

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6433922号
(P6433922)

(45) 発行日 平成30年12月5日(2018.12.5)

(24) 登録日 平成30年11月16日(2018.11.16)

(51) Int. Cl.	F I	
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56	C S P Z
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
B 0 1 J 25/02 (2006.01)	B O 1 J 25/02	Z
請求項の数 25 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-559311 (P2015-559311)	(73) 特許権者	504344509
(86) (22) 出願日	平成26年2月27日(2014.2.27)		アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2016-516670 (P2016-516670A)		アメリカ合衆国 80301 コロラド、
(43) 公表日	平成28年6月9日(2016.6.9)		ボルダー、ウォールナット ストリート 3200
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/019039	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02014/134313		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成26年9月4日(2014.9.4)	(74) 代理人	100113413
審査請求日	平成29年2月16日(2017.2.16)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/770,031	(72) 発明者	エアリー, トッド シー.
(32) 優先日	平成25年2月27日(2013.2.27)		アメリカ合衆国 コロラド 80301、
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ボルダー、ウォールナット ストリート 3200、アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
		最終頁に続く	

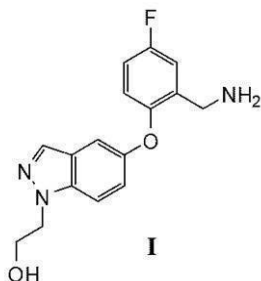
(54) 【発明の名称】 インダゾール誘導体の調製に使用するための中間体およびその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

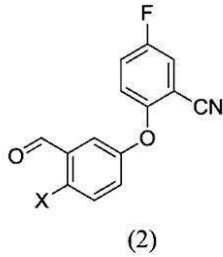
式 I の化合物の調製方法であって、

【化 2 0 1】



(a) 式(2)の化合物を塩基および銅触媒の存在下で、2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式(3)の化合物を提供することであって、

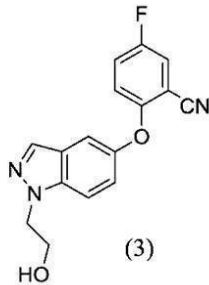
【化202】



ここでXは、BrまたはIである、ことと、

10

【化203】



20

ならびに

(b) 式Iの前記化合物を提供するように、アンモニアおよび水素の存在下で、ラネーニッケル触媒で化合物(3)を処理することにより化合物(3)のニトリル基を還元することと、を含む、方法。

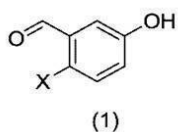
【請求項2】

式(2)の前記化合物が以下の工程によって調製される、請求項1に記載の方法であって、

(a1) 式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式(2)の前記化合物を提供することであって、

30

【化204】



ここで、Xは、BrまたはIである、ことを含む、方法。

【請求項3】

約2当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

ステップ(a1)の前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属重炭酸塩である、請求項2または3の方法。

40

【請求項5】

約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

ステップ(a)の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、またはアルカリ金属水酸化物である、請求項1~5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記銅触媒はCuCO₃・Cu(OH)₂、CuI、CuO、CuBr₂、CuCO₃、

50

CuCl または Cu₂O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記銅触媒は CuCO₃ · Cu(OH)₂ である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

反応はジアミン配位子の非存在下で行われる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

約 0.20 ~ 0.25 当量の前記銅触媒を使用する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記ラネーニッケル触媒は、Raney Ni-MC700 または Raney Ni-MC703 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記生成物は、HPLC により、0.10 a % 未満の不純物 (2, 2' - (5, 5' - ((アザンジイルビス(メチレン))ビス(4-フルオロ-2, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5, 1-ジイル))ジエタノール) を含有する、請求項 11 に記載の方法。

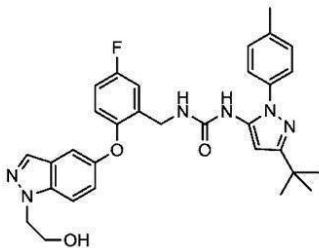
【請求項 13】

前記生成物は、HPLC により、0.10 a % 未満の不純物 2 - (5 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェノキシ) - 1H-インダゾール - 1-イル)エタノール) を含有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

以下の式を有する化合物 (A) の調製方法であって、

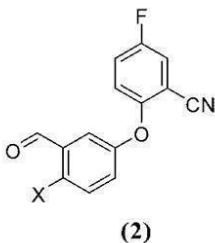
【化 209】



30

(a) 式 (2) の化合物を塩基および銅触媒の存在下で 2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式 (3) の化合物を提供することであって、

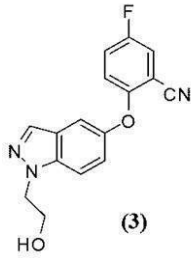
【化 210】



40

ここで、X は、Br または I である、ことと、

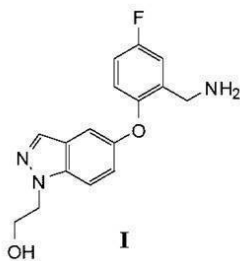
【化 2 1 1】



10

(b) 式 I の化合物を提供するように、アンモニアおよび水素の存在下で、ラネーニッケル触媒で化合物 (3) を処理することにより化合物 (3) のニトリル基を還元することと

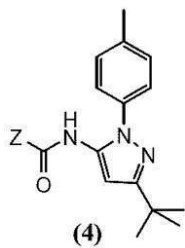
【化 2 1 2】



20

(c) 式 I の前記化合物を式 (4) の化合物と結合させて、前記化合物 (A) を提供することであって、

【化 2 1 3】



30

ここで Z は脱離基を表す、ことと、ならびに

(d) 一塩酸塩として化合物 A を単離するために、HCl でステップ (d) の前記生成物を処理してもよいことと、を含む、方法。

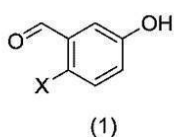
【請求項 1 5】

式 (2) の前記化合物が以下の工程によって調製される、請求項 1 4 に記載の方法であって、

40

(a 1) 式 (1) の化合物を塩基の存在下で 2, 5 - ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式 (2) の前記化合物を提供することであって、

【化 2 1 4】



ここで、X は、Br または I である、ことを含む、方法。

50

【請求項 16】

約 2 当量の 2, 5 - ジフルオロベンゾニトリルを使用する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (a) の前記塩基はアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属重炭酸塩である、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

約 1.05 ~ 約 1.2 当量の 2 - ヒドラジニルエタノールを使用する、請求項 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

ステップ (a) の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、またはアルカリ金属水酸化物である、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl または Cu_2O である、請求項 14 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記銅触媒が $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

ステップ (a) は、ジアミン配位子の非存在下で実施される、請求項 14 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 23】

約 0.20 ~ 0.25 当量の前記銅触媒を使用する、請求項 14 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記ラネーニッケル触媒は、Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 である、請求項 14 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

Z で表される脱離基は、ハロ (1 - 6 C) アルコキシ基、アルケニルオキシ基、またはアリールオキシ基であり、アリール部分は、F、Cl、Br、および NO_2 から独立して選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい、請求項 14 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

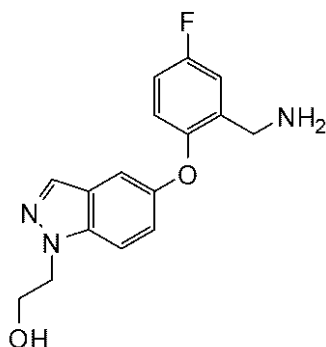
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の化合物を調製するための新規方法に関するものであり、

【化 1】



40

I

インダゾール誘導体の合成のための新規方法での中間体として、当該化合物の使用、ならびに本明細書に記載の方法によって調製されるインダゾール中間体および誘導体に関する

50

【背景技術】

【0002】

最新技術の説明

インダゾール誘導体は、国際公開第2004/078116号および国際公開第2007/089646号に記載されている。これらの化合物は、p38 MAPKタンパク質キナーゼに対して阻害活性を有し、従って、増殖性障害（骨髄異形成症候群等）、炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊性骨障害、感染性疾患、ウイルス性疾患、線維性疾患および神経変性疾患を含むキナーゼ媒介性病態の治療に有用となり得る。

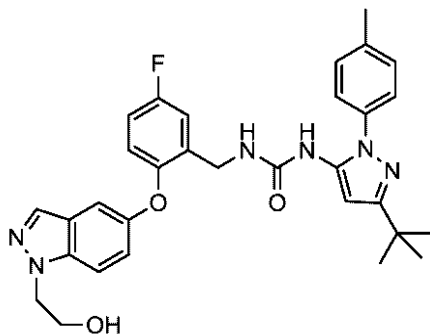
【0003】

具体的には、1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-フルオロ-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ)ベンジル)尿素（以下、「化合物A」という）は、p38 MAPKとTie2タンパク質キナーゼの周知の強力な阻害剤であり、哺乳動物の過剰増殖性疾患、特に癌の治療に有用である。例えば、最近公開された第1相ヒト臨床試験では、骨髄異形成症候群（MDS）の患者において、血液学的改善（好中球、血小板および/または赤血球の増加）により測定したときに化合物Aは臨床活性を実証した。この第1相用量漸増/拡張研究（N=45）では、国際予後スコアリングシステム（IPSS）が低いまたは中間-1リスクMDSの患者、および低メチル化剤とレナリドマイドを含む承認された治療での治療に失敗している患者の単剤として、化合物Aは臨床活性を実証した。毎日、最高用量1200mgの薬物を受けている患者（n=16）に、血液学的改善（HI）について38%の奏効率を観察した。この用量では、化合物Aは、奏効者の67%に多系列のHIを示し、好中球減少、血小板減少、および/または貧血といった複数の血球減少が改善した。全患者の30%でHIが示され、一般的に、1日の全用量を400mg~1200mgに増加させると増加した（例えば、R. Komrokji, et al., "Phase 1 Dose-Escalation/Expansion Study of the p38/Tie2 Inhibitor ARRY-614 in Patients with IPSS Low/Int-1 Risk Myelodysplastic Syndromes" 2011 Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 11, 2011を参照、これはhttp://www.arraybiopharma.com/_documents/Publicationにもある）。

【0004】

化合物Aは、以下の一般構造を有する。

【化2】



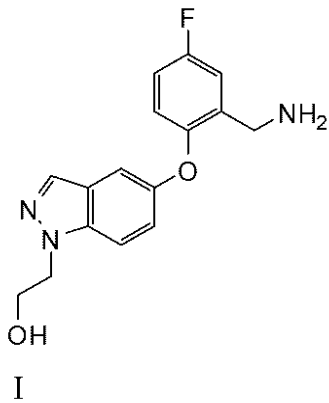
【0005】

化合物A、およびその調製方法は、国際出願PCT国際公開第2007/089646号に開示されている。そこには製造方法が記載されており、適切ではあるが、商業生産には不都合であると思われる。

【0006】

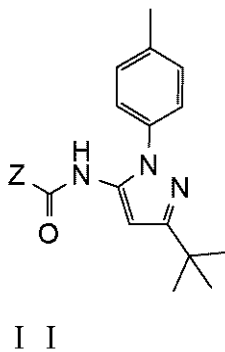
化合物 A の合成の重要なステップは、尿素結合の形成である。例えば、国際公開第 2007 / 089646 号に報告されているように、化合物 A は、式 I を有する重要な中間体を、式 II の化合物と反応させることによって調製することができ、Z は脱離基を表す。

【化 3】



10

【化 4】



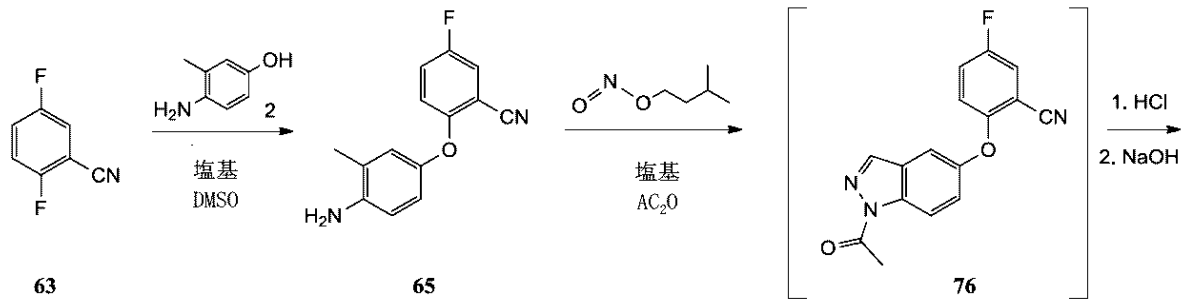
20

【0007】

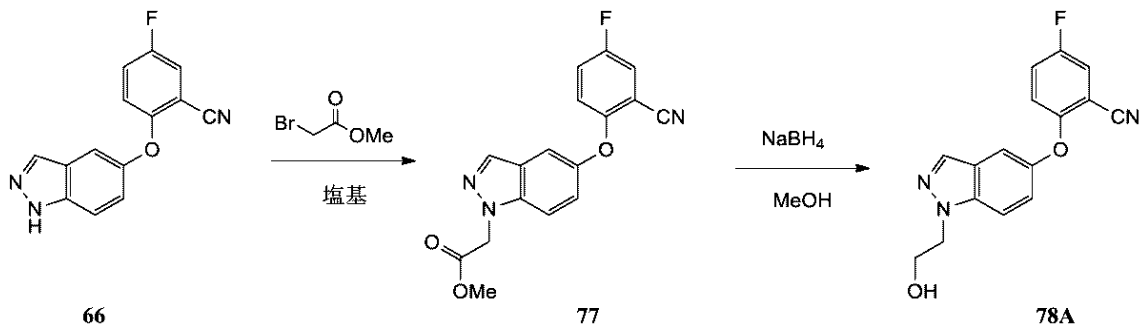
中間体 I の調製方法は、国際公開第 2007 / 089646 号に報告されるように、スキーム 1 に示す、7つのステップの工程を含む。

