(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7617845号
(P7617845)

(45)発行日　令和7年1月20日(2025.1.20)

(24)登録日　令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類

C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	141
C07D 207/26 (2006.01)	C07D	207/26	
C07D 201/06 (2006.01)	C07D	201/06	
C07B 61/00 (2006.01)	C07B	61/00	300

FI

請求項の数　14　（全33頁）

(21)出願番号　特願2021-549089(P2021-549089)
(86)(22)出願日　令和2年2月25日(2020.2.25)
(65)公表番号　特表2022-520993(P2022-520993A)
(43)公表日　令和4年4月4日(2022.4.4)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/054806
(87)国際公開番号　WO2020/173891
(87)国際公開日　令和2年9月3日(2020.9.3)
審査請求日　令和5年2月3日(2023.2.3)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/076126
(32)優先日　平成31年2月26日(2019.2.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
Ｆ．ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ ＲＯＣＨＥ ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
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　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100188374
弁理士　一宮 維幸

最終頁に続く

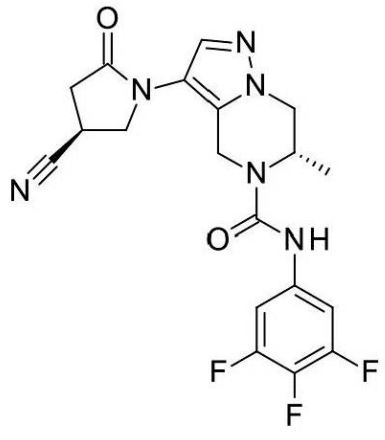
(54)【発明の名称】　（６Ｓ）－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

化合物（Ｉ）

【化１】



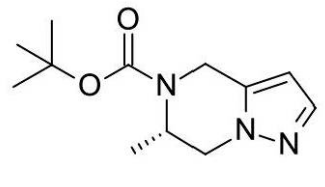
(I)

または薬学的に許容されるその塩の調製のための方法であって、

下記の工程：

工程１）化合物（ＩＩ）

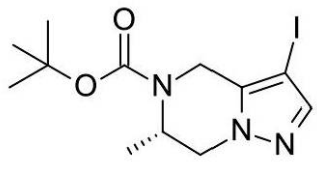
【化２】



(II)

のヨード化反応を介する、化合物（ＩＩＩ）

【化３】

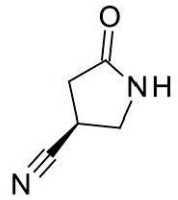


(III)

の形成、

工程２）化合物（ＩＩＩ）および化合物（ＩＶ）

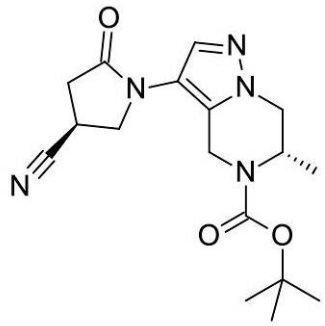
【化４】



(IV)

の間のウルマン反応を介する、化合物（Ｖ）

【化５】

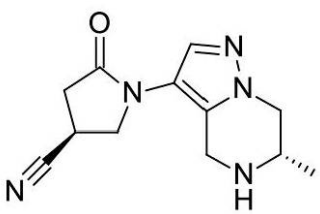


(V)

の形成、

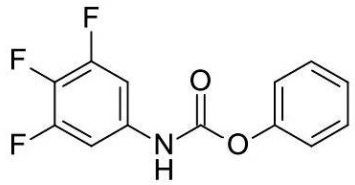
工程３）化合物（Ｖ）の脱保護を介する、化合物（ＶＩ）

【化６】



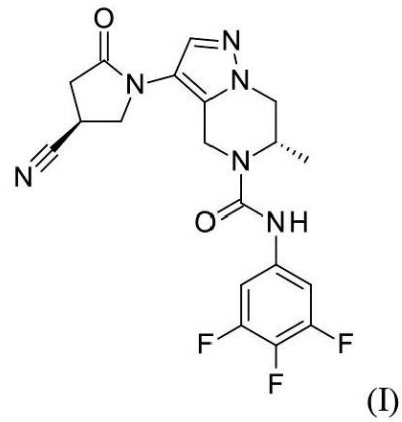
(VI)

の形成、
工程４）３，４，５－トリフルオロアニリンおよびフェニルカルボノクロリデートの間の反応を介する、化合物（ＶＩＩ）
【化７】



(VII)

の形成、
工程５）化合物（ＶＩ）および化合物（ＶＩＩ）の間の置換反応を介する、化合物（Ｉ）
【化８】



(I)

の形成
を含む、方法。
【請求項２】
工程１）における化合物（ＩＩＩ）の形成が、ヨード化試薬の存在下で実施され、ヨード化試薬が、Ｎ－ヨードスクシンイミドおよびI_2から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
工程１）におけるヨード化試薬の使用により反応中に形成された過剰なI_2が、Na_2SO_3によって除去され、Na_2SO_3の量が、０．４～０．８当量であることを特徴とする、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
工程２）における化合物（Ｖ）の形成が、塩基、触媒および配位子の存在下、有機溶媒中で実施され、塩基が、K_2CO_3、K_3PO_4およびCs_2CO_3から選択され、触媒がＣｕＩであり、触媒の量が、０．０５～０．５当量であり、配位子がＮ，Ｎ’－ジメチル－１，２－エタンジアミンであり、配位子の量が、０．２～２．０当量であり、有機溶媒が、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフランおよび２－メチルテトラヒドロフランから選択されることを特徴とする、請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
工程３）における化合物（ＶＩ）の形成が、酸の存在下で実施され、酸が、H_3PO_4、NH_4Cl、トリフルオロ酢酸および酢酸から選択され、酸の量が、１～３当量であることを特徴とする、請求項１から４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
工程４）における化合物（ＶＩＩ）の形成が、塩基の存在下で実施され、塩基が、K_2

ＣＯ$_3$、ＫＨＣＯ$_3$、ＮａＨＣＯ$_3$およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$から選択されることを特徴とする、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７】

工程４）における化合物（ＶＩＩ）の形成が、－１０℃～１０℃で実施されることを特徴とする、請求項６に記載の方法。

【請求項８】

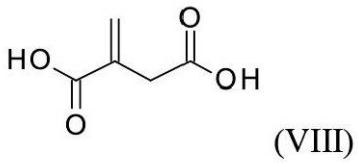
工程５）における化合物（Ｉ）の形成が、塩基の存在下で実施され、塩基が、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンから選択されることを特徴とする、請求項１から７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】

下記の工程：

工程ａ）化合物（ＶＩＩＩ）

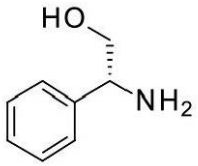
【化９】



(VIII)

および化合物（ＩＸ）

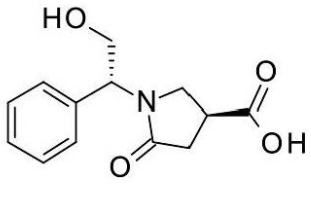
【化１０】



(IX)

の間の環化反応を介する、化合物（Ｘ）

【化１１】

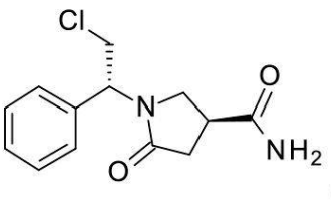


(X)

の形成、

工程ｂ）化合物（Ｘ）の置換を介する、化合物（ＸＩ）

【化１２】

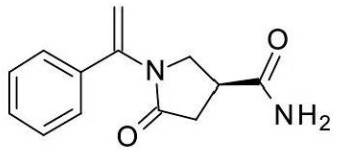


(XI)

の形成、

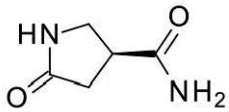
工程ｃ）化合物（ＸＩ）の脱離反応を介する、化合物（ＸＩＩ）

【化１３】



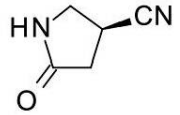
(XII)

の形成、
工程ｄ）化合物（ＸＩＩ）の脱保護による、化合物（ＸＩＩＩ）
【化１４】



(XIII)

の形成、
工程ｅ）化合物（ＸＩＩＩ）の脱水を介する、化合物（ＩＶ）
【化１５】

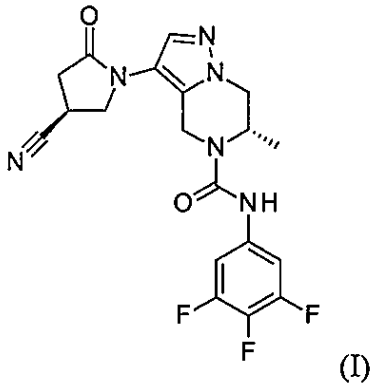


(IV)

