

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5079809号
(P5079809)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 D 487/04 (2006.01) C O 7 D 487/04 1 4 2

請求項の数 38 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2009-526624 (P2009-526624)	(73) 特許権者	596129215
(86) (22) 出願日	平成19年8月17日 (2007.8.17)		メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2010-502607 (P2010-502607A)		Merck Sharp & Dohme Corp.
(43) 公表日	平成22年1月28日 (2010.1.28)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08889, ホワイトハウス・ステーション, メルク・ドライブ1
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/018305		One Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey 08889, U. S. A
(87) 国際公開番号	W02008/027220		.
(87) 国際公開日	平成20年3月6日 (2008.3.6)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成21年4月23日 (2009.4.23)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/840,648		
(32) 優先日	平成18年8月28日 (2006.8.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/851,951		
(32) 優先日	平成18年10月14日 (2006.10.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

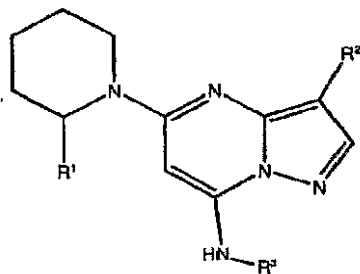
(54) 【発明の名称】 (3-アルキル-5-ピペリジン-1-イル-3,3a-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-アミノ誘導体および中間体の合成のための方法および合成のための中間

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

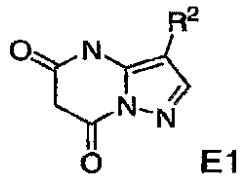
【化51】



式 I,

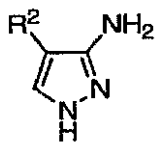
の構造を有するCDK阻害剤化合物を、式E1

【化52】



の構造の中間体化合物をまず、1級アミン、次いで、2級アミンを用いて、順次アミノ化することによって合成するプロセスであって、式中R¹は、構造式(-R^{2a}-OH)の直鎖、分岐、または環状アルキルオキシ官能基であり、R^{2a}は直鎖、分岐、または環状アルキル基であり、R²は直鎖、分岐、または環状アルキル基であり、およびR³はアルキレン-複素環であり、前記プロセスは、5個以下の炭素原子を有するアルコール類およびこれらのアルコール類の2つ以上の混合物から選択された還流反応溶媒中で、式C1

10



の4-アルキル-3-アミノ-ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液を、ピラゾール環上の1位の窒素からプロトンを除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基の存在下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたジアミド化試薬とを反応させることによって式E1の中間体化合物を形成するステップを含み、ここで、前記式C1の化合物の塩の対イオンが、シュウ酸イオン、トシル酸イオン、および塩化物イオンから選択されるプロセス。

20

【請求項2】

前記対イオンが、シュウ酸イオンである請求項1に記載のプロセス。

【請求項3】

R²が、炭素原子数4個以下の直鎖アルキル基である請求項1~2のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【請求項4】

R²が、エチルである請求項3に記載のプロセス。

【請求項5】

前記反応溶媒が、メタノールおよびエタノールから選択される請求項1~3のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項6】

前記反応溶媒がメタノールである請求項5に記載のプロセス。

【請求項7】

前記ルイス塩基が、金属アルコキシド塩基から選択される請求項1~6のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【請求項8】

前記ルイス塩基が、リチウム、ナトリウムおよびカリウムの各アルコキシド塩基から選択される請求項7に記載のプロセス。

【請求項9】

前記ルイス塩基が、ナトリウムエトキシドおよびナトリウムメトキシドから選択される請求項8に記載のプロセス。

【請求項10】

前記ルイス塩基が、ナトリウムメトキシドである請求項9に記載のプロセス。

【請求項11】

R³が、3-アルキレン-ピリジン-N-オキサイドである請求項1~10のいずれか

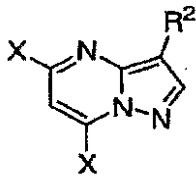
50

一項に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

前記プロセスが、さらに、前記式 E 1 の化合物を反応させ、式 F 1

【化 5 4】



式 F1

10

の構造の化合物を提供するステップを含み、

式中、 R^2 は直鎖、分岐または環状アルキル基であり、「X」は塩素、臭素、ヨウ素、フッ素および構造式 $R^4 - SO_2 -$ を有するスルホニル基から選択され、式中 R^4 はメチルおよびアリールから選択され、前記反応は、

a) アセトニトリル溶液中で式 E 1 の前記化合物を提供するステップと、

b) ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択された選択された塩基の存在下で、ハロゲン化剤およびスルホン化剤から選択された試薬でステップ「b」から前記式 E 1 の化合物を含むアセトニトリル溶液を処理することにより式 E 1 の前記化合物を誘導体化するステップと、

を含む請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 1 3】

誘導体化ステップ (b) において選択された前記試薬が、オキシ塩化りん、5 塩化りん、および塩化チオニルから選択された塩素化剤である請求項 1 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 4】

前記塩素化剤が、オキシ塩化りんである請求項 1 3 に記載のプロセス。

【請求項 1 5】

誘導体化ステップ (b) において選択された前記試薬が、塩化アリールスルホニルおよび塩化メチルスルホニルから選択されたスルホン化剤である請求項 1 2 に記載のプロセス

30

【請求項 1 6】

前記スルホン化剤が、塩化メチルスルホニルである請求項 1 5 に記載のプロセス。

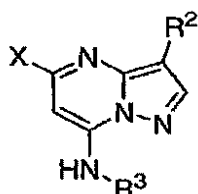
【請求項 1 7】

前記塩基が、ジメチルアニリンである請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 8】

式 G a 5

【化 5 5】



式 Ga5

40

の構造の化合物を形成するために、式 F 1 の化合物をアミノ化するプロセスをさらに含み、

式中、X、 R^2 および R^3 は上で定義されたとおりであり、

前記アミノ化プロセスが、

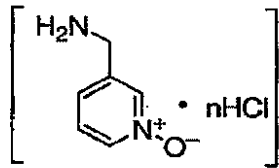
a) 請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項において調製された式 F 1 の構造の化合物を含むアセトニトリル中の反応生成物混合物に K_3PO_4 および水を添加するステップと、

50

b) 還流条件下で、1級アミンまたは該アミンの塩を、ステップ「a」からの混合物と反応させるステップと、
を含む請求項1～17のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項19】

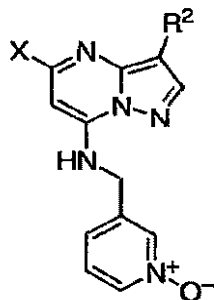
前記反応ステップ「b」が、式F1a
【化56】



式 F1a,

10

の構造の1級アミン塩を用い、
式中「n」=1または2であり、それにより式G1a
【化57】



式 G1a.

20

の構造を有する化合物を形成し、
式中、R²は上で定義されたとおりである請求項18に記載のプロセス。

【請求項20】

ステップ「a」において前記反応混合物に添加された水の量が、該反応混合物中のアセトニトリル：水の容量比を約1：5にするのに十分な量である請求項18および19のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【請求項21】

ステップ「a」のK₃PO₄および水は、溶液として添加される請求項18～20のいずれか一項に記載のプロセス。

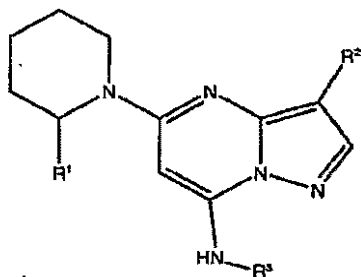
【請求項22】

ステップ「a」のK₃PO₄および水は、別々に添加される請求項18～20のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項23】

式I

【化58】



式 I

40

の化合物を提供するために式G a 5の化合物を残っているハロゲン化炭素においてアミノ化するプロセスを、さらに含み、前記プロセスが、炭酸ナトリウムおよび還流温度を約140～約160に維持するために十分な量の水の存在下で2級アミンと共に溶媒N-

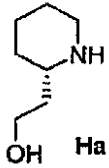
50

メチルピロリジン中で式 G a 5 の単離された化合物を還流させるステップ、
を含む請求項 1 8 ~ 2 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 4】

前記 2 級アミンが、式 H a

【化 5 9】



10

の化合物である請求項 2 3 に記載のプロセス。

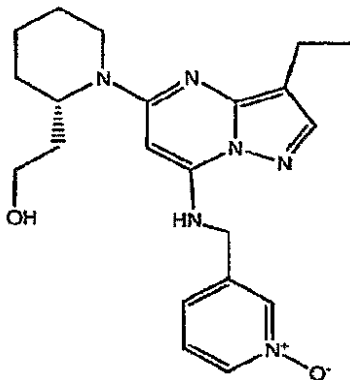
【請求項 2 5】

式 I の反応生成物を単離し、tert-ブチルメチルエーテルを添加することにより該
反応生成物をエタノールから再結晶するステップを、さらに含む請求項 2 3 および 2 4 の
いずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 6】

式 I I

【化 6 0】



式 II,

20

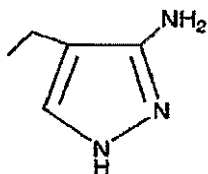
30

の化合物を作るプロセスであって、

前記プロセスが、

a) 5 個以下の炭素原子を有するアルコキシド部分を含む金属アルコキシド塩基の存在
下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択され
たジアミド化試薬と式 C

【化 6 1】

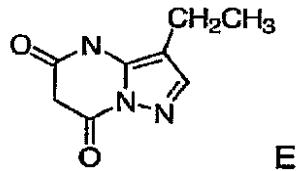


式 C

40

の 4 - アルキル - 3 - アミノ - ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液とを
5 個以下の炭素原子を有するアルコール類およびこれらのアルコール類の 2 つ以上の混合
物から選択された還流反応溶媒中で反応させることにより、式 E

【化 6 2】



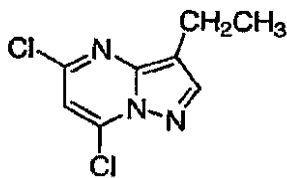
E

の構造を有する化合物を形成するステップであって、反応ステップ「a」における式Cの化合物の塩が、シュウ酸塩、トシル酸塩、および塩化物塩から選択されるステップと、

b) N, N - ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択されたルイス塩基の存在下でオキシ塩化りんとステップ「a」において調製された式Eの化合物とを反応させることにより式F

10

【化 6 3】



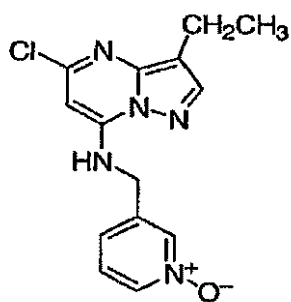
式 F,

の構造を有する化合物を形成するステップと、

c) 式 G

20

【化 6 4】



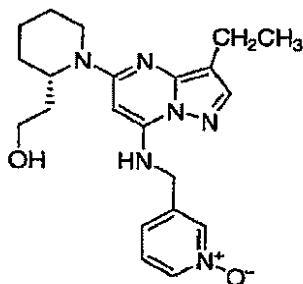
式 G;

30

の化合物を形成するために、N - オキサイド - ピリジン - 3 - イル - アミンの二塩酸塩、 K_3PO_4 、および水の存在下で式Fの化合物を含むステップ「b」からの反応混合物を還流させるステップと、

d) 式 I I

【化 6 5】

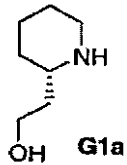


式 II

40

の化合物を形成することを得るために炭酸ナトリウム、還流温度を約 140 ~ 約 160 の範囲に維持するために十分な量の水、および式 G 1 a

【化 6 6】



式 G1a,

の構造式を有するアミノアルコール化合物の存在下で、ステップ「c」において調製された式 G の単離された化合物を溶媒 N - メチルピロリジン中において還流させるステップと

10

e) 任意に、還流ステップ「d」において調製された式 I I の化合物を前記反応生成物から単離し、tert - ブチルメチルエーテルを添加することによりエタノールから式 I I の化合物を再結晶させるステップと、を含むプロセス。

【請求項 2 7】

還流ステップ「c」において前記反応混合物に添加された水の量が、該反応混合物中のアセトニトリル：水の容量比を約 1：5 にするのに十分な量である請求項 2 6 に記載のプロセス。

【請求項 2 8】

反応ステップ「a」における式 C の化合物の前記塩が、シュウ酸塩である請求項 2 6 または 2 7 のいずれかに記載のプロセス。

20

【請求項 2 9】

反応ステップ「a」における前記溶媒が、メタノールおよびエタノールから選択される請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 0】

反応ステップ「a」における前記金属アルコキシド塩基が、ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドから選択される請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

ステップ「b」において使われる前記ルイス塩基が、N, N - ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択される請求項 2 6 ~ 3 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

