

(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2013-531636

(P2013-531636A)

(43) 公表日 平成25年8月8日(2013.8.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 5/02 (2006.01)	C O 7 F 5/02 F	4 C O 6 3
C07D 413/10 (2006.01)	C O 7 D 413/10	4 H O 4 8

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

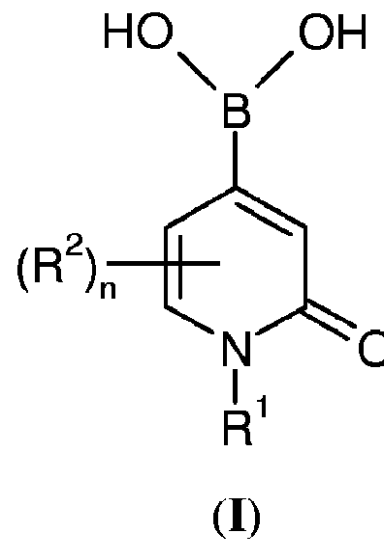
(21) 出願番号	特願2013-512118 (P2013-512118)	(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成23年5月23日 (2011.5.23)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月21日 (2013.1.21)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/037525	(74) 代理人	100131808 弁理士 柳橋 泰雄
(87) 国際公開番号	W02011/149822	(74) 代理人	100119079 弁理士 伊藤 佐保子
(87) 国際公開日	平成23年12月1日 (2011.12.1)		
(31) 優先権主張番号	61/348,384		
(32) 優先日	平成22年5月26日 (2010.5.26)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルボロン酸誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I) [式中、R¹、R²及びnは、本明細書中と同義である] の化合物に関する。本発明はまた、式(I)の化合物の製造方法及び有機合成における試薬としての式(I)の化合物の使用方法に関する。

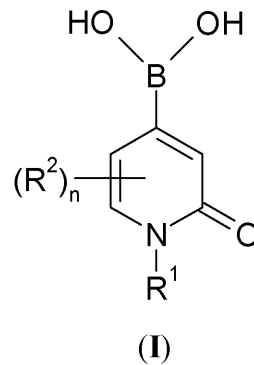


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 6】



10

[式中、

n は、0、1、2 又は 3 であり；

R¹ は、- (C₁ - C₆) アルキル又は - (C₃ - C₆) シクロアルキル (ここで、該 - (C₁ - C₆) アルキル及び - (C₃ - C₆) シクロアルキルは、場合により、- (C₁ - C₆) アルキル、- O (C₁ - C₆) アルキル、ハロ、- NH₂、- NH (C₁ - C₆) アルキル、- N (C₁ - C₆) アルキル)₂、及び - CN から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい) であり；そして

20

各 R² は、- (C₁ - C₆) アルキル、- O (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ、- NH₂、- NH (C₁ - C₆) アルキル、- N (C₁ - C₆) アルキル)₂、及び - CN から独立に選択される] で示される化合物。

【請求項 2】

R¹ が、- (C₁ - C₆) アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、メチルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、- (C₃ - C₆) シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

R¹ が、シクロプロピルである、請求項 1 又は 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

n が、0 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ が、メチルであり、そして n が、0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

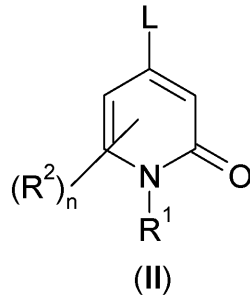
R¹ が、シクロプロピルであり、そして n が、0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II) :