の形成
をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
工程ａ）における化合物（Ｘ）の形成が、有機溶媒中での環化反応を介して実施され、溶媒が、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよび２－メチルテトラヒドロフランから選択され、環化反応が、８０～１４０℃で実施されることを特徴とする、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
工程ｂ）における化合物（ＸＩ）の形成が、塩素化試薬の存在下で実施され、塩素化試薬が、塩化アセチル、塩化チオニルおよび塩化オキサリルから選択され、塩素化試薬の量が、１～５当量であることを特徴とする、請求項９または１０に記載の方法。
【請求項１２】
工程ｃ）における化合物（ＸＩＩ）の形成が、塩基の存在下で実施され、塩基が、K_3PO_4、トリエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンおよびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンから選択され、塩基の量が、１～２当量であることを特徴とする、請求項９から１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
工程ｄ）における化合物（ＸＩＩＩ）の形成が、酸の存在下で実施され、酸が、H_2SO_4、H_3PO_4、ＨＣｌおよびトリフルオロ酢酸から選択され、酸の量が、０．０５～０．５当量であることを特徴とする、請求項９から１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
工程ｅ）における化合物（ＩＶ）の形成が、脱水試薬の存在下で実施され、脱水試薬が、P_2O_5、無水トリフルオロ酢酸および無水酢酸から選択され、脱水試薬の量が、２．５当量であることを特徴とする、請求項９から１３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、Ｂ型肝炎感染症またはＢ型肝炎感染症によって引き起こされる疾患に関連して、患者におけるウイルス性疾患の予防および処置に有用な、（６Ｓ）－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（化合物（Ｉ））

【化１】



(I)

または薬学的に許容されるその塩の調製のための方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

化合物（Ｉ）の関連する合成手法は、特許ＷＯ２０１６１１３２７３において実施例２４０として開示されたが、下記の課題により、商業的方法には好適ではない：

１．キラル分離が必要とされる。

２．過剰および毒性のあるI_2がｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレートの合成中に除去されず、これにより、大規模製造には極めて危険となる。

３．キラルな出発物質（（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリル）を使用した場合、キラリティーがウルマン反応条件の影響を受けやすく、エピマー化を受けがちである。

【発明の概要】

【０００３】

したがって、上記の課題に基づき、本発明の１つの目的は、技術的規模で適用することができ、かつ／または、より高い収率および／もしくは所望の純度ならびに必要とされるキラルな配置で生成物を取得するという結果につながり得る、効率的な代替合成手法を見出すことである。上記で言及した課題のいずれかに対処することも、本発明の目的の１つである。

【０００４】

さらに、本発明の現在の方法の、先行技術において開示されているこれまでのものを上回る利点は、

１．キラル分離が必要とされず、キラルな出発物質（（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリル）の合成が本発明において最初に報告され、これは、大規模で容易になされ得、したがって、全過程を短縮すること、

２．先行技術と比較して、過剰および毒性のあるI_2が還元剤を用いて工程１）において除去され、次いで、生成物の損失を回避するためにその量が慎重に（ｃａｒｆｕｌｌｙ）制御されたこと、

３．（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリル部分のキラリティーを、反応全体を通して不変に保つために、ウルマン反応条件を慎重に最適化したこと、

４．脱ＢＯＣ反応を環境に優しい条件で実施したこと

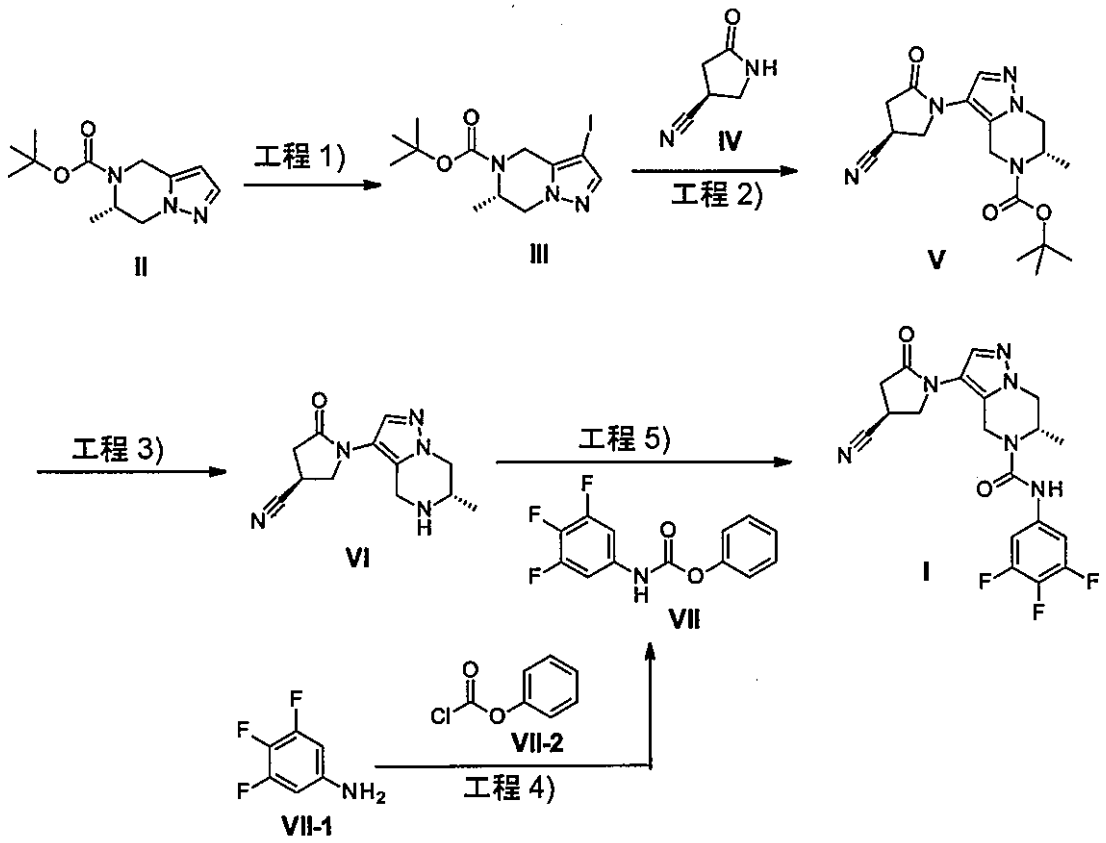
である。

【発明を実施するための形態】

【０００５】
定義
用語「薬学的に許容される塩」は、式Ｉの化合物の生物学的効果および特性を保持し、好適な非毒性有機もしくは無機酸または有機もしくは無機塩基から形成される、従来の酸付加塩または塩基付加塩を指す。酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等の無機酸に由来するもの、ならびにｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸等の有機酸に由来するものを含む。塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、および例えば、テトラメチルアンモニウム水酸化物等の第四級アンモニウム水酸化物に由来するものを含む。医薬化合物の塩への化学修飾は、化合物の改善された物理および化学安定性、吸湿性、流動性ならびに溶解度を取得するための、医薬品科学者に周知の技術である。これは例えば、Ｂａｓｔｉｎ Ｒ．Ｊ．ら、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ２０００、４、４２７～４３５において；またはＡｎｓｅｌ，Ｈ．ら、Ｉｎ：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ、第６版（１９９５）、１９６および１４５６～１４５７頁において記述されている。
【０００６】
略語
ＡＣＮ アセトニトリル
ｅｑ 当量
ＤＢＵ １，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＤＣＭ ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥＤＡ Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－エタンジアミン
ＩＰＡ イソプロピルアルコール
ＩＰＡｃ 酢酸イソプロピル
ＭｅＴＨＦ ２－メチルテトラヒドロフラン
ＭＴＢＥ メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ＮＩＳ Ｎ－ヨードスクシンイミド
ＴＥＡ トリエチルアミン
ＴＦＡ トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ 無水トリフルオロ酢酸
Ｖ 体積
ｗｔ％ 重量パーセント
【０００７】
本発明は、スキーム１に概説されている化合物（Ｉ）およびスキーム２に概説されている化合物（ＩＶ）を調製するための方法を提供する。

