

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7578670号
(P7578670)

(45)発行日 令和6年11月6日(2024.11.6)

(24)登録日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類

F I

| | |
|--------------------------|-----------------|
| C 0 7 D 231/14 (2006.01) | C 0 7 D 231/14 |
| C 0 7 D 413/12 (2006.01) | C 0 7 D 413/12 |
| A 6 1 K 31/5377(2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 P 3/00 (2006.01) | A 6 1 P 3/00 |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01) | A 6 1 P 3/04 |

請求項の数 14 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-500840(P2022-500840)
 (86)(22)出願日 令和2年7月9日(2020.7.9)
 (65)公表番号 特表2022-540142(P2022-540142 A)
 (43)公表日 令和4年9月14日(2022.9.14)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2020/069317
 (87)国際公開番号 WO2021/005137
 (87)国際公開日 令和3年1月14日(2021.1.14)
 審査請求日 令和5年4月19日(2023.4.19)
 (31)優先権主張番号 19185640.0
 (32)優先日 令和1年7月11日(2019.7.11)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)
 (31)優先権主張番号 19194896.7
 (32)優先日 令和1年9月2日(2019.9.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 591003013
 エフ・ホフマン - ラ ロシュ アーゲー
 F . HOFFMANN - LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHA
 FT
 スイス・シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼル
 ・グレンツァーヘルストラッセ 1 2 4
 (74)代理人 110001508
 弁理士法人 津国
 (72)発明者 シュプール, ポール
 スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレン
 ツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェ
 ーノオー・エフ・ホフマン - ラ・ロシュ
 ・アーゲー
 (72)発明者 トリュサルディ, レネ

最終頁に続く

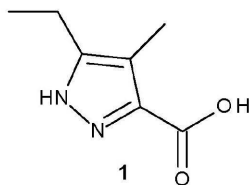
(54)【発明の名称】 置換ピラゾール誘導体の調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を製造するための方法であって、

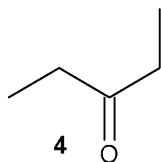
【化1】



10

a) ペンタン - 3 - オン (4) を、

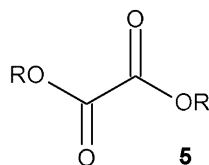
【化2】

塩基の存在下で、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 (式中、RはC₁ ~ C₆)

20

- アルキルまたは $C_6 \sim C_{14}$ - アリールである) と反応させる工程 ;

【化 3】



b) (i) 酸の存在下でヒドラジン水和物、または (i i) ヒドラジン塩を、工程 a) で得られた反応混合物に添加する工程 ;

10

c) アルカリ金属水酸化物の水溶液を、工程 b) で得られた混合物に添加する工程 ; および

d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、酸を添加することによって pH 6 未満に調整する工程 ;

を含むことにより、前記 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を形成し、

工程 a) ~ d) は、いかなる中間体も単離することなく実行される、方法。

【請求項 2】

工程 a) における前記オキサレート 5 がジアルキルオキサレート (式中、R は $C_1 \sim C_6$ - アルキルである) である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

工程 a) における前記オキサレート 5 がジエチルオキサレートである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

工程 a) における前記塩基がナトリウムエトキシドである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

工程 a) が 0 から 25 の間で行われる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

30

工程 b) において、(i) 塩酸および酢酸からなる群から選択される酸、または (i i) ヒドラジン塩酸塩およびヒドラジン酢酸塩からなる群から選択されるヒドラジン塩が使用される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

工程 b) において、ヒドラジン塩酸塩 ($N_2H_4 \cdot HCl$) およびヒドラジン酢酸塩 ($N_2H_4 \cdot CH_3COOH$) からなる群から選択されるヒドラジン塩が、それぞれそのまま、または *in situ* で形成されて使用される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

工程 b) が 0 から 15 の間で行われる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

工程 c) における前記アルカリ金属水酸化物が、LiOH、KOH または NaOH である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

工程 c) における前記アルカリ金属水酸化物が NaOH である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

工程 c) が 0 から 15 の間で行われる、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 2】

工程 d) において、工程 c) で得られた混合物の pH が pH 3 未満に調整される、請求項 1 から 1.1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

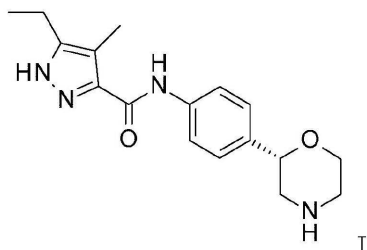
工程 d) において添加される前記酸が塩酸である、請求項 1 から 1.2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1.3 のいずれか一項に記載の方法を使用する、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I)

