

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-520547

(P2017-520547A)

(43) 公表日 平成29年7月27日(2017.7.27)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 495/10	(2006.01)	C O 7 D 495/10	C S P	4 C O 7 1
B O 1 J 21/16	(2006.01)	B O 1 J 21/16	Z	4 G 1 6 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2016-572800 (P2016-572800)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年12月13日 (2016. 12. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/063942
 (87) 国際公開番号 W02015/197534
 (87) 国際公開日 平成27年12月30日 (2015. 12. 30)
 (31) 優先権主張番号 14173397.2
 (32) 優先日 平成26年6月23日 (2014. 6. 23)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

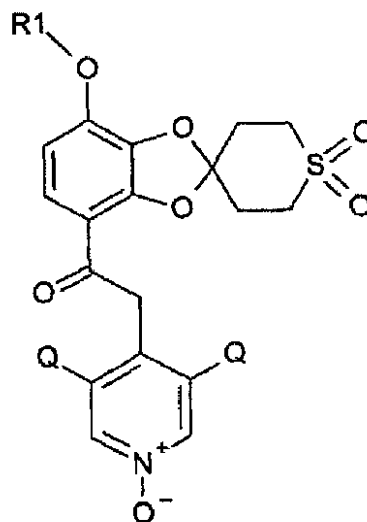
(71) 出願人 508069752
 レオ ファーマ アクティーゼルスカブ
 デンマーク国 デイケー 2750 バレ
 ラップ インダストリパーケン 55
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 3-ベンゾジオキソール複素環化合物の調製方法

(57) 【要約】

本発明は、1, 3-ベンゾジオキソール複素環化合物の新規な調製方法及びその中間体に関する。これらの化合物は、PDE 4阻害剤として有用である。



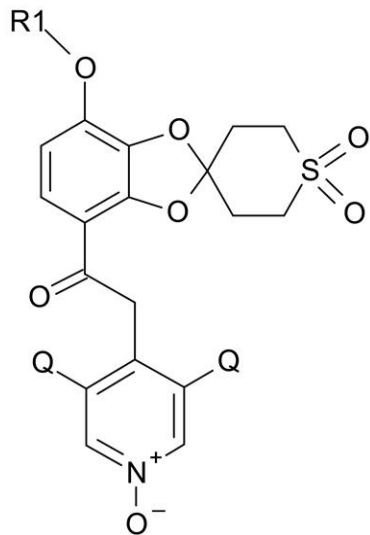
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

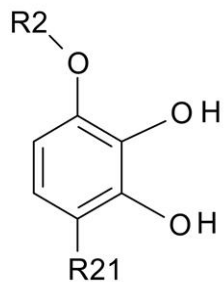
20

[式中、R₁ は、CHF₂ 及び CF₃ から選択され；Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法であって、

(1) 式 (I I) :

【化 2】



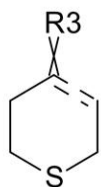
(I I)

30

[式中、R₂ は、水素、C₁-6 アルキル及びアリーラルキルから選択され；R₂₁ は、水素、C(O)R₂₂ 及び C(O)OR₂₂ から選択され；R₂₂ は、水素及び C₁-6 アルキルから選択される]

の化合物を、式 (I I I) :

【化 3】



(I I I)

40

[式中、

【化 4】

≡

は、単結合、二重結合または 2 個の単結合を表し、

50

【化 5】

≡

が二重結合または 2 個の単結合を表すとき、

【化 6】

=

は単結合であり、

【化 7】

≡

が単結合を表すとき、

【化 8】

=

は二重結合であり；

【化 9】

≡

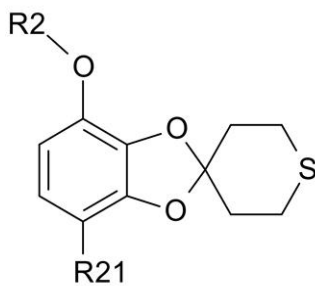
が二重結合を表すとき、 R_3 は酸素を表し、

【化 10】

≡

が単結合または 2 個の単結合を表すとき、 R_3 は $O - C_{1-6}$ アルキルを表す]
 の化合物と、酸触媒の存在下で反応させて、式 (IV) :

【化 11】

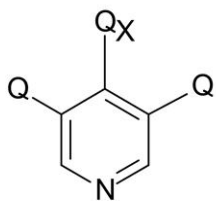


(IV)

[式中、 R_2 及び R_{21} は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；

(2a) 生成した式 (IV) の化合物を、式 (V) :

【化 12】



(V)

[式中、Q は、上で定義した通りであり； Q_x は、クロロ、プロモ、フルオロ及びヨ - ド
 から選択される]

のピリジン化合物と反応させて、式 (VI) :

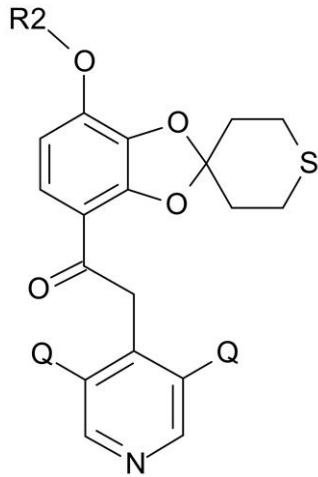
10

20

30

40

【化 1 3】



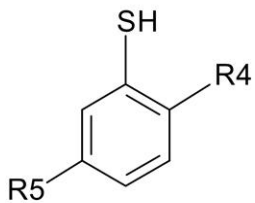
(VI)

10

[式中、 R_2 及び Q は、上で定義した通りである]
 の中間化合物を形成する工程；

(2 b) 式 (VI) の化合物を、式 (VII) :

【化 1 4】

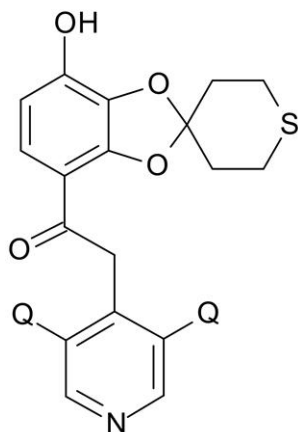


(VII)

20

[式中、 R_4 及び R_5 は、 C_{1-6} アルキルを表す]
 の化合物と反応させて、式 (VIII) :

【化 1 5】



(VIII)

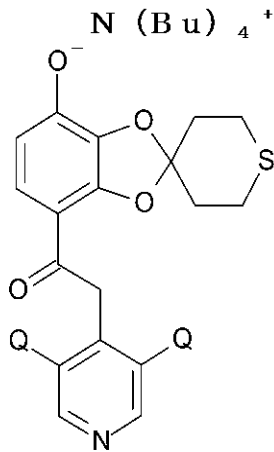
30

[式中、 Q は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；

(2 c) 式 (VIII) の化合物を、水性 $N(Bu_4)^+OH^-$ と反応させて、式 (IX) :

40

【化 1 6】



(IX)

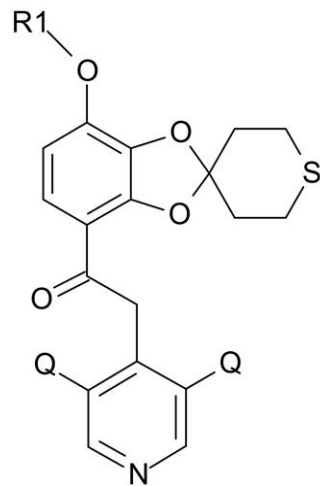
10

[式中、Q は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；次に

(3) 生成した式 (IX) の化合物を、ヒドロクロロフルオロカーボン、 $R_1 - Cl$ [式中、 R_1 は、上で定義した通りである]、と反応させることによってアルキル化し、式 (XI) :

【化 1 7】

20



(XI)

30

[式中、 R_1 及び Q は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；及び

(4) 生成した式 (XI) の化合物を酸化させて、式 (I) の化合物 [R_1 及び Q は上で定義した通りである] を調製する工程；
 の一つまたはそれ以上の工程を含む、式 (I) の化合物を調製する方法。

【請求項 2】

40

前記 (1) の工程において、前記酸触媒がケイ酸塩鉱物のモンモリロナイト K 1 0 の形をとる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 (2 a) の工程において、カップリングが、塩基の存在下において非プロトン性極性溶媒中で行われる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4】

前記 (2 b) の工程における脱保護が、塩基の存在下において、例えば NMP、DMSO、DMF 及びこれらの混合物から選択される、溶媒中で行われる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

50

前記(3)の工程における前記反応が、非プロトン性極性溶媒の存在下において、ヒドロクロロフルオロカーボンを使用して行われる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記(4)の工程における前記反応が、酢酸中において、過酢酸を使用して行われる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

前記 R_1 が CHF_2 である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

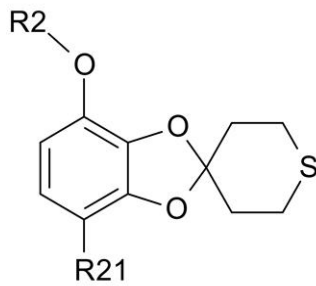
前記 Q 及び Q_x がすべてクロロである、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項9】

式(IV)：

【化18】



20

(IV)

