

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-524119

(P2012-524119A)

(43) 公表日 平成24年10月11日(2012.10.11)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C O 7 D 241/16 (2006.01)	C O 7 D 241/16	4 C O 5 O
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2012-507282 (P2012-507282)	(71) 出願人	511205552
(86) (22) 出願日	平成22年4月19日 (2010. 4. 19)		オーエスアイ・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成23年12月20日 (2011. 12. 20)		, エルエルシー
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/031547		アメリカ合衆国ニューヨーク州11735
(87) 国際公開番号	W02010/123792		, ファーミンデル, バイオサイエンス・
(87) 国際公開日	平成22年10月28日 (2010. 10. 28)		パーク・ドライブ 1
(31) 優先権主張番号	61/170, 911	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成21年4月20日 (2009. 4. 20)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

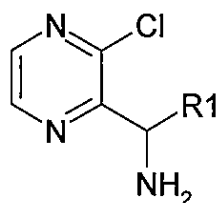
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C-ピラジン-メチルアミンの調製

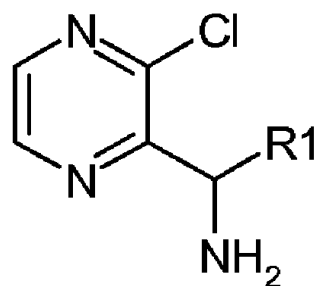
(57) 【要約】

適切なジアリールイミンと2,3-ジクロロピラジンを反応すること、続く加水分解を含む、式 (I) の化合物またはその塩を製造するための方法：

【化 1】



I



(I)

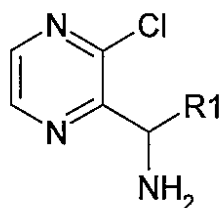
式中、R1は、Hまたは任意に置換アリールまたはヘテロアリールである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

適切な2,3-ジクロロピラジンをジアリールイミンと反応すること、続く加水分解を含む、式(1)の化合物またはその塩を製造するための方法：

【化 1】



I

10

式中、R1は、H、CN、カルボキシレートまたは任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールである。

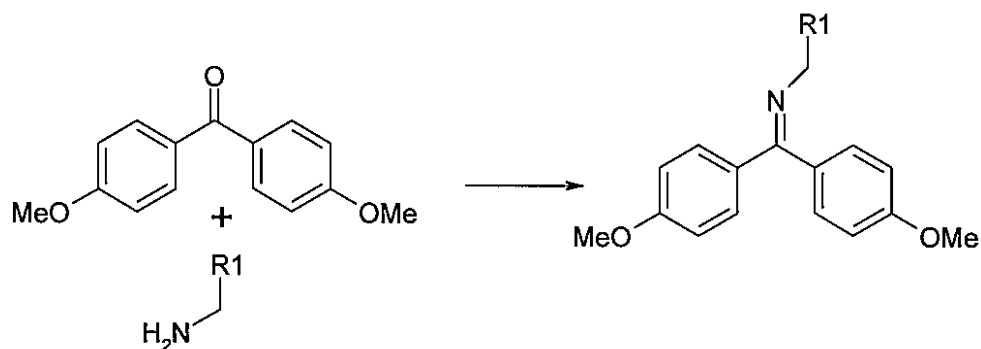
【請求項 2】

R1は、アリールまたはヘテロアリールであり、そのいずれかが、アリール、ヘテロアリール、C₁-C₁₀アルキル、C₀-C₁₀アルコキシ、ハロまたはシアノによって任意に置換され；

(a) ジアリールイミンは、反応A：

20

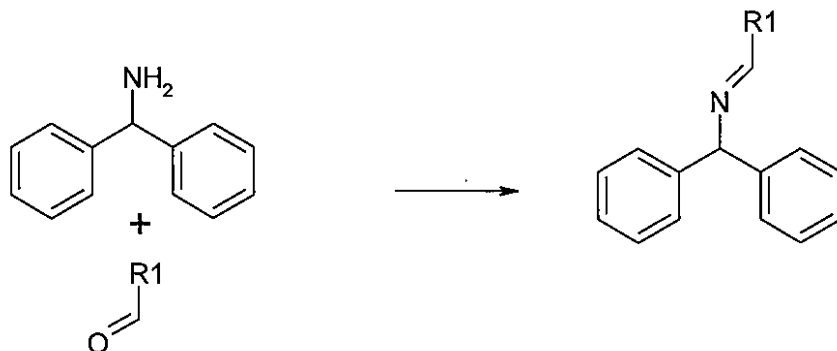
【化 2】



30

によって、または反応B：

【化 3】



40

によって製造され、

(b) (a) のジアリールイミン生成物および2,3-ジクロロピラジンを、塩基の存在下において、共に反応させ；および

(c) (b) の生成物を加水分解させて、式Iの化合物を得る、請求項1の方法。

【請求項 3】

反応Bを使用してジアリールイミンを製造する、請求項2の方法。

50

【請求項 4】

R1は、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、2-メチル-3-メトキシフェニル、2,4-ジブロモフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、4-メトキシフェニル、ナフチル、2-クロロナフチル、2,4-ジメトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、または2-ヨード-4-メチルフェニルから選択されるアリール基であり；およびアリール基は、 C_1 - C_{10} アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基で任意に置換される、請求項1-3のいずれか1項の方法。

10

【請求項 5】

R1は、2-、3-または4-ピリジニル、ピラジニル、2-、4-もしくは5-ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニルまたはベンゾチエニルから選択されるヘテロアリール基であり；およびヘテロアリール基は、 C_1 - C_{10} アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基で任意に置換される、請求項1-3のいずれか1項の方法。

20

【請求項 6】

R1は、2-フェニルキノリンである、請求項1-3のいずれか1項の方法。

【請求項 7】

少なくとも約0.5molの式Iが、少なくとも約50%の方法についての全体の収率において得られる、請求項1-6のいずれか1項の方法。

【請求項 8】

(a)のための反応溶媒は、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサンを含む、請求項2-7のいずれか1項の方法。

【請求項 9】

反応Aを使用してジアリールイミンを製造し、かつ有機塩基およびルイス酸の存在下において実施される、請求項2または4-8のいずれか1項の方法。

30

【請求項 10】

反応Aにおける有機塩基は、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンを含む、請求項9の方法。

【請求項 11】

ルイス酸は、四塩化チタンを含む、請求項9または10の方法。

【請求項 12】

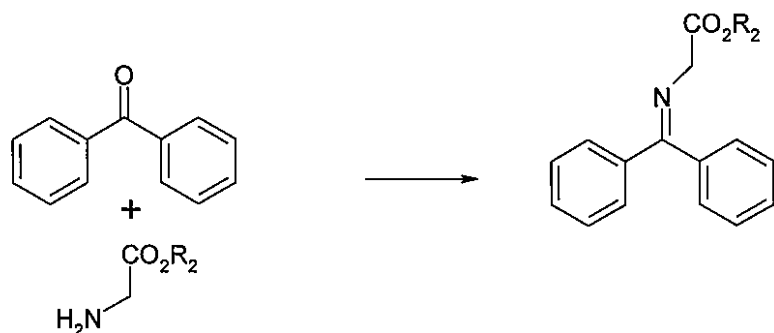
2,3-ジクロロピラジンとジアリールイミンの反応は、tert-ブトキシドまたは金属ヘキサメチルジシルアジドの存在下において実施される、請求項1-11のいずれか1項の方法。

【請求項 13】

(a)ジアリールイミンは、反応C：

40

【化 4】



10

によって製造され、

式中、 R_2 は、 C_1 - C_{10} アルキルであり；

(b) (a) のジアリールイミン生成物および2,3-ジクロロピラジンを塩基の存在下において、共に反応させ；および

(c) (b) の生成物を加水分解させて、 R_1 がHである式Iで化合物を得る、

請求項1の方法。

【請求項 1 4】

R_2 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、イソオクチル、ノニル、デシルから選択され、これらのいずれもが C_1 - C_{10} アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基によって置換することができる、請求項13の方法。

20

【請求項 1 5】

R_2 は、メチルである、請求項13の方法。

【請求項 1 6】

少なくとも約0.5molの式Iが、少なくとも約50%の方法についての全体の収率において得られる、請求項13-15のいずれか1項の方法。

【請求項 1 7】

反応Cは、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンの存在下において実施される、請求項13-16のいずれか1項の方法。

30

【請求項 1 8】

(b) のための塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを含む、請求項13-17のいずれか1項の方法。

【請求項 1 9】

工程(b)は、約40~60 の温度にて実施される、請求項13-18のいずれか1項の方法。

【請求項 2 0】

(c) は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムの存在下において実施される、請求項13-18のいずれか1項の方法。