10

【化 4】



またはその薬学的に許容され得る塩を製造するための方法。

20

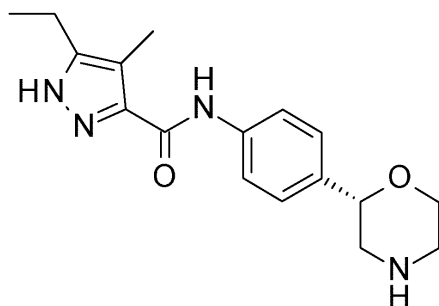
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩を製造するための新規な方法に関する。

【化 1】



30

I

【背景技術】

【0002】

40

式 I の化合物は、うつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、ストレス関連障害、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病、てんかん、片頭痛、高血圧症、薬物乱用、依存症、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費および同化の障害、体温恒常性の障害および機能不全、睡眠および概日リズムの障害、ならびに心血管障害などの様々な疾患および障害の処置に有用な T A A R 1 阻害剤である (P C T 出願 W O 2 0 1 7 1 5 7 8 7 3)。

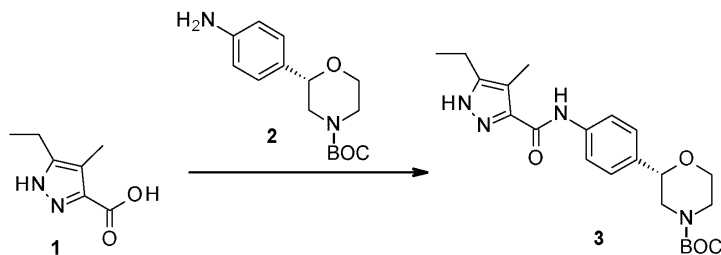
【0003】

W O 2 0 1 7 1 5 7 8 7 3 は、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を (2 S) - 2 - (4 - アミノフェニル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (2) と反応させて、tert - ブチル (2 S) - 2 - [4 - [(5 - エチル - 4 - メ

50

チル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] フェニル] モルホリン - 4 - カルボキシレート (3) を形成することを含み、式 I の化合物を製造するための方法を開示している。

【化 2】



10

【 0 0 0 4】

(2 S) - 2 - (4 - アミノフェニル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (2) は、例えば P C T 出願 W O 2 0 1 5 0 8 6 4 9 5 に記載されているように得ることができる。

【 0 0 0 5】

5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) は、例えば P h i l i p J . S k i n n e r ら、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 2 0 0 7、1 7、5 6 2 0 ~ 5 6 2 3 に記載されているように得ることができる。

【 0 0 0 6】

マーケティングプロダクトの場合、医薬品を大量かつ医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準 (「 G M P 」) に従って製造する必要がある。したがって、高収率で安価で再現性のある合成が最も重要である。

20

【 0 0 0 7】

S k i n n e r らに記載されている 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) の合成は、低収率および高い反応温度などのいくつかの欠点を有し、結局のところ W O 2 0 1 7 1 5 7 8 7 3 に記載されている手順による式 I の化合物の工業規模の合成に影響を及ぼす。

【 0 0 0 8】

したがって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を製造するための新しい方法が必要である。

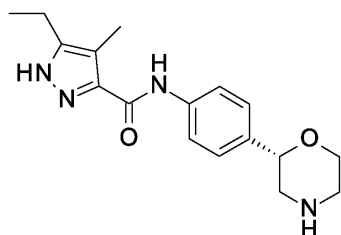
30

【発明の概要】

【 0 0 0 9】

第 1 の態様では、本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩を製造するための方法であって、

【化 3】



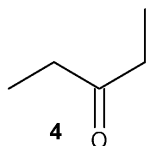
40

I

a) ペンタン - 3 - オン (4) を、

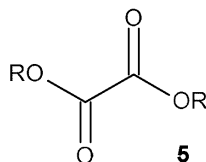
50

【化 4】



塩基の存在下で、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 (式中、R は C₁ ~ C₆ - アルキルまたは C₆ ~ C₁₄ - アリールである) と反応させる工程；

