

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6785666号  
(P6785666)

(45) 発行日 令和2年11月18日(2020.11.18)

(24) 登録日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(51) Int.Cl.

C07D 495/10  
C07B 61/00(2006.01)  
(2006.01)

F 1

C07D 495/10  
C07B 61/00

300

請求項の数 13 (全 33 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)  
 (65) 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)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2015/063942  
 (87) 國際公開番号 WO2015/197534  
 (87) 國際公開日 平成27年12月30日 (2015.12.30)  
 審査請求日 平成30年6月13日 (2018.6.13)  
 (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・地域又は機関  
歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 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  
ラツブ インダストリパークエン 55  
(74) 代理人 100101454  
弁理士 山田 卓二  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葵  
(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

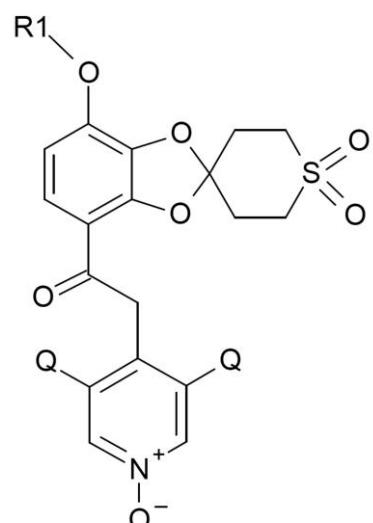
(54) 【発明の名称】 1, 3-ベンゾジオキソール複素環化合物の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

【化 1】



( I )

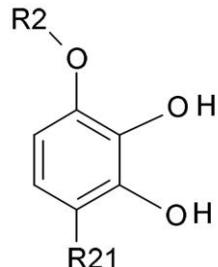
[式中、R<sub>1</sub> は、C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub> 及び C<sub>2</sub>F<sub>3</sub> から選択され；Q は、クロロ、ブロモ及びフルオロ]

から選択される]

の化合物を調製する方法であつて、

(1) 式 (II) :

【化 2】



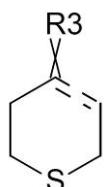
(II)

10

[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル及びアリールアルキルから選択され；R<sub>21</sub>は、C(O)CH<sub>3</sub>である]

の化合物を、式 (III) :

【化 3】



(III)

20

[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】

×

30

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】

×

40

が単結合を表すとき、

【化 8】

≡

は二重結合であり；

【化 9】

×

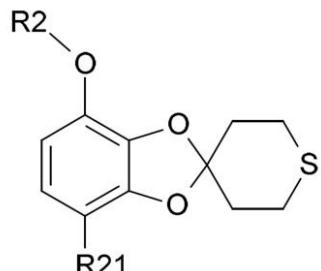
が二重結合を表すとき、R<sub>3</sub>は酸素を表し、

## 【化10】

※

が単結合または2個の単結合を表すとき、R<sub>3</sub>はO-C<sub>1-6</sub>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】



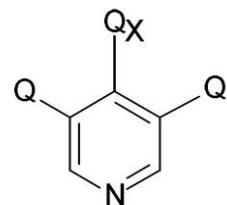
(IV)

10

[式中、R<sub>2</sub>及びR<sub>21</sub>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】

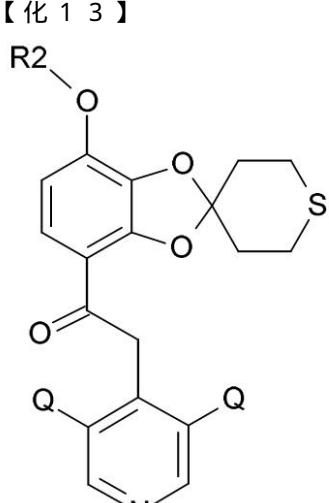


(V)

20

[式中、Qは、上で定義した通りであり；Q<sub>X</sub>は、クロロ、ブロモ、フルオロ及びヨードから選択される]のピリジン化合物と反応させて、式(VI)：

## 【化13】



(VI)

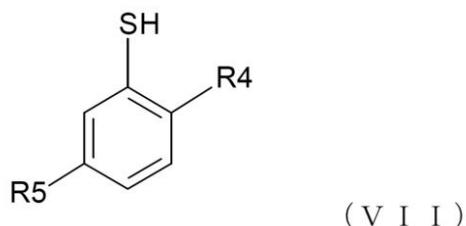
30

[式中、R<sub>2</sub>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；

(2b) 式(VI)の化合物を、式(VII)：

40

## 【化14】

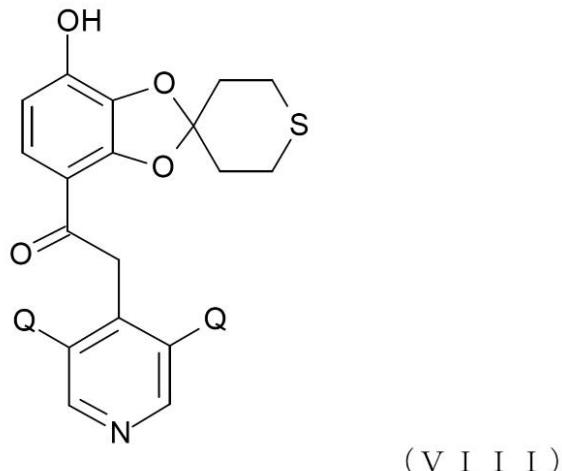


[式中、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルを表す]

の化合物と反応させて、式(VIII)：

10

## 【化15】



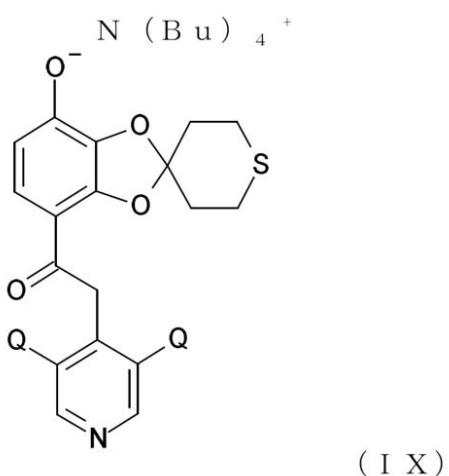
[式中、Qは、上で定義した通りである]

