

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6707560号
(P6707560)

(45) 発行日 令和2年6月10日 (2020.6.10)

(24) 登録日 令和2年5月22日 (2020.5.22)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 231/12 (2006.01)	C O 7 D 231/12 A
C O 7 D 231/14 (2006.01)	C O 7 D 231/14
C O 7 D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 20 (全 20 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2017-552929 (P2017-552929)	(73) 特許権者	300046083
(86) (22) 出願日	平成28年4月8日 (2016.4.8)		オリオン コーポレーション
(65) 公表番号	特表2018-516857 (P2018-516857A)		フィンランド共和国、02200 エスポー、オリオンチエ 1
(43) 公表日	平成30年6月28日 (2018.6.28)	(74) 代理人	110001896
(86) 国際出願番号	PCT/FI2016/050220		特許業務法人朝日奈特許事務所
(87) 国際公開番号	W02016/162604	(72) 発明者	ライチネン、イルボ
(87) 国際公開日	平成28年10月13日 (2016.10.13)		フィンランド共和国、02940 エスポー、リップパイエルベンチエ 27 アエス 1
審査請求日	平成31年3月5日 (2019.3.5)	(72) 発明者	カルヤライネン、オスカリ
(31) 優先権主張番号	20150111		フィンランド共和国、00900 ヘルシンキ、コルスホルマンチエ 5 ア 3
(32) 優先日	平成27年4月9日 (2015.4.9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	フィンランド (FI)	審査官	三上 晶子
		最終頁に続く	

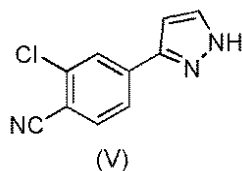
(54) 【発明の名称】 アンドロゲン受容体アンタゴニストおよびその中間体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V) :

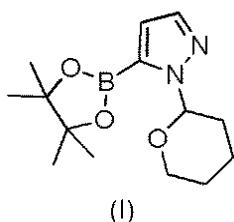
【化 1】



の 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル) ベンズニトリルの製造方法であって 10

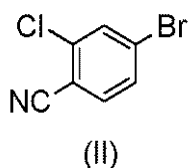
a) 式 (I) :

【化 2】



の 1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを、アセトニトリル-水溶媒中、Pd(OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式 (II)：

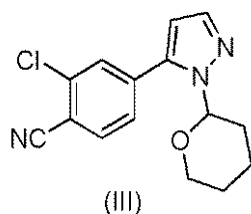
【化 3】



10

の 4-ブromo-2-クロロベンゾニトリルと反応させて、式 (III)：

【化 4】



の 2-クロロ-4-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル）ベンゾニトリルを生成する工程；

20

b) メタノール溶媒中で式 (III) の化合物を触媒量の HCl 水溶液で処理する工程；

c) 塩基を添加し、混合物を中和する工程；ならびに

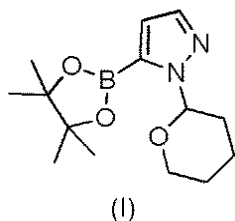
d) 式 (V) の化合物を単離する工程

を含む製造方法。

【請求項 2】

a) 式 (I)：

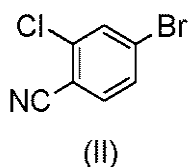
【化 5】



30

の 1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを、アセトニトリル-水溶媒中、Pd(OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式 (II)：

【化 6】



40

の 4-ブromo-2-クロロベンゾニトリルと反応させる工程；

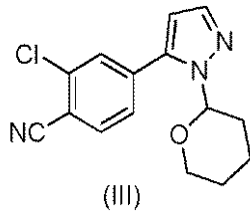
b) アセトニトリル相を単離する工程；

c) 冷却したアセトニトリル相に水を添加する工程；

d) 沈殿した式 (III)；

50

【化 7】



の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズニトリルを単離する工程；

e) 式 (III) の化合物をメタノール溶媒中、触媒量の HCl 水溶液で処理する工程；

f) 塩基を添加し、混合物を中和する工程；

g) 水を混合物に添加する工程；ならびに

h) 沈殿した式 (V) の化合物を単離する工程

を含む請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

工程 a) において式 (II) の化合物の量に対する使用される Pd(OAc)₂ の量が約 0.5～約 2、または約 0.6～約 0.8 モル%である請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

Pd(OAc)₂ 対トリフェニルホスフィンのモル比が 1：3 である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 5】

塩基が炭酸カリウムである請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 6】

工程 a) での反応温度が約 60～約 75℃、または 70±3℃である請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 7】

工程 a) が窒素気流下で行われる請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 8】

塩基が工程 c) の前に単離されたアセトニトリル相に添加される請求項 2～7 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 9】

塩基がアンモニア水である請求項 8 記載の製造方法。

【請求項 10】

工程 c) の後の混合物の温度が 10～40℃、または 20±5℃である請求項 2～9 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 11】

工程 a) の反応時間が 1～8 時間、または 2～4 時間である請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 12】

工程 e) において式 (III) の化合物の量に対する使用される HCl の量が約 0.05～約 0.2、または約 0.07～約 0.10 モル当量である請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 13】

