)は、少なくとも 88%の収率にて結晶化の後に単離することができる。

20

【0121】

化合物 Aの「南側半分」の調製

化合物 Aの南側半分の構築は、I.g)およびI.f)におけるように本発明にしたがって行う。

【0122】

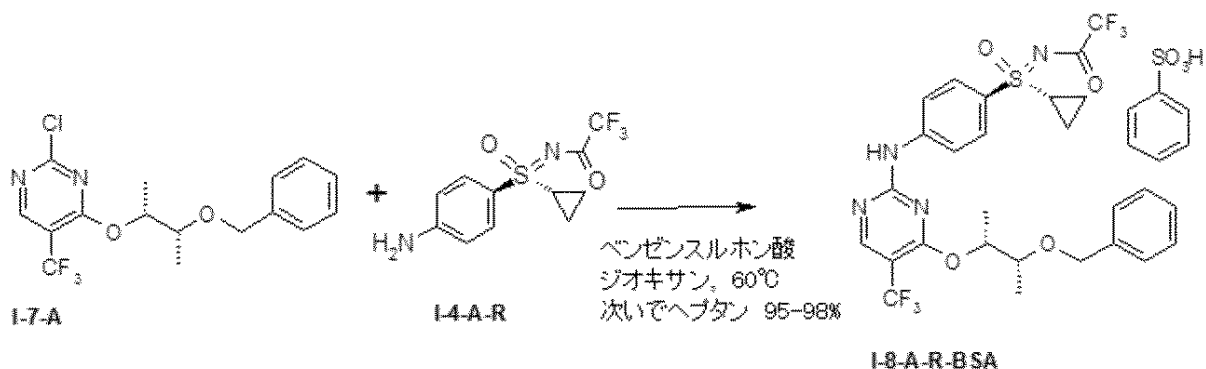
北側および南側半分のカップリング

【0123】

I-A.h)N-[4-{[4-{[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)(シクロプロピル)オキシド-ラムダ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドベンゼンスルホン酸塩 (I-8-A-R-BSA)の調製

第一工程において、二つの構成要素 (I-7-A) および (I-4-A-R)がカップリングして(I-8-A-R)が得られる。この反応は酸に媒介される。遊離塩基 (I-8-A-R) は油である。驚くべきことに、1,4-ジオキサンを溶媒として用いた場合、結果として得られるベンゼンスルホン酸塩 (I-8-A-R-BSA) が反応混合物から結晶化することが判明した。

【化53】



40

図19

50

【0124】

結晶化はn-ヘプタンを用いて完了させることができ、所望の N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)(シクロプロピル)オキシド-ラムダ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドベンゼンスルホン酸塩が良好な収率にて得られる。塩 (I-8.A-R-BSA) は結晶性であり、貯蔵可能であって、それは約90 面積%の典型的な純度にて単離される。