30

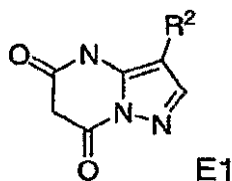
【請求項 3 2】

ステップ「b」において使われる前記ルイス塩基が、N, N - ジメチルアニリンである請求項 3 1 に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

式 E 1

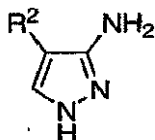
【化 6 7】



40

の構造を有するピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-アミノ化合物を作るプロセスであって、式中、R² は、直鎖、分岐または環状アルキル基であり、前記プロセスが、炭素原子数が 5 個以下のアルコール類およびこれらのアルコール類の 2 つ以上の混合物から選択された、還流反応溶媒中で、式 C 1

【化 6 8】



式 C1

の 4 - アルキル - 3 - アミノ - ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液を、ピラゾール環内の 1 位の窒素からプロトンを除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基の存在下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたジアミド化試薬と反応させるステップを含み、式 C 1 の化合物の塩がシュウ酸塩であるプロセス。

10

【請求項 3 4】

R² が、炭素原子数 4 個以下の直鎖アルキル基である請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 5】

R² が、炭素原子数 4 個以下の直鎖アルキル基である請求項 3 4 に記載のプロセス。

【請求項 3 6】

R² が、エチル (- C H₂ - C H₃) である請求項 3 5 に記載のプロセス。

【請求項 3 7】

還流ステップ「d」において前記反応混合物に添加された水の量が、該反応混合物中の溶媒 N - メチルピロリジン：水の容量比を約 1 0 0 : 1 にするのに十分な量である請求項 2 6 に記載のプロセス。

20

【請求項 3 8】

式 I の反応生成物を単離し、酢酸エチルを添加することによりテトラヒドロフランから該反応生成物を再結晶させるステップを、さらに含む請求項 2 3 および 2 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本出願は、例えば、活性な医薬活性化合物として有用な (3 - アルキル - 5 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 3 a - ジヒドロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - アミノ誘導体および該誘導体の合成に有用な中間体の新規な合成プロセスを開示している。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

(発明の背景)

本セクションまたは本出願のいずれかのセクションにおける任意の刊行物の確認は、この種の刊行物が本発明の先行技術であることを承認するものではない。

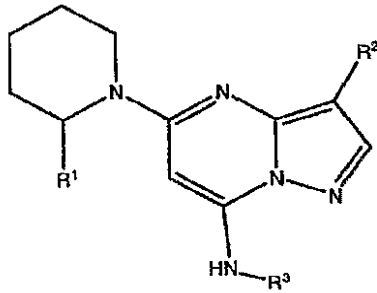
【0 0 0 3】

2 0 0 4 年 2 月 1 1 日に出願され、その全体が本出願に組み込まれている、発行された特許文献 1 に記載されているように、3 - アルキル - 5 - ピペリジン - 1 - イル - 3 , 3 a - ジヒドロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - アミノ誘導体 (式 1 に例示されている) は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 (C D K 阻害剤) 化合物として活性を有する。式中 R¹ は、構造式 (- R^{2 a} - O H) の直鎖、分岐、環状アルキルオキシ官能基であり、R^{2 a} は直鎖、分岐、環状アルキル基であり、R² は直鎖、分岐、環状アルキル基であり、R³ はアルキレン - 複素環、例えば、3 - アルキレン - ピリジン - N - オキサイドである。

40

【0 0 0 4】

【化 1】



式 I

10

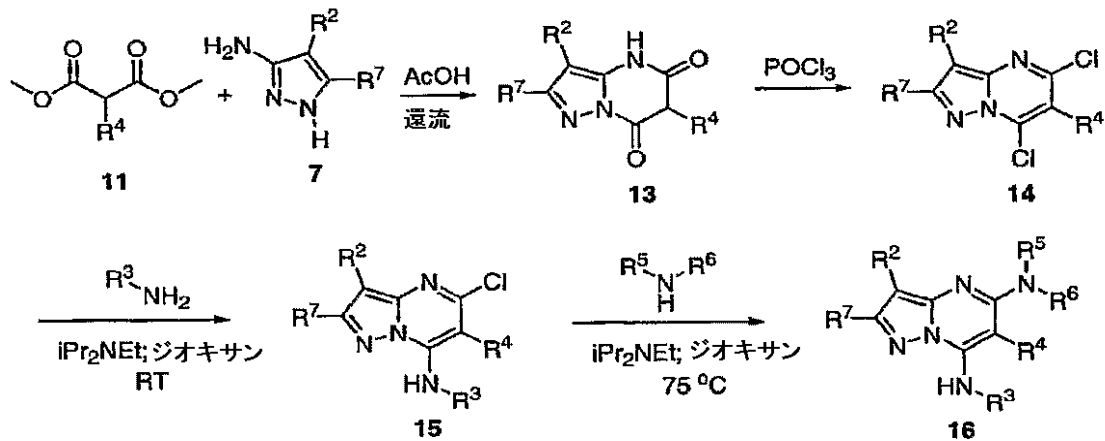
特許文献 1 において説明しているように、これらの化合物は、下に示したスキーム 1 で説明した一般的なルートにより調製することができる。

【 0 0 0 5 】

スキーム 1

【 0 0 0 6 】

【化 2】



20

式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は上で定義されたとおりであり、 R^4 と R^7 はHおよび R^2 から選択され、 R^5 と R^6 は一緒になって、アルキル複素環、例えば、ピリミジン-1-イルを形成する。該ピリミジン誘導体は、直鎖、分岐、環状アルキル基によりいずれかの炭素上で任意に置換され、該アルキル基は水酸化物で任意に置換される。したがって、ジカルボン酸ジエステル（化合物 11、マロン酸ジエステルまたは適切に置換されたマロン酸ジエステルであり、 R^4 は水素以外の基である）は、酢酸中で還流させることによりピラゾール化合物（7）と縮合し、ピリドン化合物（13）を形成する。該ピリドン化合物は、次いで、ジハロゲン化することにより誘導体され、例えば、塩素化試薬 $POCl_3$ により処理することにより二塩化物誘導体を得る。該二塩化物誘導体（14）は、次いで、アミン類で順次処理しアミノ官能基を有する CDK 阻害剤生成物 16 を得る。ここで、 R^5 と R^6 は一緒になってアルキル複素環、例えば、ピリミジン-1-イルを形成し、こ

30

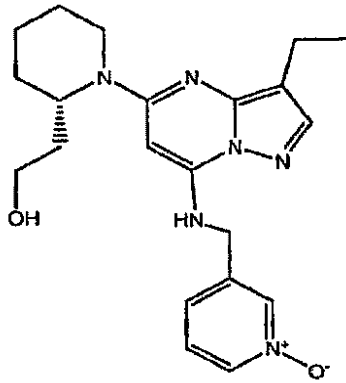
40

【 0 0 0 7 】

これらの阻害剤の 1 例は、式 I I の化合物である。

【 0 0 0 8 】

【化3】



式 II

10

式 I I の化合物の合成は、特許文献 1 においてスキーム I I により説明されている。

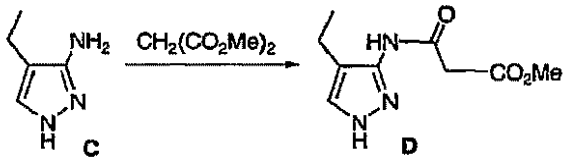
【0009】

スキーム I I :

ステップ 1 - 置換ピラゾールを形成するアミド化

【0010】

【化4】

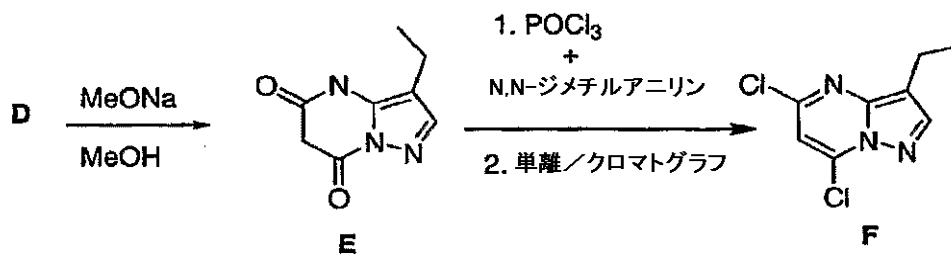


20

ステップ 2 - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの形成およびジハロゲン化

【0011】

【化5】

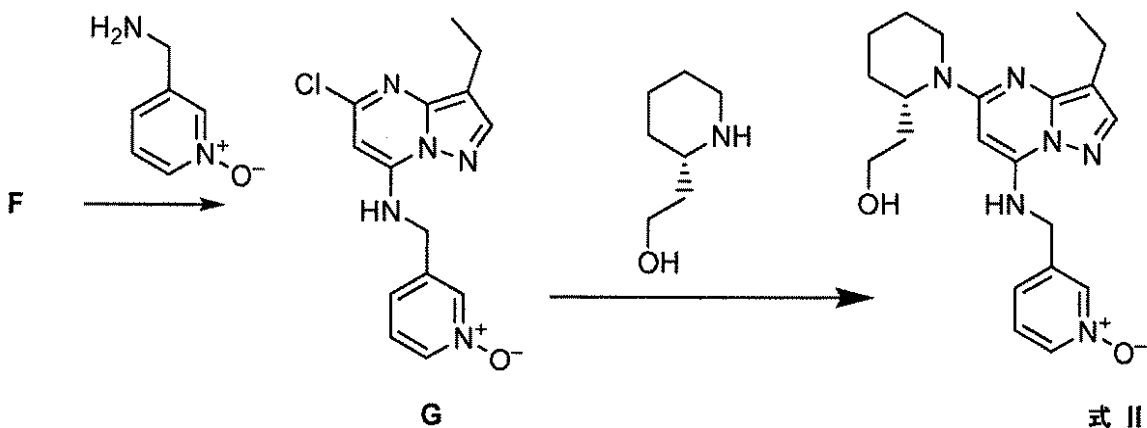


30

ステップ 3 - アミノ化 (2つの個別の逐次反応)

【0012】

【化6】



40

特許文献 1 において説明したように、式 I I の化合物に導く合成スキーム I I には、工

50

業規模の合成の観点から欠点がいくつかある。ステップ1では、化合物「D」の形成に使われる出発物質（化合物「C」）は、粘着性のある粘性油であり、処理（計量、移動、およびブレンド）するのが困難である。その上、ステップ1は、特許文献1において説明したように、化合物CおよびDは、各々、引き続き誘導体化反応を行う前に、該化合物の単離およびクロマトグラフィ精製を行う必要がある。さらに、特許文献1において説明したように、マロン酸ジエステルと化合物Cとの反応は、溶媒として該ジエステルを用いて行われる。得られるマロン酸塩付加体である、化合物Dの単離および精製後、ジケトン化合物Eを形成する閉環は、メタノール中で行われる。特許文献1において説明した操作によると、化合物Eは、単離、乾燥され、次いで、N, N - ジメチルアニリン中でオキシ塩化りん（ POCl_3 ）を用いた処理により対応する二塩化物に変えられる。このようにして形成された該二塩化物は、単離され、逐次アミノ化反応の前にクロマトグラフィにより精製される。さらに、式Gおよび式IIの化合物は、特許文献1において説明したように、単離およびクロマトグラフィ精製を必要とする。

10

【0013】

特許文献1においてさらに説明したように、アミノ化反応の各々は別々に行われ、該反応の間に単離およびクロマトグラフィ精製が行われた。したがって、特許文献1は、生成物の単離および精製が介在する5つの個別の反応ステップからなるスキームを利用して式IIの化合物の調製を説明し、各逐次ステップは別々の溶媒系で行われている。この合成について報告された式IIの化合物の総合収率は、出発化合物Cに基づいて約20%である（スキームII）。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0209878号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

（目的および発明の要旨）

上で述べたことに鑑みて、必要なことは、重要なCDK阻害剤化合物の調製に有効なより少ない反応ステップを用いる合成スキームである。その上、必要なことは、消費された出発物質である化合物Cに基づく生成物の収率がより高い、式IのCDK阻害化合物を調製する合成スキームである。その上、必要なことは、中間体のクロマトグラフィ精製の必要性を最小限に抑制し、変化がより少ない溶媒系を使用するプロセスである。さらに、必要なことは、工業規模の調製に適したバッチサイズに容易にスケールアップできる式Iの化合物の合成スキームである。これらおよび他の目的および/または利点は、本発明により提示される。