30

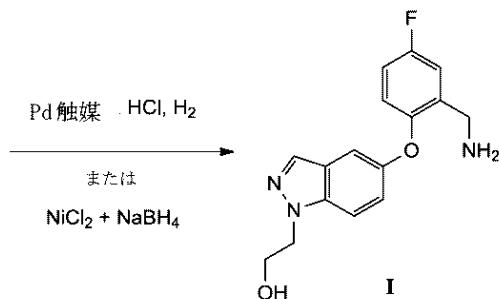
【化5】



10



20



30

スキーム 1

【0008】

スキーム 1 に示す経路は、工程数の観点から長いだけでなく、製造規模で行うのに危険の可能性のあるいくつかの化学変換を含み、および/または最終的な医薬品有効成分 (API) に許容できないレベルの副産物を製造する。例えば、スキーム 1 に示される工程は、亜硝酸イソペンチルを用いて、中間体 65 を中間体 76 へ変換することを含み、爆発の可能性があり有毒なニトロソ中間体によって進行する。スキーム 1 に示される方法のさらなる欠点は、化合物 66 のアルキル化中に、N2 置換インダゾール副生成物 (図示せず) が形成され、化合物 77 を製造することであり、大規模生産にも望ましくない。

40

【0009】

スキーム 1 に示される方法のさらなる欠点は、中間体 77 から中間体 78A を調製するための還元工程に、水素化ホウ素ナトリウムを使用することであり、ホウ素残査を除去するために追加の精製ステップを必要とし、大規模生産に望ましくない。

特に p38 / Tie 2 の阻害剤として化合物 A の高い効力のために、この化合物の改良された製造方法が必要とされる。具体的には、周知の方法に比べ、以下の基準：スケラブル、より安全、よりシンプル、より高い収率があり、より経済的であること、を一つ以上満たす方法を提供する必要がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【0010】

【特許文献1】国際公開第2004/078116号

【特許文献2】国際公開第2007/089646号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】R. Komrokji, et al., "Phase 1 Dose- Escalation/Expansion Study of the p38/Tie2 Inhibitor ARRY-614 in Patients with IPSS Low/Int-1 Risk Myelodysplastic Syndromes" 2011 Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 11, 2011

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

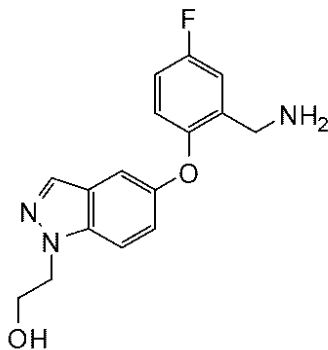
本発明は、小規模または大規模製造に適する化合物Aの改善された製造方法、化合物Aの調製に有用な新規中間体、および当該中間体の調製のための新規方法に関する。

【0013】

一実施形態では、本明細書は式Iを有する中間体を調製するための改善された方法を提供し、化合物Aの調製に有用である。

【化6】

20



I

30

【0014】

式Iを有する中間体の調製について本明細書に提供する方法は、国際公開第2007/089646号に報告された方法を上回る少なくとも以下の利点があり、

【0015】

(1) 本明細書に提供する方法は、より少ない工程で、中間体Iを提供し、したがって、労働および試薬のコストを減少させ、廃棄物の量を低減し、スループットを増加させる。

【0016】

(2) 本明細書に提供する中間体Iの調製方法は、有毒で爆発の可能性のあるニトロソ中間体の形成を回避し、

40

【0017】

(3) 本明細書に提供される中間体Iの調製方法は、望ましくない副生成物の製造をより少なくし、それにより、必要な精製工程の数を減少させる。

【0018】

したがって、中間体Iの調製のために本明細書中に提供する方法は、周知の合成経路より効率的であり、大規模製造に適している。

【0019】

また、本明細書は、本明細書に記載の方法によって調製される式Iを有する中間体も提供する。

50

【0020】

また、本明細書は、化合物 A の合成のための新規方法も提供する。

【0021】

また、本明細書は、本明細書に記載の方法によって調製される化合物 A も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本明細書に使用する用語「約」は、大方、ほぼ、大雑把に、またはだいたいを意味する。用語「約」は数値範囲と組み合わせて使用する場合、記載される数値の上下の境界を拡張することによってその範囲を修正する。一般に、本明細書では、用語「約」を、20%の変動により記載された値の上下の数値を修正するために使用する。

10

【0023】

変数の数値範囲の列挙は、本明細書に使用する場合、本発明は、その範囲の任意の値に等しい変数で実施できることを伝えることを意図する。したがって、本質的に不連続な変数について、変数は、範囲の終点を含む数値範囲の任意の整数値と等しくすることができる。同様に、本質的に連続する変数について、変数は範囲の終点を含む数値範囲の任意の真値と等しくすることができる。一例として、0と2の間の値を有すると記載される変数は、本質的に不連続な変数については0、1または2であることができ、本質的に連続する変数については0.0、0.1、0.01、0.001、または任意の他の真値であることができる。

20

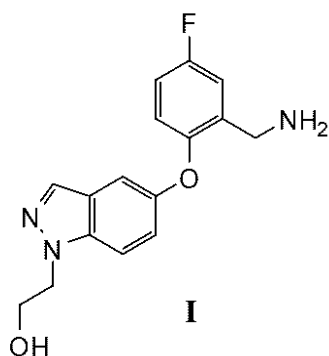
【0024】

本明細書において、用語「a%」または「面積%」は、総面積のパーセントで表される HPLCクロマトグラムのすべてのピークの総面積と比較して、1つ以上のピークの HPLCクロマトグラムの面積を意味する。

【0025】

一実施形態では、本明細書は式 I の化合物の調製方法を提供し、

【化7】



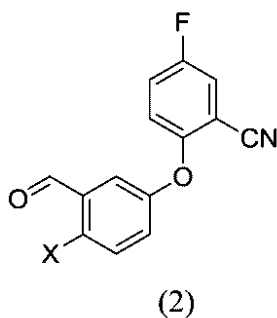
30

【0026】

(a) 式(2)の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で2-ヒドラジニルエタノールと反応させて式(3)の化合物を提供することであって、

【化8】

40

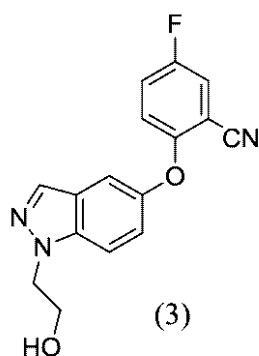


【0027】

50

Xは、BrまたはIである、ことと、

【化9】



10

ならびに

【0028】

(b)式Iの当該化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元することと、を含む。

【0029】

ステップ(a)の一実施形態では、若干余剰な2-ヒドラジニルエタノールを使用する。例えば、一実施形態では、約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する。一実施形態では、約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する。

20

【0030】

適切な塩基の存在下でステップ(a)を実施する。適切な塩基の例は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。例として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシド、重炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムが挙げられる。一実施形態では、ステップ(a)で使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。一実施形態では、ステップ(a)で使用される塩基は、炭酸カリウムである。一実施形態では、ステップ(a)は、約1.0~約3.0当量の適切な塩基を使用する。一実施形態では、ステップ(a)は約2当量の塩基を使用する。

30

【0031】

ステップ(a)は、任意の適切な溶媒または溶媒系で実施することができる。ステップ(a)に適切な溶媒として、極性溶媒、非プロトン性溶媒、および極性非プロトン性溶媒が挙げられる。

【0032】

一実施形態では、溶媒は極性溶媒である。例として、DMF、ジメチルアセトアミド(DMA)、2,3,4,5-テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシド(スルホラン)、N-メチルピロリドン(NMP)、THF、エチレングリコールジメチルエーテル(DME)、DMSO、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、t-ブタノール、および2-メトキシエチルエーテルが挙げられる。

40

【0033】

一実施形態では、溶媒は、非プロトン性溶媒である。例として、アセトニトリル、トルエン、DMF、DMA、スルホラン、NMP、ジグリム、THFおよびDMSOが挙げられる。

【0034】

一実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。例として、DMF、DMA、スルホラン、NMP、アセトニトリル、ジグリム、DMSOおよびTHFが挙げられる。

【0035】

一実施形態では、ステップ(a)で使用される溶媒は、DMSO、NMP、DMAまたは

50

DMFである。

【0036】

一実施形態では、ステップ(a)は、例えば、約80～約140の高温で行われる。一実施形態では、反応は、約100～約120の温度で行われる。

【0037】

ステップ(a)は、適切な遷移金属触媒の存在下で行われる。一実施形態では、約0.05～1当量の遷移金属触媒を使用する。一実施形態では、約0.20～0.25当量の遷移金属触媒を使用する。

【0038】

一般に、触媒は、任意の遷移金属、例えば、3～12族の周期表またはランタニド系列の1つから選択される金属から調製することができる。一実施形態では、遷移金属は、周期表の5～12族である。一実施形態では、遷移金属は、周期表の7～11族である。一実施形態では、遷移金属触媒は、銅、白金、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウム、またはロジウムから選択される金属から調製される。

10

【0039】

一実施形態では、遷移金属触媒は、適切な銅触媒、すなわち、適切な銅(I)および/または銅(II)触媒である。例として、 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl および Cu_2O が挙げられる。一実施形態では、ステップ(a)は、約0.005、約0.20～0.25当量の銅触媒を使用する。ステップ(a)の一実施形態では、銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である。

20

【0040】

遷移金属触媒が銅触媒である場合の一実施形態では、ステップ(a)は、銅触媒とジアミン配位子の両方の存在下で実施することができる。適切なジアミン配位子の例として、トランス-1,2-ビス(メチルアミノ)シクロヘキサンおよびN,N'-ジメチルエチレン-ジアミンが挙げられる。一実施形態では、ステップ(a)は、触媒として CuI 、および配位子としてトランス-1,2-ビス(メチルアミノ)シクロヘキサンの存在下で実施される。一実施形態では、ステップ(a)は、触媒として CuI または CuO の存在下、および配位子としてN,N'-ジメチルエチレン-ジアミンの存在下で実施する。

【0041】

一実施形態では、遷移金属触媒は、適切な可溶性パラジウム触媒である。例として、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 、酢酸パラジウムおよび PdCl_2 が挙げられる。

30

【0042】

特定の実施形態では、パラジウム遷移金属触媒は、一つ以上のホスフィンまたはアミノホスフィン配位子を含む。ホスフィン配位子は、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、またはトリシクロヘキシルホスフィン、亜リン酸トリメチル、亜リン酸トリエチル、亜リン酸トリプロピル、亜リン酸トリイソプロピル、亜リン酸トリブチルまたは亜リン酸トリシクロヘキシル等の単座ホスフィン配位子とすることができ、または2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、1,2-ビス(ジメチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジエチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジプロピルホスフィノ)-エタン、1,2-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジブチル-ホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン、1,3-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)ブタンまたは2,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ペンタン等の二座ホスフィン配位子とすることができる。アミノホスフィンは、単座であってもよく、例えば、アミノホスフィンの各分子は、触媒金属原子に、ルイス塩基性窒素原子のみ、またはルイス塩基性リン原子を供与する。あるいは、アミノホスフィンキレート配位子であってもよく、例えば、

40

50

触媒金属原子に、ルイス塩基性窒素原子とルイス塩基性リン原子の両方を供与することができる。

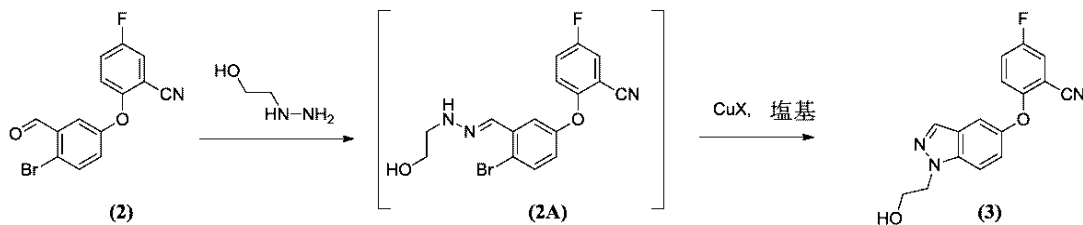
【0043】

一実施形態では、遷移金属触媒は、適切なニッケル触媒である。例として、 $Ni(acac)_2$ 、 $NiCl_2[P(C_6H_5)]_2$ 、 $Ni(1,5\text{-シクロオクタジエン})_2$ 、 $Ni(1,10\text{-フェナントロリン})_2$ 、 $Ni(dppf)_2$ 、 $NiCl_2(dppf)$ 、 $NiCl_2(1,10\text{-フェナントロリン})$ 、ラネーニッケル等が挙げられ、「acac」はアセチルアセトネートを表し、「dppf」は[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]を表す。

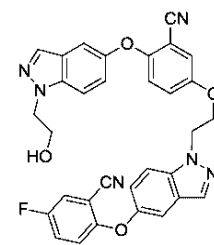
【0044】

スキーム2は、表Aにまとめた種々の反応条件下で、遷移金属触媒として銅触媒を使用して、化合物(3)の調製を説明する。スキーム2はさらに、ヒドラゾン中間体2A(すなわち、2-(4-ブromo-3-(2-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ)メチル)フェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリル)および副産物「二量体(a)」(すなわち、2-(1-(2-(3-シアノ-4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル)を説明し、ステップ(a)の粗反応混合物に同定された。表Aは、生成物のHPLC特性(面積%)、中間体ヒドラジン(2A)、およびこれらの比較例について観察された不純物(二量体a)を提供する。表Aにまとめた全ての実施例について、還流で実施した実施例13を除いて120でステップ(a)を実施した。

【化10】



スキーム2



二量体(a)