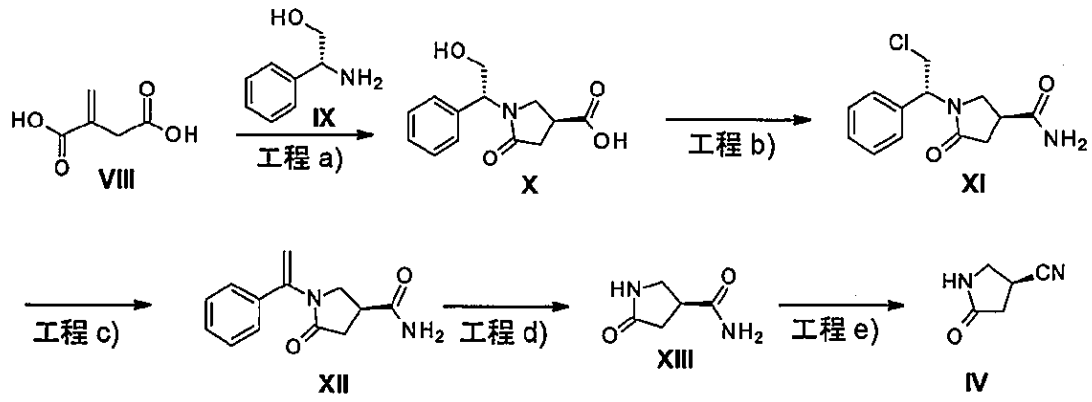
【化２】

スキーム１



【化３】

スキーム２

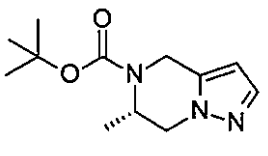


【０００８】

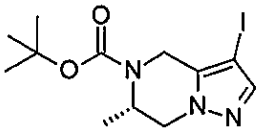
化合物（Ｉ）の合成は、下記の工程：

工程１）化合物（ＩＩ）

【化４】

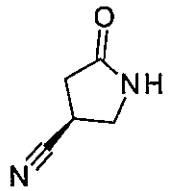


のヨード化反応を介する、化合物（ＩＩＩ）
【化５】



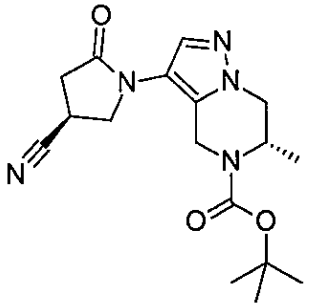
(III)

の形成、
工程２）化合物（ＩＩＩ）および化合物（ＩＶ）
【化６】



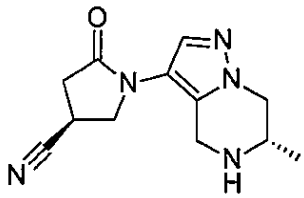
(IV)

の間のウルマン反応を介する、化合物（Ｖ）
【化７】



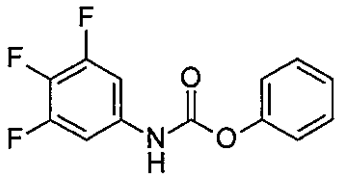
(V)

の形成、
工程３）化合物（Ｖ）の脱保護を介する、化合物（ＶＩ）
【化８】



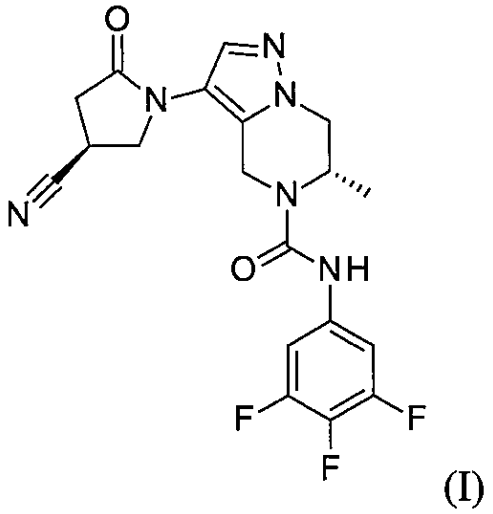
(VI)

の形成、
工程４）３，４，５－トリフルオロアニリンおよびフェニルカルボノクロリデートの間の反応を介する、化合物（ＶＩＩ）
【化９】



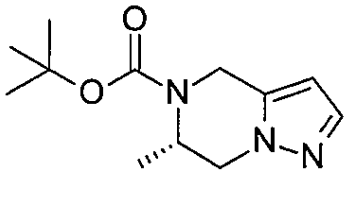
(VII)

の形成、
工程５）化合物（ＶＩ）および化合物（ＶＩＩ）の間の置換反応を介する、化合物（Ｉ）
【化１０】



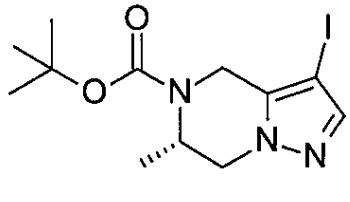
(I)

の形成
のうちの１つまたは複数を含む。
【０００９】
方法工程の本発明における化合物（Ｉ）の合成の詳細な説明は、次の通りである：
工程１）化合物（ＩＩ）
【化１１】



(II)

のヨード化反応を介する、化合物（ＩＩＩ）
【化１２】



(III)

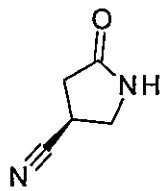
の形成
化合物（ＩＩＩ）の形成は、通常、好適なヨード化試薬および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、室温または加熱条件下で実施される。
【００１０】
好適なヨード化試薬は、ＮＩＳおよびI_2から選択され、特に試薬はＮＩＳである。ヨード化試薬の使用により反応中に形成された過剰なI_2は、０．４～０．８当量、特に０．５５～０．６当量の量でのNa_2SO_3の添加によって除去した。
【００１１】
好適な有機溶媒は、ＤＣＭ、ＴＨＦ、ＡＣＮおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒はＡＣＮである。

【００１２】
ヨード化反応は、通例、１０～６０℃で、特に２５～３０℃で実施される。
【００１３】
反応をNa_2SO_3によってクエンチして、反応中に形成された過剰なI_2を除去したが、これは、大規模製造の安全性のために非常に重要である。しかしながら、過剰なNa_2SO_3は生成物を還元し、化合物（ＩＩＩ）を変換して化合物（ＩＩ）に戻すのに対し、不十分なNa_2SO_3は反応を効率的にクエンチできないことが、試験中に分かった。一連の試験を行って以下の表にまとめ、０．５５～０．６当量のNa_2SO_3が、上記の基準を満たすことができ、したがって、最適条件とみなされると結論付けた。
【表１】

表1. Na_2SO_3の量の影響についての試験

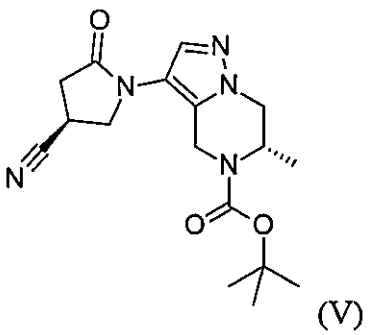
試験番号	Na_2SO_3の当量	結果
1	0.4	反応は十分にクエンチされず、生成物の色は暗色であった
2	0.55	ワークアップが完了した際に0.2%の還元不純物が見られた
3	0.6	ワークアップが完了した際に0.5%の還元不純物が見られた
4	0.8	ワークアップが完了した際に2%の還元不純物が見られた

【００１４】
工程２）化合物（ＩＩＩ）および化合物（ＩＶ）
【化１３】



(IV)

の間のウルマン反応を介する、化合物（Ｖ）
【化１４】



(V)

の形成

化合物（Ｖ）の形成は、通常、好適な塩基、好適な触媒、好適な配位子および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、加熱条件下で実施される。

【００１５】

好適な塩基は、K_2CO_3、K_3PO_4およびCs_2CO_3から選択され、特に塩基はK_2CO_3である。

【００１６】

好適な触媒はＣｕＩであり、触媒の量は、０．０５～０．５当量、特に０．１当量であり、好適な配位子はＤＭＥＤＡであり、配位子の量は、０．２～２．０当量、特に１．０当量である。

【００１７】

好適な有機溶媒は、１，４－ジオキサン、ＡＣＮ、トルエン、ＴＨＦおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒はＴＨＦである。

【００１８】

脱水反応は、通例、６０℃～１２０℃で、特に７０℃～７５℃で実施される。

【００１９】

化合物（Ｖ）のシアノ基に隣接しているキラル中心は、ウルマン反応条件下でエピマー化しがちであり、したがって、反応の間、化合物（Ｖ）のキラリティーを一定に保つように条件を最適化する必要がある。しかしながら、最良の変換およびキラル純度を達成するために塩基、溶媒、触媒および配位子添加量、反応時間等の反応パラメーターを管理することは非常に難解である。上記の問題を解決するために、下記の試験を実施した。

