

(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2008-516005

(P2008-516005A)

(43) 公表日 平成20年5月15日(2008.5.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 249/08 (2006.01)	C O 7 D 249/08 5 3 4	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2008-503298 (P2008-503298)	(71) 出願人	505216117
(86) (22) 出願日	平成18年7月6日 (2006.7.6)		シコール インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月5日 (2007.3.5)		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 6
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/026980		1 8, アーバイン, ヒューズ 1 9
(87) 国際公開番号	W02007/100346	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成19年9月7日 (2007.9.7)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/697, 217	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成17年7月6日 (2005.7.6)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レトロゾールの改良された調製方法

(57) 【要約】

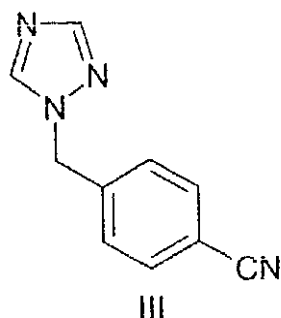
本発明は、中間段階で 4-[1-(1, 3, 4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル不純物の除去を伴わないで、高純度のレトロゾールの高収率の調製方法を提供する。本発明はまた、最初の段階の間、不純物 4-[1-(1, 3, 4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリルの形成が最少にされる、レトロゾールの合成方法を提供する。この方法においては、4-(ハロメチル)ベンゾニトリルが、1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩と反応され、不純物の形成が低められる。好ましくは、調製は、ワンポット方法として行われる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



10

で表される 4-[1-(1,2,4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル (中間体II I) の調製方法であって、4-(ハロメチル)ベンゾニトリルと、1H-1,2,4-トリアゾールの塩、及びジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン及びそれらの混

20

【請求項 2】

前記 4-(ハロメチル)ベンゾニトリルが、4-(クロロメチル)ベンゾニトリル、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル、又は 4-(ヨードメチル)ベンゾニトリルである請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記 4-(ハロメチル)ベンゾニトリルが、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリルである請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記 1H-1,2,4-トリアゾールの塩が、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の方法。

30

【請求項 5】

前記 1H-1,2,4-トリアゾールの塩が、1,2,4-トリアゾリルナトリウム又は 1,2,4-トリアゾリルカリウムである請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記溶媒がジメチルアセトアミドである請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

前記溶媒が N-メチル-2-ピロリドンである請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の方法。

40

【請求項 8】

前記中間体 III が、約 30℃ 以下の温度で調製される請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

前記温度が約 -20℃～約 0℃ である請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

二相系において中間体 III から不純物を抽出することをさらに含んで成る請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】

前記二相系において、水性相及び水不混和性相を含んで成り、前記水不混和性相が C₅～

50

C₁₂の線状、枝分れ鎖の、又は環状の飽和及び芳香族炭化水素を含んで成る請求項10記載の方法。

【請求項 1 2】

前記水不混和性相が、トルエン、ベンゼン及びヘキサンから成る群から選択された少なくとも1つの炭化水素を含んで成る請求項11記載の方法。

【請求項 1 3】

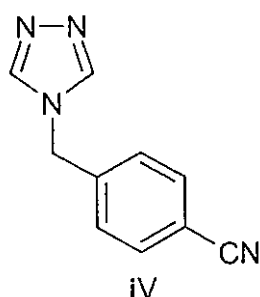
前記水不混和性相がトルエンを含んで成る請求項11記載の方法。

【請求項 1 4】

下記式：

【化 2】

10



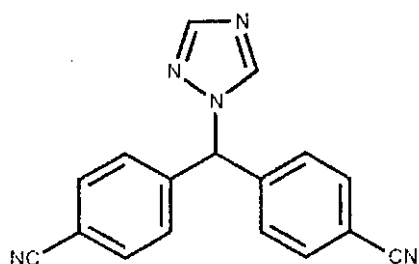
20

で表される異性体IVが、約10重量%以下の量で得られる請求項1～13のいずれか1項記載の方法。

【請求項 1 5】

下記式：

【化 3】



30

で表されるレトロゾール (letrozole) の調製方法であって、4-[1-(1, 2, 4-トリアゾール)メチル]ベンゾニトリル (中間体III)；4-ハロベンゾニトリル；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン及びそれらの混合物から成る群から選択された有機溶媒；並びにナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基とを一緒にすることを含んで成る方法。

40

【請求項 1 6】

前記塩基が、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである請求項15記載の方法。

【請求項 1 7】

前記4-ハロベンゾニトリルが、4-フルオロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル及び4-ブロモベンゾニトリルから選択される請求項15又は16記載の方法。

50

【請求項 18】

前記 4-ハロベンゾニトリルが 4-フルオロベンゾニトリルである請求項17記載の方法。

【請求項 19】

前記反応が、極性非プロトン性溶媒の存在下で行われる請求項15～18のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】

前記溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン及びそれらの混合物から成る群から選択される請求項19記載の方法。

10

【請求項 21】

前記溶媒が、任意にはTHF又はジメチルホルムアミドと混合して、ジメチルアセトアミド及びN-メチル-2-ピロリドンから成る群から選択される請求項20記載の方法。

【請求項 22】

前記塩基が、4-[1-(1, 2, 4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル(中間体III)及び4-ハロベンゾニトリルの混合物に添加される請求項15～21のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 23】

前記塩基が滴加される請求項22記載の方法。

【請求項 24】

前記塩基が、約0.077～約0.0077モル/分/モル中間体III の割合で添加される請求項23記載の方法。

20

【請求項 25】

レトロゾールの調製方法であって、

(a) 請求項 1～11のいずれか 1 項記載の方法に従って 4-[1-(1, 2, 4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル(中間体III)を調製し、そして

(b) 中間体III をレトロゾールに転換することを含んで成る方法。

【請求項 26】

請求項12～21のいずれか 1 項記載の方法により、前記中間体III をレトロゾールに添加することをさらに含んで成る請求項25記載の方法。

30

【請求項 27】

前記段階(a)における 4-(ハロメチル)ベンゾニトリルが 4-(ブロモメチル)ベンゾニトリルであり、そして前記段階(b)における 4-ハロベンゾニトリルが 4-フルオロベンゾニトリルである請求項25記載の方法。

【請求項 28】

段階(a)及び(b)が、中間体III の単離を伴わないで 1つのポットにおいて行われる請求項25～27のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 29】

前記レトロゾールを結晶化することをさらに含んで成る請求項15～28のいずれか 1 項記載の方法。

40

【請求項 30】

前記レトロゾールが、水及び水混和性溶媒の混合物から結晶化される請求項29記載の方法。

【請求項 31】

前記水混和性溶媒が、ジメチルホルムアミド、アセトン、メチルピロリドン又はジメチルアセトアミド、及びそれらの混合物から成る群から選択される請求項30記載の方法。

【請求項 32】

還元剤の存在下でレトロゾールを活性炭により脱色することをさらに含んで成る請求項15～31のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 33】