30

【課題を解決するための手段】

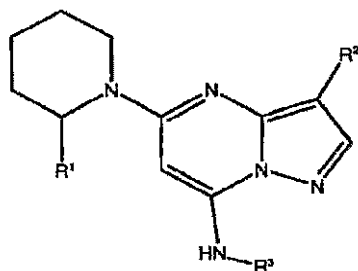
【0016】

本発明の1つの態様は、式E1

40

【0017】

【化8】

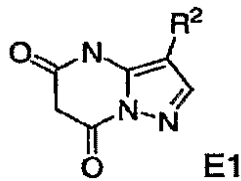


式 I,

50

の構造の中間体であるピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5,7-ジオン化合物から式 I

【0018】
【化7】

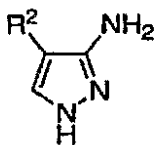


10

の構造を有するCDK阻害剤化合物を合成するためのプロセスであり、
式中、R¹は構造式(-R^{2a}-OH)の直鎖、分岐、または環状アルキルオキシ官能基であり、R^{2a}は直鎖、分岐、または環状アルキル基であり、R²は直鎖、分岐、または環状アルキル基であり、R³はアルキレン-複素環、好ましくは3-アルキレン-ピリジン-N-オキサイドであり、前記プロセスは、(a)5個以下の炭素原子を有するアルコール類およびこれら2つ以上のアルコールの混合物から選択された還流反応溶媒中で式C

1
【0019】
【化9】

20

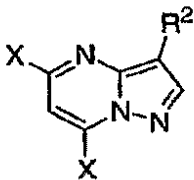


式 C1

の4-アルキル-3-アミノ-ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液を、ピラゾール環上の1位の窒素からプロトンを除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基の存在下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたジアミド化試薬とを反応させて式E1の中間体化合物を形成するステップと、(b)式F1

【0020】
【化10】

30



式 F1,

の化合物を得るために、ステップ(a)において調製された中間体を誘導体化するステップと、

式中、「X」は、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、およびスルホニル基から選択され、および(c)サブステップ(c i)においてピラゾロ-ピリジン部分の第7炭素原子に結合したX基を1級アミンで置換し、およびサブステップ(c i i)においてピラゾロ-ピリジン部分の第5炭素原子に結合した「X」基を2級アミンで置換し、ここで、各サブステップにおいて使われるアミンの構造は式1の化合物を形成するために、適切な置換基を得るように独立に選択される、式F1の化合物を逐次的にアミノ化するステップと、を含む。

【0021】

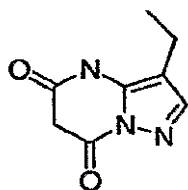
本発明の一部の実施形態では、ステップ(a)において、式C1の化合物の塩の対イオンは、シュウ酸イオン、トシル酸イオンおよび塩化物イオンから選択されるのが好ましく

40

、該対イオンはシュウ酸イオンであることがより好ましい。本発明の一部の実施形態では、 R^2 は炭素原子数 4 以下の直鎖アルキル基であり、 R^2 はエチルであることが好ましく、したがって、式 E 1 の化合物は式 E

【 0 0 2 2 】

【 化 1 1 】



式 E.

10

の化合物である。

【 0 0 2 3 】

本発明の一部の実施形態では、この反応溶媒は、メタノールおよびエタノールから選択されるのが好ましく、メタノールがより好ましい。一部の実施形態では、ルイス塩基は、金属アルコキシド塩基から選択されるのが好ましく、該塩基はリチウム、ナトリウムおよびカリウムの各アルコキシド塩基から選択されるのがより好ましく、該ルイス塩基はナトリウムエトキシドおよびナトリウムメトキシドから選択されるのがより好ましく、さらに、該ルイス塩基はナトリウムメトキシドであることがより好ましい。

20

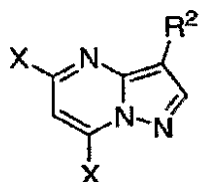
【 0 0 2 4 】

本発明の一部の実施形態では、ステップ (b) は、式 E 1 の化合物の溶液を用意し、式 E 1 の化合物を含む溶液を、塩基の存在下でハロゲン化剤で処理して式 E 1 の化合物をハロゲン化して行われ、

F 1

【 0 0 2 5 】

【 化 1 2 】



式 F1

30

の構造式の化合物を提供し、式中、「X」は塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素から選択されたハロゲンである。該溶液は、アセトニトリルおよびトルエンから選択された溶媒中に式 E 1 の化合物を溶解して作られるのが好ましく、該溶液はトルエンを含むことがより好ましい。

【 0 0 2 6 】

式 F 1 の化合物の「X」置換基がハロゲンである場合は、該置換基は塩素であることが好ましい。式 F 1 の化合物の「X」置換基が塩素である場合は、ステップ「b」で使われるハロゲン化剤は、オキシ塩化りん、5 塩化りん、および塩化チオニルから選択された塩素化剤が好ましく、該ハロゲン化剤はオキシ塩化りんであることがより好ましい。ステップ「b」において塩素化剤が使われる場合は、使われる塩基は、ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択されるのが好ましく、ジメチルアニリンがより好ましい。

40

【 0 0 2 7 】

本発明の一部の実施形態では、ステップ (b) は、式 E 1 の化合物の溶液を用意し、式 E 1 の化合物を含む溶液を塩基の存在下でスルホン化剤で処理して式 E 1 の化合物をスルホン化して行われ、F 1 の構造 (上で示した) の化合物を提供し、ここで、「X」はスルホニル基であり、アリールスルホニルおよびメチルスルホニルから選択されるのが好まし

50

く、塩化メチルスルホニルがより好ましい。ステップ(c)がスルホン化反応を含む一部の実施形態では、スルホン化剤は塩化メチルスルホニルであることが好ましい。この溶液は、アセトニトリルおよびトルエンから選択された溶媒に式E1の化合物を溶解して作るのが好ましく、該溶液はトルエンを含むのがより好ましい。

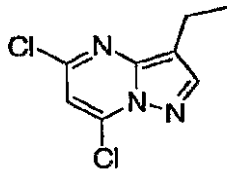
【0028】

ステップ「b」において、式E1の構造の化合物を形成し、式E1の化合物をハロゲン化することを本発明の一部の実施形態では、R²はエチルであることが好ましく、したがって、F1の構造の化合物は、式F

【0029】

【化13】

10



F

式 F

の構造の化合物である。

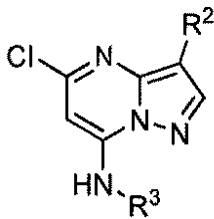
【0030】

20

本発明のプロセスの一部の実施形態では、式F1の化合物中の「X」置換基は塩素であり、式F1の化合物を1級アミンでアミノ化するサブステップ(c i)は、(a)水および塩基、好ましくはK₃PO₄を、別々にまたは水溶液として、式F1の構造のジハライド化合物を含む誘導体化「b」ステップからの生成物混合物に添加し、(i i)1級アミンまたはこれらの塩を還流条件下で該混合物と反応させて式Ga

【0031】

【化14】



式 Ga

30

の構造の化合物を形成し、式中、R²およびR³は上で定義されたとおりである。

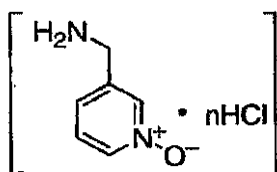
【0032】

一部の実施形態では、反応ステップ「c(i i)」において使われる1級アミンは式F1a

【0033】

40

【化15】



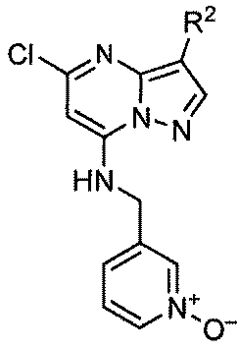
式 F1a,

の構造の1級アミン塩であることが好ましく、式中、「n」=1または2、好ましくは2であり、該反応は、それにより、式G1

【0034】

50

【化16】



式 G1

10

の構造を有する化合物を形成する。

【0035】

一部の実施形態では、アミノ化サブステップ(c i)において反応混合物に添加された水の量は、該反応混合物中のアセトニトリル：水の容量比を約1：5にするのに十分な量であることが好ましい。

【0036】

「X」置換基が塩素である一部の実施形態では、アミノ化サブステップ(c i i)は、還流温度を約140～約160に維持するために十分な量の水および炭酸ナトリウムの存在下で、2級アミンと第1アミノ化サブステップ(c i)において調製された式G aの単離化合物をN-メチルピロリジン中で還流することを含み、それにより式Iの化合物を得る。

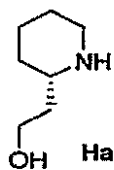
20

【0037】

一部の好ましい実施形態では、第1アミノ化サブステップ(c i)において調製された式G aの化合物は、式G 1の化合物であり、第2アミノ化サブステップ(c i i)において使われる2級アミンは、式H a

【0038】

【化17】

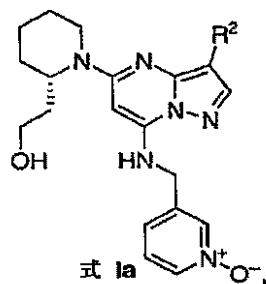


30

の構造のアミンであり、それにより式I a

【0039】

【化18】



式 Ia

40

の化合物が得られる。

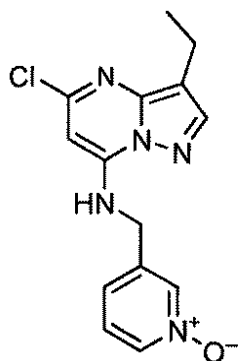
【0040】

50

一部の好ましい実施形態では、 R^2 はエチルであり、したがって、式 G 1 の構造の化合物は、化合物 G

【 0 0 4 1 】

【 化 1 9 】



式 G

10

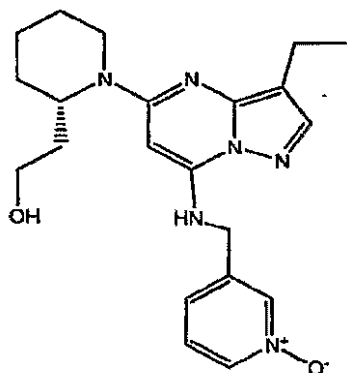
であり、ステップ e において調製された式 I の化合物は式 I I の化合物である。

【 0 0 4 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、式 I I

【 0 0 4 3 】

【 化 2 0 】



式 II,

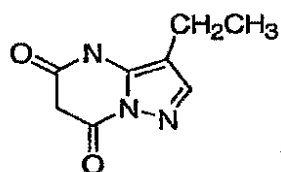
30

のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤 (CDK 阻害剤) 化合物を作るプロセスであり、該プロセスは

(a) 式 E

【 0 0 4 4 】

【 化 2 1 】



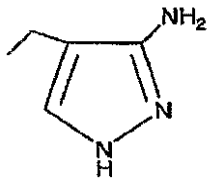
E;

40

の構造を有する生成物を形成するために 5 個以下の炭素原子を有するアルコキシド部分を含む金属アルコキシド塩基の存在下でマロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたアミド化試薬と炭素原子数 5 個以下を有する 1 つ以上のアルコールおよび式 C

【 0 0 4 5 】

【化 2 2】



式 C

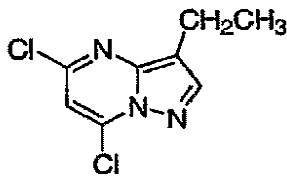
の 4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミン化合物の塩を含む還流溶液とを反応させるステップと、

10

(b) F

【 0 0 4 6 】

【化 2 3】



式 F,

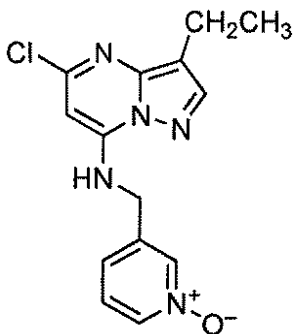
の構造の化合物を形成するために、N, N - ジメチルアニリンの存在下でオキシ塩化りんとステップ「 a 」から単離された式 E の化合物を含むアセトニトリル溶液を処理することにより反応ステップ「 a 」から式 E の単離生成物をハロゲン化するステップと、

20

(c) 式 G

【 0 0 4 7 】

【化 2 4】



式 G

30

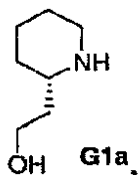
の化合物を形成するために、ピリジン - 3 - イル - メチルアミン - 1 - オキシドの塩酸塩、炭酸カリウムおよび三塩基性りん酸カリウム (K_3PO_4) から選択された塩基、およびアセトニトリルおよびアセトニトリル / 水の混合物から選択された反応媒体の存在下で、ステップ「 b 」において調製された式 F の二塩化物を還流させるステップと、

(d) 反応温度を約 140 ~ 約 160 の範囲に維持するために十分な量の水および炭酸ナトリウムの存在下で、式 G の化合物を、N - メチルピロリジン中で還流させることにより、還流ステップ「 c 」において調製された式 G の単離された化合物を G 1 a