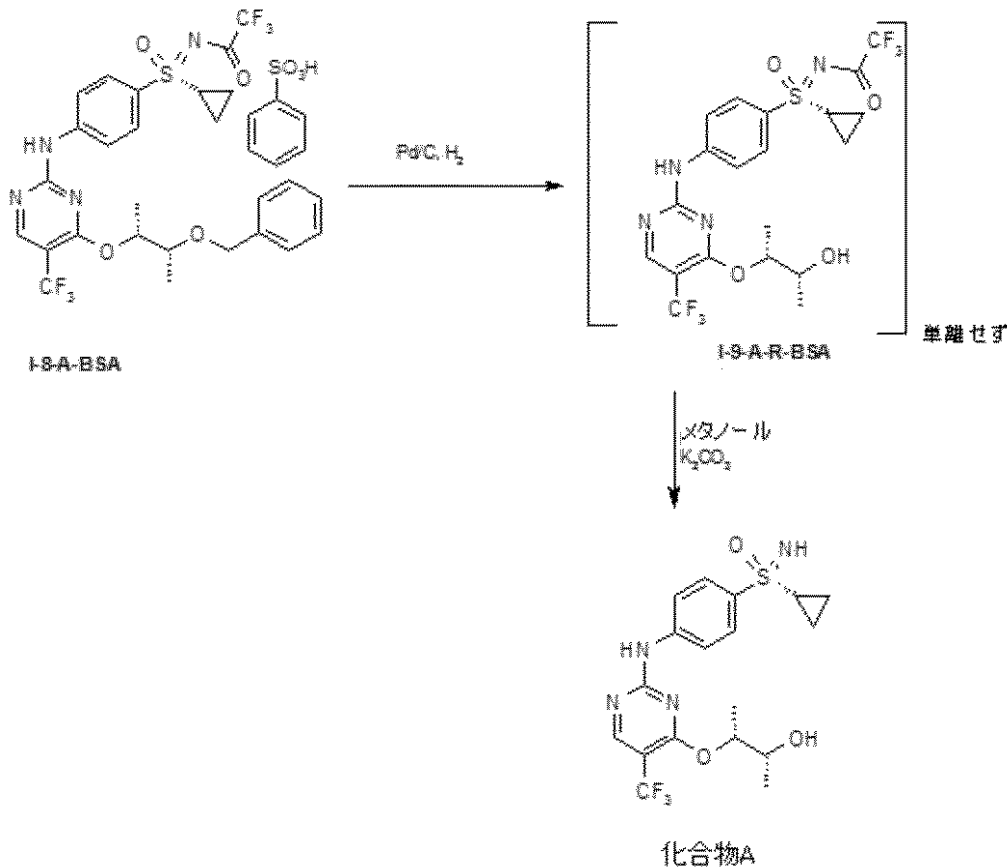
【0125】

I-A.i)化合物 Aの調製

最後の二工程において、保護基が切断除去される(cleaved off) (図20)。

10

【化54】



20

30

図20

【0126】

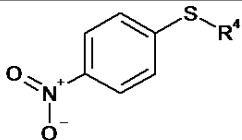
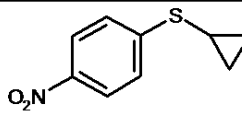
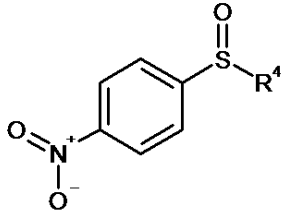
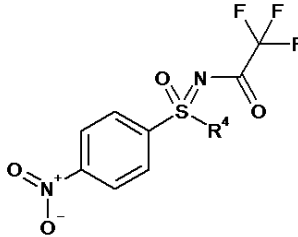
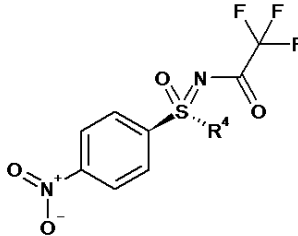
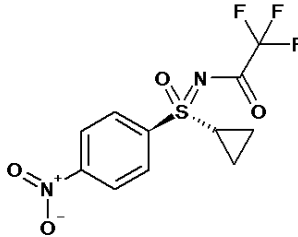
中間体 I-9-A-R-BSAは単離せず、さらに直接反応させて最終段階を得た。トリフルオロ酢酸基の切断除去は、メタノール中の炭酸カリウムにより完了させ、最終段階の結晶化は、酢酸エチル/ヘプタンの混合物から行った。

40

【0127】

7. 対応表(Concordance)

【表 2 - 1】

名称	物質名(Article name)	構造	IUPAC 名	MW
I-1	ニトロフェニル-スルフィド			
I-1-A	シクロプロピル-ニトロフェニル-スルフィド		1-(シクロプロピルスルファニル)-4-ニトロベンゼン	195.24
I-2	ニトロフェニル-スルホキシド			
I-3	トリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミン			
I-3-R	トリフルオロ酢酸-保護ニトロフェニル-スルホキシミンの(R) エナンチオマー			
I-3-A-R	トリフルオロ酢酸-保護シクロプロピル-ニトロフェニル-スルホキシミンの(R) エナンチオマー		N-[(R)-シクロプロピル(4-ニトロフェニル)オキシド-ラムダ ⁶ -スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド	322.26

10

20

30

【表 2 - 2】

名称	物質名	構造	IUPAC 名	MW
I-4	トリフルオロ酢酸-保護 アニリノ-スルホキシミ ン			
I-4-R	トリフルオロ酢酸-保護 アニリノ-スルホキシミ ンの(R) エナンチオマー			
I-4-A -R	トリフルオロ酢酸-保護 シクロプロピル-アニリ ノ-スルホキシミンの(R) エナンチオマー		N-[(R)-(4-アミノフェニ ル)(シクロプロピル)オ キシド-ラムダ ⁶ - スルファニリデン]-2,2, 2-トリフルオロアセト アミド	292.2 8
I-5-A			(2R,3R)-3-(ベンジルオ キシ)ブタン-2-オール	180.2 5
I-6	保護ヒドロキシアルコキ シピリミジン			
I-7	保護 CF ₃ 中間体			
I-7-A	ベンジル-保護 CF ₃ 中間 体		4-[(2R,3R)-3-(ベンジル オキシ)ブタン-2-イル] オキシ-2-クロロ-5- (トリフルオロメチル)ピ リミジン	360.7 7

10

20

30

【表 2 - 3】

名称	物質名	構造	IUPAC 名	MW
I-8	二重保護アニリノピリミジン			
I-8-R-BSA	二重保護アニリノピリミジンのベンゼンスルホン酸塩			
I-8-A-R-BSA	二重保護シクロプロピルアニリノピリミジンのベンゼンスルホン酸塩		N-[(4-[[4-[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)(シクロプロピル)オキシド o-ラムダ ⁶ -スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドベンゼンスルホン酸塩 (1:1)	774.76
I-9	一重保護アニリノピリミジン			
I-9-R-BSA	一重保護アニリノピリミジンのベンゼンスルホン酸塩			