の化合物を形成する工程；

(2c)式(VIII)の化合物を、水性N(Bu<sub>4</sub>)<sup>+</sup>O<sup>-</sup>H<sup>-</sup>と反応させて、式IX)：

20

## 【化16】



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

の各工程を含み、

次に生成した化合物をアルキル化し、さらにその次に酸化させて、式(I)の化合物[式中、R<sub>1</sub>及びQは上で定義した通りである]を調製する、方法。

40

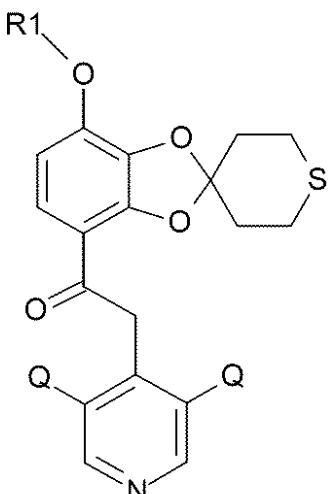
## 【請求項2】

アルキル化及びその次の酸化が、

50

(3) 生成した式(I X)の化合物を、ヒドロクロロフルオロカーボン、R<sub>1</sub>-C1[式中、R<sub>1</sub>は、請求項1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(X I)：

【化17】



(X I)

[式中、R<sub>1</sub>及びQは、請求項1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(X I)の化合物を酸化させて、式(I)の化合物[式中、R<sub>1</sub>及びQは請求項1で定義した通りである]を調製する工程  
である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

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K10の形をとる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記(2a)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、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

前記(2b)の工程における脱保護が、塩基の存在下において、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、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記(3)の工程における反応が、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、請求項2～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

前記(4)の工程における反応が、酢酸中の過酢酸を使用して行われる、請求項2～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記R<sub>1</sub>がCHF<sub>2</sub>である、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

前記Q及びQ<sub>x</sub>がすべてクロロである、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

式(I X)：

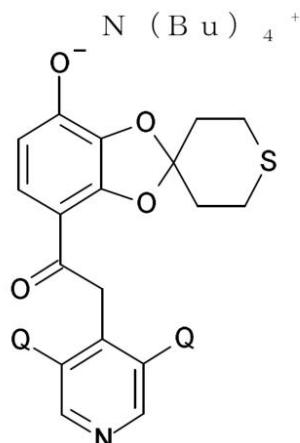
10

20

30

40

【化 1 8】



10

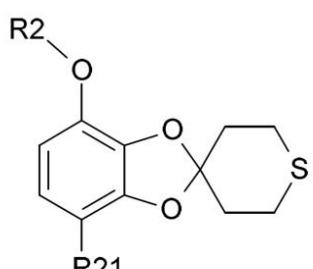
( I X )

[式中、Qは、クロロ、ブ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)：

【化 1 9 】



20

( I V )

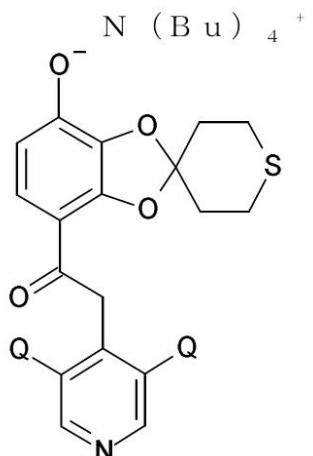
[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル及びアリールアルキルから選択され；R<sub>2-1</sub>は、C(O)CH<sub>3</sub>である]の化合物を調製する方法。

30

### 【請求項 12】

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 0】



40

( I X )

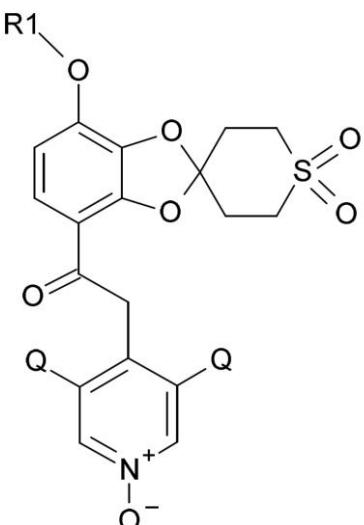
[式中、Qは、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]の化合物を調製する方法。

### 【請求項 1 3】

50

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

【化 21】



(I)

[式中、R<sub>1</sub> は、C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub> 及び C<sub>2</sub>F<sub>3</sub> から選択され；Q は、クロロ、ブロモ及びフルオロ 10 から選択される]

の化合物を調製する方法。

【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、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ソール及びベンゾジオキセビン複素環化合物、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ソール及びベンゾジオキセビン複素環化合物、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】

40

【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-ベンゾジオキソ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

50

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】

〔 0 0 0 5 〕

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。

( 0 0 0 6 )

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。

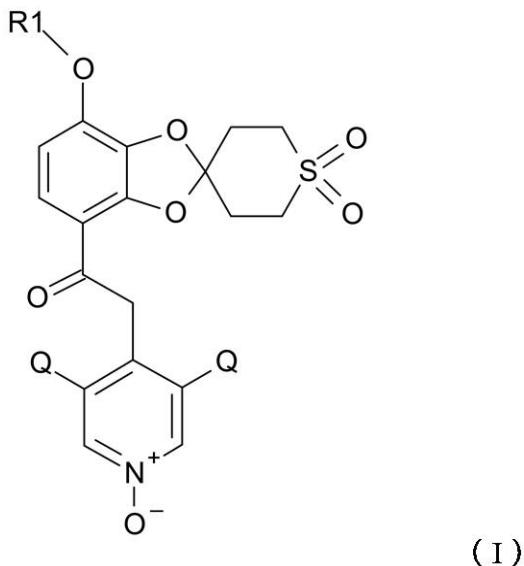
さらに、本発明の範囲には、式(I)の化合物を調製する前記方法で使われる中間体、及びこのような中間体を生成する、前に示した一つ以上の工程を含む方法が含まれる。

