

(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2022-502415

(P2022-502415A)

(43) 公表日 令和4年1月11日 (2022.1.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 241/02 (2006.01)	C O 7 C 241/02	4 C O 8 6
C O 7 D 231/38 (2006.01)	C O 7 D 231/38	4 H O O 6
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
C O 7 C 243/22 (2006.01)	C O 7 C 243/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

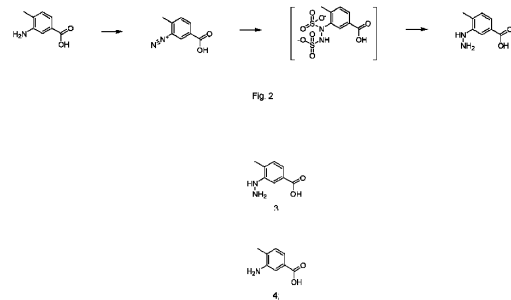
(21) 出願番号	特願2021-516992 (P2021-516992)	(71) 出願人	516336068
(86) (22) 出願日	令和1年9月26日 (2019.9.26)		メレオ バイオファーマ 1 リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年5月19日 (2021.5.19)		イギリス国, ダブリュ1ジー 〇キューエ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2019/052719		フ, ロンドン, キャウンディッシュ プレ
(87) 国際公開番号	W02020/065324		イス 1
(87) 国際公開日	令和2年4月2日 (2020.4.2)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	1815696.8		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成30年9月26日 (2018.9.26)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100176094
			弁理士 箱田 満
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヒドラジン化合物の調製のための合成方法

(57) 【要約】

化合物 3 (3) またはその塩もしくは溶媒和物を調製する方法であって、a) 化合物 4 を無機酸と混合するステップ (4) ; b) 亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を反応塊に加えて、ジアゾニウム塩を形成するステップ ; c) 硫黄含有還元剤を反応塊に加えて、ヒドラジルサルファイト錯体などのヒドラジル硫黄錯体を形成するステップ ; d) ヒドラジル硫黄錯体を加水分解して、化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップ ; および e) 任意選択で化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物を単離するステップを含む方法が提供される。3- [5-アミノ-4- (3-シアノベンゾイル) -ピラゾール-1-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における化合物 3 の使用もさらに提供される。

【化 1】

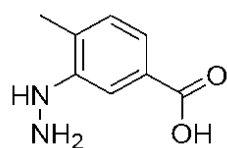


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 3

【化 1】



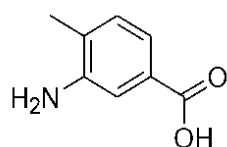
3

10

またはその塩もしくは溶媒和物を調製する方法であって、

a) 化合物 4 を無機酸と混合するステップ；

【化 2】



4

20

b) 亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を反応塊に加えて、ジアゾニウム塩を形成するステップ、

c) 硫黄含有還元剤を前記反応塊に加えて、ヒドラジルサルファイト錯体などのヒドラジル硫黄錯体を形成するステップ、

d) 前記ヒドラジル硫黄錯体を加水分解して、前記化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップ、および

e) 任意選択で前記化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物を単離するステップを含む方法。

【請求項 2】

30

前記無機酸が、 HCl 、 H_2SO_4 、 HNO_3 、 H_3PO_4 、 HBF_4 、および HBr からなる群から選択され、好ましくは HCl である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記亜硝酸塩が、アルカリ金属亜硝酸塩、例えば亜硝酸リチウム、亜硝酸ナトリウム、および亜硝酸カリウム；アルカリ土類金属亜硝酸塩、例えば亜硝酸マグネシウムおよび亜硝酸カルシウム；ならびに亜硝酸銀からなる群から選択され、好ましくは亜硝酸ナトリウムであり；

任意選択で、前記有機亜硝酸エステル誘導体が、亜硝酸エチル、亜硝酸プロピル、亜硝酸ブチル、および亜硝酸ペンチルからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

40

【請求項 4】

前記硫黄含有還元剤が、亜硫酸塩、例えばアルカリ金属亜硫酸塩、例えば亜硫酸リチウム、亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸カリウム、好ましくは亜硫酸ナトリウム；アルカリ土類金属亜硫酸塩、例えば亜硫酸マグネシウムおよび亜硫酸カルシウム；亜硫酸銀；亜硫酸水素塩、例えばアルカリ金属亜硫酸水素塩、例えば亜硫酸水素ナトリウムおよび亜硫酸水素カリウム；アルカリ土類金属亜硫酸水素塩、例えば亜硫酸水素カルシウム；ならびに亜ジチオン酸塩、例えば亜ジチオン酸ナトリウムからなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (a) の後で、前記反応塊が、好ましくは約 10°C 未満に冷却される、請求項

50

1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ (b) および (c) が、約 10℃未満の温度で実施される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ (c) の後で、前記反応塊が、好ましくは約 50℃より高温に、より好ましくは約 60℃に加熱される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記反応塊が、その後に、約 60℃より高温に、好ましくは約 80℃にさらに加熱される、請求項 7 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記反応塊が、その後に、好ましくは約 30℃未満に、好ましくは約 20～約 30℃に、より好ましくは約 25℃に冷却される、請求項 7 または請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ヒドラジル硫黄錯体を加水分解するステップが、HCl、H₂SO₄、HNO₃、H₃PO₄、HBF₄、および HBr、好ましくは HCl などの無機酸を加えることを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (d) の後で、前記反応塊の pH が、約 5～約 7、好ましくは約 5.6～約 5.8 に調整される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 12】

ステップ (e) の後で、前記化合物 3 が水にスラリー化され、次いで、前記化合物 3 が単離され、水で洗浄され、任意選択で乾燥される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (e) において前記化合物 3 を単離するステップが、前記化合物 3 を濾過すること、濾液を水で洗浄すること、および任意選択で前記濾液を乾燥させることを含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法により得られる生成物。

30

【請求項 15】

請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法により得られる生成物の、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における中間化合物としての使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3-ヒドラジノ-4-メチル-安息香酸を製造する新規方法ならびに 3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成におけるその使用を開示する。

40

【背景技術】

【0002】

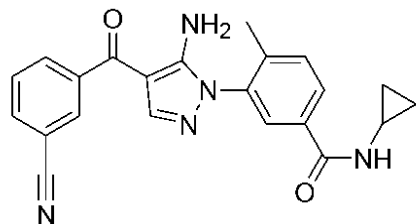
化合物 3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドは、サイトカイン阻害活性を有する種々の他のピラゾール系およびイミダゾール系化合物の中の 1 つで国際特許出願国際公開第 2005/009973 号パンフレットに最初を開示された。国際公開第 2005/009973 号パンフレットは、そのような化合物を使用して、p38 キナーゼ、特に p38α および β キナーゼと関連する、慢性閉塞性肺疾患を含む状態を治療できることを開示している。国際公開第 2005/009973 号パンフレットは、3-[5-アミノ-4-(3

50

ーシアノベンゾイル)ーピラゾールー1ーイル]ーNーシクロプロピルー4ーメチルベンズアミドを、1つのそのような新規ピラゾール系 p 3 8 キナーゼ阻害剤として開示している。3ー[5ーアミノー4ー(3ーシアノベンゾイル)ーピラゾールー1ーイル]ーNーシクロプロピルー4ーメチルベンズアミドは以下の化学構造を有する：