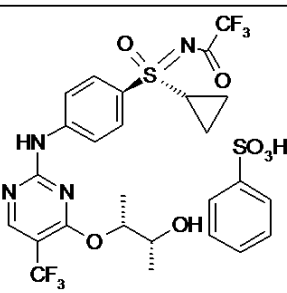
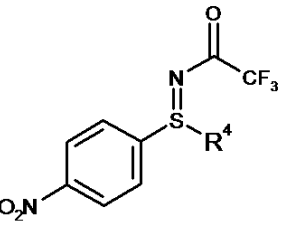
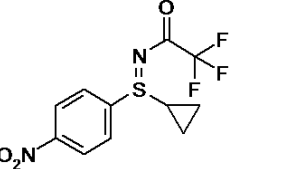
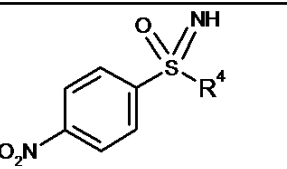
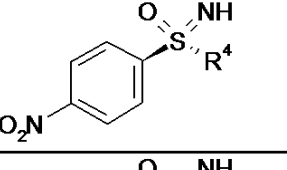
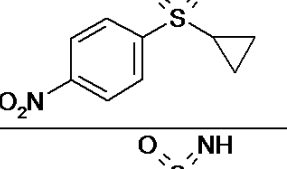
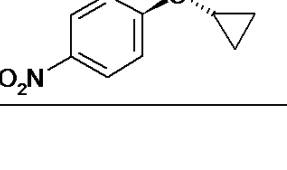
10

20

30

40

【表 2 - 4】

名称	物質名	構造	IUPAC 名	MW
I-9-A -R-BS A	一重保護シクロプロピ ルアニリノ-ピリミジン のベンゼンスルホン酸 塩		N-[シクロプロピル(4-[[4-[[[(2R,3R)-3-ヒドロキ シブタン-2-イル]オキシ ト 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル]ア ミノ}フェニル)オキシド - ラムダ ⁶ -スルファニリ デン]-2,2,2-トリフルオ ロアセトアミド ベンゼンスルホン酸塩 (1:1)	684.6 4
I-10	トリフルオロ酢酸-保護 ニトロフェニル-スルフ イルイミン			
I-10- A	トリフルオロ酢酸-保護 シクロプロピル-ニトロ フェニル-スルフィリイ ミン		N-[シクロプロピル(4- ニトロフェニル)-ラム ダ ⁶ -スルファニリデン] -2,2,2-トリフルオロア セトアミド	306.2 7
I-11	ニトロフェニル-スルホ キシミン			
I-11- R	ニトロフェニル-スルホ キシミンのR エナンチ オマー			
I-11- A	シクロプロピル-ニトロ フェニル-スルホキシミ ン		1-(シクロプロピルスル ホンイミドイル)-4-ニ トロベンゼン	226.2 6
I-11- A-R	シクロプロピル-ニトロ フェニル-スルホキシミ ンのR エナンチオマー		1-(R-シクロプロピルス ルホンイミドイル)-4- ニトロベンゼン	226.2 6

10

20

30

40

【表 2 - 5】

名称	物質名	構造	IUPAC 名	MW
I-11-R-D-Tol-Tart.	ニトロフェニル-スルホキシミンのR-エナンチオマーのトルオイル-D-酒石酸塩		1-(R)-(シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン	
I-11-A-R-D-Tol-Tart.	シクロプロピル-ニトロフェニル-スルホキシミンのR-エナンチオマーのトルオイル-D-酒石酸塩		(2S,3S)-2,3-ビス[(4-メチルベンゾイル)オキシ]コハク酸 - 1-(R-シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン (1:1)	612.6 2
I-12-A			(4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキソラン	178.2 3
化合物 A	化合物 A		(2R,3R)-3-[[2-[[4-(R-シクロプロピルスルホンイミドイル)フェニル]アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]オキシ]ブタン-2-オール	430.4 5
式(I)の化合物				

表2

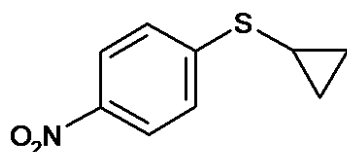
【実施例】

【0128】

実施例

1-(シクロプロピルスルファニル)-4-ニトロベンゼン (I-1-A) の調製

【化55】



I-1-A

【0129】

400 mlのN-メチルピロリジノン (NMP)中の80 g (0.51 mol)の4-ニトロチオフェノール

10

20

30

40

50

(80%)の溶液を、400 mlのNMP中の92.6 g (0.67 mol)の炭酸カリウムの懸濁液に、30 分にわたって添加した。温度はこの間に30℃に上昇した。

【0130】

93.6 g (0.77 mol) のシクロプロピルブロミドを反応混合物に添加し、これを8 時間135-140℃で攪拌した。混合物を20℃に冷却し、4.0 g の活性炭と混合した。次いで以下を行った：65℃までの加熱、1時間の攪拌、濾過および80 mlの NMPによる後洗浄(after-washing)。混合物を20℃に冷却し、3 lの水に対して1時間にわたって測定して入れた。濾過を行い、ろ過ケーキを各場合において 400 mlの 水によって3回洗浄した。

【0131】

混合物を次いで、800 mlの1 M塩酸水溶液とともに攪拌し、再度濾過し、ろ過ケーキを各場合において 400 mlの 水によって3回洗浄した。最後に、それを減圧下で40℃で乾燥させ、86.6 g (86%)の標題化合物 (I-1-A)を91.2 面積%の純度にて得た。

