

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6255550号
(P6255550)

(45) 発行日 平成30年1月10日(2018.1.10)

(24) 登録日 平成29年12月15日(2017.12.15)

(51) Int.Cl.

C07D 401/14
C07B 61/00

F 1

(2006.01)
(2006.01)C07D 401/14
C07B 61/00

300

請求項の数 15 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2015-503828 (P2015-503828)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月28日 (2013.3.28)
 (65) 公表番号 特表2015-516959 (P2015-516959A)
 (43) 公表日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2013/056638
 (87) 國際公開番号 WO2013/149926
 (87) 國際公開日 平成25年10月10日 (2013.10.10)
 審査請求日 平成28年3月25日 (2016.3.25)
 (31) 優先権主張番号 12162852.3
 (32) 優先日 平成24年4月2日 (2012.4.2)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 517321735
 アルカヘスト インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 070 サン カルロス ショアウェイ
 ロード 75 スイート ディー
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

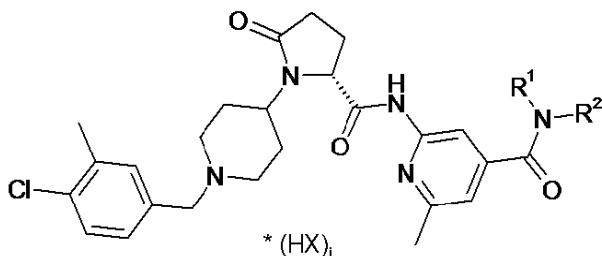
(54) 【発明の名称】 CCR3阻害薬の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



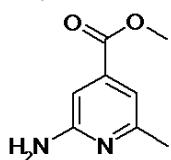
10

1

の化合物の調製方法であって、

a) 式 2

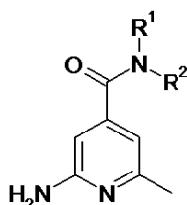
【化2】



2

の化合物を $\text{NH R}^1 \text{R}^2$ (3) と反応させて式4

【化3】

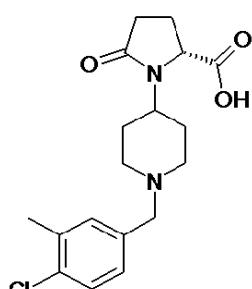


4

の化合物を得、そして

b) その後に式5

【化4】



5

(式1、3及び4につき、互いに従属して

 R^1 はH、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{C}_{0\sim 4}$ -アルキル-C_{3~6}-シクロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -ハロアルキルであり、 R^2 はH、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキルであり、

Xは塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオンからなる群から選ばれた陰イオンであり、

(jは1又は2である)

の化合物とカップリングすることを特徴とする前記調製方法。

【請求項2】

 R^1 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、 R^2 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、

Xが塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオンからなる群から選ばれた陰イオンであり、

jが1又は2である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

Xが塩化物イオンである、請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】

jが2である、請求項1から3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

工程a)をメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-アミルアルコール、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N-メチルピロリドン及びN,N'-ジメチルホルムアミドからなる

10

20

30

40

50

群から選ばれた溶媒中で行なう、請求項 1 から 4 の 1 項記載の方法。

【請求項 6】

工程 a) をマグネシウムメトキシド、塩化マグネシウム、塩化カルシウム及び塩化亜鉛からなる群から選ばれたルイス酸の存在下で行なう、請求項 1 から 5 の 1 項記載の方法。

【請求項 7】

工程 b) をトルエン、o - 、m - 、p - キシレン、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、N - メチルピロリドン、アセトニトリル、及び 1 , 4 - ジオキサンからなる群から選ばれた溶媒中で行なう、請求項 1 から 6 の 1 項記載の方法。

【請求項 8】

工程 b) をトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及び 4 - メチルモルホリンからなる群から選ばれた塩基の存在下で行なう、請求項 1 から 7 の 1 項記載の方法。 10

【請求項 9】

工程 b) を 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 50 % 溶液 (T 3 P) 、N , N ' - カルボニルジイミダゾール (C D I) 、N , N ' - ジシクロヘキシリカルボジイミド (D C C) 又はN , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド (D I C) の存在下で行なう、請求項 1 から 8 の 1 項記載の方法。

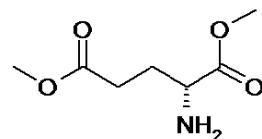
【請求項 10】

式 1 の化合物をエタノール及びアセトンから選ばれた塩酸含有溶媒からの沈澱により得る、請求項 1 から 9 の 1 項記載の方法。 20

【請求項 11】

c) 式 5 の化合物を、式 9

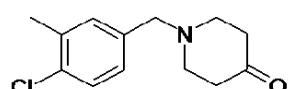
【化 5】



9

の化合物又はその塩を式 8

【化 6】



8

の化合物と反応させ、そして

d) 水素を添加することによりつくる、請求項 1 から 10 の 1 項記載の方法。 30

【請求項 12】

工程 c) 及び d) をメタノール、エタノール、イソプロパノール、t - アミルアルコール、t - ブタノール、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1 , 4 - ジオキサン、N - メチルピロリドン及びN , N ' - ジメチルホルムアミドからなる群から選ばれた溶媒中で行なう、請求項 1 から 11 の 1 項記載の方法。 40

【請求項 13】

工程 c) 及び d) をナトリウムメチラート、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び水酸化ナトリウムから選ばれた塩基の存在下で行なう、請求項 1 から 12 の 1 項記載の方法。

【請求項 14】

工程 c) と工程 d) の間で、混合物を 5 ~ 500 分攪拌する、請求項 1 から 13 の 1 項記載の方法。

【請求項 15】

工程 d) を 1 ~ 100 バールの水素圧力で重金属触媒の存在下で行なう、請求項 1 から 14 の 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