50

還元剤の存在下で活性炭によりレトロゾールを処理することを含んで成る、レトロゾールの脱色方法。

【請求項 3 4】

前記還元剤がメタ亜硫酸水素ナトリウムである請求項33記載の方法。

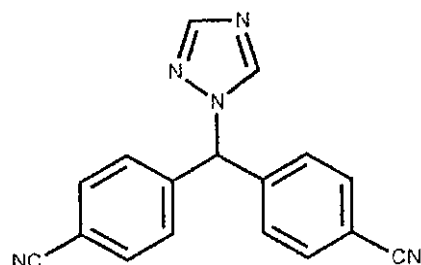
【請求項 3 5】

レトロゾールの製造のための方法への請求項 1 ～11のいずれか1項記載の方法の使用。

【請求項 3 6】

下記式：

【化 4】



10

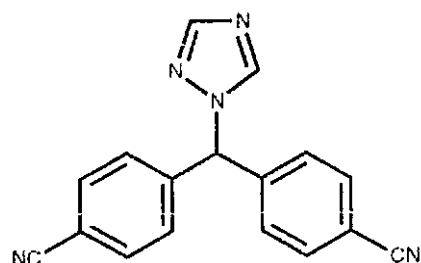
20

で表されるレトロゾールの調製方法であって、4-（ハロメチル）ベンゾニトリルと1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩とを反応させ、4-[1-（1, 2, 4-トリアゾリル）メチル]ベンゾニトリル（中間体III）を形成し、得られる中間体III を単離し、前記単離された中間体III と4-ハロベンゾニトリルとを一緒にし、そしてナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基を添加し、レトロゾールを形成することを含んで成る方法。

【請求項 3 7】

下記式：

【化 5】



30

40

で表されるレトロゾールの調製方法であって、4-（ハロメチル）ベンゾニトリルと1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩とを反応させ、4-[1-（1, 2, 4-トリアゾリル）メチル]ベンゾニトリル（中間体III）を形成し、得られる中間体III と4-ハロベンゾニトリルとを一緒にし、そしてナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基を添加し、レトロゾールを形成し、ここで前記中間体III が4-ハロベンゾニトリルとのその反応の前、単離されないことを含んで成るワン

50

ーポット方法。

【請求項 38】

前記得られる中間体III と、4-ハロベンゾニトリルとを、ジメチルアセトアミドの溶媒下で一緒にすることをさらに含んで成り、ここで前記塩基がナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである請求項36記載の方法。

【請求項 39】

前記得られる中間体III と、4-ハロベンゾニトリルとを、ジメチルアセトアミドの溶媒下で一緒にすることをさらに含んで成り、ここで前記塩基がt-ブトキシドである請求項36記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

発明の分野：

本発明は、レトロゾール及びその中間体の改良された調製方法に向けられる。

【背景技術】

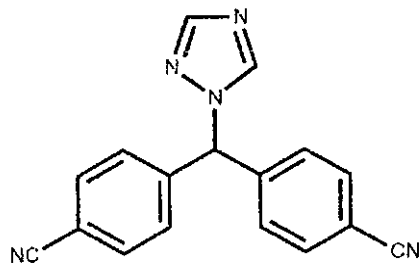
【0002】

発明の背景：

下記化学構造：

【化1】

20



30

【0003】

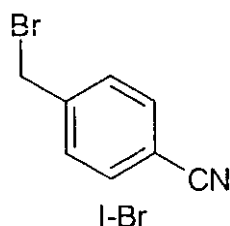
で表されるレトロゾール、すなわち 4,4'-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチレン)ビスベンゾニトリルは、アロマトラーゼインヒビターであり、抗エストロゲン療法に続いて、疾病進行の閉経後女性における進行した乳癌の最初の系統的処理のために使用され、そしてタモキシフェンによる5年間の処理を受けた閉経後女性のためにアメリカ合衆国において許容されている。他のアロマトラーゼインヒビターに関しては、レトロゾールは、エストロゲンの形成における酵素アロマトラーゼの作用を阻害する。

【0004】

アメリカ特許第4,978,672号（'672特許）は、下記式：

【化2】

40

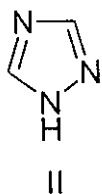


50

で表される 4-（ブロモメチル）ベンゾニトリルI-Brと、下記式：

【0005】

【化3】

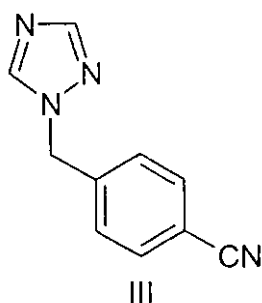


10

で表される 1H-1, 2, 4-トリアゾールIIとを反応せしめ、下記式：

【0006】

【化4】



20

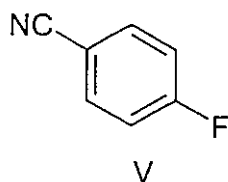
【0007】

で表される 4-[1-(1, 2, 4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリルIIIを得、次にカラムクロマトグラフィーにより精製し、そして続いて、下記式：

30

【0008】

【化5】



40

【0009】

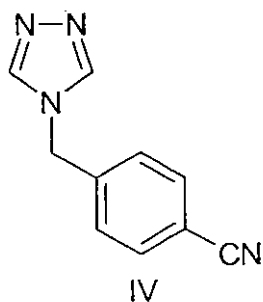
で表される 4-フルオロベンゾアセトニトリルVとの反応により、レトロゾールに転換する、レトロゾールの合成を記載している。

【0010】

国際出願番号WO2004/076409号（WO '409）によれば、化合物IIIは、レトロゾールへの転換の前、'672特許におけるカラムクロマトグラフィーにより精製される。なぜならば、それは、下記式：

【0011】

【化 6】



10

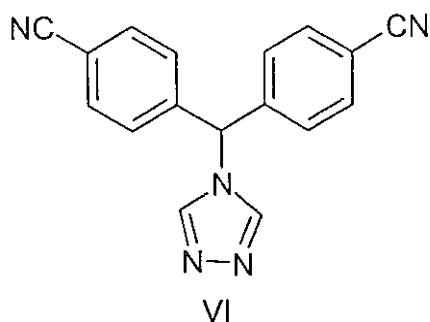
【0012】

で表される 4-[1-(1,3,4-トリアゾール)メチル]ベンゾニトリルIVにより汚染されるからである。WO'409号は、化合物III が約20~40%の化合物IVにより汚染されることを開示している。WO'409号はさらに、化合物III と化合物Vとの反応が不純物（化合物IV）の除去なしに、行われる場合、その不純物は、USP Official Monographs, 28, 1112-1113 (2005) により0.3%に制限される、レトロゾール関連化合物Aとしても知られている、下記式：

20

【0013】

【化 7】



30

【0014】

で表される 4,4'-(1H-1,3,4-トリアゾール-1-イルメチレン)ビスベンゾニトリルVIに転換されることを言及している。化合物III の精製のためのこの必要性は、'672特許の方法を退屈にし、そして商業的につまらないものにする。

【0015】

40

WO'409号は、アミノ置換されたトリアゾールを用いることにより化合物IVの形成を回避する他の方法を記載している。しかしながら、この方法は、危険なジアゾ中間体の形成を包含する、アミノ置換基を除去する追加の段階を必要とする。従って、この方法はまた、商業的規模での使用のために所望されない。

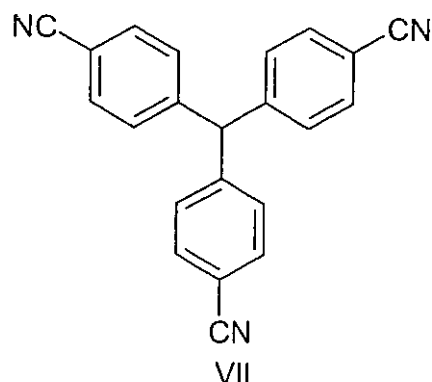
【0016】

アメリカ特許第5,352,795号は、化合物III と化合物Vとの反応がこの特許に開示される方法に従って行われる場合、競争性副反応が、4-フルオロベンゾニトリルV、4-トリニトリル、レトロゾールの調製のための4-(プロモメチル)ベンゾニトリル出発材料の不純物、及びナトリウムト-ブトキシド間で生じ、レトロゾールを汚染する有意な量の下記式：