【請求項 2 1】

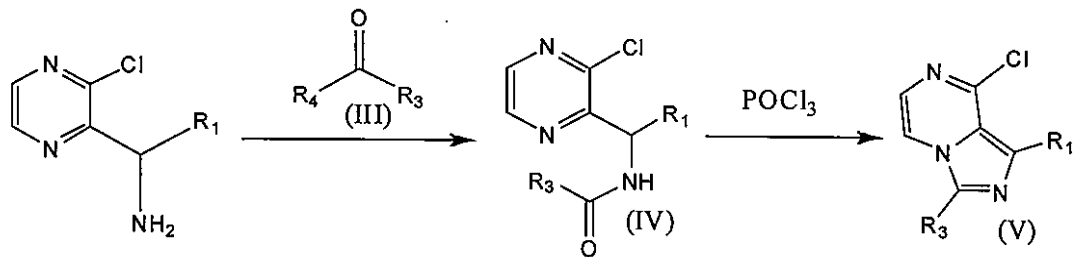
(c) は、塩酸、トリフルオロ酢酸、酢酸または硫酸の存在下において実施される、請求項13-18のいずれか1項の方法。

40

【請求項 2 2】

反応：

【化5】



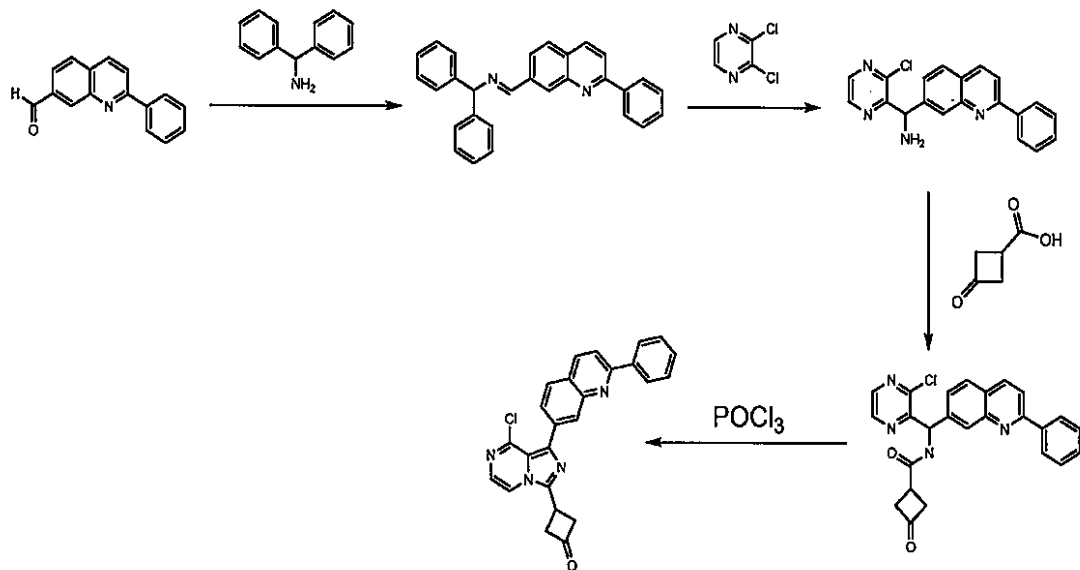
に従って式Iと化合物を反応することをさらに含み、

式中、R₃は、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらのいずれもがハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシおよびC₁-C₁₀アルキルから選択される1つまたは複数の独立した置換基によって任意に置換され；およびR₄は、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロまたはイミダゾールである、請求項1-21のいずれか1項の方法。

【請求項23】

反応：

【化6】



を含む、請求項1-12または22のいずれか1項の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2009年4月20日に米国出願第61/170911号の優先権を主張し、これは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

本発明は、C-ピラジン-メチルアミン化合物の製造のための方法および1,3-置換-イミダゾ[1,5-]ピラジンへのこれらの変換に関する。

【0003】

US 2006/0235031は、本発明に従った製造の方法とは異なるC-ピラジン-メチルアミン化合物の製造を開示する。上で特定した出願に記述された方法は、少量の合成に適しているものの、大スケール製造のためには理想的でない。さらにまた、上で特定した刊行物における方法からの中間体の安定性は、また、改善する必要がある。また、米国特許第723291

1号を参照されたい。

【 0 0 0 4 】

C-ピラジン-メチルアミン化合物の製造およびスケラビリティ、選択性、効率、安全性、混入の減少および費用が改善された1,3-置換-イミダゾ[1,5-]ピラジンへのこれらの変換のための代わりの、並びに改善された方法に対する要望がある。

【 発 明 の 概 要 】

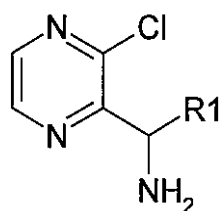
【 0 0 0 5 】

本発明は、C-ピラジン-メチルアミン化合物の製造のための方法に関する。いくつかの側面において、本発明は、ジハロピラジンと適切なアリールイミンの反応、続く加水分解によって、式(1)のC-ピラジン-2-イルメチルアミン化合物またはその塩を製造するための方法に関する：

10

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



I

20

【 0 0 0 7 】

式中、R1は、HまたはCN、カルボキシレートもしくは任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリール基などの置換基である。本発明のもう一つの側面は、式Iの化合物から1,3-置換されたイミダゾ[1,5-]ピラジン化合物を製造するための方法に関する。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

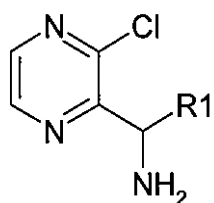
【 0 0 0 8 】

本発明のいくつかの側面において、適切なジアリールイミンと2,3-ジクロロピラジンなどの2,3-ジハロピラジンを反応すること、続く加水分解を含む、式(1)の化合物またはその塩を製造するための方法が提供される：

30

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



I

40

【 0 0 1 0 】

式中、R1は、H、CN、カルボキシレートまたは任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールである。

【 0 0 1 1 】

本発明のいくつかの側面において、R1は、アリールまたはヘテロアリールであり、そのいずれかは、アリール、ヘテロアリール、C₁-C₁₀アルキル、C₀-C₁₀アルコキシ、ハロまたはシアノなどによって、任意に置換される。

【 0 0 1 2 】

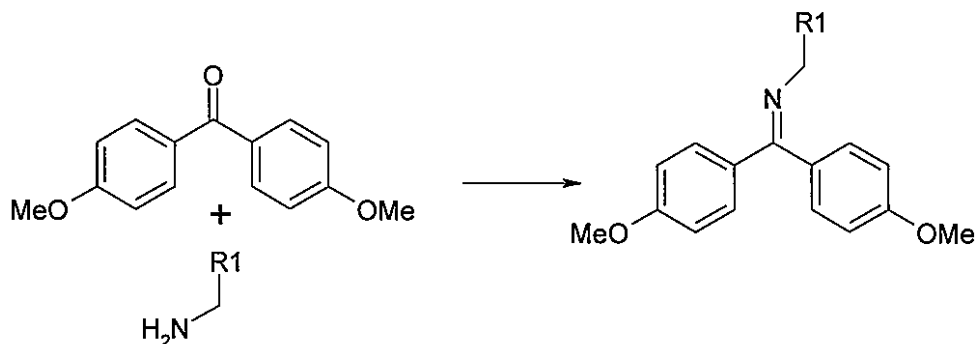
50

いくつかの側面において、本方法は、R1がアリールまたはヘテロアリールである式Iの化合物を提供する；

いくつかの態様において、工程（a）において、ジアリールイミンは、反応A：

【0013】

【化3】



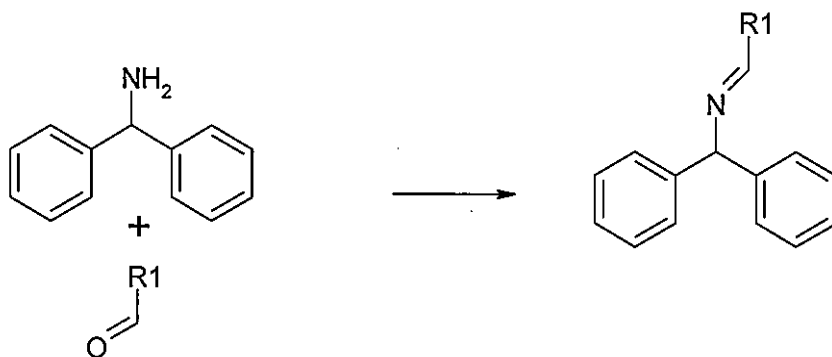
10

【0014】

によって、または反応B：

【0015】

【化4】



20

30

【0016】

によって製造される。

【0017】

いくつかの態様において、工程（b）において、（a）のジアリールイミン生成物および2,3-ジクロロピラジンを塩基の存在下において共に反応させ；および工程（c）におけるいくつかの態様において、（b）の生成物を加水分解させて式Iの化合物を得る。いくつかの態様において、反応Bを使用してジアリールイミンを製造する。