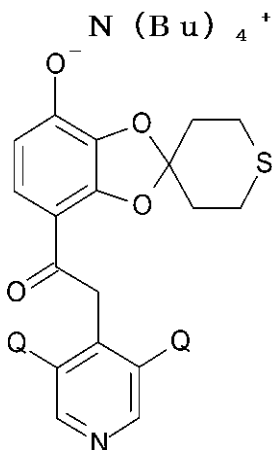
[式中、 R_2 は、水素、 C_{1-6} アルキル及びアリアルキルから選択され； R_{21} は、水素、 $C(O)R_{22}$ 及び $C(O)OR_{22}$ から選択され； R_{22} は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される]

の中間化合物。

【請求項10】

式(IX)：

【化19】



30

(IX)

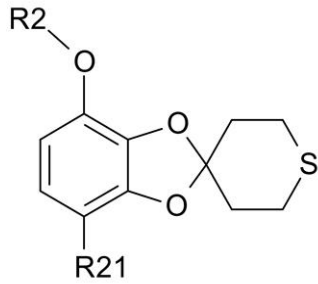
[式中、 Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]の中間化合物。

【請求項11】

請求項1に記載の(1)の工程を含む、式(IV)：

40

【化 2 0】



(IV)

10

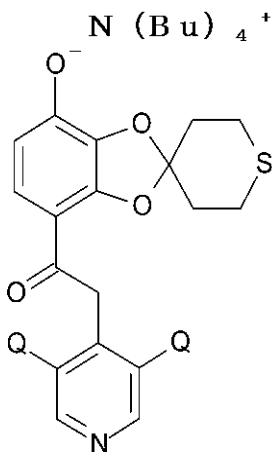
[式中、 R_2 は、水素、 C_{1-6} アルキル及びアリーラルキルから選択され； R_{21} は、水素、 $C(O)R_{22}$ 及び $C(O)OR_{22}$ から選択され； R_{22} は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される]

の化合物を調製する方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の (2 a)、(2 b) 及び (2 c) の工程を含む、式 (IX) :

【化 2 1】



(IX)

20

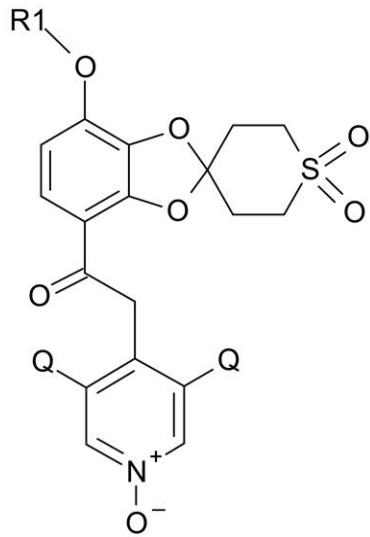
[式中、Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]
の化合物を調製する方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の (1)、(2 a)、(2 b) 及び (2 c) の各工程、その次のアルキル化、さらにその次の生成した化合物の酸化を含む、式 (I) :

30

【化 2 2】



(I)

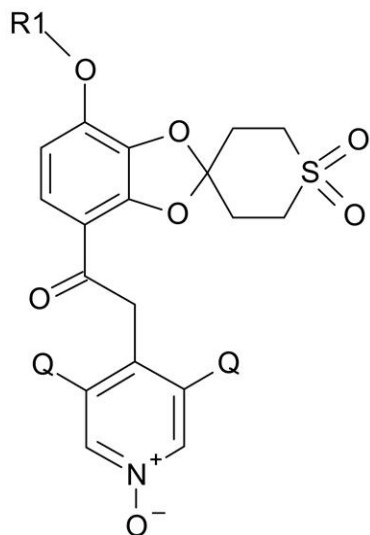
[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の (1)、(2 a)、(2 b) 及び (2 c)、(3)、及び (4) の各工程を含む、式 (I) :

【化 2 3】



(I)

[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法。

【請求項 1 5】

第 1 項の方法によって取得できる、式 (I) :

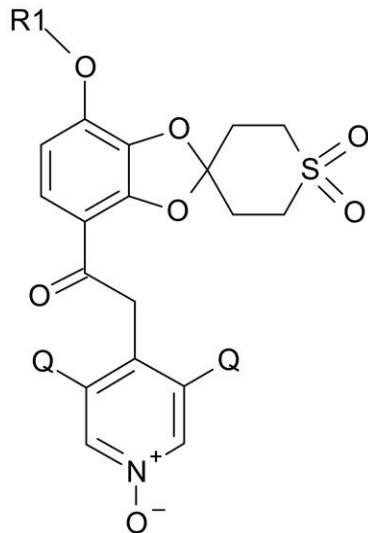
10

20

30

40

【化 2 4】



(I)

10

20

30

40

50

[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1,3-ベンゾジオキサール複素環化合物の新規な調製方法及びその中間体に関する。これらの化合物は、PDE4阻害剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

特許文献1は、PDE4阻害剤として有用なベンゾジオキサール及びベンゾジオキセピン複素環化合物、及びこれらの適切な調製方法を開示する。

特許文献2は、PDE4阻害剤として有用なベンゾジオキサール及びベンゾジオキセピン複素環化合物、及びこれらの適切な調製方法を開示する。

特許文献3は、PDE4阻害剤として有用な置換アセトフェノン、及びこれらの適切な調製方法を開示する。

新しい医薬候補の開発においては、その医薬候補を調製するのに代替的な方法を利用できることが非常に望ましい。なぜならば、小規模においては効率的であった合成方法では、生産規模に量を拡大することが困難であることがありうるためである。さらには、小規模の合成で使用する試薬や溶媒には、生産規模のレベルでは使用できないものもある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第2011/160632号

【特許文献2】国際公開第2008/104175号

【特許文献3】国際公開第2008/077404号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで、本発明の目的は、国際公開第2011/160632号で開示されたタイプの1,3-ベンゾジオキサール複素環化合物の代替的な調製方法であって、この代替的方法が、反応工程数、純度、産出量、精製の簡易性、方法の経済性、出発原料や試薬の入手可能性、安全性、予見可能性などのような特長に関して、一つ以上の有益な点を提供するも

のを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の発明者達は、本明細書で開示される代替的方法が、以前の10工程から現在の4工程までの反応工程数の減少、物質の合成に関する作業負担の軽減、中間体のいくつかは単離されないことによる総合的な化学的・体積的な産出量及び生産方法の簡易性の改善によって、公知の方法に対して優位性を提供することを発見した。

【0006】

故に、本発明は、例えば、式(I)の化合物である1,3-ベンゾジオキソール化合物の調製方法を提供する。

10

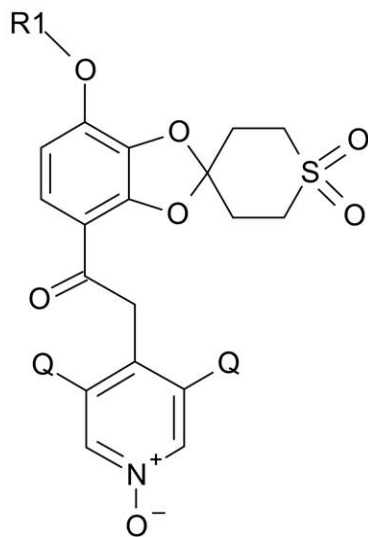
さらに、本発明の範囲には、式(I)の化合物を調製する前記方法で使われる中間体、及びこのような中間体を生成する、前に示した一つ以上の工程を含む方法が含まれる。

【0007】

発明の詳細な説明

第1の態様においては、本発明は、式(I)：

【化1】



20

(I)

30

[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物の調製方法に関する。

【0008】

式(I)の化合物においては、 R_1 は典型的には CHF_2 であり、 Q は典型的にはクロロ、プロモ及びフルオロから選択され、好ましくはクロロであり、両方の Q は好ましくは同じである。本発明の一つの実施形態においては、両方の Q はクロロである。

【0009】

40

定義

「 C_{1-6} アルキル」という用語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを含む、1個から6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素鎖を意味することを意図している。本発明のいくつかの実施形態においては、「 C_{1-6} アルキル」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル及び第三級ブチルである C_{1-4} アルキル基である。同様に、「 C_{1-3} アルキル」は、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルを含む。

【0010】

50

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードの一つを意味することを意図している。本発明の一つの実施形態においては、「ハロゲン」という用語は、フルオロまたはクロロを示す。本発明の別の実施形態においては、「ハロゲン」という用語は、クロロを示す。

「アリール」という用語は、水素原子の除去による芳香族炭化水素由来の炭素環芳香環系を意味することを意図している。「アリール」は、さらに二環、三環及び多環系を含む。好ましいアリール部分の例は、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、フルオレニル及びピフェニルを含む。好ましい「アリール」は、フェニル、ナフチルまたはインダニルであり、特に明記しない限り、特にフェニルである。

【0011】

10

「アリールアルキル」という用語は、例えば、ベンジルのようなアルキル基と共有結合した上に定義したアリール基を意味することを意図している。

【0012】

調製方法

この方法は、安価な出発原料、中間体のいくつかは単離されないことによる生産方法の簡易性及び反応工程数の減少に依存して、公知の方法に対して優位性を提供するものと思われる。さらに、総合的な産出量は、2.5倍に改善した。

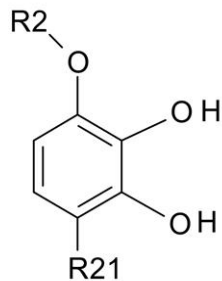
【0013】

工程(1)

20

式(I)の化合物の調製方法は、式(II)：

【化2】



(II)

