

(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 I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 207/50 (2006.01)

C O 7 D 207/50

C O 7 C 249/02 (2006.01)

C O 7 C 249/02

C O 7 C 251/30 (2006.01)

C O 7 C 251/30

B O 1 J 31/24 (2006.01)

B O 1 J 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)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月30日 (2017.6.30)
 (65) 公表番号 特表2019-522662 (P2019-522662A)
 (43) 公表日 令和1年8月15日 (2019.8.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2017/000012
 (87) 国際公開番号 W02018/002415
 (87) 国際公開日 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)

(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、エフイー-0220
 O エスポー、コイプーマンクカーン チ
 エ 6 アー
 (74) 代理人 110001896
 特許業務法人朝日奈特許事務所
 (72) 発明者 カタヤ、アンチ
 フィンランド国、エフイー-02120
 エスポー、リースタボルク 2 アー 3
 審査官 三上 晶子

最終頁に続く

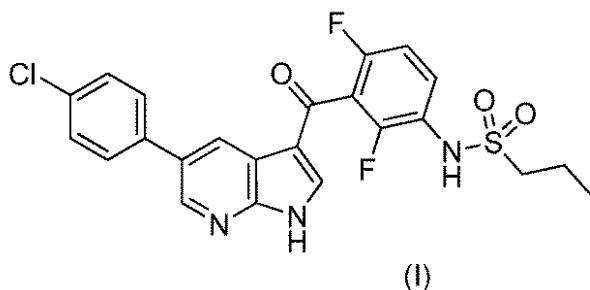
(54) 【発明の名称】 ベムラフェニブの新規な製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

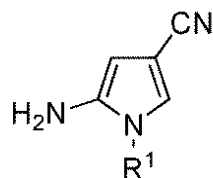
【化 1】



の化合物の製造方法であって、

(a) 式 (III)

【化 2】

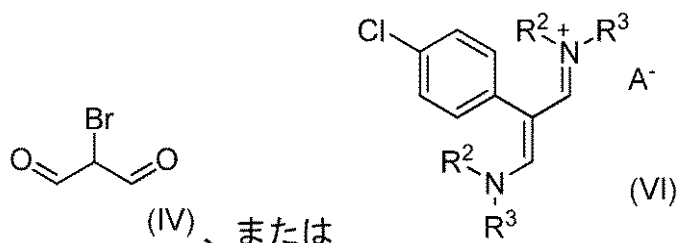


(III)

(式中、 R^1 は、 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】



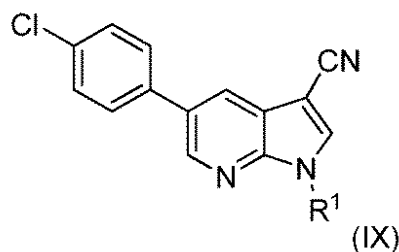
(IV)、または

(VI)

(式中、 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 4】



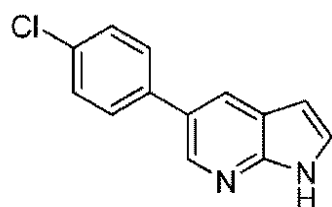
(IX)

(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 5】



(X)

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)

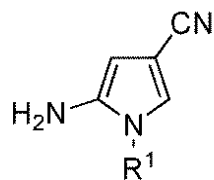
10

20

30

40

【化 6】



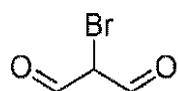
(III)

(式中、 R^1 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)

10

の化合物を、式 (IV)

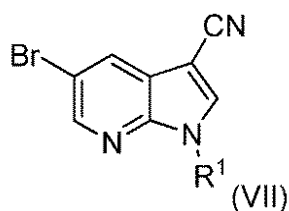
【化 7】



(IV)

の化合物と反応させ、式 (VII)

【化 8】



(VII)

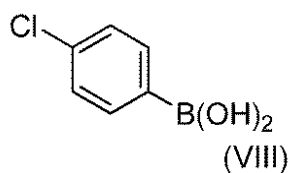
20

(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】

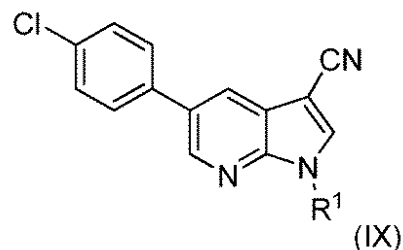


(VIII)

30

の化合物と反応させ、式 (IX)

【化 10】



(IX)