〔 0 0 0 7 〕

## 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 】



[式中、 $R_1$  は、 $CHF_2$  及び  $CF_3$  から選択され； $Q$  は、クロロ、ブ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。

〔 0 0 0 8 〕

式(Ⅰ)の化合物においては、R<sub>1</sub>は典型的にはCHF<sub>2</sub>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。

〔 0 0 0 9 〕

定義

「C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル基である。同様に、「C<sub>1</sub> - 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】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブ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、フルオレニル及びビフェニルを含む。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】

「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

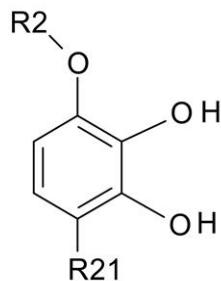
この方法は、安価な出発原料、中間体のいくつかは単離されないことによる生産方法の簡易性及び反応工程数の減少に依存して、公知の方法に対して優位性を提供するものと思われる。さらに、総合的な産出量は、2.5倍に改善した。

【0013】

工程(1)

式(I)の化合物の調製方法は、式(II)：

【化2】

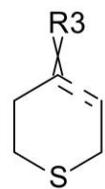


(II)

[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル及びアリールアルキルから選択され；R<sub>21</sub>は、水素、C(O)R<sub>22</sub>及びC(=O)OR<sub>22</sub>から選択され；R<sub>22</sub>は、水素及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルから選択される]

の化合物を、式(III)：

【化3】



(III)

[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】

&gt;&lt;

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】

&gt;&lt;

10

が単結合を表すとき、

【化 8】

==

は二重結合であり；

【化 9】

&gt;&lt;

が二重結合を表すとき、R<sub>3</sub> は酸素を表し、

20

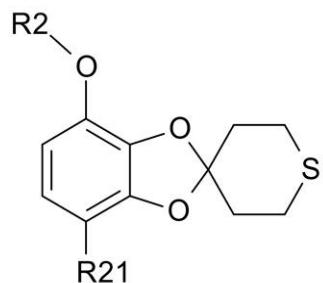
【化 10】

&gt;&lt;

が単結合または 2 個の単結合を表すとき、R<sub>3</sub> は O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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)

30

[ 式中、R<sub>2</sub> 及び R<sub>21</sub> 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 (IV) の化合物の形成を含む。

【0014】

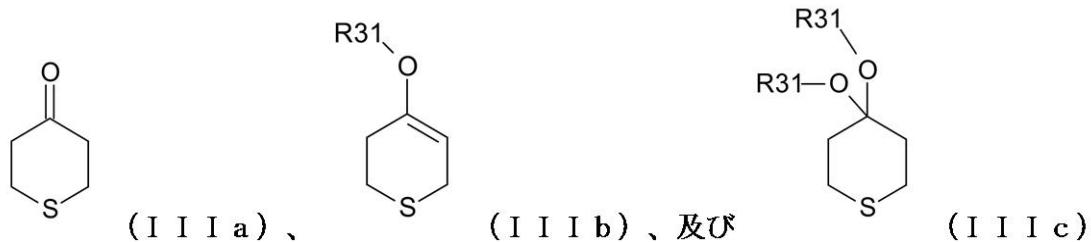
この酸触媒は、典型的には、ケイ酸塩鉱物の形態である。このケイ酸塩鉱物は、典型的には、モンモリロナイト K 10、モンモリロナイト K 30、モンモリロナイト KSF、沸石 H<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>10</sub>·3Na<sub>2</sub>O、沸石 H<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>10</sub>·3Na<sub>2</sub>O、沸石 H<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>10</sub>·3Na<sub>2</sub>O·H<sub>2</sub>O から選択される。本発明の一つの実施形態においては、このケイ酸塩鉱物は、モンモリロナイト K 10 及び沸石 H<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>10</sub>·3Na<sub>2</sub>O·H<sub>2</sub>O 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 K 10 である。

40

【0015】

式 (III) の化合物は、典型的には、

## 【化12】



[式中、R<sub>31</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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<sub>31</sub>は、メチルを表す]。 10

## 【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える。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。 20

## 【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。 30

## 【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<sub>2</sub>は、水素またはメチルから選択され、R<sub>21</sub>は、水素、COCH<sub>3</sub>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<sub>2</sub>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<sub>21</sub>は、水素、COCH<sub>3</sub>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<sub>2</sub>はメチルであり、R<sub>21</sub>はCOCH<sub>3</sub>である。 40

## 【0023】

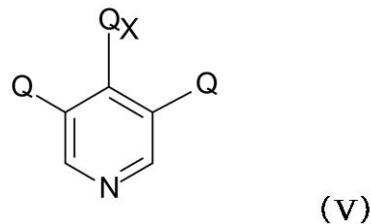
工程(2a)及び(2b)

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】

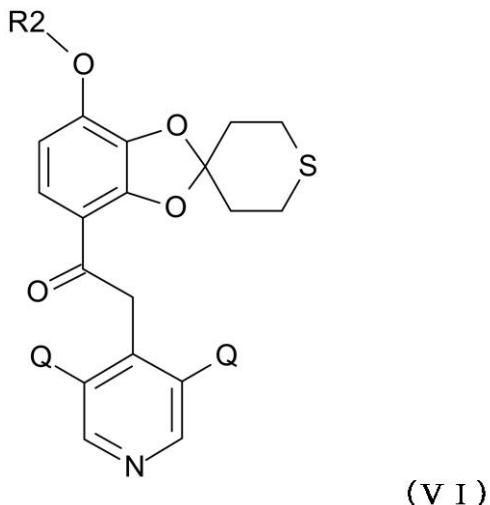


[式中、Qは、上で定義した通りであり；Q<sub>x</sub>は、クロロ、ブロモ、フルオロ及びヨードから選択される]

