

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5873554号  
(P5873554)

(45) 発行日 平成28年3月1日 (2016.3.1)

(24) 登録日 平成28年1月22日 (2016.1.22)

(51) Int.Cl.

F I

**C O 7 D 487/04 (2006.01)**

A 6 1 K 31/4162 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 3 8

A 6 1 K 31/4162

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 2 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2014-518880 (P2014-518880)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月25日 (2012.6.25)  
 (65) 公表番号 特表2014-520802 (P2014-520802A)  
 (43) 公表日 平成26年8月25日 (2014.8.25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/043924  
 (87) 国際公開番号 W02013/003250  
 (87) 国際公開日 平成25年1月3日 (2013.1.3)  
 審査請求日 平成27年1月8日 (2015.1.8)  
 (31) 優先権主張番号 61/502,497  
 (32) 優先日 平成23年6月29日 (2011.6.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215  
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー  
 ポレーション  
 Merck Sharp & Dohme  
 Corp.  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O  
 7065-0907 ローウェイ、イース  
 ト・リンカーン・アベニュー・126  
 126 East Lincoln Av  
 enue, Rahway, New Jer  
 sey 07065-0907 U. S.  
 A.

最終頁に続く

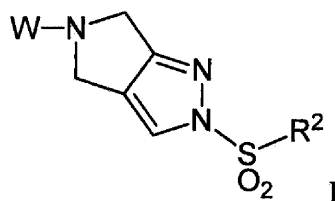
(54) 【発明の名称】 キラルジペプチジルペプチダーゼー I V 阻害剤の調製プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I の化合物：

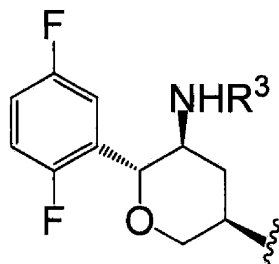
【化 37】



〔式中、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルからなる群より選択され；および

W は、水素；P（P の場合はアミン保護基である）；または

【化 3 8】

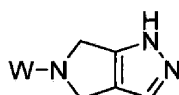


10

( 式中、 $R^3$  は、水素もしくは P であり、P の場合はアミン保護基である ) である ] を調製するための方法であって ;

式 I I I の化合物 :

【化 3 9】



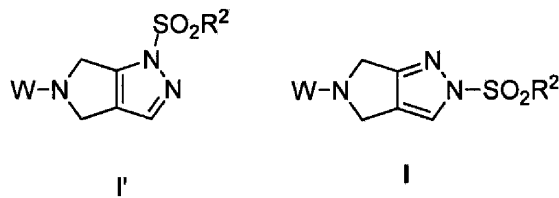
III

20

のスルホニル化、及び

式 I ' および式 I の化合物の混合物 :

【化 4 0】



;

30

の異性化、を含み、

ここで、前記式 I I I の化合物のスルホニル化、およびスルホニル化された式 I I I の異性化は、少なくとも 1 つの適切な有機溶媒中で、式 I I I の化合物をスルホニル化剤および少なくとも 1 つの塩基と混合することを含む、2 段階工程で行われる方法であり、  
 ここで、前記第一段階が、前記式 I I I の化合物、スルホニル化剤、及び第一の塩基を、適切な第一の溶媒中で混合することを含む、前記式 I I I の化合物のスルホニル化であり、  
 前記スルホニル化剤が M s C l であり、前記第一の塩基が T E A であり、および前記第一の溶媒が M e T H F であり、

そして、

前記第二段階が、メシル化された式 I I I の化合物と第二の塩基とを適切な第二の溶媒中で混合することを含む、式 I および式 I ' の化合物の混合物の異性化であり、ここで、前記第二の塩基が、K O t B u または N a H M D S であり、そして前記第二の溶媒が、M e T H F または D M A c である、方法。

40

【請求項 2】

式 I の 7 0 % より高い転化を生じさせる結果となる、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 型糖尿病の治療用のジペプチジルペプチダーゼ - I V ( D P P - 4 ) 阻害剤の製造に有用な中間体であるピラゾロピロリジンの新規調製プロセスに関する。

50

## 【背景技術】

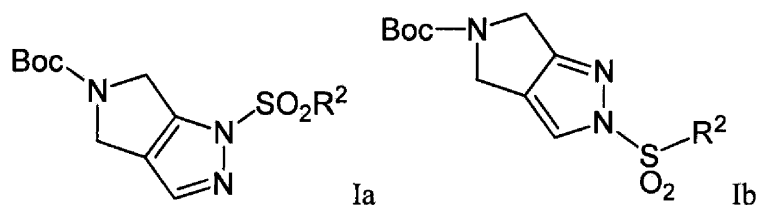
## 【0002】

本発明は、医薬活性ピラゾロピロリジンの製造における新規合成方法、および医薬活性化合物の製造におけるピラゾロピロリジン中間体に関する。本発明は、さらに、本開示プロセスにおいて有用な中間体に関する。

## 【0003】

ピラゾロピロリジンの合成は以前にPCT国際特許出願国際公開第2010/056708号に記載されている。国際公開第2010/056708号の中間体6に関して教示した合成は、式IaおよびIbの生成物の1:1混合物を生じさせた。

## 【化1】



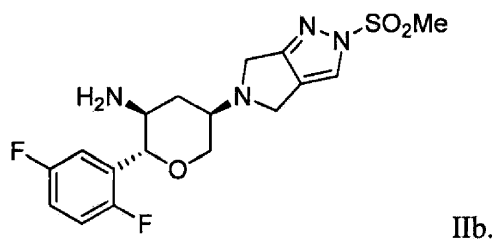
## 【0004】

国際公開第2010/056708号では、カラムクロマトグラフィーにより所望の生成物Ibを分割する追加の段階を教示していた。

## 【0005】

国際公開第2010/056708号に記載した構造式Ibのピラゾロピロリジンは、式IIbのような有効なDPP-IV阻害剤：

## 【化2】



## 【0006】

を合成するためのプロセスで使用される。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【特許文献1】PCT国際特許出願国際公開第2010/056708号

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

より大きなパーセンテージの所望のピラゾロピロリジン位置異性体生成物を生じさせる位置異性体選択のプロセスが望まれた。本発明者らは、今般、ピラゾロピロリジンのスルホニル化、およびスルホニル化されたピラゾロピロリジンの異性化を含む、効率的な位置異性体選択のプロセスを発見した。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

本発明は、構造式Iの位置異性体選択的ピラゾロピロリジン：

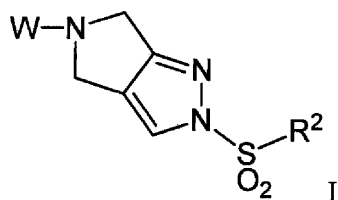
10

20

30

40

## 【化 3】



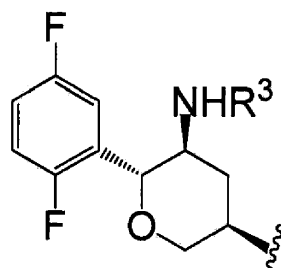
## 【 0 0 1 0 】

[ 式中、 $R^2$  は、 $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 6$  シクロアルキルからなる群より選択され；そして

10

W は、水素；P（P の場合はアミン保護基である）；および

## 【化 4】



20

## 【 0 0 1 1 】

（式中、 $R^3$  は、水素もしくは P であり、P の場合はアミン保護基である）からなる群から選択される ] を調製するためのプロセスに関する。

## 【 0 0 1 2 】

前記プロセスは、ピラゾロピロリジンのスルホニル化、およびスルホニル化されたピラゾロピロリジンの異性化を含む。反応条件に依存して、前記プロセスを一段階プロセスまたは二段階プロセスで行うことができる。

## 【 0 0 1 3 】

ある実施形態において、前記スルホニル化は、具体的にはメシル化である。前記プロセスが、一段階すなわち「ワンポット」プロセスである一定の実施形態において、前記プロセスは、ピラゾロピロリジンのメシル化、およびメシル化されたピラゾロピロリジンの異性化を含む。前記プロセスが二段階プロセスである他の実施形態において、第一段階は、ピラゾロピロリジンのメシル化であり、第二段階は、メシル化されたピラゾロピロリジンの異性化である。

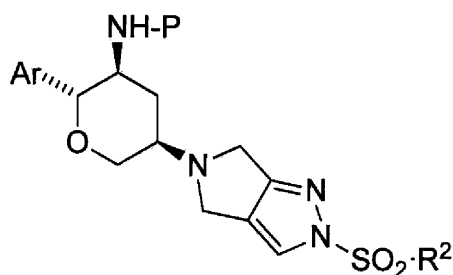
30

## 【 0 0 1 4 】

更に、ここで記載されているのは、W が H である構造式 I のピラゾロピロリジンから誘導される新規塩である。かかる塩を、国際公開第 2010/056708 号パンフレットに記載の構造式 II のジベプチジルペプチダーゼ - IV (DPP-4) 阻害剤の調製の際に使用することができる。