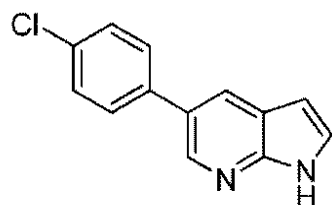
40

(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)

【化 1 1】



(X)

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

10

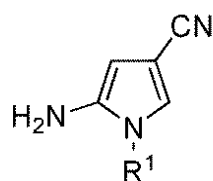
応させて式 (I) の化合物を与える

請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

a) 式 (III)

【化 1 2】



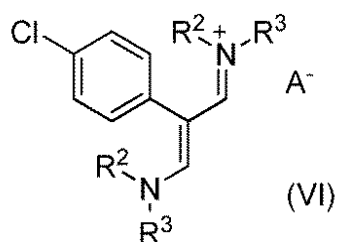
(III)

20

(式中、 R^1 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 1 3】



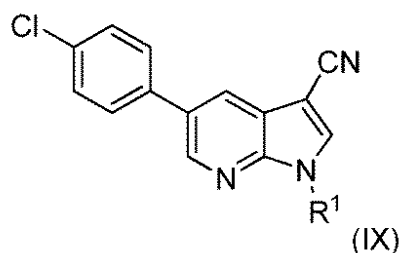
(VI)

30

(式中、 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)

の化合物と反応させ、式 (IX)

【化 1 4】



(IX)

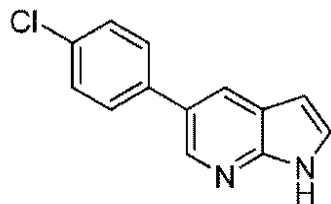
40

(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)

【化 15】



(X)

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 - (プロピルスルホンアミド) 安息香酸
と反応させて式 (I) の化合物を与える

10

請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 4】

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 から選択される触媒の存在下で、または PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 dppf 、 dppp 、 dppe 、 dppb 、 PCy_3 、 $\text{P}(\text{n-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 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

R^2 および R^3 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】

R^2 および R^3 がメチルである請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 7】

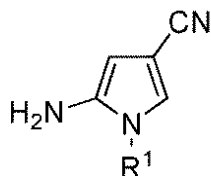
A^- が、 NaPF_6 、 KPF_6 、 KBF_4 、 NaBF_4 、 NaClO_4 、 KClO_4 からなる群より選択されるアルカリ金属塩のアニオンである請求項 1 または 3 記載の製造方法。

【請求項 8】

式 (III)

【化 16】

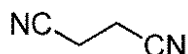
30



(III)

の化合物が、式 (II)

【化 17】



(II)

40

の化合物をギ酸エチルおよび式 $\text{R}^1 - \text{NH}_2$ (式中、 R^1 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) 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】

R^1 が C_{1-5} アルキルである請求項 8 記載の製造方法。

【請求項 10】

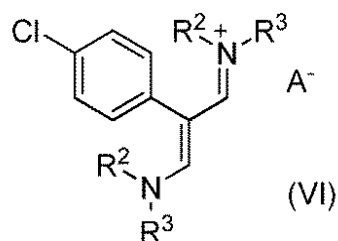
R^1 が t - ブチルである請求項 9 記載の製造方法。

50

【請求項 1 1】

式 (VI)

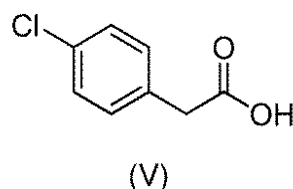
【化 1 8】



10

の化合物が、式 (V)

【化 1 9】



の化合物を式 $R^2 R^3 NCHO$ (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製造される請求項 1 記載の製造方法。

20

【請求項 1 2】

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 1 3】

t - ブ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 1 4】

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 1 5】

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。

30

【請求項 1 6】

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) - 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。

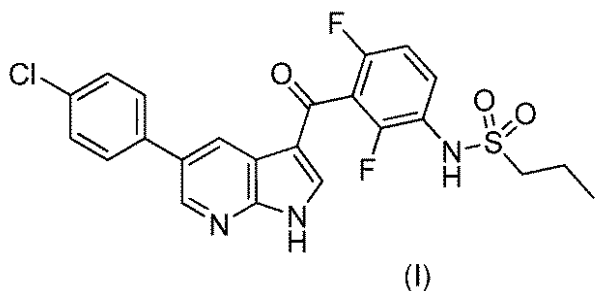
40

【背景技術】

【0002】

化合物、N - (3 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 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 - スルホンアミドまたはプロパン - 1 - スルホン酸 { 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 } 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】