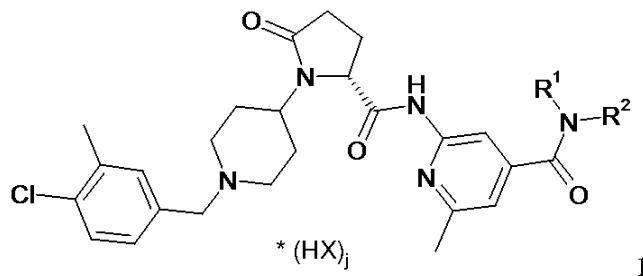
50

【技術分野】

【0001】

本発明は式1

【化1】



【0002】

(式中、

R^1 はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{0-4} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルであり、

 R^2 はH、 C_{1-6} -アルキルであり、

Xは塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオンからなる群から選ばれた陰イオンであり、

 j は1又は2である)

のCCR3阻害薬の調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ケモカインは分子量6-15 kDaの走化性サイトカインであり、これらは多種の細胞により放出されて、その他の細胞型の中でも、マクロファージ、Tリンパ球及びBリンパ球、好酸球、好塩基性細胞並びに好中球を吸引し、活性化する (Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr. Opin. Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533, 277-88 (2006)に総説されている)。

アミノ酸配列中の最初の二つのシスティンが単一アミノ酸(CXC)により分離されているか、又は隣接している(CC)かに応じて、ケモカインの二つの主要なクラス、CXC及びCCがある。CXCケモカイン、例えば、インターロイキン-8(IL-8)、好中球活性化タンパク質-2(NAP2)及びメラノーマ増殖刺激活性タンパク質(MGSA)が主として好中球及びTリンパ球について走化性であり、一方、CCケモカイン、例えば、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、単球走化性タンパク質(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、及びMCP-5)及びエオタキシン(-1、-2、及び-3)が、その他の細胞型の中でも、マクロファージ、Tリンパ球、好酸球、マスト細胞、樹状細胞、及び好塩基性細胞について走化性である。また、主要なケモカインサブファミリーのいずれにも入らないケモカインリンホタクチン-1、リンホタクチン-2(両方ともCケモカイン)、及びフラクトタルキン(CXXXCケモカイン)が存在する。

【0004】

ケモカインはG-タンパク質共役7膜貫通ドメインタンパク質(Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2):227-229 (2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820 (2007)に総説されている)のファミリーに属する特異性細胞表面受容体(これらは“ケモカイン受容体”と称される)に結合する。これらの同族体リガンドを結合すると、ケモカイン受容体は関連三量体Gタンパク質により細胞内シグナルを伝達し、その他の応答の中でも、細胞内カルシウム濃度の迅速な増大、Gタンパク質の活性化、細胞形状の変化、細胞付着分子の増大された発現、脱顆粒、細胞移動の促進、生存及び増殖をもたらす。下記の特徴的なパターンでCCケモカインを結合し、又はそれに応答する少なくとも11種のヒトケモカイン受容体がある: CCR-1(もしくは"CKR-1"又

10

20

30

40

50

は"CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruchら, Cell, 72, 415-425 (1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-2A 及びCCR-2B (もしくは"CKR-2A" / "CKR-2B" 又は"CC-CKR-2A" / "CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756 (1994), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR3 (もしくは"CKR-3" 又は"CC-CKR-3") [エオタキシン-1, エオタキシン-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiereら, J. Biol. Chem., 270, 16491-16494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (もしくは"CKR-4" 又は"CC-CKR-4") [TARC, MIP-1 α , RANTES, MCP-1] (Power ら, J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (もしくは"CKR-5" 又は"CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β] (Sansonら, Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (もしくは"CKR-6" 又は"CC-CKR-6") [LARC] (Babaら, J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (もしくは"CKR-7" 又は"CC-CKR-7") [ELC] (Yoshieら, J. Leukoc. Biol. 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (もしくは"CKR-8" 又は"CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1 β] (Napolitano ら, J. Immunol., 157, 2759-2763 (1996), Bernardini ら, Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (もしくは"CKR-10" 又は"CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini ら, DNA and Cell Biol., 16, 1249-1256 (1997)) ; 及びCCR31 (もしくは"CKR-11" 又は"CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4] (Schweickart ら, J Biol Chem, 275 9550-9556 (2000))。

【0005】

哺乳類ケモカイン受容体に加えて、デコイ受容体CCX-CKR、D6及びDARC/Duffy だけでなく、哺乳類サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス及びポックスウイルスにより発現されるタンパク質は、ケモカイン受容体の結合特性を示す (Wells 及びSchwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007) により総説されている)。ヒトCCケモカイン、例えば、RANTES 及びMCP-3 は、これらのウイルスによりコードされた受容体によるカルシウムの迅速な動態化を生じ得る。受容体発現は正常な免疫系サーベイランス及び感染に対する応答のサブバージョンを可能にすることにより感染について許容性であり得る。更に、ヒトケモカイン受容体、例えば、CXCR-4、CCR2、CCR3、CCR5及びCCR8は、例えば、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) によるような微生物による哺乳類細胞の感染のためのコレセプターとして作用し得る。

