

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4745446号  
(P4745446)

(45) 発行日 平成23年8月10日(2011.8.10)

(24) 登録日 平成23年5月20日(2011.5.20)

(51) Int.Cl.

C07D 213/74 (2006.01)

F 1

C07D 213/74

請求項の数 1 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2009-552166 (P2009-552166)  
 (86) (22) 出願日 平成20年2月25日 (2008.2.25)  
 (65) 公表番号 特表2010-520251 (P2010-520251A)  
 (43) 公表日 平成22年6月10日 (2010.6.10)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/052244  
 (87) 國際公開番号 WO2008/107334  
 (87) 國際公開日 平成20年9月12日 (2008.9.12)  
 審査請求日 平成21年11月2日 (2009.11.2)  
 (31) 優先権主張番号 07103485.4  
 (32) 優先日 平成19年3月5日 (2007.3.5)  
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCHE  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 T  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラツセ124  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100135873  
 弁理士 小澤 圭子  
 (74) 代理人 100113653  
 弁理士 東田 幸四郎  
 (74) 代理人 100116919  
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

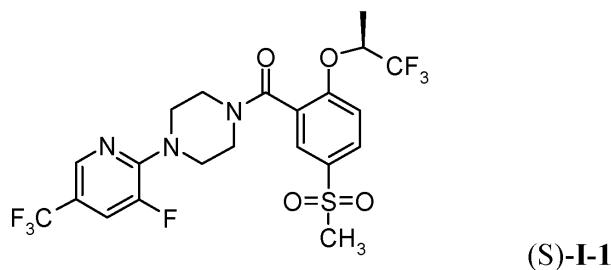
(54) 【発明の名称】 GLYT-1 阻害剤の合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (S) - I - 1

【化 2 7】

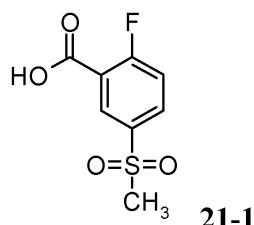


10

の化合物の製造方法であって、

a) 式 2 1 - 1

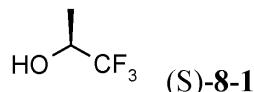
【化 2 8】



の化合物を式 (S) - 8 - 1

【化 2 9】

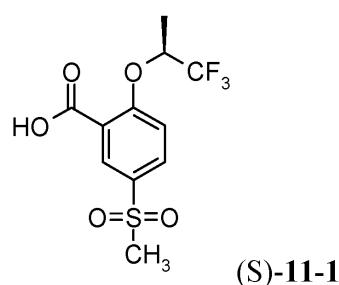
10



の化合物と反応させ、式 (S) - 11 - 1

【化 3 0】

20



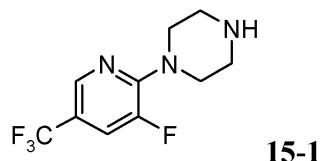
の化合物を得る工程であって、N, N - ジメチルアセトアミド及び炭酸セシウムの存在下、オートクレーブ中 100 - 150 の温度、1.5 bar で 16 - 80 時間、又は THF 中、KOtBu を用いて、室温で行う工程、

及び

b) TBTU (2 - (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、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スファート)、CDI (1, 1' - カルボニルジイミダゾール)、又は EDCI (1 - (3 - ジメチルアミノ)プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド) から選択されるカップリング剤の存在下、式 (S) - 11 - 1 の化合物と、式 15 - 1

30

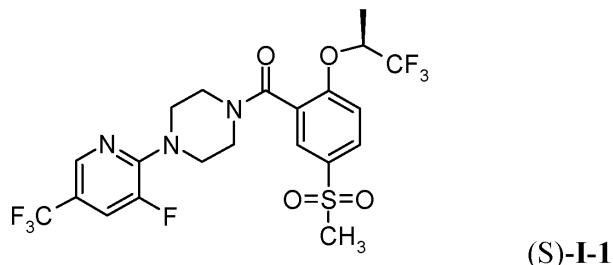
【化 3 1】



の化合物とをカップリングさせて、式

【化 3 2】

40



の化合物を得る工程、

50

或いは、式(S)-11-1の対応する酸ハロゲン化物と、式15-1の化合物とをカップリングさせて、式(S)-I-1の化合物を得る工程であって、トルエン、DMF、THF、又はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中、室温で1時間以内で行う工程を含むことを特徴とする製造方法。

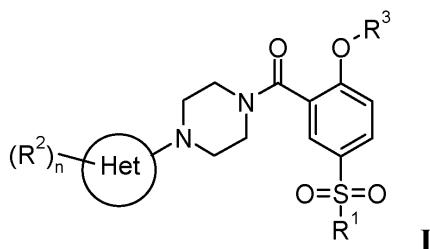
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式I

## 【化1】



## [式中、

Hetは、1、2又は3個の窒素原子を含む6員環ヘテロアリール基であり；

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>又はハロゲンにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、ヒドロキシ、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、ハロゲンにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、ヒドロキシにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルコキシ、ハロゲンにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルコキシ、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C(O)R<sup>6</sup>又はSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>であり；

R<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、又はハロゲンにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルであり；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、各々独立して水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルコキシ又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、場合によりハロゲンにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-アルコキシ又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；

nは、0、1、2又は3であり；

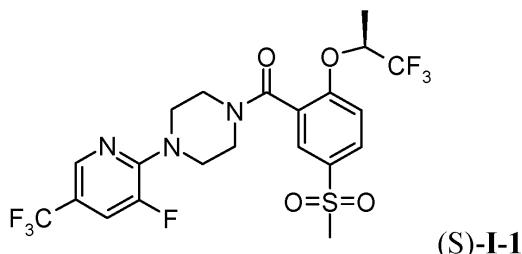
oは、0、1又は2である]

の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩の拡張可能な新規合成法に関する。

## 【0002】

拡張可能な新規合成方法により製造される最も好適な化合物は、式(S)-I-1の化合物である。

## 【化2】



## 【0003】

10

20

30

40

50

式 I で定義したように、用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素、及び臭素を示す。

【0004】

用語「アルキル」は、1 ~ 6 の炭素原子を含む、分枝又は直鎖の炭素鎖を示す。

【0005】

用語「アルコキシ」は、アルキル残基が上記のとおりであって、酸素原子を介して結合する基を示す。

【0006】

用語「1、2 又は 3 個の窒素原子を含む 6 員環ヘテロアリール基」は、一価の芳香族基、例えばピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又は 1, 3, 5 - トリアジニルを示す。

【0007】

用語「ハロゲンにより置換されたアルコキシ」は、少なくとも一つの水素原子がハロゲンにより置換された上記のアルコキシ残基である。

【0008】

用語「ハロゲンにより置換されたアルキル」は、少なくとも一つの水素原子がハロゲンにより置換された上記のアルキル残基であり、例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CHFCF}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、又は $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$ である。

【0009】

用語「ヒドロキシで置換されたアルキル」は、少なくとも一つの水素原子がヒドロキシ基により置換された上記のアルキル残基であり、例えば、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、又は $\text{CH}_2\text{C}[(\text{CH}_3)]_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0010】

用語「薬学的に許容される酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン - スルホン酸、p - トルエンスルホン酸等のような、無機酸及び有機酸との塩を包含する。

【0011】

本発明は、グリシン輸送体 1 ( GlyT - 1 ) の優れた阻害剤であり、そしてグリシン輸送体 2 ( GlyT - 2 ) 選択的阻害剤である、一般式 I の化合物の新規かつ充分に拡張可能な 5 工程の合成に関する。

【0012】

グリシン輸送体阻害剤は、神経学的及び神経精神医学的障害の治療に適切である。関係する病状の大部分は、精神病、統合失調症 (Armer RE and Miller DJ, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001) 、急性躁病又は鬱病のような精神障害に関連し、双極性障害や気分障害に関連し、統合失調症に関連する、重症大鬱病障害、気分障害のような精神性気分障害、 (Pralong ET et al., Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002) 、自閉症性障害 (Carlsson ML, J. Neural Trans., 105: 525-535, 1998) 、加齢性認知障害及びアルツハイマー型老年認知症を含む認知症のような認知障害、ヒトを含む哺乳類の記憶障害、注意欠陥障害及び疼痛 (Armer RE and Miller DJ, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001) である。

【0013】

最も好適な式 I の化合物の適応症は、統合失調症である。

【0014】

統合失調症は、進行性及び荒廃的な神経学的疾患であり、妄想、幻覚、思考障害及び精神病のようなエピソード陽性症状、並びに感情鈍麻、注意障害、引きこもりのような持続的陰性障害、ならびに認知障害を特徴とする (Lewis DA and Lieberman JA, Neuron, 28:325-33, 2000) 。数十年間の「ドーパミン作動性機能亢進」に着目する研究は、ドーパ