【 0 0 0 3 】

10

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。

【 0 0 0 4 】

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】

20

【特許文献】

【 0 0 0 5 】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 2 4 3 3 号

【特許文献 2】国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 5 5 2 2 号

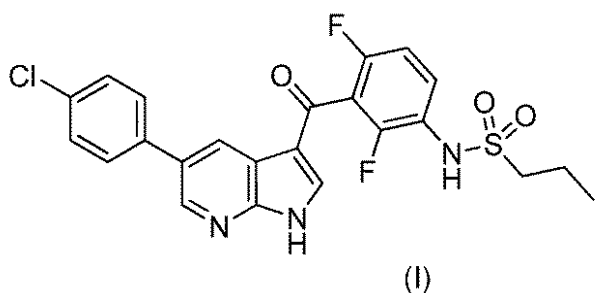
【特許文献 3】国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 0 5 3 8 号

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

本発明は、式 (I)

【化 2】



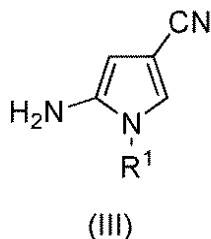
30

の化合物の製造方法であって、

(a) 式 (III)

【化 3】

40

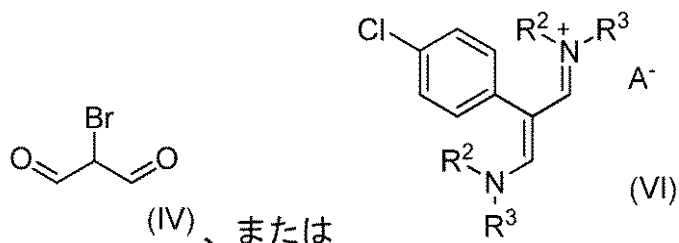


(式中、 R^1 は、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

の化合物を、式 (IV) または式 (VI)

50

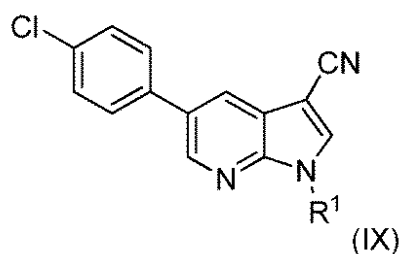
【化 4】



(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】

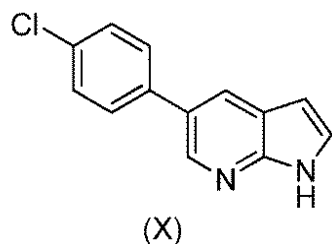


(式中、 R^1 は上記に定義したものである)

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】



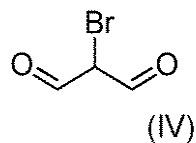
の化合物を生成すること、および

(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) であって、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)

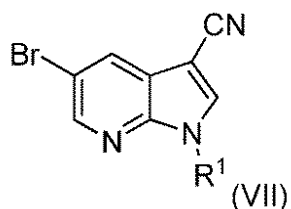
10

20

30

40

【化 8】

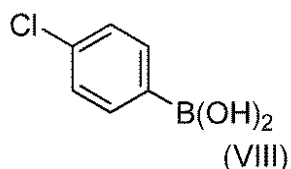


(式中、 R^1 が C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは任意に置換されているベンジルである)

の化合物を得、その後、式 (VII) の化合物を式 (VIII)

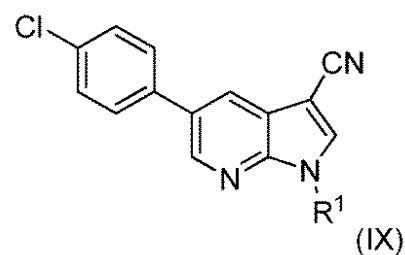
10

【化 9】



の化合物で処理して式 (IX)

【化 10】



20

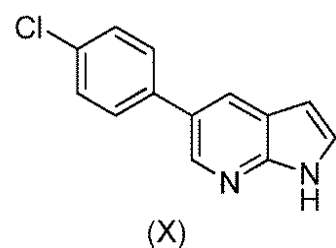
(式中、 R^1 は上記に定義したものである)

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)

30

【化 11】



の化合物を生成し、および

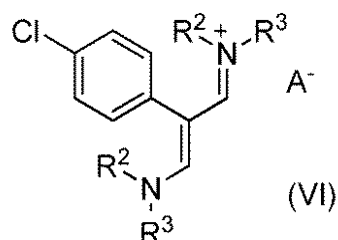
c) 式 (X) の化合物を 2, 6 - ジフルオロ - 3 - (プロピルスルホンアミド) 安息香酸と反応させて式 (I) の化合物を与える方法が提供される。