30

[式中、 R_2 は、水素、 C_{1-6} アルキル及びアリールアルキルから選択され； R_{21} は、水素、 $C(O)R_{22}$ 及び $C(O)OR_{22}$ から選択され； R_{22} は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される]

の化合物を、式(III)：

【化3】



(III)

40

[式中、

【化4】

×

は、単結合、二重結合または2個の単結合を表し、

【化5】

×

が二重結合または2個の単結合を表すとき、

50

【化 6】

==

は単結合であり、

【化 7】

~~≡~~

が単結合を表すとき、

【化 8】

==

は二重結合であり；

【化 9】

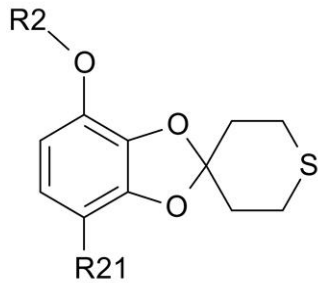
~~≡~~が二重結合を表すとき、R₃ は酸素を表し、

【化 10】

~~≡~~

が単結合または 2 個の単結合を表すとき、R₃ は O - C₁₋₆ アルキルを表す]
 の化合物と、酸触媒の存在下で反応させて、式 (I V) :

【化 11】



(I V)

[式中、R₂ 及び R₂₁ は、上で定義した通りである]

の化合物を形成することによって取得する式 (I V) の化合物の形成を含む。

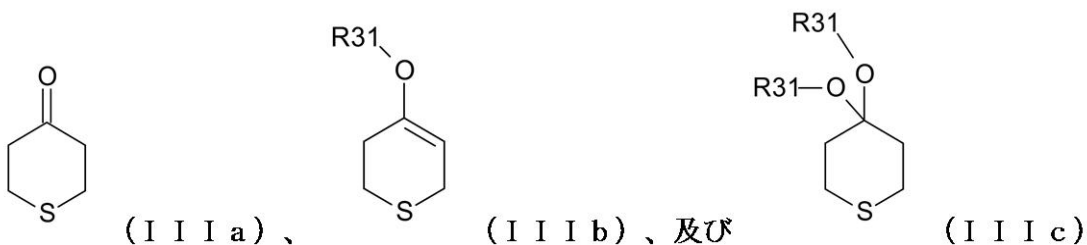
【0014】

この酸触媒は、典型的には、ケイ酸塩鉱物の形態である。このケイ酸塩鉱物は、典型的には、モンモリロナイト K10、モンモリロナイト K30、モンモリロナイト KSF、沸石 HSZ-341NHA、沸石 HSZ-331NHA、沸石 HSZ-350HUA 及び沸石 HSZ-360HUA から選択される。本発明の一つの実施形態においては、このケイ酸塩鉱物は、モンモリロナイト K10 及び沸石 HSZ-360HUA から選択される。本発明の別の実施形態においては、このケイ酸塩鉱物は、モンモリロナイト K10 である。

【0015】

式 (I I I) の化合物は、典型的には、

【化 12】



10

20

30

40

50

[式中、 R_{3-1} は、 C_{1-6} アルキルを表す]

から選択される。本発明の一つの実施形態においては、式 (III) のこの化合物は、式 (III a)、及び式 (III b) の化合物から選択される [式中、 R_{3-1} は、メチルを表す]。

【0016】

このケイ酸塩鉱物と式 (II) の化合物との比は、ろ過処理時間に影響を与うる。そこで、鉱物の量は、式 (II) の化合物と比較して、典型的には、重量比 25% から重量比 500% であることが好ましい。特に、鉱物の量は、少なくとも重量比 50% から重量比 200% であるべきである。

【0017】

この反応は、典型的には、トルエン、ベンゼン、2-メチル-THF (2-メチル-テトラヒドロフラン)、EtOAc (酢酸エチル)、キシレン類、ヘプタン、オクタン、クロルベンゼン及びジクロロベンゼン中で行う。本発明の一つの実施形態においては、溶媒はトルエンである。

【0018】

この反応は、反応を促進するために、典型的には、80 よりも高い温度で行う。そこで、典型的には、温度は、80 - 200 の範囲であり、例えば 100 - 160 の範囲であり、特に 110 である。この反応は、典型的には、4 - 96 時間、例えば 24 - 72 時間行う。

【0019】

生成した式 (IV) の化合物は、例えば、ろ過のような当業者が知る従来の手段によって回収できる。

【0020】

本発明の一つの実施形態においては、式 (II) のこの化合物における R_2 は、水素またはメチルから選択され、 R_{2-1} は、水素、 $COCH_3$ または $COOH$ から選択される。本発明の別の実施形態においては、式 (II) のこの化合物は 2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノンである。

【0021】

本発明の一つの実施形態においては、式 (III) のこの化合物はテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オンである。

【0022】

本発明の一つの実施形態においては、式 (IV) のこの化合物における R_2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチルまたはベンジルであり、 R_{2-1} は、水素、 $COCH_3$ または $COOH$ から選択される。本発明の別の実施形態においては、式 (IV) のこの化合物における R_2 はメチルであり、 R_{2-1} は $COCH_3$ である。

【0023】

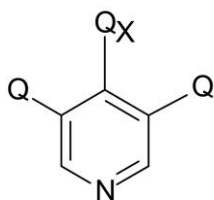
工程 (2a) 及び (2b)

反応工程 (2a) 及び (2b) は、中間化合物 (VI) が単離されないことを示す、ワンポット反応として行う。

【0024】

工程 (2a) では、式 (IV) のエノラート化合物を、式 (V) :

【化13】



(V)

10

20

30

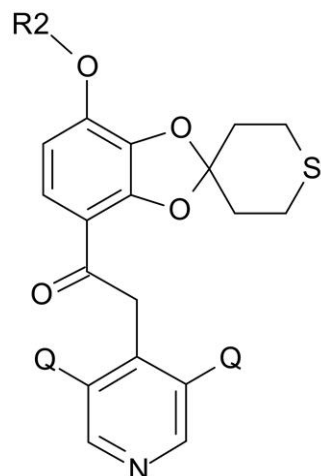
40

50

[式中、Q は、上で定義した通りであり； Q_x は、クロロ、プロモ、フルオロ及びヨ - ドから選択される]

のピリジン化合物と反応させて、式 (V I) :

【化 1 4】

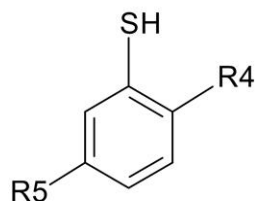


(VI)

[式中、 R_2 及び Q は、上で定義した通りである]

の中間化合物を形成し、続く、工程 (2 b) の脱保護により、式 (V I) の中間化合物を、式 (V I I) :

【化 1 5】

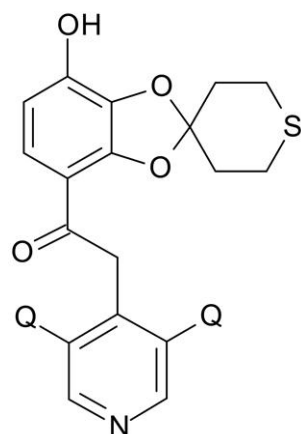


(VII)

[式中、 R_4 及び R_5 は、独立して C_{1-6} アルキルを表す]

の化合物と反応させて、式 (V I I I) :

【化 1 6】



(VIII)

[式中、Q は、上で定義した通りである]

の化合物を形成する。

【0025】

工程 (2 a) のピリジンカップリングは、典型的には、例えば、 $tert - BuONa$ (ナトリウム $tert -$ ブトキシド)、 $tert - BuOK$ (カリウム $tert -$ ブトキ

10

20

30

40

50

シド)、 $tert\text{-BuOLi}$ (リチウム $tert\text{-}$ ブトキシド)、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 Et_3N (トリエチルアミン) 及び $DIPEA$ (N,N -ジイソプロピルエチルアミン) から選択される塩基の存在下で、例えば、 NMP (N -メチルピロリドン)、 DMF (N,N -ジメチルホルムアミド)、 DMI (1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン)、 $DMSO$ (ジメチルスルホキシド)、 $EtOAc$ (酢酸エチル)、 $MeCN$ (アセトニトリル) 及び THF (テトラヒドロフラン)、及びこれらの混合物から選択される非プロトン性極性溶媒中で行う。本発明の一つの実施形態においては、この非プロトン性溶媒は、塩基として $tert\text{-BuONa}$ の存在下、 DMF 及び NMP から選択される。本発明の特定の実施形態においては、この非プロトン性溶媒は NMP であり、塩基は $tert\text{-BuONa}$ である。

10

【0026】

この塩基は、通常、例えば、(塩基)/(式V)の当量比が1:1から3:1、例えば、1.5:1から2:1、特に1.7:1から1.9:1のように、式(V)の化合物に対するおおよそ化学量論量で使用する。