【0003】

【化1】



10

【0004】

国際公開第2005/009973号パンフレットは、3ー[5ーアミノー4ー(3ーシアノベンゾイル)ーピラゾールー1ーイル]ーNーシクロプロピルー4ーメチルベンズアミドを調製する方法を記載している。しかし、上記方法は、商業規模の製造を念頭において設計されたものではなかった。その結果、以前に開示された合成には、3ー[5ーアミノー4ー(3ーシアノベンゾイル)ーピラゾールー1ーイル]ーNーシクロプロピルー4ーメチルベンズアミドの商業規模製造には不適となるいくつかの問題がある。そのような問題として、有害または危険な副生成物の生成、例えば非常に発熱性の反応熱力学または過度の速度による反応の制御の乏しさ、複雑な廃水流(waste stream)の管理、複雑な精製手順、許容できないほど純度が低い生成物、および低い収率が挙げられる。

20

【発明の概要】

【0005】

現在まで、商業規模に好適である、3ー[5ーアミノー4ー(3ーシアノベンゾイル)ーピラゾールー1ーイル]ーNーシクロプロピルー4ーメチルベンズアミドの製造の簡潔な方法はない。したがって、商業規模に好適である、3ー[5ーアミノー4ー(3ーシアノベンゾイル)ーピラゾールー1ーイル]ーNーシクロプロピルー4ーメチルベンズアミドおよび有用な中間化合物の製造の効率よい方法を提供する、満たされていない必要性がある。

30

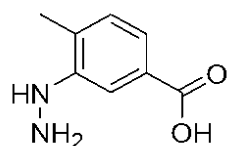
【0006】

(発明の概要)

本発明は、化合物 3

【0007】

【化2】



3

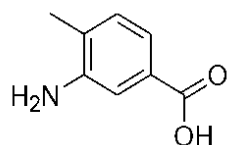
40

またはその塩もしくは溶媒和物を調製する方法であって、

a) 化合物 4 を無機酸と混合するステップ；

【0008】

【化 3】



4

b) 亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を反応塊に加えて、ジアゾニウム塩を形成するステップ；

c) 硫黄含有還元剤を反応塊に加えて、ヒドラジルサルファイト錯体などのヒドラジル硫黄錯体を形成するステップ；

d) ヒドラジル硫黄錯体を加水分解して、化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップ；および

e) 任意選択で化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物を単離するステップを含む方法を提供する。

【0009】

本発明は、上記方法により得られる生成物をさらに提供する。

【0010】

本発明は、上記方法により得られる生成物の、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における中間化合物としての使用をさらに提供する。

【0011】

本明細書に記載される実施形態の特定の態様は、図面を参照してより明確に理解され得るが、図面は、本発明を説明するが限定しないものとする。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】本発明による、化合物 1 の式 A の化合物への変換の例示的なプロセスを示すスキームである。

【図 2】本発明による、化合物 4 の化合物 3 への変換の例示的なプロセスを示すスキームである。化合物 4 は、最初にジアゾニウム塩に変換され、次いでヒドラジルサルファイト錯体に変換され、その後加水分解されて化合物 3 を与える。

【図 3】本発明による、化合物 3 および式 A の化合物からの化合物 5 の製造の例示的なプロセスを示すスキームである。

【図 4】本発明による、化合物 5 の 3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドへの変換の例示的なプロセスを示すスキームである。

【図 5】本発明による、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの全合成の例示的なプロセスを示すスキームである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

(発明の詳細な説明)

本発明は、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの製造に有用な方法および中間化合物を提供する。記載される方法が、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドを提供するために、本明細書に記載されない他のステップおよび方法と組み合わせてもよいことが認識されるであろう。以下に記載の方法が組み合わされて、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

10

20

30

40

50

に至る完全な合成経路を提供し得ることも認識されるであろう。

【0014】

式A、1、2、3、4、5、または6の化合物などの具体的な化合物が本明細書で言及される場合、文脈から別の意味が要求されない限り、その塩および溶媒和物が本発明の範囲内にあるものとするのが理解されるであろう。

【0015】

本発明のあらゆる態様の出発物質はどのような源でもよい。例えば、出発物質は、前の反応から得られた粗生成物であり得るか、または出発物質は、商業的に得られたか、もしくは前の反応から得られた粗生成物を精製することによる純粋な生成物であり得る。

【0016】

記載される全合成ステップに関して、従来の後処理の後に、必要な場合、粗生成物を、クロマトグラフィー、摩砕、結晶化、または分取HPLCなどの従来の精製方法により精製できる。

【0017】

本発明の方法は好ましくは、物質の大規模製造（5kgを超える）のために使用される。

【0018】

本明細書で使用される場合、純粋または高度に純粋は、物質の80重量%を超える、または90重量%を超える、好ましくは95重量%を超える、例えば、98重量%を超える純度を意味する。当業者は、純度を測定する方法を知っている。例えば、純度は、アッセイ（%w/w）または面積パーセント（面積%）などのHPLCにより測定でき、典型的には、水性移動相およびメタノールかアセトニトリルのいずれかを使用する逆相クロマトグラフィーを使用する。

【0019】

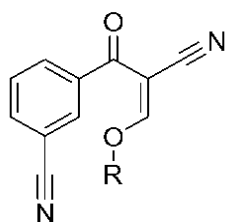
本発明による方法がある成分を別の成分に加えるステップに言及する場合、文脈から別の意味が要求されない限り、いずれかの成分を他の成分に添加することが本発明の範囲内にあるものとするのが認識されるであろう。

【0020】

本発明によると、式Aの化合物

【0021】

【化4】



式A

またはその塩もしくは溶媒和物は、

a) 化合物1

【0022】

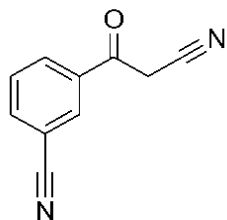
10

20

30

40

【化 5】



1

10

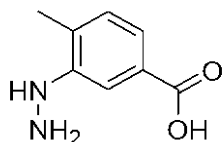
をオルトギ酸トリアルキルと反応させて、式 A の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップを含む方法により調製でき、R はオルトギ酸トリアルキルのアルキル部分である。

【0023】

式 A の化合物は反応塊から単離してもよく、または、例えば溶解状態の粗生成物をその後の反応に使用してもよい。例えば、粗生成物は、以下に詳述される通り、式 A の化合物と化合物 3 との反応に使用できる。

【0024】

【化 6】



3

20

(3-ヒドラジノ-4-メチル-安息香酸)

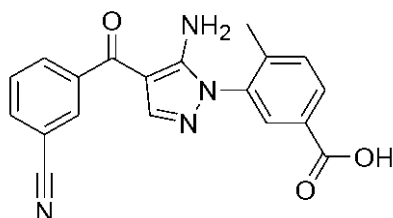
【0025】

本発明によると、式 A のアルコキシメチリデンは、化合物 1 をオルトギ酸トリアルキルと反応させることにより製造できる。式 A による化合物は、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの製造において有用な中間化合物である。式 A の化合物の化合物 3 との環化により、重要なピラゾール中間化合物 5 およびアルコール副生成物が製造される。