## 【化 5】

40



II

## 【 0 0 1 5 】

50

(式中、Arは、1から5個のR<sup>1</sup>置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

各R<sup>1</sup>は、

フッ素、

塩素、

1から5個のフッ素で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキル、および

1から5個のフッ素で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 6アルコキシ、からなる群より独立して選択される)。

【0016】

式IIのかかるDPP-IV阻害剤は、2型糖尿病の治療に有用である。DPP-4阻害剤は、テトラヒドロピラン-5-オンの還元的アミノ化および第一級アミン保護基の除去によって合成することができる。

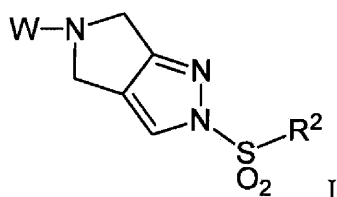
10

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明のプロセスは、構造式Iの化合物：

【化6】



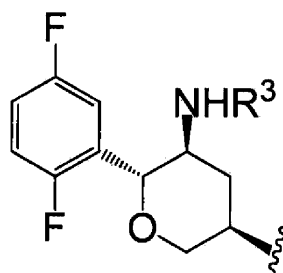
20

【0018】

[式中、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub> - 6アルキルおよびC<sub>3</sub> - 6シクロアルキルからなる群より選択され；そして

Wは、水素；P（Pの場合はアミン保護基である）；および

【化7】



30

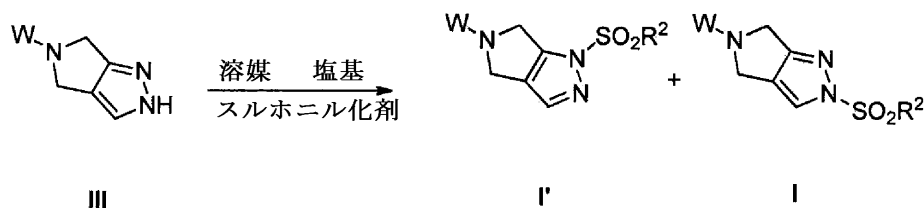
【0019】

(式中、R<sup>3</sup>は、水素もしくはPであり、Pの場合はアミン保護基である)からなる群より選択される]

の調製を含み、この調製は、

(a) 式IIIの化合物のスルホニル化：

【化8】

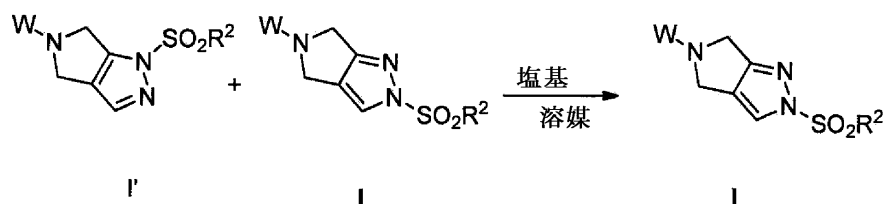


40

【0020】

(b) スルホニル化された式IIIの異性化：

## 【化 9】

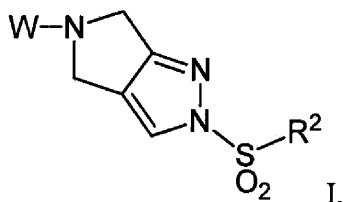


## 【 0 0 2 1 】

(c) 構造式 I の化合物の生成：

10

## 【化 1 0】



## 【 0 0 2 2 】

を含む。

20

## 【 0 0 2 3 】

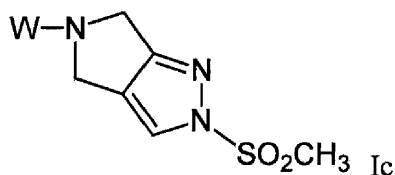
本明細書に記載する化合物の構造式において用いる場合、Pはアミン保護基である。適切な第一級アミン保護基の例としては、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、ベンジロキシカルボニル(Cbz)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル(Fmoc)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルアセチル、ホルミル、フタロイル、ベンゾイル、フェニル、低級アルキル、例えばメチル、エチルまたはt-ブチル、およびピバロイルが挙げられるが、これらに限定されない。アミン保護基の一実施形態はBocであり、これは、HCl水溶液、硫酸、HBr、HBF<sub>4</sub>、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、および有機溶媒中のトリフルオロ酢酸のような酸性条件下で除去できる。

30

## 【 0 0 2 4 】

更に記載されているのは、構造式 Ic の化合物：

## 【化 1 1】

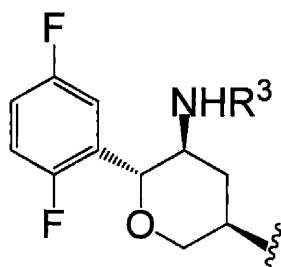


## 【 0 0 2 5 】

40

[ 式中、Wは、水素；P（Pの場合はアミン保護基である）；および

## 【化 1 2】



50

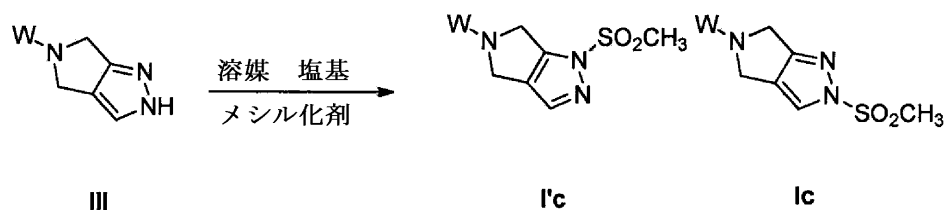
## 【 0 0 2 6 】

( 式 中 、  $R^3$  は、水素または P であり、P の場合はアミン保護基である ) からなる群より  
 選択される ]

の調製プロセスであり、このプロセスは、

( a ) 式 I I I の化合物のメシル化 :

## 【 化 1 3 】

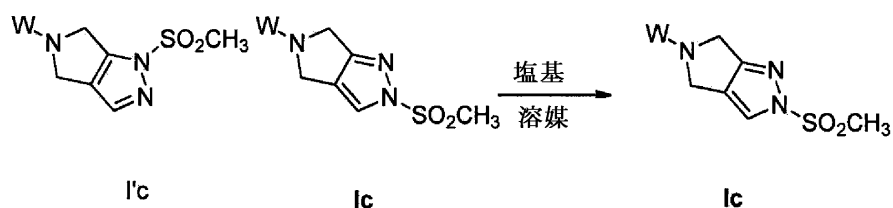


10

## 【 0 0 2 7 】

( b ) メシル化された式 I I I の異性化 :

## 【 化 1 4 】

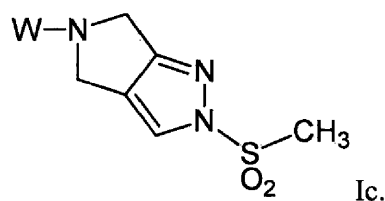


20

## 【 0 0 2 8 】

( c ) 構造式 I c の化合物の生成 :

## 【 化 1 5 】



30

## 【 0 0 2 9 】

を含む。

## 【 0 0 3 0 】

反応条件に依存して、前記スルホニル化またはメシル化と、及びスルホニル化またはメシル化されたピラゾロピロリジンの異性化と、を一段階プロセスまたは二段階プロセスで行うことができる。

## 【 0 0 3 1 】

一段階プロセス

ある実施形態において、本明細書に記載するプロセスは、一段階、すなわち「ワンポット」プロセスで式 I I I の化合物のようなピラゾロピロリジンをスルホニル化して、そのスルホニル化されたピラゾロピロリジンをさらに異性化する、一段階プロセスである。前記一段階は、式 I I I の化合物のようなピラゾロピロリジンとスルホニル化剤および少なくとも 1 つの塩基とを適切な溶媒中で組み合わせることを含む。

40

## 【 0 0 3 2 】

ある実施形態において、前記プロセスは、一段階、すなわち「ワンポット」プロセスで式 I I I の化合物のようなピラゾロピロリジンをメシル化してそのメシル化されたピラゾロピロリジンをさらに異性化する、一段階プロセスである。前記一段階は、式 I I I の化合物のようなピラゾロピロリジンと、メシル化剤および塩基とを適切な溶媒系中で組み合