10

のピリジン化合物と反応させて、式(VI)：

## 【化14】

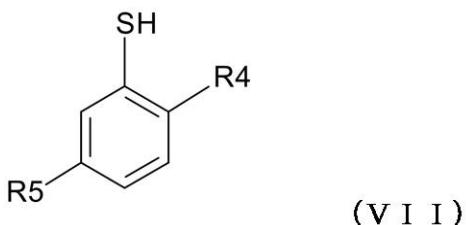


[式中、R<sub>2</sub>及びQは、上で定義した通りである]

20

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

## 【化15】

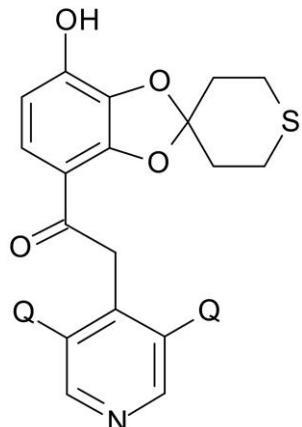


[式中、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、独立してC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルを表す]

30

の化合物と反応させて、式(VIII)：

## 【化16】



(VIII)

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。

## 【0025】

工程(2a)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-ブトキシド)、tert-BuOLi(リチウムtert-ブトキシド)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、Et<sub>3</sub>N(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-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-BuONaである。

20

## 【0026】

30

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。

## 【0029】

40

工程(2b)のアルキル基の脱保護は、例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、CsCO<sub>3</sub>、TEA(トリエタノールアミン)、tert-BuOLi(リチウムtert-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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>である。

## 【0030】

50

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<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>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(VII)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の手段によって回収できる。

10

【0033】

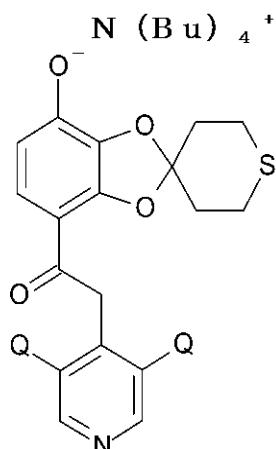
本発明の一つの実施形態においては、式(VII)のこの化合物のQは、クロロ、ブロモ及びフルオロから選択される。本発明の別の実施形態においては、式(VII)のこの化合物のQは、クロロである。

【0034】

工程(2c)

工程(2c)では、式(VII)の化合物を、水性N(Bu<sub>4</sub>)<sup>+</sup>O<sup>-</sup>H<sup>-</sup>と反応させて、式(IX)：

【化17】



(IX)

[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(VII)の粗製化合物は、水性N(Bu<sub>4</sub>)<sup>+</sup>O<sup>-</sup>H<sup>-</sup>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(VII)のこの粗製化合物は、THF中に溶解した。

【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。

40

【0037】

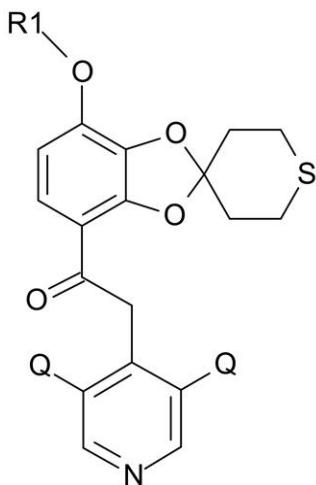
生成した生成物は、典型的には、沈殿によって、つまり、最初に、式(IX)のこの粗製生成物をMTBE(メチル-tert-ブチルエーテル)またはヘプタン、水及び塩(NaCl)中に1 - 2 時間、懸濁し、次に、この混合物を0 - 20 、例えば5 で、1 - 24 時間、例えば1 - 4 時間冷却し、TBA(テトラブチルアンモニウム)塩を沈殿させて取得する。

【0038】

工程(3)

50

式(XI)：  
【化18】



(XI)

[式中、R<sub>1</sub>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(XIX)の化合物をアルキル化し、ヒドロクロロフルオロカーボン試薬、R<sub>1</sub>-C1 [式中、R<sub>1</sub>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。

## 【0039】

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。

## 【0040】

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。

## 【0041】

生成した式(XI)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。

## 【0042】

## 工程(4)

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

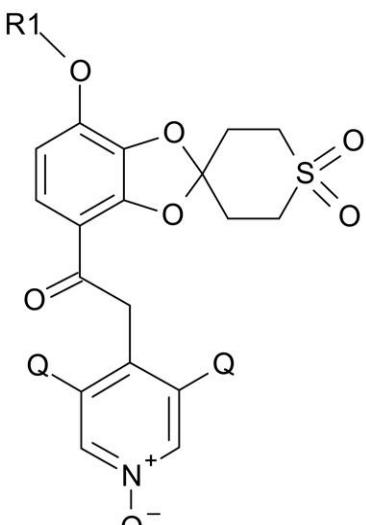
10

20

30

40

【化 1 9】



10

(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。

〔 0 0 4 3 〕

20

この酸化試薬は、典型的には、 $\text{AcOH}$ （酢酸）中の $\text{PAA}$ （過酢酸）、及びギ酸または酢酸中の $\text{H}_2\text{O}_2$ （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、 $\text{AcOH}$ 中の $\text{PAA}$ 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 $\text{PAA}$ 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 〕

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、攪拌する。

〔 0 0 4 5 〕

### 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。

〔 0 0 4 6 〕

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E t OH(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。

