

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-507399

(P2023-507399A)

(43)公表日 令和5年2月22日(2023.2.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 263/57 (2006.01)	C 0 7 D 263/57	4 C 0 7 1
C 0 7 D 493/08 (2006.01)	C 0 7 D 493/08	B C S P 4 C 0 8 6
C 0 7 D 493/18 (2006.01)	C 0 7 D 493/08	C 4 H 0 0 6
C 0 7 D 317/34 (2006.01)	C 0 7 D 493/18	4 H 0 3 9
A 6 1 K 31/423(2006.01)	C 0 7 D 317/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全61頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-537301(P2022-537301)	(71)出願人	308033504 ファイザー アイランド ファーマシュー ーティカルズ
(86)(22)出願日	令和2年12月16日(2020.12.16)	(74)代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(85)翻訳文提出日	令和4年7月28日(2022.7.28)	(74)代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/062040	(74)代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(87)国際公開番号	WO2021/124158	(74)代理人	100185960 弁理士 池田 理愛
(87)国際公開日	令和3年6月24日(2021.6.24)	(72)発明者	サイモン ピーター カラン
(31)優先権主張番号	62/951,691		
(32)優先日	令和1年12月20日(2019.12.20)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/120,426		
(32)優先日	令和2年12月2日(2020.12.2)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

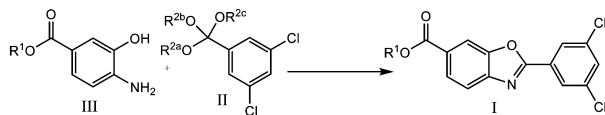
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 6 - カルボキシベンゾオキサゾール誘導体を作製するための効率的なプロセス

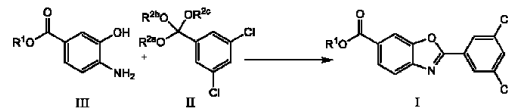
(57)【要約】

本発明は、ベンゾオキサゾール誘導体を調製するための効率的なプロセスであって、式IIIの4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸化合物と式IIの3, 5 - ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式Iの化合物を得るステップ

【化1】



(式中、R¹、R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}は本明細書に記載の通りである)
を含む、プロセスを対象とする。

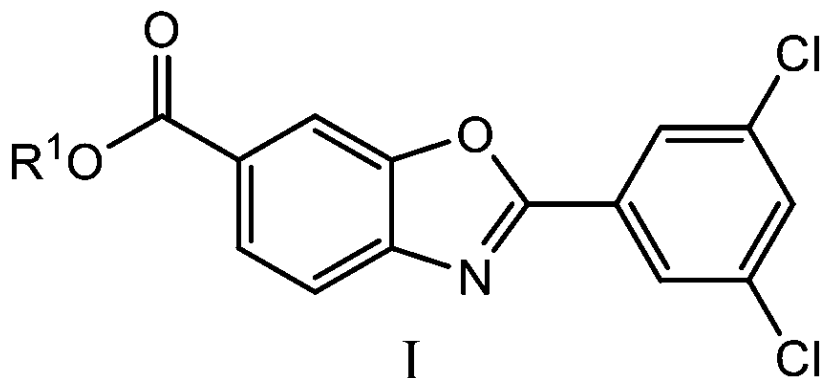


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



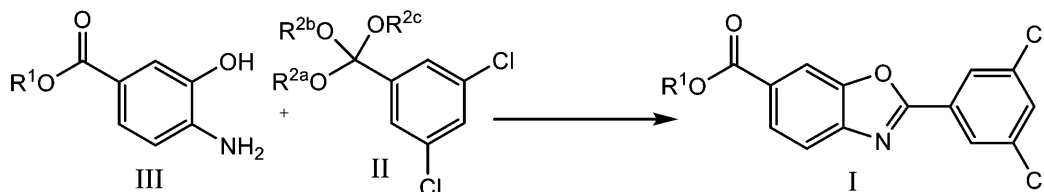
10

の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾール化合物を調製するためのプロセスであって、

式 I I I の 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸化合物と式 I I の 3 , 5 - ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式 I の化合物を得るステップ

20

【化 2】



(式中、 R^1 は、水素またはカルボキシ保護基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちのいずれか 2 つが一緒になって $C_1 \sim C_6$ アルカンジイルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリイルである)

30

を含む、プロセス。

【請求項 2】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、溶媒中で行う、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、*t*-ブチルメチルエーテル、アニソール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、アセトニトリルおよび 1,2-ジメトキシエタンからなる群から選択される、請求項 2 に記載のプロセス。

40

【請求項 4】

溶媒が、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテルおよび 1,4-ジオキサンからなる群から選択される、請求項 3 に記載のプロセス。

【請求項 5】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、酸触媒の存在下で行う、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6】

50

酸触媒が、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸およびメタンスルホン酸からなる群から選択される、請求項 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、塩基触媒の存在下で行う、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 8】

塩基触媒が、トリエチルアミンである、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、約室温 ~ 約 100 の温度で行う、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

10

【請求項 10】

温度が、約室温 ~ 約 65 である、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 11】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、約 0.25 時間 ~ 約 40 時間の期間にわたって行う、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 12】

R^1 が、水素である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 13】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 14】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれメチルである、請求項 13 に記載のプロセス。

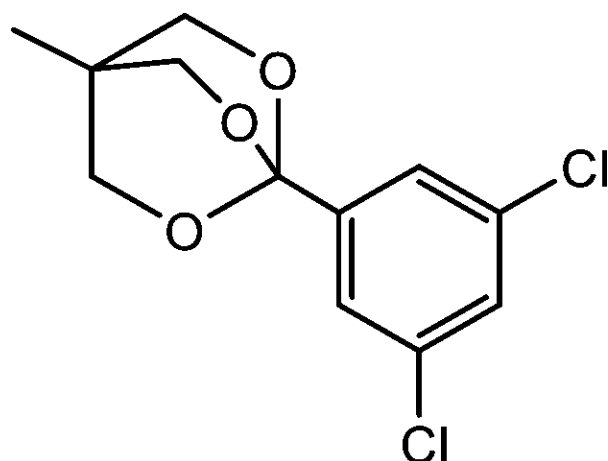
【請求項 15】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリイルである、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 16】

式 I I の化合物が、

【化 3】



30

40

である、請求項 15 に記載のプロセス。

【請求項 17】

式 I の化合物を単離するステップをさらに含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

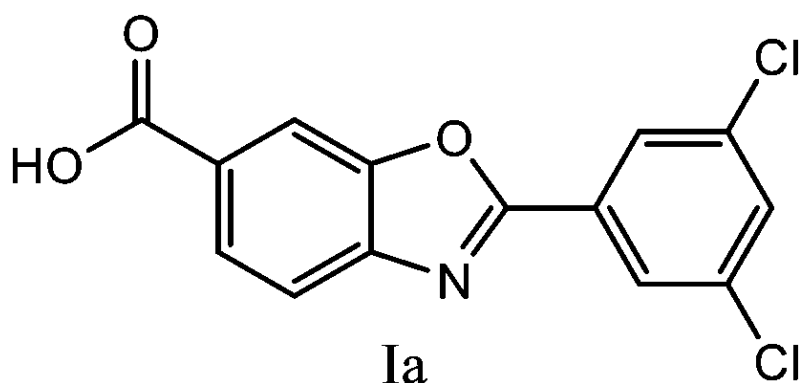
【請求項 18】

式 I の化合物を、濾過によって単離する、請求項 17 に記載のプロセス。

【請求項 19】

50

式 I a
【化 4】



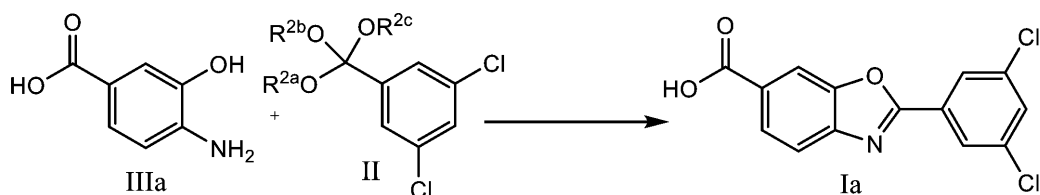
10

の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールを調製するためのプロセスであって、

式 I I I a の 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と式 I I の 3 , 5 - ジクロロフェニル オルトエステル化合物を反応させて、式 I a の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールを得るステップ

【化 5】

20



(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちいずれか2つが一緒になって $C_1 \sim C_6$ アルカンジールであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリールである)

30

を含む、プロセス。

【請求項 20】

式 I a の化合物を得るための式 I I I a の化合物と式 I I の化合物の反応を、溶媒中で行う、請求項 19 に記載のプロセス。

【請求項 21】

溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、*t*-ブチルメチルエーテル、アニソール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、アセトニトリルおよび1,2-ジメトキシエタンからなる群から選択される、請求項 20 に記載のプロセス。

40

【請求項 22】

溶媒が、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテルおよび1,4-ジオキサンからなる群から選択される、請求項 21 に記載のプロセス。

【請求項 23】

式 I a の化合物を得るための式 I I I a の化合物と式 I I の化合物の反応を、酸触媒の存在下で行う、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 24】

酸触媒が、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸およびメタンスルホン酸からなる群から選択

50

される、請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 25】

酸触媒が、トリフルオロ酢酸である、請求項 24 に記載のプロセス。

【請求項 26】

式 I a の化合物を得るための式 I I I a の化合物と式 I I の化合物の反応を、塩基触媒の存在下で行う、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 27】

塩基触媒が、トリエチルアミンである、請求項 26 に記載のプロセス。

【請求項 28】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、約室温 ~ 約 100 の温度で行う、請求項 19 から 27 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 29】

温度が、約室温 ~ 約 65 である、請求項 28 に記載のプロセス。

【請求項 30】

式 I の化合物を得るための式 I I I の化合物と式 I I の化合物の反応を、約 0.25 時間 ~ 約 40 時間の期間にわたって行う、請求項 19 から 29 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 31】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 19 から 30 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 32】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれメチルである、請求項 31 に記載のプロセス。

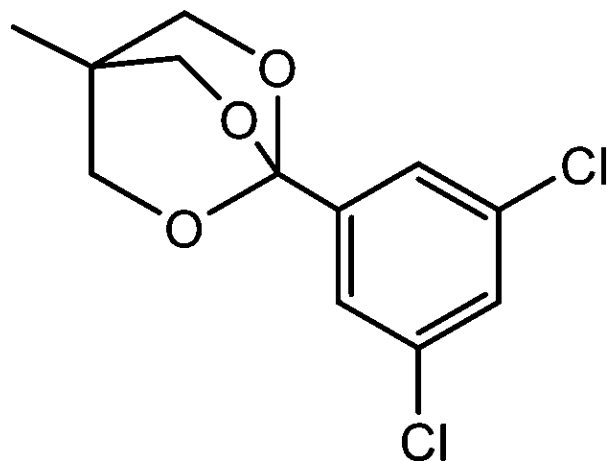
【請求項 33】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリイルである、請求項 19 から 30 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 34】

式 I I の化合物が、

【化 6】



である、請求項 33 に記載のプロセス。

【請求項 35】

式 I a の化合物を単離するステップをさらに含む、請求項 19 から 34 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 36】

式 I a の化合物を、濾過によって単離する、請求項 35 に記載のプロセス。

【請求項 37】

式 I a の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールと薬

学的に許容できる塩基を反応させて、6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールの薬学的に許容できる塩を得るステップをさらに含む、請求項 1 9 から 3 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールとメグルミンを適当な溶媒中で反応させて、6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールメグルミン塩を得る、請求項 3 7 に記載のプロセス。

【請求項 3 9】

6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールを、メグルミンと、室温で、メチルイソブチルケトン、MTBEおよびEtOAcから選択される溶媒中で反応させ、得られた固体を単離し、乾燥させて、6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールメグルミン塩の形態 E 多形を得る、請求項 3 8 に記載のプロセス。

10

【請求項 4 0】

6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールを、メグルミンと、IPAと水の混合物中で反応させ、得られた固体を単離し、乾燥させて、6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールメグルミン塩の形態 M 多形を得る、請求項 3 8 に記載のプロセス。

【請求項 4 1】

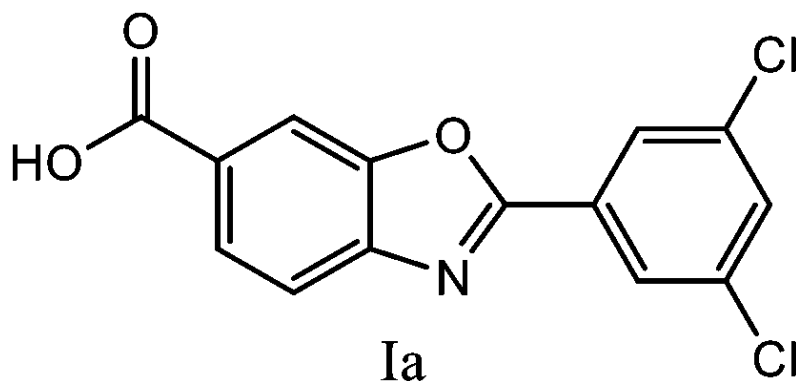
式 I a の化合物を水と IPA の混合物中で攪拌し、次いで、得られた固体を単離し、乾燥させて、6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールの形態 1 多形を得るステップをさらに含む、請求項 3 5 に記載のプロセス。

20

【請求項 4 2】

式 I a

【化 7】



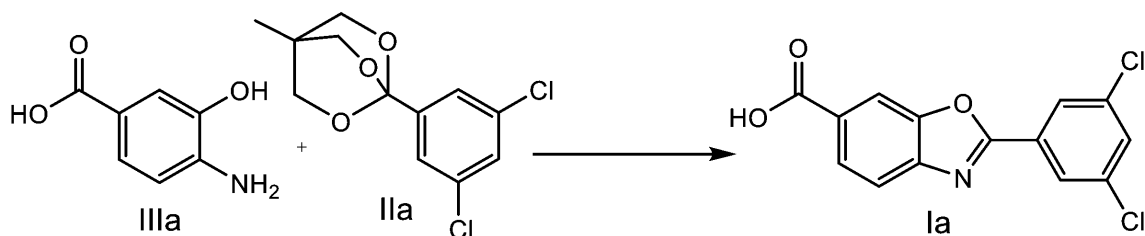
30

の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールを調製するためのプロセスであって、

約 1 モル当量の式 I I I a の 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と約 1 モル当量の式 I I a の 3 , 5 - ジクロロフェニルオルトエステル化合物を適当な溶媒中で反応させて、式 I a の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾールを得るステップ

40

【化 8】



を含む、プロセス。

10

【請求項 4 3】

溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、t-ブチルメチルエーテル、アニソール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、アセトニトリルおよび1,2-ジメトキシエタンからなる群から選択される、請求項 4 2 に記載のプロセス。

【請求項 4 4】

溶媒が、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテルおよび1,4-ジオキサンからなる群から選択される、請求項 4 3 に記載のプロセス。

20

【請求項 4 5】

トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸およびメタンスルホン酸からなる群から選択される酸触媒を使用して行う、請求項 4 4 に記載のプロセス。

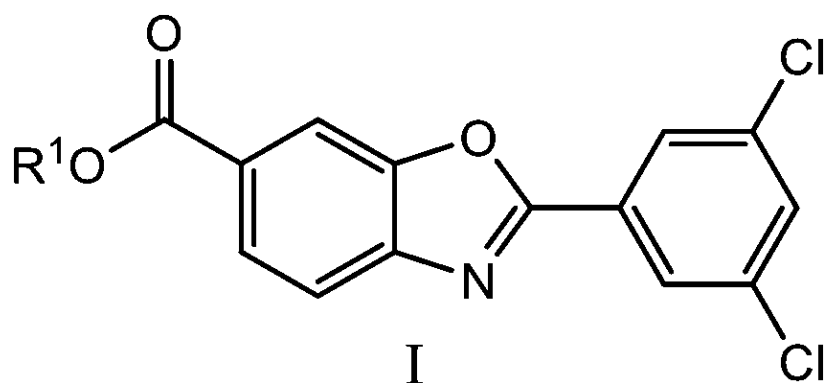
【請求項 4 6】

酸触媒がトリフルオロ酢酸であり、溶媒がイソプロパノールである、請求項 4 4 に記載のプロセス。

【請求項 4 7】

式 I

【化 9】



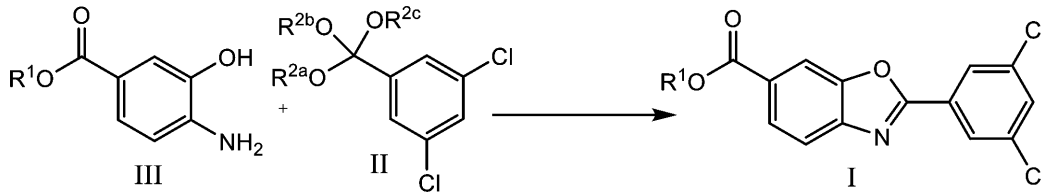
30

40

の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾール化合物を調製するためのプロセスであって、
式 III の 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸化合物と式 II の 3 , 5 - ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式 I の化合物を得るステップ

50

【化 1 0】



(式中、 R^1 は、水素またはカルボキシ保護基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちのいずれか2つが一緒になって $C_1 \sim C_8$ アルカンジイルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{12}$ アルカントリイルであり、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルカンジイルおよび $C_3 \sim C_{12}$ アルカントリイルは、それぞれ、八口、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシから独立に選択される1~2つの基で置換されていてもよいフェニルで置換されていてもよい)

を含む、プロセス。

【請求項 4 8】

式 I I I の化合物が、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸であり、式 I I の化合物が

- 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン;
 - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン;
 - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン;
 - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン;
 - 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソラン;
 - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 7, 8 - トリオキサビシクロ [3.2.1] オクタン;
 - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 4, 10 - トリオキサアダマンタン;
 - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - イソプロピル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン; および
 - 4 - (tert - ブチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン
- からなる群から選択される、請求項 4 7 に記載のプロセス。

【請求項 4 9】

式 I I の化合物と式 I I I の化合物の反応を、溶媒として IPA 中、酸触媒として M S A の存在下で行う、請求項 4 8 に記載のプロセス。

【請求項 5 0】

- 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン;
- 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン;
- 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン;
- 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン;
- 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソラン;
- 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 7, 8 - トリオキサビシクロ [3.2.1] オクタン;
- 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 4, 10 - トリオキサアダマンタン;

1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - イソプロピル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン; および

4 - (tert - ブチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン
からなる群から選択される化合物。

【請求項 5 1】

1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタンである、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタンの結晶形である、請求項 5 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5 3】

21.2 および 19.7 2 シータ、それぞれ ± 0.2 2 シータにおける P X R D ピークを特徴とする、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

21.2、19.7 および 14.4 2 シータ、それぞれ ± 0.2 2 シータにおける P X R D ピークを特徴とする、請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

21.2、19.7、14.4 および 23.7 2 シータ、それぞれ ± 0.2 2 シータにおける P X R D ピークを特徴とする、請求項 5 4 に記載の化合物。

20

【請求項 5 6】

21.2、19.7、14.4、23.7 および 24.2 2 シータ、それぞれ ± 0.2 2 シータにおける P X R D ピークを特徴とする、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

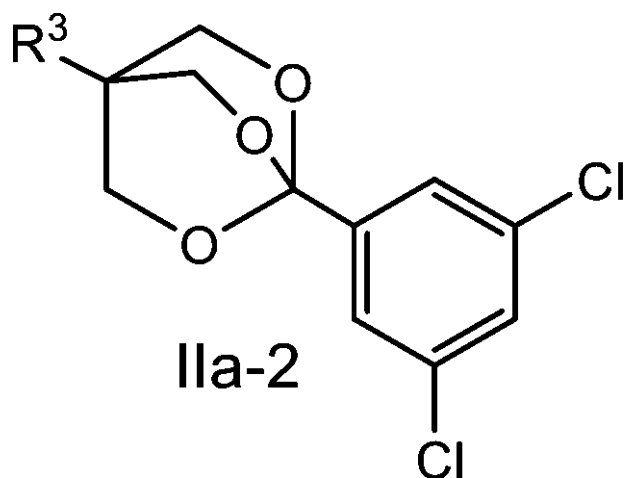
21.2、19.7、14.4、23.7、24.2 および 30.6 2 シータ、それぞれ ± 0.2 2 シータにおける P X R D ピークを特徴とする、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