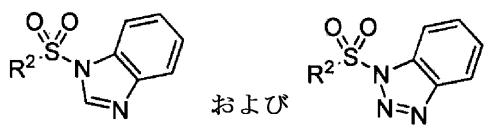
50

わせることを含む。

【0033】

適切なスルホニル化剤としては、 $R^2SO_2Cl$ 、 $R^2SO_2Br$  および  $R^2SO_2-O-SO_2R^2$ 、

【化16】



【0034】

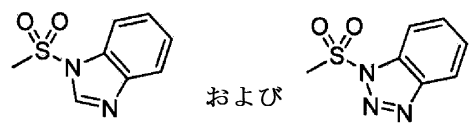
[式中、 $R^2$  は、 $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 6$  シクロアルキルからなる群より選択される]

が挙げられるが、これらに限定されない。 $R^2$  がアルキルである場合、適切なアルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。 $R^2$  がシクロアルキルである場合、適切なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

適切なメシル化剤としては、 $MsCl$ 、 $MsBr$ 、 $Ms-O-Ms$ 、

【化17】



【0036】

が挙げられるが、これらに限定されない。前記一段階プロセスのための特定の適切なメシル化剤は、 $MsCl$  である。

【0037】

適切な塩基としては、 $TMG$ 、 $LDA$ 、 $Cs_2CO_3$ 、 $K_3PO_4$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $iPrMgCl$ 、 $TEA$ 、 $DABCO$ 、 $DMAP$ 、 $DBU$ 、 $KOtBu$ 、ヒューニツヒ塩基 ( $iPr_2NEt$ )、 $NaHMDS$ 、 $Cs_2CO_3$  が挙げられるが、これらに限定されない。前記一段階プロセスに特に適する塩基は、 $TEA$  または  $NaHMDS$  である。

【0038】

適切な溶媒としては、 $EtOAc$ 、 $IPAc$ 、 $NMP$ 、 $DMF$ 、 $DMAc$ 、 $IPA$ 、 $MeCN$ 、 $MeOH$ 、 $MTBE$ 、 $PhMe$ 、 $THF$ 、 $MeTHF$  およびこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。特定の適切な溶媒としては、 $MeTHF$ 、 $THF$  および  $DMAc$  が挙げられる。前記一段階プロセスに特に適切な溶媒は、 $THF$  および  $DMAc$  またはこれらの組み合わせである。

【0039】

前記プロセスが、式 III の化合物のようなピラゾロピロリジンのスルホニル化またはメシル化と、スルホニル化またはメシル化されたピラゾロピロリジンの異性化と、を含む一段階プロセスである一定の実施形態において、前記一段階は、式 III の化合物のようなピラゾロピロリジンの 70% より多くを、式 I のような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させるように、式 III の化合物のようなピラゾロピロリジンとスルホニル化剤またはメシル化剤および塩基とを適切な有機溶媒中で組み合わせることを含む。もう 1 つの実施形態では、式 III の化合物のような前記ピラゾロピロリジンの 75% より多くを、式 I のような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう 1 つの実施形態では、式 III の化合物のような前記ピラゾロピロリジンの 80% より多くを、式 I のような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう 1 つの実施形態

10

20

30

40

50



では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの８５％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう１つの実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの９０％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう１つの実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの９１％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう１つの実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの９２％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう１つの実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの９３％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう１つの実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの９４％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。もう１つの実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物のような前記ピラゾロピロリジンの９５％より多くを、式Ⅰのような所望のスルホン化またはメシル化異性体に転化させる。

10

#### 【 0 0 4 0 】

一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの７０％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの７５％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの８０％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの８５％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの９０％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの９１％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの９２％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの９３％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの９４％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。一実施形態では、式ⅠⅠⅠの化合物を、ＴＨＦおよびＤＭＡｃ中で、式ⅠⅠⅠの９５％より多くが式Ⅰｃに転化されるまでＭｓＣｌおよびＮａＨＭＤＳと組み合わせる。

20

30

#### 【 0 0 4 1 】

##### 二段階プロセス

他の実施形態において、前記プロセスは、第一段階が式ⅠⅠⅠの化合物のようなピラゾロピロリジンのスルホニル化を含む、二段階プロセスである。前記スルホニル化段階は、適切な第一の有機溶媒中で、前記ピラゾロピロリジンをスルホニル化剤および第一の塩基と組み合わせることを含む。第二段階は、スルホニル化されたピラゾロピロリジンと第二の塩基とを適切な第二の有機溶媒中で組み合わせることを含む、スルホニル化されたピラゾロピロリジンの異性化である。

40

#### 【 0 0 4 2 】

他の実施形態において、前記プロセスは、本発明の前記プロセスの第一段階が式ⅠⅠⅠの化合物のようなピラゾロピロリジンのメシル化である、二段階プロセスである。一実施形態において、本発明の前記プロセスにおける第一段階は、メシル化剤および第一の塩基を適切な第一の有機溶媒中で組み合わせる、式ⅠⅠⅠの化合物のようなピラゾロピロリジンのメシル化である。

#### 【 0 0 4 3 】

50

適切なスルホニル化剤としては、 $R^2SO_2Cl$ 、 $R^2SO_2Br$ および $R^2SO_2Cl-O-R^2SO_2Cl$ 、

【化18】



【0044】

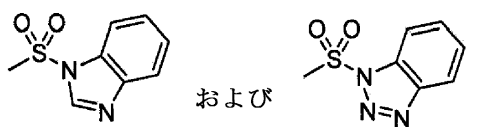
〔式中、 $R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群より選択される〕が挙げられるが、これらに限定されない。 $R^2$ がアルキルである場合、適切なアルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。 $R^2$ がシクロアルキルである場合、適切なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0045】

適切なメシル化剤としては、 $MsCl$ 、 $MsBr$ 、 $Ms-O-Ms$ 、

【化19】



20

【0046】

が挙げられるが、これらに限定されない。前記二段階プロセスのための特定の適切なメシル化剤は、 $MsCl$ である。

【0047】

適切な第一の塩基としては、 $TMG$ 、 $LDA$ 、 $Cs_2CO_3$ 、 $K_3PO_4$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $iPrMgCl$ 、 $TEA$ 、 $DABCO$ 、 $DMAP$ 、 $DBU$ 、 $KOtBu$ 、ヒューニツヒ塩基、 $NaHMDS$ 、 $Cs_2CO_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。前記スルホニル化段階に特に適切な第一の塩基は、 $TEA$ 、 $KOtBu$ または $NaHMDS$ である。前記メシル化段階に特に適切な第一の塩基は、 $TEA$ 、 $KOtBu$ または $NaHMDS$ である。前記二段階プロセスに特に適切な第一の塩基は、 $KOtBu$ である。

30

【0048】

適切な第一の溶媒としては、 $EtOAc$ 、 $IPAc$ 、 $NMP$ 、 $DMF$ 、 $DMAc$ 、 $IPA$ 、 $MeCN$ 、 $MeOH$ 、 $MTBE$ 、 $PhMe$ 、 $THF$ 、 $MeTHF$ およびこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。特定の適切な第一の溶媒としては、 $MeTHF$ 、 $THF$ および $DMAc$ が挙げられる。前記二段階プロセスに特に適切な第一の溶媒は、 $MeTHF$ である。

【0049】

前記プロセスが二段階プロセスである実施形態において、本発明の前記プロセスの第一段階は、式IIIIの化合物のようなピラゾロピロリジンの90%より多くをスルホニル化またはメシル化された化合物、例えば、化合物I'およびIまたはI'cおよびIcに転化させるように、式IIIIとスルホニル化またはメシル化剤および第一の塩基とを適切な第一の有機溶媒中で組み合わせることによる、式IIIIの化合物のようなピラゾロピロリジンのスルホニル化またはメシル化である。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの91%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの92%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの93%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの94%より多くを前記スルホニル化

40

50

またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの95%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの96%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの97%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの98%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。もう1つの実施形態では、前記ピラゾロピロリジンの99%より多くを前記スルホニル化またはメシル化された化合物に転化させる。

#### 【0050】

前記プロセスが二段階プロセスである、一実施形態において、前記第一段階は、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への90%より高い転化が達成されるまで、MeTHF中でMsClを式IIIとトリエチルアミンの混合物に添加することによる、式IIIのメシル化である。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への91%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への92%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への93%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への94%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への95%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。

#### 【0051】

もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への96%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への97%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への98%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。もう1つの実施形態では、化合物  $Ic'$  および  $Ic$  への99%より高い転化が達成されるまで、式IIIを、MeTHF中で、MsClとトリエチルアミンとの混合物に添加する。