【００２０】

ｉ）変換およびキラルに対する塩基の影響

【表２】

表2.塩基の試験

試験番号	反応条件	チェックポイント(反応時間)	変換	キラル純度
1	0.5gの化合物(III)/1.5当量の化合物(IV)/0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDA/2当量のK_3PO_4/MeCN(10V)/50～55℃	4時間 6時間 21時間 28時間 46時間	50% 50% 74% 77% 88%	97.2% 97.6% 95.7% 93.4% 92.0%
2	1)0.5gの化合物(III)/1.5当量の化合物(IV)/0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDA/2当量のK_2CO_3/MeCN(10V)/50～55℃ 2)別のバッチの0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDAを添加した 3)別のバッチの0.2当量のCuI/0.4当量のDMEDAを添加した	5時間 26時間 28.5時間 46.5時間 51.5時間 73.5時間	43.7% 44.2% 68.7% 70% >99% >99%	97.5% 97.5% - - 97.8% 97.5%
3	0.5gの化合物(III)/1.5当量の化合物(IV)/0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDA/2当量のCs_2CO_3/MeCN(10V)/50～55℃	5時間 21時間	4% 8%	- 50%

上記の試験に基づき、Cs_2CO_3は、十分な変換を達成することができず、K_3PO_4は、より高度な変換を達成し得るが、その間にキラル純度が低下し、K_2CO_3は、最初は満足な変換を達成しなかったが、さらなる触媒および配位子を添加することによって変換を促進することができ、キラル純度は、試験全体を通して安定で卓越していた。したがって、K_2CO_3が好適な塩基として選択された。

【００２１】

ｉｉ）変換およびキラル純度に対する溶媒の影響

【表３】

表3.溶媒の試験

試験番号	反応条件	チェックポイント(反応時間)	変換	キラル純度
1	0.5gの化合物(III)/1.5当量の化合物(IV)/0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDA/2当量のK_2CO_3/MeTHF(10V)/50～55℃	18時間	20%	99%
2	1)0.5gの化合物(III)/1.5当量の化合物(IV)/0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDA/2当量のK_2CO_3/THF(10V)/50～55℃	18時間	30%	98%
	2)別のバッチの0.2当量のCuI/0.4当量のDMEDAを添加した	25時間	89.6%	98.1%
	3)別のバッチの0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDAを添加した	43時間	97.5%	97.5%
3	0.5gの化合物(III)/1.5当量の化合物(IV)/0.1当量のCuI/0.2当量のDMEDA/2当量のK_2CO_3/トルエン(10V)/50～55℃	0	-	-

上記の試験に基づき、ＴＨＦを用いた試験（表３、試験番号２、項目１））は、１８時間でＭｅＴＨＦを用いた試験（表３、試験番号１）より高度な変換を有していた。ＴＨＦ（表３、試験番号２）およびＭｅＣＮ（表２、試験番号２）を用いた試験を比較することにより、ＣｕＩおよびＤＭＥＤＡの最終量が同じに到達した場合、ＴＨＦを用いた試験は、ＭｅＣＮを用いた試験よりも、同様の変換を達成するのにかかる反応時間が短かった。したがって、ＴＨＦが好適な溶媒として選択された。

【００２２】

ｉｉｉ）変換およびキラル純度に対する触媒および配位子添加量の影響

【表４－１】

表4.触媒および配位子添加量の試験

試験番号	反応条件	チェックポイント(反応時間)	変換	キラル純度
1	1)50g/0.1当量のCuI*/0.2当量のDMEDA、3当量のK_2CO_3粉末、THF(8V)、68℃ 2)THF(2V)に溶解した別のバッチの1.8当量のDMEDAを68℃で2時間にわたって滴下して添加し、次いで、還流させた	1時間 3時間 18時間	42.2% 54.4% 91.3%	99.4%
2	1)50g/0.1当量のCuI*/1当量のDMEDA、3当量のK_2CO_3粉末、THF(8V)、68℃ 2)THF(2V)に溶解した別のバッチの1当量のDMEDAを68℃で2時間にわたって滴下して添加し、次いで、還流させた	1時間 3時間 18時間	27% 33% 88.2%	98.8%
3	1)50g/0.1当量のCuI*/0.2当量のDMEDA、3当量のK_2CO_3粉末、THF(8V)、68℃ 2)THF(2V)に溶解した別のバッチの0.8当量のDMEDAを68℃で2時間にわたって滴下して添加し、次いで、還流させた	1時間 3時間 20時間	35.3% 50.4% 85%	98.8%
4	1)5g/0.1当量のCuI*/0.2当量のDMEDA、3当量のK_2CO_3粉末、THF(10V)、68℃、 2)0.3当量のDMEDAを添加した 3)0.3当量のDMEDAを添加した	3時間 5時間 18時間	69% 80% 87.3%	99.7%

【表４－２】

5	1)50g/0.1当量のCuI*/0.2当量のDMEDA、3当量のK_2CO_3粉末、THF(8V)、68℃	1時間	64.5%	
	2)THF(2V)に溶解した0.8当量のDMEDAを68℃で2時間かけて滴下し、次いで、還流させた	3時間 20時間	80% 91.7%	99.5%

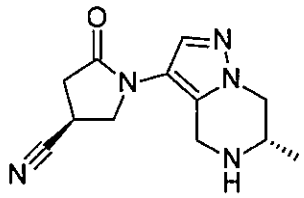
*この試験におけるCuIは、Sundiaから入手したものであり、以前に使用したものよりもはるかに高い活性を有する。

上記の試験番号１～３に基づき、配位子添加量は、変換およびキラル純度に対してあまり影響を及ぼさず、コスト上の理由により、最終的に１．０当量が最適な配位子添加量であるとして決定される。表１における２番、表３における２番、表４における４および５番の試験を比較することにより、触媒添加量を増大させることで変換を増大させ反応時間を短縮することができるが、満足な変換およびキラル純度に到達するためには０．１当量の触媒添加量ですでに十分であることが明らかである。その一方で、最小限の触媒添加量は、環境に優しく、重金属除去中に有益となり得る。

【００２３】

工程３）化合物（Ｖ）の脱保護を介する、化合物（ＶＩ）

【化１５】



(VI)

の形成

化合物（ＶＩ）の形成は、通常、好適な酸および好適な溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、室温または加熱条件下で実施される。

【００２４】

好適な酸は、H_3PO_4、NH_4Cl、ＴＦＡおよび酢酸から選択され、特に酸は酢酸であり、酸の量は、１～３当量、特に１．５～２当量である。

【００２５】

好適な溶媒は、ＤＣＭ、ＥｔＯＨ、水およびトルエンから選択され、特に溶媒は水である。

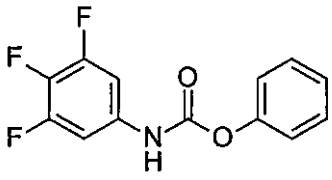
【００２６】

脱保護反応は、通例、室温または６０～１００℃で、特に９０～９５℃で実施される。

【００２７】

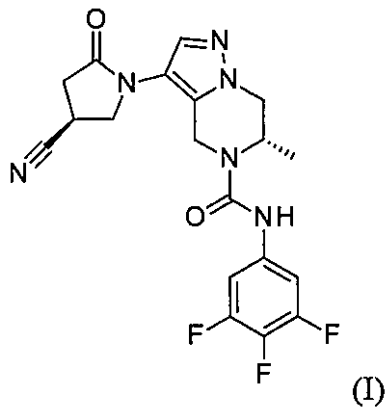
工程４）３，４，５－トリフルオロアニリンおよびフェニルカルボノクロリデートの間の反応を介する、化合物（ＶＩＩ）

【化１６】



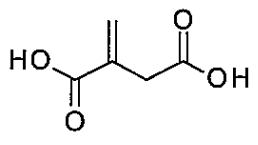
(VII)

の形成
化合物（ＶＩＩ）の形成は、通常、好適な塩基および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、冷却条件下で実施される。
【００２８】
好適な塩基は、K_2CO_3、$KHCO_3$、$NaHCO_3$およびNa_2CO_3から選択され、特に塩基は$NaHCO_3$である。
【００２９】
好適な有機溶媒は、ＭＴＢＥ、ＩＰＡｃ、ジオキサン、ＭｅＴＨＦおよびＴＨＦから選択され、特に有機溶媒はＴＨＦである。
【００３０】
反応は、通例、－１０～１０℃で、特に－５～０℃で実施される。
【００３１】
工程５）化合物（ＶＩ）および化合物（ＶＩＩ）の間の置換反応を介する、化合物（Ｉ）
【化１７】



(I)

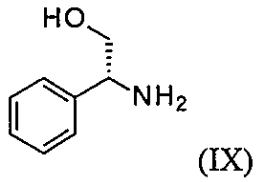
の形成
化合物（Ｉ）の形成は、通常、好適な塩基および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、加熱条件下で実施される。
【００３２】
好適な塩基は、K_2CO_3、K_3PO_4、ＤＩＰＥＡおよびＴＥＡから選択され、特に塩基はＤＩＰＥＡである。
【００３３】
好適な有機溶媒は、ＭＴＢＥ、ＥＡ、ＩＰＡｃ、ＭｅＴＨＦおよびＩＰＡｃ／アセトンの混合物から選択され、特に有機溶媒はＩＰＡｃ／アセトンの混合物である。
【００３４】
置換反応は、通例、３０～８０℃で、特に４５～５０℃で実施される。
【００３５】
化合物（ＩＶ）の合成は、下記の工程：
工程ａ）化合物（ＶＩＩＩ）
【化１８】