【0006】

ケモカイン受容体は炎症性、感染性、及び免疫調節の障害及び疾患（喘息及びアレルギー性疾患だけでなく、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、グレープ病、慢性閉塞性肺疾患、及びアテローム硬化症を含む）の重要な媒介物質であると示されていた。例えば、ケモカイン受容体CCR3はとりわけ好酸球、好塩基性細胞、TH2 細胞、肺胞マクロファージ、マスト細胞、上皮細胞、小グリア細胞、星状細胞及び纖維芽細胞で発現される。CCR3は好酸球をアレルギー性炎症の部位に吸引し、続いてこれらの細胞を活性化するのに重要な役割を果たす。CCR3のケモカインリガンドが細胞内カルシウム濃度の迅速な増大、Gタンパク質の増大されたGTP 交換、増大されたERK リン酸化、増進された受容体内在化、好酸球形状変化、細胞付着分子の増大された発現、細胞脱顆粒、及び移動の促進を誘発する。従って、ケモカイン受容体を抑制する薬剤はこのような障害及び疾患に有益であろう。加えて、ケモカイン受容体を抑制する薬剤はまた、例えば、HIV によるCCR3発現細胞の感染をブロックすることにより感染性疾患に有益であり、又はサイトメガロウイルスの如きウイルスによる免疫細胞応答の操作を防止するのに有益であろう。

それ故、CCR3は重要な標的であり、CCR3の拮抗作用はおそらく炎症性、好酸球性、免疫調節及び感染性の障害及び疾患の治療に有効である (Wegmann, Am J Respir Cell Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006))。

式1の置換ピペリジンは副作用、例えば、Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006) により記載されたノルエピネフリン (NET)、ドーパミン (DAT) もしくはセロトニン再取り込み輸送体 (5-HTT) の抑制、又はDe Lucca, J Med Chem., 48(6):2

194-2211(2005)により記載された5HT2A、5HT2CもしくはドーパミンD2受容体の抑制、又はDe Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)により記載されたhERGチャネルの抑制、又はアルファ1Bアドレナリン作用受容体の抑制をそれ程有しない、CCR3アンタゴニストとして高度に好適であることが判明され、WO 2010 115836に開示されていた。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

それにもかかわらず、これらの化合物の合成は複雑であり、多くの幾つかの工程を必要とし、非常に時間を浪費していた。こうして、本発明の目標は市販の遊離体から出発する式1の化合物を合成するためのきれいな、かつ速い方法を提供することである。10

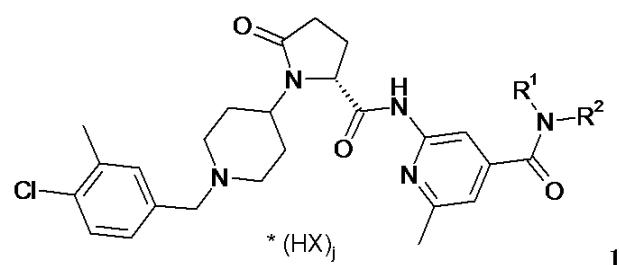
基礎はMark W.Bundesmannら著Tetrahedron Letters 51; 3879-3882; 2010からまた知られているルイス酸誘発アミノリシスである。それにもかかわらず、従来技術はこの反応がまた化合物2(以下を参照のこと)のような必要により置換されていてもよいピリジンでも可能であることを言及していない。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は式1

【化2】



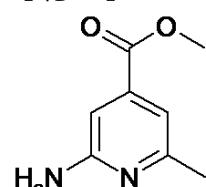
1

の化合物の調製方法に関するものであり、

【0009】

a) 式2

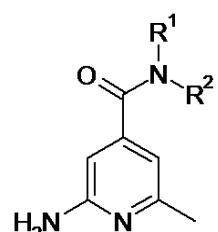
【化3】



2

の化合物をNHR¹R²(3)と反応させて式4

【化4】



4

の化合物を得、その後に

b) 式5

10

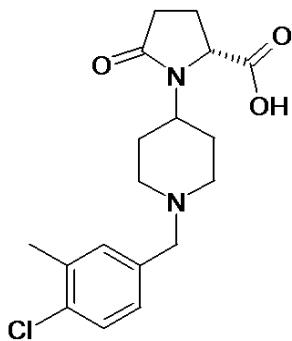
20

30

40

50

【化5】



10

5

の化合物とカップリングすることを特徴とし、

【0010】

式1、3及び4につき、互いに從属して

R^1 はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{0-4} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルで
あり、

R^2 はH、 C_{1-6} -アルキルであり、

Xは塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオンからなる群から選ばれた陰イオン
であり、

jは1又は2である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

R^1 がH、 C_{1-6} -アルキルであり、

R^2 がH、 C_{1-6} -アルキルであり、

Xが塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオンからなる群から選ばれた陰イオン
であり、

jが1又は2である方法が好ましい。

R^1 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、

R^2 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、

Xが塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオン、好ましくは塩化物イオンからな
る群から選ばれた陰イオンであり、

jが1又は2、好ましくは2である方法が好ましい。

R^1 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、

R^2 がH、メチルであり、

Xが塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオン、好ましくは塩化物イオンからな
る群から選ばれた陰イオンであり、

jが1又は2、好ましくは2である方法が好ましい。

R^1 がH、メチルであり、

R^2 がH、メチルであり、

Xが塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオン、好ましくは塩化物イオンからな
る群から選ばれた陰イオンであり、

jが1又は2、好ましくは2である方法が好ましい。

Xが塩化物イオンである方法が好ましい。

jが2である方法が好ましい。

・化合物2がメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-アミルアルコール、t-ブ
タノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジ
オキサン、N-メチルピロリドン及びN,N'-ジメチルホルムアミドからなる群から選ばれた
溶媒中で式3の化合物と反応させられる方法が好ましく、メタノール又はエタノールが好
ましい。

20

30

40

50

・化合物2がマグネシウムメトキシド、塩化マグネシウム、塩化カルシウム及び塩化亜鉛からなる群から選ばれたルイス酸の存在下で3と反応させられる方法が好ましく、マグネシウムメトキシドが好ましい。

【0012】

・化合物3が20、好ましくは15、好ましくは10、好ましくは約5、好ましくは0、好ましくは-5、好ましくは-7、好ましくは-10より低く、好ましくは10~-10の温度で化合物2に添加される方法が好ましい。