【0027】

工程(2a)の反応は、典型的には、0 よりも高く、かつ15-20 よりも低い温度、例えば5-10 の範囲で行う。

【0028】

本発明の一つの実施形態においては、式(V)のこの化合物は、3,4,5-トリクロロ-ピリジンである。

20

【0029】

工程(2b)のアルキル基の脱保護は、例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $CsCO_3$ 、 TEA (トリエタノールアミン)、 $tert\text{-BuOLi}$ (リチウム $tert\text{-}$ ブトキシド及び $DIPEA$ (N,N -ジイソプロピルエチルアミン) から選択される塩基の存在下で、 NMP (N -メチルピロリドン)、 $DMSO$ (ジメチルスルホキシド)、 DMF (N,N -ジメチルホルムアミド)、及びこれらの混合物から選択される種々の溶媒を使用して行うことができる。本発明の一つの実施形態においては、この溶媒は、塩基として K_2CO_3 の存在下で、 NMP 、 $DMSO$ 及び DMF から選択される。本発明の別の実施形態においては、この溶媒は、 NMP であり、塩基は K_2CO_3 である。

30

【0030】

この反応は、典型的には、50-120 の範囲、例えば70-100 の範囲の温度で行う。この反応は、2-36時間、例えば5-24時間行う。

【0031】

式(VII)の種々の試薬を使用できる。本発明の一つの実施形態においては、式(VII)のこの化合物の R_4 及び R_5 は、独立して、メチル第三級ブチルから選択される。本発明の別の実施形態においては、式(VII)のこの化合物は、5- $tert$ -ブチル-2-メチルチオフェノールである。

【0032】

生成した式(VIII)の化合物は、例えば、水系後処理及びその後の抽出、最後の沈殿及びろ過のような当業者に知られた従来的手段によって回収できる。

40

【0033】

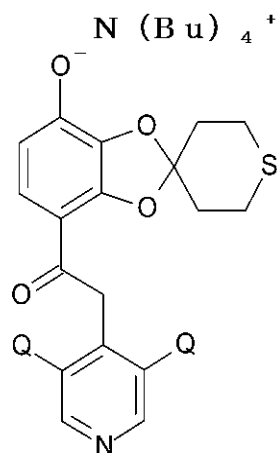
本発明の一つの実施形態においては、式(VIII)のこの化合物のQは、クロロ、ブromo及びフルオロから選択される。本発明の別の実施形態においては、式(VIII)のこの化合物のQは、クロロである。

【0034】

工程(2c)

工程(2c)では、式(VIII)の化合物を、水性 $N(Bu_4)^+OH^-$ と反応させて、式(IX)：

【化 17】



(IX)

10

[式中、Q は、上で定義した通りである]
の化合物を形成する。

【0035】

式(VIII)の粗製化合物は、水性 $N(Bu)_4^+OH^-$ を添加する前に、例えば、THF、トルエンまたはEtOAc中に溶解できる。本発明の一つの実施形態においては、式(VIII)のこの粗製化合物は、THF中に溶解した。

20

【0036】

生成した混合物を、典型的には、20 - 60 の範囲、例えば、45 の温度に熱し、この反応を、典型的には、0.5 - 5時間、例えば、1 - 2時間行い、塩の形成を確保する。

【0037】

生成した生成物は、典型的には、沈殿によって、つまり、最初に、式(IX)のこの粗製生成物をMTBE(メチル-tert-ブチルエーテル)またはヘプタン、水及び塩(NaCl)中に1 - 2時間、懸濁し、次に、この混合物を0 - 20、例えば5で、1 - 24時間、例えば1 - 4時間冷却し、TBA(テトラブチルアンモニウム)塩を沈殿させて取得する。

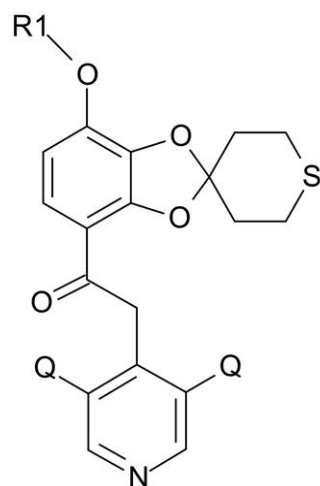
30

【0038】

工程(3)

式(XI) :

【化18】



(XI)

40

[式中、R₁ 及びQ は、上で定義した通りである]

の化合物は、生成した式(IX)の化合物をアルキル化し、ヒドロクロロフルオロカーボ

50

ン試薬、 $R_1 - Cl$ [式中、 R_1 は、上で定義した通りである]、と反応させることによって取得できる。

【 0 0 3 9 】

アルキル化は、圧力をかけた種々のヒドロクロロフルオロカーボンガスのような種々の可能な試薬を使用して行うことができる。本発明の一つの実施形態においては、アルキル化反応は、例えば、DMF (N, N - ジメチルホルムアミド)、NMP (N - メチルピロリドン)、DMI (1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、EtOAc (酢酸エチル)、MeCN (アセトニトリル) 及び THF (テトラヒドロフラン)、及びこれらの混合物から選択される非プロトン性極性溶媒中で、クロロジフルオロメタンを使用して行う。本発明の一つの好ましい実施形態においては、この非プロトン性溶媒は、DMF 及び NMP から選択される。本発明の特定の実施形態においては、この反応は、DMF 中で、クロロジフルオロメタンを使用して行う。

10

【 0 0 4 0 】

この反応は、典型的には、40 - 120 の範囲、例えば、50 - 70 の範囲の温度で行う。この反応は、典型的には、完了するまで行う。

【 0 0 4 1 】

生成した式 (X I) の化合物は、例えば、水系後処理及びその後の沈殿及び次のろ過のような当業者に知られた従来の手段によって回収できる。

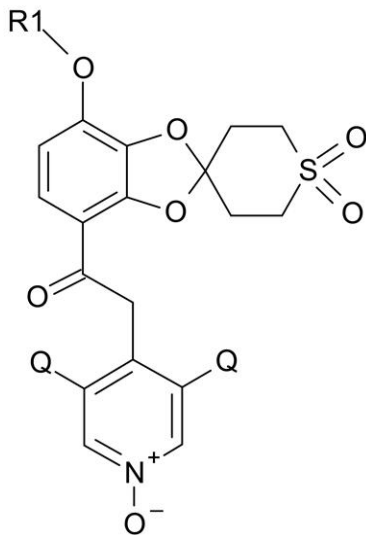
【 0 0 4 2 】

工程 (4)

20

生成した式 (X I) の化合物の酸化は、式 (X I) のこの化合物を酸化試薬と反応させて式 (I) :

【 化 1 9 】



30

(I)

[式中、 R_1 及び Q は、上で定義した通りである]
の化合物を形成するために行う。

40

【 0 0 4 3 】

この酸化試薬は、典型的には、AcOH (酢酸) 中の PAA (過酢酸)、及びギ酸または酢酸中の H_2O_2 (aq) から選択される。本発明の一つの好ましい実施形態においては、この酸化試薬は、AcOH 中の PAA である。本発明の一つの実施形態においては、(I) と比較して使用した PAA の量は、典型的には、3 対 6、特に 4 当量である。この酸化試薬は、典型的には、20 - 100 の範囲、例えば、25 - 50 の範囲、特に 25 - 40 の範囲の温度を維持しながら、1 - 8 時間、例えば、3 - 5 時間かけてゆっくりと添加する。

【 0 0 4 4 】

50

この反応は、典型的には、30 - 70 の範囲、例えば、35 - 45 の範囲の温度で行い、3 - 24時間、例えば、14 - 18時間、撹拌する。

【0045】

式(I)の化合物の精製

生成した式(I)の粗製生成物は、結晶化、沈殿、またはクロマトグラフィー等によって有利に精製できる。

【0046】

本発明の一つの実施形態においては、生成した式(I)の粗製生成物は、水及びEtOH(エタノール)の混合物から結晶化し、ろ過して単離し、乾燥させる。

【0047】

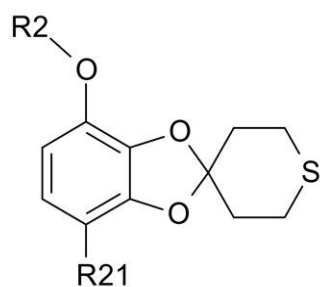
中間体

本発明の別の態様においては、本発明は、式(I)[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され；Qは、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]の化合物の調製において有用な中間体に関する。

【0048】

本発明の一つの実施形態においては、本発明は式(IV)：

【化20】



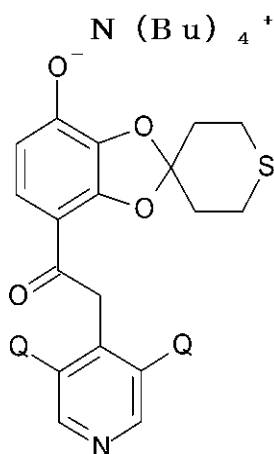
(IV)

[式中、 R_2 は、水素、 C_{1-6} アルキル及びアリアルキルから選択され； R_{21} は、水素、 $C(O)R_{22}$ 及び $C(O)OR_{22}$ から選択され； R_{22} は、水素、及び C_{1-6} アルキルから選択される]の中間化合物に関する。本発明の別の実施形態においては、 R_2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチルまたはベンジルを表し、 R_{21} は、水素、 $COCH_3$ または $COOH$ から選択される。本発明の別の実施形態においては、式(IV)の中間体化合物は、1-(7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロチオピラン]-4-イル)エタノンである。

【0049】

本発明の別の実施形態においては、本発明は、式(IX)：

【化21】



(IX)

10

20

30

40

50

[式中、Qは、クロロ、プロモ及びフルオロから選択され、両方のQは好ましくは同じである]の化合物に関する。本発明の一つの実施形態においては、両方のQは、クロロである。本発明の別の実施形態においては、式(IX)の中間化合物は、2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-テトラブチルアンモニウムオキシド-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノンである。