【化 5】



10

b) (i) 酢酸もしくは塩酸などの酸の存在下でヒドラジン水和物、または (ii) ヒドラジン酢酸塩もしくはヒドラジン塩酸塩などのヒドラジン塩を、工程 a) で得られた反応混合物に添加する工程；

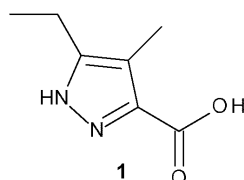
c) アルカリ金属水酸化物の水溶液を、工程 b) で得られた混合物に添加する工程；および

20

d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、酸を添加することによって pH 6 未満に調整する工程；

を含むことにより、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を形成し、

【化 6】

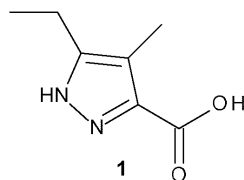


30

工程 a) ~ d) は、いかなる中間体も単離することなく実行される、方法を提供する。

さらなる態様では、本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を製造するための方法であって、

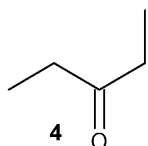
【化 7】



40

a) ペンタン - 3 - オン (4) を、

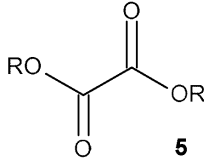
【化 8】



塩基の存在下で、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 (式中、R は C₁ ~ C₆ - アルキルまたは C₆ ~ C₁₄ - アリールである) と反応させる工程；

50

【化 9】



b) (i) 酢酸もしくは塩酸などの酸の存在下でヒドラジン水和物、または(ii) ヒドラジン酢酸塩もしくはヒドラジン塩酸塩などのヒドラジン塩を、工程 a) で得られた反応混合物に添加する工程；

c) アルカリ金属水酸化物の水溶液を、工程 b) で得られた混合物に添加する工程；および

d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、酸を添加することによって pH 6 未満に調整する工程；

を含むことにより、前記 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を形成し、

工程 a) ~ d) は、いかなる中間体も単離することなく実行される、方法を提供する。

【0010】

さらなる態様では、本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩の製造用の、本明細書に記載の 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) の製造に対するワンポット法の使用を提供する。

【0011】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の方法によって得られる、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して記載される特徴、整数、特性、化合物、化学的部分または基は、両立しない場合を除き、本明細書に記載される任意の他の態様、実施形態または実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書 (任意の添付の特許請求の範囲、および要約を含む) に開示された特徴の全て、および/またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の全ては、そのような特徴および/または工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除き、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述のいずれの実施形態の細部にも限定されない。本発明は、本明細書 (任意の添付の特許請求の範囲、および要約を含む) に開示された特徴の任意の新規なものもしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の任意の新規なものもしくは任意の新規な組合せに及ぶ。

【0013】

用語「アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子、例えば 1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子の、一価、直鎖または分岐の飽和炭化水素基 (「C₁₋₆ - アルキル」) を指す。他の実施形態では、アルキル基は、1 ~ 3 個の炭素原子、例えば 1、2、または 3 個の炭素原子を含む。いくつかの非限定的なアルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、2 - プロピル (イソプロピル)、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、および 2, 2 - ジメチルプロピルが挙げられる。特に好ましいが非限定的なアルキルの例は、エチルである。

【0014】

用語「アリール」は、合計 6 ~ 14 環員 (「C₆₋₁₄ - アリール」)、好ましくは、6 ~ 12 環員、より好ましくは 6 ~ 10 環員を有する単環式、二環式、または三環式の炭素

10

20

30

40

50

環式環系であり、系の少なくとも1つの環は芳香族である。好ましいが非限定的なアリーの例は、フェニルである。

【0015】

用語「塩基」は、アルコキシド、ヒドリドまたはジアルキルアザニドなどのクライゼン (Claisen) 縮合での使用に適した塩基を指す。塩基の特定の例は、ナトリウムまたはカリウムメトキシド、ナトリウムまたはカリウムエトキシド、ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、およびナトリウムまたはカリウムヒドリドである。好ましい塩基の例は、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、およびカリウムtert-ブトキシドである。特に好ましい塩基の例は、ナトリウムメトキシドである。

10

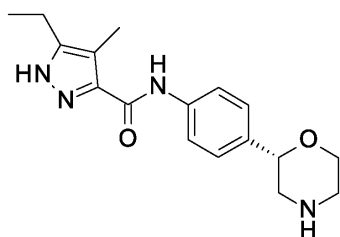
【0016】

用語「酸」は、少なくとも1つの酸性プロトンを有する化合物を指す。特定の非限定的な酸の例は、塩酸および酢酸である。

製造方法

本発明は、5-エチル-4-メチル-N-[4-[(2S)モルホリン-2-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (式I) またはその薬学的に許容される塩を製造するための方法であって、