・化合物2及び化合物3の反応混合物が2及び3の添加後に4時間、好ましくは6時間、好ましくは7時間、好ましくは15時間、好ましくは24時間より長きにわたって加熱される方法が好ましい。 10

・化合物2及び化合物3の反応混合物が2及び3の添加後に4時間~10時間、好ましくは6~10時間、好ましくは7時間~9時間、好ましくは15~24時間、最も好ましくは約8時間にわたって加熱される方法が好ましい。

・化合物2及び化合物3の反応混合物が50、好ましくは60、好ましくは70、好ましくは80より上から100までに加熱される方法が好ましい。

・化合物4がトルエン、o-、m-、p-キシリレン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、及び1,4-ジオキサン、好ましくはトルエンからなる群から選ばれた溶媒中で式5の化合物と反応させられる方法が好ましい。

・化合物4がトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及び4-メチルモルホリン、好ましくはトリエチルアミンからなる群から選ばれた塩基の存在下で式5の化合物と反応させられる方法が好ましい。 20

・化合物4及び化合物5の反応混合物が50、好ましくは60、好ましくは70、好ましくは80より上に、好ましくは70~90に加熱される方法が好ましい。

・化合物4及び化合物5の反応混合物に、1-プロピルホスホン酸環状無水物50%溶液(T3P)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)及びN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、好ましくはT3Pからなる群から選ばれた化合物が添加される方法が好ましい。

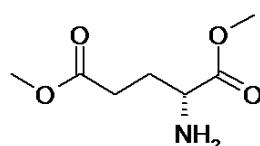
・化合物4及び化合物5の反応混合物が1時間、好ましくは2時間、好ましくは3時間より長きにわたって、好ましくは4~8時間にわたって加熱される方法が好ましい。 30

・生成物1が塩酸を含む溶媒(エタノール及びアセトンから選ばれる)からの沈殿により得られる方法が好ましい。

【0013】

式5の化合物がc)式9

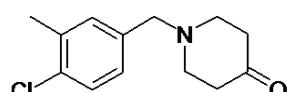
【化6】



9

の化合物又はその塩(塩の場合にはその塩酸塩が好ましい)と式8 40

【化7】



8

の化合物との還元アミノ化及びd)水素の添加によりつくられる方法が好ましい。

・化合物8がメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-アミルアルコール、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N-メチルピロリドン及びN,N'-ジメチルホルムアミド、好ましくはエタノー 50

ルからなる群から選ばれた溶媒中で市販の式 9 の化合物又はその塩と反応させられる方法が好ましい。

【 0 0 1 4 】

・式 8 の化合物がナトリウムメチラート、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び水酸化ナトリウム、好ましくは炭酸ナトリウムから選ばれた塩基の存在下で 9 又はその塩と反応させられる方法が好ましい。

・化合物 8 及び化合物 9 又はその塩の反応混合物が塩基を添加した後に 5 分から 500 分まで、好ましくは 10 分から 400 分まで、好ましくは 10 分から 275 分まで、好ましくは 10 分から 150 分まで、好ましくは 10 分から 60 分までにわたって攪拌される方法が好ましい。

化合物 10 を生成するための還元アミノ化工程 c) は重金属触媒、好ましくは白金触媒の存在下の水素の下記の付加 d) により行なわれることが好ましく、ラセミ化のリスクを含まない。 10

・白金触媒、好ましくは白金(IV)酸化物、白金 / 活性炭、パラジウム / 活性炭又はラネニッケル触媒、好ましくは白金(IV)酸化物が水素の存在下の水素化のために添加される方法が好ましい。

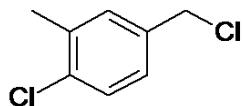
・水素化が 1 バールより上、好ましくは 1 ~ 100 バール、好ましくは 1 ~ 10 バール、最も好ましくは 3 ~ 10 バールの水素圧力で起こる反応が好ましい。

・水素化が室温で少なくとも 1 時間、好ましくは 1 時間より長く、好ましくは 2 ~ 4 時間にわたって室温で起こり、その後に少なくとも 1 時間、好ましくは 1 時間より長く、好ましくは 2 ~ 5 時間、好ましくは 6 ~ 8 時間にわたって加熱される方法が好ましい。 20

・水素化後に、触媒が濾過により除去される方法が好ましい。

式 8 の化合物が式 6

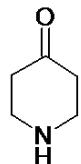
【 化 8 】



6

の化合物を式 7

【 化 9 】



7

の化合物と反応させることによりつくられる方法が好ましい。

【 0 0 1 5 】

・化合物 6 がテトラヒドロフラン (THF)、2-メチルテトラヒドロフラン、N,N' -ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、及びこれらの混合物からなる群から選ばれた溶媒中で式 7 の化合物と反応させられる方法が好ましい。 40

・化合物 6 が炭酸カリウム、炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム、好ましくは炭酸カリウムの存在下で 7 と反応させられる方法が好ましい。

・化合物 6 及び化合物 7 の反応混合物が添加後に 4 時間より長く、好ましくは 6 時間、好ましくは約 7 時間にわたって加熱される方法が好ましい。化合物 6 及び化合物 7 の反応混合物が 50 °C、好ましくは 60 °C、好ましくは 70 °C、好ましくは 80 °C より上に加熱される方法が好ましい。

使用された用語及び定義

“約”という用語は明記された値の 5 % 前後を意味する。こうして、約 100 分はまた 95

50

分から105 分までと読み取られる。

範囲が特定される場合、その範囲の上限及び下限が特定につき含まれ、即ち、10 ~ 20 の範囲は10 、20 及びその間の夫々の温度を含む。

【 0 0 1 6 】

本明細書に特別に定義されていない用語はその開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられるであろう意味を与えられるべきである。しかしながら、明細書に使用されるように、特にその逆に明記されない限り、下記の用語は示される意味を有し、下記の通例に従われる。