【表 1 - 1】

表 A

実施例	銅触媒	触媒の当量	配位子	K ₂ CO ₃ (当量)	溶媒	(3)	(2A)	二量体 (a)
						HPLC ^b a%	HPLC ^b a%	HPLC ^b a%
1	CuI	0.05	A ^c	2.0	NMP	81%	<1%	2%
2	CuI	0.05	B ^c	2.0	NMP	81%	3%	2%
3	CuI	0.05	なし	2.0	NMP	84%	1%	3%
4	CuO	0.05	B ^c	2.0	NMP	68%	2%	2%
5	CuO	0.05	なし	2.0	NMP	65%	1%	1%
6	CuO ^a	0.05	A ^c	2.0	NMP	82%	1%	<1%
7	CuO ^a	0.05	B ^c	2.0	NMP	84%	2%	<1%
8	CuO ^a	0.05	なし	2.0	NMP	86%	2%	<1%
9	CuCl	0.02	なし	2.0	NMP	75%	<1%	3%
10	CuI	0.05	なし	2.0	NMP	72%	1%	10%
11	CuI	0.05	なし	2.0	DMSO	78%	4%	<1%
12	CuI	0.05	なし	2.0	トルエン	<5%	>90%	<1%
13	CuI	0.05	なし	2.0	DMA	86%	1%	<1%
14	CuI	0.02	なし	1.5	NMP	73%	4%	<1%
15	CuI	0.02	なし	3.0	NMP	85%	1%	<1%
16	CuI	0.02	なし	2.0	NMP	84%	2%	<1%
17	CuI	0.01	なし	2.0	NMP	84%	< 1%	2%
18	CuO ^a	0.005	なし	2.0	DMA	88%	3%	<1%
19	CuO ^a	0.005	なし	Cs ₂ CO ₃	DMA	76%	2%	6%
20	CuO ^a	0.005	なし	K ₃ PO ₄	DMA	58%	2%	10%
21	CuBr ₂	0.21	なし	2.0	DMA	88%	3%	<1%
22	CuO	0.20	なし	2.0	DMA	91%	1%	0.3%
23	CuCO ₃ [*]	0.12	なし	2.0	DMA	95%	1%	<0.1%

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例	銅触媒	触媒の当量	配位子	K ₂ CO ₃ (当量)	溶媒	(3) HPLC ^b a%	(2A) HPLC ^b a%	二量体 (a) HPLC ^b a%
	Cu (OH) ₂							

10

^a ナノ粉末 CuO^b 粗反応混合物中の HPLC a%^c 配位子 A : トランス-1, 2-ビス (メチルアミノ) シクロヘキサン、配位子 B : N, N'-ジメチルエチレンジアミン

【0045】

表 A に示されるように、銅触媒として、CuCO₃・Cu(OH)₂ を使用する反応条件は、表 A に挙げた他の銅触媒と比較して、より少ない量の中間体 (2A) および二量体 (a) で、より多くの量の中間体 (3) を製造した。また、銅触媒として CuCO₃・Cu(OH)₂ を使用する反応は、他の銅触媒を用いた反応と比較して約 20% 速かったことが観察された。

20

【0046】

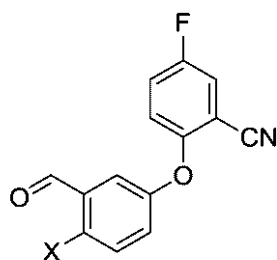
また表 A に示されるように、遷移金属触媒として、表 A 中の任意の銅触媒の使用は、ジアミン配位子の存在を必要としない。したがって、一実施形態では、ステップ (a) は、銅触媒を使用し、ジアミン配位子の非存在下で反応を実施する。一実施形態では、銅触媒は CuCO₃・Cu(OH)₂、CuI、CuO、CuBr₂、CuCO₃、CuCl または Cu₂O である。一実施形態では、銅触媒は CuCO₃・Cu(OH)₂ である。

【0047】

したがって、一実施形態では、ステップ (a) は式 (2) の化合物を触媒量の CuCO₃・Cu(OH)₂ および塩基の存在下で 2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式 (3) の化合物を提供することを含み、

30

【化 1 1】



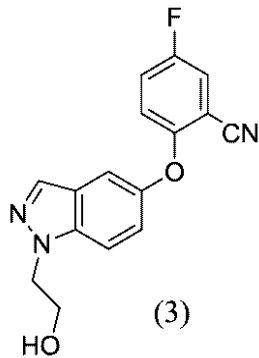
(2)

40

【0048】

X は、Br または I である。

【化 1 2】



10

【0049】

ステップ (a) の一実施形態では、約 0 . 1 ~ 0 . 3 当量の $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ を使用する。ステップ (a) の一実施形態では、約 0 . 1 ~ 0 . 2 当量の $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ を使用する。ステップ (a) の一実施形態では、0 . 20 ~ 0 . 25 当量の $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ を使用する。一実施形態では、約 1 . 05 ~ 1 . 2 当量の 2 - ヒドラジニルエタノールを使用する。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基は炭酸カリウムである。

【0050】

20

(3) の調製について本明細書に記載の方法のさらなる利点は、ステップ (a) が、一ステップで位置選択的および化学選択的様式で、基質 (2) から N1 置換中間体 (3) を直接提供することである。対照的に、国際公開第 2007 / 089646 号の方法は、N1 - と N2 - の両方の置換誘導体 (代表実施例 A を参照のこと) を提供し、所望の N1 - 置換中間体 (77) の収率を低下させるだけでなく、付加的な合成ステップおよび中間体 (3) を単離する精製も必要とする。

【0051】

ステップ (b)

【0052】

ステップ (b) の一実施形態では、化合物 (3) のニトリル基は、式 I の化合物を提供するために、接触水素化条件下、または非接触水素化条件下で還元される。

30

【0053】

接触水素化条件下のニトリル基を還元するのに適した試薬の例として、限定されないが、ラネー型触媒 (ラネーニッケル触媒 (例えば、Evonik Industries が供給する Raney Ni - MC700 および Raney Ni - MC703 およびラネーコバルト触媒)、パラジウム触媒 ($Pd(OH)_2$ または炭素上に担持されるパラジウム等)、およびシリコン担持ニッケル / ギ酸が挙げられる。

【0054】

ステップ (b) の一実施形態では、化合物 (3) のニトリル基は、ラネーニッケル触媒を用いた接触水素化条件下で還元される。一実施形態では、ラネーニッケル触媒は、Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 である。

40

【0055】

ステップ (b) の一実施形態では、化合物 (3) のニトリル基は、 $Pd(OH)_2$ または炭素上に担持されるパラジウム等の任意の適切なパラジウム触媒を用いた接触水素化条件下で還元される。パラジウム触媒を用いた接触水素化は、酸性条件下で (酸、例えば、HCl または酢酸の添加等) またはアンモニアを添加して行われる。

【0056】

ニトリル基のステップ (b) の接触水素化は、任意の適切な溶媒または溶媒系中で行うことができる。適切な溶媒の例として、アルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、またはイソプロパノール)、エステル類 (例えば、酢酸エチル) またはエーテル類 (例え

50

ば、THF)が挙げられる。好適な溶媒系として、アルコールとTHFの組み合わせ等の適切な溶媒の任意の組み合わせが挙げられる。

【0057】

一実施形態では、接触水素化条件を使用するときのステップ(b)の水素圧は、約25～約200psi、例えば、40psiの範囲にある。接触水素化は、通常、20～100の間の温度で行われる。

【0058】

非触媒水素化条件下でのニトリル基を還元するのに適した試薬の例として、限定されないが、ホウ化ニッケル、 $\text{NaBH}_4 - \text{BF}_3$ 、およびボラン-ジメチルスルフィドが挙げられる。

10

【0059】

ステップ(b)の一実施形態では、ニトリル基は、アルコール等の適切な有機溶媒中でホウ化ニッケルを用いて還元され、式Iを有する中間体化合物を提供する。一実施形態では、ホウ化ニッケルは、 Ni(II) 塩、および水素化ホウ素ナトリウム等の遷移金属塩から*in situ*で調製することができる。例えば、一実施形態では、ホウ化ニッケルはニッケル(II)塩化合物および水素化ホウ素ナトリウムから調製される。一実施形態では、反応は、アルコール(例えば、メタノール、エタノールまたはイソプロパノール)等の好適な溶媒中で行われる。一実施形態では、反応は、周囲温度で行われる。

【0060】

ステップ(b)の一実施形態では、化合物(3)のニトリル基は、アンモニアの存在下で、約5%～20%のラネーニッケル触媒を使用して接触水素化条件下で還元される。一実施形態では、約5%～約10%のラネーニッケル触媒を使用する。一実施形態では、ラネーニッケル触媒は、 Raney Ni-MC700 または Raney Ni-MC703 である。ニトリルの還元ステップ(b)において、触媒として Raney Ni-MC700 または Raney Ni-MC703 の使用は、ホウ化ニッケル還元法に比べていくつかの利点を有することを認めた。例えば、触媒として Raney Ni-MC700 または Raney Ni-MC703 を用いる接触水素化条件は、ホウ化ニッケルの還元条件より高い収率の式Iを提供し、式Iの単離収率は、ニッケル-ホウ化物の還元について式Iの単離収率が60～70%であるのに比べ、75～85%であった。

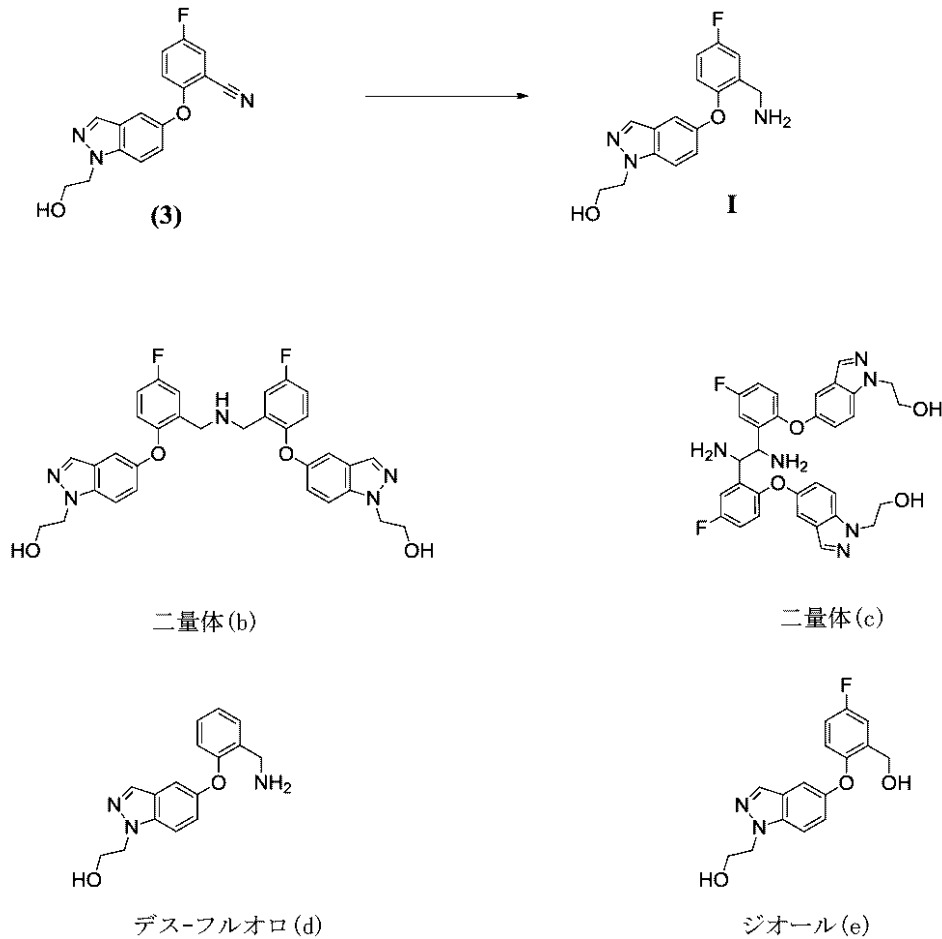
20

【0061】

さらに、化合物(3)のニトリル基が、触媒として Raney Ni-MC700 または Raney Ni-MC703 を使用した接触水素化条件下で還元されたとき、スキーム3(代表実施例Bも参照のこと)に示すように、ニッケル-ホウ化物還元条件の下で製造される副産物(b)、(c)、(d)および(e)の数およびレベルと比較して、所望しない副産物がわずかしか観察されなかった。

30

【化13】



10

20

スキーム3

30

【0062】

例えば、二量体 (b) (2, 2' - (5, 5' - ((アザンジイルビス(メチレン))
 ビス(4-フルオロ-2, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5,
 1-ジイル))ジエタノール)は、ホウ化ニッケル還元条件の下で得られた粗生
 成物中の約2~5a%と比較して、触媒としてRaney Ni-MC700またはRaney
 Ni-MC703を使用した接触水素化条件下で、0.1a%未満(HPLC)
 未満に還元される。さらに、かなりの量(例えば、約0.22a%)の二量体(c)不純
 物(2, 2' - (5, 5' - ((1, 2-ジアミノエタン-1, 2-ジイル)ビス(4
 -フルオロ-2, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5,
 1-ジイル))ジエタノール)およびデスフルオロ不純物(d)(2-(5-(2-(ア
 ミノメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール)が、ホウ化ニ
 ッケル還元条件の下で得られた粗生成物中に観察される。対照的に、二量体不純物(c)
 およびデスフルオロ不純物(d)の濃度は、触媒としてRaney Ni-MC700ま
 たはRaney Ni-MC703を用いた接触水素化条件下でニトリル基を還元する
 ときに、0.10a%未満に還元される。さらに、ジオール不純物(e)(2-(5-(4
 -フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)
 エタノール)は、触媒としてRaney Ni-MC700またはRaney Ni-M
 C703を用いた接触水素化条件下で形成されず、ホウ化ニッケル還元条件下で得られた
 粗生成物中に約1~5%のジオール不純物(e)が得られる。化合物Aの合成では、これ
 らの下流の不純物の濃度を制御することが望ましい。ニトリル基が触媒としてRaney

