

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 8 月 4 日(04.08.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/121777 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/052229
- (22) 国際出願日: 2016 年 1 月 27 日(27.01.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-014533 2015 年 1 月 28 日(28.01.2015) JP
- (71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 秋葉 賢宏(AKIBA, Takahiro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 星井 博昭(HOSHIL, Hiroaki); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 島田 逸郎(SHIMADA, Itsuro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 米ノ井 孝輔(KOMENOI, Kousuke); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 西川 賢太郎(NISHIKAWA, Kentaro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森永 泰浩(MORINAGA, Yasuhiro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 矢野 恵美子, 外(YANO, Emiko et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PYRAZINE CARBOXAMIDE COMPOUND, AND SYNTHETIC INTERMEDIATE THEREOF

(54) 発明の名称: ピラジンカルボキサミド化合物の製造方法及びその合成中間体

(57) Abstract: [Problem] To provide: a novel method for producing a pyrazine carboxamide compound as a production material of pharmaceutical products, etc.; and a synthetic intermediate that is useful in said production method. [Solution] As a result of diligent research on production methods in industrially producing a pyrazine carboxamide compound, the inventors have found that, by using a predetermined material and synthetic intermediate, a pyrazine carboxamide compound can be produced according to a method that is suitable for industrial production as a pharmaceutical product, does not require purification by silica gel column chromatography, and in which overall yield is greatly improved, thus accomplishing the present invention.

(57) 要約: 【課題】医薬等の製造原料としてピラジンカルボキサミド化合物の新規な製造方法、及びその製造方法における有用な合成中間体の提供。【解決手段】本発明者らは、ピラジンカルボキサミド化合物の工業的生産における製造方法について鋭意検討した結果、所定の原料及び合成中間体を用いることによって、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が不要であり、さらに通算収率を大きく改善した、医薬品としての工業的生産に好適な方法によりピラジンカルボキサミド化合物を製造することができることを知見して本発明を完成させた。

WO 2016/121777 A1

明 細 書

発明の名称：

ピラジンカルボキサミド化合物の製造方法及びその合成中間体

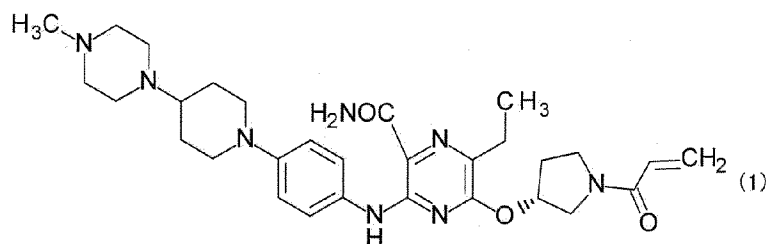
技術分野

[0001] 本発明は、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-(4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド（以下、「化合物（１）」ということがある）の製造方法及びその合成中間体に関する。

背景技術

[0002] 化合物（１）又はその製薬学的に許容される塩は、癌治療用医薬組成物の有効成分として有用であることを我々は既に報告している（特許文献１）。特許文献１において、化合物（１）は実施例５４として、化合物（１）のモノメタンスルホン酸塩（９）は実施例２６１として記載されている。

[0003] [化1]

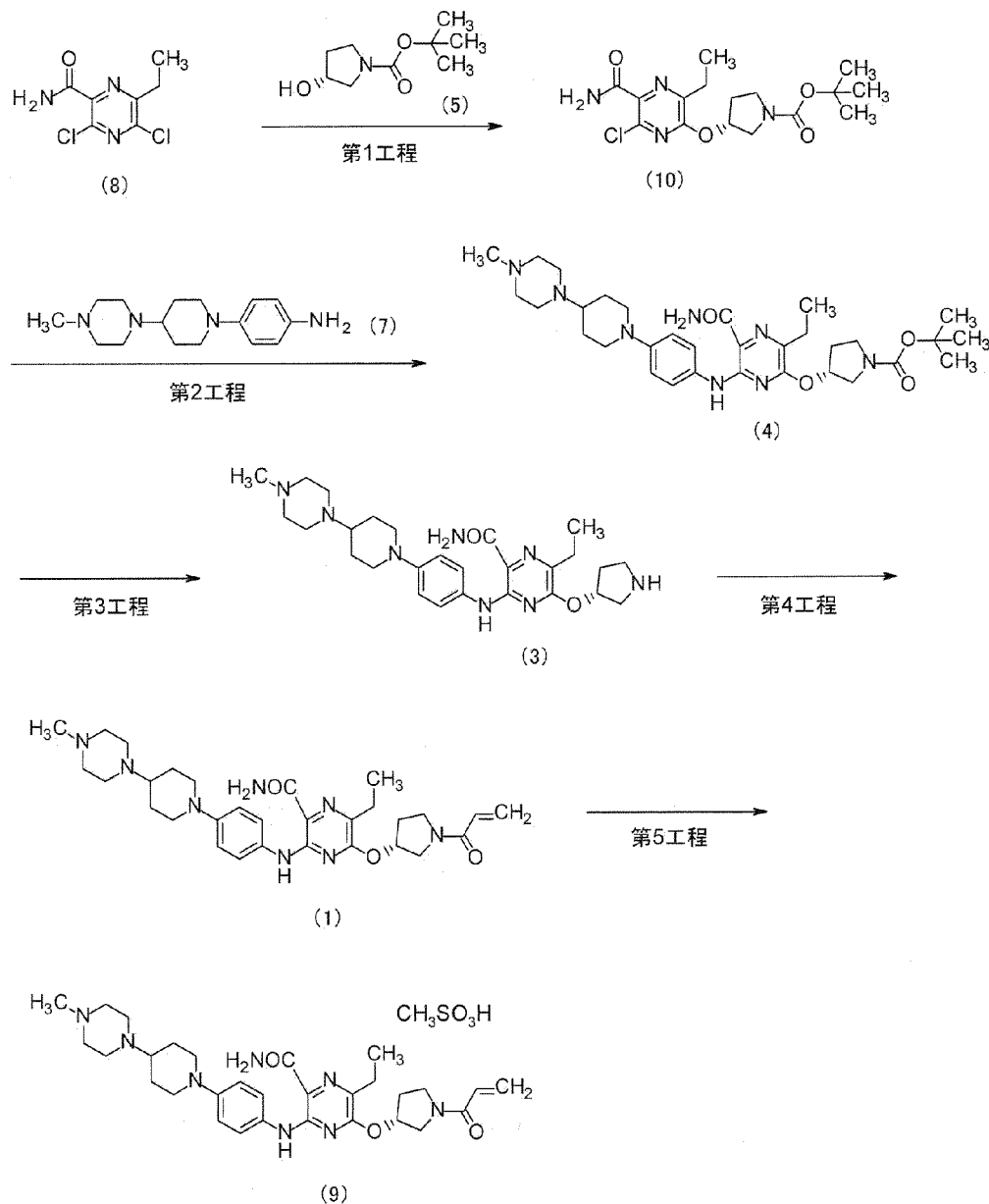


[0004] 特許文献１に記載の化合物（１）（特許文献１の実施例５４）及びそのモノメタンスルホン酸塩（９）の製造方法は、反応スキーム１に示す通りである。

（反応スキーム１）

[0005]

[化2]