30

【0026】

【化 7】



5

40

(3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-1H-ピラゾール-1-イル]-4-メチル安息香酸)

【0027】

国際公開第 2005/009973 号パンフレットに開示されているものなど、化合物 5 に類似したピラゾールを得る従来のプロセスは、アニリンなどの有害な副生成物を生成することがわかった。オルトギ酸トリアルキルを使用して式 A のアルコキシメチリデンを

50

製造することにより、その後の式 A の化合物と化合物 3 との環化でアルコールが脱離し、これは安全性の点で好ましい副生成物である。

【0028】

化合物 5 に類似のピラゾールを得る従来のプロセスのさらなる問題は、環化反応の制御である。国際公開第 2005/009973 号パンフレットに開示された、ピラゾールを製造する環化反応は、シャープな発熱反応プロファイルを含むことがわかっており、そのため、その反応は商業規模製造には不適になり得る。本発明は、制御が簡単でありシャープな発熱反応プロファイルと関連する安全性の問題を回避する、より緩徐な速度の反応を提供することによりこの問題を解決する。さらに、より緩徐な反応速度は、反応の制御を増大させ、不純物の生成を減少させるので望ましい。

10

【0029】

したがって、本発明は、商業規模での、重要な中間化合物 5 および 3-〔5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの安全な製造を可能にする。

【0030】

化合物 1 をオルトギ酸トリアルキルと反応させて式 A の化合物を得ることは、以下のステップ

- a) 化合物 1 を非プロトン性溶媒に加えるステップ；
 - b) 任意選択で反応塊に有機酸無水物を加えるステップ；
 - c) 反応塊を蒸留するステップ；
 - d) オルトギ酸トリアルキルを反応塊に蒸留の間に加えて、式 A の化合物を得るステップ；
 - e) 任意選択で反応塊を、好ましくは約 25℃未満に冷却するステップ；
 - f) 任意選択で貧溶媒を反応塊に加えるステップ；
 - g) 任意選択で反応塊を約 0～約 5℃にさらに冷却するステップ；
 - h) 任意選択で式 A の化合物を濾過するステップ、
 - i) 任意選択で濾液を貧溶媒で洗浄するステップ；および
 - j) 任意選択で濾液を乾燥させるステップ
- の 1 つもしくは複数または全てを含み得る。

20

【0031】

一実施形態において、式 A の化合物を単離することは、上述のステップ (h) ～ (j) を含む。

30

【0032】

化合物 1 とオルトギ酸トリアルキルとの反応は、アルコール副生成物を生成し得る。アルコール副生成物は、反応に使用されるオルトギ酸トリアルキルから予測でき、例えば、オルトギ酸トリエチルは、エタノールを副生成物アルコールとして生成し得る。アルコール副生成物を、オルトギ酸トリアルキルと化合物 1 との反応の間に除去することが好ましい。アルコール副生成物の除去は、化合物 2 への反応変換を促進する。アルコール副生成物の除去が収率の改善も可能にすることが見いだされた。一実施形態において、アルコール副生成物の除去は、化合物 1 を含む反応塊を非プロトン性溶媒中で蒸留し、オルトギ酸トリアルキルを反応塊に蒸留の間に加えることにより達成される。別の実施形態において、アルコール副生成物の除去は、無水酢酸などの有機酸無水物を反応塊に添加することにより達成される。これらの実施形態を組み合わせ、アルコール副生成物の除去をさらに増大させ、さらに収率を改善することができる。

40

【0033】

有機酸無水物は、同じ酸素原子に結合した 2 つのアシル基、アシルーOーアシルからなる化合物である。それぞれ同一および異なるアシル基を有する対称無水物および混合無水物が本明細書において企図される。有機酸無水物は、無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、酢酸プロピオン酸無水物、および酢酸酪酸無水物からなる群から選択され得るが、好ましくは無水酢酸である。

50

【0034】

オルトギ酸トリアルキルは、直鎖または分岐鎖のC1～C5トリアルキルのオルトギ酸エステルであり得て、その場合、Rは直鎖または分岐鎖のC1～C5アルキルであり得る。オルトギ酸トリアルキルは、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルトギ酸トリプロピル、オルトギ酸トリブチル、およびオルトギ酸トリペンチルからなる群から選択され得る。

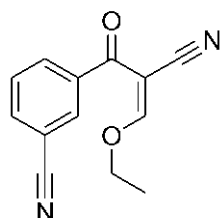
【0035】

オルトギ酸トリアルキルはオルトギ酸トリエチルであり得るが、その場合、式Aは化合物2である。

【0036】

10

【化8】



2

20

(3-[2-シアノ-2-(エトキシメチリデン)アセチル]ベンゾニトリル)

【0037】

オルトギ酸トリエチルなどのオルトギ酸トリアルキルと化合物1との反応は、エタノールなどのアルコールを副生成物として生成し得る。この反応において、エタノールは、揮発性が高く、トルエンおよびシクロヘキサンなどの特定の溶媒と共沸混合物を形成し、それが、その排除および式Aの化合物の精製を促進するので、好ましい副生成物である。オルトギ酸トリエチルを使用することで、従来のプロセスに比べて収率が改善される。

【0038】

さらに、オルトギ酸トリエチルは、その後の化合物2と化合物3との環化が、重要なピラゾール中間化合物5および副生成物としてのエタノールを生じるので、好ましい試薬である。エタノールは、揮発性が高く、その排除および化合物5の精製を促進するので、好ましい副生成物である。化合物2を使用することで、従来のプロセスと比べて収率が改善される。エタノールは、万一の生成物汚染の場合に許容できる毒物学的プロファイルも有する。

30

【0039】

非プロトン性溶媒は、水素結合供与体ではない溶媒である。非プロトン性溶媒は、トルエン、シクロヘキサン、およびキシレンからなる群から選択され得る。オルトギ酸トリエチルなどのオルトギ酸トリアルキルと化合物1との反応は、エタノールなどのアルコールを副生成物として生成し得る。非プロトン性溶媒は、好ましくは、アルコール副生成物と共沸混合物を形成する。これにより、アルコール副生成物の排除および式Aの化合物の精製が促進される。アルコール副生成物が反応に使用されるオルトギ酸トリアルキルから予測できるので、例えばオルトギ酸トリエチルはエタノールを副生成物アルコールとして生成し得るので、当業者は、副生成物アルコールと共沸混合物を形成する適切な非プロトン性溶媒を選択できるであろう。好ましくは、特にオルトギ酸トリエチルが使用される場合、非プロトン性溶媒はトルエンまたはシクロヘキサンである。トルエンおよびシクロヘキサンがエタノールと共沸混合物を形成することは公知である。発明者らは、共沸混合物の形成が、エタノールの排除および化合物2の精製を促進することを見いだした。さらに、アルコール副生成物の除去は、化合物2への反応変換を促進する。好ましくは、非プロトン性溶媒はトルエンである。

