

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6911062号
(P6911062)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月9日(2021.7.9)

(51) Int.Cl.	F 1	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04 1 O 4 Z
C07D 207/50	(2006.01)	C07D 207/50
C07C 249/02	(2006.01)	C07C 249/02
C07C 251/30	(2006.01)	C07C 251/30
B01J 31/24	(2006.01)	B01J 31/24 Z

請求項の数 16 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-568670 (P2018-568670)	(73) 特許権者	506090750 フェルミオン オサケ ユキチュア フィンランド共和国、エフィー-0220 O エスパー、コイブ-マンクカーン チ エ 6 ア-
(86) (22) 出願日	平成29年6月30日(2017.6.30)	(74) 代理人	110001896 特許業務法人朝日奈特許事務所
(65) 公表番号	特表2019-522662 (P2019-522662A)	(72) 発明者	カタヤ、アンチ フィンランド国、エフィー-02120 エスパー、リースタボルク 2 アー 3
(43) 公表日	令和1年8月15日(2019.8.15)	審査官	三上 晶子
(86) 國際出願番号	PCT/FI2017/000012		
(87) 國際公開番号	W02018/002415		
(87) 國際公開日	平成30年1月4日(2018.1.4)		
審査請求日	令和2年5月20日(2020.5.20)		
(31) 優先権主張番号	20165557		
(32) 優先日	平成28年7月1日(2016.7.1)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	フィンランド(FI)		
(31) 優先権主張番号	20165778		
(32) 優先日	平成28年10月12日(2016.10.12)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	フィンランド(FI)		

最終頁に続く

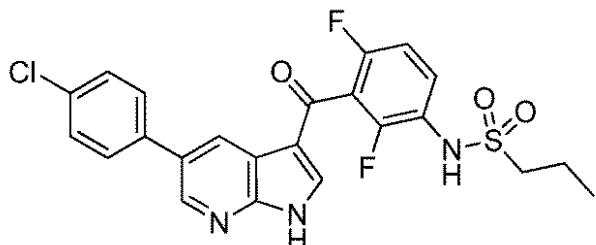
(54) 【発明の名称】ペムラフェニブの新規な製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

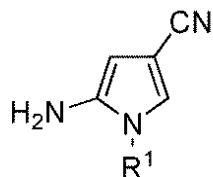
【化 1】



の化合物の製造方法であって、

(a) 式(III)

【化 2】



(III)

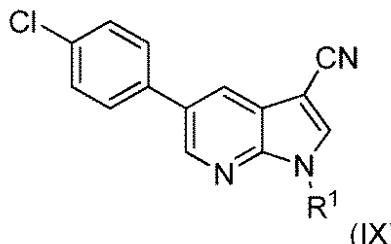
(式中、R¹は、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₅アルケニルまたは任意に置換されているベンジル、またはスルホニル、またはカルボニルである)
の化合物を、式(IV)または式(VI)

【化 3】



(式中、R²およびR³は、フィルスマイヤー試薬の生成に好適な基であり、A⁻は、好適な非配位アニオンである)
の化合物のいずれかと反応させ、式(IX)

【化 4】

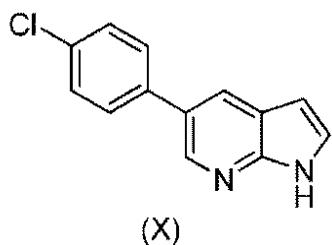


30

(式中、R¹は上記に定義したものである)
の化合物を生成すること、および

(b) 式(IX)の化合物からR¹基を除去し、ニトリル基をカルボン酸に変換し、最終的には脱カルボキシリ化して式(X)

【化 5】



40

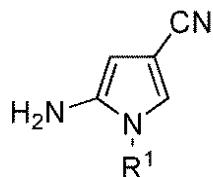
の化合物を生成すること、および

(c) 式(X)の化合物を2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホンアミド)安息香酸と反応させて式(I)の化合物を得ること
を含む製造方法。

【請求項 2】

a) 式(III)

【化6】



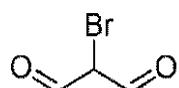
(III)

(式中、 R^1 は、 $\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

10

の化合物を、式(IV)

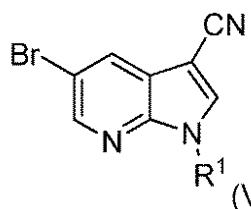
【化7】



(IV)

の化合物と反応させ、式(VII)

【化8】



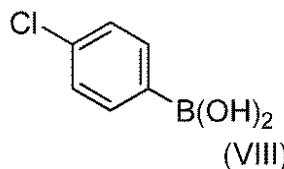
20

(式中、 R^1 は上記に定義したものである)

の化合物を得、および

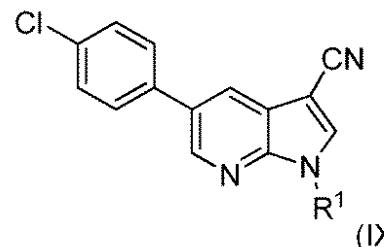
b) その後、式(VII)の化合物を、パラジウム触媒の存在下、式(VIII)

【化9】



の化合物と反応させ、式(IX)

【化10】



30

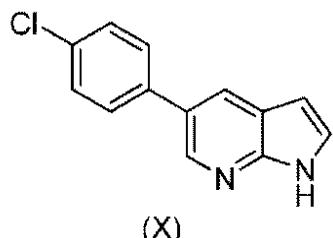
(式中、 R^1 は上記に定義したものである)

の化合物を生成し、および

c) 式(IX)の化合物から R^1 基を除去し、ニトリル基をカルボン酸に変換し、最終的に脱カルボキシル化して式(X)

40

【化11】



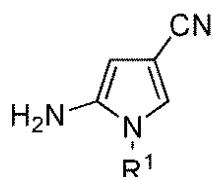
の化合物を生成し、および

式(X)の化合物を2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホンアミド)安息香酸と反応させて式(I)の化合物を与える
請求項1記載の製造方法。

【請求項3】

a) 式(III)

【化12】



10

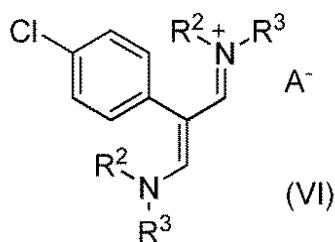
20

(III)

(式中、R¹は、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

の化合物を、式(VI)

【化13】

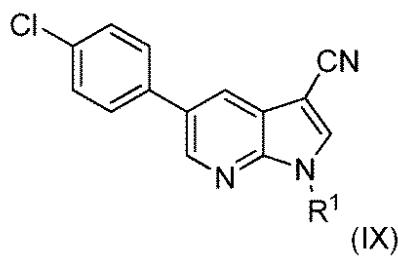


30

(式中、R²およびR³は、フィルスマイヤー試薬の生成に好適な基であり、A⁻は、好適な非配位アニオンである)

の化合物と反応させ、式(IX)

【化14】



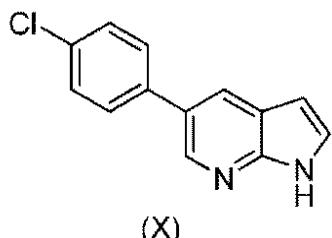
40

(式中、R¹は上記に定義したものである)