(VIII)

および化合物（ＩＸ）

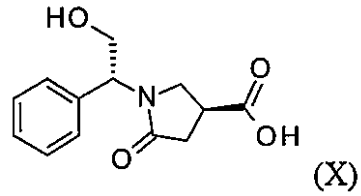
【化１９】



(IX)

の間の環化反応を介する、化合物（Ｘ）

【化２０】

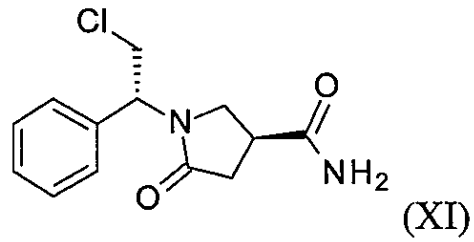


(X)

の形成、

工程ｂ）化合物（Ｘ）の置換を介する、化合物（ＸＩ）

【化２１】

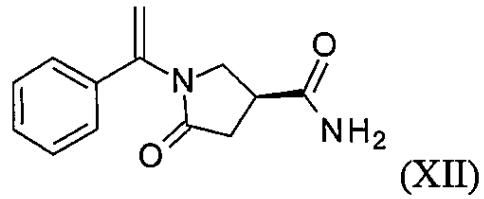


(XI)

の形成、

工程ｃ）化合物（ＸＩ）の脱離反応を介する、化合物（ＸＩＩ）

【化２２】

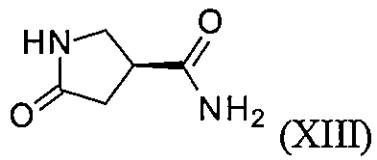


(XII)

の形成、

工程ｄ）化合物（ＸＩＩ）の脱保護による、化合物（ＸＩＩＩ）

【化２３】

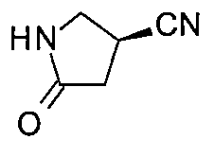


(XIII)

の形成、

工程ｅ）化合物（ＸＩＩＩ）の脱水を介する、化合物（ＩＶ）

【化２４】



(IV)

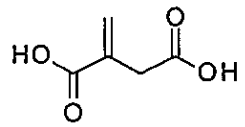
の形成
のうちの１つまたは複数を含む。

【００３６】

方法工程の本発明における化合物（ＩＶ）の合成の詳細な説明は、次の通りである：

工程ａ）化合物（ＶＩＩＩ）

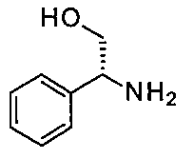
【化２５】



(VIII)

および化合物（ＩＸ）

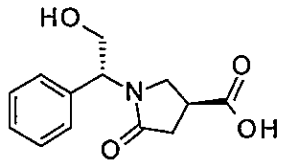
【化２６】



(IX)

の間の環化反応を介する、化合物（Ｘ）

【化２７】



(X)

の形成

化合物（Ｘ）の形成は、通常、好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、加熱条件下で実施される。

【００３７】

好適な有機溶媒は、ＴＨＦ、ＡＣＮおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒はＡＣＮである。

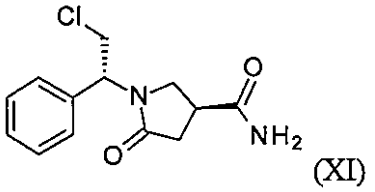
【００３８】

環化反応は、通例、８０～１４０℃で、特に１００～１１０℃で実施される。

【００３９】

工程ｂ）化合物（Ｘ）の置換を介する、化合物（ＸＩ）

【化２８】



(XI)

の形成

化合物（ＸＩ）の形成は、通常、塩素化試薬および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、室温下で実施される。

【００４０】

好適な塩素化試薬は、塩化アセチル、塩化チオニルおよび塩化オキサリルから選択され、特に試薬は塩化チオニルであり、塩素化試薬の量は、１～５当量、特に３当量である。

【００４１】

好適な有機溶媒は、ＩＰＡｃ、ＤＣＭ、トルエン、ＴＨＦおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒はＤＣＭである。

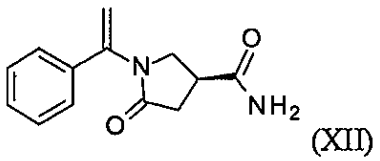
【００４２】

置換反応は、通例、１０～４０℃で、特に２０～２５℃で実施される。

【００４３】

工程ｃ）化合物（ＸＩ）の脱離反応を介する、化合物（ＸＩＩ）

【化２９】



(XII)

の形成

化合物（ＸＩＩ）の形成は、通常、好適な塩基および好適な溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、加熱条件下で実施される。

【００４４】

好適な塩基は、K_3PO_4、ＴＥＡ、ＤＢＵおよびＤＩＰＥＡから選択され、特に塩基はＤＢＵであり、塩基の量は、１～２当量、特に１．５当量である。

【００４５】

好適な溶媒は、ＤＣＭ、ＡＣＮ、ＴＨＦおよびＭｅ－ＴＨＦから選択され、特に溶媒はＴＨＦである。

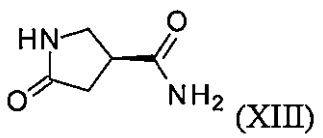
【００４６】

脱離反応は、通例、２０～８０℃で、特に４０～４５℃で実施される。

【００４７】

工程ｄ）化合物（ＸＩＩ）の脱保護による、化合物（ＸＩＩＩ）

【化３０】



(XIII)

の形成

化合物（ＸＩＩＩ）の形成は、通常、好適な酸および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、室温下で実施される。

【００４８】

好適な酸は、H_2SO_4、H_3PO_4、ＨＣｌおよびＴＦＡから選択され、特に酸はＨＣｌであり、酸の量は、０．０５～０．５当量、特に０．１当量である。

【００４９】

好適な有機溶媒は、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＩＰＡおよびＩＰＡｃから選択され、特に有機溶媒はＭｅＯＨである。

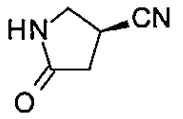
【００５０】

脱保護反応は、通例、室温下で、特に２０～２５℃で実施される。

【００５１】

工程ｅ）化合物（ＸＩＩＩ）の脱水を介する、化合物（ＩＶ）

【化３１】



(IV)

の形成

化合物（ＩＶ）の形成は、通常、好適な脱水試薬および好適な有機溶媒の存在下で実施される。変換は、通例、室温下で実施される。

【００５２】

好適な脱水試薬は、P_2O_5、ＴＦＡＡおよび無水酢酸から選択され、特に脱水試薬はＴＦＡＡであり、脱水試薬の量は、２．５当量である。

【００５３】

好適な有機溶媒は、ＥＡ、ＩＰＡｃ、ＭＴＢＥおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒はＭＴＢＥである。

【００５４】

脱水反応は、通例、室温下で、特に２０～２５℃で実施される。

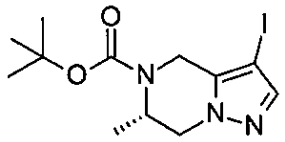
【実施例】

【００５５】

実施例１

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物（ＩＩＩ））

【化３２】



１０００Ｌのジャケット反応器に、ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（１４．１ｋｇ、５９．５ｍｏｌ、ＷｕＸｉ　ＡｐｐＴｅｃ）およびＡＣＮ（１１５ｋｇ）を室温で入れた。次いで、混合物に、ＮＩＳ（２０．０ｋｇ、８８．９ｍｏｌ）を、N_2保護下、室温で入れた。２０～３０℃で１８時間にわたって撹拌した後、反応混合物を－５～５℃にゆっくりと冷却し、水性Na_2SO_3溶液（１．５ｗｔ％、４．３ｋｇ）を添加して、反応をクエンチした。次いで、混合物に、５～２５℃で１時間かけてゆっくりと水（１４０ｋｇ）を入れ、得られた混合物を５～２５℃で１時間にわたって撹拌した。得られた懸濁液を、小分けにして遠心分離を介して分離して、ウェットケーキを収集した。ウェットケーキをＡＣＮ／水（２２．３ｋｇ、ｖ／ｖ＝１／２．４）で再度洗浄し、次いで、空気乾燥器（４５～５０℃）を使用して４８時間にわたって乾燥させて、所望生成物を白色固体として得、これを、化合物（Ｖ）の調製に直接使用して、１９．４ｋｇのｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ

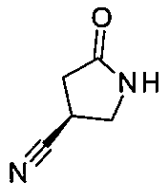
]ピラジン－５－カルボキシレートを得た。純度は９９．７％であり、収率は９０％であった。ＭＳ　ｍ／ｅ＝３６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}) δ = 7.78 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.54 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 12.1, 12.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 6.8, 12.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H).