10

20

30

40

50

ミン作動性系の遮断を含む治療処置法に導いた (Vandenberg RJ and Aubrey KR., Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000)。この薬理学的アプローチは、作動性の結果を予測するのには最善である陰性及び認知症についてはほとんど取り組んでいない。

【0015】

式Iの化合物は既知であり、WO 2005/014563に記載されている。

【0016】

明細書中に記載される化合物は、例えば、以下の一般スキーム1に従って、調製された。

【0017】

10

スキーム1

一般式Iの化合物は、TBTU (2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート) のような活性化試薬の存在下、式15のピペラジン誘導体と式11の対応する酸とを反応させることにより調製される。式15のピペラジン誘導体は、塩基存在下、対応するN-保護ピペラジン13とHetz12とを加熱し、続く保護基の除去により調製される。保護基は、典型的に、tert-ブトキシカルボニル (Boc) である。

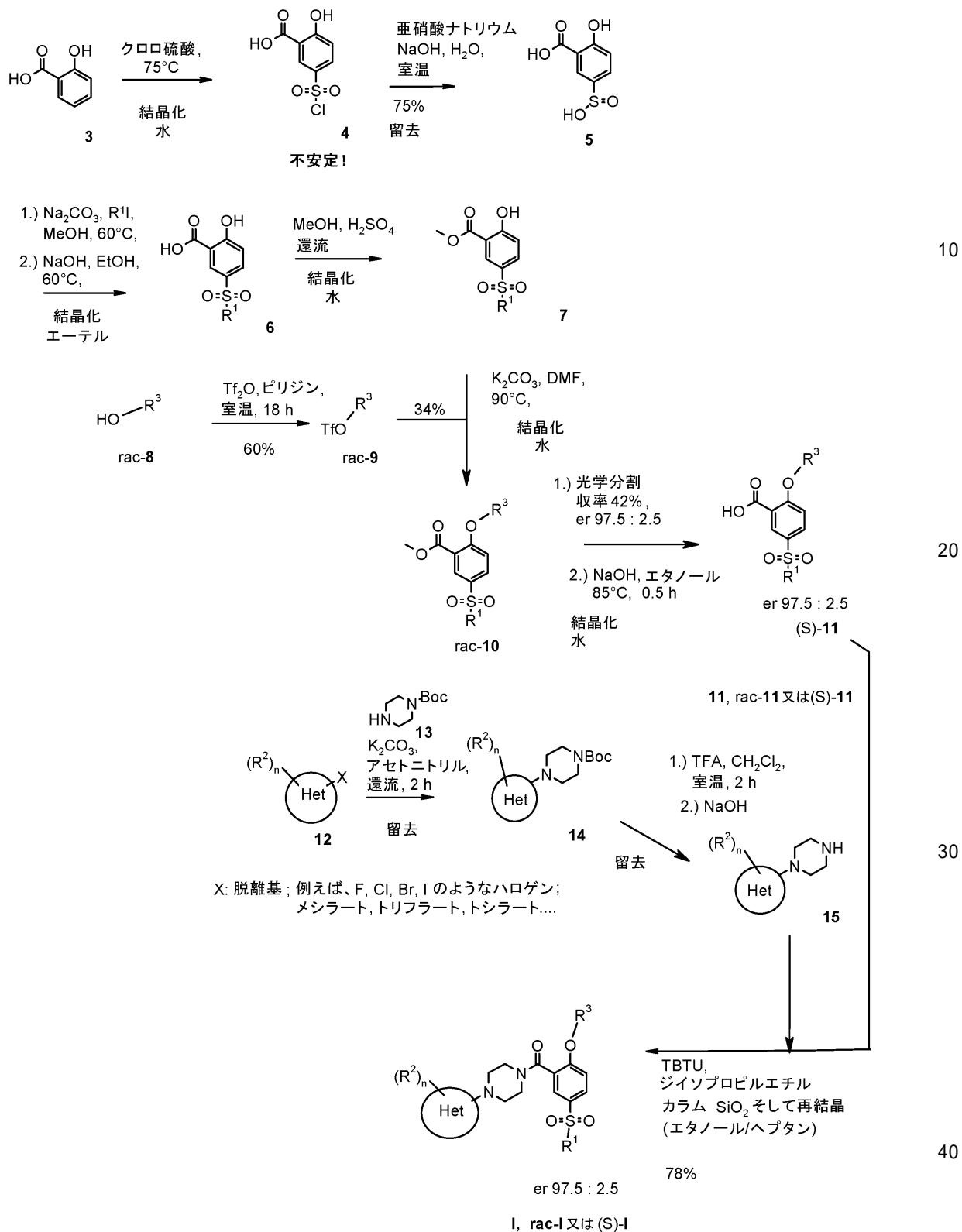
【0018】

より具体的には、式Iの化合物は、スキーム1に記載の12工程の合成によって、調製される。

【0019】

20

## 【化3】



## 【0020】

ピペラジンビルディングブロック 15 の合成は、式 12 の化合物から開始して、例えば、2, 3 - ジクロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン又は高価な 2 - C1, 3 - F, 5 - トリフルオロメチル - ピリジンから、14 へのハロゲン交換を経る。

## 【0021】

高価な Boc - ピペラジン 13 を用いる求核置換反応、そして Boc の脱保護により、収率 23 - 30 % でピペラジン誘導体 15 を得た。

## 【0022】

- 拡張性において、上に示す合成の主な欠点は、
- 4の調製に、クロロ硫酸を扱うこと、
  - 4が不安定であること、
  - 7への総収率が低いこと、
  - 10をキラルHPLCで分離すること、
  - 14の合成が高価であり、収率が低いこと、
  - 14の精製が非常に困難であること、
  - Booc-ピペラジン13が高価であること、そして

h) ビルディングブロック15をクロマトグラフィーで精製すること  
である。

10

## 【0023】

ここで、本発明の目的は、新規で、短工程で、そして効率的に拡張可能な式IのGlyt-1阻害剤の合成であり、特に、特定の化合物[4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-[5-メタンスルホニル-2-(S)-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-メタノンの、安価な原料、そして安価で実践的な出発原料を用いた合成である。

## 【0024】

この問題は、スキーム2及び3に記載の合成法を用いて、解決された：

## 【0025】

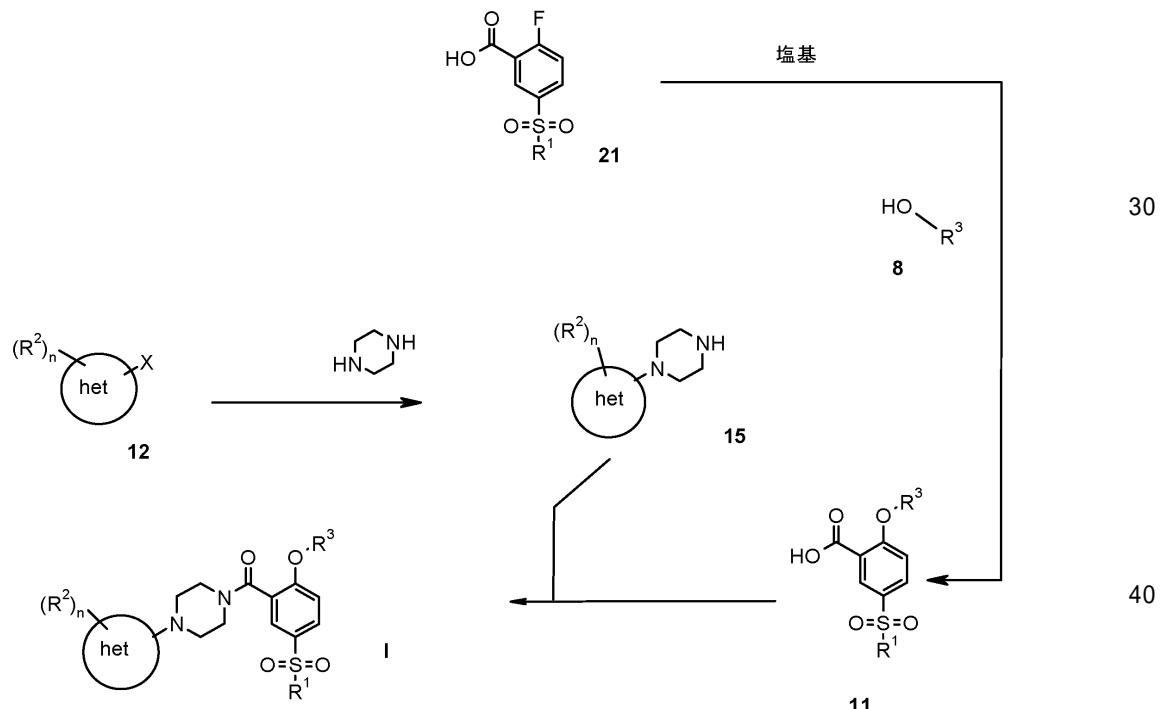
20

式Iのラセミ化合物は、スキーム2に従って、調製することができる：

## 【0026】

## スキーム2

## 【化4】



## 【0027】

[ここで、Xは、ハロゲン(F、Cl、Br、I、メシラート、トリフラート又はトシラート)のような脱離基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、het及びnは、上記の通りであり、そしてR<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル又はハロゲンにより置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルである。]