【化10】

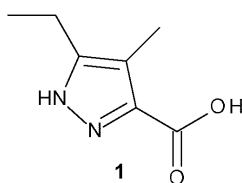


20

I

5-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1) を、

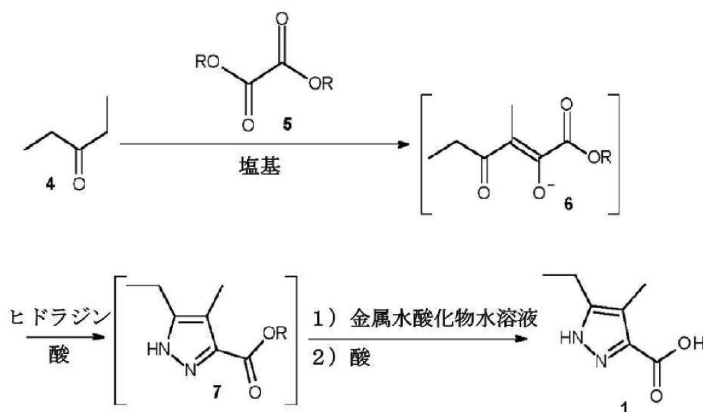
【化11】



30

スキーム1に概説されるように製造するためのワンポット法を含む、方法に関する。

【化12】



40

【0017】

50

スキーム 1

本発明のワンポット法によれば、ペンタン - 3 - オン (4) と、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 (式中、R は $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_6 \sim C_{14}$ - アリールである) との、好ましくはジエチルオキサレートとの、アルカリ金属アルコキシド、特にナトリウムエトキシドなどの塩基の存在下でのクライゼン縮合により中間体 6 が得られ、これを酸の存在下でヒドラジン、より詳細にはヒドラジン塩酸塩またはヒドラジン酢酸塩 (個々の成分から *in situ* でも形成される) などのヒドラジン塩と反応させて、カルボン酸エステル 7 が得られる。続いて、カルボン酸エステル 7 を、LiOH、NaOH または KOH、特に NaOH などのアルカリ金属水酸化物の水溶液を環化工程から得られた反応混合物に直接添加することによってけん化する。5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) は、例えば塩酸水溶液を添加することによって反応混合物を酸性化 (pH 7 未満、特に pH 3 未満、好ましくは pH = 2.0 ~ 2.5) することによって最終的に得られる。

10

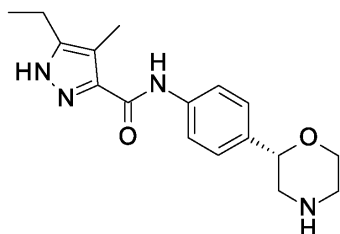
【 0 0 1 8 】

本明細書に記載の 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を製造するためのワンポット法の驚くべき利点の 1 つは、例えば Philip J. Skinner ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007、17、5620 ~ 5623 に開示されている方法よりも高い収率 (すなわち、75% 対 26%) をもたらすことである。

第 1 の態様では、本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩を製造するための方法であって、

20

【 化 1 3 】

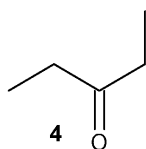


I

30

a) ペンタン - 3 - オン (4) を、

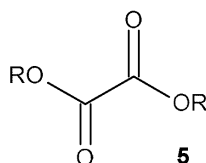
【 化 1 4 】



塩基の存在下で、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 (式中、R は $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_6 \sim C_{14}$ - アリールである) と反応させる工程 ;

40

【 化 1 5 】



b) (i) 酢酸もしくは塩酸などの酸の存在下でヒドラジン水和物、または (i i) ヒドラジン酢酸塩もしくはヒドラジン塩酸塩などのヒドラジン塩を、工程 a) で得られた反

50

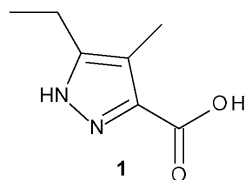
応混合物に添加する工程；

c) アルカリ金属水酸化物の水溶液を、工程 b) で得られた混合物に添加する工程；および

d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、酸を添加することによって pH 6 未満に調整する工程；