【００５６】

実施例２

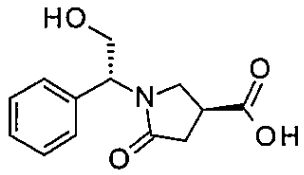
（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリル（化合物（ＩＶ））

【化３３】



工程ａ）（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニル－エチル］ピロリジン－３－カルボン酸（化合物（Ｘ））の合成

【化３４】

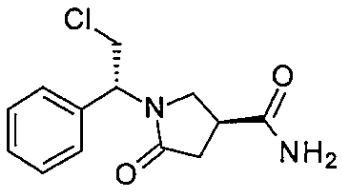


１０００Ｌのジャケット反応器に、イタコン酸（６２．５ｋｇ、４８０ｍｏｌ、Ｑｉｎｇｄａｏ　Ｋｅｈａｉ　Ｃｏ．ＬＴＤ）、（Ｒ）－（－）－２－フェニルグリシノール（７０ｋｇ、５１０ｍｏｌ、Ｊｉａｎｇｓｕ　Ｓｅｎｘｕａｎ　ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｃｏ．，ＬＴＤ）およびＡＣＮ（４５０ｋｇ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。混合物を１００～１１０℃に加熱し、かき混ぜを５時間にわたって維持した。次いで、混合物を５～１０℃に冷却し、かき混ぜを３時間にわたって維持した。固体を濾別し、ＡＣＮ（２５ｋｇ）で洗浄して、所望生成物を明黄色固体として得、これを、化合物ＸＩの調製に直接使用して、３１ｋｇの（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニル－エチル］ピロリジン－３－カルボン酸を得た。純度は９８．７％であり、キラル純度は９９．７％であり、収率は２５％であり、ＭＳ　ｍ／ｅ＝２５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$であった。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}) δ 7.40 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.39 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.15 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H, J=9.4, 18.8 Hz), 2.51 (dd, 1H, J=9.3, 18.8 Hz).

【００５７】

工程ｂ）（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（１Ｒ）－２－クロロ－１－フェニル－エチル］ピロリジン－３－カルボキサミド（化合物（ＸＩ））の合成

【化３５】



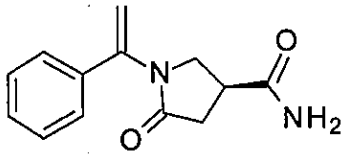
５００Ｌのジャケット反応器に、（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（１Ｒ）－２－ヒドロ

キシ－１－フェニル－エチル］ピロリジン－３－カルボン酸（２３．２ｋｇ、９３．２ｍｏｌ）およびＤＣＭ（１６２．４ｋｇ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。撹拌混合物に、塩化チオニル（３１ｋｇ、２６０．５ｍｏｌ）を室温でゆっくりと入れた。混合物を２０～２５℃でもう４時間にわたってかき混ぜた。反応混合物を、溶媒が蒸留されなくなるまで、４５℃（０．０９～０．１ＭＰａ）にて真空中で濃縮した。残留物に、ＤＣＭ（１６２．４ｋｇ）およびアンモニア（７ｋｇ、４１０ｍｏｌ）を２０℃未満で入れた。混合物を２０～２５℃で１６時間にわたって撹拌した。混合物に、水（１１５ｋｇ）およびＨＯＡｃ（３．５ｋｇ）を入れて、ｐＨを６～７に調整した。次いで、混合物を３０～４０℃にて真空下で濃縮して、ＤＣＭをエバポレートした。次いで、混合物を１０～１５℃に冷却し、１０～１５℃で２時間にわたって撹拌した。固体を濾別し、水（５０ｋｇ）で洗浄して、所望生成物を明黄色固体として得、これを、化合物ＸＩＩの調製に直接使用して、２２ｋｇの（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（１Ｒ）－２－クロロ－１－フェニル－エチル］ピロリジン－３－カルボキサミドを得た。純度は９８％であり、キラル純度は９９．９％であり、収率は８８％であり、ＭＳ　ｍ／ｅ＝２６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$であった。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 7.38 (dd, 1H, J=7.3, 7.4 Hz), 7.38 (dd, 1H, J=7.3, 7.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.3 Hz), 5.63 (dd, 1H, J=3.3, 8.3 Hz), 3.88 (dd, 1H, J=3.3, 12.4 Hz), 3.69 (dd, 1H, J=8.3, 12.4 Hz), 3.33 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.21 (m, 1H), 2.59 (dd, 1H, J=9.4, 18.8 Hz), 2.21 (dd, 1H, J=9.3, 18.8 Hz).

【００５８】

工程ｃ）（３Ｓ）－５－オキソ－１－（１－フェニルビニル）ピロリジン－３－カルボキサミド（化合物（ＸＩＩ））の合成

【化３６】

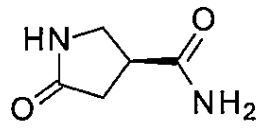


２００Ｌのジャケット反応器に、（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（１Ｒ）－２－クロロ－１－フェニル－エチル］ピロリジン－３－カルボキサミド（２２ｋｇ、８２．５ｍｏｌ）、ＴＨＦ（８８ｋｇ）およびＤＢＵ（１８．５ｋｇ、１２１．６ｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。混合物を、マグネティックスターラーを使用し、４０～４５℃で８時間にわたってかき混ぜた。次いで、混合物に、ＨＯＡｃ（２．７ｋｇ、４５．４ｍｏｌ）を入れて、ｐＨを６～７に調整した。混合物を４０～４５℃にて減圧下で濃縮して、過剰のＴＨＦをエバポレートした。混合物に水（４０ｋｇ）を入れ、混合物を１０～１５℃で３時間にわたってかき混ぜた。固体を濾別し、水（２５ｋｇ）で洗浄して、所望生成物を明黄色固体として得、これを、化合物ＸＩＩＩの調製に直接使用して、１５．４ｋｇの（３Ｓ）－５－オキソ－１－（１－フェニルビニル）ピロリジン－３－カルボキサミドを得た。純度は９９％であり、キラル純度は９９．９％であり、収率は８２％であり、ＭＳ　ｍ／ｅ＝２３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$であった。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 7.39 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=7.3, 7.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=7.3, 7.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.4 Hz), 4.77 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.77 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.48 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.20 (m, 1H), 2.59 (dd, 1H, J=9.4, 18.8 Hz), 2.21 (dd, 1H, J=9.3, 18.8 Hz).

【００５９】

工程ｄ）（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド（化合物（ＸＩＩＩ））の合成

【化３７】

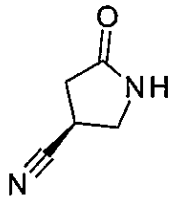


５００Ｌのジャケット反応器に、（３Ｓ）－５－オキソ－１－（１－フェニルビニル）ピロリジン－３－カルボキサミド（３８．７ｋｇ、１６８ｍｏｌ）、メタノール（１０８ｋｇ）および塩酸（１．６６ｋｇ、１６．４ｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。混合物を、マグネティックスターラーを使用し、２０～２５℃で４時間にわたってかき混ぜた。次いで、混合物を０～５℃に冷却し、その温度で３時間にわたってかき混ぜた。固体を濾別し、メタノール（４０ｋｇ）で洗浄して、所望生成物をオフホワイトの固体として得、これを、化合物ＩＶの調製に直接使用して、１７ｋｇの（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドを得た。純度は９９％であり、キラル純度は１００％であり、収率は８０％であり、ＭＳ　ｍ／ｅ＝１２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$であった。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 3.83 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.40 (dd, 1H, J=8.5, 13.8 Hz), 3.03 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H, J=9.4, 18.8 Hz), 2.13 (dd, 1H, J=9.3, 18.8 Hz).

【００６０】

工程ｅ）（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリル（化合物（ＩＶ））の合成

【化３８】



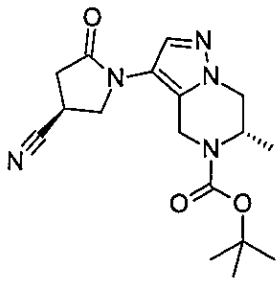
２００Ｌのジャケット反応器に、（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド（１７ｋｇ、１３２．７ｍｏｌ）およびＭＴＢＥ（６３ｋｇ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。混合物を、フーバーチラーを使用して、－５～０℃に冷却した。撹拌混合物に、ＴＦＡＡ（７０ｋｇ、３３３ｍｏｌ）を－５～０℃で入れた。混合物を、マグネティックスターラーを使用し、２０～２５℃でもう４時間にわたってかき混ぜた。次いで、混合物を－５～０℃に再度冷却した。固体を濾別し、ＭＴＢＥ（３０ｋｇ）で洗浄して、所望生成物をオフホワイトの固体として得、これを、化合物（Ｖ）の調製に直接使用して、１１．７ｋｇの（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリルを得た。純度は９９．３％であり、キラル純度は１００％であり、収率は８１％であった。ＭＳ　ｍ／ｅ＝１１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ = 3.71 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 7.5, 9.2 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 8.5, 18.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 8.4, 18.2 Hz, 1H).