#### 【0052】

前記プロセスが二段階プロセスである1つの実施形態において、前記第二段階は、スルホニル化されたピラゾロピロリジン、例えば式I' およびIの化合物の、適切な第二の有機溶媒中での適切な第二の塩基を用いた異性化である。一実施形態において、本発明のプロセスにおける第二段階は、メシル化されたピラゾロピロリジン、例えば式  $Ic'$  および  $Ic$  の化合物の適切な第二の有機溶媒中での適切な第二の塩基を用いた異性体化である。

#### 【0053】

前記異性体化段階に適切な第二の塩基としては、TMG、LDA、 $Cs_2CO_3$ 、LDA、 $K_3PO_4$ 、NaHMDS、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $iPrMgCl$ 、TEA、DABCO、DMAP、DBU、 $NaOtBu$ 、 $KOtBu$ 、 $Bu_4N^+OH^-$ 、ヒューニツヒ塩基、NaOHが挙げられるが、これらに限定されない。前記異性体化段階に特に適切な第二の塩基は、NaHMDSまたは $KOtBu$ である。

#### 【0054】

適切な第二の溶媒としては、EtOAc、IPAc、NMP、DMF、DMAc、IPA、MeCN、MeOH、MTBE、PhMe、THF、MeTHFおよびこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。特に適切な第二の溶媒はDMAcである。

## 【 0 0 5 5 】

一実施形態では、I への I' および I の 70% より高い転化が達成されるまで、適切な第二の塩基を I' と I の混合物および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 75% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 80% より高い転化が達成されるまで、適切な第二の塩基を I' と I の混合物および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 85% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 90% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 95% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 96% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 96% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 97% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 98% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。一実施形態では、I への I' および I の 99% より高い転化が達成されるまで、I' と I の混合物を適切な第二の塩基および第二の溶媒に添加する。

10

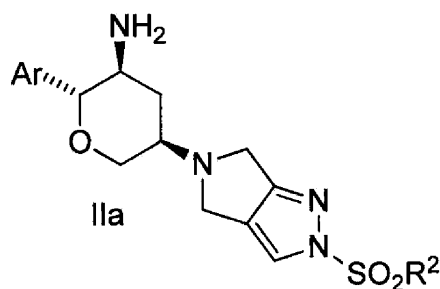
20

## 【 0 0 5 6 】

DPP - IV 阻害剤の製造方法

本発明は、さらに、式 II a の DPP IV 阻害剤：

## 【 化 2 0 】



30

## 【 0 0 5 7 】

(式中、Ar は、1 から 5 個の R<sup>1</sup> 置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

各 R<sup>1</sup> は、

フッ素、

塩素、

1 から 5 個のフッ素で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル、および

1 から 5 個のフッ素で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、からなる群より独立して選択され；

40

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル；および C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルからなる群より選択される)

の製造を含み、この製造は、

W が H であり、そして

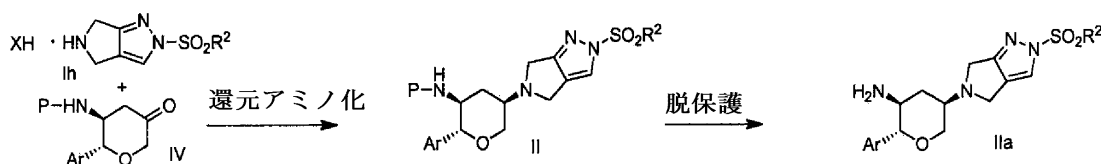
R<sup>2</sup> が、C<sub>1</sub> - 6 アルキルおよび C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルからなる群より選択されるとき、の式 I の塩を形成する段階と、

式 Ih と式 IV のケトンとの還元的アミノ化によって式 II の化合物を形成する段階と、そして

式 II の保護基を除去して式 II a の化合物を形成する段階と、

50

【化 2 1】



【 0 0 5 8 】

本明細書に記載する化合物の構造式において用いる場合、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルからなる群より選択される。一実施形態において、 $R^2$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。適切なアルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。もう一つの実施形態において、 $R^2$  は  $C_{3-6}$  シクロアルキルである。適切なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

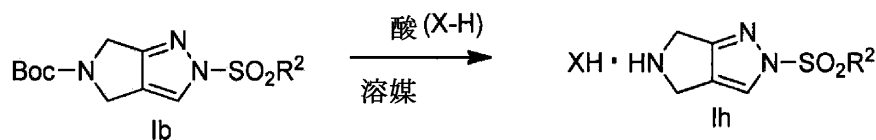
【 0 0 5 9 】

前記第一段階は、脱保護して式 I の化合物の塩を形成する段階である。前記第二段階は、その塩形態の式 I の化合物および適切なケトンを使用して、還元的アミノ化プロセスにより式 I I の化合物を形成する段階である。最終段階は、式 I I の化合物の保護基を除去して式 I I a の化合物を形成する段階である。

【 0 0 6 0 】

ある実施形態において、本明細書に記載する化合物は、アミン保護基を有する。適切な第一級アミン保護基の例としては、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (FMOC)、アセチル、ホルミル、フタロイル、ベンゾイル、フェニル、低級アルキル、例えばメチル、エチルまたは *t*-ブチル、およびピバロイルが挙げられるが、これらに限定されない。如何なる保護基を使用するのかにより、当分野において公知の方法を用いてその保護基を除去することができる。保護基を除去したら、当分野において公知の方法を用いて塩を形成することができる。一実施形態において、前記第一段階は、保護基の除去および塩の形成である。アミン保護基の1つの実施形態は、HCl水溶液、BSA、TSA、硫酸水溶液、および有機溶媒中のトリフルオロ酢酸のような酸性条件下で除去できるBocである。酸から出発することで操作をはるかに簡単にすることができる。

【化 2 2】



【 0 0 6 1 】

適切な酸としては、硫酸、トリフルオロ酢酸、 $\text{HBr}$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{R}^5\text{SO}_3\text{H}$ （ここで、 $\text{R}^5$  は、水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  シクロアルキルまたはアリールである）が挙げられるが、これらに限定されない。適切なスルホン酸としては、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸（TSA）およびベンゼンスルホン酸（BSA）が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい塩は、BSAである。

【 0 0 6 2 】

適切な溶媒としては、EtOAc、IPAc、NMP、DMF、DMAc、i-PrAc、MeCN、MeOH、MTBE、PhMe、THF、MeTHFおよびこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。好ましい溶媒は、i-PrAcである（式1h中、X = PhSO<sub>3</sub>）。

## 【 0 0 6 3 】

－実施形態において、好ましい塩は B S A であり、溶媒は i - P r A c であり、ピラゾール B S A 塩が得られる。

## 【 0 0 6 4 】

その後、そのピラゾール塩を適切なケトンと組み合わせて、還元的アミノ化プロセスにより式 I I の化合物を形成する。前記還元的アミノ化を媒介するための適切な還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、およびデカボランが挙げられるが、これらに限定されない。次いで、得られた化合物を脱保護して、式 I I a の化合物を形成する。式 I I a の化合物をさらに精製してもよい。好ましい精製方法は、式 I I a の再結晶である。この精製段階は、有機不純物と無機不純物の両方を除去し、調合前に最終形態としおよび粒子性状を設定する。任意の適切な溶媒系中で再結晶を行うことができ、適切な溶媒としては、E t O A c、i - P r A c、N M P、D M F、D M A c、M e C N、M e O H、M T B E、P h M e、T H F、ヘプタン、ヘキサン、M e T H F またはこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。一実施形態では、T H F / ヘプタン溶媒系中で粒径制御しながら式 I I の化合物の（形態 I I）から（形態 I）への精製を行う。

10

## 【 0 0 6 5 】

本新規プロセスを利用する代表的実験手順を下で説明する。例示の目的で、以下の実施例は、2 - （メチルスルホニル） - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾールの調製に関する。しかし、本発明は、下で説明する実施例における特定の反応体および反応条件に限定されない。

20

## 【 0 0 6 6 】

略号：

A r = アリール

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル

B s = ベンゼンスルホニル

C D I = 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> = ジクロロメタン

C p = シクロペンタジエニル

C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> = 炭酸セシウム

30

d = 日

D A B C O = 1 , 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン

D B U = 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン

D M A C = N , N - ジメチルアセトアミド

D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S = ジメチルスルフィド

E t = エチル

E t O A c = 酢酸エチル

h = 時間

40

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

i - P r A c = 酢酸イソプロピル

i P r = イソプロピル

i P r M g C l = イソプロピルマグネシウムクロリド

L = リットル

K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> = リン酸カリウム

K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> = 炭酸カリウム

K O t B u = カリウム t - ブトキシド

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

M e C N = アセトニトリル

50

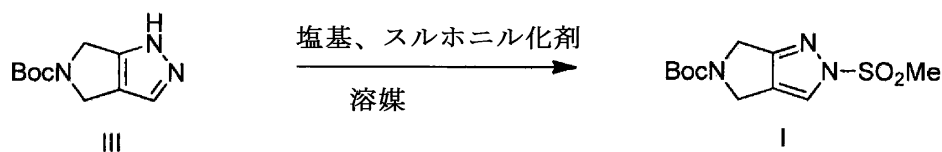
Me = メチル  
 MeOH = メタノール  
 MeTHF = メチル  
 min = 分  
 mL = ミリリットル  
 Ms = メシル  
 MTBE = メチルtert-ブチルエーテル  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 炭酸ナトリウム  
 NMP = N-メチル-2-ピロリドン  
 Ph = フェニル  
 PhMe = フェニルメチル  
 rt = 室温  
 t-アミルOH = t-アミルアルコール  
 TEA = トリエチルアミン  
 THF = テトラヒドロフラン  
 TMG = 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン

一定の出発原料および試薬は、市販されているか、化学科学的または特許文献において公知である。精製手順としては、例えば、蒸留、結晶化および順相または逆相高速液体クロマトグラフィーが挙げられる。

【0067】

スキーム I

【化23】



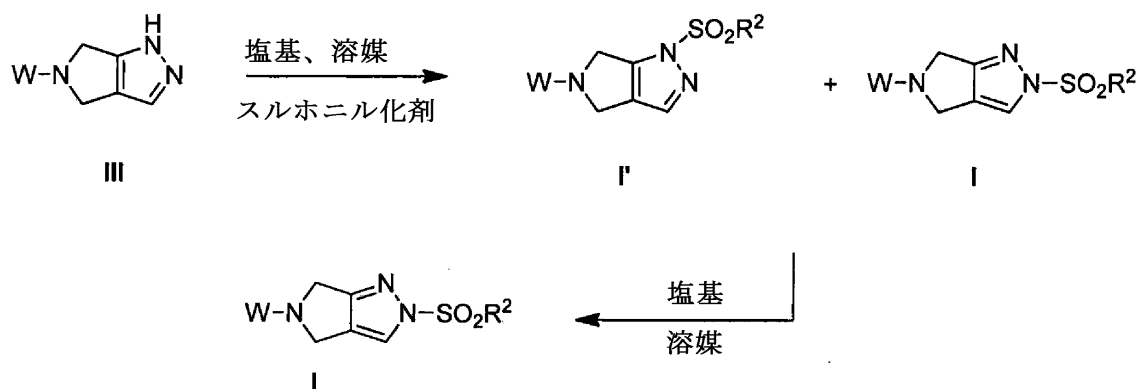
【0068】

式IIIの化合物を塩基および溶媒に添加する。冷却しながらスルホニル化剤を添加する。添加が完了した後、浴を取り外す。転化が完了した後、反応を停止させる。

【0069】

スキーム II

【化24】



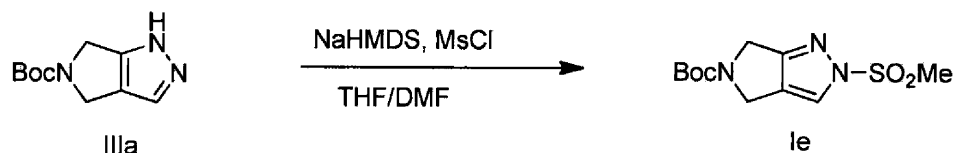
【0070】

式IIIの化合物を塩基および溶媒に添加する。冷却しながらスルホニル化剤を添加する。添加が完了した後、浴を取り外す。転化が完了した後、反応を停止させる。結果として生ずるI'とIの混合物を得、第二の塩基および溶媒を添加した。

【0071】

実施例 1

## 【化25】



## 【0072】

100 mL フラスコに 2.09 g の式 III a のピラゾールおよび 21 mL DMF を投入した。得られた溶液を冷却し、16.5 mL の NaHMDS 溶液 (THF 中 1.0 M) を、 $T_i < -12$  となるように添加した。その後、その溶液を  $T_i = -20$  に冷却した。次いで、1.718 g の MsCl を 4 時間かけて添加した。得られた溶液を、 $T_i = -20$  で 16 時間熟成させて、転化率 95% および選択率 22:1 となった。

10

## 【0073】

反応を水 (40 mL) でクエンチした。得られた溶液を分液漏斗に移し、i-PrAc (30 mL) で抽出した。層を分離した後、水性 / DMF 層を i-PrAc (10 mL) で抽出した。併せた i-PrAc 層をアッセイし、2.5 g 全生成物であった (AY83%)。

## 【0074】

その i-PrAc 溶液を、10% LiCl (2 x 5 mL)、次いで食塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、全体積 7 mL に濃縮した。これを 1 mL の i-PrAc と共に、50 mL フラスコに移した。結晶種を入れることにより結晶化を誘導した。n-ヘプタン (14 mL) を 2 時間かけて添加した。得られたスラリーを 14 時間熟成させた。その生成物を濾過によって単離した。LC-MS: 288.25 ( $M+1$ )。

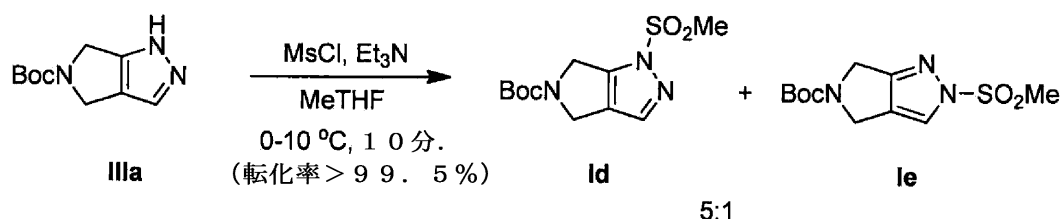
20

## 【0075】

## 実施例 2

## 段階 1

## 【化26】



30

## 【0076】

50 mL フラスコに、III a (2.09 g)、MeTHF (16 mL) および  $Et_3N$  (1.21 g) を投入し、得られた溶液を氷浴で冷却した。MsCl (1.26 g) をゆっくりと添加した。添加が完了したら、その溶液を 10 分間熟成させ、その結果、転化率 > 99% となった。

## 【0077】

反応を水 (6 mL) でクエンチし、水層を廃棄した。有機層を飽和食塩水 (4 mL) で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、DMAc への溶媒交換に付した。LC-MS: 288.25 ( $M+1$ )。

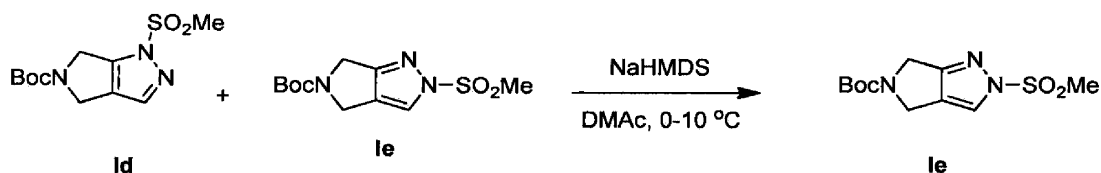
40

## 【0078】

## 段階 2



## 【化 2 7】



## 【 0 0 7 9 】

50 mL ジャケット付き容器に DMAc (12 mL) 溶液を投入し、それを  $T_i = -10$  に冷却した。NaHMDS 溶液 (THF 中 0.5 mL) を添加した。得られた溶液を、 $T_i = -10$  で 16 時間熟成させた。そのとき、Ie : Id の比は 96 : 4 であった。反応を 1 mL の 15 % クエン酸でクエンチし、その後、 $H_2O$  (16 mL) をゆっくりと添加した。2 時間後、結晶生成物 Ie を濾過によって単離した。ケーキを 6 : 4  $H_2O$  : DMAc (10 mL)、次いで  $H_2O$  (10 mL) で置換洗浄した。乾燥させることにより 2.15 g の Ie を得た。LC-MS : 288.25 ( $M+1$ )。