工程 e) での反応温度が 0～20℃、または 10±5℃である請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 14】

工程 e) の反応時間が 1～8 時間、または 2～4 時間である請求項 2～13 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 15】

工程 f) で使用される塩基がアンモニア水である請求項 2～14 のいずれか 1 項に記載の

10

20

30

40

50

製造方法。

【請求項 16】

工程 g) の後の混合物の温度が 10～20℃である請求項 2～15 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 17】

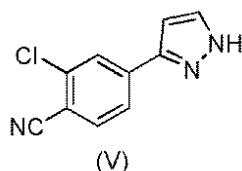
工程 h) における単離が 0～5℃で行われる請求項 2～16 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 18】

式 (V) :

【化 8】

10

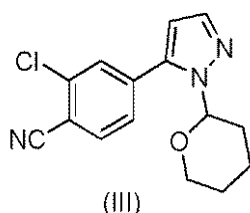


の 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリルの製造方法であって、

a) 式 (III) :

【化 9】

20



の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルをメタノール溶媒中で触媒量の HCl 水溶液で処理する工程；

b) 塩基を添加して混合物を中和する工程；

c) 沈殿した式 (V) の化合物を単離する工程

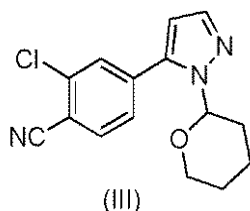
30

を含む製造方法。

【請求項 19】

a) 式 (III) :

【化 10】



40

の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルをメタノール溶媒中で触媒量の HCl 水溶液で処理する工程；

b) 塩基を添加し、混合物を中和する工程；

c) 水を混合物に添加する工程；

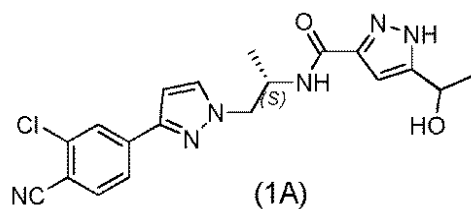
d) 沈殿した式 (V) の化合物を単離する工程

を含む請求項 18 記載の製造方法。

【請求項 20】

式 (1A) :

【化 2 0】



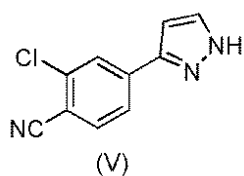
の化合物の製造方法であって、

式 (V) の化合物を請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項により製造し、

10

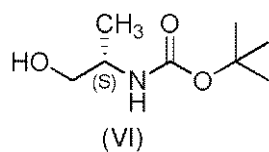
i) 式 (V) :

【化 2 1】



の化合物を、式 (VI) :

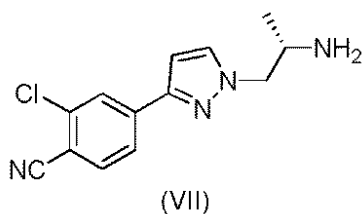
【化 2 2】



20

の化合物と反応させ、式 (VII) :

【化 2 3】

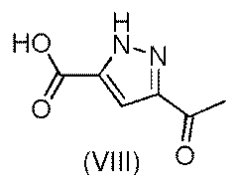


30

の化合物を生成する工程 ;

j) 式 (VII) の化合物を式 (VIII) :

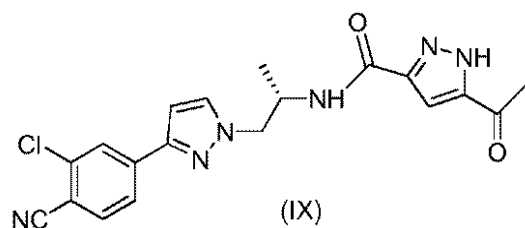
【化 2 4】



40

の化合物と反応させ、式 (IX) :

【化 2 5】



の化合物を生成する工程 ; ならびに

50

k) 式 (IX) の化合物を還元して式 (1 A) の化合物を生成する工程を含む製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1 A) などのカルボキサミド構造を有するアンドロゲン受容体アンタゴニストおよび2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル (V) などのそれらの重要な中間体の改善された製造方法に関する。

10

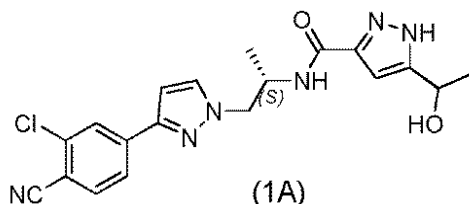
【背景技術】

【0002】

式 (1 A) の化合物、N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、およびその誘導体は、特許文献1に開示されている。式 (1 A) の化合物およびその誘導体は、がん、とりわけ前立腺がん、およびARアンタゴニズムが望まれる他の疾患の治療に有用である強力なアンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニストである。