式 I I a - 2

【化 1 1】

30



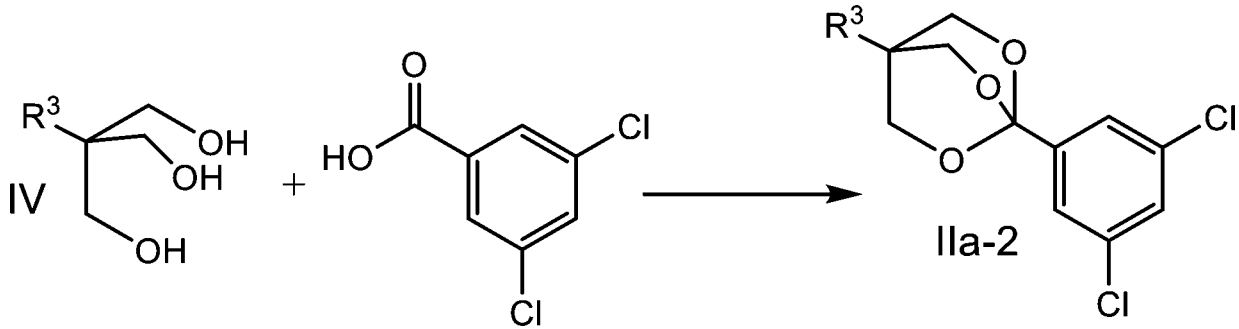
40

(式中、R³は、イソプロピル、tert - ブチルおよびネオペンチルからなる群から選択される)

の化合物を調製するプロセスであって、式 I V の化合物と 3, 5 - ジクロロ安息香酸を適当な溶媒中、適当な酸触媒の存在下で反応させるステップ

50

【化 1 2】



10

を含む、プロセス。

【請求項 59】

R^3 が、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである、請求項 58 に記載のプロセス。

【請求項 60】

溶媒がトルエンであり、酸触媒がメタンスルホン酸である、請求項 59 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンゾオキサゾール誘導体トランスサイレチン安定化薬または薬学的に許容できるその塩を作製するためのプロセスに関する。特に、本発明は、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸またはカルボキシル基が保護されたその誘導体を適当な 3,5-ジクロロフェニルオルトエステル化合物と反応させることによって 2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸誘導体または薬学的に許容できるその塩を作製するプロセスに関する。本発明のプロセスは、トランスサイレチンの安定化、トランスサイレチンミスフォールディング、タンパク質分解の阻害、およびトランスサイレチンに関連するアミロイド疾患の治療に有用である 2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸または薬学的に許容できるその塩の調製において特に有用である。

20

30

【背景技術】

【0002】

トランスサイレチン (TTR) は、血清中および脳脊髄液中に存在し、L-チロキシン (T4) およびホロ-レチノール結合タンパク質 (RBP) の輸送体として機能する、55 kDa のホモ四量体タンパク質である。TTR は、ある特定の条件下で、ヒトにおけるポリニューロパチーまたは心筋症などの疾患病理を導く恐れがある原線維および他の凝集体に変換され得るアミロイド形成タンパク質であることが見いだされている。

【0003】

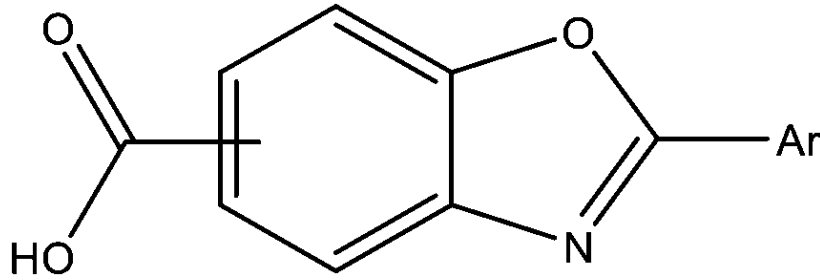
そのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 7,214,695 号；同第 7,214,696 号；同第 7,560,488 号；同第 8,168,683 号；および同第 8,653,119 号に、トランスサイレチン安定化薬として作用し、次式

40

【0004】

50

【化 1】



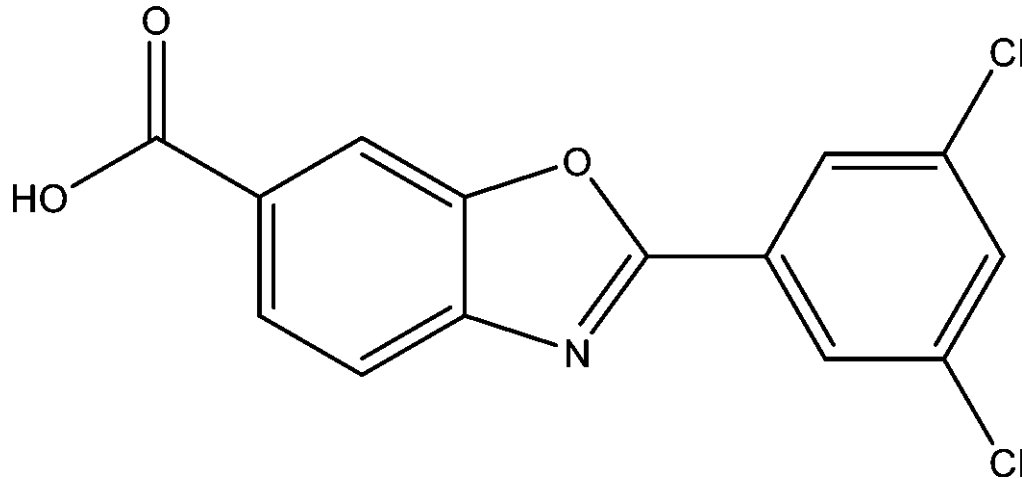
10

(式中、Arは、3,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニルまたは3-(トリフルオロメチル)フェニルである)

のものである、ベンゾオキサゾール誘導体または薬学的に許容できるその塩、およびこれらの化合物を作製するためのプロセスが開示されている。特に、式

【0005】

【化 2】



20

30

の2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸(タファミジス)、およびこれを作製するためのプロセスが当該特許文献に開示されている。タファミジスは、トランスサイレチン型ポリニューロパチー(TTR-PN)の治療に関して、およびトランスサイレチン型心筋症(TTR-CM)の治療に関してある特定の管轄権内で承認された、四量体の解離およびタンパク質分解を阻害する経口で有効なトランスサイレチン安定化薬である。同じく参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,249,112号および米国特許出願公開第US2019/0119226号には、2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸のメグルミン塩(タファミジスメグルミン)の多形形態が開示されている。米国特許第9,770,441号には、2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸(タファミジス)の遊離酸多形形態が開示されており、同じく参照により本明細書に組み込まれる。2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸誘導体、薬学的に許容できるその塩、ならびに2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸誘導体の多形形態および薬学的に許容できるその塩を作製するための効率的な合成プロセスが引き続き必要とされている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 6 】

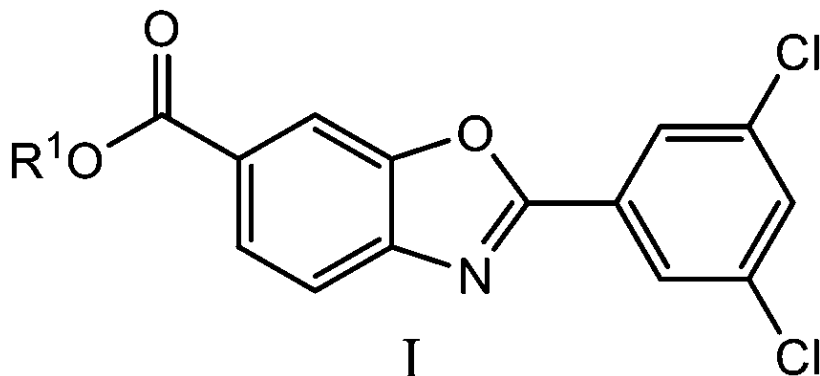
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、式 I

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



10

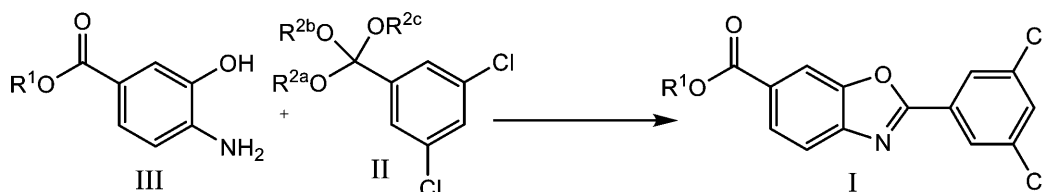
の 6 - カルボキシ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾール化合物を調製するためのプロセスであって、

20

式 I I I の 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸化合物と式 I I の 3 , 5 - ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式 I の化合物を得るステップ

【 0 0 0 9 】

【 化 4 】



30

(式中、 R^1 は、水素またはカルボキシル保護基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちのいずれか 2 つが一緒になって $C_1 \sim C_6$ アルカンジイルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリイルである)

を含む、プロセスを対象とする。式 I の化合物を作製するための本発明のプロセスは、適当な溶媒中で行うことができる、または、式 I I の化合物が油状物である特定の場合には、追加的な溶媒は必要ない場合がある。本発明のプロセスは、酸触媒の存在下で、塩基触媒の存在下で、または触媒なしで行うことができ、プロセスは、0 から、使用される溶媒の還流温度までで行うことができ、プロセスは、15 分間 ~ 何日もにわたって行われる。本発明のプロセスは、式 I または I a の化合物を単離するステップおよび式 I または I a の化合物の多形形態を調製するステップなどのさらなるステップも含む。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 結晶性 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン の P X R D スペクトルを示すグラフである。

【 発明を実施するための形態 】

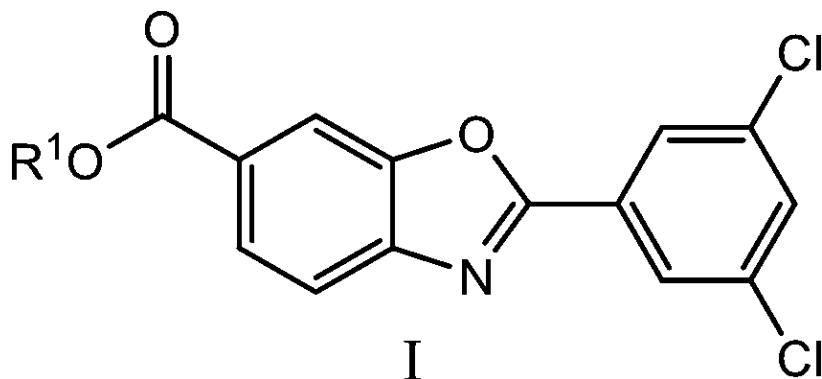
【 0 0 1 1 】

E 1 と称される本発明の第 1 の実施形態は、式 I

【 0 0 1 2 】

50

【化5】



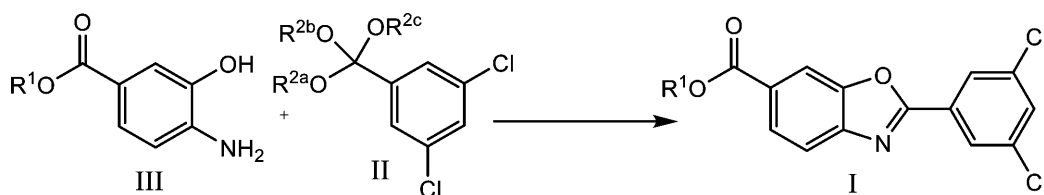
10

の6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾール化合物を調製するためのプロセスであって、

式IIIの4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸化合物と式IIの3,5-ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式Iの化合物を得るステップ

【0013】

【化6】



20

(式中、 R^1 は、水素またはカルボキシ保護基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちのいずれか2つが一緒になって $C_1 \sim C_6$ アルカンジイルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリイルである)

30

を含む、プロセスである。

【0014】

本発明のさらなる実施形態をそれぞれE2~E46と称される実施形態2~46として下に記載する。

【0015】

E2は、式Iの化合物を得るための式IIIの化合物と式IIの化合物の反応を、溶媒中で行う、E1のプロセスである。

【0016】

E3は、溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、t-ブチルメチルエーテル、アニソール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、アセトニトリルおよび1,2-ジメトキシエタンからなる群から選択される、E2のプロセスである。

40

【0017】

E4は、溶媒が、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテルおよび1,4-ジオキサンからなる群から選択される、E3のプロセスである。

【0018】

E5は、式Iの化合物を得るための式IIIの化合物と式IIの化合物の反応を、酸触媒の存在下で行う、E1~E4のいずれか1つのプロセスである。

50

【0019】

E 6 は、酸触媒が、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸およびメタンスルホン酸からなる群から選択される、E 5 のプロセスである。

【0020】

E 7 は、式 I の化合物を得るための式 III の化合物と式 II の化合物の反応を、塩基触媒の存在下で行う、E 1 ~ E 4 のいずれか 1 つのプロセスである。

【0021】

E 8 は、塩基触媒が、トリエチルアミンである、E 7 のプロセスである。

【0022】

E 9 は、式 I の化合物を得るための式 III の化合物と式 II の化合物の反応を、約室温 ~ 約 100 の温度で行う、E 1 ~ E 8 のいずれか 1 つのプロセスである。 10

【0023】

E 10 は、温度が、約室温 ~ 約 65 である、E 9 のプロセスである。

【0024】

E 11 は、式 I の化合物を得るための式 III の化合物と式 II の化合物の反応を約 0.25 時間 ~ 約 40 時間の期間にわたって行う、E 1 ~ E 10 のいずれか 1 つのプロセスである。

【0025】

E 12 は、 R^1 が、水素である、E 1 ~ E 11 のいずれか 1 つのプロセスである。

【0026】

E 13 は、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、E 1 ~ E 12 のいずれか 1 つのプロセスである。 20

【0027】

E 14 は、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれメチルである、E 13 のプロセスである。

【0028】

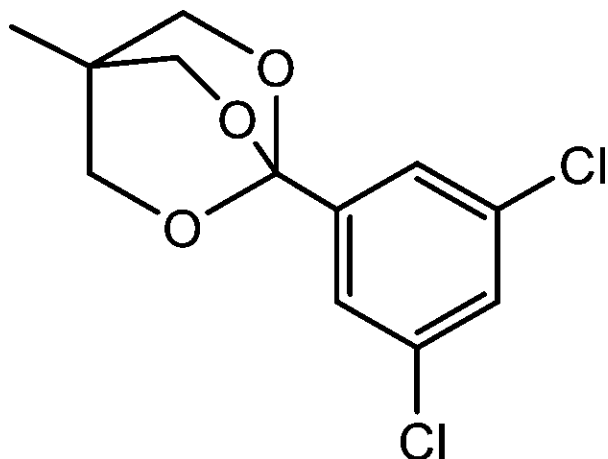
E 15 は、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリイルである、E 1 ~ E 12 のいずれか 1 つのプロセスである。

【0029】

E 16 は、式 II の化合物が、 30

【0030】

【化 7】



40

である、E 15 のプロセスである。

【0031】

E 17 は、式 I の化合物を単離するステップをさらに含む、E 1 ~ E 16 のいずれか 1 つのプロセスである。 50

【0032】

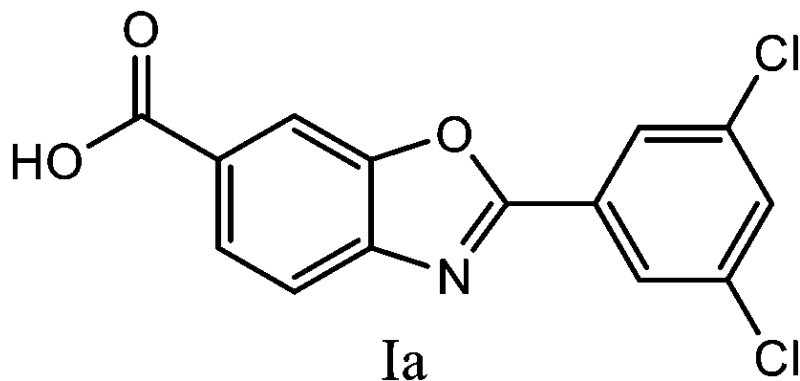
E 18は、式 I の化合物を、濾過によって単離する、E 17のプロセスである。

【0033】

E 19は、式 I a

【0034】

【化8】



10

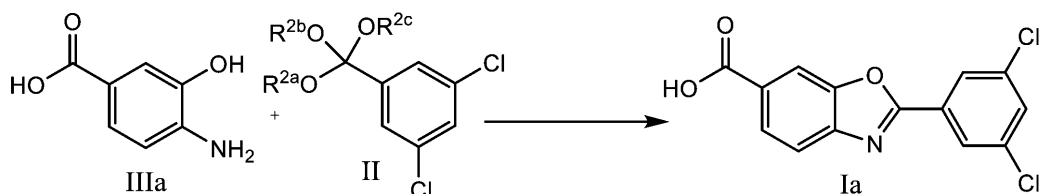
の6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールを調製するためのプロセスであって、

20

式 III a の4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸と式 II の3,5-ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式 Ia の6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールを得るステップ

【0035】

【化9】



30

(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちのいずれか2つが一緒になって $C_1 \sim C_6$ アルカンジールであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ アルカントリールである)

を含む、プロセスである。

【0036】

E 20は、式 Ia の化合物を得るための式 III a の化合物と式 II の化合物の反応を溶媒中で行う、E 19のプロセスである。

40

【0037】

E 21は、溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、t-ブチルメチルエーテル、アニソール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、アセトニトリルおよび1,2-ジメトキシエタンからなる群から選択される、E 20のプロセスである。

【0038】

E 22は、溶媒が、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテルおよび1,4-ジオキサンからなる群から選択される、E 21のプロセスである。

50

【0039】

E23は、式Iaの化合物を得るための式IIIaの化合物と式IIの化合物の反応を酸触媒の存在下で行う、E19～E22のいずれか1つのプロセスである。

【0040】

E24は、酸触媒が、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸およびメタンカルボン酸からなる群から選択される、E23のプロセスである。

【0041】

E25は、酸触媒が、トリフルオロ酢酸である、E24のプロセスである。

【0042】

E26は、式Iaの化合物を得るための式IIIaの化合物と式IIの化合物の反応を塩基触媒の存在下で行う、E19～E22のいずれか1つのプロセスである。 10

【0043】

E27は、塩基触媒が、トリエチルアミンである、E26のプロセスである。

【0044】

E28は、式Iの化合物を得るための式IIIの化合物と式IIの化合物の反応を、約室温～約100の温度で行う、E19～E27のいずれか1つのプロセスである。

【0045】

E29は、温度が、約室温～約65である、E28のプロセスである。

【0046】

E30は、式Iの化合物を得るための式IIIの化合物と式IIの化合物の反応を約0.25時間～約40時間の期間にわたって行う、E19～E29のいずれか1つのプロセスである。 20

【0047】

E31は、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれ独立に、 C_1 ～ C_6 アルキルである、E19～E30のいずれか1つのプロセスである。

【0048】

E32は、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、それぞれメチルである、E31のプロセスである。

【0049】

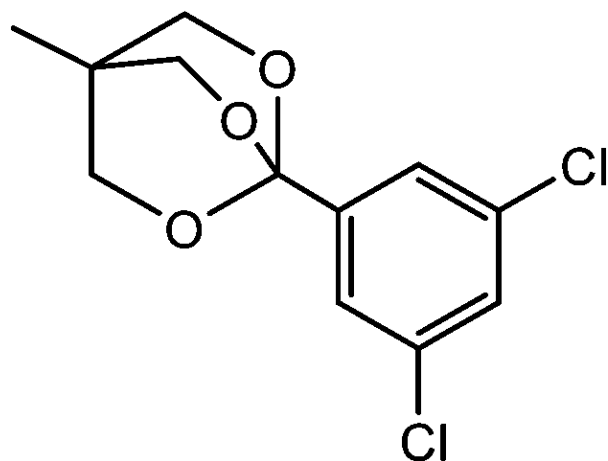
E33は、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が、一緒になって C_3 ～ C_{10} アルカントリイルである、E19～E30のいずれか1つのプロセスである。 30

【0050】

E34は、式IIの化合物が、

【0051】

【化10】



40

である、E33のプロセスである。

50

【0052】

E35は、式Iaの化合物を単離するステップをさらに含む、E19～E34のいずれか1つのプロセスである。

【0053】

E36は、式Iaの化合物を、濾過によって単離する、E35のプロセスである。

【0054】

E37は、式Iaの6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールと薬学的に許容できる塩基を反応させて、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールの薬学的に許容できる塩を得るステップをさらに含む、E19～E36のいずれか1つのプロセスである。