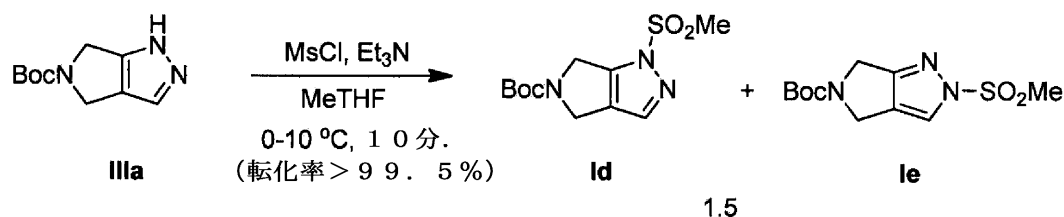
10

## 【 0 0 8 0 】

実施例 3

段階 1

## 【化 2 8】



20

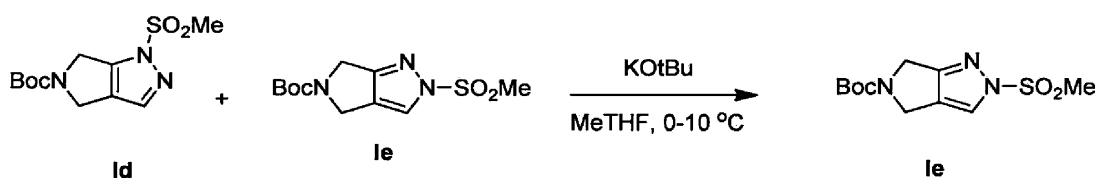
## 【 0 0 8 1 】

段階 1 を、実施例 2 で説明したように MeTHF 中で MsCl および  $Et_3N$  を用いて行った。処理後、その溶液を MeTHF と共に定体積 / 共沸条件下で蒸留により乾燥させ 15 mL の最終体積にし、段階 2 に進めた。LC-MS : 288.25 ( $M+1$ )。

## 【 0 0 8 2 】

段階 2

## 【化 2 9】



30

## 【 0 0 8 3 】

50 mL ジャケット付き溶液に乾燥 MeTHF (12 mL) 溶液を投入し、それを  $T_i = -10$  に冷却した。KOtBu (0.056 g) を固体として添加した。

## 【 0 0 8 4 】

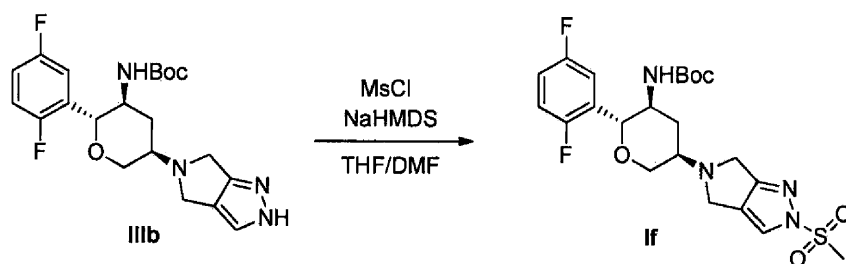
3 時間後、その溶液を 15 重量 % クエン酸水溶液 (2.5 mL) でクエンチし、その後、室温に温めた。層を分離し、水層を MeTHF (2 mL) で抽出した。併せた有機層を半食塩水 (half-brine) (4 mL) で洗浄し、その後、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過した。得られた溶液をアッセイし：2.43 g の所望の生成物 Ie (収率 85 %) であった。LC-MS : 288.25 ( $M+1$ )。

40

## 【 0 0 8 5 】

実施例 4

## 【化 30】



## 【0086】

10

1 L 反応溶液にピラゾール IIIb (33.9 g、81.0 mmol) および DMF (362 mL) を投入した。得られた溶液を  $T_i = -15$  に冷却し、NaHMDS 溶液 (133 mL、THF 中 1.0 M) を 30 分かけて添加した。NaHMDS 投入完了後、その溶液を  $T_i = -15$  で 20 分間撹拌した。メタンスルホニルクロリド (10.04 mL、129 mmol) を 5 時間かけて添加した。反応をさらに 12 時間熟成させた。反応温度を  $T_i = 0$  に調整し、その後、水 (108 mL) を 1 時間かけて添加した。固形物を濾過した。ケーキを 1 : 1 DMF : 水 (125 mL) での置換洗浄、続いて水 (108 mL) での置換洗浄に付した。

## 【0087】

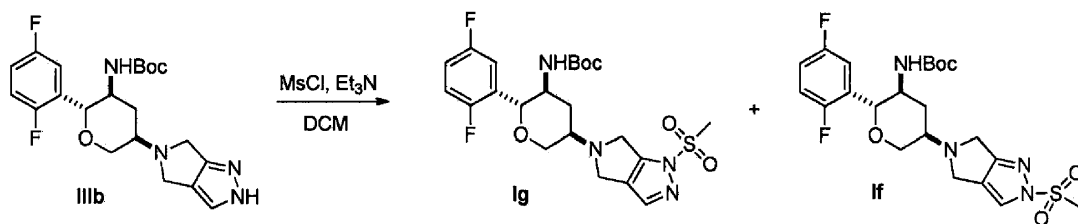
真空乾燥させた後、生成物をフィルターポットから回収した。収量は、31.9 g の If (収率 79%) であった。LC-MS: 499.10 ( $M+1$ )。 20

## 【0088】

実施例 5

段階 1

## 【化 31】



30

## 【0089】

1 L 反応容器にピラゾール IIIb (10.0 g、22.6 mmol) および DCM (180 mL) を投入した。得られた溶液を室温で機械撹拌した。その後、トリエチルアミン (3.43 g、33.9 mmol) を添加した。その溶液を室温で 20 分間撹拌し、その後、 $T_i = 0$  に冷却した。メタンスルホニルクロリド (3.36 g、29.4 mmol) を 15 分かけて添加した。投入完了後、反応を室温で熟成させ、20 分間撹拌した。

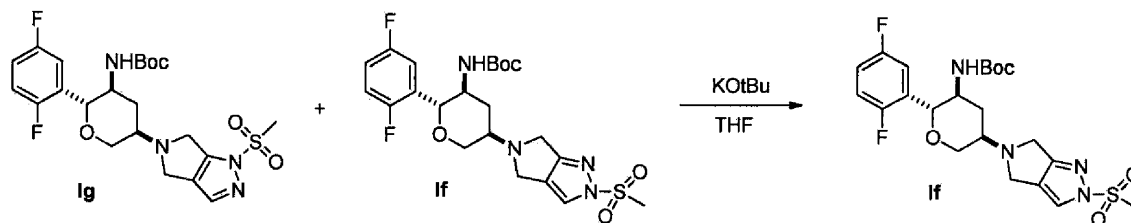
## 【0090】

反応を 1 N HCl (180 mL) でクエンチし、分液漏斗に移した。層を分離した後、有機 DCM 層を水 (180 mL) で洗浄した。DCM を回転蒸発によって除去し、生成混合物を THF (全体積 300 mL) に溶媒交換した。THF 中の Ig と If の不均一混合物 (If : Ig = 1 : 9) を段階 2 に進めた。LC-MS: 499.10 ( $M+1$ )。 40

## 【0091】

段階 2

## 【化 3 2】



## 【 0 0 9 2 】

500 mL 容器に I g / I f スラリーを投入した。その後、K O t B u の T H F 中の溶液 ( 9 . 5 m L の 1 M 溶液、9 . 5 m m o l ) を添加した。得られた溶液を 1 6 時間攪拌し、その結果、I f : I g = 9 9 : 1 の比となった。その後、ヘプタン ( 8 0 m L ) をその反応スラリーに 3 0 分かけて添加した。

10

## 【 0 0 9 3 】

固形物を濾過した。ケーキを 9 : 1 T H F : ヘプタン ( 1 0 m L ) での置換洗浄、続いてヘプタン ( 1 0 m L ) での置換洗浄に付した。真空乾燥させた後、生成物をフィルターポットから回収した。収量は、8 . 4 g の I f ( 収率 7 5 % ) であった。最終生成物は、I f : I g = 1 6 3 7 : 1 の比を示した。L C - M S : 4 9 9 . 1 0 ( M + 1 ) 。

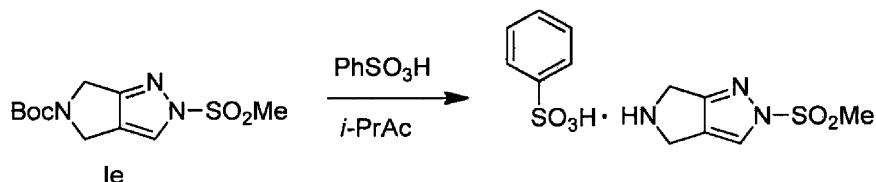
## 【 0 0 9 4 】

実施例 6

20

塩の形成

## 【化 3 3】



## 【 0 0 9 5 】

300 mL フラスコに 1 6 . 1 8 g の B o c 保護メシル化ピラゾールおよび i - P r A c ( 1 1 0 m L ) を投入した。ベンゼンスルホン酸を i - P r A c 中の溶液 ( 4 0 m L ) として添加した。添加が完了した後、その溶液を、T<sub>i</sub> = 3 0 で 2 時間加熱した。その後、反応系を室温に徐々に冷却し、1 4 時間攪拌した。そのスラリーを濾過した。ケーキを i - P r A c ( 4 0 m L ) で洗浄した。その後、そのケーキを 6 時間乾燥させた。1 9 . 5 g の白色固体を回収した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M h z , d<sub>6</sub> - d m s o ) : 9 . 8 0 ( s , 2 H ) 、 8 . 1 3 ( s , 1 H ) 、 7 . 6 3 - 7 . 5 7 ( m , 2 H ) 、 7 . 3 5 - 7 . 2 8 ( m , 2 H ) 、 4 . 4 3 ( s , 2 H ) 、 4 . 3 6 ( s , 2 H ) 、 3 . 5 8 ( s , 3 H ) ; L C - M S : 1 8 8 . 2 0 ( M + 1 ) 。