【0132】

粗物質はさらに精製することができる。このために、90 g の粗物質を700 mlの n-ヘプタンに溶解し、65℃に加熱し、約400 mlの n-ヘプタンを留去し、種晶を20℃まで冷却しつつ添加する。混合物を1時間0-5℃で攪拌し、濾過し、残渣を100 mlの 冷 n-ヘプタンで洗浄する。乾燥後、100 面積%の純度にて81 gの標題化合物 (I-1-A) が得られる。

【0133】

NMR およびMS 分析：Luecking、Ulrich; Krueger、Martin; Jautelat、Rolf; Siemeister、Gerhard。

【0134】

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) および/または 血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害剤としてのピリミジニルアミノアリアルスルホキシミンの調製：WO 2005037800、105頁。

【0135】

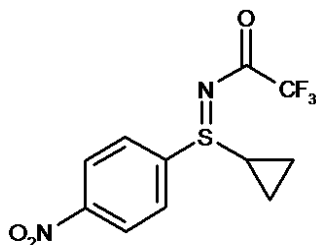
HPLC 方法 A：カラム Zorbax SB-Aq 150 x 3 mm、3.5 μM; グラジエント：0-20 分 95% リン酸緩衝水溶液 pH 2.4/5% アセトニトリル から 20% リン酸緩衝水溶液 pH 2.4/80% アセトニトリル、流量：0.5 ml/分、検出、210 nm、T = 45℃;

方法 Aによる(I-1-A)の保持時間：16.7 分

【0136】

N-[シクロプロピル(4-ニトロフェニル)-ラムダ⁴-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (I-10-A)の調製

【化56】



I-10-A

【0137】

46 mlの テトラヒドロフラン (THF)中の11.5 g (58.9 mmol)の 1-(シクロプロピルスルファニル)-4-ニトロベンゼン (I-1-A) および10.0 g (88.4 mmol)の 2,2,2-トリフルオロアセトアミドの溶液を、50 mlの テトラヒドロフラン中の2.1 g (53 mmol)の 水素化ナトリウム (鉱油中60%)の懸濁液に、30 分にわたって0-5℃で測定して入れた。

【0138】

86 mlの テトラヒドロフラン中の25.3 g (88.4 mmol)の 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインの溶液を反応混合物に15 分にわたって20-25℃で添加し、混合物を 14時間後-攪拌した。

【0139】

10

20

30

40

50

後処理のために、70 mlの25%濃度の(strength) 亜硫酸ナトリウム溶液および140 mlのトルエンを添加した。有機相を各場合において 140 mlの 水によって3回洗浄し、約80 gまで減圧下で濃縮し、40 mlの n-ヘプタンと混合し、1.5時間20℃で後-攪拌した。以下を行った: 濾過、各場合において 25 mlの n-ヘプタンによる2回の洗浄および減圧下での40℃での乾燥。これにより、14.5 gの標題化合物 (I-10-A)が100 面積% 純度にて得られた。これは、80.8%の収率に対応した。

【0140】

さらにラージスケール:

320 mlの THF中の80.0 g (409.8 mmol)の 1-(シクロプロピルスルファニル)-4-ニトロベンゼン (I-1-A) および69.5 g (614.6 mmol)の 2,2,2-トリフルオロアセトアミドの溶

10

【0141】

550 mlの THF中の175.7 g (614.6 mmol)の 1,3-ジブromo-5,5-ジメチル(dimehyl)ヒダントインの溶液を次いで45 分にわたって0-5℃にて添加した。混合物を20℃まで温め、14時間放置した。

【0142】

後処理のために、560 mlの10% クエン酸溶液および1.1 lのトルエンを添加した。有機相を、560 mlの25% 亜硫酸ナトリウム溶液および、各場合において 650 mlの 水で3回洗浄した。有機相を減圧下で約750 gまで濃縮し、525 g のn-ヘプタンと混合した。以下を行

20

【0143】

HPLC 方法 A: (I-10-A)についての保持時間: 14.8 分。

MS (CI): $[M+H]^+ = 307$, $[M+NH_4]^+ = 324$

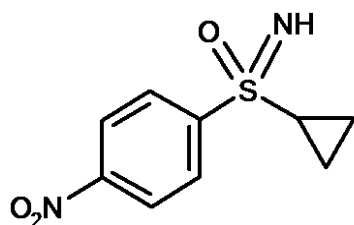
1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.09 - 1.19 (m, 1 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 8.13 - 8.23 (m, 2 H) 8.42 - 8.54 (m, 2 H)。

【0144】

1-(S-シクロプロピルスルホンイミドイル)-4-ニトロベンゼン (I-11-A)の調製

30

【化57】



(I-11-A)

【0145】

850 mlの メタノール中の100.0 g (326.5 mmol)の (I-10-A)、130 mlの テトラメチレンスルホン (スルホラン)および590 mlの 水の溶液に、8部に分けて(spread over)341.2 g (555.1 mmol)の ペルオキシ一硫酸カリウム (オキシソ (登録商標))を25℃で添加した。各添加の後、pHを47% 炭酸カリウム水溶液を用いて調整してpH 10とした。全部で、約350 mlの 炭酸カリウム溶液を用いた。変換は25℃で1時間後に完了した。