40

【化 7】



10

で示される化合物を式： $R^3 Mg X$ のグリニャール試薬と反応させることにより、第1の中間体を生成すること；

第1の中間体を式： $B(OR^4)_3$ のホウ酸アルキルと反応させることにより、第2の中間体を生成すること；そして

第2の中間体を加水分解することにより、式(I)の化合物(ここで、

R^1 、 R^2 及び n は、式(I)の化合物に関する上記と同義であり；

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に-($C_1 - C_6$)アルキルであり；

L は、ハロ及びトリフルオロメタンスルホニルオキシから選択される脱離基であり；そして

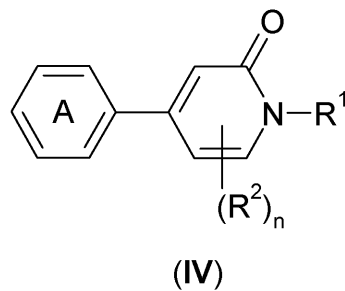
20

X は、クロロ、プロモ、又はヨードである)を生成することを含む方法。

【請求項 10】

式(IV)：

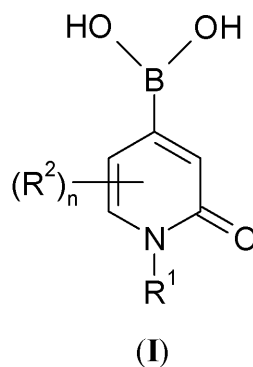
【化 8】



30

で示される化合物、又はその水和物の製造方法であって、式(I)：

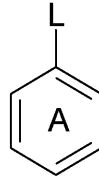
【化 9】



40

で示される化合物を式(III)：

【化 1 0】



(III)

10

で示される化合物と反応させることを含む方法 [式中、

式 (III) の化合物中の環 A は、 C_{6-10} アリール又は 5 ~ 11 員ヘテロアリールであり；

L は、脱離基であり；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

R^1 は、- ($C_1 - C_6$) アルキル又は - ($C_3 - C_6$) シクロアルキル (ここで、- ($C_1 - C_6$) アルキル及び - ($C_3 - C_6$) シクロアルキルは、場合により、- ($C_1 - C_6$) アルキル、- O ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ、- NH_2 、- $NH(C_1 - C_6)$ アルキル、- $N((C_1 - C_6) \text{アルキル})_2$ 、及び - CN から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい) であり；そして

20

各 R^2 は、- ($C_1 - C_6$) アルキル、- O ($C_1 - C_6$) アルキル、- ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ、- NH_2 、- $NH(C_1 - C_6)$ アルキル、- $N((C_1 - C_6) \text{アルキル})_2$ 、及び - CN から独立に選択される]。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の方法であって、

式 (I) の化合物が、1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルボロン酸であり；

式 (III) の化合物が、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンであり；そして

30

式 (IV) の化合物が、(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン、又はその水和物である方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルボロン酸誘導体、これらの化合物の製造方法、及び化学プロセスにおけるこれらの使用に関する。

40

【0002】

発明の背景

Suzuki カップリング反応は、アレーン類 (アリール類及び / 又はヘテロアリール類) をパラジウム触媒の存在下で連結するための効率的なプロセスを与える (例えば、N. Miyaura et al., Synthetic Communications 11: 7, 51- 519 (1981) ; 及び N. Miyaura et al. Chem. Rev. 95: 2457-2483 (1995) を参照のこと)。Suzuki 反応では、ハロアレーンをアレーンボロン酸と Pd 触媒及び塩基の存在下で反応させることにより、ビアレーン産物が生成する。この反応はまた、アレーンボロン酸の代わりにアレーンボロン酸エステルを使用して実施することができる。

【0003】

50

WO2009/074812は、アレーンボロン酸エステル、即ち、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - (1 H) - オンを用いるSuzukiカップリングを記載している。WO2009/017664、WO2009/134400、WO2009/017671、及びWO2010/011314もまた、糖尿病のような代謝疾患を処置するのに有用な化合物を調製するための、ピリジルホウ酸エステルを包含するアレーンホウ酸エステルを用いるSuzukiカップリングを記載している。

【 0 0 0 4 】

WO2009/017664、WO2009/134400、WO2009/017671、及びWO2010/011314は、式：(H O)₂ B - C y² (ここで、C yは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルとして記載される)の試薬を用いるSuzukiカップリング反応を記載している。これらの参考文献はまた、C yが、ピリジン及びオキソ - ピリジンである化合物も記載している。

10

【 0 0 0 5 】

しかし、出願人らは、ピリジンの窒素原子がアルキル又はシクロアルキルにより置換されている、いかなる2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルボロン酸誘導体にも気づいていない。このような化合物は、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン誘導体が、ピリジンの4位でアリール又はヘテロアリール環にカップリングしている化合物を製造するのに有用である。