【0018】

いくつかの態様において、R1は、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル（methyphenyl）、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、2-メチル-3-メトキシフェニル、2,4-ジブロモフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、4-メトキシフェニル、ナフチル、2-クロロナフチル、2,4-ジメトキシフェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、または2-ヨード-4-メチルフェニルから選択されるアリール基であり；およびアリール基は、C₁-C₁₀アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基で任意に置換される。

40

【0019】

いくつかの態様において、R1は、2-、3-もしくは4-ピリジニル、ピラジニル、2-、4-も

50

しくは5-ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニルまたはベンゾチエニルから選択されるヘテロアリール基であり；およびヘテロアリール基は、 C_1 - C_{10} アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基で任意に置換される。

【0020】

いくつかの態様において、R1は、2-フェニルキノリンである。

【0021】

いくつかの態様において、少なくとも約0.5molの式Iが、少なくとも約50%の方法について全体の収率において得られる。

【0022】

いくつかの態様において、(a)のための反応溶媒は、THFまたは1,4-ジオキサンを含む。

【0023】

工程(a)の反応Bに従ったいくつかの態様において、ジフェニルメチルアミンおよびアリーラルデヒドは、適切な反応温度にて適切な溶媒において処理することができる。適切な溶媒は、THF、グライム等などのエーテル、 CH_3CN 、 CH_2Cl_2 または $CHCl_3$ などの塩素化された溶媒およびEtOAc等などのエステル、並びにこれらの混合物を含む。好ましい溶媒は、THFおよびEtOAcを含む。反応は、約0 ~ 約120 °C、好ましくは約25 ~ 約80 °Cにて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

【0024】

いくつかの態様において、反応Aは、有機塩基およびルイス酸の存在下において実施される。いくつかの態様において、反応Aにおける有機塩基は、 Et_3N またはNMMを含む。いくつかの態様において、ルイス酸は、 $TiCl_4$ を含む。適切な溶媒は、THF、グライム等、などのエーテル、 CH_3CN ；および CH_2Cl_2 または $CHCl_3$ などの塩素化された溶媒、並びにこれらの混合物を含む。好ましい溶媒は、THFおよび1,4-ジオキサンを含む。反応は、約-78度 ~ 約120 °C、好ましくは、約-78度 ~ 約20 °Cにて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

【0025】

いくつかの態様において、2,3-ジクロロピラジンとジアリールイミンの反応(b)は、金属ヘキサメチルジシラジド、金属アミド、金属水素化物、tert-ブトキシドまたはtert-ペントキシドなどのヒンダードアルコキシド、金属炭酸塩またはDBUなどの有機塩基の存在下において実施される。

【0026】

反応工程(b)のいくつかの態様において、2,3-ジクロロピラジンおよび(ジフェニルメチリデン)メタンアミン化合物を適切な反応温度にて適切な溶媒において塩基で処理することができる。反応において使用するための適切な溶媒は、THF、グライム、1,4-ジオキサン等などのエーテルおよびこれらの混合物を含む。好ましい溶媒は、THFを含む。適切な塩基は、HMDSナトリウム塩またはカリウムtert-ブトキシドを含む。反応は、約-78 ~ 約50 °C、好ましくは約-20 ~ 約25 °Cにて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

10

20

30

40

50

【0027】

工程(c)に従った典型的な製造において、1-(3-クロロピラジン-2-イル)-N-(ジフェニルメチリデン)メタンアミン化合物を適切な反応温度にて適切な溶媒において酸で処理する。適切な酸は、HCl、硫酸またはTFAを含む。反応において使用するための適切な溶媒は、THF、グライム等などのエーテル、EtOAc等などのエステル、CH₃CN、CH₂Cl₂もしくはCHCl₃などの塩素化された溶媒、トルエンまたはMeOH中のHClを含む。必要に応じて、これらの溶媒の混合物を使用することができる。好ましい溶媒は、CH₂Cl₂、EtOAc、THFおよびトルエンを含む。反応は、約-40 ~ 約60、好ましくは約0 ~ 約40にて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

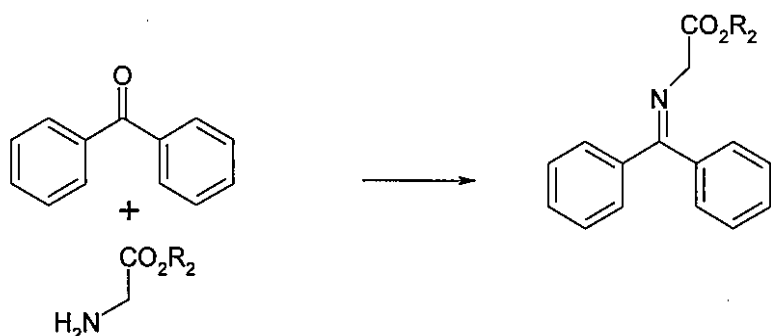
10

【0028】

いくつかの態様において、工程(a)において、ジアリールイミンは、反応C:

【0029】

【化5】



20

【0030】

によって製造され、

式中、R₂は、C₁-C₁₀アルキルであり；(b)(a)のジアリールイミン生成物および2,3-ジクロロピラジンを塩基の存在下において共に反応させ；および(c)(b)の生成物を加水分解させてR₁がHである式Iの化合物を得る。

30

【0031】

いくつかの態様において、R₂は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、イソオクチル、ノニル、デシルから選択され、これらのいずれもがC₁-C₁₀アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基によって置換することができる。いくつかの態様において、R₂は、メチルである。

【0032】

いくつかの態様において、少なくとも約0.5molの式Iが、少なくとも約50%の方法についての全体の収率において得られる。

40

【0033】

いくつかの態様において、反応Cは、DIEAまたはEt₃Nの存在下において実施される。

【0034】

いくつかの態様において、(b)のための塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを含む。

【0035】

いくつかの態様において、(c)は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムの存在下において実施される。いくつかの態様において、(c)は、HCl、TFA、酢酸または硫酸の存在下において実施される。

【0036】

50

いくつかの態様において、この方法の利点は、催涙性であり、かつ選択的に形成するのが困難であるハロメチルピラジンを形成することなく（3-クロロピラジン-2-イル）メタンアミンを作製することができるということである。

【0037】

反応Cのいくつかの態様において、ベンゾフェノンは、塩基の存在下において適切な反応温度にて、適切な溶媒においてグリシンアルキルエステルと反応することができる。反応において使用するための適切な溶媒は、THF、グライム等、プロピオニトリル、アセトニトリル、トルエンなどの無極性溶媒および CH_2Cl_2 もしくは CHCl_3 などの塩素化された溶媒または溶媒混合物を含んだ。好ましい溶媒は、トルエンである。反応は、約-20 ~ 約120、好ましくは約20 ~ 約120にて実施することができる。DIEAまたは Et_3N などの塩基を使用することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

10

【0038】

いくつかの態様において、生じるグリシンベンゾフェノンイミン化合物は、適切な温度にて適切な溶媒において2,3-ジクロロピラジンと反応させることができる。上記の方法において使用するための適切な溶媒は、THF、グライム等、DMF、DMSO、プロピオニトリル、 Et_3N 、トルエンなどの無極性溶媒および CH_2Cl_2 もしくは CHCl_3 などの塩素化された溶媒または溶媒混合物を含む。好ましい溶媒は、DMFである。反応は、約-20 ~ 約130、好ましくは約20 ~ 約130にて実施することができる。炭酸カリウム、炭酸セシウム、DBUまたはその他の塩基などの塩基を使用することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

20

【0039】

いくつかの態様において、生じるアルキル2-（3-クロロピラジン-2-イル）-2-（ジフェニルメチリデンアミノ）アセテート化合物を適切な反応温度にて適切な酸および/または適切な塩基において加水分解することができる。上記の方法において使用するための適切な酸は、HCl、TFA、酢酸および硫酸を含む。好ましい酸は、HClである。適切な塩基は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含む。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。適切な溶媒は、水；トルエンなどの無極性溶媒、アルコール、THFなどのエーテルおよび CH_2Cl_2 もしくは CHCl_3 などの塩素化された溶媒または溶媒混合物を含む。好ましい溶媒は、トルエンである。反応は、約-20 ~ 約80、好ましくは約20 ~ 約50にて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