即ち、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（以下、「化合物（8）」ということがある）とtert-ブチル（3R）-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート（以下、「化合物（5）」ということがある）を用いて、同文献の製造例29に記載の方法に準じて反応させることでtert-ブチル（3R）-3-[(5-カルバモイル-6-クロロ-3-エチルピラジン-2-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシラート（以下、「化合物（10）」ということがある）を製造する。次いで化合物（10）と、公知の方法によって製造された4-[4-(4-

メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン (以下、「化合物 (7)」) ということがある) を用いて同文献の製造例31に記載の方法に準じて反応させることでtert-ブチル(3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (以下、「化合物 (4)」) ということがある) を製造する。その後化合物 (4) にトリフルオロ酢酸を作用させて、同文献の製造例34に記載の方法に準じて反応させることで6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (以下、「化合物 (3)」) ということがある) を製造した後、化合物 (3) に塩化アクリロイルを作用させて、同文献の実施例1に記載の方法に準じて反応させることで、目的とする化合物 (1) を製造する。最後に化合物 (1) を同文献の実施例254に記載の方法に準じて化合物 (1) のモノメタンスルホン酸塩 (9) を製造する方法である。

[0006] しかし、特許文献1に開示された化合物 (1) 及びそのモノメタンスルホン酸塩 (9) の製造方法は、例えば後述の表3に示すように、生成物の収率が低い工程、例えば、収率が17%となる工程 (反応スキーム1の第1工程) が含まれ、最終目的物である化合物 (1) のモノメタンスルホン酸塩までの通算収率は5%にとどまっている。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が必要となる工程 (反応スキーム1の第1工程、第3工程及び第4工程) を含んでいる点からも、反応スキーム1で表される製造方法は、医薬品としての工業生産上、より改良が望まれる方法であった。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2013/108754号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 化合物（１）又はその塩の新規な製造方法、及びその製造方法における有用な合成中間体を提供する。

課題を解決するための手段

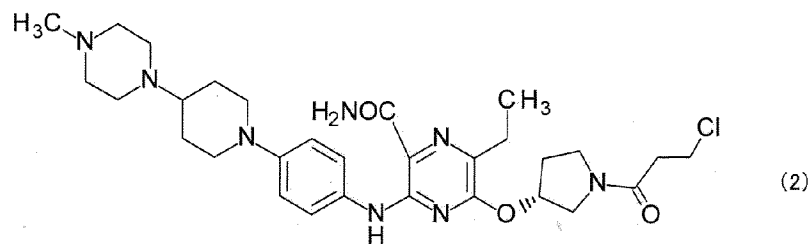
[0009] 本発明者らは、化合物（１）又はその塩の工業的生産における製造方法について鋭意検討した結果、所定の原料及び合成中間体を用いることによって、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が不要であり、さらに通算収率を改善した、医薬品としての工業的生産に好適な方法により化合物（１）又はその塩を製造することができることを知見して本発明を完成させた。

[0010] 即ち、本発明は以下の化合物（１）又はその塩の新規な製造方法及びその製造方法における有用な合成中間体に関する。

[１]

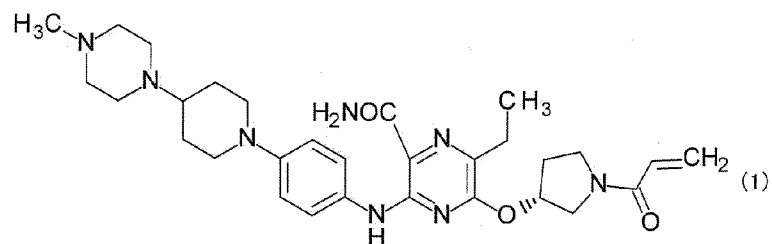
化合物（２）

[0011] [化3]



又はその塩に塩基を作用させて脱塩化水素反応に付すことを特徴とする化合物（１）

[0012] [化1]

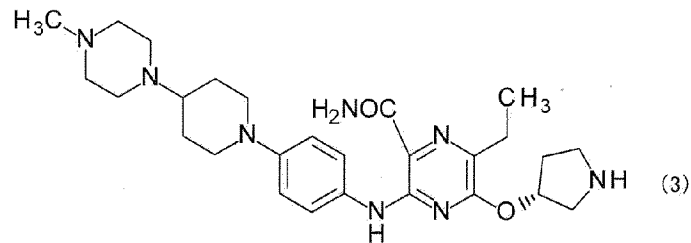


又はその塩の製造方法。

[2]

化合物 (2) 又はその塩が、化合物 (3)

[0013] [化4]

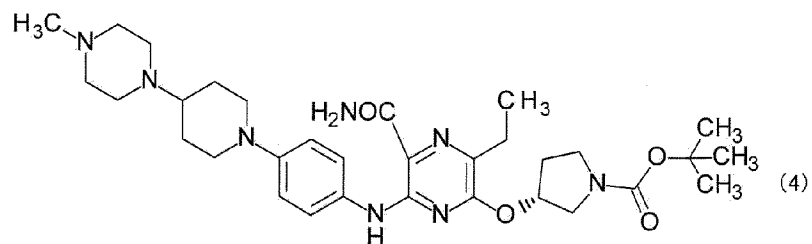


又はその塩に 3-クロロプロパノイルクロリドを作用させてアシル化反応に付すことを特徴とする製造方法により製造されたものである、[1] に記載の製造方法。

[3]

化合物 (3) 又はその塩が、化合物 (4)

[0014] [化5]

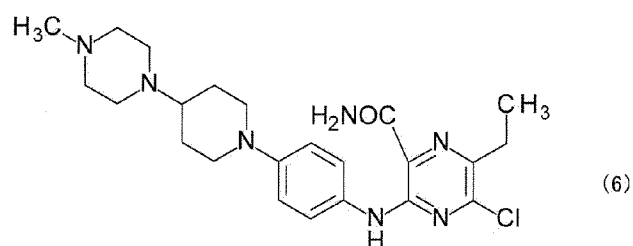


又はその塩を脱保護反応に付すことを特徴とする製造方法により製造されたものである、[2] に記載の製造方法。

[4]

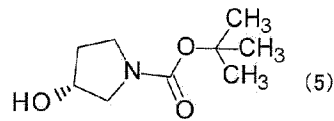
化合物 (4) 又はその塩が、化合物 (6)

[0015] [化6]



又はその塩に化合物（５）

[0016] [化7]

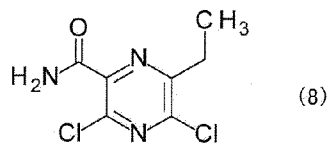


を作用させて芳香族求核置換反応に付すことを特徴とする製造方法により製造されたものである、[3]に記載の製造方法。

[5]

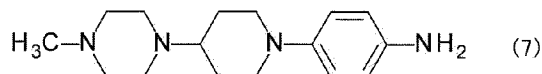
化合物（６）又はその塩が、化合物（８）

[0017] [化8]



又はその塩に2-ブタノール中、塩基存在下、化合物（７）

[0018] [化9]