【化1】

20

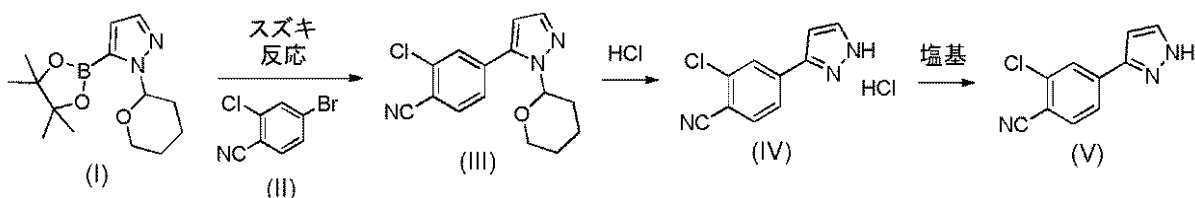


【0003】

特許文献1は、式 (V) の2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル中間体を用いる式 (1 A) の化合物の製造方法を開示している。式 (V) の中間体は、スキーム1:

30

【化2】



に示されるように製造された。

40

【0004】

この方法は、スズキ反応において1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (I) を4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリル (II) と反応させ、式 (III) の2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルを得ることを含む。スズキ反応はTHF-水溶媒中でビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド触媒および炭酸ナトリウム塩基の存在下で行われる。反応が完了した後、溶媒をほとんど蒸留乾固し、水を添加して式 (III) の化合物を沈殿させる。その後、式 (III) の単離した化合物をエタノール中10% HClで処理し、式 (IV) の2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩を得、それを単離する。最終的に、

50

式 (V) の 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル) ベンズニトリルは、水-メタノール溶媒中で式 (IV) の化合物を水酸化ナトリウムで処理することにより得られる。

【0005】

式 (V) の化合物の同様な製造方法が特許文献 2 に開示されている。スズキ反応は、THF-トルエン-水溶媒中で行われ、また相移動触媒 (TBAB) が使用される。式 (II) の化合物の単離は、水を添加し、単離した有機相をほぼ乾固するまで蒸留し、その後エタノールを添加し、結晶性生成物をろ過することにより行われる。式 (III) の単離された化合物をエタノール中 10% HCl で処理し、式 (IV) の化合物を得る。この化合物を活性炭およびセライトで処理するためにメタノールに溶解する。メタノールの一部を留去し、水および 50% NaOH を加える。反応が完了した後、メタノールを留去し、式 (V) の化合物の沈殿のために水を添加する。全 3 工程の総収率は 84.5% である。

10

【0006】

上記方法にはいくつかの欠点がある。スズキ反応を効果的に行うために必要とされる高価なビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド触媒の量は、5モル%程度と多い。エタノール性 HCl の使用は、現実的ではなく、乾固までの多くの蒸留のため後処理が非常に複雑であり、大規模スケールで取り扱うのは難しい操作である。さらに、数回の単離によりその方法は複雑となり、収率が低下する。

【0007】

したがって、大規模スケールでの式 (V) の化合物などの中間体の製造に好適である、より実用的で経済的な方法が求められている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】 国際公開第 2011/051540 号

【特許文献 2】 国際公開第 2012/143599 号

【発明の概要】

【0009】

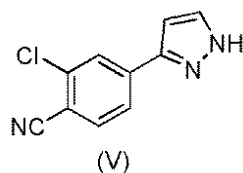
今回、式 (V) の化合物が、より現実的かつ経済的であり、大規模スケールにおける使用に好適である方法を使用して製造することができることを見出した。特に、高価なパラジウム触媒の量を、実質的に減少することができ、複雑な蒸留工程並びにエタノール性 HCl の使用が回避される。さらに、単離工程の数を減少させ、より高い収率をもたらす。最終生成物にみられるパラジウム残基の濃度も実質的に減少される。

30

【0010】

したがって、本発明は、式 (V) :

【化 3】

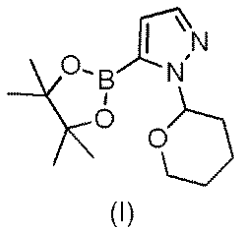


40

の 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル) ベンズニトリルの製造方法であって、

a) 式 (I) :

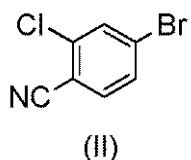
【化 4】



の 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを、アセトニトリル - 水溶媒中、Pd (OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温 (an elevated temperature) で式 (II) :

10

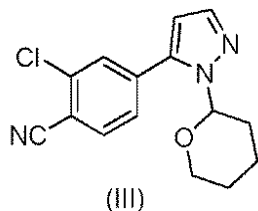
【化 5】



の 4 - ブロモ - 2 - クロロベンゾニトリルと反応させて、式 (III) :

【化 6】

20



の 2 - クロロ - 4 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾニトリルを生成する工程 ;

b) メタノール溶媒中で式 (III) の化合物を触媒量の HCl で処理する工程 ;

c) 塩基を添加し、混合物を中和する工程 ; ならびに

30

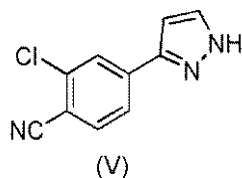
d) 式 (V) の化合物を単離する工程

を含む製造方法を提供する。

【0011】

別の実施態様において、本発明は、式 (V) :