30

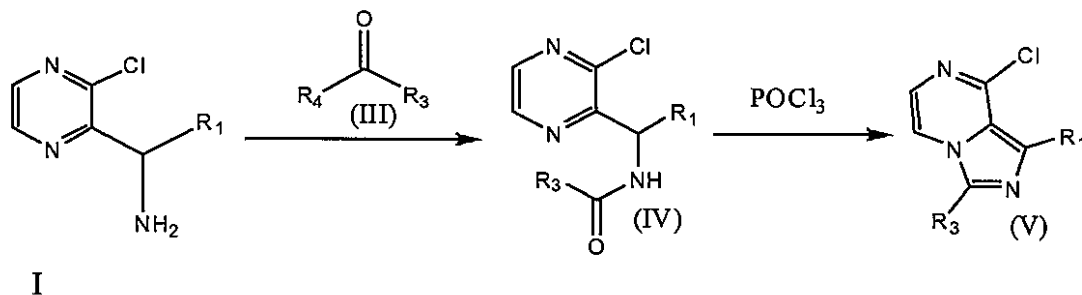
【0040】

いくつかの態様において、本方法は、反応：

40

【0041】

【化6】



10

【0042】

に従って式Iと化合物を反応することをさらに含み、

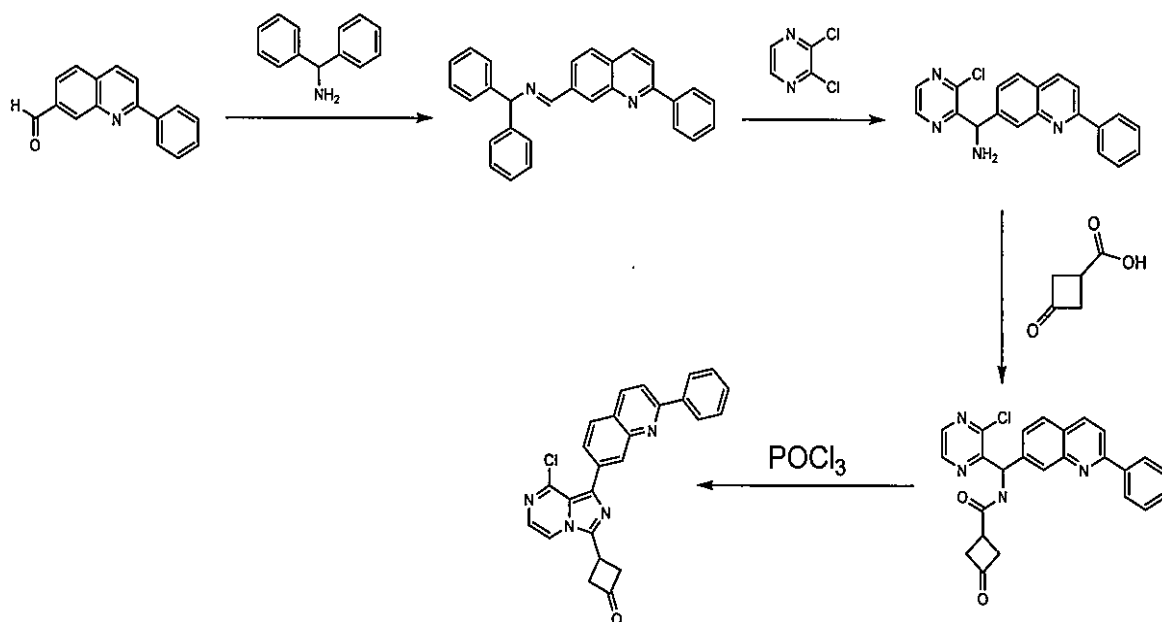
式中、 R_3 は、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_3 - C_{12} シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらのいずれもがハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシおよび C_1 - C_{10} アルキルから選択される1つまたは複数の独立した置換基によって任意に置換され；および R_4 は、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロまたはイミダゾールである。

【0043】

いくつかの態様において、本方法は、反応：

【0044】

【化7】



30

【0045】

をさらに含む。

【0046】

式(IV)の化合物の製造のいくつかの態様において、式(I)の化合物および式(III)の化合物は、適切なアミドカップリング条件下で反応される。適切な条件は、DMAP、HOBT、HOAt等と組み合わせてDCCまたはEDCなどのカップリング試薬で式(I)および(III)の化合物($R_4=OH$ のとき)を処理することを含む。適切な溶媒は、テトラヒドロフランTHF、グライム等などのエーテル、DMF、DMSO、 CH_3CN 、EtOAcまたは $CHCl_3$ もしくは CH_2Cl_2 などのハロゲン化溶媒および溶媒混合物を含む。好ましい溶媒は、 CH_2Cl_2 およびDMFを含む。本方法は、約0度～約80℃、好ましくはおよそ室温(rt)にて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用す

50

ることができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

【 0 0 4 7 】

いくつかの態様において、式 (I) および (III) の化合物 ($R_4 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ の場合) を Et_3N または DIEA などの塩基または同様のものと、任意に DMAP または同様のものと組み合わせて反応させることができる。適切な溶媒は、THF、グライム等などのエーテル、DMF、 CH_3CN 、 EtOAc 、 CH_2Cl_2 もしくは CHCl_3 などのハロゲン化溶媒またはこれらの混合物を含む。好ましい溶媒は、 CH_2Cl_2 である。本方法は、約 -20 ~ 約 40、好ましくは約 0 ~ 約 25 にて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。いくつかの態様において、実質的に等モル量の式 (I) および (III) の化合物 ($R_4 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ の場合)、並びに塩基および準化学量論的な量の DMAP を使用することができる。式 (IV) の化合物への式 (I) の化合物の変換のためのその他の適切な反応条件は、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 第2版.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949 において見いだすことができる。

10

【 0 0 4 8 】

式 (V) の化合物の製造のいくつかの態様において、式 (IV) の中間体を適切な反応温度にて適切な溶媒の有無において POCl_3 で処理することができる。適切な溶媒は、THF、グライム、DMF、 EtOAc などのエーテル、 CH_3CN および CH_2Cl_2 または CHCl_3 などの塩素化された溶媒または溶媒の混合物を含む。好ましい溶媒は、 CH_3CN 、DMF および CH_2Cl_2 を含む。上記の方法は、約 0 ~ 約 120、好ましくは約 20 ~ 約 95 にて実施することができる。反応は、およそ大気圧にて実施することができるが、より高い、またはより低い圧力を使用することができる。いくつかの態様において、およそ等モル量の反応物を使用することができるが、より多い、またはより少ない量を使用することができる。

20

【 0 0 4 9 】

全ての製造の方法は、上記のとおり、有機化学の技術分野において公知の合成方法または当業者に周知の修飾および誘導体化によって補われる。本明細書において使用される出発材料は、市販されているか、または当該技術分野において公知のルーチン法によって製造してもよい。

30

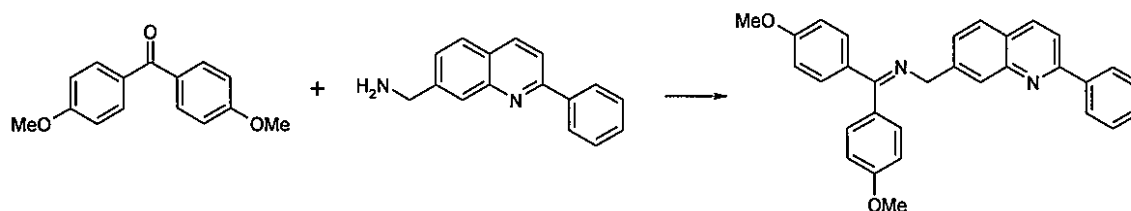
【 実施例 1 】

【 0 0 5 0 】

実施例 1: N- [ビス (4-メトキシフェニル) メチリデン] -1- (2-フェニルキノリン-7-イル) メタンアミン

【 0 0 5 1 】

【 化 8 】



40

【 0 0 5 2 】

C- (2-フェニルキノリン-7-イル) メチルアミン (170mg、0.73mmol) および 4,4'-ジメトキシベンゾフェノン (176mg、0.73mmol) を窒素下でフラスコに添加した。次いで、THF (4mL) およびトリエチルアミン (0.30mL、2.2mmol) を添加した。混合物を -78 に冷却して、四塩化チタン (0.080mL、0.73mmol) を添加した。反応混合物を室温に温めた。30 分間攪拌した後に、混合物を -78 に冷却して、トリエチルアミン (2mL)、続いて水 (3m

50

L)を添加した。混合物を室温に温めて、DCMを添加した。有機溶液を水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥して、濾過して、真空下において乾燥まで濃縮した。生じる黄色のシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / ヘプタン2 : 1で溶出させた) によって精製した。明るい黄色の固体 (0.247g、74%、収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.83-6.91 (m, 2H), 6.94 - 7.03 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.65- 7.74 (m, 2H), 7.75- 7.87 (m, 2H), 8.07-8.23 (m, 4H). 参考文献: N. Sotomayor Tetrahedron, 1994, 50, 2207