40

50

Ni-MC700またはRaney Ni-MC703を用いた接触水素化条件下で還元される場合、不純物濃度が非常に低いため、これらの反応条件は、ニッケルホウ化ニトリル条件を使用する場合に必要とされるような水性後処理を実施する必要性がなくなる。この改善は劇的にプロセスを合理化し、廃棄物の流れを最小限に抑える。

【0063】

したがって、一実施形態では、ステップ(b)は、式Iの当該化合物を提供するために、アンモニアの存在下で、触媒としてラネーニッケルを用いた接触水素化条件下で、化合物(3)のニトリル基を還元することを含む。一実施形態では、ラネーニッケル触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である。

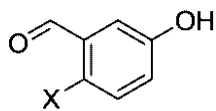
【0064】

一実施形態では、式(2)の化合物は、以下を含む方法によって調製することができる：

【0065】

(a1)式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて式(2)の化合物を提供することであって、

【化14】

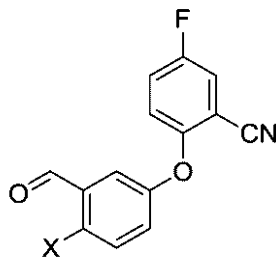


(1)

【0066】

Xは、BrまたはIであり、

【化15】



(2)

【0067】

XはBrまたはIである、こと。

【0068】

一実施形態では、ステップ(a1)は、約2~5当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する。一実施形態では、ステップ(a1)は、約2当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する。

【0069】

一実施形態では、ステップ(a1)は、適切な塩基の存在下で行われる。適切な塩基の例として、アルカリ金属炭酸塩、水素化物、および重炭酸塩等の無機塩基が挙げられる。例として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、および重炭酸ナトリウムが挙げられる。他の適切な塩基として、フッ化カリウムおよび水酸化ナトリウムが挙げられる。

【0070】

2,5-ジフルオロベンゾニトリルを伴う式(1)の化合物の反応は、適切な溶媒中で行われる。適切な溶媒の例として、DMSO、DMF、NMP、アセトニトリル、ジオキサン、DMEおよびスルホランが挙げられる。

【0071】

10

20

30

40

50

一実施形態では、化合物(1)からの化合物(2)の調製は、例えば、約70 から最大約120 の高温で実施される。一実施形態では、ステップ(a1)は、約80 ~ 約100 の温度で行われる。一実施形態では、ステップ(a1)は、約80で行われる。

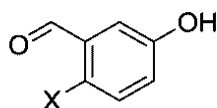
【0072】

一実施形態では、以下を含む式Iの化合物を調製する方法を本明細書に提供する：

【0073】

(a1)式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式(2)の化合物を提供することであって、

【化16】



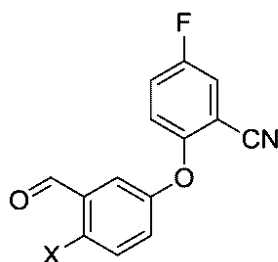
(1)

10

【0074】

Xは、BrまたはIであり、

【化17】



(2)

20

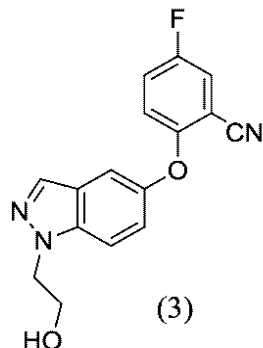
【0075】

ここで、XはBrまたはIである、こと、

【0076】

(a)式(3)の化合物を提供するように、塩基および遷移金属触媒の存在下で、式(2)の当該化合物を2-ヒドラジニルエタノールと反応させること、

【化18】



(3)

40

ならびに

【0077】

(b)式Iの当該化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元すること。

【0078】

上記方法の一実施形態では、約2~3当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを用いる。

【0079】

50

上記方法の一実施形態では、約 1.05 から約 1.2 当量の 2 - ヒドラジニルエタノールを使用する。

【0080】

上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は銅触媒である。上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は、 $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ である。

【0081】

ステップ (a) に適した塩基の例として、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属の水酸化物、アンモニアが挙げられる。

【0082】

上記方法の一実施形態では、ステップ (a) に使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。

【0083】

上記方法の一実施形態では、ステップ (a) に使用される塩基はアンモニアである。

【0084】

上記方法の一実施形態では、ニトリル基は、触媒水素化条件下で還元される。一実施形態では、触媒は、ラネーニッケル触媒である。一実施形態では、触媒は、Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 である。

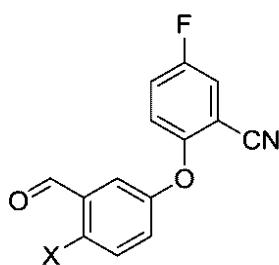
【0085】

また、本明細書は式 I の化合物を提供し、以下を含む工程によって調製される：

【0086】

(a) 式 (2) の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で 2 - ヒドラジニルエタノールと反応させて、式 (3) の化合物を提供することであって、

【化 19】

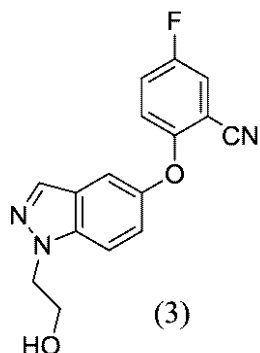


(2)

【0087】

X は、Br または I である、ことと、

【化 20】



(3)

ならびに

【0088】

(b) 式 I の当該化合物を提供するように、化合物 (3) のニトリル基を還元すること。

【0089】

上記方法の一実施形態では、約1.05～約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する。

【0090】

上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は銅触媒である。上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は、 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である。

【0091】

上記方法の一実施形態では、ステップ(a)に使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。

10

【0092】

上記方法の一実施形態では、ニトリル基は、触媒水素化条件下で還元される。一実施形態では、触媒は、ラネーニッケル触媒である。一実施形態では、触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である。

【0093】

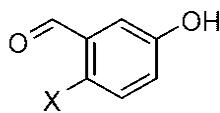
また、本明細書は式Iの化合物を提供し、以下を含む工程によって調製される：

【0094】

(a1)式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式(2)の化合物を提供することであって、

【化21】

20



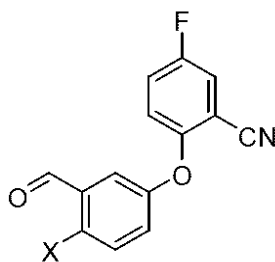
(1)

【0095】

Xは、BrまたはIであり、

【化22】

30



(2)

【0096】

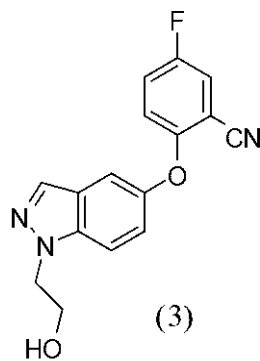
XはBrまたはIである、ことと、

40

【0097】

(a)式(3)の化合物を提供するように、遷移金属触媒および塩基の存在下で、2-ヒドラジニルエタノールを伴う式(2)の当該化合物を反応させることと、

【化23】



10

ならびに

【0098】

(b) 式 I の当該化合物を提供するように、化合物 (3) のニトリル基を還元すること。

【0099】

上記方法の一実施形態では、約 2 ~ 3 当量の 2, 5 - ジフルオロベンゾニトリルを用いる。

【0100】

上記方法の一実施形態では、約 1.05 ~ 約 1.2 当量の 2 - ヒドラジニルエタノールを使用する。

20

【0101】

上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は銅触媒である。上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である。

【0102】

上記方法の一実施形態では、ステップ (a) に使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。

【0103】

上記方法の一実施形態では、ニトリル基は、触媒水素化条件下で還元される。一実施形態では、触媒は、ラネーニッケル触媒である。一実施形態では、触媒は、Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 である。

30

【0104】

一実施形態では、式 I の化合物は、任意の上述の方法によって調製される場合、および化合物 (3) のニトリル基を、触媒として Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 を用いて接触水素化条件下で還元する場合、HPLC によって決定されるように、0.1 a % 未満の不純物「二量体 (b)」(2, 2' - (5, 5' - ((アザンジルビス(メチレン))ビス(4 - フルオロ - 2, 1 - フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H - インダゾール - 5, 1 - ジイル))ジエタノール)を含有する。

【0105】

40

一実施形態では、式 I の化合物は、任意の上述の方法によって調製される場合、および化合物 (3) のニトリル基を触媒として Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 を用いた接触水素化条件下で還元する場合、HPLC によって決定されるように、0.1 a % 未満の不純物「二量体 (c)」(2, 2' - (5, 5' - ((1, 2 - ジアミノエタン - 1, 2 - ジイル)ビス(4 - フルオロ - 2, 1 - フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H - インダゾール - 5, 1 - ジイル))ジエタノール)を含有する。

【0106】

一実施形態では、式 I の化合物は、上記の方法のいずれかによって調製される場合、および化合物 (3) のニトリル基が触媒として Raney Ni - MC700 または Rane

50

y Ni-MC703を用いた接触水素化条件下で還元すると、HPLCにより決定されるように、0.1a%未満の不純物「デス-フルオロ(d)」(2-(5-(2-(アミノメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール)を含有する。

【0107】

一実施形態では、式Iの化合物は、上記の方法のいずれかによって調製される場合、および化合物(3)のニトリル基が触媒としてRaney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703を用いた接触水素化条件下で還元すると、HPLCにより決定されるように、0.1a%未満の不純物「ジオール(e)」(2-(5-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール)を含有する。つまり、不純物「ジオール(e)」の量は、存在する場合、生成物を分析するために使用する計測器の検出限界値以下であった。

10

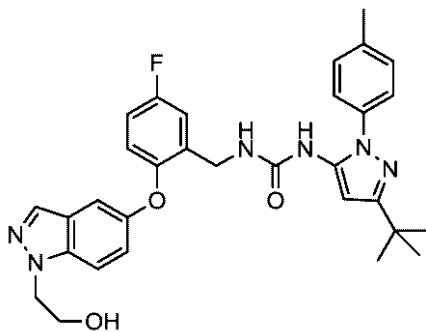
【0108】

一実施形態では、式Iの化合物は、化合物Aの調製に有用である。

【0109】

したがって、本明細書は以下の式を有する化合物Aを調製するためのプロセスであり、

【化24】



20

【0110】

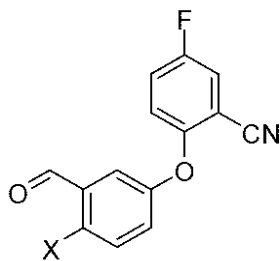
以下を含む：

【0111】

(a)式(2)の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式(3)の化合物を提供することであって、

30

【化25】



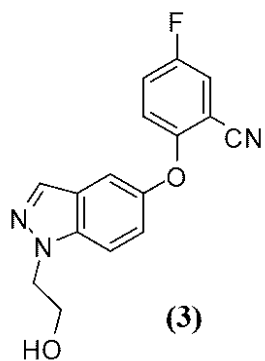
(2)

40

【0112】

Xは、BrまたはIである、ことと、

【化 2 6】

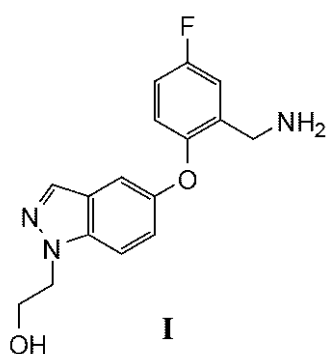


10

【0 1 1 3】

(b) 式 I の化合物を提供するように、化合物 (3) のニトリル基を還元することと、

【化 2 7】

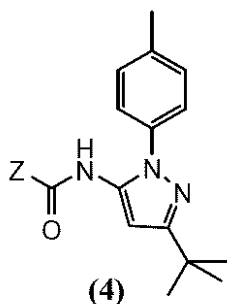


20

【0 1 1 4】

(c) 式 I の当該化合物を式 (4) の化合物と結合させて、化合物 A を提供することであって、

【化 2 8】



30

【0 1 1 5】

ここで、Z は脱離基を表す、ことと、および

【0 1 1 6】

(d) 一塩酸塩として化合物 A を単離するために、HCl でステップ (d) の生成物を処理してもよいこと。

【0 1 1 7】

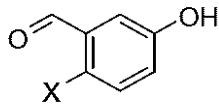
化合物 A を調製するための方法の一実施形態では、式 (2) を有する化合物は、以下によって調製される：

【0 1 1 8】

(a1) 式 (1) の化合物を塩基の存在下で 2, 5 - ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式 (2) を有する当該化合物を提供することであって、

40

【化29】



(1)

【0119】

ここで、Xは、BrまたはIである、こと。一実施形態では、約2当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する。

10

【0120】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する。

【0121】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、ステップ(a1)は、アルカリ金属炭酸塩、水素化物、および重炭酸塩から選択される塩基の存在下で行われる。

【0122】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、遷移金属触媒は銅触媒である。上記方法の一実施形態では、銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である。

20

【0123】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、ステップ(a)で使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。

【0124】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、ニトリル基は、接触水素化条件下で還元される。一実施形態では、触媒は、ラネーニッケル触媒である。一実施形態では、触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である。

【0125】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、Zで示されるステップ(c)の脱離基は、例えば、2,2,2-トリクロロエトキシ等の八口(1-6C)アルコキシ基、 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ -等のアルケニルオキシ基、またはアリールオキシ基であってもよく、当該アリール部分は、例えば、F、Cl、Br、 NO_2 から独立して選択される1つ以上の基で置換されてもよい。置換されていてもよいアリールオキシ基についての特定の値として、フェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-プロモフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-ニトロフェノキシ、および2-ニトロフェノキシが挙げられる。特定の実施形態では、Zはフェノキシである。