【 0 0 0 6 】

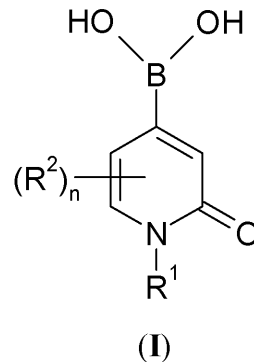
発明の概要

20

最も広い実施態様において、本発明は、式 (I) :

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



30

[式中、

n は、0、1、2又は3であり；

R¹ は、- (C₁ - C₆) アルキル又は - (C₃ - C₆) シクロアルキル (ここで、該 - (C₁ - C₆) アルキル及び - (C₃ - C₆) シクロアルキルは、場合により、- (C₁ - C₆) アルキル、- O (C₁ - C₆) アルキル、ハロ、- NH₂、- NH (C₁ - C₆) アルキル、- N ((C₁ - C₆) アルキル)₂、及び - CN から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい) であり；そして

40

各 R² は、- (C₁ - C₆) アルキル、- O (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ、- NH₂、- NH (C₁ - C₆) アルキル、- N ((C₁ - C₆) アルキル)₂、及び - CN から独立に選択される] で示される 1 - アルキル - 及び 1 - シクロアルキル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルボロン酸誘導体に関する。

【 0 0 0 8 】

1 つの実施態様において、本発明は、R¹ が - (C₁ - C₆) アルキルである、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 0 9 】

50

別の実施態様において、本発明は、 R^1 がメチルである、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 1 0 】

1 つの実施態様において、本発明は、 R^1 が - ($C_3 - C_6$) シクロアルキルである、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 1 1 】

別の実施態様において、本発明は、 R^1 がシクロプロピルである、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 1 2 】

別の実施態様において、本発明は、 n が 0 である、前記実施態様のいずれかに関する。

【 0 0 1 3 】

別の実施態様において、本発明は、 R^1 がメチルであり、そして n が 0 である、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 1 4 】

別の実施態様において、本発明は、 R^1 がシクロプロピルであり、そして n が 0 である、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、式 (I) の化合物の製造方法、及び化学合成における、例えば、Suzuki カップリングにおける試薬としての式 (I) の化合物の使用に関する。

【 0 0 1 6 】

発明の詳細な説明

「 - ($C_1 - C_6$) アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する分岐及び非分岐のアルキル基のことをいう。 - ($C_1 - C_6$) アルキルの例は、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、*sec* - ブチル、イソブチル、*tert* - ブチル、 n - ペンタン、イソペンチル、ネオペンチル、 n - ヘキサン、イソヘキサン (例えば、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 , 3 - ジメチルブチル、及び 2 , 2 - ジメチルブチル) を包含する。当然のことながら、 - ($C_1 - C_6$) アルキル基の任意の化学的に実現可能な炭素原子は、別の基又は部分への結合点であってよい。

【 0 0 1 7 】

「 - ($C_3 - C_6$) シクロアルキル」という用語は、非芳香族 3 ~ 6 員単環式炭素環基のことをいう。 - ($C_3 - C_6$) シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを包含する。

【 0 0 1 8 】

「 C_{6-10} アリール」という用語は、6 ~ 10 個の炭素環原子を含有する芳香族炭化水素環のことをいう。 C_{6-10} アリールという用語は、単環式環及び二環式環 (環の少なくとも一方は芳香族である) を包含する。 C_{6-10} アリールの非限定例は、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルを包含する。

【 0 0 1 9 】

「 5 ~ 11 員ヘテロアリール」という用語は、芳香族 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール又は芳香族 7 ~ 11 員ヘテロアリール二環式環 (環の少なくとも一方は芳香族である) のことをいい、ここでヘテロアリール環は、1 ~ 4 個の N、O 及び S のようなヘテロ原子を含有する。5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環の非限定例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、及びプリニルを包含する。7 ~ 11 員ヘテロアリール二環式ヘテロアリール環の非限定例は、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ - 2 H - キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ [2 , 3 - d] ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルを包含する。