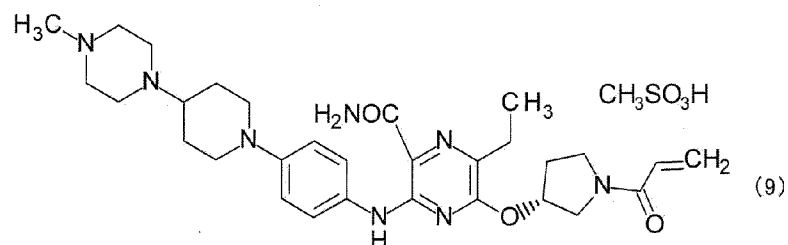


又はその塩を作用させて、80℃～90℃にて芳香族求核置換反応に付すことを特徴とする製造方法により製造されたものである、[4]に記載の製造方法。

[6]

[1]～[5]のいずれかに記載の方法で製造された化合物（１）又はその塩に、メタンスルホン酸を作用させてモノメタンスルホン酸塩を形成することを特徴とする化合物（９）

[0019] [化10]

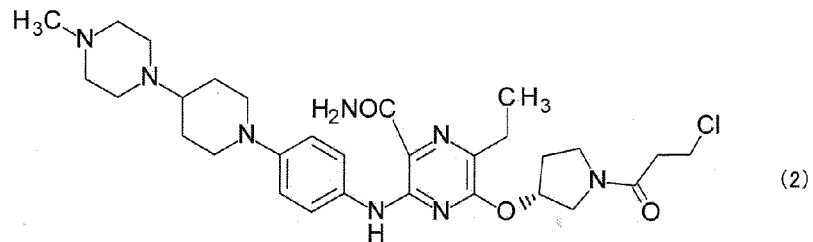


の製造方法。

[7]

化合物 (2)

[0020] [化3]



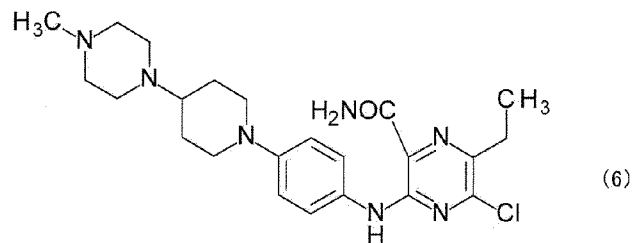
又はその塩。

[0021] また、本発明は以下の化合物 (4) 又はその塩の製造方法に関する。

[8]

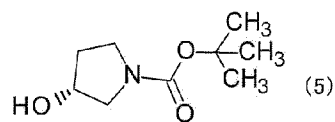
化合物 (6)

[0022] [化6]



又はその塩に化合物 (5)

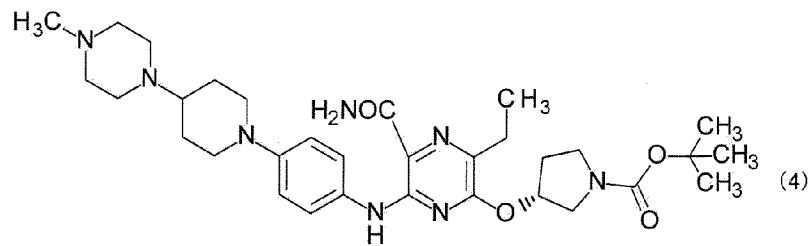
[0023] [化7]



又はその塩を作用させて化合物 (4)

[0024]

[化5]

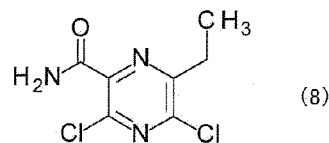


又はその塩を製造する方法。

[9]

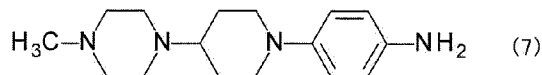
化合物 (8)

[0025] [化8]



又はその塩に2-ブタノール中、塩基存在下、化合物 (7)

[0026] [化9]



又はその塩を作用させて、80℃～90℃にて反応させ、化合物 (6) 又はその塩を製造した後、さらに化合物 (5) 又はその塩を作用させて化合物 (4) 又はその塩を製造する方法。

[1 0]

[1]に記載の製造方法であって、式 (1) の化合物の粗製体を含む溶液を活性炭で処理することにより、該粗製体に含まれる不純物の一部を除去する工程を含む製造方法。

[1 1]

[6]に記載の製造方法であって、反応溶媒としてアセトンとジメチルスルホキシドの混合溶媒を用いることを特徴とする製造方法。

[0027] なお、本発明に開示される化合物は、フリー体でも塩を形成していてもよ

く、かかる塩のある態様としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。

[0028] また、本発明に開示される化合物は、フリー体やその塩の各種の水和物や溶媒和物、結晶多形の物質であってもよく、本発明は、それらの物質、及びそれらの物質を用いた製造方法も包含する。さらに、本発明で開示される化合物は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物であってもよく、本発明は、それらの化合物、及びそれらの化合物を用いた製造方法も包含する。

[0029] また、本発明に開示される化合物は、フリー体であっても塩を形成していてもよく、若しくは、これらの各種の水和物や溶媒和物であってもよく、さらにこれらの結晶、若しくは、アモルファスであってもよい。

[0030] さらに、本発明で開示される化合物は、互変異性体が存在しうる場合がある。本明細書中、それら異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明はそれ以外の異性体、及び、それ以外の異性体を用いた製造方法も包含し、異性体の分離されたもの、及び、その分離された異性体を用いた製造方法、並びに、それら異性体の混合物、及び、その混合物を用いた製造方法も包含する。

[0031] 本明細書において、式（１）で表される化合物を、単に化合物（１）と称することがあり、他の番号も同様に称することがある。

[0032] 本明細書において、「化合物（１）又はその塩に、メタンスルホン酸を作用させて」とは、化合物（１）又はその塩にメタンスルホン酸を作用させて、若しくは、化合物（１）又はその塩を中和した後、メタンスルホン酸を作用させてもよい。

[0033] また、本明細書において、「種晶」とは、種結晶若しくは結晶化を促進する種となる固体化合物をいう。

発明の効果

[0034] 本発明により、医薬品としての工業的生産に好適である、化合物（１）及びそのモノメタンスルホン酸塩（９）の製造方法、並びにその製造方法において有用な合成中間体を提供できる。