50

【 0 0 1 7 】

【 化 8 】



10

【 0 0 1 8 】

で表される“トリス”不純物VIIの形成を導くことを開示する。さらに、その副反応は、4-フルオロベンズニトリルV反応体の一部を消費し、中間体IIIによる反応体の所望する縮合を完結するために過剰の反応体を必要とする。

20

アメリカ特許第5,280,035号は、1, 2, 4-トリアゾールと水素化ナトリウムとのジメチルホルムアミドにおける反応、5°Cでの4-(プロモメチル)ベンズニトリルの続く添加により化合物IIIを調製するための方法を記載する。所望する純度を得るために、化合物IIIはカラムクロマトグラフィーにより単離されるべきである。

【 0 0 1 9 】

アメリカ特許出願公開番号第2005/0209294号はまた、1, 2, 4-トリアゾールと4-(プロモメチル)ベンズニトリルとのジメチルホルムアミドにおける反応による化合物II Iの調製方法を記載する。化合物IIIは、96%以上の選択性を伴って結晶化により単離され、そして従って、高い%の化合物IVを含む。アメリカ特許出願公開番号第2005/0209294号の例Iにおいては、抽出が、ジメチルホルムアミドの蒸留、及びジクロロメタン及び水の添加を伴わないで行われた。有機相を、沈殿の後、割合が96/4になるよう、2種の異性体の不十分な分離を付与する。

30

【 0 0 2 0 】

従って、それぞれ、中間体III及びレトロゾールの合成において、不純物、すなわち化合物IV及び化合物VIIの形成を最少にするか又は実質的に排除する方法についての必要性が存在する。

【 発 明 の 開 示 】

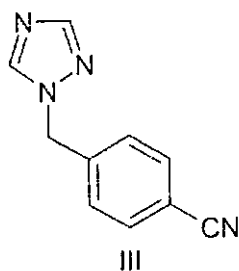
【 0 0 2 1 】

発明の要約：

本発明は、下記式：

40

【化 9】



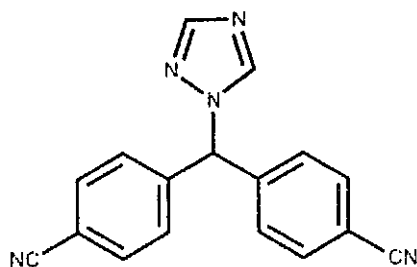
10

【0022】

で表される 4-[1-(1,2,4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル中間体IIIの調製方法、及び中間体IIIの調製を通しての下記式：

【0023】

【化10】



20

【0024】

で表されるレトロゾールの形成方法を提供する。中間体IIIの調製方法は、4-(ハロメチル)ベンゾニトリルと、1H-1,2,4-トリアゾールの塩、及びジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン及びそれらの混合物から成る群から選択された溶媒と一緒にし、それにより中間体IIIを形成することを含んで成る。

30

【0025】

本発明によれば、レトロゾールは、4-[1-(1,2,4-トリアゾール)メチル]ベンゾニトリル(中間体III)；4-ハロベンゾニトリル；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン及びそれらの混合物から成る群から選択された有機溶媒；並びにナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基と一緒にすることを含んで成る方法により調製され得る。

40

【0026】

本発明によれば、レトロゾールはまた、4-(ハロメチル)ベンゾニトリルと1H-1,2,4-トリアゾールの塩とを反応させ、4-[1-(1,2,4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル(中間体III)を形成し、得られる中間体IIIを単離し、前記単離された中間体IIIと4-ハロベンゾニトリルと一緒にし、そしてナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基を添加し、レトロゾールを形成することを含んで成る方法により調製され得る。

【0027】

50

本発明によれば、レトロゾールはまた、4-(ハロメチル)ベンズニトリルと1H-1,2,4-トリアゾールの塩とを反応させ、4-[1-(1,2,4-トリアゾリル)メチル]ベンズニトリル(中間体III)を形成し、得られる中間体IIIと4-ハロベンズニトリルとを一緒にし、そしてナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基を添加し、レトロゾールを形成し、ここで前記中間体IIIが4-ハロベンズニトリルとのその反応の前、単離されないことを含んで成るワンポット方法により調製され得る。

本発明はまた、還元剤の存在下でレトロゾールを活性炭により処理することを含んで成る、レトロゾールの脱色方法を提供する。

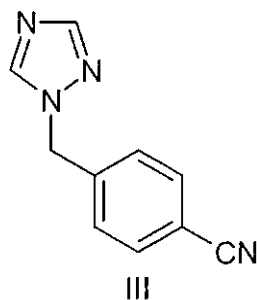
【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

発明の特定の記載：

本発明は、下記式III：

【化11】

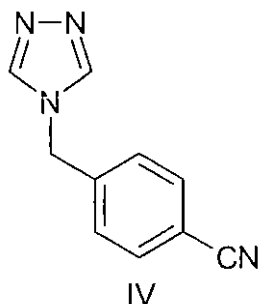


【0029】

で表されている中間体4-[1-(1,2,4-トリアゾリル)メチル]ベンズニトリルIIIを通してのレトロゾールの調製方法を提供し、前記中間体は、不純物、例えば下記式IV:

【0030】

【化12】



【0031】

で表される異性体4-[1-(1,3,4-トリアゾリル)メチル]ベンズニトリルIVの形成を最少にする。

【0032】

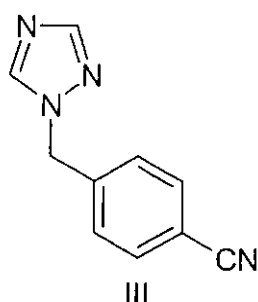
本発明の方法は、それがカラムクロマトグラフィーよりもむしろ、産業的規模の精製工程、例えば結晶化又は抽出により精製され得る十分な純度の生成物を生成するのに使用され得るので、産業規模のために適切である。非常に純粋な形、典型的には99.5%以上の薬剤が一般的に、ヒト処理のために必要とされるので、異性体の形成の制御及び容易な最終精製を兼ね備える方法が特に好都合である。産業規模によれば、少なくとも500gのバッチ、より好ましくは少なくとも約1kgのバッチを生成する工程を意味する。

【0033】

1つの態様においては、本発明は、4-(ハロメチル)ベンゾニトリルと、1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩、及びジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン及びそれらの混合物から成る群から選択された溶媒とを一緒にすることによる、下記式：

【0034】

【化13】



【0035】

で表される4-[1-(1, 2, 4-トリアゾリル)メチル]ベンゾニトリル(中間体II I)の調製方法を提供する。

【0036】

1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩は、金属塩、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩、好ましくは1, 2, 4-トリアゾリルリチウム、1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム又は1, 2, 4-トリアゾリルカリウム、より好ましくは1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム又は1, 2, 4-トリアゾリルカリウムであり得る。

有用な4-(ハロメチル)ベンゾニトリルは、4-(クロロメチル)ベンゾニトリル、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル、又は4-(ヨードメチル)ベンゾニトリルを包含し、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリルが最も好ましい。

【0037】

4-(ハロメチル)ベンゾニトリル及び1H-1, 2, 4-トリアゾール塩は好ましくは、約1:1~約1:2、好ましくは約1:1~約1:1.1のモル比のハロニトリル:トリアゾール塩で使用される。