## 【0028】

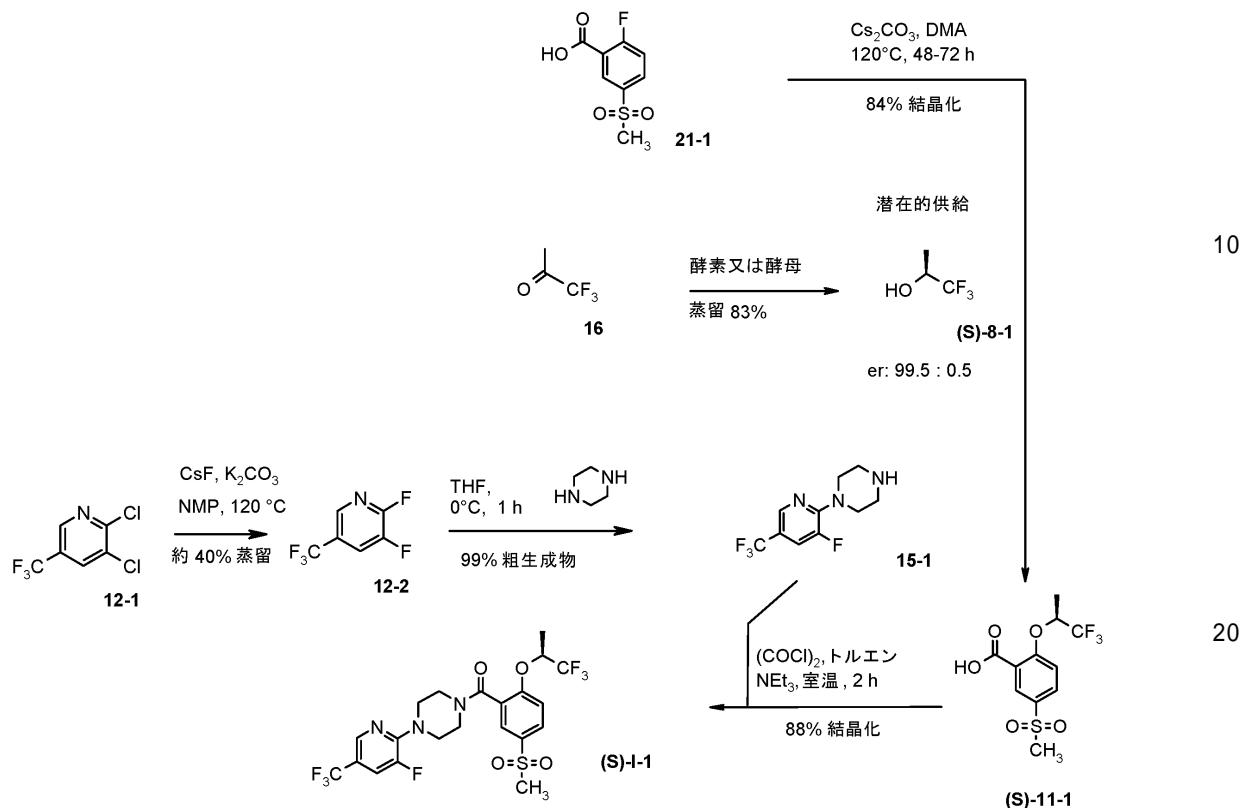
## スキーム3

50

その対応する S - 光学異性体は、スキーム 3 に従って、調製することができる。

【0029】

【化5】



【0030】

式 I の Glyt - 1 阻害剤への、新規で、短工程で、そして効率的に拡張可能な 5 ( 2 + 2 + 1 ) 工程の合成は、拡張不可能な既知の合成方法と置換することにより、確立された。合成は、フルオロ - メタンスルホニル - 安息香酸 21 又は 21 - 1 より、HOR<sup>3</sup> 8 又はトリフルオロイソプロパノール ( S ) - 8 - 1 を用いて、安息香酸誘導体 11 、 rac - 11 又は ( S ) - 11 - 1 への変換から始まる。 ( S ) - 8 - 1 は、パン酵母を用いたトリフルオロアセトン ( 16 ) の不斉還元を経て、蒸留後、収率 83 % で得られるか、又は Ru 触媒を用いた不斉還元を経て得られる。ピペラジンビルディングブロック 15 又は 15 - 1 は、式 12 又は 12 - 1 の化合物 ( 例えは、ジクロロ - トリフルオロメチル - ピリジン ( 12 - 1 ) ) より、2 工程で合成される。NMP 中、12 - 1 と CsF 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の反応により、その対応するジフルオロ - トリフルオロメチルピリジン ( 12 - 2 ) を得て、ピペラジンとの反応の後、15 又は 15 - 1 を得る。15 又は 15 - 1 と、11 、 rac - 11 又は ( S ) - 11 - 1 に対応する酸塩化物とのカップリング反応によつて、再結晶後、最終化合物 I 、 rac - I 又は ( S ) - I - 1 を総収率約 74 % で、得る。

【0031】

この新規な工程を、以下、詳細に記載する：

1. トリフルオロアセトン ( 16 ) の不斉還元

a ) パン酵母を用いて

( S ) - 8 - 1 は、酵素的ラセミ体分割により調製されるが、パン酵母を用いた 16 の不斉還元の開発は、製造費用を減少するため続けられた。酵母触媒による生物変換の最適化によって、( S ) - 8 - 1 の光学純度を増加させることも、目的であった。Klipf e 1 AG より購入したパン酵母を、費用と選択性の理由により、生物触媒として選択した ( 約 60 種の酵母を試験して )。約 50 度、2 時間の酵母の熱前処理によって、ee を 96 から > 99 % まで、増加させた。パラメーター最適化により、基質濃度 3 % ( w / v )

) 及び 5 から 6 日後の生物変換収率が約 83 ~ 96 %である 10 L 規模の工程となった。酵母の熱処理間、続く上記の生物変換により生じた主な副生成物は、エタノールであった。生成物の単離工程は、蒸留及び再結晶のみに基づき、開発された。高精製 (S) - トリフルオロイソプロパノール (S) - 8 - 1 (< 0.1 % エタノール) を、5 %の水との共沸騰混合物として得た。800 L 規模まで工程を拡張した後、21.8 kg (83 % 単離収率) の (S) - トリフルオロイソプロパノール (S) - 8 - 1、(e r = 99.7 : 0.3) を得た。

## 【0032】

微生物還元に加えて、単離アルコール脱水素酵素 (ADH) の技術的 possibility についても検討した。S - 及び R - 鏡像異性体の両方の g 量を、高光学過剰率で得ることは容易であった。必要な (S) - 8 - 1 を、e r > 99.5 : 0.5 で再現的に得た。しかし、*Sacharomyces cerevisiae* 由来の最も良い ADH は、診断用酵素 (Röche Penzberg) として販売されているだけで、その酵素は、高価過ぎた。