発明を実施するための形態

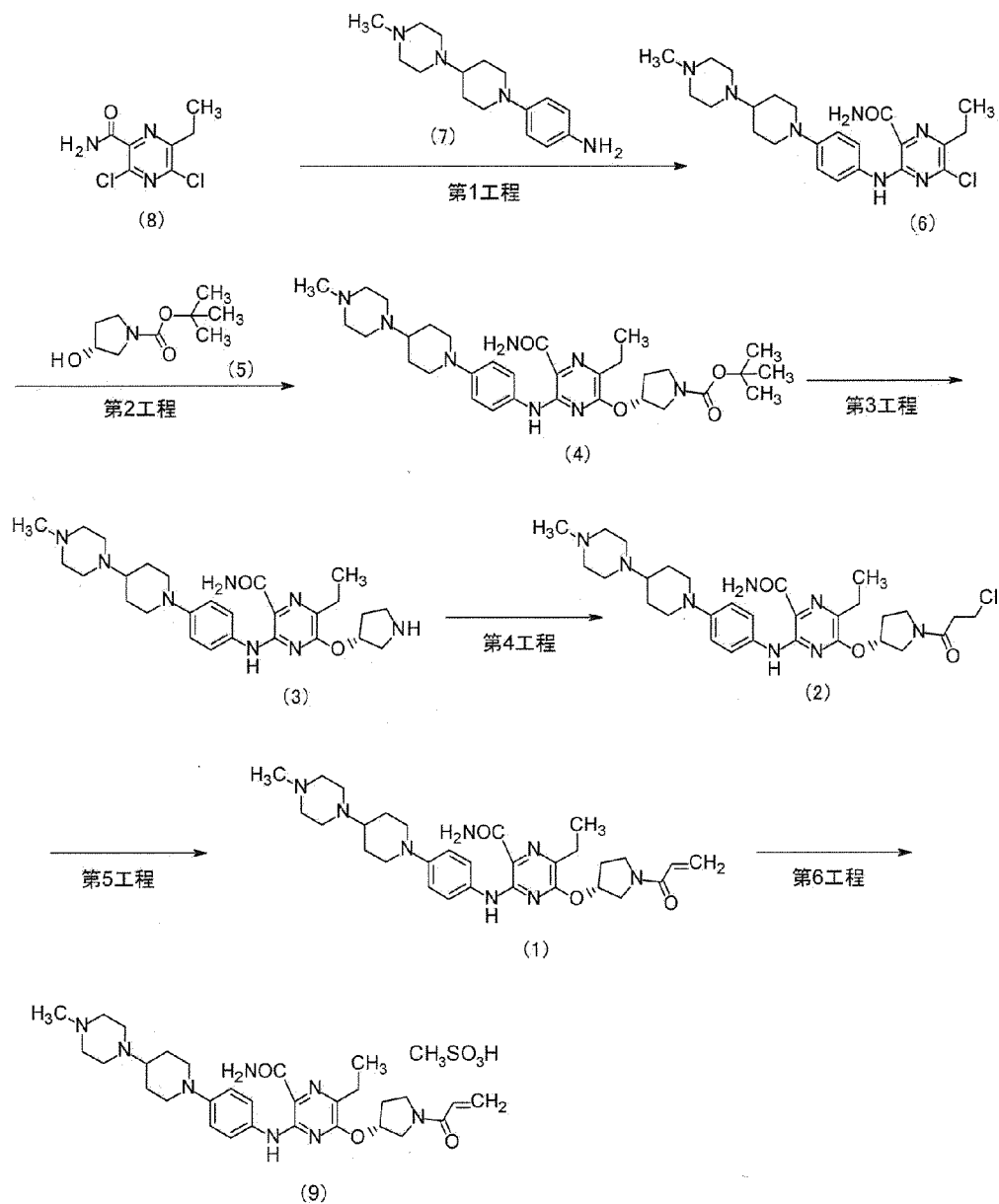
[0035] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0036] 本発明の化合物（１）及びそのモノメタンスルホン酸塩（９）の製造方法（工程１から工程６）を反応スキーム２に示し、工程ごとに以下詳説する。

[0037] （反応スキーム２）

[0038]

[化11]



[0039] 第1工程

本工程は、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (8) に、4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン (7) を作用させて芳香族求核置換反応に付し、5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (6) を製造する工程である。この反応では、化合物 (8) と化合物 (7) とを用い、これらの混合物を、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下

～加熱下、ある態様としては0℃～100℃にて、またある態様としては80℃～90℃にて、通常1時間～2日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられ、ある態様としては、2-ブタノールが挙げられる。塩基の例としては、特に限定されないが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、ある態様としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

[0040] 第2工程

本工程は、5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド(6)に、tert-ブチル(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート(5)を作用させて芳香族求核置換反応に付し、tert-ブチル(3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート(4)を製造する工程である。この反応では、化合物(6)と化合物(5)とを用い、これらの混合物を、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、ある態様としては0℃～100℃にて、通常1時間～2日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられ、ある態様としては、テトラヒドロフランが挙げられる。塩基の例としては、特に限定されないが、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム tert-ブトキシド等の有機塩基、又は水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、ある態様

としては、カリウム tert-ブトキシドが挙げられる。

[0041] 第3工程

本工程は、tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (4) を、濃塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸性条件下、反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、ある態様としては0℃～100℃にて、通常1時間～2日間攪拌し、脱保護反応に付し、6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (3) を製造する工程である。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール等のアルコール類又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。ある態様としては、含水エタノール又は含水2-プロパノールが挙げられ、ある態様としては含水エタノールが挙げられる。

本工程において化合物 (3) の単離操作をせずに、所定の溶媒（特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類及びこれらの2-プロパノール等のアルコール類との混合物が挙げられ、ある態様としてはメチルイソブチルケトン、又はメチルイソブチルケトンと2-プロパノールとの混合溶液）を用いて分液操作を行い、当該有機層をそのまま用いて次の工程に進むこともできる。

[0042] 第4工程

本工程は、6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (3) に、3-クロロプロパノイルクロリドを作用させてアシル化反応に付し、5-{[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-

エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド(2)を製造する工程である。この反応では、3-クロロプロパノイルクロリドを用いて、反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、ある態様としては-10℃～0℃にて、通常30分間～2日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられ、ある態様としては、テトラヒドロフラン及びN,N-ジメチルホルムアミドの混合物が挙げられる。また、本工程において化合物(2)の単離操作をせずに、本反応の溶液を用いてそのまま次の工程に進むことができる。

また本反応は、例えば第3工程において単離操作をせずに得られた化合物(3)の所定の溶液に、3-クロロプロパノイルクロリドのメチルイソブチルケトン溶液を、冷却下～加熱下、ある態様としては0℃～40℃にて、通常30分間～2日間攪拌することにより行うこともできる。所定の溶液としては第3工程に記載のメチルイソブチルケトン、メチルイソブチルケトンと2-プロパノールとの混合溶液、又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。さらに続いて化合物(2)の単離操作をせずに分液操作を行い、水層をそのまま用いて次の工程に進むこともできる。

[0043] 第5工程

本工程は、5-{[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド(2)を、水酸化ナトリウム水溶液、ジアザビシクロウンデセン(DBU)等の塩基性条件下、脱塩化水素反応に付し、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(1)を製造する工程である。この反応では、例えば第4工程において単離操作をせずに得られた化合物(2)とテトラヒドロフラン及

びN,N-ジメチルホルムアミドとの混合物に、等量若しくは過剰量のDBUを加え、冷却下～加熱下、ある態様としては0℃～40℃にて、通常10分間～2日間攪拌する。

また本反応では、例えば第4工程において単離操作をせずに分液操作を行い水層として得られた化合物(2)の水溶液に、等量若しくは過剰量の水酸化ナトリウム水溶液等を加え、冷却下～加熱下、ある態様としては0℃～40℃にて、通常10分間～2日間攪拌することにより行うこともできる。

[0044] 第6工程

本工程は、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(1)にメタンスルホン酸を作用させて、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩(9)を製造する工程である。この反応では、メタンスルホン酸の所定の溶液に化合物(1)を加えるか、又は化合物(1)の所定の溶液にメタンスルホン酸の所定の溶液を加え、冷却下～加熱下、ある態様としては0℃～100℃にて、通常1時間～2日間攪拌する。メタンスルホン酸の所定の溶液に用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール等のアルコール類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水及びこれらの混合物が挙げられ、ある態様としては水、またある態様としてはアセトン、またある態様としてはアセトンと水の混合溶媒が挙げられる。化合物(1)の所定の溶液に用いられる溶媒としては、ジエチルエー

テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール等のアルコール類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられ、ある態様としてはアセトン、アセトニトリル又はアセトンとジメチルスルホキシドとの混合溶媒が挙げられ、ある態様としてはアセトンとジメチルスルホキシドとの混合溶媒が挙げられる。

[0045] 反応スキーム2における各工程において、種晶を用いることにより反応を円滑に進行させる上で有利な場合もある。

[0046] 反応スキーム2における各化合物は、遊離化合物、その塩（例えば、その製薬学的に許容される塩）、水和物若しくは溶媒和物、又はその塩の水和物若しくは溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。反応スキーム2における各化合物の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

実施例

[0047] 以下、実施例1又は2に基づき、化合物(1)及びそのモノメタンスルホン酸塩(9)の製造法をさらに詳細に説明する。なお、実施例1及び実施例2はいずれも反応スキーム2で示される化合物(1)及びそのモノメタンスルホン酸塩(9)の製造法を示すものである。なお、本発明は、下記実施例に記載の方法に限定されるものではない。また、本実施例中に用いられた化合物の種晶は、実施例中に記載された方法、国際公開第2013/108754号及び国際公開第2010/128659号に記載された方法、もしくはそれに準じた方法によって製造することができる。また、実施例2で用いられた化合物の種晶は、実

施例 1 に記載された方法、もしくはそれに準じた方法によって製造することもできる。また、反応スキーム 1 で示される化合物 (1) の公知の製造方法を参考例 1 として示す。

なお、本明細書中、以下の略号を用いることがある。

D1 : 重クロロホルム中の¹H-NMRにおけるピークのδ値 (ppm)、D2 : ジメチルスルホキシド-d₆中の¹H-NMRにおけるピークのδ値 (ppm)、ESI+ : イオン化法としてESIを用いて測定した質量分析におけるm/z値 (断りのない場合は[M+H]⁺)、s : 一重線 (スペクトル)、d : 二重線 (スペクトル)、t : 三重線 (スペクトル)、q : 四重線 (スペクトル)、m : 多重線 (スペクトル)。また、構造式中のCH₃SO₃Hはモノメタンスルホン酸塩であることを示し、H₂NOC-はアミノカルボニル基を示す。

[0048] なお、本明細書において、化合物の命名にACD/Name (登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.) 等の命名ソフトを使用している場合がある。

[0049] また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M NaOH水溶液は1 mol/LのNaOH水溶液であることを意味する。

[0050] 実施例 1

[0051] 第 1 工程 5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (6)) の合成
3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (13.0kg)、4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン (17.8kg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15.3kg) の2-ブタノール (105.0kg) 溶液を80℃～85℃にて1時間攪拌した。化合物 (6) の種晶 (2.6g) を加えた後、15時間、84℃～88℃にて反応を行った。22℃～30℃にて24時間熟成後、固体を濾取し、2-ブタノールで洗浄した。減圧乾燥し、5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (21.7kg) を固体として取得した。なお、本種晶は種晶を加えないで行う同様の反応条件において、室温に冷却後、固体を濾取し、2-ブタノールで洗浄し化合物 (6) を得る方法によって製造することができる。

ESI+: 458.3, 460.3

D1: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 1.62-1.78 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.28-2.74 (11H, m), 2.30 (3H, s), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 3.68-3.74 (2H, m), 5.54-5.61 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=9.2Hz), 7.51 (2H, d, J=9.2Hz), 7.67-7.73 (1H, s), 10.56 (1H, s)

[0052] 第2工程 tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (化合物 (4)) の合成

tert-ブチル (3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (17.3kg)、カリウム tert-ブトキシド (10.4kg) をテトラヒドロフラン (188.5kg) に加え、24℃にて攪拌、溶解させた。5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (21.2kg) を加え、55℃～60℃にて16時間反応した。24℃に冷却後、水 (212L) を滴下し、化合物 (4) の種晶 (4.2g) を加えた。水 (212L) を滴下後、24℃～26℃にて21時間攪拌した。固体を濾取し、テトラヒドロフランと水の混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥し、tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (25.6kg) を固体として得た。なお、本種晶は種晶を加えないで行う同様の反応条件において、室温に冷却後、水を滴下し、氷冷下攪拌した後、固体を濾取し、テトラヒドロフランと水の混合溶媒で洗浄し化合物 (4) を得る方法によって製造することができる。

ESI+: 609.4

D1: 1.20 (3H, t, J=7.4Hz), 1.47 (9H, s), 1.60-1.78 (4H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.74 (11H, m), 3.41-3.72 (6H, m), 5.27-5.37 (1H, s), 5.46-5.55 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=9.2Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.56-7.65 (1H, s), 10.51-10.62 (1H, m)

[0053] 第3工程、第4工程及び第5工程 (連続工程) 5-{[(3R)-1-アクリロイルピ

ロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (1)) の合成

tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (25.1kg)、2-プロパノール (104.8kg)、水 (107L)、濃塩酸 (27.4kg) を55℃～59℃にて3時間攪拌した。メチルイソブチルケトン (106.9kg) と2-プロパノール (41.9kg) を加え、21℃～26℃にて水酸化ナトリウム (21.1kg) と食塩 (13.4kg) の水 (134L) 溶液を滴下した。分液、有機層を取得し、6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (3)) のメチルイソブチルケトン及び2-プロパノール混合溶液として得た(第3工程)。

得られた6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミドのメチルイソブチルケトン及び2-プロパノール混合溶液に水 (134L) を加え、25℃～28℃で攪拌下、3-クロロプロパノイルクロリド (11.1kg) のメチルイソブチルケトン (42.8kg) 溶液を滴下した。25℃～28℃にて30分間攪拌後、分液、水層を取得し、有機層は水 (27L) にて洗浄した。得られた水層を合わせ5-{[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (2)) を塩化水素水溶液として得た (第4工程)。

得られた5-{[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミドの塩化水素水溶液に2-プロパノール (209.6kg) を加え、攪拌下、内温23℃～25℃にて水酸化ナトリウム (7.0kg) の水 (80L) 溶液を滴下した。25℃にて10分間反応後、26℃にて水 (187L) と化合物 (

1) の種晶 (13.4g) を加えた。24℃～27℃にて2時間攪拌後、0℃～5℃に冷却し、14時間攪拌した。固体を濾取し、2-プロパノールと水の混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥し、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-(4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (20.4kg) を固体として得た (第5工程)。なお、本種晶は種晶を加えないで行う一連の同様の反応条件において、3-クロロプロパノイルクロリドを加える前では分液操作を行わず、最後の工程において分液操作を行い、得られた有機層に氷冷下、水を加え攪拌した後、固体を濾取し、2-プロパノールと水の混合溶媒で洗浄し化合物 (1) を得る方法によって製造することができる。

また、第3工程及び第4工程においてそれぞれ化合物 (3) 及び化合物 (2) を単離せずに次の工程に使用しているが、一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的の化合物であることを確認した。以下に化合物 (3)、(2) 及び (1) の物理化学的データを記載する。

6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製品) (化合物 (3))

ESI+: 509.2

D1: 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 1.90-2.03 (3H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.74 (13H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.08-3.22 (3H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 5.21-5.29 (1H, s), 5.40-5.48 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=7.2Hz), 7.48 (2H, d, J=7.2Hz), 7.51-7.58 (1H, s), 10.58 (1H, s)