溶媒は好ましくは、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの量に基づいて、約10~約50重量部の量で使用される。反応がジメチルアセトアミドにおいて行われる場合、得られる異性体IV不純物の量は、反応がジメチルホルムアミドにおいて行われる場合に得られる量の半分である。好ましくは溶媒はジメチルアセトアミドである。

【0038】

出発材料は、種々の態様で組合され得る。好ましい態様においては、4-(ハロメチル)ベンゾニトリルは、ジメチルアセトアミド及び1H-1, 2, 4-トリアゾール塩の混合物に少しずつ添加される。前記工程は好ましくは、約30℃以下、より好ましくは約5℃以下、及び最も好ましくは約0℃以下の温度で行われる。特に好ましい温度は、約-20℃~

約0℃である。

【0039】

上記で言及されるように、この工程は、産業規模のために適切な精製工程が中間体IIIをさらに精製するために使用され得るような純度を有する中間体IIIの入手を可能にする。例えば、得られる中間体IIIはさらに、水性相及び水不混和性相を包含する抽出工程により精製され得る。

【0040】

水不混和性相は好ましくは、 $C_5 \sim C_{12}$ 、より好ましくは $C_6 \sim C_{10}$ の線状、枝分れ鎖の、又は環状の飽和及び芳香族炭化水素、例えばトルエン、ベンゼン、ヘキサンを含む。好ましくは、水不混和性相はトルエンを含む。中間体IIIの抽出のために適切な水不混和性溶媒は、中間体IIIよりもわずかにより極性であり、そしてより好ましくは、不混和性溶媒においてよりも水においてより溶解性である、異性不純物IVに関して、選択的溶解性を有すべきである。従って、溶媒は、それらの化合物のために非常に強い溶媒であるべきではない。好ましくは暖められ、そして水の塩化に関連するトルエンが、この抽出のために好ましい溶媒であり、沈殿の後、その比率は98.5/1.5である。

【0041】

アメリカ特許出願公開番号2005/0209294号に開示される方法の再現は、結晶化が異性体の除去においてまったく無効果であり、そして異性体の低下が、抽出相の間のみ達成される(約10%~約5%)ことを示した。開示される抽出(ジメチルホルムアミン/ジクロロメタン)の低い選択性のために、わずかな量の生成物が水性相に残存し、その結果、抽出が反復的で且つ消耗的であったとしても、抽出物及び続く結晶中間物は、反応混合物のように、約10%の異性体を含む。対照的に、本発明の方法においては、トルエンは生成物を選択的に溶解し、水性相における不純物を実質的に脱離する。アメリカ特許2005/0209294号はまた、4~5%の異性体を含む中間体のUSP品質(すなわち、0.3%以下の不純物A)のレトロゾールへのいずれの転換も開示していない。このすべては純粋な中間体を使用するよう企画されている従来技術の方法に従う場合、異性体の低下はこのUSP明細書を満たすには不十分であると思われる。

【0042】

種々の不純物/中間体IIIの溶解性を操作するためには、水性相にイオン剤を添加することが可能である。1つの態様においては、水性相は塩化ナトリウムの水溶液を含む。

好ましくは、中間体IIIは、g 中間体III 当たり約15~約20mlの水不混和性溶媒、例えばトルエン、及びg 中間体III 当たり約4~約6mlの約20~約27重量%の水(又は塩化ナトリウム溶液)を用いて、少なくとも2度、抽出される。

抽出工程は好ましくは、約20~約50℃、好ましくは約40~約45℃の温度で実施される。

【0043】

2回のトルエン抽出、続くイソオクタンによる沈殿は、約98.5重量%以上の純度を有する多量の中間体IIIを単離する。さらに、その揮発性のために、存在するなら、4-トルニトリルは、濃縮の間、トルエンと共に実質的に除去される。従って、精製方法は、約80重量%以上、好ましくは約82重量%以上、より好ましくは約82~約90重量%及び最も好ましくは約83~約84重量%の収率を提供し、出発材料Iの量に基づいて、約1.5重量%以下の異性体IV不純物含有率を有する。

【0044】

本発明の方法は、粗反応混合物において約9重量%以下の異性体IVを有する、好ましくは粗反応混合物において約5重量%以下の異性体IVを有する中間体IIIをもたらす。好ましくは、中間体IIIは、抽出及び沈殿の後、約83~約84重量%の収率で得られ、出発材料Iの量に基づいて、約1.5重量%以下の異性体IVを有する。

【0045】

中間体IIIは、所望には、例えば $C_5 \sim C_{12}$ 、好ましくは $C_6 \sim C_{10}$ の芳香族又は飽和炭化水素からの結晶化により、結晶形で単離され得る。適切な溶媒の例は、トルエン及びイソオクタンの混合物、ヘキサン、ヘプタン、及びそれらの異性混合物を包含する。残留4-ト

10

20

30

40

50

ルニトリルが母液に残存する。

【0046】

中間体III はさらに、その酸性塩、例えば塩酸塩、臭酸塩又はメタン硫酸塩として精製され、さらに異性体IVの含有率を、好ましくは約0.1重量%以下に低める。しかしながら、この精製は、高レベルの異性体IVを含む中間体III は、U.S.P.必要条件、例えばレトロゾール関連の化合物Aの含有率のためのそれらの必要条件を満たすレトロゾールを形成する、レトロゾールの合成において満足して使用され得るので、商業的には必ずしも必要ではない。

【0047】

次に、本発明の方法により調製される中間体III は、レトロゾールに転換され得る。この転換は、従来技術の方法、例えばアメリカ特許第4,978,672号に開示される方法により実施され得る。

【0048】

本発明によれば、中間体III は、4-ハロベンゾニトリル；有機溶媒；及びナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド、及びそれらの混合物から成る群から選択された塩基と共に一緒にされ、レトロゾールが形成される。好ましくは、4-（ハロメチル）ベンゾニトリルは、ジメチルアセトアミド中、1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩と反応される。好ましくは、塩基はナトリウム（トリメチルシリル）アミドである。もう1つの態様においては、塩基は、特にDMFと組合して使用される、アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムt-ブトキシドである。

【0049】

本発明によれば、塩基は好ましくは、高濃度の塩基を回避する割合で添加される。より好ましくは、塩基は、約0.077～約0.0077モル/分/モル中間体III の割合で添加される。最も好ましくは、塩基は滴加される。塩基が好ましい塩基である、高濃度の塩基を回避する割合での塩基の添加は、従来技術により供給される低い着色のレトロゾールをもたらす。

【0050】

好ましい態様においては、中間体III は、4-ハロベンゾニトリル及び塩基、例えばナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド及びそれらの混合物（ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドが好ましい）と反応される。この工程は、中間体III を調製するために使用される2種の溶媒の1つと共に、1つのポットにおいて行われ得る。

1つの態様においては、4-ハロベンゾニトリルは、4-フルオロベンゾニトリルである。

【0051】

1つの態様においては、4-ハロベンゾニトリル及び中間体III は、約0.9：1～約1.1：1、好ましくは約0.95：1～約1.05：1のモル比で混合される。塩基及び中間体III は、約2：1～約3：1、好ましくは約2.1：1～約2.5：1のモル比で使用される。好ましくは、中間体III 及び4-ハロベンゾニトリルは、極性非プロトン性有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン又はそれらの混合物において反応し、ここで約10～約50mlの溶媒がg中間体III 当たり存在する。好ましくは、溶媒はジメチルアセトアミド及びN-メチル-2-ピロリドンである。