## 【0033】

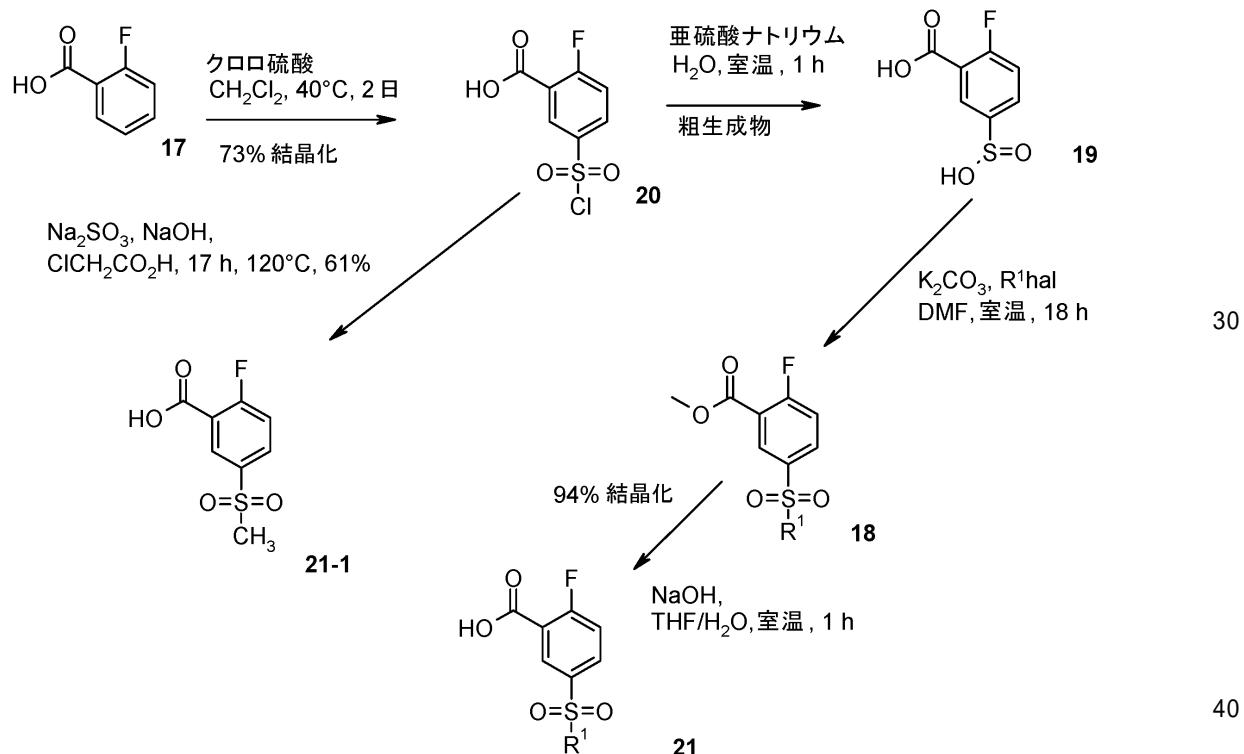
## b) 触媒を用いて

化学的及び光学的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール (S) - 8 - 1 を、塩基及び添加剤なしで、ルテニウムホスフィン錯体を用いた、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素添加によって、調製することもできる。

## 【0034】

## 2. 出発物質 21 又は 21 - 1 の合成

## 【化6】



## 【0035】

2 - フルオロ安息香酸 (17) から 21 への連続する 4 工程の徹底した問題解決により、総収率を 17 から 50 % へ、改善することに成功した。主な増進は、亜硫酸ナトリウムを用いた 19 への反応条件、それに続く  $\text{R}^1\text{hal}$  ( $\text{hal} = \text{I}, \text{Cl}, \text{Br}$ ) を用いたアルキル化反応、鹼化及び結晶化後、21 を得ることを最適化することによって達成された。非最適化反応において、20 から 21 - 1 へのワンポット法は、WO 02 / 07238 と同様にして、 $\text{NaOH}$  3 % 中の亜硫酸ナトリウムを用い、続いて  $\text{C}_1\text{C}_2\text{CO}_2\text{H}$  で処理して 21 - 1 を 61 % で得ることにより示された。

## 【0036】

10

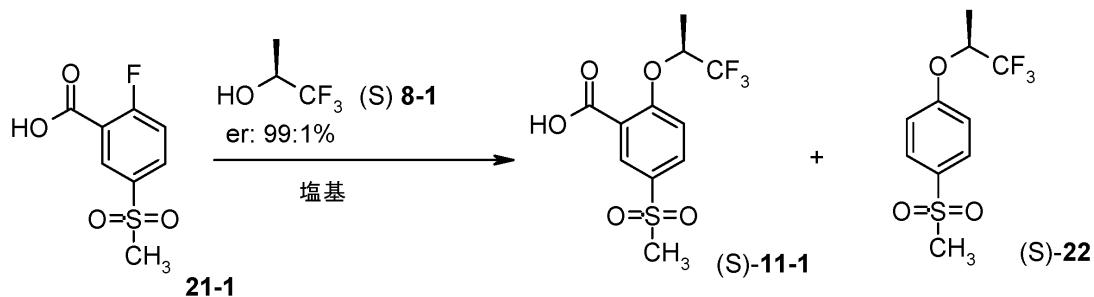
20

30

40

50

3. (S)-11-1 の改良合成  
【化7】



## 【0037】

従来の非技術的条件を改善するため、様々な条件を検討し、21-1から(S)-11-1の変換において、DMA中の $K_2CO_3$ (3当量)及び(S)-トリフルオロオロ-イソプロパノール(5当量)を用いて、150で2時間、マイクロ波を照射し、約35%~71%で得た。(S)-フルオロ-イソプロパノールの揮発性のため、密封管中で反応を行った。 $K_2CO_3$ (3当量、40%原料残量)を $Cs_2CO_3$ (3当量)に換えると、反応は照射なしで、150、3時間で完了した。より低い反応温度及びより少量の $Cs_2CO_3$ では、より長い反応時間となった(20時間まで)。我々の焦点は、高価な(S)-トリフルオロオロ-イソプロパノールの量を減らすことであり、5当量から1.25当量へ(S)-8-1を減らした。DMA中、 $Cs_2CO_3$ (1.9当量)及び(S)-トリフルオロオロ-イソプロパノール(1.4当量)、120(1.5 bar)、72時間の反応条件により、後処理後、(S)-11-1の白色結晶を84~90%の収率で得た。150及び5 barでの、反応時間の延長(9時間)によって、脱カルボキシル化された副生成物(S)-22(30%まで)を生じたが、基本的な抽出によって、望む(S)-11-1中間体から分離された。

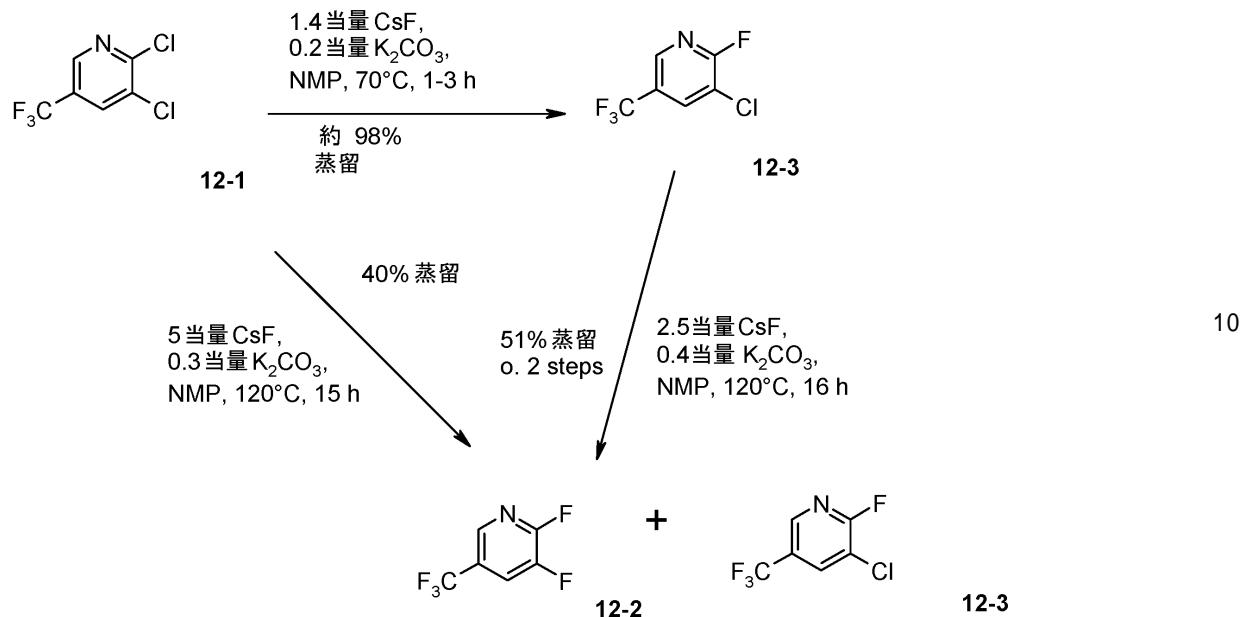
## 【0038】

詳細には、反応は、1~5当量の $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $Li_2CO_3$ 又は $Cs_2CO_3$ のような塩基、好ましくは2~3当量の $Cs_2CO_3$ を用いて、NMP又はDMAのような高沸点溶媒中、好ましくはDMA中で用いて、例えば60~溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100~150の間で、1~90時間、好ましくは24~48時間、又は1~5当量の $NaOtBu$ 、 $LiOtBu$ 、 $KOtBu$ のような塩基、好ましくは1~1.5当量の $KOtBu$ を用いて、DMF又はTHFのような溶媒中、好ましくはTHF中、例えば0~溶媒の沸点の間の温度、好ましくは20~50で、1~30時間、好ましくは3~8時間行った。