40

【0146】

960 mlの ジクロロメタンを添加し、混合物を1時間 20℃で攪拌した。それを吸引により濾過し、残渣を各場合において 400 mlの ジクロロメタンを用いて2回洗浄した。合わせた有機相を400 mlの10% 亜硫酸ナトリウム水溶液および各場合において 1 l の水で4回洗浄した。相を分離した後、乾燥を硫酸マグネシウムで行い、濃縮して約 450 gとした

50

。100 mlの n-ヘプタンを添加し、混合物を減圧下で濃縮して約 400 mlとし、1時間 0-5 °Cで後-攪拌した。それを吸引により濾過し、残渣を、各場合において 100 mlの 冷 n-ヘプタンを用いて2回洗浄した。最後に、混合物を減圧下で40°Cで乾燥させ、68.5 g (92.8 %) の標題化合物 (I-11-A) を100 面積%の純度にて得た。

【0147】

HPLC 方法 A: (I-11-A)について保持時間: 9.5 分

MS (CI): $[M+H]^+ = 227$

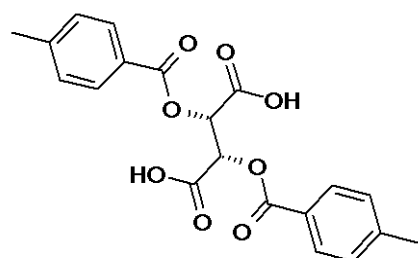
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.86 - 1.06 (m, 3 H) 1.15 (dt, $J=9.96$ 、4.19 Hz、1 H) 2.69 - 2.88 (m, 1 H) 4.65 (s, broad, 1 H) 8.15 (d, $J=8.80$ Hz、2 H) 8.41 (d, $J=8.56$ Hz、2 H)

10

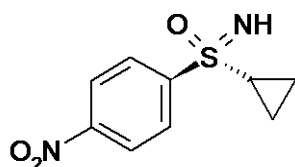
【0148】

(2S,3S)-2,3-ビス[(4-メチルベンゾイル)オキシ]ブタン二酸-N-[(R)-シクロプロピル(4-ニトロフェニル)オキシド-ラムダ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (1:1) (I-11-A-R-D-Tol-Tart.)の調製

【化58】



20



(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)

30

【0149】

20°Cで、116.4 g (301.2 mmol)のジ-p-トルオイル-D-酒石酸を、1.3 lのアセトニトリル中の64.9 g (286.8 mmol)の (I-11-A) の懸濁液に添加し、混合物を16時間 20°Cで攪拌した。混合物を吸引により濾過し、残渣を各場合において 90 mlの アセトニトリルを用いて2回洗浄した。それを減圧下で40°Cで乾燥するまで乾燥させ、71.1 gの(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)を得た。これは40.4%の収率に対応した。

【0150】

HPLC 方法 A: (I-11-A-D-Tart)について保持時間 : 9.6 分 (36.2%) & 14.7 分 (63.8 %)

HPLC 方法 B (L159-16EE): Chiralpak IC (DAICEL) 長さ: 250 mm、内径: 4.6 mm、粒径: 5 μm 、グラジエント: 1:1 n-ヘプタン/ イソプロパノール 定組成(isocratic); 流量: 1.0 ml/分、検出、252 nm、T = 35°C

40

R エナンチオマーについての保持時間: 9.3 分; S エナンチオマーについての保持時間: 8.4 分; エナンチオマー過剰率 (ee): 99.6%

【0151】

MS (ES+): $[M+H]^+ = 227$; MS (ES-): $[M-H]^- = 385$

【0152】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 0.91 - 1.06 (m, 3 H) 1.10 - 1.20 (m, 1 H) 2.41 (s, 6 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 4.64 (s, broad, 1 H) 5.82 (s, 2 H) 7.40 (d, $J=8.07$ Hz、4 H) 7.90 (d, $J=8.07$ Hz、4 H) 8.09 - 8.20 (m, 2 H) 8.33 - 8.52 (m, 2 H) 13.

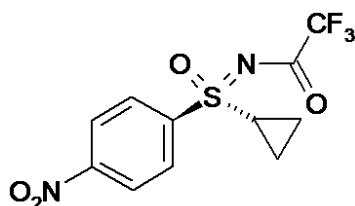
50

85 (s, broad, 2H)

【0153】

N-[(R)-シクロプロピル(4-ニトロフェニル)オキシド-ラムダ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (I-3-A-R)の調製

【化59】



10

(I-3-A-R)

【0154】

720 mlのジクロロメタン中の72.1 g (117.7 mmol)の (I-11-A-R-D-Tol-Tart.) の溶液を、350 mlの 水中の24.4 gの炭酸カリウムの溶液と20℃で60 分攪拌した。水相を360 mlのジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を 720 mlの 水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を 49 ml (353.1 mmol)のトリエチルアミン、次いで、49.9 ml (353.1 mmol)の 無水トリフルオロ酢酸と40 分にわたって20-25℃で混合した。それを10 分、後-攪拌し、次いで1.1 lの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に添加した。相を分離した後、1.0 lの水で洗浄を行い、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で留去した。残渣を120 mlの イソプロパノール中に取り出し(taken up)、結果として得られた懸濁液を1 時間0-5℃で攪拌した。それを濾過し、残渣を各場合において30 mlの 冷イソプロパノールにより2回洗浄した。それを減圧下で40℃で乾燥させ、27.3 g (75%)の(I-3-A-R.)を得た。