【0052】

塩基と4-ハロベンゾニトリルとの間の反応を低めるか又は排除するために、塩基が、例えば塩基を滴加することにより、高濃度の塩基を回避する割合で添加される。好ましくは、塩基は、約0.077～約0.0077モル/分/モル中間体III の割合で添加される。塩基と共に使用するための好ましい溶媒は、ジメチルアセトアミド及びN-メチル-2-ピロリドンである。

【0053】

好ましい態様においては、レトロゾールは、上記のように中間体IIIを調製し、そして中間体IIIを単離しないでワンポット方法において、滴加される、中間体IIIと4-ハロベンゾニトリル及び塩基とを直接的に反応させることを含んで成るワンポット方法により調製される。4-ハロベンゾニトリル及び中間体IIIは、約0.9:1～約1.1:1、好ましくは約0.95:1～約1.05:1のモル比で混合され、そして中間体IIIは、4-ハロベンゾニトリルとのその反応の前、単離されない。塩基及び中間体IIIは、約3:1～約2:1、好ましくは約2.1:1～2.5:1のモル比で使用される。

【0054】

好ましくは、塩基は、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物から成る群から選択され、そしてより好ましくは、塩基はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。塩基がアルコキシド、好ましくは t -ブトキシドである場合、溶媒はジメチルホルムアミドである。塩基が好ましい塩基のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである場合、溶媒はジメチルアセトアミドである。塩基は好ましくは、塩基を滴加することにより、高濃度の塩基を回避する割合で、好ましくは約0.077～約0.0077当量の塩基/分/gレトロゾールの割合で添加される。好ましくは、反応はジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランから成る群から選択された溶媒において行われる。

【0055】

最も好ましくは、塩基は、ヘキサメチルジシラザン及びナトリウムアミドから調製され得るか、又はテトラヒドロフラン中、40%溶液として購入され得るナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。4-フルオロベンゾニトリルVとナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドとの間の反応を回避するために、塩基は好ましくは、シントンの混合物に徐々に添加される(すべての既知方法は最初に、中間体IIIと4-フルオロベンゾニトリルVとの接触の前、中間体IIIのアニオンを生成する)。ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン中、ほぼ等モル量の中間体III及び4-フルオロベンゾニトリルVは、単離及び精製の後、約85重量%の収率の純粋なレトロゾールを提供する。理論的過剰の4-フルオロベンゾニトリルVは必要とされないため、塩基とのいずれかの副反応も無視できると思われる。

【0056】

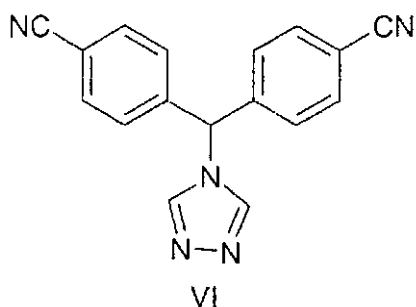
塩基は、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヘキシルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、アルコキシド及びそれらの混合物の1つであり、そしてワンポット方法において滴加される場合、その得られるレトロゾールは薄い着色のレトロゾールであり、そして従来技術の方法により調製された黄色のレトロゾールよりも有意に薄く着色される。リチウムジイソプロピルアミドを使用する場合、約99.7重量%の純度を有するレトロゾールが、75重量%の収率で得られる。その合成の生成物は、カリウム t -ブトキシドを用いて製造された生成物よりも薄く着色される。生成物が着色される場合、それは典型的には、淡黄色である。

【0057】

塩基としてナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを用いて生成されるレトロゾールは、従来技術の方法により調製されたレトロゾールよりも、粗生成物の単離後、実質的に薄く着色される。1又は複数の次の追加の任意段階が、レトロゾールをさらに精製するために取られ得る:粗生成物はさらに、例えば水性アセトンからの結晶化により精製され、又は水性ジメチルホルムアミド又は水性ジメチルアセトアミドがレトロゾール関連の化合物A、すなわち下記式:

【0058】

【化 1 4】



10

【0059】

で表される化合物VIの含有率を低くするために使用され得；そして再結晶化の間、木炭脱色が、好ましくはレトロゾールの分解を回避するために、メタ亜硫酸水素ナトリウムの存在下でもたらされ得る。

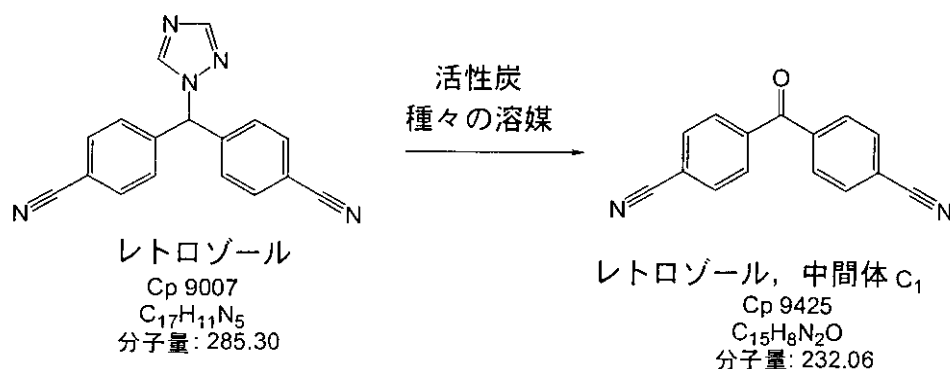
【0060】

活性炭を用いての生成物の脱色は過度の分解を引起し、有意な量のベンゾキノンCp9425の形成をもたらす：

20

【0061】

【化 1 5】



30

【0062】

本発明はまた、還元剤の存在下で活性炭によりレトロゾールの脱色化方法も提供する。この方法は、生成物の過度の分解を回避する。

好ましくは、還元剤はメタ亜硫酸水素ナトリウムである。しかしながら、中性又はわずかに酸性の媒体において有用である他の還元剤、例えばチオスルフェートが使用され得る。

40

【0063】

1つの態様においては、レトロゾールは好ましくは、最初に、gレトロゾール当たり約12～約18mlの量で、水混和性溶媒、例えばアセトン、DMA及びNMPと共に、及びgレトロゾール当たり約1～約1.5mlの量で水と共に混合される。次に、その混合物は好ましくは、溶解されるまで、周囲温度で攪拌される。gレトロゾール当たり約0.04～約0.2g、より好ましくはgレトロゾール当たり約0.045～約0.055gの還元剤、続いてgレトロゾール当たり約0.04～約0.2gの活性炭、好ましくはgレトロゾール当たり約0.045～約0.055gの活性炭の水溶液が、前記溶液と組合される。得られる懸濁液は、周囲温度で、好ましくは約0.2～

50

約1.0時間、攪拌され、そして木炭が濾過され、そしてgレトロゾール当たり約1～約4gのアセトン、及びgレトロゾール当たり約0.1～約0.5gの水の混合物によりすすがれる。透明な濾液が、約45℃～約55℃に加熱され、そしてgレトロゾール当たり約15～約30gの水により希釈される。

【0064】

次に、その混合物は、溶媒が得られるまで、加熱され、そして遅い攪拌下での周囲温度に冷却される。得られる沈殿物を集め、約10℃～約50℃で水により十分にすすぎ、そして乾燥される。

1つの態様においては、その色は、還元剤、例えばメタ亜硫酸水素ナトリウムを含む、90%水性アセトンにレトロゾールを溶解することにより、続いて、10%活性炭による周囲温度でのその得られる溶液の処理、清浄化、及び水による希釈による沈殿化により、分解を伴わないで、薄められるか又は排除される。