## 【0039】

4. ジフルオロトリフルオロメチルピリジン(12-2)への最適化された方法

## 【化8】



## 【0040】

12-2の合成は、その対応するジクロロ化合物12-1又は非常に高価なクロロ-フルオロ化合物12-3より出発して、念入りに検討した。12-1の2位の塩素原子の反応性は、3位の塩素原子と比較して非常に高い。120°のような高温において、 $K_2CO_3$ のような塩基との組み合わせによるDMSOの既知の安全性に関する問題に基づき、DMSOはN-メチルピロリジノン(NMP)に変更した。非均一反応は、水感受性が非常に高い。痕跡量の水は、より長い反応時間、及び/又は不完全な変換を引き起こす。より長い反応時間(120°で17時間以上)又はより高い温度は、目的物12-2の不安定性により、いくつかの未知の副生成物を生じさせ、反応容器中に黒色タールを生じさせた。よって、非含水溶媒を用いることが必要である。この反応には、かなりの量のCsFを用いる必要があった。CsFは非常に吸湿性が高く、反応混合物を水で汚染する。よって、反応混合物から完全に水を取り除くために、NMP中の $K_2CO_3$ 及びCsFの懸濁液へジクロロ化合物12-1を加える前に、規定量のNMPを留去した。

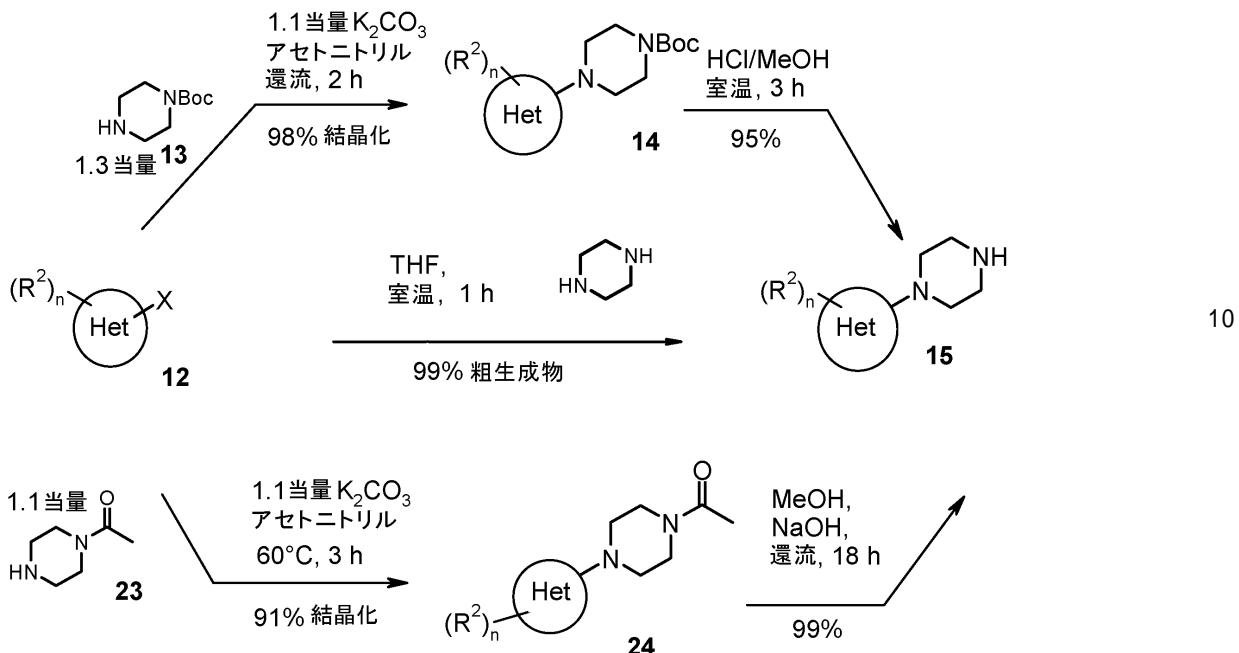
## 【0041】

スケールアップの間、反応を制御し、純度の高い、溶媒非含有12-2を反応混合物より得ることは、12-3と12-2の沸点の差が小さいため、困難であった。最適化された蒸留条件下、DMSOを含有し、12-3:12-2の比率が、約0.3:99.7である物質を得ることが可能であった。

## 【0042】

5. ピペラジンビルディングブロック15の短工程の合成

## 【化9】



## 【0043】

[ここで、Xは、F、Cl、Br、I、メシラート、トリフラート又はトシラートのような脱離基である。]

## 【0044】

通常の方法では、ピペリジンビルディングブロック15は、12、 $K_2CO_3$ のような塩基(1~3当量、好ましくは1.5当量)及び高価なBoc-ピペラジン(1~3当量、好ましくは1.1当量)を、例えばTHF、トルエン、アセトニトリルのような溶媒中、好ましくはアセトニトリル中、例えば0~溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは40~70で、1~16時間、好ましくは3時間、適用することによって合成することができる。引き続き、 $CH_2Cl_2$ 中のトリフルオロ酢酸、室温で3時間の条件下での、Bocの脱保護、そして塩基性後処理によって、15を2工程、約88%の収率で得た。

## 【0045】

さらに、室温で、3時間、 $MeOH$ 中の $HCl$ を用いるBoc脱保護方法を改良して、総収率93%で15・ $HCl$ 結晶を得て、これを最終カップリング工程において $HCl$ 塩として、直接使用した。高価であるため、Boc-ピペラジンを、安価なアセチルピペラジンに換えて、結晶化後、24を収率91%で得た。N-アセチル脱保護を、 $MeOH$ 中の $NaOH$ 水溶液を用いて、還流下で18時間行い、99%の収率で15を得た。

## 【0046】

例えばTHF、トルエン、アセトニトリルのような溶媒中、好ましくはTHF中、0~溶媒の沸点の範囲の温度で、好ましくは室温で、1~16時間、好ましくは1時間、安価なピペラジンを用いる一工程の方法を、最終的に開発し、水性後処理後、定量的収率で粗生成物15を得た。

## 【0047】

粗生成物15を、最終工程で、直接、11、rac-11又は(S)-11-1とカップリングさせて、APII、rac-I又は(S)-Iとした。TBTU、HBTU、CDI及びEDCI(DMF、THF又は $CH_2Cl_2$ 中)のような、いくつかのカップリング試薬をこのタイプのカップリングに対して試験し、すべての場合において、クロマトグラフィー精製が、式I、rac-I又は(S)-Iの最終化合物を35~78%の収率で得るために必要であった。 $CH_2Cl_2$ 中のクロロギ酸エチルを用いた、混合無水物を経るカップリングにより、結晶化後、純粋なI、rac-1又は(S)-Iを75~80%の収率で得た。

10

20

30

40

50

## 【0048】

上記の新規方法に従うと、既知の方法に対して、下記の利点が得られる：

- 合成は、12工程から5工程に短縮された。
- 総収率は、約7%から74%へ増加した。
- 出発原料21、15及び(S)-8-1の、安価な原料及び安価で実用的な合成を確認した。
- 高価な保護ピペラジン13の使用を避けた。
- 化合物15を合成するために、効率的な方法を開発した。
- すべてのクロマトグラフィー精製を必要としなかった。

## 【0049】

10

下記の略語は、発明の詳細な説明及び特許請求の範囲において用いられる：

T B T U (2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)  
 N M P N-メチルピロリジノン  
 D M F N,N-ジメチルホルムアミド  
 T F A トリフルオロ酢酸  
 D M A ジメチルアミン  
 T H F テトラヒドロフラン  
 D M S O ジメチルスルホキシド  
 C D I 1,1'-カルボニルジイミダゾール  
 E D C I 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

20

## 【実施例】

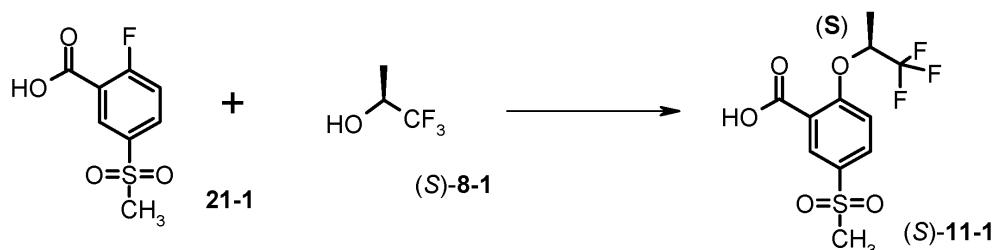
## 【0050】

## 実施例1

5-メタンスルホニル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-安息香酸((S)-11-1)

## 【化10】

30



## 【0051】

装置：12 L オートクレーブ

N,N-ジメチル-アセトアミド7.7 L中の2-フルオロ-5-メタンスルホニル-安息香酸700.0 g (21-1, 3.2 mol)の無色の溶液を、炭酸セシウム1965.0 g (6.0 mol)及び(S)-トリフルオロ-イソプロパノール(S)-8-1 522.8 g (4.5 mol)で処理した。白色の反応懸濁液を120まで温め、アルゴン雰囲気下、72時間 (1.5 bar) 搅拌した。