40

【 0 0 4 8 】

【化 2 5】



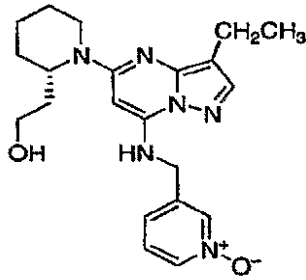
G1a,

50

の構造のアミノアルコール化合物と反応させ、それにより式 I I

【 0 0 4 9 】

【 化 2 6 】



式 II;

10

の化合物を得るステップと、

e) 必要に応じて、還流ステップ「d」において調製された式 I I の化合物を、貧溶媒 (anti-solvent) を用いて該化合物を沈殿させることにより反応混合物から、任意に、単離するステップと、

f) 必要に応じて、単離された個体を、再結晶するステップと、を含む。

【 0 0 5 0 】

本発明の一部の実施形態では、反応ステップ「a」における式 C の化合物の塩は、シュウ酸塩、トシル酸塩、および塩化物塩から選択され、シュウ酸塩が好ましい。一部の実施形態では、反応ステップ「a」における溶媒は、メタノールおよびエタノールから選択されるのが好ましい。一部の実施形態では、反応ステップ「a」における金属アルコキシド塩基は、ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドから選択されるのが好ましい。

20

【 0 0 5 1 】

一部の実施形態では、ステップ「b」で使われるルイス塩基は、N, N - ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択されるのが好ましく、N, N - ジメチルアニリンがより好ましい。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、ステップ「c」で使われる還流溶媒は、5 : 1 の比の水 : アセトニトリルをから構成されるのが好ましい。一部の実施形態では、ステップ「c」で使われる塩基は三塩基性りん酸カリウムが好ましい。一部の実施形態では、該反応において使われるピリジン - 3 - イル - メチルアミン - 1 - オキシドの塩は、塩化ジヒドロ塩である。

30

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、ステップ「d」で使われる塩基は、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムから選択され、炭酸ナトリウムが好ましい。一部の実施形態では、還流ステップ「d」において前記反応混合物に添加される水の量は、該反応混合物中の N - メチルピロリジン : 水の容量比を約 100 : 1 にするのに十分な量であることが好ましい。

【 0 0 5 4 】

任意の単離ステップ「e」を用いた一部の実施形態では、固体を沈殿させるために酢酸エチルを用いるのが好ましい。任意の再結晶ステップ「f」を含む一部の実施形態では、再結晶溶媒としてエチルアルコールを用いるのが好ましい。

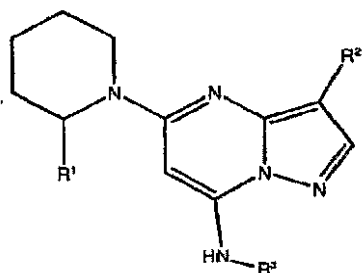
40

本発明は例えば、以下の項目を提供する：

(項目 1)

式 I

【化51】

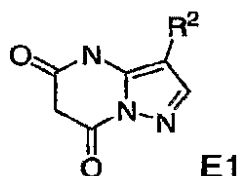


式 I,

10

の構造を有するCDK阻害剤化合物を、式E1

【化52】

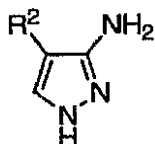


E1

の構造の中間体化合物をまず、1級アミン、次いで、2級アミンを用いて、順次アミノ化することによって合成するプロセスであって、式中R¹は、構造式(-R^{2a}-OH)の直鎖、分岐、または環状アルキルオキシ官能基であり、R^{2a}は直鎖、分岐、または環状アルキル基であり、R²は直鎖、分岐、または環状アルキル基であり、およびR³はアルキレン-複素環であり、前記プロセスは、5個以下の炭素原子を有するアルコール類およびこれらのアルコール類の2つ以上の混合物から選択された還流反応溶媒中で、式C1

20

【化53】



式 C1

30

の4-アルキル-3-アミノ-ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液を、ピラゾール環上の1位の窒素からプロトンを除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基の存在下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたジアミド化試薬とを反応させることによって式E1の中間体化合物を形成するステップを含むプロセス。

(項目2)

前記式C1の化合物の塩の対イオンが、シュウ酸イオン、トシル酸イオン、および塩化物イオンから選択される項目1に記載のプロセス。

(項目3)

前記対イオンが、シュウ酸イオンである項目2に記載のプロセス。

40

(項目4)

R²が、炭素原子数4個以下の直鎖アルキル基である項目1~3のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目5)

R²が、エチルである項目4に記載のプロセス。

(項目6)

前記反応溶媒が、メタノールおよびエタノールから選択される項目1~4のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目7)

前記反応溶媒がメタノールである項目6に記載のプロセス。

50

(項目 8)

前記ルイス塩基が、金属アルコキシド塩基から選択される項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 9)

前記ルイス塩基が、リチウム、ナトリウムおよびカリウムの各アルコキシド塩基から選択される項目 8 に記載のプロセス。

(項目 10)

前記ルイス塩基が、ナトリウムエトキシドおよびナトリウムメトキシドから選択される項目 9 に記載のプロセス。

(項目 11)

前記ルイス塩基が、ナトリウムメトキシドである項目 10 に記載のプロセス。

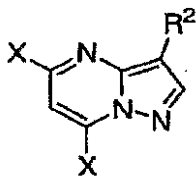
(項目 12)

R^3 が、3 - アルキレン - ピリジン - N - オキサイドである項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 13)

前記プロセスが、さらに、前記式 E 1 の化合物を反応させ、式 F 1

【化 5 4】



式 F1

の構造の化合物を提供するステップを含み、

式中、 R^2 は直鎖、分岐または環状アルキル基であり、「X」は塩素、臭素、ヨウ素、フッ素および構造式 $R^4 - SO_2 -$ を有するスルホニル基から選択され、式中 R^4 はメチルおよびアリールから選択され、前記反応は、

a) アセトニトリル溶液中で式 E 1 の前記化合物を提供するステップと、

b) ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択された塩基の存在下で、ハロゲン化剤およびスルホン化剤から選択された試薬でステップ「b」から前記式 E 1 の化合物を含むアセトニトリル溶液を処理することにより式 E 1 の前記化合物を誘導体化するステップと、を含む項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 14)

誘導体化ステップ (b) において選択された前記試薬が、オキシ塩化りん、5 塩化りん、および塩化チオニルから選択された塩素化剤である項目 13 に記載のプロセス。

(項目 15)

前記塩素化剤が、オキシ塩化りんである項目 14 に記載のプロセス。

(項目 16)

誘導体化ステップ (b) において選択された前記試薬が、塩化アリールスルホニルおよび塩化メチルスルホニルから選択されたスルホン化剤である項目 13 に記載のプロセス。

(項目 17)

前記スルホン化剤が、塩化メチルスルホニルである項目 16 に記載のプロセス。

(項目 18)

前記塩基が、ジメチルアニリンである項目 13 ~ 17 のいずれか一項に記載のプロセス

。

(項目 19)

式 G a 5

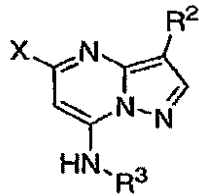
10

20

30

40

【化 5 5】



式 Ga5

の構造の化合物を形成するために、式 F 1 の化合物をアミノ化するプロセスをさらに含み

式中、X、R² および R³ は上で定義されたとおりであり、

前記アミノ化プロセスが、

a) 項目 12 ~ 15 のいずれか一項において調製された式 F 1 の構造の化合物を含むアセトニトリル中の反応生成物混合物に K₃PO₄ および水を添加するステップと、

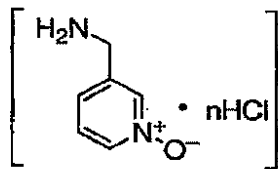
b) 還流条件下で、1 級アミンまたは該アミンの塩を、ステップ「a」からの混合物と反応させるステップと、

を含む項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 20)

前記反応ステップ「b」が、式 F 1 a

【化 5 6】

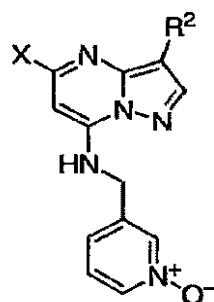


式 F1a,

の構造の 1 級アミン塩を用い、

式中「n」= 1 または 2 であり、それにより式 G 1 a

【化 5 7】



式 G1a.

の構造を有する化合物を形成し、

式中、R² は上で定義されたとおりである項目 19 に記載のプロセス。

(項目 21)

ステップ「a」において前記反応混合物に添加された水の量が、該反応混合物中のアセトニトリル：水の容量比を約 1 : 5 にするのに十分な量である項目 19 および 20 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 22)

ステップ「a」の K₃PO₄ および水は、溶液として添加される項目 19 ~ 21 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 23)

ステップ「a」の K₃PO₄ および水は、別々に添加される項目 19 ~ 21 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 24)

10

20

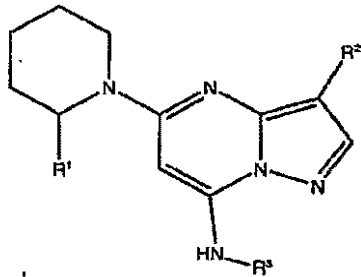
30

40

50

式 I

【化 5 8】



式 I

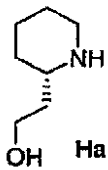
10

の化合物を提供するために式 G a 5 の化合物を残っているハロゲン化炭素においてアミノ化するプロセスを、さらに含み、前記プロセスが、炭酸ナトリウムおよび還流温度を約 140 ~ 約 160 に維持するために十分な量の水の存在下で 2 級アミンと共に N - メチルピロリジン中で式 G a 5 の単離された化合物を還流させるステップ、を含む項目 19 ~ 23 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 25)

前記 2 級アミンが、式 H a

【化 5 9】



20

の化合物である項目 24 に記載のプロセス。

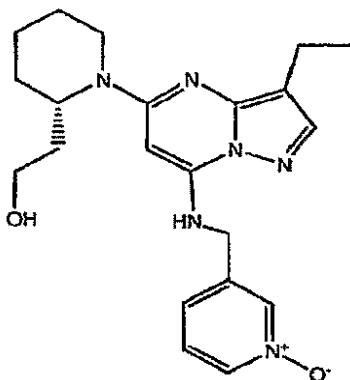
(項目 26)

式 I の反応生成物を単離し、tert - ブチルメチルエーテルを添加することにより該反応生成物をエタノールから再結晶するステップを、さらに含む項目 24 および 25 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 27)

式 II

【化 6 0】



式 II,

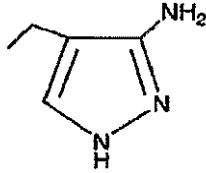
40

の化合物を作るプロセスであって、

前記プロセスが、

a) 5 個以下の炭素原子を有するアルコキシド部分を含む金属アルコキシド塩基の存在下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたジアミド化試薬と式 C

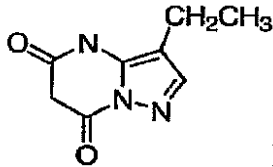
【化 6 1】



式 C

の 4 - アルキル - 3 - アミノ - ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液とを
5 個以下の炭素原子を有するアルコール類およびこれらのアルコール類の 2 つ以上の混合
物から選択された還流反応溶媒中で反応させることにより、式 E

【化 6 2】

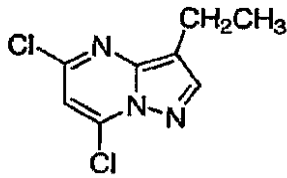


E

の構造を有する化合物を形成するステップと、

b) N, N - ジメチルアニリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリ
エチルアミンから選択されたルイス塩基の存在下でオキシ塩化りんとステップ「a」にお
いて調製された式 E の化合物とを反応させることにより式 F

【化 6 3】

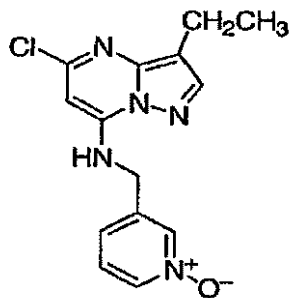


式 F,

の構造を有する化合物を形成するステップと、

c) 式 G

【化 6 4】



式 G;