40

50

【0040】

反応塊を蒸留するステップは、反応塊を、約60℃～約130℃で、約500ミリバール～約1バールなどの真空下で蒸留することを含み得る。好ましくは、反応塊は、約105℃で、約800～約900ミリバールで蒸留される。当業者が蒸留の適切な条件を選択できることおよび本発明における蒸留が還流を含むことが認識されるであろう。

【0041】

本明細書で使用される場合、貧溶媒は、式Aの化合物が不溶性または、例えば5重量%未満、もしくは1重量%未満、もしくはさらには0.1重量%未満の溶解度の難溶性である溶媒である。当業者が所与の式Aの化合物に対して適切な貧溶媒を選択できることが認識されるであろう。貧溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、およびこれらの蒸留分画からなる群から選択され得るが、文脈により他の意味が要求されない限り、その全異性体が本発明の範囲内にあるものとする。好ましくは、貧溶媒はn-ヘプタンである。

10

【0042】

本発明によると、生成物は上述の方法により得ることができる。

【0043】

本発明によると、化合物2、3-[2-シアノ-2-(エトキシメチリデン)アセチル]ベンゾニトリルまたはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0044】

本発明は、上記方法により得られる生成物または化合物2の、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における中間化合物としての使用をさらに提供する。

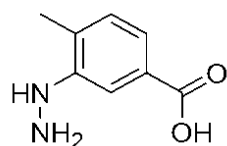
20

【0045】

本発明によると、化合物3

【0046】

【化9】



3

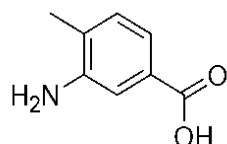
30

またはその塩もしくは溶媒和物は、以下のステップ

a) 化合物4を無機酸と混合するステップ；

【0047】

【化10】



4

40

b) 亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を反応塊に加えて、ジアゾニウム塩を形成するステップ；

c) 硫黄含有還元剤を反応塊に加えて、ヒドラジルサルファイト錯体などのヒドラジル硫黄錯体を形成するステップ；

d) ヒドラジル硫黄錯体を加水分解して、化合物3を得るステップ；および

e) 任意選択で化合物3またはその塩もしくは溶媒和物を単離するステップ

50

を含む方法により製造することができる。

【0048】

化合物3は、反応塊から単離され得る。例えば、粗生成物を精製して、純粋な形態の化合物3を製造でき、それを、以下で詳述される式Aの化合物と化合物3との反応に使用できる。

【0049】

一実施形態において、化合物3を単離するステップは、化合物3を濾過すること、濾液を水で洗浄すること、および任意選択で濾液を乾燥させることを含む。

【0050】

濾過の方法は当業者に公知である。例示的な方法には、濾過乾燥装置、遠心分離濾過、および膜濾過がある。

10

【0051】

本発明によると、化合物4を化合物3に変換するには、亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を使用してジアゾニウム塩を形成し、それに続いて、ジアゾニウム塩の硫黄含有還元剤によるその後の還元により、ヒドラジルサルファイト錯体などのヒドラジル硫黄錯体を形成する。ヒドラジル硫黄錯体の加水分解により化合物3が得られる。化合物3は、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における重要な中間化合物である。化合物3を製造する以前に利用可能であった方法は、複雑で費用がかかりすぎるため、規模拡大には好適でないことがわかった。したがって、商業規模に好適である、化合物3を製造する方法を提供する、まだ満たされていない必要性がある。

20

【0052】

亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸塩および亜硝酸アルキルなどの有機亜硝酸エステル誘導体は、商業規模での使用に好適である。亜硝酸塩は容易に利用可能な試薬であり、万一の最終生成物汚染の場合に許容できる毒物学的プロファイルを有する。

【0053】

トリフェニルホスフィンを利用するものなど、アニリン誘導体をヒドラジン誘導体に変換するいくつかの従来の方法は、それらのプロセスの廃水流の取扱いの複雑さのために商業規模には好適でない。例えば、富栄養化など、リン含有廃水の負の効果は詳細に記録されている。本発明は、化合物3の製造にリン含有試薬の使用を必要としない方法を提供することにより、この問題を解決する。

30

【0054】

本発明者らは、アニリン誘導体をヒドラジン誘導体に変換する従来の方法が、許容できるほど純粋な生成物を製造するのに複雑な単離および精製ステップを必要とすることも見いだした。これらの非効率さは、所望の生成物の収率を低下させると考えられる。亜硫酸ナトリウムなどの硫黄含有還元剤、および亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を使用すると、化合物3を簡単に合成でき、ここで生じる廃水流は商業規模で管理可能である。さらに、本発明による方法で生成する副生成物は効率的に除去され、その結果高純度の生成物が得られることがわかった。

【0055】

40

化合物3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの従来合成において、塩化第一スズが、化合物4の化合物3への変換に使用された。しかし、塩化第一スズの使用は、許容できる生成物を提供するには除去しなければならないスズ含有不純物による汚染をもたらすことがわかった。スズ含有不純物の除去は、シリカゲルでの濾過を含むいくつかの方法により実施できる。しかし、追加の精製ステップが生成物の収率を低下させることがわかった。現在特許請求される方法は、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの全体的な合成からの塩化第一スズの排除を可能にし、それにより、スズ含有不純物が最終生成物を汚染するリスクを無くす。汚染低減および生成物の安全性改善の点での利点に加えて、現在特許請求

50

される方法は、例えば従来の合成に使用された追加の精製ステップによる生成物喪失の減少による収率改善を可能にする。

【0056】

化合物 3 またはその塩もしくは溶媒和物は、以下のステップ

- a) 化合物 4 を無機酸と混合するステップ；
 - b) 任意選択で反応塊を、好ましくは約 10 °C 未満に冷却するステップ；
 - c) 亜硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体を反応塊に加えて、ジアゾニウム塩を、好ましくは約 10 °C 未満の温度で形成するステップ；
 - d) 硫黄含有還元剤を反応塊に、好ましくは約 10 °C 未満の温度で加えるステップ；
 - e) 任意選択で反応塊を、好ましくは約 50 °C より高温に、より好ましくは約 60 °C に加熱するステップ；
 - f) 任意選択で反応塊を、約 60 °C より高温に、好ましくは約 80 °C にさらに加熱するステップ；
 - g) 好ましくは無機酸を反応塊に加えることにより、ヒドラジル硫黄錯体を加水分解して、化合物 3 を得るステップ；
 - h) 任意選択で反応塊を、好ましくは約 30 °C 未満に、好ましくは約 20 ~ 約 30 °C に、より好ましくは約 25 °C に冷却するステップ；
 - i) 任意選択で反応塊の pH を、約 5 ~ 約 7、好ましくは約 5.6 ~ 約 5.8 に調整するステップ；
 - j) 任意選択で化合物 3 を濾過するステップ；
 - k) 任意選択で濾液を水で洗浄するステップ；
 - l) 任意選択で濾液を乾燥させるステップ；
 - m) 任意選択で乾燥させた濾液を水に再スラリー化（混合）するステップ；
 - n) 任意選択で化合物 3 を単離するステップ；
 - o) 任意選択で化合物 3 を水で洗浄するステップ；および
 - p) 任意選択で化合物 3 を乾燥させるステップ
- の 1 つもしくは複数または全てを含む方法により製造することができる。