10

【0055】

E38は、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールとメグルミンを適当な溶媒中で反応させて、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールメグルミン塩を得る、E37のプロセスである。

【0056】

E39は、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールを、メグルミンと、室温で、メチルイソブチルケトン、MTBEおよびEtOAcから選択される溶媒中で反応させ、得られた固体を単離し、乾燥させて、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールメグルミン塩の形態E多形を得る、E38のプロセスである。

20

【0057】

E40は、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールを、メグルミンと、IPAと水の混合物中で反応させ、得られた固体を単離し、乾燥させて、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールメグルミン塩の形態M多形を得る、E38のプロセスである。

【0058】

E41は、式Iaの化合物を水とIPAの混合物中で攪拌し、次いで、得られた固体を単離し、乾燥させて、6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールの形態1多形を得るステップをさらに含む、E35のプロセスである。

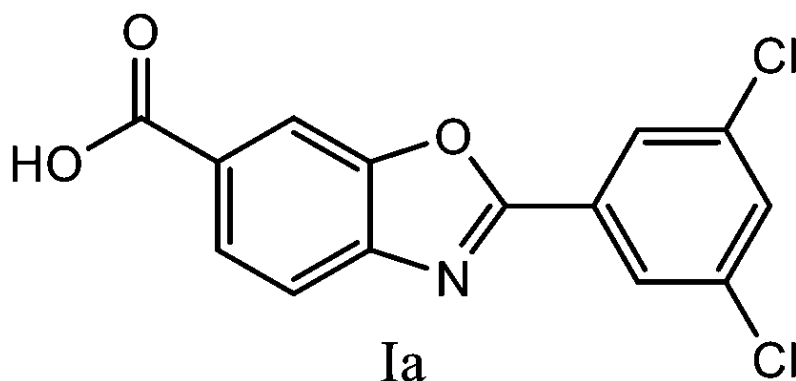
【0059】

E42は、式Ia

30

【0060】

【化11】



40

の6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールを調製するためのプロセスであって、

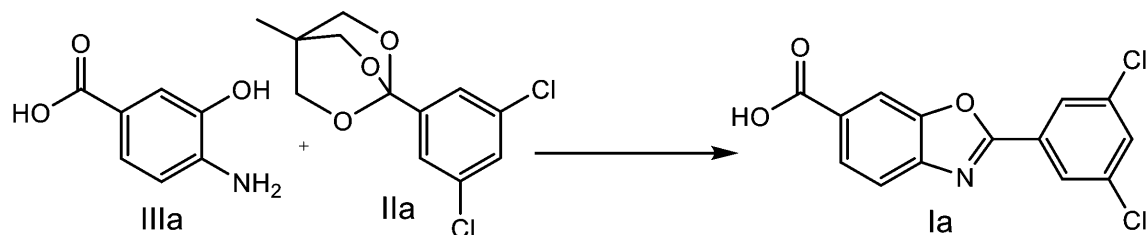
約1モル当量の式IIIIaの4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸と約1モル当量の式IIaの3,5-ジクロロフェニルオルトエステル化合物を適当な溶媒中で反応させて、式Iaの6-カルボキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールを得るス

50

テップ

【 0 0 6 1 】

【 化 1 2 】



10

を含む、プロセスである。

【 0 0 6 2 】

E 4 3 は、溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、t - ブチルメチルエーテル、アニソール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン、アセトニトリルおよび1, 2 - ジメトキシエタンからなる群から選択される、E 4 2 のプロセスである。

【 0 0 6 3 】

E 4 4 は、溶媒が、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、t - ブチルメチルエーテルおよび1, 4 - ジオキサンからなる群から選択される、E 4 3 のプロセスである。

20

【 0 0 6 4 】

E 4 5 は、プロセスを、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸およびメタンスルホン酸からなる群から選択される酸触媒を使用して行う、E 4 4 のプロセスである。

【 0 0 6 5 】

E 4 6 は、酸触媒がトリフルオロ酢酸であり、溶媒がイソプロパノールである、E 4 4 のプロセスである。

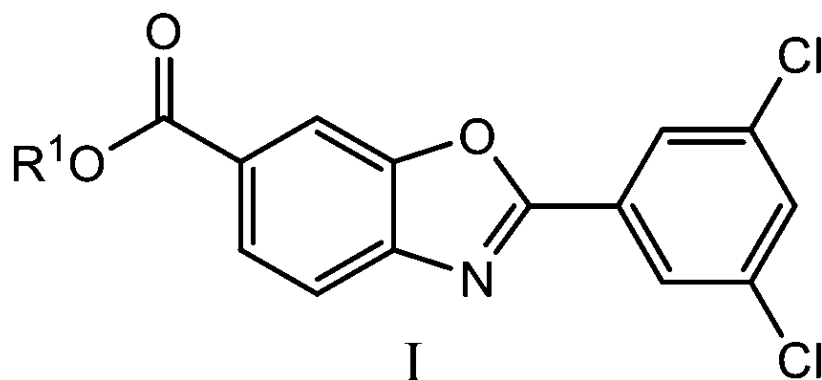
【 0 0 6 6 】

E 4 7 は、式 I

30

【 0 0 6 7 】

【 化 1 3 】



40

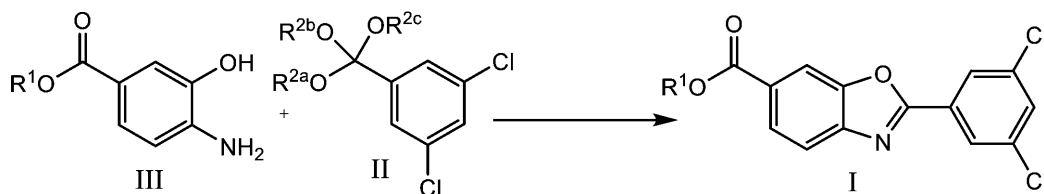
の6 - カルボキシ - 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾール化合物を調製するためのプロセスであって、

式 I I I の4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸化合物と式 I I の3, 5 - ジクロロフェニルオルトエステル化合物を反応させて、式 I の化合物を得るステップ

【 0 0 6 8 】

50

【化 1 4】



(式中、 R^1 は、水素またはカルボキシ保護基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうちのいずれか2つが一緒になって $C_1 \sim C_8$ アルカンジイルであるか、または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が一緒になって $C_3 \sim C_{12}$ アルカントリイルであり、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルカンジイルおよび $C_3 \sim C_{12}$ アルカントリイルは、それぞれ、八口、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシから独立に選択される1~2つの基で置換されていてもよいフェニルで置換されていてもよい)を含む、プロセスである。

【0069】

E 48は、式 I I I の化合物が、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸および式 I I の化合物が、1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル)ベンゼン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソラン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 7, 8 - トリオキサビシクロ[3.2.1]オクタン; 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 4, 10 - トリオキサアダマンタン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - イソプロピル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; および 4 - (tert - ブチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンからなる群から選択される、E 47のプロセスである。

【0070】

E 49は、式 I I の化合物と式 I I I の化合物の反応を、溶媒としてIPA中、酸触媒としてMSAの存在下で行う、E 48のプロセスである。

【0071】

E 50は、1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル)ベンゼン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソラン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 7, 8 - トリオキサビシクロ[3.2.1]オクタン; 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 4, 10 - トリオキサアダマンタン; 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - イソプロピル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン; および 4 - (tert - ブチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンからなる群から選択される化合物である。

【0072】

E 51は、1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンである、E 50の化合物である。

【0073】

E 52は、1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンの結晶形である、E 51の化合物である。

【0074】

E53は、21.2および19.7 2シート、それぞれ±0.2 2シートにおけるPXRDピークを特徴とする、E52の化合物である。

【0075】

E54は、21.2、19.7および14.4 2シート、それぞれ±0.2 2シートにおけるPXRDピークを特徴とする、E53の化合物である。

【0076】

E55は、21.2、19.7、14.4および23.7 2シート、それぞれ±0.2 2シートにおけるPXRDピークを特徴とする、E54の化合物である。

【0077】

E56は、21.2、19.7、14.4、23.7および24.2 2シート、それぞれ±0.2 2シートにおけるPXRDピークを特徴とする、E55の化合物である。

【0078】

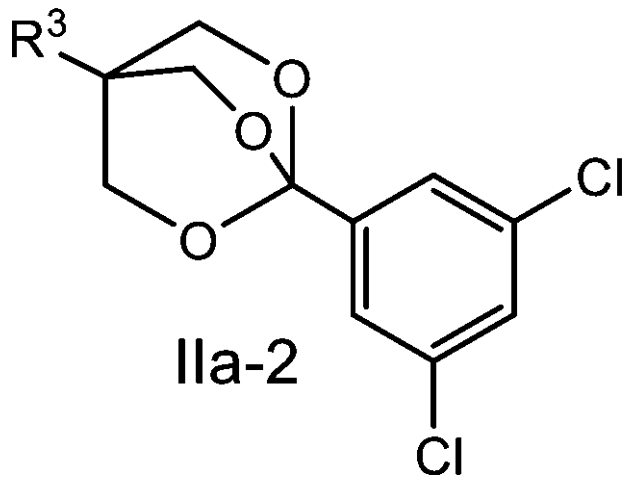
E57は、21.2、19.7、14.4、23.7、24.2および30.6 2シート、それぞれ±0.2 2シートにおけるPXRDピークを特徴とする、E56の化合物である。

【0079】

E58は、式IIa-2

【0080】

【化15】

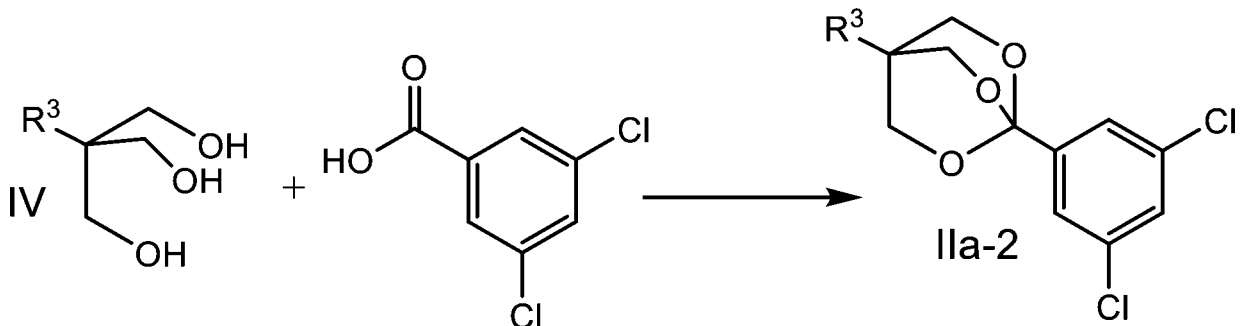


(式中、R³は、イソプロピル、tert-ブチルおよびネオペンチルからなる群から選択される)

の化合物を調製するプロセスであって、式IVの化合物と3,5-ジクロロ安息香酸を、適当な溶媒中、適当な酸触媒の存在下で反応させるステップ

【0081】

【化16】



10

20

30

40

50

を含む、プロセス。

【0082】

E59は、R³が、イソプロピルまたはtert-ブチルである、E58のプロセスである。

【0083】

E60は、溶媒がトルエンであり、酸触媒がメタンスルホン酸である、E59のプロセスである。

【0084】

上記の本発明のプロセスにおいて、式IIIの化合物は、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸(R¹がHである場合)またはカルボキシル基が保護された化合物(R¹がカルボキシル保護基である場合)のいずれかである。多数のカルボキシル保護基が当技術分野で公知であり、R¹がカルボキシル保護基である式IIIの化合物に使用することができる。Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts、Copyright 1999、John Wiley & Sons、Inc.の第5章に、種々のクラスのカルボキシル保護基が記載されている。Tan J、Akakura M、Yamamoto H、「The supersilyl group as a carboxylic acid protecting group: application to highly stereoselective aldol and Mannich reactions」、Angew Chem Int Ed Engl. 2013; 52(28): 7198-7202. doi:10.1002/anie.201300102には、多用途カルボキシル保護基としてスーパーシリル(EtSi)₃Siの使用が記載されている。式IIIの化合物に使用することができる一般に使用されるカルボキシル保護基としては、スーパーシリルに加えて、これだけに限定されないが、メチル、エチル、t-ブチル、2-シアノエチル、2,2,2-トリクロロエチル、アリル、(2,2-ジメチル)アリル、フェニル、ベンジル、パラ-メトキシベンジルおよびトリメチルシリルなどのエステル保護基が挙げられる。他の等価のカルボキシル保護基も使用することができ、例えば、チオエステル(すなわちC(O)OR¹部分をC(O)S(C₁~C₆アルキル)の代わりに使用することができる、またはC(O)OR¹部分全体がオキサゾリン基の代わりになる。特定のカルボキシル保護基に対して必要に応じて、例えば、酸、塩基または水素添加による処理によってなど、当技術分野で公知の方法によってカルボキシル保護基を脱保護して、R¹がHである化合物を得ることができる。

【0085】

当該プロセスに使用する式IIのものなどのオルトエステルおよび環状オルトエステル化合物は、E. J. CoreyおよびN. Raju、Tetrahedron Letters、1983、24(50)、5571-5574; P. Wipfら、Pure Appl. Chem. 1999、71(3)、415-421; S. Tangeら、Synthesis、2008、3219-3222; M. Noeら、Green Chem. 2013、15、2252; 欧州特許出願第0279698号および日本特許第出願2010-270091号から発行された日本特許第5419545号に記載されている方法と類似した方法に従って調製することができる。

【0086】

本発明のプロセスによって調製される好ましい化合物は式Iの化合物、より詳細には式Iaの化合物または薬学的に許容できるその塩である。式Iaの化合物、6-カルボキシ-1-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾオキサゾールまたは2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸はそのUSAN名であるタファミジスとしても公知であり、ベンゾオキサゾール環の6位にカルボン酸部分を有する。このカルボン酸部分は、メグルミンなどの適切な塩基と塩を容易に形成して、式Iaの化合物の薬学的に許容できる塩を得ることができる。

【0087】

本発明のプロセスは、式 I または I a の化合物を無機または有機塩基から誘導されるそれらのそれぞれの塩の形態で調製することを含む。式 I または I a の化合物の特定の塩は、塩の物理的特性、例えば、種々の温度および湿度での医薬安定性の増強、または水もしくは油への望ましい溶解性などの 1 つまたは複数に起因して、有利であり得る。一部の場合では、化合物の塩を、本発明のプロセスにおける化合物の単離、精製、および / または分解能の補助として使用することもできる。

【 0 0 8 8 】

塩が、患者に投与されることが意図されている場合（例えば、*in vitro* の状況での使用とは対照的に）、塩は薬学的に許容できるものであることが好ましい。「薬学的に許容できる塩」という用語は、式 I または I a の化合物を、その陽イオンがヒトによる摂取に適するものと一般にみなされる塩基と組み合わせることによって調製される塩を指す。薬学的に許容できる塩は、それらの親化合物と比べて水溶解性が大きいので、本発明のプロセスの生成物として特に有用である。薬への使用のために、本発明のプロセスによって調製される化合物の塩は、無毒性の「薬学的に許容できる塩」である。「薬学的に許容できる塩」用語に包含される塩は、式 I または I a の化合物の遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることによって一般に調製される、無毒性の、本発明の化合物の塩を指す。

10

【 0 0 8 9 】

本発明のプロセスによって調製される化合物は酸性部分を有し得るので（すなわち、R¹ が H である式 I ）、適切な薬学的に許容できるその塩には、より軽いアルカリ金属塩、すなわち、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；および適切な有機リガンドと形成された塩、例えば、第四級アンモニウム塩を含めることができる。別の実施形態では、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオラミン塩、グリシン塩、リシン塩、メグルミン塩、オーラミン塩、トロメタミン塩および亜鉛塩を含めた無毒性の塩を形成する塩基から塩基性塩が形成される。

20

【 0 0 9 0 】

有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）、およびプロカインなどの第二級、第三級または四級アミンから作製することができる。塩基性窒素含有基を低級アルキル（C₁ ~ C₆）ハロゲン化物（例えば、メチル、エチル、プロピル、および塩化ブチル、臭化物、およびヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジブチル硫酸、およびジアミル硫酸）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、および塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアリル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル）、ハロゲン化アリアルキル（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）、ならびにその他などの作用物質を用いて四級化することができる。本発明のプロセスによって調製される好ましい塩は、タファミジスのメグルミン塩である。

30

【 0 0 9 1 】

酸（すなわち、式 I または I a の化合物）のヘミ塩、例えば、タファミジスのヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も本発明のプロセスによって形成することができる。

40

【 0 0 9 2 】

上述の塩には、対イオンが光学的に活性である、例えば、(2R, 3R, 4R, 5S) - 6 - (メチルアミノ)ヘキサ - 1, 2, 3, 4, 5 - ペントールまたは N - メチル - D - グルカミンとしても公知であるメグルミンなどのキラルアミン塩基である、塩が含まれることが当業者には理解されよう。

【 0 0 9 3 】

適切な塩に関する概説については、Stahl および Wermuth による「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,

50

Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

【0094】

式IおよびIaの薬学的に許容できる化合物の塩は、3つの方法のうちの1つまたは複数によって調製することができる：

(i) 式IまたはIaの化合物を所望の塩基と反応させることによるもの；

(ii) 所望の塩基を使用して式IまたはIaの化合物の適切な前駆体から塩基に対して不安定な保護基を除去することによるもの；または

(iii) 適当な塩基を用いた反応によってまたは適切なイオン交換カラムによって式IまたはIaの化合物の1つの塩を別の塩に変換することによるもの。

10

【0095】

3つの反応は全て、一般には溶液中で行われる。得られた塩は、沈殿させ、濾過によって収集することもでき、溶媒を蒸発させることによって回収することもできる。得られた塩のイオン化の程度は、完全にイオン化されたものからほとんどイオン化されていないものまで変動し得る。調製することができるタファミジスの好ましい塩はタファミジスメグルミンである。

【0096】

本発明のプロセスによって調製される式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩は、溶媒和していない形態および溶媒和した形態の両方で存在し得る。「溶媒和化合物」という用語は、本明細書では、式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩と1つまたは複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールとで構成される分子複合体を記載するために使用される。「水和物」という用語は、前記溶媒が水である場合に使用される。本発明による薬学的に許容できる溶媒和化合物は、結晶化の溶媒が、同位体で置換することができるもの、例えば、D₂O、d₆-アセトンおよびd₆-DMSOである溶媒和化合物を包含する。

20

【0097】

現在認められている有機水和物の分類体系は、隔離部位水和物、チャネル水和物、または金属イオン配位水和物を定義するものである - 参照により本明細書に組み込まれる、K. R. MorrisによるPolymorphism in Pharmaceutical Solids (H. G. Brittain編、Marcel Dekker、1995)を参照されたい。隔離部位水和物は、水分子が介在する有機分子によって互いとの直接接触から隔離されている水和物である。チャネル水和物では、水分子が他の水分子と隣接した格子チャネル上に位置する。金属イオン配位水和物では、水分子が金属イオンに結合している。

30

【0098】

溶媒または水が密接に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係の明確に定義されたストイキオメトリーを有する。しかし、チャネル溶媒和化合物および吸湿性化合物の場合のように溶媒または水が弱く結合している場合には、水/溶媒含有量は湿度および乾燥条件に依存する。そのような場合では、非ストイキオメトリーが標準になる。

【0099】

薬物(すなわち、式IまたはIaの化合物(タファミジス))および少なくとも1つの他の成分が化学量論量または非化学量論量で存在する、式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩の多成分複合体(塩および溶媒和化合物以外)を調製するためのプロセスも本発明の範囲内に含まれる。この型の複合体はクラスレート(薬物-宿主包接錯体)および共結晶を包含する。後者は、一般には、非共有結合性の相互作用を通じて結合して一緒になった中性分子構成物の結晶性複合体と定義されるが、中性分子と塩の複合体でもあり得る。式Iの化合物を含有する共結晶は、融解結晶化によって、溶媒からの再結晶化によって、または成分と一緒に物理的に粉碎することによって調製することができる - 参照により本明細書に組み込まれる、O. AlmarssonによるChem Commun、17、1889~1896およびM. J. Zawortko(2004)を参照された