を含むことにより、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を形成し、

【化 1 6】

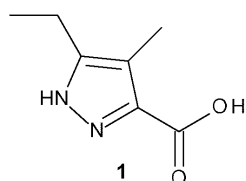


10

工程 a) ~ d) は、いかなる中間体も単離することなく実行される、方法を提供する。

さらなる態様では、本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を製造するための方法であって、

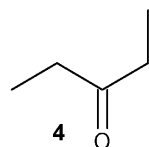
【化 1 7】



20

a) ペンタン - 3 - オン (4) を、

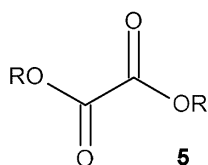
【化 1 8】



30

塩基の存在下で、ジアルキルまたはジアルールオキサレート 5 (式中、R は C₁ ~ C₆ - アルキルまたは C₆ ~ C₁₄ - アリールである) と反応させる工程；

【化 1 9】



40

b) (i) 酢酸もしくは塩酸などの酸の存在下でヒドラジン水和物、または (i i) ヒドラジン酢酸塩もしくはヒドラジン塩酸塩などのヒドラジン塩を、工程 a) で得られた反応混合物に添加する工程；

c) アルカリ金属水酸化物の水溶液を、工程 b) で得られた混合物に添加する工程；および

d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、酸を添加することによって pH 6 未満に調整する工程；

を含むことにより、前記 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を形成し、

工程 a) ~ d) は、いかなる中間体も単離することなく実行される、方法を提供する。

50

【0019】

一実施形態では、工程 a) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して 1 当量を超えるペンタン - 3 - オン (4) を使用する。

【0020】

好ましい実施形態では、工程 a) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 1 当量 ~ 約 2 当量のペンタン - 3 - オン (4) を使用する。

【0021】

特に好ましい実施形態では、工程 a) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 1 当量 ~ 約 1 . 5 当量、例えば約 1 . 2 当量のペンタン - 3 - オン (4) を使用する。

10

【0022】

一実施形態では、本発明の方法の工程 a) におけるオキサレート 5 は、ジアルキルオキサレート (式中、R は C₁ ~ C₆ - アルキルである) である。

【0023】

一実施形態では、本発明の方法の工程 a) におけるオキサレート 5 は、ジエチルオキサレートである。

【0024】

一実施形態では、本発明の方法の工程 a) における塩基は、アルカリ金属アルコキシドである。

【0025】

一実施形態では、本発明の方法の工程 a) における塩基は、ナトリウムエトキシドである。

20

【0026】

一実施形態では、工程 a) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 1 当量 ~ 約 2 当量の塩基を使用する。

【0027】

好ましい実施形態では、工程 a) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 1 当量 ~ 約 1 . 5 当量の塩基を使用する。

【0028】

特に好ましい実施形態では、工程 a) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 1 当量 ~ 約 1 . 1 当量の塩基を使用する。

30

【0029】

一実施形態では、工程 a) は、75 未満、例えば約 0 から約 25 の間で行われる。

【0030】

好ましい実施形態では、工程 a) は、約 0 から約 10 の間で行われる。

【0031】

特に好ましい実施形態では、工程 a) は、約 0 から約 5 の間で行われる。

【0032】

一実施形態では、本発明の方法の工程 b) において、ヒドラジン塩酸塩 (N₂H₄ · HCl) およびヒドラジン酢酸塩 (N₂H₄ · CH₃COOH) からなる群から選択されるヒドラジン塩は、それぞれそのまま、または *in situ* で形成されて使用される。

40

【0033】

好ましい実施形態では、本発明の方法の工程 b) において、ヒドラジン酢酸塩 (N₂H₄ · CH₃COOH) はそのまま、または *in situ* で形成されて使用される。

【0034】

一実施形態では、工程 b) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 0 . 95 当量 ~ 約 1 . 5 当量のヒドラジンまたはヒドラジン塩を使用する。

【0035】

好ましい実施形態では、工程 b) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 0 . 95 当量 ~ 約 1 . 1 当量のヒドラジンまたはヒドラジン塩を使用する。

50

【 0 0 3 6 】

特に好ましい実施形態では、工程 b) において、ジエステル 5 に対して 1 当量未満、例えば約 0 . 9 5 当量のヒドラジンまたはヒドラジン塩を使用する。

【 0 0 3 7 】

いくつかの場合では、工程 b) において、ジエステル 5 に対して 1 当量未満のヒドラジンを使用すると、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) において所望の生成物のヒドラジド誘導体による汚染レベルが有益に低下することが見出された。