10

【0065】

本発明のいずれかの方法により調製されるレトロゾールはまた、水及び水混和性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、アセトン、メチルピロリドン及び/又はジメチルアセトアミドの混合物からの結晶化により精製され得る。本発明の好ましい方法においては、レトロゾール結晶が、gレトロゾール当たり、約10g～約15gのアセトン及び約1g～約1.5gの水の混合物に溶解され、濾過され、そしてgレトロゾール当たり約15～約30gの水により、沸点で希釈される。得られる懸濁液は、周囲温度で約2～約20時間、攪拌され、そして懸濁液が集められ、水によりすすがれ、そして真空下で約30～約90℃で乾燥される。

20

【0066】

出発材料として本発明の方法に使用される1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩は、種々の方法により調製され得る。それは、1H-1, 2, 4-トリアゾールと、金属水酸化物、例えば水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムとを、約1.1:1～約0.9:1、好ましくは約1.05～約0.95:1、及びより好ましくは約1.01:1～約0.99:1のモル比で、極性有機溶媒、例えばメタノールにおいて混合し、そしてその混合物を、溶液が形成されるまで、少なくとも約20～約70℃、好ましくは約40～約64℃、より好ましくは約60℃に加熱することにより調製され得る。前記溶媒は好ましくは、1H-1, 2, 4-トリアゾール塩の半結晶性残渣に、真空下で濃縮される。好ましくは、次にジメチルホルムアミドが添加され、そしてその混合物はさらに、濃縮され、極性有機溶媒及び水が除去される。次に、その得られる塩は、上記のように、中間体IIIを調製するために使用され得る。

30

【実施例】

【0067】

一定の好ましい態様に関して本発明を記載して来たが、他の態様も本明細書の考慮から当業者に明らかに成るであろう。本発明はさらに、本発明の組成物の調製及び使用方法を詳細に記載する次の例により定義される。材料及び方法に対する多くの修飾が本発明の範囲内で実施され得ることは、当業者に明らかであろう。下記に示される例は、最終の所望する純度が得られるまで、精製における同じ収率及び改良性を得るために反復され得る、単一の結晶化実験を記載する。

【0068】

40

例1：中間体IIIの調製：

ガラス反応器を、55gの1H-1, 2, 4-トリアゾール、52.6gの水酸化カリウム及び250gのメタノールにより充填し、そして溶液が形成されるまで、60℃に加熱した。その溶液を、1, 2, 4-トリアゾールカリウムの半結晶性残渣に真空下で濃縮した。次に、250gのジメチルホルムアミドを添加し、そしてその混合物を濃縮し、メタノール及び水を除去した。次に、その混合物を、1125gのジメチルホルムアミドにより希釈し、そしてその混合物を-10℃の温度に冷却した。混合物の温度を5℃以下に維持しながら、125gの4-(ブROMOMETHYL)ベンゾニトリルを少しずつ添加した。30分後、中間体III及び異性体IV不純物を90:9の比で含んで成る反応混合物を、真空下で325gの重量の濃縮し、そして次に、188gの塩化ナトリウムを含む水625gにより希釈した。

50

【0069】

塩化ナトリウム溶液の添加の後、1250gのトルエンを添加し、その混合物を40℃で30分間、攪拌し、そして次に層別化した。トルエン相を分類し、そして水性相を、同じ状態で追加の375gのトルエンにより再抽出した。組合されたトルエン抽出物を、60gの無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、325gに濃縮し、そして500gのイソオクタンにより希釈した。その懸濁液を周囲温度で1時間、攪拌し、そして中間体IIIの沈殿物を集め、そしてイソオクタンによりすすいだ。60℃での16時間の乾燥の後、98.6重量%の純度を有する、98gの中間体III、及び1.3重量%の異性体IV不純物を得た。

【0070】

例2：中間体IIIの調製：

ガラス反応器を、46.2gの1H-1, 2, 4-トリアゾール、44.2gの水酸化カリウム及び250gのメタノールにより充填し、そして溶液が得られるまで、60℃に加熱した。その溶液を、1, 2, 4-トリアゾールカリウムの半結晶性残渣に真空下で濃縮した。次に、250gのジメチルホルムアミドを添加し、そしてその混合物を濃縮し、メタノール及び水を除去した。次に、その混合物を、1125gのジメチルホルムアミドにより希釈し、そして温度を-10℃に調節した。混合物の温度を5℃以下に維持しながら、125gの4-(プロモメチル)ベンゾニトリルを少しずつ添加した。

【0071】

さらに30分後、中間体III及び所望しない異性体IVを90.6：9.4の比で含んで成る反応混合物を、真空下で300gの重量の濃縮し、そして次に、188gの塩化ナトリウムを含む水625gにより希釈した。次に、1250gのトルエンを添加し、その混合物を45℃で30分間、攪拌し、そして次に層別化した。トルエン相を分類し、そして水性相を、同じ状態で追加の375gのトルエンにより再抽出した。組合されたトルエン抽出物を、63gの無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮し、1.3重量%の所望しない異性体IVを有する、中間体IIIの油状残渣を得た。

【0072】

例3：中間体IIIの調製：

ガラス反応器を、1gの4-(プロモメチル)ベンゾニトリル及び50gのジメチルアセトアミドにより充填し、そして温度を0℃に調節した。次に、0.57gの1, 2, 4-トリアゾールナトリウムを添加し、その混合物を0℃で60分間、攪拌し、そして次に、HPLCを用いて分析した。反応混合物は、中間体III及び所望しない異性体を、96：4の比で含み、そして残留4-(プロモメチル)ベンゾニトリルは検出されなかった。

【0073】

例4：中間体IIIの調製における選択性：

例3の方法を、種々の溶液及び塩基を用いて反復し、そしてその反応混合物を、HPLCを用いて分析し、中間体III：異性体IV不純物の比を決定した。使用される溶媒は、アセトニトリル (ACN)、クロロホルム (CHCl_3)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (CH_2Cl_2)、アセトン、 $\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 、N-メチル-2-ピロリドン (MP)、ジメチルアセトアミド (DMA)、メタノール、水、トルエン及びそれらの混合物であった。使用される塩基は、ヨウ化ナトリウム (NaI)、カリウムt-ブトキシド (KO_tB)、水酸化カリウム (KOH)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、ヨウ化カリウム (KI)、市販のナトリウムトリアゾレート (NAT)、水酸化テトラブチルアンモニウム (TBAI) 及びそれらの混合物であり。結果は、下記表1に要約され、ここで希釈単位は、4-(プロモメチル)ベンゾニトリルの重量に基づいて、重量部の溶媒である。

【0074】

10

20

30

40

【表 1】

表 1 :