【００６１】

実施例３

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－６－メチル－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物（Ｖ））

【化３９】



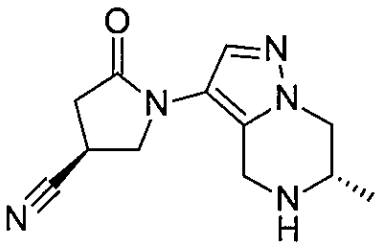
１００Ｌのジャケット反応器に、ＴＨＦ（３６Ｌ）、K_2CO_3（５．１４ｋｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（４．５ｋｇ、１２．４ｍｏｌ）、（３Ｓ）－５－オキソピロリジン－３－カルボニトリル（２．０４ｋｇ、１８．５ｍｏｌ）、ＣｕＩ（２３６ｇ、１．２４ｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジメチル－１，２－エタンジアミン（２１８ｇ、２．５ｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。反応混合物を７５℃に加熱し、かき混ぜを１時間にわたって維持した。混合物に、別の部のＮ，Ｎ’－ジメチル－１，２－エタンジアミン（８７２ｇ、１０ｍｏｌ）を、還流下、滴下して入れた。もう２０時間にわたって還流下で撹拌した後、反応混合物を室温にゆっくりと冷却し、水（１０Ｌ）およびＩＰＡｃ（１５Ｌ）を添加した。もう２０分後、２つの層を分離し、有機層を、１Ｎクエン酸溶液（６Ｌ）、８％$NaHCO_3$（８Ｌ）溶液および１０％ブライン（１５Ｌ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して、所望生成物を明黄色固体として得、これを、化合物（ＶＩ）の調製に直接使用して、２．８７ｋｇのｔｅｒｔ－ブチル（６Ｓ）－６－メチル－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレートを得た。純度は９９％であり、収率は６７％であり、ＭＳ ｍ／ｅ＝３４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$であった。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ = 7.33 (s, 1H), 4.71 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 12.1, 12.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 6.8, 12.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 7.5, 9.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 18.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 8.4, 18.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H).

【００６２】

実施例４

（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］ピロリジン－３－カルボニトリル（化合物（ＶＩ））

【化４０】



１Ｌのフラスコに、（６Ｓ）－６－メチル－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（１２４ｇ、３５９ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｃ（３２．３ｇ、５３９ｍｍｏｌ）および脱イオン水（６２０ｍＬ）を室温で入れた。９５℃で２０時間にわたっ

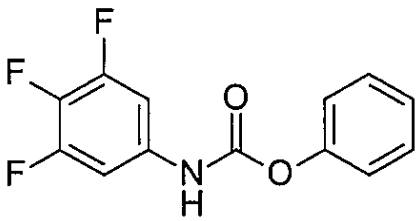
て撹拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水をトルエン（３００ｍＬ×３）と共沸（ａｚｅｔｒｏｐｅ）させた。得られた残留物をＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）／ＩＰＡｃ（１５０ｍＬ）中で粉砕して、所望生成物を白色固体として得、これを、化合物（Ｉ）の調製に直接使用して、１．６ｋｇの（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］ピロリジン－３－カルボニトリルを得た。純度は９９．３％であり、収率は９５％であった。ＭＳ　ｍ／ｅ＝２４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}) δ = 7.32 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 11.1, 16.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 4.3, 16.4 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 3.5, 12.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 7.5, 9.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.5, 12.4 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 8.5, 18.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 8.4, 18.2 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【００６３】

実施例５

フェニルＮ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメート（化合物（ＶＩＩ））

【化４１】



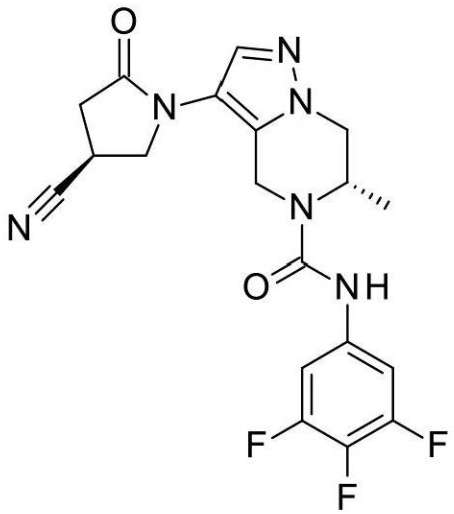
２０Ｌのジャケット反応器に、３，４，５－トリフルオロアニリン（１ｋｇ、３．８ｍｏｌ）およびＴＨＦ（１０Ｌ）を、N_2雰囲気下、室温で入れた。混合物を－５～０℃に冷却した。撹拌混合物に、水（５Ｌ）およびフェニルカルボノクロリデート（１．２ｋｇ、７．４８ｍｏｌ）中の$NaHCO_3$（８５６ｇ、１０．２ｍｏｌ）の水溶液を－５～０℃で入れた。添加後、反応混合物を０～１０℃でもう１時間にわたって撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（５Ｌ）および水（２Ｌ）を添加した。２つの層を分離し、有機層を飽和ＮａＣｌ（６Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して、所望生成物を白色固体として得、これを、化合物（Ｉ）の調製に直接使用して、０．９ｋｇのフェニルＮ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメートを得た。純度は９９％であり、収率は９２％であり、ＭＳ　ｍ／ｅ＝２６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$であった。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (dd, J = 7.5, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.5, 8.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 12.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 12.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H).

【００６４】

実施例６

（６Ｓ）－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（化合物（Ｉ））

【化４２】

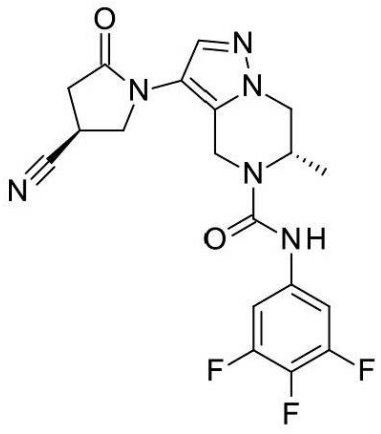


５０Ｌのジャケット反応器に、（３Ｓ）－５－オキソ－１－［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］ピロリジン－３－カルボニトリル（２．２ｋｇ、９ｍｏｌ）、フェニルＮ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメート（２．４ｋｇ、９ｍｏｌ）、ＩＰＡｃ（１９．１ｋｇ）、アセトン（３．３ｋｇ）およびＤＩＰＥＡ（１．３９ｋｇ）を、N_2雰囲気下で入れた。混合物を、マグネティックスターラーを使用し、４５～５０℃で２０時間にわたってかき混ぜた。次いで、混合物を室温にゆっくりと冷却した。白色固体を濾別し、ＩＰＡｃ：ＭＴＢＥ（Ｖ／Ｖ＝２／１、６．７ｋｇ）で洗浄した。ウェットケーキを真空オーブン（ＩＴ＝５０℃）中で乾燥させて、所望生成物を白色固体として得、３．５ｋｇの（６Ｓ）－３－［（４Ｓ）－４－シアノ－２－オキソ－ピロリジン－１－イル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミドを得た。純度は９８．５％であり、キラル純度は１００％であり、収率は９３％であった。ＭＳ　ｍ／ｅ＝４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ = 7.38 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.4, 13.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.4, 13.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.1, 12.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 6.8, 12.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 7.5, 9.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 18.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 8.4, 18.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

発明の態様

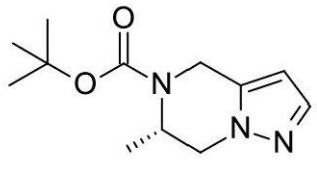
［態様１］化合物（Ｉ）

【化４３－１】

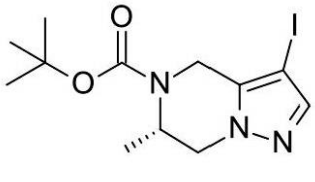


(I)

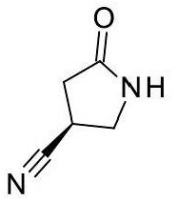
または薬学的に許容されるその塩の調製のための方法であって、
下記の工程：
工程１）化合物（ＩＩ）
【化４３－２】


(II)

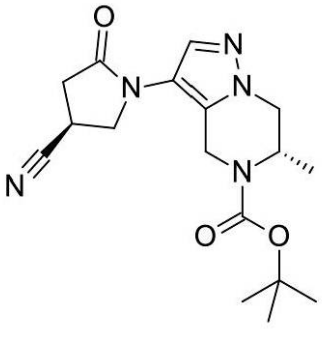
のヨード化反応を介する、化合物（ＩＩＩ）
【化４３－３】


(III)