の化合物を生成し、および

b) 式(IX)の化合物からR¹基を除去し、ニトリル基をカルボン酸に変換し、最終的に脱カルボキシル化して式(X)

【化15】



の化合物を生成し、および

c) 式(X)の化合物を2, 6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホニアミド)安息香酸 10
と反応させて式(I)の化合物を与える

請求項1記載の製造方法。

【請求項4】

Pd(PPh₃)₄、Pd(db'a)₂、Pd₂(db'a)₃、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂、(PPh₃)₂PdCl₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂から選択される触媒の存在下で、またはPPh₃、P(o-tol)₃、dppf、dppp、dppe、dppb、PCy₃、P(n-Bu)₃、P(t-Bu)₃、XantPhos、DPEPhos、rac-BINAP、およびrac-SEGPHOSなどのホスフィンリガンドとの組み合わせの存在下で行われる請求項2記載の製造方法。

【請求項5】

20

R²およびR³が、独立して、メチル、エチル、イソプロピルであるか、または結合する窒素原子と共にピペリジン環を形成する請求項1または3記載の製造方法。

【請求項6】

R²およびR³がメチルである請求項5記載の製造方法。

【請求項7】

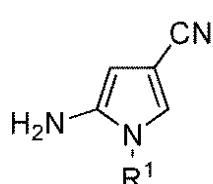
A⁻が、NaPF₆、KPF₆、KBF₄、NaBF₄、NaClO₄、KClO₄からなる群より選択されるアルカリ金属塩のアニオンである請求項1または3記載の製造方法。

【請求項8】

式(III)

【化16】

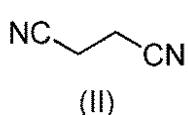
30



(III)

の化合物が、式(II)

【化17】



の化合物をギ酸エチルおよび式R¹-NH₂(式中、R¹は、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキルまたは任意に置換されるベンジル)の化合物と反応させることにより製造される請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項9】

R¹がC₁₋₅アルキルである請求項8記載の製造方法。

【請求項10】

R¹がt-ブチルである請求項9記載の製造方法。

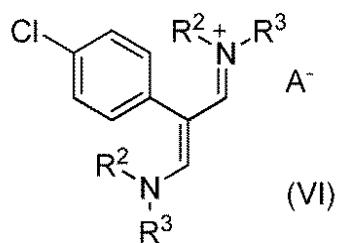
40

50

【請求項 11】

式 (VI)

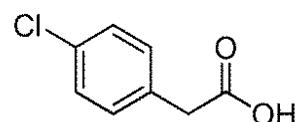
【化 18】



10

の化合物が、式 (V)

【化 19】



(V)

の化合物を式 R^2R^3NCHO (式中、 R^2 および R^3 は、独立して、メチル、エチル、イソプロピルであるか、または結合している窒素原子と共にピペリジン環を形成する) の化合物と反応させることにより製造される請求項 1 記載の製造方法。

20

【請求項 12】

 R^2 および R^3 がメチルである請求項 1 1 記載の製造方法。

【請求項 13】

t - プチル基の除去が三塩化アルミニウム ($AlCl_3$) の存在下で、または 95 ~ 100 重量 % の硫酸で行われる請求項 1 0 記載の製造方法。

【請求項 14】

式 (IX) の化合物のニトリル基が、塩酸、臭化水素酸または硫酸を用いてカルボン酸へ変換される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 15】

30

脱カルボキシル化が、塩基により触媒される脱カルボキシル化である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 16】

塩基により触媒される脱カルボキシル化が水酸化ナトリウムを用いて行われる請求項 1 5 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベムラフェニブ、すなわち $N - (3 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2,4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド$ の製造のための改良された方法を提供する。

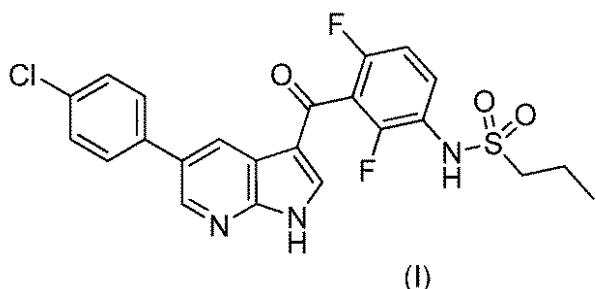
40

【背景技術】

【0002】

化合物、 $N - (3 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2,4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド$ またはプロパン - 1 - スルホン酸 { $3 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2,4 - ジフルオロ - フェニル}$ } アミド (ベムラフェニブ) は、転移性メラノーマ、甲状腺がんおよび大腸がんなどの疾患の治療に有効な BRAF 酵素阻害剤である。それは以下に表される化学式 (I) を有する。

【化1】



(I)

【0003】

式(I)の化合物の合成は、すでに特許文献1、特許文献2および特許文献3に説明されている。しかしながら、特許文献2に記載された方法は、全収率を有意に減少させる最終工程における保護・脱離戦略が悩みであり、一方、特許文献3において使用される原料、1-エトキシエテン-2-ボロン酸ピナコールエステルは製造することが難しい高価な試薬である。

【0004】

したがって、高い収率および純度でベムラフェニブを生成するための改良された方法を提供することが望まれている。新しい原料の利用が、先行技術において公知の方法よりも、よりコスト効率の良い、大規模スケールに使用するのに好適な方法を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2007/002433号

【特許文献2】国際公開第2011/015522号

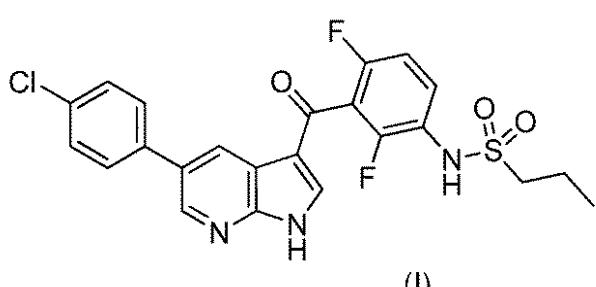
【特許文献3】国際公開第2012/010538号

【発明の概要】

【0006】

本発明は、式(I)

【化2】

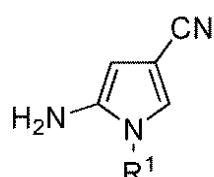


(I)

の化合物の製造方法であって、

(a) 式(III)

【化3】



(III)

(式中、 R^1 は、 $\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

の化合物を、式(IV)または式(VI)

10

20

30

40

50

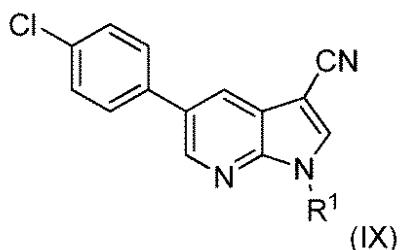
【化4】



(R^2 および R^3 は、フィルスマイヤー試薬の生成に好適な基であり、 A^- は、好適な非配位アニオンである)

の化合物のいずれかと反応させ、式 (IX)

【化5】



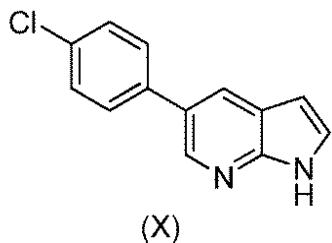
10

(式中、 R^1 は上記に定義したものである)