30

【0126】

化合物Aを調製するための上記の方法の一実施形態では、式Iの化合物と式(4)の化合物の結合は、Zが置換されていてもよいフェノキシ基である場合、0~100の温度、より具体的には周囲温度で実施することができる。適切な溶媒として、2-プロパノール(IPA)およびエーテル類(例えばTHFまたはp-ジオキサン)、DMF、DMSOまたはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒が挙げられる。カップリング反応は、第三級アミン(例えば、トリエチルアミンまたはDMAPI)等の塩基の存在下で実施してもよい。

40

【0127】

化合物Aを調製するための上述の方法は、化合物Aの一塩酸塩を単離するために、少なくとも1当量のHClで、ステップ(c)で形成された化合物Aの遊離塩基を処理することを含むステップ(d)をさらに含んでもよい。

【0128】

50

一実施形態では、ステップ(c)および(d)は、水性後処理を必要とせずに、塩酸塩の単離を可能にする2-プロパノール中で行われる。

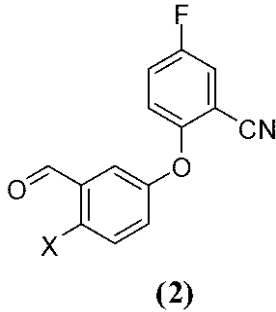
【0129】

また、本明細書は以下を含む方法によって調製される化合物Aを提供する：

【0130】

(a)式(2)の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式(3)の化合物を提供することであって、

【化30】

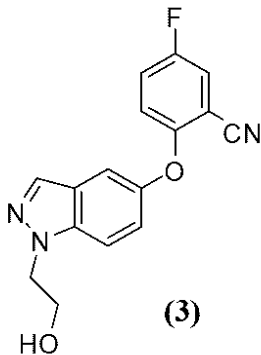


10

【0131】

Xは、BrまたはIである、ことと、

【化31】

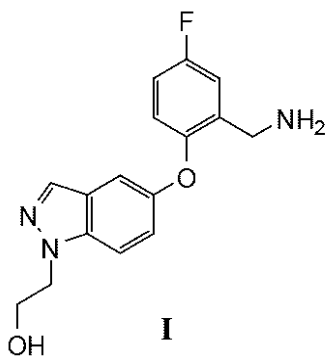


20

【0132】

(b)式Iの化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元することと、

【化32】



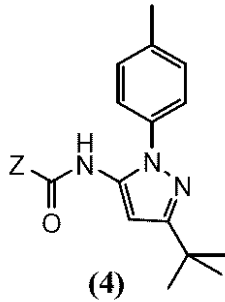
30

40

【0133】

(c)式Iの当該化合物を式(4)の化合物と結合させて、化合物Aを提供することであって、

【化 3 3】



10

【 0 1 3 4 】

ここで Z は脱離基を表す、ことと、および

【 0 1 3 5 】

(d) 一塩酸塩として化合物 A を単離するために、HCl で工程 (d) の生成物を処理してもよいこと。

【 0 1 3 6 】

上記方法の一実施形態では、約 1.05 ~ 約 1.2 当量の 2 - ヒドラジニルエタノールを使用する。

【 0 1 3 7 】

上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は銅触媒である。上記方法の一実施形態では、銅触媒は $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ である。

20

【 0 1 3 8 】

上記方法の一実施形態では、ステップ (a) に使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。

【 0 1 3 9 】

上記方法の一実施形態では、ニトリル基は、触媒水素化条件下で還元される。一実施形態では、触媒は、ラネーニッケル触媒である。一実施形態では、触媒は、Raney Ni - MC700 または Raney Ni - MC703 である。

【 0 1 4 0 】

上記の方法の一実施形態では、Z で示されるステップ (c) の脱離基は、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ等の八口 (1 - 6 C) アルコキシ基、 $CH_2 = C(CH_3)O -$ 等のアルケニルオキシ基、またはアリールオキシ基であり、当該アリール部分は、例えば、F、Cl、Br、 NO_2 から独立して選択される 1 つ以上の基で置換されてもよい。一実施形態では、Z はフェノキシ、4 - クロロフェノキシ、4 - ブロモフェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、4 - ニトロフェノキシ、および 2 - ニトロフェノキシである。特定の実施形態では、Z はフェノキシである。

30

【 0 1 4 1 】

上記の方法の一実施形態では、式 I の化合物と式 (4) の化合物の結合は、Z が置換されていてもよいフェノキシ基である場合、0 ~ 100 の間、より具体的には周囲温度で実施することができる。適切な溶媒として、2 - プロパノール (IPA) 等のアルコール類、およびエーテル類 (例えば THF または p - ジオキサン)、DMF、DMSO またはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒が挙げられる。カップリング反応は、第三級アミン (例えば、トリエチルアミンまたは DMAPI) 等の塩基の存在下で実施してもよい。

40

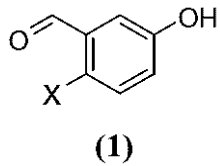
【 0 1 4 2 】

また、本明細書は以下を含む方法によって調製される化合物 A を提供する：

【 0 1 4 3 】

(a1) 式 (1) の化合物を塩基の存在下で 2, 5 - ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式 (2) を有する化合物を提供することであって、

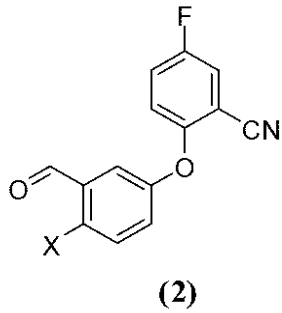
【化 3 4】



【 0 1 4 4】

Xは、BrまたはIである、ことと、

【化 3 5】

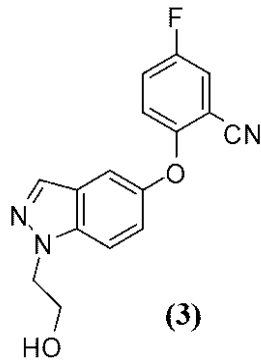


10

【 0 1 4 5】

(a) 式(3)の化合物を提供するように、塩基および遷移金属触媒の存在下で、式(2)の当該化合物を、2-ヒドラジニルエタノールと反応させることと、

【化 3 6】



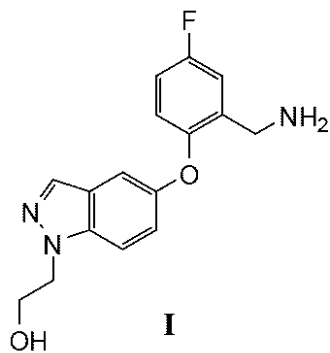
20

30

【 0 1 4 6】

(b) 式Iの化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元することと、

【化 3 7】

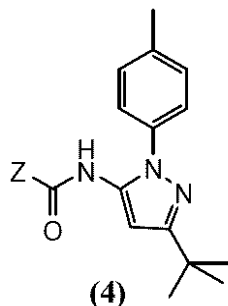


40

【 0 1 4 7】

(c) 式Iの当該化合物を式(4)の化合物と結合させて、化合物Aを提供することであって、

【化38】



【0148】

ここでZは脱離基を表す、ことと、および

【0149】

(d)一塩酸塩として化合物Aを単離するために、HClでステップ(d)の生成物を処理してもよいこと。

【0150】

上記方法の一実施形態では、約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する。

【0151】

上記の方法の一実施形態では、ステップ(a1)は、アルカリ金属炭酸塩、水素化物、および重炭酸塩から選択される塩基の存在下で行われる。

【0152】

上記方法の一実施形態では、遷移金属触媒は銅触媒である。上記方法の一実施形態では、銅触媒は $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ である。

【0153】

上記方法の一実施形態では、ステップ(a)に使用される塩基は、アルカリ金属炭酸塩、リン酸塩、水素化物、アルコキシド、重炭酸塩または水酸化物である。一実施形態では、塩基はアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属リン酸塩である。

【0154】

上記方法の一実施形態では、ニトリル基は、触媒水素化条件下で還元される。一実施形態では、触媒は、ラネーニッケル触媒である。一実施形態では、触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である。

【0155】

上記の方法の一実施形態では、Zで示されるステップ(c)の脱離基は、2,2,2-トリクロロエトキシ等のハロ(1-6C)アルコキシ基、 $CH_2=C(CH_3)O-$ 等のアルケニルオキシ基、またはアリールオキシ基であり、当該アリール部分は、例えば、F、Cl、Br、 NO_2 から独立して選択される1つ以上の基で置換されてもよい。一実施形態では、Zはフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-プロモフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-ニトロフェノキシ、および2-ニトロフェノキシである。特定の実施形態では、Zはフェノキシである。

【0156】

上記の方法の一実施形態では、式Iの化合物と式(4)の化合物の結合は、Zが置換されていてもよいフェノキシ基である場合、0~100の間、より具体的には周囲温度で実施することができる。適切な溶媒として、2-プロパノール(IPA)等のアルコール類、およびエーテル類(例えばTHFまたはp-ジオキサン)、DMF、DMSOまたはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒が挙げられる。カップリング反応は、第三級アミン(例えば、トリエチルアミンまたはDMAPI)等の塩基の存在下で実施してもよい。

【0157】

本明細書に記載の方法は、中間体Iの7つのステップの合成を記載する国際公開第2007/089646号に報告された方法に比べて少ないステップで、中間体Iを提供する。

10

20

30

40

50

さらに、本明細書に記載の方法は、国際公開第2007/089646号に報告される方法と比較して、不純物のレベルが低い中間体Iを提供する。また、化合物(3)を製造するステップ(a)は、国際公開第2007/089646号(スキーム1の65から76への変換を参照)に使用される亜硝酸イソペンチルのジアゾニウム化学によって進めることを避け、これにより、発癌性、潜在的に爆発性の中間体の形成を回避する。本明細書に記載された方法は、国際公開第2007/089646号に比べて、高い全収率の中間体Iも提供する。

【実施例】

【0158】

以下の実施例は本発明を説明する。特記しない限り、以下の実施例では、全ての温度は摂氏で記載する。試薬は、Aldrich Chemical Company、Lancaster、Alfa、Aesar、TCI、Maybridge、Chemik、Nanjing Chemlin、Merck、Alfa Aesarまたは他の適切な供給業者等の商業的供給業者から購入し、特記しない限り、さらに精製することなく使用した。溶媒は、EMD、Macron/MallinckrodtまたはPharmco-AAPERから購入し、そのまま使用した。

10

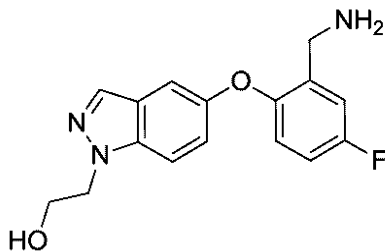
【0159】

実施例1

2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エタノールの調製

20

【化39】

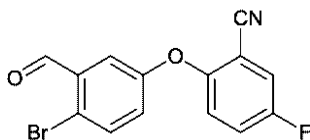


【0160】

ステップ(a1)：2 - (4 - ブロモ - 3 - ホルミルフェノキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリルの調製：

30

【化40】



【0161】

2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド (350 g、1741 mmol、1.0当量)、2,5 - ジフルオロベンゾニトリル (484 g、3482 mmol、2.0当量) および炭酸カリウム325メッシュ (253 g、1828 mmol、1.05当量) をメカニカルスターラー、温度プローブ、還流冷却器、および正のN₂圧力のためのN₂アダプターを装備した丸底フラスコに加えた。DMSO (1.75 L) を攪拌して添加した。混合物を80 ~ 90 に温め、3 ~ 4時間後、反応混合物をHPLCによりモニターした (HPLC条件：8 mLのCH₃CNと2 mLの水の混合物の20 μL、2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド、2 - (4 - ブロモ - 3 - ホルミルフェノキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリル、および2,5 - ジフルオロベンゾニトリル)。反応が (HPLCにより測定して) 完了したら、熱源を除去し、反応物を徐々に10 未満に冷却した。2 - プロパノール (3.5 L) を混合物に添加し、次いで、水 (3.5 L) を、内部温度が

40

50

20 未満であり続けるような速度で添加した。水の添加の開始時に、粘着性固体が形成され、それは次により多くの水を添加すると、自由流動性になった。混合物を2時間、約10 で攪拌し、次に(ポリプロピレン布)で濾過した。濾液は約4gの2-(4-ブromo-3-ホルミルフェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリル(1%未満)を含有した。固体を水(3.5Lを2回)で洗浄し、55 の真空オーブンで乾燥させ、528gのプロモ-3-ホルミルフェノキシ-5-フルオロベンゾニトリルを得て、95.0重量%であった。(純度は最小量のジクロロエタンの再結晶化を行うことによってさらに向上させることができる)。

