

(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2005-508320

(P2005-508320A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)	
C07D 231/12	C07D 231/12	Z	4C086
A61K 31/415	A61K 31/415		4H039
A61P 19/02	A61P 19/02		
A61P 29/00	A61P 29/00		
A61P 43/00	A61P 29/00	101	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 50 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-528805 (P2003-528805)	(71) 出願人	504105184 オンコノバ・セラピューティックス・インコーポレーテッド アメリカ合衆国・ニュージャージー・08543・プリンストン・(番地なし)・ピーオーボックス・7693
(86) (22) 出願日	平成14年9月18日 (2002.9.18)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月17日 (2004.3.17)	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/029581	(74) 代理人	100101465 弁理士 青山 正和
(87) 国際公開番号	W02003/024958	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成15年3月27日 (2003.3.27)		
(31) 優先権主張番号	60/323,479		
(32) 優先日	平成13年9月18日 (2001.9.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

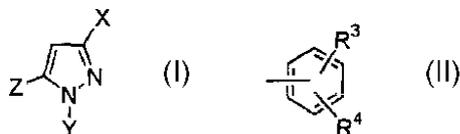
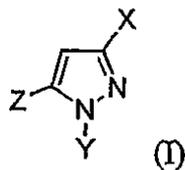
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 5-ジアリール-3-置換ピラゾールの調製方法

(57) 【要約】

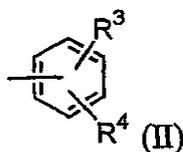
式(I)の化合物:

【化1】



[式中、Xは、C₁ - C₆ トリハロメチル；C₁ - C₆ アルキル；および以下の式II：

【化2】



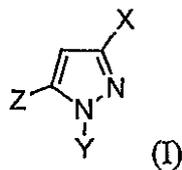
の任意に置換または二置換されたフェニル基からなる群

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I の化合物：

【化 1】

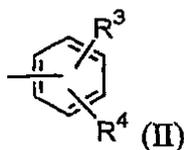


10

[式中、

X は、トリハロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキル、および以下の式 II の基：

【化 2】



20

(式中、 R^3 及び R^4 は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ トリハロアルキル、シアノ、アルキルスルホニル、スルファミル、ホスホナト、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択される)

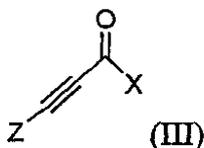
からなる群から選択され、かつ

Y および Z は、独立に、置換及び非置換のアリールからなる群から選択される]

を調製する方法であって、

以下の式 III のアルキン：

【化 3】



30

と、式 $Y-NHNH_2$ (IV) のアリールヒドラジンまたはその塩とを縮合することを含む方法。

【請求項 2】

Y が置換または非置換のヘテロアリールである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

Y が、置換及び非置換のインドリル、フリル、チエニル、ピリジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、および 4-(2-ベンジルオキサゾリル)からなる群から選択される、請求項 2 記載の方法。

40

【請求項 4】

Y が、非置換のフェニル、およびモノ-、ジ-およびトリ-置換フェニルからなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

Y が、一以上のハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ トリハロアルキル、シアノ、または以下の式：

$-SO_2R^5$ (式中、 R^5 は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアミノである)

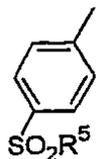
で置換されたフェニルである、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

Y が、以下の基：

50

【化 4】



である、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

R⁵ がアミノである、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

Z が置換または非置換のヘテロアールである、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 9】

Z が、置換または非置換の、インドリル、フリル、チエニル、ピリジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、及び 4-(2-ベンジルオキサゾリル)からなる群から選択される、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

Z が 3-インドリルである、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

Z が、非置換のフェニル、およびモノ-、ジ-およびトリ-置換フェニルからなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

20

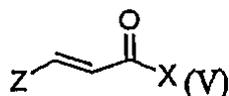
【請求項 12】

Z が、一以上のハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ アルコキシ、カルボキシ、C₁-C₆ トリハロアルキルおよびシアノで置換されたフェニルである、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

式 III のアルキンが、
(i) 臭素を以下の式 V :

【化 5】



30

の、-不飽和ケトンに加える工程、および
(ii) 工程 (i) の生成物を塩基と接触させる工程
を含む方法により調製される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

工程 (ii) で使用される塩基がアルカリ金属水酸化物である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

X がトリフルオロメチルである、請求項 1 記載の方法。

40

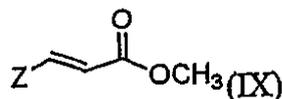
【請求項 16】

X がトリフルオロメチルである、請求項 13 記載の方法。

【請求項 17】

式 V の、-不飽和ケトンが、以下の式 IX :

【化 6】



の化合物を、フッ化セシウムの存在下で、トリメチル(トリフルオロメチル)シランで処

50

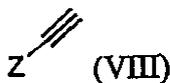
理することを含む方法により調製される、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

式 III のアルキンが、

(i) 以下の式 VIII :

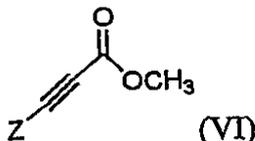
【化 7】



のアリールアセチレンを、パラジウム (II) 触媒の存在下で、一酸化炭素、酸素、及びメタノールと接触させて、以下の式 VI :

10

【化 8】



のプロパルギル酸エステルを得る工程、および

(ii) 式 VI のプロパルギル酸エステルをフッ化セシウム の存在下で、トリメチル (トリフルオロメチル) シランで処理して、式 III の化合物を得る工程、

を含む方法により調製される、請求項 15 記載の方法。

20

【請求項 19】

工程 (i) の接触が、さらに、クロロヒドロキノンホスホモリブダートおよびモリブドバナドホスファートと接触させることを含む、請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

工程 (i) のパラジウム (II) 触媒がパラジウム (II) アセタートである、請求項 18 記載の方法。

【請求項 21】

X が、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルおよび式 II の基 (式中、 R^3 及び R^4 は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、カルボキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ トリハロアルキル、シアノ、アルキルスルホニル、スルファミル、ホスホナト、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 22】

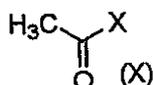
X が、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルおよび式 II の基 (式中、 R^3 及び R^4 は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、カルボキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ トリハロアルキル、シアノ、アルキルスルホニル、スルファミル、ホスホナト、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 23】

式 V の化合物が、式 X のメチルケトン :

40

【化 9】



と、式 XII のアリールアルデヒド :

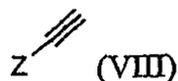
$\text{Z}-\text{CHO}$ (XII)

とを縮合させることを含む方法により調製される、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

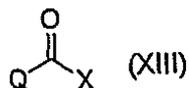
式 III のアルキンが、式 VIII :

【化 1 0】



のアリールアセチレンと強塩基とを接触させ、かつ、得られたアリールアセチリドを式 XI II :

【化 1 1】



10

[式中、Q は式 III の化合物を与える離脱基である]

のアシル化剤と反応させることを含む方法により調製される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 5】

X がトリフルオロメチルであり、Y が 4 -スルファミルであり、かつ Z が置換フェニルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 6】

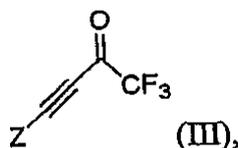
Z が p -メチルフェニルである、請求項 2 5 記載の方法。

【請求項 2 7】

以下の式 III :

20

【化 1 2】



[式中、Z は置換及び非置換アリールからなる群から選択される]

の化合物。

【請求項 2 8】

Z が置換または非置換ヘテロアリールである、請求項 2 7 記載の化合物。

30

【請求項 2 9】

Z が、置換または非置換の、インドリル、フリル、チエニル、ピリジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、及び 4 - (2 -ベンジルオキサゾリル) からなる群から選択される、請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 3 0】

Z が 3 -インドリルである、請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 1】

Z が、非置換のフェニル、およびモノ -、ジ -およびトリ -置換フェニルからなる群から選択される、請求項 2 7 記載の化合物。

40

【請求項 3 2】

Z が、一以上のハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、カルボキシ、C₁ - C₆ トリハロアルキルおよびシアノで置換されたフェニルである、請求項 3 1 記載の化合物。

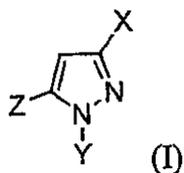
【請求項 3 3】

Z が、p -メチルフェニルである、請求項 3 2 記載の化合物。

【請求項 3 4】

以下の式 I :

【化 1 3】



[式中、X はトリフルオロメチルであり、Y は 4 -スルファミルフェニルであり、かつ Z は 3 -インドリルまたは置換された 3 -インドリルである]
の化合物。

10

【請求項 3 5】

Z が 3 -インドリルである、請求項 3 4 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2001年9月18日付けで出願された米国特許出願第60/323,479号の利益を受けるものであり、その開示内容を、完全に掲載するかのよう、参照としてここに含める。

【0002】

本発明は、1,5 -ジアリール -3 -置換ピラゾールの調製方法、および 1,5 -ジアリール -3 -置換ピラゾールの調製における有益な中間体を提供する化学的中间体に関する。1,5 -ジアリール -3 -置換ピラゾールは、炎症及び関節炎を含む炎症関連疾患の治療に特に有益である。

20

【背景技術】

【0003】

シクロオキシゲナーゼ -2 (COX -2) の選択的インヒビターは、シクロオキシゲナーゼの恒常的形態 (COX -1) およびこの酵素の誘導性形態 (COX X -2) の両方を阻害する NSAID などの別の抗炎症剤と比較して、胃腸内副作用の低い効果的な抗炎症活性であることが示された。選択的 COX -2 インヒビターの特 に有効な構造クラスは、1,5 -ジアリール -3 -置換ピラゾールである。例えば、化合物 4 -[5 -(4 -メチルフェニル) -3 - (トリフルオロメチル) -1 H -ピラゾール -1 -イル]ベンゼンスルホンアミド (celecoxib (登録商標)) は、リウマチ様関節炎および骨関節炎の治療について、食品医薬品局により認可されている。

30

【0004】

Penningら (J. Med. Chem. 1997, 40, 1347-1365) は、1,5 -ジアリールピラゾールが、1,3 -ジカルボニルアダクトとアリールヒドラジンの縮合により調製可能であることを開示している。1,3 -ジカルボニルアダクトは、アリールメチルケトンとカルボン酸エステルとのクライゼン縮合により調製可能である。別法として、1,5 -ジアリール -3 -置換ピラゾールは、-アリール-、-不飽和ケトンのエポキシ化後、得られたエポキシドとアリールヒドラジンとの縮合により合成可能である。

40

【非特許文献 1】

Penningら (J. Med. Chem. 1997, 40, 1347-1365)

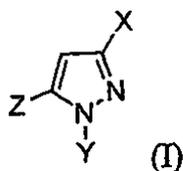
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