以下に定義される基、又は部分において、炭素原子の数がしばしば基に先行して明記され、例えば、 $C_{1\sim 6}$ -アルキルは1 ~ 6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、二つ以上のサブグループを含む基について、最初に挙げられるサブグループは基結合位置であり、例えば、置換基 " $C_{1\sim 3}$ -アルキル-アリール" は $C_{1\sim 3}$ -アルキル-基（これはコア-又はその置換基が結合されてる基に結合される）に結合されているアリール基を意味する。

本発明の化合物が化学名の形態で示され、また式として示される場合には、不一致の場合、式が優先すべきである。アステリスクが特定されるコア-分子に連結される結合を示すために下位の式に使用されてもよい。

特別に示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲中で、所定の化学式又は名称は互変異性体及び全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z 異性体等）及びこれらのラセミ体だけでなく、別個の鏡像体の異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は以上の形態のいずれかの混合物（このような異性体及び鏡像体が存在する場合）だけでなく、これらの医薬上許される塩を含む塩及びこれらの溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物を含む水和物を含むべきである。

単独の、又は別の基と組み合わせての、" $C_{1\sim n}$ -アルキル" という用語（n は 2 から n までの整数である）は、1 ~ n 個の C 原子を有する非環式、飽和、分岐又は線状炭化水素基を表す。例えば、用語 $C_1\sim C_5$ -アルキルは基 H_3C -、 H_3C-CH_2 -、 $H_3C-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$ -及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$ -を含む。

単独の、又は別の基と組み合わせての、" $C_{1\sim n}$ -ハロアルキル" という用語（n は 2 から n までの整数である）は、1 ~ n 個の C 原子を有する非環式、飽和、分岐又は線状炭化水素基を表し、1 個以上の水素原子がフッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素及び塩素、特に好ましくはフッ素の中から選ばれたハロゲン原子により置換されている。例として、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 が挙げられる。

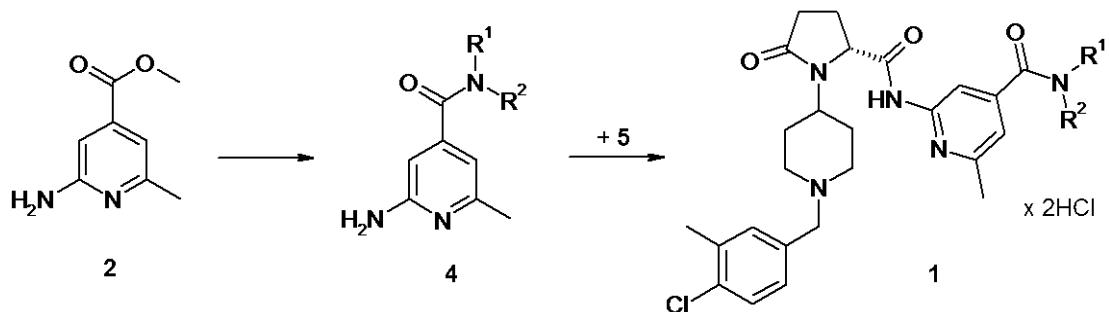
単独の、又は別の基と組み合わせての、" $C_{3\sim n}$ -シクロアルキル" という用語（n は 4 ~ n の整数である）は、3 個から n 個までの炭素原子を含む環式、飽和、非分岐炭化水素基を表す。例えば、用語 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

調製

合成経路の一つのアームは 4 の化合物への市販の化合物 2 の反応（唯一の工程がその生成物を高収率かつ高純度で得るために必要とされる）及び最終生成物 1 への化合物 5（以下を参照のこと）との下記の反応である。

【 0 0 1 7 】

【化10】



【実施例】

【0018】

化合物4の合成：（下記の合成がメチルであるR¹及びR²について例示されるが、その合成はまたR¹がH、C₁₋₆-アルキル、C₀₋₄-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-ハロアルキルであり、かつR²がH、C₁₋₆-アルキルである場合にも適用される）方法A：2-アミノ-6-メチル-イソニコチン酸メチルエステル(2, 10.00 kg; 60.18モル)及びマグネシウムメトキシド(メタノール中の7質量%の溶液)(111.39 kg; 90.26モル)の混合物を5に冷却し、ジメチルアミンガス(3', 27.13 kg; 601.76モル)をその反応混合物中に凝縮させた。容器をシールし、80で8時間加熱した。その後に、その混合物を20に冷却し、セライト(10.0 kg)を得られた混合物に添加した。固体を濾過により集め、メタノール20.0 Lで洗浄した。濾液を第二容器に移し、最初に溶媒100 Lを大気圧で蒸留により除去し、更に溶媒45.0 Lを真空蒸留により除去した。トルエン80.0 Lを添加し、溶媒70.0 Lを真空蒸留により再度除去した。トルエン65.0 Lを添加し、その混合物を20で1/2時間攪拌した。固体を遠心分離により集め、トルエン30.0 Lで洗浄し、60で真空下で乾燥させて化合物4をオフホワイトの固体(10.46 kg)として、全収率：理論値の97%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.27 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); HPLC純度：典型的には96% a/aより上。方法B：2-アミノ-6-メチル-イソニコチン酸メチルエステル(2, 10.00 g; 60.18ミリモル)、マグネシウムメトキシド(固体)(8.9g; 103.15ミリモル)及びメタノール(130 ml)の混合物を-7に冷却し、ジメチルアミンガス(3', 27.13 g; 601.77ミリモル)をその反応混合物中に凝縮させた。反応管をシールし、80で8時間加熱した。更なる操作及び処理を方法Aにおける先の記載に従った。得られた収率及び純度は方法Aに匹敵した。