【化 7】

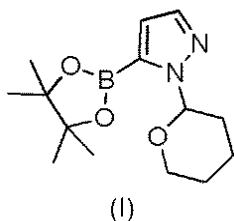


40

の 2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリルの製造方法であって、

a) 式 (I) :

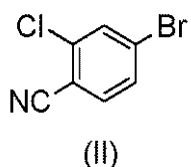
【化 8】



の 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを、アセトニトリル - 水溶媒中、Pd (OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式 (II) :

10

【化 9】



の 4 - ブロモ - 2 - クロロベンゾニトリルと反応させる工程 ;

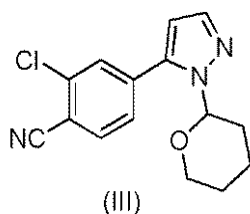
20

b) アセトニトリル相を単離する工程 ;

c) 冷却したアセトニトリル相に水を添加する工程 ;

d) 沈殿した式 (III) ;

【化 10】



30

の 2 - クロロ - 4 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾニトリルを単離する工程 ;

e) 式 (III) の化合物をメタノール溶媒中、触媒量の HCl で処理する工程 ;

f) 塩基を添加し、混合物を中和する工程 ;

g) 水を混合物に添加する工程 ; ならびに

h) 沈殿した式 (V) の化合物を単離する工程

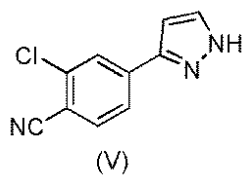
を含む製造方法を提供する。

【0012】

また別の実施態様において、本発明は、式 (V) :

【化 11】

40

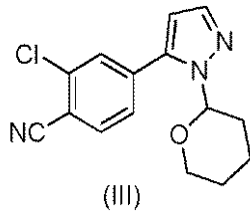


の 2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリルの製造方法であって、

、

a) 式 (III) :

【化 1 2】



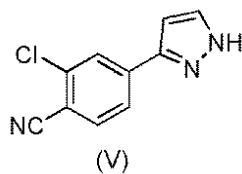
の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルをメタノール溶媒中で触媒量の HCl で処理する工程；
 b) 塩基を添加して混合物を中和する工程；
 c) 沈殿した式 (V) の化合物を単離する工程
 を含む製造方法を提供する。

10

【0013】

なお別の実施形態において、本発明は、式 (V)：

【化 1 3】

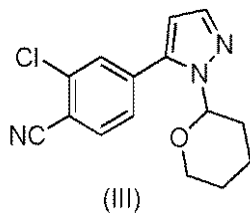


の 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリルの製造方法であって、

20

a) 式 (III)：

【化 1 4】



の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルをメタノール溶媒中で触媒量の HCl で処理する工程；
 b) 塩基を添加し、混合物を中和する工程；
 c) 混合物に水を添加する工程；ならびに
 d) 沈殿した式 (V) の化合物を単離する工程
 を含む製造方法を提供する。

30

【0014】

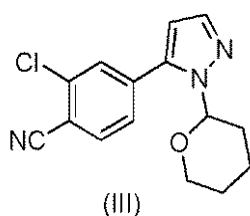
また別の実施態様において、本発明は式 (1A) の化合物の製造における式 (V) の化合物の使用であって、式 (V) の化合物が上記に開示されたいずれかの方法により製造される使用を提供する。

40

【0015】

また別の実施態様において、本発明は、式 (III)：

【化 1 5】



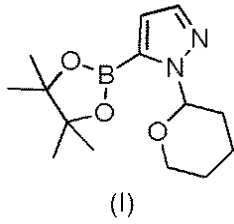
の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

50

ル-5-イル) ベンゾニトリルの製造方法であって、

a) 式 (I) :

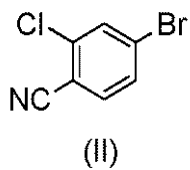
【化16】



10

の1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、アセトニトリル-水溶媒中、Pd(OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式(II) :

【化17】



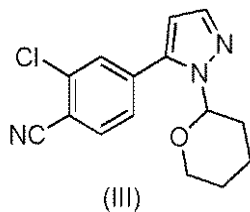
20

の4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルと反応させる工程を含む製造方法を提供する。

【0016】

また別の実施態様において、本発明は、式(III) :

【化18】

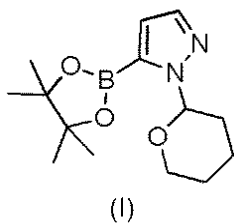


30

の2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルの製造方法であって、

a) 式 (I) :

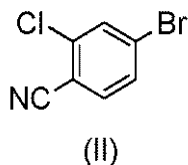
【化19】



40

の1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、アセトニトリル-水溶媒中、Pd(OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式(II) :

【化 2 0】



の 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルと反応させる工程；

b) アセトニトリル相を単離する工程；

c) 水を冷却したアセトニトリル相に添加する工程；

d) 沈殿した式 (III) の化合物を単離する工程

を含む製造方法を提供する。

【0017】

なおさらに別の実施態様において、本発明は、式 (1A) の化合物の製造における式 (III) の化合物の使用であって、式 (III) の化合物が上記いずれかの方法により製造される使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書において使用される場合、用語「Pd(OAc)₂のモル%」は、出発化合物の量（モル）に対する、反応工程において使用される Pd(OAc)₂触媒の量（モル）のパーセンテージを意味する。例えば、仮に 0.005 モルの Pd(OAc)₂が、反応工程 a) において 1 モルの 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルに対して使用される場合、工程 a) において使用される Pd(OAc)₂のモル%は、 $(0.005 / 1) \times 100$ モル% = 0.5 モル%である。