【0050】

実験

方法及び試薬

すべての化学薬品及び試薬は、Sigma Aldrich Chemicals社から入手できる。

【0051】

【表1】

HPLC:

カラム	サンプル	フロー (ml/分)	検出器	移動相 (%体積比)
エアリス ペ プチド 3.6 μm、 XB-C18	5ml 溶出剤中 の10 μl/5 mg サンプル	1.2	220 nm	均一濃度: H ₂ O 60% ACN 40% TFA 0.1%

【0052】

実施例1

工程(1): 1-(7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロチオピラン]-4-イル)エタノンの調製

リアクターに2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン(1.0kg、5.49モル)、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン(0.62kg、5.34モル)及びモンモリロナイトK10(0.5kg)を充填し、次いで、トルエン(12L)を添加した。反応によって生じた水を除去できるようにコンデンサーにはディーンスタークタイプの装置を取り付けた上で、この懸濁液が還流するようにリアクターのマントルを150で熱した。この還流を、さらに24から72時間、または(HPLCの%エリア上の2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノンと標題の化合物との間の比に基づいて、)工程内管理が25%より高い転換を示すまで、維持した。反応混合物の熱る過によって(K10を除去して)未反応の2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノンを回収し、フィルターケーキを熱したトルエン(各2L)によって3回洗浄し、さらに熱したEtOAc(1L)によって1回洗浄した。暖かい混合る液を2から3時間かけて5まで冷やし、未反応の2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノンを沈殿させ、ろ過して収集した。

【0053】

母液を水(2.67L)及び重量比27.7%の水酸化ナトリウム(0.44kg)とともに、30分間攪拌し、30分間単離できるようにした。水相を除去し、有機相を30分間、新鮮な水(2.67L)及び重量比27.7%のNaOH(0.44kg)とともに2回目の攪拌を行い、水相を除去する前に、30分間で単離できるようにした。リアクターのマントルを65から75で熱し、真空中で、可能な限り有機相を濃縮した。蒸留が遅い場合、EtOH(1.5L)を添加し、リアクターのマントルを65から75で熱し、真空中で、可能な限り混合物を再度濃縮した。

【0054】

蒸留が遅い場合、EtOH(2L)を、生成した濃いスラリーに添加し、還流するように熱し、透明な溶液を形成した。還流を維持することができるペースで、ゆっくりと水(

10

20

30

40

50

1.5 L)を加え、次に、10時間かけてゆっくりと5℃まで冷却し、標題の化合物の懸濁液を得た。この生成物をろ過によって単離し、水(0.38 L)及びEtOH(0.5 L)の混合物で洗浄し、次いで、標題の化合物の黄色い固体の物質を、40℃の真空中で乾燥させた。これによって、標題の化合物(0.44 kg、1.57モル)を収率28%で生成した。¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆) 7.30(d、j = 9.0 Hz、1H)、6.75(d、j = 9.0 Hz、1H)、3.88(s、3H)、2.90-2.78(m、4H)、2.49(s、3H)、2.30-2.22(m、2H)、2.21-2.14(m、2H)。

【0055】

工程(2a)及び(2b): 2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-ヒドロキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノンの調製

1-(7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロチオピラン]-4-イル)エタノン(1.00 kg、3.57モル)及び3,4,5-トリクロロピリジン(1.04 kg、5.70モル)を適切なリアクターに入れ、次いで、NMP(2.5 kg)を添加した。この溶液を攪拌し、-5℃まで冷却した。NMP(2.5 kg)中にtert-BuONa(1.03 kg、10.7モル)の溶液を別の容器に調製し、添加中に15℃未満に温度を維持しながらリアクターの中にゆっくりとポンプで注入した。

【0056】

完全な添加の後、反応温度を15℃に維持し、反応の進行を、HPLCを使用して工程内管理によってモニターした。HPLCの%エリア上の1-(7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロチオピラン]-4-イル)エタノンと2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-メトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノンの比に基づいて、1-(7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロチオピラン]-4-イル)エタノンの98%より多くが、2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-メトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノン(単離されていない中間体)に転換したときに、この反応は完了したと考えられた。この時点で、この反応混合物は、必要ならば、5℃で、2日間までは保存できる。

【0057】

5-tert-ブチル-2-メチルチオフェノール(1.03 kg、5.70モル)及びK₂CO₃(0.54 kg、3.92モル)を、この反応混合物に添加し、この混合物を80℃まで熱した。HPLCの%エリア上の2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-メトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノンと標題の化合物の比に基づいて、2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-メトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノンの85%より多くが、標題の化合物に転換したときに、この反応は完了したと考えられた。

【0058】

この反応混合物を20℃に冷却し、ヘキサン(5 L)重量比27.7%のNaOH(0.35 L)及び水(5 L)を添加し、次いで、15分から30分間速く攪拌した。攪拌を中止し、相が単離した後、有機相を廃棄し、この水相を保存した。この水相に、トルエン(0.8 L)及びヘキサン(4.2 L)を添加し、次いで、15分から30分間速く攪拌し、その後攪拌を中止し、相が単離できるようにした。この水相を、保存し、トルエン(2 L)及びヘキサン(3 L)で、15分から30分間速く攪拌して、再度処理を行い、次に、攪拌を中止し、この相が単離できるようにした。この水相を、保存し、トルエン(2

10

20

30

40

50

5 L) 及びヘキサン (2.5 L) で、15分から30分間速く攪拌して、3回目の処理を行い、次に、攪拌を中止し、この相が単離できるようにした。

【0059】

水相をリアクターに戻し、EtOAc (6 L)、水 (2 L) を添加し、さらにゆっくりとAcOH (1.03 kg) を添加した。AcOHの添加が完了した後、さらに20分から30分間攪拌を続け、次いで、攪拌を中止し、この相が単離できるようにした。水相をリアクターに戻し、EtOAc (6 L) を添加し、40℃に熱し、20分から30分間攪拌し、次いで、攪拌を中止し、この相が再度単離できるようにしたが、一方、有機相を保存タンクに移し保存した。水相を廃棄に移し、保存タンクの有機相をリアクターに移し、混合した。

10

【0060】

水 (4 L) を混合した有機相に添加し、40℃で、20分から30分間攪拌し、次いで、攪拌を中止し、この相が単離できるようにした。水相を除去し、水 (4 L) 及び飽和塩化ナトリウム (4 L) を有機相に再度添加し、次いで、40℃で、20分から30分間攪拌し、次いで、攪拌を中止し、この相が単離できるようにした。水相を除去し、有機相を50℃から60℃に熱しながら、真空中で、可能な限り濃縮した。蒸留が遅くなる場合、EtOAc (2 L) をゆっくりと添加し、次いで、未だに存在している水を除去するために、真空中で、さらに濃縮した。

【0061】

アセトン (5.5 L) を残留物に添加し、還流ができるように混合物を熱し、完全な溶解を確保した。溶液が還流している間、還流が添加中に維持するようにヘキサン (12.5 L) をゆっくりと添加した。添加を完了した後、5時間から8時間かけて、反応混合物を室温までゆっくりと冷却し、さらに5時間から8時間かけて、0℃まで冷却した。

20

【0062】

粗製生成物をろ過によって単離し、アセトン (1 L) 及びヘキサン (2 L) の混合物を使用して洗浄し、40℃の真空中で乾燥させた。これによって、灰色っぽい白から黄色っぽい固体の標題の化合物 (0.83 kg、2.01 mol) を収率56%で生成した。¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) 10.76 (s、1H)、8.65 (s、2H)、7.26 (d、j = 9.0 Hz、1H)、6.56 (d、j = 9.0 Hz、1H)、4.59 (s、2H)、2.97 - 2.89 (m、2H)、2.86 - 2.79 (m、2H)、2.39 - 2.31 (m、2H)、2.23 - 2.15 (m、2H)。

30

【0063】

工程 (2c) : 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - テトラブチルアンモニウムオキシド - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノンの調製

粗製 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノン (0.83 kg、2.01 mol) をリアクターに移し、THF (1.11 L) を添加し、溶解するまで攪拌し、次いで、水性 N (Bu₄)⁺OH⁻ (1.83 kg) を添加した。この反応混合物を45℃まで熱し、1時間から2時間攪拌し、完全な塩の形成を確保した。MTBE (4.15 L)、水 (4.15 L) 及び飽和塩化ナトリウム (1.25 L) を、1時間から2時間激しく攪拌しながらリアクターに添加し、1時間から4時間かけてゆっくりと5℃まで冷却した。その結果、2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノンのTBA塩が沈殿した。攪拌を中止し、相が単離し (3相)、水相を注意して廃棄に移し、標題の化合物の中間相がリアクター中に保存されていることを確保した。単離を完了し、水 (2.08 L) を添加し、次いで、1時間から2時間激しく攪拌しながら35℃まで熱した。反応混合物を1時間から4時間かけてゆっくりと5℃まで冷却し、再度、2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキ

40

50

シ - 2' , 3' , 5' , 6' - テトラヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノンの T B A 塩が沈殿し、攪拌を中止し、相が単離できるようにした。前と同様に、水相を注意して廃棄に移し、この生成物を含む残った内容物をろ過し、M T B E (4 . 1 5 L) で洗浄し、次いで、40 の真空中で乾燥させた。灰色っぽい白の標題の化合物 (1 . 2 6 k g 、 1 . 9 3 モル) が総合的に収率 5 5 % で単離した。¹ H N M R (6 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 8 . 5 8 (s 、 2 H) 、 6 . 9 8 (d 、 j = 9 . 2 H z 、 1 H) 、 5 . 7 6 (d 、 j = 9 . 2 H z 、 1 H) 、 4 . 3 9 (s 、 2 H) 、 3 . 2 4 - 3 . 0 8 (m 、 8 H) 、 2 . 9 1 - 2 . 8 2 (m 、 2 H) 、 2 . 8 2 - 2 . 7 4 (m 、 2 H) 、 2 . 2 3 - 2 . 1 3 (m 、 2 H) 2 . 1 1 - 1 . 9 9 (m 、 2 H) 、 1 . 6 7 - 1 . 4 4 (m 、 8 H) 、 1 . 3 1 (h 、 j = 7 . 4 H z 、 8 H) 、 0 . 9 3 (t 、 j = 7 . 4 H z 、 1 2 H) 。

10

【 0 0 6 4 】

工程 (3) : 2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2' , 3' , 5' , 6' - テトラヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノンの調製

D M F (約 5 L) を満たしたスクラパーに連結したリアクターに、2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - テトラブチルアンモニウムオキシド - 2' , 3' , 5' , 6' - テトラヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノン (1 . 0 k g 、 1 . 5 3 モル) を充填し、さらに D M F (1 2 L) を添加し、完全に溶解するまで、室温で攪拌した。リアクターを閉じ、圧力が 0 . 0 5 パールの幅を超えて増加しないように、クロロジフルオロメタン (1 . 3 2 k g 、 1 5 . 3 モル) をゆっくりと添加した。添加を完了した後、リアクターを再度開けて、スクラパーを通じて換気し、リアクター中の温度を 6 5 まで加熱した。

20

【 0 0 6 5 】

反応の進行を工程内管理によってモニターし、2時間おきに H P L C を使用して分析した。H P L C の % エリア上の 2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - テトラブチルアンモニウムオキシド - 2' , 3' , 5' , 6' - テトラヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノンと標題の化合物との比に基づいて、

2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - テトラブチルアンモニウムオキシド - 2' , 3' , 5' , 6' - テトラヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノン 9 3 % より多くが、標題の化合物に転換したときに、この反応は完了したと考えられた。

30

【 0 0 6 6 】

反応が完了したとき、水 (1 L) 、重量比 2 7 . 7 % の水酸化ナトリウム (5 0 m l) 及び M T B E (2 L) をこの順番で添加し、混合物を 3 0 分から 4 5 分間効率的に攪拌した。この時点で、E t O A c (5 L) 及びさらなる水 (1 0 L) を添加し、混合物をさらに 3 0 分から 4 5 分間攪拌し、次いで、攪拌を中止し、相が単離できるようにした。有機相を保存タンクに保存し、水相をリアクターに戻した。新鮮な M T B E (2 L) 及び E t O A c (5 L) をリアクターに添加し、この混合物を 3 0 分から 4 5 分間効率的に攪拌し、次いで、攪拌を中止し、相が単離できるようにした。この有機相を以前の有機相と保存タンク内で混合し、水相は 3 回目の抽出のためにリアクターに戻した。新鮮な M T B E (2 L) 及び E t O A c (5 L) をリアクターに添加し、この混合物を 3 0 分から 4 5 分間効率的に攪拌し、次いで、攪拌を中止し、相が単離できるようにした。

40

【 0 0 6 7 】

混合した有機相をリアクターに戻し、水 (5 L) を添加し、この混合物を 3 0 分から 4 5 分間効率的に攪拌し、次いで、攪拌を中止し、相が単離できるようにし、一方、水相は廃棄した。水相を廃棄し、新鮮な水 (5 L) を添加し、3 0 分から 4 5 分間効率的に攪拌し、次いで、攪拌を中止し、相が単離できるようにした。水相を廃棄し、有機相を真空中で、5 0 から 6 0 に熱して、可能な限り濃縮した。蒸留が遅くなった場合、2 - P r

50

OH (5 L) を添加し、この混合物を熱して還流し、一方、攪拌によって完全に溶解させ、次いで、温度が75 よりも高いことを確保できる速度で水 (1.7 L) をゆっくりと添加した。添加を完了した後、この混合物を5時間から12時間かけてゆっくりと5 まで冷却し、さらに3時間5 で攪拌した。沈殿した生成物をろ過し、水 (2 L) および2 - PrOH (2 L) の混合物で洗浄し、さらに水 (4 L) を使用して2回目の洗浄を行った。45 の真空中で乾燥させた後、灰色っぽい白の固体の標題の化合物 (0.65 kg、1.40 モル) を収率92%で単離した。¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) 8.67 (s、2H)、7.40 (d、j = 9.0 Hz、1H)、7.39 (t、j = 72.9 Hz、1H)、6.93 (d、j = 9.0 Hz、1H)、4.68 (s、2H)、2.98 - 2.89 (m、2H)、2.88 - 2.80 (m、2H)、2.43 - 2.36 (m、2H)、2.30 - 2.18 (m、2H)。

10

【0068】

工程(4)：2 - (3, 5 - ジクロ - 1 - オキシド - ロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン - 1', 1' - ジオキシド] - 4 - イル) エタノンの調製

リアクターに、酢酸 (3.8 kg) 及び2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノン (1 kg、2.2 モル) を充填し、均質の懸濁を確保するために短時間攪拌した。過酢酸 (40%の酢酸中、1.65 kg; 8.67 モル; 4当量) を数時間 (3 - 5時間) かけてゆっくりと添加し、温度の上昇を抑制するために温度を25 - 40 間に保った。この懸濁液は、この添加中に均一となる。

20

【0069】

この混合物を50 に熱し、14 - 18時間攪拌した。この反応混合物をサンプルとした (IPC、転換：99%を超えて完了)。この反応混合物を25 まで冷却し、水 (2.7 kg) 中のNa₂S₂O₅ 溶液 (0.42 kg、2.21 モル) を、温度を35 未満に保ちながら、ゆっくりと添加した。添加を完了した後、生成した混合物をさらに10 - 20分間攪拌し、次いで、残存過酸化物が無いことを試験した。IPA (5.0 L) を添加し、60 まで熱し、ブランクろ過した均質な混合物を形成した。ろ過した溶液に、水 (15 kg) を温度を55 - 60 の間に維持できる速度で添加した。この反応混合物を60 で、さらに30 - 60分間攪拌し、次いで、5 / 時間の冷却ランプで、5 まで冷却した。この懸濁液を、5 で、さらに2時間攪拌し、次いで、生成物をろ過した。

30

【0070】

結晶をろ過し、水 (1.7 kg) で洗浄した。濡れたケーキをリアクターに戻し、熱して還流したときに、EtOH (20.4 kg) に完全に溶解した。この透明な溶液を70 まで冷却し、シードし (以前のバッチから10グラムの標題の化合物)、次いで、5 / 時間の冷却ランプで、5 まで冷却した。この懸濁液を5 で、2時間以上攪拌した。

【0071】

この生成物をろ過して単離し、EtOH水溶液 (2.0 kgのEtOH及び0.25 kgの水) で洗浄し、真空下 (45、10パール未満のp) で乾燥させた。この標題の化合物の産出量は0.8 kg (75%) であり、HPLCの%エリアで98.5%の純度であった。¹H NMR (600 MHz、CDCl₃) 8.24 (s、2H)、7.52 (d、j = 9.0 Hz、1H)、6.89 (d、j = 9.0 Hz、1H)、6.70 (t、j = 72.3 Hz、1H)、4.49 (s、2H)、3.47 - 3.39 (m、2H)、3.32 - 3.24 (m、2H)、2.83 - 2.76 (m、2H)、2.75 - 2.68 (m、2H)。

40

【0072】

条項

本明細書に照らして、本発明の発明者達は、特に、以下のものを提供する。

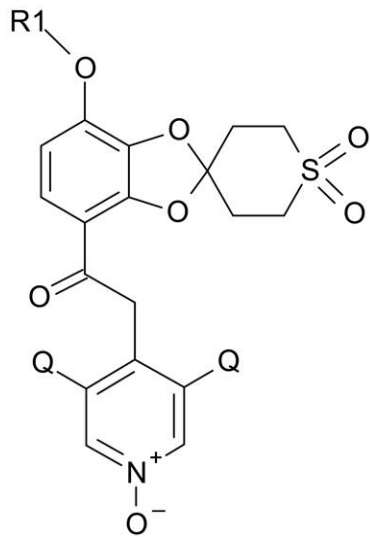
50

【 0 0 7 3 】

第 1 項

式 (I) :

【 化 2 2 】



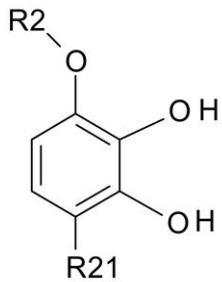
(I)

[式中、R₁ は、CHF₂ 及び CF₃ から選択され；Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法であって、

(1) 式 (I I) :

【 化 2 3 】

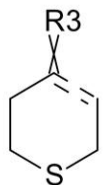


(I I)

[式中、R₂ は、水素、C₁-6 アルキル及びアリーラルキルから選択され；R₂₁ は、水素、C(O)R₂₂ 及び C(O)OR₂₂ から選択され；R₂₂ は、水素及び C₁-6 アルキルから選択される]

