

(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2014-532058

(P2014-532058A)

(43) 公表日 平成26年12月4日 (2014. 12. 4)

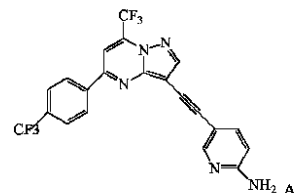
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04</b> (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 0
<b>C07F 7/10</b> (2006.01)	C O 7 F 7/10 V	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 H O 3 9
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 H O 4 9
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-533842 (P2014-533842)	(71) 出願人	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ッセ124
(86) (22) 出願日	平成24年10月1日 (2012. 10. 1)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月3日 (2014. 4. 3)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/069303	(74) 代理人	100131808 弁理士 柳橋 泰雄
(87) 国際公開番号	W02013/050310	(74) 代理人	100119079 弁理士 伊藤 佐保子
(87) 国際公開日	平成25年4月11日 (2013. 4. 11)		
(31) 優先権主張番号	61/542, 837		
(32) 優先日	平成23年10月4日 (2011. 10. 4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/684, 181		
(32) 優先日	平成24年8月17日 (2012. 8. 17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

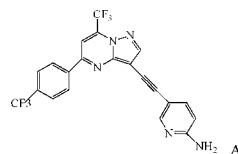
(54) 【発明の名称】 5 - [ 2 - [ 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ] エチニル ] - 2 - ピリジンアミンの製造方法

## (57) 【要約】

本発明は、鬱病及び他の CNS 障害の処置に有用である、5 - [ 2 - [ 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ] エチニル ] - 2 - ピリジンアミン (化合物 (A)) の製造方法を提供する。本方法は、製造施設で大規模に化合物 (A) を製造するのに有用である。



(I)

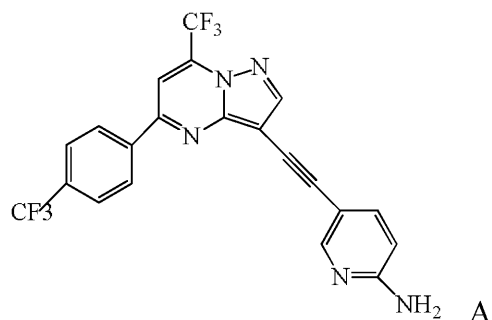


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式：

## 【化 6 2】

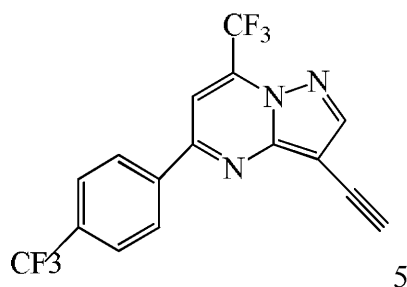


10

を有する化合物（A）の製造方法であって、

化合物（5）：

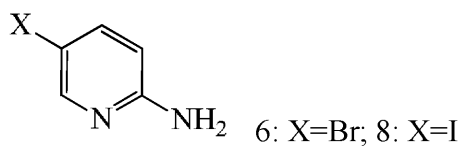
## 【化 6 3】



20

を化合物（6）又は（8）：

## 【化 6 4】



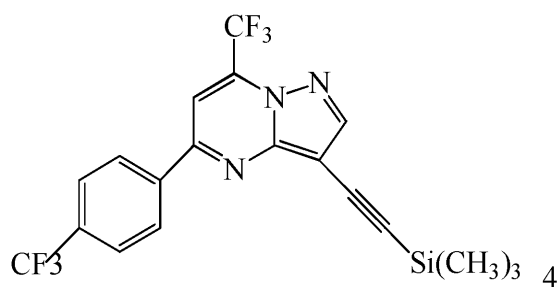
30

と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物（A）を提供することを含む方法。

## 【請求項 2】

化合物（5）が、化合物（4）：

## 【化 6 5】



40

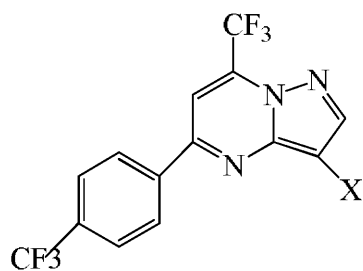
を不活性溶媒中で脱シリル化することにより製造される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

50

化合物 ( 4 ) が、化合物 ( 3 ) 又は ( 7 ) :

【化 6 6】

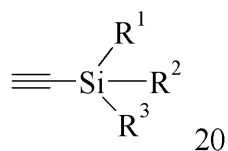


3: X=Br; 7: X=I

10

を化合物 ( 2 0 ) :

【化 6 7】



20

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  は、それぞれ独立に  $C_{1-6}$ -アルキル又はアリールである ] と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより製造される、請求項 2 に記載の方法。

20

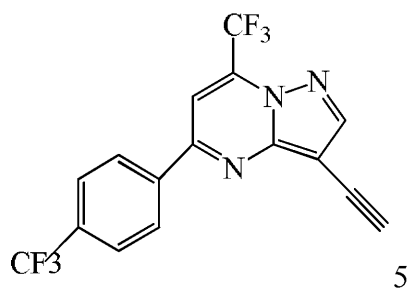
【請求項 4】

化合物 ( 2 0 ) が、トリメチルシリルアセチレンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

下記式 :

【化 6 8】



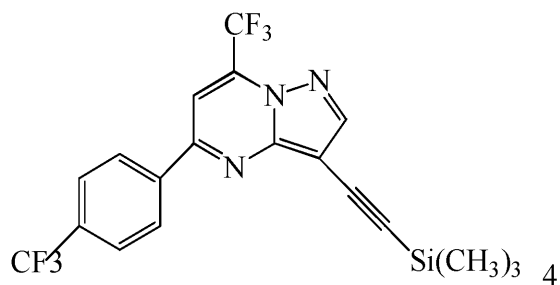
5

30

を有する化合物 ( 5 ) の製造方法であって、

化合物 ( 4 ) :

【化 6 9】



Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 4

40

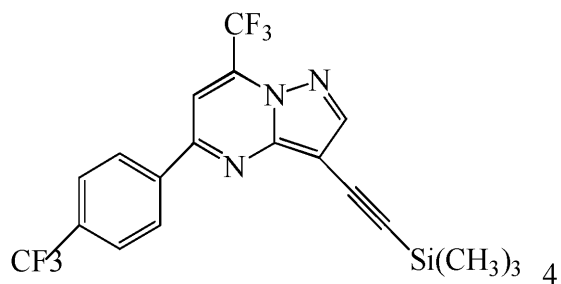
を不活性溶媒中で脱シリル化することにより、化合物 ( 5 ) を提供することを含む方法。

50

## 【請求項 6】

下記式：

## 【化 7 0】

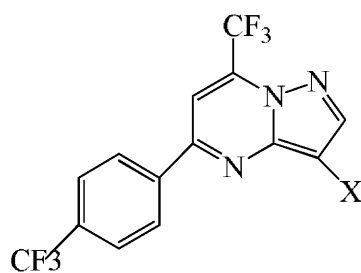


10

を有する化合物（４）の製造方法であって、

化合物（３）又は（７）：

## 【化 7 1】

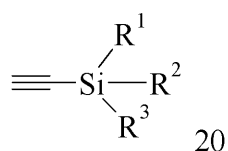


20

3: X=Br; 7: X=I

を化合物（２０）：

## 【化 7 2】



20

30

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立に $C_{1-6}$ -アルキル又はアリールである〕と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることを含む方法。

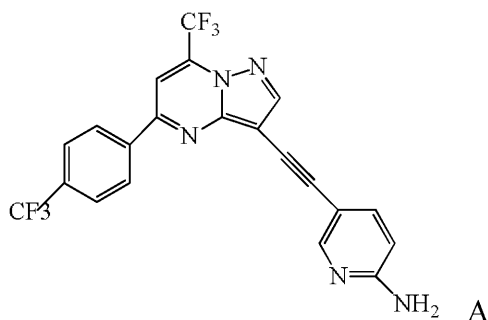
## 【請求項 7】

化合物（２０）が、トリメチルシリルアセチレンである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

下記式：

## 【化 7 3】

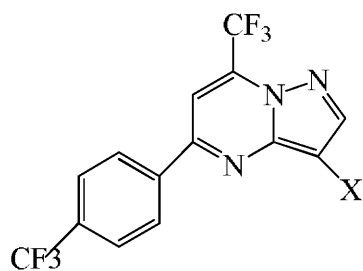


40

を有する化合物（Ａ）の製造方法であって、

50

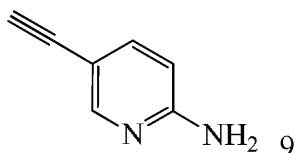
化合物 ( 3 ) 又は ( 7 ) :  
【化 7 4】



3: X=Br; 7: X=I

10

を化合物 ( 9 ) :  
【化 7 5】



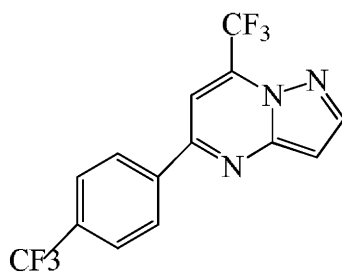
と、不活性溶媒中での園頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物 ( A ) を提供することを含む方法。

20

【請求項 9】

化合物 ( 7 ) が、化合物 ( 1 1 ) :

【化 7 6】



11

30

をヨウ素化剤と酸性条件下で反応させることにより、化合物 ( 7 ) を提供することによって製造される、請求項 8 に記載の方法。

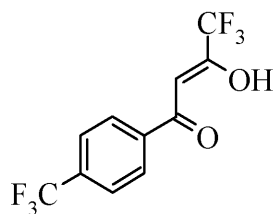
【請求項 1 0】

ヨウ素化剤が、N - ヨードスクシンイミドである、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

化合物 ( 1 1 ) が、化合物 ( 1 6 ) :

【化 7 7】



16

40

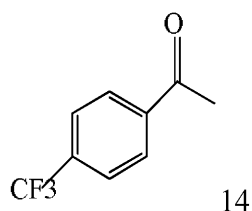
を 3 - アミノピラゾールと不活性溶媒中で反応させることにより、化合物 ( 1 1 ) を提供することによって製造される、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

## 【請求項 12】

化合物(16)が、化合物(14)：

## 【化78】



10

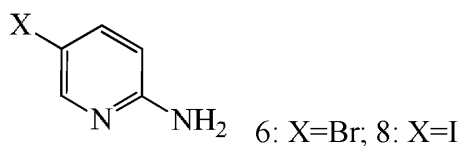
をトリフルオロ酢酸エチルと塩基性条件下で不活性溶媒中で反応させることにより、化合物を提供することによって製造される、請求項8～11のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 13】

化合物(9)が、

(a) 化合物(6)又は(8)：

## 【化79】



20

を2-メチル-3-ブチン-2-オールと菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物(13)を提供すること；及び

(b) 化合物(13)を不活性溶媒中の塩基で脱保護することにより、化合物(9)を提供すること

によって製造される、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 14】

単離することなく化合物(9)をMeTHF中に抽出すること、及び化合物(7)を加えることにより、菌頭カップリングを介して化合物(A)を提供することを更に含む、請求項8又は13に記載の方法。

30

## 【請求項 15】

化合物(8)を、2-メチル-3-ブチン-2-オールとPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CuI触媒の存在下で反応させる、請求項8、13、又は14のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 16】

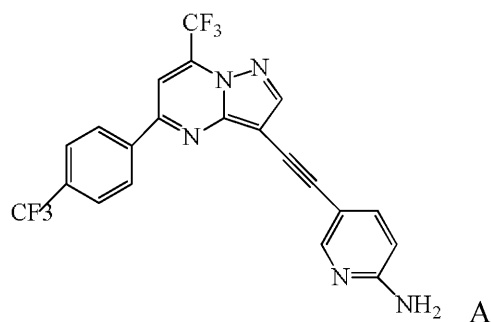
化合物(6)を、2-メチル-3-ブチン-2-オールとPd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>-CuI触媒の存在下で反応させる、請求項8、13、又は14のいずれか1項に記載の方法。

40

## 【請求項 17】

下記式：

【化 8 0】

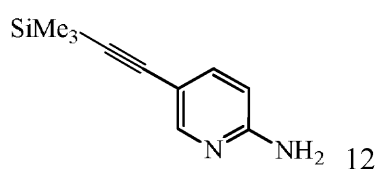


10

を有する化合物（A）の製造方法であって、

下記式：

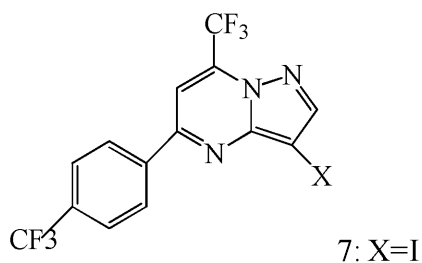
【化 8 1】



20

で示される化合物（12）を化合物（7）：

【化 8 2】



30

と不活性溶媒中でフッ化カリウムの存在下で反応させることにより、化合物（A）を提供することを含む方法。

【請求項 18】

化合物（12）と化合物（7）との反応が、水捕捉剤の存在下で実施される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

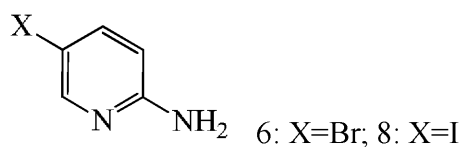
水捕捉剤が、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザンである、請求項 17 又は 18 に記載の方法。

【請求項 20】

40

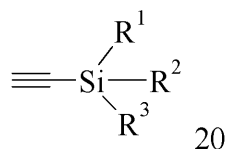
化合物（12）が、化合物（6）又は（8）：

【化 8 3】



を化合物（20）：

【化 8 4】



[ 式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立に  $\text{C}_{1-6}$  - アルキル又はアリールである ] と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物 ( 1 2 ) を提供することによって製造される、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

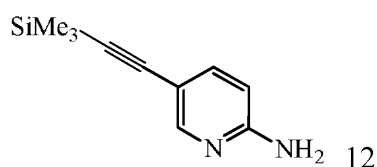
【請求項 2 1】

化合物 ( 2 0 ) が、トリメチルシリルアセチレンである、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

下記式：

【化 8 5】

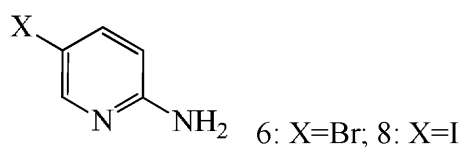


20

を有する化合物 ( 1 2 ) の製造方法であって、

化合物 ( 6 ) 又は ( 8 )：

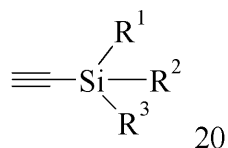
【化 8 6】



30

を化合物 ( 2 0 )：

【化 8 7】



40

[ 式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立に  $\text{C}_{1-6}$  - アルキル又はアリールである ] と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物 ( 1 2 ) を提供することを含む方法。

【請求項 2 3】

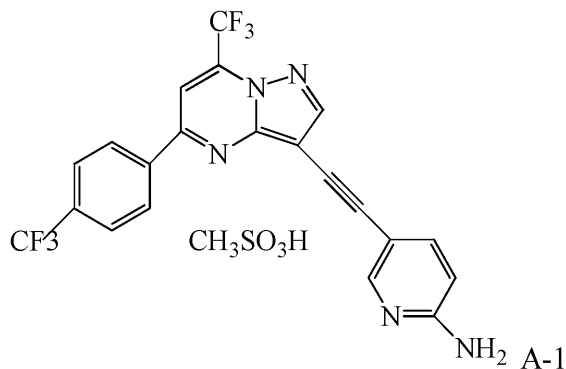
化合物 ( 2 0 ) が、トリメチルシリルアセチレンである、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

下記式：



## 【化 8 8】

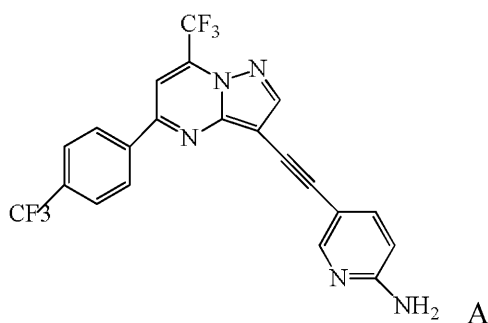


10

を有する化合物（A-1）の製造方法であって、

（a） 化合物（A）：

## 【化 8 9】



20

を溶媒に溶解することにより、溶液を生成させること；

（b） 工程（a）からの溶液を式： $PR_3$  [式中、Rは、 $C_1 - 6$  - アルキル又はアリールである] のホスフィンで処理すること；及び

（c） 工程（b）からの反応混合物にメタンスルホン酸、HCl、p-TsOH、 $H_2SO_4$ 、 $H_3PO_4$ 、及びHBrよりなる群から選択される酸を加えることにより、化合物（A-1）を沈殿させること

30

を含む方法。

## 【請求項 2 5】

工程（a）の溶媒が、テトラヒドロフラン、2-MeTHF、酢酸エチル、メチルト-ブチルエーテル又はアセトニトリルである、請求項 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

溶媒が、テトラヒドロフランである、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

工程（b）のホスフィンが、n-トリブチルホスフィンである、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

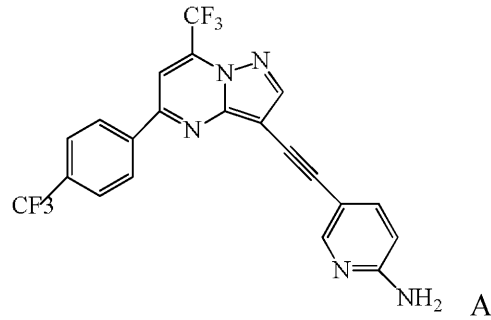
## 【請求項 2 8】

工程（c）の酸が、メタンスルホン酸である、請求項 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 2 9】

下記式：

【化 9 0】

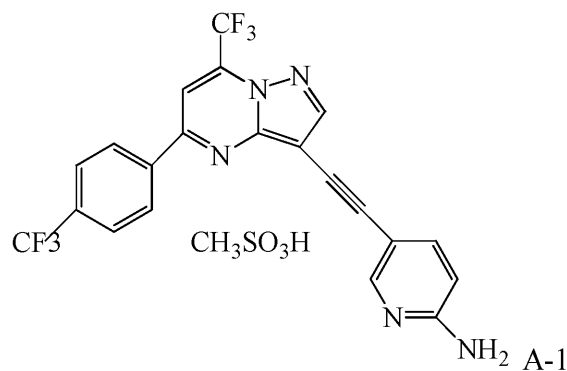


10

を有する化合物（A）の精製方法であって、

（a） 化合物（A-1）：

【化 9 1】



20

を不活性溶媒中でスラリーにすることにより、有機混合物を生成させること；

（b） 工程（a）からの有機混合物をアルカリ性水溶液で処理することにより、化合物（A-1）を遊離塩基化合物（A）に変換して、水相と遊離塩基化合物（A）を含有する有機相とを得ること；

（c） 工程（b）からの水相と有機相とを分離して、有機相を水で洗浄すること；及び

30

（d） 工程（c）からの有機相を分離及び濃縮することにより、精製化合物（A）を提供すること

を含む方法。

【請求項 3 0】

工程（a）の不活性溶媒が、2 - メチルテトラヒドロフランである、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