【0057】

無機酸は、HCl、H₂SO₄、HNO₃、H₃PO₄、HBF₄、および HBr からなる群から選択され得る。好ましくは、無機酸は HCl である。

【0058】

反応において、化合物 4 は、ニトライト源と反応して、ジアゾニウム塩が形成される。ニトライト源は、硝酸塩または有機亜硝酸エステル誘導体である。

【0059】

亜硝酸塩は、アルカリ金属亜硝酸塩、アルカリ土類金属亜硝酸塩、および亜硝酸銀からなる群から選択され得る。例示的なアルカリ金属亜硝酸塩として、亜硝酸リチウム、亜硝酸ナトリウム、および亜硝酸カリウムが挙げられる。例示的なアルカリ土類金属亜硝酸塩として、亜硝酸マグネシウムおよび亜硝酸カルシウムが挙げられる。

【0060】

有機亜硝酸エステル誘導体は、式 R-ONO を有する有機化合物である。有機亜硝酸エステル誘導体は、直鎖または分岐鎖の C1 ~ C5 亜硝酸エステルなどの亜硝酸アルキルであり得る。有機亜硝酸エステル誘導体は、亜硝酸エチル、亜硝酸プロピル、亜硝酸ブチル、および亜硝酸ペンチルからなる群から選択され得る。

【0061】

好ましくは、ニトライト源は亜硝酸ナトリウムである。

【0062】

硫黄含有還元剤は、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、および亜ジチオン酸塩からなる群から選択され得る。例示的な亜硫酸塩として、アルカリ金属亜硫酸塩、例えば亜硫酸リチウム、亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸カリウム；アルカリ土類金属亜硫酸塩、例えば亜硫酸マグネシウムおよび亜硫酸カルシウム；ならびに亜硫酸銀が挙げられる。例示的な亜硫酸水

素塩として、アルカリ金属亜硫酸水素塩、例えば亜硫酸水素ナトリウムおよび亜硫酸水素カリウム；ならびにアルカリ土類金属亜硫酸水素塩、例えば亜硫酸水素カルシウムが挙げられる。例示的な亜ジチオン酸塩は亜ジチオン酸ナトリウムである。

【0063】

好ましくは、硫黄含有還元剤は亜硫酸ナトリウムである。

【0064】

一実施形態において、ヒドラジル硫黄錯体を加水分解して化合物3を得た後、反応塊のpHは、約5～約7、好ましくは約5.6～約5.8に調整される。理論により拘束されることは望まないが、このステップが特定の望ましくない塩副生成物の生成をなくし、より高い純度の生成物をもたらすと考えられる。

10

【0065】

一実施形態において、硫黄含有還元剤を反応塊に加えた後、反応塊は、好ましくは、約50℃より高温に、より好ましくは約60℃に加熱される。反応塊は、その後に、約60℃より高温に、好ましくは約80℃にさらに加熱され得る。反応塊は、その後に、好ましくは約30℃未満に、好ましくは約20～約30℃に、より好ましくは約25℃に冷却され得る。反応塊のpHが調整される前など化合物3が単離される前に、反応塊を約20～約30℃に冷却することが、生成物の純度改善につながるが見いだされた。理論により拘束されることは望まないが、このステップが、特定の望ましくない塩副生成物の生成をなくし、より高い純度の生成物をもたらすと考えられる。

【0066】

20

一実施形態において、粗製の濾液が水に再スラリー化（混合）され、次いで化合物3が単離され、水で洗浄され、任意選択で乾燥される。この実施形態において、化合物3を単離するステップは、化合物3を濾過することを含み得る。本発明者らは、この追加の処理ステップが、塩副生成物などの不純物の除去を著しく改善し、より高い純度の生成物をもたらすことを見いだした。

【0067】

本発明によると、生成物は上述の方法により得ることができる。

【0068】

本発明は、上記方法により得られる生成物の、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における中間化合物としての使用をさらに提供する。

30

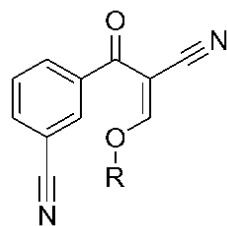
【0069】

本発明によると、化合物は、以下のステップ

a) 式Aの化合物を

【0070】

【化11】



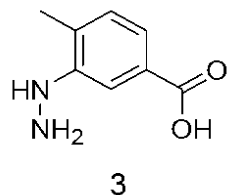
式A

40

化合物3

【0071】

【化 1 2】

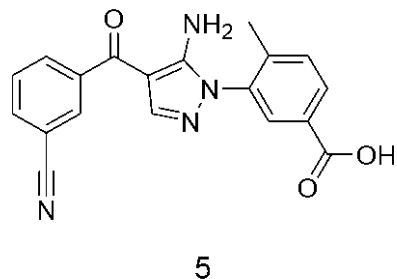


と反応させて、化合物 5

【0 0 7 2】

10

【化 1 3】



20

またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップ

を含む方法により製造することができ、R は、直鎖または分岐鎖の C 1 ～ C 5 アルキルである。

【0 0 7 3】

方法は、以下のステップ

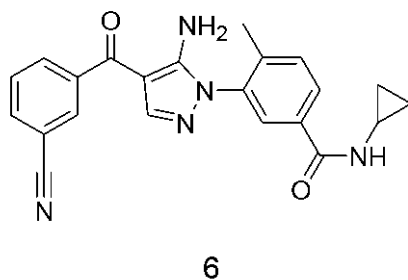
b) 化合物 5 またはその塩もしくは溶媒和物を単離するステップ；および

c) 化合物 5 をシクロプロピルアミンと反応させて、化合物 6 またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップ

【0 0 7 4】

【化 1 4】

30



(3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-
メチルベンズアミド)

40

の一方または両方をさらに含み得る。

【0 0 7 5】

一実施形態において、化合物 5 を単離するステップは、化合物 5 を濾過すること、濾液を水で洗浄すること、および濾液を乾燥させることを含む。化合物 5 を単離するステップは、濾液を水で洗浄した後に濾液をメタノールで洗浄することをさらに含み得る。

【0 0 7 6】

式 A の化合物はどのような源由来でもよい。例えば、物質は、前の反応から得られた粗生成物であり得るか、または物質は、商業的に得られたか、もしくは前の反応から得られ

50

た粗生成物を精製することによる純粋な生成物であり得る。粗生成物と純粋な生成物の混合物も企図される。例えば、式 A の源は、上述の化合物 1 とオルトギ酸トリアルキルとの反応から得られた粗生成物であり得るか、または源は純粋な形態の式 A であり得る。当業者が、さらなる反応での使用のために、例えばワンポット合成またはテレスコーピング合成での使用のために、前の反応の粗生成物を得る適切な手段を知っていることが認識されるであろう。

【0077】

化合物 3 の源は純粋な形態の化合物 3 であり得る。一実施形態において、化合物 3 の源は、カールフィッシャー滴定により測定して 1 %未満の含水量を有する。化合物 3 の源は、商業的にも、前の反応、例えば上述の化合物 4 の化合物 3 への変換から得られた粗生成物を精製することによっても得られ得る。当業者が、さらなる反応での使用に好適であるように粗生成物を精製するための適切な手段を知っていることが認識されるであろう。