の化合物を、式 (I I I) :

【 化 2 4 】



(I I I)

[式中、

【 化 2 5 】

≡

は、単結合、二重結合または 2 個の単結合を表し、

10

20

30

40

50

【化 2 6】

≡

が二重結合または 2 個の単結合を表すとき、

【化 2 7】

=

は単結合であり、

【化 2 8】

≡

が単結合を表すとき、

【化 2 9】

=

は二重結合であり、

【化 3 0】

≡

が二重結合を表すとき、 R_3 は酸素を表し、

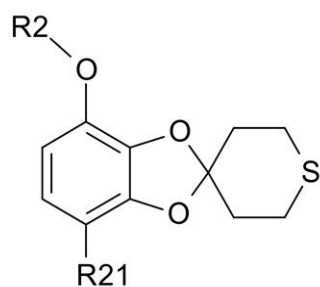
【化 3 1】

≡

が単結合または 2 個の単結合を表すとき、 R_3 は $O-C_{1-6}$ アルキルを表す]

の化合物と、酸触媒の存在下で反応させて、式 (IV) :

【化 3 2】

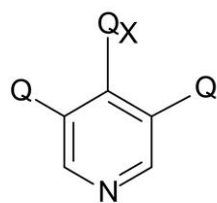


(IV)

[式中、 R_2 及び R_{21} は、上で定義した通りである]
の化合物を形成する工程 ;

(2 a) 生成した式 (IV) の化合物を、式 (V) :

【化 3 3】



(V)

[式中、 Q は、上で定義した通りであり ; Q_x は、クロロ、プロモ、フルオロ及びヨ - ド
から選択される]

のピリジン化合物と反応させて、式 (VI) :

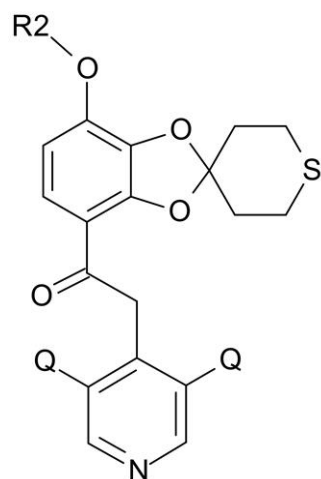
10

20

30

40

【化 3 4】



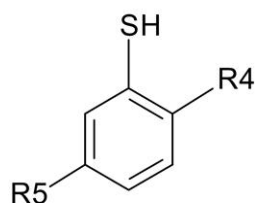
(VI)

10

[式中、 R_2 及び Q は、上で定義した通りである]
 の中間化合物を形成する工程；

(2 b) 式 (VI) の化合物を、式 (VII) :

【化 3 5】

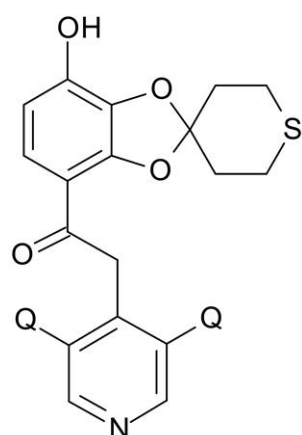


(VII)

20

[式中、 R_4 及び R_5 は、 C_{1-6} アルキルを表す]
 の化合物と反応させて、式 (VIII) :

【化 3 6】



(VIII)

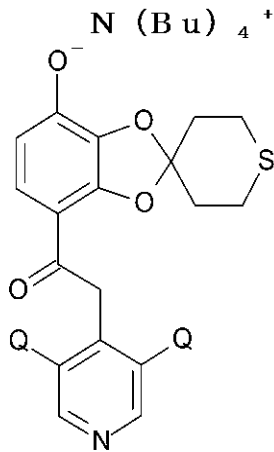
30

[式中、 Q は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；

(2 c) 式 (VIII) の化合物を、水性 $N(Bu_4)^+OH^-$ と反応させて、式 (IX) :

40

【化 3 7】



(IX)

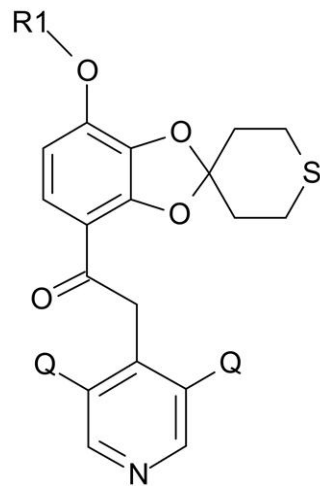
10

[式中、Q は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；次に

(3) 生成した式 (IX) の化合物を、ヒドロクロロフルオロカーボン、 $R_1 - Cl$ [式中、 R_1 は、上で定義した通りである]、と反応させることによってアルキル化し、式 (XI) ；

【化 3 8】

20



(XI)

30

[式中、 R_1 及び Q は、上で定義した通りである]
 の化合物を形成する工程；及び

(4) 生成した式 (XI) の化合物を酸化させて、式 (XI) の化合物 [R_1 及び Q は上で定義した通りである] を調製する工程；
 の一つまたはそれ以上の工程を含む、式 (I) の化合物を調製する方法。

【0074】

40

第 2 項

前記 (1) の工程において、前記酸触媒はモンモリロナイト K 1 0、モンモリロナイト K 3 0、沸石 H S Z - 3 5 0 H U A 及び沸石 H S Z - 3 6 0 H U A から選択されるケイ酸塩鉱物の形をとる、第 1 項に記載の方法。

【0075】

第 3 項

前記ケイ酸塩鉱物はモンモリロナイト K 1 0 である、第 2 項に記載の方法。

【0076】

第 4 項

前記 (1) の工程は、トルエン、ベンゼン、2-メチル-THF、EtOAc、ヘプタン

50

またはジクロロベンゼンから選択される溶媒中で行う、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

【0077】

第5項

溶媒はトルエンである、第4項に記載の方法。

【0078】

第6項

前記(2a)の工程においては、カップリングは、例えば、*tert*-BuONa、*tert*-BuOK、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 Et_3N 及びDIPEAから選択される塩基の存在下において、例えば、NMP、DMF、DMI、DMSO、EtOAc、MeCN及びTHF、ならびにこれらの混合物から選択される非プロトン性極性溶媒中で行う、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

10

【0079】

第7項

前記非プロトン性極性溶媒はNMPであり、前記塩基は*tert*-BuONaである、第6項に記載の方法。

【0080】

第8項

前記(2b)の工程における脱保護は、例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $CsCO_3$ 、TEA及びDIPEAから選択される塩基の存在下において、例えば、NMP、DMSO、DMF、及びこれらの混合物から選択される溶媒中で行う、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

20

【0081】

第9項

前記溶媒はNMPであり、塩基は K_2CO_3 である、第8項に記載の方法。

【0082】

第10項

前記(2c)の工程は、THF、トルエンまたはEtOAcの存在下において行う、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

【0083】

第11項

前記溶媒はTHFである、第10項に記載の方法。

30

【0084】

第12項

前記(3)の工程における反応は、例えば、DMF、NMP、DMI、DMSO、EtOAc及びTHFから選択される非プロトン性極性溶媒の存在下において、ヒドロクロロフルオロカーボン、 R_1-Cl 化合物を使用する、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

【0085】

第13項

前記反応は、DMF中において、クロロジフルオロメタンを使用して行う、第12項に記載の方法。

40

【0086】

第14項

前記(4)の工程における反応は、酢酸中の過酢酸、またはギ酸または酢酸中の H_2O_2 (水溶液)の存在下において行う、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

【0087】

第15項

前記反応は、酢酸中の過酢酸を使用して行う、第14項に記載の方法。

【0088】

50

第 16 項

前記 R₁ は C H F₂ である、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 8 9 】

第 17 項

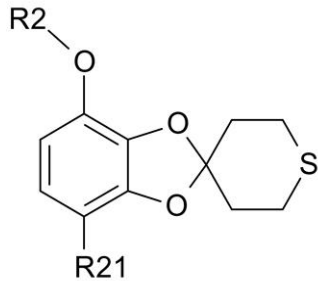
Q 及び Q_x のすべてはクロロである、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 9 0 】

第 18 項

式 (I V) :

【 化 3 9 】



(I V)

[式中、R₂ は、水素、C₁ - 6 アルキル及びアリアルキルから選択され；R₂₁ は、水素、C(O)R₂₂ 及び C(O)OR₂₂ から選択され；R₂₂ は、水素及び C₁ - 6 アルキルから選択される]

の中間化合物。

【 0 0 9 1 】

第 19 項

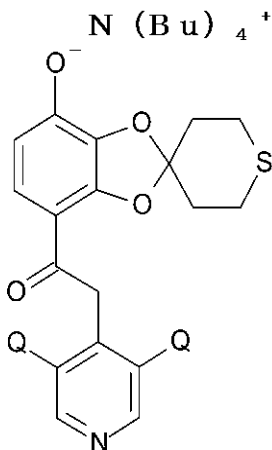
1 - (7 - メトキシスピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4 ' - テトラヒドロチオピラン] - 4 - イル) エタノンである、第 18 項に記載の中間化合物。

【 0 0 9 2 】

第 20 項

式 (I X) :

【 化 4 0 】



(I X)