ある実施態様では、本発明は、以下の式 I の化合物：

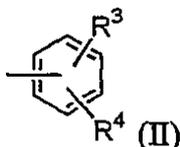
【化 1】



[式中、

X は、 $C_1 - C_6$ トリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル； $C_1 - C_6$ アルキル；および以下の式 II の任意に置換されたまたは二置換のフェニル基：

【化 2】



10

(式中、 R^3 及び R^4 は、独立に、水素、ハロゲン、好ましくは塩素、フッ素及び臭素；ヒドロキシル；ニトロ； $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル； $C_1 - C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 - C_3$ アルコキシ；カルボキシ； $C_1 - C_6$ トリハロアルキル、好ましくはトリハロメチル、最も好ましくはトリフルオロメチル；シアノ；アルキルスルホニル、スルファミル、ホスホナト、およびヒドロキシアルキルからなる群から

20

選択される)

からなる群から選択され、かつ

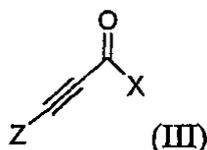
Y および Z は、独立に、置換及び非置換のアリールからなる群から選択される]

を調製する方法に関する。

【 0 0 0 6 】

この方法は、以下の式 III のアルキン：

【化 3】



30

と、式 $Y-NHNH_2$ (IV) のアリールヒドラジンまたはその塩とを縮合する工程を含む。

【 0 0 0 7 】

当該方法のある実施態様では、好ましいアリール基 Y および Z は、置換されていてもされていなくても良いフェニル及びヘテロアリールを含む。「置換された」により、あらゆるレベルの置換が意味されるが、モノ-、ジ-およびトリ-置換が好ましい。置換基は独立に選択される。置換基は、好ましくはハロゲン、好ましくは塩素、フッ素及び臭素；ヒドロキシル；ニトロ； $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル、最も好ましくはメチル； $C_1 - C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 - C_3$ アルコキシ、最も好ましくはメトキシ；カルボキシ； $C_1 - C_6$ トリハロアルキル、好ましくはトリハロメチル、最も好ましくはトリフルオロメチル；シアノおよび式 $-SO_2R^5$ の基 (式中 R^5 は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアミノである) からなる群から選択される。モノ-、ジ-およびトリ-置換が好ましいが、全置換 (特にアリール基がフェニルである場合) が可能である。

40

【 0 0 0 8 】

この方法の別の実施態様によれば、Y は置換または非置換ヘテロアリールである。かかるヘテロアリール基は、例えば、ピリジル、特に 2 -、3 - 及び 4 -ピリジル；チエニル、特に 2 - 及び 3 -チエニル；フリル、特に 2 - および 3 -フリル；インドリル、特に 3 -、4 -、5 -、6 - 及び 7 -インドリル；ベンゾチエニル、特に 3 -、4 -、5 -、6 - 及び 7 -ベンゾチ

50

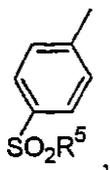
エニル；ベンゾフリル、特に3-、4-、5-、6-及び7-ベンゾフリル；イミダゾリル、特に2-及び5-イミダゾリル；ピラゾリル、特に3-及び5-ピラゾリル；2-チアゾリル；2-ベンゾチアゾリル；キノリニル、特に2-、3-および4-キノリニル；および4-(2-ベンジルオキサゾリル)を含む。

【0009】

当該方法の別の実施態様では、Yは、非置換フェニル、並びにモノ-、ジ-およびトリ置換フェニルからなる群から選択される。Yが置換されたフェニルである場合の好ましい基は、一以上のハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、カルボキシ、C₁-C₆トリハロアルキル、シアノ、または以下の式：

-SO₂R⁵（式中、R⁵はC₁-C₆アルキルまたはアミノである）を含む。好ましい実施態様では、Yは以下の式：

【化4】



[式中、R⁵はアミノである]

の基である。

【0010】

当該方法の別の実施態様によれば、Zは置換または非置換のヘテロアリールである。かかるヘテロアリール基は、例えば、ピリジル、特に2-、3-及び4-ピリジル；チエニル、特に2-及び3-チエニル；フリル、特に2-および3-フリル；インドリル、特に3-、4-、5-、6-及び7-インドリル；ベンゾチエニル、特に3-、4-、5-、6-及び7-ベンゾチエニル；ベンゾフリル、特に3-、4-、5-、6-及び7-ベンゾフリル；イミダゾリル、特に2-及び5-イミダゾリル；ピラゾリル、特に3-及び5-ピラゾリル；2-チアゾリル；2-ベンゾチアゾリル；キノリニル、特に2-、3-および4-キノリニル；および4-(2-ベンジルオキサゾリル)を含む。好ましい実施態様では、Zは3-インドリルである。

代表的な好ましい置換ヘテロアリール基は、6-メチル-2-ピリジル、5-ハロ-2-チエニル、5-メチル-2-チエニル、5-ハロ-2-フリル、5-ハロ-3-フリル、2,5-ジメチル-3-チエニルおよび2,5-ジメチル-3-フリルを含む。

【0011】

当該方法の別の実施態様では、Zは非置換フェニル、モノ-、ジ-およびトリ置換フェニルからなる群から選択される。Zが置換されたフェニルである場合の好ましい基は、例えば、一以上のハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、カルボキシ、C₁-C₆トリハロアルキルおよびシアノを含む。

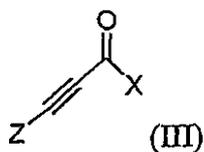
【0012】

この方法の好ましい実施態様では、Xはトリフルオロメチルであり、Yは4-スルファミルであり、かつZは置換されたフェニル、好ましくはp-メチルである。

【0013】

当該方法の他の態様では、式III

【化5】



のアルキンが、

(i)臭素を以下の式V：

10

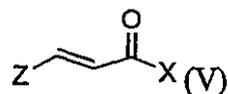
20

30

40

50

【化6】

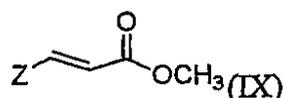


[式中、XおよびZは上述した通り]
 の、 α -不飽和ケトンに加える工程、および
 (ii)工程(i)の生成物を塩基と接触させる工程
 により調製される。

【0014】

Xがトリフルオロメチルである場合の当該方法の実施態様では、式Vの、 α -不飽和ケトンが、以下の式IX：

【化7】

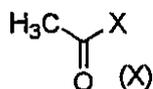


の化合物を、フッ化セシウムの存在下で、トリメチル(トリフルオロメチル)シランで処理することにより調製できる。

【0015】

別の実施態様では、式IIIの化合物が、式Xのメチルケトン：

【化8】



[式中、Xは、 C_1 - C_6 トリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル； C_1 - C_6 アルキル；または式IIの任意に置換されたまたは二置換のフェニル基である]

と、式XIIのアリールアルデヒド：

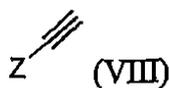
$\text{Z}-\text{CHO}$ (XII)

とを縮合させることにより調製できる。

【0016】

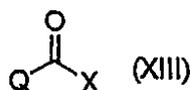
別の実施態様では、式IIIの化合物は、式VIII：

【化9】



のアリールアセチレンと強塩基とを接触させ、かつ、得られたアリールアセチリドを式XI
 II：

【化10】



[式中、Xは、 C_1 - C_6 トリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル； C_1 - C_6 アルキル；または式IIの任意に置換されたまたは二置換のフェニル基である；およびQは式IIIの化合物を与える離脱基である]

のアシル化剤と反応させることにより調製できる。

【0017】

10

20

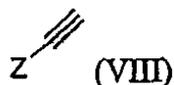
30

40

50

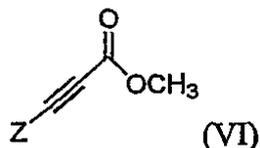
Xがトリフルオロメチルである場合の当該方法の実施態様では、式IIIの化合物は、式VII I:

【化11】



のアリールアセチレンを、パラジウム(II)触媒の存在下で、一酸化炭素、酸素、及びメタノールと接触させて、以下の式VI:

【化12】



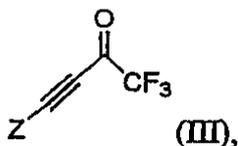
のプロパルギル酸エステルを得る工程、および

(ii)式VIのプロパルギル酸エステルをフッ化セシウム存在下で、トリメチル(トリフルオロメチル)シランで処理して、式IIIの化合物を与える工程、により調製することもできる。

【0018】

別の実施態様では、本発明は、中でも、式Iの化合物の調製のための中間体として有益なある化合物に関する。例えば、本発明は、以下の式III:

【化13】



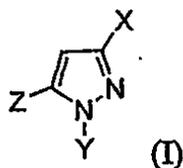
[式中、Zは置換及び非置換アリールからなる群から選択される]

を有するアルキンを提供する。式IIIのアルキンの代表的なZ基の例は、本発明の方法について上述した通りである。式IIIのアルキンの好ましいZ基は、3-インドリルおよびp-メチルである。

【0019】

別の態様では、本発明は、以下の式I:

【化14】



[式中、Xはトリフルオロメチルであり、Yはスルファミルであり、かつZは3-インドリルまたは置換された3-インドリルである]

の化合物に関する。式Iの化合物の好ましい実施態様では、Zは3-インドリルである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

以下の用語は、本願の目的に関して、それぞれ下記の意味を有する。

【0021】

「アリール」は、単独でまたは組み合わせて、炭素環式芳香族系または複素環式芳香族系(ヘテロアリールとしても知られる)を含む。これらの系は、1、2または3つの間を含むことができ、これらの環は、ペンダント状に結合していても、融合していてもよい。

10

20

30

40

50

【0022】

「不活性有機溶媒」は、実施される反応に非反応性でありかつ反応物質の溶媒である任意の有機溶媒またはこれらの組み合わせを意味する。本発明の種々の反応に用いられるかかる溶媒の例は、反応スキームの説明及び実施例において定義されている。

【0023】

「低級アルコキシ」は、特に記載しなければ、直鎖状または分枝鎖状の C_1 から C_6 のアルコキシ基を含む。

【0024】

「低級アルキル」は、単独でまたは組み合わせて、特に記載しなければ、直鎖状または分枝鎖状の C_1 から C_6 のアルキル基を含む。

10

【0025】

「強塩基」は、非水性塩基、例えばナトリウム-、カリウム-、リチウム-ヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミドなどを意味する。

【0026】

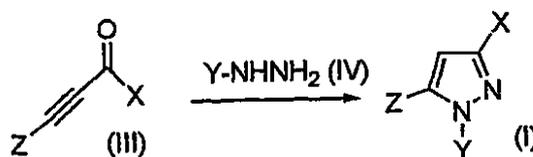
本発明によれば、1,5-ジアリール-3-置換ピラゾールの調製のための新規方法及び合成中間体が提供される。本発明の方法は、容易に入手可能でかつ安価な出発物質から開発された。さらに、当該方法は、高い収率の1,5-ジアリール-3-置換ピラゾールを提供し、かつ、単離及び精製工程を単純化する。

【0027】

【化15】

20

スキーム1



【0028】

本発明の一つの実施態様は、スキーム1に図示されており、ここでX、YおよびZは、式Iの化合物について上述した通りである。式IIIのアリールアルキンが、式IVのアリールヒドラジンと縮合されて、式Iを有する1,5-ジアリール-3-置換ピラゾール化合物を与える。好ましくは、式IVのアリールヒドラジンは、塩、例えば塩酸塩として与えられる。この反応は、プロトン性溶媒、例えばエタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノールまたは酢酸などにおいて高温で、例えば還流エタノール中で完了させることができる。通常、僅かに過剰のアリールヒドラジン、例えば約1.05から約1.3モル当量が用いられる。この反応は、1,5-ジアリール型（すなわち式Iの化合物）と1,3-ジアリール型（示さず）の得られた産物の比率に関して高度なレギオ選択性を与える。通常、所望される1,5-ジアリールピラゾールと、望ましくない1,3-アイソマーとの比率は、9:1より大きい。式Iの化合物の精製は、アルコール溶媒、例えばエタノールからの再結晶化により簡単に実施できる。

30

【0029】

40

式Iの化合物の種々の酸付加塩は、有機または無機酸を用いた処理により調製することができる。好ましくは、形成された酸付加塩は、米国特許第5,563,165号（この開示内容を参照としてここに含める）に記載されているもののような、薬学的に許容できる塩である。式Iの化合物の適切な塩基付加塩では、ピラゾール環の5位のフェニル基がカルボキシまたはヒドロキシル置換基を導入する。塩基付加塩は、例えばナトリウム、カリウムのような金属付加塩、および例えば有機アミンのような有機塩基付加塩を含む。他の薬学的に許容できる酸付加塩は、米国特許第5,563,165号に詳細に記載されている。

【0030】

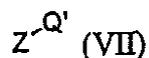
式IVのアリールヒドラジン化合物は、以下の式XI:



50

の置換アリールアミンを、亜硝酸（例えば、塩酸と亜硝酸ナトリウムから形成されたもの）で処理してジアゾニウム塩を与えることにより調製できる。通常、この反応は、約5以下の温度で水性混合物として実施される。得られるジアゾニウム塩は、例えば塩化第一スズのような還元剤で処理されて、式IVの置換アリールヒドラジンを与える。当業者であれば、例えば、以下の式VII：

【化16】



[式中、Q'は例えばハロゲン化物のような離脱基である]

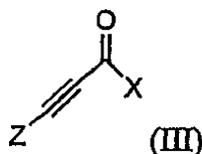
のアリール化合物のヒドラジンを用いた求核性置換を介して、アリールヒドラジン化合物の任意選択的な周知調製法を用いることができることも理解されるであろう。

【0031】

式IIIのアルキンの調製（一般的な方法）

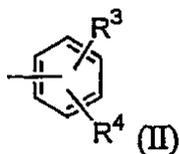
式IIIのアルキン：

【化17】



[式中、Xはトリハロメチル、C₁-C₆アルキル、または以下の式IIの基：

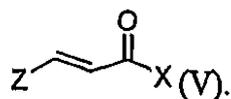
【化18】



である]

は、以下の式V：

【化19】



の、-不飽和ケトンから調製することができる。

【0032】

式Vの、-不飽和ケトンは、例えば、最初に、-ジブromo中間体を形成するのに十分な時間にわたって、室温において、クロロホルムのような適切な不活性有機溶媒中で、臭素を用いて処理する。次いで、この中間体を、水酸化カリウム、ナトリウム、またはリチウムなどのアルカリ金属水酸化物のような塩基で処理して、HBrの除去を行い、式IIIのアルキンを与える。この式IIIのアルキンを、例えば、化合物が固形である場合には、アルコールなどの適切な溶媒からの再結晶化によりさらに精製することができる。あるいは、式IIIの化合物は、クロマトグラフィーや蒸留（液体の場合）の様な別の技術により精製することができる

【0033】

【化20】

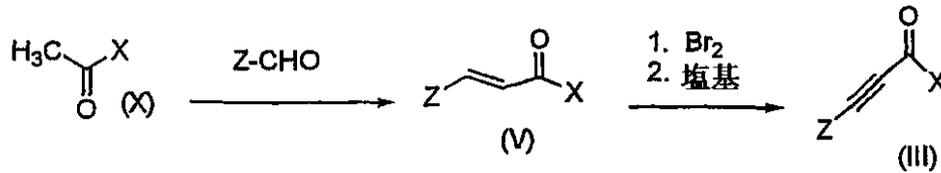
10

20

30

40

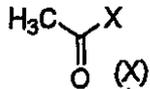
スキーム 2



【0034】

式Vの α -不飽和ケトンは、式Z-CHO (XII) のアリールアルデヒドと、式X:

【化21】



[式中、Xはトリハロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはスキーム2に示した式IIの基である]

のメチルケトンとの周知のアルドール縮合により得ることができる。通常、この反応は、アルカリ金属塩基（例えば、水酸化ナトリウム、カリウムまたはリチウム）のような塩基を用いて行われる。この反応は、例えば、付加溶媒なしで、あるいはエタノールのようなアルコール溶媒中で達成することができる。一部の縮合では、高温がより早い反応時間を促進するために好適に用いられるが、この反応は、ほぼ室温で実施することができる。水性ワークアップの後で、 α -不飽和ケトン、蒸留、クロマトグラフィー、または再結晶化のような適切な技術により単離及び精製することができる。

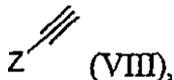
【0035】

式Xのメチルケトンが、メチル部分に加えてカルボニル基に付加的なエノール化し得るプロトンを含む（例えば、式Xの化合物が2-ペンタノンである）実施態様では、アルドール反応条件の修正を用いることができる。例えば、テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒においてジイソプロピルアミドリチウムのような強塩基を用いた低温反応条件は、後に式XIIのアルデヒドと反応させる、式Xのメチルケトンの対応する反応性エノラートを生成するために用いることができる。アルドール反応のレギオ選択性を促進する別の技術は当業者に明らかであろう。

【0036】

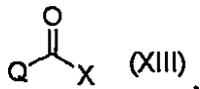
別の実施態様では、式IIIのプロパルギル酸エステルは、式VIII:

【化22】



のアリールアルキンと強塩基、例えばn-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドから対応するアリールアセチリドを形成し、かつ、得られたアセチリドを式XIII:

【化23】



[式中、Xは上記の通りであり、Qは離脱基である]

のアシル化剤に加えることにより得ることができる。アシル化剤の例は、無水物、酸塩化物、活性化エステルなどを含む。この反応は、通常、エーテル溶媒、例えばテトラヒドロフラン、メチルt-ブチルエーテル、またはジクロロメタンまたはジメチルホルムアミド中で実施される。

【0037】

基Xがトリハロメチルである式IIIのアルキンの調製方法

10

20

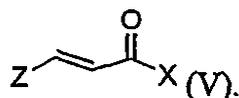
30

40

50

式IIIのアルキンに関する上記一般的な方法に加えて、式IIIのアルキンにおいて基Xがトリハロメチルである場合に有益な別の手法がある。例えば、基Xがトリハロメチルである式IIIのアルキンは、以下の式V:

【化24】



の、 α -不飽和ケトンから調製できる。基Xがトリハロメチルである式Vの、 α -不飽和ケトンは、ジアルキルメチルホスホナート、N-フェニルトリハロアセトアミドイルクロリド、および式Z-CHO(XII)のアリールアルデヒドから調製できる。中間体は、ジアルキルメチルホスホナート、N-フェニルトリハロアセトアミドイルクロリド、及び強塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミド)の反応から形成され、式XIIのアリールアルデヒドと縮合して式Vの、 α -不飽和ケトン形成する。上記の臭素化/脱離反応法は、式Vの、 α -不飽和ケトンを式IIIのアルキンへと変換するために用いることができる。

10

【0038】

Xがトリフルオロメチルである式IIIのアルキンの調製

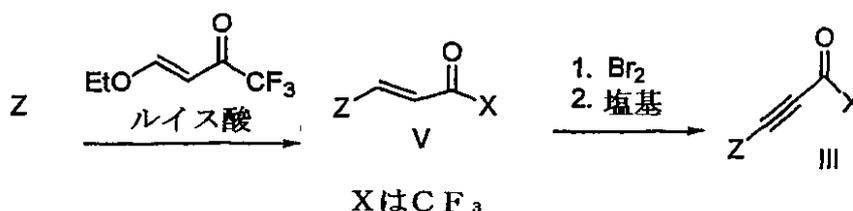
式IIIのアルキンの一般的な調製およびXがトリハロメチルである調製について上述した調製法に加えて、基Xがトリフルオロメチルである式IIIのアルキンの調製について有益な特異的方法がある。これらの方法の一部をスキーム3~5に図示すると共に、以下に記載する。

20

【0039】

【化25】

スキーム3



30

【0040】

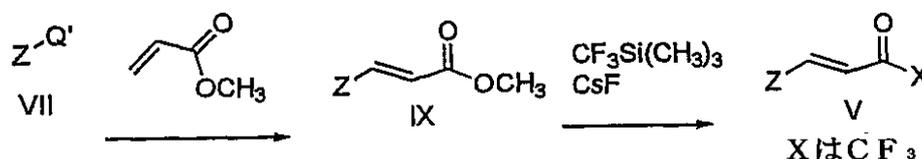
基Xがトリフルオロメチルである場合の、この方法の一部の実施態様では、式IIIのアルキンが、上記臭素化/脱離反応法を用いて式Vの、 α -不飽和ケトンから得られる。式Vの、 α -不飽和ケトンは、ビニル様(vinylogous)エステル、4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-3-ブテン-2-オンを、Zが上記(スキーム3)の通りである式Zのアリール化合物への求電子付加により得られる。例えば、トルエンをジクロロメタンのような適切な不活性溶媒中で等モル量の4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-3-ブテン-2-オンで処理して、1,1,1-トリフルオロ-4-(4-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オンを得ることができる。通常、触媒量、例えば<10モル%、のルイス酸、例えば塩化亜鉛を、反応混合物に加えて、前記付加を触媒する。

40

【0041】

【化26】

スキーム4



50

【0042】

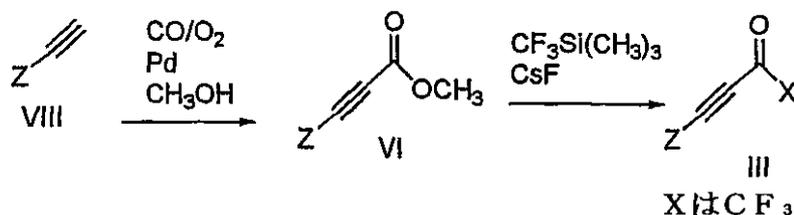
基Xがトリフルオロメチルである場合の、別の実施態様の方法では、式Vの、 α -不飽和ケトン、式IXの、 α -不飽和エステルと、トリメチル(1,1,1-トリフルオロメチル)シランおよびフッ化セシウムとの処理により得られる(スキーム4)。この反応は、約15から約30の温度で、ニート(neet)で、または例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒中で実施される。式IXの、 α -不飽和酸エステルは、式VIIのハロアリール化合物(ここで、Q'は離脱基、好ましくはCl、Br、またはI、より好ましくはBrまたはIである)と、メチルアクリラートとのヘックカップリング(Heck coupling)から得ることができる。この反応混合物は、塩基、例えば炭酸カリウムと、パラジウム触媒とを含む。ヘック反応に関して、パラジウム触媒は周知であり、パラジウム(II)アセタートを含む。トリフェニルホスフィンのようなパラジウムの安定化リガンドを、反応混合物中に含むことができる。好ましい触媒はPd-Cu-Mont.K-10(クレー)である。この反応は、通常、約100から約160の温度で、ジメチルホルムアミドのような二極性の非プロトン性溶媒中で実施される。ヘック法は、アリール環へのメチルアクリラート基の位置選択的カップリングを実現する。この方法は、上記アリール前駆体Zに対するビニル様エステルの求電子付加が産物中の位置選択的アイソマー(regioisomer)の不都合な混合物を導く化合物について特に有利である。

10

【0043】

【化27】

スキーム5



20

【0044】

この方法の他の実施態様では、基Xがトリフルオロメチルである式IIIのアルキンが、式IVのプロパルギル酸エステルと、トリメチル(1,1,1-トリフルオロメチル)シランおよびフッ化セシウムとの処理により得られる(スキーム5)。ここでまた、この反応は、約15から約30の温度で、ニートで、または例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒中で実施される。

30

【0045】

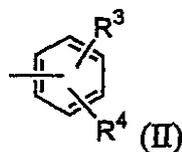
式VIのプロパルギル酸エステルは、式VIIIを有するアリールアセチレンから得ることができる。この反応は、約15から約40の温度において、メタノール中の、例えばパラジウム(II)アセタートのようなパラジウム(II)触媒により触媒される。好ましくは、パラジウム(II)(例えばパラジウム(II)アセタート)、モリブドバナドホスファート(NPMoV)、およびクロロヒドロキノン(HQ-Cl)を有する触媒混合物により触媒される。

40

【0046】

アリール基YおよびZ、または以下の式IIの基:

【化28】



が、ある合成工程の収率を妨げるまたは低減するかもしれないヒドロキシルまたはカルボキシのような置換基を有するような方法の実施態様では、当該技術分野で周知のこれらの

50

置換基の適切な保護基を用いることができる。これらの保護基は、公知の方法により、合成法の適切な時点で除かれうる。かくして、例えば、ヒドロキシル基は、メチルまたはシリルエーテルとして保護されうる。同様に、カルボキシ部位は、後の合成工程で加水分解され得る必要であればエステルとして保護されうる。

【0047】

以下の実施例は、本発明をさらに例示するものであるが、当然にその範囲を制限するものではない。

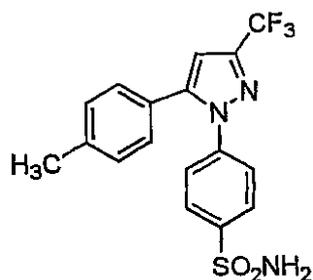
【実施例】

【0048】

実施例1：4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(式Iの化合物、 $X = CF_3$ 、 $Y =$ スルファミル、 $Z = p$ -メチルフェニル)の合成

【0049】

【化29】



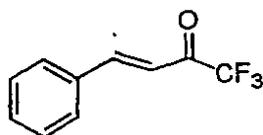
20

【0050】

1,1,1-トリフルオロ-4-(4-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(式Vの , -不飽和ケトン、 $X = CF_3$)の調製:

【0051】

【化30】



30

【0052】

トルエン(10 mmol)と4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-3-ブテン-2-オン(10 mmol)のジクロロメタン(10 mL)中溶液に、塩化亜鉛(0.015 g、1.5 mol%)を添加した。反応混合物を、22 で3時間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、ジクロロメタン(2 x 15 mL)で洗浄し、かつ乾燥させた。

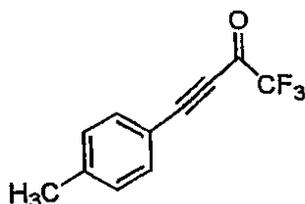
【0053】

1,1,1-トリフルオロ-4-(4-メチルフェニル)-3-ブチン-2-オン(式IIIのアリールアルキン、 $X = CF_3$ 、 $Z = 4$ -メチルフェニル)の調製:

40

【0054】

【化31】



【0055】

50

クロロホルム (100 mL) 中の 1, 1, 1-トリフルオロ-4-(4-メチルフェニル)-3-ブチン-2-オン (10 mmol) の攪拌溶液に、クロロホルム (50 mL) 中の臭素 (10 mmol) の溶液を室温で滴下して加えた。この溶液をさらに 30 分間攪拌して反応を完了させた。溶媒を真空下で除き、ジブロモ化合物を得た。

【0056】

ジブロモ化合物を、30 分間にわたり、水酸化カリウム (10 mmol) のエタノール溶液 (200 mL) に、部分的に加えた。付加が完了した後に、この反応混合物を 3 時間還流させ、冷却し、氷冷水に注いだ。沈殿した 1, 1, 1-トリフルオロ-4-(メチルフェニル)-3-ブチン-2-オンを、濾過及び再結晶により分離した。

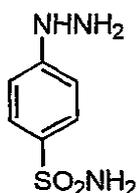
【0057】

10

4-スルファミルフェニルヒドラジンヒドロクロリド (式 IV のアリアルヒドラジン、Y = 4-スルファミル) の調製

【0058】

【化 32】



20

【0059】

(方法は J. Med. Chem. 1979, 22, 321-325 に記載されている。) スルファニルアミド (3.4 g, 0.2 mol)、塩酸 (100 mL) および破碎した氷 (200 g) の冷却した攪拌混合物を、30 分にわたって水 (25 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (14 g, 0.2 mol) を滴下することによりジアゾ化した。かくして形成された冷却したジアゾニウム塩を、激しく攪拌しながら塩酸 (150 mL) 中の塩化第一スズ (100 g) のよく冷却した溶液に素早く加え、得られた混合物を一晩冷蔵庫に静置した。沈殿した 4-スルファミルフェニルヒドラジンヒドロクロリドをポンプで回収し、乾燥させた。

【0060】

4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (式 I の化合物) の調製

30

エタノール (100 mL) 中の 1, 1, 1-トリフルオロ-4-(メチルフェニル)-3-ブチン-2-オン (10 mmol) の溶液を、4 時間にわたって 4-スルファミルフェニルヒドラジンヒドロクロリド (12 mmol) と共に還流した。この反応混合物を冷却し、水で希釈した。沈殿した粗製の 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを濾過および再結晶化した。

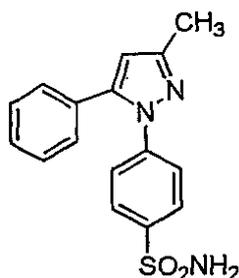
【0061】

実施例 2: 4-(5-フェニル-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (式 I の化合物、X = CH₃、Y = 4-スルファミル、Z = フェニル) の調製

【0062】

40

【化 33】



【0063】

50

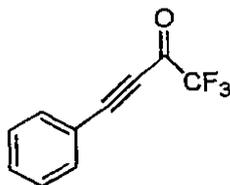
エタノール (100 mL) 中の 4-フェニル-3-ブチン-2-オン (10 mmol) の溶液を、4 時間にわたって 4-スルファミルフェニルヒドラジンヒドロクロリド (12 mmol) と共に還流した。この反応混合物を冷却し、水で希釈した。沈殿した粗製の 4-(5-フェニル-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミドをエタノールから濾過および再結晶化して、精製産物を得た：m.p. 212 - 213 (74% 収率)。¹H NMR (DMSO-d₆) 2.3 (2, 3H), 6.2 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 4H), 7.75 - 7.82 (d, 2H)。

【0064】

実施例 3：1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-3-ブチン-2-オン (式IIIの化合物、Z = フェニル、X = CF₃) の調製 10

【0065】

【化34】

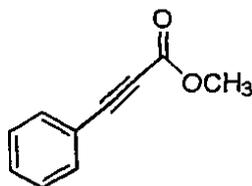


【0066】

メチルフェニルプロピオラート (式VIのプロパルギル酸エステル、Z = フェニル) の調製 20

【0067】

【化35】



【0068】

フェニルアセチレン (2 mmol)、クロロヒドロキノン (HQ-C1) (0.4 mmol)、モリブドバナドホスファート (NPMoV) (35 mg)、およびパラジウム(II)アセタート (50 mg) のメタノール (10 mL) における溶液を、15 h にわたって 25 で CO/O₂ (10 atm/0.5 atm) 下で攪拌した。この反応を湿性エーテルでクエンチし、次いで産物を n-ヘキサンで抽出した。減圧下で溶媒を除去した後に、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより単離し (ヘキサン : エチルアセタート 5 : 1)、純粋なメチルフェニルプロピオラートを得た。

30

【0069】

メチルフェニルプロピオラートから 1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-3-ブチン-2-オン (式IIIのアルキン、Z = フェニル、X = CF₃) への変換 40

室温において、CsF (0.15 g, 1 mmol) をメチルフェニルプロピオラート (1.62 g, 10 mmol) および TMS-CF₃ (1.46 g, 10.25 mol, Lancaster) の混合物に添加した。反応完了後 (3 h)、加水分解を 4 N の HCl (4 mL) を用いて 3 h にわたって行った。得られた産物をエーテル (30 mL) で抽出した。エーテルを除去した後に、トリフルオロメチル化ケトンを得た。

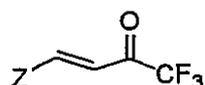
【0070】

実施例 4：trans-1,1,1-トリフルオロ-4-アリアル-3-ブテン-2-オン (式Vの , - 不飽和ケトン (X = CF₃)) の合成

【0071】

【化36】

50



【0072】

エタノール (25 mL) 中の 10% 水酸化ナトリウムの溶液に、1,1,1-トリフルオロアセトン (10 mmol) を添加し、15 - 20 で攪拌した。これに、適切なアリールアルデヒド (10 mmol) の溶液：



(式中 Z は上述の通り) を加えて、4 時間激しく攪拌した。この反応の温度を、反応の間中 15 - 20 に維持した。この溶液を氷冷水に注ぎ、濃塩酸で酸性化した。得られた、分離した式 V (X = CF₃) の trans-1,1,1-トリフルオロ-4-アリール-3-ブテン-2-オンをエーテルで抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させた。乾燥させたエーテル層を蒸発させることにより、再結晶化により精製される trans-1,1,1-トリフルオロ-4-アリール-3-ブテン-2-オンをもたらした。

別の trans-1,1,1-トリフルオロ-4-アリール-3-ブテン-2-オン中間体を提供するために、適切な 1,1,1-トリフルオロアセトンを、この手法における 1,1,1-トリフルオロアセトンに置き換えることができる。

【0073】

trans-1,1,1-トリフルオロ-4-アリール-3-ブテン-2-オン中間体 (X = CF₃) の任意選択的合成

リチウムジイソプロピルアミド (10 mmol) の冷却溶液 (-70) に、ジエチルメチルホスホナート (5 mmol) を加えた。混合物を -70 で 30 分間攪拌した後に、N-フェニルトリフルオロアセトイミドイルクロリド (5 mmol) を徐々に加え、攪拌を -70 で 1 時間続けた。適切なアリールアルデヒド (5 mmol)：



(式中 Z は上述の通り) を 10 分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を 2 時間に渡り室温まで暖め、次いで一晩攪拌した。次いで、20 mL の希塩酸を加え、室温で 4 時間攪拌した。この溶液をジエチルエーテル (それぞれ 20 mL) で 3 回抽出し、溶液の pH が 6 となるまで、5% 炭酸水素ナトリウムおよびブラインで続けて洗浄した。エーテル層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗製の trans-1,1,1-トリフルオロメチル-4-アリール-3-ブテン-2-オンを得た。この産物を、カラムクロマトグラフィーまたは再結晶化により精製した。

【0074】

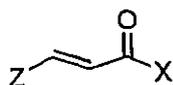
同様に、別の trans-1,1,1-トリフルオロ-4-アリール-3-ブテン-2-オン中間体を得るために、別の N-フェニルトリフルオロアセトイミドイルクロリドを、この手法における N-フェニルトリフルオロアセトイミドイルクロリドと置き換えることができる。

【0075】

実施例 5 : trans-1-(アルキルまたは任意に置換されたアリール)-3-アリール-2-プロペン-1-オン中間体の合成

【0076】

【化 37】



【0077】

エタノール (25 mL) 中の 10% 水酸化ナトリウム溶液に、以下の式：

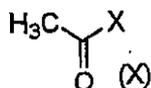
【化 38】

10

20

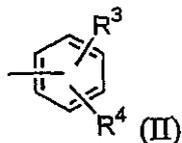
30

40



[式中、X は C₁ - C₆ アルキル (20 mmol)、または式 II :

【化 39】



10

(式中、R₃ および R₄ は上述の通りである) の基 (10 mmol) である]

のケトンを加え、15 - 20 で攪拌した。この溶液に、

Z-CHO (XII)

(式中 Z は上述の通り) (10 mmol) の適切なアリールアルデヒドの溶液を加え、4 時間にわたって激しく攪拌した。反応温度は、反応を通じて 15 - 20 に維持した。次いでこの溶液を氷冷水に注ぎ、濃塩酸で酸性化した。得られた、分離した式 V (X = C₁ - C₆ アルキル、または式 II の基) の trans-1-(アルキルまたは任意に置換されたアリール)-3-アリール-2-プロペン-1-オンを無水 MgSO₄ 上で乾燥させたエーテルで抽出した。乾燥したエーテル層の蒸発により、蒸留または再結晶化により精製される trans-1-(アルキルまたは任意に置換されたアリール)-3-アリール-2-プロペン-1-オンを得た

20

【0078】

本発明は好ましい実施態様を強調して記載されているが、当業者には、好ましい装置及び方法のバリエーションを用いることができ、かつここに特別に記載されている以外にも本発明を実施できることが明白であろう。従って、本発明は、特許請求の範囲に記載される発明の精神及び範囲に含まれる全ての変更を含む。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

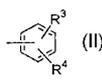
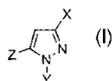
(10) International Publication Number
WO 03/024958 A2

- (51) International Patent Classification: C07D 403/04
- (21) International Application Number: PCT/US02/29581
- (22) International Filing Date:
18 September 2002 (18.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/323,479 18 September 2001 (18.09.2001) US
- (71) Applicant: ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.
[US/US], P.O. Box 7693, Princeton, NJ 08543 (US).
- (72) Inventors: REDDY, M. V., Ramana; 921 St. Joseph Drive, Upper Darby, PA 19082 (US). BELL, Stanley, C.; 732 Braeburn Lane, Narberth, PA 19072 (US).
- (74) Agent: MEADE, Eric, A.; DECIERT, P.O. Box 5218, Princeton, NJ 08532 (US).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/024958 A2

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 1,5-DIARYL-3-SUBSTITUTED-PYRAZOLIS



(57) Abstract: Provided are processes and chemical intermediates useful for preparing a compound of the formula (I) wherein X is selected from the group consisting of C₁-C₆ trihalomethyl; C₁-C₆ alkyl; and an optionally substituted or di-substituted phenyl group of formula (II); Y and Z are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl.

WO 03/024958

PCT/US02/29581

Processes For The Preparation Of 1,5-Diaryl-3-Substituted-Pyrazoles

This application claims the benefit of United States Patent Application No. 60/323,479, filed September 18, 2001, the disclosure of which is herein incorporated by reference as if fully set forth herein.

5 The present invention relates to processes for the preparation of 1,5-diaryl-3-substituted-pyrazoles, and chemical intermediates that serve as useful intermediates in the preparation of 1,5-diaryl-3-substituted-pyrazoles. 1,5-diaryl-3-substituted-pyrazoles are particularly useful in the treatment of inflammation and inflammation-related disorders, including arthritis.

10 Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) have demonstrated effective anti-inflammatory activity with reduced gastrointestinal side effects, as compared to other anti-inflammatory agents, e.g., NSAIDs, that inhibit both the constitutive form of cyclooxygenase (COX-1), and the inducible form of the enzyme, COX-2. A particularly effective structural class of selective COX-2 inhibitors are the 1,5-diaryl-3-substituted-pyrazoles. For example, the compound, 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (celecoxib®) has been approved by the Food and Drug Administration for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

15 Penning et al. (*J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365) discloses that 1,5-diarylpyrazoles can be prepared by condensation of 1,3-dicarbonyl adducts with aryl hydrazines. The 1,3-dicarbonyl adducts can be prepared by Claisen condensations of aryl methyl ketones with carboxylic acid esters. In an alternate preparation, the 1,5-diaryl-3-substituted-pyrazoles can be synthesized by epoxidation of β -aryl- α,β -unsaturated ketones, followed by condensation of the resulting epoxides with arylhydrazines.

25

Summary of the Invention

In one embodiment, the invention relates to a process for preparing a compound of the formula I



WO 03/024958

PCT/US02/29581

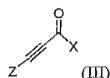
- 2 -

wherein X is selected from the group consisting of C₁-C₆ trihalomethyl, preferably trifluoromethyl; C₁-C₆ alkyl; and an optionally substituted or di-substituted phenyl group of formula II:



- 5 wherein R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, preferably chlorine, fluorine and bromine; hydroxyl; nitro; C₁-C₆ alkyl, preferably C₁-C₃ alkyl; C₁-C₆ alkoxy, preferably C₁-C₃ alkoxy; carboxy; C₁-C₆ trihaloalkyl, preferably trihalomethyl, most preferably trifluoromethyl; cyano; alkylsulfonyl, sulfamyl, phosphonato, and hydroxyalkyl; and
- 10 Y and Z are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl.

The process includes the step of condensing an alkyne of formula III



with an aryl hydrazine of the formula Y-NHNH₂ (IV) or a salt thereof.

- 15 In some embodiments of the process, preferred aryl groups Y and Z include phenyl and heteroaryl, which maybe substituted or unsubstituted. By "substituted" is meant any level of substitution, although mono- di- and tri-substitution are preferred. The substituents are independently selected. The substituents are preferably selected from the group consisting of halogen, particularly chlorine, fluorine and bromine;
- 20 hydroxyl; nitro; C₁-C₆ alkyl, preferably C₁-C₃ alkyl, most preferably methyl; C₁-C₆ alkoxy, preferably C₁-C₃ alkoxy, most preferably methoxy; carboxy; C₁-C₆ trihaloalkyl, preferably trihalomethyl, most preferably trifluoromethyl; cyano and a group of the formula



- 25 wherein R⁵ is C₁-C₆ alkyl or amino. Although mono-, di- and tri-substitution is preferred, full substitution, particularly when the aryl group is phenyl, is possible.

According to another embodiment of the process, Y is substituted or unsubstituted heteroaryl. Such heteroaryl radicals include, for example, pyridyl,

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 3 -

particularly 2-, 3- and 4-pyridyl; thienyl, particularly 2- and 3-thienyl; furyl, particularly 2- and 3-furyl; indolyl, particularly 3-, 4-, 5-, 6- and 7-indolyl; benzothienyl, particularly 3-, 4-, 5-, 6-, and 7-benzothienyl; benzofuryl, particularly 3-, 4-, 5-, 6-, and 7-benzofuryl; imidazolyl, particularly 2- and 5-imidazolyl; pyrazolyl, particularly 3- and 5-pyrazolyl; 2-thiazolyl; 2-benzothiazolyl; quinolinyl, particularly 2-, 3- and 4-quinolinyl; and 4-(2-benzyloxazolyl).

In another embodiment of the process, Y is selected from the group consisting of unsubstituted phenyl, mono-, di-, and trisubstituted phenyl. Preferred radicals wherein Y is substituted phenyl include one or more of halogen, hydroxyl, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, C₁-C₆ trihaloalkyl, cyano, or a group of the formula



wherein R⁵ is C₁-C₆ alkyl or amino. In a preferred embodiment, Y is a group of the formula



15 particularly where R⁵ is amino.

According to another embodiment of the process, Z is substituted or unsubstituted heteroaryl. Such heteroaryl radicals include, for example, pyridyl, particularly 2-, 3- and 4-pyridyl; thienyl, particularly 2- and 3-thienyl; furyl, particularly 2- and 3-furyl; indolyl, particularly 3-, 4-, 5-, 6- and 7-indolyl; benzothienyl, particularly 3-, 4-, 5-, 6- and 7-benzothienyl; benzofuryl, particularly 3-, 4-, 5-, 6- and 7-benzofuryl; imidazolyl, particularly 2- and 5-imidazolyl; pyrazolyl, particularly 3- and 5-pyrazolyl; 2-thiazolyl; 2-benzothiazolyl; quinolinyl, particularly 2-, 3- and 4-quinolinyl; and 4-(2-benzyloxazolyl). In a preferred embodiment Z is 3-indolyl. Representative preferred substituted heteroaryl groups include 6-methyl-2-pyridyl, 5-halo-2-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 5-halo-2-furyl, 5-halo-3-furyl, 2,5-dimethyl-3-thienyl and 2,5-dimethyl-3-furyl.

In another embodiment of the process, Z is selected from the group consisting of unsubstituted phenyl, mono-, di-, and trisubstituted phenyl. Preferred radicals wherein Z is substituted phenyl include, for example, one or more of halogen, hydroxyl, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, C₁-C₆ trihaloalkyl and cyano.

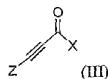
WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 4 -

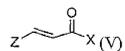
In a preferred embodiment of the process, X is trifluoromethyl; Y is 4-sulfamyl; and Z is substituted phenyl, preferably p-methyl.

In other embodiments of process, the alkyne of the formula III



5 is prepared by:

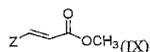
(i) adding bromine to an α,β -unsaturated ketone of formula V



wherein X and Z are as defined above; and

(ii) contacting the product of step (i) with a base.

10 In embodiments of the process wherein X is trifluoromethyl, the α,β -unsaturated ketone of formula V can be prepared by treating a compound of the formula IX



with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of a cesium fluoride.

In another embodiment the compound of the formula III can be prepared by

15 condensing a methyl ketone of the formula X



wherein X is C₁-C₆ trihalomethyl, preferably trifluoromethyl; C₁-C₆ alkyl; or an optionally substituted or di-substituted phenyl group of formula II;

with an aryl aldehyde of the formula XII



20

In another embodiment, the compound of the formula III can be prepared by contacting an aryl acetylene of the formula VIII



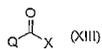
with a strong base, and reacting the resulting aryl acetylide with an acylating agent of the formula XIII

25

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 5 -



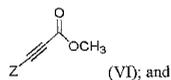
wherein X is C₁-C₆ trihalomethyl, preferably trifluoromethyl; C₁-C₆ alkyl; or an optionally substituted or di-substituted phenyl group of formula II; and Q is a leaving group, to give the compound of formula III.

5 In embodiments of the process wherein X is trifluoromethyl, the compound of the formula III can also be prepared by

(i) contacting an aryl acetylene of the formula VIII

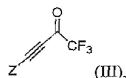


10 with carbon monoxide, oxygen, and methanol, in the presence of a palladium (II) catalyst to provide a propargylic ester of the formula VI



(ii) treating the propargylic ester of the formula VI with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of cesium fluoride to give the compound of formula III.

In another aspect, the invention relates to certain compounds, that among other things, are useful as intermediates for the preparation of the compound of the formula I. For example, the invention provides an alkyne having the formula III



wherein Z is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl. Examples of representative Z groups for the alkyne of the formula III are as discussed above for the process aspect of the invention. Preferred Z groups for the alkyne of the formula III are 3-indolyl and p-methyl.

In another aspect, the invention relates to a compound of the formula I



wherein X is trifluoromethyl, Y is sulfamyl, and Z is 3-indolyl or substituted 3-indolyl.

25 In a preferred embodiment of the compound of the formula I, Z is 3-indolyl.

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 6 -

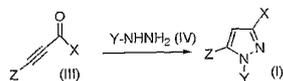
Detailed Description of the Invention

The following terms shall have, for the purposes of this application, the respective meanings set forth below.

- 5 “aryl” alone or in combination, includes carbocyclic aromatic systems or a heterocyclic aromatic systems (also known as heteroaryl). The systems may contain one, two or three rings wherein such ring may be attached together in a pendent manner or may be fused.
- 10 “inert organic solvent” means any organic solvent or combination of solvents that is unreactive in the reaction being conducted, and is a solvent for the reactants. Examples of such solvents used in the various reactions of this invention are identified in the discussion of the reaction schemes and in the examples.
- “lower alkoxy” shall include linear or branched C₁ to C₆ alkoxy groups, unless otherwise
- 15 specified.
- “lower alkyl” alone or in combination shall include linear or branched C₁ to C₆ alkyl groups, unless otherwise specified.
- “strong base” means a non aqueous base such as sodium-, potassium-, lithium hexamethyldisilazide, lithium diisopropyl amide, and the like.

- 20 In accordance with the present invention, novel processes and synthetic intermediates for the preparation of 1,5-diaryl-3-substituted-pyrazoles are provided. The processes of the invention have been developed from readily available and inexpensive starting materials. Furthermore, the processes provide high yields of 1,5-diaryl-3-
- 25 substituted-pyrazoles, and simplify isolation and purification steps.

Scheme 1



- 30 One embodiment of the invention is depicted in Scheme 1, wherein X, Y and Z are as described above for the compound of formula I. An aryl alkyne of the formula III, is condensed with an aryl hydrazine of the formula IV to provide a 1,5-diaryl-3-

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 7 -

substituted-pyrazole compound having the formula I. Preferably, the aryl hydrazine of the formula IV is provided as a salt, e.g., a hydrochloride salt. The reaction can be completed in a protic solvent such as ethanol, n-propanol, isopropanol, butanol or acetic acid at an elevated temperature, e.g., ethanol at reflux. Typically, a slight excess of the aryl hydrazine is used, such as from about 1.05 to about 1.3 molar equivalents. The reaction provides high regioselectivity with respect to the ratio of products obtained of the 1,5-diaryl type (i.e., compound of the formula I) to the 1,3-diaryl type (not shown). Typically, the ratio of the desired 1,5-diaryl pyrazole to the undesired 1,3-isomer is greater than 9 to 1. Purification of the compound of formula I can be conveniently carried out by recrystallization from alcohol solvents, e.g., ethanol.

Various acid addition salts of the compound of the formula I can be prepared by treatment with an organic or inorganic acid. Preferably, the acid addition salts formed are pharmaceutically acceptable salts, such as those described in US Patent No. 5,563,165, the disclosure of which is herein incorporated by reference. Suitable base addition salts of the compound of formula I, wherein the phenyl group at the 5-position of the pyrazole ring incorporates a carboxy or hydroxyl substituent. Base addition salts include metallic addition salts, e.g., sodium, potassium, and organic base addition salts, e.g., organic amines. Other pharmaceutically acceptable acid addition salts are detailed in US Patent No. 5,563,165.

The aryl hydrazine compound of the formula IV can be prepared by treating substituted aryl amines of the formula XI



with nitrous acid (e.g., formed from hydrochloric acid and sodium nitrite) to provide a diazonium salt. Typically the reaction is carried out as an aqueous mixture at temperatures below about 5 °C. The resulting diazonium salt is treated with a reducing agent, e.g., stannous chloride, to provide the substituted aryl hydrazine of the formula IV. It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that alternative well-known preparations of aryl hydrazine compounds can also be used, for example, through nucleophilic displacement with hydrazine of aryl compounds of the formula VII



wherein Q' is a leaving group, e.g., halides.

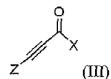
WO 03/024958

PCT/US02/29581

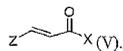
- 8 -

Preparation of the Alkyne of the Formula III (General Methods)

The alkyne of the formula III

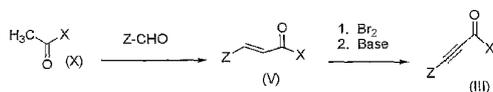
wherein X is trihalomethyl, C₁-C₆ alkyl or a group of the formula II

5

can be prepared from an α,β -unsaturated ketone of the formula V

The α,β -unsaturated ketone of formula V, for example, is first treated with bromine in a suitable inert organic solvent, e.g. chloroform, at room temperature for a sufficient amount of time to form an α,β -dibromo intermediate. The intermediate is subsequently treated with a base such as an alkali metal hydroxide, e.g., potassium, sodium, or lithium hydroxide, to effect elimination of HBr and provide the alkyne of formula III. The alkyne of the formula III can be further purified by, for example, recrystallization from suitable solvents, e.g., alcohols, when the compound is a solid. Alternatively, the compound of the formula III can be purified by other techniques such as chromatography or distillation (in the case of liquids).

Scheme 2



20 The α,β -unsaturated ketone of the formula V can be obtained by well-known aldol condensations of aryl aldehydes of the formula Z-CHO (XII) with a methyl ketone of the formula X



WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 9 -

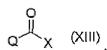
wherein X is trihalomethyl, C₁ to C₆ alkyl or a group of the formula II as depicted in Scheme 2. Typically, the reaction is carried out using a base such as an alkali metal base (e.g., sodium, potassium or lithium hydroxide). The reaction can be accomplished, for example, without added solvent, or in an alcohol solvent, e.g., ethanol. The reaction can be carried out at about room temperature, although in some condensations elevated temperatures are preferably used to promote faster reaction times. After aqueous workup, the α,β -unsaturated ketones can be isolated and purified by suitable techniques such as distillation, chromatography or recrystallization.

In those embodiments wherein the methyl ketone of the formula X contains additional enolizable protons α to the carbonyl group in addition to the methyl moiety (e.g., wherein the compound of the formula X is 2-pentanone) modification of the aldol reaction conditions can be used. For example, low temperature reaction conditions using a strong base, e.g., lithium diisopropylamide, in an inert organic solvent, e.g., tetrahydrofuran, can be used to generate the corresponding kinetic enolate of the methyl ketone of the formula X, which is then reacted with the aldehyde of the formula XII. Other techniques for promoting the regioselectivity of the aldol reaction will be apparent to those of ordinary skill in the art.

In another embodiment, the propargylic ester of the formula III, can be obtained by formation of the corresponding aryl acetylide from the aryl alkyne having the formula VIII



with a strong base, e.g., n-butyllithium, lithium diisopropylamide, followed by addition of the acetylide to an acylating agent having the formula XIII



wherein X is as defined above and Q is a leaving group. Examples of acylating agents include anhydrides, acid chlorides, activated esters and the like. The reaction is typically carried out in an ether solvent, e.g., tetrahydrofuran, methyl t-butyl ether or in dichloromethane or dimethylformamide.

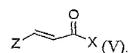
WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 10 -

Processes for the Preparation of the Alkyne of the Formula III wherein the Radical X is Trihalomethyl

- In addition to the general procedures described above for the alkyne of formula III, there are alternative procedures that are useful in instances where the radical X is trihalomethyl in the alkyne of formula III. For example, the alkyne of formula III wherein the radical X is trihalomethyl, can be prepared from the α,β -unsaturated ketone of the formula V

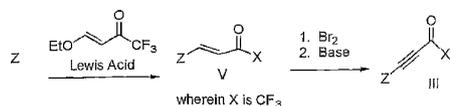


- The α,β -unsaturated ketone of the formula V wherein the radical X is trihalomethyl, can be prepared from a dialkyl methylphosphonate, an N-phenyltrihaloacetamidoyl chloride and an aryl aldehyde of the formula Z-CHO (XII). An intermediate is formed from the reaction of dialkyl methylphosphonate, N-phenyltrihaloacetamidoyl chloride and a strong base (e.g., lithium diisopropylamide) that is condensed with the aryl aldehyde of the formula XII to form the α,β -unsaturated ketone of the formula V. The bromination/elimination procedure described above can then be used to convert the α,β -unsaturated ketone of the formula V to the alkyne of the formula III.

Preparation of the Alkyne of the Formula III wherein X is trifluoromethyl

- In addition to preparations described above for the general preparation of the alkyne of the formula III and the preparations wherein the radical X is trihalomethyl, there are specific processes that are useful for the preparation of the alkyne of the formula III, where the radical X is trifluoromethyl. Some of these processes are depicted in Schemes 3-5, and are also described below.

- 25 Scheme 3



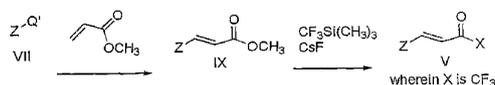
WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 11 -

In some embodiments of the process, wherein the radical X is trifluoromethyl, the alkyne of the formula III is obtained from the α,β -unsaturated ketone of the formula V using the bromination/elimination procedure described above. The α,β -unsaturated ketone of the formula V is obtained by electrophilic addition of the vinylogous ester, 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one, to an aryl compound of the formula Z, wherein Z is as defined above (Scheme 3). For example, toluene can be treated with an equimolar amount of 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one in a suitable inert solvent, e.g., dichloromethane, to provide 1,1,1-trifluoro-4-(4-methylphenyl)-3-buten-2-one. Typically, a catalytic amount, e.g., <10 mole %, of a Lewis acid, e.g., zinc chloride, is added to the reaction mixture to catalyze the addition.

Scheme 4



In other embodiments of the process, wherein the radical X is trifluoromethyl, the α,β -unsaturated ketone of the formula V is obtained by treatment of an α,β -unsaturated ester of the formula IX with trimethyl(1,1,1-trifluoromethyl)silane and cesium fluoride (Scheme 4). The reaction is carried out neat, or in an inert organic solvent, e.g., dichloromethane, tetrahydrofuran, at a temperature of about 15 to about 30 °C. The α,β -unsaturated acid ester of the formula IX can be obtained from a Heck coupling of a haloaryl compound of the formula VII (wherein Q' is a leaving group, preferably Cl, Br, or I, more preferably Br or I) with methyl acrylate. The reaction mixture includes a base, e.g., potassium carbonate, and a palladium catalyst. Palladium catalysts for the Heck reaction are well-known and include palladium(II) acetate. A stabilizing ligand for the palladium such as triphenylphosphine can be included in the reaction mixture. A preferred catalyst is Pd-Cu-Mont. K-10 (clay). The reaction is typically carried out in a dipolar aprotic solvent, e.g., dimethylformamide, at temperatures of about 100 to about 160 °C. The Heck procedure permits regioselective coupling of the methyl acrylate group on to the aryl ring. This procedure is particularly advantageous for compounds

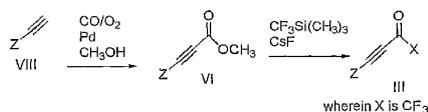
WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 12 -

wherein the electrophilic addition of the vinylogous ester to the aryl precursors Z described above leads to unfavorable mixtures of regioisomers in the product.

Scheme 5



5

In another embodiment of the process, the alkyne of the formula III, wherein the radical X is trifluoromethyl is obtained by treatment of a propargylic ester of the formula VI, with trimethyl(1,1,1-trifluoromethyl)silane and cesium fluoride (Scheme 5). Here again, the reaction is carried out neat, or in an inert organic solvent, e.g., dichloromethane, tetrahydrofuran, at a temperature of about 15 to about 30 °C.

The propargylic ester of the formula VI can be obtained from an aryl acetylene having the formula VIII. The reaction is catalyzed by a palladium (II) catalyst, e.g., palladium (II) acetate, in methanol at a temperature of about 15 °C to about 40 °C. Preferably, the reaction catalyzed by a catalyst mixture having palladium (II) (e.g., palladium (II) acetate), molybdovanadophosphate (NPMoV), and chlorohydroquinone (HQ-Cl).

In embodiments of the processes wherein the aryl groups Y and Z, or a group of the formula II



bear substituents such as hydroxyl or carboxy that may interfere or decrease the yield of certain synthetic steps, suitable protecting groups for these substituents that are well known in the art, can be used. The protecting groups can be then removed at appropriate points in the synthetic sequence by known methods. Thus, for example, a hydroxyl moiety can be protected as a methyl or silyl ether. Similarly, a carboxy moiety can be protected as an ester if necessary, which can be hydrolyzed in a later synthetic step.

25

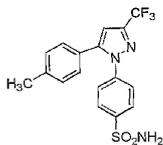
WO 03/024958

PCT/US02/29581

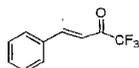
- 13 -

The following examples further illustrate the present invention, but of course, should not be construed as in any way limiting its scope.

- Example 1 - Synthesis of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (Compound of the Formula I, X=CF₃, Y=sulfamyl, Z=p-methylphenyl).

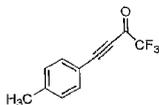


- Preparation of 1,1,1-Trifluoro-4-(4-methylphenyl)-3-buten-2-one (α,β -Unsaturated Ketone of the Formula V, X=CF₃):



- To a solution of toluene (10 mmol) and 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (10 mmol) in dichloromethane (10 mL) is added zinc chloride (0.015 g, 1.5 mol%). The reaction mixture is stirred for 3 h at 22 °C. The resulting precipitate is filtered, washed with dichloromethane (2 x 15 mL) and dried.

- Preparation of 1,1,1-Trifluoro-4-(4-methylphenyl)-3-butyne-2-one (Arvl Alkyne of the Formula III, X=CF₃, Z=4-methylphenyl):



- To a stirred solution of 1,1,1-trifluoro-4-(4-methylphenyl)-3-buten-2-one (10 mmol) in chloroform (100 mL), a solution of bromine (10 mmol) in chloroform (50 mL) is added dropwise at room temperature. The solution is stirred for an additional 30 min

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 14 -

to complete of the reaction. The solvent is then removed under vacuum to obtain the dibromo compound.

- The dibromo compound is added in portions to a solution of ethanolic (200 mL) potassium hydroxide (10 mmol) over a period of 30 min. After the addition is complete, the reaction mixture is refluxed for 3 h, cooled and poured onto ice cold water. The precipitated 1,1,1-trifluoro-4-(methylphenyl)-3-butyne-2-one is separated by filtration and recrystallized.

Preparation of 4-Sulfamylphenyl hydrazine Hydrochloride (Aryl Hydrazine of the

- 10 Formula IV, Y=4-sulfamyl):



- (A procedure is described in *J. Med Chem.* 1979, 22, 321-325.) A cold stirred mixture of sulfanilamide (34.2 g, 0.2 mol), hydrochloric acid (100 mL) and crushed ice (200 g) is diazotized by dropwise addition of sodium nitrite (14 g, 0.2 mol) in water (25 mL) over 30 min. The cold diazonium salt thus formed is rapidly added to a well-cooled solution of stannous chloride (100 g) in hydrochloric acid (150 mL) with vigorous stirring, and the resulting mixture is left in the refrigerator overnight. The precipitated 4-sulfamylphenyl hydrazine hydrochloride is collected at pump and dried.

- 20 Preparation of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (Compound of the Formula I)

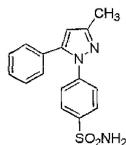
- A solution of 1,1,1-trifluoro-4-(methylphenyl)-3-butyne-2-one (10 mmol) in ethanol (100 mL) is refluxed with 4-sulfamylphenyl hydrazine hydrochloride (12 mmol) for 4 h. The reaction mixture is cooled and diluted with water. The precipitated crude 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide is filtered and recrystallized.

WO 03/024958

PCT/US02/29581

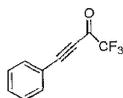
- 15 -

Example 2: Preparation of 4-(5-Phenyl-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide
(Compound of the Formula I, X=CH₃, Y=4-sulfamyl, Z=phenyl)

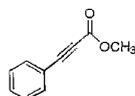


- A solution of 4-phenyl-3-buten-2-one (10 mmol) in ethanol (100 mL) was
 5 refluxed with 4-sulfamylphenyl hydrazine hydrochloride (12 mmol) for 4 h. The
 reaction mixture was cooled and diluted with water. The precipitated crude 4-(5-phenyl-
 3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide was filtered and recrystallized from
 ethanol to provide the purified product: m.p. 212-213 °C (74% yield). ¹H NMR
 (DMSO-d₆) δ 2.3 (2, 3H), 6.2 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H),
 10 7.75-7.82 (d, 2H).

Example 3: Preparation of 1,1,1-Trifluoro-4-Phenyl-3-Butyn-2-one (Compound of the
 Formula III, Z=phenyl, X=CF₃)



- 15 Preparation of Methyl phenylpropiolate (Propargylic Ester of the Formula VI, Z=phenyl)



- A solution of phenylacetylene (2 mmol), chlorohydroquinone(HQ-Cl) (0.4
 mmol), molybdovanadophosphate (NPMoV) (35 mg) and palladium (II) acetate (50 mg)
 in methanol (10 mL) is stirred under CO/O₂ (10 atm/ 0.5 atm) at 25 °C for 15 h. The
 20 reaction is then quenched with wet ether and the product is extracted with n-hexane.
 After removal of the solvent under reduced pressure, the product is isolated by column

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 16 -

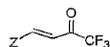
chromatography over silica gel (hexane:ethyl acetate 5:1) to give pure methyl phenylpropiolate.

Conversion of Methyl Phenylpropiolate to 1,1,1-Trifluoro-4-Phenyl-3-Butyn-2-one

5 (Alkyne of the Formula III, Z=Phenyl, X is CF₃)

At room temperature, CsF (0.15 g, 1 mmol) is added to a mixture of methyl phenylpropiolate (1.62 g, 10 mmol) and TMS-CF₃ (1.46 g, 10.25 mol, Lancaster). After completion of the reaction (3 h), hydrolysis is carried over 3 h by using 4 N HCl (4 mL). The resulting product is extracted with ether (30 mL). After removing the ether, the
10 trifluoromethylated ketone is obtained.