40

【0008】

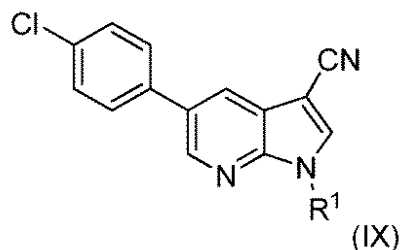
本発明の別の実施形態において、上記工程 a) ~ c) による上記式 (I) の化合物の製造方法であって、工程 a) は上述のとおりであり；そして上記式 (III) の化合物をさらに式 (VI)

【化 1 2】



の化合物と反応させ、式 (IX)

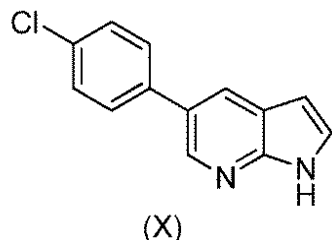
【化 1 3】



(R^1 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たベンジルである) の化合物を得、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)

【化 1 4】



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 - (プロピルスルホンアミド) 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】

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。

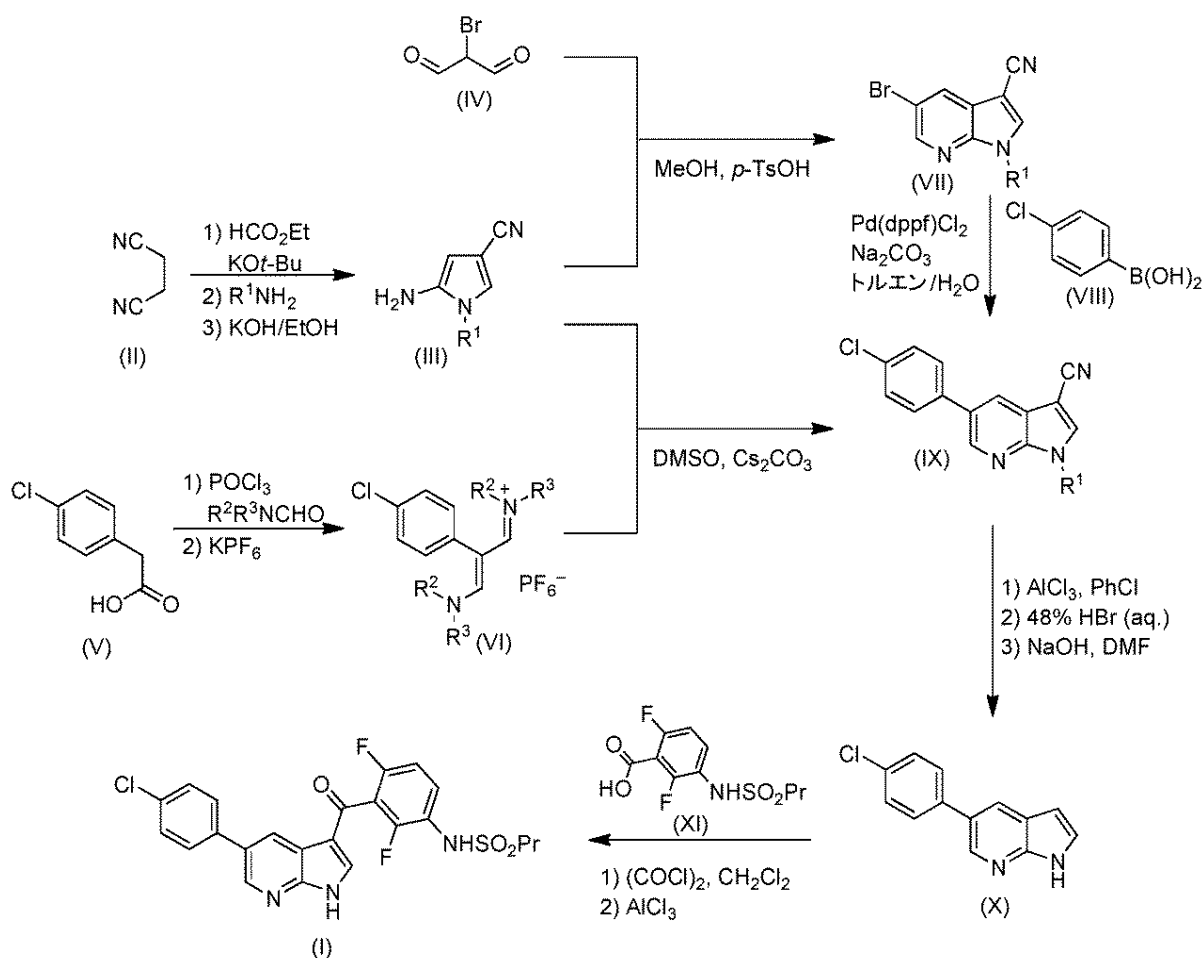
10

20

30

40

【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。

【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も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。