の化合物を生成すること、および

(b) 式 (IX) の化合物から R^1 基を除去し、ニトリル基をカルボン酸に変換し、最終的には脱カルボキシル化して式 (X)

【化6】



20

30

の化合物を生成すること、および

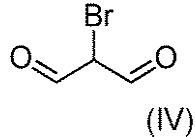
(c) 式 (X) の化合物を 2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホンアミド) 安息香酸と反応させて式 (I) の化合物を得ること

を含む製造方法を提供する。

【0007】

別の実施形態においては、式 (I) の化合物の製造のための上記方法 a) ~ c) であつて、工程 a) は上述のとおりであり；上記式 (III) の化合物を、さらに式 (IV)

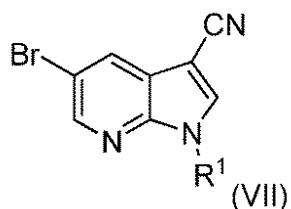
【化7】



の化合物と反応させ、式 (VII)

40

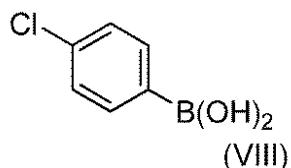
【化 8】



(式中、 R^1 が $\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

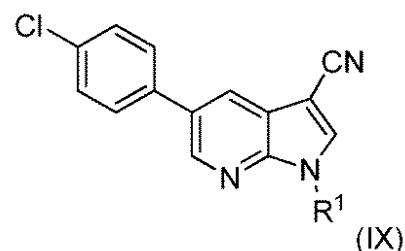
の化合物を得、その後、式(VII)の化合物を式(IX) 10

【化 9】



の化合物で処理して式(IX)

【化 10】

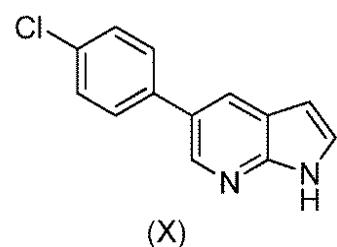


(式中、 R^1 は上記に定義したものである)

の化合物を生成し、および

b) 式(IX)の化合物から R^1 基を除去し、ニトリル基をカルボン酸に変換し、最終的に脱カルボキシル化して式(X) 20

【化 11】



の化合物を生成し、および

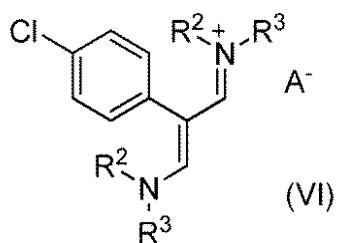
c) 式(X)の化合物を2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホニアミド)安息香酸 40
と反応させて式(I)の化合物を与える

方法が提供される。

【0008】

本発明の別の実施形態において、上記工程a)~c)による上記式(I)の化合物の製造方法であって、工程a)は上述のとおりであり；そして上記式(III)の化合物をさらに式(VI)

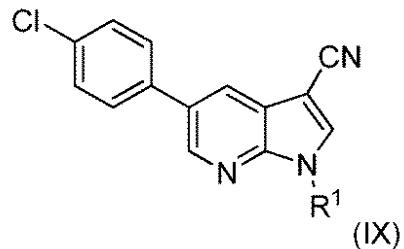
【化12】



の化合物と反応させ、式(IX)

【化13】

10

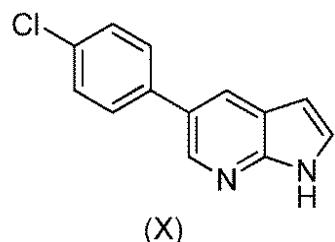


(R¹はC₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキルまたは任意に置換されたベンジルである)
の化合物を得、および

20

b) 式(IX)の化合物からR¹基を除去し、ニトリル基をカルボン酸に変換し、最終的に脱カルボキシル化して式(X)

【化14】



30

の化合物を生成し、および

c) 式(X)の化合物を2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホニアミド)安息香酸と反応させて式(I)の化合物を与えるプロセスが提供される。

【0009】

なお別の実施態様において、本発明は、パラジウム触媒の使用を最小限とし、全収率を減少させる保護脱保護連鎖を回避する式(I)の化合物の製造方法を提供する。パラジウム触媒工程を最小化することにより、生成物が金属残渣により汚染される危険をかなり減少される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