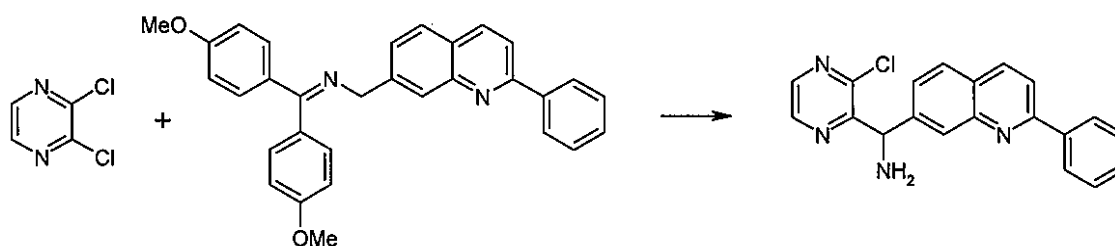
【実施例2】

【0053】

実施例2: C-(3-クロロピラジン-2-イル)-C-(2-フェニルキノリン-7-イル)メチルアミン

【0054】

【化9】



10

20

【0055】

N-[ビス(4-メトキシフェニル)メチリデン]-1-(2-フェニルキノリン-7-イル)メタンアミン (100mg、0.22mmol) をフラスコに添加して、窒素によって保護した。THF (2mL) を添加して、透明な溶液を得た。溶液を-5℃に冷却して、次いで、1.0Mの1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン、THF中のナトリウム塩 (0.26mL、0.26mol) を添加した。20分後、THF (1.0mL) 中の2,3-ジクロロピラジン (36mg、0.24mmol) を添加した。さらに20分後、2MのHCl (2mL) を添加して、混合物を10分間室温にて攪拌した。水性混合物をDCM (3 ×) で洗浄して、次いで、固体の炭酸カリウムでpH 10に塩基性化した。白色固体が水性溶液から沈殿し、生じる懸濁液をDCMで抽出した。有機溶液を水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥して、濾過して、真空下において濃縮し、淡黄色油 (67mg) を得た。黄色の油をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミン (10 : 0.5 : 1) で溶出した) によってさらに精製し、無色油状物 (63mg、83%、収率) を得た。

30

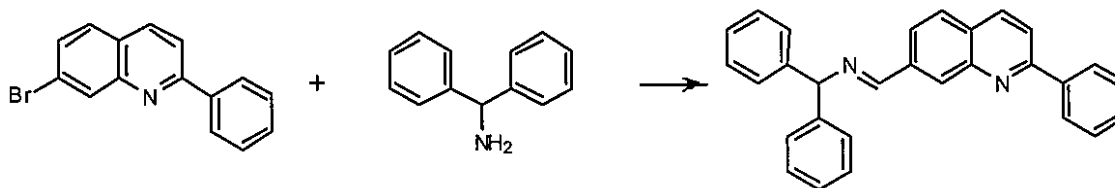
【実施例3】

【0056】

実施例3: 1,1-ジフェニル-N-((2-フェニルキノリン-7-イル)メチレン)メタンアミン

【0057】

【化10】



40

【0058】

7-ブromo-2-フェニル-キノリン (40.0g、0.141mol) を1000mLの3首丸底フラスコ (rbf) に添加した。フラスコを脱気して、 N_2 で満たした。THF (400mL) を添加した。固体を溶

50

解した。フラスコを冷却浴において（-62 にて）保持した。オフホワイトの固体を低温にて壊した。シクロヘキサン（125.7mL、0.176mol）中の1.4Mのsec-ブチルリチウムを15分以内に添加して、内部温度を約-50 にて保持した。添加が完了した後、反応を5分間-50（内部温度）にて撹拌した。DMF（13.6mL、0.176mol）を10分以内に添加して、内部温度を常に約-50 に保持して、冷却浴を-62 周辺にて保持した。35分後、反応をNH₄Cl / 水（200mL）によってクエンチして、EtOAc（200mL）を添加した。有機層を水（300mL × 2）および鹹水（150mL）で洗浄して、MgSO₄上で乾燥して、濾過して、真空下において濃縮した。ほとんど乾燥まで蒸発した後に、EtOAc（200mL）を添加して、70 の油浴において加熱して固体を溶解した。アミノジフェニルメタンの半分（26.2mL、0.148mol）を添加して、反応を5分間58（内部温度）にて撹拌した。反応に種を入れ、固体が溶液からゆっくり現れた。5分後、残りのアミノジフェニルメタンを3分以内に添加した。油浴温度を70 にて保持して、内部温度が67 に増加した。10分後、反応混合物を氷浴において冷却した。オフホワイトの固体を吸引濾過によって収集して、40～60 にて2時間真空下において乾燥した。表題化合物は、オフホワイトの固体（37.42g、67%は、収率）として単離された。

10

【実施例 4】

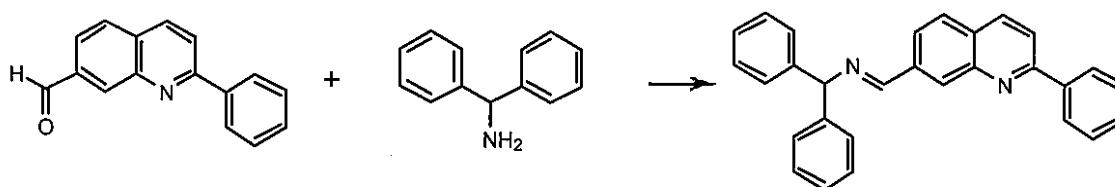
【0059】

実施例4：実施例3のものとは異なる出発材料を経た（E）-1,1-ジフェニル-N-（（2-フェニルキノリン-7-イル）メチレン）メタンアミンの合成

【0060】

20

【化 1 1】



【0061】

2-フェニルキノリン-7-カルバルデヒド（85.00g、0.364mol）およびEtOAc（255mL）をrbfに添加して、70 油浴において加熱した。アミノジフェニルメタンの半分（70.11g、0.38261mol）を迅速に添加した。2分後、明るい茶色の固体が沈殿した。反応は、発熱性であり、反応温度が73 へ増加した。次いで、残りのアミノジフェニルメタンを3分以内に添加した。反応温度をゆっくり67 に減少した。30分後、加熱を中断して、反応を約15まで氷浴において冷却した。黄色の固体を吸引濾過によって収集して、45 にて一晚真空下において乾燥した。表題化合物は、黄色の固体（115.77g、80%、収率）として単離された。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） ppm 5.69（s, 1 H）, 7.21 - 7.28（m, 2 H）, 7.31 - 7.38（m, 4 H）, 7.43 - 7.50（m, 5 H）, 7.50 - 7.57（m, 2 H）, 7.84（d, J=8.59 Hz, 1 H）, 7.90（d, J=8.59 Hz, 1 H）, 8.13 - 8.19（m, 2 H）, 8.22（d, J=8.08 Hz, 1 H）, 8.26（dd, J=8.46, 1.64 Hz, 1 H）, 8.37（s, 1 H）, 8.65（s, 1 H）。

30

40

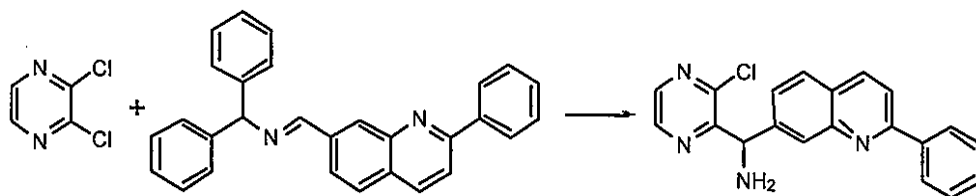
【実施例 5】

【0062】

実施例5：（3-クロロピラジン-2-イル）（2-フェニルキノリン-7-イル）メタンアミンの合成

【0063】

【化 1 2】



【0064】

ベンズヒドリル- [1-(2-フェニル-キノリン-7-イル)-メト-(E)-イリデン]-アミン (12.50g、31.4mmol) を、熱電対をはめた500mL rbfに添加した。フラスコを脱気して、窒素で満たした。THF (150mL) を添加して、固体を溶解した。混合物を-5℃に冷却して、THF (39.2mL) 中の1.0MのHMDSナトリウム塩を5分以内に添加した。温度がわずかに-3℃まで増加した。青い溶液を0℃にて20分間攪拌し、次いでTHF (10mL) 中の2,3-ジクロロピラジン (5.61g、37.6mmol) を3分以内に添加した。混合物を30分間攪拌して、次いで飽和NH₄Cl / 水 (200mL) でクエンチした。EtOAc (200mL) を添加して、水相を除去した。トルエンも使用することができる。有機層を水 (200mL × 2) および鹼水 (200mL) で洗浄した。濃縮HCl (10mL) および水 (200mL) を添加した。相を分離して、有機層を0.1MのHCl (30mL) で抽出した。水性物をEtOAc (2 ×) で洗浄し、次いで飽和K₂CO₃を使用してpH 10に調整した。水性溶液をEtOAc (2 ×) で抽出して、合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥して、濾過して、褐色油まで真空下において濃縮し、これを静置することによって凝固させて、茶色の固体 (9.94g、81%、収率) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.30 (br s, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 3 H), 7.62 (dd, J=8.46, 1.89 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 2 H), 8.19 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.53 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z = 347.01/349.03 (100/68) [MH⁺].