【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

10

20

30

40

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」は鉱酸を意味する。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が特に好ましい。

【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。特に好ましい置換アミドは、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-ホルミルピペリジンである。

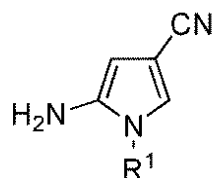
【0021】

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、好ましくはKPF₆を意味する。

【0022】

本発明によれば、式(III)

【化16】

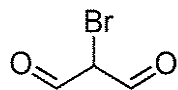


(III)

(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)

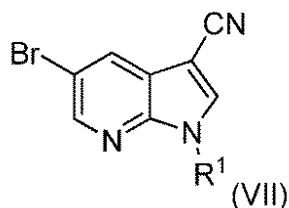
【化17】



(IV)

の化合物と反応させ、式(VII)

【化18】



(VII)

(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

30

40

50

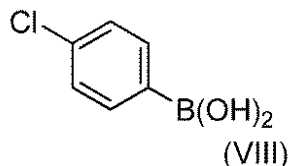
マロンアルデヒド (IV) とは、メタノール、エタノール、トルエンまたはエチレングリコールなどの好適な溶媒に溶解される。式 (IV) のブロモマロンアルデヒドは、典型的には、わずかにモル過剰で、例えば、式 (III) の化合物に対して 1.0 ~ 1.5 モル当量で使用される。混合物は、p-トルエンスルホン酸、濃塩酸、ベンゼンスルホン酸またはメタンスルホン酸などの好適な酸が加えられるあいだ、室温で撹拌される。反応が上昇された温度で、典型的には 60 および 110 の間で実施される場合、反応は、通常 6 時間以内で完了する。その後、反応混合物は冷却され、固体がろ過され、冷溶媒で洗浄され、真空中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

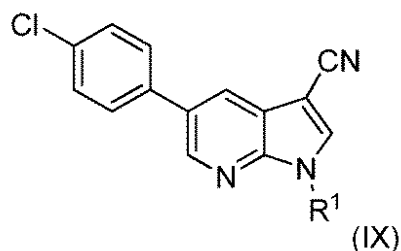
10

【化19】



の化合物で処理され、式 (IX)

【化20】



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、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaOH 、 KOH 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 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、 Na_2CO_3 が最も好ましい。

【0027】

40

パラジウム触媒は、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 またはそれらの混合物から好適に選択される。さらに、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 dppf 、 dppp 、 dppe 、 dppb 、 PCy_3 、 $\text{P}(\text{n-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 XantPhos 、 DPEPhos 、 rac-BINAP および rac-SEGPHOS などのホスフィンリガンドを、 $\text{Pd}(\text{II})$ 触媒の存在下で使用する事ができる。好ましくは $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$ 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

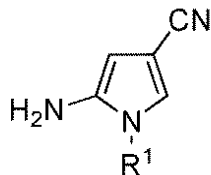
および水の混合液に加えられる。ボロン酸は、典型的には、モル過剰、例えば式(VII)の化合物に対して1.2～1.5モル当量で使用される。懸濁液は好ましくは窒素ガスで脱気され、その後、パラジウム触媒が添加される。混合物は再度脱気され、その後加熱還流される。反応は、通常、約5時間後に完了し、その後、混合物は室温まで冷却され、層が分離される。有機層がセライトを通してろ過され、濃縮されて粗生成物が得られ、それは石油エーテルで粉碎され、次いで室温で酢酸エチル/石油エーテル混合物、好ましくは石油エーテル中10%酢酸エチルにおいてスラリーとされる。固体がろ過され、真空下で乾燥されて式(IX)の化合物が得られる。

【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)

10

【化21】



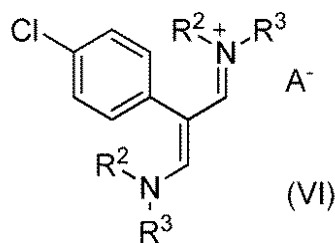
(III)

(式中、 R^1 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)

20

の化合物を式(VI)

【化22】



(VI)

(式中、 R^2 および R^3 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)

30

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)のピナジニウム塩との、アルカリ条件下、好適には塩基として K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $NaOH$ 、 $NaOMe$ 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)のピナジニウム塩は、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、 CH_3CN 、 $MeOH$ 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。