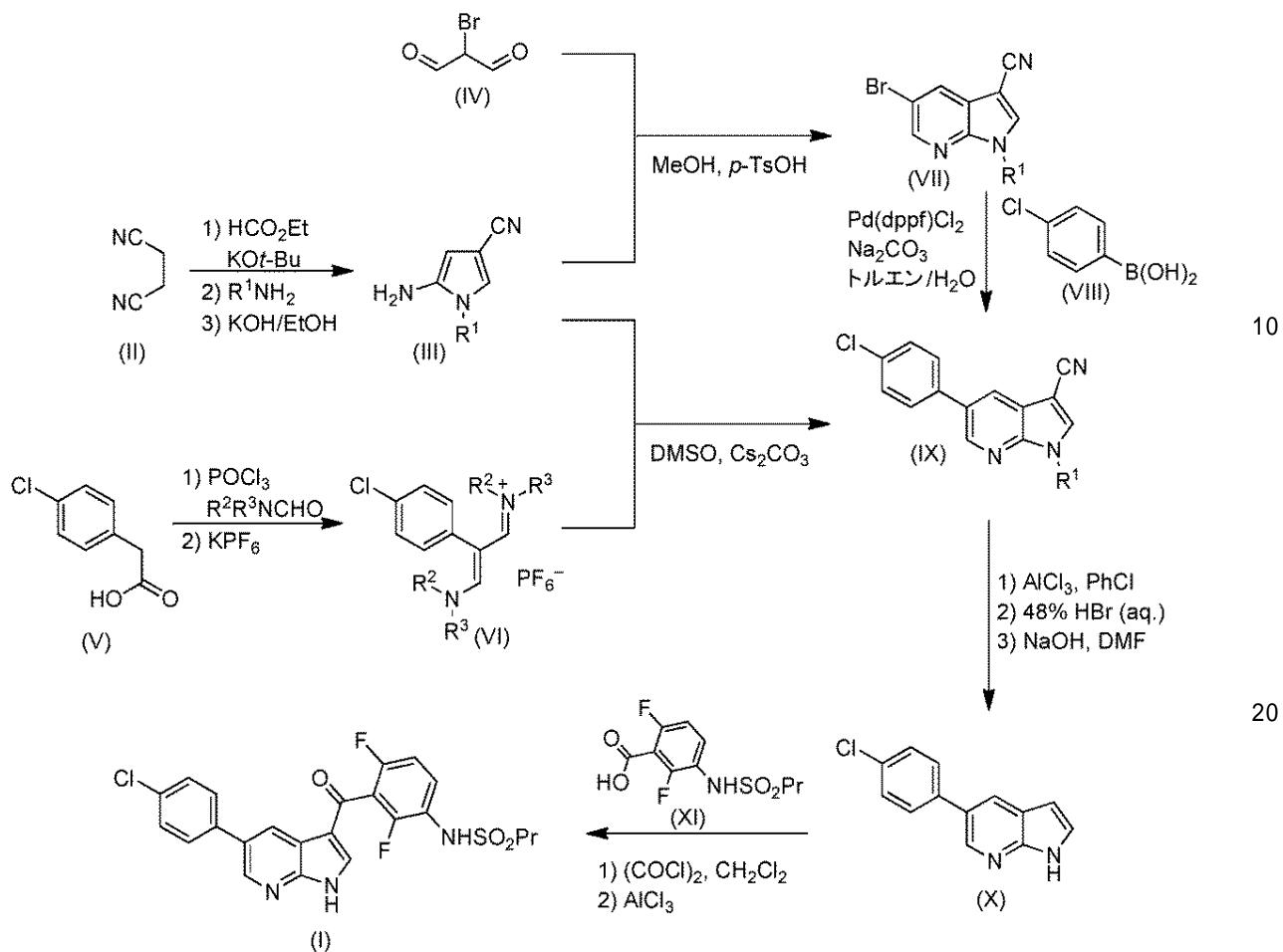
40

驚くべきことに、ベムラフェニブ(I)の製造のための本発明の方法は、保護基の使用を必要とせず、またパラジウム触媒の使用は、必要とされる場合でも有意に減少されるため、本方法により、収率の改善、原料コストの削減、さらには、この方法は大規模な工業的スケールに好適であるなどの格別な利益が達成されることが見出された。

【0011】

本発明の方法は、特に限定されるものではないが、以下の一般反応スキーム(スキーム1)にしたがってまとめることができる。スキーム1では、明確な特段の断りがない限り、全ての略語および表現は、有機化学の分野の当業者に周知の意味を有する。

【化15】



スキーム1

【0012】

本発明の特性は、添付の特許請求の範囲に表される。

30

【0013】

本明細書に使用される場合、用語、C_{1~5}アルキルは、1~5個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖の、飽和炭化水素を意味する。本発明による最も好ましいC_{1~5}アルキル基は、t-ブチルである。

【0014】

本明細書に使用される場合、用語、C_{3~6}シクロアルキルは、3~6個の炭素原子を含む環状飽和炭化水素を意味する。本発明による最も好ましいC_{3~6}シクロアルキル基は、シクロヘキシルである。

【0015】

本明細書に使用される場合、用語「任意に置換されるベンジル」は、C_{1~5}アルキル基およびC_{1~5}アルコキシ基から選択される1~3個の置換基により置換されていてよいベンジル基を意味する。代表的な例としては、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシおよびt-ブトキシなどが挙げられる。メトキシおよびメチル置換基、とりわけ4-位のメトキシ基が特に好ましい。

40

【0016】

本明細書に使用される場合、用語、「上昇した温度(elevated temperature)」は、追加の加熱が必要とされる場合の反応混合物の温度を意味する。本発明によれば、上昇した温度は、30と150の間が好ましく、60~110がより好ましい。

【0017】

本明細書に使用される場合、用語、「室温」は、加熱も冷却もされていない、反応が行

50

われる場所の周囲の温度を意味する。本発明によれば、室温は、18と26の間が好ましく、20~24がより好ましい。

【0018】

本明細書に使用される場合、用語「強酸」は鉛酸を意味する。本発明による好ましい酸には、HCl、HBr、HIおよびH₂SO₄などが含まれ、HClまたはHBrが特に好み。

【0019】

本明細書に使用される場合、用語「還流」は、溶媒または溶媒系が大気圧下で還流または沸騰する温度を意味する。

【0020】

本明細書に使用される場合、用語「フィルスマイヤー試薬」は、置換アミドのオキシ塩化リンとの反応により生成される置換クロロイミニウムイオンを意味する。特に好みの置換アミドは、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミド、N,N-ジイソプロピルホルムアミドなどのジアルキルホルムアミドまたはN-ホルミルビペリジンである。

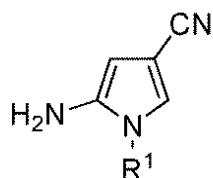
【0021】

本明細書に使用される場合、用語「好適な非配位アニオン」は、NaPF₆、KPF₆、KBF₄、NaBF₄、NaClO₄、NaClO₄、KCLO₄などのアルカリ金属塩、好みはKPF₆意味する。

【0022】

本発明によれば、式(III)

【化16】

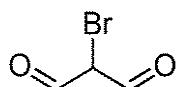


(III)

(式中、R¹はC_{1~5}アルキル、C_{3~6}シクロアルキルまたは任意に置換されるベンジルである)

の化合物を式(IV)

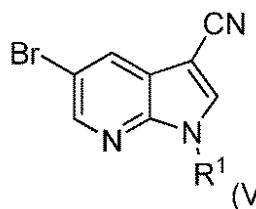
【化17】



(IV)

の化合物と反応させ、式(VII)

【化18】



(式中、R¹は上記に定義したものである)

の化合物を得る。

【0023】

式(VII)の化合物の上記合成は、式(III)のピロール化合物とプロモマロンアルデヒド(IV)との環縮合反応に基づくものである。したがって、式(III)の化合物とプロモ

10

20

40

50

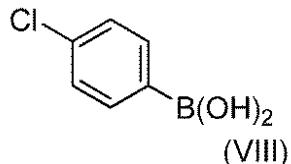
マロンアルデヒド(IV)とは、メタノール、エタノール、トルエンまたはエチレングリコールなどの好適な溶媒に溶解される。式(IV)のプロモマロンアルデヒドは、典型的には、わずかにモル過剰で、例えば、式(III)の化合物に対して1.0～1.5モル当量で使用される。混合物は、p-トルエンスルホン酸、濃塩酸、ベンゼンスルホン酸またはメタンスルホン酸などの好適な酸が加えられるあいだ、室温で搅拌される。反応が上昇された温度で、典型的には60および110の間で実施される場合、反応は、通常6時間以内で完了する。その後、反応混合物は冷却され、固体がろ過され、冷溶媒で洗浄され、真空中で乾燥されて式(VII)の化合物が得られる。

【0024】

本発明によれば、上記環縮合反応に続き、式(VII)の化合物は式(VIII)

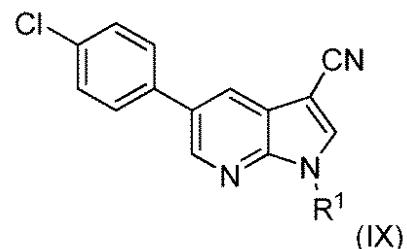
10

【化19】



の化合物で処理され、式(IX)

【化20】



の化合物が得られる。

【0025】

式(VII)の化合物と式(VIII)のボロン酸とのあいだのカップリング反応は、好適な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒の存在下で実施される。好適な溶媒としては、特に限定されるものではないが、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジオキサン、ジメトキシエタン(DME)およびTHFが、単独または水性混合液として挙げられる。特に好ましい溶媒系は、トルエンと水との混合液、好ましくはトルエンと水との1:1混合液である。

30

【0026】

反応に用いられる塩基は、溶媒系の性質に依存するが、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaOH、KOH、K₃PO₄、Cs₂CO₃、KOt-Bu、NaOt-Buまたはそれらの混合物からなる群より選択され、トルエンおよび水の混合液が溶媒として使用される場合、Na₂CO₃が最も好ましい。