の化合物を形成するために、N - オキサイド - ピリジン - 3 - イル - アミンの二塩酸塩、
K₃ P O₄、および水の存在下で式 F の化合物を含むステップ「b」からの反応混合物を
還流させるステップと、

d) 式 I I

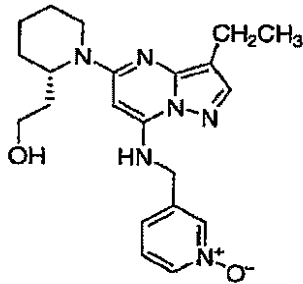
10

20

30

40

【化 6 5】

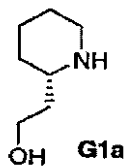


式 II

10

の化合物を形成することを得るために
炭酸ナトリウム、還流温度を約 140 ~ 約 160 の範囲に維持するために十分な量の
水、および式 G 1 a

【化 6 6】



式 G1a,

20

の構造式を有するアミノアルコール化合物の存在下で、ステップ「c」において調製され
た式 G の単離された化合物を N - メチルピロリジン中において還流させるステップと、
e) 任意に、還流ステップ「d」において調製された式 I I の化合物を前記反応生成物
から単離し、tert - メチルブチルエーテルを添加することによりエタノールから式 I
I の化合物を再結晶させるステップと、
を含むプロセス。

(項目 28)

還流ステップ「c」において前記反応混合物に添加された水の量が、該反応混合物中の
アセトニトリル：水の容量比を約 1 : 5 にするのに十分な量である項目 27 に記載のプロ
セス。

30

(項目 29)

反応ステップ「a」における式 C の化合物の前記塩が、シュウ酸塩、トシル酸塩、およ
び塩化物塩から選択される項目 27 または 28 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 30)

反応ステップ「a」における式 C の化合物の前記塩が、シュウ酸塩である項目 29 に記
載のプロセス。

(項目 31)

反応ステップ「a」における前記溶媒が、メタノールおよびエタノールから選択される
項目 27 ~ 30 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 32)

反応ステップ「a」における前記金属アルコキシド塩基が、ナトリウムメトキシドおよ
びナトリウムエトキシドから選択される項目 27 ~ 30 のいずれか一項に記載のプロセス

40

(項目 33)

ステップ「b」において使われる前記ルイス塩基が、N, N - ジメチルアニリン、ピリ
ジン、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンから選択される項目 27 ~
32 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 34)

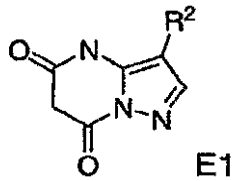
ステップ「b」において使われる前記ルイス塩基が、N, N - ジメチルアニリンである
項目 33 に記載のプロセス。

50

(項目35)

式E1

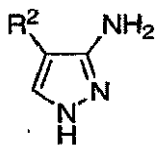
【化67】



10

の構造を有するピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-アミノ化合物を作るプロセスであって、式中、 R^2 は、直鎖、分岐または環状アルキル基であり、前記プロセスが、炭素原子数が5個以下のアルコール類およびこれらのアルコール類の2つ以上の混合物から選択された、還流反応溶媒中で、式C1

【化68】



20

の4-アルキル-3-アミノ-ピラゾール化合物の塩のメタノール溶液を、ピラゾール環内の1位の窒素からプロトンを除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基の存在下で、マロン酸ジメチル、塩化モノメチルマロニル、および二塩化マロニルから選択されたジアミド化試薬と反応させるステップを含むプロセス。

(項目36)

式C1の化合物の前記塩がシュウ酸塩である項目35に記載のプロセス。

(項目37)

R^2 が、炭素原子数4個以下の直鎖アルキル基である項目35および36のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目38)

R^2 が、炭素原子数4個以下の直鎖アルキル基である項目37に記載のプロセス。

30

(項目39)

R^2 が、エチル(-CH₂-CH₃)である項目38に記載のプロセス。

(項目40)

還流ステップ「d」において前記反応混合物に添加された水の量が、該反応混合物中のN-メチルピロリジン：水の容量比を約100：1にするのに十分な量である項目27に記載のプロセス。

(項目41)

式Iの反応生成物を単離し、酢酸エチルを添加することによりテトラヒドロフランから該反応生成物を再結晶させるステップを、さらに含む項目24および25のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【発明を実施するための形態】

【0055】

上に述べ、'009刊行物で説明したように、式Iの化合物(本明細書で定義されたとおりの)は、CDK阻害剤特性を有する有効な医薬品化合物として有望な活性を有すると考えられている。これらの化合物、例えば、式IIの化合物の合成は、2004年2月11日に出願され、発行された特許文献1に詳細に説明されている。式IIの化合物を生じるプロセスは、特許文献1の実施例507~508、509、1000および1001において説明している。これらの実施例並びに特許文献1の全体は、引用により本明細書に組み込まれている。上で説明したように、且つスキームIおよびIIを参照すると、これ

50

らの化合物の調製は、一般に、マロン酸エステルまたはマロン酸エステル誘導体、例えば、マロン酸ジエステル、マロン酸モノエステル酸塩化物、またはマロン酸モノエステル酸によるピラゾール - 3 - イル - アミン中間体（例えば、上のスキーム 1 の化合物 7）のアミド化により進行し、次いで、環化により対応するピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオン化合物（例えば、スキーム 1 の化合物 1 3）を形成する。次いで、ケトン部位（例えば、化合物 1 4）におけるハロゲン化およびハライド部位（例えば、化合物 1 5 および 1 6）の段階的アミノ化が順次行われ、所望の C D K 阻害剤化合物が得られる。

【 0 0 5 6 】

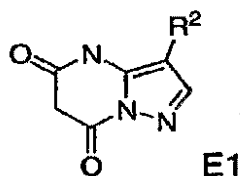
本発明のプロセスは、これらのステップの 2 つ以上をワンポット合成スキームに統合して、これらのステップの一部における生成物の収率を改善するようにこのプロセスを適応させるか、または先に説明したプロセスにおいて必要なクロマトグラフィ精製の必要性を排除し、容易に単離できる沈殿として中間体または生成物を供給することができるように反応スキームおよび手順を変更することにより、この一般的な合成スキームを改善する。したがって、本発明のプロセスのステップの各々およびいくつかは、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン化合物を調製する場合、特許文献 1 において説明したこれらの合成プロセスよりも、改善された合成ステップを含む。本発明の各々またはいくつかの改善は、C D K 阻害剤特性を有する化合物を調製する場合に改善された合成プロセスを提供するために以前に説明した合成プロセスに組み込めることが認識される。改善された各ステップは、次に説明する。

【 0 0 5 7 】

本発明の 1 つの態様は、式 E 1

【 0 0 5 8 】

【 化 2 7 】



の構造を有する中間体化合物を調製するための改善されたプロセスを含む 5 , 7 - ジクロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン化合物を得る改善されたプロセスであり、式中、R² は直鎖、分岐、環状アルキル基であり、該アルキル基のその後のハロゲン化、あるいはスルホン化は、スキーム I I I により行われる。

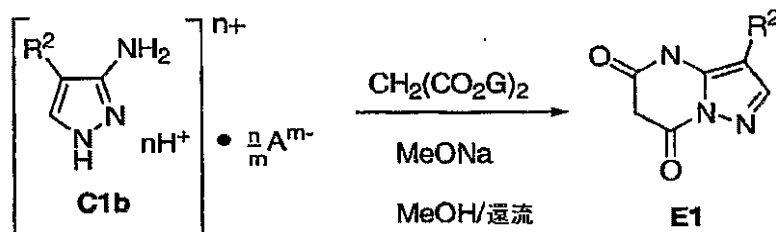
【 0 0 5 9 】

スキーム I I I

ステップ 1 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオンの形成

【 0 0 6 0 】

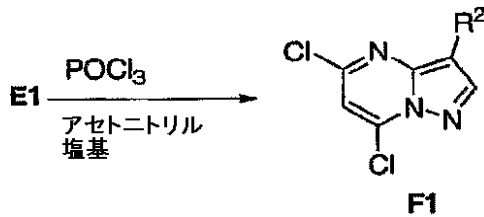
【 化 2 8 】



式中、R² は直鎖、分岐、環状アルキル基であり、「A⁻」は、シュウ酸イオン、トシル酸イオンおよび塩化物イオンから選択されたカルボン酸のアニオンであり、「n」は 1 か 2 であり、「m」は該アニオンの電荷で、アニオン種により 1 か 2 であり、「G」は、各発生についてメチル基および塩化物から独立に選択される。

ステップ 2 a ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオンからジハライドの形成

【 0 0 6 1 】
【 化 2 9 】

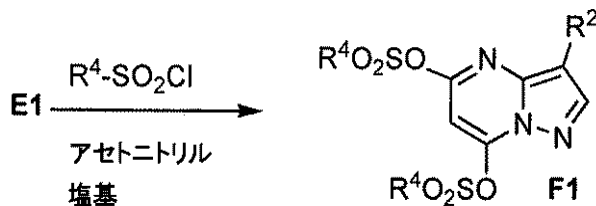


式中、R² は上で定義される。

または、

ステップ 2 b ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオンからジスルホニルの形成

【 0 0 6 2 】
【 化 3 0 】



式中、R² は上で定義され、R⁴ はメチル基およびアリール基から選択される。

【 0 0 6 3 】

アミド化 / 環化「ワンポット」反応

スキーム I I I、ステップ 1 について、本発明者らは、驚くべきことにピラゾール環上の 1 位の窒素からプロトンを除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基の存在下で、マロン酸ジメチル（両方の「G」置換基がメチルである）、塩化モノメチルマロニル（1つの「G」置換基がメチルで、他の置換基が塩素である）、および二塩化マロニル（両方の「G」置換基が塩素である）から選択されたマロン酸アミド化試薬と 4 - アルキル - ピラゾール - 3 - イル - アミン（C 1 b）の塩類との間で「ワンポット」反応が行なわれ、対応するマロン酸メチルエステル付加体を得ることができることが判明した。この反応の条件下で、これらの付加体は *in situ* で環化し、対応するピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンジケトン（E 1）を生じる。化合物 C 1 b の場合、種々の酸塩類を用いることができ、かつモノ酸およびジ酸の両方の塩類を使用することができるが、理解されるであろう。したがって、例えば、該酸塩は、対応する塩「A」において、それぞれ、シュウ酸塩、トシル酸塩、および塩化物のように、シュウ酸、p - トリスルホン酸、または塩酸から調製することができる。その上、モノ酸およびジ酸の両方の塩類を調製することができる（したがって、「n」はそれぞれ 1 または 2 である）。モノ酸およびジ酸の両方の化学種は、モノアニオン性化学種（例えば、p - トリスルホン酸塩、したがって、「m」は 1 である）またはジアニオン性化学種（例えば、シュウ酸塩、したがって、「m」は 2 である）のいずれかから調製することができる。一般に、これらの塩類は、遊離塩基の溶液を、対応する酸、例えば、シュウ酸、トリスルホン酸、または塩酸により処理し、それぞれ、対応するシュウ酸塩、トシル酸塩、および塩化物塩を沈殿させて調製することができる。一般に、スキーム I I I の反応ではシュウ酸塩が好ましい。

【 0 0 6 4 】

その上、本発明者らは、ピラゾール - 3 イル - アミンの遊離塩基化合物の、該反応を行う前の、シュウ酸塩、トシル酸塩、塩化物から選択された塩への転換により、有利なハンドリング特性を有する試薬が得られることも見出した。対応するピラゾール - 3 イル - ア

10

20

30

40

50

ミンの遊離塩基化合物は、金属表面に対して高い親和性を有する粘性油である。本発明のこのステップのこの態様は、通常の生産設備と技法を用いて工業生産をするのに適したスケールまで該反応のスケールアップを容易にする。

【 0 0 6 5 】

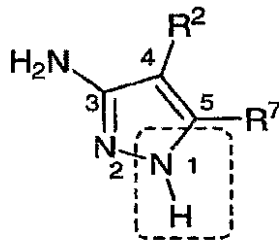
反応スキーム I I I のステップ 1 は、炭素原子数 5 個以下のアルコールを含む還流溶媒を利用する。該反応溶媒は、エタノールおよびメタノールから選択するのが好ましく、メタノールがより好ましい。望ましい還流温度に依存して、該反応混合物は、炭素原子数 5 個以下の任意のアルコールおよびこれらのアルコールの 2 種以上の混合物、例えば、イソプロパニルを含むことができることが理解される。他の非アルコール溶媒、例えば、アセトニトリルとテトラヒドロフラン (T H F) は、反応物が該溶媒に溶解する限りは、使用
10
することができ、適切な温度で還流する。一般に、該反応混合物は、出発ピラゾール化合物の未反応残留量が約 5 % 未満になることにより指示されるように、クロマトグラフィ測定が反応の完了を指示するまで、還流させる。上で説明した反応条件下では、該反応は、代表的に、約 1 0 時間の還流を必要とする。試薬類および反応条件は、約 1 0 時間 ~ 約 2 0 時間の範囲内で反応を完了するように選択されるのが好ましい。

【 0 0 6 6 】

スキーム I I I のアミド化反応 / 環化反応は、ピラゾール環上の 1 位の窒素からプロトン除去するために十分なプロトン親和性を有するルイス塩基により促進される。