40

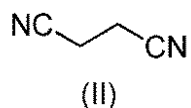
【0031】

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 2 3】



の化合物をギ酸エチルおよび式 $R^1 - NH_2$ 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 *tert*-ブトキシドの冷懸濁液に、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 ~ 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 時間搅拌される。混合物に、式 $R^1 - NH_2$ 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、固形の水酸化カリウムが加えられ、搅拌がこの温度で 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。

10

【0033】

あるいは、式 (II) の化合物とギ酸エチルおよび式 $R^1 - NH_2$ 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 KHMDS などの塩基の存在下で行うことができる。

20

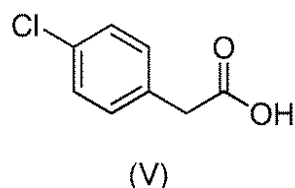
【0034】

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 2 4】



30

の化合物を式 $R^2 R^3 NCHO$ (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 および 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 ~ 85 に加熱され、この温度で約 2 ~ 4 時間搅拌される。反応が完了したら、反応塊は室温に冷却され、 $NaPF_6$ 、 KPF_6 、 KBF_4 、 $NaBF_4$ 、 $NaClO_4$ 、 $KClO_4$ 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 KPF_6 である。添加が完了後、混合物はさらに約 30 分間搅拌される。使用されるアルカリ金属塩 (例えば KPF_6) 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。

40

【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*-ブチル、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*-ブチルのものであ

50

る。

【 0 0 3 7 】

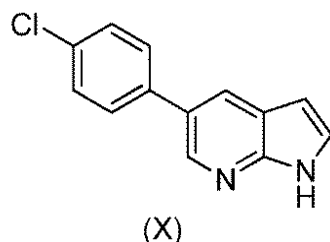
一実施形態によれば、式 (IX) の化合物は、 R^1 基が除去される。除去の条件は、 R^1 基の固有性に依存するであろう。例えば、 R^1 が *t*-ブチルである場合、式 (IX) の化合物は、三塩化アルミニウムで処理され、*t*-ブチル基が除去される。したがって、無水三塩化アルミニウムは、クロロベンゼンまたはトルエンに添加され、その後、式 (IX) の化合物が加えられる。窒素雰囲気下で約 10 時間、還流撹拌した後、反応は、冷水およびアルコールの添加により止められ、25 ~ 80 で約 30 ~ 120 分間撹拌される。沈殿した物質がろ過され、洗浄され、乾燥される。その後、ニトリル基が強酸、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 時間の還流撹拌後に完了する。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、 R^1 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、 R^1 が、90 ~ 130、約 3 時間、95 ~ 100 重量 % 硫酸で切断される。 R^1 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 時間撹拌される。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

【 0 0 3 8 】

最終的には、式 (X)

【 化 2 5 】



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 時間撹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 分間撹拌される。沈殿した式 (X) の化合物は、ろ過され、乾燥される。

30

【 0 0 3 9 】

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、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、DIPEA または Et_3N 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。

【 0 0 4 0 】

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-(プロピルスルホンアミド)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

【 0 0 4 1 】

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 】

【 0 0 4 2 】

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

機械撹拌機および窒素吸気口を備えた 1 L の三口フラスコに、トルエン (350 mL) およびカリウム *t*-ブトキシド (72.0 g、0.64 mol) を 25 で撹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 (50.0 g、0.62 mol) およびギ酸エチル (54.64 g、0.74 mol) のトルエン (150 mL) 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 時間撹拌した。混合物に *tert*-ブチルアミン (46.0 g、0.63 mol) および AcOH (44.0 g、0.73 mol) 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 時間撹拌し、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 (50 g、0.89 mol) 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 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残りの塊を H₂O (500 mL) でスラリーとした。混合物をろ過し、ろ過ケーキを H₂O (250 mL) 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 (68 g、67%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.53 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40.0 ppm): 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

機械撹拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた 500 mL のフラスコに、無水 MeOH (250 mL) 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 (50 g、0.31 mol) および プロモマロンアルデヒド (50.8 g、0.34 mol) を投入し、混合物を室温で撹拌した。溶液に、p - トルエンスルホン酸 (11.65 g、0.061 mol) を加え、反応を 60 まで加熱し、6 時間撹拌した。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 (40 g、47%) として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 2.50 ppm): 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, 40.0 ppm): 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

機械撹拌機、還流コンデンサおよび窒素吸気口を備えた 500 mL のフラスコに、トルエン (228 mL) および 水 (228 mL) 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 (38 g、0.14 mol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (30 g、0.19 mol) および 炭酸ナトリウム (31.8 g、0.30 mol) 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 (0.99 g、0.0012 mol) 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 Celite でろ過し、濃縮して粗生成物を得、それを石油エーテル (190 mL) で粉砕し、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 (37 g、87%)。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.