【0019】

化合物1の合成：化合物5(10.00 kg; 28.50モル)、化合物4(6.64 kg; 37.05モル)、トルエン(80.0 L)及びトリエチルアミン(10.09 kg; 99.76モル)の混合物を加熱した(内部温度77)。1-プロピルホスホン酸環状無水物(THF中50質量%)(36.25 kg; 57.00モル)を約0.5時間で徐々に添加した。次いでその混合物を3.0時間攪拌した。この時間後に、その反応混合物を冷却し(内部温度25)、精製水(58.5 L)を添加した。水酸化ナトリウム50質量%(4.56 kg; 57.00モル)を添加することによりその混合物のpHを9に調節し、次いで相を分離した。有機層を真空下で濃縮し(-80.0 L)、アセトン(80.0 L)を添加した。その混合物を第二容器に濾過し、アセトン(15.0 L)ですすぎ、エタノール中の塩酸(10 N; 5.41 kg; 58.43モル)を50で添加した。エタノール(3.0 L)及びアセトン(25.0 L)を使用してそのラインを洗浄した。濃厚な懸濁液を得、攪拌を2.0時間続けた(内部温度58)。そのスラリーを3.0時間以内に5に冷却し、攪拌を更に0.5時間続けた。固体を濾過により集め、アセトン(2 × 30.0 L)で洗浄し、70で約15時間にわたって真空下で乾燥させて化合物1(13.81 kg)を白色の結晶として全収率：理論値の83%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.38-2.04 (m, 4H), 2.04-1.65 (s, 3H); HPLC純度：典型的には96% a/aより上。

20

30

40

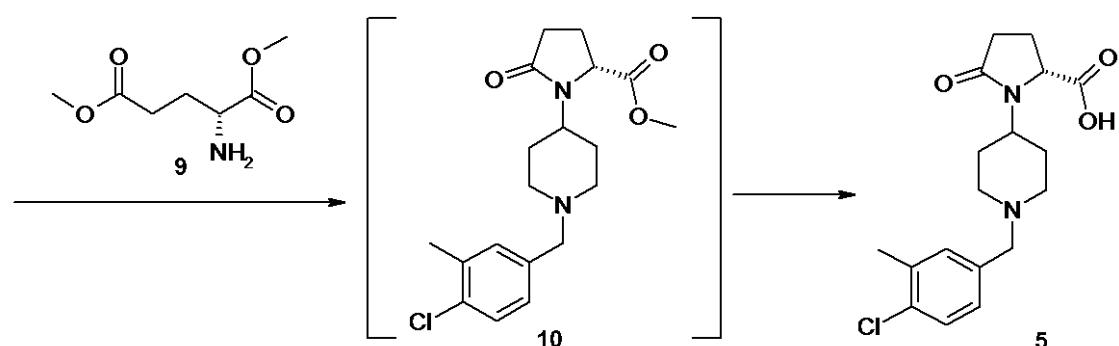
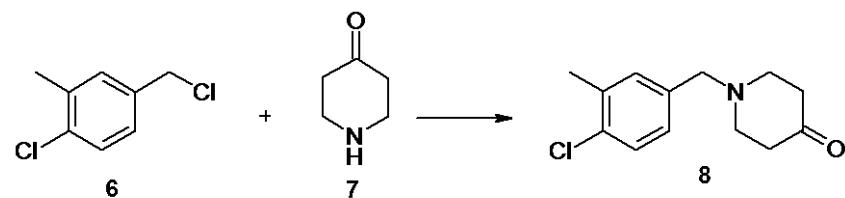
50

(m, 4H)

上記方法の好ましい実施態様において、式5の化合物を市販化合物6から出発してつくる。

【0020】

【化11】



【0021】

化合物8の合成：1-クロロ-4-(クロロメチル)-2-メチルベンゼン(6, 16.70 kg; 95.40モル)及び4-ピペリドン塩酸塩水和物(7, 16.12 kg; 104.94モル)をTHF(50.1 L)及びDMF(8.4 L)中で混合した。その反応混合物を加熱し(内部温度50)、精製水(55.1 L)中の炭酸カリウム(27.69 kg; 200.33モル)の溶液を添加した。得られたスラリーを7時間加熱した(内部温度70)。その後に、その混合物を50 に冷却し、更に精製水(10.0 L)を添加した。攪拌を続け(内部温度25)、次いで相を分離した。有機層を真空蒸留によりできるだけ多く濃縮し、粗生成物を油(24.42 kg)として全収率>99%で単離した。得られた粗物質の純度は充分であり、更なる精製が必要ではなかった。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.67 (t, 4H), 2.34 (t, 4H), 2.33 (s, 3H)

化合物10を生成するための還元アミノ化工程を水素及び白金触媒により行ない、ラセミ化のリスクを含まない。

【0022】

化合物5の合成：化合物8(16.00 kg; 67.30 モル)、市販のジメチルD-グルタメート塩酸塩(9, 17.81 kg; 84.13モル)及びエタノール(112.0 L)を容器に仕込んだ。メタノール中のナトリウムメチラート30質量%溶液(15.15 kg; 84.13モル)を、内部温度を22 に維持することにより添加した。そのラインをエタノール(16.0 L)で洗浄し、その反応混合物を15分間攪拌し、その後に、酸性酸(8.08 kg; 134.61 モル)を添加し、ラインをエタノール(10.0 L)で洗浄した。エタノール(10.0 L)中の白金触媒(0.20 kg, 白金(IV)酸化物)のスラリーをその反応混合物に添加した。その混合物を水素圧力(3-4 パール; 内部温度50)で2-4 時間攪拌した。この時間後に、内部温度を80 に上昇させ、攪拌を更に4 時間続けた。その後に、その混合物を冷却し(内部温度30)、精製水(64.0 L)を添加し、攪拌を更に10分間続けた。触媒を濾別し、エタノール(32.0 L)ですすぎた。濾液を第二溶液に移し、エタノール(16.0 L)ですすぎ、真空により濃縮し、酢酸イソプロピル(IPAc)(112.0 L)を添加した。その混合物を冷却し(内部温度20)、50質量%の水酸化ナトリウム溶液(11.85 kg; 148.07モル)を添加し、ラインを精製水(16.0 L)で洗浄し、相を分離した。有機層を真空蒸留により濃縮し、残っている油(これは未精製化合物10である)をエタノール(64.0 L)に溶解した。50質量%の水酸化ナトリウ