40

## 【0052】

20まで冷却した後、白色の懸濁液をろ過して、ろ過ケーキをN,N-ジメチル-アセトアミド500 mlで洗浄し、そしてろ液を留去した。残渣に水9 Lを加え、7 L、合計21 Lの酢酸エチルを用いて、三回抽出した。ロータリーエバポレーター中、水相を加熱して、水相より完全に残留酢酸エチルを除いた。37% HCl、600 mlを加えて、水相のpHを1.5に調整して、生成物を析出させた。懸濁液を室温で1時間搅拌し、ろ過して、結晶を水5 Lで洗浄し、高真空下、50で24時間、乾燥させて、白色結晶として、(S)-11-1を840.0 g (84.0%) 得た。

HPLC分析 (S)-11-1の99.6面積%

50

e r = 9 9 . 2 : 0 . 8 % ( H P L C )

【 0 0 5 3 】

又は：

【 0 0 5 4 】

装置：温度プローブ装着 5 0 0 m l の二股反応管、攪拌機、冷却機、及び不活性ガス供給

T H F 3 0 0 m l 中の 2 - フルオロ - 5 - メタンスルホニル 安息香酸 6 5 . 5 g ( 2 1 - 1 、 3 0 0 m m o l ) の無色の溶液を ( S ) - トリフルオロ - イソプロパノール ( S ) - 8 - 1 3 8 . 0 g ( 3 3 0 m m o l ) で、室温で処理した。反応混合物を T H F 3 0 0 m l 中の K O t B u 7 1 . 4 g ( 6 3 0 m m m o l ) の溶液で、1 時間以内に処理した（発熱反応）。明黄色の懸濁液を1時間以内に 5 0 まで温め、そしてアルゴン雰囲気 10 下 2 時間、攪拌した。

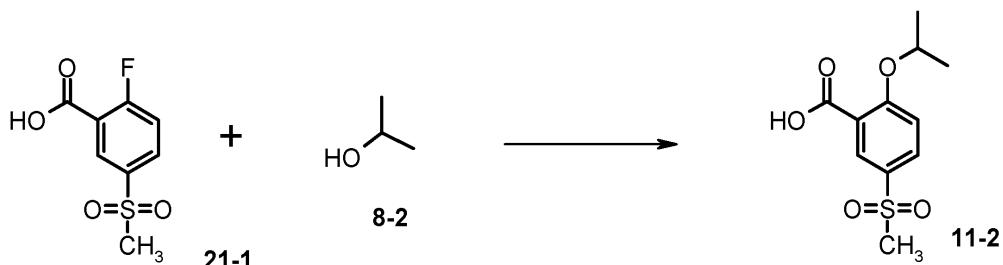
【 0 0 5 5 】

反応混合物に、5 0 、15 分以内で、ギ酸 4 8 g を加えた。混合物の溶媒を留去した ( 5 0 、 3 0 0 - 1 5 0 m b a r )。残渣に 4 0 m l の E t O H を加え、4 0 で 5 分間攪拌し、4 6 ~ 4 8 で 5 分間以内に、1 5 0 m l の水で処理して、5 分間攪拌し、4 6 ~ 4 8 で 2 0 分間以内に、さらに 3 5 0 m l の水を加えた。溶液を 1 時間以内に、2 0 へ冷却し、2 時間攪拌した。生じた懸濁液をろ過し、結晶を、5 0 m l の水で 2 回洗浄し、4 5 で 1 8 時間、高真空中で乾燥して、白色結晶として、( S ) - 1 1 - 1 を 9 1 . 6 g ( 9 1 . 5 % ) 得た。

【 0 0 5 6 】

実施例 1 b

【 化 1 1 】



【 0 0 5 7 】

装置：温度プローブ装着 1 0 0 m l の四つ首丸底フラスコ、攪拌機、及び不活性ガス供給 2 - プロパノール 8 - 2 3 0 m l 中の 2 - フルオロ - 5 - メタンスルホニル 安息香酸 1 . 0 g ( 2 1 - 1 、 4 . 6 m m o l ) の白色懸濁液に、炭酸セシウム 4 . 5 g ( 1 3 . 6 m m o l ) を加えた。白色反応懸濁液を 8 0 に昇温し、アルゴン雰囲気下、6 7 時間、攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣を 2 0 m l の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 及び 1 0 m l の水で処理した。2 N H C l 約 1 4 m l を加えて、水相の pH を 1 . 5 に調整した。抽出後、相を分離して、水相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 1 0 m l で 2 回抽出した。合わせた有機相を留去して、定量的に粗生成物を得た。酢酸エチル / ヘキサンより結晶化して、白色結晶として 1 1 - 2 を 1 . 0 2 g ( 8 7 % ) 得た。 ( H P L C 分析 > 9 8 面積 % )

【 0 0 5 8 】

実施例 1 c

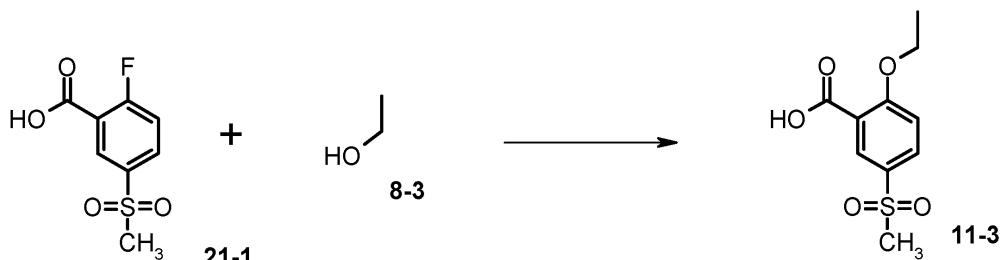
10

20

30

40

## 【化12】



## 【0059】

10

装置：温度プローブ装着 500 ml 四つ首丸底フラスコ、攪拌機、冷却機、及び不活性ガス供給

エタノール 8-3 (302 ml) 中の、2-フルオロ-5-メタンスルホニル-安息香酸 15.1 g (21-1、69.2 mmol) の白色の懸濁液に、炭酸セシウム 68.3 g (207.6 mol) を加えた。白色反応懸濁液を 80 に昇温し、そしてアルゴン雰囲気下、18 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、そして残渣を EtOAc 150 ml 及び水 150 ml で処理した。25% HCl 約 75 ml を加えて、水相の pH を 1.5 に調整した。抽出後、相を分離し、水相を EtOAc 150 ml で抽出した。合わせた有機相を 150 ml の体積まで留去し、そしてヘプタン 150 ml で処理した。生じた懸濁液をろ過し、結晶を EtOAc / ヘプタン (1:1) 150 ml で洗浄し、そして乾燥させ、11-3 (14.4 g) を収率 85% で白色結晶として得た。

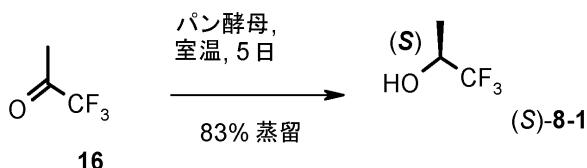
(HPLC 分析：99.7 面積 - %)

## 【0060】

## 実施例 2

## (S)-トリフルオロ-イソプロパノール ((S)-1)

## 【化13】



30

## 【0061】

## 装置：

反応管底にプローブを装着した 800 L 反応管、反応混合物に浸漬した温度プローブ、攪拌機、及び不活性ガス供給

リン酸緩衝液 pH 7.5 (240 L) 及びパン酵母 240 kg (Klippfel AG (Rheinfelden)、Sackhefe 1040020、4 保存) の褐色懸濁液を、室温で 1 時間攪拌し、85 分以内に 50 まで加熱し、そして 50.3 (±0.5) で 1.5 時間維持した。pH 調節装置を使用し、KOH (50%) を加えることによって、懸濁液の pH を 7.5 に維持した。懸濁液を 120 分以内に 10 に冷却し、リン酸緩衝液 pH 7.5 (320 L) で希釀して、10 で 24 時間攪拌した。混合液に、100 分以内で、トリフルオロアセトン 24.7 kg (16, 220.4 mmol, 10 以下に前冷却) を加えた。反応混合液を 20 に昇温し、室温で 159 時間攪拌した (pH 調節装置を使用し、KOH (50%) を加えることによって、懸濁液の pH を 7.5 に維持した)。

40

## 【0062】

混合液に消泡剤 BC86/013 0.5 kg (Basildon Chemical Company (England)、消泡剤 BC86/013、シリコーン / 非シリコーンベース消泡化合物) を加え、60 に加熱し、そして生成物を 140 mbar で蒸留して、(S)-トリフルオロ-イソプロパノール (S)-8、水及びエタノールの混合物