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

10

20

30

40

50

シ塩化リン (1 7 9 . 6 g、1 . 1 7 m o l) を、混合物を撈拌しながらゆっくりと加えた。反応混合物を 2 5 まで温め、1 . 5 時間撈拌した。4 - クロロフェニル酢酸 (1 0 0 g、0 . 5 9 m o l) を混合物に 2 5 で加えた。反応を 8 5 に加熱し、この温度で窒素雰囲気下、H P L C が開始物質の完全な消費を示すまで撈拌した。反応塊を 2 5 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 3 0 分間撈拌した。K P F₆ (1 3 0 g、0 . 7 0 m o l) の H₂O (5 0 0 m L) 溶液を 0 ~ 5 でゆっくりと加え、混合物をこの温度で 3 0 分間撈拌した。沈殿をろ過し、ろ過ケーキを冷水 (5 0 0 m L) で洗浄した。ろ過した生成物を真空下、5 0 で乾燥して表題の化合物 2 0 5 g (9 1 . 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.

10

【 0 0 4 6 】

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 (7 0 g、0 . 4 1 m o l) を 1 L の反応器に入れ、次いで無水 DMF (2 7 5 m L、3 . 5 5 m o l) を入れ、そして溶液を 7 0 まで加熱した。オキシ塩化リン (7 7 m L、0 . 8 3 m o l) を加熱した溶液に 7 0 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 7 0 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 (9 1 g、0 . 4 9 m o l) を水 (7 0 0 m L) でスラリーとし、1 0 まで冷却した。反応混合物を K P F₆ - 溶液に 2 0 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 時間撈拌した。式 (VI) の化合物をろ過し、水 (2 × 3 5 0 m L) および EtOH (3 5 0 m L) で洗浄した。生成物を 5 0 で 1 5 時間、真空オーブン中で乾燥し、1 4 5 g (9 2 . 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.

20

【 0 0 4 7 】

30

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 (1 0 g、6 8 . 6 m m o l) および無水 DMF (3 3 m L、4 2 6 m m o l) を丸底フラスコに入れ、窒素下で 1 0 ~ 1 5 の間に冷却した。オキシ塩化リン (1 1 m L、1 1 8 m m o l) を冷却した溶液に加え、添加のあいだ温度を 3 5 以下に維持した。混合物を室温で 4 5 分間撈拌し、次いで 8 5 に加熱した。加熱を 8 0 から 8 5 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 (1 2 . 9 g、1 1 7 m m o l) を水 (8 0 m L) でスラリーとし、0 ~ 5 まで冷却した。反応混合物を Na B F₄ - 溶液に 3 0 分かけて加えた。混合物をさらに 5 で 6 0 分間撈拌し、ろ過した。生成物を水 (2 0 m L) および i - P r O H (2 0 m L) で洗浄した。生成物を 5 0 で 1 6 時間真空オーブン中で乾燥し、1 1 . 9 g (6 2 . 4 %) のピ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.

40

【 0 0 4 8 】

実施例 7

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (t e r t - 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

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) - 1 H - 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) を室温に入れ、次いで、Cs₂CO₃ (359.3 g、1.10 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転した。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) - 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 (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) - 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 (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

固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 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). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 , 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.

【 0 0 5 1 】

実施例 1 0

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (t e r t - 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 - (t e r t - ブチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル (2 0 . 0 g、1 2 3 m m o l)、
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 (5 2 . 0 g、1 3 6 m m o l)、MeOH (2 0 0 m L) および 2 5 重量 % NaOMe / MeOH - 溶液 (4 2 . 0 m L、1 8 4 m m o l)
を入れた。混合物を加熱還流し、窒素雰囲気下で 2 6 時間攪拌した。反応混合物を
室温に冷却し、水 (1 0 0 m L) で粉砕した。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 × 6 0 m L) で洗浄した。真空オーブン中、
5 0 で 1 6 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 2 9 .
0 6 g (7 6 . 6 %) であった。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 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). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 , 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.

【 0 0 5 2 】

実施例 1 1

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (t e r t - 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 - (t e r t - ブチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル (1 1 0 . 0 g、6 7 4 m m o l)、
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 (2 8 6 . 0 g、7 4 7 m m o l)、DMSO (8 0 0 m L) および 2 5 重量 % NaOMe / MeOH - 溶液 (2 3 1 . 0 m L、1 0
1 1 m m o l) を入れた。混合物を 1 0 0 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 (5 5 0 m L) 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 × 2 0 0 m L)
および MeOH (3 × 2 0 0 m L) で洗浄した。真空オーブン中、5 0 で 1 6 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 1 9 4 . 0 2 g (9 2 . 9 %) であ
った。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 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). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 , 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.