の形成、
工程２）化合物（ＩＩＩ）および化合物（ＩＶ）
【化４３－４】

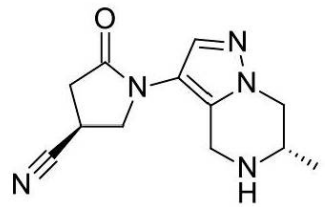

(IV)

の間のウルマン反応を介する、化合物（Ｖ）
【化４３－５】


(V)

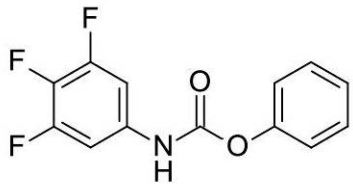
の形成、
工程３）化合物（Ｖ）の脱保護を介する、化合物（ＶＩ）

【化４３－６】



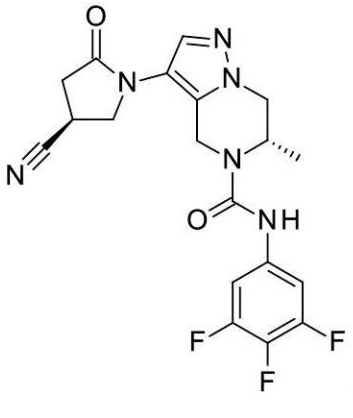
(VI)

の形成、
工程４）３，４，５－トリフルオロアニリンおよびフェニルカルボノクロリデートの間の反応を介する、化合物（ＶＩＩ）
【化４３－７】



(VII)

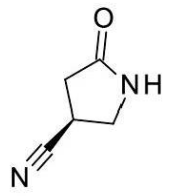
の形成、
工程５）化合物（ＶＩ）および化合物（ＶＩＩ）の間の置換反応を介する、化合物（Ｉ）
【化４３－８】



(I)

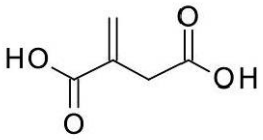
の形成
を含む、方法。
［態様２］工程１）における化合物（ＩＩＩ）の形成が、ヨード化試薬の存在下で実施され、ヨード化試薬が、ＮＩＳおよびＩ$_2$から選択され、特にヨード化試薬がＮＩＳであることを特徴とする、態様１に記載の方法。
［態様３］工程１）におけるヨード化試薬の使用により反応中に形成された過剰なＩ$_2$が、Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$によって除去され、Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$の量が、０．４～０．８当量、特に０．５５～０．６当量であることを特徴とする、態様１または２に記載の方法。
［態様４］工程２）における化合物（Ｖ）の形成が、塩基、触媒および配位子の存在下、有機溶媒中で実施され、塩基が、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$から選択され、特に塩基がＫ$_2$ＣＯ$_3$であり、触媒がＣｕＩであり、触媒の量が、０．０５～０．５当量、特に０．１当量であり、配位子がＤＭＥＤＡであり、配位子の量が、０．２～２．０当量、特に１．０当量であり、有機溶媒が、１，４－ジオキサン、ＡＣＮ、トルエン、ＴＨＦおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒がＴＨＦであることを特徴とする、態

様１から３のいずれかに記載の方法。
［態様５］工程３）における化合物（ＶＩ）の形成が、酸の存在下で実施され、酸が、H_3PO_4、NH_4Cl、ＴＦＡおよび酢酸から選択され、特に酸が酢酸であり、酸の量が、１～３当量、特に１．５～２当量であることを特徴とする、態様１から４のいずれかに記載の方法。
［態様６］工程４）における化合物（ＶＩＩ）の形成が、塩基の存在下で実施され、塩基が、K_2CO_3、$KHCO_3$、$NaHCO_3$およびNa_2CO_3から選択され、特に塩基が$NaHCO_3$であることを特徴とする、態様１から５のいずれかに記載の方法。
［態様７］工程４）における化合物（ＶＩＩ）の形成が、－１０℃～１０℃で、特に－５～０℃で実施されることを特徴とする、態様６に記載の方法。
［態様８］工程５）における化合物（Ｉ）の形成が、塩基の存在下で実施され、塩基が、K_2CO_3、K_3PO_4、ＤＩＰＥＡおよびＴＥＡから選択され、特に塩基がＤＩＰＥＡであることを特徴とする、態様１から７のいずれかに記載の方法。
［態様９］化合物（ＩＶ）
【化４３－９】



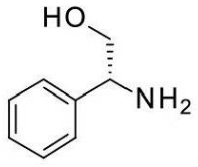
(IV)

または薬学的に許容されるその塩の調製のための方法であって、
下記の工程：
工程ａ）化合物（ＶＩＩＩ）
【化４３－１０】



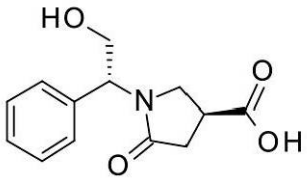
(VIII)

および化合物（ＩＸ）
【化４３－１１】



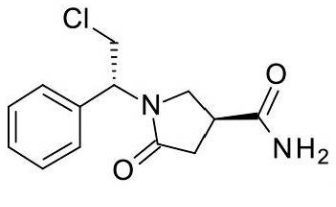
(IX)

の間の環化反応を介する、化合物（Ｘ）
【化４３－１２】

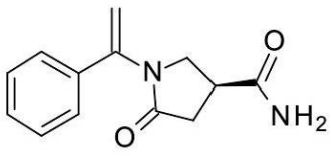


(X)

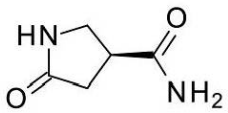
の形成、
工程ｂ）化合物（Ｘ）の置換を介する、化合物（ＸＩ）
【化４３－１３】


(XI)

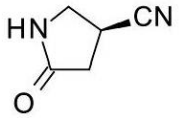
の形成、
工程ｃ）化合物（ＸＩ）の脱離反応を介する、化合物（ＸＩＩ）
【化４３－１４】


(XII)

の形成、
工程ｄ）化合物（ＸＩＩ）の脱保護による、化合物（ＸＩＩＩ）
【化４３－１５】


(XIII)

の形成、
工程ｅ）化合物（ＸＩＩＩ）の脱水を介する、化合物（ＩＶ）
【化４３－１６】


(IV)

の形成
を含む、方法。
［態様１０］工程ａ）における化合物（Ｘ）の形成が、有機溶媒中での環化反応を介して実施され、溶媒が、ＴＨＦ、ＡＣＮおよびＭｅＴＨＦから選択され、特に有機溶媒がＡＣＮであり、環化反応が、８０～１４０℃で、特に１００～１１０℃で実施されることを特徴とする、態様９に記載の方法。
［態様１１］工程ｂ）における化合物（ＸＩ）の形成が、塩素化試薬の存在下で実施され、塩素化試薬が、塩化アセチル、塩化チオニルおよび塩化オキサリルから選択され、特に試薬が塩化チオニルであり、塩素化試薬の量が、１～５当量、特に３当量であることを特徴とする、態様９または１０に記載の方法。
［態様１２］工程ｃ）における化合物（ＸＩＩ）の形成が、塩基の存在下で実施され、塩基が、K_3PO_4、ＴＥＡ、ＤＢＵおよびＤＩＰＥＡから選択され、特に塩基がＤＢＵで

あり、塩基の量が、１～２当量、特に１．５当量であることを特徴とする、態様９から１１のいずれかに記載の方法。
［態様１３］工程ｄ）における化合物（ＸＩＩＩ）の形成が、酸の存在下で実施され、酸が、H_2SO_4、H_3PO_4、ＨＣｌおよびＴＦＡから選択され、特に酸がＨＣｌであり、酸の量が、０．０５～０．５当量、特に０．１当量であることを特徴とする、態様９から１２のいずれかに記載の方法。
［態様１４］工程ｅ）における化合物（ＩＶ）の形成が、脱水試薬の存在下で実施され、脱水試薬が、P_2O_5、ＴＦＡＡおよび無水酢酸から選択され、特に脱水試薬がＴＦＡＡであり、脱水試薬の量が、２．５当量であることを特徴とする、態様９から１３のいずれかに記載の方法。

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミドの調製のための方法
(72)発明者 チェン，ウエイチュン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者 ワーン，リン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者 ジャオ，チーウー
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
審査官 中村 政彦
(56)参考文献 国際公開第２０１８／０１１１６２（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／０１１１００（WO，Ａ１）
特表２０１８－５０２１３６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５０５２６１（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５１３５６９（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４８７／００
Ｃ０７Ｄ ２０７／００
Ｃ０７Ｄ ２０１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）