5-{[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製品) (化合物 (2))

ESI+: 599.1

D2: 1.16 (3H, t, J=7.4Hz), 1.43-1.55 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.11-2.40 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.40-2.86 (12H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 3.54-3.88 (7H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.53-7.62 (1H, s), 7.81-7.90 (1H, s), 10.94-11.02 (1H, m)

5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (1))

ESI+: 563.5

D1: 1.15-1.29 (3H, m), 1.56-1.75 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.10-2.74 (15H, m), 2.29 (3H, s), 3.63-3.96 (6H, m), 5.25-5.34 (1H, s), 5.51-5.60 (1H, s), 5.69-5.77 (1H, m), 6.31-6.52 (2H, m), 6.87-6.96 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.53-7.62 (1H, s), 10.53-10.60 (1H, m)

[0054] 第6工程 5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩 (化合物 (9)) の合成

アセトン (62.6kg)、精製水 (20L)、メタンスルホン酸 (3.05kg) の混合液に、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (19.87kg) を加え、46℃にて溶解した。溶液を濾過後、アセトン (12.5kg) と精製水 (4L) の混合溶媒を加え、さらにアセトン (140.9kg) を45℃～48℃にて滴下した。42℃～45℃にて1時間攪拌後、化合物 (9) の種晶 (4.0g) を加え、44℃～47℃にて8時間攪拌した。アセトン (140.9kg) を46℃～47℃にて滴下後、20℃～30℃にて32時間攪拌した。固体を濾取し、アセトンと水の混合溶媒で洗浄後、アセトンで洗浄した。減圧乾燥し、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジ

ン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩 (18.37kg) を固体として得た。

ESI+: 563.5

D2: 1.12 (3H, t, J=7.6Hz), 1.35-1.46 (2H, m), 1.70-1.89 (2H, m), 2.09-3.06 (18H, m), 2.26 (3H, s), 3.25-3.48 (1H, m), 3.54-3.93 (5H, m), 5.43-5.52 (1H, m), 5.59-5.68 (1H, m), 6.08-6.14 (1H, m), 6.46-6.65 (1H, m), 6.86-6.98 (2H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.79-7.86 (1H, s), 8.90-9.30 (1H, m), 10.90-11.02 (1H, m)

[0055] 実施例 2

[0056] 第 1 工程 5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (6)) の合成
3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (34.0kg)、4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン (44.5kg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (39.9kg)、2-ブタノール (274.7kg) を 83°C~86°C にて 1 時間攪拌した。化合物 (6) の種晶 (7g) を加えた後、20 時間、85°C~86°C にて反応を行った。2-ブタノール (82.4kg) とジメチルスルホキシド (486.2kg) の混合溶媒を加え、84°C~85°C で 2 時間攪拌後、冷却し 20°C~30°C で 19 時間攪拌した。固体を濾取し、ジメチルスルホキシド、2-ブタノールで洗浄した。減圧乾燥し、5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (55.7kg) を固体として取得した。

[0057] 第 2 工程 tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (化合物 (4)) の合成
tert-ブチル (3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (67.8kg)、テトラヒドロフラン (491.6kg) に、カリウム tert-ブトキシド (40.2kg) を加え、24°C~25°C にて 30 分間攪拌した。続いて、5-クロロ-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-

-カルボキサミド (55.3kg)、テトラヒドロフラン (196.6kg) を加え、55℃～62℃にて17時間反応した。26℃に冷却後、水 (277L) を滴下し、化合物 (4) の種晶 (111g) を加え25℃～26℃にて5時間攪拌した。続いて、水 (691L) を滴下後、22℃～25℃にて21時間攪拌した。固体を濾取し、テトラヒドロフランと水の混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥し、粗製tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (65.1kg) を固体として得た。

得られた粗製tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (63.4kg)、2-ブタノール (512.3kg) を40℃～47℃で5時間攪拌した。冷却し0℃～5℃にて14時間攪拌した。固体を濾取し、3.5℃に冷却した2-ブタノールで洗浄した後、減圧乾燥しtert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (63.2kg) を得た。

[0058] 第3工程 6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (3)) の合成

tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (59.8kg)、エタノール (283.1kg)、35%-37%塩酸 (61.4kg)、水 (239L) を55℃～61℃で5時間攪拌した。49℃に冷却し水酸化ナトリウム (23.6kg) の水 (239L) の溶液を加えた。1M水酸化ナトリウム水溶液でpHを11に調整し、化合物 (3) の種晶 (120g) を加え、44℃～45℃で4時間攪拌した。続いて、水 (837L) を滴下後、30℃に冷却し水酸化ナトリウム (2.0kg) の水 (60L) の溶液を加え、23℃～29℃で3時間攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥し6-エチル-3-{4-[4-(4-メ

チルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (49.0kg) を得た。

[0059] 第4工程及び5工程 (連続工程) 5-[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (1)) の合成 6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (48.4 kg)、N,N-ジメチルホルムアミド (457.4kg)、テトラヒドロフラン (215.1kg) を -8℃ に冷却し、3-クロロプロパノイルクロリド (15.7kg) のテトラヒドロフラン (107.6kg) の溶液を滴下後、-8℃ で3時間攪拌し、5-[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (2)) のN,N-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフラン溶液として得た (第4工程)。

得られた5-[(3R)-1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピラジン-2-カルボキサミドのN,N-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフラン溶液に、テトラヒドロフラン (107.6kg)、DBU (49.3kg) を加え、5℃ ~ 11℃ で18時間攪拌した。35%-37%塩酸 (5.7kg)、水 (145L) を加え、20℃ に加温し化合物 (2) の種晶 (97g) を加えた後、20℃ ~ 23℃ にて16時間攪拌した。続いて、水 (920L) を加え、22℃ ~ 24℃ で1時間攪拌した後、炭酸水素カリウム (32.2kg) の水 (145L) の溶液を加え、5℃ ~ 7℃ で9時間攪拌した。固体を濾取し、アセトンと水の混合溶媒で洗浄した後、減圧乾燥して粗製5-[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (50.0kg) を得た。

得られた粗製5-[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ア

ミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (49.7kg)、アセトン (58.7kg)、テトラヒドロフラン (331.4kg) を47℃にて溶解した。活性炭 (5.0kg)、アセトン (39.2kg) を加え、48℃～50℃で1時間攪拌した。活性炭を濾去し、濾液にアセトン (58.7kg)、テトラヒドロフラン (22.1kg)、水 (149L)、化合物 (1) の種晶 (99g) を加え、45℃～48℃で1時間攪拌した。続いて、水 (746L) を滴下し、44℃～45℃で1時間攪拌した。冷却し23℃～30℃で13時間攪拌した。固体を濾取し、アセトンと水の混合溶媒で洗浄した後、減圧乾燥して5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (47.7kg) を得た (第5工程)。