20

【0155】

HPLC 方法 A: (I-3-A-R)について保持時間: 16.4 分 (99.6%)

HPLC 方法 C (L159-10EE): Chiralpak IC (DAICEL) 長さ: 250 mm、内径: 4.6 mm、粒径: 5 μm、グラジエント: 1:1 n-ヘプタン/エタノール 定組成; 流量: 1.0 ml/分、検出、240 nm、T = 35℃

30

R エナンチオマー (I-3-A-R)について保持時間: 4.5 分; S エナンチオマーについて保持時間: 3.7 分; エナンチオマー過剰率 (ee): 100%

【0156】

MS (DCI): $[M+H]^+ = 323$ 、 $[M+NH_4]^+ = 340$

【0157】

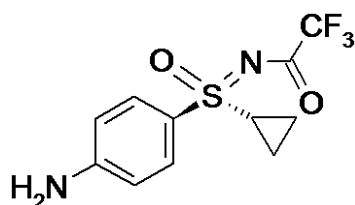
¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 - 1.29 (m, 1 H) 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.74 - 1.88 (m, 1 H) 2.69 - 2.89 (m, 1 H) 8.14 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.47 (d, J=8.80 Hz, 2 H)

40

【0158】

N-[(R)-(4-アミノフェニル)(シクロプロピル)オキシド-ラムダ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (I-4-A-R)の調製:

【化 6 0】

**I-4-A-R**

【 0 1 5 9】

10

800 mlのメタノール中の40.0 g (124.1 mmol)の (I-3-A-R)および 10.0 gのパラジウム炭素 (Pd/C: 5% Pd、1% Fe、55% 水)の懸濁液を7時間 2.5 barで水素化した。混合物を珪藻土で濾過し、各場合において 200 mlのメタノールを用いて2回後-洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、次いで 800 mlの水を添加した。混合物を1時間攪拌し、濾過し、各場合において 400 mlの水を用いて2回洗浄した。結晶を減圧下で 40℃で乾燥させた。これにより、33.4 g (292.3 mmol)の 所望のアニリン (I-4-A-R)が得られた。これは 92 %の収率に対応した。

【 0 1 6 0】

HPLC 方法 A: (I-4-A-R)について保持時間: 14.4 分 (96.1%)

HPLC 方法 C: R エナンチオマー (I-4-A-R)について保持時間: 13.7 分; S エナンチオマーについて保持時間: 12.2 分; エナンチオマー過剰率 (ee): 100%

20

【 0 1 6 1】

MS (DCI): $[M+H]^+ = 293$, $[M+NH_4]^+ = 310$

【 0 1 6 2】

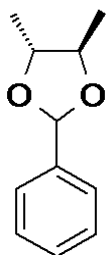
1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 1.00 - 1.16 (m, 1 H) 1.17 - 1.40 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 1 H) 2.74 (tt, $J=7.79, 4.92$ Hz, 1 H) 4.33 (br. s., 2 H) 6.67 - 6.79 (m, 2 H) 7.58 - 7.74 (m, 2 H)

【 0 1 6 3】

(4R,5R)-4,5-ジメチル-2-フェニル-1,3-ジオキソラン (I-12-A)の調製

【化 6 1】

30

**I-12-A**

【 0 1 6 4】

40

1.2 lのトルエン中の、300 g (3.33 mol)の 2R,3R-ブタンジオール、422 g (2.78 mol)の ベンズアルデヒドジメチルアセタールおよび7.0 g (27.7 mmol)の p-トルエンスルホン酸ピリジニウムの溶液を50℃に加熱した。600-800 mbarにおいて、約 400 mlの 蒸留液を3 時間にわたって除去した。それを冷却し、反応混合物を500 mlの1 M 水酸化ナトリウム溶液に添加した。相を分離し、有機相を各場合において 500 mlの水を用いて2回洗浄した。有機相を、約250 mlの トルエンを留去しながら共沸により乾燥させた。このようにして得たトルエン (1061 g)中の生成物を次の段階に直接使用した。分析のために、一部量を蒸発させ乾燥させた。

【 0 1 6 5】

50

化合物 (I-12-A) の調製は、とりわけ、文献 (Chemistry Letters (1995)、4、263-4; Journal of Organic Chemistry (2003)、68(9)、3413-3415、Tetrahedron (1989)、45(2)、507-16; Journal of Organic Chemistry (2005)、70(20)、8009-8016; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006)、16(1)、186-190; Journal of Organic Chemistry (1999)、64(20)、7594-7600) にしたがって行うことも可能である。

【0166】

GC 方法 A: カラム RTX-50 (石英ガラス、100% メチルフェニルポリシロキサン)
長さ: 30 m、内径: 0.32 mm、フィルム厚: 1.0 μm; 流量: 3 ml/分; キャリアガス 水素;
検出器 FID 320°C、インジェクター温度 280°C; 分析プログラム: T=80°C、ホールド時間(holding time) 2 分、加熱速度 10°C/分でT=300°Cまで、ホールド時間 6 分
保持時間 (I-12-A): 12.1 分 (98%)、トルエン 3.3 分