10

【0078】

本発明によると、化合物 5 は、式 A の化合物を化合物 3 と反応させることにより製造される。化合物 5 は、3-〔5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル〕-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの製造における重要な中間化合物である。

【0079】

式 A の化合物と化合物 3 との環化は、重要なピラゾール中間化合物 5 およびアルコール副生成物を製造する。国際公開第 2005/009973 号パンフレットに開示されているものなど、化合物 5 に類似したピラゾールを得る従来のプロセスは、アニリンなどの有害な副生成物を生じることがわかった。式 A の化合物と化合物 3 との反応ではアルコールが脱離し、これは安全性の点で好ましい副生成物である。

20

【0080】

化合物 5 に類似したピラゾールを得る従来のプロセスのさらなる問題は、環化反応の制御である。国際公開第 2005/009973 号パンフレットに開示された、ピラゾールを製造する環化反応は、シャープな発熱反応プロファイルを含むことがわかっており、そのため、その反応は商業規模製造には不適になり得る。本発明は、制御が簡単でありシャープな発熱反応プロファイルと関連する安全性の問題を回避する、より緩徐な速度の反応を提供することによりこの問題を解決する。さらに、より緩徐な反応速度は、反応の制御を増大させ、不純物の製造を減少させるので望ましい。

30

【0081】

したがって、現在特許請求される方法は、商業規模での、重要な中間化合物 5 および 3-〔5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル〕-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの安全な製造を可能にする。

【0082】

一実施形態において、R は C_2H_5 であり得て、その場合、式 A は、化合物 2、3-〔2-シアノ-2-(エトキシメチリデン)アセチル〕ベンゾニトリルである。

【0083】

化合物 2 は、化合物 2 と化合物 3 との環化が重要なピラゾール中間化合物 5 および副生成物としてのエタノールを生じるので、好ましい試薬である。エタノールは、揮発性が高く、その排除および中間化合物 5 の精製を促進するので、好ましい副生成物である。理論により拘束されることは望まないが、化合物 2 を使用することで、従来のプロセスと比べて収率が改善されると考えられている。エタノールは、万一の生成物汚染の場合に許容できる毒物学的プロファイルも有する。

40

【0084】

化合物 5 は、以下のステップ

a) 式 A の化合物を、任意選択で無水条件下、任意選択で約 90 °C より高温、好ましくは約 105 °C で、極性非プロトン性溶媒中で化合物 3 に加えて、化合物 5 またはその塩もしくは溶媒和物を得るステップ；

50

- b) 任意選択で反応塊を、好ましくは約 70 °C 未満に、より好ましくは約 60 °C に冷却するステップ；
 - c) 任意選択で水を反応塊に加えるステップ；
 - d) 任意選択で反応塊を、好ましくは約 30 °C 未満に、より好ましくは約 20 °C に、さらに冷却するステップ；
 - e) 任意選択で化合物 5 を濾過するステップ；
 - f) 任意選択で濾液を水で洗浄するステップ；
 - g) 任意選択で濾液をメタノールで洗浄するステップ；および
 - h) 任意選択で濾液を乾燥させるステップ
- の 1 つもしくは複数または全てを含む方法により製造することができ、R は、直鎖または分岐鎖の C1 ~ C5 アルキルである。

10

【0085】

方法は、化合物 5 をシクロプロピルアミンと反応させて、化合物 6 を得るステップをさらに含み得る。化合物 5 をシクロプロピルアミンと反応させて、化合物 6 を得ることは、以下のステップ

- a) 化合物 5 を極性非プロトン性溶媒に加えるステップ；
 - b) 上記反応塊を、好ましくは約 30 °C より高温に、より好ましくは約 40 °C に加熱するステップ；
 - c) 任意選択でカップリング試薬を極性非プロトン性溶媒に加えるステップ；
 - d) 任意選択で反応容器をパージして、好ましくは CO₂ を除去するステップ；
 - e) シクロプロピルアミンを反応塊に加えるステップ；
 - f) 反応塊を維持して、化合物 6 を得るステップ；
 - g) 任意選択で好ましくは約 30 °C 未満に、より好ましくは約 25 °C に冷却するステップ；
 - h) 任意選択で水を反応塊に加えるステップ；
 - i) 任意選択で化合物 6 を濾過するステップ；
 - j) 任意選択で濾液を水で洗浄するステップ；および
 - k) 任意選択で濾液を乾燥させるステップ
- の 1 つもしくは複数または全てを含み得る。

20

【0086】

一実施形態において上述のステップ (i) ~ (k) を含む化合物 6 の単離の後に、化合物 6 を、その後に、極性非プロトン性溶媒／水再結晶化により再結晶化することができる。本発明者らは、この再結晶化ステップが、最終生成物の製品品質により高い一貫性 (consistency) を与えることを見いだした。

30

【0087】

式 A と化合物 3 の反応およびその後の化合物 5 の化合物 6 への変換において、極性非プロトン性溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、および N-メチル-2-ピロリドンからなる群から選択され得る。好ましくは、極性非プロトン性溶媒はジメチルスルホキシドである。ジメチルスルホキシドは、容易に利用可能であり、商業規模での使用に特に好適である。

40

【0088】

一実施形態において、使用され得るカップリング剤は、CDI、HOBT、および HATU からなる群から選択され、好ましくは CDI である。CDI を使用する反応の原子エコノミーは、異なるカップリング剤を使用する類似の反応より著しく高い。さらに、CDI は、容易に利用可能であり、商業規模での使用に特に好適である。

【0089】

本発明によると、生成物は、上述の方法により得ることができる。

【0090】

本発明によると、化合物 5、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-1H-ピラゾール-1-イル]-4-メチル安息香酸またはその塩もしくは溶媒和物が提供さ

50

れる。

【0091】

本発明は、上記方法により得られる生成物または化合物5の、3-[5-アミノ-4-(3-シアノベンゾイル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成における中間化合物としての使用をさらに提供する。

【0092】

ここで、以下の実施例を参照して本発明をさらに説明するが、添付の特許請求の範囲を説明するものであり、限定しないものとする。

【実施例】

【0093】

[実施例1]

プロセスを、化合物1(1.0当量)の取入れ(intake)に対して説明する。

【0094】

無水酢酸(2.0当量)を、トルエン(4.5体積)中の3-(シアノアセチル)ベンゾニトリル(化合物1)(1.0当量)の混合物に加え、105℃に加熱した。わずかな還流が得られるまで、圧力を800~900ミリバールにゆっくりと減少させた。オルトギ酸トリエチル(1.5当量)を、蒸留の間に加えた。反応物を1時間事後攪拌した(post stirred)。反応物を25℃に冷却し、生成物を結晶化させた。n-ヘプタン(5体積)を0.5時間にわたり加えた。反応物を、5℃未満にさらに冷却し、1時間攪拌した。生成物を濾別し、n-ヘプタン(2×2体積)で洗浄し、真空下で乾燥させた。3-[2-シアノ-2-(エトキシメチリデン)アセチル]ベンゾニトリル(化合物2)が、赤色の固体として、収率90%で、98%の純度(HPLC、面積%)で得られた。

【0095】

[実施例2]