30

40

50

ム溶液、精製水 (3.2 L) 及びエタノール (40.L) を第三容器に仕込み、加熱した (内部温度60)。化合物10のエタノール溶液を第三容器に約15分間で添加した。ラインをエタノール (16.0 L) で洗浄した。その後に、その混合物を冷却し (内部温度20)、酢酸 (4.64 kg; 77.39モル) を添加することによりそのpHを約7.5 に調節し、ラインをエタノール (8.0 L) ですすいだ。その溶液を冷却し (内部温度-4)、播種した (先の方法から入手でき、又は最初に従来技術、即ち、WO 2010115836 による化合物 5 8.0g)。搅拌を12時間続けた (内部温度-4)。固体を遠心分離により集め、冷エタノール (32 L) で洗浄し、40 で15時間にわたって真空下で乾燥させて化合物 5 (14.19 kg) を白色の結晶として全収率 : 理論値の63%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.34 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28-1.49 (m, 10H) 10

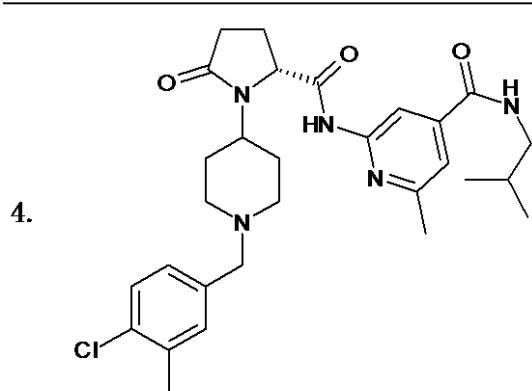
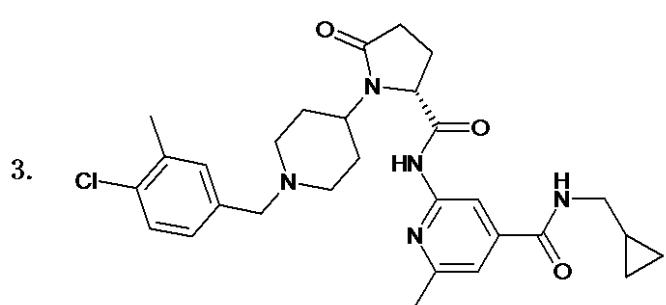
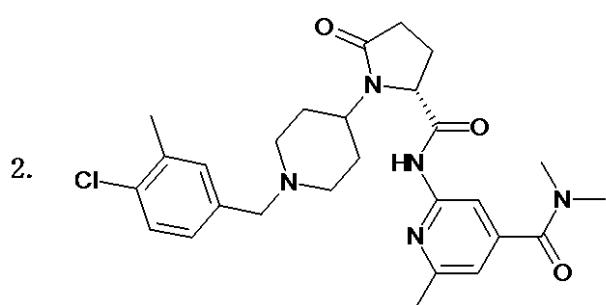
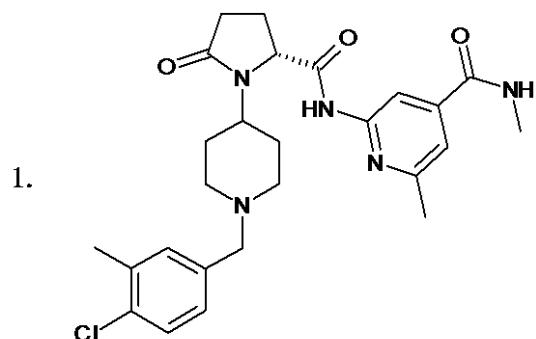
式 1 の化合物の遊離塩基についての下記の例をWO 2010 115836の記載 (これは参考として本明細書に含まれる) に従って合成することができる。遊離塩基をHCl 又はジベンゾイル酒石酸を含む溶液から結晶化することにより塩を生成することができる。

【 0 0 2 3 】

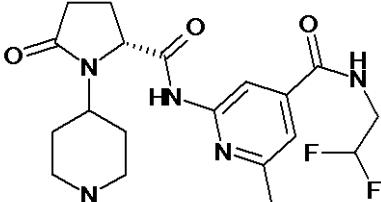
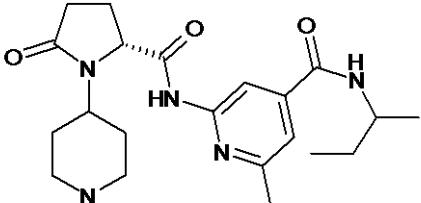
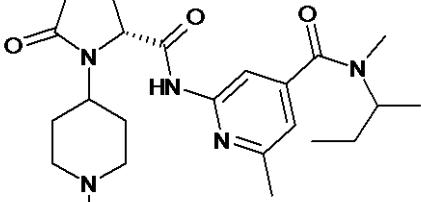
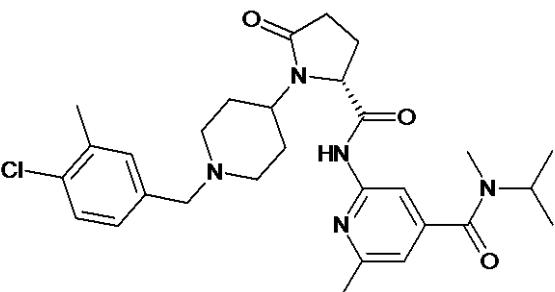
【化 1 2】