【0162】

ステップ(a): 5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルの調製: 2Lの丸底フラスコに、2-ヒドラジニルエタノール(24.1mL、356mmol、1.2当量)、2-(4-ブromo-3-ホルミルフェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリル(100g、296mmol、1.0当量)、およびDMA(300mL)を加えた。混合物を45分間120 に加熱した。プロモ-3-ホルミルフェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリルが5a%未満残っている場合に、ヒドラゾン中間体の形成が完了したとみなした。別のフラスコでは、炭酸カリウム325メッシュ(82.0g、594mmol)、CuCO₃・Cu(OH)₂(7.87g、35.6mmol)およびDMA(300mL)を加えた。この懸濁液を約30分間120 に加熱した(または95%以上の変換が達成されるまで)。ヒドラゾン中間体の形成が完了したとき、ヒドラゾン溶液を、炭酸カリウムとCuCO₃・Cu(OH)₂の熱い懸濁液を含むフラスコに、5分間かけて添加した。ヒドラゾン中間体を含有するフラスコをDMA(50mL)で洗浄し、この洗浄液を、主反応フラスコに加えた。120 で3.5時間加熱し続け、この時点でヒドラゾン中間体のレベルが1.5a%以下であることを決定した。反応物を周囲温度に冷却し、GF/F濾紙を通して濾過し、酢酸イソプロピル(500mL)で洗浄した。濾液を5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルについてアッセイし、76.3g(86%)のこの化合物を含有することを認めた。濾液を酢酸イソプロピル(1000mL)中でさらに希釈して分液漏斗に添加した。酢酸イソプロピル層を飽和塩化ナトリウム水溶液と2M HClの混合物(6:4、1000mL)で洗浄し、相分離した。水層を酢酸イソプロピル(500mL)で逆抽出した。1つにまとめた酢酸イソプロピル層を、飽和塩化ナトリウム水溶液と2N NH₄OH(1:1、1000mL)の混合物で洗浄し、相分離した。酢酸イソプロピル層を飽和塩化ナトリウム水溶液、2M HCl(50:1、490mLの食塩水および10mLの2M HCl)の混合物で洗浄し、相分離した。酢酸イソプロピル層を飽和塩化ナトリウム水溶液と水の混合物(1:4、500mL)で洗浄し、相分離した。酢酸イソプロピル層を、60分間活性炭(20g)で攪拌した。活性炭を濾過により除去し、ケーキを酢酸イソプロピル(170mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、懸濁液が形成し始めた。体積が減少した後、MTBE(500mL)を添加し、懸濁液を2時間攪拌した。生成物を(ポリプロピレン)濾過し、MTBE(200mL)で洗浄した。固体を55 の真空オーブンで乾燥させ、64.6gの5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得て、96.1重量%であった。

【0163】

ステップ(b): 2-(5-(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノールの調製: 8Lのパーリアクターに、Raney Nickel MC700(Evonik、カタログ番号48.5198.0000.00、200g、約80重量%の水、水の大部分は添加前にデカントした)、5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル(400g、1311mmol、1.0当量)、MeOH(2850mL)およびMeOH中7M NH₃(1150mL、NH₃の最終濃度は約2M)を充填した。スラリーを5時間水素(200psi)下、100 で攪拌した。反応物をサンプリン

10

20

30

40

50

グシ (HPLC分析のために5 μ Lを1 mLに希釈)、HPLCによって1%未満の5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)ベンゾニトリルであったときに完了が決定された。混合物を周囲温度に冷却し、Celite (登録商標) (545グレード)に通して濾過した。次に、反応器をMeOH (1 Lを2回)で洗浄し、それを次にセライト (登録商標) パッドを洗浄するために使用した。濾液を900 gに濃縮し、2 - プロパノール (2 L)で希釈した。溶液を944 gに濃縮し、2 - プロパノール (4 L)で希釈した。混合物を45 $^{\circ}$ Cで15分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、固体を2 - プロパノール (500 mL)で洗浄した。濾液を1445 gに濃縮し、濃縮の際に固体が沈殿した。スラリーを2 - プロパノールを伴う12 L丸底フラスコに移した (100 mLを2回)。懸濁液を60 $^{\circ}$ Cに加熱し、固体すべてが溶解した。ヘプタン (1200 mL)を、温度を50 $^{\circ}$ C超に維持したスラリーに添加した。この溶液を、2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1H - インダゾール - 1 - イル)エタノールで播種し (0.5 g)、周囲温度に放冷した。冷却すると固体が形成された。ヘプタン (1200 mL)を加え、懸濁液を15分間周囲温度で攪拌した。ヘプタン (1200 mL)を加え、懸濁液を周囲温度で3時間攪拌した。固体をポリプロピレンフィルター布 (20 μ M)による濾過によって集め、ヘプタン (1200 mL)中の25%の2 - プロパノールで分けて洗浄した。固体を、真空下60 $^{\circ}$ Cで乾燥させ、301 gの2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1H - インダゾール - 1 - イル)エタノールを得た。

10

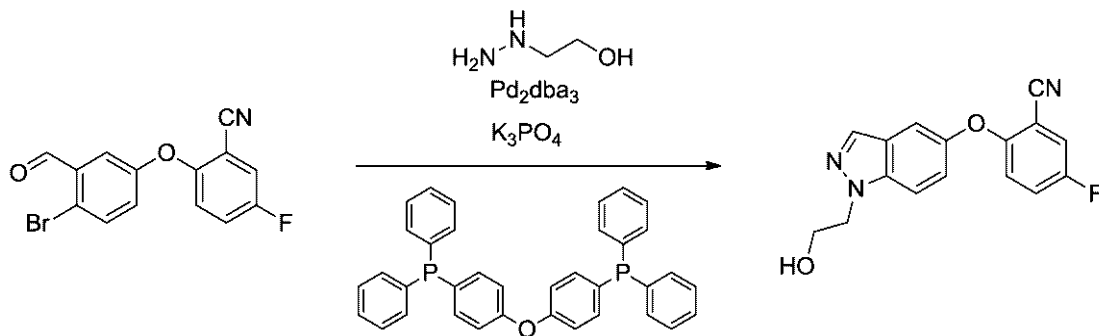
【0164】

20

実施例1A

5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)オキシ)ベンゾニトリルの代替の調製

【化41】



30

【0165】

丸底フラスコに、2 - ヒドラジニルエタノール (0.43 mL、6.25 mmol、1.0当量)、2 - (4 - ブロモ - 3 -ホルミルフェノキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリル (2.0 g、6.25 mmol、1.0当量)およびDMA (30 mL)を添加した。混合物を120 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した。ブロモ - 3 -ホルミルフェノキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリルが5 a%未満残っている場合に、ヒドラゾンの形成が完了したとみなした。このとき、リン酸カリウム (3.32 g、15.6 mmol、2.5当量)、4,4'-オキシビス(4,1-フェニレン)ビス(ジフェニルホスフィン) (0.13 g、0.25 mmol、0.04当量)、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.11 g、0.13 mmol、0.02当量)を添加し、120 $^{\circ}$ Cで20時間加熱を続けた。反応をHPLCによりモニターした。5時間後、75 a%の所望の生成物および6 a%の中間体ヒドラゾンがあった。20時間後、1.6 a%の中間体ヒドラゾンがあったが、所望の生成物は64 a%に低下していた。二量体 (a)の量は、CuCO₃ · Cu(OH)₂ (実施例1)を使用したとき (このときの二量体 (a)の量は0.1 a%未満)よりも、パラジウム触媒を用いたときのほうが高かった (20時間の反応時間後8 a%)。生成物の単離収率は決定されなかった。

40

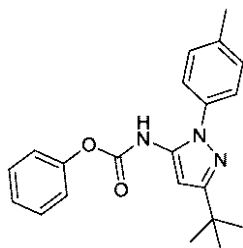
50

【0166】

実施例2

フェニル(3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメートの調製

【化42】



10

【0167】

ステップ(A): 3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-アミニウムクロリドの調製: 反応器は、メカニカルスターラー、温度プローブ、加熱マントル、還流冷却器および正のN₂圧力のためのN₂アダプターを備えていた。フラスコに、2-(p-トリル)ヒドラジン-1-イウム塩化物(100g、630.4mmol、1.0当量)、次に4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(86.8g、693.4mmol、1.1当量)を充填した。攪拌した固体に、MeOH(500ml)を充填し、HPLCによって反応が完了したことを確認するまで混合物を還流に温めた(99.5%超、200倍希釈、2.0mlのMeOH中10μL、5μL注入)。反応混合物を冷却し、次に300mlに濃縮した。目標体積が得られたら、混合物を50超に温め、MTBE(1L)を添加してスラリーを形成した。スラリーを周囲温度(25+/-5)に冷却し、少なくとも30分間、この温度で放置した。生成物を濾過によって回収し、MTBE(800ml)で洗浄した。粗固体を真空オープンに移し、一定重量が達成されるまで、高真空下、50で乾燥した。これにより粗3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-アミニウムクロリド(158g、94%収率)を得た。

20

【0168】

ステップB: フェニル(3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメートの調製: フラスコに、3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-アミニウムクロリド(20.00g、75.25mmol)、次にイソプロピルアセテート(260ml)およびクロロギ酸フェニル(13.20ml、105.3mmol、1.4当量)を充填した。別の容器に、炭酸カリウム(10.40g、75.25mmol、1.0当量)、次に脱イオン水(40ml)を充填した。炭酸カリウムの溶解が完了するまでスラリーを攪拌した。20~21に温度を維持しながら、得られた水性炭酸カリウム溶液を、3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-アミニウムクロリドのスラリーに添加した。混合物を23~24で一晩攪拌した(便宜上、反応は一般的に4時間以内に完了)。二相のスラリーを一晩攪拌した後、HPLCによる分析は完全な変換を示し、相を45分間静置した。相分離し、酢酸イソプロピル層を水(40ml)で洗浄した。相は沈降し、水層を除去した。酢酸イソプロピル溶液を、最大40に加熱しながら真空下で40mlに濃縮し、懸濁液が形成された。懸濁液を50±5に加熱し、50±5の温度を維持しながらヘプタン(200ml)を添加した。懸濁液を1.5時間この温度で保持し、2時間かけて周囲温度に冷却し、次に一晩攪拌した。生成物を濾過により単離し、ヘプタン(40mlを2回)で洗浄した。湿ったケーキを一定重量まで真空下で乾燥させ、24.88g(94.6%収率、100a%)のフェニル(3-(tert-ブチル)-1-(p-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメートを得た。

30

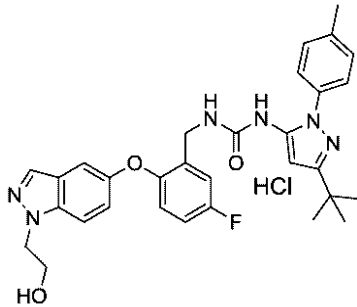
40

【0169】

50

実施例 3

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルオキシ) ベンジル) 尿素 (化合物 A) の調製および HCl 塩の形成
【化 4 3】



10

【0170】

2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エタノール (12 . 13 k g 、 40 . 27 m o l) およびフェニル (3 - (tert - ブチル) - 1 - (p - トリル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルバメート (14 . 00 k g 、 40 . 07 m o l) をガラスライニング反応器に充填した。固体を 2 - プロパノール (220 L) に懸濁した。懸濁液を 35 に加熱し、35 ~ 40 で攪拌した。加熱すると固体は溶液になった。5 時間後、IPC HPLC は完全な変換を示した。反応混合物を 25 に冷却し、ポリッシュ濾過し、2 - プロパノール (14 L) ですすいだ。濾過した溶液に、22 ~ 23 でポリッシュフィルターを通して HCl (4 . 80 k g の 32 % HCl 水溶液、1 . 05 当量) を加えた。混合物を、18 ~ 23 で一晩攪拌し、この時点で予想される結晶化は起こっていなかった。次に反応混合物を、事前により小さい規模で調製した化合物 A と共に播種した (20 . 0 g の化合物 A を、300 ~ 400 mL の 2 - プロパノールに懸濁し、反応混合物に添加した)。この混合物を、最大 3 日間攪拌した。懸濁液をサンプリングし、母液を化合物 A について分析した。結果は、完全な結晶化を示し (濾液中の 6 . 7 m g / m L の化合物 A)、化合物 A を濾過により単離した。化合物 A を、ポリッシュフィルターを介して分けて添加された 2 - プロパノール (81 . 4 L) で、洗浄した。生成物を、28 . 5 時間、55 で真空乾燥した。乾燥生成物は、3 . 1 m m のスクリーン開口サイズを有する篩を利用する quadro comil で均質化し、21 . 93 k g の化合物 A HCl 塩 (92 . 3 % 収率、99 . 6 a %) を得た。

20

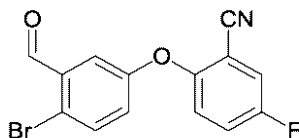
30

【0171】

実施例 4

2 - (4 - ブロモ - 3 - ホルミルフェノキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリルの代替の調製

【化 4 4】



40

【0172】

2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド (20 . 0 g 、 99 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量)、エタノール (100 m L)、トリエトキシメタン (20 m L 、 120 m m o l 、 1 . 2 当量) および塩化アンモニウム (0 . 286 g 、 5 . 3 m m o l 、 0 . 05 当量) を丸底フラスコに 1 つにまとめた。反応物を 40 で 1 時間攪拌し、次に、35 未満に放冷した。ジメチルアセトアミド (100 m L) を添加し、エタノールが GC 分析によ

50

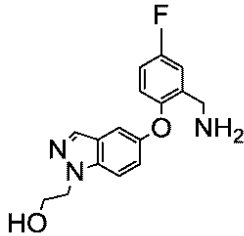
て溶液の約10重量%になるまで、反応混合物を真空下で濃縮した。次に、反応混合物を2,5-ジフルオロベンゾニトリル(12.46g、89.54mmol、0.9当量)、炭酸カリウム(16.50g、119.4mmol、1.2当量)およびジメチルアセトアミド(25mL)を含有する丸底フラスコに移した。反応混合物を100に温め、23時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に放冷し、ポリプロピレン布フィルターを介して濾過した。固体をテトラヒドロフラン(100mL)で洗浄した。1つにまとめた濾液をテトラヒドロフラン(25mL)と共に丸底フラスコに移した。2M塩酸水溶液(200mL)を加え、反応混合物を40で3時間攪拌した。反応混合物を30未満に冷却し、酢酸エチル(200mL)と共に分液漏斗に移した。混合した後、水層を除去し、有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液(100mLを2回)および飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄した。有機層を濃縮し2-プロパノール(200mL)を加えた。溶液を再び濃縮し、2-プロパノール(100mL)を加えた。溶液を濃縮し、ヘプタン(30mL)を加えた。混合物を30に30分間加熱し、次に周囲温度に放冷した。1時間攪拌した後、スラリーをポリプロピレンフィルター布を介して濾過し、固体を1:1の2-プロパノール:ヘプタン(100mL)で洗浄した。固体を真空下55で乾燥し、22.67gの2-(4-プロモ-3-ホルミルフェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリルを得て、99重量%であった。