50

101 kgを得た。(S)-トリフルオロ-イソプロパノール(S)-8、水及びエタノールの混合物101 kgを、50 Lのロータリーエバポレーターで、3回に分けて、90、1013 mbar～500 mbarで蒸留した。合わせたフラクションは、(S)-トリフルオロ-イソプロパノール(S)-8-1、水及びエタノールの混合物28.5 kgであった。(S)-トリフルオロ-イソプロパノール(S)-8-1 28.5 kgを、Sulzer-column (5 x 150 cm Sulzer packing BX)上で、二回に分けて、115、1013 mbarで、蒸留して、(S)-トリフルオロ-イソプロパノール((S)-8-1) 21.8 kg (82.9%)を得た(再蒸留した副フラクションを含む)。

GC分析：(S)-8-1の95.1 m/m-%

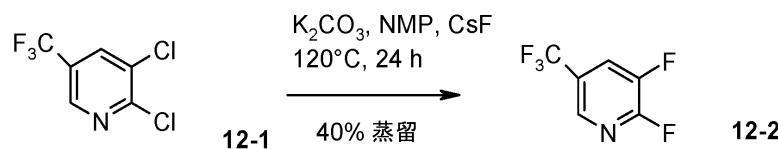
err = 99.7 : 0.3

【0063】

実施例3

2,3-ジフルオロ-5-トリフルオロメチルピリジン(12-2)

【化14】



【0064】

装置：

温度計装着2.5 L四つ首丸底フラスコ、攪拌機、滴下ろうと、及び不活性ガス供給N-メチル-2-ピロリジノン2 L、炭酸カルシウム28 g (202.6 mmol)及びフッ化セシウム615.0 g (4.0 mol)の懸濁液から、N-メチル-2-ピロリジノン150 mlを110、25-30 mbarで留去した。反応混合物を、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン170.3 g (12-1, 779.2 mmol)で処理し、そして120で4時間、攪拌した。

【0065】

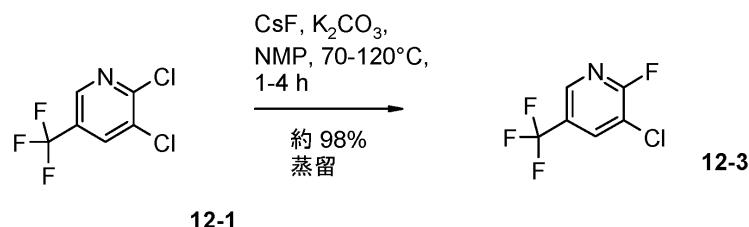
生成物12-2を反応懸濁液より95-110、40-50 mbarで直接蒸留し、12-2 190 gを混合物として得た。この混合物190 gをペンタン200 ml及び水400 mlで抽出した。相の分離後、水相をペンタン2 Lで抽出した。合わせたペンタン相を、40-100、Sulzer-column上で蒸留し、12-2 60.0 g (40.4%)を得た。

GC分析：12-2の99.9面積-%

【0066】

実施例3 b

【化15】



【0067】

装置：

温度計装着250 ml四つ首丸底フラスコ、攪拌機、滴下ろうと、及び不活性ガス供給DMSO 150 ml、炭酸カルシウム2.5 g (17.9 mmol)及びフッ化セシウム25.0 g (162.9 mmol)の懸濁液から、DMSO 25 mlを120、25

10

20

30

40

50

- 30 mbar で留去した。反応混合物を、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 25.0 g (12-1, 112.3 mmol) で処理し、そして 120 で 4 時間、攪拌した。懸濁液をろ過し、そして生成物 12-3 を直接蒸留し、95-115, 40-60 mbar の留出物より、12-3 を定量的収率で得た。

GC 分析：12-3 の 96.9 面積 - %

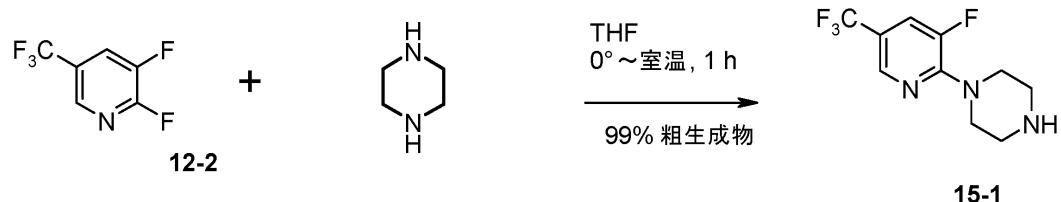
【0068】

実施例 4

1-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)ピペラジン (15-1) の合成

【化 16】

10



15-1

【0069】

装置：

THF 15.0 L 中のピペラジン 1.0 kg の懸濁液を、0、30 分以内で、THF 2.0 L 中の 2,3-ジフルオロ-5-トリフルオロメチルピリジン 12-2 732.0 g (4.0 mol) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、そして 30 分以内に室温まで加熱した。

20

【0070】

白色反応混合物を水 15 L 及びトルエン 15 L で抽出した。相の分離後、水相をトルエン 10 L で抽出した。合わせた有機相を 10 L で 2 回、計 20 L の水で洗浄した。有機相の溶媒を、45、50 mbar で留去して、15-1 984.0 g (99.3 %) を白色固体として得た。

GC 分析：15-1 の 98.9 面積 - %

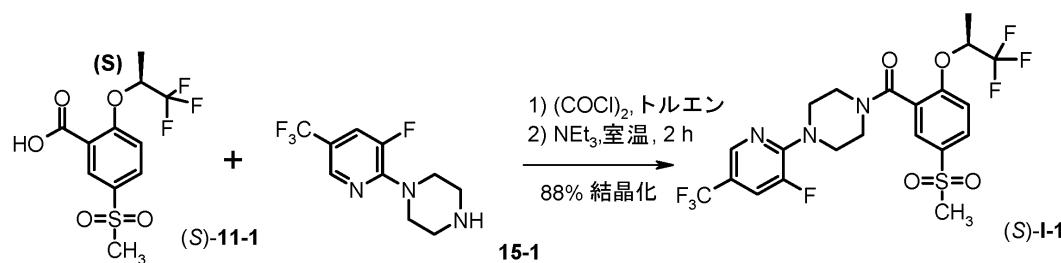
【0071】

実施例 5

30

[4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-[5-メタンスルホニル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-メタノン ((S)-I-1) の合成

【化 17】



40

【0072】

装置：

トルエン 15 L 中の 5-メタンスルホニル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-安息香酸 1.2 kg ((S)-11-1, 4.0 mol) 及び DMF 50 mol の懸濁液を、室温で 1 時間以内に、トルエン 650 mol 中の塩化オキサリル 485.2 g (3.7 mol) の溶液で処理した。懸濁液を、室温で 1 時間攪拌し、そして室温で 30-45 分以内に、トルエン 12 L 中の 1-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン 1.0 kg (15-1, 4.0 mol) 及びト

50

リエチルアミン 1 . 1 L ( 7 . 9 mol ) の溶液に滴下した。反応混合物を室温で、30分、攪拌した。

【0073】

懸濁液をろ過して、そして残渣をトルエン 5 L で、数回洗浄した。ろ液を水 15 L で抽出した。相の分離後、有機相を 5 % 重炭酸ナトリウム 15 L 及び 5 % NaCl 溶液 7 L で洗浄した。有機相の溶媒を留去し ( 50 、 400 mbar ) 、そしてエタノール 20 L で処理した。溶液を熱時ろ過し、そして溶媒を 50 で約 10 L の体積まで留去した。溶液を 60 に加熱し、30 分以内にヘプタン 25 L で処理し、そして 4 時間以内に 20 に冷却した。白色懸濁液を、この温度で終夜攪拌し、0 に冷却し、そして 0 で 1 時間攪拌した。ろ過後、結晶を、EtOH 3 L 及びヘプタン 7 L の冷混合液で、数回洗浄して、(S)-I-1 1795 g ( 88.2 % ) を白色結晶として得た。