工程（b）のアルカリ性水溶液が、炭酸ナトリウム水溶液である、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の方法。

40

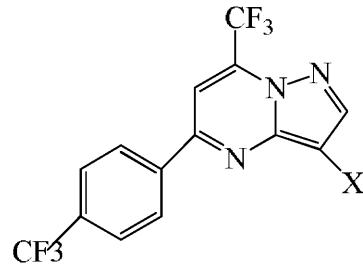
【請求項 3 2】

工程（c）の後に有機相にイソプロパノールへの溶媒交換を実施することにより、結晶性化合物（A）を提供することを更に含む、請求項 2 9 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

下記式：

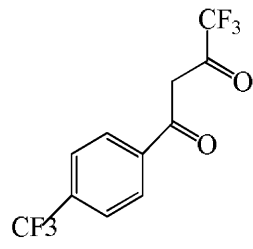
## 【化 9 2】



10

を有する化合物（ 3 ）又は（ 7 ）の製造方法であって、  
化合物（ 1 ）：

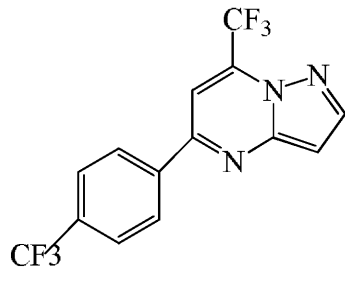
## 【化 9 3】



20

を縮合反応を介して化合物（ 1 1 ）に変換すること；及び  
化合物（ 1 1 ）：

## 【化 9 4】



30

をハロゲン化剤と反応させることにより、化合物（ 3 ）又は（ 7 ）を提供すること  
を含む方法。

## 【請求項 3 4】

化合物（ 3 ）を提供するためのハロゲン化剤が、N - プロモスクシンイミドである、請求項 3 3 に記載の方法。

## 【請求項 3 5】

化合物（ 7 ）を提供するためのハロゲン化剤が、塩化ヨウ素である、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

40

## 【請求項 3 6】

化合物（ 7 ）を提供するためのハロゲン化剤が、N - ヨードスクシンイミドである、請求項 3 3 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 3 7】

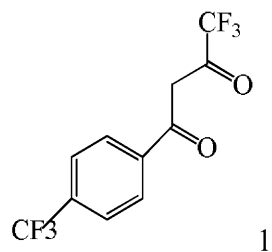
化合物（ 7 ）を提供するためのハロゲン化剤が、 $I_2 / NaIO_4 / HCl$  である、請求項 3 3 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 3 8】

化合物（ 1 1 ）が、化合物（ 1 ）：

50

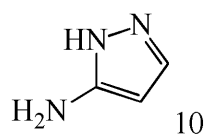
【化 9 5】



10

を化合物 ( 1 0 ) :

【化 9 6】



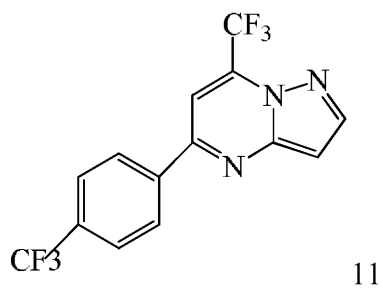
と縮合反応を介して反応させることにより、化合物 ( 1 1 ) を提供することによって製造される、請求項 3 3 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 3 9】

下記式 :

【化 9 7】

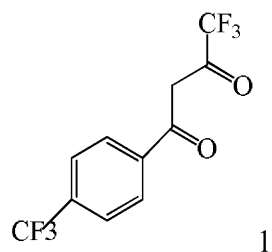


30

を有する化合物 ( 1 1 ) の製造方法であって、

化合物 ( 1 ) :

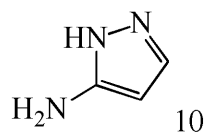
【化 9 8】



40

を化合物 ( 1 0 ) :

【化 9 9】



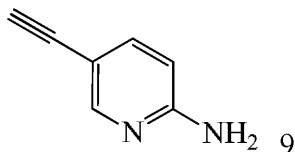
50

と縮合反応を介して反応させることにより、化合物(11)を提供することを含む方法。

【請求項40】

下記式：

【化100】

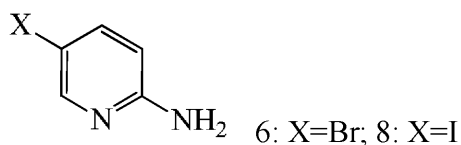


10

を有する化合物(9)の製造方法であって、

(a) 化合物(6)又は(8)：

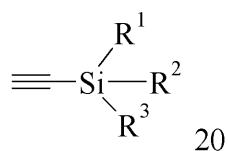
【化101】



20

を化合物(20)：

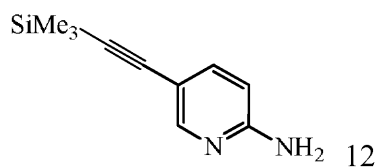
【化102】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立に $C_{1-6}$ -アルキル又はアリールである]と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物(12)：

30

【化103】



を提供すること；及び

(b) 化合物(12)を不活性溶媒中で脱シリル化することにより、化合物(9)を提供することを含む方法。

40

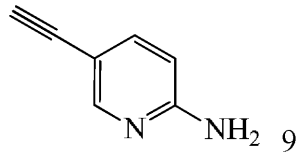
【請求項41】

化合物(20)が、トリメチルシリルアセチレンである、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

下記式：

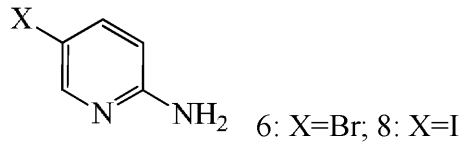
【化 1 0 4】



を有する化合物（ 9 ）の製造方法であって、

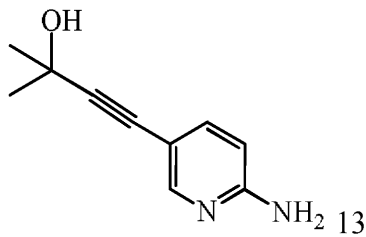
（ a ） 化合物（ 6 ）又は（ 8 ）：

【化 1 0 5】



を 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールと、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物（ 1 3 ）：

【化 1 0 6】



を提供すること；及び

（ b ） 化合物（ 1 3 ）を不活性溶媒中の塩基で脱保護することにより、化合物（ 9 ）

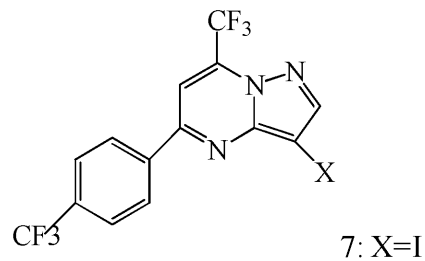
を提供すること

を含む方法。

【請求項 4 3】

下記式：

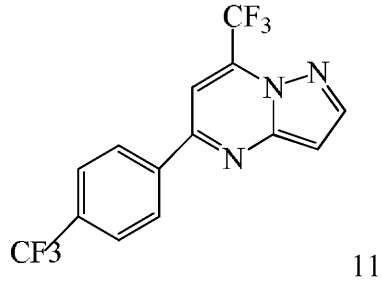
【化 1 0 7】



を有する化合物（ 7 ）の製造方法であって、

化合物（ 1 1 ）：

【化 1 0 8】



10

を酸性条件下でヨウ素化剤と反応させることにより、化合物（ 7 ）を提供することを含む方法。

【請求項 4 4】

ヨウ素化剤が、N - ヨードスクシンイミドである、請求項 4 3 に記載の方法。

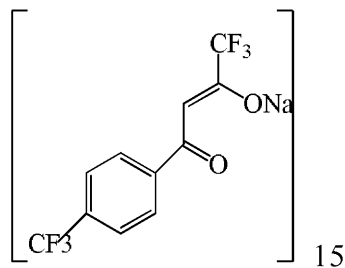
【請求項 4 5】

ヨウ素化剤が、 $I_2 / NaIO_4 / HCl$  である、請求項 4 3 又は 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

化合物（ 1 1 ）が、化合物（ 1 5 ）：

【化 1 0 9】



20

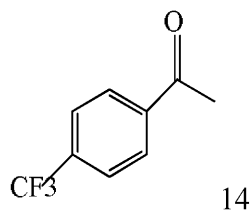
を 3 - アミノピラゾールと不活性溶媒中で反応させることにより、化合物（ 1 1 ）を提供することによって製造される、請求項 4 3 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 4 7】

化合物（ 1 5 ）が、化合物（ 1 4 ）：

【化 1 1 0】



40

をトリフルオロ酢酸エチルと塩基性条件下で不活性溶媒中で反応させることにより、化合物（ 1 5 ）を提供することによって製造される、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

本明細書に前記の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、5 - [ 2 - [ 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル

50

ル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]エチニル]-2-ピリジンアミン(化合物(A))の新規な製造方法を提供する。本方法は、製造施設で大規模に化合物(A)を製造するのに有用である。

# 【0002】

## 背景技術

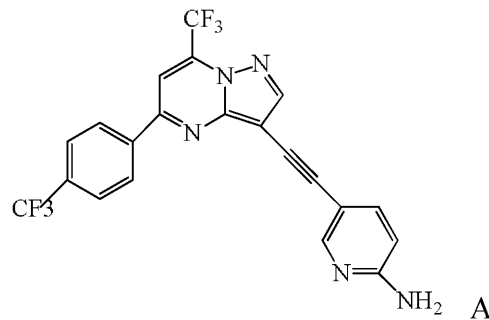
5-[2-[7-(トリフルオロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]エチニル]-2-ピリジンアミン(化合物(A))は、mGluR2(代謝型グルタミン酸受容体)アンタゴニストであり、そしてこれは、鬱病及び他のCNS障害の処置に有用である。WO 2006/099972<sup>1</sup>は、化合物(A)の合成法、及び中枢神経系(CNS)障害の処置におけるその適用可能性を記述している。またWO 2006/099972<sup>1</sup>では、類似体及びこれら類似体を製造するための合成法を開示している。これらの方法は、臨床プログラム及び商品化を支持するのに必要な化合物(A)の大規模製造には適さない。

# 【0003】

## 発明の要約

本発明は、下記式：

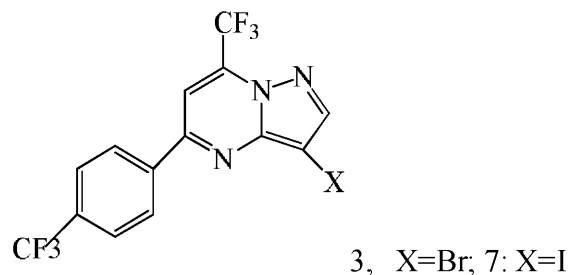
# 【化1】



を有する化合物(A)の製造方法であって、

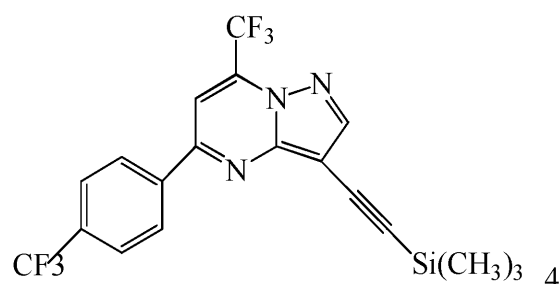
(a) 化合物(3)又は(7)：

# 【化2】



をトリメチルシリルアセチレンと、不活性溶媒中での蕁頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物(4)：

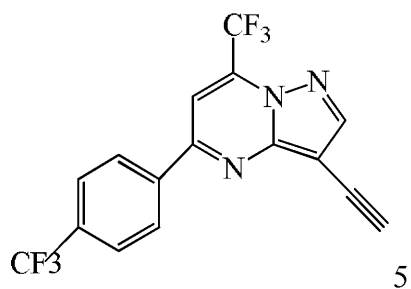
# 【化3】





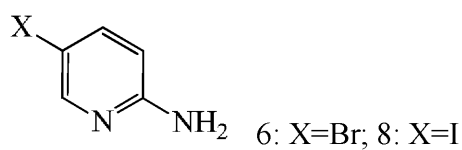
を提供すること；

(b) 化合物(4)を不活性溶媒中で脱シリル化することにより、化合物(5)：  
【化4】



を提供すること；及び

(c) 化合物(5)を化合物(6)又は(8)：  
【化5】

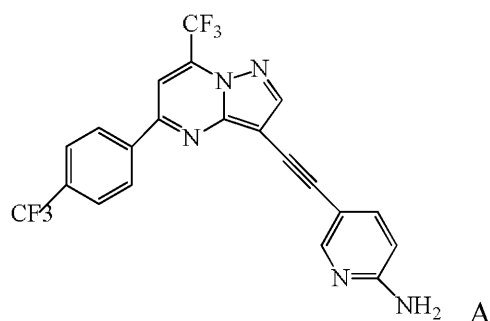


と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物(A)  
)を提供すること  
を含む方法を提供する。

【0004】

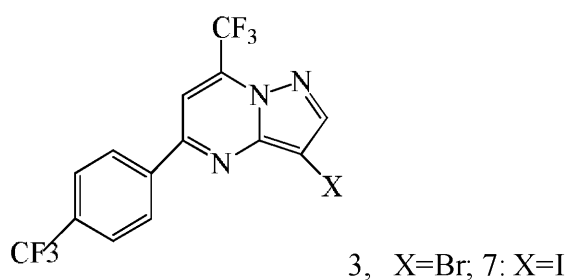
本発明は、下記式：

【化6】



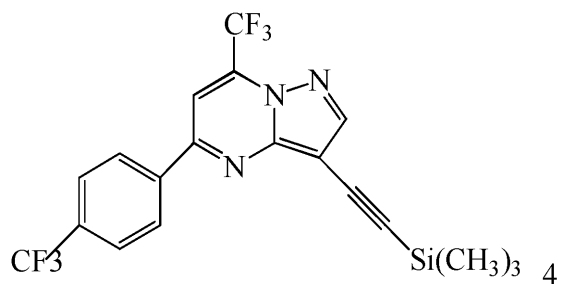
を有する化合物(A)の製造方法であって、

(a) 化合物(3)又は(7)：  
【化7】



をトリメチルシリルアセチレンと、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物（４）：

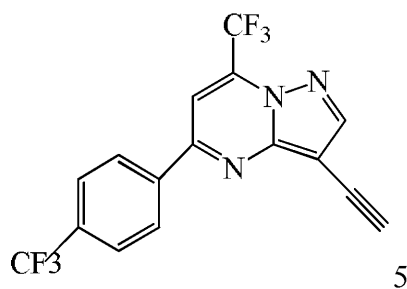
【化 ８】



を提供すること；

（ｂ） 化合物（４）を不活性溶媒中で脱シリル化することにより、化合物（５）：

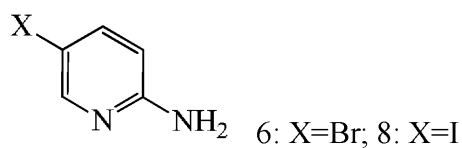
【化 ９】



を提供すること；及び

（ｃ） 化合物（５）を化合物（６）又は（８）：

【化 １０】



と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物（Ａ）

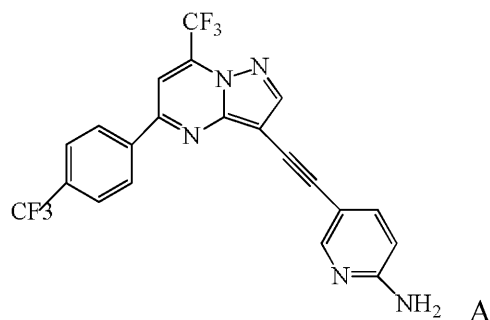
を提供すること

を含む方法を提供する。

【 ０ ０ ０ ５ 】

本発明は更に、下記式：

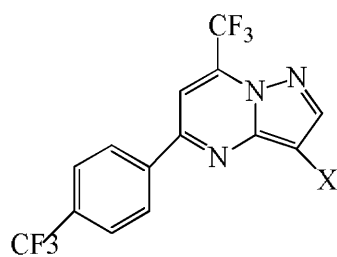
【化 １ １】



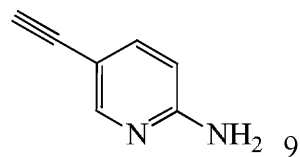
を有する化合物（Ａ）の製造方法であって、

化合物 ( 3 ) 又は ( 7 ) を化合物 ( 9 ) :

【化 1 2】



3: X=Br, 7: X=I



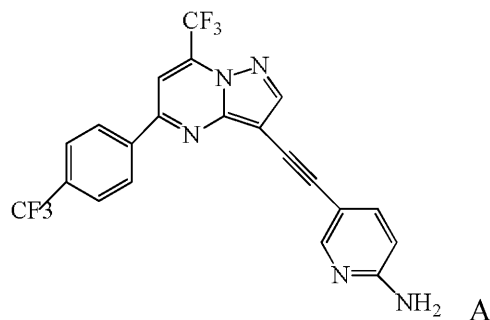
10

と、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物 ( A ) を提供することを含む方法を提供する。

【 0 0 0 6】

本発明は更に、下記式 :

【化 1 3】

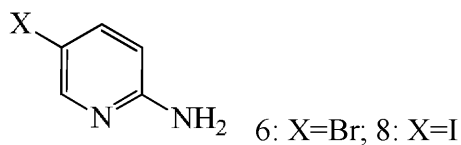


20

を有する化合物 ( A ) の製造方法であって、

( a ) 化合物 ( 6 ) 又は ( 8 ) :

【化 1 4】

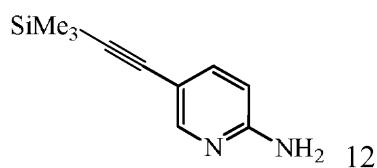


6: X=Br, 8: X=I

30

をトリメチルシリルアセチレンと、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、中間体化合物 ( 1 2 ) :

【化 1 5】

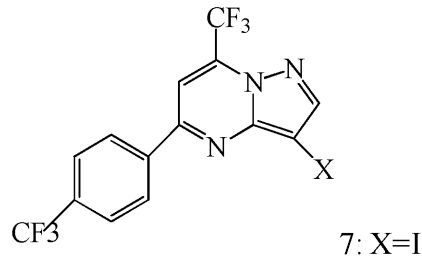


40

を提供すること ; 及び

( b ) 化合物 ( 1 2 ) を化合物 ( 7 ) :

## 【化 16】



10

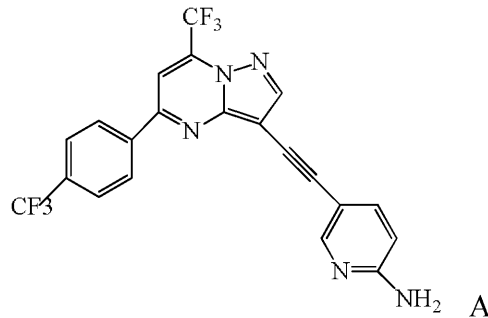
と不活性溶媒中でフッ化カリウムの存在下で反応させることにより、化合物 (A) を提供すること