【 0 0 2 0 】

10

20

30

40

50

「アレーン」という用語は、 C_{6-10} アリール又は 5 ~ 11 員ヘテロアリールのことをいう。

【0021】

「ハロアレーン」及び「トリフルオロメタンスルホニルオキシアレーン」という用語は、アレーン炭素環原子に結合した、少なくとも 1 個のハロゲン（ハロアレーン）又はトリフルオロメタンスルホニルオキシアレーン（トリフルオロメタンスルホニルオキシアレーン）を含有する、 C_{6-10} アリール又は 5 ~ 11 員ヘテロアリールのことをいう。当然のことながら、ハロアレーン又はトリフルオロメタンスルホニルオキシアレーンは、WO2009/017664、WO2009/134400、WO2009/017671、及びWO2010/011314に記載されるような大きな分子の一部である部分であってもよい（前記のそれぞれの内容は、その全体が引用例として本明細書に取り込まれる）。

10

【0022】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードのことをいう。

【0023】

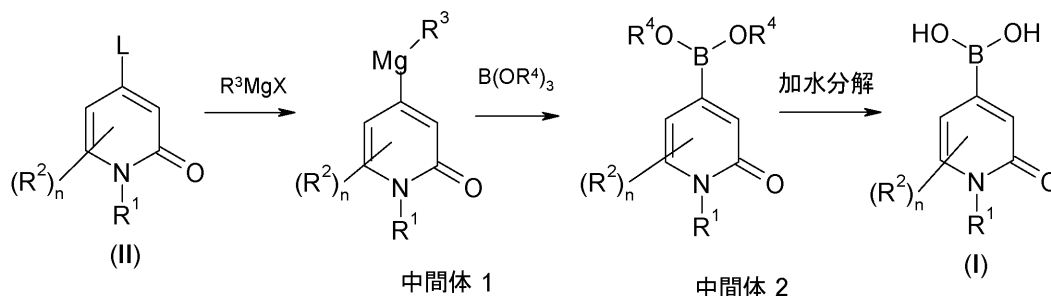
上記のとおり、本発明はまた、式 (I) の化合物及び式 (I) の化合物の製造方法に関する。式 (I) の化合物の非限定的製造方法は、下記のスキーム 1 に描かれている。

【0024】

【化 2】

スキーム 1

20



【0025】

30

したがって、1つの実施態様において、本発明は、スキーム 1 に描かれている式 (I) の化合物の製造方法であって、

式 (II) の化合物をグリニャール試薬と反応させることにより、第 1 の中間体（「中間体 1」）を生成すること；

第 1 の中間体をホウ酸アルキルと反応させることにより、第 2 の中間体（「中間体 2」）を生成すること；そして

第 2 の中間体を加水分解すること（「加水分解工程」）により、式 (I) の化合物（ここで、

R^1 、 R^2 及び n は、式 (I) の化合物に関する上記と同義であり；

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に $-(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

40

L は、ハロ及びトリフルオロメタンスルホニルオキシから選択される脱離基であり；そして

X は、クロロ、プロモ、又はヨードである）を得ることを含む方法に関する。

【0026】

1つの実施態様において、本発明は、 L がプロモである、上記の実施態様における式 (I) の化合物の製造方法に関する。

【0027】

別の実施態様において、本発明は、 n が 0 である、上記の実施態様のいずれかにおける式 (I) の化合物の製造方法に関する。

50

【0028】

別の実施態様において、本発明は、 R^1 がメチル又はシクロプロピルである、上記の実施態様のいずれかにおける式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0029】

別の実施態様において、本発明は、 L がプロモ又はクロロであり； n が0であり、そして R^1 がメチルである、上記の最も広い実施態様に記載される式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0030】

別の実施態様において、本発明は、 L がプロモ又はクロロであり； n が0であり、そして R^1 がシクロプロピルである、上記の最も広い実施態様に記載される式(I)の化合物の製造方法に関する。