[式中、Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]
の中間化合物。

【 0 0 9 3 】

第 21 項

2 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - テトラブチルアンモニウムオキシド - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4 ' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル) エタノンである、第 20 項に記載の

10

20

30

40

50

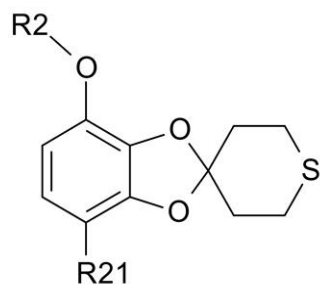
中間化合物。

【 0 0 9 4 】

第 2 2 項

第 1 項に記載の前記 (1) の工程を含む、式 (I V) :

【 化 4 1 】



(I V)

10

[式中、 R_2 は、水素、 C_{1-6} アルキル及びアリアルキルから選択され； R_{21} は、水素、 $C(O)R_{22}$ 及び $C(O)OR_{22}$ から選択され； R_{22} は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される]

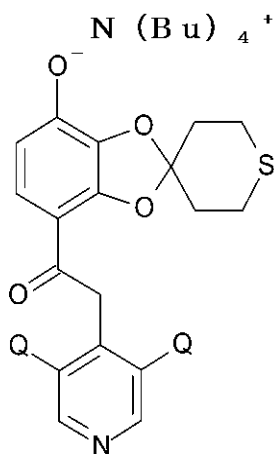
の化合物を調製する方法。

【 0 0 9 5 】

第 2 3 項

第 1 項に記載の (2 a)、(2 b) 及び (2 c) の工程を含む、式 (I X) :

【 化 4 2 】



(I X)

30

[式中、 Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法。

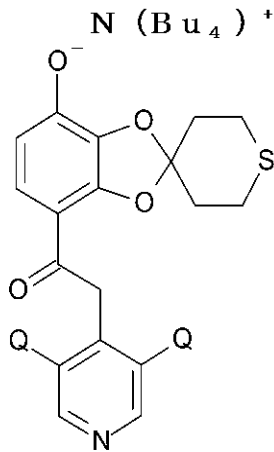
【 0 0 9 6 】

第 2 4 項

第 1 項に記載の (1)、(2 a)、(2 b) 及び (2 c) の工程を含む、式 (I X) :

40

【化 4 3】



10

(IX)

[式中、Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]
 の化合物を調製する方法。

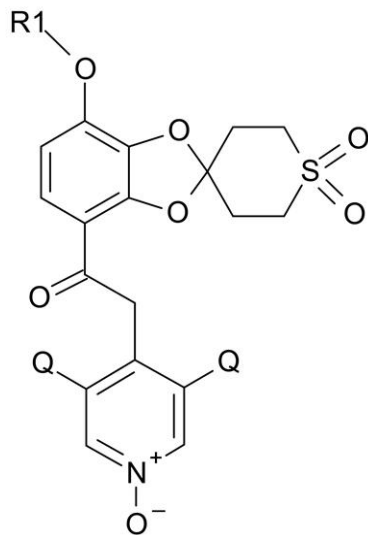
【 0 0 9 7】

第 2 5 項

第 1 項に記載の (1)、(2 a)、(2 b) 及び (2 c) の各工程、その次のアルキル
 化、さらにその次の生成した化合物の酸化を含む、式 (I) :

20

【化 4 4】



30

(I)

[式中、R₁ は、CHF₂ 及び CF₃ から選択され ; Q は、クロロ、プロモ及びフルオロ
 から選択される]

の化合物を調製する方法。

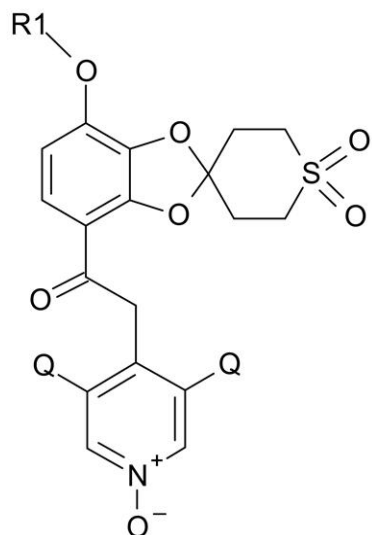
40

【 0 0 9 8】

第 2 6 項

第 1 項に記載の (1)、(2 a)、(2 b) 及び (2 c)、(3)、及び (4) の各工
 程を含む、式 (I) :

【化 4 5】



10

(I)

[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法。

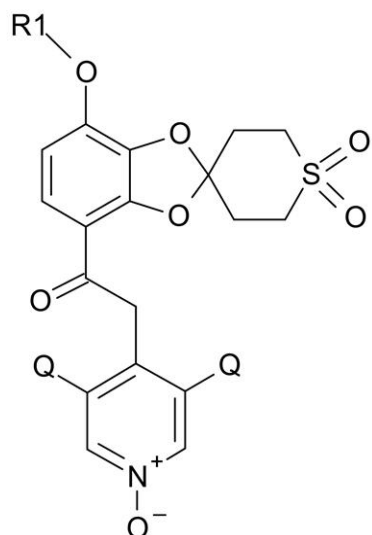
20

【 0 0 9 9 】

第 2 7 項

第 1 項の方法によって取得できる、式 (I) :

【化 4 6】



30

(I)

[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物。

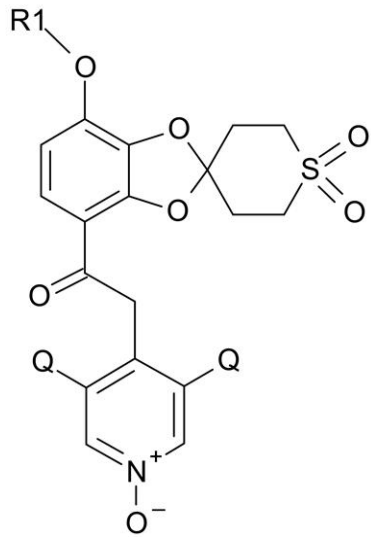
40

【 0 1 0 0 】

第 2 8 項

第 1 項に記載の (1)、(2 a)、(2 b) 及び (2 c) の各工程、その次のアルキル化、さらにその次の生成した化合物の酸化によって作られる、式 (I) :

【化 4 7】



10

(I)

[式中、 R_1 は、 CHF_2 及び CF_3 から選択され； Q は、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]
の化合物。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/063942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D495/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/104175 A2 (LEO PHARMA AS [DK]; FELDING JAKOB [DK]; NIELSEN SIMON FELDBAEK [DK]; L) 4 September 2008 (2008-09-04) cited in the application example 9; compounds 511, 512 -----	1,3,8,9
X	WO 2011/160632 A1 (LEO PHARMA AS [DK]; NIELSEN SIMON FELDBAEK [DK]) 29 December 2011 (2011-12-29) cited in the application compound 108 -----	15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 December 2015		Date of mailing of the international search report 26/01/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2015/063942**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2015/ 063942

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-4, 9, 11(completely); 1, 7, 8, 13-15(partially)

method for the preparation of a compound of formula IV

2. claims: 5, 6, 10, 12(completely); 1, 7, 8, 13-15(partially)

method for the preparation of a compound of formula XI

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/063942

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008104175 A2	04-09-2008	AU 2008221121 A1	04-09-2008
		BR P10807749 A2	17-06-2014
		CA 2676933 A1	04-09-2008
		DK 2114951 T3	23-06-2014
		EP 2114951 A2	11-11-2009
		ES 2478670 T3	22-07-2014
		HK 1138262 A1	11-10-2013
		HR P20140585 T1	12-09-2014
		JP 5501770 B2	28-05-2014
		JP 2010519332 A	03-06-2010
		KR 20090126252 A	08-12-2009
		MY 150075 A	29-11-2013
		NZ 578804 A	27-04-2012
		PT 2114951 E	17-07-2014
		RS 53407 B	31-10-2014
		RU 2009135810 A	10-04-2011
		SI 2114951 T1	29-08-2014
		US 2010099688 A1	22-04-2010
WO 2008104175 A2	04-09-2008		
WO 2011160632 A1	29-12-2011	AU 2011269429 A1	20-12-2012
		CA 2802895 A1	29-12-2011
		CN 102958937 A	06-03-2013
		EP 2585469 A1	01-05-2013
		JP 2013529602 A	22-07-2013
		KR 20130038341 A	17-04-2013
		NZ 603895 A	31-10-2014
		RU 2013103079 A	27-07-2014
		SG 186140 A1	30-01-2013
		TW 201206940 A	16-02-2012
		UA 109140 C2	27-07-2015
		US 2013123291 A1	16-05-2013
		US 2015111915 A1	23-04-2015
		WO 2011160632 A1	29-12-2011

フロントページの続き

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

(72)発明者 ビヨルン・メツラー

デンマーク 2 7 5 0 バレルプ、インダストリパーケン 5 5 番、レオ・ファーマ・アクティーゼルス
カブ内

(72)発明者 アンドレ・ファルト

デンマーク 2 7 5 0 バレルプ、インダストリパーケン 5 5 番、レオ・ファーマ・アクティーゼルス
カブ内

Fターム(参考) 4C071 AA04 AA07 BB01 BB05 CC12 CC21 EE15 FF14 GG03 HH05
JJ05 KK01 KK11 LL01
4G169 AA02 BA07A BA10A BA10B BA15A BA15B BA42A CB25 CB66 CB67
CB71 CB79 DA06 ZA01A