を含む方法を提供する。

## 【0007】

本発明は更に、下記式：

## 【化 17】



20

を有する化合物 (A) の精製方法であって、

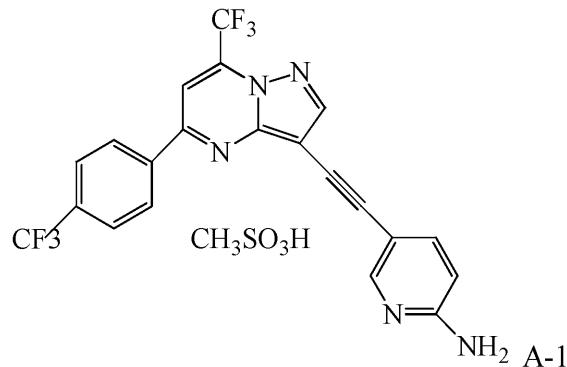
(a) 粗化合物 (A) をテトラヒドロフラン中に溶解することにより、溶液を生成させること；

(b) 工程 (a) からの溶液を n - トリブチルホスフィンで処理すること；

30

(c) 工程 (b) からの反応混合物にメタンスルホン酸を加えることにより、化合物 (A) のメシラート塩 (化合物 (A-1)) ；

## 【化 18】



40

を沈殿させること；

(d) 工程 (c) からのメシラート塩を単離すること；

(e) 工程 (d) からのメシラート塩を 2 - メチルテトラヒドロフラン中でスラリーにすることにより、有機混合物を生成させること；

(f) 工程 (e) からの有機混合物を炭酸ナトリウム水溶液で処理することにより、メシラート塩 (A-1) を化合物 (A) に変換して、水相と化合物 (A) を含有する有機相

50

を得ること；

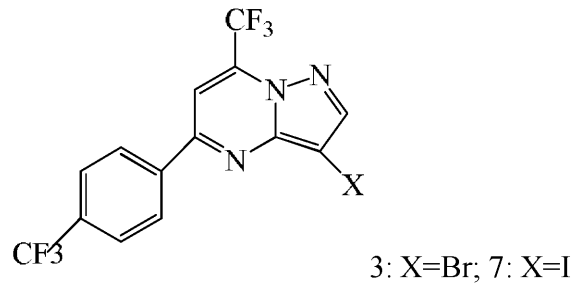
(g) 工程(f)からの水相と有機相とを分離して、有機相を水で洗浄すること；及び

(h) 2-メチルテトラヒドロフランをイソプロパノールにより置換するために有機相に溶媒交換を実施することにより、純粋な結晶性化合物(A)を提供することを含む方法を提供する。

【0008】

本発明は更に、下記式：

【化19】



10

を有する化合物(3)又は(7)の製造方法であって、

(a) 化合物(1)を化合物(10)：

20

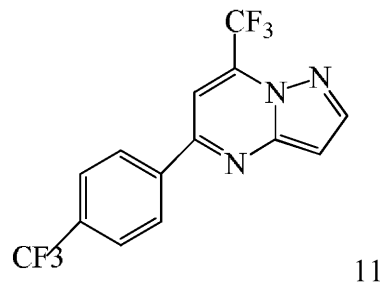
【化20】



30

と縮合反応を介して反応させることにより、化合物(11)：

【化21】



40

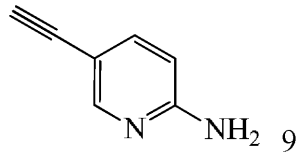
を提供すること；及び

(b) 化合物(11)をハロゲン化剤と反応させることにより、化合物(3)又は(7)を提供することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明は更に、下記式：

【化 2 2】

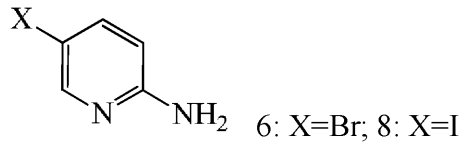


を有する化合物（ 9 ）の製造方法であって、

（ a ） 化合物（ 6 ）又は（ 8 ）：

【化 2 3】

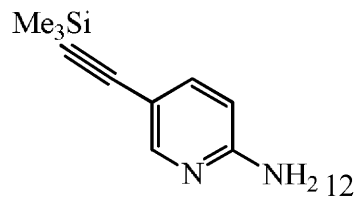
10



をトリメチルシリルアセチレンと、不活性溶媒での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物（ 1 2 ）：

【化 2 4】

20



を提供すること、及び

（ b ） 化合物（ 1 2 ）を不活性溶媒中で脱シリル化することにより、化合物（ 9 ）を提供すること

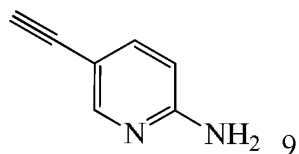
を含む方法を提供する。

30

【 0 0 1 0】

本発明は更に、下記式：

【化 2 5】

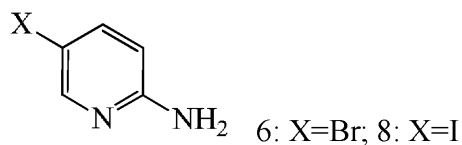


を有する化合物（ 9 ）の製造方法であって、

40

（ a ） 化合物（ 6 ）又は（ 8 ）：

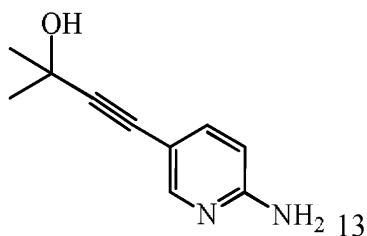
【化 2 6】



を 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールと、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物（ 1 3 ）：

50

【化 2 7】



を提供すること；及び

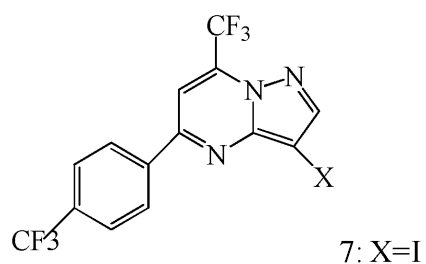
10

(b) 化合物(13)を不活性溶媒中の塩基で脱保護することにより、化合物(9)を提供すること  
を含む方法を提供する。

【0011】

本発明は更に、下記式：

【化 2 8】

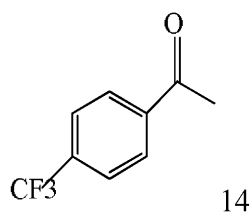


20

を有する化合物(7)の製造方法であって、

(a) 化合物(14)：

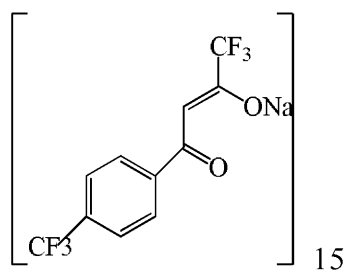
【化 2 9】



30

をトリフルオロ酢酸エチルと不活性溶媒中で塩基性条件下で反応させることにより、中間体化合物(15)：

【化 3 0】



40

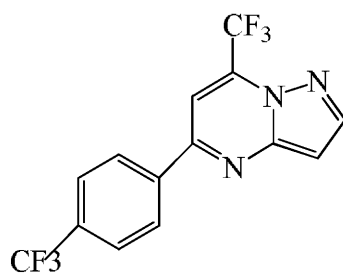
を提供すること；

(b) 中間体化合物(15)を3-アミノピラゾールと不活性溶媒中で反応させるこ

50

とにより、中間体化合物（１１）：

【化３１】



11

10

を提供すること、及び

（ｃ） 中間体化合物（１１）をヨウ素化剤と酸性条件下で反応させることにより、化合物（７）を提供することを含む方法を提供する。

【００１２】

発明の詳細な説明

本発明は、５－〔２－〔７－（トリフルオロメチル）－５－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン－３－イル〕エチニル〕－２－ピリジンアミン（化合物（Ａ））の製造方法を提供する。本方法は、製造施設で大規模に化合物（Ａ）を製造するのに有用である。

20

【００１３】

本明細書に使用されるとき、以下の用語は後述の意味を有する。

【００１４】

「酸性条件」という用語は、水溶液のｐＨ値に関する条件のことをいう。純水は、２５で７．０に近いｐＨを持つ中性であると見なされる。ｐＨ値が７未満の溶液は、酸性溶液又は条件であると見なされる。

【００１５】

「Ｃ<sub>１－６</sub>－アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子の１価の直鎖又は分岐の飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソ－

30

ブチル、sec－ブチル、又はtert－ブチルのことをいう。

【００１６】

「アリール」という用語は、６～１０個の炭素環原子を含む１価の芳香族炭素単環式又は二環式の環系のことをいう。アリール残基の例は、フェニル及びナフチルを包含する。

【００１７】

「塩基性条件」という用語は、ｐＨ値に関する条件のことをいう。純水は、２５で７．０に近いｐＨを持つ中性であると見なされる。ｐＨ値が７を超える溶液は、塩基性又はアルカリ性の溶液又は条件であると見なされる。

【００１８】

「縮合反応」という用語は、２種の分子又は残基（官能基）が一緒になって、低分子の消失を伴って１つの単一分子を形成する化学反応のことをいう。この低分子が水であるとき、この反応は脱水反応として知られている。

40

【００１９】

「脱シリル化」という用語は、分子中のシリル保護基の脱離のことをいう。フッ化カリウム、ＫＦ中に存在するもののようなフッ化物イオンは、脱シリル化反応においてシリル保護基の脱離に有用である。

【００２０】

「ハロゲン」という用語は、クロロ、ブロモ、ヨード及びフルオロのことをいい、そして好ましくはヨード及びブロモである。

【００２１】

50



「ハロゲン化剤」という用語は、ハロゲン原子を分子に導入するハロゲン化反応に使用される物質のことをいう。具体的なハロゲン化剤の種類は、フッ素化、塩素化、臭素化、及びヨウ素化剤を包含する。非限定的なハロゲン化剤の実例は、N - プロモスクシンイミド (NBS)、塩化ヨウ素 (ICl)、N - ヨードスクシンイミド (NIS)、及び  $I_2 / NaIO_4 / HCl$  のような混合剤を包含する。

【0022】

「加水分解」という用語は、水の分子の付加により親分子が2部に分かれる加水分解反応 (加水分解) のことをいう。加水分解反応中、水の分子は水素カチオン ( $H^+$ ) と水酸化物アニオン ( $OH^-$ ) とに分かれる。親分子の1片は、水分子から水素カチオンを獲得し; もう一片は水酸化物アニオンを獲得する。

10

【0023】

「不活性有機溶媒」という用語は、反応を化学的に妨げない溶媒のことをいう。本発明における不活性有機溶媒の非限定的な実例は、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、トルエン、tert - ブチルメチルエーテルなどを包含する。

【0024】

「中間体化合物」という用語は、化学合成の過程で生成する化合物のことをいう。中間体化合物は、それ自体最終生成物ではないが、これが更なる反応に使用されて最終生成物が生成する。これは、出発物質及び最終生成物と対照をなしている。中間体化合物は、単離されてもされなくともよい。しばしばこれは、特に工業規模では経済的理由から、単離も精製もされずに「そのまま」合成に使用される。

20

【0025】

「メシラート (mesylate)」 (mesilate) という用語は、メタンスルホン酸、 $CH_3SO_3H$  の塩又はエステルのことをいう。塩では、メシラートは  $CH_3SO_3^-$  アニオンとして存在する。

【0026】

「製造方法」、「製造するための方法」、「製造プロセス」及び「製造するためのプロセス」という用語は、互換的に使用できる。

【0027】

薬学的に許容しうる担体、賦形剤などのような、「薬学的に許容しうる」という用語は、特定の化合物を投与された対象に対して、薬理学的に許容しうるものであり、かつ実質的に非毒性であることを意味する。

30

【0028】

「薬学的に許容しうる塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持しており、かつ適切な非毒性の有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基から形成される、従来の酸付加塩又は塩基付加塩のことをいう。酸付加塩の例は、無機酸 (塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸など) から誘導されるもの、及び有機酸 (p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸など) から誘導されるものを包含する。塩基付加塩の例は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び第4級アンモニウム水酸化物 (例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムなど) から誘導されるものを包含する。塩への薬剤化合物 (即ち、薬物) の化学修飾は、化合物の物理的及び化学的安定性、含水性、及び溶解度を改善するための薬剤化学者には周知の手法である。例えば、H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6<sup>th</sup> Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457を参照のこと。

40

【0029】

「保護基」という用語は、続いての化学反応における化学選択性を得るために、化学修飾により分子中に導入される基のことをいう。有機化合物の多くの製造法において、分子中の幾つかの官能基は、反応試薬又は化学環境を乗り切ることができない。よってこれらの官能基は、保護基で保護しなければならず、そしてこの保護基がかかる反応中に官能基

50

基を保護する。保護基は一般に、化学反応後に容易に脱離（脱保護）される。保護基は、多段階有機合成において重要な役割を果たす。当業者であれば、特定の官能基の保護及び脱保護の仕方は容易に分かるであろう。とりわけ"Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, 2006; Wileyを包含する多くの教科書及び他の参考文献が、このような資料を提供する。

# 【 0 0 3 0 】

「菌頭カップリング反応」という用語は、末端アルキンとハロゲン化アリール又はハロゲン化ビニルとのカップリング反応のことをいう。典型的には、本反応には2種の触媒が必要である：0価パラジウム錯体及び銅（I）のハロゲン化物塩。パラジウム錯体は、炭素ハロゲン結合への酸化的付加により有機ハロゲン化物を活性化する。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）又は二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）のようなホスフィン-パラジウム錯体が、本反応に典型的には使用される。銅（I）ハロゲン化物は、末端アルキンと反応して、銅（I）アセチリドを生成するが、これがカップリング反応の活性化種として作用する。反応媒体は、このカップリング反応の副産物として生成するハロゲン化水素を中和するために塩基性でなければならない。トリエチルアミン、ジエチルアミン、又はジイソプロピルアミンのようなアルキルアミン化合物を塩基として使用してもよい。

# 【 0 0 3 1 】

「水捕捉剤」又は脱水剤という用語は、反応の速度を上げるために、反応混合物から水を除去するのに使用される物質のことをいう。1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン（HMDS）という物質は、カップリング反応をより速くクリーンに進行させることができる水捕捉剤としてしばしば使用される。

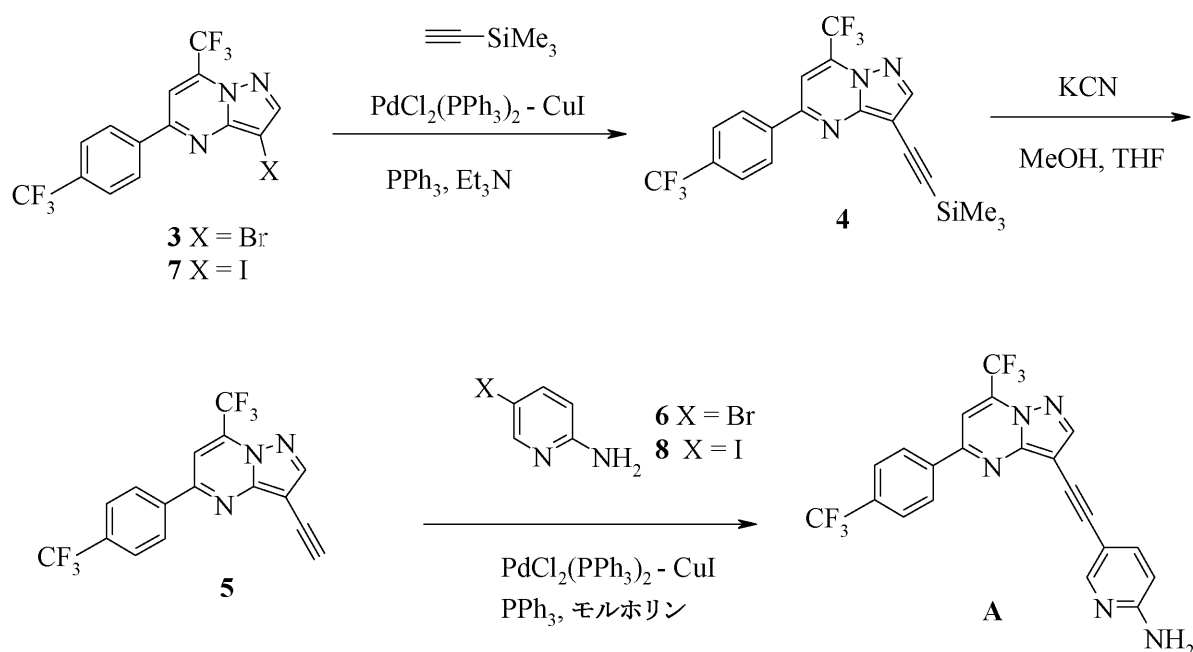
# 【 0 0 3 2 】

本発明は、化合物（A）の製造方法を提供する。1つの方法は、スキーム1に示されるように、化合物（5）と2-アミノ-5-ハロピリジン（化合物（6）又は（8））とのカップリングを利用する。

# 【 0 0 3 3 】

# 【 化 3 2 】

スキーム1



# 【 0 0 3 4 】

スキーム 1 の方法は、(a) 化合物 (3) 又は (7) をトリメチルシリルアセチレンと  
 菌頭カップリング反応を用いてカップリングさせることにより、化合物 (4) を提供する  
 こと；(b) 化合物 (4) を脱シリル化することにより、化合物 (5) を得ること；及び  
 (c) 化合物 (5) を化合物 (6) 又は (8) と菌頭カップリング反応を用いてカップリ  
 ングさせることにより、化合物 (A) を提供することを含む。

【0035】

1 つの実施態様において、本発明は化合物 (A) の製造方法であって、化合物 (5) を  
 化合物 (6) 又は (8) と不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させるこ  
 とにより、化合物 (A) を提供することを含む方法を提供する。別の実施態様において、  
 本発明は、不活性溶媒中で化合物 (4) を脱シリル化することにより、化合物 (5) を製  
 造する方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、化合物 (3) 又は (7) をト  
 リメチルシリルアセチレンと不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させる  
 ことにより、化合物 (4) を製造する方法を提供する。

10

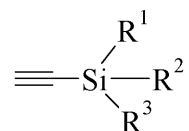
【0036】

スキーム 1 は、好ましい試薬及び条件により提示される。広い範囲の条件を菌頭反応に  
 適用することができる。例えば、(5) の製造にはトリメチルシリルアセチレンが好まし  
 い試薬であるが、以下に提示される一般構造を持つ他のシリル基保護アセチレン類もトリ  
 メチルシリルアセチレンの代わりに使用できる。

【0037】

【化 33】

20



[ 式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び  $\text{R}^3$  は、エチル、 $n$ -プロピル、及び  $n$ -ブチルのような単純  
 なアルキル基であってよい；又はフェニル基のような単純なアリール基であってもよい  
 ]。

【0038】

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  は、本反応に好ましい触媒であるが、他のタイプのパラジウ  
 ム触媒も使用できる。このような触媒の非限定例は、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ 、及び  
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  を包含する。

30

【0039】

$\text{Ph}_3\text{P}$  は、本反応に好ましい配位子であるが、他のタイプの配位子も使用できる。こ  
 のような配位子の非限定例は、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 、及び他の非リン  
 配位子を包含する。

【0040】

$\text{NEt}_3$  は、本反応に好ましい塩基であるが、他のタイプの塩基も反応に使用できる。  
 このような塩基の非限定例は、 $\text{Et}_2\text{NH}$ 、ピロリジン、 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ 、ジイソプロピ  
 ルエチルアミン、モルホリン、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を包含する。