【実施例 6】

【0065】

実施例6: (3-クロロピラジン-2-イル)-メチルアミンのHCl塩の合成

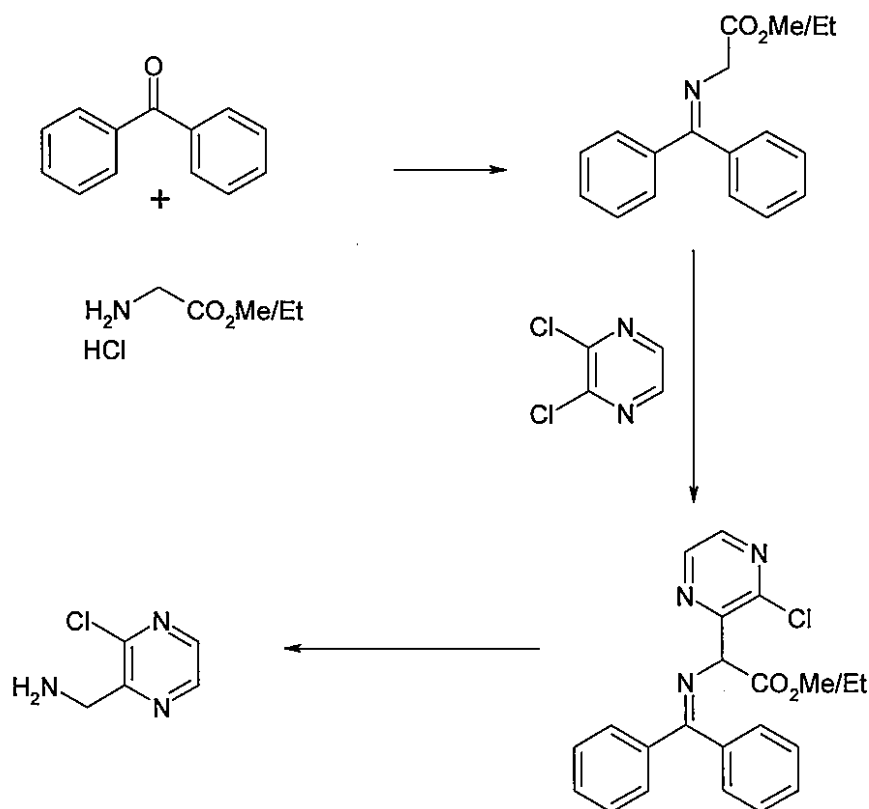
【0066】

10

20

30

【化 1 3】



10

20

【 0 0 6 7】

500mLの、マグネチックスターラおよび窒素導入口をもつDean-Stark装置を備えた1首rbfに、ベンゾフェノン（58.0g、0.318mol）、グリシンメチルエステルハイドロクロライド（20g、0.159mol）およびトルエン（100mL）を充填した。生じる白い懸濁液を還流まで加熱し、DIEA（56mL、0.318mol）を、シリンジポンプを使用して3時間にわたって添加した。生じる淡黄色の溶液をさらに1時間還流にて攪拌した。反応完了時に、反応混合物を室温に冷却した。次いで、反応混合物を水（50mL）で洗浄した。層を分離して、有機溶液を水（50mL）で洗浄して、35～40℃にて真空下において濃縮し、（ベンズヒドリリデンアミノ）-酢酸メチルエステル（82.59g）を得た。類似の様式で、（ベンズヒドリリデンアミノ）-酢酸エチルエステルを製造した。

30

【 0 0 6 8】

マグネチックスターラおよび窒素導入口を備えた100mL rbfに、ベンズヒドリリデン-アミノ）-酢酸エチルエステル（10g、36.6mmol）、Cs₂CO₃（13.27g、40.3mmol）およびDMF（50mL）を充填した。懸濁液に、2,3-ジクロロピラジン（6.13g、40.3mmol）を添加した。生じる淡黄色の混合物を攪拌して、120～125℃に加熱した。あるいは、反応は、約40～60℃または約50℃にて実施することができる。生じる暗い溶液を3時間攪拌した。反応完了時に、反応混合物をrtに冷却して、トルエン（50mL）で希釈して、水（50mL）で洗浄した。層を分離して、底の水層をトルエン（2×30mL）で抽出した。複合有機層を水（2×50mL）で洗浄した。有機層を35～40℃にて真空下において濃縮し、トルエンの一部を除去した。この粗製材料を以下の通りに加水分解した。あるいは、下記の実施例7の方法を使用することができる。

40

【 0 0 6 9】

トルエン中の生じる粗中間体をマグネチックスターラおよび窒素導入口を備えた250mLの丸底フラスコに移した。濃HCl（37%、4.0g、40.3mmol）を添加して、反応を3時間rtにて攪拌させた。イミン加水分解の完了後、反応混合物をトルエンで希釈して、層を分離した。底の水層をトルエン（2×20mL）で洗浄した。

【 0 0 7 0】

50

次いで、生じる水溶液をマグネチックスターラおよび窒素導入口を備えた250mLの丸底フラスコに移した。溶液を氷 / 水浴を使用して5~10℃まで冷却して、水酸化ナトリウム(10N、7.8mL、76.9mmol)を添加して、1時間rtにて攪拌させた。エステル加水分解の完了後、反応混合物を5~10℃に冷却した。

【0071】

濃HCl(37%、4.0g、40.3mmol、2.1eq)を添加して、反応を時間を12時間rtにて、次いで40~45℃にて24時間攪拌させた。脱炭酸の完了後、反応混合物をHPLCによってアッセイした。HPLCアッセイに基づいた収率は、58%であった。試料を真空下において蒸発させて、固体の茶色を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) ppm 4.33(s, 2H), 8.52(s, 1H), 8.68(s, 1H). MS(ES⁺): m/z= 143.98/146.02(100/80)[MH⁺].

10

【実施例7】

【0072】

実施例7

加水分解のための代替のアプローチにおいて、機械的攪拌器、N₂入口 / 出口および温度計を備えた72Lの丸底フラスコに、トルエン中の上の実施例6において生成したものなどの粗製ピラジンイミン化合物などの溶液(~30L、29.9mol)を充填した。水(12L)および濃HCl(3.2L、32.9mol)を添加して、反応混合物を3時間の間、外界温度にて攪拌した(TLCによってモニターした)。層を分離して、水層をトルエン(15L)で抽出した。

【0073】

水溶液を同じ反応器に充填して、濃HCl(3.2L、32.9mol)を添加した。反応を60℃にて加熱して、TLCによってモニターした。反応完了(24~30時間)後、反応混合物を5~10℃に冷却して、10℃以下に温度を維持すると共に、pHを50%のNaOH水溶液(7L)で10に調整した。

20

【0074】

塩基性混合物(10~15%)に、Boc₂O(7.2Kg、32.9mol)を添加して、反応混合物を外界温度に温めて、4時間の間攪拌した(TLCによってモニターした)。バッチに、MTBE(24L)を添加して、20分間攪拌し、有機層を分離した。水層を、MTBE(2×12L)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、MTBEのおよそ半分を除去し、生じる有機溶液を機械的攪拌器、N₂入口 / 出口および温度計を備えた50Lジャケット付き反応器へ移した。混合物を5~10℃に冷却して、10℃以下に内部温度を維持すると共に、1,4-ジオキサン(20L、109.6mol)中の20%のHClをゆっくり添加した。反応混合物を外界温度に温めて4時間攪拌した。固体を濾過して、MTBE(10L)で洗浄して、40℃にて真空オープンにおいて6時間乾燥し、暗褐色の固体として所望の化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.82(br s, 3H), 8.72(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.22(s, 2H)。

30

【0075】

¹H NMR(400MHzまたは300MHz)スペクトルを内標準としてのTMSまたは残留する溶媒ピークと共に外界温度にて、BrukerまたはVarian計測器で記録した。線の位置または多重度は、ppm()で示してあり、結合定数(J)は、Hertz(Hz)の絶対値として示してある。¹H NMRスペクトルにおける多重度は、以下の通りに略記してある:s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、quint(五重項)、m(多重項)、m_c(面心多重項)、br、またはbroad(広がったもの)、AA'BB'。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル(400~230メッシュ)で行った。化合物のMass直接HPLC精製は、以下で構成されるWatersシステムで行った:2767試料マネージャ、2525二成分勾配モジュール、600コントローラ、2487二重吸光度検出器、イオン化のためのMicromass ZQ2000、Phenomenex Luna 5μ C18(2)100 150×21.2mm 5μ カラム、0.01%のギ酸アセトニトリル(A)およびHPLC水中の0.01%のギ酸(B)の移動相、20mL / 分の流速および13分の実行時による。LC-MSデータは、ZQ2、ZQ3またはUPLC-ACQUITYで収集した。ZQ2は、Gilson 215液体ハンドラー、Gilson 819 注入モジュールおよびイオン化のためのWaters Micromass ZQ2000を備えたAgilent 1100 HPLCである。ZQ3は、HP Series 1100自動注射器およびイオン化のためのWaters Micromass ZQ2000を備えたAgilent 1100 HPLCである。両システムは、Xterra MS C1