プロセスを、化合物4(1.0当量)の取入れに対して説明する。

【0096】

塩酸(30%、3.7当量)を、水(1.5体積)中の3-アミノ-4-メチル安息香酸(化合物4)(1.0当量)の懸濁液に加えた。懸濁液を、10℃未満に冷却し、0.5時間攪拌した。温度を10℃未満に保ちながら、亜硝酸ナトリウム(1.1当量)の水(0.85体積)溶液をゆっくりと加えた。反応物を0.5時間事後攪拌した。水(10体積)中の亜硫酸ナトリウム(4.9当量)の冷却した(5℃未満)懸濁液を、反応混合物に温度を15℃未満に維持して加えた。反応物を1時間事後攪拌した。生じた混合物を60℃に1時間加熱した。塩酸(30%、7.2当量)を加え、混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を25℃に冷却した。水酸化ナトリウム水溶液(33%)を加えた(最終pH:5.6~5.8)。混合物を1時間事後攪拌し、濾過し、水(2×4体積)で洗浄し、真空下で乾燥させると、3-ヒドラジノ-4-メチル安息香酸(化合物3)を、収率63%で、87%の純度(HPLC、w/w%)で得た。

【0097】

フィルターケーキを、25℃の水(6体積)中に1時間再スラリー化した。混合物を濾過し、水(2×4体積)で洗浄し、真空下で乾燥させると、3-ヒドラジノ-4-メチル安息香酸(化合物3)を、収率61%で、96%の純度(HPLC、面積%)で得た。

【0098】

[実施例3]

プロセスを、化合物2(1.0当量)の取入れに対して説明する。

【0099】

3-[2-シアノ-2-(エトキシメチリデン)アセチル]ベンゾニトリル(化合物2)(1.0当量)のジメチルスルホキシド(4体積)溶液を、3-ヒドラジノ-4-メチル安息香酸(化合物3)(1.2当量)の105℃のジメチルスルホキシド(20体積)溶液に1.5時間で加えた。反応物を1時間事後攪拌した。水(24体積)を60℃で1時間にわたり加え、混合物をその後に20℃に冷却した。混合物を1時間事後攪拌し、

10

20

30

40

50

濾過し、水（2 体積）で洗浄し、冷メタノール（5℃未満、2×4 体積）で洗浄し、真空下で乾燥させた。3-〔5-アミノ-4-（3-シアノベンゾイル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-4-メチル安息香酸（化合物5）を、薄黄色の固体として、収率52%で、98%の純度（HPLC、面積%）で得た。

【0100】

[実施例4]

プロセスを、化合物2（1.0当量）の取入れに対して説明する。

【0101】

3-〔2-シアノ-2-（エトキシメチリデン）アセチル〕ベンゾニトリル（化合物2）（1.0当量）のジメチルスルホキシド（4 体積）溶液を、3-ヒドラジノ-4-メチル安息香酸（化合物3）（1.2当量）の105±5℃のジメチルスルホキシド（20 体積）溶液に1.25±0.25時間で加えた。反応物をおよそ1時間事後攪拌した。混合物の温度を60±5℃に調整した。水（24 体積）を、60±5℃の混合物に1±0.25時間の期間にわたり加えた。混合物の温度を20±5℃に調整した。混合物を1.5±0.5時間事後攪拌し、次いで濾過した。濾液を20±5℃の水（2 体積）と混合し、次いで濾過し、真空下で乾燥させた。3-〔5-アミノ-4-（3-シアノベンゾイル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-4-メチル安息香酸（化合物5）を得た。

10

【0102】

[実施例5]

プロセスを、化合物5（1.0当量）の取入れに対して説明する。

20

【0103】

DMSO（5 体積）中の1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（1.3当量）を、40℃のDMSO（5 体積）中の3-〔5-アミノ-4-（3-シアノベンゾイル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-4-メチル安息香酸（化合物5）（1.0当量）の懸濁液に加えた。反応物を1時間事後攪拌した。生じたCO₂を、真空により除去した。DMSO（2 体積）中のシクロプロピルアミン（1.2当量）を、40℃の混合物に1時間で加えた。混合物を25℃に冷却した。水（6 体積）を0.5時間で加えた。結晶が得られなかった場合、水（4 体積）を0.25時間で加えた。混合物を2時間事後攪拌し、濾過し、水（2×1 体積）で洗浄し、真空下で乾燥させた。3-〔5-アミノ-4-（3-シアノベンゾイル）-ピラゾール-1-イル〕-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドを、黄色の固体として、収率91%で、98%の純度（HPLC、面積%）で得た。

30

【0104】

[実施例6]

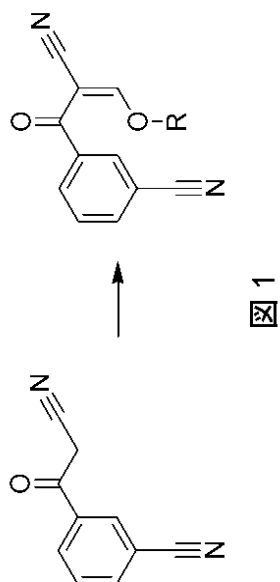
プロセスを、化合物5（1.0当量）の取入れに対して説明する。

【0105】

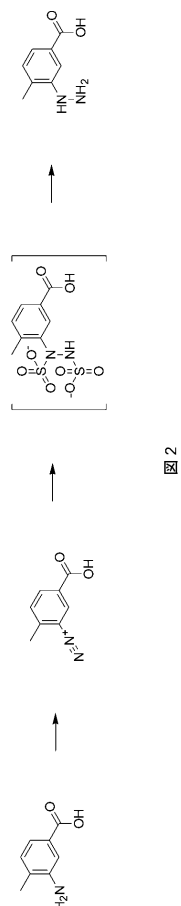
DMSO（6.5 体積）中の3-〔5-アミノ-4-（3-シアノベンゾイル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-4-メチル安息香酸（化合物5）（1.0当量）の懸濁液を、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（1.3当量）の40±5℃のDMSO（5 体積）溶液に、およそ0.5時間の期間にわたり加えた。反応物を1.25±0.25時間事後攪拌した。生じたCO₂を真空により除去した。シクロプロピルアミン（1.2当量）を、40±5℃の混合物に、およそ0.5時間の期間にわたり加えた。反応物を3±1時間事後攪拌した。混合物の温度を、30±5℃に調整した。水（16.8 体積）を1.5±0.5時間で加えた。混合物の温度を、20±5℃に、2.5±0.5時間の期間にわたり調整した。混合物を8時間事後攪拌した。次いで、混合物を濾過し、水（2×5 体積）で洗浄し、真空下で乾燥させた。3-〔5-アミノ-4-（3-シアノベンゾイル）-ピラゾール-1-イル〕-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドを得た。