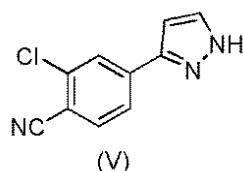
【0019】

互変異性：ピラゾール環の水素原子が 1-位および 2-位の間に互変異性的に平衡で存在し得るので、ピラゾール環に水素原子を含む本明細書において開示される式や化学名は、問題とされている化合物の互変異性体も含むものであることは当業者に認められる。例えば、「2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル」という化学名および対応する式 (V) は、その化合物の互変異性体、すなわち「2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル」を含む。

【0020】

本発明によれば、式 (V)：

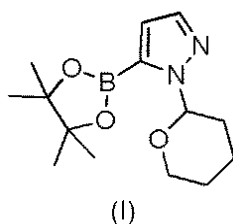
【化 2 1】



の 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリルは、

a) 式 (I)：

【化 2 2】



の 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチ

10

20

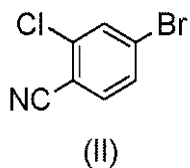
30

40

50

ル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、アセトニトリル-水溶媒中、Pd(OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式(II)：

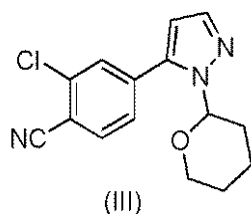
【化23】



10

の4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルと反応させ、式(III)：

【化24】



の2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルを生成し；

20

b) 式(III)の化合物をメタノール溶媒中で触媒量のHClで処理し；

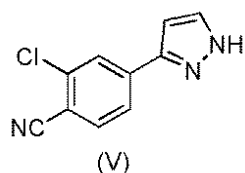
c) 塩基を添加して混合物を中和し；ならびに

d) 式(V)の化合物を単離することにより製造される。

【0021】

本発明によれば、特に、式(V)：

【化25】

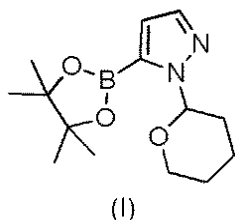


30

の2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリルは、

a) 式(I)：

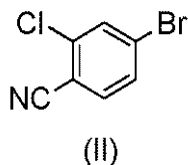
【化26】



40

の1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、アセトニトリル-水溶媒中、Pd(OAc)₂、トリフェニルホスホンおよび塩基の存在下、高温で式(II)：

【化 2 7】

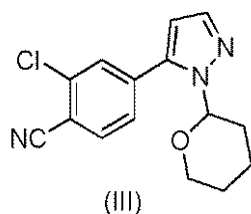


の 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルと反応させ；

b) アセトニトリル相を単離し；

c) 水を冷却したアセトニトリル相に添加し；

d) 沈殿した式 (III)：



の 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリルを単離し；

e) 式 (III) の化合物をメタノール溶媒中で触媒量の HCl で処理し；

f) 塩基を添加して混合物を中和し；

g) 水を混合物に添加し；ならびに

h) 沈殿した式 (V) の化合物を単離することにより製造される。

【0022】

工程 a) における溶媒をアセトニトリル-水混合物に、触媒を Pd(OAc)₂ およびトリフェニルホスフィンに変更することにより、高価な Pd 触媒の量を実質的に減少させることができることを見出した。とりわけ、スズキ反応を効果的に行うために必要とされる式 (II) の 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルの量に対する Pd(OAc)₂ の量は、約 0.5～約 2 モル%、好ましくは約 0.6～約 0.8 モル%と低い。さらに、スズキ反応の完了後、アセトニトリル-水溶媒は、2つの分離した液相を形成し、式 (III) の化合物のアセトニトリル相からの単離はなんら蒸留工程を必要とせず容易である。

【0023】

式 (I) および (II) の化合物は商業的に入手可能であるか、またはそれらは本技術分野において既知の方法により製造することができる。

【0024】

スズキ反応を実施するために、アセトニトリル、水、塩基および式 (II) の 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルの混合物は、まず、窒素雰囲気下、約 15～60 分、例えば約 30 分攪拌することができる。反応は好ましくは窒素気流下で実施される。これにより、空気は、例えば還流により除去され、窒素により置き換えられる。アセトニトリル-水溶媒における、アセトニトリルの水に対する比率は、通常、容量で、約 25：75～約 75：25、好ましくは約 35：65～約 65：35、より好ましくは約 40：60～約 60：40、例えば 50：50 である。塩基は無機塩基が適切であり、炭酸カリウムが好ましい。