【0027】

40

パラジウム触媒は、Pd(PPh₃)₄、Pd(dba)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂、(PPh₃)₂PdCl₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂またはそれらの混合物から好適に選択される。さらに、PPh₃、P(o-tol)₃、dpfpf、dppp、dppp、dppb、PCy₃、P(n-Bu)₃、P(t-Bu)₃、XantPhos、DPEPhos、rac-BINAPおよびrac-SEGPHOSなどのホスフィンリガンドを、Pd(II)触媒の存在下で使用することができる。好ましくはPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂またはPd(OAc)₂/PPh₃の混合物が使用される。

【0028】

式(VII)の化合物および式(VIII)のボロン酸は、炭酸ナトリウムと共に、トルエン

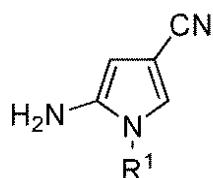
50

および水の混合液に加えられる。ボロン酸は、典型的には、モル過剰、例えば式(Ⅷ)の化合物に対して1.2~1.5モル当量で使用される。懸濁液は好ましくは窒素ガスで脱気され、その後、パラジウム触媒が添加される。混合物は再度脱気され、その後加熱還流される。反応は、通常、約5時間後に完了し、その後、混合物は室温まで冷却され、層が分離される。有機層がセライトを通してろ過され、濃縮されて粗生成物が得られ、それは石油エーテルで粉碎され、次いで室温で酢酸エチル/石油エーテル混合物、好ましくは石油エーテル中10%酢酸エチルにおいてスラリーとされる。固体がろ過され、真空下で乾燥されて式(IX)の化合物が得られる。

【0029】

本発明の別の好ましい実施形態において、式(IX)の化合物は、式(III)

【化21】

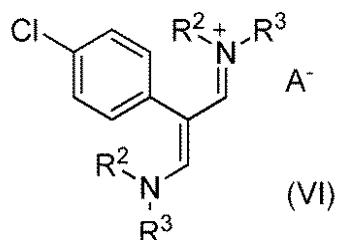


(III)

(式中、R¹はC_{1~5}アルキル、C_{3~6}シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

の化合物を式(VI)

【化22】



(VI)

(式中、R²およびR³は、フィルスマイヤー試薬を形成するのに好適な基であり、A⁻は好適な非配位アニオンである)

の化合物と反応させることにより得られる。

【0030】

上記反応は、式(III)のピロール化合物と式(VI)のビナミジニウム塩との、アルカリ条件下、好適には塩基としてK₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOH、NaOMeまたはKOHを用いる環縮合に基づく。塩基は、通常、モル過剰、例えば式(III)の化合物に対して1.1~6モル当量で使用される。式(VI)のビナミジニウム塩は、通常、モル過剰、例えば式(III)の化合物に対して1.1~2モル当量で使用される。反応は、DMSO、DMF、トルエン、CH₃CN、MeOHまたはNMPなどの好適な溶媒中、窒素雰囲気下で行われる。試薬は、好適には室温で加えられ、混合物は、約65~120℃に加熱される。反応は、通常、約16時間以内に完了する。反応は、冷水の添加により止めることができる。得られた式(IX)の化合物は、ろ過および好適な溶媒中で粗化合物をスラリー化することにより単離することができ、式(IX)の化合物は、抽出により単離するか、または粗化合物を直接次工程に用いることができる。

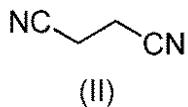
【0031】

式(III)の化合物は、本技術分野において公知の方法を用いて製造することができる。

【0032】

例えば、式(III)の化合物は、式(II)

【化23】



の化合物をギ酸エチルおよび式 $\text{R}^1 - \text{NH}_2$ の化合物と反応させることにより好適に製造することができる。好適な R^1 基としては、特に限定されるものではないが、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-5} アルケニルまたは任意に置換されるベンジル、またはスルホニル、またはカルボニルが挙げられる。したがって、トルエン中のカリウム $t\text{-}\text{BtO}_2$ の冷懸濁液に、式 (II) の化合物およびギ酸エチルのトルエン溶液が温度を $10 \sim 10$ に維持したまま加えられる。混合物は室温まで温められ、約 2 時間攪拌される。混合物に、式 $\text{R}^1 - \text{NH}_2$ の化合物および酢酸が加えられ、混合物は約 85 まで加熱される。反応は、典型的には、2 ~ 3 時間以内に完了する。混合物は 50 ~ 55 に冷却され、固体の水酸化カリウムが加えられ、攪拌がこの温度で 16 時間続けられる。反応が完了したら、混合物が濃縮され、水が添加され、その後、得られたスラリーはろ過され、洗浄され、乾燥されて式 (III) の化合物が得られる。

【0033】

あるいは、式 (II) の化合物とギ酸エチルおよび式 $\text{R}^1 - \text{NH}_2$ の化合物との反応は、キシレン、CPME、MTBE または THF などの強塩基と相溶性のある非プロトン性溶媒中、NaOME、NaOEt、NaOt-Bu、LiHMDS、NaHMDS または KHMD などの塩基の存在下で行うことができる。

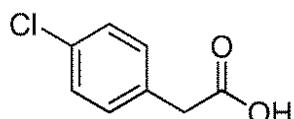
【0034】

式 (VI) の化合物は、本技術分野において公知の方法を用いて製造することができる。

【0035】

例えば、式 (VI) の化合物は、式 (V)

【化24】



(V)

の化合物を式 $\text{R}^2 \text{R}^3 \text{NCHO}$ (式中、 R^2 および R^3 は、独立して、メチル、エチル、イソプロピルであるか、または結合している窒素原子と共にピペリジン環を形成する) の化合物と反応させることにより好適に製造することができる。式中、 R^2 および R^3 がメチルである式 (VI) の化合物は、オキシ塩化リンを DMF および式 (V) の化合物の無水溶液に $10 \sim 70$ の間の温度でゆっくりと加えることにより好適に製造することができる。混合物は、さらに約 $70 \sim 85$ に加熱され、この温度で約 2 ~ 4 時間攪拌される。反応が完了したら、反応塊は室温に冷却され、NaPF₆、KPF₆、KB₄F、NaBF₄、NaClO₄、KCLO₄などの非配位アニオンのアルカリ金属塩の冷却した水性混合物または水溶液にゆっくりと加えられ、または対応する酸と水酸化アルカリ金属との組み合わせが混合物に加えられ、好ましくは KPF₆ である。添加が完了後、混合物はさらに約 30 分間攪拌される。使用されるアルカリ金属塩(例えば KPF₆)の量は、式 (V) の化合物に対して約 0.5 ~ 2.5 モル当量、より典型的には 1.0 ~ 1.5 モル当量が好適である。添加のあいだに形成される沈殿は、ろ過され、冷水、アルコールで洗浄され、乾燥されて式 (VI) の化合物が得られる。

【0036】

本発明の一実施形態によれば、式 (III)、(VII) および (IX) の特に好適な化合物は、 R^1 が $t\text{-}\text{BuO}_2$ 、シクロヘキシル、または 4 - メトキシベンジルであるものである。式 (III)、(VII) および (IX) の特に好ましい化合物は、 R^1 が $t\text{-}\text{BuO}_2$ のものであ