〔 0 0 4 7 〕

中間体

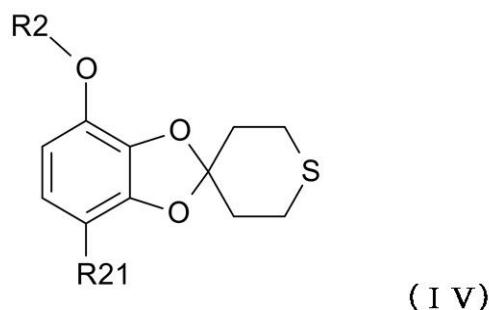
本発明の別の態様においては、本発明は、式(I) [式中、R<sub>1</sub>は、CHF<sub>2</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；Qは、クロロ、ブロモ及びフルオロから選択される]の化合物の調製において有用な中間体に関する。

〔 0 0 4 8 〕

本発明の一つの実施形態においては、本発明は式（IV）：

40

## 【化 2 0】



10

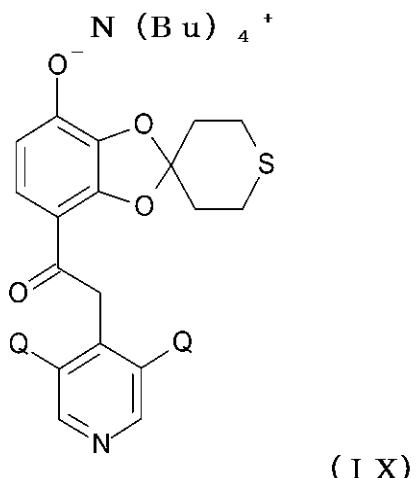
[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル及びアリールアリキルから選択され；R<sub>21</sub>は、水素、C(O)R<sub>22</sub>及びC(O)OR<sub>22</sub>から選択され；R<sub>22</sub>は、水素、及びC<sub>1</sub> - 6アルキルから選択される]の中間化合物に関する。本発明の別の実施形態においては、R<sub>2</sub>は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチルまたはベンジルを表し、R<sub>21</sub>は、水素、COCH<sub>3</sub>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)：

20

## 【化 2 1】



30

[式中、Qは、クロロ、ブ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。

40

## 【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 (m l/分)	検出器	移動相 (%体積比)
エアリス ペ プチド 3. 6 $\mu$ m、 XB-C18	5 ml溶出剤中 の10 $\mu$ l/5 mg サンプル	1. 2	220 nm	均一濃度: H <sub>2</sub> O 60% ACN 40% TFA 0. 1%

10

## 【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(1.0 kg、5.49モル)、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン(0.62 kg、5.34モル)及びモンモリロナイトK10(0.5 kg)を充填し、次いで、トルエン(12 L)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。反応混合物の熱ろ過によって(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2 L)によって3回洗浄し、さらに熱したEtOH(1 L)によって1回洗浄した。暖かい混合ろ液を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。

20

## 【0053】

母液を水(2.67 L)及び重量比27.7%の水酸化ナトリウム(0.44 kg)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(2.67 L)及び重量比27.7%のNaOH(0.44 kg)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(1.5 L)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。

30

## 【0054】

蒸留が遅い場合、EtOH(2 L)を、生成した濃いスラリーに添加し、還流するよう熱し、透明な溶液を形成した。還流を維持することができるベースで、ゆっくりと水(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。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

40

## 【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

50

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 . 0 0 k g 、 3 . 5 7 モル ) 及び 3 , 4 , 5 - トリクロロピリジン ( 1 . 0 4 k g 、 5 . 7 0 モル ) を適切なリアクターに入れ、次いで、 N M P ( 2 . 5 k g ) を添加した。この溶液を攪拌し、 - 5 まで冷却した。 N M P ( 2 . 5 k g ) 中に *tert* - B u O N a ( 1 . 0 3 k g 、 1 0 . 7 モル ) の溶液を別の容器に調製し、添加中に 1 5 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。

#### 【 0 0 5 6 】

完全な添加の後、反応温度を 1 5 に維持し、反応の進行を、 H P L C を使用して工程内管理によってモニターした。 H P L C 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 ' - ( 4 H ) - 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 9 8 % 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 ' - ( 4 H ) - 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。

10

20

#### 【 0 0 5 7 】

5 - *tert* - ブチル - 2 - メチルチオフェノール ( 1 . 0 3 k g 、 5 . 7 0 モル ) 及び K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 0 . 5 4 k g 、 3 . 9 2 モル ) を、この反応混合物に添加し、この混合物を 8 0 まで熱した。 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 - 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 ' - ( 4 H ) - チオピラン ] - 4 - イル ) エタノンの 8 5 % 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 5 8 】

この反応混合物を 2 0 に冷却し、ヘキサン ( 5 L ) 重量比 2 7 . 7 % の N a O H ( 0 . 3 5 L ) 及び水 ( 5 L ) を添加し、次いで、 1 5 分から 3 0 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、 1 5 分から 3 0 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、 1 5 分から 3 0 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 . 5 L ) 及びヘキサン ( 2 . 5 L ) で、 1 5 分から 3 0 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。

40

#### 【 0 0 5 9 】

水相をリアクターに戻し、 E t O A c ( 6 L ) 、水 ( 2 L ) を添加し、さらにゆっくりと A c O H ( 1 . 0 3 k g ) を添加した。 A c O H の添加が完了した後、さらに 2 0 分から 3 0 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、 E t O A c ( 6 L ) を添加し、 4 0 に熱し、 2 0 分から 3 0 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。

#### 【 0 0 6 0 】

水 ( 4 L ) を混合した有機相に添加し、 4 0 で、 2 0 分から 3 0 分間攪拌し、次いで

50

、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(4L)及び飽和塩化ナトリウム(4L)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(2L)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(5.5L)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(12.5L)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。