40

50

い。多成分複合体の一般総説に関しては、参照により本明細書に組み込まれる、H a l l e b l i a nによるJ Pharm Sci、64(8)、1269~1288(August 1975)を参照されたい。

【0100】

本発明のプロセスによって調製される化合物は、完全に非結晶性から完全に結晶性までにわたる固体の状態の連続体として存在し得る。「非結晶性」という用語は、物質が分子レベルでの長距離秩序を欠き、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。一般には、そのような物質は、示差的なX線回析パターンを示さず、また、固体の特性を示す一方で、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体特性から液体特性への変化が起こり、これは、一般には二次の状態変化を特徴とする(「ガラス転移」)。「結晶性」という用語は、物質が分子レベルで規則正しい内部構造を有し、定義されたピークを伴う示差的なX線回析パターンを示す固相を指す。そのような物質は、十分に加熱すると液体の特性を示すが、固体から液体への変化は、一般には一次の相転移を特徴とする(「融点」)。本発明のプロセスによって調製される式I aの化合物、タファミジス(遊離酸)の好ましい形態としては、米国特許第9,770,441号に記載されている多形形態、特に、そこに記載されているタファミジス遊離酸の形態1多形が挙げられる。本発明のプロセスによって調製される式I aの化合物、タファミジスメグルミン(タファミジスのメグルミン塩)の好ましい形態としては、米国特許第9,249,112号および米国特許出願公開第US2019/0119226号に記載されているタファミジスメグルミンの多形形態が挙げられる。本発明のプロセスによって調製されるタファミジスメグルミンの特に好ましい形態は、米国特許第9,249,112号に記載されている形態M多形である。本発明のプロセスを使用して調製することができるタファミジスメグルミンの別の形態は、米国特許出願公開第US2019/0119226号に記載されているタファミジスメグルミンの形態E多形である。

10

20

【0101】

本発明のプロセスによって調製される式IまたはI aの化合物はまた、適切な条件に供した場合、中間状態(中間相または液晶)でも存在し得る。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態(融液または溶液のいずれか)の中間である。温度の変化の結果として生じる液晶性は「サーモトロピック」と記載され、水または別の溶媒などの第2の成分の添加に起因する液晶性は「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する潜在性を有する化合物は「両親媒性」と記載され、タファミジスと同様に、イオン(例えば、 $-COO-Na^+$ 、 $-COO-K^+$ 、または $-COO-メグルミン^+$ など)極性頭部基を有する分子からなる。より多くの情報に関しては、参照により本明細書に組み込まれるN. H. HartshorneおよびA. StuartによるCrystals and the Polarizing Microscope、第4版(Edward Arnold、1970)を参照されたい。

30

【0102】

略語

以下の略語を使用した：

A c O H = 酢酸

A H B A = 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸

B F ₃ . E t ₂ O = 三フッ化ホウ素エーテラート

1 3 C = 炭素 1 3

° C = 摂氏温度

C D C l ₃ = 重水素化クロロホルム

c m ⁻¹ = センチメートルの逆数

d = 二重線

d d = 二重線の二重線

D C M = ジクロロメタン

1 , 2 - D M E = 1 , 2 - ジメトキシエタン

40

50

DMSO - d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

eq. = 当量

g = グラム

h = 時間

H = 水素原子

HCl = 塩酸

HPLC = 高圧液体クロマトグラフィー

Hz = ヘルツ

IPA = イソプロピルアルコール

iPrOAc = 酢酸イソプロピル

J = カップリング定数

KOH = 水酸化カリウム

L = リットル

m = 多重線

mm = ミリメートル

M = モル濃度

mmbar = ミリバール

MEK = メチルエチルケトン

MeOH = メタノール

mg = ミリグラム

MHz = メガヘルツ

μL = マイクロリットル

mL = ミリリットル

mmol = ミリモル

mol = モル

MSA または MSOH = メタンスルホン酸

MTBE = メチル t - ブチルエーテル

NaOMe = ナトリウムメトキシド

n - BuOH = n - ブタノール

NMR = 核磁気共鳴

PTSA = パラ - トルエンスルホン酸

RT = 室温

s = 一重線

t = 三重線

TEA = トリエチルアミン

THF = テトラヒドロフラン

TFA = トリフルオロ酢酸

調製

調製 1 : 1 , 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン

【0103】

1 , 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼンを反応スキーム P 1 に記載の方法に従い、下記の通り調製した。

【0104】

10

20

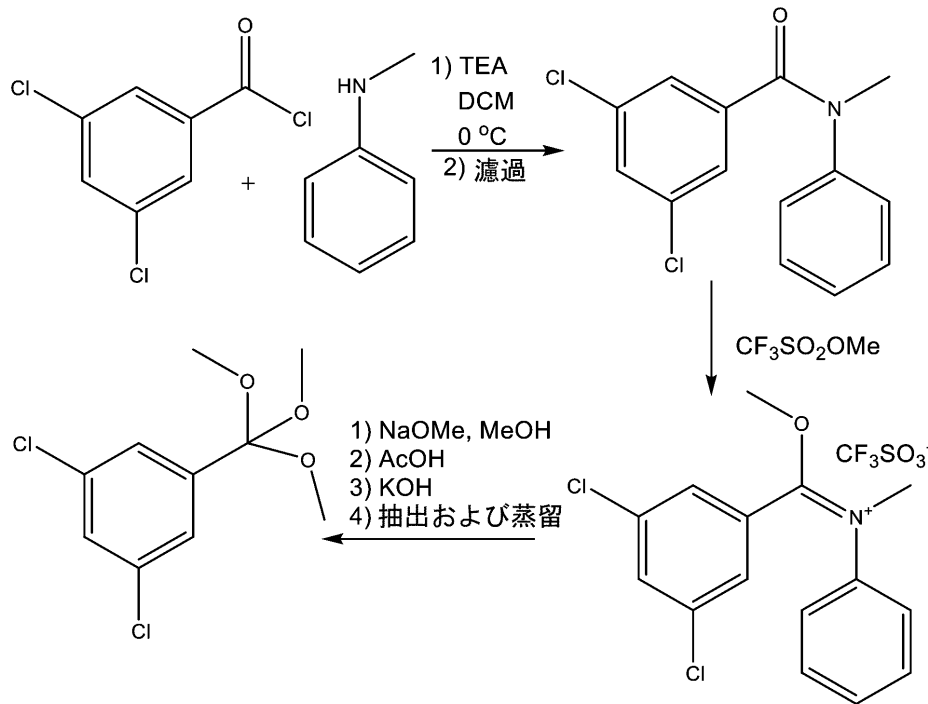
30

40

50

【化 17】

反応スキーム P1



10

20

【0105】

ステップ 1：(E)-[(3,5-ジクロロフェニル)-メトキシ-メチレン]-メチル-フェニルアンモニウム；トリフルオロメタンスルホネートの調製

DCM (1200 mL、1590 g) 中、N-メチルアニリン (150 g、1399.9 mmol) の攪拌溶液に、TEA (141.7 g、1400 mmol) を添加し、得られた溶液を 30 分かけて 0 °C まで冷却した。この溶液に、DCM (300 mL、398 g) 中、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド (308 g、1470.4 mmol、1.05 eq.) の溶液を、温度を < 5 °C に維持しながら 60 分かけて添加した。反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで、濾過してトリエチルアミン塩酸塩を除去した。得られた濾液を 0 °C まで冷却し、これに、メチルトリフルオロメタンスルホネート (288.3 g、1687 mmol、1.205 eq.) を 60 分かけて添加した。反応混合物を 52 °C まで加熱し、12 時間攪拌し、次いで、体積が 900 mL になるまで蒸留によって濃縮した。混合物を 20 分かけて 20 °C まで冷却し、これに、MTBE (1500 mL、1113 g) を 60 分かけて添加した。混合物を 30 分かけて 0 °C まで冷却し、0 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを MTBE (300 mL、223 g) で洗浄した。得られた固体を真空下で一晩乾燥させて、(E)-[(3,5-ジクロロフェニル)-メトキシ-メチレン]-メチル-フェニルアンモニウム；トリフルオロメタンスルホネート 450 g を得た (収率 72%)。

30

40

【0106】

ステップ 2：1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)ベンゼンの調製

0 °C のメタノール中、ナトリウムメトキシドの溶液 (メタノール中 25 重量%、364.9 g、386.1 mL、1520 mmol、1.5 eq.) に、MeOH (3000 mL) 中、(E)-[(3,5-ジクロロフェニル)-メトキシ-メチレン]-メチル-フェニル-アンモニウム；トリフルオロメタンスルホネート (450 g、1013 mmol) の溶液を、温度を < 5 °C に維持しながら 60 分かけて添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで、これに、AcOH (206.4 mL、216.3 g、3.2 eq.) を

50

、温度を < 5 に維持しながら 30 分かけて添加した。次いで、この反応混合物を、4 M の水酸化カリウム水溶液 (1317 g、1126 mL、4 eq.) を含有する反応器に、温度を 20 に維持しながら 60 分かけて添加した。次いで、反応混合物を加熱し、体積が 1500 mL になるまで蒸留によって濃縮した。反応混合物を 20 に調整し、これに、水 (1250 mL) および DCM (1250 mL) を添加した。混合物の攪拌を停止し、層を分離させ、次いで、下側の有機層を収集した。残りの水層に、DCM (1250 mL) を添加し、混合物を 10 分間攪拌し、攪拌を停止し、層を分離させ、下側の有機層を収集した。次いで、合わせた有機層を、まず大気圧下で蒸留し、 100 まで沸騰した画分を廃棄し、その後、 $5 \sim 10$ mbar で、2 時間かけて反応器の温度を 95 から 160 まで上昇させながら真空蒸留した。所望のオルトエステル、1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)ベンゼンを淡黄色の油状物として収集した (201.9 g、803.4 mmol、収率 79.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.15 (s, 9H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 134.9, 129.0, 126.2, 113.7, 49.9。FTIR (非希釈): 1568.2, 1418.8, 1256.3, 1094.5, 987.2, 862.7, 796.0, 656.6, 517.3 cm^{-1} 。

10

【0107】

調製 2 : 1 - (3,5-ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2,6,7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン

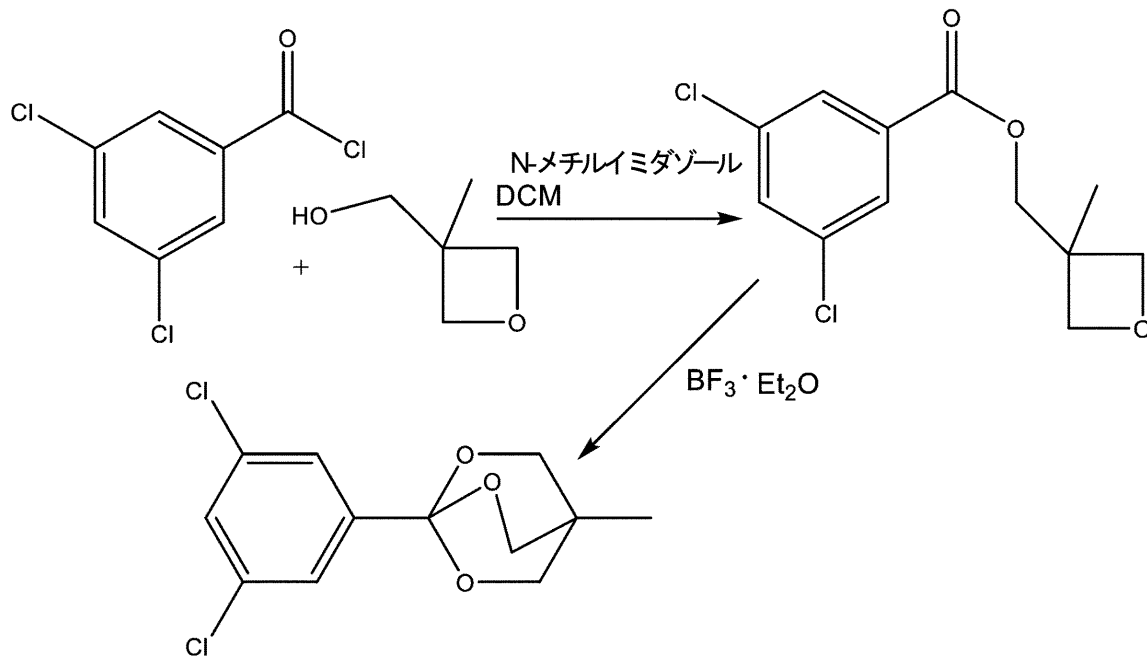
1 - (3,5-ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2,6,7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタンを反応スキーム P2 に記載の方法に従い、下記の通り調製した。

20

【0108】

【化18】

反応スキーム P2



30

40

【0109】

ステップ 1 : (3-メチルオキサセタン-3-イル)メチル 3,5-ジクロロ安息香酸の合成

約 0 の DCM (400 mL) 中、3-メチル-3-オキサセタンメタノール (54.3 g、0.53 mol) の溶液に、DCM (100 mL) 中、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド (111.4 g、0.53 mol) の溶液を 45 分かけて添加した。混合物を約

50

0 で 1.5 時間攪拌し、次いで、水で洗浄した (3 × 200 mL)。次いで、有機層を濃縮して DCM を除去した。これにより、無色の粘性油状物 143.7 g (粗収率 98.6%) がもたらされ、これは静置すると結晶化した。この材料の半分を次のステップに進め、この材料のもう半分は IPA (250 mL) から再結晶化させて、(3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル 3,5-ジクロロ安息香酸 55.0 g を無色の結晶性固体として得た。¹H NMR (44 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 4.75-4.28 (m, 6H), 1.45 (s, 3H)。

ステップ 2: 1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2,6,7-トリオキサピシクロ[2.2.2]オクタンの合成

【0110】

DCM (435 mL) 中、(3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル 3,5-ジクロロ安息香酸 (71.85 g, 0.261 mol) の溶液をアセトン/氷浴中、-5 まで冷却した。この溶液に、三フッ化ホウ素エーテラート (BF₃·Et₂O, 9.4 g, 66.25 mmol) を添加し、溶液を室温まで温めながら一晩攪拌して、黄色の溶液を得た。この溶液に、TEA (25.0 g, 0.247 mol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、これに MTBE (520 mL) を添加した。沈殿物が形成されなかったため、混合物を濃縮して溶媒を除去し、これにより、橙黄色の固体 (粗重量約 85 g) を得、これを IPA (250 mL) 中で再結晶化させて、所望の生成物 41.6 g を得た (収率 57%)。さらに 2 つの生成群を、母液を濃縮することによって、および第 1 の生成群からの材料を種添加することによって得、追加的なそれぞれ 5.0 g および 3.4 g の所望の生成物 1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2,6,7-トリオキサピシクロ[2.2.2]オクタンを得た。得られた総収量は 50.06 g (68%) であった。

【0111】

HPLC 保持時間 5.062 分; ¹H NMR (44 MHz, CDCl₃)
7.83-7.13 (m, 3H), 4.15 (s, 6H), 0.97 (s, 3H)。

【0112】

結晶性 1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2,6,7-トリオキサピシクロ[2.2.2]オクタンを PXRD を使用して評価し、ピーク選択したスペクトルを図 1 として提示する。2 シータ値を ±0.2 2 シータとして以下の PXRD 表 1 に示す。1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2,6,7-トリオキサピシクロ[2.2.2]オクタンの結晶形は、21.2 および 19.7 2 シータ、それぞれ ±0.2 2 シータ; 21.2、19.7 および 14.4 2 シータ、それぞれ ±0.2 2 シータ; 21.2、19.7、14.4 および 23.7 2 シータ、それぞれ ±0.2 2 シータ; 21.2、19.7、14.4、23.7 および 24.2 2 シータ、それぞれ ±0.2 2 シータ; 21.2、19.7、14.4、23.7、24.2 および 30.6 2 シータ、それぞれ ±0.2 2 シータにおける PXRD ピークを特徴とする。

【0113】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

PXRD 表 1

インデックス	角度(2-シータ)	d 値	相対強度
1	11.30	7.824108	0.007597719
2	12.12	7.298122	0.01661962
3	14.38	6.156159	0.7438484
4	15.55	5.691941	0.1679692
5	16.21	5.462939	0.009178909
6	17.53	5.054135	0.2085875
7	17.95	4.936231	0.3470413
8	18.52	4.785399	0.2930813
9	19.68	4.506914	0.8610104
10	20.10	4.413914	0.1670985
11	21.16	4.19524	1
12	22.50	3.94742	0.1139737
13	23.72	3.747795	0.6063656
14	24.21	3.673261	0.3798759
15	25.12	3.542264	0.1981285
16	25.58	3.479031	0.09517884
17	26.33	3.38264	0.0418138
18	27.13	3.283952	0.02625476
19	28.04	3.179178	0.1545492
20	28.83	3.094686	0.2470139
21	29.22	3.053421	0.07650879
22	29.55	3.020665	0.02373517
23	29.92	2.983938	0.01153463
24	30.38	2.93984	0.08511703
25	30.64	2.91577	0.3058709
26	31.24	2.85998	0.1483398
27	32.26	2.772916	0.04282971
28	32.52	2.750854	0.1430239
29	33.67	2.660037	0.03918915
30	33.82	2.648182	0.1131594
31	34.22	2.618398	0.124439
32	34.79	2.576881	0.07517909
33	35.17	2.549943	0.04215604
34	36.20	2.479342	0.02800754
35	37.13	2.419532	0.05378346
36	37.43	2.400943	0.1851316
37	37.91	2.371541	0.02901557
38	38.56	2.3327	0.03799857
39	39.51	2.27912	0.02013857
40	40.42	2.229635	0.03245644
41	40.68	2.215911	0.09965967
42	41.50	2.174133	0.04171338
43	42.11	2.143933	0.01916863
44	42.56	2.122431	0.01784119
45	42.81	2.110647	0.07835057

10

20

30

40

【 0 1 1 4 】

50

【表 1 - 2】

46	43.42	2.082178	0.04826967
47	43.75	2.067322	0.2739744
48	44.23	2.04628	0.1211933
49	44.74	2.023906	0.128445
50	45.08	2.009188	0.03454069
51	45.76	1.98109	0.06844667
52	46.63	1.946051	0.02381395
53	47.03	1.930426	0.03673584
54	47.88	1.898281	0.03710467
55	48.42	1.878401	0.0482191
56	48.80	1.864614	0.06447587
57	49.31	1.846388	0.04025196
58	50.39	1.809317	0.04403515
59	51.32	1.778826	0.06215513
60	52.41	1.744433	0.04581038
61	53.26	1.718503	0.00936179
62	53.95	1.698118	0.007044924

10

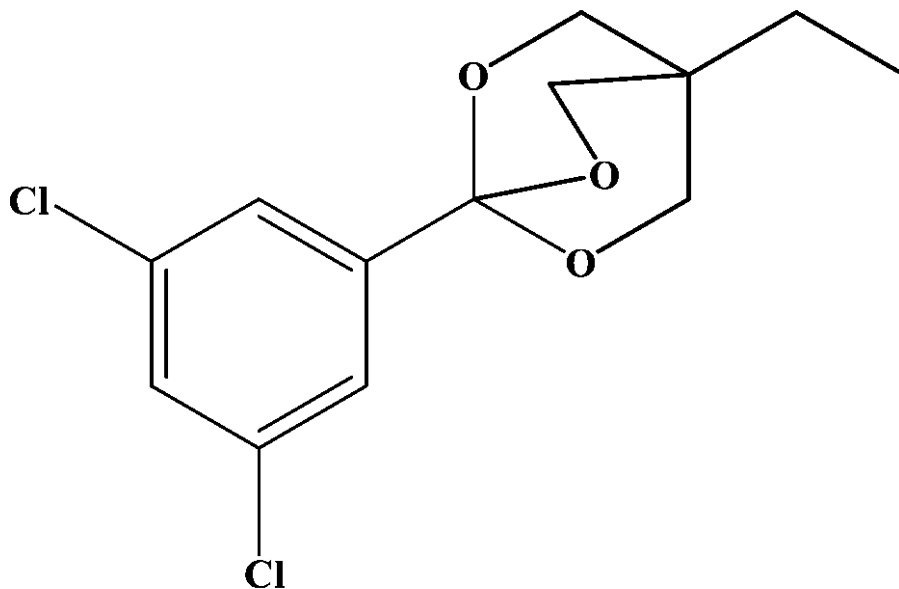
20

【0115】

調製 3 : 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン

【0116】

【化 19】



30

40

【0117】

無水 D C M (4 0 m L) 中、 1 , 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン

50

(10.04 g、40.0 mmol)の溶液に、2-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール(5.375 g、40.0 mmol)、その後、TFA(0.3 mL、3.9 mmol)を添加し、混合物を室温で65時間攪拌した。無水K₂CO₃(2.2 g)を添加し、混合物を3時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を回転式エバポレーターで濃縮し、残留物を熱トルエン(70 mL)中に溶解させ、室温まで冷却し、PTFE膜を通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、凝固した残留物(12.40 g)を得た。残留物をヘプタンから結晶化した：ヘプタン(50 mL)を添加し、固体を還流下で溶解させ、次いで、溶液を-5で3時間維持した。固体の沈殿物を濾過し、冷却したヘプタンですすぎ、風乾させた；これにより、粗生成物の第1の生成群(6.12 g)を得た。合わせた濾液を元の体積の半分まで蒸発させ次いで、-5で一晩放置した；この物質の第2の生成群(1.45 g)を濾過によって収集した。どちらの部分も所望の2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンを含有し、副生成物である2,2-ビス(ヒドロキシメチル)ブチル3,5-ジクロロ安息香酸が混在した。第1の生成群の所望の生成物：副生成物のモル比は1：0.25であり、第2の生成群の比は1：0.37であった。