【 0 0 3 8 】

一実施形態では、工程 b) は約 5 未満で行われる。

10

【 0 0 3 9 】

好ましい実施形態では、工程 b) は約 0 未満で行われる。

【 0 0 4 0 】

特に好ましい実施形態では、工程 b) は、約 - 1 5 から約 0 の間で行われる。

【 0 0 4 1 】

本発明の方法の一実施形態では、工程 c) におけるアルカリ金属水酸化物は、LiOH、KOH または NaOH である。

【 0 0 4 2 】

本発明の方法の好ましい実施形態では、工程 c) におけるアルカリ金属水酸化物は、NaOH である。

20

【 0 0 4 3 】

一実施形態では、工程 c) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 2 当量 ~ 約 4 当量のアルカリ金属水酸化物を使用する。

【 0 0 4 4 】

好ましい実施形態では、工程 c) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 2 当量 ~ 約 3 当量のアルカリ金属水酸化物を使用する。

【 0 0 4 5 】

特に好ましい実施形態では、工程 c) において、ジアルキルまたはジアリールオキサレート 5 に対して約 2 . 5 当量 ~ 約 2 . 9 当量、例えば約 2 . 8 5 当量のアルカリ金属水酸化物を使用する。

30

【 0 0 4 6 】

一実施形態では、工程 c) は、3 0 未満、例えば約 0 から約 3 0 の間で行われる。

【 0 0 4 7 】

好ましい実施形態では、工程 c) は、約 0 から約 2 0 の間で行われる。

【 0 0 4 8 】

特に好ましい実施形態では、工程 c) は、約 0 から約 1 5 の間で行われる。

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、工程 c) で得られた混合物を高温 (例えば、約 4 0 ~ 約 5 0) で長期間 (例えば、約 1 0 ~ 約 2 0 時間) 攪拌する。

【 0 0 5 0 】

一実施形態では、工程 c) は、pH が約 1 2 . 5 以上、例えば約 1 4 になるまで、工程 b) で得られた混合物にアルカリ金属水酸化物の水溶液を添加することを含む。

40

【 0 0 5 1 】

本発明の方法の一実施形態では、工程 d) において、工程 c) で得られた混合物の pH を約 pH 1 . 5 ~ 約 pH 5 に調整する。

【 0 0 5 2 】

本発明の方法の好ましい実施形態では、工程 d) において、工程 c) で得られた混合物の pH を約 pH 1 . 5 から約 pH 3 の間に調整する。

【 0 0 5 3 】

本発明の方法の特に好ましい実施形態では、工程 d) において、工程 c) で得られた混

50

合物の pH を約 pH 2.0 から約 pH 2.5 の間に調整する。

【0054】

本発明の方法の一実施形態では、工程 d) において添加される酸は塩酸である。

【0055】

一実施形態では、工程 d) における酸は、約 0 ~ 約 60 で添加される。

【0056】

好ましい実施形態では、工程 d) における酸は、約 40 ~ 約 50 で添加される。

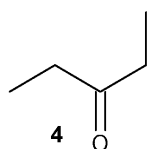
【0057】

特に好ましい実施形態では、工程 d) における酸は、約 45 で添加される。

一実施形態では、本発明は、5-エチル-4-メチル-N-[4-[(2S)モルホリン-2-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(式I)もしくはその薬学的に許容され得る塩を製造するための方法、または本明細書に記載の5-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1)を製造するための方法であって、

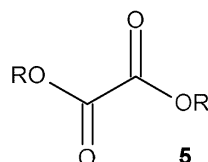
a) ペンタン-3-オン(4、ジアルキルオキサレート5に対して1当量超)を、

【化20】



塩基(約1当量~約2当量)の存在下で、ジアルキルオキサレート5(式中、RはC₁~C₆-アルキル(1.00当量))と、75未満、例えば約0から約25の間で反応させる工程；