10

【0167】

MS (DCI): $[M+H]^+ = 179$

【0168】

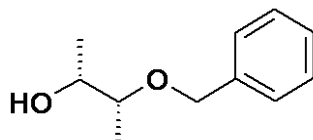
^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 - 1.35 (m, 3 H) 1.36 - 1.41 (m, 3 H)
3.74 - 3.87 (m, 2 H) 5.94 (s, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 7.49 (dd, J=7.70、1.83 Hz、2 H)

【0169】

(2R,3R)- 3-(フェニルメトキシ)-2-ブタノール (I-5-A) の調製

【化62】

20



I-5-A

【0170】

前の段階から得た (I-12-A) のトルエン性 (toluenic) 溶液を分けてさらに二バッチにて反応させた:

30

530 g の (I-12-A) 溶液を 500 ml のトルエンで希釈し、55°C に加熱し、トルエン中の 2.2 l の 1.5 M ジイソブチルアルミニウム溶液と 1 時間にわたって混合した。混合物を 3 時間 50 - 60°C で攪拌した。反応混合物を 20 - 25°C で 1 時間にわたって、500 ml のトルエン中の 500 g の硫酸ナトリウム十水和物の懸濁液に添加した。濾過を行い、次いで、各場合において 500 ml のトルエンを用いて 10 回後洗浄を行った。合わせた有機相を珪藻土で濾過し、溶媒を減圧下で留去した。これにより、部分変換における 230 g (1.27 mol) の (I-5-A) を得た。これは二段階で約 76% の収率に対応した。

【0171】

化合物 (I-5-A) の調製は、とりわけ以下の文献にしたがって行うことも可能である:
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006)、16(1)、186-190; EP 1291336A2;
Journal of the American Chemical Society (1997)、119(19)、4541-4542; Journal of Organic Chemistry (1990)、55(10)、3129-37

40

【0172】

HPLC 方法 A: 保持時間 (I-5-A): 12.5 分 (97.4%)

【0173】

MS (EI+): $[M+H]^+ = 181$

【0174】

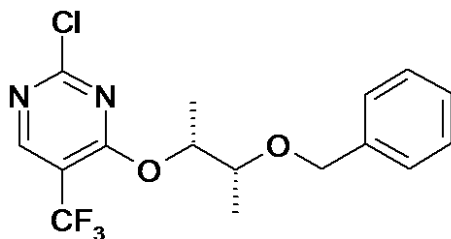
^1H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (t, J=5.99 Hz、6 H) 2.77 (d, J=2.69 Hz、1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.61 (quind, J=6.54、6.54、6.54、6.54、2.69 Hz、1 H)
4.43 (d, J=11.49 Hz、1 H) 4.66 (d, J=11.49 Hz、1 H) 7.26 - 7.38 (m, 5 H)

50

【0175】

4-{[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-ピリミジン (I-7-A)の調製

【化63】



I-7-A

10

【0176】

-35℃で30分にわたって、680 mlの1 M リチウムヘキサメチルジシラジドを1.0 lのTHF中の140.4 g (647.3 mmol)の2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジンおよび12.5 g (679.6 mmol)の(I-5-A)の溶液に測定して入れた。混合物を3時間-30℃で攪拌した。それを0℃まで加熱し、15分にわたって1.0 lの水と混合した。1.0 lの酢酸エステルを添加し、相を分離し、水相を300 mlの酢酸エステルで抽出した。合わせた有機相を蒸発により減圧下で濃縮し、約1.5 lの体積とし、1.0 lの水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させ、吸引により珪藻土で濾過し、減圧下で蒸発させた。これにより、238.4 gの粗生成物を茶褐色油として得た。同じスケールでの第二のバッチにより、さらに236 gの粗生成物が生じた。

20

【0177】

両方のバッチを合わせ、470 mlのヘプタン/酢酸エステル 1:1に溶解した。混合物を吸引によりシリカゲル60で濾過し、各場合において1.0 lの酢酸エステルを用いて2回洗浄した。合わせた濾液を珪藻土で濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で留去した。残渣をn-ヘプタン/酢酸エステル 15:1を用いた15 kgのシリカゲル60でのクロマトグラフィーにかけた。これにより、171 gの(I-7-A) (35%)および63 gの混合画分を得、これはさらに58 面積% を含んでいた(I-7-A)。

30

【0178】

HPLC 方法 A: 保持時間 (I-7-A) (4-異性体) 21.6 分 (95%); 2-異性体の保持時間: 21.0 分

【0179】

MS (ES-API): $[M+H]^+ = 361$

【0180】

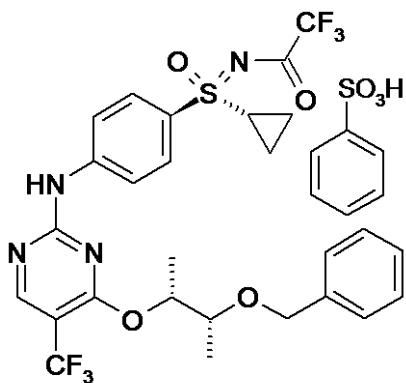
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.36$ Hz, 3 H) 1.32 (d, $J=6.36$ Hz, 3 H) 3.74 (quin, $J=6.17$ Hz, 1 H) 4.46 (d, $J=11.98$ Hz, 1 H) 4.61 (d, $J=11.98$ Hz, 1 H) 5.44 (quin, $J=6.24$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.46 (m, 5 H) 8.85 (s, 1 H)