10

【0031】

別の実施態様において、本発明は、 R^3 が分岐鎖-($C_1 - C_6$)アルキルである、上記全ての実施態様に記載される式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0032】

別の実施態様において、本発明は、 R^3 がイソプロピルである、上記全ての実施態様に記載される式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0033】

別の実施態様において、本発明は、 R^4 が直鎖-($C_1 - C_6$)アルキルである、上記全ての実施態様に記載される式(I)の化合物の製造方法に関する。

20

【0034】

別の実施態様において、本発明は、 R^4 がメチルである、上記全ての実施態様に記載される式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0035】

スキーム1に描かれているように、グリニヤール試薬の式(I)の化合物との反応により、中間体(1)が生成する。中間体(1)を生成するのに使用されたグリニヤール反応工程は、無水条件下でエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル t -ブチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、及びこれらの組合せなど)中で実施される。このグリニヤール反応工程に好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

30

【0036】

有用なグリニヤール試薬の非限定例は、ハロゲン化アルキルマグネシウム、例えば、塩化イソプロピルマグネシウムを包含する。グリニヤール試薬との反応は、実質的に全てのグリニヤール試薬が式(I)の化合物と反応するのに十分な時間及び温度で実施される。1つの実施態様において、適切な温度は、約-30 ~ 約50 であり；別の実施態様では、約-30 ~ 約0 であり；そして別の実施態様では、約-25 ~ 約0 である。

【0037】

1つの実施態様において、グリニヤール試薬を式(I)の化合物と反応させるのに適切な時間は、約0.25時間~約48時間であり；別の実施態様では、約1時間~約24時間であり；そして別の実施態様では、約1時間~約12時間である。当然のことながら、上記反応時間はまた、グリニヤール試薬を式(I)の化合物と接触させるのに要する時間を包含する。

40

【0038】

中間体(1)のホウ酸アルキルとの反応は、典型的にはホウ酸アルキルを第1の中間体に少量ずつ加えることにより実施される。ホウ酸アルキルは、生のまま(即ち、更に溶媒に溶解することなく)又は溶液として加えることができる。溶液として使用するとき、溶媒は典型的には、グリニヤール試薬の式(II)の化合物との反応中に使用される溶媒と同じである(例えば、エーテル系溶媒)。

【0039】

中間体(1)のホウ酸アルキルとの反応は、実質的に全ての中間体(1)がホウ酸アル

50

キルと反応するのに十分な時間及び温度で実施される。1つの実施態様において、適切な温度は、約 - 30 ~ 約 50 であり；別の実施態様では、約 - 30 ~ 約 0 であり；そして別の実施態様では、約 - 25 ~ 約 0 である。

【0040】

1つの実施態様において、ホウ酸アルキルを中間体(1)と反応させるのに適切な時間は、約 0.25時間~約 48時間であり；別の実施態様では、約 0.5時間~約 24時間であり；そして別の実施態様では、約 0.5時間~約 12時間である。当然のことながら、上記反応時間はまた、ホウ酸アルキルを中間体(1)と接触させるのに要する時間を包含する。

【0041】

次に中間体(2)は、中間体(2)を式(I)の化合物に変換するのに十分な条件下で加水分解する(「加水分解工程」)。この加水分解工程は、酸性、中性又は塩基性条件下で実施することができる。典型的には、この加水分解工程は、酸性条件下で約 0 ~ 約 50 の温度で；更に典型的には約 0 ~ 約 30 の温度で実施される。

【0042】

加水分解後、式(I)の化合物は、当該分野において既知の方法を用いて反応混合物から分離し、精製して、乾燥する。例えば、加水分解工程で生成する式(I)の化合物が固体であるとき、この固体は、濾過又はデカンテーションにより液相から分離することができる。次に固体は、適切な溶媒で洗浄して乾燥することができる。必要に応じて、追加の式(I)の化合物を液相及び/又は溶媒洗浄液から回収してもよい。

【0043】

式(II)の化合物は、市販されているか、又は当該分野において既知の方法により製造することができる(例えば、WO2010043396、WO2010025890、WO2010010157、WO2009134400、WO2009074812、WO2009033703、WO2009033704、WO2008107479、WO2007104783、WO2005007644、WO2006017443、及びこれらに引用された文献を参照のこと)。