例#

構造



【化 1 3】

例#	構造	
5.		10
6.		20
7.		30
8.		40

【化14】

例#	構造	
9.		10
10.		20

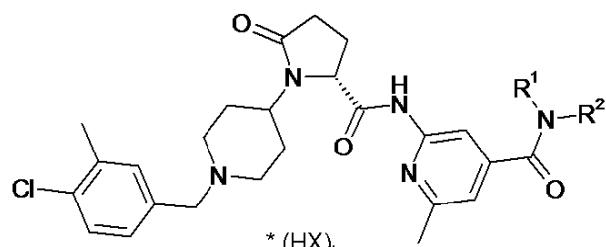
【0024】

先に示された例1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10は塩酸塩の形態であることが好ましい。先に示された例1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10は二塩酸塩の形態であることが好ましい。先に示された例1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10はジベンゾイル酒石酸塩の形態であることが好ましい。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕式1

30

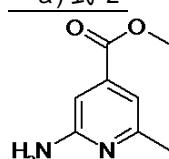


1

の化合物の調製方法であって、

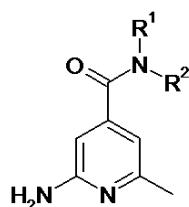
a)式2

40

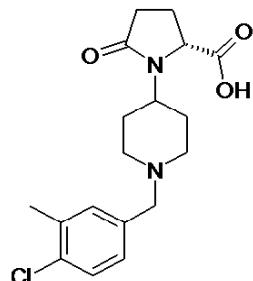


2

の化合物をNHR1R2 (3) と反応させて式4



4

の化合物を得、そしてb) その後に式 5

5

10

(式 1、3 及び 4 につき、互いに従属して R^1 はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{0-4} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルで
あり、

20

 R^2 はH、 C_{1-6} -アルキルであり、 X が塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオンからなる群から選ばれた陰イオン
であり、 j は1又は2である)の化合物とカップリングすることを特徴とする前記調製方法。[2] R^1 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、 R^2 がH、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、 X が塩化物イオン又は1/2ジベンゾイル酒石酸イオン、好ましくは塩化物イオンからな
る群から選ばれた陰イオンであり、

30

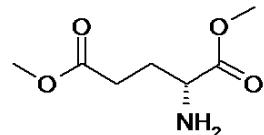
 j が1又は2、好ましくは2である、前記[1]記載の方法。[3] X が塩化物イオンであり、かつ j が2である、前記[1]又は[2]記載の方法。[4] 工程a)をメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-アミルアルコール、t-ブ
タノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジ
オキサン、N-メチルピロリドン及びN,N'-ジメチルホルムアミドからなる群から選ばれた
溶媒中で行なう、前記[1]から[3]の1項記載の方法。[5] 工程a)をマグネシウムメトキシド、塩化マグネシウム、塩化カルシウム及び塩化亜
鉛からなる群から選ばれたルイス酸の存在下で行なう、前記[1]から[4]の1項記載
の方法。[6] 工程b)をトルエン、o-、m-、p-キシレン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒ
ドロフラン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、及び1,4-ジオキサンからなる群から
選ばれた溶媒中で行なう、前記[1]から[5]の1項記載の方法。

40

[7] 工程b)をトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及び4-メチルモルホリン
からなる群から選ばれた塩基の存在下で行なう、前記[1]から[6]の1項記載の方法。
[8] 工程b)を1-プロピルホスホン酸環状無水物50%溶液(T3P)、N,N'-カルボニルジイ
ミダゾール(CDI)、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)又はN,N'-ジイソプロ
ピルカルボジイミド(DIC)の存在下で行なう、前記[1]から[7]の1項記載の方法。[9] 1をエタノール及びアセトンから選ばれた塩酸含有溶媒からの沈澱により得る、前
記[1]から[8]の1項記載の方法。

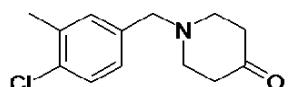
50

[1 0] c) 式 5 の化合物を、式 9



9

の化合物又はその塩を式 8



8

10

の化合物と反応させ、そして

d) 水素を添加することによりつくる、前記〔1〕から〔9〕の1項記載の方法。

〔11〕工程c)及びd)をメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-アミルアルコール、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N-メチルピロリドン及びN,N'-ジメチルホルムアミドからなる群から選ばれた溶媒中で行なう、前記〔1〕から〔10〕の1項記載の方法。

〔12〕工程c)及びd)をナトリウムメチラート、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び水酸化ナトリウムから選ばれた塩基の存在下で行なう、前記〔1〕から〔11〕の1項記載の方法。

20

〔13〕工程c)と工程d)の間で、混合物を5～500分攪拌する、前記〔1〕から〔12〕の1項記載の方法。

〔14〕工程d)を1～100バールの水素圧力で重金属触媒の存在下で行なう、前記〔1〕から〔13〕の1項記載の方法。

〔15〕前記〔1〕から〔14〕の方法でつくられた式1の化合物。

フロントページの続き

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100193493
弁理士 藤原 健史
(72)発明者 デュラン アディル
ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内
(72)発明者 シュミット ロルフ
ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2012/045803 (WO, A1)
特開平08-134041 (JP, A)
特表2008-531574 (JP, A)
国際公開第2010/115836 (WO, A1)
Tetrahedron Lett., 2001年, 42, 1843-1845
Org. Syn. Coll. Vol. 3, 1955年, Vol. 3, 501-502

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14
C07B 61/00
Caplus / REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)