30

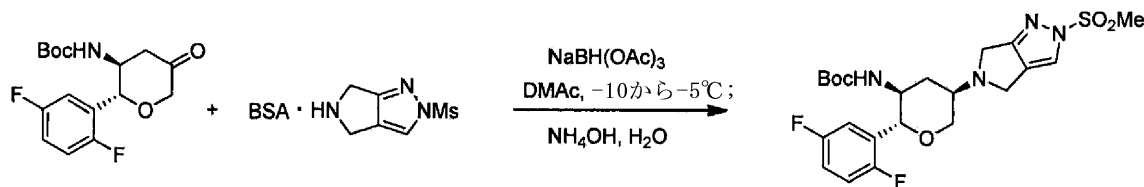
## 【 0 0 9 6 】

実施例 7

40

段階 I : 還元的アミノ化 :

## 【化 3 4】



## 【 0 0 9 7 】

50

500 mL 三口フラスコ（オーバーヘッド攪拌、 $N_2$  入口および熱電対を装着）に、8.25 g のケトン、9.8 g の実施例 4 のピラゾール塩、および 124 mL の DMAc を投入し、得られた均一溶液を  $T_i = -10$  に冷却した。6.94 g の  $NaBH(OAc)_3$  を固体として少しずつ添加した。ケトン消費が 98% の仕様に合うまで  $T_i = -10$  で反応を熟成させた。 $NH_4OH$  (8.3 mL) と  $H_2O$  (16.5 mL) との混合物をゆっくりと添加することによって、その反応スラリーをクエンチした。得られたスラリーを  $T_i = 50$  に加熱し、その後、 $T_i = 22$  に冷却した。

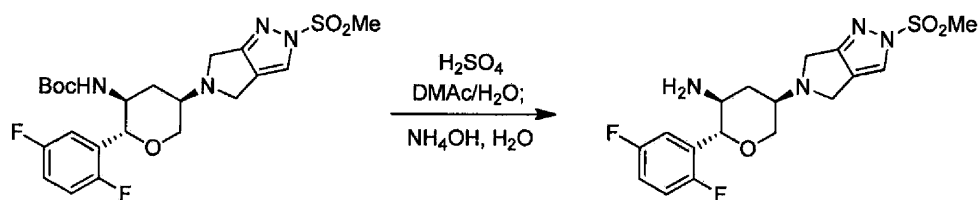
【0098】

そのスラリーを濾過した。ケーキを 5 : 1 DMAc :  $H_2O$  (65 mL) での置換洗浄、続いて  $H_2O$  (65 mL) での置換洗浄に付した。そのケーキを残留  $H_2O$  の量が 10% になるまで乾燥させた。10.6 g のオフホワイトの固形物を回収した（純度 93.5%）。LC-MS: 499.10 ( $M+1$ )。

【0099】

段階 II : Boc 脱保護

【化 35】



【0100】

200 mL 三口ジャケット付きフラスコ（オーバーヘッド攪拌、 $N_2$  入口および熱電対を装着）に前記還元のアミノ化生成物 (10.35 g) および DMAc (31 mL) および水 (41.4 mL) を投入し、得られたスラリーを  $T_i = 20$  で攪拌した。 $H_2SO_4$  (12.2 mL; 12 当量) と  $H_2O$  (20.7 mL) の溶液を 3.5 時間かけてゆっくりと添加した。得られたスラリーを 15 時間熟成させた。その後、その溶液を  $T_i = 0 \sim 5$  に冷却した。上清の pH が 10.2 になるまで  $NH_4OH$  を添加した。そのスラリーを冷却し、濾過した。湿潤ケーキを冷  $H_2O$  (17.5 mL) での置換洗浄に付し、その後、 $H_2O$  (17.5 mL) でのスラリー洗浄に付した。回収した固形物を乾燥させて、6.73 g（純度 98.8%、収率 88.6%）の固体を得た。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ): 1.71 (q, 1H,  $J = 12$  Hz)、2.56 - 2.61 (m, 1H)、3.11 - 3.18 (m, 1H)、3.36 - 3.40 (m, 1H)、3.48 (t, 1H,  $J = 12$  Hz)、3.88 - 3.94 (m, 4H)、4.30 - 4.35 (m, 1H)、4.53 (d, 1H,  $J = 12$  Hz)、7.14 - 7.23 (m, 2H)、7.26 - 7.30 (m, 1H)、7.88 (s, 1H)。LC-MS: 399.04 ( $M+1$ )。

【0101】

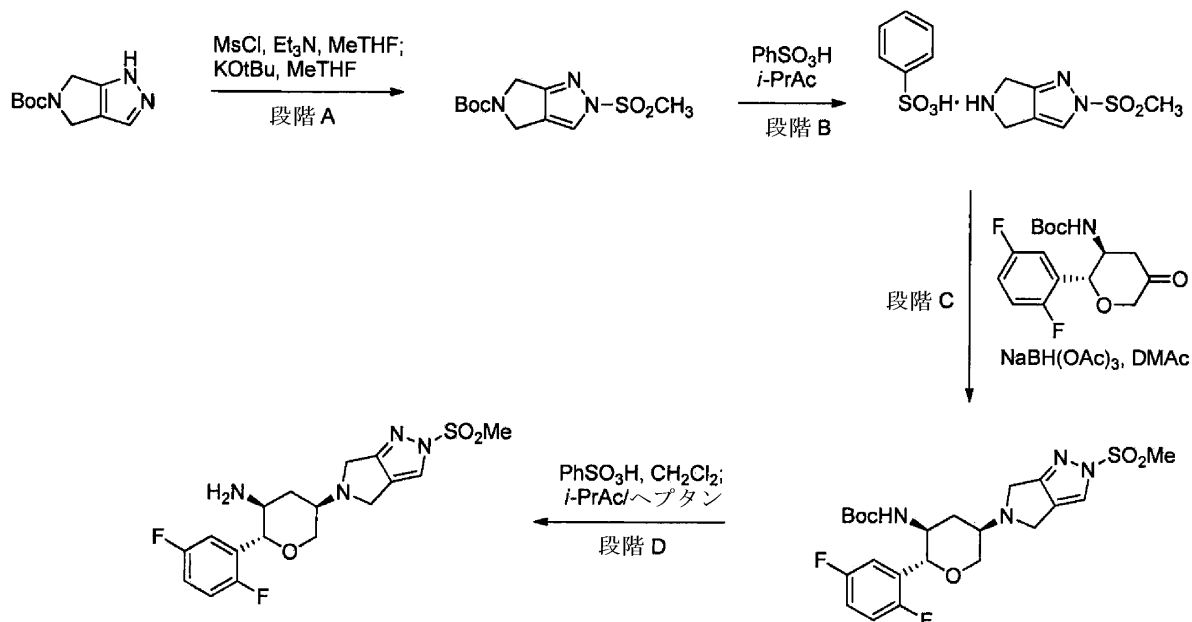
実施例 8

再結晶：反応容器に THF (300 mL) および 38.8 g の実施例 7 の化合物を投入した。その溶液を  $T_i = 55$  に加熱し、濾過した。得られた溶液に結晶種を入れ、 $T_i = 45$  で 1 時間熟成させ、その後、徐々に室温に冷却した。そのスラリーを約 200 mL に濃縮し、*n*-ヘプタン (380 mL) をゆっくりと添加した。固形物を濾過によって回収し、2 : 1 *n*-ヘプタン : THF (120 mL) での置換洗浄、続いて *n*-ヘプタン (80 mL) での置換洗浄に付した。乾燥させることにより 34.8 g の生成物（形態 I）を得た。

【0102】

実施例 9

## 【化 3 6】



10

## 【 0 1 0 3】

段階 A :