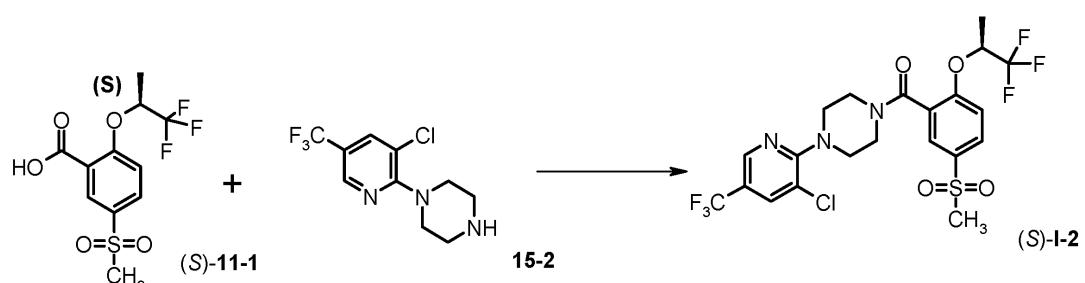
HPLC 分析：(S)-I-1 の 99.8 面積 - %

err = 99.4 : 0.6 %

【0074】

実施例 5 b

【化18】



【0075】

装置：温度計装着 100 mL 三つ首丸底フラスコ、攪拌機、及び不活性ガス供給

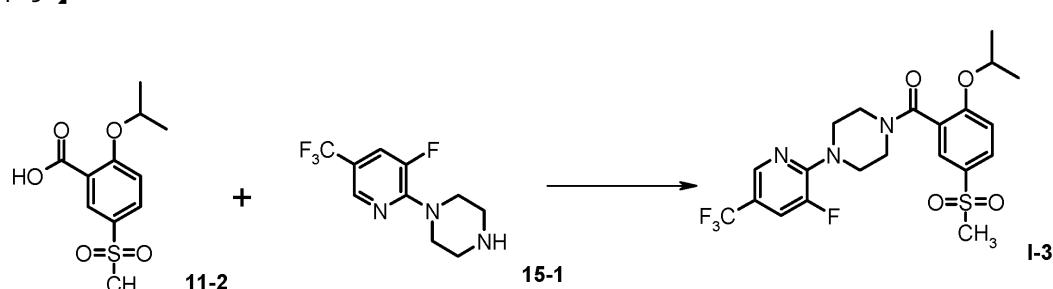
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL 中の 5 - メタンスルホニル - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ ) - 安息香酸 200 mg ((S)-11-1, 0.63 mmol) の溶液を、室温で、ジイソプロピルエチルアミン 166 mg で処理した。混合液に、0 でクロロギ酸エチル 70 mg ( 0.63 mmol ) を加えて、そして 60 分攪拌した。反応混合物を、1 - ( 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン 166.8 mg ( 15 - 2, 0.63 mmol ) で処理し、そして約 2 時間攪拌した。混合物を室温に昇温し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15 mL 及び水 5 mL で処理した。抽出後、相を分離し、そして水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15 mL で抽出した。合わせた有機相を減圧下で留去し、粗生成物を油状物として得た。クロマトグラフィー精製後、(S)-I-2 120 mg 得た ( ヘキサンからの結晶化も有効である )。

HPLC 分析：(S)-I-2 の 96.6 面積 - %

【0076】

実施例 5 c

【化19】



【0077】

装置：

10

20

30

40

50

温度計装着 100 ml 四つ首丸底フラスコ、攪拌機、及び不活性ガス供給

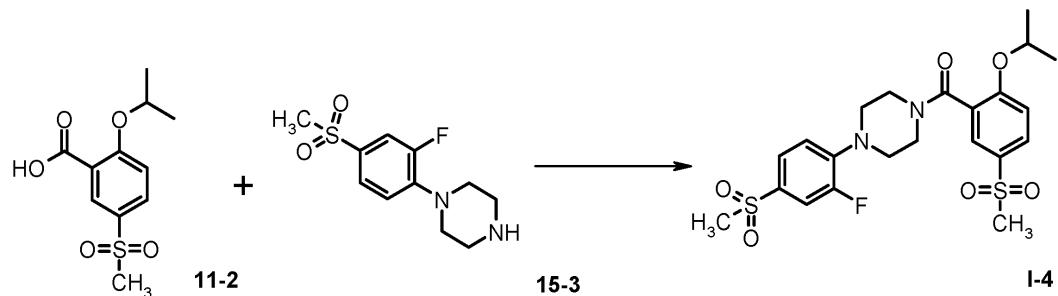
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml 中の 2 - イソプロポキシ - 5 - メタンスルホニル - 安息香酸 200 mg (11 - 2, 0.77 ml) の溶液を、室温で、ジイソプロピルエチルアミン 214.4 mg (1.63 mmol) で処理した。反応混合物を -5 に冷却し、クロロギ酸エチル 85.7 mg (0.77 mmol) で処理し、そしてこの温度で 60 分間攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml 中の 1 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン 221.1 mg (15 - 1, 0.77 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン 102.1 mg (0.77 mmol) の溶液を、-5 で加えた。反応混合物を 4 時間攪拌し、室温に昇温し、そして水 15 ml で処理した。抽出後、相を分離し、そして水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を減圧下で留去し、粗生成物を油状物として得た。クロマトグラフィー精製後、I - 3 40 mg を得た。

HPLC 分析：(S) - I - 3 の 96.6 面積 - %

【0078】

実施例 5 d

【化 20】



【0079】

装置：

温度計装着 250 ml 四つ首丸底フラスコ、攪拌機、及び不活性ガス供給

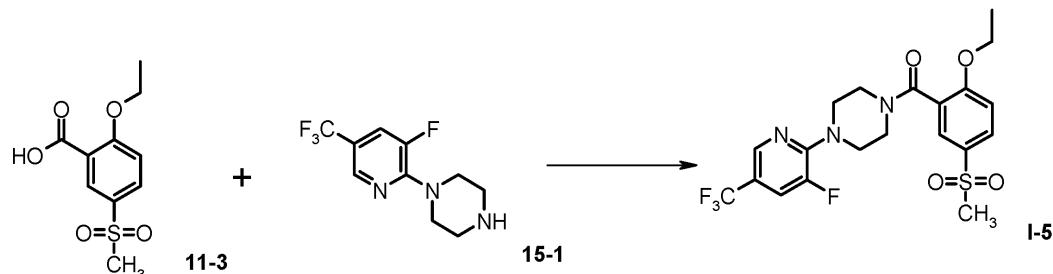
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 ml 中の 2 - イソプロポキシ - 5 - メタンスルホニル - 安息香酸 5.0 g (11 - 2, 19.4 mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン 2.8 g (21.3 mmol) で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml 中のクロロギ酸エチル 2.1 g (19.4 mmol) の溶液で処理し、そしてこの温度で 2 時間攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml 中の 1 - (4 - メタンスルホニル - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン 5.1 g (15 - 3, 19.36 mmol) の溶液を、0 で 15 分以内に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、室温に昇温し、そして水 15 ml で処理した。抽出後、相を分離し、そして水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml で二回抽出した。合わせた有機相を減圧下で留去して、粗生成物を油状物として得た。EtOAc から結晶化し、I - 4 6.25 g を白色粉体として得た。

HPLC 分析：I - 4 の 96.6 面積 - %

【0080】

実施例 5 e

【化 21】



【0081】

装置：

10

20

30

40

50

温度計装着 350 mL 四つ首丸底フラスコ、攪拌機、及び不活性ガス供給  
トルエン 110 mL 中の 2 - エトキシ - 5 - メタンスルホニル - 安息香酸 11.0 g (11 - 3、19.4 mmol) の懸濁液を、DMF で、室温で処理した。反応混合物をトルエン 10 mL 中の塩化オキサリル 3.7 mL (42.7 mmol) の溶液で処理した。懸濁液を、室温で 1 時間攪拌し、トルエン 140 mL 中の 1 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン 11.3 g (15 - 1、44.8 mmol) 及びトリエチルアミン 12.0 mL (85.8 mmol) の溶液に滴下した。懸濁液を室温で 30 分攪拌し、ろ過し、そして残渣をトルエン 100 mL で濯いだ。ろ液を水 400 mL で三回洗浄した。有機相の溶媒を留去し、そして残渣を EtOH 250 mL で処理した。EtOH 約 150 mL を 60 分以内で加えた。混合物を 4 時間以内に室温に冷却して、生成した懸濁液を 0 に冷却し、そして 1 時間攪拌した。結晶をろ過し、EtOH / ヘプタン (1 : 2) 120 mL で洗浄し、そして 50 で 24 時間乾燥して、生成物 I - 5 16.5 g (81.3%) を白色結晶として得た。  
10

HPLC 分析：I - 5 の 99.8 面積 - %

---

フロントページの続き

(72)発明者 フレガー, クリストフ

フランス国、エフ - 68200 ミュールース、リュ・ジョルジュ・サンド 22

(72)発明者 ヴァルトマイヤー, ピウス

スイス国、ツェーハー - 4317 ヴェーゲンシュテッテン、バッハシュトラーセ 10

(72)発明者 ワン, シャオニン

スイス国、ツェーハー - 4058 バーゼル、イシュタイナー・シュトラーセ 96

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 國際公開第2006/072436 (WO, A1)

特表2007-501820 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/74

CAplus/REGISTRY(STN)