40

【0041】

菌頭反応には、DMF、THF、2-Me-THF、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、DMSO、トルエン  
 、及び 1, 4-ジオキサンのような、種々の溶媒を使用することができる。

【0042】

KCN は、(5) への (4) の変換には好ましい試薬であるが、他の試薬もこの脱保護  
 に使用できる。このような試薬の非限定例は、水酸化物、アルコキシド類、HF、KF、  
 $\text{NaF}$ 、 $\text{Bu}_4\text{NF}$ 、及び他の HF-アミン塩を包含する。本反応には、広範な溶媒を使  
 用できる。

【0043】

(A) への (5) の変換に、及び本明細書に記載される全ての菌頭反応に利用できる条

50

件（菌頭反応）は、（４）への（３）／（７）の変換用のものと同様である。

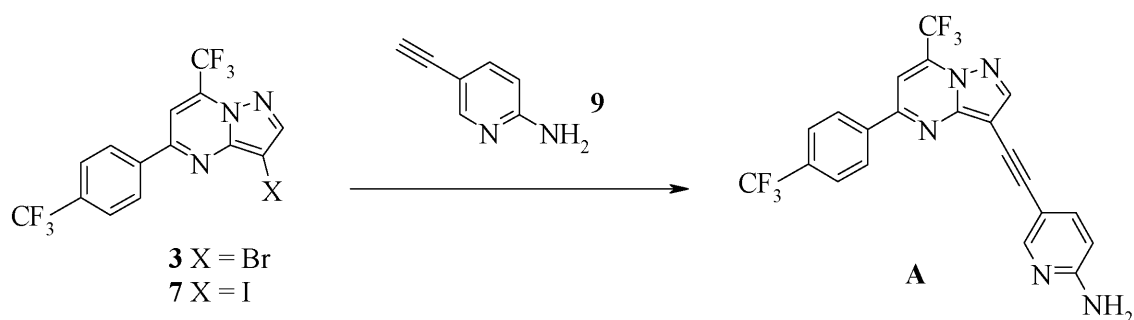
【００４４】

本発明は、スキーム２に示されるように、化合物（Ａ）の他の製造方法を提供する。

【００４５】

【化３４】

スキーム２



10

【００４６】

スキーム２において、化合物（３）又は（７）を２－アミノ－５－エチニル－ピリジン（化合物（９））と、菌頭カップリング反応を用いて反応させることにより、化合物（Ａ）

20

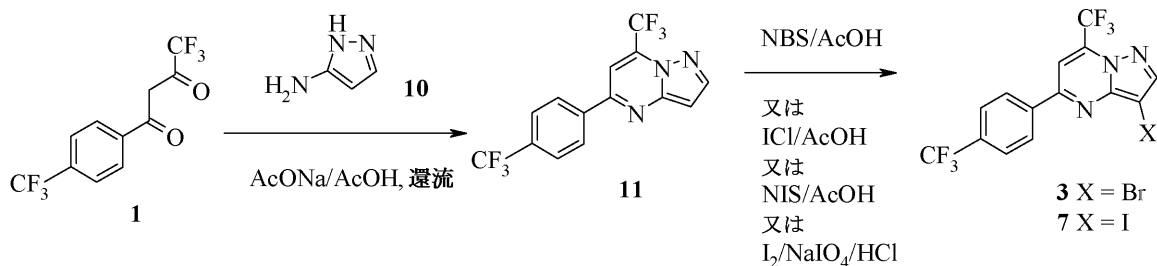
【００４７】

本発明はまた、スキーム３に示されるように、化合物（３）及び（７）の製造方法を含む。

【００４８】

【化３５】

スキーム３



30

【００４９】

スキーム３の方法は、（ａ）化合物（１）を３－アミノピラゾール（化合物（１０））と縮合することにより、化合物（１１）を生成させること；（ｂ）化合物（１１）をＮ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）と反応させることにより、化合物（３）を提供すること；あるいは、（ｃ）化合物（１１）を塩化ヨウ素（ＩＣＩ）と反応させることにより、化合物（７）を提供すること；あるいは、（ｄ）化合物（１１）をＮ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）と反応させることにより、化合物（７）を提供すること；あるいは、（ｅ）化合物（１１）を  $\text{I}_2 / \text{NaIO}_4 / \text{HCl}$  の混合試薬と反応させることにより、化合物（７）を提供することを含む。

40

【００５０】

１つの実施態様において、本発明は、化合物の製造方法であって、化合物（１１）をハロゲン化剤と反応させることにより、化合物（３）又は（７）を提供することを含む方法を提供する。更に別の実施態様において、ハロゲン化剤は、化合物（３）を提供するためにはＮ－ブロモスクシンイミドであるか、化合物（７）を提供するためには塩化ヨウ素で

50

あるか、化合物(7)を提供するためにはN-ヨードスクシンイミドであるか、又は化合物(7)を提供するためには $I_2 / NaIO_4 / HCl$ である。更に別の実施態様において、化合物(11)は、化合物(1)を化合物(10)と縮合反応を介して反応させることにより、化合物(11)を提供することによって製造される。

【0051】

他の試薬もまた、(11)への(1)の変換に使用することができる(例えば、 $NaOEt / HOEt$ 、 $AcOH$ /還流、及びトルエン/蒸留)。

【0052】

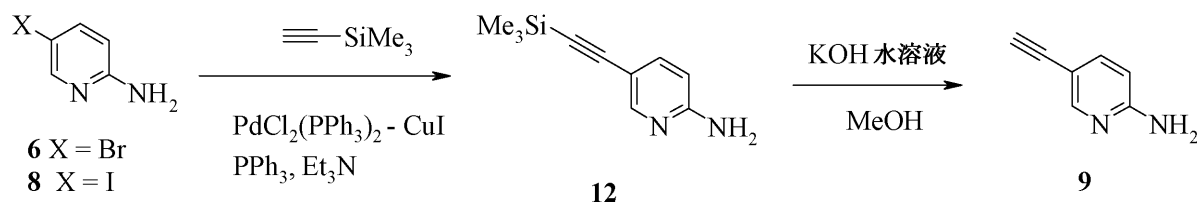
本発明はまた、スキーム4に示されるように、化合物(9)の製造方法を包含する。

【0053】

10

【化36】

スキーム4



【0054】

20

スキーム4の方法は、(a)化合物(6)又は(8)をトリメチルシリルアセチレンと、菌頭カップリング反応を用いてカップリングすることにより、化合物(12)を提供すること；及び(b)化合物(12)を脱シリル化することにより、化合物(9)を提供することを含む。

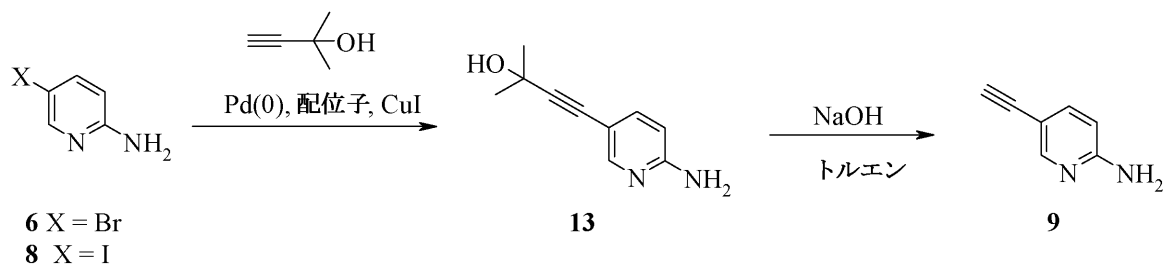
【0055】

本発明はまた、スキーム5に示されるように、化合物(9)の製造方法を包含する。

【0056】

【化37】

スキーム5



30

【0057】

スキーム5の方法は、(a)化合物(6)又は(8)を2-メチル-3-ブチン-2-オールと、菌頭カップリング反応を用いてカップリングすることにより、化合物(13)を提供すること；及び(b)化合物(13)を脱保護することにより、化合物(9)を提供することを含む。

40

【0058】

脱保護には、 $NaOH$ 以外の強塩基も使用できる。このような塩基の非限定例は、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $KOH$ 、 $K$ (又は $Na$ ) $OMe$ 、 $K$ (又は $Na$ ) $OEt$ 、及び $K$ (又は $Na$ ) $Ot-Bu$ 、又はこれらの組合せを包含する。この反応には強塩基性条件下で安定な任意の非酸性溶媒(特に限定されないが、単純アルコール、エーテル、及び炭化水素を包含する)を使用することができる。

【0059】

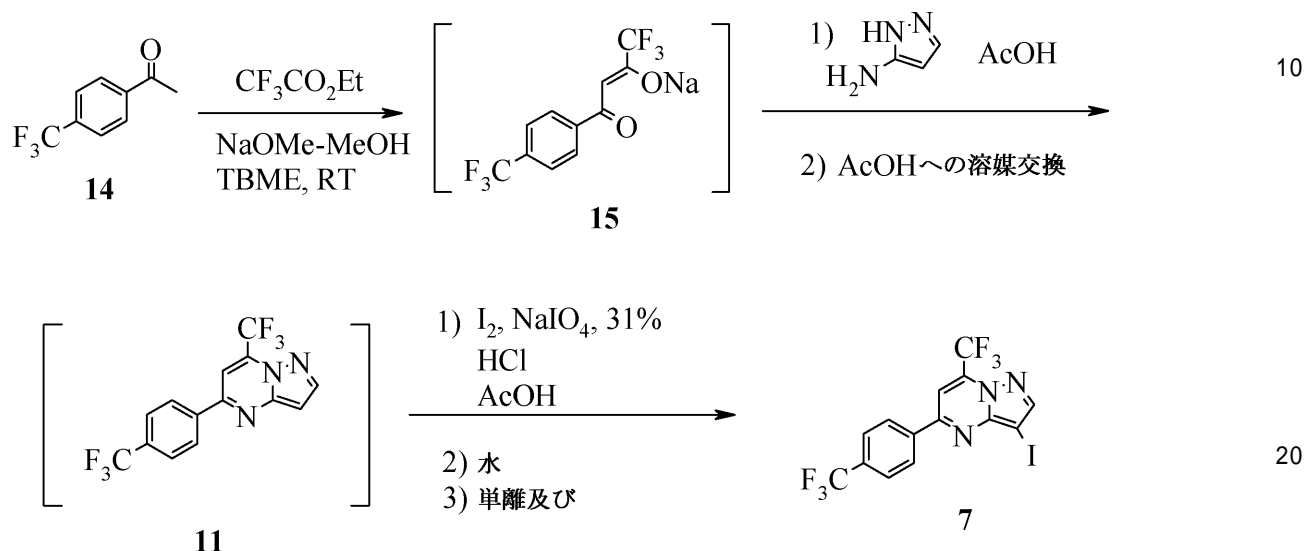
50

本発明はまた、スキーム 6 に示されるように、4' - (トリフルオロメチル) アセトフェノン (化合物 (14)) から出発して化合物 (7) を製造するための、「ワンポット」法 (中間体 (15) 及び (11) の単離を伴わない) を包含する。

【0060】

【化38】

スキーム 6



【0061】

スキーム 6 の方法は、(a) 化合物 (14) をトリフルオロ酢酸エチルと、NaOMe / MeOH 及び t - ブチルメチルエーテル (メチル t - ブチルエーテル、TBME、MTBE) 中で反応させることにより、中間体化合物 (15) を提供すること；(b) 中間体化合物 (15) を 3 - アミノピラゾールと酢酸中で混合することにより、中間体化合物 (11) を提供すること；及び (c) 中間体化合物 (11) を  $I_2$  /  $NaIO_4$  / 31% HCl の混合物 (又はNIS) と酢酸中で混合することにより、化合物 (7) を提供することを含む。この「ワンポット」法は、中間体の後処理及び単離が省かれて、溶媒使用量の減少と製造時間の短縮が得られるため、費用効果及び費用効率が高い。

30

【0062】

1 つの実施態様において、本発明は、化合物 (7) の製造方法であって、化合物 (11) をヨウ素化剤と酸性条件下で反応させることにより、化合物 (7) を提供することを含む方法を提供する。更に別の実施態様において、ヨウ素化剤は、N - ヨードスクシンイミド又は  $I_2$  /  $NaIO_4$  / HCl である。更に別の実施態様において、化合物 (11) は、化合物 (15) を 3 - アミノピラゾールと不活性溶媒中で反応させることにより、化合物 (11) を提供することによって製造される。更に別の実施態様において、化合物 (15) は、化合物 (14) をトリフルオロ酢酸エチルと塩基性条件下で不活性溶媒中で反応させることにより、化合物 (15) を提供することによって製造される。

40

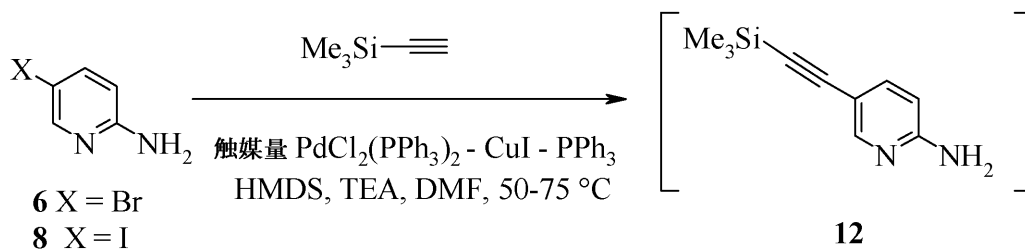
【0063】

本発明は更に、スキーム 7 に示されるように、化合物 (A) の製造方法であって、有利には「ワンポット」法 (化合物 (12) 及び (9) の単離を伴わない) として実施できる方法を提供する。

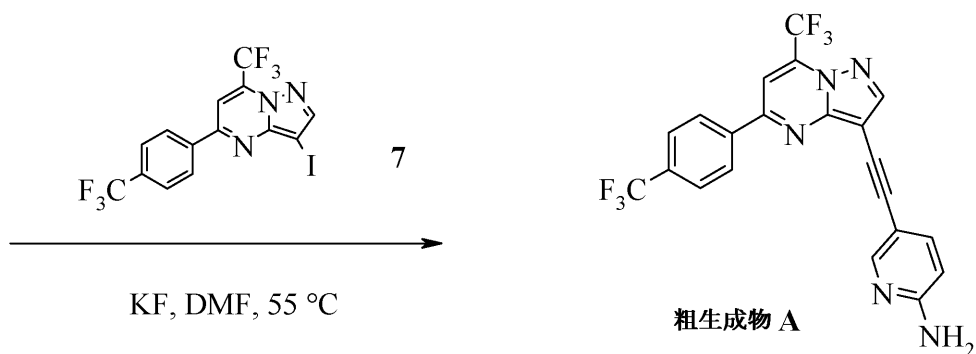
【0064】

## 【化 3 9】

スキーム 7



10



20

## 【0065】

スキーム 7 の方法は、(a) 化合物 (6) 又は (8) をトリメチルシリルアセチレンと、菌頭カップリング反応を用いて反応させることにより、中間体化合物 (12) を提供すること；(b) 中間体化合物 (12) を KF と反応させることにより、化合物 (9) へと化合物 (12) をその場で脱シリル化すること；及び (c) 化合物 (9) を化合物 (7) と、第 2 の菌頭カップリング反応を経由して反応させることにより、化合物 (A) を提供することを含む。必要という訳ではないが、カップリング反応をより速くクリーンにするために、好ましくは HMDS (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン) が、工程 (a) において水捕捉剤として使用される。

30

## 【0066】

1 つの実施態様において、本発明は、その式を有する化合物 (A) の製造方法であって、化合物 (12) を化合物 (7) と不活性溶媒中でフッ化カリウムの存在下で反応させることにより、化合物 (A) を提供することを含む方法を提供する。化合物 (7) との化合物 (12) の反応は、好ましくは 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンのような水捕捉剤の存在下で実施される。更に別の実施態様において、化合物 (12) は、化合物 (6) 又は (8) をトリメチルシリルアセチレンと、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物 (12) を提供することによって製造される。更に別の実施態様において、化合物 (12) は、化合物 (6) 又は (8) をトリメチルシリルアセチレンと、不活性溶媒中での菌頭カップリング反応を介して反応させることにより、化合物 (12) を提供することによって製造される。

40

## 【0067】

スキーム 7 の「ワンポット」法には幾つかの利点がある。例えば、中間体化合物 (12) 及び (9) の単離が回避される。2 度の菌頭カップリング反応が 1 セットの触媒系 [ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  -  $\text{CuI}$ ] を用いて実施される。好ましくは、粗化合物 (A) を沈殿させるために、工程 (c) の最後に混合物に水が添加される。

## 【0068】

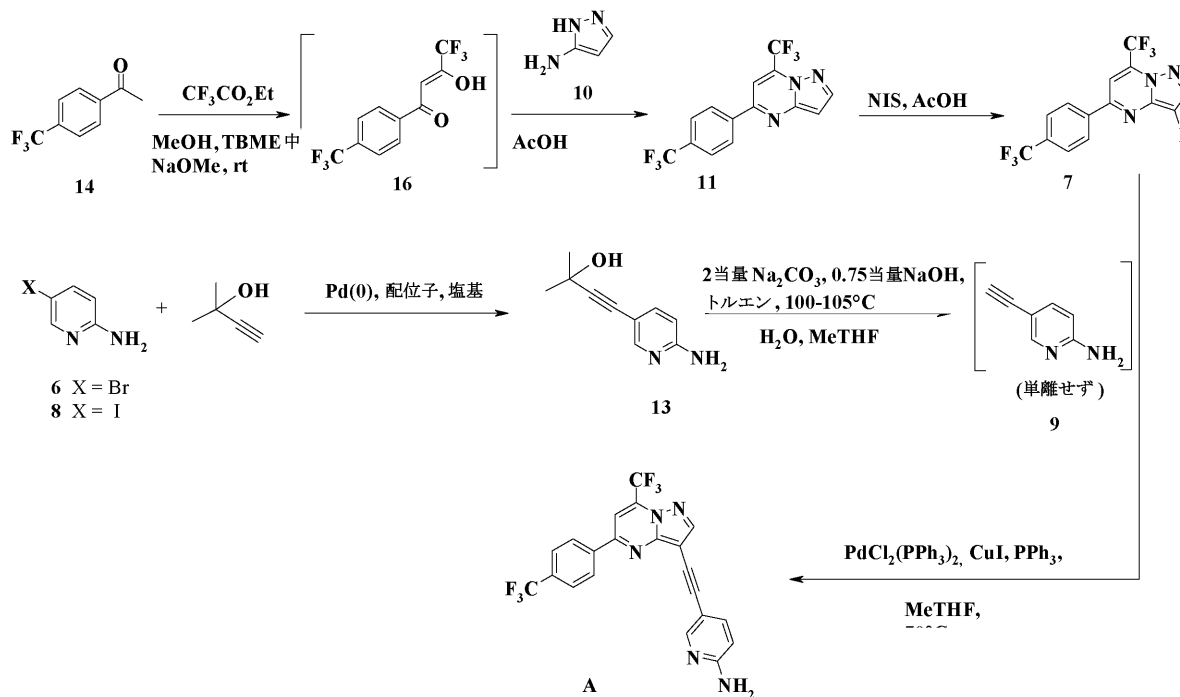
本発明は更に、スキーム 8 に示されるように、化合物 (A) の製造方法を提供する。