10

【0118】

得られた粗製材料の両方の部分を同様に調製された別のバッチ(7.58 g、所望の生成物：副生成物の比1：0.18)と合わせた。

【0119】

合わせた粗生成物(15.15 g)をi-PrOAc(35 mL)から再結晶化させた。固体を還流温度未満での加熱下で溶解させ、次いで、溶液を室温で2時間放置した。沈殿した固体を濾過し、冷i-PrOAcですすぎ、風乾させた；このように、生成物/副生成物の比が1：5.2である材料を得た(0.77 g)。

20

【0120】

濾液を-5で一晩放置し、沈殿した固体を分離し、濾液を段階的に蒸発/冷却した。これらの操作により、4バッチの生成物を不十分な純度で得た。それらを合わせて1つのバッチにし(11.02 g、生成物/副生成物の比1：0.11)、繰り返し結晶化した：バッチをi-PrOAc(25 mL)中に溶解させ、室温で1時間維持し、次いで、-5まで冷却し、簡単な超音波処理に供した。これにより、自発的な結晶化が引き起こされた。すぐに濾過することにより、結晶性生成物を真空乾燥後、バッチ1、アッセイ97.4%(qNMR)、2.46 gの量で得た。

30

【0121】

濾液から多くの結晶性生成群が不十分な品質で得られた；次いで、結晶性生成群を再度合わせた。

【0122】

収集した原料(8.50 g)をイソプロパノールから再結晶化させた：試料を、i-PrOH 45 mL中に、加熱することによって溶解させ、追加的な45 mL体積のi-PrOHを添加し、溶液を室温まで冷却し、この温度で1時間維持し、次いで、-5の冷蔵庫に10分間入れた。この時に第1の結晶が出現した。さらに溶液を0で1時間維持し、次いで、結晶性物質を濾過によって収集し、冷却したi-PrOHですすぎ、真空下で乾燥させた。表題化合物を6.67 gの量、バッチ2、アッセイ95.4%(qNMR)で得た。

40

【0123】

濾液を元の体積の半分まで蒸発させ、0で一晩放置した。結晶の次の生成群を濾過によって収集し、冷却したi-PrOHですすぎ、真空下で乾燥させた。標的物質を1.81 gの量、バッチ3、アッセイ97.2%(qNMR)で得た。

【0124】

バッチ1~3に関して：各バッチのm.p.は76であった；各バッチの¹H NMRおよび¹³C NMRは以下の通りであった：

¹H NMR

50

(400 MHz, CDCl_3), ppm: 7.52 (d J = 2.0 Hz, 2H), 7.33 (t J = 2.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 6H), 1.32 (q J = 7.7 Hz, 2H), 0.88 (t J = 7.7 Hz).

^{13}C NMR

(101 MHz, CDCl_3), ppm: 140.7, 134.8, 129.3, 124.9, 106.7, 72.0, 33.7, 22.5, 7.7.

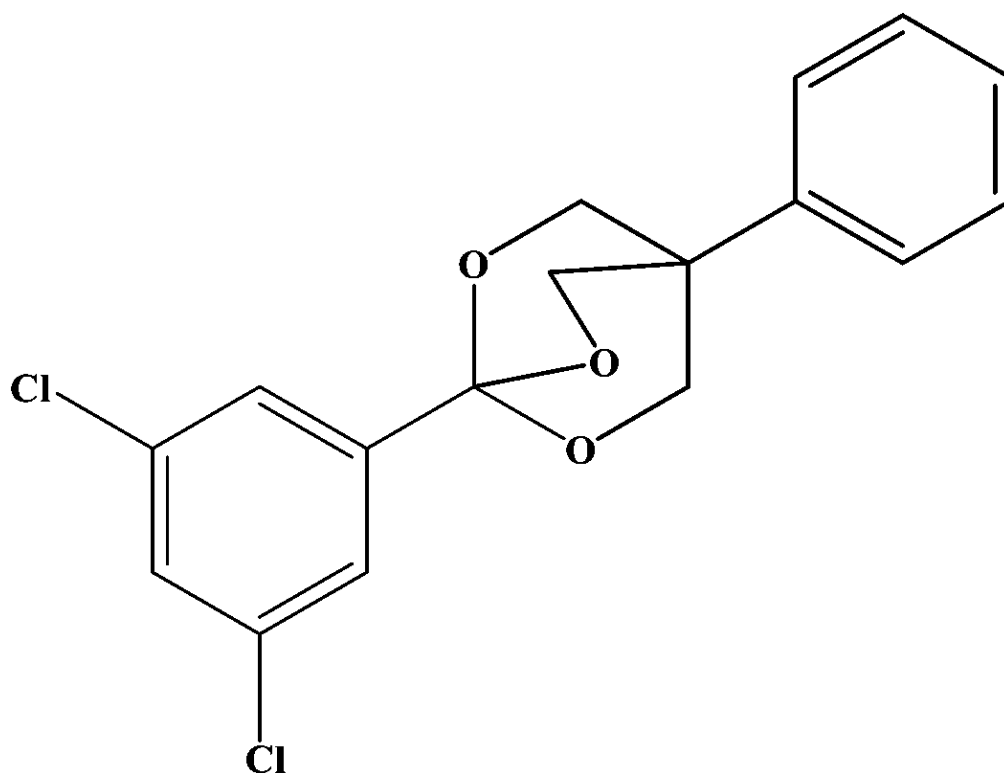
HRMS: ES+ m/z、(%) : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{O}_3$ [M+1]⁺ の計算値 289.0398 ; バッチ1実測値 289.0410 ; バッチ2実測値 289.0407 ; およびバッチ3実測値 289.0404

【0125】

調製4 : 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2, 6, 7 - トリオキサビスシクロ[2.2.2]オクタン

【0126】

【化20】



10

20

30

【0127】

ステップ1 : 1, 1, 1 - Tris (ヒドロキシメチル) フェニルメタンの調製

フェニルアセトアルデヒド (12.4 mL、0.11 mol) および $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (31.5 g、0.43 mol) を、無水 THF (160 mL) 中、パラホルムアルデヒド (12.8 g、0.43 mol) の懸濁液に添加した。反応混合物を 60 ~ 65 (浴温) で4日間撹拌した。

40

【0128】

室温まで冷却した後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、フィルターパッドを DCM ですすいだ。合わせた濾液を回転式エバポレーターで濃縮した。残留油状物を酢酸エチルで処理し、種添加し (クロマトグラフィーによって単離された前の実験からの固体に)、冷蔵庫内で一晩放置した。

【0129】

形成された結晶性固体を濾過によって収集し、冷却した EtOAc で洗浄し、乾燥させて、標的トリオール化合物を得た (9.8 g、収率 49%)。

50

【0130】

ステップ2：1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタンの調製

無水DCM (40 mL) 中に懸濁させた1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン (6.3 g, 0.025 mol) および1, 1, 1 - Tris (ヒドロキシメチル) フェニルメタン (4.6 g, 0.025 mol) に、TFA 0.19 mL (0.0025 mol) を添加した。懸濁液は透明な溶液になり、それを室温で48時間放置し、次いで、K₂CO₃ を添加し、混合物を3時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物 (約9 g) を沸騰しているトルエン (25 mL) 中に溶解させる試みにより不完全な溶解が導かれた。外界温度まで冷却した後、溶液をデカントし、冷却した。得られた形成された固体を濾過によって収集し、n - ヘプタンから結晶化して、白色の軟物質を得た (5.2 g)。

10

【0131】

同じ規模で行った別の実験により生成物5.0 gを得た。

合わせたバッチを酢酸イソプロピルから結晶化して、2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン5.78 gを得た；バッチ1、アッセイ99.6% (qNMR)；

【0132】

バッチ1からの濾液を冷却し、0 で一晩保管した。次いで、追加的な1.85 gの2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタンを濾過によって収集した。バッチ2、アッセイ98.0% (qNMR)。再結晶化した生成物の総収率は45%であった。

20

【0133】

バッチ1のm.p. は139 であり、バッチ2のm.p. は138 であった。

【0134】

バッチ1およびバッチ2はそれぞれ以下を有した。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃), , ppm: 7.59 (d J = 2.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.33, 7.39 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 4.15 (s, 6H).

¹³C NMRスペクトル (101 MHz, CDCl₃), , ppm:

140.4, 135.6, 134.9, 129.5, 129.4, 128.4, 125.4, 125.0, 107.2, 72.4, 37.1.
HRMS: ES+ m/z、(%) : C₁₇H₁₅Cl₂O₃ [M+1]⁺の計算値337.0398；実測値337.0406

30

【0135】

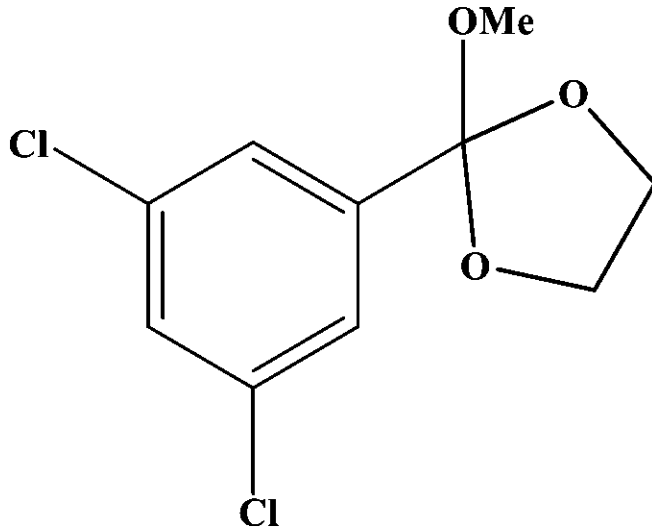
調製5：2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソラン

【0136】

40

50

【化 2 1】



10

【0137】

無水DCM (40 mL) 中、1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)ベンゼン (10.04 g、40.0 mmol) の溶液に、エチレングリコール (2.7 mL、48.3 mmol、1.2 eq)、その後、TFA (0.3 mL、3.9 mmol) を添加し、混合物を室温で72時間攪拌した。無水K₂CO₃ (1.5 g) を添加し、混合物を2時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を乾燥状態になるまで蒸発させ、これにより黄色の油状物を得た (10.76 g)。得られた油状物を真空蒸留に供し、160~185 / 16 mbar で沸騰している画分を収集した。収集した画分 (混濁した緑がかった油状物) を、180~183 / 16 mbar で繰り返し蒸留し、留出物を収集することによってさらに精製した。蒸留により所望の生成物 (5.63 g) を黄色の油状物として、アッセイ96.2% (q NMR) で得た。

20

¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃), , ppm:

7.47 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.19- 4.30 (m, 2H), 4.03- 4.13 (m, 2H), 3.28 (s, 3H).

30

¹³C NMR スペクトル (101 MHz, CDCl₃), , ppm:

141.4, 135.0, 129.1, 125.0, 120.1, 65.6, 50.4.

GCMS m/z, (%): 217 (100) [M-OMe]⁺,

173 (71) [C₇H₃Cl₂O]⁺, 145

(30) [C₆H₃Cl₂]⁺

【0138】

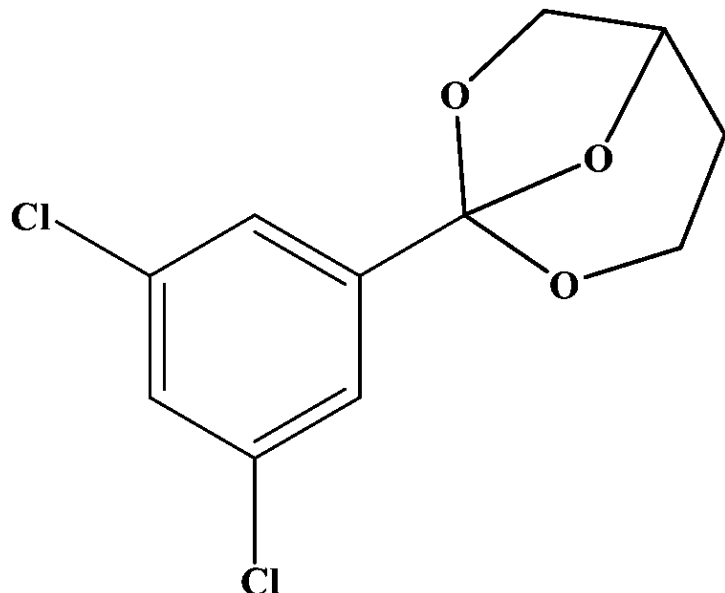
調製 6 : 1 - (3,5-ジクロロフェニル) - 2,7,8-トリオキサビシクロ [3.2.1] オクタン

【0139】

40

50

【化 2 2】



10

【0140】

無水DCM (50 mL) 中、1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)ベンゼン (10.04 g、40.0 mmol) の溶液に、1,2,4-ブタントリオール (3.57 mL、40.0 mmol) を添加し、その後、TFA (0.3 mL、3.9 mmol) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。無水K₂CO₃ (1.5 g) を添加し、混合物を2時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を乾燥状態になるまで蒸発させ、ゆっくりと凝固する黄色の油状物 (10.6 g) を得た。

20

【0141】

粗製材料をトルエン (30 mL) 中に溶解させ、PTFE膜を通して濾過し、次いで、減圧下で蒸発させた。ヘプタン (80 mL) を残留物に添加し、還流し、次いで、冷却し、上部の層 (ヘキサン溶液) をデカントした。底部の層 (油状物) を高温のヘプタンで繰り返し処理した。ヘプタン溶液を合わせ、体積を約25 mLまで減少させ、4 で3時間維持した。白色の沈殿物を濾過し、冷ヘプタンですすぎ、一晩放置して風乾した。

30

【0142】

単離された2,7,8-トリオキサビシクロ[3.2.1]オクタン (4.27 g) には約11 mol%の鎖式副生成物 (ジヒドロキシブチル3,5-ジクロロ安息香酸) が含まれた。この生成物を、さらなる精製のために、同様に得た別の試料 (4.03 g、約7 mol%の鎖式安息香酸が混入) と合わせた。

【0143】

合わせたバッチ (全部で8.30 g) を、ヘプタン (30 mL) 中に、加熱することによって溶解させ、溶液を熱いまま濾過し、室温で5時間維持した。沈殿した固体を濾過によって収集し、風乾した。これにより、結晶性生成物6.78 gを得た。濾液を部分的に蒸発させ (およそ元の体積の半分まで)、-5 で一晩保管した。これにより、追加的な数量 (第2の生成群) の固体を1.03 gの量、および主生成群と同様の品質で得た。第2の生成群は約6 mol%のジヒドロキシブチル安息香酸を含有した。両方の試料を合わせ、以下の通りi-PrOAcから再結晶化させた。合わせた試料 (7.84 g) を高温の酢酸イソプロピル (10 mL) 中に溶解させ、溶液を冷却し、次いで、-5 で一晩放置した。形成された白色の結晶性物質を濾過によって収集し、冷却したi-PrOAcですすぎ、室温、真空下で乾燥させて表題化合物 (5.30 g) を得た。アッセイ96.2% (qNMR)、m.p. 81~84。

40

¹H NMRスペクトル (400 MHz, CDCl₃), , ppm:

7.53 (d J = 2.0 Hz, 2H), 7.36 (t J = 2.0 Hz, 1H), 4.83 (td J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 50

4.27 (dt $J = 11.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.24 (d $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (ddd $J = 7.3, 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.03 (ddd $J = 11.7, 6.7, 1.0$ Hz, 1H), 2.41 (dddd $J = 13.8, 12.2, 6.7, 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 1.51 (dddd $J = 13.8, 4.2, 2.0, 0.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMRスペクトル (101 MHz, CDCl_3), ppm:

139.7, 134.9, 129.6, 125.0, 117.2, 73.9, 69.6, 59.5, 28.2.

HRMS: ES+ m/z , (%): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_3$ [M+1]⁺ の計算値 261.0085; 実測値 261.0094

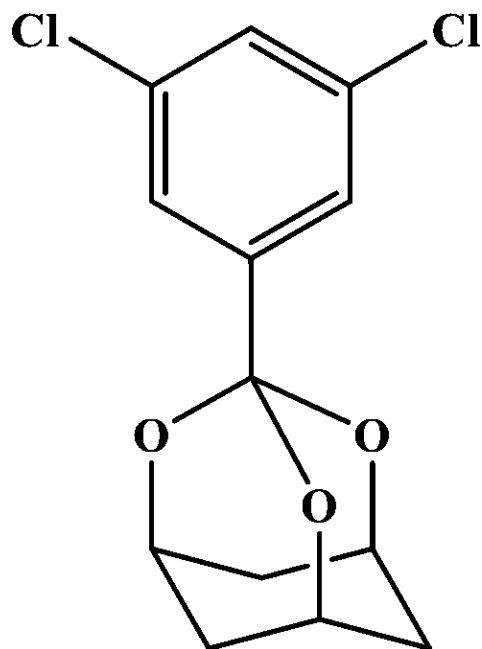
【0144】

調製 7 : 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 4, 10 - トリオキサダマンタン

【0145】

10

【化23】



20

30

【0146】

無水DCM (50 mL) 中、1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン (6.42 g, 25.57 mmol) の溶液に、シス - フロログルシトール (2.92 g, 22.16 mmol) を添加し、その後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.28 mL, 2.21 mmol, 約 0.1 eq) を、攪拌した懸濁液に滴下添加した。混合物を室温で34時間攪拌し、次いで、残留しているフロログルシトール (0.14 g) を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。残留物にTBME (40 mL) を添加し、混合物をすぐに還流させ、完全な溶解は実現されなかった。混合物を冷却し、0 で1時間維持し、次いで、濾過し、白色の沈殿物 (5.03 g) を収集した。

【0147】

40

濾液を元の体積の4分の1まで蒸発させ、固体の追加的な生成群 (0.50 g) を得た。

【0148】

1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼン 1.61 g (6.41 mmol) およびシス - フロログルシトール 0.85 g (6.44 mmol) を用いた開始した同様の実験により、粗製固体 1.27 g を得た。

【0149】

全ての固体を合わせ、MEK (30 mL) に溶解させ、加熱して還流させた。溶液を熱いまま濾過し、室温で一晩保管し、次いで、結晶性固体を濾過し、小さな体積の冷MEKで洗浄し、室温、真空下で乾燥させた。これにより、表題化合物を 5.586 g の量 (収

50

率 61%*)、アッセイ 99.8% (qNMR)、m.p. 188 で得た。

【0150】

濾液を 1/3 の体積まで蒸発させ、-5 で 4 時間保管し、同じ品質の結晶の追加的な生成群を得た。0.79 g (収率 9%*)、アッセイ 99.8% (qNMR)、m.p. 188。

* 収率は両方の実行の出発オルトエステルの総量に対して算出した。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃), ppm: 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.56 (m, 3H), 3.11-2.49 (m, 3H), 1.81 (ddt, J = 12.9, 2.1, 1.2 Hz, 2H)

¹³C NMR

(101 MHz, CDCl₃), ppm: 142.5, 134.8, 129.3, 124.4, 108.1, 69.3, 33.0.