40

50

8、5 μ 粒径、4.6 \times 50mmを、アセトニトリル (A) HPLC水中の0.01%のギ酸 (B) 酸の移動相で使用する。全てのWaters Micromass ZQ2000計測器は、ポジティブ (ES+) またはネガティブ (ES-) モードでのエレクトロスプレーイオン化を利用した。ZQ2およびZQ3からのWaters Micromass ZQ2000計測器は、またポジティブ (AP+) またはネガティブ (AP-) モードで気圧化学イオン化を利用することができる。Waters UPLC-ACQUITYシステムは、ACQUITY SQ MSおよびACQUITY PDA検出器に取り付けられたACQUITY試料マネージャからなる。これは、ACQUITY UPLC BEH (登録商標) C18 2.1 \times 50mm 1.7 μ mカラムを、水中の0.1%のギ酸 (A) およびアセトニトリル中の0.1%のギ酸 (B) の移動相で使用する。UV検出は、254nmであり、MSは、ポジティブモード (ES+) でのエレクトロスプレーイオン化を利用する。全ての融点は、Mel-Temp II装置で決定しており、補正していない。元素分析は、Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GAによって得た。

10

【0076】

定義および略語

本明細書に使用される、「アリアル」という用語は、完全に共役したパイ電子系を有する6~12炭素原子の全て炭素の単環式、二環式または多環式の基をいう。アリアルの例は、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブromoフェニル、3-ニトロフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、2-メチル-3-メトキシフェニル、2,4-ジブromoフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、4-メトキシフェニル、ナフチル、2-クロロナフチル、2,4-ジメトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル) フェニルおよび2-ヨード-4-メチルフェニルを含むが、限定されない。

20

【0077】

「ヘテロアリアル」という用語は、N、OおよびSから選択される1つまたは複数の環ヘテロ原子を含み、残りが環原子Cであり、および加えて、完全に共役したパイ電子系を有する、5~12環原子の単環式、二環式または多環式の基をいう。このようなヘテロアリアル環の例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびチアジアジニルを含むが、限定されない。「ヘテロアリアル」という用語は、また、ベンゾ縮合ヘテロアリアルを形成するように、ベンゼン環などの、部分的にまたは完全に不飽和の融合した炭素環式の環系をもつヘテロアリアル環を含む。たとえば、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン等。さらにまた、「ヘテロアリアル」という用語は、任意に環接合部にて1つの窒素原子を有する、融合した5-6、5-5、6-6環系を含む。このようなhetアリアル環の例は、ピロロピリミジニル、イミダゾ [1,2-a] ピリジニル、イミダゾ [2,1-b] チアゾリル、イミダゾ [4,5-b] ピリジン、ピロロ [2,1-f] [1,2,4] チアジアジニル等を含むが、限定されない。ヘテロアリアル基は、適用できる場合、これらの炭素原子またはヘテロ原子を介してその他の基に付着してもよい。たとえば、ピロールは、窒素原子にて、または炭素原子のいずれかにて、結合してもよい。

30

【0078】

「アルキル」という用語は、分枝および直鎖の両方のアルキル基を意味する。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、イソオクチル、ノニル、デシル等である。

40

【0079】

「アルコキシ」という用語は、架橋酸素原子に付着された分枝および直鎖の両方の末端アルキル基を含む。典型的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ等を含む。

【0080】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードをいう。

50

【 0 0 8 1 】

特に明記しない限り、「シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシシクロペンチル、シクロヘキシル、4-クロロシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等などの、任意にたとえばアルキル、ヒドロキシ、オキソおよびハロで置換された、炭素単環式、二環式または多環式の脂肪族環構造をいう。

表1 - 略語

【 0 0 8 2 】

【表 1 - 1】

Bn	ベンジル基	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
BOP	ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニック	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CD ₃ OD	重水素化メタノール	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	10
CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール	
CH ₂ Cl ₂ または DCM	塩化メチレン	
CHCl ₃	クロロホルム	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
DBN	1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7-エン	
DCC	1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド	20
DEA	ジエチルアミン	
DEPC	シアノホスホン酸ジエチル	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	
DMC	2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド	30
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EGTA	エチレングリコール-ビス (β-アミノエチル) -N, N, N', N'-テトラ酢酸	
ESI	質量分析のためのエレクトロスプレーイオン化	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	40
Fmoc	フルオレンメチルオキシカルボニル	

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 2】

HATU	0- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HBTU	0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
HEPES	4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジンエタンスルホン酸
HMDS	1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
HRMS	高解像度質量分光法(エレクトロスプレーイオン化ポジティブスキャン)
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー- 質量分光法
LRMS	低解像度質量分光法
MeOH	メタノール
NaH	水素化ナトリウム
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン
NMR	核磁気共鳴
PG	保護基
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TiCl ₄	四塩化チタン
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月6日(2012.1.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

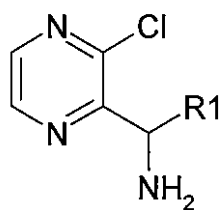
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

適切な2,3-ジクロロピラジンをジアリールイミンと反応すること、続く加水分解を含む、式(1)の化合物またはその塩を製造するための方法：

【化 1】



I

式中、R1は、H、CN、カルボキシレートまたは任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールである。

【請求項 2】

R1がカルボキシレートである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

R1が $-C(O)OCH_3$ または $-C(O)OCH_2CH_3$ である、請求項1に記載の方法。

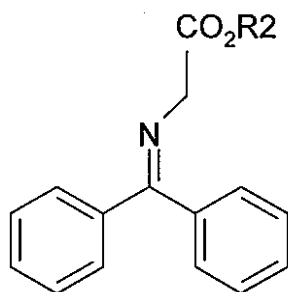
【請求項 4】

R1がHである、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

ジアリールイミンが下記：

【化 2】



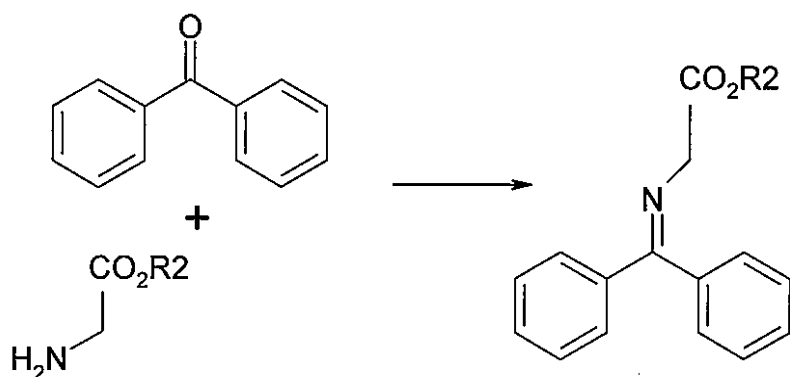
である、請求項2～4のいずれか一項に記載の方法であって、
ここでR2が C_{1-10} アルキルである、方法。

【請求項 6】

請求項5に記載の方法であって、ここで

(a) ジアリールイミンが反応：

【化 3】



によって製造され；

(b) (a) のジアリールイミン生成物および2,3-ジクロロピラジンを塩基の存在下において、共に反応させ；および

(c) (b)の生成物を加水分解させて、R1がHである式Iの化合物を得る、方法。

【請求項 7】

R₂ は、メチルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

少なくとも約0.5molの式Iの化合物が、少なくとも約50%の方法についての全体の収率において得られる、請求項6または7に記載の方法。

【請求項 9】

(a) は、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンの存在下において実施される、請求項6-8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 10】

(b) における塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを含む、請求項6-9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

(b) は、約40～60 の温度にて実施される、請求項6-10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

(c) は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムの存在下において実施される、請求項6-11のいずれか1項の方法。

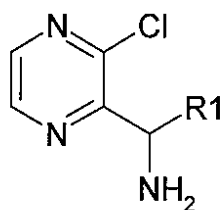
【請求項 13】

(c) は、塩酸、トリフルオロ酢酸、酢酸または硫酸の存在下において実施される、請求項6-12のいずれか1項の方法。

【請求項 14】

R1がカルボキシレートである、式I

【化 4】



I

の化合物。

【請求項 15】

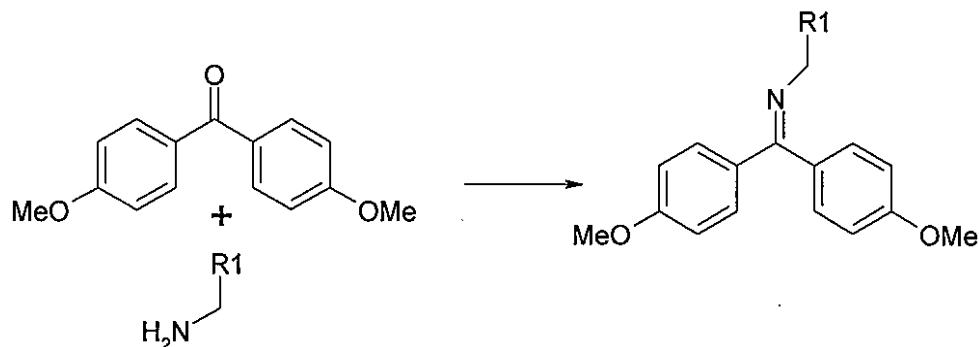
R1が-C(O)OCH₃または-C(O)OCH₂CH₃である、請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

R1は、アリールまたはヘテロアリールであり、そのいずれかが、アリール、ヘテロアリール、C₁-C₁₀アルキル、C₀-C₁₀アルコキシ、ハロまたはシアノによって任意に置換され；

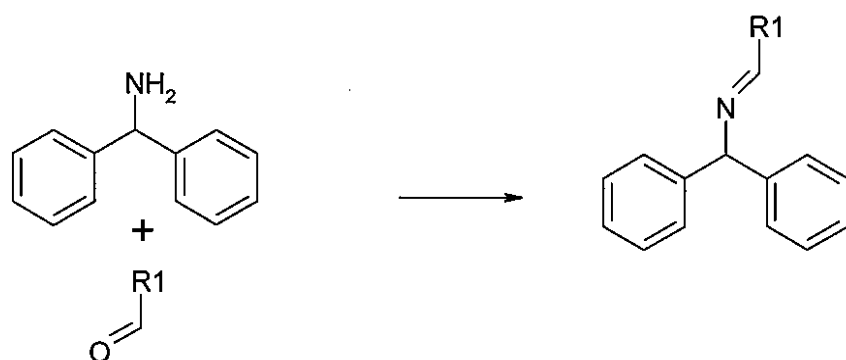
(a) ジアリールイミンは、反応1：

【化5】



によって、または反応2:

【化6】



によって製造され、

(b) (a) のジアリールイミン生成物および2,3-ジクロロピラジンを、塩基の存在下において、共に反応させ；および

(c) (b) の生成物を加水分解させて、式Iの化合物を得る、請求項1の方法。

【請求項17】

反応2を使用してジアリールイミンを製造する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

R1は、2-、3-または4-ピリジニル、ピラジニル、2-、4-もしくは5-ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニルまたはベンゾチエニルから選択されるヘテロアリール基であり；およびヘテロアリール基は、C₁-C₁₀アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシまたはフェニルから選択される1つまたは複数の独立した置換基で任意に置換される、請求項1、16、または17に記載の方法。

【請求項19】

R1は、2-フェニルキノリンである、請求項1、16、または17に記載の方法。

【請求項20】

少なくとも約0.5molの式Iの化合物が、少なくとも約50%の方法についての全体の収率において得られる、請求項1または16-19に記載の方法。

【請求項21】

反応1が、有機塩基およびルイス酸の存在下においてジアリールイミンを製造するために使用される、請求項16または18-20に記載の方法。

【請求項22】

ルイス酸は、四塩化チタンを含む、請求項21に記載の方法。

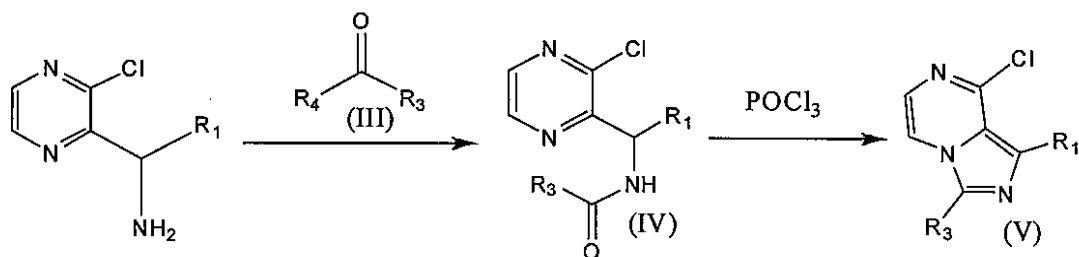
【請求項 2 3】

2,3-ジクロロピラジンとジアリールイミンの反応は、tert-ブトキシドまたは金属ヘキサメチルジシルアジドの存在下において実施される、請求項1または16-22に記載の方法。

【請求項 2 4】

反応：

【化 7】



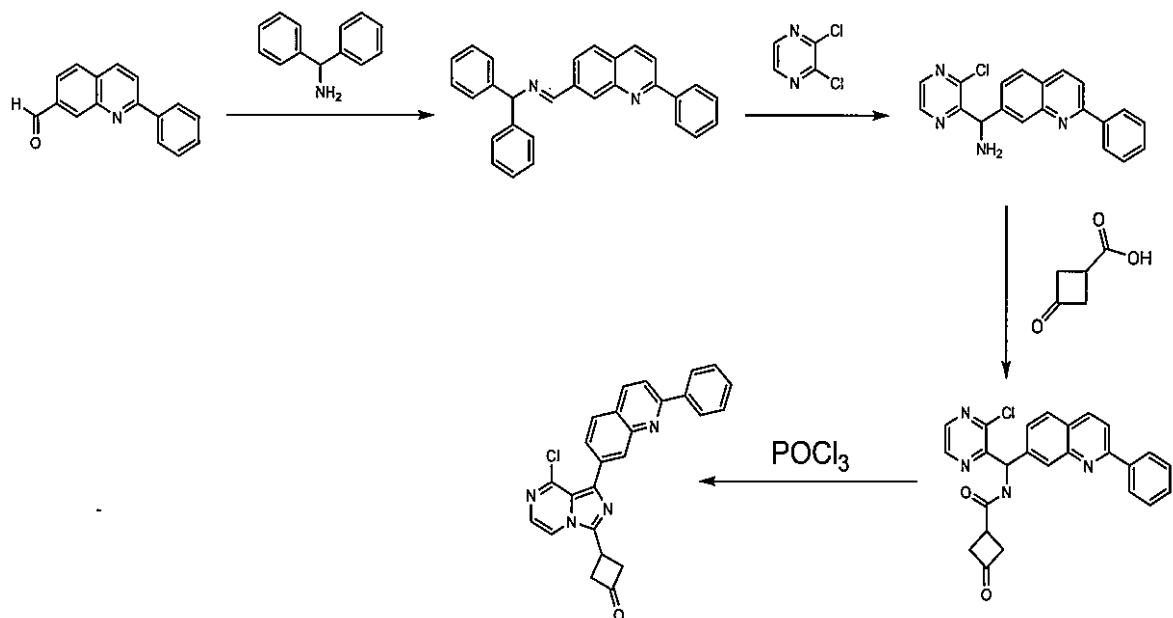
に従って式Iと化合物を反応することをさらに含み、

式中、 R_3 は、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_3 - C_{12} シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらのいずれもがハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシおよび C_1 - C_{10} アルキルから選択される1つまたは複数の独立した置換基によって任意に置換され；および R_4 は、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロまたはイミダゾールである、請求項1-23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 2 5】

反応：

【化 8】



を含む、請求項1または16-24に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/031547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D241/16 C07D401/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/235031 A1 (ARNOLD LEE D [US] ET AL ARNOLD LEE D [US] ET AL) 19 October 2006 (2006-10-19) cited in the application Scheme 4-6	1-22
A	EP 1 422 220 A1 (BAYER CROPSCIENCE SA [FR]) 26 May 2004 (2004-05-26) cited in the application the whole document	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
5 July 2010		09/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederien, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/031547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006235031 A1	19-10-2006	US 2009118499 A1 US 2009325928 A1	07-05-2009 31-12-2009
EP 1422220 A1	26-05-2004	AU 2003303098 A1 BR 0314501 A CN 1711245 A WO 2004065359 A2 JP 4431057 B2 JP 2006514075 T KR 20050083921 A US 2006100441 A1	13-08-2004 26-07-2005 21-12-2005 05-08-2004 10-03-2010 27-04-2006 26-08-2005 11-05-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 マオ, ユンユ

アメリカ合衆国ニューヨーク州11735, ファーミンデール, バイオサイエンス・パーク・ドライブ 1, ブロードホロー・バイオサイエンス・パーク, オーエスアイ・ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

(72)発明者 ムルヴィヒル, クリステン・ミシェル

アメリカ合衆国ニューヨーク州11735, ファーミンデール, バイオサイエンス・パーク・ドライブ 1, ブロードホロー・バイオサイエンス・パーク, オーエスアイ・ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

(72)発明者 レヒカ, ジョセフ・エイ

アメリカ合衆国ニューヨーク州11735, ファーミンデール, バイオサイエンス・パーク・ドライブ 1, ブロードホロー・バイオサイエンス・パーク, オーエスアイ・ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

(72)発明者 タバレス - グレコ, ポーラ・エイ

アメリカ合衆国ニューヨーク州11735, ファーミンデール, バイオサイエンス・パーク・ドライブ 1, ブロードホロー・バイオサイエンス・パーク, オーエスアイ・ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF10 GG02 HH04