Example 4: Synthesis of *trans*-1,1,1-trifluoro-4-aryl-3-buten-2-one (α,β -Unsaturated Ketone of formula V (X=CF₃))



15 To a solution of 10% sodium hydroxide in ethanol (25 mL), 1,1,1-trifluoroacetone (10 mmol) is added and stirred at 15-20 °C. To this a solution of the appropriate aryl aldehyde (10 mmol)

Z-CHO (XII)

where Z is defined as above, is added and stirred vigorously for 4 hrs. The temperature
20 of the reaction is maintained at 15-20 °C throughout the reaction. The solution is then poured into ice water and acidified with concentrated hydrochloric acid. The resulting separated *trans*-1,1,1-trifluoro-4-aryl-3-buten-2-one of formula V (X=CF₃) is extracted with ether and dried over anhydrous MgSO₄. Evaporation of the dried ethereal layer yields the *trans*-1,1,1-trifluoro-4-aryl-3-buten-2-one which is purified by
25 recrystallization.

The appropriate 1,1,1-trihaloacetone can be substituted for 1,1,1-trifluoroacetone in this procedure to provide other *trans*-1,1,1-trihalo-4-aryl-3-buten-2-one intermediate.

Alternative synthesis of *trans*-1,1,1-trifluoro-4-aryl-3-buten-2-one intermediate (X=CF₃)

30 To a cooled solution of (-70 °C) lithium diisopropylamide (10 mmol), diethyl methylphosphonate (5 mmol) is added. After the mixture is stirred for 30 minutes at -

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 17 -

70°C, N-phenyltrifluoroacetimidoyl chloride (5 mmol) is gradually added and stirring is continued at -70 °C for 1 hour. The appropriate araldehyde (5 mmol)

Z-CHO (XII)

where Z is defined as above is added dropwise for 10 minutes. The resulting mixture is warmed to room temperature over 2 hours and then stirred overnight. Then 20 mL of dilute hydrochloric acid is added and stirred at room temperature for 4 hours. The solution is extracted thrice with diethyl ether (20 mL each time) and washed successively with 5% sodium bicarbonate and brine until the pH of the solution is 6. The ethereal layer is separated, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield crude trans-1,1,1-trifluoromethyl-4-aryl-3-buten-2-one. The product is purified either by column chromatography or by recrystallization.

Similarly, other N-phenyltrihaloacetimidoyl chlorides can be substituted for N-phenyltrifluoroacetimidoyl chloride in this procedure to produce other trans-1,1,1-trihalo-4-aryl-3-buten-2-one intermediates.

15

Example 5: Synthesis of trans-1-(alkyl or optionally substituted aryl)-3-aryl-2-propen-1-one intermediate



To a solution of 10% sodium hydroxide in ethanol (25 mL), a ketone of the formula



wherein X is C₁-C₆ alkyl (20 mmol), or a radical of formula II



wherein R₃ and R₄ are defined as above (10 mmol), is added and stirred at 15-20 °C. To this a solution of the appropriate aryl aldehyde

Z-CHO (XII)

(10 mmol) where Z is defined as above, is added and stirred vigorously for 4 hours. The temperature of the reaction is maintained at 15-20 °C throughout the reaction. The solution is then poured into ice water and acidified with concentrated hydrochloric

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 18 -

acid. The resulting separated *trans*-1-(alkyl or optionally substituted aryl)-3-aryl-2-propen-1-one of formula V (X = C₁-C₆ alkyl, or radical of formula II) is extracted with ether dried over anhydrous MgSO₄. Evaporation of the dried ethereal layer yields the *trans*-1-(alkyl or optionally substituted aryl)-3-aryl-2-propen-1-one, which is purified
5 by distillation or recrystallization.

While this invention has been described with an emphasis upon preferred
embodiments, it will be obvious to those of ordinary skill in the art that variations in the
preferred devices and methods may be used and that it is intended that the invention may
10 be practiced otherwise than as specifically described herein. Accordingly, this invention
includes all modifications encompassed within the spirit and scope of the invention as
defined by the claims that follow.

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 19 -

What is claimed:

1. A process for preparing a compound of the formula I



wherein

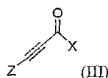
X is selected from the group consisting of trihalomethyl, C₁-C₆ alkyl, and a group of the formula II

wherein

R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, C₁-C₆ trihaloalkyl, cyano, alkylsulfonyl, sulfamyl, phosphonato, and hydroxyalkyl; and

Y and Z are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl;

the process comprising: condensing an alkyne of formula III

with an aryl hydrazine of the formula Y-NHNH₂ (IV) or a salt thereof.

2. The process of claim 1, wherein Y is substituted or unsubstituted heteroaryl.
3. The process of claim 2, wherein Y is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted indolyl, furyl, thienyl, pyridyl, benzofuryl, benzothienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, quinoliny, and 4-(2-benzylloxazolyl).

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 20 -

4. The process of claim 1, wherein Y is selected from the group consisting of unsubstituted phenyl, mono-, di-, and trisubstituted phenyl.

5. The process of claim 4, wherein Y is phenyl substituted with one or more of halogen, hydroxyl, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, C₁-C₆ trihaloalkyl, cyano, or a group of the formula



wherein R⁵ is C₁-C₆ alkyl or amino.

6. The process of claim 5, wherein Y is the group



7. The process of claim 6, wherein R⁵ is amino.

8. The process of claim 1, wherein Z is substituted or unsubstituted heteroaryl.

9. The process of claim 8, wherein Z is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted indolyl, furyl, thienyl, pyridyl, benzofuryl, benzothieryl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, quinoliny, and 4-(2-benzyloxazolyl).

10. The process of claim 9, wherein Z is 3-indolyl.

11. The process of claim 1, wherein Z is selected from the group consisting of unsubstituted phenyl, mono-, di-, and trisubstituted phenyl.

12. The process of claim 11, wherein Z is phenyl substituted with one or more of halogen, hydroxyl, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, C₁-C₆ trihaloalkyl and cyano.

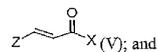
WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 21 -

13. The process of claim 1, wherein the alkyne of formula III is prepared by a process comprising:

- (i) adding bromine to an α,β -unsaturated ketone of formula V



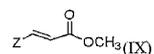
- (ii) contacting the product of step (i) with a base.

14. The process of claim 13, wherein the base used in step (ii) is an alkali metal hydroxide.

15. The process of claim 1, wherein X is trifluoromethyl.

16. The process of claim 13, wherein X is trifluoromethyl.

17. The process of claim 16, wherein the α,β -unsaturated ketone of formula V is prepared by a process comprising: treating a compound of the formula IX



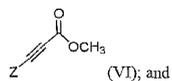
with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of a cesium fluoride.

18. The process of claim 15, wherein the alkyne of formula III is prepared by a process comprising:

- (i) contacting an aryl acetylene of the formula VIII



with carbon monoxide, oxygen, and methanol, in the presence of a palladium (II) catalyst to provide a propargylic ester of the formula VI

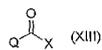


- (ii) treating the propargylic ester of the formula VI with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of cesium fluoride to give the compound of formula III.

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 23 -

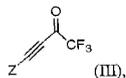


wherein Q is a leaving group to give the compound of formula III.

25. The process of claim 1, wherein X is trifluoromethyl, Y is 4-sulfamyl and Z is substituted phenyl.

26. The process of claim 25, wherein Z is p-methylphenyl.

27. A compound of the formula III



wherein Z is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl.

28. The compound of claim 27, wherein Z is substituted or unsubstituted heteroaryl.

29. The compound of claim 28, wherein Z is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted indolyl, furyl, thienyl, pyridyl, benzofuryl, benzothienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, and 4-(2-benzyloxazolyl).

30. The compound of claim 29, wherein Z is 3-indolyl.

31. The compound of claim 27, wherein Z is selected from the group consisting of unsubstituted phenyl, mono-, di-, and trisubstituted phenyl.

32. The compound of claim 31, wherein Z is phenyl substituted with one or more of halogen, hydroxyl, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, C₁-C₆ trihaloalkyl and cyano.

33. The compound of claim 32, wherein Z is p-methylphenyl.

WO 03/024958

PCT/US02/29581

- 24 -

34. A compound of the formula I



wherein

X is trifluoromethyl,

Y is 4-sulfamylphenyl, and

Z is 3-indolyl or substituted 3-indolyl.

35. The compound of claim 34, wherein Z is 3-indolyl.

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024958 A3

- (51) International Patent Classification: C07D 403/04
- (21) International Application Number: PCT/US02/29581
- (22) International Filing Date:
18 September 2002 (18.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/323,479 18 September 2001 (18.09.2001) US
- (71) Applicant: ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.
[US/US], P.O. Box 7693, Princeton, NJ 08543 (US).
- (72) Inventors: REDDY, M. V., Ramana; 921 St. Joseph Drive, Upper Darby, PA 19082 (US); BELL, Stanley, C.; 732 Briarburn Lane, Narberth, PA 19072 (US).
- (74) Agent: MEADE, Eric, A.; DECIERT, P.O. Box 5218, Princeton, NJ 08532 (US).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, UJ, UY), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
11 December 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/024958 A3

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 1,5-DIARYL-3-SUBSTITUTED-PYRAZOLES



(I)



(II)

(57) Abstract: Provided are processes and chemical intermediates useful for preparing a compound of the formula (I) wherein X is selected from the group consisting of C₁-C₆ trihalomethyl, C₁-C₆ alkyl, and an optionally substituted or di-substituted phenyl group of formula (II); Y and Z are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/29581
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) :C07D 403/04 US CL :548/304.7 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) U.S. : 548/304.7 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 practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2,974,141 A (PINE) 07 March 1961, col. 6, lines 10-55.	10 and 35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 NOVEMBER 2002		Date of mailing of the international search report 03 MAR 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized Officer <i>Valerie Bell-Harris for</i> R. W. RAMSUER Telephone No. (703) 305-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/26681**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-9 and 11-84
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Please See Extra Sheet.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/29551

BOX 1. OBSERVATIONS WHERE CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

2. Where no meaningful search could be carried out, specifically:

In these claims, the numerous variables (e.g. X, Y, Z, etc.) and their voluminous involved meanings and their large number of permutations and combinations and the numerous processes involved make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful (timely) search on same. A search will be made on the first discernable subject matter of claim 9 and the subject matter of claim 35.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
// C 0 7 B 61/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 エム・ブイ・ラマナ・レディ

アメリカ合衆国・ペンシルヴァニア・19082・アッパー・ダービー・セント・ジョセフ・ドラ
イブ・921

(72)発明者 スタンレイ・シー・ベル

アメリカ合衆国・ペンシルヴァニア・19072・ナーベス・ブラバートン・レーン・732

Fターム(参考) 4C086 AA03 AA04 BC36 MA01 MA04 NA14 ZA96 ZB11 ZB15 ZC20

4H039 CA40 CH10

【要約の続き】

から選択され、かつ

YおよびZは、独立に、置換及び非置換のアリールからなる群から選択される]

を調製するための方法及び化学的中間体を提供する。