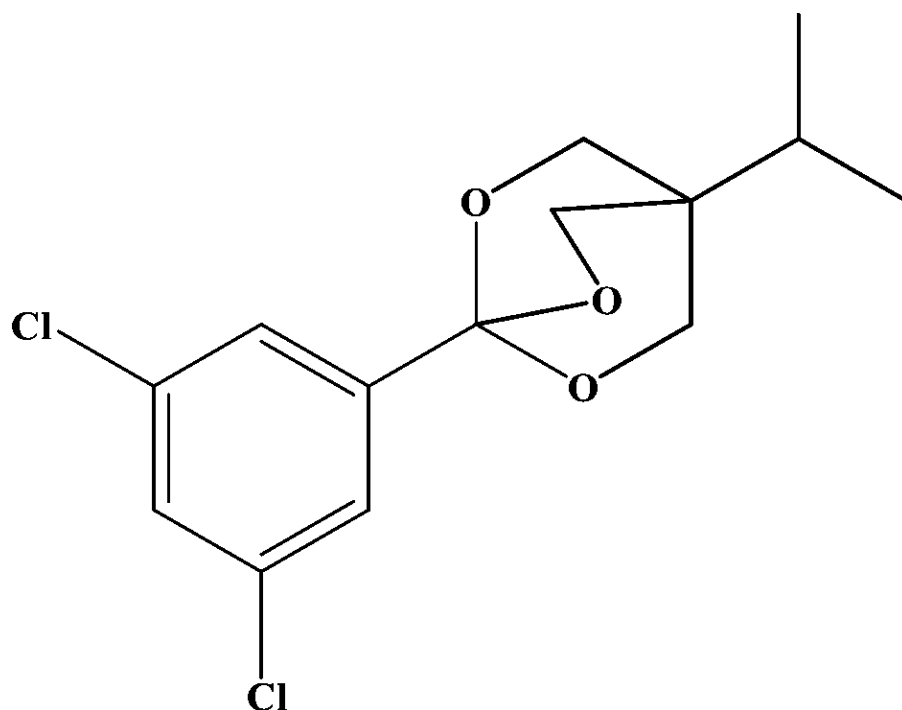
HRMS: ES+ m/z, (%): C₁₃H₁₃Cl₂O₃ [M+1]⁺ の計算値 287.0242; 実測値 287.0253

【0151】

調製 8:1 - (3,5-ジクロロフェニル) - 4 - イソプロピル - 2,6,7 - トリオキサビシクロ [2.2.2] オクタン

【0152】

【化 24】



【0153】

ステップ 1: 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシメチル - 1,3 - プロパンジオールの合成

イソバレルアルデヒド (83 g, 1.0 mol) を、37%ホルムアルデヒド溶液 (324 g, 4.0 mol) を含有する、水 (1200 mL) 中、水酸化ナトリウム (60 g, 1.5 mol) の溶液に、室温で 0.5 時間かけて添加した。次いで、溶液を 50 ~ 55 で 3 時間攪拌し、室温で一晩静置した。これを濾過して少量 (2.7 g) の結晶性固体を除き、溶液を秤量した (1725 g)。このうち 15% (259 g) を取り、DCM (200 mL) で 4 回抽出した。抽出物を濃縮して、結晶化した油状物 7.0 g を得た。得られた固体は ¹H NMR によってエーテル二量体、すなわち、(2,2' - (オキシ

ビス(メチレン))ビス(2-イソプロピルプロパン-1,3-ジオール))であることが示された。

【0154】

先のDCM抽出時に残しておいた水溶液を固体塩化ナトリウム(40g)で処理し、酢酸イソプロピルで抽出した(4×200mL)。合わせた酢酸イソプロピル抽出物を減圧下で濃縮して、所望の2-イソプロピル-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール14.5g(97.8mmol)を得た(1H NMRによると、純粋であるが、少量の酢酸イソプロピルを含有するものであった)。

【0155】

ステップ2: 1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソプロピル-2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン10の合成

トルエン(150mL)、その後、3,5-ジクロロ安息香酸(DCBA、17.0g、89mmol)およびメタンスルホン酸(MSA、0.8g)を加えた。混合物をDean-Stark下で6時間還流させた。水1.9gを収集し(理論量は3.2gである)、一晩静置した。混合物を、10%KOH溶液(100mLおよび20mL)を用いて60~70℃で抽出し、その後、同じ温度で水を用いて洗浄した。水性抽出物の酸性化、その後、得られた白色固体の濾過および乾燥を行ってDCBA 8.8g(最初に対して53%)を得た。

【0156】

トルエン溶液を濃縮して、油状物14.5gを得、これは、NMRによると、ca 3020%の所望のオルトエステルを含有した。メタノール(100mL)に溶解させ、固体KOH(5.0g、89mmol)で処理すると溶液が得られ、静置すると結晶が析出した。濾過および洗浄(メタノール)により、純粋な1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソプロピル-2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンを得た(1.6g、元の反応させたDCBAの13%); ¹H NMR: 7.4 m(2H); 4.0 (s, 6H); 1.4 m (1H)および0.8 d (6H)。

【0157】

あるいは、ステップ2を、MSAではなくパラトルエンスルホン酸(PTSA)触媒として使用して行った場合、所望のオルトエステルへの変換は非常に乏しいものであった(DCBAの回収率90%および水の理論量の30%が生成)。30

【0158】

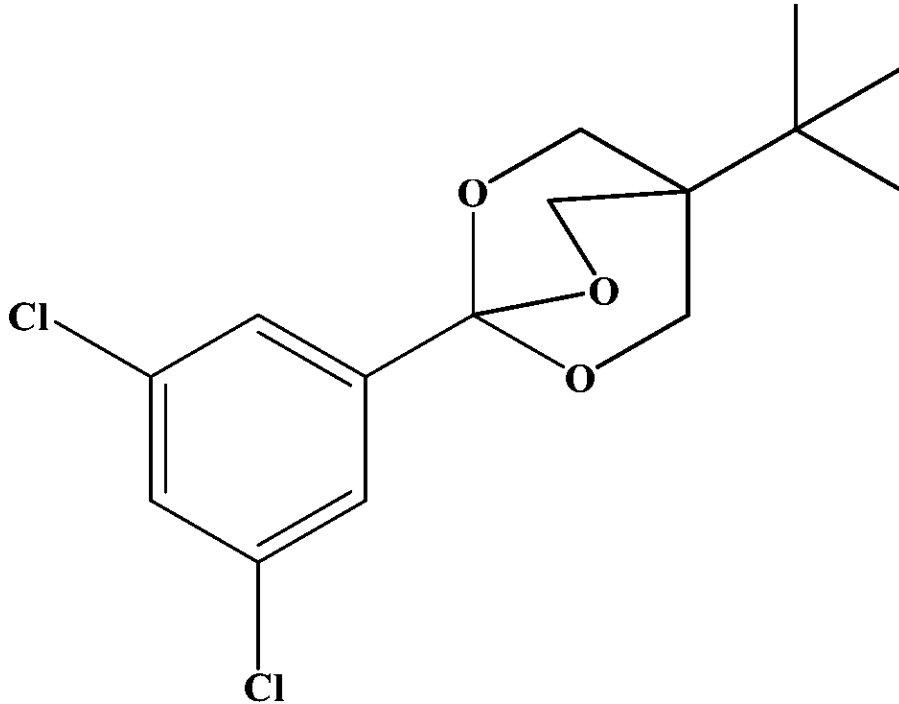
所望のオルトエステルの追加的なバッチを以下の通り得た。溶液(上記のステップ1からのもの)1725gのうち388gを取り(総量の22.5%)、上記と同様に展開した。DCM(250mL)で4回抽出してテトラオール二量体を除去し、その後、NaCl(60g)を添加し、酢酸イソプロピル(200mL)で4回抽出して、純粋な(2-(ヒドロキシメチル)-2-イソプロピルプロパン-1,3-ジオール)17.5g(118.2mmol)を半固体として得た。この半固体に、3,5-ジクロロ安息香酸(16.5g、86.39mmol)、その後、トルエン(200mL)およびMSA(1.2g、12.5mmol)を加えた。溶液をDean-Stark下で6時間還流させ、外界温度まで冷却した。トラップ内に水2.3gが存在した。追加のMSA(1.2g)を添加し、還流を再開してさらに6時間行い、追加の水0.5mLを得た。バッチを外界温度まで放冷し、40~50℃で6%KOH溶液100mLを用いて処理し、その後、同じ温度において水100mLで洗浄した。トルエンを除去して油状物28gを残した。この油状物をメタノール(150mL)および水(10mL)中に溶解させ、外界温度で水酸化カリウム(6g、107mmol)を用いて処理した(これにより、通常のエステルが可溶性トリオールおよびカリウム3,5-ジクロロ安息香酸に変換される)。次いで、オルトエステルが迅速に結晶化し始めた。懸濁液を0.5時間にわたって0~10℃まで冷却し、濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥させて、1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソプロピル-2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン(5.6g、21.5%)を白色の結晶性粉末として得た。40

【 0 1 5 9 】

調製 9 : 4 - (tert - ブチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン

【 0 1 6 0 】

【 化 2 5 】



10

20

【 0 1 6 1 】

4 - (tert - ブチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンは、調製 8 の化合物と類似した様式で調製することができ、37%ホルムアルデヒド溶液 (3 2 4 g、4 . 0 m o l) を含有する、3 , 3 - ジメチルブタンアルデヒド (1 . 0 m o l) から出発し、これを、水 (1 2 0 0 m L) 中、水酸化ナトリウム (6 0 g、1 . 5 m o l) の溶液に室温で 0 . 5 時間かけて添加する。次いで、一連の反応を調製 8 と類似した様式で行って、所望の 4 - (tert - ブチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンを得た。合成のステップ 2 において、メタンスルホン酸の使用に加えて、三フッ化ホウ素エーテラートを代替酸触媒として同様に使用することができる。

30

【 実施例 】

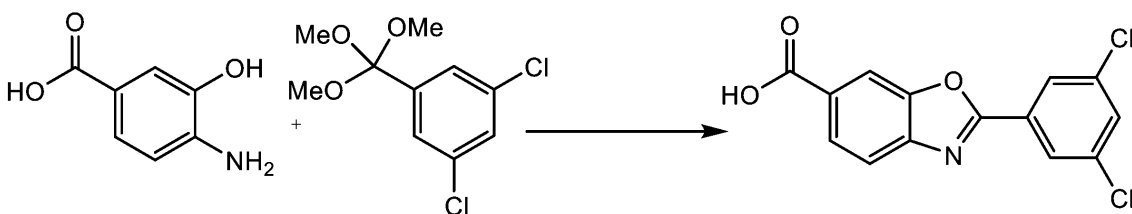
【 0 1 6 2 】

実施例 1 ~ 4 7 を行って、以下に記載されている、6 - カルボキシ - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ベンゾオキサゾール (タファミジス) を得るための 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と 1 , 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼンの反応に対する下記の種々のパラメータの影響を探究した。

40

【 0 1 6 3 】

【 化 2 6 】



50

【0164】

(実施例1)

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (0.500 g、3.26 mmol、1.0 eq) を MeOH 8.00 mL 中に溶解させ、これに、MeOH 2.00 mL 中、1,3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン (0.86 g、3.4 mmol、1.05 eq) を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、60 °C まで加熱し、一晩攪拌した。反応混合物は濃いスラリーになった。23時間の時点で、反応混合物の HPLC 分析により、77.29 面積% の所望の生成物が示された。反応混合物を放冷し、濾過した。得られた固体を MeOH (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて (65 °C、約 50 mbar)、所望の生成物であるタファミジス 0.531 g (単離収率 52.8%) を黄色がかった淡紅色の固体として得た。

10

【0165】

(実施例2)

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (0.500 g、3.26 mmol、1.0 eq) を MeOH 8.00 mL 中に溶解させ、これに、TFA (25.0 μ L、0.33 mmol、0.1 eq)、その後、MeOH 2.00 mL 中、1,3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン (0.86 g、3.4 mmol、1.05 eq) を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、60 °C まで加熱し、一晩攪拌した。反応混合物は濃いスラリーになった。23時間の時点で、反応混合物の HPLC 分析により、92.19 面積% の所望の生成物が示された。反応混合物を放冷し、濾過した。得られた固体を MeOH (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて (65 °C、約 50 mbar)、所望の生成物であるタファミジス 0.834 g (単離収率 82.9%) を淡紅色の固体として得た。

20

【0166】

(実施例3)

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (0.500 g、3.26 mmol、1.0 eq) を MeOH 8.00 mL 中に溶解させ、これに、TFA (63.0 μ L、0.82 mmol、0.25 eq)、その後、MeOH 2.00 mL 中、1,3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン (0.86 g、3.4 mmol、1.05 eq) を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、60 °C まで加熱し、一晩攪拌した。反応混合物は濃いスラリーになった。23時間の時点で、反応混合物の HPLC 分析により、91.29 面積% の所望の生成物が示された。反応混合物を放冷し、濾過した。得られた固体を MeOH (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて (65 °C、約 50 mbar)、所望の生成物であるタファミジス 0.818 g (単離収率 81.3%) を淡紅色の固体として得た。

30

【0167】

(実施例4)

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (0.500 g、3.26 mmol、1.0 eq) を MeOH 8.00 mL 中に溶解させ、これに、TFA (63.0 μ L、0.82 mmol、0.25 eq)、その後、MeOH 2.00 mL 中、1,3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼン (0.86 g、3.4 mmol、1.05 eq) を添加した。反応混合物に、タファミジス (50 mg、0.16 mmol、0.05 eq) を添加することによって種添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、60 °C まで加熱し、一晩攪拌した。反応混合物はスラリーになり、これは、実施例1~3で得られたスラリーよりも容易に攪拌された。23時間の時点で、反応混合物の HPLC 分析により、92.36 面積% の所望の生成物が示された。反応混合物を放冷し、濾過した。得られた固体を MeOH (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて (65 °C、約 50 mbar)、所望の生成物 0.831 g (単離収率 82.7%) を淡紅色の固体として得た。

40

【0168】

実施例1~3の反応を1時間、2時間、4時間、7時間および23時間の時点で高速液

50

体クロマトグラフィー（HPLC）とUV検出を使用してモニタリングした。反応混合物 25 mL を試料採取し、DMSO、975 mL で希釈した。

【0169】

反応をモニタリングするために使用したHPLCクロマトグラフィー条件（方法A）は以下の通りである：

カラム：Agilent Zorbax SB-C18、1.8 mm、3.0 × 50 mm；カラム温度：50；移動相A（MPA）：水中0.05%のTFA；移動相B（MPB）：アセトニトリル；

勾配 [時間 (分)、 (%MPA / %MPB)] : 0 (95.0 / 5.0) ; 1 (95.0 / 5.0) ; 9 (0 / 100) ; 11.5 (0 / 100) ; 11.6 (95.0 / 5.0) ; 12.0 (95.0 / 5.0) ;

10

UV検出；注入量：1 mL；データ取得時間：12分、データ取得後2分を伴う。

【0170】

クロマトグラフィーの結果から、TFAによって触媒される反応が、無触媒反応よりもはるかに速く進行し、基本的に4時間後に完了するが、一方、無触媒反応は23時間の時点でも完了していないことが示される（以下の表1参照）。触媒反応にタファミジスを種添加することにより、種添加していない反応混合物よりも容易に攪拌される反応混合物スラリーがもたらされた。

【0171】

【表2】

20

表1:

実施例	1時間の時点 でのタファミ ジスの保持時 間および面 積%	2時間の時点 でのタファミ ジスの保持時 間および面 積%	4時間の時点 でのタファミ ジスの保持時 間および面 積%	7時間の時点 でのタファミ ジスの保持時 間および面 積%	23時間の時点 でのタファミ ジスの保持時 間および面 積%
1	10.4	24.0	37.2	50.5	77.3
2	81.7	85.8	91.3	91.7	92.2
3	85.3	79.0	90.2	90.5	91.3
4	--	--	--	--	92.4

30

【0172】

当該プロセスによって得られた材料を¹H、¹³C NMRおよびLCMSによって分析した。得られた結果から、所望の生成物であるタファミジスが得られたことが示される。

40

【0173】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 13.20 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) 167.07, 162.35, 150.42, 145.05, 135.58, 132.06, 129.47, 129.16, 126.89, 126.23, 120.36, 112.59.

【0174】

当該プロセスによって得られた生成物のSQ-LCMS分析をタファミジス遊離酸の標

50

準試料と比較し、このプロセスの保持時間、観察された分子イオン (m/z 308.10 (M+H)) および生成物の断片化はタファミジス遊離酸のものと一致した。

【0175】

(実施例 5 ~ 23)

種々の溶媒中での、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸 (AHBA) と 1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)ベンゼン (オルトエステル = 「OE」) の、触媒として 0.25 eq の TFA の存在下での反応を以下の一般手順に従って評価した。

【0176】

AHBA (0.100 g、0.653 mmol、1.0 eq) を溶媒 1.50 mL とおおよそ 1 時間にわたって混合し、これに、TFA (12.6 μ L、0.163 mmol、0.25 eq) を添加し、この混合物を 10 分間攪拌した。次いで、溶媒 0.50 mL 中、OE (0.18 g、0.718 mmol、1.1 eq) を AHBA 混合物に添加した。反応混合物を 60 で加熱した。反応混合物を 1 時間、5 時間および 21.5 時間の時点で試料採取し、上記の HPLC 方法 A を使用した HPLC によって分析し、所望の生成物であるタファミジスの面積 % を決定した (以下の表 2 参照)。

【0177】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2:

実施例	溶媒	AHBA 溶液が形 成される か?	OE 溶液が形 成される か?	反応混合物 15分の時点/1時 間の時点で溶液 であるか?	1時間の時 点でのタ ファミジ スの面 積%	5時間の時 点でのタ ファミジ スの面 積%	21.5時間 の時点で のタファ ミジスの 面積%
5	水	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	0.0	23.1	91.4
6	MeOH	はい	はい	いいえ / いいえ	66.3	95.2	95.9
7	EtOH	はい	はい	いいえ / いいえ	96.3	97.4	97.4
8	IPA	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	93.2	93.5	93.2
9	n-BuOH	いいえ	いいえ	はい / いいえ	92.7	94.3	94.8
10	アセトン	はい	はい	いいえ / いいえ	80.6	76.9	72.2
11	MEK	いいえ	はい	いいえ / いいえ	86.0	85.1	85.5
12	THF	はい	はい	はい / はい	81.1	86.9	92.5
13	1,4-ジオ キサン	はい	はい	はい / いいえ	81.3	86.4	86.8
14	MTBE	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	25.3	50.6	69.1
15	アニソ ール	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	75.5	81.7	82.1
16	EtOAc	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	92.1	92.3	92.5
17	クロロホ ルム	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	24.2	36.1	52.1
18	クロロベ ンゼン	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	26.3	44.0	45.9
19	ヘプタン	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	36.7	71.8	82.9
20	シクロヘ キサン	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	7.0	30.2	57.8
21	トルエン	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	28.0	39.5	39.9
22	アセトニ トリル	いいえ	いいえ	いいえ / いいえ	94.4	94.7	95.3
23	1,2-DME	はい	はい	はい / いいえ	56.3	57.4	57.1

10

20

30

40

【0178】

いくつかの溶媒中で反応が迅速に進行することが見いだされた。MeOH、EtOH、IPA、n-BuOH、アセトニトリル、アセトン、MEK、EtOAcおよび1,2-DME中では、反応は、基本的に、1時間未満で完了すると思われた。しかし、EtOH、IPA、n-BuOH、アセトンおよびMEK中での反応実行では不純物が観察された。反応における不純物は、EtOH、IPAまたはn-BuOHが溶媒の場合には、それぞれ3,5-ジクロロ安息香酸の対応するエチル、イソプロピルまたはn-ブチルエステルであり得る。エーテル溶媒であるTHF、1,4-ジオキサンまたはMTBE中では反応がよりゆっくりと進行するが、著しいレベルの不純物は観察されないことが見いだされ

50

た。より極性の小さい溶媒であるアニソール、クロロホルム、クロロベンゼン、ヘプタン、シクロヘキサンおよびトルエン中では、反応ははるかにゆっくりと進行し、これらの反応のそれぞれにおいて、保持時間 6 . 1 分で著しい量の不純物が観察された。1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) ベンゼンは水に不溶性であり、容易に加水分解する可能性があるため、水は理想的な溶媒ではない。

【0179】

(実施例 24 ~ 28)

実施例 24 ~ 28 では、様々な量のオルトエステル、1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼン (1 . 0、1 . 5、2 . 0、5 . 0 または 10 . 0 当量) の、
タファミジスを形成するための反応に対する影響を評価した。