る。

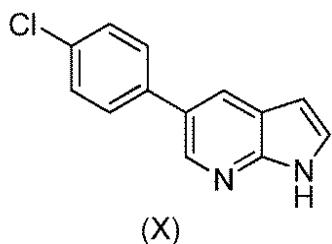
【0037】

一実施形態によれば、式(IX)の化合物は、R¹基が除去される。除去の条件は、R¹基の固有性に依存するであろう。例えば、R¹がt-ブチルである場合、式(IX)の化合物は、三塩化アルミニウムで処理され、t-ブチル基が除去される。したがって、無水三塩化アルミニウムは、クロロベンゼンまたはトルエンに添加され、その後、式(IX)の化合物が加えられる。窒素雰囲気下で約10時間、還流攪拌した後、反応は、冷水およびアルコールの添加により止められ、25～80で約30～120分間攪拌される。沈殿した物質がろ過され、洗浄され、乾燥される。その後、ニトリル基が強酸、好適には塩酸または臭化水素酸との処理により加水分解され、対応するカルボン酸が塩酸塩または臭化水素酸塩として生成される。反応は、通常、約24時間の還流攪拌後に完了する。反応混合物は冷却され、得られるカルボン酸はろ過され、洗浄され、乾燥される。あるいは、R¹の除去およびニトリル加水分解は、ワンポット操作で行うこともできる。まず、R¹が、90～130、約3時間、95～100重量%硫酸で切断される。R¹基の除去の完了後、反応混合物は水で希釈され、混合物は90～130、約24時間攪拌される。冷却およびろ過後、対応するカルボン酸が、硫酸水素塩として得られる。
10

【0038】

最終的には、式(X)

【化25】



20

の化合物は、塩基性条件下での脱カルボキシル化により得られる。塩基触媒脱カルボキシル化反応は、DMF中、約95で、水酸化ナトリウム水溶液を添加し、約6時間攪拌することにより行われる。反応が完了したら、反応混合物は室温に冷却され、冷水中に注がれ、スラリーがさらに約30分間攪拌される。沈殿した式(X)の化合物は、ろ過され、乾燥される。
30

【0039】

あるいは、式(X)の化合物を生成するための脱カルボキシル化は、DMSOまたはトルエンなどの有機溶媒において、KOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、DIPEAまたはEt₃Nの存在下で実施することができるか、あるいは脱カルボキシル化は、有機溶媒なしで48重量%NaOH溶液中で実施することができる。

【0040】

ベムラフェニブは、式(X)の化合物から、それを2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホニアミド)安息香酸と反応させることにより得られる。反応は、特許文献3に記載されたように、フリーデル-クラフツのアシル化条件において好適に実施される。
40

【0041】

本発明はさらに以下の非限定的な実施例により説明される。

【実施例】

【0042】

実施例1

5-アミノ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリルの製造

機械攪拌機および窒素吸気口を備えた1Lの三口フラスコに、トルエン(350mL)およびカリウムt-ブトキシド(72.0g、0.64mol)を25で攪拌しながら投入した。懸濁液を0～5に冷却した。スクシノニトリル(50.0g、0.62mol)およびギ酸エチル(54.64g、0.74mol)のトルエン(150mL)溶液
50

を、内部温度を0～5℃に維持しながらゆっくりと添加した。混合物を24℃に温め、2時間攪拌した。混合物にtert-ブチルアミン(46.0g、0.63mol)およびAcOH(44.0g、0.73mol)を加えた。混合物の内部温度は、添加の際40℃まで上昇した。混合物を85℃まで加熱し、2.5時間攪拌し、そして反応進行をGCによりモニターした。完了次第、混合物を50～55℃まで冷却し、水酸化カリウム(50g、0.89mol)を反応塊に加えた。混合物をこの温度でGCが反応の完了を示すまで16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残りの塊をH₂O(500mL)でスラリーとした。混合物をろ過し、ろ過ケーキをH₂O(250mL)で洗浄し、真空下、50～55℃で乾燥させて表題の化合物を暗茶色の固体として得た(68g、67%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 2.50ppm): 7.15(d, J=2.3Hz, 1H), 5.55(d, J=2.3Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 1.53(s, 9H). ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 40.0ppm): 140.07, 121.46, 118.47, 95.99, 87.58, 29.57.

【0043】

実施例2

5-プロモ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた500mLのフラスコに、無水MeOH(250mL)を、次いで5-アミノ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(50g、0.31mol)およびプロモマロンアルデヒド(50.8g、0.34mol)を投入し、混合物を室温で攪拌した。溶液に、p-トルエンスルホン酸(11.65g、0.061mol)を加え、反応を60℃まで加熱し、6時間攪拌した。完了次第、反応塊を0～5℃まで冷却した。固体をろ過し、冷MeOHで洗浄し、真空下で乾燥して表題の化合物を白色固体(40g、47%)として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 2.50ppm): 8.58(s, 1H), 8.52(d, J=2.3Hz, 1H), 8.37(d, J=2.3Hz, 1H), 1.74(s, 9H). ¹³C NMR(75MHz, DMSO, 40.0ppm): 145.37, 144.62, 137.89, 130.10, 122.74, 115.25, 113.90, 81.90, 59.27, 28.93.

【0044】

実施例3

5-(4-クロロフェニル)-1-(tert-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた500mLのフラスコに、トルエン(228mL)および水(228mL)を、次いで5-プロモ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(38g、0.14mol)、4-クロロフェニルボロン酸(30g、0.19mol)および炭酸ナトリウム(31.8g、0.30mol)を投入した。懸濁液を窒素ガスで1時間脱気し、その後、混合物にPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂錯体(0.99g、0.0012mol)を加えた。混合物を再度1時間脱気し、次いで85℃まで5時間加熱した。完了次第、混合物を室温まで冷却し、層を分離させた。有機層をCelliteでろ過し、濃縮して粗生成物を得、それを石油エーテル(190mL)で粉碎し、次いで石油エーテル中10%EtOAcにより室温でスラリーとした。固体をろ過し、真空下で乾燥して表題の化合物を淡茶色の固体として得た(37g、87%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 2.50ppm): 8.74(d, J=2.2Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.33(d, J=2.2Hz, 1H), 7.84(d, J=8.5Hz, 2H), 7.54(d, J=8.5Hz, 2H), 1.79(s, 9H). ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 40.0ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09.

【0045】

実施例4

N-(2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩の製造

無水DMF(227mL)を500mLのフラスコに投入し、0℃まで冷却した。オキ

シ塩化リン(179.6 g、1.17 mol)を、混合物を攪拌しながらゆっくりと加えた。反応混合物を25まで温め、1.5時間攪拌した。4-クロロフェニル酢酸(100 g、0.59 mol)を混合物に25で加えた。反応を85に加熱し、この温度で窒素雰囲気下、HPLCが開始物質の完全な消費を示すまで攪拌した。反応塊を25まで冷却し、内部温度を0~3に維持しながら冷水(1 L)中にゆっくりと加えた。添加完了後、混合物を0~5で30分間攪拌した。KPF₆(130 g、0.70 mol)のH₂O(500 mL)溶液を0~5でゆっくりと加え、混合物をこの温度で30分間攪拌した。沈殿をろ過し、ろ過ケーキを冷水(500 mL)で洗浄した。ろ過した生成物を真空下、50で乾燥して表題の化合物205 g(91.3%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 7.72(s, 2H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.25(s, 6H), 2.45(s, 6H). ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) 163.83, 135.04, 133.47, 130.82, 128.74, 104.20, 48.94, 39.63.