【 0 0 5 3 】

実施例 1 2

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 (4 0 0 m L) および無水 AlCl_3 (5 2 g、0 . 3 9 m o l) を入れ、次いで 1 -
(t e r t - 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 (4 0 . 0 g、0 . 1 3 m o l) を入れた。反応塊を窒素雰
囲気下で 1 0 0 に加熱し、一晩攪拌した。完了の際、反応を室温に冷却し、冷 H_2O (4

10

20

30

40

50

50 mL) で反応を止め、室温で30分間撹拌した。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。ろ過および真空乾燥により表題の化合物を淡ピンク色固体(32 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

機械撹拌機、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時間撹拌した。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分間撹拌した。固体をろ過し、H₂O(3×50 mL)およびMeOH(2×30 mL)を洗浄した。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.

【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

機械撹拌機、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時間撹拌した。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分間撹拌した。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.

【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

機械撹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(33 g、7

10

20

30

40

50

4 %)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 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). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 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.

【 0 0 5 7 】

実施例 1 6

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 (9 5 ~ 9 8 重量 %、1 0 0 m L) および 1 - (t e r t - 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 (2 0 . 0 g、6 4 . 6 m m o l) を投入した。反応塊を窒素雰囲気下で 1 0 0 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 (1 0 0 m L) に 4 0 分間かけて滴下した。得られた混合物を 1 0 0 に加熱し、2 4 時間攪拌した。水 (5 0 m L) 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、E t O H (2 x 5 0 m L) で洗浄した。真空オーブン中、5 0 で 1 6 時間乾燥した後、表題の生成物 2 0 . 6 6 g (8 6 %) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 2.50 ppm): 12.6 0 (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). ^{13}C NMR (75 MHz, DM 20 SO- d_6 , 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.

【 0 0 5 8 】

実施例 1 7

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 5 0 0 m L のフラスコに、N , N - ジメチルホルムアミド (1 6 0 m L) 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 (3 5 . 0 g、0 . 1 2 m o l、湿物質) を投入した。混合物に、水 (1 4 0 m L) 中の水酸化ナトリウム (4 7 . 3 g、1 . 1 8 m o l) を加えた。反応を 1 0 0 に 1 0 時間加熱し、次いで室温に冷却し、 H_2O (3 5 30 0 m L) で希釈した。得られたスラリーを 6 0 分間攪拌し、次いで固体をろ過し、水で洗浄し、Me O H で粉砕した。固体を真空下、4 5 で乾燥し、表題の化合物を茶色固体 (2 2 g、8 1 . 3 %) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 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). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 40.0 ppm): 148.6 1, 141.79, 138.43, 132.15, 129.31, 129.01, 127.56, 127.28, 126.53, 120.09, 100.6 5.

【 0 0 5 9 】

実施例 1 8

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 (5 0 g、1 4 1 m m o l)、水 (1 0 0 m L)、D M S O (2 0 0 m L) および 4 8 重量 % N a O H - 溶液 (1 0 0 m L) を投入した。混合物を 1 1 3 ~ 1 1 5 の間で 2 4 時間加熱した。水 (1 0 0 m L) 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 (1 0 0 m L) および Me O H (2 x 5 0 m L) で洗浄した。真空オーブン中、5 0 で 1 6 時間乾燥した後、3 1 . 8 g (9 8 %) の表題の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 2.50 p 40 pm): 11.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.5 3 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 40. 50

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 19

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、 CH_2Cl_2 (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 CH_2Cl_2 (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 AlCl_3 (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 H_2O (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- d_6 , 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). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 40 ppm): 181.13, 156.52 (dd, $J_{\text{C-F}} = 246.2, 6.9$ Hz), 152.83 (dd, $J_{\text{C-F}} = 249.6, 8.8$ 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, $J_{\text{C-F}} = 13.5, 3.5$ Hz), 118.64 (dd, $J_{\text{C-F}} = 24.4, 22.5$ Hz), 117.98, 116.20, 112.83 (dd, $J_{\text{C-F}} = 22.6, 3.4$ Hz), 53.97, 17.33, 13.09

10

20

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 2 0 1 3 - 5 3 7 5 2 1 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 3 0 2 8 2 (J P , A)
 Tetrahedron , 2 0 1 3 年 , Vol.69, No.3 , pp.1217-1228

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 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)