10

#### 【0062】

粗製生成物をろ過によって単離し、アセトン(1L)及びヘキサン(2L)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(0.83kg、2.01モル)を収率56%で生成した。

<sup>1</sup>H NMR(600MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.76(s、1H)、8.65(s、2H)、7.26(d、j=9.0Hz、1H)、6.56(d、j=9.0Hz、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)。

#### 【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(0.83kg、2.01モル)をリアクターに移し、THF(1.11L)を添加し、溶解するまで攪拌し、次いで、水性N(Bu<sub>4</sub>)<sup>+</sup>O<sup>-</sup>H(1.83kg)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(4.15L)、水(4.15L)及び飽和塩化ナトリウム(1.25L)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(2.08L)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、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、MTBE(4.15L)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(1.26kg、1.93モル)が総合的に収率55%で単離した。

<sup>1</sup>H NMR(600MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58(s、2H)、6.98(d、j=9.2Hz、1H)、5.76(d、j=9.2Hz、1H)、4.39(s、2H)、3.24-3.08(m、8H)、2.91-2.82(m、2H)、2.82-2.74(m、2H)、2.23-2.13(m、2H)、2.11-1.99(m、2H)、1.67-1.44(m、8H)、1.31(h、j=7.4Hz、8H)、0.93(t、j=7.4Hz、12H)。

20

#### 【0064】

30

40

50

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'] - (4H) - チオピラン] - 4 -イル) エタノンの調製

D M F (約 5 L) を満たしたスクラバ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'] - (4H) - チオピラン] - 4 -イル) エタノン (1.0 kg, 1.53 モル) を充填し、さらに D M F (12 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 0.05 バ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 (1.32 kg, 15.3 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、スクラバーを通じて換気し、リアクター中の温度を 65 まで加熱した。 10

#### 【0065】

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'] - (4H) - 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'] - (4H) - チオピラン] - 4 -イル) エタノン 93 %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。 20

#### 【0066】

反応が完了したとき、水 (1 L)、重量比 27.7 %の水酸化ナトリウム (50 m1) 及び M T B E (2 L) をこの順番で添加し、混合物を 30 分から 45 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 (10 L) を添加し、混合物をさらに 30 分から 45 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 30 分から 45 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 30 分から 45 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。 30

#### 【0067】

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 30 分から 45 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、30 分から 45 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、50 から 60 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 O H (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 - P r O H (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。<sup>1</sup> H N M R (600 M H z, D M S O - d<sub>6</sub>) 8.67 (s, 2 H)、7.40 (d, j = 9.0 H z, 1 H)、7.39 (t, j = 7.2.9 H z, 1 H)、6.93 (d, j = 9.0 H z, 1 H)、4.68 (s, 2 H)、2.98 - 2.89 (m, 2 H)、2.88 - 2.80 (m, 2 H)、2.43 - 2.36 (m, 2 H)、2.30 - 2.18 (m, 2 H)。 40

#### 【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(3.8kg)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(1kg、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、1.65kg; 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。

#### 【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(2.7kg)中のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>溶液(0.42kg、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、残存過酸化物がないことを試験した。IPA(5.0L)を添加し、60まで熱し、プ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(15kg)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。

#### 【0070】

結晶をろ過し、水(1.7kg)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(20.4kg)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(2.0kgのEtOH及び0.25kgの水)で洗浄し、真空下(45、10バール未満のp)で乾燥させた。この標題の化合物の産出量は0.8kg(75%)であり、HPLCの%エリアで98.5%の純度であった。<sup>1</sup>H NMR(600MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.24(s、2H)、7.52(d、j=9.0Hz、1H)、6.89(d、j=9.0Hz、1H)、6.70(t、j=72.3Hz、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)。

#### 【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。

#### 【0073】

##### 第1項

式(I)：

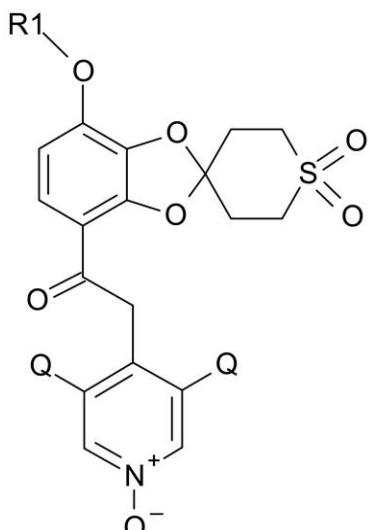
10

20

30

40

## 【化22】



10

(I)

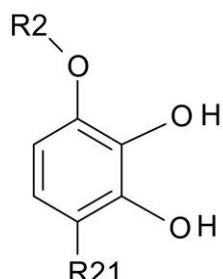
[式中、R<sub>1</sub>は、CHF<sub>2</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；Qは、クロロ、プロモ及びフルオロから選択される]

の化合物を調製する方法であって、

20

(1)式(II)：

## 【化23】



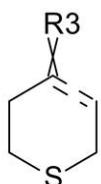
30

(II)

[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル及びアリールアルキルから選択され；R<sub>21</sub>は、水素、C(O)R<sub>22</sub>及びC(O)OR<sub>22</sub>から選択され；R<sub>22</sub>は、水素及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルから選択される]

の化合物を、式(III)：

## 【化24】



40

(III)

[式中、

## 【化25】

≈≈

は、単結合、二重結合または2個の単結合を表し、

## 【化26】

≈≈

50

が二重結合または2個の単結合を表すとき、

【化27】

==

は単結合であり、

【化28】

==

が単結合を表すとき、

【化29】

10

==

は二重結合であり；

【化30】

==

が二重結合を表すとき、R<sub>3</sub>は酸素を表し、

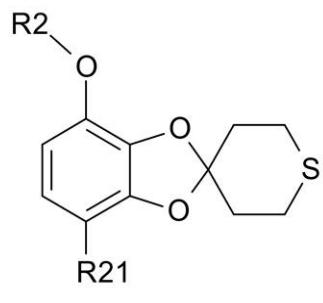
【化31】

==

20

が単結合または2個の単結合を表すとき、R<sub>3</sub>はO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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32】