## 【0069】

50

## 【化 4 0】

## スキーム 8



## 【0070】

スキーム 6 の方法は、(a) 化合物 (7) を化合物 (9) と菌頭カップリング反応を用いてカップリングさせることにより、粗化合物 (A) を提供することを含むが、次にこれは、例えば、2 - メチルトetraヒドロフランとイソプロピルアルコールとの混合物中での再結晶により精製することができる。

## 【0071】

化合物 (7) の製造方法は、(a) 化合物 (14) をトリフルオロ酢酸エチルと、NaOMe / MeOH 及び t - ブチルメチルエーテル (メチル t - ブチルエーテル、TBME、MTBE) 中で室温で反応させることにより、中間体化合物 (16) を提供すること；(b) 中間体化合物 (16) を 3 - アミノピラゾールと酢酸中で混合することにより、中間体化合物 (11) を提供すること；(c) 中間体化合物 (11) を N - ヨードスクシンイミド (NIS) と酢酸中で混合することにより、中間体化合物 (7) を提供することを含む。

## 【0072】

化合物 (9) の製造方法は、(a) 2 - アミノ - 5 - ハロピリジン (化合物 (6) 又は (8)) を 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールと菌頭カップリング反応を介してカップリングさせることにより、化合物 (13) を提供すること；及び (b) 化合物 (13) を脱保護することにより、化合物 (9) を提供することを含む。

## 【0073】

化合物 (8) からの化合物 (13) の製造方法は、スキーム 9 に提供される。

## 【0074】

10

20

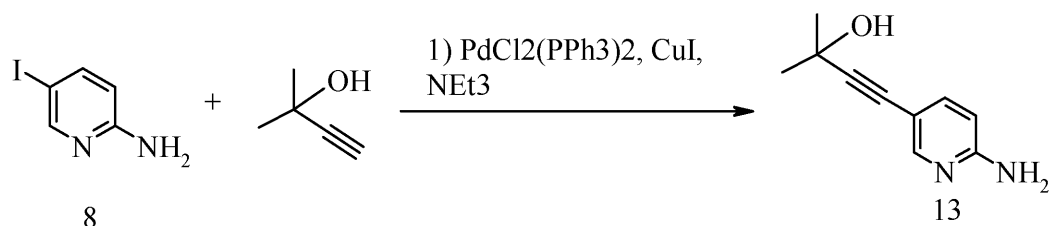
30

40



## 【化 4 1】

## スキーム 9



10

## 【 0 0 7 5】

1つの実施態様において、化合物(13)の製造は、(a)2-アミノ-5-ヨードピリジン(8)を2-メチル-3-ブチン-2-オールと、テトラヒドロフラン又は2-メチルテトラヒドロフラン中で、約50の温度でおよそ5時間、塩基としてのトリエチルアミンと共にPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CuI触媒を利用する、菌頭カップリング反応において反応させることを含む。

## 【 0 0 7 6】

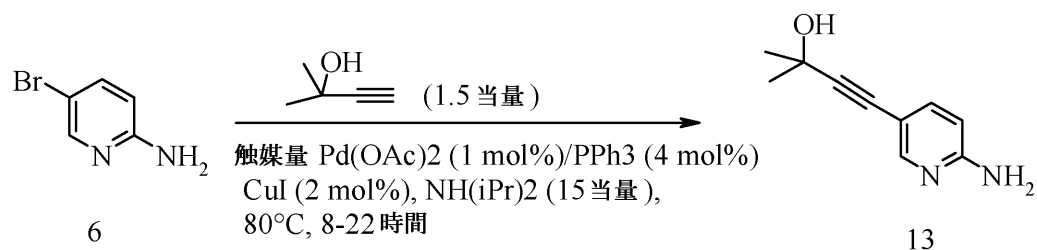
化合物(6)からの化合物(13)の製造方法は、スキーム10に提供される。

## 【 0 0 7 7】

## 【化 4 2】

20

## スキーム 10



30

## 【 0 0 7 8】

別の実施態様において、化合物(13)の製造は、(a)2-アミノ-5-ブロモピリジン(6)；2-メチル-3-ブチン-2-オール；及びPd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>-CuI触媒の混合物をジイソプロピルアミン中で約80の温度で8~22時間、反応させることを含む。

## 【 0 0 7 9】

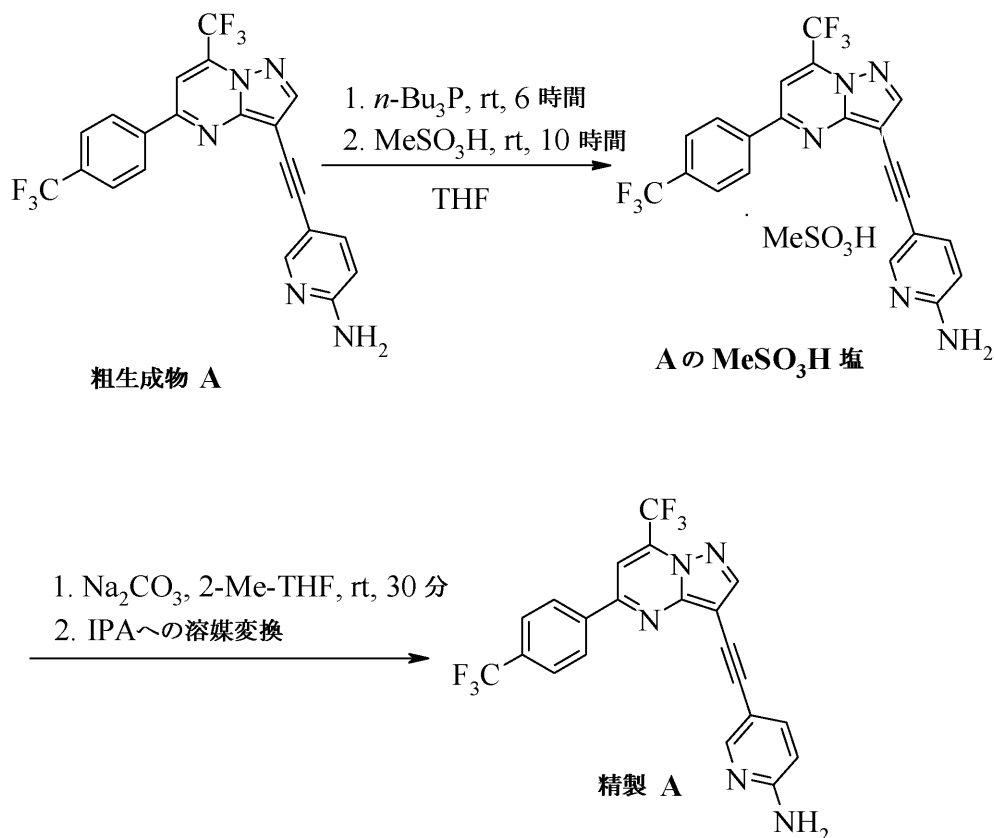
化合物(A)は、パラジウム/銅塩並びに有機及び無機不純物のような不純物を含有するかもしれない。本発明は、スキーム11に示されるように、化合物(A)を精製するための新規な精製方法を提供する。

## 【 0 0 8 0】

40

## 【化 4 3】

スキーム 11



10

20

## 【0081】

これらの精製方法は、メシラート塩が介在する精製法であって、(a)粗化合物(A)をテトラヒドロフラン(THF)に溶解することにより、溶液を生成させること；(b)工程(a)からの溶液をn-トリブチルホスフィンで処理することにより、パラジウム及び銅を除去すること；(c)工程(b)からの反応混合物にメタンスルホン酸を加えることにより、溶液から沈殿する化合物(A)のメシラート塩(化合物(A-1))を生成させること；(d)工程(c)からのメシラート塩を単離すること；(e)工程(d)からのメシラート塩を2-メチルテトラヒドロフラン(2-Me-THF)中でスラリーにすること；(f)工程(e)からの有機2-メチルテトラヒドロフラン反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液で処理することにより、メシラート塩を化合物(A)の遊離塩基に変換して、水相と化合物(A)の遊離塩基を含有する有機相を得ること；(g)水相と有機相とを分離して、有機相を水で洗浄すること；及び(h)2-Me-THFからイソプロパノール(IPA)に有機相で溶媒交換を実施することにより、純粋な結晶性化合物(A)を提供することを含む精製法を含む。

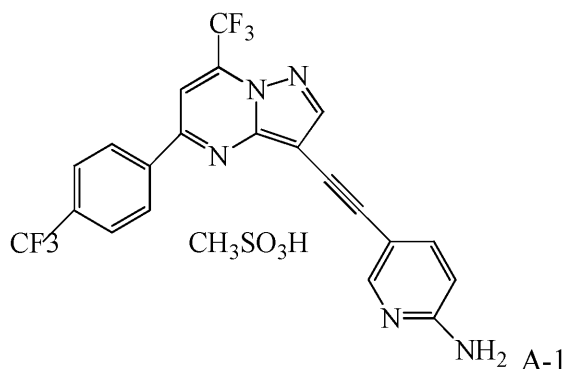
30

40

## 【0082】

1つの実施態様において、本発明は、下記式：

## 【化 4 4】



10

を有する化合物（A-1）の製造方法であって、（a）化合物（A）をテトラヒドロフランに溶解することにより、溶液を生成させること；（b）工程（a）からの溶液をn-トリブチルホスフィンで処理すること；及び（c）工程（b）からの反応混合物にメタンスルホン酸を加えることにより、化合物（A-1）を沈殿させることを含む方法を提供する。

## 【0083】

更に別の実施態様において、本発明は、化合物（A）の精製方法であって、（a）化合物（A-1）を2-メチルテトラヒドロフラン中でスラリーにすることにより、有機混合物を生成させること；（b）工程（a）からの有機混合物をアルカリ性水溶液で処理することにより、化合物（A-1）を遊離塩基化合物（A）に変換すること；（c）工程（b）からの水相と有機相とを分離して、有機相を水で洗浄すること；及び（d）工程（c）からの有機相を分離及び濃縮することにより、精製化合物（A）を提供することを含む方法を提供する。好ましくは、アルカリ性水溶液は、炭酸ナトリウム水溶液である。好ましくは、本方法は更に、工程（c）の後に有機相に溶媒交換を実施することにより、溶媒をイソプロパノールに変換することにより、結晶性化合物（A）を提供することを含む。

20

## 【0084】

n-トリブチルホスフィンは、パラジウム及び銅を除去するための最も有効な試薬であるが、式： $PR_3$  [式中、Rは、単純アルキル基（例えば、Me、Et、n-プロピルなど）又はアリール基（例えば、フェニル、p-トルイルなど）であってよい]を持つ多くの他のホスフィン類が本反応に使用できる。

30

## 【0085】

メタンスルホン酸は、塩生成のための好ましい酸であるが、多くの他の酸を使用できる。このような酸の非限定例は、HCl、p-TsOH、 $H_2SO_4$ 、 $H_3PO_4$ 、及びHBrを包含する。

## 【0086】

THFはこの変換に好ましい溶媒であるが、多くの他の不活性溶媒もまた使用できる。このような溶媒の非限定例は、2-MeTHF、酢酸エチル、メチルト-ブチルエーテル、及びアセトニトリルを包含する。

40

## 【0087】

炭酸ナトリウムは、純粋な（A）への（A）の $MeSO_3H$ 塩の変換に好ましい塩基であるが、他の塩基もまた使用できる。このような塩基の非限定例は、KOH、NaOH、 $K_2CO_3$ 、及び $Cs_2CO_3$ を包含する。

## 【0088】

2-Me-THFはこの変換に好ましい溶媒であるが、多くの他の不活性溶媒もまた使用できる。このような溶媒の非限定例は、THF、酢酸エチル、及びメチルト-ブチルエーテルを包含する。

## 【0089】

本発明の化合物は、後述の実施例により製造することができる。実施例は、本発明の化合物の製造法を実証する目的で提示されるのであり、これを限定する目的ではない。

50

## 【 0 0 9 0 】

## 実施例

本発明により、本発明の化合物の好ましい製造方法を説明するために以下の実施例が提供される。

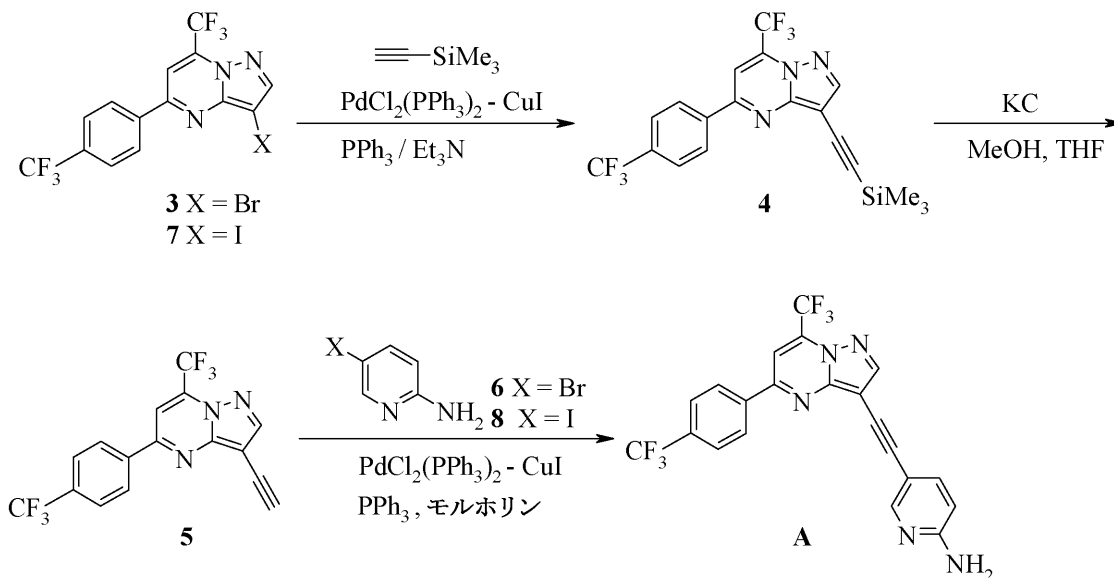
## 【 0 0 9 1 】

## 実施例 1

本実施例は、化合物 ( 4 ) の製造方法を説明する。

## 【 0 0 9 2 】

## 【 化 4 5 】



10

20

## 【 0 0 9 3 】

脱気トリエチルアミン ( 1 6 mL ) 中の ( 3 ) ( 1 . 6 4 g 、 4 mmol ) 、トリメチルシリルアセチレン ( 1 . 1 3 mL 、 8 mmol ) 、臭化銅 ( I ) ジメチルスルフィド錯体 ( 3 4 mg 、 0 . 1 6 mmol ) 、酢酸パラジウム ( II ) ( 1 9 mg 、 0 . 0 8 mmol ) 、トリフェニルホスフィン ( 8 7 mg 、 0 . 3 2 mmol ) の溶液をアルゴン雰囲気下 5 0 °C で 2 2 時間撹拌した。この褐色の懸濁液を酢酸エチル ( E t O A c 、 2 0 mL ) で希釈して、減圧 ( 2 0 0 ~ 2 0 mb ) 下で 4 5 °C で溶媒を留去した。残渣を E t O A c ( 2 0 mL ) と水 ( 2 0 mL ) とに分液して、焼結ガラスロートを通して濾過することにより不溶性物質を除去した。有機層を分離し、水 ( 2 0 mL ) で洗浄して、水相を E t O A c ( 2 0 mL ) で逆抽出し、そして合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウム (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) で乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この褐色の残渣 ( 2 . 0 g ) を酢酸 ( A c O H 、 1 2 mL ) に 7 0 °C で溶解して、5 分にわたる水 ( 5 mL ) の添加により沈殿させることによって精製した。この粘性の橙色の懸濁液を冷却して、室温 ( R T ) で 1 時間撹拌し、次に濾過した。この生成物 ( 4 ) を A c O H 水溶液 ( 1 : 1 、 3 mL ) で 2 回及び水 ( 5 mL ) で 1 回洗浄した。4 5 °C / 2 0 mb で 2 時間乾燥後、橙色の結晶性固体化合物 ( 4 ) 1 . 6 8 g ( 9 8 % 、 G L C 9 6 % 、 H P L C 8 9 % 純度 ) を得た。

30

40

## 【 0 0 9 4 】

## 実施例 2

本実施例は、化合物 ( 4 ) の別の製造方法を説明する。

脱気トリエチルアミン ( 3 0 mL ) 中の ( 7 ) ( 3 . 6 6 g 、 8 mmol ) 、トリメチルシリルアセチレン ( 2 . 2 6 mL 、 1 6 mmol ) 、臭化銅 ( I ) ジメチルスルフィド錯体 ( 6 7 mg 、 0 . 3 2 mmol ) 、酢酸パラジウム ( II ) ( 3 7 mg 、 0 . 1 6 mmol ) 、トリフェニルホスフィン ( 1 7 3 mg 、 0 . 6 4 mmol ) の溶液をアルゴン雰囲気下 5 0 °C で 2 0 時間撹拌した。この褐色の懸濁液を酢酸エチル ( E t O A c 、 2 0 mL ) で希釈して、減圧 ( 2 0 0 ~ 2 0 mb ) 下で 4 5 °C で溶媒を留去した。残渣を E t O A c ( 2 0 mL ) と水 ( 2 0 mL ) とに分

50

液して、焼結ガラスロートを通して濾過することにより不溶性物質を除去した。有機層を分離し、水（20 mL）で洗浄して、水相を E t O A c（20 mL）で逆抽出し、そして合わせた有機抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この褐色の残渣（3.7 g）を A c O H（22 mL）に 100 で溶解して、10 分にわたる水（8 mL）の添加により沈殿させることによって精製した。この粘性の橙色の懸濁液を冷却して、R T で 1 時間攪拌し、次に濾過した。この生成物（4）を A c O H 水溶液（1：1、10 mL）で 2 回及び水（10 mL）で 2 回洗浄した。45 / 20 mb で 16 時間乾燥後、橙色の結晶性固体化合物（4）3.0 g（87%、G L C 97% 純度）を得た。

【0095】

#### 実施例 3

本実施例は、化合物（5）の製造方法を説明する。

中間体（4）（3.0 g、7 mmol）を T H F（8 mL）と M e O H（12 mL）との混合物に溶解した。シアン化カリウム（0.49 g、7.3 mmol）を加えて、この暗褐色の溶液をアルゴン雰囲気下 R T で 16 時間攪拌し、次に減圧下で溶媒を留去した。残渣を E t O A c（20 mL）と水（20 mL）とに分液した。有機相を分離して、水（20 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去した。残渣（2.82 g）を A c O H（21 mL）に R T で溶解して、10 分にわたる水（7 mL）の添加により沈殿させることによって精製した。このベージュ色の懸濁液を R T で 1 時間攪拌し、次に濾過した。生成物（5）を A c O H 水溶液（1：1、10 mL）で 2 回及び水（10 mL）で 2 回洗浄した。45 / 20 mb で 16 時間乾燥後、ベージュ色の結晶性固体化合物（5）2.0 g（80%、H P L C 96% 純度）を得た。濾液を再濾過することにより、化合物（5）の追加物質（0.3 g、11%、H P L C 77%）を得た。