【0046】

実施例5

N-(2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩の製造

4-クロロフェニル酢酸(70 g、0.41 mol)を1 Lの反応器に入れ、次いで無水DMF(275 mL、3.55 mol)を入れ、そして溶液を70まで加熱した。オキシ塩化リン(77 mL、0.83 mol)を加熱した溶液に70で4時間かけて添加した。添加が完了した後、溶液をさらに70で4時間加熱した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、滴下漏斗に移した。分離反応器において、ヘキサフルオロリン酸カリウム(91 g、0.49 mol)を水(700 mL)でスラリーとし、10まで冷却した。反応混合物をKPF₆-溶液に20以下の温度で1時間かけて加えた。混合物を室温で温め、さらに1時間攪拌した。式(VI)の化合物をろ過し、水(2×350 mL)およびEtOH(350 mL)で洗浄した。生成物を50で15時間、真空オーブン中で乾燥し、145 g(92.2%)の表題の生成物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 7.72(s, 2H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.25(s, 6H), 2.45(s, 6H). ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) 163.83, 135.04, 133.47, 130.82, 128.74, 104.20, 48.94, 39.63.

【0047】

実施例6

N-(2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロホウ酸塩の製造

4-クロロフェニル酢酸(10 g、68.6 mmol)および無水DMF(33 mL、426 mmol)を丸底フラスコに入れ、窒素下で10~15の間に冷却した。オキシ塩化リン(11 mL、118 mmol)を冷却した溶液に加え、添加のあいだ温度を35以下に維持した。混合物を室温で45分間攪拌し、次いで85に加熱した。加熱を80から85に2時間維持した。反応完了後、混合物を室温まで冷却し、滴下漏斗に移した。分離フラスコにおいて、テトラフルオロホウ酸ナトリウム(12.9 g、117 mmol)を水(80 mL)でスラリーとし、0~5まで冷却した。反応混合物をNaBF₄-溶液に30分かけて加えた。混合物をさらに5で60分間攪拌し、ろ過した。生成物を水(20 mL)およびi-PrOH(20 mL)で洗浄した。生成物を50で16時間真空オーブン中で乾燥し、11.9 g(62.4%)のビナミジニウム塩を黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 7.72(s, 2H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.25(s, 6H), 2.45(s, 6H). ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) 163.83, 135.04, 133.47, 130.82, 128.74, 104.20, 48.94, 39.63.

【0048】

実施例7

5-(4-クロロフェニル)-1-(tert-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

10

20

30

40

50

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた1 Lのフラスコに、無水DMSO(300 mL)、5-アミノ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(30.0 g、0.184 mol)およびN-(2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩(112.5 g、0.29 mol)を入れた。混合物を80℃に加熱し、16時間、窒素雰囲気下で攪拌した。完了後、混合物を25℃に冷却し、H₂O(300 mL)で止めたところ、沈殿が形成された。固体をろ過し、MeOHで30分間、室温でスラリーとし、次いでろ過し、乾燥した。固体を還流EtOAc(300 mL)に溶解し、室温にゆっくりと冷却し、ろ過した。ろ過ケーキをEtOAcで洗浄した。ろ液を濃縮し、溶媒をヘプタンに好感した。すべてのEtOAcを除去した後、残りの沈殿をヘプタン中30分間室温で攪拌した。沈殿をろ過し、ヘプタンで洗浄し、そして真空下で乾燥させて表題の化合物(43.6 g、76.6%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR(75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09.

【0049】

実施例8

5-(4-クロロフェニル)-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた丸底フラスコに、5-アミノ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(6.0 g、36.8 mmol)、N-(2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩(15.60 g、40.8 mmol)、CH₃CN(60 mL)およびCs₂CO₃(18.0 g、55.2 mmol)を入れた。混合物を80℃に加熱し、窒素雰囲気下で6時間攪拌した。HPLCが反応の完了を示した。水(60 mL)およびトルエン(60 mL)を反応混合物に加え、相を分離した熱。有機相を(60 mL、熱)で洗浄し、相を分離した。トルエン相を30 mLまで濃縮し、4℃で4時間冷却した。形成した沈殿をろ過し、MeOH(2×20 mL)で洗浄した。生成物を真空オーブン中で16時間乾燥し、表題の化合物7.6 g(66.5%)を明黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR(75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09.

【0050】

実施例9

5-(4-クロロフェニル)-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた丸底フラスコに、5-アミノ-1-(tert-ブチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(2.0 g、12.25 mmol)、N-(2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロホウ酸塩(4.4 g、13.56 mmol)、DMSO(20 mL)およびCs₂CO₃(6.0 g、18.42 mmol)を入れた。混合物を80℃に加熱し、窒素雰囲気下で1.5時間攪拌した。HPLCが反応の完了を示した。水(20 mL)およびトルエン(20 mL)を反応混合物に加え、相を分離した熱。有機層を(20 mL、熱)で洗浄し、相を分離した。トルエン相を10 mLまで濃縮し、4℃で4時間冷却した。形成された沈殿をろ過し、MeOH(2×6 mL)で洗浄した。生成物を真空オーブン中で16時間加熱し、表題の化合物2.7 g(71.05%)を明黄色

10

20

30

40

50

固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09.

【0051】

実施例10

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニトリルの製造

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた丸底フラスコに、5 - アミノ - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル (20.0 g, 123 mmol)、N - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ジメチルアミノ)アリリデン) - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩 (52.0 g, 136 mmol)、MeOH (200 mL) および 25 重量% NaOME / MeOH - 溶液 (42.0 mL, 184 mmol) を入れた。混合物を加熱還流し、窒素雰囲気下で 26 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で粉碎した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。生成物をろ過し、MeOH (2 × 60 mL) で洗浄した。真空オーブン中、50 で 16 時間乾燥した後、表題の生成物を明黄色固体として得た。単離収量は 29.06 g (76.6%) であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09.

【0052】

実施例11

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニトリルの製造

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた丸底フラスコに、5 - アミノ - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル (110.0 g, 674 mmol)、N - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ジメチルアミノ)アリリデン) - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩 (286.0 g, 747 mmol)、DMSO (800 mL) および 25 重量% NaOME / MeOH - 溶液 (231.0 mL, 1011 mmol) を入れた。混合物を 100 に加熱し、窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (550 mL) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 0 に冷却し、さらに 1 時間攪拌した。生成物をろ過し、水 (2 × 200 mL) および MeOH (3 × 200 mL) で洗浄した。真空オーブン中、50 で 16 乾燥した後、表題の化合物を黄色固体として得た。単離収量は 194.02 g (92.9%) であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09.

【0053】

実施例12

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニトリルの製造

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた 1 L のフラスコに、塩化ベンゼン (400 mL) および無水 AlCl₃ (52 g, 0.39 mol) を入れ、次いで 1 - (tert - ブチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニトリル (40.0 g, 0.13 mol) を入れた。反応塊を窒素雰囲気下で 100 に加熱し、一晩攪拌した。完了の際、反応を室温に冷却し、冷 H₂O (450

50 mL)で反応を止め、室温で30分間攪拌した。固体をろ過し、冷H₂Oで洗浄した。粗生成物を室温で、石油エーテルにスラリーとすることにより精製した。ろ過および真腔乾燥により表題の化合物を淡ピンク色固体(3.2 g, 99%)として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 12.93 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 147.53, 144.37, 137.13, 136.90, 132.97, 129.71, 129.41, 128.63, 125.66, 119.47, 115.93, 84.20.