10

【0180】

一般手順

MeOH (4 mL) 中、TFA (0 . 0050 mL、0 . 065 mmol) の溶液に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸、AHBA (0 . 200 g、1 . 31 mmol) を添加し、その後、1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼン (オルトエステル) を添加した。反応混合物を攪拌し、60 で加熱した。反応混合物を 1 時間、2 時間、5 時間および 22 時間 40 分の時点で試料採取し、上記の HPLC 方法 A を使用した HPLC によって分析し、所望の生成物であるタファミジスの面積 % を決定した。全ての反応が迅速に進行し、15 分以内に沈殿物が形成された。反応の進行を、AHBA ピークの消失をモニタリングすることによって追跡した。使用したオルトエステルが多いほど
反応が完了するまでが速かった。1 . 0 eq . のオルトエステルを使用した実施例 24 では完全な完了まで進まず、これは、少量のオルトエステルが反応中に加水分解されて 3, 5 - ジクロロ安息香酸メチルエステルになったことによる可能性が高い。5 . 0 および 10 . 0 eq . のオルトエステルを使用した実施例 27 および 28 の反応混合物は紫色に変わった。所望の生成物であるタファミジスを濾過によって単離し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。実施例 27 および 28 から得られた単離された生成物はわずかに淡紅色であった。

20

【0181】

(実施例 24)

使用した 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼンの量は 0 . 260
mL、1 . 31 mmol、1 . 0 eq であった。

30

【0182】

(実施例 25)

使用した 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼンの量は 0 . 390
mL、1 . 96 mmol、1 . 5 eq であった。

【0183】

(実施例 26)

使用した 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼンの量は 0 . 521
mL、2 . 61 mmol、2 . 0 eq であった。

【0184】

(実施例 27)

使用した 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼンの量は 1 . 30 m
L、6 . 52 mmol、5 . 0 eq であった。

40

【0185】

(実施例 28)

使用した 1, 3 - ジクロロ - 5 - (トリメトキシメチル) - ベンゼンの量は 2 . 60 m
L、13 . 1 mmol、10 . 0 eq であった。

【0186】

実施例 24 ~ 28 の結果を以下の表 3 に提示する。

【0187】

50

【表 4】

表 3:

実施例番号	オルトエステル(eq.)	単離されたタファミジスの質量(g)	単離収率(%)
24	1.0	0.320	79.6
25	1.5	0.361	89.7
26	2.0	0.378	94.0
27	5.0	0.367	91.3
28	10.0	0.367	91.3

10

【0188】

(実施例 29 ~ 33)

実施例 29 ~ 33 は、様々な量 (AHBA に対して 5、10、25、50 および 100 mol%) のトリフルオロ酢酸 (TFA) の、AHBA と 1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)-ベンゼンの反応に対する影響を決定するために実施した。

20

【0189】

一般手順: MeOH (50 mL) 中、TFA (1.263 mL) のストック溶液を調製した。MeOH を AHBA (1.31 mmol) 0.200 g に添加し、その後、MeOH 中 TFA のストック溶液を添加して、総体積 4.0 mL を得た。この溶液に、1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)ベンゼン (0.286 mL、1.44 mmol、1.10 eq.) を添加した。反応混合物を 60 °C まで加熱し、この温度で一晩保持した。反応混合物を 0.5 時間、1.0 時間、2.0 時間、5.0 時間および 21.25 時間の時点で試料採取し、HPLC 方法 A によって分析し、所望の生成物であるタファミジスの面積% を決定した (以下の表 4 参照)。

【0190】

30

40

50

【表 5】

表 4:

実施例番号	AHBAに添加したMeOHの最初の体積(mL)	添加したTFAストック溶液の体積(mL)	0.5時間の時点でタファミジスの面積%	1.0時間の時点でタファミジスの面積%	2.0時間の時点でタファミジスの面積%	5.0時間の時点でタファミジスの面積%	21.25時間の時点でタファミジスの面積%
29	3.80	0.20 (5 mol%)	27.3	40.9	75.8	78.6	92.3
30	3.60	0.40 (10 mol%)	39.5	55.9	75.3	85.8	90.8
31	3.00	1.00 (25 mol%)	60.7	52.1	77.0	78.4	87.4
32	2.00	2.00 (50 mol%)	61.5	63.2	66.0	73.7	77.8
33	0.00	4.00 (100 mol%)	43.6	50.6	50.7	59.3	77.3

10

20

【0191】

実施例29～33の反応は迅速に進行し、反応混合物が加温されている間沈殿物が形成され、最終的に、攪拌できないスラリーになった反応混合物を得た。実施例29および30の反応は、最初は実施例31～33よりも遅い速度で進行したが、基本的に完了まで進んだ。一方、実施例31～33の反応は、最初は実施例29～30よりも反応速度が速かったが、実施例31～33の全てで、21.25時間の時点で未反応のAHBAが存在した。

30

【0192】

(実施例34～46)

実施例34～46は、酸なし、10mol%もしくは25mol%の異なる酸(AHBAに対して)または0.75、1.00もしくは1.25当量のトリエチルアミンのいずれかの、AHBAと1,3-ジクロロ-5-(トリメトキシメチル)-ベンゼンの反応に対する影響を決定するために実施した。

40

【0193】

一般手順: AHBA 150 mg (0.979 mmol, 1.0 eq) に MeOH 2.50 mL を添加した。これに、酸を添加しなかったか、10 mol% の酸、25 mol% の酸、または 0.75、1.00 もしくは 1.25 当量の TEA (実施例について以下を参照されたい) を添加した。これに、MeOH 0.50 mL 中、1,3-ジクロロ-5-トリメトキシメチルベンゼン (0.246 g, 0.980 mmol, 1.00 当量) を添加した。実施例34～43の反応は室温で攪拌し、実施例44～47の反応は室温で6時間攪拌し、次いで60℃で一晩加熱した。反応混合物を1時間、6時間の時点で、表5に示されている通り試料採取し、HPLC方法Aによって分析し、所望の生成物であるタファミ

50

ジスの面積%を決定した(以下の表5参照)。実施例34~39および42~43からの反応混合物を24.25時間後に濾過し、固体をMeOH(3mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて(65℃、約50mbar)、タファミジスを淡紅色の固体として得た(収率は表5に提示されている)。

【0194】

(実施例34)

酸: TFA 0.0075 mL、0.098 mmol、10 mol%。

【0195】

(実施例35)

酸: TFA 0.0188 mL、0.246 mmol、25 mol%。

10

【0196】

(実施例36)

酸: 水中HCl (12.2 M) 0.0080 mL、0.098 mmol、10 mol%

。

【0197】

(実施例37)

酸: 水中HCl (12.2 M) 0.0201 mL、0.245 mmol、25 mol%

。

【0198】

(実施例38)

酸: MeOH中HCl (1.0 M) 0.098 mL、0.098 mmol、10 mol%。

20

【0199】

(実施例39)

酸: MeOH中HCl (1.0 M) 0.24 mL、0.24 mmol、25 mol%。

【0200】

(実施例40)

酸: AcOH 0.0056 mL、0.098 mmol、10 mol%。

【0201】

(実施例41)

酸: AcOH 0.0140 mL、0.244 mmol、25 mol%。

30

【0202】

(実施例42)

酸: MsOH 0.0064 mL、0.098 mmol、10 mol%。

【0203】

(実施例43)

酸: MsOH 0.0161 mL、0.246 mmol、25 mol%。

【0204】

(実施例44)

塩基: TEA、0.102 mL、0.732 mmol、75 mol%。

40

【0205】

(実施例45)

塩基: TEA、0.137 mL、0.983 mmol、100 mol%。

【0206】

(実施例46)

塩基: TEA、0.171 mL、1.23 mmol、125 mol%。

【0207】

(実施例47)

酸も塩基も添加せず。

【0208】

50

【表 6】

表 5:

実施例	1時間の時点での タファミジスの面 積%	6時間の時点での タファミジスの面 積%	示されている時間の時 点でのタファミジスの 面積%	タファミジス の収量
34	5.0	23.6	23 時間の時点で 52.6	0.076 g
35	9.7	39.8	23 時間の時点で 72.6	0.139 g
36	4.1	20.8	23 時間の時点で 46.5	0.069 g
37	9.2	32.7	23 時間の時点で 62.1	0.111 g
38	3.1	16.1	23 時間の時点で 39.9	0.055 g
39	5.1	24.3	23 時間の時点で 51.7	0.082 g
40	なし	なし	23 時間の時点で 4.5 30 時間の時点で 5.7 47 時間の時点で 8.8	--
41	なし	なし	23 時間の時点で 5.5 30 時間の時点で 7.2 47 時間の時点で 10.9	--
42	4.5	22.4	23 時間の時点で 48.5	0.077 g
43	9.4	35.2	23 時間の時点で 64.5	0.124 g
44	なし	なし	16 時間の時点で 7.7 23 時間の時点で 10.9 40 時間の時点で 17.8	--
45	なし	なし	16 時間の時点で 4.7 23 時間の時点で 6.6 40 時間の時点で 10.8	--
46	なし	なし	16 時間の時点で 3.1 23 時間の時点で 4.4 40 時間の時点で 7.1	--
47	なし	なし	23 時間の時点で 3.7 30 時間の時点で 5.0 47 時間の時点で 7.7	--

10

20

30

40

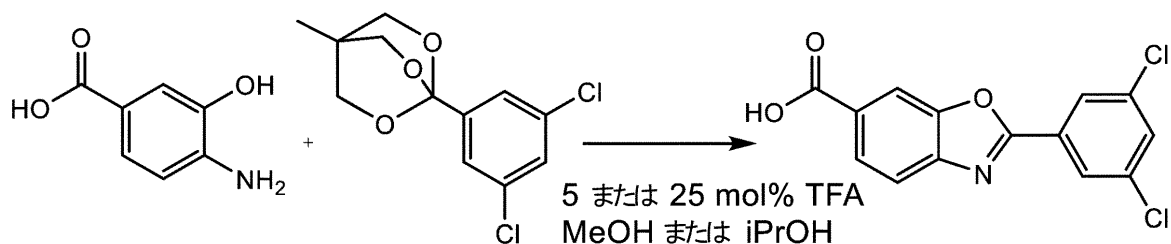
【 0 2 0 9 】

(実施例 4 8 ~ 5 1)

【 0 2 1 0 】

50

【化 2 7】



【0 2 1 1】

10

手順：MeOH (50 mL) 中、TFA (316.25 μ L) の溶液および IPA (50 mL) 中、TFA (316.25 μ L) の溶液を調製した。実施例 48 では、MeOH 3.20 mL を AHBA (0.200 g、1.31 mmol、1.0 eq.) に添加し、その後、上で調製した MeOH 中、TFA 0.80 mL 溶液 (0.065 mmol、5 mol%) を添加した。実施例 49 では、MeOH 中、TFA 4.0 mL 溶液 (0.327 mmol、25 mol%) を AHBA (0.200 g、1.31 mmol、1.0 eq.) に添加した。実施例 50 では、IPA 3.20 mL を AHBA (0.200 g、1.31 mmol、1.0 eq.) に添加し、その後、上で調製した IPA 中、TFA 0.80 mL 溶液 (0.065 mmol、5 mol%) を添加した。実施例 51 では、IPA 中、TFA 4.0 mL 溶液 (0.327 mmol、25 mol%) を AHBA (0.200 g、1.31 mmol、1.0 eq.) に添加した。実施例 48 ~ 51 の混合物のそれぞれに、環状オルトエステル、1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン (0.395 g、1.44 mmol、1.10 eq.) を添加した。反応混合物を 60 で加熱し、1 時間、2 時間、4 時間および 19.75 時間の時点で試料採取し、タファミジスの面積% を HPLC によって決定した (以下の表 6 参照)。実施例 51 では、反応混合物を濾過し、固体を IPA (4 mL) で洗浄し、真空オーブン (65、約 50 mbar) 内で一晩乾燥させて、所望の生成物であるタファミジス (0.298 g、収率 74.1%) をわずかに淡紅色の固体として得た。この反応から得られた固体の ^1H NMR および HPLC はタファミジスのものと一致した。

20

30

【0 2 1 2】

【表 7】

表 6:

実施例	溶媒	TFA の mol%	1 時間の時点でのタファミジスの面積%	2 時間の時点でのタファミジスの面積%	4 時間の時点でのタファミジスの面積%	19.75 時間の時点でのタファミジスの面積%
48	MeOH	5 mol%	14.7	22.0	33.7	63.7
49	MeOH	25 mol%	33.1	44.8	57.0	72.7
50	IPA	5 mol%	39.6	52.7	65.6	85.5
51	IPA	25 mol%	65.2	74.7	82.1	88.5

40

【0 2 1 3】

IPA 中での反応は MeOH 中での反応よりも迅速に進行し、IPA 中での反応は 19

50

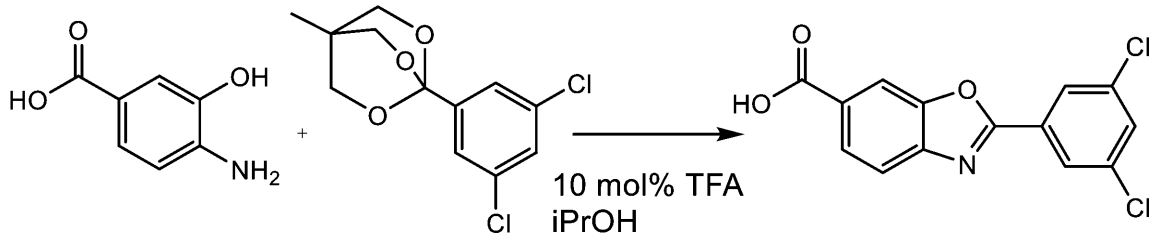
． 75 時間の時点で完了に近づいた。

【 0 2 1 4 】

(実施例 5 2)

【 0 2 1 5 】

【 化 2 8 】



10

【 0 2 1 6 】

20 の IPA 8 mL に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (401 mg、2.62 mmol) および 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (795 mg、2.89 mmol) を攪拌しながら添加し、その後、TFA (30 μL、0.388 mmol) を添加した。反応混合物を 85 まで加熱し、その温度で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を 20 まで冷却し、20 で 2 時間にわたってパッチ式で粒状にした。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用した IPA ですすいだ (2 × 4 mL)。得られた淡紅色の固体を真空下 (50 mbar)、60 で 12 時間乾燥させて、タファミジスを得た (637 mg、2.068 mmol、収率 79%)。標準物質と比較した ¹H NMR、LC - MS および LC - MS / MS を得、それが所望の生成物であるタファミジスと一致した。反応の完了をモニタリングするために使用した LC - MS により、単離前のタファミジスのピーク面積 76.7% が示された。

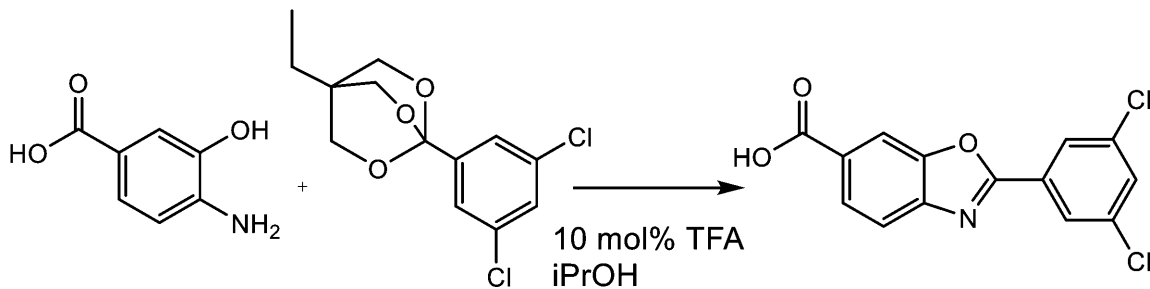
20

【 0 2 1 7 】

(実施例 5 3)

【 0 2 1 8 】

【 化 2 9 】



30

【 0 2 1 9 】

20 の IPA 8 mL に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (402 mg、2.62 mmol) および 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (832 mg、2.88 mmol) を攪拌しながら添加し、その後、TFA (30 μL、0.388 mmol) を添加した。反応混合物を 85 まで加熱し、その温度で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を 20 まで冷却し、20 で 2 時間にわたってパッチ式で粒状にした。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用した IPA ですすいだ (2 × 4 mL)。得られた淡紅色の固体を真空下 (50 mbar)、60 で 12 時間乾燥させて、タファミジスを得た (564 mg、1.83 mmol、収率 69.9%)。標準物質と比較した ¹H NMR、LC - MS および LC - MS / MS は所望の生成物であるタファミジスと一致した。反応の

40

50

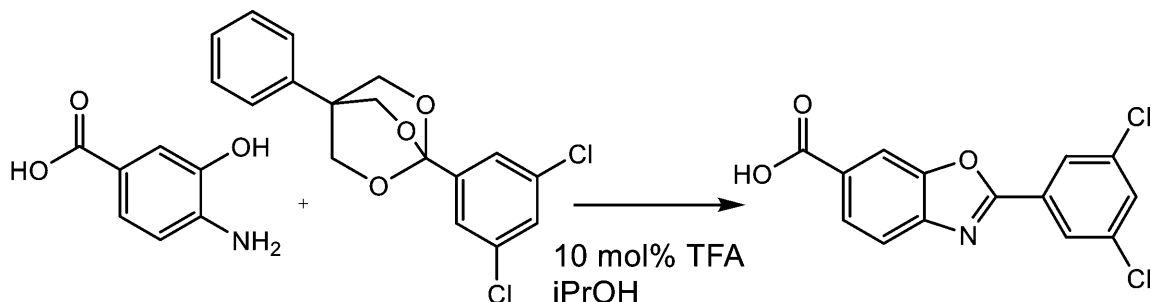
完了をモニタリングするために使用した LC - MS により、単離前のタファミジスのピーク面積 65.4% が示された。

【0220】

(実施例 54)

【0221】

【化30】



10

【0222】

20 の IPA 8 mL に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (405 mg、2.65 mmol) および 1 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - 2,6,7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン (974 mg、2.89 mmol) を攪拌しながら添加し、その後、TFA (30 μL、0.388 mmol) を添加した。反応混合物を 85 °C まで加熱し、その温度で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を 20 °C まで冷却し、20 °C で 2 時間にわたってバッチ式で粒状にした。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用した IPA ですすいだ (2 × 4 mL)。得られた淡紅色の固体を真空下 (50 mbar)、60 °C で 12 時間乾燥させて、タファミジスを得た (591 mg、1.92 mmol、収率 72.5%)。標準物質と比較した ¹H NMR、LC - MS および LC - MS / MS は所望の生成物であるタファミジスと一致した。反応の完了をモニタリングするために使用した LC - MS により、単離前のタファミジスのピーク面積 65.5% が示された。

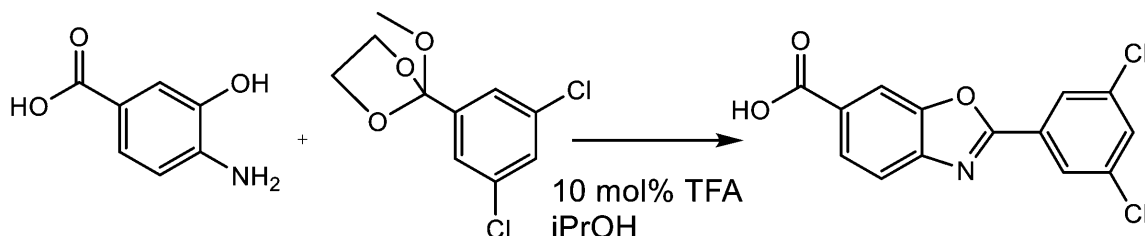
20

【0223】

(実施例 55)

【0224】

【化31】



40

【0225】

20 の IPA 8 mL に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (402 mg、2.62 mmol) および 2 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 1,3 - ジオキサソラン (735 mg、2.95 mmol) を攪拌しながら添加し、その後、TFA (30 μL、0.388 mmol) を添加した。反応混合物を 85 °C まで加熱し、その温度で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を 20 °C まで冷却し、20 °C で 2 時間にわたってバッチ式で粒状にした。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用した IPA ですすいだ (2 × 4 mL)。得られた淡紅色の固体を真空下 (50 mbar)、60 °C で 12 時間乾燥させて、タファミジスを得た (701 mg、2.28 mmol、収率 86.7%)。標準物質と比較した ¹H NMR、LC - MS および LC - MS / MS