【化21】



b) 5に対して約0.95当量~約1.5当量の(i)酢酸もしくは塩酸などの酸の存在下でヒドラジン水和物、または(ii)ヒドラジン酢酸塩もしくはヒドラジン塩酸塩などのヒドラジン塩を、工程a)で得られた反応混合物に約5未満で添加する工程；

c) アルカリ金属水酸化物(5に対して約2当量~約4当量)の水溶液を、工程b)で得られた混合物に約30未満の温度で添加する工程；および

d) 工程c)で得られた混合物のpHを、約0~約60で酸を添加することによって約pH1.5~約pH5に調整する工程；

を含むことにより、5-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1)を形成する、方法を提供する。

【0058】

好ましい実施形態では、本発明は、5-エチル-4-メチル-N-[4-[(2S)モルホリン-2-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(式I)もしくはその薬学的に許容され得る塩を製造するための方法、または本明細書に記載の5-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1)を製造するための方法であって、

a) ペンタン-3-オン(4、5に対して約1当量~約2当量)を、

10

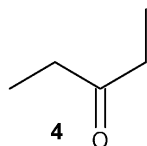
20

30

40

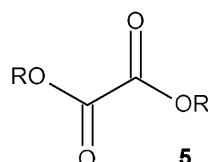
50

【化 2 2】



塩基（約 1 当量～約 1.5 当量）の存在下で、ジアルキルオキサレート 5（式中、R は $C_1 \sim C_6$ -アルキル（1.00 当量））と、約 0 から約 10 の間で反応させる工程（ここで、塩基はアルカリ金属アルコキシドである）；

【化 2 3】



b) 5 に対して約 0.95 当量～約 1.1 当量のヒドラジン塩を、工程 a) で得られた反応混合物に温度を約 0 未満に維持しながら添加する工程（ここで、ヒドラジン塩はヒドラジン塩酸塩 ($N_2H_4 \cdot HCl$) またはヒドラジン酢酸塩 ($N_2H_4 \cdot CH_3COOH$) はそのまま、または *in situ* で形成される）；

c) アルカリ金属水酸化物（5 に対して約 2 当量～約 3 当量）の水溶液を、工程 b) で得られた混合物に約 20 未満の温度で添加する工程（ここで、アルカリ金属水酸化物は、 $LiOH$ 、 KOH 、または $NaOH$ である）；および

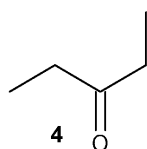
d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、約 0 ～約 6.0 で酸を添加することによって約 pH 1.5 から約 pH 3 の間に調整する工程；

を含むことにより、5-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（1）を形成する、方法を提供する。

特に好ましい実施形態では、本発明は、5-エチル-4-メチル-N-[4-[(2S)モルホリン-2-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（式 I）もしくはその薬学的に許容され得る塩を製造するための方法、または本明細書に記載の 5-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（1）を製造するための方法であって、

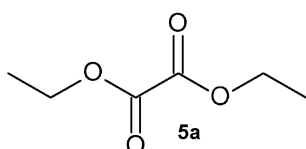
a) ペンタン-3-オン（4、5 に対して約 1 当量～約 1.5 当量、例えば約 1.2 当量）を、

【化 2 4】



ナトリウムエトキシドまたはナトリウムメトキシド、好ましくはナトリウムエトキシド（約 1.0 当量～約 1.1 当量）の存在下で、ジエチルオキサレート 5a（1.00 当量）と約 0 ～約 5 で反応させる工程；

【化 2 5】



10

20

30

40

50

b) 5 に対して 1 当量未満、例えば約 0.95 当量の、そのまままたは *in situ* で形成されたヒドラジン酢酸塩 ($N_2H_4 \cdot CH_3COOH$) を、工程 a) で得られた反応混合物に温度を約 0 未満に維持しながら添加する工程；

c) NaOH の水溶液 (5 に対して約 2.5 当量 ~ 約 2.9 当量、例えば約 2.85 当量) を、工程 b) で得られた混合物に温度を約 0 から約 15 の間で維持しながら添加する工程；および

d) 工程 c) で得られた混合物の pH を、約 4.0 ~ 約 5.0 で塩酸を添加することによって約 pH 2.0 から約 pH 2.5 の間に調整する工程；

を含むことにより、5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を形成する、方法を提供する。

【0059】

さらなる態様では、本発明は、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩の製造用の、本明細書に記載の 5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1) を製造するためのワンポット法の使用を提供する。

【0060】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の方法によって得られる、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

実施例

【0061】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解される。しかしながら、特許請求の範囲は、本実施例の範囲に限定されるものと解釈されるべきではない。

【0062】

特に明記しない限り、全ての反応は保護ガス雰囲気 (例えば、アルゴンまたは窒素) 下で行った。

【0063】

実施例 1

5 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1)