【0096】

#### 実施例 4

本実施例は、化合物（A）の製造方法を説明する。

アセチレン（5）（53 mg、0.15 mmol）を脱気モルホリン（1 ml）に溶解して、2 - アミノ - 5 - ヨードピリジン（35 mg、0.16 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（4 mg、0.003 mmol）及び臭化銅（I）ジメチルスルフィド錯体（1 mg、0.006 mmol）で連続して処理した。この褐色の溶液をアルゴン雰囲気下 75 で 0.5 時間攪拌し、次に E t O A c（10 mL）と水（10 mL）とに分液した。有機層を分離し、水相を E t O A c（5 mL）で抽出し、そして合わせた有機抽出液を水（5 mL）で洗浄し、次に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、化合物（A）の赤褐色の残渣（80 mg）を得た。H P L C 分析によると化合物（A）の純度は 95% を示した。

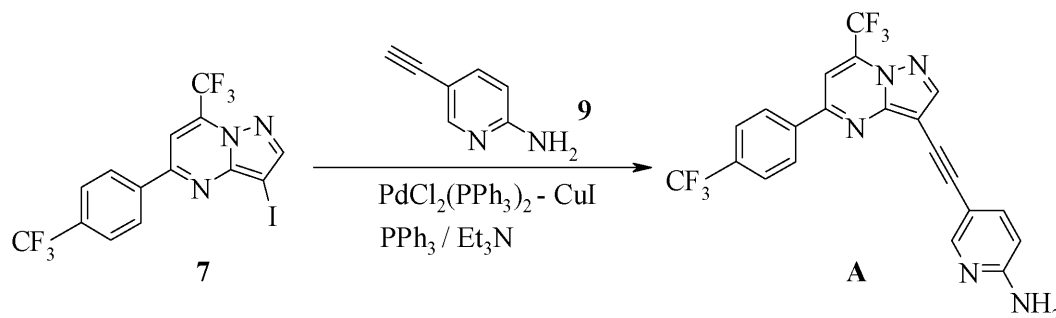
【0097】

#### 実施例 5

本実施例は、粗化合物（A）の製造方法及び化合物（A）の H C l 塩を介するその精製方法を説明する。

【0098】

【化 46】



【0099】

10

20

30

40

50

温度計、メカニカルスターラー及び不活性ガス供給部を取り付けた 1.5 L 四つ口丸底フラスコに、トリエチルアミン 6.7.3 ml (48.3.3 mmol、2.6 当量)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 1.33 g (1.86 mmol、0.01 当量)、トリフェニルホスフィン 1.03 g (3.72 mmol、0.02 当量)、ヨウ化銅(I) 0.37 g (1.9 mmol、0.01 当量)、及び DMF 170 ml を仕込んだ。この混合物を 75 に加熱すると、暗褐色の溶液が生成した。この溶液に、トリエチルアミン 2.6 ml (18.6 mmol、0.1 当量) を含有する DMF 340 ml 中の (7) 85 g (185.9 mmol) 及び (9) 24.16 g (204.5 mmol、1.1 当量) の溶液を 68 ~ 72 で添加ポートを通して 1 時間かけて加えた。この添加ポートを DMF 40 ml で濯いで、反応が終了するまで攪拌を 16 時間続けた。生じた暗赤色の懸濁液を減圧 (120 ~ 50 mbar) 下で 80 で蒸発させることにより、溶媒約 170 ml を除去した。水 850 ml を室温で約 0.5 時間かけて添加することにより結晶化を開始させた。この赤色の懸濁液を室温で 19 時間攪拌し、濾過し、水 500 ml で洗浄し、次に 50 で < 10 mbar 下で 48 時間乾燥することにより、粗化合物 (A) 87.3 g (84%) を得た。

#### 【0100】

粗生成物 (A) 70 g の量を THF 650 ml に溶解した。この溶液を t-ブチルメチルエーテル 650 mL で希釈して、THF 1300 mL と t-ブチルメチルエーテル 1300 mL とから調製される混合物で溶出しながら中性酸化アルミニウム(III) 490 g を通して濾過した。濾液を 400 mL の容量まで濃縮した。次に、定容蒸留しながら THF 325 mL を加えた。N-アセチル-L-システイン 3.5 g (21.2 mmol、0.14 当量) を加えて、この溶液を室温で 1 時間攪拌した。4 N 塩化水素 45 mL (180 mmol、1.15 当量) を加えて、室温で 16 時間攪拌を続けた。生成した結晶懸濁液を濾過して、黄色の湿った濾滓を t-ブチルメチルエーテル 150 mL で洗浄することにより、化合物 (A) の HCl 塩を得た。

#### 【0101】

THF 700 mL 中の粗化合物 (A) の HCl 塩 100 g (207 mmol) の懸濁液を水 600 mL 中の炭酸ナトリウム 34.8 g (414 mmol、2 当量) の溶液で処理した。0.5 時間で、更に水 800 mL を加えて、室温で 2 時間結晶化を終了させた。この生成物を濾過して、THF 150 mL と水 300 mL との混合溶媒で洗浄し、続いて水 300 mL で、次に 2-プロパノール 200 mL で洗浄した。湿った濾滓生成物をアセトン 1480 mL に溶解して、この溶液を 470 mL の容量まで濃縮した。次いで、2-プロパノール 600 mL を定容蒸留しながら加えた。この結晶懸濁液を室温で 16 時間攪拌し、濾過し、2-プロパノール 600 mL で洗浄し、次に 50 で < 10 mbar 下で 24 時間乾燥することにより、純粋な化合物 (A) を得た。

#### 【0102】

#### 実施例 6

本実施例は、化合物 (A) の製造方法を説明する。

MeTHF (145 mL) 中の (7) (36.0 g)、ヨウ化銅(I) (334 mg)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (557 mg)、トリフェニルホスフィン (414 mg) 及びトリエチルアミン (25.5 mL) の溶液を 70 ~ 75 で 2 ~ 3 時間以内に 5-エチルピリジン-2-イルアミン (9) (実施例 11 により調製) 1.1 当量の MeTHF 溶液で処理して、次いで生じた懸濁液を 70 ~ 75 で更に 5 ~ 10 時間攪拌した。この混合物を 30 に冷却して、水 (150 mL) 及び 25% 水酸化アンモニウム水溶液 (30 mL) で処理した。この二相混合物を 30 分間攪拌し、次に 20 分間で層を分離させた。水層を除去して、MeTHF 層を水 (150 mL) と 25% 水酸化アンモニウム水溶液 (30 mL) との混合物で 2 回洗浄した。次いで MeTHF 層を水 (3 x 150 mL) で洗浄した。有機層を仕上げ (polish) 濾過して、濾液を n-トリブチルホスフィン (1.00 mL) で処理した。次に MeTHF を留去して、大気圧でイソプロパノール (合計 500 mL) により完全に置換した。生じた懸濁液 (約 250 mL) を加熱還流して、還流温度で 2 時間攪拌し、次に一晩で室温まで冷却した。この生成物を濾過して、イソプロ

パノール（50 mL）で2回洗浄した。湿った結晶を一定重量になるまで50 及び<30 mbarで乾燥することにより、化合物（A）29.45 g（（7）に基づく収率84%）を99.7%（HPLC、面積%）の純度を持つ赤色の結晶として得た。

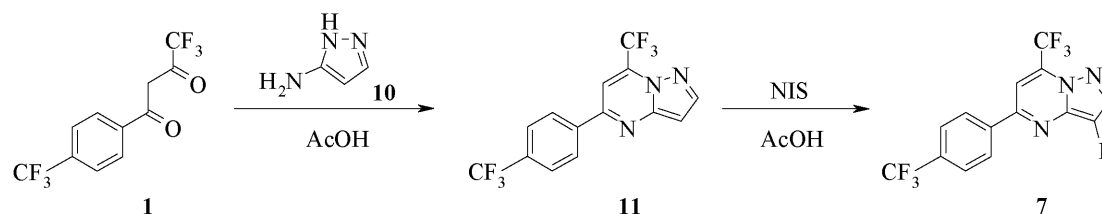
【0103】

#### 実施例 7

本実施例は、化合物（7）の製造方法を説明する。

【0104】

【化47】



10

【0105】

温度計、メカニカルスターラー及び不活性ガス供給部を取り付けた1.5 L 四つ口丸底フラスコに、酢酸250 mL中の（1）（85.2 g、300 mmol）の溶液を仕込んだ。この混合物に、3-アミノピラゾール（10）19.3 g（232 mmol）と酢酸270 mLとの溶液を加えた。この反応混合物を室温で20時間撹拌した。水550 mLを加えることにより生成物を沈殿させた。生じたスラリーを20時間熟成した。この固体を濾過し、水300 mLで洗浄し、次に50 で<10 mbar下で72時間乾燥することにより、化合物（11）74 gが生成した。

20

【0106】

温度計、メカニカルスターラー及び不活性ガス供給部を取り付けた1.5 L 四つ口丸底フラスコに、（11）71.3 g（215 mmol）及び酢酸715 mLを仕込んだ。N-ヨードスクシンイミド（NIS）53.52 g（226 mmol、1.05当量）を一度に加えて、この黄色の懸濁液を室温で3時間撹拌した。この反応混合物を水715 mLで希釈することにより、生成物を沈殿させた。スラリーを20時間熟成した。生成物を濾過し、水680 mLで洗浄して50 で<10 mbar下で48時間乾燥することにより、化合物（7）96.7 gを得た。

30

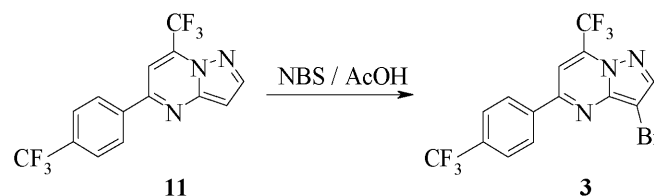
【0107】

#### 実施例 8

本実施例は、化合物（3）の製造方法を説明する。

【0108】

【化48】



40

【0109】

AcOH（10 mL）中の化合物（11）（1.0 g、3.0 mmol）の溶液に、N-ブロモスクシンイミド（NBS、0.58 g、3.2 mmol）を加えた。この溶液をRTで1時間撹拌し、次に水（10 mL）で希釈した。この黄色の懸濁液を5 に冷却し、0.5時間撹拌し、次に濾過した。この結晶性生成物を水（20 mL）で洗浄し、次に40 / 20 mbで16時間乾燥することにより、100%（HPLC、面積%）の純度を持つ化合物（3）（1.15 g）を得た。

【0110】

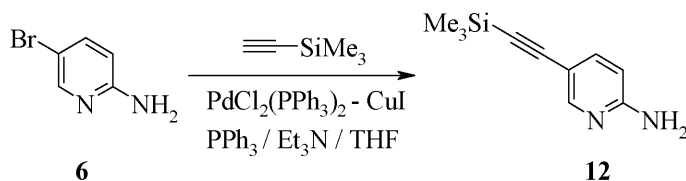
#### 実施例 9

50

本実施例は、化合物(12)の製造方法を説明する。

【0111】

【化49】



【0112】

10

温度計、メカニカルスターラー及び不活性ガス供給部を取り付けた2.5L 四つ口丸底フラスコに、トリエチルアミン950mL、2-アミノ-5-ブロモピリジン(化合物(6))100g(566.4mmol)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)8.11g(11.3mmol、0.02当量)、トリフェニルホスフィン6.26g(22.7mmol、0.04当量)、及びヨウ化銅(I)2.2g(11mmol、0.02当量)を連続して仕込んだ。この攪拌混合物に、トリメチルシリルアセチレン96.5g(963mmol、1.7当量)を加えた。生じた暗褐色の懸濁液を75℃で17時間攪拌した。室温に冷却後、この反応混合物をトリエチルアミン300mLを用いてDicalit 40gを通して濾過した。濾液は、約600mLの容量になるまで50℃で200mbarの減圧下で蒸発させ、次に200~180mbarでn-ヘプタン850mLとの定容交換しながら蒸発させた。室温まで冷却したら、n-ヘプタン更に200mlを加えて、室温で16時間で結晶化を終了させた。この生成物を濾過し、n-ヘプタン400mLで洗浄して、45℃で<10mbar下で3時間乾燥することにより、粗生成物(12)90.4gを得た。粗化合物(12)は、酢酸エチル及びn-ヘプタン(2:1、v/v)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製することによって、化合物(12)83.4gが生成した。

20

【0113】

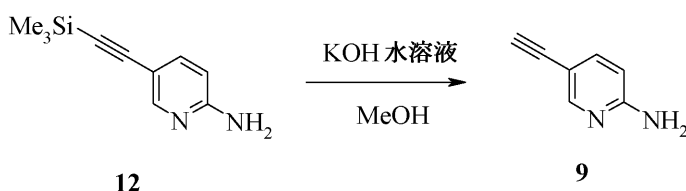
実施例10

本実施例は、化合物(9)の製造方法を説明する。

【0114】

30

【化50】



【0115】

温度計、メカニカルスターラー及び不活性ガス供給部を取り付けた1.5L 四つ口丸底フラスコに、化合物(12)80g(420.3mmol)、エタノール700mL、及び水10ml中の水酸化カリウム2.7g(41.1mmol、0.1当量)の溶液を仕込んだ。この混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を50℃で260~230mbar下で濃縮することにより、溶媒約500mLを除去した。水750mLを加えて、60℃で65mbar下で残りのEtOHを留去した。この混合物を酢酸エチル750mLで1回、250mLで2回の合計1250mLで抽出した。少量の不溶性物質を含有する合わせた有機相を硫酸ナトリウム80gで乾燥し、濾過して、湿った濾液を50mL酢酸エチルで濯いだ。濾液を約350mLの容量まで減圧(240mbar)下で50℃で蒸発させた。50℃で240~210mbar下でn-ヘプタン700mLの量を定容交換により加えた。n-ヘプタン更に100mlを加えて、室温で1時間で結晶化を終了させた。この生成物を濾過し、n-ヘプタン350mlで洗浄して室温で<10mbar下で3時間乾燥することにより、化合物(9)49gを得た。

40

50



10

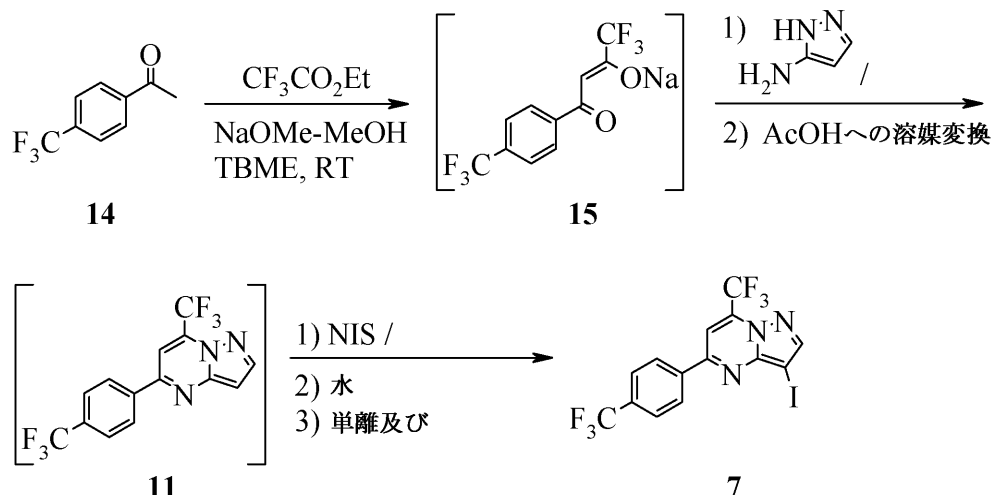
20

30

40

【 0 1 2 1 】

## 【化 5 2】



10

## 【0 1 2 2】

乾燥したクリーンな250 mLエルレンマイヤーフラスコに、4'-トリフルオロメチルアセトフェノン(14) 45.32 g及びtert-ブチルメチルエーテル(MTBE) 94.8 gを加えた。生じた混合物を20 で窒素下で10~20分間攪拌することにより、清澄な溶液を得た。この溶液を250 mL滴下ロートに移した。

20

## 【0 1 2 3】

乾燥したクリーンな500 mL丸底フラスコに、ナトリウムメトキシドの25重量%メタノール溶液70.0 g及びトリフルオロ酢酸エチル39.52 gを加えた。生じた混合物を窒素下で攪拌して20 に冷却した。4'-トリフルオロメチルアセトフェノン溶液を15~30分で加えた。250 mLエルレンマイヤーフラスコをMTBE 7.4 gで濯ぎ、この濯ぎ液を同じ滴下ロートを介してこのバッチに加えた。生じた混合物を窒素下で $20 \pm 5$  で3~4時間攪拌することにより(14)から(15)への変換を終了させた。この溶液を、氷酢酸336 g及び3-アミノピラゾール19.42 gを含有する1000 mL 三口丸底フラスコに加えた。生じた混合物を40~50 で窒素下で2時間攪拌することにより、(15)から(11)への変換を終了させた。このバッチを大気圧下で溶媒約344 gを留去するために加熱した(最終ボット温度 約115)。このバッチに、氷酢酸105 gを加えて、溶媒約105 gを収集するまで大気圧蒸留を続けた(最終ボット温度 約123)。この混合物を $40 \pm 5$  まで冷却することにより、酢酸中の粗生成物(11)の溶液を得た。

30

## 【0 1 2 4】

オーバーヘッド攪拌機、熱電対及びロートを取り付けた2000 mLジャケット付き四つ口丸底フラスコに、NIS 62.3 g及び氷酢酸336 gを加えた。粗生成物(11)溶液を加えながら、生じた混合物を40 で攪拌した。 $40 \pm 5$  で3~4時間攪拌を続けた。次にバッチ温度を $65 \pm 5$  に上昇させて、チオ硫酸ナトリウム(水740 mL中13.7 g)の水溶液750 gを加えた。この反応混合物を $65 \pm 5$  で1時間攪拌し、20 に冷却して、2時間熟成した。固体を600 mLの粗濾過ロートを通して濾過した。湿った濾滓を水700 gで洗浄し、 $65 \pm 5$  で真空下 15時間乾燥することにより、化合物(7) 104 gを鮮黄色の固体として得た。

40

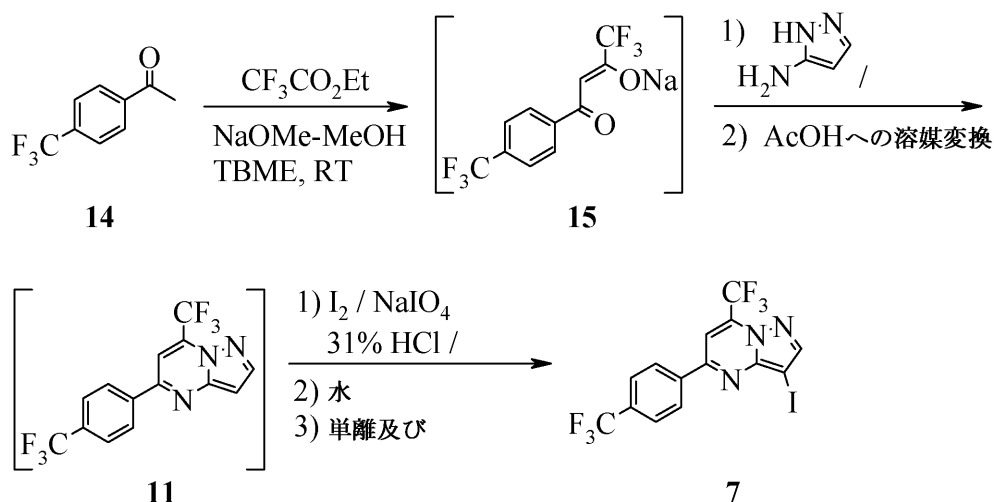
## 【0 1 2 5】

## 実施例 13

本実施例は、化合物(7)の別の「ワンポット」製造方法を説明する。

## 【0 1 2 6】

## 【化 5 3】



10

20

30

40

## 【0 1 2 7】

乾燥したクリーンな250 mLエルレンマイヤーフラスコに、4'-トリフルオロメチルアセトフェノン(14) 45.32 g及びtert-ブチルメチルエーテル(MTBE) 94.8 gを加えた。生じた混合物を20℃で窒素下10~20分間撹拌することにより、清澄な溶液を得た。この溶液を250 mL滴下ロートに移した。