【 0 0 6 7 】

【 化 3 1 】



適切なルイス塩基には、金属アルコキシド塩基、例えば、ナトリウム、リチウム、およびカリウムアルコキシドがあり、該錯体のアルコキシド部分は、炭素原子数 6 個以下の直鎖
30
、分岐、および環状アルコキシドから選択される。一般に、ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドから選択されるナトリウムアルコキシドを用いるのが好ましく、ナトリウムメトキシドの方が大量に入手できるので好ましい。

【 0 0 6 8 】

他のルイス塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I E A)、トリエチルアミン (T E A)、三塩基性りん酸カリウム、1, 8 ジアザピシクロ [5 , 4 - 0] ウンデセ - 7 - エン (D B U)、および 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) も用いることができる
40
と認識される。

【 0 0 6 9 】

スキーム I I I に提示した本発明の方法には、反応の終了時に、反応混合物を水でクエンチし、該混合物の p H を約 p H 2 ~ 約 p H 5、好ましくは p H 3 に調節すると、生成物
40
ピラゾロ - ピリミジンジケトン生成物 (1 3) が沈殿し、該生成物はる過により定量的に回収することができ、したがって、以前のプロセスで必要な中間段階および最終段階におけるクロマトグラフィ精製を排除できるという追加の利点がある。一般に、該反応混合物の p H を望ましい範囲にするのに必要な量の H C l または N a O H を添加することにより、p H は調節することができる。

【 0 0 7 0 】

驚くべきことに、ナトリウムメトキシドおよび 4 - アルキル - ピラゾール - 3 イル - アミンのシュウ酸塩 (C 1 c)

【 0 0 7 1 】

10

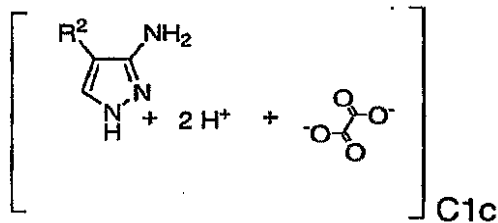
20

30

40

50

【化 3 2】



と共に溶媒としてのメタノールを用いることにより、対応するジケトンが、出発ピラゾール化合物に基づいて約 80% ~ 約 90% の収率で得られることが判明した。特許文献 1 に記載されたジケトン調製で得られた典型的な収率と比較すると、出発ピラゾール化合物に基づくジケトン収率の向上は約 40% に達することが観察された。

10

【0072】

ジケトン誘導体化 - ジケトンのハロゲン化

スキーム III のステップ 1 において例示された手順を用いることにより、該ジケトン中間体が沈殿として得られ、該沈殿は対応するジハライドへの転換のための使用のために、真空ろ過により単離され得、したがってケトンを得るためのアミド中間体の単離およびクロマトグラフィによる精製を排除できることを認識したのは、本発明者らが最初であった。スキーム III によると、該沈殿ジケトンは一旦得られると、真空ろ過により単離し、該ジハライドに転換するのに適切な溶媒に溶解するのが好ましい。適切な溶媒には、トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、およびアセトニトリルがあるが、アセトニトリルが好ましい溶媒である。スキーム III に示したように、該ジケトンを再溶解後、適切な塩基、例えば、N, N - ジメチルアニリン、トリエチルアニリン、ピリジン、およびイソプロピルジエチルアミンの存在下でオキシ塩化りんと共に該ジケトンを含む溶液を還流することにより該二塩化物に転換される。他の塩基類を使用することができることが認識される。

20

【0073】

スキーム III プロセスのステップ 1 により得られた該ジケトンは、他の反応、例えば、他のハロゲン化反応およびスルホニル化反応において使用するために単離され得、中間体を生成し、該中間体は、上で述べた特許文献 1 において説明したプロセスにより、さらに、変換することができ、それにより望ましい CDK 阻害剤化合物が得られることが認識される。

30

【0074】

スキーム III により二塩化物 F 1 が得られ、反応混合物を水と一体にすると、該二塩化物が沈殿することになる。したがって、該二塩化物は、下で説明するとおりか、または上述の特許文献 1 によりアミノ化に適した形で得られる。

【0075】

ジケトン誘導体化 - ジケトンスルホン

スキーム III プロセスのステップ 1 により得られたジケトンは、式 F 1 (上述) のジスルホニル化合物に転換することができ、式中、「X」置換基は式「RSO₂O⁻」を有し、式中、R はアリールまたはメチルである。この式のスルホニル中間体は、下で説明したアミノ化反応を用いて式 II の化合物を得るのに使用することができ、該アミノ化反応は、上で述べたハロゲン化中間体、例えば、式 F の二塩化物を用いて行われるのと同じ様式である。スルホニル化は、上で説明したハロゲン化反応の場合のように、塩基の存在下で適切な塩化スルホニルにより該ジケトンを処理することにより行うことができる。該塩化スルホニルは、塩化メチルスルホニルおよび塩化アリールスルホニルから選択されるのが好ましい。

40

【0076】

第 1 アミノ化反応

本発明のプロセスにより調製された式 F 1 の化合物は、先に説明したアミノ化反応を利

50

用して式 I の化合物の調製に用いることができることが認識されるが、本発明者らは、驚くべきことに、第 1 のアミノ化反応において 1 級アミン塩を利用するとプロセスを改善できることを見出した。したがって、本発明者らは、驚くべきことに、上で説明したように調製した、二塩化ピラゾロ - ピリミジン化合物 (式 F 1 の化合物、式中「X」置換基はハロゲン) のアセトニトリル溶液を 1 級アミン塩の存在下で三塩基性りん酸カリウムと水とで処理すると、該反応混合物から第 1 アミン付加体が第 2 アミノ化反応で直接使用するのに適した形で沈殿した (本明細書の下で説明した) ことを見出した。

【 0 0 7 7 】

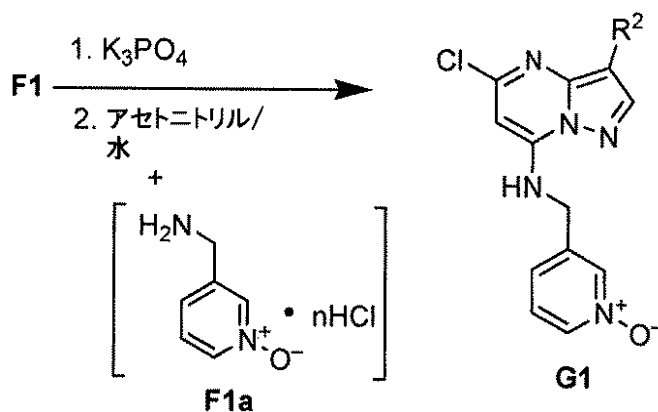
したがって、例えば、上で説明したスキーム I I I、ステップ 2 a または 2 b から沈殿として得られた二塩化物またはスルホニルは、乾燥し、スキーム I V (二塩化物を用いて例示した) により第 1 アミノ化反応において用いることができる。

【 0 0 7 8 】

スキーム I V

【 0 0 7 9 】

【 化 3 3 】



式中、「n」= 1 または 2、好ましくは 2、および R² は本明細書で定義されたとおりである。

【 0 0 8 0 】

したがって、二塩化物 F 1 はアセトニトリルに溶解し、この溶液は塩基、好ましくは炭酸カリウムおよび三塩基性りん酸カリウムから選択された塩基、より好ましくは三塩基性りん酸カリウム (K₃PO₄) ならびに還流条件下でアミノ化反応を促進するのに十分な水 (好ましくはアセトニトリル : 水の容量比が 1 : 5) と混合する。スキーム I V に示したように、一塩酸塩 («n」= 1) または二塩酸塩 («n」= 2) のいずれかを使用することができる。所望のアミンの二塩酸塩を用いるのが好ましい。この二塩酸塩は、例えば、Daito Chemix Corporation (大阪、日本) から商品として利用できる。この塩は、アミンを適切な酸で処理して塩を沈殿させて調製することもできる。

【 0 0 8 1 】

アミノ化反応においてりん酸三カリウム (三塩基性りん酸カリウム) を用いることは好ましいが、他の塩基類、例えば、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを使用できることが認識される。該反応の促進に使われる水の量は重要ではないが、本発明者らは、驚くべきことに、アセトニトリル : 水の容量比を 1 : 5 にすると、完了させるのにほぼ 7 2 時間を必要とする特許文献 1 において記載された条件下で行った反応 (水は存在しない) に比べて、該アミノ化反応を約 6 時間で完了 (出発物質の約 5 % 未満が未反応のまま残っている時間をクロマトグラフィにより判断する) させることができることを見出した。代表的に、適切な水の比を選択することにより該反応は約 4 時間 ~ 約 10 時間の範囲で完了させることができる。本発明の反応条件は、第 1 アミン付加体の収率も約 10 % 上げ、該生成物を単離し、精製するためにクロマトグラフィにかかる必要はなく、次の第 2 アミノ化反応 (下で説明した) において直接使用するのに適した形で該生成物を提供する。任意

に、該生成物の純度は、アセトニトリル/水の混合物において該生成物を再スラリー化することにより高めることができる。

【0082】

第2アミノ化反応

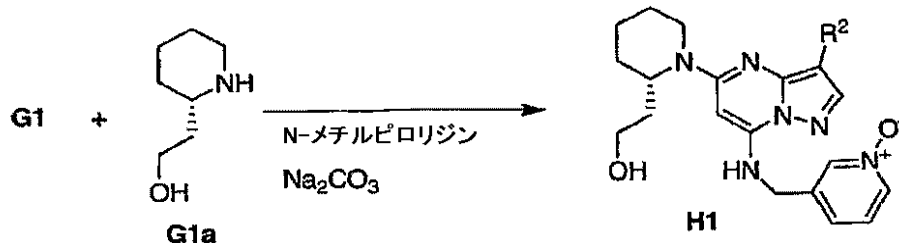
本発明の一部の実施形態では、スキームIVにより調製された式G1のピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7イル-アミン付加体は、さらに、スキームVにより5-クロロ位置におけるアミノ化によりさらに誘導体化される。

【0083】

スキームV

【0084】

【化34】



【0085】

本発明者らは、驚くべきことに、第2アミノ化反応は、炭酸ナトリウムと少量の水の存在下で、還流しているN-メチルピロリジン(NMP)中で行うことができることを見出した。この場合、約140～約160の還流温度を維持するのに十分な量の水を系に提供することが好ましい。例えば、還流ステップが行われる溶媒がNMPであれば、所望の還流温度にするためには溶媒中に約0.1Mのレベルの水を維持すれば十分である。しかし、還流装置によっては、還流ステップを行うために使われた溶媒の容積の最高0.5倍までの水を添加する必要であり得る。

【0086】

本発明者らは、驚くべきことに、水が少なすぎると反応生成物中に高レベルの不純物が形成され、該不純物は反応混合物から生成物の分離を妨げることを発見した。本発明者らは、該反応混合物中に存在する水が多すぎると、反応速度を遅延させ、反応時間が長くなり望ましくないことも見出した。したがって、還流の温度範囲を、約120～約180、より好ましくは、約140～約160、最も好ましくは還流温度を約150にするように該反応混合物中の水の量を維持することが望ましい。

【0087】

第2のアミノ化反応が行われる溶媒はNMPが好ましいが、このステップは、他の高沸点溶媒、例えば、N,N-ジメチルアニリン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、フェニルエーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジ(エチレングリコールメチル)エーテル、およびアニソール中に行うことができる。十分な量の2級アミンのアミノ化試薬を用いるならば(スキームVを参照すると、例えば、アミノアルコール化合物G1a)、該化合物は第2アミノ化ステップの溶媒としても役立つ。一般に、第2アミノ化ステップで使われた溶媒は、アミノ化試薬の容量の10倍までの量にて使われるが、アミノ化試薬の容量の約1倍からアミノ化試薬の容量の約2倍までの量が使われるのが好ましく、アミノ化試薬の容量の約1.5倍が好ましい。

【0088】

使われる塩基の量は、アミノ化されるべき塩化物基質(式「G」の化合物)の量の約2倍の(モル)までが好ましく、約0.2倍のモル～約1倍のモルの範囲がより好ましく、より好ましくは、該塩基は、使われる塩化物基質の量に比べて約2倍のモルの量にて存在することがより好ましい。

【0089】

10

20

30

40

50

上述の合成操作における R^2 は、任意の直鎖、分岐、または環状アルキル置換基を含むことができるが、 R^2 は、炭素原子数 4 個以下の直鎖アルキル置換基であることが好ましく、 R^2 は、エチル置換基 ($-CH_2-CH_3$) であることがより好ましい。