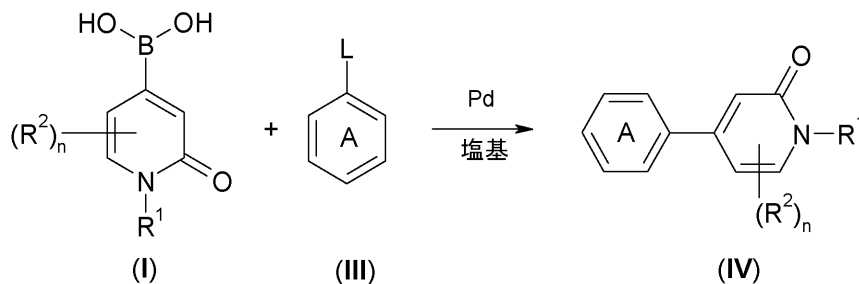
【0044】

上記のとおり、式(I)の化合物は、Suzukiカップリング反応における有用な試薬である。例えば、式(I)の化合物は、ハロアレン又はトリフルオロメタンスルホニルオキシアレンと反応させることにより、以下のスキーム2に描かれているように対応する式(IV)のピリジン-4-イル-2-オキソを生成することができる。

【0045】

【化3】

スキーム2



【0046】

スキーム2に描かれているように、式(I)の化合物は、脱離基Lで置換されたアレンである式(III)の化合物と反応させる。(スキーム2に示されるアレン環は、明確にするために6員環として描かれている。)この反応は、パラジウム触媒(例えば、PdCl₂(dppf))及び塩基(例えば、Na₂CO₃)の存在下で実施されて、式(IV)の化合物を与える。

【0047】

10

20

30

40

50

式(III)の化合物中に描かれている脱離基(L)は、式(I)の化合物のホウ酸部分により置換できる基である。脱離基(L)の非限定例は、ハロ(クロロ、プロモ、又はヨード)及びトリフルオロメタンスルホニルオキシを包含する。好ましい実施態様において、Lは、プロモ又はクロロである。

【0048】

1つの実施態様において、式(III)の化合物は、ハロアレーン又はトリフルオロメタンスルホニルオキシアレーンである。

【0049】

好ましい実施態様において、式(III)の化合物は、WO2009/017664、WO2009/134400、W02009/017671、及びWO2010/011314に開示されている、ハロアレーン又はトリフルオロメタンスルホニルオキシアレーンである。

10

【0050】

スキーム2に描かれているカップリング反応を実施するのに有用なパラジウム触媒の非限定例は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ($Pd(Ph_3)_4$)、酢酸パラジウム($Pd(OAc)_2$)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、パラジウム担持炭、及びこれらの組合せを包含する。

【0051】

1つの実施態様において、本発明は、上記スキーム2に描かれている式(IV)の化合物の製造方法であって、

20

式(III)の化合物を式(I)の化合物とパラジウム触媒及び塩基の存在下で反応させることを含む方法に関する。

【0052】

1つの実施態様において、本発明は、Lがプロモ又はクロロである、上記実施態様に記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

【0053】

別の実施態様において、本発明は、nが0である、上記実施態様のいずれかに記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

【0054】

別の実施態様において、本発明は、 R^1 がメチル又はシクロアルキルである、上記実施態様のいずれかに記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

30

【0055】

別の実施態様において、本発明は、パラジウム触媒が[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体である、上記実施態様のいずれかに記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

【0056】

別の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物が、(S)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン、又はその水和物である、上記実施態様のいずれかに記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

40

【0057】

別の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物が(S)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン-水和物である、上記実施態様のいずれかに記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

【0058】

別の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物が非溶媒和物の形の(S)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンである、上記実施態様のいずれかに記載される式(IV)の化合物の製造方法に関する。

50

【0059】

実施例

以下のHPLC条件は、実施例1で調製される化合物(1)の純度を測定するために使用する：

カラム： Halo C18 (MAC-MOD Analytical, Inc. No. 92814-702, s/n AH072246)。4.6 × 150 mm。粒径 2.7 μm。