## 【0 1 2 8】

乾燥したクリーンな500 mL丸底フラスコに、ナトリウムメトキシドの25重量%メタノール溶液70.0 g及びトリフルオロ酢酸エチル39.52 gを加えた。生じた混合物を窒素下で撹拌して20℃に冷却した。4'-トリフルオロメチルアセトフェノン溶液を15~30分で加えた。250 mLエルレンマイヤーフラスコをMTBE 7.4 gで濯ぎ、濯ぎ液を同じ滴下ロートを介してこのバッチに加えた。生じた混合物を窒素下20±5℃で3~4時間撹拌することにより、(14)から(15)への変換を終了させた。この溶液を、氷酢酸315 gを含有する1000 mL三口丸底フラスコに加えた。この混合物に、メタノール49 g中の3-アミノピラゾール19.42 gの溶液を加えた。生じた混合物を40~50℃で窒素下で2時間撹拌することにより、(15)から(11)への変換を終了させた。このバッチを大気圧下で溶媒約316 gを留去するために加熱した(最終ポット温度 約115℃)。このバッチに、氷酢酸189 gを加えて、溶媒約165 gを収集するまで大気圧蒸留を続けた(最終ポット温度 約126℃)。このバッチを40±5℃まで冷却することにより、酢酸中の粗生成物(11)の溶液を得た。

## 【0 1 2 9】

オーバーヘッド撹拌機、熱電対及びロートを取り付けた2000 mLジャケット付き四つ口丸底フラスコに、ヨウ素33.6 g、過ヨウ素酸ナトリウム8.82 g及び氷酢酸168 gを加えた。粗生成物(11)溶液を加えながら、生じた混合物を40℃で撹拌した。バッチ温度を40±5℃に維持しながら、15分かけて31%塩酸水溶液47.5 gを滴下ロートを介して加えた。この反応混合物を40±5℃で1時間撹拌した。次にバッチ温度を65±5℃に上昇させて、撹拌を更に1時間続けることにより反応を終了させた。この反応混合物を40℃に冷却して、30~60分かけて、40±5℃で水180 gを加えた。1時間で20℃まで更に冷却後、チオ硫酸ナトリウムの水溶液(水360 mL中15.1 g) 37.5 gを30~60分かけて20℃で加えた。このバッチを20℃で2時間撹拌し、次に600 mLの粗濾過ロートを通して濾過した。湿った濾滓を水360 gで洗浄し、65±5℃でハウスバキューム(house vacuum)下で15時間乾燥して、化合物(7) 105 gを鮮黄色の固体として得た。

## 【0 1 3 0】

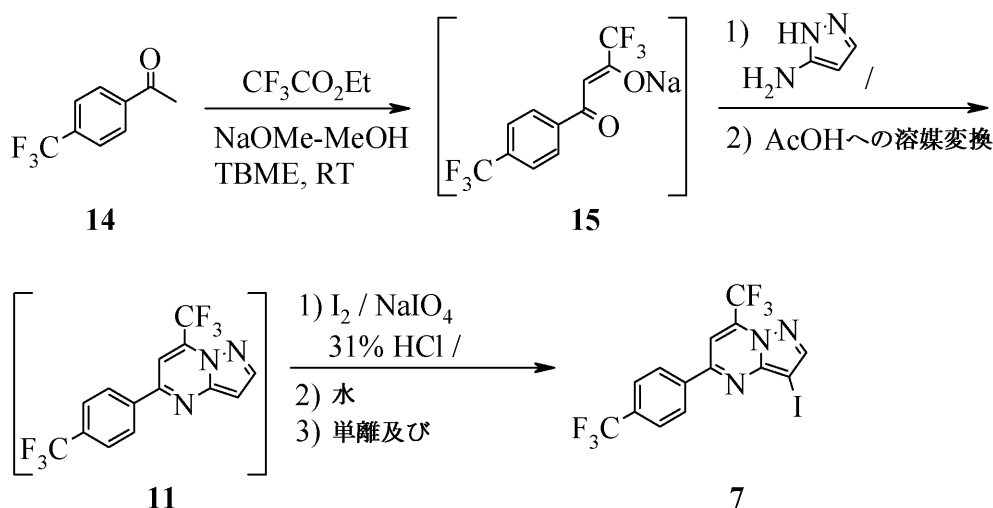
## 実施例 14

本実施例は、粗化合物(A)の製造方法を説明する。

50

【 0 1 3 1 】

【 化 5 4 】



10

【 0 1 3 2 】

冷却装置、メカニカルスターラー、還流冷却器、アルゴン注入口、熱電対及びセブタムを取り付けた300mLの樹脂フラスコに、2-アミノ-5-ブロモピリジン34.06g(1.2当量)、(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> 2.76g(2.4mol%)、PPh<sub>3</sub> 2.06g(4.8mol%)、CuI 0.75g(2.4mol%)、及びTEA(トリエチルアミン)25.7g(15.5当量)を仕込んだ。この混合物を20℃で攪拌すると黄色のスラリーが生じたが、次に75℃まで加熱した。この混合物に、TMS-アセチレン21.3g(1.32当量)を何回かに分けて加えた。仕込み総量をおよそ4等分して、これらをt=0、2、4、及び6時間後に加えた。TMS-アセチレン添加の終了後、このバッチを75℃で9~17時間保持した(合計15~22時間)。バッチを30℃に冷却した。およそ最小攪拌容量まで真空蒸留を実施した(蒸留終点:ジャケット<50℃、バッチ約30℃、100mbar)。ジャケットを20℃まで冷却するように設定して、DMF 17.7gを加えた。このバッチをセライト充填ディスクを通して加圧濾過して、フラスコ及び濾滓をDMF 7.1gで濯ぐことにより、粗生成物(12)の溶液を得た。

20

30

【 0 1 3 3 】

メカニカルスターラー、熱電対、アルゴン注入口及び栓を取り付けた500mLジャケット付き反応器に、(7)75.0g(1.0当量、限定試薬)、フッ化カリウム12.6g(1.32当量)、TEA 1.66g(10mol%)、及びDMF 10.7gを仕込んだ。この混合物を攪拌することにより、粘性の黄色~緑色のスラリーを得た。この混合物に(12)溶液を全部加えた。このバッチを1℃/分の傾斜で40℃まで加熱し、次に0.25℃/分の傾斜で更に55℃まで加熱した。このバッチを55℃で2時間保持した。バッチを20℃まで冷却して、15±5℃で水1240gにゆっくり加えることにより、錆橙色のスラリーを得た。生じた混合物を攪拌して15℃で2時間保持することにより、深血赤色のスラリーが生成した。固体を濾過した。反応器及び湿った濾滓を水450gで濯いだ。濾滓を50℃で抽気式の真空下で一晩乾燥することにより、粗化合物(A)を暗赤色のわずかに塊状の粉末として得た。

40

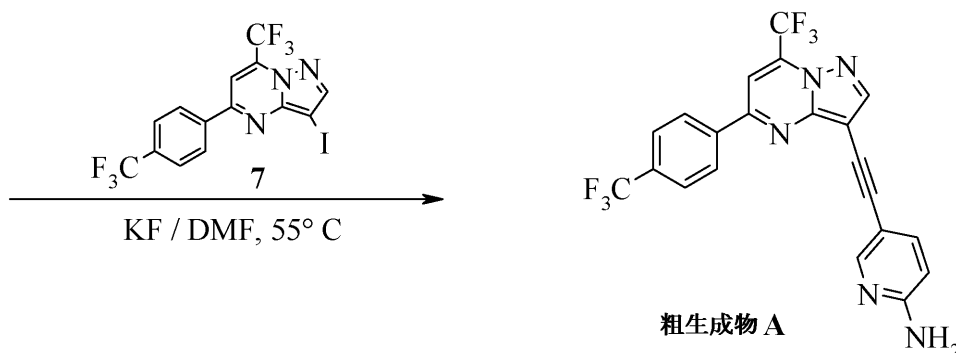
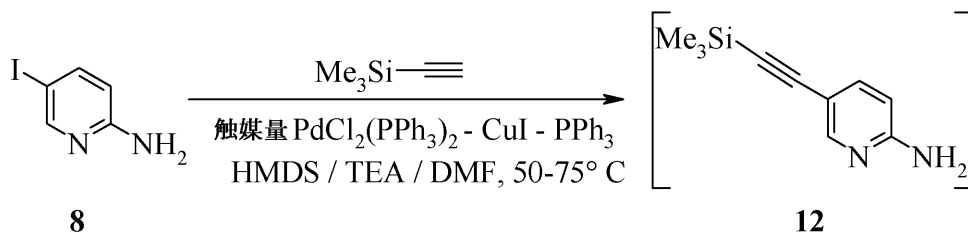
【 0 1 3 4 】

実施例 15

本実施例は、粗化合物(A)の別の製造方法を説明する。

【 0 1 3 5 】

## 【化 5 5】



10

## 【 0 1 3 6】

20

冷却装置、メカニカルスターラー、還流冷却器、アルゴン注入口、熱電対及びセプタムを取り付けた 300 mL の樹脂フラスコに、2 - アミノ - 5 - ヨードピリジン 11.1 g (1.15 当量)、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  0.737 g (2.4 mol%)、 $\text{PPh}_3$  0.551 g (4.8 mol%)、 $\text{CuI}$  0.20 g (2.4 mol%)、及び DMF (N, N - ジメチルホルムアミド) 94.4 g を仕込んだ。この混合物を 20 で攪拌することにより、薄い琥珀色の懸濁液を得た。この混合物に、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン (0.24 当量) を仕込んだ。生じた暗琥珀色の溶液に、TEA (トリエチルアミン) 13.3 g (3.0 当量) を加えた。この反応混合物を 50 に加熱して、TMS - アセチレン 4.94 g (1.15 当量) を何回かに分けて加えた。仕込み総量をおよそ 2 等分して、これらを  $t = 0$  及び 1 時間後に加えた。TMS - アセチレン添加の終了後、このバッチを 50 で 3 時間保持し (合計 4 時間)、次に 20 に冷却することにより、粗生成物 (12) の溶液を得た。

30

## 【 0 1 3 7】

このバッチに、(7) 20.0 g (1.0 当量) 及びフッ化カリウム 4.32 g (1.70 当量) を仕込んだ。ロートに残った固体を DMF (約 5 mL) で濯いだ。このバッチを 1 / 分の傾斜で 40 まで加熱し、次に 0.25 / 分の傾斜で更に 55 まで加熱した。この反応混合物を 55 で 2 時間保持し、20 まで冷却し、次にバッチ温度を  $15 \pm 5$  に維持しながら水 330 g に約 30 分かけてゆっくり加えた。錆橙色のスラリーが生成したが、これが深血赤色に黒ずんだ。このバッチを攪拌し、15 で 2 時間保持し、次に濾過した。反応器及び湿った濾滓を水 120 g で濯いだ。濾滓を 50 で抽気式の真空下で一晩乾燥することにより、粗化合物 (A) 21.7 g を暗赤色の流動性粉末として得た。

40

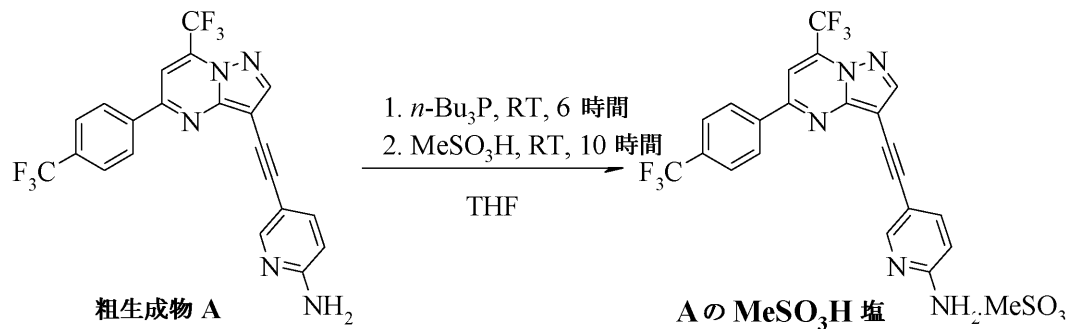
## 【 0 1 3 8】

## 実施例 16

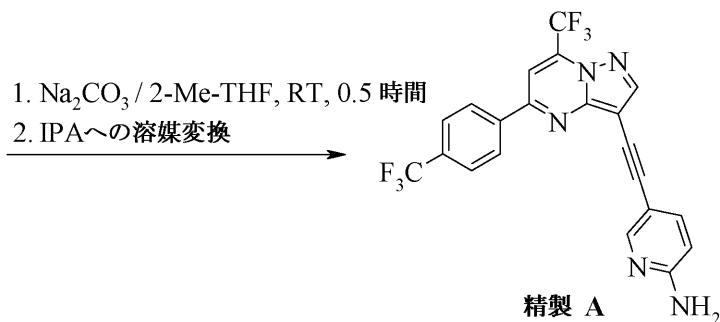
本実施例は、純粋な化合物 (A) の製造方法を説明する。

## 【 0 1 3 9】

## 【化 5 6】



10



20

## 【0140】

オーバーヘッド攪拌機、温度プローブ、還流冷却器及び窒素注入口を取り付けた500 mLのジャケット付き四つ口反応器（反応器1）に、粗化合物（A）35.78 g（80 mmol、1.0当量）及びTHF 160 mL（140.8 g）を仕込んだ。攪拌を開始すると、暗褐色の溶液が生じ、そして $n$ -トリブチルホスフィン20 mL（16.2 g）（80 mmol、1.0当量）をシリンジを介して約5分かけて室温で加えた。この混合物を室温で6時間攪拌し、次にメタンスルホン酸8 mL（11.8 g）（120 mmol、1.5当量）を滴下により約5分かけて加えた。この黄色～褐色のスラリーを室温で10時間攪拌し、350 mL精密濾過用ガラス濾過を通して濾過し、そして黄色の湿った濾滓をTHF 2×30 mL（26.4 g）で洗浄した。このメタンスルホン酸塩を40℃で完全真空下で一晩乾燥した（28.19 g得た）。

30

## 【0141】

この乾燥塩を500 mL反応器（反応器2）に仕込み、2-MeTHF 220 mL（189.2 g）を加えた。攪拌を開始すると、黄色のスラリーが生じた。エルレンマイヤーフラスコで、炭酸ナトリウム12.71 g（120 mmol、1.5当量）をDI水140 mL（140 g）に溶解して、この塩基性溶液を黄色のスラリーに滴下により加えた。添加の過程で固体が溶解することにより、暗褐色の溶液を得た（pHチェック：>9）。この二相溶液を室温で約30分間攪拌して、このパッチをセライト充填ディスクで濾過した。フラスコ及びセライトベッドを2-MeTHF 2×30 mL（25.8 g）で濯いだ。濾液及び濯ぎ液を反応器に戻して、層を分離させた。下側の水層を排出して、上側の有機層を脱イオン（DI）水140 mL（140 g）で洗浄した。有機層をクリーンな500 mL反応器（反応器3）に戻して、蒸留液約100 mL（約80 g）を収集するまで溶媒を減圧蒸留した（620 mbar、ジャケット温度：70℃）。真空を解除して、2-プロパノール100 mL（78.5 g）をこのパッチに約15分かけて滴下により加えた。蒸留液約190 mL（約160 g）を収集するまで減圧蒸留（530 mbar、ジャケット温度：70℃）を続けた。真空を再び解除して、2-プロパノール160 mL（125.6 g）を約15分かけて滴下により加えた。更なる減圧蒸留（400 mbar、ジャケット温度：70℃）により、蒸留液更に約160 mL（約130 g）を除去した。最後に真空を解除して、2-プロパノール160 mL（125.6 g）をこのパッチに約15分かけて滴下により加えた。この混合物を約80℃に加熱し、2時間攪拌して、次に20℃に冷却した。この鮮橙色のスラリーを

40

50

この温度で10時間攪拌して、生成物を350mLの精密濾過用ガラスフィルターで濾過した。湿った濾滓を2-プロパノール2×30mL(23.6g)で洗浄して、生成物を50で完全真空下で一晩乾燥することにより、精製化合物(A)21.8gになった。

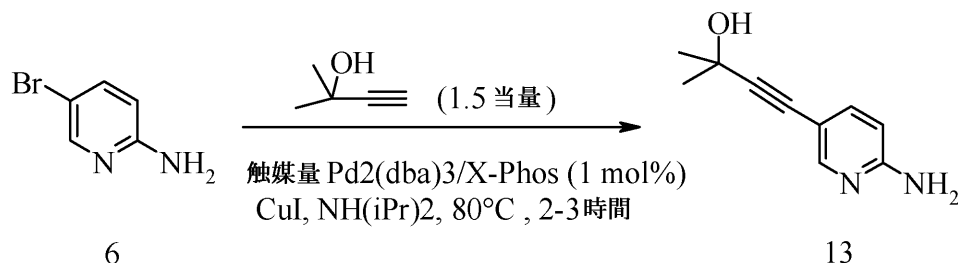
【0142】

#### 実施例17

本実施例は、化合物(6)からの化合物(13)の製造方法を説明する。

【0143】

【化57】



10

【0144】

100ml四つ口フラスコに、5-ブロモ-2-アミノピリジン(5g、28.9mmol)及びジイソプロピルアミン(61.8ml、433mmol、15当量)を仕込んだ。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(132mg、144μmol、1mol% Pd)、X-Phos(165mg、347μmol、1.2mol%)、ヨウ化銅(110mg、578μmol、2mol%)及び2-メチル3-ブチン-2-オール(3.65g、43.3mmol、1.5当量)を連続して加えながら、この混合物をアルゴン導入により脱気した。この反応混合物を80に加熱して、この温度で2時間攪拌した。次に加熱を停止して、この黒色の懸濁液を水浴中で周囲温度まで冷却した。この懸濁液に、2-Me-THF(30ml)及び水(20ml)を加えた。相を分離して、水相を2-Me-THF(50ml)で洗浄して、有機相を水(50ml)で洗浄した。合わせた有機相から、乾固状態まで真空下で溶媒を除去した。この暗色の残渣を水(30ml)に懸濁して、HCl(4ml、25%)を加え(約pH1)、そしてこの混合物を30分間攪拌した。暗色の不溶性残渣を濾別して、黄色の溶液をNaOH(4ml、32%、pH10)で処理すると直ぐに結晶化が開始した。この懸濁液を30分間攪拌し、結晶を濾別し、水で洗浄して、一定重量まで真空下で乾燥することにより、化合物(13)を黄色の結晶として得た(4.8g、収率93%、98.5面積%、HPLC)。