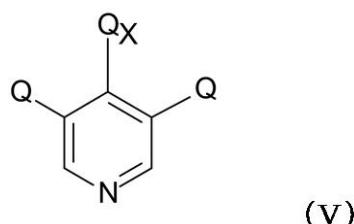
(IV)

30

[式中、R<sub>2</sub>及びR<sub>21</sub>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33】



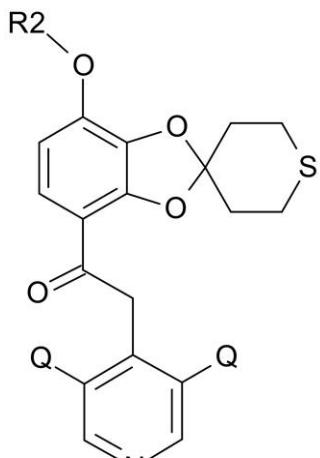
(V)

40

[式中、Qは、上で定義した通りであり；Q<sub>x</sub>は、クロロ、ブロモ、フルオロ及びヨードから選択される]のピリジン化合物と反応させて、式(VI)：

JP 6785666 B2 2020.11.18

## 【化34】



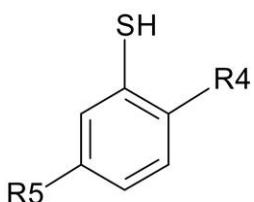
(V I)

10

[式中、R<sub>2</sub>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；

(2b)式(V I)の化合物を、式(V I I)：

## 【化35】

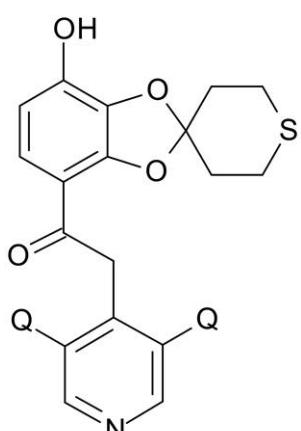


(V I I)

20

[式中、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルを表す]  
の化合物と反応させて、式(V I I I)：

## 【化36】



(V I I I)

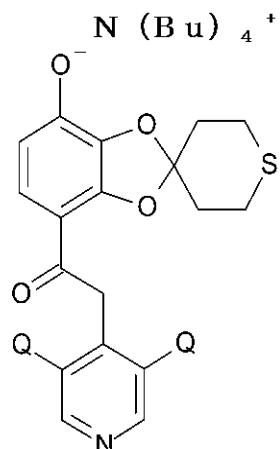
30

[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；

(2c)式(V I I I)の化合物を、水性N(Bu<sub>4</sub>)<sup>+</sup>O<sup>-</sup>と反応させて、式(I X)：

40

## 【化37】



(IX)

10

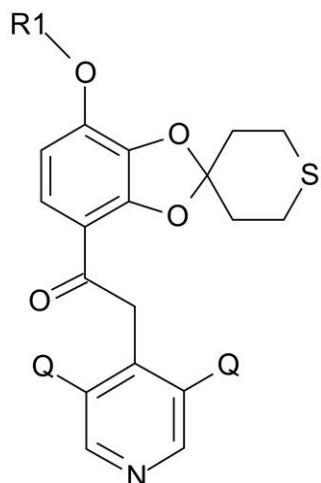
[式中、Qは、上で定義した通りである]

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<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> [式中、R<sub>1</sub>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38】

20



(XI)

30

[式中、R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>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K10、モンモリロナイトK30、沸石HSZ-350HUA及び沸石HSZ-360HUA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K10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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、Et<sub>3</sub>N及びDIPA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。

【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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、CsCO<sub>3</sub>、TEA及びDIPA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。

【0081】

第9項

前記溶媒はNMPであり、塩基はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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。

【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<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>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。

【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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(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】

10

20

30

40

50

## 第16項

前記R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>である、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

## 【0089】

## 第17項

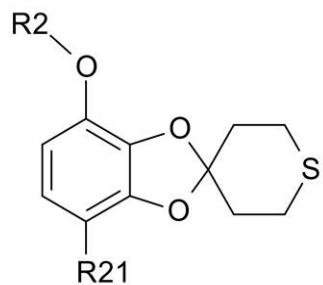
Q及びQ<sub>x</sub>のすべてはクロロである、前記条項のいずれか一つに記載の方法。

## 【0090】

## 第18項

式(IV)：

## 【化39】



(IV)

[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル及びアリールアルキルから選択され；R<sub>21</sub>は、水素、C(O)R<sub>22</sub>及びC(O)OR<sub>22</sub>から選択され；R<sub>22</sub>は、水素及びC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルから選択される]

の中間化合物。

## 【0091】

## 第19項

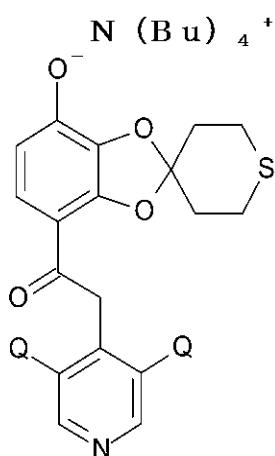
1-(7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロチオピラン]-4-イル)エタノンである、第18項に記載の中間化合物。

## 【0092】

## 第20項

式(IX)：

## 【化40】



(IX)

[式中、Qは、クロロ、ブロモ及びフルオロから選択される]