40

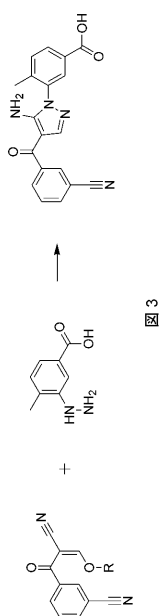
【図 1】



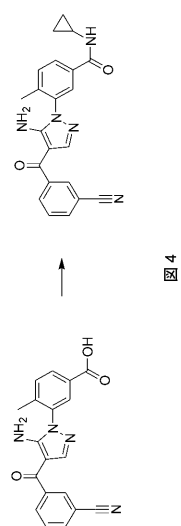
【図 2】



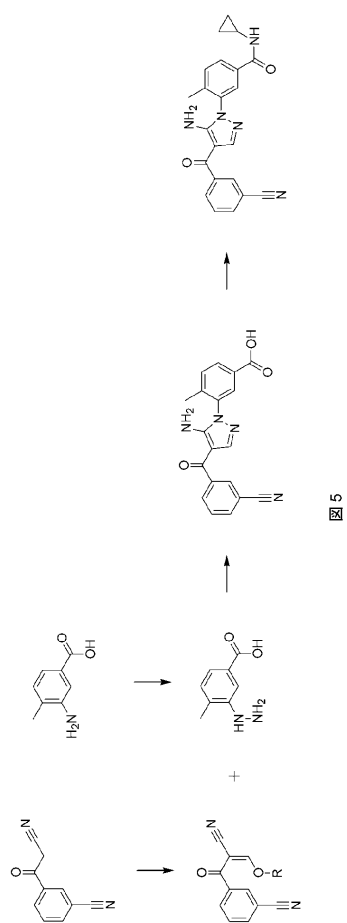
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2019/052719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C241/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
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) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/009973 A1 (TRIAD THERAPEUTICS INC [US]; FRYSZMAN OLGA M [US] ET AL.) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application	14,15
A	scheme 3, p.45;; examples 3,52	1-13
X	WO 2018/059533 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC [CN]) 5 April 2018 (2018-04-05) p.12, example 1, compounds A-1 and A-2	14
A		1-13,15
X	US 2005/256113 A1 (COGAN DEREK [US] ET AL) 17 November 2005 (2005-11-17)	14
A	scheme 1, p.17; example 1	1-13,15
X	US 5 723 483 A (LABEEUW BERNARD [FR] ET AL) 3 March 1998 (1998-03-03) preparation 2.11 col.34	14
A		1-13,15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 October 2019		30/10/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2019/052719

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005009973	A1	03-02-2005	AT 517872 T 15-08-2011
		AU 2004259662 A1 03-02-2005	
		BR P10411825 A 08-08-2006	
		CA 2526455 A1 03-02-2005	
		CN 1832928 A 13-09-2006	
		CY 1111985 T1 04-11-2015	
		CY 1113313 T1 13-04-2016	
		DK 1641764 T3 21-11-2011	
		DK 2298743 T3 26-11-2012	
		EC SP056206 A 19-04-2006	
		EC SP12006206 A 30-03-2012	
		EP 1641764 A1 05-04-2006	
		EP 2298743 A1 23-03-2011	
		ES 2393950 T3 02-01-2013	
		HK 1088895 A1 10-02-2012	
		HK 1149764 A1 21-12-2012	
		HR P20110757 T1 30-11-2011	
		HR P20120900 T1 30-11-2012	
		IL 172182 A 31-07-2014	
		IS 8255 A 23-01-2006	
		IS 9037 A 28-01-2014	
		JP 4838121 B2 14-12-2011	
		JP 2007521278 A 02-08-2007	
		KR 20060024813 A 17-03-2006	
		MA 27888 A1 02-05-2006	
		MX PA05013824 A 28-02-2006	
		MY 158162 A 15-09-2016	
		NO 334947 B1 04-08-2014	
		NZ 544230 A 31-07-2009	
		PT 1641764 E 27-10-2011	
		PT 2298743 E 04-12-2012	
		SI 1641764 T1 30-11-2011	
		SI 2298743 T1 31-12-2012	
		TW 200510328 A 16-03-2005	
		TW 201125854 A 01-08-2011	
		US 2005049288 A1 03-03-2005	
		US 2011071152 A1 24-03-2011	
		US 2012264801 A1 18-10-2012	
		US 2013172352 A1 04-07-2013	
		WO 2005009973 A1 03-02-2005	
WO 2018059533	A1	05-04-2018	NONE
US 2005256113	A1	17-11-2005	CA 2563466 A1 08-12-2005
		EP 1756065 A1 28-02-2007	
		JP 4823218 B2 24-11-2011	
		JP 2007537255 A 20-12-2007	
		US 2005256113 A1 17-11-2005	
		WO 2005115991 A1 08-12-2005	
US 5723483	A	03-03-1998	AR 003940 A1 30-09-1998
		AU 709119 B2 19-08-1999	
		CA 2220827 A1 17-10-1996	
		CN 1184469 A 10-06-1998	
		CZ 292255 B6 13-08-2003	
		EE 9700264 A 15-04-1998	
		EP 0820444 A1 28-01-1998	
		EP 1097921 A1 09-05-2001	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2019/052719

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		FR 2732967 A1	18-10-1996
		HU 9801435 A2	28-10-1998
		IN 185700 B	07-04-2001
		IS 4582 A	09-10-1997
		JP 3061644 B2	10-07-2000
		JP H11504624 A	27-04-1999
		KR 100366118 B1	15-03-2003
		NO 310071 B1	14-05-2001
		NZ 307227 A	28-01-2000
		PL 322723 A1	16-02-1998
		RU 2195455 C2	27-12-2002
		SK 136797 A3	08-07-1998
		TR 199701146 T1	21-02-1998
		TW 411332 B	11-11-2000
		UA 66750 C2	15-06-2004
		US 5723483 A	03-03-1998
		US 5925661 A	20-07-1999
		US 5936123 A	10-08-1999
		US 5939449 A	17-08-1999
		US 5965579 A	12-10-1999
		US 6172239 B1	09-01-2001
		WO 9632382 A1	17-10-1996
		ZA 9602886 B	15-10-1996

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00

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

(72)発明者 リ, ユンジョン
 中華人民共和国 シャンハイ 215537 チャンシュー, チャンシュー エコノミック デベ
 ロップメント ゾーン, リバーサイド インダストリアル パーク, トングリアン ロード 18
 , スズホウ ノバルティス ファーマ テクノロジー カンパニー リミテッド内

(72)発明者 ジアン, シャオビン
 中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ジャンジアン ハイテク パーク, ジ
 ンケ ロード 4218

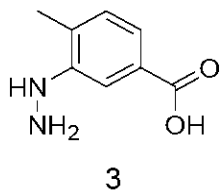
(72)発明者 ロンド, ニエック ヨハネス
 オランダ国 6002エヌエム ヴェールト, フリースヴェンウェグ 1, アルカミ コーポレー
 ション内

(72)発明者 ルイズ, カルメン
 オランダ国 6002エヌエム ヴェールト, フリースヴェンウェグ 1, アルカミ コーポレー
 ション内

(72)発明者 ドーヴェルス, ジェローム
 イギリス国 オーエックス1 5エイチピー オックスフォードシャー オックスフォード, ボア
 ース ヒル, ウートン ビレッジ 75

Fターム(参考) 4C086 AA04 MA01 MA04 NA20 ZA59 ZB07 ZC20 ZC41
 4H006 AA02 AB84 AC59 BC10 BE01 BE02 BE03

【要約の続き】



【化2】