移動相 A： 0.05% (v/v) リン酸を含む水。

移動相 B： 0.05% (v/v) リン酸を含むアセトニトリル。

勾配： 7分で5%移動相B ~ 95%移動相B；95%移動相Bで3分間保持。

ランタイム： 10分 + 2分のポストラン。

流量： 1.20 mL/分。

温度： 25。

注入量： 2.0 μl。

UV検出器： 220 nm、帯域幅 8 nm；参照波長 500 nm、帯域幅 100 nm。

10

【0060】

実施例 1

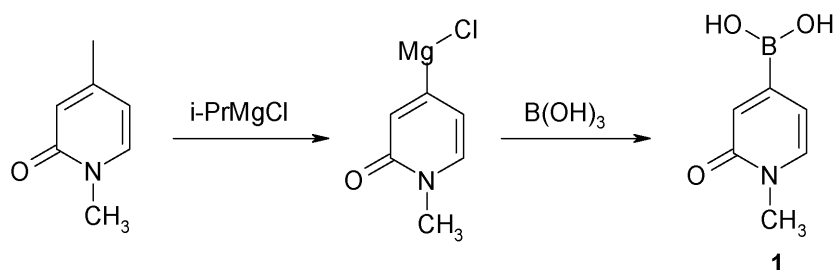
1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルボロン酸(1)の合成。化合物(1)は、スキーム3に描かれ後述される手順を用いて調製する。

【0061】

【化4】

20

スキーム3



30

【0062】

工程 1 .

塩化イソプロピルマグネシウムの溶液 (175 mL、THF中 1.85 M、0.32 mol、1.54 当量) を 500 mL ジャケット付き反応器に窒素雰囲気下で機械的に攪拌しながら仕込む。反応器の内容物を -18 に冷却して、4-プロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (40.0 g、0.21 mol、1.00 当量) の溶液で約 1 時間かけて処理する。添加の速度は、-15 を上回らない反応温度を維持するように制御する。反応器の内容物を -10 に温め、1 時間混合して、20 に温める。

【0063】

工程 2 .

工程 1 からの反応器の内容物を -20 に冷却して、生のホウ酸トリメチル (38 mL、0.36 mol、1.62 当量) で、パッチ温度を -15 以下に保持するのに充分に遅い速度 (約 1 時間) で処理した。次に反応器の内容物を -10 に温め、1 時間混合して、20 に温める。

40

【0064】

工程 3 .

塩酸 (140 mL、2.56 N、0.36 mol、1.70 当量) を約 5 に冷却して、工程 2 からの反応混合物で処理する。添加の速度は、反応温度を 25 未満に維持するのに充分な遅さとする。次に反応器の内容物を 20 で 6 時間混合する。生じる固体を濾過により収集し、酢酸イソプロピル (50 mL) で洗浄して、減圧下で 21 で乾燥することに

50

より、(1)の第1産物を白色の結晶性固体として得る。収量：14.72 g、42%。
純度：HPLC(220nm)により98.9%；¹H NMRにより91.7重量%。

¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 8.37 (brs, 2H), 7.59 (d, J = 6.60 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 (d, J = 6.55 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H)。

MS(ES) m/z = 154 [M+H]⁺。」

【0065】

第2バッチの生成物は、減圧下で濾液の容量を減少させ、酢酸イソプロピル(200mL)を21でこの濃縮溶液に加え、そして生じるスラリーを2時間混合することにより収集する。生じる固体は濾過により収集し、酢酸イソプロピル(50mL)で洗浄して、減圧下で21で乾燥することにより、(1)の第2産物を白色の固体として得る。収量：10.42 g、28%。純度：HPLC(220nm)により98.0%；¹H NMRにより85.6重量%。