の中間化合物。

## 【0093】

## 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'-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

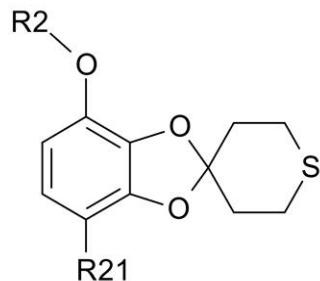
中間化合物。

【0094】

第22項

第1項に記載の前記(1)の工程を含む、式(IV)：

【化41】



(IV)

10

[式中、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル及びアリールアルキルから選択され；R<sub>21</sub>は、水素、C(O)R<sub>22</sub>及びC(O)OR<sub>22</sub>から選択され；R<sub>22</sub>は、水素及びC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルから選択される]

の化合物を調製する方法。

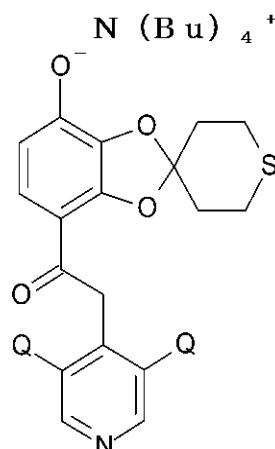
【0095】

第23項

20

第1項に記載の(2a)、(2b)及び(2c)の工程を含む、式(IX)：

【化42】



(IX)

30

[式中、Qは、クロロ、ブ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。

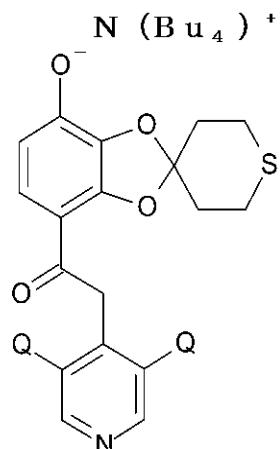
【0096】

第24項

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

40

## 【化43】



(IX)

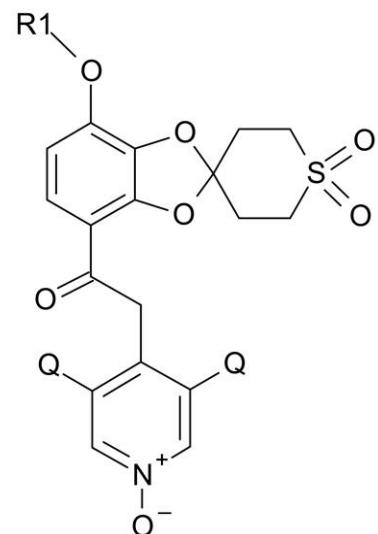
[式中、Qは、クロロ、ブロモ及びフルオロから選択される]  
の化合物を調製する方法。

【0097】

第25項

第1項に記載の(1)、(2a)、(2b)及び(2c)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)：

【化44】



(I)

[式中、R<sub>1</sub>は、CHF<sub>2</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；Qは、クロロ、ブ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。

【0098】

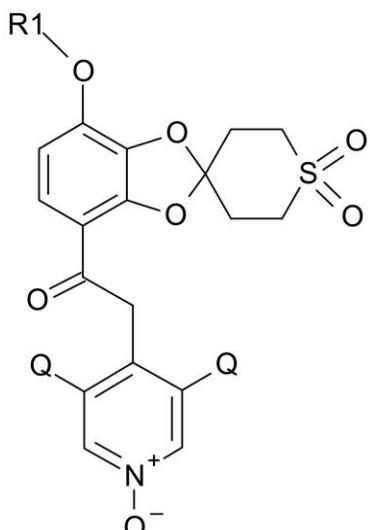
第26項

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

30

40

## 【化45】



(I)

10

[式中、R<sub>1</sub>は、CHF<sub>2</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；Qは、クロロ、ブ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。

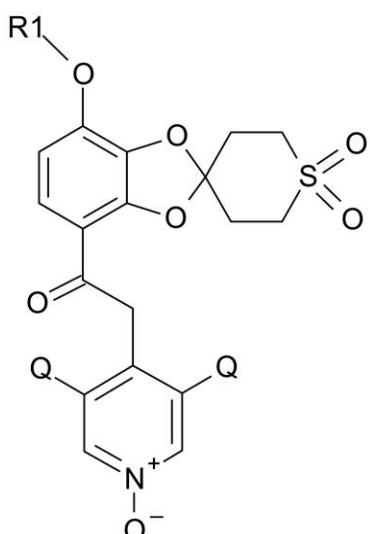
【0099】

20

第27項

第1項の方法によって取得できる、式(I)：

## 【化46】



(I)

30

[式中、R<sub>1</sub>は、CHF<sub>2</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；Qは、クロロ、ブロモ及びフルオロから選択される]  
の化合物。

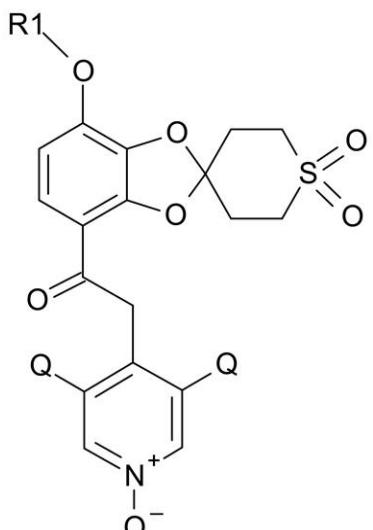
【0100】

40

第28項

第1項に記載の(1)、(2a)、(2b)及び(2c)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47】



(I)

[式中、R<sub>1</sub>は、CHF<sub>2</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；Qは、クロロ、ブロモ及びフルオロから選択される]  
の化合物。

10

20

---

フロントページの続き

(72)発明者 ピヨルン・メツラー

デンマーク 2750 バレルプ、インダストリパーケン 55 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 2750 バレルプ、インダストリパーケン 55 番、レオ・ファーマ・アクティーゼルス  
カブ内

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 特表 2010-519332 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 495/00 - 495/22

C 07 B 61/00

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