試験	溶媒	塩基	希釈度	温度	時間 (時)	異性体 比率	収率
1	ANC/CHCl ₃		15	50℃	0.5	1.5	26.1%
2	DMF	NaI	18	22℃	240	0.6	
3	CH ₂ Cl ₂	NaI	20	22℃	0.5		0%
4	DMF	KO ₂ B	14	22℃	0.2	7.5	61%
5	DMF	KOH	13	5℃	0.5	10	42%
6	アセトン	K ₂ CO ₃ /NaI	25	55℃	15	4.5	
7	アセトン	K ₂ CO ₃ /KI	25	55℃	8	4.9	
8	MP	NAT	15	5℃	0.5	15.3	70%
9	CH(OC ₂ H ₅) ₂	NAT	30	22℃	24	3	3% 反応
10	MP	NAT	11.5	5℃	1	12.7	
11	MP	NAT・H ₂ O	11.5	5℃	1	11.8	
12	MP	KOH	35	5℃	1	10.5	
13	MP	NAT	35	-20℃	0.5	15	
14	MP	NAT	15	-30℃	1	16	
15	MP	NAT	35	10℃	0.5	13.8	
16	MP/DMA	NAT	23	-33℃	2	15.4	
17	MP	NAT	14	-22℃	2	15.1	57%
18	DMA	NAT	50	20℃	0.5	21	
19	MP	NAT	50	20℃	0.5	13.3	
20	メタノール	NAT	50	20℃	0.5	5.7	
21	DMSO	NAT	50	20℃	0.5	4.6	
22	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	NAT/TBAI	50	20℃	0.5	5.7	
23	トルエン/ H ₂ O	NAT/TBAI	50	20℃	0.5	4.6	
24	DMF	K ₂ CO ₃ /NaI	25	22℃	20	8.4	
25	DMF	KOH	10	0℃	1	9.2	
26	DMA	NAT	50	24℃	0.5	19.5	
27	DMA	(1.05M) NAT	10	-5℃	1.5	16.2	67%
28	DMA	(2.15M) NAT	50	0℃	1	21.6	
29	DMA	(1.08M) NAT	20	0℃	1.5	17	
30	DMA	(1.07M) NAT	13+2	4℃	1.5	14.3	
31	DMA	(1.07M) NAT	13+2	-16℃	2	17.2	

【0075】

表 1 に示されるように、溶媒の選択は、中間体 III : 異性体 IV 不純物の得られる比に対して最大の効果を有する。塩基、希釈度及び反応時間/温度の選択はまた、中間体 III : 異性体 IV 不純物の比に影響を与えるが、しかしそれは低い程度である。ジメチルアセトアミド溶液は、中間体 III に対して最大の選択性、続いてメチルピロリドンが選択性を示し

た。

【0076】

例5：新規塩基を用いての中間体III からのレトロゾールの調製：

例2からの中間体III の油状残渣に、63gの4-フルオロベンズニトリル及び2064gのテトラヒドロフランを添加した。窒素雰囲気下で0~5℃で、THF中、480gの40%ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液を、2時間にわたって滴加した。添加の完結後、反応混合物を、206gの酢酸、続いて1030gの水の添加により急冷した。攪拌下で15分後、2相反応混合物を層別化し、そして有機相を分離し、そして真空下で約500mlの体積に濃縮した。次に、その溶液を500gのトルエンにより2倍に希釈し、そして約500mlに再び濃縮した。

10

【0077】

得られる懸濁液を90分間、10℃に冷却し、そしてレトロゾールの沈殿物を集め、トルエンによりすすぎ、そして乾燥し、128gの生成物を得た。結晶の半分、すなわち64gの結晶を、640gのアセトン及び77gの水混合物に溶解した。77gの水中、2.56gのメタ亜硫酸水素ナトリウムの溶液、続いて6.4gの活性炭を添加した。得られる懸濁液を周囲温度で1時間、攪拌し、そして木炭を濾過し、150gのアセトン及び20gの水の混合物によりすすいだ。透明な濾液を真空下で濃縮し(約200gの蒸留物)、約60℃に加熱し、そして1050gの水により希釈した。その混合物を、ゆっくり攪拌しながら、周囲温度に冷却した。得られる沈殿物を集め、水によりすすぎ、そして真空下で80℃で乾燥し、99.87HPLC面積%のHPLC純度、及び0.13HPLC面積%のレトロゾール関連化合物Aを有する生成物59gを得た。

20

【0078】

例6：新規塩基を用いての中間体III からのレトロゾールの調製：

ガラス反応器を、0.1重量%の異性体IV不純物有する、30gの中間体III、19.7gの4-フルオロベンズニトリル、及び800gのテトラヒドロフランにより充填した。次に、窒素雰囲気下で0~2℃で、THF中、160gの40%ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液を、滴加した。添加の完結後、反応混合物を、60gの酢酸、続いて300gの水の添加により急冷した。攪拌下で30分後、反応混合物を層別化し、そして有機相を真空下で約150mlの体積に濃縮し、150gのトルエンにより希釈し、そして約150mlに再び濃縮した。

【0079】

その懸濁液を周囲温度に冷却し、そしてレトロゾールの沈殿物を集め、トルエンによりすすぎ、そして乾燥し、41gの生成物を得た。その結晶を、400gのアセトン及び40gの水混合物に溶解し、濾過し、そして750gの水により沸点で希釈した。得られる懸濁液を周囲温度で一晩、攪拌し、そして沈殿物を集め、水によりすすぎ、そして真空下で80℃で乾燥し、生成物37gを得た。

30

【0080】

例7：新規塩基を用いての中間体III からのレトロゾールの調製：

ガラス反応器を、30gの中間体III、19.7gの4-フルオロベンズニトリル及び300gのジメチルアセトアミドにより充填した。次に、THF中、150gのナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液の40重量%の溶液を、-10℃~-5℃で窒素雰囲気下で50分間にわたって添加した。添加の完結後、反応混合物を、約0℃で60分間、攪拌し、次に180gの水に溶解された60gの酢酸、続く1200gの水の添加により急冷した。その懸濁液を周囲温度で一晩攪拌し、次に約5℃に冷却し、そして沈殿物を集め、水にすすぎ、そして真空下で60℃で乾燥し、99.4HPLC面積%の純度を有する生成物43gを得た。

40

【0081】

例8：カリウムt-ブトキシドの滴加によるレトロゾールの調製：

ガラス反応器を、10gの中間体III、7.2gの4-フルオロベンズニトリル、及び200gのジメチルホルムアミドにより充填した。次に、100gのジメチルホルムアミド中、13.4gのカリウムt-ブトキシドの溶液を、-20℃~-15℃で窒素雰囲気下で50分間にわたって添加した。添加の完結後、反応混合物を、20gの酢酸、続いて50gの水の添加により急冷し、そして真空下で半結晶性残渣に蒸発した。その反応残渣を、40℃で200gの水と共に粉碎し

50

、そして冷却しないで15分後、懸濁液を集め、水によりすすぎ、そして真空下で60℃で乾燥し、99.5HPLCの面積%の純度を有する14.4gの生成物を得た。

【0082】

例9：レトロゾールのワンポット調製：

ガラス反応器を、24.3gの1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム及び500gのジメチルホルムアミドにより充填した。-10℃~0℃の温度で、50gの4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(約6重量%の4-トリニトリルを含む、約94重量%の純度を有する産業品種53.2g)を、少しずつ添加した。0℃での1時間の攪拌の後、30.9gの4-フルオロベンゾニトリルを添加し、そして-5℃~-10℃の温度を維持しながら、THF中、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの40%溶液245gを滴加した。

10

【0083】

添加の完結の後、その反応を、200gの50%酢酸の添加により急冷し、続いて、1500gの水の添加により生成物を沈殿した。得られる懸濁液を攪拌し、そして約15℃に冷却し、そして沈殿物を集め、そして水によりすすいだ。湿潤沈殿物を、350gのジクロロメタンに溶解し、そしてその溶液を250gの水により洗浄した。有機相を分離し、約200mlの体積に濃縮し、250gのトルエンにより希釈し、そして約300mlの体積に濃縮した。得られる懸濁液を周囲温度で1時間、攪拌し、そして沈殿物を集め、トルエンによりすすぎ、そして乾燥し、52gの粗レトロゾール生成物を得た。

【0084】

例10：レトロゾールのワンポット調製：

ガラス反応器を、46gの1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム及び1350gのジメチルホルムアミドにより充填した。-15℃~-10℃の温度で、90gの4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(約6重量%の4-トリニトリルを含む、約94重量%の純度を有する産業品種95g)を、30分間にわたって添加した。-15℃~-10℃の温度での1時間の攪拌、及び次に-5℃~0℃の温度での1時間の攪拌の後、HPLC分析は、18:1の比の中間体III:異性体IVを示した。