【0054】

実施例13

5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造 10

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた丸底フラスコに、塩化ベンゼン(100 mL)および無水AlCl₃(12.9 g, 97 mmol)を入れ、次いで1-(tert-ブチル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(10.0 g, 32.3 mmol)を入れた。反応塊を、窒素雰囲気下で100℃に加熱し、9時間攪拌した。完了したら、反応を5℃に冷却し、H₂O(50 mL)およびMeOH(30 mL)で反応を止めた。混合物を80℃に加熱し、60~120分間攪拌した。固体をろ過し、H₂O(3×50 mL)およびMeOH(2×30 mL)で洗浄した。真空オーブン中、50℃で16時間乾燥した後、表題の化合物7.8 g(95%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09. 20

【0055】

実施例14

5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた丸底フラスコに、トルエン(100 mL)および無水AlCl₃(12.9 g, 97 mmol)を入れ、次いで1-(tert-ブチル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(10.0 g, 32.3 mmol)を入れた。反応塊を、窒素雰囲気下で110℃に加熱し、4時間攪拌した。完了したら、反応を5℃に冷却し、H₂O(50 mL)およびMeOH(30 mL)で反応を止めた。混合物を80℃に加熱し、60~120分間攪拌した。固体をろ過し、H₂O(3×50 mL)およびMeOH(2×30 mL)で洗浄した。真空オーブンで50℃、16時間乾燥後、8.03 g(98%)の表題の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 146.63, 143.22, 137.18, 136.93, 133.11, 129.54, 129.47, 125.85, 121.32, 115.87, 82.51, 59.06, 29.09. 30

【0056】

実施例15

5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸臭化水素酸塩の製造

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた1 Lのフラスコに、臭化水素酸(480 mL、H₂O 48%)、次いで5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(32.0 g, 0.126 mol)を投入した。得られた懸濁液を100℃に24時間加熱し、室温に冷却した。反応塊を320 mLのH₂Oで希釈した。固体をろ過し、水で洗浄し、さらに精製することなく次工程に用いた(3.3 g, 750) 50

4 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 12.60 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 165.70, 148.50, 142.78, 137.80, 134.17, 132.71, 129.49, 129.33, 129.28, 127.32, 119.01, 107.15.

【0057】

実施例 16

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸硫酸水素塩の製造

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた丸底フラスコに、硫酸(95 ~ 98重量%、100 mL)および1 - (tert - ブチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニトリル(20.0 g、64.6 mmol)を投入した。反応塊を窒素雰囲気下で100℃に加熱し、3時間攪拌した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、滴下漏斗に移した。混合物を水(100 mL)に40分間かけて滴下した。得られた混合物を100℃に加熱し、24時間攪拌した。水(50 mL)を反応に加え、混合物を室温に2時間かけて冷却した。固体をろ過し、EtOH(2 × 50 mL)で洗浄した。真空オーブン中、50℃で16時間乾燥した後、表題の生成物20.66 g(86%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 12.60 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 165.70, 148.50, 142.78, 137.80, 134.17, 132.71, 129.49, 129.33, 129.28, 127.32, 119.01, 107.15.

【0058】

実施例 17

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジンの製造

機械攪拌機および還流コンデンサを備えた500 mLのフラスコに、N,N - ジメチルホルムアミド(160 mL)を投入し、次いで5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸(35.0 g、0.12 mol、湿物質)を投入した。混合物に、水(140 mL)中の水酸化ナトリウム(47.3 g、1.18 mol)を加えた。反応を100℃に10時間加熱し、次いで室温に冷却し、H₂O(350 mL)で希釈した。得られたスラリーを60分間攪拌し、次いで固体をろ過し、水で洗浄し、MeOHで粉碎した。固体を真空下、45℃で乾燥し、表題の化合物を茶色固体(22 g、81.3%)として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 11.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 148.61, 141.79, 138.43, 132.15, 129.31, 129.01, 127.56, 127.28, 126.53, 120.09, 100.65.

【0059】

実施例 18

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

機械攪拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた丸底フラスコに、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸臭化水素酸塩(50 g、141 mmol)、水(100 mL)、DMSO(200 mL)および48重量%NaOH溶液(100 mL)を投入した。混合物を113 ~ 115℃の間で24時間加熱した。水(100 mL)を反応に加え、混合物を室温まで2時間冷却した。混合物をさらに0℃に冷却し、その温度で1時間保持した。生成物をろ過し、水(100 mL)およびMeOH(2 × 50 mL)で洗浄した。真空オーブン中、50℃で16時間乾燥した後、31.8 g(98%)の表題の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 11.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 148.61, 141.79, 138.43, 132.15, 129.31, 129.01, 127.56, 127.28, 126.53, 120.09, 100.65.

0 ppm): 148.61, 141.79, 138.43, 132.15, 129.31, 129.01, 127.56, 127.28, 126.53, 120.09, 100.65.

【 0 0 6 0 】

実施例 1 9

N - (3 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (ベムラフェニブ) の製造

機械攪拌機および窒素吸気口を備えた乾燥した 500 mL フラスコに、CH₂C₁₂ (70 mL) を加え、その後、2, 6 - ジフルオロ - 3 - (プロピルスルホンアミド) 安息香酸 (10.25 g, 0.037 mol) を加えた。得られた溶液に、塩化オキサリル (6.6 g, 0.052 mol) を室温で滴下し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターにおいて 30 ℃ で濃縮し、過剰な塩化オキサリルを除去し、次いで CH₂C₁₂ (70 mL) に再溶解した。同様の装備の 2 つ目のフラスコに、ジクロロメタン (70 mL) を加え、次いで 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (7.0 g, 0.031 mol) を加えた。混合物を 0 ~ 5 ℃ に冷却し、無水 A₁C₁₃ (16.3 g, 0.12 mol) を段階的に加えた。添加完了後、この混合物をあらかじめ調製した塩酸溶液に室温で加え、5 時間攪拌した。完了したら、反応を H₂O (80 mL) で止め、1 時間攪拌した。固体をろ過し、真空下で乾燥し、ベムラフェニブをオフホワイトの固体として得た (10.5 g, 70 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 2.50 ppm): 13.04 (1H, s), 9.79 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.58 (1H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.26 (1H, app. Triplet), 3.15-3.11 (2H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6, 40 ppm): 181.13, 156.52 (dd, J_{C-F} = 246.2, 6.9 Hz), 152.83 (dd, J_{C-F} = 249.6, 8.8 Hz), 149.50, 144.42, 139.42, 137.50, 133.01, 130.75, 129.56, 129.39, 129.35-129.20 (m), 127.58, 122.43 (dd, J_{C-F} = 13.5, 3.5 Hz), 118.64 (dd, J_{C-F} = 24.4, 22.5 Hz), 117.98, 116.20, 112.83 (dd, J_{C-F} = 22.6, 3.4 Hz), 53.97, 17.33, 13.09

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0

(56)参考文献 特表2013-537521(JP,A)
特表2002-530282(JP,A)
Tetrahedron, 2013年, Vol.69, No.3, pp.1217-1228

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0
C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4
C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0
B 0 1 J 2 1 / 0 0 - 3 8 / 7 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y / C A S R E A C T (S T N)