【0025】

その後、混合物を 60～70℃まで適切に冷却し、Pd(OAc)₂ およびトリフェニルホスフィンを加えた。プロセスにおいて使用される Pd(OAc)₂ とトリフェニルホスフィンのモル比は約 1：3 である。式 (II) の 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリルの量に対する Pd(OAc)₂ の量は、通常、約 0.5～約 2 モル%、好ましくは約 0.6～約 0.8 モル%である。式 (I) の化合物は、アセトニトリルに溶解させ、ゆっくり

10

20

30

40

50

と、例えば0.5時間かけて混合物に加えてもよい。その後、反応混合物を約60～約75℃で、好ましくは70±3℃で反応が完了するのに十分な時間、典型的には約1～約5時間、例えば2時間攪拌する。分離した水の相とアセトニトリルの相とが形成され、水相は混合物から65～70℃で適切に捨てることができる。アンモニア水（25%）等の塩基は、この段階で、式（III）の化合物からのテトラヒドロピラニル環の起こり得る脱離を防ぐために、単離したアセトニトリル相に加えることができる。式（III）の化合物は、その後、混合物を、例えば20±5℃に冷却し、徐々に水を冷却した混合物に加えることにより沈殿させることができる。加えるべき水の量は、適切には、アセトニトリル溶媒の約80～120容量%、例えば約100容量%である。混合物を20±5℃で式（III）の化合物の沈殿が完了するまでの期間、例えば約6～24時間攪拌させることができる。沈殿した生成物は、例えばろ過により単離することができ、アセトニトリル-水で洗浄し、例えば減圧下、約50～60℃で乾燥することができる。

10

【0026】

さらに、式（III）の化合物の式（V）の化合物への変換は、式（IV）の化合物を単離することなくワンポットプロセスにおいて実施することができる。蒸留工程は必要なく、プロセスは触媒量の30% HCl水溶液（エタノール性HClの使用よりもより現実的である）のみを用いて実施することができる。式（V）の化合物の単離は容易であり、プロセス全体として改善された収率を提供する。

【0027】

式（III）の化合物の式（V）の化合物への変換は、式（III）の化合物、メタノールおよび少量の30% HCl（水性）を、適切には0～15℃等の低温、例えば10±3℃で混合することにより実施することができる。HClの量は、式（III）の化合物1モルに対して約0.05～約0.1、例えば0.08モル当量とすることができる。混合物を上述の温度でテトラヒドロピラニル環が脱離するのに必要な時間、例えば0.5～5時間、例えば2時間攪拌する。その後、塩基、例えばアンモニア水（25%）を、上述の温度で混合物に加える。その後、水を、例えば10～20℃で徐々に添加し、混合物を、例えば6～24時間攪拌する。添加すべき水の量は、適切には、メタノール溶媒の容量に対して約30～50%、例えば35～40%である。式（V）の化合物は、混合物を例えば約0～5℃に冷却し、この温度で沈殿が完了するのに十分な時間、適切には約1～約8時間、例えば約3～約5時間攪拌することにより沈殿させることができる。沈殿した生成物を、例えばろ過により、単離し、冷水：メタノール混合物3：1で洗浄し、例えば減圧下、約50～60℃で乾燥することができる。

20

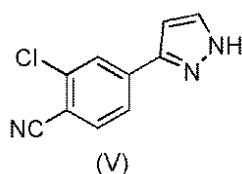
30

【0028】

式（1A）の化合物を、式（V）の化合物から、例えば特許文献1および特許文献2に記載された方法を用いて製造することができる。例えば、一つの実施態様によれば、式（1A）の化合物の製造方法は、

i) 式（V）：

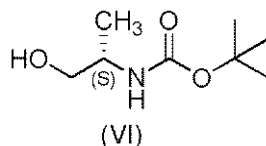
【化29】



40

の化合物を、式（VI）：

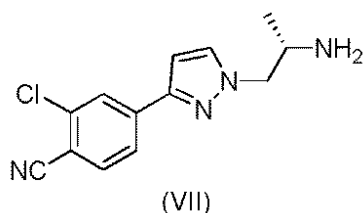
【化30】



50

の化合物と反応させ、式 (VII) :

【化 3 1】

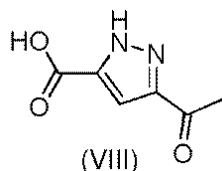


の化合物を生成する工程 ;

j) 式 (VII) の化合物を式 (VIII) :

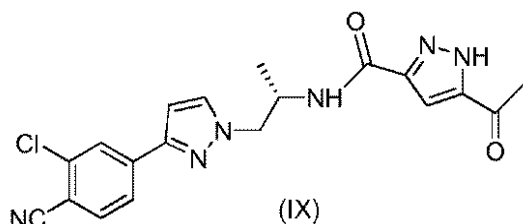
10

【化 3 2】



の化合物と反応させ、式 (IX) :

【化 3 3】



20

の化合物を生成する工程 ; および

k) 式 (IX) の化合物を還元して式 (1 A) の化合物を生成する工程を含む。

【0029】

工程 i) の反応は、例えば、ミツノブ反応の条件、例えば適切な溶媒 (例えば THF または EtOAc) 中、例えばトリフェニルホスフィンおよび DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート) の存在下、室温を用いて実施することができ、その後、HCl で、最終的には NaOH などの塩基で処理することにより Boc-脱保護することができる。