20

【0085】

次に、52.8gの4-フルオロベンゾニトリルを添加し、そして-8℃~0℃の温度を維持しながら、THF中、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの40%溶液480gを滴加した。添加の完結の後、その反応を、-2℃~+2℃の温度で1時間、攪拌し、そして次に反応を、180gの酢酸及び540gの水の混合物の添加により急冷し、続いて、3510gの水の添加により生成物を沈殿した。得られる懸濁液を周囲温度、すなわち15℃~25℃で一晩、攪拌し、そして沈殿物を集め、そして水によりすすいだ。湿潤沈殿物を、630gのジクロロメタン及び63gのアセトンに溶解し、そしてその溶液を450gの水により洗浄した。

30

【0086】

有機相を30℃で分離し、450gのトルエンにより希釈し、すべてのジクロロメタンが除去されるまで、大気圧下で濃縮し、そして次に、真空下で約300gの重量に濃縮した。その懸濁液を、450gのトルエンにより希釈し、そして再び500gの重量に真空下で濃縮した。得られる懸濁液を、10℃~15℃の温度で1時間、攪拌し、そして沈殿物を集め、トルエンによりすすぎ、そして乾燥し、99.3HPL面積%の純度を有するレトロゾール99gを得た。わずかに検出できる不純物は、0.7HPLC面積%のレトロゾール関連化合物Aであった。レトロゾール生成物の最終精製は、例6に記載されている。

40

【0087】

例11：活性炭を用いてのレトロゾールの精製：

ガラス反応器を、0.7HPLC面積%のレトロゾール関連化合物Aを有する、例3からの粗レトロゾール99g、1000gのアセトン及び125gの水により充填した。その混合物を、溶解するまで、周囲温度で攪拌し、次に125gの水中、4gのメタ亜硫酸水素ナトリウムの溶液、続いて5gの活性炭を添加した。その懸濁液を周囲温度で1時間、攪拌し、そして木炭を濾過し、そして200gのアセトン及び50gの水の混合物によりすすいだ。透明な濾液を約55℃に加熱し、そして1950gの水により希釈した。得られる懸濁液を、溶液が再び得られるまで、

50

加熱し、そして次に、遅い攪拌下で周囲温度で一晩、冷却した。得られる沈殿物を集め、50℃で水により十分にすすぎ、そして乾燥し、99.95重量%のHPLC純度を有し、そして0.05重量%のレトロゾール関連化合物Aを含むレトロゾール89gを得た。他の不純物は検出されなかった。

【0088】

例12：活性炭を用いてのレトロゾールの精製：

ガラス反応器を、例4からの粗レトロゾール52g、520gのアセトン及び65gの水により充填した。その混合物を、溶解するまで、周囲温度で攪拌し、次に65gの水中、2gのメタ亜硫酸水素ナトリウムの溶液、続いて7.6gの活性炭を添加した。その懸濁液を周囲温度で1時間、攪拌し、そして木炭を濾過し、そして150gのアセトン及び38gの水の混合物によりすすいだ。透明な濾液を約55℃に加熱し、そして1000gの水により希釈した。その混合物を、溶液が得られるまで、加熱し、次に、遅い攪拌下で周囲温度で冷却した。得られる沈殿物を集め、50℃で水により十分にすすぎ、そして乾燥し、99.82重量%のHPLC純度を有し、そして0.18重量%のレトロゾール関連化合物Aを含むレトロゾール41gを得た。

10

【0089】

例13：中間体III の塩の精製：

中間体III を、70gの4-(プロモメチル)ベンゾニトリルを用いて、例1の方法に従って調製した。トルエンによる抽出の後、その溶液を真空下で油状物に濃縮し、400gのアセトンにより希釈し、残留不溶性塩から濾過し、そして80g以上のアセトンによりすすいだ。攪拌下で、37gの32%濃水性塩酸を、前記溶液に添加した。1時間の攪拌の後、得られる沈殿物を濾過し、アセトンにより洗浄し、そして真空下で60℃で、0.2%の化合物IIIを有する、99.1%のHPLC純度、及び71.4%の収率を有する、56.3gの一定重量の塩酸塩生成物に乾燥した。好ましくは、得られる塩基は、使用前、その対応する塩基に転換される。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/026980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D249/08		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, 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 2004/076409 A2 (SUN PHARMACEUTICAL IND LTD [IN]; PATEL HETALKUMAR VIRENDRABHAI [IN]; J) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application	15, 17-20, 29
Y	claims 1,8; example 1	15-31, 35-38
X	US 4 978 672 A (BOWMAN ROBERT M [US] ET AL) 18 December 1990 (1990-12-18) cited in the application	15, 17-20, 29, 30
Y	examples 9,20(a),25(a),26	1-31, 35-38
Y	US 5 280 035 A (BOHLMANN ROLF [DE] ET AL) 18 January 1994 (1994-01-18) cited in the application	1-14
	example 5	
	-/-	
☒ 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2006		Date of mailing of the international search report 06/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer Hass, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/026980

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/047269 A (NATCO PHARMA LTD [IN]; AMALA KOMPELLA [IN]; RACHAKONDA SREENIVAS [IN];) 26 May 2005 (2005-05-26) examples 1(a),2(a)	1-5,14
A	J. JOHN ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of 2,4-disubstituted thiazole derivatives containing 1,2,4-triazole ring systems" INDIAN JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 10, no. 4, 2001, pages 295-298, XP008071960 page 297, left-hand column, bridging paragraph to right-hand column	1-5
A,P	US 2005/209294 A1 (WADHWA LALIT K [IN] ET AL) 22 September 2005 (2005-09-22) cited in the application claims 1,10-12; example 1	1-5,15, 25,35-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/026980

Box 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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /026980

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-14, 35

A further process for the preparation of compound of formula III, which compound is already known in the art, and the use of this process in a process for the preparation of letrozole, which compound is already known in the art

2. claims: 15-24 (complete), 29-32 (in part)

A further process for the preparation of letrozole, which compound is already known in the art

3. claims: 25-28 (complete), 29-32 (in part)

Another process for the preparation of letrozole, which is already known in the art

4. claims: 33, 34

A process for the purification of letrozole, which compound is already known in the art

5. claims: 36, 37 (second occurrence), 38

Another process for the preparation of letrozole, which compound is already known in the art

6. claim: 37 (first occurrence)

Another process (a one-pot process) for the preparation of letrozole, which compound is already known in the art

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/026980

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004076409	A2	10-09-2004	CA 2515181 A1 EP 1594850 A2 US 2006128775 A1	10-09-2004 16-11-2005 15-06-2006
US 4978672	A	18-12-1990	NONE	
US 5280035	A	18-01-1994	US 5411982 A	02-05-1995
WO 2005047269	A	26-05-2005	AU 2003282380 A1	06-06-2004
US 2005209294	A1	22-09-2005	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 マクドナルド, ピーター リンジー
スイス国, ジェンティリノ, ビアルピアナ, 14

(72)発明者 ビガッティ, エトール
スイス国, バレルナ, ピッツァ タルチニ, 67

(72)発明者 ローゼット, ピエルルイーダ
スイス国, バレルナ, ピッツァ タルチニ, 67

(72)発明者 ハーレル, ジブ
イスラエル国, 44253, クファール サバ, レオン ブルーム 1

Fターム(参考) 4C086 AA04 BC60 MA01 MA04 NA20 ZB26 ZC20