なお、第4工程において化合物 (2) を単離せずに次の工程に使用しているが、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の保持時間により目的の化合物であることを確認している。(「保持時間=21分; 実施例1で得た化合物 (2) の保持時間=21分」, 「HPLC測定条件; 検出器 (紫外吸光光度計, 測定波長210nm), カラム (YMC-Triart C18, 内径4.6mm, 長さ150mm, 粒径3μm, ワイエムシィ製), カラム温度 (40℃), 流量 (毎分1.2mL), 移動相A (45mmol/L過塩素酸水溶液), 移動相B (アセトニトリル), 移動相の送液条件 (0～29分: 移動相A 85→55% 移動相B 15→45%, 29～37分: 移動相A 55→10% 移動相B 45→90%, 37～39分: 移動相A 10% 移動相B 90%, 39～40分: 移動相A 10→85% 移動相B 90→15%, 40～45分: 移動相A 85% 移動相B 15%)」)

[0060] 第6工程 5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩 (化合物 (9)) の合成

5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (42.4kg)、アセトン (968.9kg)、ジメチルスルホキシド (209.9kg) を53℃にて溶解した。溶液を濾過後、アセトン (66.8kg)、メ

タンスルホン酸 (7.02kg) のアセトン (66.8kg) 溶液を20%分滴下後、化合物 (9) の種晶 (42g) を加えた。続いて、残りのメタンスルホン酸のアセトン溶液を滴下し、アセトン (33.4kg) を加えた後、55℃で30分間攪拌した。冷却し22℃～30℃で1時間攪拌した。固体を濾取し、アセトンで洗浄した後、減圧乾燥して5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩 (47.4kg) を得た。

[0061] 参考例 1

[0062] 第 1 工程 tert-ブチル (3R)-3-[(5-カルバモイル-6-クロロ-3-エチルピラジン-2-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシラート (化合物 (10)) の合成

tert-ブチル (3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (2600mg) と N,N-ジメチルホルムアミド (60mL) の混合液に氷冷下、55%油性水素化ナトリウム (540mg) を加え、1時間半攪拌した。反応液に氷冷下、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (3000mg) を加え、さらに30分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、tert-ブチル (3R)-3-[(5-カルバモイル-6-クロロ-3-エチルピラジン-2-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシラート (855mg) を固体として得た。

[0063] 第 2 工程 tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート (化合物 (4)) の合成

tert-ブチル (3R)-3-[(5-カルバモイル-6-クロロ-3-エチルピラジン-2-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシラート (90mg)、4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン (210mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (140 μL)、N-メチルピロリドン (500 μL) の混合物を、マイクロウェー

ブ反応装置 (Viotage社) を用いて150℃で2時間反応させた。反応混合物を放冷後、水、ジイソプロピルエーテルを加え、不溶物を濾取し、tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート(101mg)を固体として得た。

[0064] 第3工程 6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (3)) の合成

tert-ブチル (3R)-3-{[5-カルバモイル-3-エチル-6-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-イル]オキシ}ピロリジン-1-カルボキシラート(330mg)のジクロロメタン(5mL)溶液にトリフルオロ酢酸(4mL)を0℃で加え、2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水) にて精製し、6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド(174mg)を得た。

[0065] 第4工程 5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 (1)) の合成

6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]ピラジン-2-カルボキサミド(174mg)のクロロホルム(20mL)溶液に氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(390 μ L)、塩化アクリロイル(130 μ L)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水）にて精製し、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(159mg)を得た。

[0066] 第5工程 5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩（化合物（9））の合成

アセトニトリル(3mL)と5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(100mg)の混合液を50℃に加熱し、2M メタンスルホン酸水溶液(80 μ L)を加えた。混合液を50℃で30分間撹拌した後、室温で20時間撹拌した。析出した固体を濾取し、50℃で6時間減圧乾燥し、5-{[(3R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル]オキシ}-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド モノメタンスルホン酸塩(97mg)を固体として得た。

[0067] 以下に本発明の効果を示す。

[0068] 実施例1における各工程の収率、及び通算収率を表1に示す。

[0069] [表1]

	第1工程	第2工程	第3～第5工程	第6工程	全工程の通算
収率	80%	91%	83%	79%	47.7%

[0070] 実施例2における各工程の収率、及び通算収率を表2に示す。

[0071] [表2]

	第1工程	第2工程	第3工程	第4～第5工程	第6工程	全工程の通算
収率	79%	83%	98%	82%	96%	50.6%

[0072] また、参考例1における各工程の収率、及び通算収率を表3に示す。

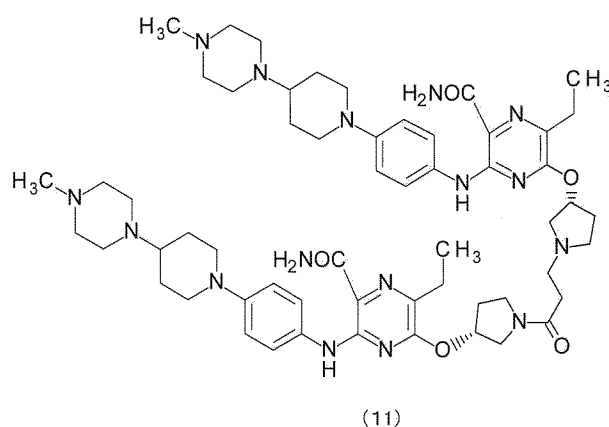
[0073]

[表3]

	第1工程	第2工程	第3工程	第4工程	第5工程	全工程の通算
収率	17%	68%	63%	83%	83%	5.0%

[0074] 本発明の製造方法（反応スキーム2における実施例1及び実施例2）は、公知の製造方法（反応スキーム1における参考例1）とは異なり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製工程を含まないことから、医薬品としての工業的生産に好適であることが期待される。特に、参考例1では、第4工程において、アシル化剤として塩化アクリロイルを用いることで目的の化合物（1）にもう一分子化合物（3）がマイケル付加した化合物（11）が副生し、化合物（11）をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで除去する必要があったが、本発明では、塩化アクリロイルの代わりに3-クロロプロパノイルクロリドを使用する事で副生成物の生成を回避し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を不要とした。従ってシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用することによる作業の煩雑さが回避できるだけでなく、コスト面でも優れた製造方法であることが期待される。

[0075] [化12]



[0076] また、本発明の製造方法（実施例2）では、第3工程において反応溶媒を実施例1で用いた2-プロパノールからエタノールに変更することにより、これまで連続反応で行っていた化合物（3）を容易に単離することが可能となった。また、第5工程において化合物（1）の精製操作の過程で、一旦粗生

成物をアセトン及びテトラヒドロフランに溶解し、活性炭を加え攪拌、ろ過操作を行うことを追加することにより、構造不明の不純物を除去することが可能となった。また、第6工程において溶媒としてアセトン及び水に変えて、アセトン及びジメチルスルホキシドを用いることにより、実施例1と比較して高い収率で化合物(9)を得ることが可能となった。

[0077] また、本発明の製造方法(実施例1及び実施例2)は公知の製造方法(参考例1)と比較して、格段に通算収率が高いことが確認された。特に参考例1の第1工程で行う化合物(5)の導入を、本発明では化合物(8)に化合物(7)を導入し、化合物(6)とした後に化合物(5)を導入することで、高い収率を獲得することが可能となることが確認された。

[0078] 以上から、本発明の製造方法は公知の製造方法と比較して、工業的に優れた製造方法となり得ることが期待される。特に、本発明の製造方法により、高い通算収率を達成することが可能となることが期待される。