30

【0030】

工程 j) の反応は、適切な溶媒 (例えば DCM) 中、DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、EDCI (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド) および無水 HOBt (1-ヒドロキシーベンゾトリアゾール) の組み合わせなど、適切な活性化およびカップリング剤系の存在下、室温で実施することができる。HOBt の代替として、HBTU (O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) を使用することができる。あるいは、DIPEA および T3P (1-プロパンホスホン酸無水物 (環状トリマー)) の組み合わせを活性化およびカップリング試薬系として用いることができる。

40

【0031】

工程 k) の反応は、式 (IX) の化合物を還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどで、適切な溶媒 (例えばエタノール) 中で処理し、その後、混合物を水性 HCl で処理することにより室温で実施することができる。

【0032】

次の非限定的な実施例により発明をさらに説明する。

【0033】

50

実施例 1：式 (I) の 1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの製造

1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール (5 kg)、THF (7.0 L) およびトルエン (28 L) を窒素雰囲気下、室温 (RT) で混合した。混合物を 0℃ に冷却し、n-BuLi (17.9 kg、ヘキサン中 1.42 M) を、0~5℃ で 2~3 時間かけて滴下し、混合物を 0~5℃ で 1 時間攪拌した。ホウ酸トリイソプロピル (6.8 kg) を、0~5℃ で 45 分間かけて滴下した。混合物を RT にし、1~2 時間攪拌した。ピナコール (3.88 kg) を、RT で 20~30 分間かけて混合物に分けて加え、その後 45 分間攪拌した。混合物を 0℃ まで冷却し、酢酸 (3.9 kg) を 0~5℃ で 30 分間かけて滴下した。混合物を RT にし、12~14 時間維持した。次いで、混合物を 0℃ まで冷却し、水 (20) を 0~5℃ で 30 分間かけて滴下した。混合物を RT にし、30 分間攪拌した。水層を分離し、トルエン (20 L) で抽出した。合わせた有機層を 10% NaHCO₃ 溶液 (22 L) で洗浄し、その後、水 (20 L) で洗浄した。有機層を減圧下、60℃ 以下で濃縮した。次いで、得られた粗化合物をヘプタン (7 L) で同時に蒸留した (co-distilled)。得られた残渣にヘプタン (5 L) を加え、混合物を 0~5℃ で 1~2 時間攪拌した。その後、固体をろ過し、冷ヘプタン (5 L) で洗浄し、25~30℃ で 2~3 時間乾燥した。収量 6.2 kg (67.8%)、HPLC 純度 99.8%。

【0034】

実施例 2：2-クロロ-4- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾニトリル (III) の製造

アセトニトリル (50 ml)、水 (50 ml)、炭酸カリウム×H₂O (21.7 g、2.07 当量) および 4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリル (II) (14.0 g、1.00 当量) を充填した。混合物を窒素雰囲気下で約 0.5 時間還流した。混合物を窒素保護下、60~70℃ に冷却した。酢酸パラジウム (II) Pd(OAc)₂ (0.10 g、0.007 当量) およびトリフェニルホスフィン (0.40 g、0.024 当量) を窒素保護下で加えた。1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (I) (21.0 g、1.17 当量) をアセトニトリル (30 ml) に溶解した。空気を真空で除去し、窒素で置換した。この溶液を反応混合物に約 0.5 時間、70±3℃ で加えた。反応混合物を 2 時間、70±3℃ で攪拌した。水相を分離し、65~70℃ で反応混合物から除去した。アンモニア水 (25%) 2 ml を反応混合物に加え、その後 20±5℃ に冷却した。水 (80 ml) を 20±5℃ で徐々に加えた。混合物を 20±5℃ で一晩攪拌した。結晶性生成物をろ過し、アセトニトリル：水 1：1 (20 ml) で 2 回洗浄した。生成物を減圧下、50~60℃ で乾燥した。収量 17.18 g (92.3%)。HPLC-純度 99.8%。

【0035】

実施例 3：2-クロロ-4- (1H-ピラゾール-3-イル) ベンゾニトリル (V) の製造

2-クロロ-4- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾニトリル (III) (10.0 g、1.00 当量) およびメタノール (40 ml) を充填した。30% HCl (0.3 ml、0.08 当量) を 10±3℃ で加えた。混合物を 10±3℃ で 2 時間攪拌した。アンモニア水 (25%) を 10±5℃ で加えた (3.0 ml、1.1 当量)。水 (15 ml) を 10~20℃ で徐々に加えた。混合物を 20±5℃ で一晩攪拌した。次いで、混合物を 0~5℃ に冷却し、0~5℃ で 4 時間攪拌した。結晶性生成物をろ過し、冷水：メタノール混合物 3：1 (30 ml) で洗浄し、50~60℃ で乾燥した。収量 6.78 g (95.8%)。HPLC-純度 99.7%。