【0066】

(1)の両方の産物に基づく総収率：70%。

【0067】

実施例2

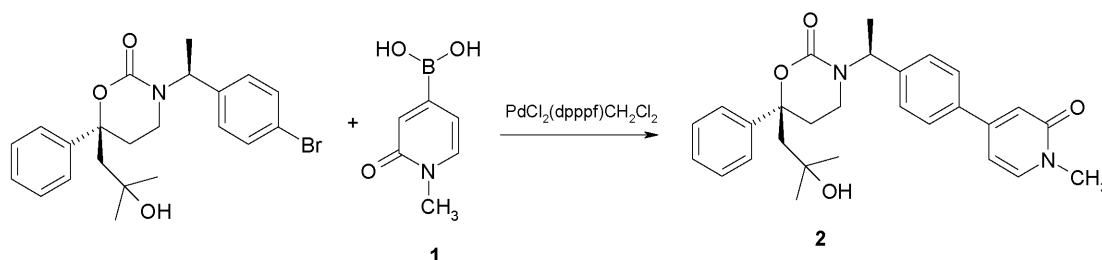
(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン-水合物(2)の合成

化合物(2)は、スキーム4に描かれ後述される手順を用いて調製する。

【0068】

【化5】

スキーム4



【0069】

反応フラスコに(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(19.66 g、45.47 mmol)(WO/2009/017664の実施例588を参照のこと)、化合物(1)(7.65 g、50.02 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体(37.40 mg、0.046 mmol)、炭酸カリウム(18.85 g、136.42 mmol)及び2-プロパノール(100mL)を仕込む。このフラスコを真空にしてアルゴンを3回補充する。反応器の内容物を80に加熱して、約6時間保持するが、この間に化合物(1)を完全に消費する。次に反応器の内容物を2-プロパノール(100mL)中のN-アセチル-L-システイン(0.75 g、4.58 mmol)の溶液で処理して、80で2時間攪拌する。次いで生じる懸濁液を濾過する。(濾過工程の間この懸濁液を50~70で維持する。)次に生じる固体を2-プロパノール(70に予熱した50mL)で濯ぐ。合わせた濾液及び洗浄液を70に加熱し、揮発性物質約150mlが除去されるまで減圧下で維持し、65に冷却して、化合物(2)を加える。生じる懸濁液を60~65で0.5時間攪拌し、約2時間かけて0に冷却して、0で1時間維持する。生じる固体を濾過により収集して、冷2-プロパノール(50mL)で洗浄する。次にこの固体を2-プロパノール(40mL)と水(200mL)との混合液から再結晶することにより、化合物(2)(一水合物

)を白色の固体として得る。収量：19.38 g、BI135541に基づく収率88.2%。純度：98.96重量%。生成物を分析すると、WO/2009/134400 [4 - ヨード - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンを (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンと反応させることによる化合物 (1) の一水和物の合成を記載している] の実施例48、方法2に報告されるデータに一致する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/037525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F5/02 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) C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, 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 2006/017443 A2 (OSI PHARM INC [US]; AHMED SALEH [GB]; BARBA OSCAR [GB]; BLOXHAM JASON) 16 February 2006 (2006-02-16) example 77	1-10
X,P	WO 2010/104830 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; AHMAD SALEEM [US]; WASHBURN WILLIAM N [U] 16 September 2010 (2010-09-16) pages 96-97	1-10
A,P	WO 2011/031979 A1 (CYLENE PHARMACEUTICALS INC [US]; HADDACH MUSTAPHA [US]; RYCKMAN DAVID) 17 March 2011 (2011-03-17)	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 August 2011		Date of mailing of the international search report 05/09/2011
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 Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/037525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006017443 A2	16-02-2006	AR 050365 A1 BR PI0514094 A CA 2575808 A1 EP 1797054 A2 JP 2008508358 A	18-10-2006 27-05-2008 16-02-2006 20-06-2007 21-03-2008
-----	-----	-----	-----
WO 2010104830 A1	16-09-2010	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO 2011031979 A1	17-03-2011	US 2011071115 A1	24-03-2011
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

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

(74)代理人 100135873
弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫

(72)発明者 タン, ブーリン
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、ペーリンガー・インゲルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC54 DD12
4H048 AA01 AA02 AC80 BD70 VA20 VA32 VA75 VB10