【0090】

結晶化

代表的に、第 2 アミノ化反応は、出発塩化物基質の約 90% ~ 約 95% が消費されたときに、完了したと考えられる。該第 2 アミノ化反応が進行して完了 (90 - 95%) すると、本発明者らは、驚くべきことに、生成物 (式 H 1 の化合物) が、スキーム V の反応を水でクエンチし、酢酸エチルで該混合物を抽出すると、該反応混合物から任意に直接単離できることを見出した。代表的に、この反応は、該反応混合物の容量に基づく水の量でクエンチする。該反応混合物から生成物を抽出後、酢酸エチル抽出物を真空下で濃縮し、次いで、所望の生成物の結晶化とその後の沈殿を促進するために該濃縮物に酢酸エチルと THF の混合物を貧溶媒として添加することにより、該濃縮物から生成物が沈殿する。沈殿生成物は、カラムクロマトグラフィによる生成物の単離または精製が必要ないほど十分清浄である。しかし、任意に、沈殿生成物を、*t*-ブチルメチルエーテルとエタノールとの混合物またはエタノールから再結晶することによりさらに精製することができる。この方法を用いると、通常得られた単離収率は、スキーム V の反応で調製された第 2 アミン付加体の量に基づいて約 50% ~ 約 70% である。

10

【0091】

上で述べたように、上で説明した合成方法は、各々およびいくつかは、単独または組み合わせて使用することができ、さらに、式 I のいずれかの化合物の調製について特許文献 1 において説明した合成操作に統合することができ、それにより合成操作を改善し有利にし、本発明の合成の改善の各々は、スキーム VI に概略例示された合成操作に従う式 II の化合物の提供において一緒に使われる場合、最も適用しやすいと考えられる。

20

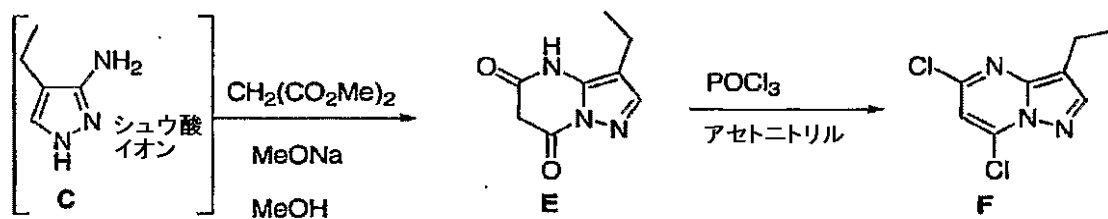
【0092】

スキーム V I

ステップ 1 ジケトン合成

【0093】

【化 35】



30

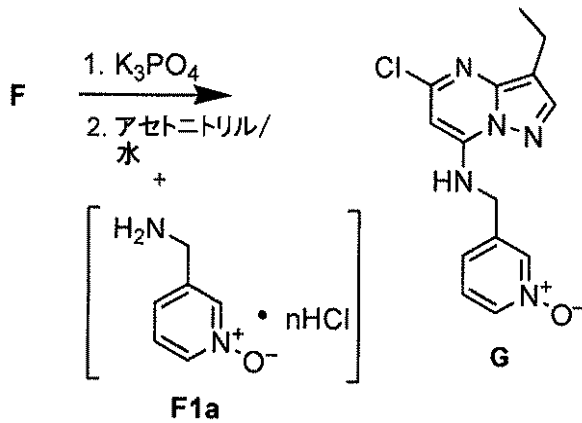
【0094】

ステップ 2 1 級アミンを用いた第 1 アミノ化

【0095】

40

【化36】



10

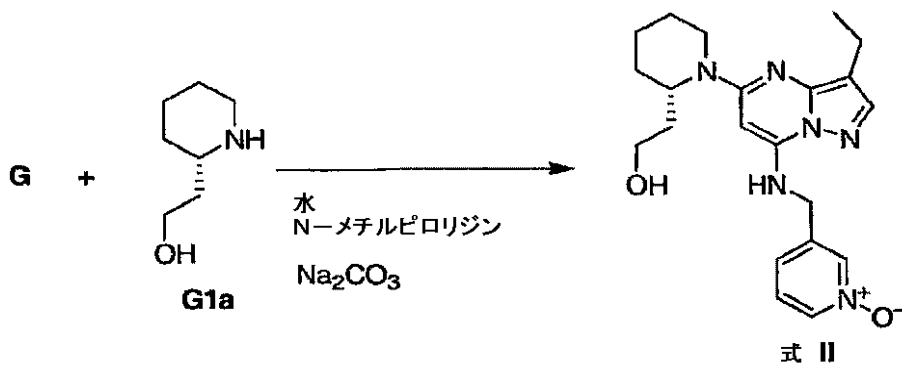
式中、「n」= 1または2、好ましくは2。

【0096】

ステップ3 2級アミンによる第2アミド化

【0097】

【化37】



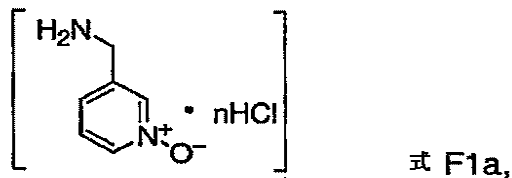
20

したがって、ステップ1では、ジケトンEが、上で述べた還流条件下ナトリウムメトキシドの存在下、マロン酸ジメチルと出発ピラゾール「C」のシュウ酸塩のメタノール溶液を反応させて得られる。その後、上で述べた操作によりアセトニトリル中でオキシ塩化りんによりジケトン进行处理することによりステップ1で調製された単離ジケトン化合物「E」から、二塩化物化合物「F」が形成される。ステップ2では、単離二塩化物化合物「F」は、上で述べた操作により還流条件下で式F1a

30

【0098】

【化38】



40

の化合物（式中「n」= 1または2）および K_3PO_4 の存在下でアセトニトリル/水還流中のアミノ化により第1アミン付加体に転換される。式F1aの二塩酸塩を用いるのが好ましく、したがって、「n」= 2である。スキームVIのステップ3では、単離された第1アミン付加体化合物「G」は、上で述べた操作により還流N-メチルピロリジン中の微量の水と炭酸ナトリウムの存在下で2-ピペリジン-2-イル-エタノール（化合物「G1a」）による処理により第2アミン付加体に変換され式IIの化合物が得られる。

【0099】

50

続いて、上で述べた合成スキームにおいて役立つ可能性がある種々の出発物質の提供について一般的な説明が行われる。

【0100】

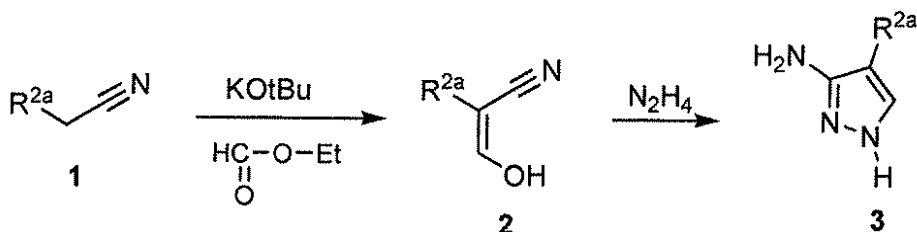
特許文献1において説明したように、本発明の合成に使われるアミノピラゾール化合物は、次のスキームVIIにより作ることができる。

【0101】

スキームVII

【0102】

【化39】



10

したがって、カリウム *t*-ブトキシドおよびギ酸エチルにより出発ニトリルを処理すると、中間体エノール2を生じさせ、該中間体はヒドラジンで処理すると所望の置換3-アミノピラゾールが得られる。

20

【0103】

本合成で使用されるマロン酸ジエステル類は、例えば、マロン酸ジメチルはAldrichから市販されているか、あるいは適切なマロン酸誘導体、例えば、塩化マロン酸とアルコールとの反応から調製することができる。塩化マロン酸は、MorrissonおよびBoyd, AllynおよびBaconのOrganic Chemistry 第3版(1976)に記載されている周知のエステル化反応によりAldrichから入手することができる。

【0104】

本発明の諸反応で使用されるアミノピラジンN-オキサイドは、特許文献1に記載されている実施例198~203により調製することができ、これらの実施例は引用により本明細書に組み込まれ、下のスキームVII Iに示した第1のアミノ化反応において使われるアミノピラジンN-オキサイド塩の調製に使用することができる。

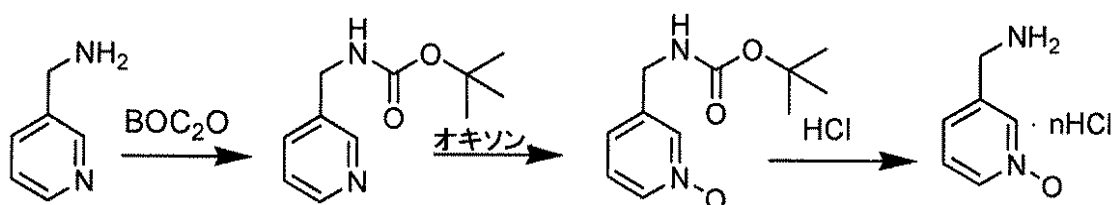
30

【0105】

スキームVII I

【0106】

【化40】



40

【0107】

したがって、3-アミノメチルピリジン(1.41 mL, 13.87 mmol)のCH₂Cl₂(50 mL)溶液にBOC₂O(3.3 g, 1.1 eq)およびTEAを室温で攪拌しながら添加した。このアミノ基はステップ1において保護されている。この反応混合物はH₂O(50 mL)で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。一体とした有機相はNa

50

Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物は、溶離液として CH_2Cl_2 5% (MeOH 中 10% NH_4OH) 溶液を用いてフラッシュ・クロマトグラフィにより精製し、黄色油 (2.66 g, 収率 92%) を得た。LCMS: $\text{LH}^+ = 209$ 。その後、MeOH (200 mL) および H_2O (250 mL) 中に保護された 3-アミノピリジン化合物および NaHCO_3 (21.8 g, 2.0 eq) を含む溶液を調製した。 H_2O (250 mL) 中オキソン (58.6 g) 溶液を、アミノ-ピリジン溶液に滴加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、 CH_2Cl_2 (500 mL) で希釈し、ろ過した。この層を分離し、そして水層を CH_2Cl_2 で抽出した。一体にした有機層は Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、白い固体 (2.1 g, 収率 72%) を得た。MS: $\text{MH}^+ = 225$ 。

10

【0108】

最後のステップでは、保護された 3-アミノ-N-オキサイド化合物は、4M HCl ジオキサン (0.97 mL) 中において室温で 2 時間攪拌し、3-アミノ-メチル-N-オキサイド-塩酸塩を得た。LCMS: $\text{MH}^+ = 125$ 。二塩酸塩は、上で述べたように、商品としても利用できる。

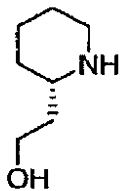
【0109】

第 2 アミノ化反応で使われる 2-ピペリジン-2-イル-エタノール (化合物 G1a)

【0110】

【化41】

20



化合物 G1a

の立体異性体は、特許文献 1 (引用により全体が本明細書に組み込まれている) において説明したように、調製実施例 500 により調製することができる。

【0111】

したがって、S-異性体は、95% EtOH (150 mL) 中の (S)-(+)-カンファースルホン酸 (228.7 g, 1.0 eq) に添加された、95% EtOH (260 mL) 中のピペリジン-2-エタノール (127 g, 980 mmol) の R および S 光学異性体の混合物から調製することができ、得られた溶液を加熱して還流させた。加熱溶液に Et_2O (600 mL) を添加し、該溶液を室温まで冷却し、3 日間放置した。得られた結晶をろ過し、真空乾燥し、25 g の結晶を得た。mp は 173 - 173 (文献値 168) であった。この塩は、次いで、NaOH (3M, 100 mL) に溶解し、2 時間攪拌し、得られた溶液は CH_2Cl_2 (5 x 100 mL) を用いて抽出した。一体にした有機相は Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下でろ過して濃縮し、(S)-ピペリジン-2-エタノール (7.8 g) を得、その一部を Et_2O から再結晶した。mp = 69 - 70 (文献値 68 - 69)、 $[\alpha]_D^{25} = 14.09^\circ$ (CHCl_3 , c = 0.2)。

30

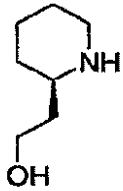
40

【0112】

2-ピペリジン-2-イル-エタノール (化合物 G1b)

【0113】

【化 4 2】



化合物 G1b

の R - 異性体は、(R) - (-) - カンファースルホン酸で置き換えるが、S - 異性体の場合に上で説明した操作と本質的には同じ操作により調製することができる。このようにして、(R) - ピペリジン - 2 - エタノール (1 . 2 7 g) を調製した。[α]_D = 1 1 . 3 ° (C H C l ₃ , c = 0 . 2) 。