3 - ペンタノン (93.0 g、1.08 mol、1.20 当量) を、20% エタノール性ナトリウムエトキシド (338 g、994 mmol、1.10 当量) 中のジエチルオキサレート (132 g、903 mmol、1.00 当量) の維持された予冷 (-5 ~ 0 °C) 溶液に添加した。ラインをエタノール (50 mL) ですすいだ。この温度で 2 時間攪拌した後、反応混合物を約 -15 °C に冷却し、酢酸 (59.7 g、994 mmol、1.10 当量) 中 40% 水性ヒドラジン (118 g、948 mmol、1.05 当量) の冷 (約 0) 溶液を 2 時間かけて滴加し、反応温度が 0 を超えないようにした。攪拌を 1 時間続けた。内部温度を 0 から 15 の間で維持しながら、50% 水酸化ナトリウム水溶液 (205 g、2.57 mol、2.85 当量) を添加した。溶液を 20 ± 5 で 2 時間、次いで 40 ± 5 で 16 時間攪拌し、透明な溶液を形成した。濃 (37%) 塩酸水溶液 (350 mL、3.68 mol、4.07 当量) を 45 ± 5 で添加し、生じた懸濁液を 0.5 時間攪拌した。有機溶媒の大部分 (約 475 mL のエタノール) を減圧下 45 ± 5 で除去した。水 (475 mL) を添加し、混合物を 45 ± 5 で 1 時間攪拌した。沈殿物をフィルタにかけ、水 (100 mL) で洗浄した。粗生成物を水 (650 mL) に溶解し、50% 水性 NaOH (65 g) の添加によって pH を 7.5 ~ 8 に調整した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、セライト (celite) (25 g) を添加し、結合した不溶性物質を濾過によって除去した。濾過ケーキを水 (150 mL) ですすぎ、回収した濾液を加温し、37% HCl 水溶液 (82 mL) の添加によって pH 2 ~ 2.5 に酸性化しながら 40 ~ 45 で維持した。得られた懸濁液を 40 ~ 45 で 1 時間攪拌し、フィルタにかけ、残渣を水 (200 mL) で洗浄した。生成物を水 (650 mL) 中、35 ~ 40 °C で 1 時間もう一度スラリー化して、最後の微量の残留シュウ酸を溶解によって除去し

10

20

30

40

50

た。濾過、水 (2 0 0 m L) での洗浄、乾燥 (4 5 未満、真空下) の後、表題化合物をオフホワイト色固体として得た (1 0 8 g、収率 7 8 %)。

【 0 0 6 4 】

$C_7H_{10}N_2O_2$ (1 5 4 . 1 7) の元素分析。計算値 : C : 5 4 . 5 4 %、H : 6 . 5 4 %、N : 1 8 . 1 7 % ; 実測値 : C : 5 4 . 7 3、H : 6 . 5 3、N : 1 8 . 3 1 ; 含水量 (カールフィッシャー (K a r l F i s h e r) 滴定) : 0 . 1 % 未満。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

| | | F I | |
|---------|-----------------|---------|-------|
| A 6 1 P | 3/06 (2006.01) | A 6 1 P | 3/06 |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01) | A 6 1 P | 3/10 |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01) | A 6 1 P | 9/00 |
| A 6 1 P | 9/12 (2006.01) | A 6 1 P | 9/12 |
| A 6 1 P | 25/06 (2006.01) | A 6 1 P | 25/06 |
| A 6 1 P | 25/08 (2006.01) | A 6 1 P | 25/08 |
| A 6 1 P | 25/14 (2006.01) | A 6 1 P | 25/14 |
| A 6 1 P | 25/16 (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |
| A 6 1 P | 25/18 (2006.01) | A 6 1 P | 25/18 |
| A 6 1 P | 25/20 (2006.01) | A 6 1 P | 25/20 |
| A 6 1 P | 25/22 (2006.01) | A 6 1 P | 25/22 |
| A 6 1 P | 25/24 (2006.01) | A 6 1 P | 25/24 |
| A 6 1 P | 25/28 (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 |
| A 6 1 P | 25/30 (2006.01) | A 6 1 P | 25/30 |

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

審査官 薄井 慎矢

(56)参考文献 特表 2 0 1 9 - 5 1 2 4 6 9 (J P , A)

Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2007年 , Vol.17 , pp.5620-5623 , Supporting Information (pp.S
1-S16)

Chem. Sci. , 2016年 , Vol.7 , pp.866-880

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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