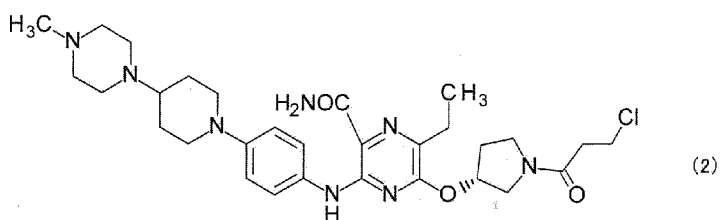
産業上の利用可能性

[0079] 本発明によって、高収率かつ低コストであり、医薬品としての工業的生産に好適な、化合物(1)及びそのモノメタンサルホン酸塩の製造方法、及びその製造方法において有用な合成中間体が提供されうる。

請求の範囲

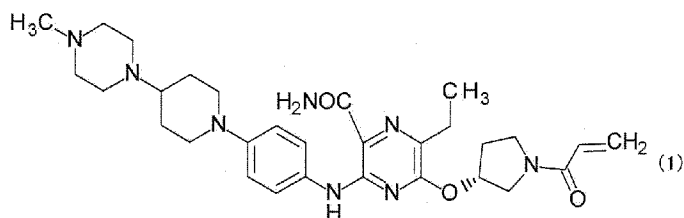
[請求項1] 式 (2)

[化3]



の化合物又はその塩に、塩基を作用させて脱塩化水素反応に付すことを特徴とする式 (1)

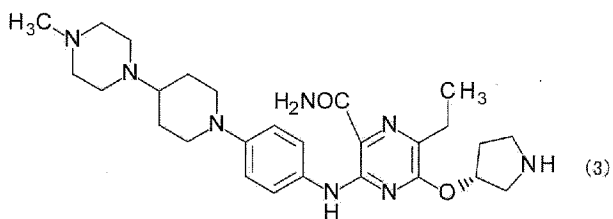
[化1]



の化合物又はその塩の製造方法。

[請求項2] 式 (2) の化合物又はその塩が、式 (3)

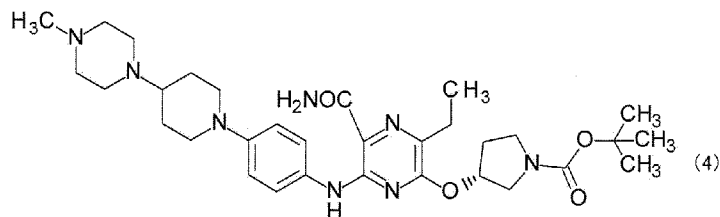
[化4]



の化合物又はその塩に、3-クロロプロパノイルクロリドを作用させてアシル化反応に付すことを特徴とする製造方法により製造されたものである、請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] 式 (3) の化合物又はその塩が、式 (4)

[化5]

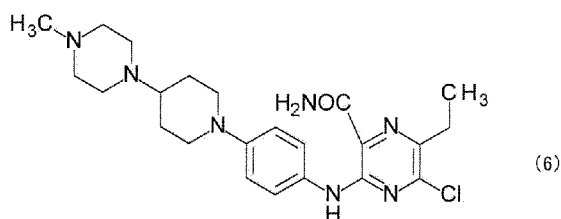


の化合物又はその塩を、脱保護反応に付すことを特徴とする製造方法
により製造されたものである、請求項2に記載の製造方法。

[請求項4]

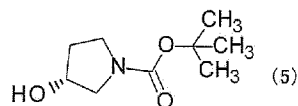
式(4)の化合物又はその塩が、式(6)

[化6]



の化合物又はその塩に、式(5)

[化7]

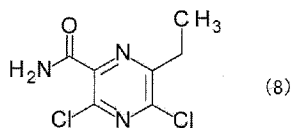


の化合物又はその塩を作用させて芳香族求核置換反応に付すことを特
徴とする製造方法により製造されたものである、請求項3に記載の製
造方法。

[請求項5]

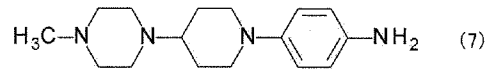
式(6)の化合物又はその塩が、式(8)

[化8]



の化合物又はその塩に、2-ブタノール中、塩基存在下、式(7)

[化9]

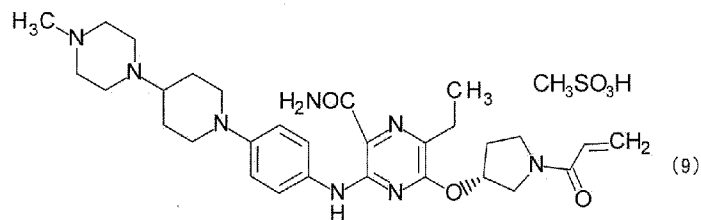


の化合物又はその塩を作用させて、80℃～90℃にて芳香族求核置換反応に付すことを特徴とする製造方法により製造されたものである、請求項4に記載の製造方法。

[請求項6]

請求項1～5のいずれかに記載の方法で製造された式(1)の化合物又はその塩に、メタンスルホン酸を作用させてモノメタンスルホン酸塩を形成することを特徴とする式(9)の化合物の製造方法。

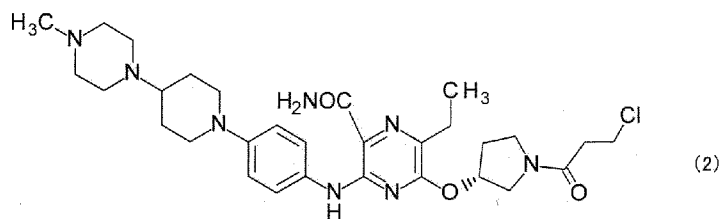
[化10]



[請求項7]

式(2)

[化3]



の化合物又はその塩。

[請求項8]

請求項1に記載の製造方法であって、式(1)の化合物の粗製体を含む溶液を活性炭で処理することにより、該粗製体に含まれる不純物の一部を除去する工程を含む製造方法。

[請求項9]

請求項6に記載の製造方法であって、反応溶媒としてアセトンとジメチルスルホキシドの混合溶媒を用いることを特徴とする製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/052229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)n, A61P35/00(2006.01)n

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)

C07D401/14, A61K31/497, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/108754 A1 (Astellas Pharma Inc.), 25 July 2013 (25.07.2013), paragraph [0255]; table 105 & US 2014/0323463 A1 paragraphs [0471] to [0474]; table 105	1-9
A	JP 57-54177 A (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 31 March 1982 (31.03.1982), page 7, upper left column, line 11 to upper right column, line 3; example 14 (Family: none)	1-9
A	JP 8-333333 A (Kaneka Corp.), 17 December 1996 (17.12.1996), paragraph [0009] (Family: none)	1-9

☐ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 March 2016 (18.03.16)

Date of mailing of the international search report
29 March 2016 (29.03.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/14(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)n, A61P35/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/14, A61K31/497, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2013/108754 A1 (アステラス製薬株式会社) 2013.07.25, 段落[0255], 表 105 & US 2014/0323463 A1, 段落[0471]-[0474], Table 105	1-9
A	JP 57-54177 A (帝国臓器製薬株式会社) 1982.03.31, 第7頁左上欄第11行-右上欄第3行、実施例14 (ファミリーなし)	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.03.2016

国際調査報告の発送日

29.03.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山本 昌広

4 P

6287

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 8-333333 A (鐘淵化学工業株式会社) 1996.12.17, 段落 [0 0 0 9] (ファミリーなし)	1 - 9