【0181】

40

N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)(シクロプロピル)オキシド-ラムダ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドベンゼンスルホン酸塩 (1:1) (I-8-A-R-BSA)の調製:

【化 6 4】



I-8-A-R-BSA

【 0 1 8 2 】

842 mlの ジオキサン中の、52.0 g (144 mmol)の (I-7-A)、42.1 g (144 mmol)の (I-4-A-R)および 22.8 g (144 mmol)のベンゼンスルホン酸の懸濁液を16時間 20℃で攪拌した。混合物を次いで 19 時間55-60℃で加熱した。単離のために、それを20℃で種晶と混合し、1.68 l のn-ヘプタンで希釈した。それを1時間攪拌し、吸引により濾過し、240 mlのジオキサン/n-ヘプタン (1:1)および240 mlの n-ヘプタンで洗浄した。それを減圧下で40℃で一定重量となるまで乾燥させた。これにより113.7 g (100%) の所望の生成物を淡褐色結晶として得た。

【 0 1 8 3 】

HPLC 方法 A: 保持時間 (I-8-A-R-BSA) 22.3 分 (94%);すでに部分的に脱保護されたトリフルオロ酢酸切断生成物についての保持時間 19.1 分 (2.4%)

【 0 1 8 4 】

MS (ES⁺): [M+H]⁺ = 617

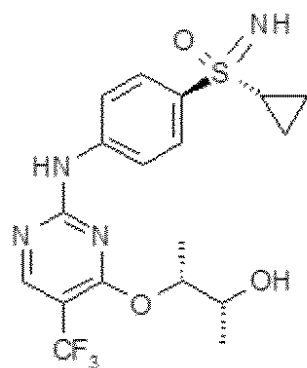
【 0 1 8 5 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (m, 2H) 1.19 (m, 3H) 1.34 (m, 3H), 1.45 (m, 1H) 3.38 (m, 1H) 3.77 (m, 1H) 4.49 (d, 1H) 4.60 (d, 1H) 5.52 (m, 1H) 7.30 (m, 7H) 7.60 (m, 2H) 7.92 (m, 2H) 8.09 (m, 2H) 8.63 (m, 1H) 10.71 (m, 1H)

【 0 1 8 6 】

(2R,3R)-3-{[2-{[4-(S-シクロプロピルスルホンイミドイル)フェニル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]オキシ}ブタン-2-オール (化合物 A) の調製

【化 6 5】



化合物A

【 0 1 8 7 】

水素を、640 gのメタノール中の120 gの(I-8-A-R-BSA) および60 gの10% Pd/Cの懸濁液に、6時間大気圧で気泡させた。洗浄を各場合において 100 gのメタノールを用いて2回珪藻土で行った。53 gの炭酸カリウムを濾液に添加し、混合物を20℃で1時間攪拌した。

【0188】

後処理のために、900 gの水および700 gのジクロロメタンを添加した。水相を700 gのジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を900 gの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過を行い、次いで、400 gのジクロロメタンで後洗浄を行った。溶媒を減圧下で留去した。残渣を10 gの酢酸エステルに溶解し、125 gのn-ヘプタンと混合した。混合物を10分20℃で攪拌し、125のn-ヘプタンと再度混合した。以下を行った：2時間20℃での攪拌、濾過、n-ヘプタン(70 g)/酢酸エステル(45 g)の混合物および100 gのn-ヘプタンでの洗浄。乾燥を減圧下で30℃で一定質量となるまで行った。これにより、47 g(69%)の標的化合物を得た。

【0189】

10

HPLC 方法 A: 保持時間 化合物 A 14.24 分 (100%)

【0190】

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ = 431

【0191】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (m, 3H) 1.10 (m, 4H) 1.30 (d, 3H) 2.62 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 4.08 (s, 1H) 4.91 (d, 1H) 5.31 (m, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.94 (d, 2H) 8.59 (s, 1H) 10.50 (m, 1H)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 ヨアヒム・クリューガー
ドイツ40489デュッセルドルフ、ツェッペンハイマー・ヴェーク71番

(72)発明者 イェルク・グリース
ドイツ42781ハーゲン、アウグスト・マッケーヴェーク34番

(72)発明者 カイ・ロヴィス
ドイツ42115ヴッパータール、ビスマルクシュトラッセ87番

(72)発明者 ヨルマ・ハスフェルト
ドイツ40221デュッセルドルフ、アウフ・デム・ラインダム14番

審査官 小川 由美

(56)参考文献 特表2010-530396 (JP, A)
特表2009-520740 (JP, A)
国際公開第2010/046035 (WO, A1)
TOMOOKA, C.S. et al, Enantioselective nitrogen transfer to sulfides from nitridomanganese(V) complexes, Helvetica Chimica Acta, 2002年, Vol.85, No.11, p.3773-3784
WALKER, D.P. et al, Sulfoximine-substituted trifluoromethylpyrimidine analogs as inhibitors of proline-rich tyrosine kinase 2 (PYK2) show reduced hERG activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, Vol.19, No.12, p.3253-3258

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C, C 0 7 D, A 6 1 K
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)