【0173】

実施例5

2-(5-(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノールの調製の代替方法

【化45】



【0174】

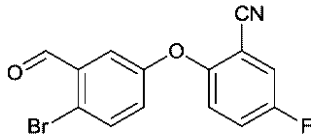
5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル(303.1g、1.0当量)を、IPA(4.5L、15mL/g)中のMC703スラリー(150g、80%の水)および2M NH₃と1つにまとめ、8Lのパー容器中、200psiのH₂下で100に加熱した。8時間後、反応物を周囲温度に冷却し、12時間放置した。スラリーをIPA(600mL、2mL/g)と共にカーボイに移し、Celite(登録商標)で濾過した。Celite(登録商標)床をIPA(600mL/gを2回、合計4mL/g)で洗浄した。濾液を真空下で1200mL(4vol)に濃縮し、周囲温度に放冷した。12時間攪拌した後、ヘプタン(2700mL、9mL/g)を添加し、混合物を4時間攪拌した。固体を濾過により回収し、3:1のヘプタン:IPA(600mLを2回、合計4mL/g)で洗浄した。固体を真空下60で乾燥させ、243.8gの表題化合物を得た。

【0175】

実施例6

2-(4-プロモ-3-ホルミルフェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリルの代替の調製

【化46】



【0176】

DMSO (25 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5.0 g、25 mmol、1.0 当量) および 2,5 - ジフルオロベンズニトリル (6.9 g、50 mmol、2.0 当量) の溶液に、 K_2CO_3 325メッシュ (2.4 g、17 mmol、0.70 当量) を加えた。この混合物を 80 に 19 時間温め、この後 HPLC により反応物が 99.5 a % 以上完了したことを決定した。熱源を除去し、反応物を周囲温度に冷却した。 CH_3CN (40 mL、8 mL/g) および水 (40 mL、8 mL/g) を添加した。混合物を周囲温度で 20 時間攪拌し、固体を濾過により除去し、1 : 1 の CH_3CN : 水 (2 mL/g を 2 回) で洗浄し、乾燥させ、5.95 g (75 %) の表題生成物を得た。濾液への損失が 1.2 g (15 %) であることを計算した。固体は 98.8 a % 純粋で、99.7 重量%であった。

10

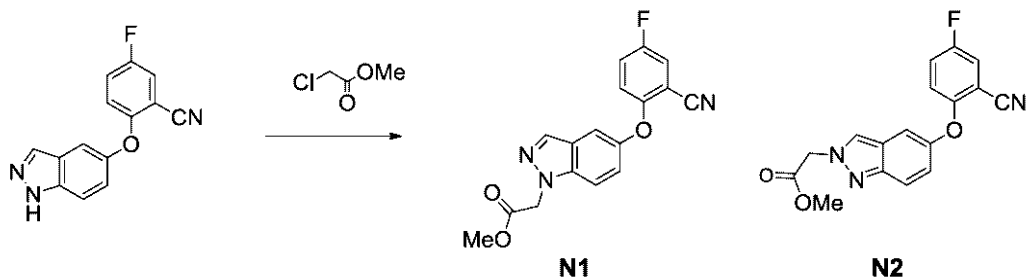
【0177】

代表実施例 A

メチル 2 - (5 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸塩 および メチル 2 - (5 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェノキシ) - 2 H - インダゾール - 2 - イル) 酢酸塩 の調製

20

【化47】



30

【0178】

N_2 雰囲気下の丸底フラスコに、2 - ((1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - フルオロベンズニトリル (2300 g、9.08 mol)、 K_2CO_3 (1883 g、13.6 mol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (335 g、0.91 mol) を加えた。固体に DMF (23 L) およびクロロ酢酸メチル (1479 g、13.6 mol) を加え、混合物を機械的に攪拌しながら 65 の内部温度に加熱した。24 時間後、追加のクロロ酢酸メチル (296 g、2.73 mol) と K_2CO_3 (377 g、2.73 mol) を添加した。32 時間後、内部温度が 70 に上昇し、追加のクロロ酢酸メチル (65 g、0.595 mol) および K_2CO_3 (141 g、1.02 mol) を添加した。48 時間後、追加のクロロ酢酸メチル (100 g、0.915 mol) と K_2CO_3 (125 g、0.905 mol) を加え、56 時間後、追加のクロロ酢酸メチル (100 g、0.915 mol) と K_2CO_3 (125 g、0.905 mol) を添加した。72 時間後、 N_2 置換誘導体の量が 5 % 超のままであり、 N_2 置換誘導体の N_1 置換誘導体への変換は止まっていたが、反応は完了したとみなした。反応物をほぼ周囲温度に冷却した後、固体を濾過により除去し、水 (57.5 L) を含有する第二のフラスコに、濾液を移した。得られた懸濁液を 2 時間攪拌し、濾過により回収した。フラスコおよびケーキを水 (23 L) で洗浄した。最終ヘプタン (10 L) によるケーキの洗浄を行った。固体をオープンに移し、一定重量が (2886 g の粗) に達するまで、真空下で 55 ~ 60 で乾

40

50

燥させた。粗固体を、生成物の2つの他のバッチで再結晶（酢酸エチル/ヘプタン）し、78.4%の収率で最終生成物を提供した。

【0179】

上記反応は、4つの異なるスケールで行った。表Aは、粗反応混合物中のN₂誘導体の量を示している。

【表2】

表A

実行番号	スケール (2-((1H-インダゾール-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリルの量)	N ₂ 置換誘導体の量
1	50g	0.8%
2	1423g	3.3%
3	2258g	3.0%
4	2300g	5.3%

10

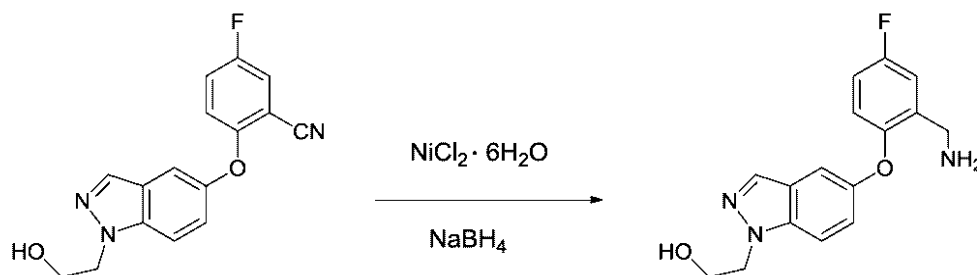
20

【0180】

代表実施例 B

2-(5-(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノールの調製

【化48】



30

【0181】

N₂ 雰囲気下で、丸底フラスコに、5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル(1523g、5.13mol)エタノール(22.8L)およびメタノール(22.8L)を加えた。混合物を機械的に攪拌し、5 未満(内部温度)に冷却した。塩化ニッケル六水和物(226g、0.51mol)を添加し、水素化ホウ素ナトリウム(343g、14.9mol)の最初の分を添加した。温度は14.4 に上昇し、安定化し、その時点で、第二の分の水素化ホウ素ナトリウム(337g、14.7mol)を添加した。温度は16.9 に上昇し、安定化し、その時点で、最後の分の水素化ホウ素ナトリウム(211g、9.18mol)を添加し、そして反応物を2.5時間攪拌した。混合物に、Darko G-60(309g、20重量%)、飽和Na₂CO₃(31.7kg)とメタノール(7.95L)を加えた。1時間後、混合物をGF/F培地によって濾過した。フラスコおよびケーキをメタノール(5L)で洗浄した。濾液を40 の真空下で濃縮した。反応混合物の体積が30Lに減少したとき、反応器に水(4L)を充填し、反応混合物の体積が再び約30Lに減少するまで濃縮を続けた。濃縮物をアッセイし、1220gの2-(5-(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール

40

50

を含有することを認め、HPLCにより91.8面積%の純度であった。HPLCによって、「ジオール(e)」の量は約1.0a%であり、「二量体(b)」の量は約1.8a%であり、「デス-フルオロ不純物(d)」の量は約0.18a%であり、「二量体(c)」の量は約0.22a%であった(表B参照)。

【0182】

濃縮物に酢酸イソプロピル(21.2L)と塩化ナトリウム(38.1kg)を加えた。混合物を10分間攪拌し、次に分液漏斗に移した。混合物を攪拌しながら、50%の水酸化ナトリウム(1523mL)を加えた。混合物を10分間攪拌し、相が消散した。水層を除去し、有機層を飽和食塩水(12.8kg)で洗浄した。水層を除去し、有機層を、0.05Mクエン酸(30.7L)で洗浄した。有機層を除去した。水層に酢酸イソプロピル(24.4L)を加え、混合物を攪拌した。攪拌した溶液に、50%のNaOH(1.5L)を添加し、3分後に相は消散した。相分離し、有機層を飽和食塩水(13.5kg)で洗浄した。相分離し、有機層を真空下で濃縮した。濃縮残渣にジクロロメタン(4.8L)を添加し、溶液を反応器に加えた。追加のジクロロメタン(225g)を添加し、ヘプタン(3297g)をゆっくりと加え、固体を製造した。固体を濾過により回収し、フラスコおよびケーキを2:1のヘプタン/ジクロロメタンで洗浄した。一定重量が得られるまで、固体を55の真空オーブンで乾燥させた。乾燥した固体の重量は1163gであり、HPLCにより99.6面積%の純度だった。HPLCにより、「ジオール(e)」の量は0.05a%未満であり、「二量体(b)」の量は0.05a%未満であり、「二量体(c)」の量は0.16a%であり、「デスフルオロ不純物(c)」の量は0.10a%(表B参照)であった。

【表3】

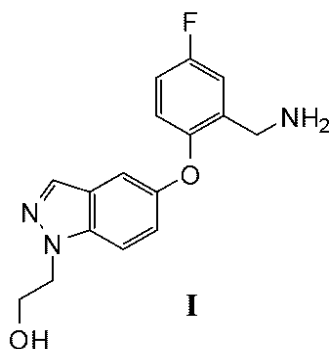
表B

粗濾液 (HPLC 面積%)	単離収率 (HPLC 面積%)
式I : 91.8% ジオール (e) : 1.0% 二量体 (b) : 1.8% 二量体 (c) : 0.22%	式I : (99.6%) ジオール (e) : 0.05%未満 二量体 (b) : 0.05%未満 二量体 (c) : 0.16% デス-フルオロ (d) : 0.11%

(項目1)

式Iの化合物の調製方法であって、

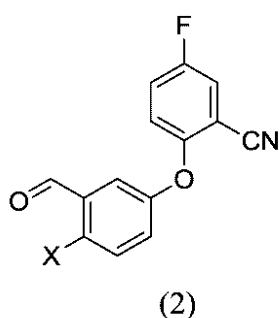
【化101】



10

(a) 式(2)の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式(3)の化合物を提供することであって、

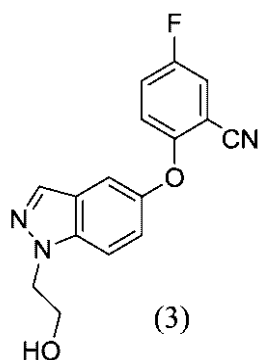
【化102】



20

ここでXは、BrまたはIである、ことと、

【化103】



30

ならびに

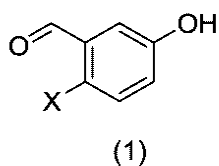
(b) 式Iの前記化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元することと、を含む、方法。

(項目2)

40

式(2)の前記化合物が以下の工程によって調製される、項目1に記載の方法であって、(a1)式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンズニトリルと反応させて、式(2)の前記化合物を提供することであって、

【化104】



50

ここで、Xは、BrまたはIである、ことを含む、方法。

(項目3)

約2当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する、項目2に記載の方法。

(項目4)

ステップ(a1)の前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属重炭酸塩である、項目2または3の方法。

(項目5)

約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する、項目1~4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

ステップ(a)の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、またはアルカリ金属水酸化物である、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

前記遷移金属触媒は、銅、白金、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウムまたはロジウム触媒である、項目1~6のいずれかに記載の方法。

(項目8)

前記遷移金属触媒は銅触媒である、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl または Cu_2O である、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である、項目9に記載の方法。

(項目11)

反応はジアミン配位子の非存在下で行われる、項目8~10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

約0.20~0.25当量の前記遷移金属触媒を使用する、項目1~11のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

化合物(3)のニトリル基は、接触水素化条件下で還元される、項目1~12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

前記接触水素化条件は、アンモニアおよび水素の存在下で、ラネーニッケル触媒で化合物(3)を処理することを含む、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記ラネーニッケル触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記生成物は、HPLCにより、0.10a%未満の不純物(2,2'-(5,5'-((アザンジイルビス(メチレン))ビス(4-フルオロ-2,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5,1-ジイル))ジエタノール)を含有する、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記生成物は、HPLCにより、0.10a%未満の不純物2,2'-(5,5'-((1,2-ジアミノエタン-1,2-ジイル)ビス(4-フルオロ-2,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5,1-ジイル))ジエタノール)を含有する、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記生成物は、HPLCにより、0.10a%未満の不純物2-(5-(2-(アミノメ

10

20

30

40

50

チル)フェノキシ) - 1H - インダゾール - 1 - イル)エタノール)を含有する、項目15に記載の方法。

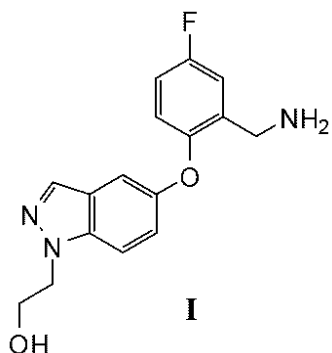
(項目19)

前記生成物は、HPLCにより、0.10a%未満の不純物2-(5-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール)を含有する、項目15に記載の方法。

(項目20)

式Iの化合物であって、

【化105】

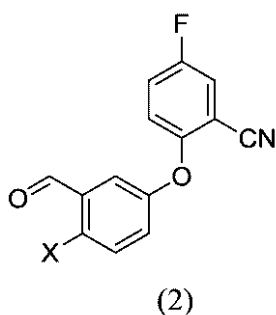


10

(a)式(2)の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式(3)の化合物を提供することであって、

20

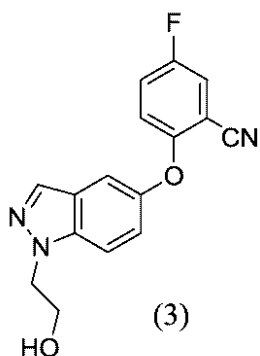
【化106】



30

ここでXは、BrまたはIである、ことと、

【化107】



40

ならびに

(b)式Iの前記化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元することと、を含むプロセスによって調製される、化合物。

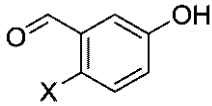
(項目21)

項目20に記載の化合物であって、(2)の前記化合物は、

(a1)式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式(2)の前記化合物を提供することであって、

50

【化108】



(1)

ここで、Xは、BrまたはIである、こと、を含むプロセスによって調製される、化合物。

(項目22)

約2当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する、項目21に記載の化合物。

10

(項目23)

ステップ(a1)の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属重炭酸塩である、項目21または22の化合物。

(項目24)

約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する、項目20~23のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

ステップ(a)の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、またはアルカリ金属水酸化物である、項目20~24のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目26)

前記遷移金属触媒は、銅、白金、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウムまたはロジウム触媒である、項目20~25のいずれか1項に記載の化合物。

(項目27)

前記遷移金属触媒は銅触媒である、項目26に記載の化合物。

(項目28)

前記銅触媒が $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl または Cu_2O である、項目27に記載の化合物。

(項目29)

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である、項目28に記載の化合物。

30

(項目30)

ステップ(a)は、ジアミン配位子の非存在下で実施される、項目27~29のいずれか1項に記載の化合物。

(項目31)

約0.20~0.25当量の前記遷移金属触媒を使用する、項目20~30のいずれか1項に記載の化合物。

(項目32)

化合物(3)のニトリル基は、接触水素化条件下で還元される、項目20~31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目33)

40

前記接触水素化条件は、アンモニアおよび水素の存在下で、ラネーニッケル触媒で化合物(3)を処理することを含む、項目32に記載の化合物。

(項目34)

前記ラネーニッケル触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である、項目33に記載の化合物。

(項目35)

前記化合物は、HPLCにより、0.10a%未満の不純物(2,2'-(5,5'-(アザンジールビス(メチレン))ビス(4-フルオロ-2,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5,1-ジイル))ジエタノール)を含有する、項目34に記載の化合物。

50

(項目36)

前記化合物は、HPLCにより、0.10a%未満の不純物2,2'-(5,5'-(1,2-ジアミノエタン-1,2-ジイル)ビス(4-フルオロ-2,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(1H-インダゾール-5,1-ジイル))ジエタノール)を含有する、項目34に記載の化合物。

(項目37)

前記化合物は、HPLCにより0.10a%未満の不純物2-(5-(2-(アミノメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール)を含む、項目34に記載の化合物。

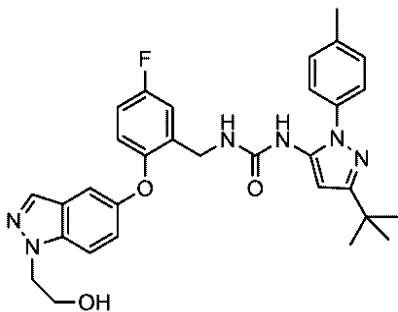
(項目38)

前記化合物は、HPLCにより0.10a%未満の不純物2-(5-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール)を含有する、項目34に記載の化合物。

(項目39)

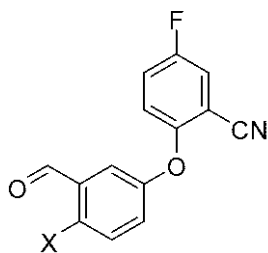
以下の式を有する化合物(A)の調製方法であって、

【化109】



(a)式(2)の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で2-ヒドラジニルエタノールと反応させて、式(3)の化合物を提供することであって、

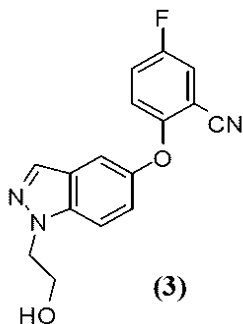
【化110】



(2)

ここで、Xは、BrまたはIである、ことと、

【化111】



(3)

(b)式Iの化合物を提供するように、化合物(3)のニトリル基を還元することと、

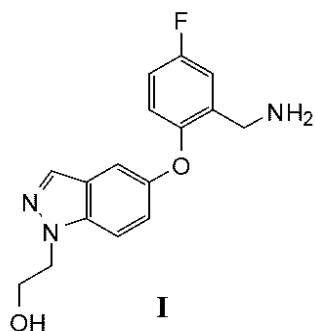
10

20

30

40

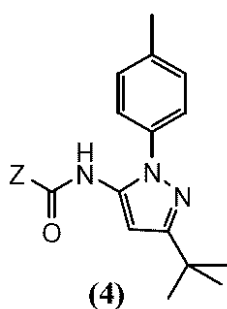
【化 1 1 2】



10

(c) 式 I の前記化合物を式 (4) の化合物と結合させて、前記化合物 (A) を提供することであって、

【化 1 1 3】



20

ここで Z は脱離基を表す、ことと、ならびに

(d) 一塩酸塩として化合物 A を単離するために、HCl でステップ (d) の前記生成物を処理してもよいことと、を含む、方法。

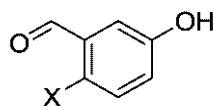
(項目 40)

式 (2) の前記化合物が以下の工程によって調製される、項目 39 に記載の方法であって、

(a1) 式 (1) の化合物を塩基の存在下で 2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式 (2) の前記化合物を提供することであって、

30

【化 1 1 4】



(1)

ここで、X は、Br または I である、ことを含む、方法。

(項目 41)

40

約 2 当量の 2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

ステップ (a1) の前記塩基はアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属重炭酸塩である、項目 40 または 41 に記載の方法。

(項目 43)

約 1.05 ~ 約 1.2 当量の 2-ヒドラジニルエタノールを使用する、項目 39 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 44)

ステップ (a) の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、またはアルカリ金属水酸化物である、項目 39

50

～ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 45)

前記遷移金属触媒は、銅、白金、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウムまたはロジウム触媒である、項目 39～44 のいずれかに記載の方法。

(項目 46)

前記遷移金属触媒は銅触媒である、項目 45 に記載の方法。

(項目 47)

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl または Cu_2O である、項目 46 に記載の方法。

(項目 48)

前記銅触媒が $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である、項目 47 に記載の方法。

(項目 49)

ステップ (a) は、ジアミン配位子の非存在下で実施される、項目 46～48 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 50)

約 0.20～0.25 当量の前記遷移金属触媒を使用する、項目 39～49 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 51)

化合物 (3) のニトリル基は、接触水素化条件下で還元される、項目 39～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 52)

前記接触水素化条件は、アンモニアおよび水素の存在下で、ラネーニッケル触媒で化合物 (3) を処理することを含む、項目 51 に記載の方法。

(項目 53)

前記ラネーニッケル触媒は、Raney Ni-MC700 または Raney Ni-MC703 である、項目 52 に記載の方法。

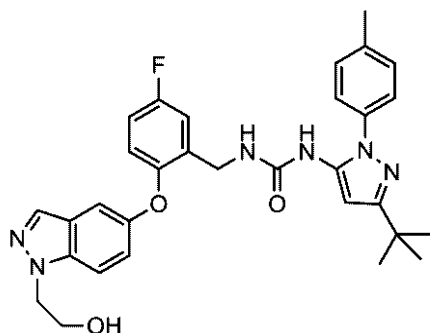
(項目 54)

Z で表される脱離基は、八員 (1-6C) アルコキシ基、アルケニルオキシ基、またはアリールオキシ基であり、アリール部分は、F、Cl、Br、および NO_2 から独立して選択される 1 つ以上の基で置換されている、項目 39～53 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 55)

式 (A) を有する化合物であって、

【化 115】



(a) 式 (2) の化合物を塩基および遷移金属触媒の存在下で 2 - ヒドラジニルエタノールと反応させて、式 (3) の化合物を提供することであって、

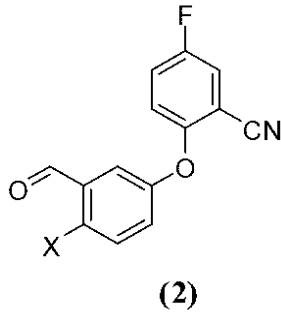
10

20

30

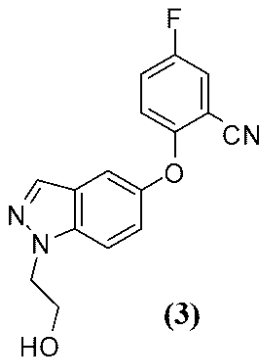
40

【化 1 1 6】



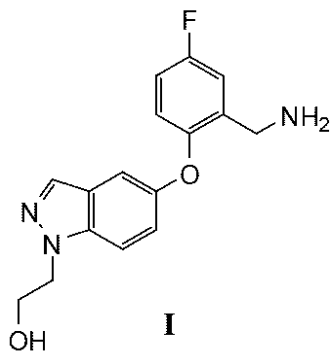
10

ここでXは、BrまたはIである、ことと、
【化 1 1 7】



20

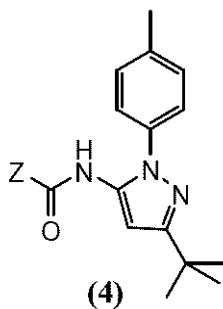
(b) 式 I の化合物を提供するように、化合物 (3) のニトリル基を還元することと、
【化 1 1 8】



30

(c) 式 I の前記化合物を式 (4) の化合物と結合させて、前記化合物 (A) を提供することであって、

【化 1 1 9】



40

ここでZは脱離基を表す、ことと、ならびに

(d) 一塩酸塩として化合物Aを単離するために、HClでステップ(d)の前記生成物を処理してもよいことと、を含むプロセスによって調製される、化合物。

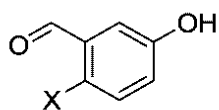
50

(項目56)

項目55に記載の化合物であって、式(2)の前記化合物は、

(a1)式(1)の化合物を塩基の存在下で2,5-ジフルオロベンゾニトリルと反応させて、式(2)の前記化合物を提供することであって、

【化120】



(1)

10

ここで、Xは、BrまたはIである、こと、を含むプロセスによって調製される、化合物。

(項目57)

約2当量の2,5-ジフルオロベンゾニトリルを使用する、項目56に記載の化合物。

(項目58)

ステップ(a1)の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属重炭酸塩である、項目55または56の化合物。

(項目59)

約1.05~約1.2当量の2-ヒドラジニルエタノールを使用する、項目55~58のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目60)

ステップ(a)の前記塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、またはアルカリ金属水酸化物である、項目55~59のいずれか1項に記載の化合物。

(項目61)

前記遷移金属触媒は、銅、白金、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウムまたはロジウム触媒である、項目55~60のいずれか1項に記載の化合物。

(項目62)

前記遷移金属触媒は銅触媒である、項目61に記載の化合物。

30

(項目63)

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl または Cu_2O である、項目62に記載の化合物。

(項目64)

前記銅触媒は $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ である、項目63に記載の化合物。

(項目65)

ステップ(a)は、ジアミン配位子の非存在下で実施される、項目62~64のいずれか1項に記載の化合物。

(項目66)

約0.20~0.25当量の前記遷移金属触媒を使用する、項目55~65のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目67)

化合物(3)のニトリル基は、接触水素化条件下で還元される、項目55~66のいずれか1項に記載の化合物。

(項目68)

前記接触水素化条件は、アンモニアおよび水素の存在下で、ラネーニッケル触媒で化合物(3)を処理することを含む、項目67に記載の化合物。

(項目69)

前記ラネーニッケル触媒は、Raney Ni-MC700またはRaney Ni-MC703である、項目68に記載の方法。

50

(項目 7 0)

Zで表される脱離基は、ハロ(1 - 6 C)アルコキシ基、アルケニルオキシ基、またはアリールオキシ基であり、アリール部分は、F、Cl、Br、およびNO₂から独立して選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、項目55 ~ 69のいずれか1項に記載の化合物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
B 0 1 J	27/10	(2006.01)	B 0 1 J	27/10 Z
B 0 1 J	27/232	(2006.01)	B 0 1 J	27/232 Z
B 0 1 J	31/22	(2006.01)	B 0 1 J	31/22 Z
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00 3 0 0

- (72)発明者 ハッシュ, ブルーノ ピー.
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ユルンスト, デリック
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スペンサー, ステイシー ルネ
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ステンゲル, ピーター ジェイ.
アメリカ合衆国 テキサス 75038, アービング, キャッスル ロック コート 4322
- (72)発明者 ワトソン, ダニエル ジョン
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

審査官 桜田 政美

- (56)参考文献 特表2009-525330(JP,A)
特表2012-533544(JP,A)
特表2011-529054(JP,A)
Pabba, Chittari et al., Tetrahedron Letters, 2005年, 46(44), 7553-7557, DOI:10.1016/j.tetlet.2005.083143
Lee, Hye Kyung et al., Synthetic Communications, 2013年, 43(6), 915-921, DOI:10.1080/00397911.2011.614714

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 1 / 5 6
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6
A 6 1 P 7 / 0 6
A 6 1 P 3 5 / 0 0
B 0 1 J 2 5 / 0 2
B 0 1 J 2 7 / 1 0
B 0 1 J 2 7 / 2 3 2
B 0 1 J 3 1 / 2 2
C 0 7 B 6 1 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)