10

【実施例】

【 0 1 1 4 】

実施例で用いた試薬および溶媒は、商品であり、これらは、特に断りのない限り、受け入れたままの状態で使用した。反応ステップの完了は、クロマトグラフィ方法により測定して使用した基質の 9 0 % ~ 9 5 % が消費されたときとした。

【 0 1 1 5 】

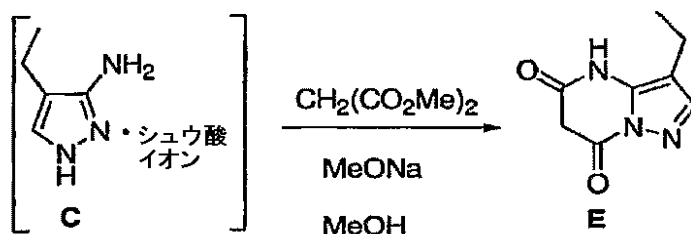
(実施例 1)

ジケトン化合物 E (スキーム V I) 3 - エチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 (4 H , 6 H) - ジオンの調製

20

【 0 1 1 6 】

【化 4 3】



30

温度計、還流コンデンサーおよび攪拌機を備えた 2 5 0 m L の 3 つ口フラスコに、3 - アミノ - 4 - エチルピラゾールシュウ酸塩 (1 0 g , 5 0 m m o l)、マロン酸ジメチル (1 0 m l , 8 8 m m o l)、メチルアルコール (8 0 m l) およびナトリウムメトキシド (5 0 m l , 2 4 5 m m o l , メチルアルコール中 2 5 %) を投入した。このバッチを加熱して 1 6 時間還流させ、次いで、室温まで冷却した。セライト (5 g) および水 (6 0 m l) を該バッチに添加し、1 0 分間攪拌した。該バッチをろ過して、固体残渣を除去した。塩酸 (1 0 m l) を用いてる液の pH を約 3 に調節し、沈殿を生じさせた。この沈殿 (化合物「 E 」) をろ過し、水 (4 0 m l) で洗浄した。湿ったケーキを、4 5 ~ 5 5 の範囲に維持された真空オーブンで 1 8 時間乾燥し、固体生成物 (8 4 . 3 % , 7 . 5 g) を得た。C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ , M p : 2 0 0 - 2 0 5 ;

40

【 0 1 1 7 】

【化 4 4】

NMR in DMSO-d₆: 1.05(t,

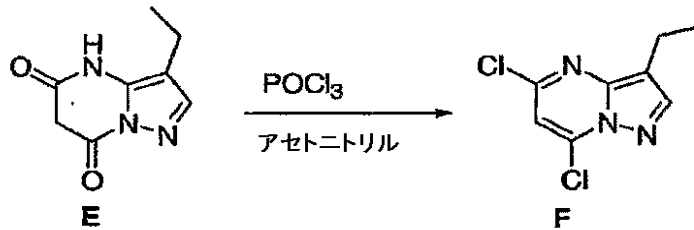
3H), 2.23(q, 2H), 3.26(bs, 1H), 3.89(bs, 1H), 7.61(s, 1H), 11.50(bs, 1H).

【 0 1 1 8 】

(実施例 2)

50

二塩化物化合物 F (スキーム V I) 5, 7 - ジクロロ - 3 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジンの調製
 【 0 1 1 9 】
 【 化 4 5 】



10

不活性ガス導入口、還流コンデンサーおよび攪拌装置を備え、83リットルのアセトニトリルを含む3つ口フラスコに、ステップ1に記載したとおりに調製した3-エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5, 7 (4 H, 6 H) - ジオン (E) (11.0 kg, 61.5 mol), N, N - ジメチルアニリン (8.0 L, 63 mol) および P O C l ₃ (7 kg, 430 mol) を投入した。該混合物を攪拌しながら還流させ、還流条件下に15時間保持した。該反応混合物から試料を定期的に採取し、存在する化合物「E」の量を監視した。転換が完了した後、溶液を15℃に冷却した。該冷却反応混合物に、20℃未満の温度に冷却した水を添加した。この生成物は、ろ過し、20℃まで冷却し、アセトニトリル - 水 (1 : 3) の4つのアリコートを用いて洗浄し、次いで、10倍の水で洗浄する。この湿ったケーキは、40℃に保持された真空オープン中で少なくとも15時間乾燥し、化合物「F」(86.7%)を得る。

20

【 0 1 2 0 】

【 化 4 6 】

¹H NMR (CDCl₃): 1.32(t, 3H), 2.81 (q, 2H), 6.92

(s, 1H), 8.10 (s, 1H)

mp: 90-95°C.

30

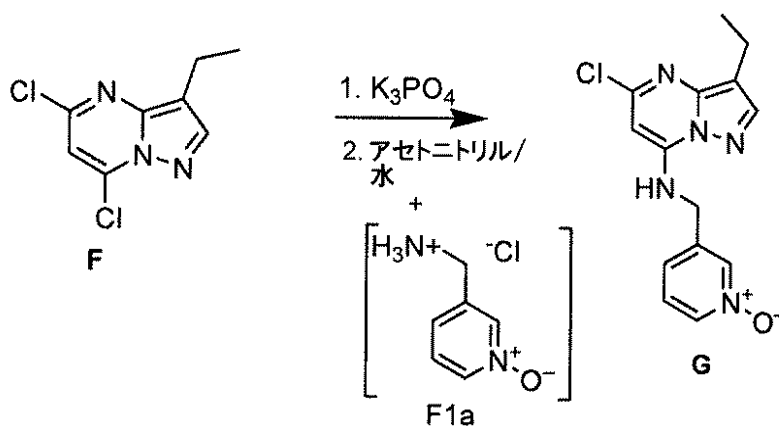
【 0 1 2 1 】

(実施例 3)

化合物 G (スキーム V I) 5 - クロロ - 3 - エチル - N - [(1 - オキシド - ピリジニル) メチル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5, 7 (4 H, 6 H) - ジオン - 7 - アミンの調製

【 0 1 2 2 】

【 化 4 7 】



40

50

温度計、還流コンデンサーおよび攪拌機を備えた3 Lの3つ口フラスコに、ステップ2で調製した二塩化物化合物「F」(150 g, 0.69 mol)のアリコート、三塩基性りん酸カリウム1水和物(338.0 g, 1.47 mol)、N-オキサイド-ピリジン-3-イル-メチルアミン二塩酸塩、すなわち、化合物F1a(142.5 g, 0.72 mol)、水(1500 ml)およびアセトニトリル(300 ml)を投入した。このバッチは、加熱し6時間還流させた。還流期間の終わりに、該バッチは2時間かけて室温まで冷却し、次いで、室温に4時間保持した。得られた沈殿は、ろ過し、水(600 ml)で洗浄した。湿ったケーキは、水(1500 ml)とアセトニトリル(300 ml)でフラスコに戻し、加熱し還流させた。さらに、6時間還流させた。第2還流期間の終わりに反応混合物は2時間かけて室温まで冷却し、室温で4時間放置した。得られた沈殿はろ過し、水(600 ml)で洗浄した。湿ったケーキは、空気ドラフトオープン中50 で18時間乾燥し、第1アミン付加体「G」物質(179 g, 84.9%)を得た。mp: 187 - 189 C;

10

【0123】

【化48】

NMR in CDCl₃, 1.26(t,

3H), 2.73(q, 2H), 4.60(d, 2H), 5.87(s, 1H), 6.83(bs, 1H), 7.33(t, 1H), 7.70(d, 1H),

7.84(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.64(d, 1H).

20

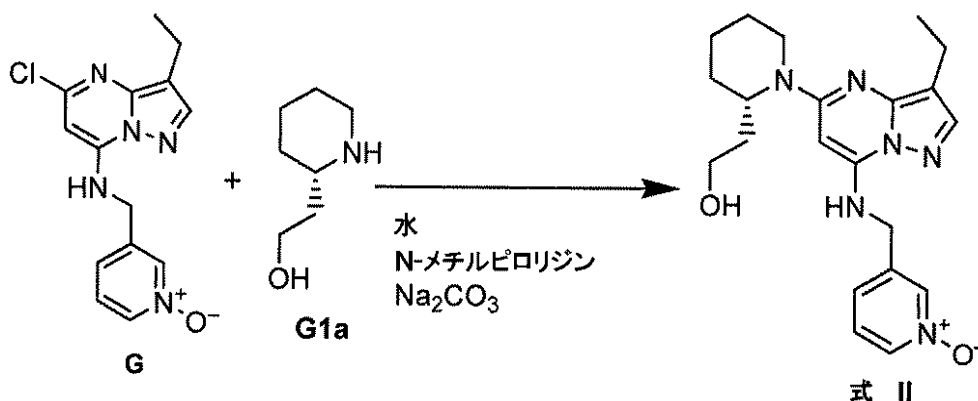
【0124】

(実施例4)

式IIの化合物(スキームVI)1-[3-エチル-7-[(1-オキシド-3-ピリジニル)メチル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]-2(S)-ピペリジンエタノールの調製

【0125】

【化49】



30

攪拌機および還流コンデンサーを備えた3つ口フラスコ内に、ステップ3において調製した第1アミン付加体、すなわち、化合物「G」(7 kg, 23 mol)、アミノアルコール化合物G1a(5.6 kg, 43.3 mol)、炭酸ナトリウム(3.5 kg, 33.0 mol)、110 mlの水および1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(11 L)を投入した。この反応混合物は、150 で4日間加熱した。反応が完了(90-95%の基質が消費された)したことをクロマトグラフィで確認した後、該反応混合物を室温に冷却し、水を添加してクエンチした。次いで、該混合物は酢酸エチルで抽出した。このバッチは、常圧下で水共沸混合物を蒸留して乾燥し、約28 Lまで濃縮した。THFを添加し、この溶液を加熱し、固体がすべて溶解するまで還流させた。この加熱溶液に、酢酸エチルとトリエチルアミンとを添加した。このバッチを周辺温度まで冷却し、次いで、温

40

50

度を 20 ~ 25 の範囲に保持して 12 時間攪拌した。これらの固体は、ろ過して集め、まず酢酸エチル、次いで、水で洗浄し、温度を 40 ~ 50 の範囲に保持しながらフィルター中で真空下で乾燥し、式 I I の化合物を 4.9 kg 得た。収率は 51.3% であった。DSC, 168.6 ; 比旋光度 (MeOH 中 10 mg/ml, 20), -117.8° ;

【 0 1 2 6 】

【 化 5 0 】

HNMR (400 MHz,

DMSO): 8.31 ppm (1H, s), 8.11-8.13 ppm (1H, td, J=5.7 Hz, J=1.4 Hz), 7.97 ppm (1H, t, J=6.7 Hz), 7.68 ppm (1H, s), 7.41 ppm (1H, s), 7.37-7.43 ppm (1H, dd), 5.55 ppm (1H, s), 4.85 ppm (1H, t, J=5.4 Hz), 4.49-4.59 ppm (3H, m), 4.24-4.28 ppm (1H, 幅広), 3.27-3.46 ppm (2H, m), 2.76-2.83 ppm (1H, t, J=13.0 Hz), 2.45-2.50 ppm (2H, q, J=7.5 Hz), 1.72-1.79 (1H, m), 1.54-1.68 ppm (6H, m), 1.30-1.34 ppm (1H, m), 1.16 ppm (3H, t, J=7.5 Hz)

10

。

【 0 1 2 7 】

本発明に関する上の説明は、例示するためのものであって、限定するためのものではない。本明細書で説明した実施形態の種々の改変または修正は、当業者によって思いつかれ得る。これらの改変は、本発明の範囲または意図から逸脱することなく行うことができる。

。

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
- (74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 チェン, フランク シン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536, プレーンズボロ, ブラッドフォード レン 12
- (72)発明者 キールチカー, カーティック エム.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08520, イースト ウィンザー, コロンビア アベニュー 24
- (72)発明者 クオ, シェン-チョン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07083, ユニオン, グレンウッド コート 140
- (72)発明者 リー, ホン-チャン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07039, リビングストン, リー ロード 56
- (72)発明者 ラガバン, ラマニ アール.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, レキシントン リッジ ドライブ 6103
- (72)発明者 ウー, ジョージ ジー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07920, バスキング リッジ, パンダーピア ドライブ 88
- (72)発明者 シェ, ジ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08817, エジソン, エル. レディング ロード 17

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特表2006-502163(JP,A)
特表2006-502184(JP,A)
国際公開第2006/068954(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/04
CAplus/CASREACT/REGISTRY(STN)

- (54)【発明の名称】(3-アルキル-5-ピペリジン-1-イル-3,3a-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-アミノ誘導体および中間体の合成のための方法および合成のための中間体