【0036】

実施例4：(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゾニトリル(VII)の製造

15 g (73.7 mmol)の2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル(V)、26.5 g (151 mmol)の(S)-tert-ブチル-1-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバメート(VI)、トリフェニルホスフィン(39.6 g、151 mmol)および84 mlのEtOAcを窒素雰囲気下の反応容器に入れた。混合物を $10 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却した。DIAD(29.7 ml、151 mmol)を、攪拌下、温度を $10 \pm 10^\circ\text{C}$ に保ちながら4時間のあいだ一様に添加した。混合物を $20 \pm 5^\circ\text{C}$ まで温め、一晩攪拌した。濃縮したHCl(31.1 ml、295 mmol)を、攪拌下、温度を $30 \pm 5^\circ\text{C}$ に保ちながら攪拌下、10~30分間滴下した。混合物を $45 \pm 5^\circ\text{C}$ で反応が完了するまで攪拌した。水(82.5 ml)を加え、温度を $35 \pm 5^\circ\text{C}$ に調整した。その後、DCM(105 ml)を加え、混合物を少なくとも1分間激しく攪拌し、層を10分間分離した。有機層を単離し、60 mlの温水で洗浄した。水相を合わせ、75 mlのDCMで洗浄した。その後、75 mlのDCMおよび19.3 ml(125 mmol)の25%アンモニア水溶液(NH_4OH)を水相に添加した。pHを50%NaOHの添加により9より上に設定し、混合物を $40 \pm 5^\circ\text{C}$ で反応が完了するまで攪拌した。pHを50%NaOHの添加により9より上に設定した。溶液を 35°C でセライトを通してろ過し、層を分離し、有機相を単離した。DCMを常圧で溶液25 mlが残るまで蒸留した。2-プロパノール(4.65 ml)を加え、温度を約 50°C に調整した。その後、90 mlのN-ヘプタンを1時間のあいだ加えた。N-ヘプタンを約22 ml添加したときに溶液を播種した(was seeded)。混合物を6時間のあいだ $0 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、その後一晩攪拌した。沈殿した生成物をろ過により単離し、N-ヘプタン(30 ml)で洗浄し、真空下、 50°C で乾燥した。収率81.8%。

【0037】

実施例5：3-アセチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(VIII)の製造

3-アセチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(5 g、29.7 mmol)、水(30 ml)および水酸化ナトリウム48%(2.83 ml、52.0 mmol)を反応容器に注意深く加えた。混合物を $60 \sim 65^\circ\text{C}$ に温め、反応が完了するまで攪拌した。その後、混合物を 50°C まで冷却した。30%HCl(2.83 ml、26.8 mmol)を1時間の間 50°C で加え、混合物をHClの添加の最後に播種した。混合物を2時間攪拌した。さらに30%HCl(2.451 ml、23.19 mmol)を3時間のあいだ 50°C で加え、その後、 50°C で30分間攪拌した。沈殿した生成物をろ過により単離し、水(5 ml)で洗浄し、その後メタノール(2.5 ml)で洗浄し、真空下、 60°C で乾燥した。収率92.8%。

【0038】

実施例6：(S)-5-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(IX)の製造

6.80 g (44.1 mmol)の3-アセチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(VIII)、DCM(76 ml)、10.33 g (38.3 mmol)の(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゾニトリル(VII)およびDIPEA(18.04 ml、104 mmol)を、窒素雰囲気下、約 20°C で反応フラスコに入れた。混合物を 5°C まで冷却した。その後、EtOAc(50%)中の28.2 ml(49.9 mmol)のT3P(1-プロパンホスホン酸無水物(環状トリマー))を激しい攪拌下、約 10°C で2時間のあいだ加えた。混合物を $10 \pm 3^\circ\text{C}$ で一晩攪拌した。その後、エタノール(30 ml)を混合物に加えた。その後、約70 mlのDCMを約 60°C で留去し、混合物を約 60°C で播種し、その後、この温度で30分間攪拌した。その後、水(40 ml)、0.75 mlの30%HCl水溶液およびエタノール(10 ml)の混合物を約2時間のあいだ加え、その後、 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ で約2時間攪拌した。混合物を $5 \sim 10^\circ\text{C}$ に4時間のあいだ冷却し、その後、この温度で一晩攪拌した。

沈殿した生成物をろ過により単離し、 $2 \times 30 \text{ ml}$ の水および $1 \times 20 \text{ ml}$ のエタノールで洗浄し、真空下、 60°C で一晩乾燥した。収率87.5%。

【0039】

実施例7：N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (IA) の製造

100 mg (0.25 mmol) の (S)-5-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (IX) および 5 ml の EtOH を反応フラスコに入れ、19 mg (0.5 mmol) のホウ素化水素ナトリウムを EtOH 懸濁液としてゆっ 10
くりと加えた。反応が完了するまで一晩攪拌した。0.5 ml の水および 1 ml の 0.5 M HCl を滴下した。溶液を蒸発乾固し、20 ml の DCM を加えた。混合物を 10 ml の 1 M NaHCO_3 および 10 ml の水で洗浄し、その後、 Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過および蒸発後、76 mg の生成物を得た。収率76%。

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	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0

(56)参考文献 特表2014-511895 (JP, A)
特表2013-508447 (JP, A)
特表2014-513140 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 1 9 / 0 0
C 0 7 B 6 1 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
CAp l u s / R E G I S T R Y (S T N)