20

30

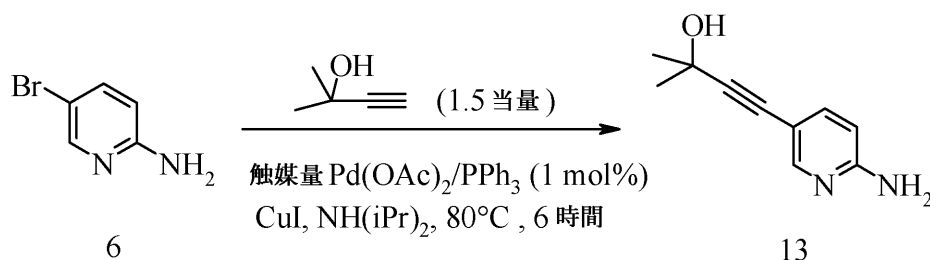
【0145】

#### 実施例18

本実施例は、化合物(6)からの化合物(13)の別の製造方法を説明する。

【0146】

【化58】



40

【0147】

100ml四つ口フラスコに、5-ブロモ-2-アミノピリジン(5g、28.9mmol)及びジイソプロピルアミン(61.8ml、433mmol、15当量)を仕込んだ。酢酸パラジウム(II)(64.9mg、289μmol、1mol%)、トリフェニルホスフィン(303mg、1.1mmol、1.5当量)を仕込んだ。2-Me-THF(30ml)及び水(20ml)を加えた。相を分離して、水相を2-Me-THF(50ml)で洗浄して、有機相を水(50ml)で洗浄した。合わせた有機相から、乾固状態まで真空下で溶媒を除去した。この暗色の残渣を水(30ml)に懸濁して、HCl(4ml、25%)を加え(約pH1)、そしてこの混合物を30分間攪拌した。暗色の不溶性残渣を濾別して、黄色の溶液をNaOH(4ml、32%、pH10)で処理すると直ぐに結晶化が開始した。この懸濁液を30分間攪拌し、結晶を濾別し、水で洗浄して、一定重量まで真空下で乾燥することにより、化合物(13)を黄色の結晶として得た(4.8g、収率93%、98.5面積%、HPLC)。

50

g、1.16 mmol、4 mol%) 及びヨウ化銅 (110 mg、578  $\mu$ mol、2 mol%) を加えながら、この混合物をアルゴン導入により脱気して、この反応混合物を 80 に加熱した。この温度で 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール (3.65 g、43.3 mmol、1.5 当量) を 15 分かけて加えて、この反応混合物をこの温度で 17 時間撹拌した。次に加熱を停止して、この黒色の懸濁液を水浴中で周囲温度まで冷却した。この懸濁液に、2 - Me - THF (30 ml) 及び水 (20 ml) を加えた。相を分離し、水相を 2 - Me - THF (30 ml) で洗浄して、有機相を食塩水 (30 ml) で洗浄した。合わせた有機相から、乾固状態まで真空下で溶媒を除去した。この暗色の残渣を HCl (20 ml、2 M 水溶液) に懸濁することにより、pH を pH 1 に調整し、そしてこの混合物を 10 分間撹拌した。暗色の不溶性残渣を濾別して、黄色の溶液を NH<sub>3</sub> (25% 水溶液、4 ml、pH 8.5 ~ 9) で処理すると直ぐに結晶化が開始した。この懸濁液を 20 分間撹拌し、結晶を濾別し、水 (8 ml) で洗浄して、一定重量まで真空下で乾燥することにより、化合物 (13) をベージュ色の結晶として得た (4.7 g、収率 92%、99.2 面積%、HPLC)。

10

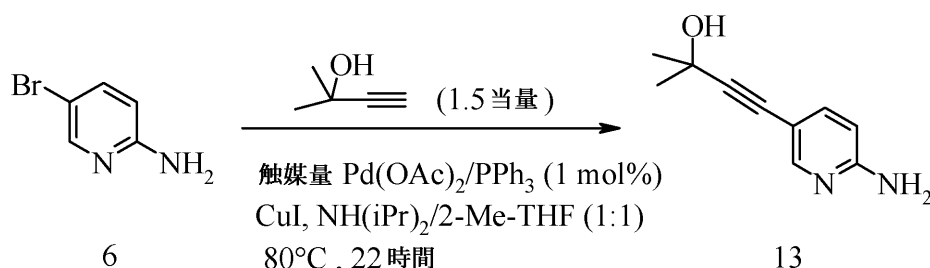
【0148】

## 実施例 19

本実施例は、化合物 (6) からの化合物 (13) の別の製造方法を説明する。

【0149】

【化59】



20

【0150】

650 ml 四つ口フラスコに、5 - ブロモ - 2 - アミノピリジン (30 g、173.4 mmol)、ジイソプロピルアミン (185 ml、1.3 mol、7.5 当量) 及び 2 - Me - THF (180 ml) を仕込んだ。酢酸パラジウム (II) (389 mg、1.73 mmol、1 mol% Pd)、トリフェニルホスフィン (1.82 g、6.94 mmol、4 mol%) 及びヨウ化銅 (660 mg、3.47 mmol、2 mol%) を連続して加えながら、この混合物をアルゴン導入により脱気して、この反応混合物を 80 に加熱した。この温度で 30 分かけて 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール (21.9 g、260 mmol、1.5 当量) を加えて、反応混合物を 80 で更に 21.5 時間撹拌した。次に加熱を停止して、この黒色の懸濁液を水浴中で周囲温度まで冷却した。この暗色懸濁液に、水 (100 ml) 及び 2 - Me - THF (100 ml) を加えて、この混合物をダイカライトで濾過した。その後、相を分離し、有機相を食塩水 (200 ml) で洗浄し、一方水相は 2 - Me - THF (250 ml) で洗浄した。合わせた有機相から、真空下で溶媒を除去することにより、褐色の固体を得て、これを水 (200 ml) に懸濁した。この懸濁液を HCl (25%、24 ml、pH 1) で処理して、この混合物を 10 分間撹拌した。黒色の沈殿物を濾過により除去して、母液をヘプタン (100 ml) で処理した。その後、相を分離し、水相を NH<sub>3</sub> (25% 水溶液、30 ml) で処理して、pH を pH 10 に調整すると直ぐに生成物が沈殿した。この懸濁液を 30 分間撹拌し、結晶を濾別し、水 (50 ml) 及びヘプタン (10 ml) で連続して洗浄して、一定重量まで真空下で乾燥することにより、化合物 (13) を黄色の固体として得た (26.5 g、収率 85%、98 面積% HPLC)。

30

40

【0151】

## 実施例 20

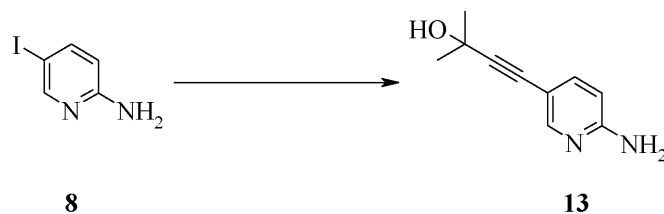
本実施例は、化合物 (8) からの化合物 (13) の製造方法を説明する。

【0152】

50



## 【化 6 0】



## 【 0 1 5 3】

MeTHF (220 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ヨードピリジン (48.0 g)、ヨウ化銅 (I) (520 mg)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (765 mg)、及びトリエチルアミン (38.0 g) の溶液を 48 ~ 54 で 1 ~ 2 時間以内に MeTHF (40 mL) 中の 2 - メチル - 3 - プチン - 2 - オール (30.0 g) の溶液で処理して、生じた懸濁液を 50 で 3 時間撹拌した。この混合物を 25 ~ 30 に冷却し、次に水 (80 mL) 及び 25 % 水酸化アンモニウム水溶液 (40 mL) で処理した。この二相混合物を 25 ~ 30 で 20 分間撹拌して、20 分かけて層を分離させた。水層を除去して、有機相を水 (40 mL) と 25 % 水酸化アンモニウム水溶液 (40 mL) との混合物で洗浄した。合わせた水層を MeTHF (100 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) で洗浄し、次におよそ 80 mL の残留量になるまで減圧下で濃縮した。次にトルエン (500 mL) を加えて、およそ 400 mL の残留量になるまで、この混合物を減圧下で濃縮した。この混合物をイソプロパノール (60 mL) 及びトリブチルホスフィン (2 mL) で処理した。この懸濁液を還流温度まで加熱することにより、清澄な溶液を得たが、次いで 5 時間以内に 0 に冷却することにより、生成物が結晶化した。生じた懸濁液を 0 で 4 時間撹拌した。生成物を濾過して、トルエン 80 mL で洗浄した。湿った結晶を 50 及び < 30 mbar で一定重量になるまで乾燥することにより、化合物 (13) 32.8 g (収率 85 %) を微かに黄色の結晶として 99.9 % の純度 (HPLC、面積 %) 及び 100.0 % の含有量 (HPLC、w/w %) で得た。

10

20

## 【 0 1 5 4】

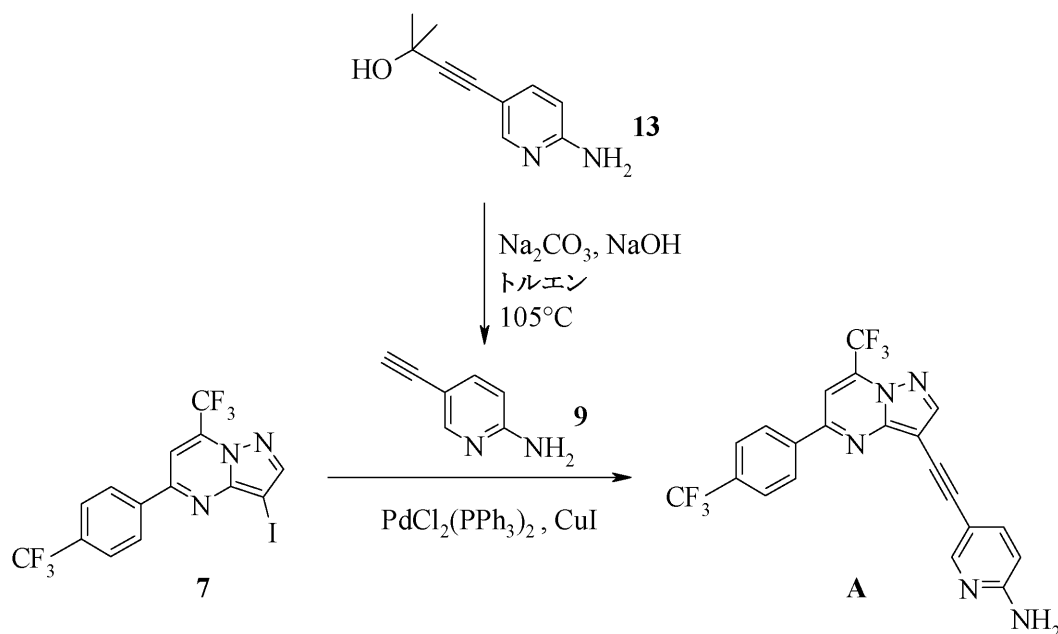
## 実施例 2 1

本実施例は、化合物 (13) からの化合物 (A) の製造方法を説明する。

30

## 【 0 1 5 5】

## 【化 6 1】



40

## 【 0 1 5 6】

トルエン (200 mL) 中の化合物 (13) (17.6 g)、炭酸ナトリウム (23.0

50

g) 及び水酸化ナトリウム (3.0 g) の懸濁液を 100 ~ 105 °C まで減圧加熱 (およそ 800 mbar) し、次いでこの温度で 6 ~ 10 時間撹拌した。反応中、一定容量を保持しながら蒸留トルエンを新たなトルエンで連続して置換した。完全に変換 (出発物質 < 2 %) したら、この混合物を 50 °C に冷却して、トルエンの半分を減圧蒸留した。MeTHF (120 mL) 及び水 (120 mL) を加えて、この二相混合物を 30 分間撹拌した。層を分離させ、次いで下側の水層を除去した。有機層を仕上げ濾過した；濾液を水 (1 x 40 mL) で洗浄し、次いで乾固状態まで濃縮した。残渣を MeTHF 150 mL に溶解した。次いでこの溶液を 2 ~ 3 時間以内に、MeTHF (145 mL) 中の化合物 (7) (36.0 g)、ヨウ化銅 (I) (334 mg)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (557 mg)、トリフェニルホスフィン (414 mg) 及びトリエチルアミン (25.5 mL) の熱溶液 (70 ~ 75 °C) に加えて、生じた懸濁液を 70 ~ 75 °C で更に 14 時間撹拌した。この混合物を 30 °C まで冷却して、水 (150 mL) 及び 25 % 水酸化アンモニウム水溶液 (30 mL) で処理した。この二相混合物を 30 分間撹拌し、次に 20 分間で分離させた。水層を除去して、MeTHF 層を水 (150 mL) と 25 % 水酸化アンモニウム水溶液 (30 mL) との混合物で 2 回洗浄した。次いで MeTHF 層を水 (3 x 150 mL) で洗浄した。有機層を仕上げ濾過して、濾液を n-トリブチルホスフィン (1.0 mL) で処理した。MeTHF を完全に留去して、エタノール (合計 500 mL) により大気圧で置換した。生じた懸濁液 (およそ 300 mL) を加熱還流して、還流温度で 2 時間撹拌し、次に一晩で室温まで冷却した。生成物を濾過して、エタノール (50 mL) で洗浄した。湿った結晶を一定重量になるまで 50 °C 及び < 30 mbar で乾燥することにより、化合物 (A) 29.3 g (7) に基づく収率 83 %) を赤色の結晶として 99.5 % の純度 (HPLC、面積 %) 及び 99.0 % の含有量 (HPLC、w/w %) で得た。

10

20

#### 【0157】

上記実施例の結晶化はまた、エタノールの代わりにイソプロパノールでも行うことができる。生成物は、再処理 (生成物を MeTHF に溶解し、次いでイソプロパノール又はエタノールへの溶媒交換による再結晶と、これに続く単離) により更に精製することができる。

#### 【0158】

本発明の幾つかの実施態様を示されているが、本発明を利用する他の実施態様を提供するために、本発明の本質及び範囲を逸することなく、基本構成を改変できることは明らかである。全てのこのような変形及び変法は、一例として提示されている特定の実施態様ではなく、添付の請求の範囲に定義されるとおりの本発明の範囲に包含されるものである。

30

#### 【0159】

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/069303

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07D213/73  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/099972 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GATTI MCARTHUR SILVIA [CH]) 28 September 2006 (2006-09-28) cited in the application schemes 1a (step 3.1a), 2; claim 54; examples 55, C.1 scheme 3 (step 1.3); page 111, lines 4-21; example D.1 -----	1-4, 42

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

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier application or patent but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 2012

Date of mailing of the international search report

03/01/2013

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

Ladenburger, Claude

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2012/069303**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
  
1-4, 42
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2012/ 069303

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. claims: 1-4

process for preparing compound A from intermediate 5

---

## 2. claim: 5

process for preparing intermediate 5 from intermediate 4

---

## 3. claims: 6, 7

process for preparing intermediate 4 from intermediate 3 or 7

---

## 4. claims: 8-16

process for preparing compound A from intermediates 3 or 7 and 9

---

## 5. claims: 17-21

process for preparing compound A from intermediates 7 and 12

---

## 6. claims: 22, 23

process for preparing intermediate 12

---

## 7. claims: 24-28

process for preparing the mesylate salt of A

---

## 8. claims: 29-32

process for purifying compound A

---

## 9. claims: 33-38

process for preparing intermediate 3 or 7 in 2 steps via intermediate 11

---

## 10. claim: 39

process for preparing intermediate 11

---

International Application No. PCT/ EP2012/ 069303

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

11. claims: 40, 41

process for preparing intermediate 9 in 2 steps via  
intermediate 12

---

12. claim: 42

process for preparing intermediate 9 from intermediate 13

---

13. claims: 43-47

process for preparing intermediate 7 from intermediate 11

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/069303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006099972 A1	28-09-2006	AR 052948 A1	11-04-2007
		AT 460417 T	15-03-2010
		AU 2006226669 A1	28-09-2006
		BR P10609719 A2	20-04-2010
		CA 2602444 A1	28-09-2006
		CN 101180299 A	14-05-2008
		DK 1863818 T3	10-05-2010
		EP 1863818 A1	12-12-2007
		ES 2339477 T3	20-05-2010
		IL 185692 A	31-08-2011
		JP 4801724 B2	26-10-2011
		JP 2008534455 A	28-08-2008
		KR 20070122221 A	28-12-2007
		KR 20090084958 A	05-08-2009
		PT 1863818 E	09-04-2010
		SI 1863818 T1	31-05-2010
		TW I314862 B	21-09-2009
		US 2006217387 A1	28-09-2006
		US 2007167460 A1	19-07-2007
		US 2008300250 A1	04-12-2008
		US 2010210642 A1	19-08-2010
		WO 2006099972 A1	28-09-2006
		ZA 200708028 A	27-08-2008
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),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,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(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

(74)代理人 100145104

弁理士 膝館 祥治

(72)発明者 バッハマン, シュテファン

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、イン・デン・デュレンマッテン 1

(72)発明者 ベイリー, ダニエル

アメリカ合衆国、ニューヨーク 1 4 2 1 6、バッファロー、デラウェア・アベニュー 1 9 8 5、アパートメント・1 - ディー

(72)発明者 ブライス, ジョディ

アメリカ合衆国、サウスカロライナ 2 9 5 0 5、フローレンス、チャンドラー・サークル 1 3 6 7

(72)発明者 セディロート, マイアル

アメリカ合衆国、サウスカロライナ 2 9 5 0 5、フローレンス、ブラックリッジ・サークル 3 6 5 4

(72)発明者 ドン, ジーミン

アメリカ合衆国、サウスカロライナ 2 9 5 0 1、フローレンス、ハーミティッジ・レーン 2 8 0 3

(72)発明者 ヒルトブランド, シュテファン

スイス国、ツェーハー - 4 4 6 0 ゲルテルキンデン、レーンヴェーク 7

(72)発明者 ミラー, ドリーン

アメリカ合衆国、ノースカロライナ 2 7 4 1 0、グリーンズボロ、ホーリー・クレスト・コート 2 2

(72)発明者 シュプール, ポール

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、グレンドルガッセ 7

(72)発明者 スリヴァスタヴァ, アミット

アメリカ合衆国、サウスカロライナ 2 9 8 0 3、エイキン、フェアウェイ・リッジ 1 0 8、アパートメント・エフ

(72)発明者 ヴィッヒマン, ユルゲン



- ドイツ国、７９５８５ シュタイネン、ビルケンヴェーク ２５
- (72)発明者 ヴォルテリング、トーマス  
ドイツ国、７９１０４、フライブルク、イエーガーホイスレヴェーク ５７
- (72)発明者 ヤン、ジェイソン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア ９４５８８、プレゼントン、カードッチ・ドライブ ５０６２
- (72)発明者 ツァン、ピンシェン  
アメリカ合衆国、サウスカロライナ ２９５０１、フローレンス、アバディーン・コート ３３１  
２
- F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC05 EE03 FF05 GG01 HH04  
4C086 AA02 AA04 CB06 MA01 MA04 ZA02 ZA12  
4H039 CA39 CA42 CA92 CD10 CD20  
4H049 VN01 VQ60 VR24 VS04 VT17 VT30 VT42 VT46 VT49 VU06  
VU36 VW02