50

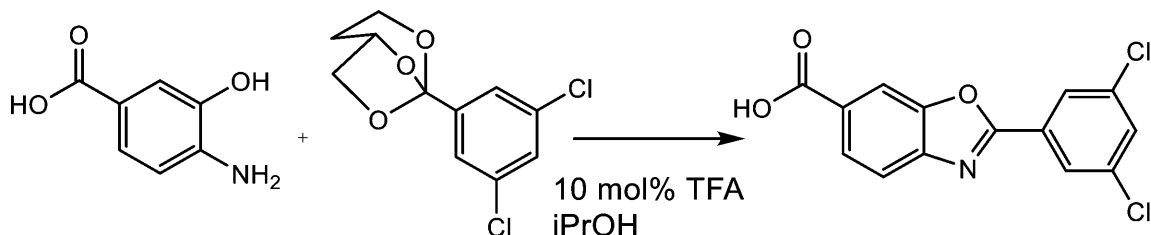
は所望の生成物であるタファミジスと一致した。反応の完了をモニタリングするために使用した LC - MS により、単離前のタファミジスのピーク面積 88.9% が示された。

【0226】

(実施例 56)

【0227】

【化32】



【0228】

20 の IPA 8 mL に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (402 mg、2.65 mmol) および 1 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 2,7,8 - トリオキサビシクロ [3.2.1] オクタン (761 mg、2.91 mmol) を攪拌しながら添加し、その後、TFA (30 μL、0.388 mmol) を添加した。反応混合物を 85 °C まで加熱し、その温度で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を 20 °C まで冷却し、20 °C で 2 時間にわたってバッチ式で粒状にした。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用した IPA ですすいだ (2 × 4 mL)。得られた淡紅色の固体を真空下 (50 mbar)、60 °C で 12 時間乾燥させて、タファミジスを得た (679 mg、2.20 mmol、収率 84.0%)。標準物質と比較した ¹H NMR、LC - MS および LC - MS / MS は所望の生成物であるタファミジスと一致した。反応の完了をモニタリングするために使用した LC - MS により、単離前のタファミジスのピーク面積 78.5% が示された。

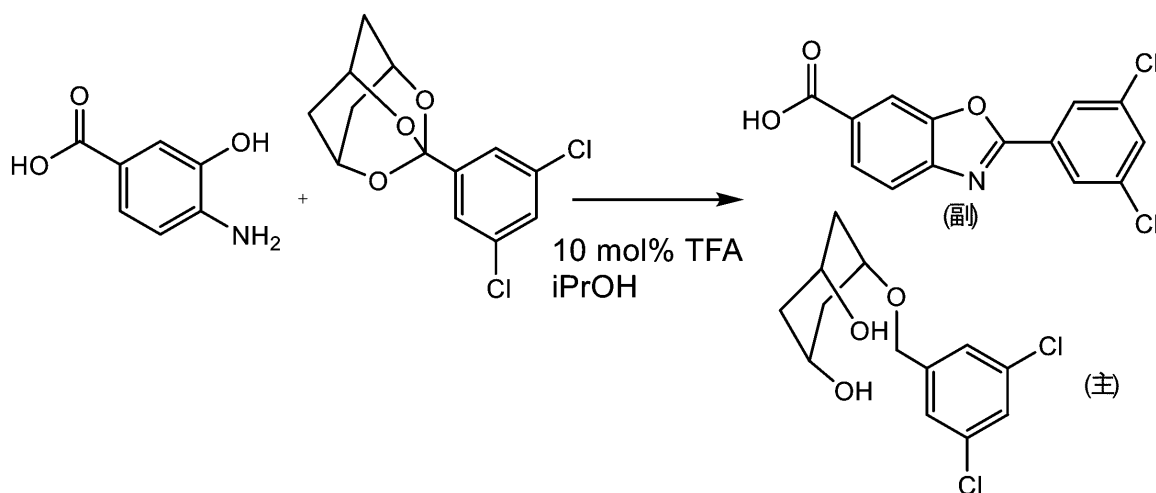
20

【0229】

(実施例 57)

【0230】

【化33】



【0231】

20 の IPA 8 mL に、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (400 mg、2.61 mmol) および 3 - (3,5 - ジクロロフェニル) - 2,4,10 - トリオキサアダマンタン (842 mg、2.93 mmol) を攪拌しながら添加し、その後、TFA (3

50

0 μ L、0.388 mmol)を添加した。反応混合物を85 $^{\circ}$ Cまで加熱し、その温度で12時間攪拌した。次いで、混合物を20 $^{\circ}$ Cまで冷却し、20 $^{\circ}$ Cで2時間にわたってバッチ式で粒状にした。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用したIPAですすいだ(2 \times 4 mL)。得られた固体を真空下(50 mbar)、60 $^{\circ}$ Cで12時間乾燥させて、固体を得た(692 mg)。この固体の 1 H NMRおよびLC-MSによる分析から、これが主に、主成分として上記の開環した3-(3,5-ジクロロフェニル)-2,4,10-トリオキサアダマンタンであることが示され、LC-MS/MS分析により、所望の生成物であるタファミジスが副成分として存在することが示された。おそらく、出発3-(3,5-ジクロロフェニル)-2,4,10-トリオキサアダマンタンの環ひずみの結果、タファミジスの形成を導く反応に好都合であるこの材料の加水分解が生じる。

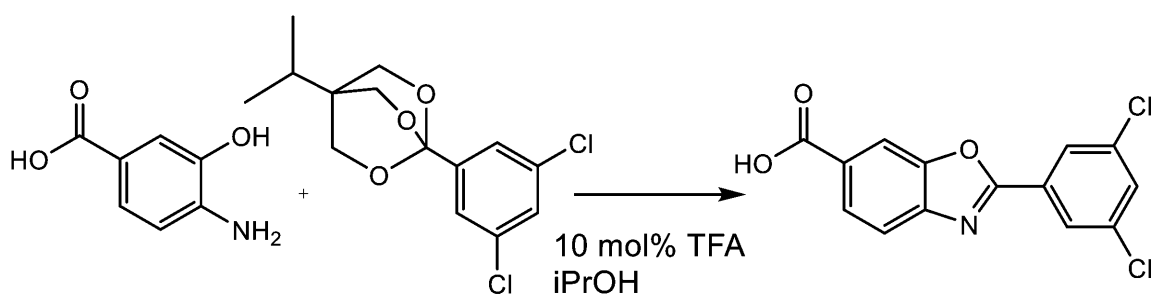
10

【0232】

(実施例58)

【0233】

【化34】



20

【0234】

20 $^{\circ}$ CのIPA 8 mLに、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸(402 mg、2.62 mmol)および1-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソプロピル-2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン(2.88 mmol)を攪拌しながら添加し、その後、TFA(30 μ L、0.388 mmol)を添加する。反応混合物を85 $^{\circ}$ Cまで加熱し、その温度で12時間攪拌する。混合物を20 $^{\circ}$ Cまで冷却し、20 $^{\circ}$ Cで2時間にわたってバッチ式で粒状にする。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用するIPAですすぐ(2 \times 4 mL)。得られた固体を真空下(50 mbar)、60 $^{\circ}$ Cで12時間乾燥させて、タファミジスを得る。 1 H NMR、LC-MSおよびLC-MS/MSをタファミジス標準試料と比較する。

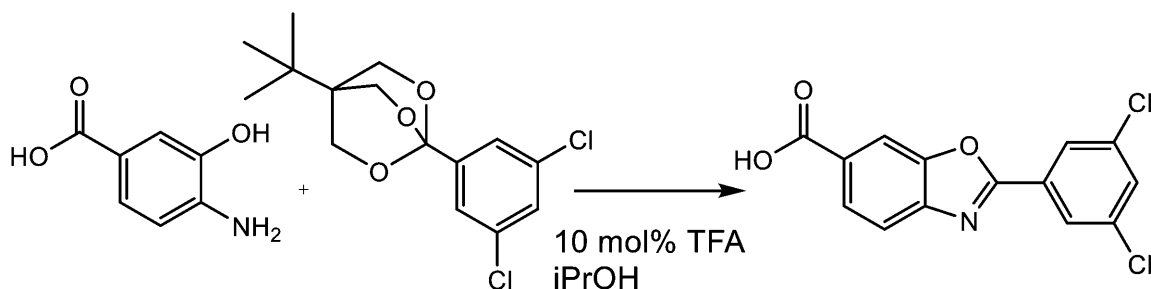
30

【0235】

(実施例59)

【0236】

【化35】



40

【0237】

20 $^{\circ}$ CのIPA 8 mLに、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸(402 mg、2.62 mmol)および4-(tert-ブチル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-2

50

、6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタン(2.88mmol)を攪拌しながら添加し、その後、TFA(30μL、0.388mmol)を添加する。反応混合物を85℃まで加熱し、その温度で12時間攪拌する。混合物を20℃まで冷却し、20℃で2時間にわたってバッチ式で粒状にする。得られた固体を濾過によって収集し、反応容器を洗浄するために使用するIPAですすぐ(2×4mL)。得られた固体を真空下(50mbar)、60℃で12時間乾燥させて、タファミジスを得る。1H NMR、LC-MSおよびLC-MS/MSをタファミジス標準試料と比較する。

【図面】

【図1】

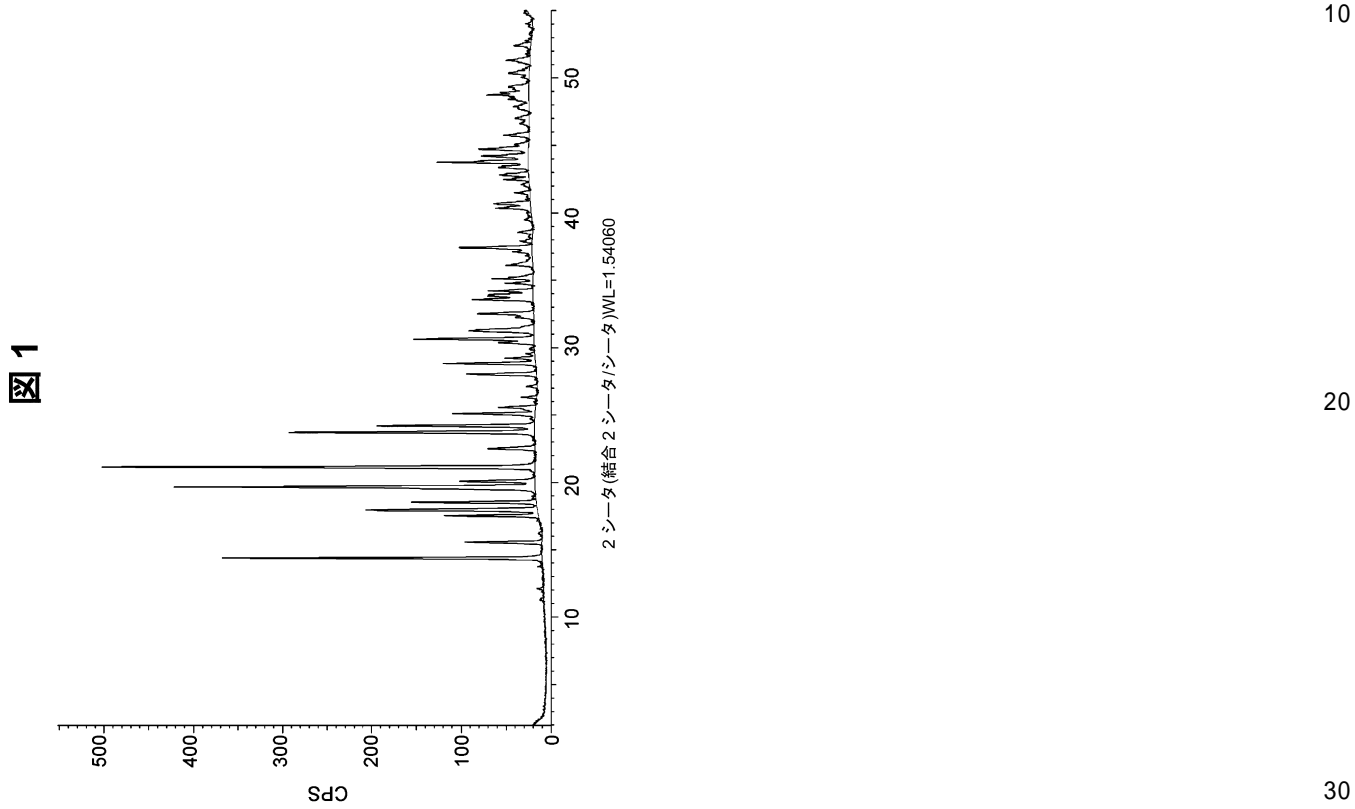


図 1

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/062040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D263/57 C07C43/32 C07D317/34 C07D493/18 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 C07C		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2004/056315 A2 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; KELLY JEFFREY W [US] ET AL.) 8 July 2004 (2004-07-08) abstract * scheme 1 *; page 82 * preparation of compound 19 *; pages 92-93 ----- -/--	1-57 58-60
<input checked="" 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 8 February 2021		Date of mailing of the international search report 16/02/2021
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 Dunet, Guillaume

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 4

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/IB2020/062040

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHI YAJIE ET AL: "Iridium-catalyzed intramolecular CN and CO/S cross-coupling reactions: Preparation of benzoazole derivatives", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 60, no. 40, 26 August 2019 (2019-08-26), XP085829588, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2019.151082 [retrieved on 2019-08-26]	1-57
A	* scheme 4 *; page 7	58-60
Y	WO 2013/168014 A1 (KANDULA MAHESH [IN]) 14 November 2013 (2013-11-14) abstract	1-57
A	* scheme 1 *; page 35 pages 36-37; compounds 3-5	58-60
X	YONG ZHANG ET AL: "Iodine Promoted One-Pot Synthesis of 2-Aryl Benzoxazoles from Amidoximes via Oxidative Cyclization and Ring Contraction", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2019, no. 45, 21 November 2019 (2019-11-21), pages 7506-7510, XP055766914, DE ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/ejoc.201901468	1-57
A	* scheme 3 *; page 7508	58-60
Y	FRANCESCO FERLIN ET AL: "Continuous flow/waste-minimized synthesis of benzoxazoles catalysed by heterogeneous manganese systems", GREEN CHEMISTRY, vol. 21, no. 19, 30 September 2019 (2019-09-30), pages 5298-5305, XP055714306, ISSN: 1463-9262, DOI: 10.1039/C9GC01641D	1-57
A	* scheme 5 *; page 5302	58-60
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 4

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/062040

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAKUYA YAMAMOTO ET AL: "Nickel-Catalyzed C-H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 17, no. 36, 29 August 2011 (2011-08-29), pages 10113-10122, XP055023323, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201101091	1-57
A	* scheme 9 *; page 10120	58-60
Y	KUN-MING LIU ET AL: "Room-temperature cobalt-catalyzed arylation of aromatic acids: overriding the ortho-selectivity via the oxidative assembly of carboxylate and aryl titanate reagents using oxygen", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 14, no. 5, January 2016 (2016-01), pages 1593-1598, XP055766918, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/C5OB02496J	1-57
A	* scheme 3 *; page 1596	58-60
Y	TIM H M JONCKERS ET AL: "Benzoxazole and benzothiazole amides as novel pharmacokinetic enhancers of HIV protease inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 22, no. 15, 10 June 2012 (2012-06-10), pages 4998-5002, XP028428272, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.06.022 [retrieved on 2012-06-16]	1-57
A	page 5000; table 1; compounds C11-C14 * scheme 2 *; page 5001	58-60
Y	GULLUZAR BASTUG ET AL: "Functionalized Orthoesters as Powerful Building Blocks for the Efficient Preparation of Heteroaromatic Bicycles", ORGANIC LETTERS, vol. 14, no. 13, 6 July 2012 (2012-07-06), pages 3502-3505, XP55766641, US	1-57
A	ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1301472a abstract * schemes 1 and 2 *; page 3503; table 1 page 3504; tables 2, 3	58-60
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 4

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/062040

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	<p>KANOH S ED - GENNA DOUGLAS T ET AL: "Isomerization of cyclic ethers having a carbonyl functional group: new entries into different heterocyclic compounds", TETRAHEDRON, ELSEVIER SIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 35, 26 August 2002 (2002-08-26), pages 7049-7064, XP004378033, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00701-9 * scheme 5 and 6 *; page 7052 * preparation of compounds 4a-4j *; page 7058 - page 7059</p> <p>-----</p>	58-60	10
Y	<p>WO 2016/038500 A1 (PFIZER [US]) 17 March 2016 (2016-03-17)</p>	1-57	
A	<p>abstract examples 1-5 claims 1-18</p> <p>-----</p>	58-60	20
Y	<p>EP 3 453 703 A1 (CRYSTAL PHARMATECH CO LTD [CN]) 13 March 2019 (2019-03-13)</p>	1-57	
A	<p>abstract examples 1-6 claims 1-8</p> <p>-----</p>	58-60	30
			40

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/062040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004056315	A2	08-07-2004	AT 405840 T 15-09-2008
			AT 524741 T 15-09-2011
			AU 2003303196 A1 14-07-2004
			AU 2010201263 A1 22-04-2010
			BR 0317463 A 16-11-2005
			CA 2510455 A1 08-07-2004
			CA 2800237 A1 08-07-2004
			CN 1747965 A 15-03-2006
			CN 101413143 A 22-04-2009
			CY 1108467 T1 09-04-2014
			DE 122012000007 I1 12-04-2012
			DK 1587821 T3 10-11-2008
			DK 1988397 T3 12-12-2011
			EP 1587821 A2 26-10-2005
			EP 1988397 A1 05-11-2008
			EP 2325651 A2 25-05-2011
			ES 2312857 T3 01-03-2009
			ES 2373639 T3 07-02-2012
			ES 2524803 T3 12-12-2014
			JP 4665076 B2 06-04-2011
			JP 5756151 B2 29-07-2015
			JP 2006511612 A 06-04-2006
			JP 2010270134 A 02-12-2010
			JP 2013256521 A 26-12-2013
			KR 20050090410 A 13-09-2005
			LU 91935 I2 26-03-2012
			PT 1587821 E 23-09-2008
			PT 1988397 E 02-12-2011
			SI 1587821 T1 28-02-2009
			US 2004152140 A1 05-08-2004
			US 2006057644 A1 16-03-2006
			US 2007078186 A1 05-04-2007
			US 2010120919 A1 13-05-2010
			US 2012065237 A1 15-03-2012
US 2014134753 A1 15-05-2014			
WO 2004056315 A2 08-07-2004			

WO 2013168014	A1	14-11-2013	US 2015126567 A1 07-05-2015
			WO 2013168014 A1 14-11-2013

WO 2016038500	A1	17-03-2016	AU 2015313875 A1 02-03-2017
			BR 112017003421 A2 28-11-2017
			CA 2903194 A1 08-03-2016
			CN 106715405 A 24-05-2017
			EP 3191461 A1 19-07-2017
			JP 2016065042 A 28-04-2016
			JP 2020055832 A 09-04-2020
			KR 20170040314 A 12-04-2017
			RU 2017107235 A 11-10-2018
			SG 11201700958Y A 30-03-2017
			TW 201613880 A 16-04-2016
			US 9770441 B1 26-09-2017
			WO 2016038500 A1 17-03-2016

EP 3453703	A1	13-03-2019	CA 3023188 A1 09-11-2017
			CN 107344927 A 14-11-2017
			CN 109153656 A 04-01-2019
			EP 3453703 A1 13-03-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/062040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 6649511 B2	19-02-2020
		JP 2019514959 A	06-06-2019
		US 2019119226 A1	25-04-2019
		WO 2017190682 A1	09-11-2017

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 9/00 (2006.01)
C 0 7 C 43/32 (2006.01)
C 0 7 B 61/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/423
 A 6 1 P 9/00
 C 0 7 C 43/32
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

テーマコード (参考)

,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,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
 W

アイルランド国 カウンティ・コーク リンガスキディー ファイザー アイルランド ファーマシ
 ューティカルズ内

(72)発明者 パドレイ メアリー オニール

アイルランド国 カウンティ・コーク リンガスキディー ファイザー アイルランド ファーマシ
 ューティカルズ内

F ターム (参考) 4C071 AA03 AA07 BB01 BB05 CC13 EE04 EE06 FF16 GG01 GG02
 JJ01 KK01 LL01
 4C086 AA04 BC70 MA01 MA04 NA20 ZA36
 4H006 AA01 AA03 AB84 GP03 GP22
 4H039 CA42 CL25