4, 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 3 0 . 0 k g 、 1 4 3 m o l ) の 2 - メチルテトラヒドロフラン ( 3 8 4 k g ) 中の溶液を調製した。トリエチルアミン ( 2 5 . 0 g 、 0 . 2 4 7 m o l ) を添加し、そのパッチを - 1 0 ~ 5 に冷却した。その後、メタンスルホニルクロリド ( 2 1 . 4 k g 、 1 8 7 m o l ) を 2 時間かけてゆっくりと添加した。室温で 1 時間撹拌した後、水 ( 1 5 0 k g ) を 5 ~ 1 5 で滴下した。この後、1 N  $\text{HCl}$  溶液を pH が 7 になるまで添加した。得られた層を分離し、水性部分を 2 - メチルテトラヒドロフラン ( 1 0 6 k g ) で抽出した。併せた有機部分を飽和食塩水 ( 2 x 1 5 0 k g ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、6 0 ~ 9 0 L に濃縮した。

20

## 【 0 1 0 4】

得られた粗製物を 2 - メチルテトラヒドロフラン ( 3 8 1 k g ) に溶解し、それにカリウム *tert* - ブトキシドの THF 中の溶液 ( 6 . 6 k g 、 THF 中、8 0 5 g ) を投入した。室温、窒素下で 1 時間撹拌した後、さらなる THF 中のカリウム *tert* - ブトキシド ( 3 . 0 k g 、 THF 中、3 2 9 g ) を添加し、1 時間撹拌した。解析的分析は、2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルが主要な立体異性体であることを示す。そのため、その後、飽和食塩水 ( 1 5 4 k g ) を添加した。短時間の撹拌の後、層を分離し、有機部分を飽和食塩水 ( 2 x 1 5 5 k g ) で洗浄した。その後、併せた水性廃棄物層を 2 - メチルテトラヒドロフラン ( 1 0 3 k g ) で抽出した。併せた有機部分を活性炭 ( 8 . 7 5 k g ) で処理し、濾過し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。その後、これを濾過し、6 0 ~ 9 0 L に濃縮した。その後、このスラリーを 4 0 ~ 5 0 で加熱して固形物を溶解し、*n* - ヘプタン ( 3 4 k g ) を添加した。室温まで 2 ~ 4 時間冷却した後、*n* - ヘプタン ( 1 5 6 k g ) を添加し、その後、そのスラリーを、0 ~ 5 で 2 ~ 4 時間熟成させた。スラリーを濾過し、ケーキを *n* - ヘプタンで洗浄した。固形物を、真空下 4 5 ~ 5 5 で乾燥させて、2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルを得た。

30

40

## 【 0 1 0 5】

段階 B :

2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 3 2 . 1 k g 、 1 1 1 m o l ) の酢酸イソプロピ

50

ル ( 2 8 9 k g ) 中の溶液に、ベンゼンスルホン酸 ( 3 5 . 3 5 k g 、 2 2 3 m o l ) を添加した。その反応系を、室温で3日間攪拌し、その後、0 ~ 1 0 に冷却し、さらに1時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、ケーキを酢酸イソプロピルで洗浄した。固形物を、真空下、室温で一晩乾燥させ、2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 - イウムベンゼンスルホン酸塩を得た。

【 0 1 0 6 】

段階 C :

容器に N , N - ジメチルアセトアミド ( 5 2 0 . 6 k g ) 、 2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 - イウムベンゼンスルホン酸塩 ( 3 0 . 0 k g 、 8 6 . 8 m o l ) および [ ( 2 R , 3 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 5 - オキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ] カルバミン酸 t e r t - ブチル ( 1 3 1 . 2 k g 、 9 5 . 3 m o l ) を投入した。室温で溶解した後、その溶液を 0 ~ 1 0 に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 4 k g 、 1 1 3 m o l ) を四等分で 4 0 分ごとに添加した。その後、その反応系を室温に温め、さらに5時間攪拌した。その後、その溶液を 5 ~ 1 5 に冷却し、水 ( 6 7 2 k g ) を 1 ~ 2 時間かけて添加した。得られたスラリーを濾過し、ケーキを、N , N - ジメチルアセトアミド、水で2回、そしてその後 n - ヘプタンで順次洗浄した。固形物を乾燥させ、{ ( 2 R , 3 S , 5 R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 5 - [ 2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 4 H ) - イル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチルを得た。

【 0 1 0 7 】

段階 D :

ベンゼンスルホン酸 ( 3 2 . 9 5 k g 、 2 7 1 m o l ) を窒素下でジクロロメタン ( 1 0 2 0 k g ) に溶解した。その後、その溶液の K F が 0 . 2 % になるように 8 8 0 g の水を添加した。次に、{ ( 2 R , 3 S , 5 R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 5 - [ 2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 4 H ) - イル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチル ( 3 8 . 4 k g 、 1 0 0 m o l ) を三等分で 3 0 分かけて添加した。その後、その反応系を、室温で一晩熟成させた。次に、水 ( 7 3 3 k g ) を1時間かけて添加し、その反応系を、1時間急速攪拌した。その後、層を分離し、得られた有機層を廃棄した。水性層に、ジクロロメタン ( 5 1 0 k g ) 、続いてトリエチルアミン ( 2 2 . 4 k g 、 5 9 2 m o l ) を投入した。攪拌後、層を分離し、水性部分をジクロロメタン ( 5 1 0 g ) で抽出した。併せた有機部分を 7 % N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 x 4 1 0 k g ) および 5 % 食塩水 ( 3 8 6 k g ) で洗浄した。その後、有機部分を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、活性炭 ( 6 . 2 k g の C - 9 4 1 ) で処理した。その炭を濾過して除去し、濾液を真空下で 1 5 4 ~ 1 9 3 L に濃縮した。その後、この溶液を 3 0 ~ 3 5 に温めた。次に、酢酸イソプロピル ( 3 3 8 k g ) を添加し、その溶液を室温で 1 . 5 時間攪拌した。その後、n - ヘプタン ( 1 5 9 k g ) をその容器に滴下し、3時間攪拌した。その後、そのスラリーを濾過し、ケーキを n - ヘプタンで洗浄した。その後、この湿潤ケーキを、再び前のようにジクロロメタンに溶解して酢酸イソプロピルおよび n - ヘプタンを添加することによって再結晶させ、それを濾過し、n - ヘプタンで洗浄した。固形分を真空下で乾燥させて、結晶性 ( 2 R , 3 S , 5 R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 5 - [ 2 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 6 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 5 ( 4 H ) - イル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - アミンを得、冷 2 : 1 E t O A c / ヘキサンで洗浄して、表題化合物を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) : 1 . 7 1 ( q , 1 H , J = 1 2 H z ) 、 2 . 5 6 - 2 . 6 1 ( m , 1 H ) 、 3 . 1 1 - 3 . 1 8 ( m , 1 H ) 、 3 . 3 6 - 3 . 4 0 ( m , 1 H ) 、 3 . 4 8 ( t , 1 H , J = 1 2 H z ) 、 3 . 8 8 - 3 . 9 4 ( m , 4 H ) 、 4 . 3 0 - 4 . 3 5 ( m , 1 H ) 、 4 . 5 3 ( d , 1 H , J = 1 2 H z ) 、 7 . 1 4 - 7 . 2 3 ( m , 2 H ) 、 7 . 2 6 - 7 . 3 0 ( m , 1 H ) 、 7 . 8 8 ( s , 1 H ) 。 L C - M S : 3 9 9 . 0 4 [ M + 1 ] 。

## フロントページの続き

(73)特許権者 390035482

メルク シャープ エンド ドーム リミテッド  
イギリス国、ハートフォードシャー、ホッデスドン、ハートフォード ロード(番地なし)

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ザクト, マイケル, ジエイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ダン, ロバート, エフ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 モーメント, アーロン, ジエイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ジエイニー, ジエイコブ, エム

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・10023、ニュー・ヨーク、ウエスト・セブンティセカンド・ストリート・50、アパートメント・ナンバー1505

(72)発明者 リーバーマン, デイビッド

イギリス国、ハートフォードシャー・イーエヌ11・9ビーユー、ホッデスドン、ハートフォードシャー・ハートフォード ロード

(72)発明者 シーン, フェイ

イギリス国、ハートフォードシャー・イーエヌ11・9ビーユー、ホッデスドン、ハートフォードシャー・ハートフォード ロード

(72)発明者 プレマイヤー, ナデイン

イギリス国、ハートフォードシャー・イーエヌ11・9ビーユー、ホッデスドン、ハートフォードシャー・ハートフォード ロード

(72)発明者 スコット, ジエレミー

イギリス国、ハートフォードシャー・イーエヌ11・9ビーユー、ホッデスドン、ハートフォードシャー・ハートフォード ロード

(72)発明者 クーテ, ジェフリー, テイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 タン, ルシ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チエン, チンハオ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニ  
ュー・126

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2011/037793(WO, A1)  
国際公開第2010/056708(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/00 - 491/22

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )