

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-523337

(P2015-523337A)

(43) 公表日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 405/04	(2006.01)	C 07 D 405/04	4 C 05 7
C07H 15/203	(2006.01)	C 07 H 15/203	4 C 06 3
C07H 19/06	(2006.01)	C 07 H 19/06	4 C 08 6
C07F 7/08	(2006.01)	C 07 F 7/08	4 H 04 9
A61K 31/513	(2006.01)	A 61 K 31/513	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

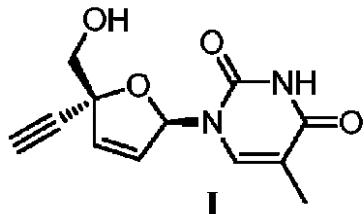
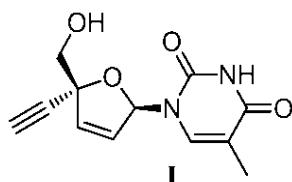
(21) 出願番号	特願2015-514142 (P2015-514142)	(71) 出願人	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン パニー
(86) (22) 出願日	平成25年5月22日 (2013.5.22)		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y
(85) 翻訳文提出日	平成26年12月3日 (2014.12.3)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015 4 ニューヨーク パーク アベニュー 345
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/042150	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(87) 國際公開番号	W02013/177243	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(87) 國際公開日	平成25年11月28日 (2013.11.28)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(31) 優先権主張番号	61/650,553		
(32) 優先日	平成24年5月23日 (2012.5.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

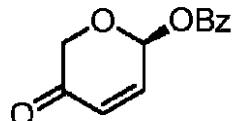
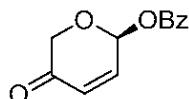
(54) 【発明の名称】 フェスチナビルを製造するためのスルフィリミンおよびスルホキシド方法

(57) 【要約】

式 I の化合物



の製造方法は、スルフィリミンおよび後のスルホキシド
製造ステップとともに、出発化合物



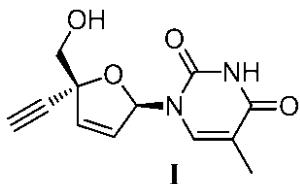
を用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

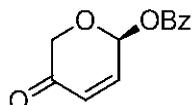


10

の化合物の製造方法であって、

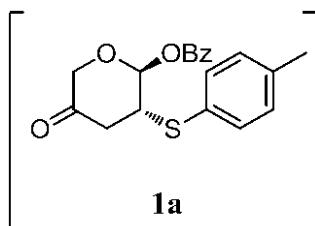
(1a) 出発化合物

【化 2】



を、p-チオクレゾールおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)と接触させて、化合物1a

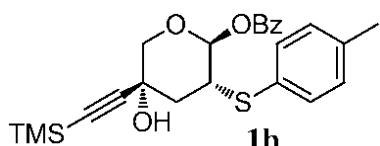
【化 3】



20

を生成し；次いで

(1b) 化合物1aを、トリメチルシリル化(TMS)試薬TMS-Li-アセチリドと溶液中で接触させて、化合物1b

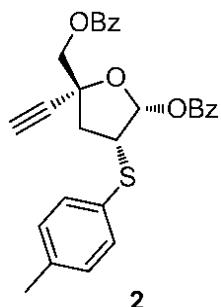


30

を生成し；次いで

(2) 化合物1bを、アセトニトリル(MeCN)中でHCl水溶液と接触させ、続いて安息香酸無水物および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)と反応させ、続いてジメチルホルムアミド(DMF)中でK3PO4溶液と反応させて、化合物2

【化 4】

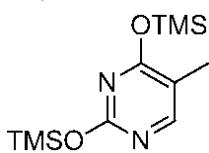


40

を生成し；次いで

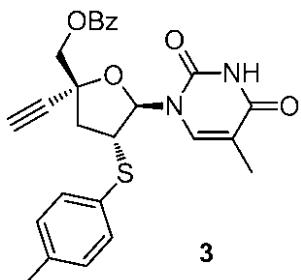
(3) 化合物2を、化合物N,N-ビス-TMS-チミン

【化 5】



と接触させて、化合物 3

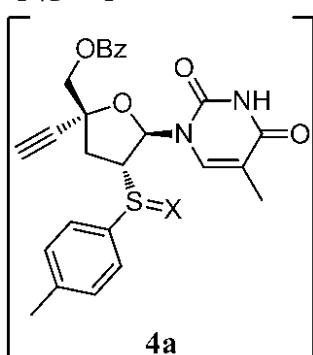
【化 6】



を生成し；次いで

(4a) 化合物3を、クロラミンTまたはフェニルヨウ素(ビス)トリフルオロアセテート(PIFA)と接触させて、化合物4a

【化7】

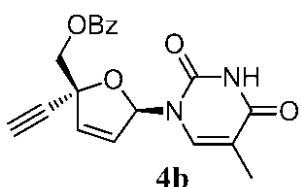


「式中、 $X = 0$ または N である」

を生成し、次いで

(4b) 化合物4aを、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはn-ブチルアルコール(n-BuOH)と接触させ、加熱して、化合物4b

【化 8】



を生成し；次いで

(5) 化合物4bを、1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン(DBU)およびMeOH、またはTHF中でNaOHと接触させて、安息香酸エステル加水分解を行い、式Iの化合物を生成することを特徴とする方法。

【請求項2】

ステップ(5)からの式Iの化合物を結晶化することをさらに特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記結晶化が、EtOH / ヘプタン、またはトルエン中でテトラヒドロフラン (THF) を用いて行われるものである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ(1a)中の溶媒が、トルエンである、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ(1b)中の溶液が、THFの冷溶液である、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記溶液が、約-40～-60の温度である、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記化合物2が、トルエンおよびヘプタンの混合液から結晶化されるものである、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ(3)中のN,N-ビス-TMS-チミンが、アセトニトリル中のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(TMSOTf)溶液中である、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記クロラミンTが、アセトニトリル溶液中である、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記PIFAが、DMFおよび水溶液中である、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ(5)において、前記NaOHが、THF水溶液中である、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ(2)において、前記アセトニトリル中のHClが、トルエン中のジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL-H)と置換されている、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

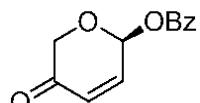
ステップ(2)において、前記アセトニトリル中のHClが、有機溶剤および水中のリバーゼMYと置換されている、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

化合物1bの製造方法であって、

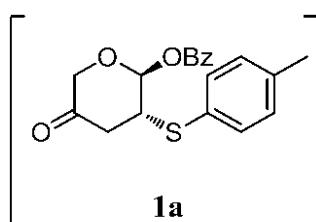
(1a)出発化合物

【化9】



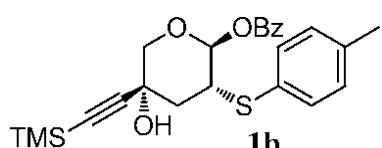
を、p-チオクレゾールおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)と接触させて、化合物1a

【化10】



を生成し；次いで

(1b)化合物1aを、トリメチルシリル化(TMS)試薬TMS-Li-アセチリドと溶液中で接触させて、化合物1b



10

20

30

40

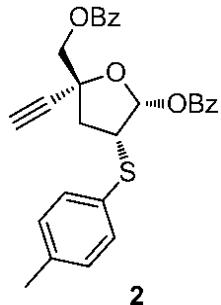
50

を生成することを特徴とする方法。

【請求項 1 5】

化合物 2 の製造方法であって、化合物 1 b を、アセトニトリル (M e C N) 中で H C l 水溶液と接触させ、続いて安息香酸無水物および 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) と反応させ、続いてジメチルホルムアミド (D M F) 中で K₃ P O₄ 溶液と反応させて、化合物 2

【化 1 1】



10

を生成することを特徴とする方法。

【請求項 1 6】

化合物 3 の製造方法であって、

化合物 2 を、化合物 N , N - ビス - T M S - チミン

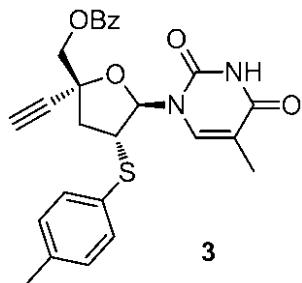
20

【化 1 2】



と接触させて、化合物 3

【化 1 3】



30

を生成することを特徴とする方法。

【請求項 1 7】

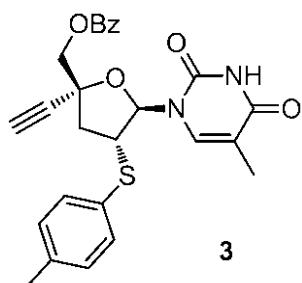
化合物 4 b の製造方法。

【請求項 1 8】

化合物 3

40

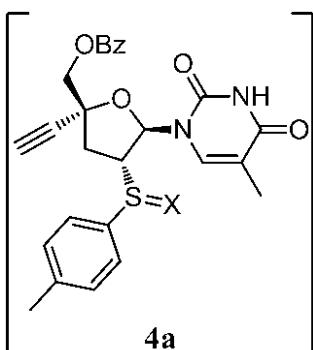
【化 1 4】



を、アセトニトリル中でクロラミン T と接触させて、化合物 4 a

50

【化15】



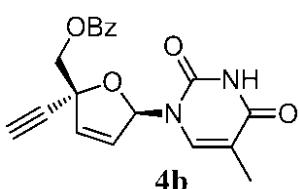
10

[式中、X = NTである]

を生成し；次いで

(4b) 化合物4aを、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはn-ブチルアルコール(n-BuOH)と接触させ、加熱して、化合物4b

【化16】



20

を生成することを特徴とする方法。

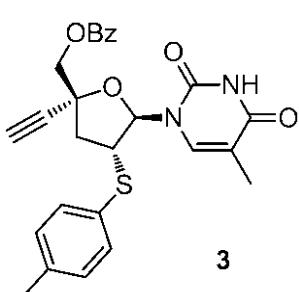
【請求項19】

化合物4bの製造方法。

【請求項20】

化合物3

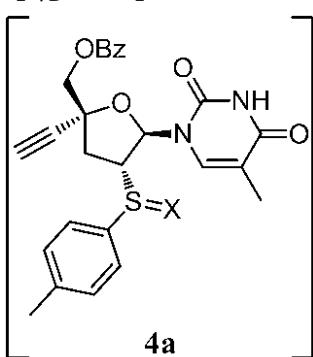
【化17】



30

を、トルエン／水混合液中でPIFAと接触させて、化合物4a

【化18】



40

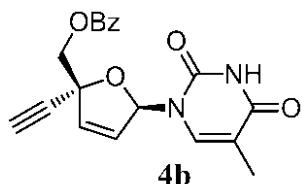
[式中、X = Oである]

を生成し；次いで

50

(4b) 化合物4aを、ジメチルスルホキシド(DMSO)と接触させ、加熱して、化合物4b

【化19】



を生成することを特徴とする方法。

10

【請求項21】

化合物4bを、MeOH中でDBU、またはTHF中でNaOHと反応させることを特徴とする、式Iの化合物の製造方法。

【請求項22】

化合物1b、2、2b2、3、4aおよび4bからなる群から選択される、中間体化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2012年5月23日に出願の米国仮出願第61/650,553号の利益を請求するものである。

【0002】

本発明は、化合物フェスチナビルを製造するための1つまたはそれ以上の方法に関する。より具体的には、本発明は、これまで用いられてきた方法とは異なる出発物質および反応メカニズムを利用して、優れた収率でフェスチナビルを製造するための改善された方法に関する。本発明はまた、本明細書に記載の方法によって製造される中間体化合物に関するものである。

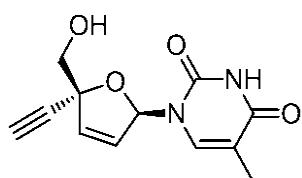
【背景技術】

【0003】

フェスチナビルとして知られる化合物は、HIV感染の治療のために開発されているヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NRTI)である。この薬物は、初期発生において極めて高い有効性を示し、スタブジン(商品名ZERIT(登録商標)で販売)のような他のNRTIより少ない毒性を示す。フェスチナビルは、化学式C₁₁N₂O₄H₈であり、構造式:

30

【化1】



40

である。

【0004】

フェスチナビルは、二人の日本人研究者とエール大学との共同で開発され、出典明示によりその内容が本明細書に取り込まれる特許文献1によって保護されている。特許文献1は、主な化合物の合成、および他の構造類似体を説明している。さらに、日本のOnco1ys BioPharma, Inc.は、4'エチニルD4Tの製造についての特許文献2を公開している。出発物質として、Onco1ysの方法は、置換フラン化合物であるフルフリルアルコールを用いる。日本の日産化学工業株式会社による別の公報では、特許文献3に説明されているように、ベータ-ジヒドロフラン誘導化合物またはベータ-

50

テトラヒドロフラン誘導化合物の製造方法が開示されている。この方法において、ジオール化合物が出発物質として使用されている。日産はまた、*N* - グリコシド化合物の製造方法に関する特許文献 4 を公開している。日本の浜理薬品工業によるさらなる 2 つの公開である特許文献 5 および特許文献 6 は、エチニルチミド化合物の製造および精製するための方法を記載している。米国の Pharmasset, Inc. はまた、HIV 感染を治療するための 4' - ヌクレオシド類似体の製造についての特許文献 7 ~ 9 を公開している。

【0005】

現在、フェスチナビルの新しい製造方法が必要とされている。新たに開発された方法は、効率的なコストで、比較的高い収率で最終化合物を調製し、また、公開された技術で説明され、または当業者に利用可能であるものとは異なる出発物質および方法メカニズムが利用されるべきである。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】米国特許第 7,589,078 号

【特許文献 2】U.S. 2010/0280235

【特許文献 3】WO 2011/099443

【特許文献 4】WO 2011/09442

【特許文献 5】WO 2009/119785

【特許文献 6】WO 2009/125841

20

【特許文献 7】U.S. 2009/0318380

【特許文献 8】WO 2009/005674

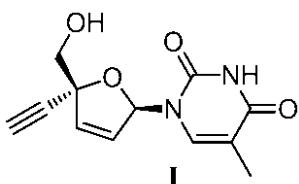
【特許文献 9】WO 2007/038507

【発明の概要】

【0007】

第 1 の実施態様において、本発明は、式 I

【化 2】

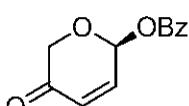


30

の化合物の製造方法であって、

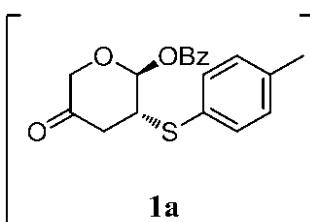
(1a) 出発化合物

【化 3】

を、*p* - チオクレゾールおよび *N*, *N* - デイソプロピルエチルアミン (DIPA) と接觸させて、化合物 1a

40

【化 4】



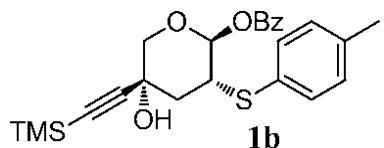
を生成し；次いで

(1b) 化合物 1a を、トリメチルシリル化 (TMS) 試薬 TMS-Li-アセチリドと

50

溶液中で接触させて、化合物 1 b

【化 5】

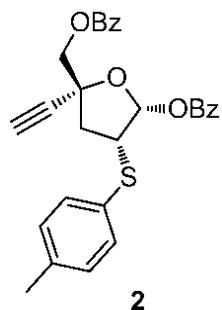


を生成し；次いで

(2) 化合物 1 b を、アセトニトリル (MeCN) 中で HCl 水溶液と接触させ、続いて安息香酸無水物および 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) と反応させ、続いてジメチルホルムアミド (DMF) 中で K_3PO_4 溶液と反応させて、化合物 2

10

【化 6】

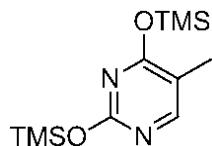


20

を生成し；次いで

(3) 化合物 2 を、化合物 N, N - ビス - TMS - チミン

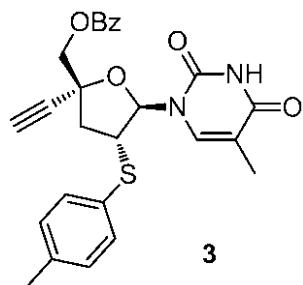
【化 7】



と接触させて、化合物 3

30

【化 8】

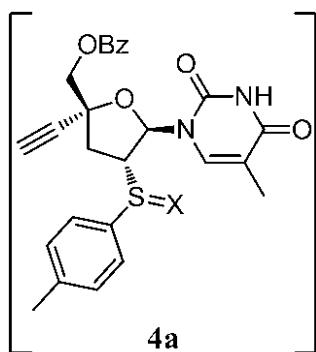


を生成し；次いで

(4a) 化合物 3 を、クロラミン T またはフェニルヨウ素 (ビス) トリフルオロアセテート (PIFA) と接触させて、化合物 4 a

40

【化9】



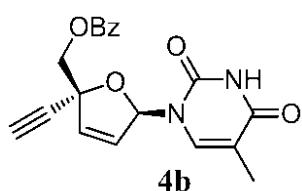
10

[式中、 X = O または N T である]

を生成し；次いで

(4 b) 化合物 4 a を、ジメチルスルホキシド (D M S O) または n - ブチルアルコール (n - B u O H) と接触させ、加熱して、化合物 4 b

【化10】



20

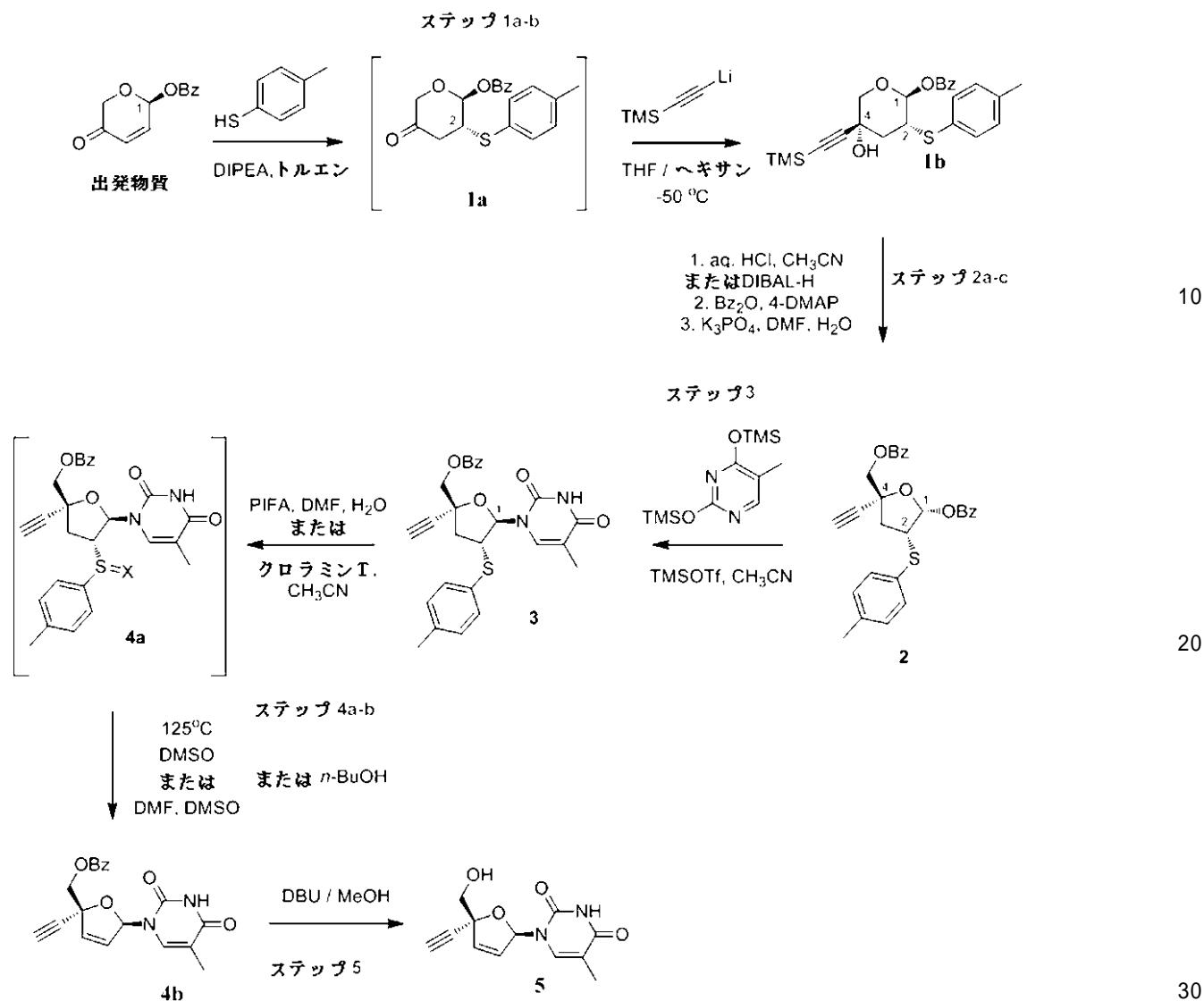
を生成し；次いで

(5) 化合物 4 b を、1 , 8 - ジアザビシクロウンデカ - 7 - エン (D B U) および M e O H 、または T H F 中で N a O H と接触させて、エステル交換によって安息香酸を除去して、式 I の化合物を生成することを特徴とする方法に関するものである。

【0008】

概念的に、本発明はまた、下記の化学フロー図によって概説されうる：

【化11】



【0009】

さらなる実施態様において、本発明はまた、単独で、または合わせて、上記の各サブステップ1a-b、2a-c、3、4a-bおよび5のうちの1つまたはそれ以上に関する。

【0010】

本発明の別の実施態様において、中間体化合物1b、2、2b2、3、4aおよび4bの各々も提供される。

【0011】

なお別の態様および実施態様は、本明細書で提供される記載中に見出されうる。

【発明を実施するための形態】

【0012】

実施態様の詳細な説明

特に説明されていなければ、多くの化学試薬および/または部分は、容易に参照できるように当該技術分野で一般に受け入れられている文字の略語によって本明細書で同定されている。

【0013】

ステップ1a-b：化合物1a、続いて1bの製造

これは、中間体化合物1aを生成するために、アリールチオフェノール、好ましくは、

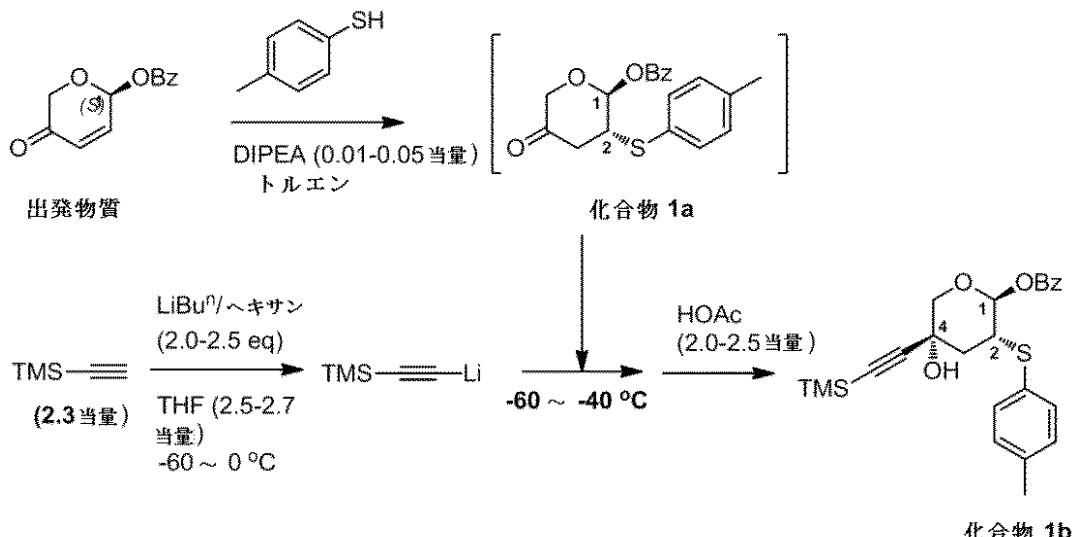
p-チオクレゾールをトルエン溶液中の出発化合物に共役付加することを介することを基にして開始する2つのステップ工程である。この反応は、高度にジアステレオ選択性であり、C-2における望ましくないジアステレオマーをほとんど示さないか、その痕跡がないことが示されている。本発明のさらなる実施態様において、出発化合物における-OBz基は、-OBzR(ここで、Rは、-アルキル、-OCH₂アリール、-シリル、および-COR¹(エステル)の群から選択されるものであって、さらに、R¹は、-アルキル、-アリールおよび-シクロアルキルの群から選択され、好ましくは、-アリールである)で置換されてもよい。

【0014】

2番目のステップは、TMS-Li-アセチリドを粗製化合物1a溶液と反応させることである。これは、化合物1a気流を、TMS-Li-アセチリドの新たに調製した冷(-40~-60)溶液に移すことによって行う。この温度で行われると、アルキン付加のジアステレオマ比、すなわち、ジアステレオ選択性が20:1の比率を超える。生成物である化合物1bは、トルエン/n-ヘプタン(収率80%)から結晶化することによって単離する。この工程において、2つのキラル中心がジアステレオ選択性に導入される。第1の(C-2)は、アノマーC-1のキラル中心によって方向付けられ、第2の(C-4)は、C-1およびC-2のキラル中心の結果として分子の全体の立体構造によって調節される。反応スキームは下記に概説されうる。

スキーム1:

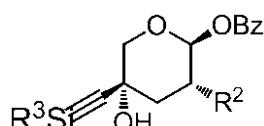
【化12】



【0015】

本発明のさらなる実施態様において、化合物1bは、式

【化13】



[式中、R²は、-チオ-アリール、-チオ-アルキル、-置換チオ-アリール、および-アリール-セレニドの群から選択され、好ましくは、-4-Me-アリールであり、さらに、R³は、-アルキルおよび-アリールの群から選択され、好ましくは、-Meである]

によってより一般的に表されうる。

【0016】

ステップ2: 化合物2の製造

一連のサブステップにおいて、合成順序の重要な転換は、6員環モノベンゾエート化合

10

20

30

40

50

物 1 b が 5 員環ビスベンゾエート化合物 2 に変換するために生じる。その途中において、TMS 基もアルキンから除去する。これらの合成操作のステップは、下記でさらに説明されるような多くの方法で達成することができる（より詳細については別の化学合成項目を参照）。選択性、構造安定性、および操作の簡便性に基づいて、現在では、下記のスキーム 2 に概説される順序を用いることが好ましい。

【 0 0 1 7 】

3ステップ工程は、化合物 1 b に存在するアノマーベンゾエート基を除去することから開始する（ステップ 2 A）。この転換は、化合物 2 a の 4 つのラクトール異性体：2 つのフラノース（5 員環）および 2 つのピラノース（6 員環）異性体を作り出す。この工程について、（1）アセトニトリル中の HCl 溶液を用い（下記に示す）、（2）トルエン中のジイソブチルアルミニウムヒドリド（DIBAL-H）を用い、および（3）有機溶剤 / 水の混合液中のリパーゼ M Y などの酵素を用いる少なくとも 3 つの方法が現在開発され、示されてきた。ワークアップ後、粗製ラクトール化合物 2 a を乾燥トルエン溶液として次のステップに用いる。

10

【 0 0 1 8 】

ラクトール化合物のベンゾイル化は、トルエン中で約 2.5 - 3.5 当量の安息香酸無水物および約 0.1 - 0.5 当量の 4 - ジメチルアミノピリジン（DMAP，ステップ 2 B）で処理することにより、主に、所望の - フラノースビスベンゾエート化合物 2 b 2（化合物 2 b 1 を介する）を生じる。反応完了後、過剰な安息香酸無水物を MeOH でケンチし、安息香酸副生成物を二塩基性リン酸カリウム溶液で洗い流す。次いで、該トルエンを、減圧蒸留による TMS 脱保護に適当な溶媒に交換する。

20

【 0 0 1 9 】

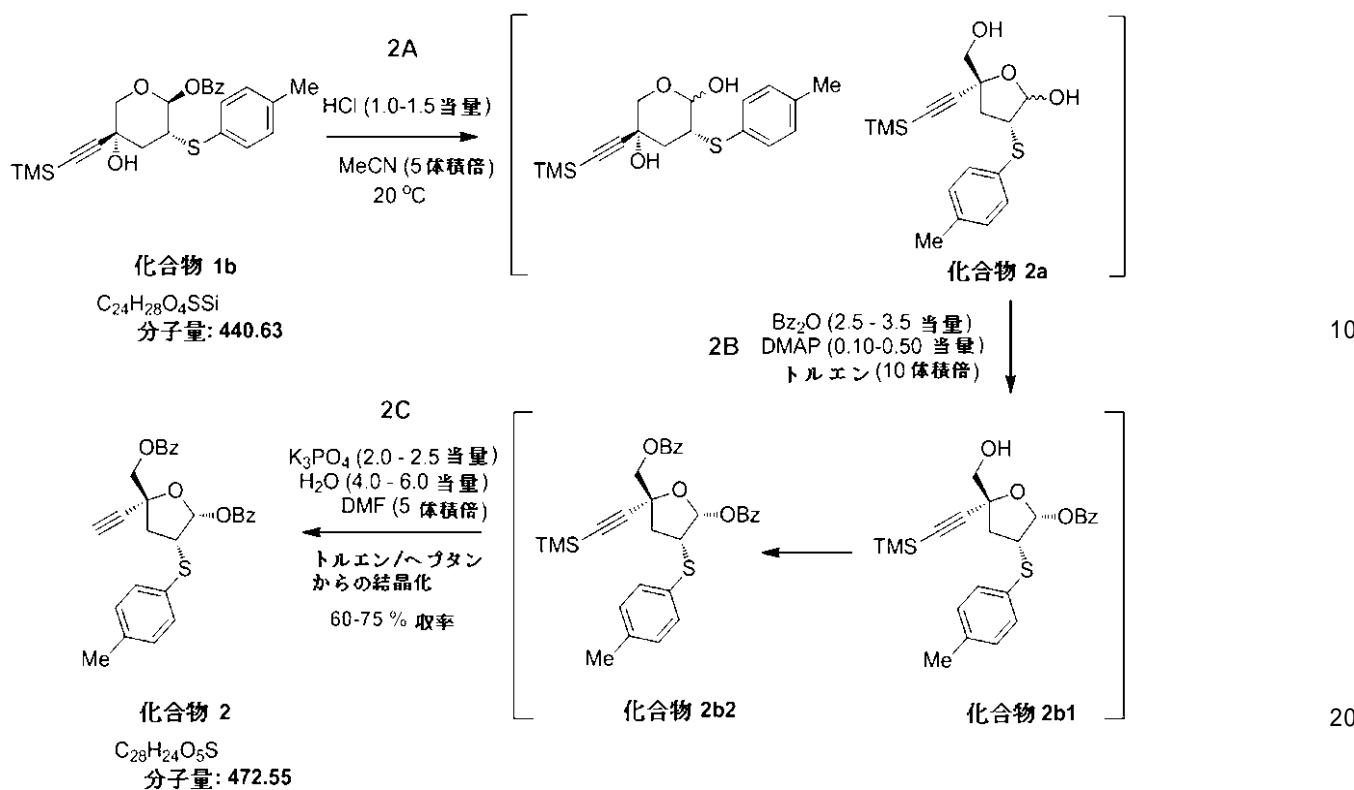
ベンジル基の存在下における TMS 基の選択的な除去は、DMF 中の K_3PO_4 / H_2O による処理または *t* - アミルアルコール中のフッ化テトラブチルアンモニウム（TBAF）による処理のいずれかによって達成することができる（ステップ 2 C）。用いることができる他の塩基としては、 K_2CO_3 、 Ca_2CO_3 、 KOH 、 $NaOH$ などが挙げられる。いくつかの結晶化プロトコールは、約 60% 以上の全収率で所望の化合物 2 を単離することができる。例えば、前記物質は、DMF / IPA および水から直接結晶化することができる。あるいは、前記生成物は、粗製 DMF 溶液からトルエン中に抽出することができ、化合物 2 は、トルエン / *n* - ヘプタンから結晶化することによって単離する。

30

【 0 0 2 0 】

別の実施態様において、トルエン溶液中の K_2PO_4 を用い、相間移動触媒（*n* - Bu₄N⁺HSO₄⁻）を用いて、TMS 基を選択的に取り除く。他の $R_4N^+X^-$ 塩がこの実施多様で用いられてもよい。これは、大規模合成でより効率的な処理を可能にしうる。次いで、化合物 2 は、水性ワークアップおよびトルエン / ヘプタンからの結晶化後に単離することができる。ステップ 2 についての反応スキームは、下記のように概説されうる：スキーム 2

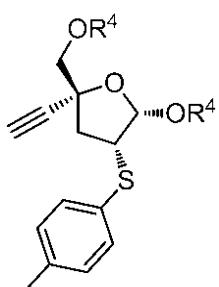
【化14】



【0021】

本発明のさらなる実施態様において、化合物2は、

【化15】



[式中、R⁴は、-COR⁵であり、R⁵は、-アルキル、-アリール、および置換アリールの群から選択され、好ましくは、-フェニルである]としてより一般に表されうる。

【0022】

ステップ2Aの別の実施態様において、HClおよびMeCNは、トルエン中のDIBAL-Hで置換される。DIBAL-Hの一部は、さらなる調節方法で第三級ヒドロキル基と反応し、水素(H₂ガス)を遊離し、残りのDIBAL-Hは、ベンゾエート基を取り除く必要がある。該反応は、-40~-70の温度範囲で連続して行われた。前記反応物は、最初に酢酸エチルでクエンチし、クエン酸溶液(20wt%)中に逆クエンチで加える。ロシェル塩ワークアップを試験したが、大量(150-200体積倍)に必要とされることから望ましくないかもしれない。トルエン気流をK₂HPO₄溶液で洗浄し、次いでH₂Oを留去する。

【0023】

ステップ2Aのさらなる別の実施態様において、脱保護は、水の存在下においてリパーゼMYなどの酵素により生じる。t-アミルアルコール/水またはトルエン/水などの有機溶剤/水混合液中において、リパーゼMYのような酵素は、終夜で40にてベンゾイル基を切断する。

10

20

30

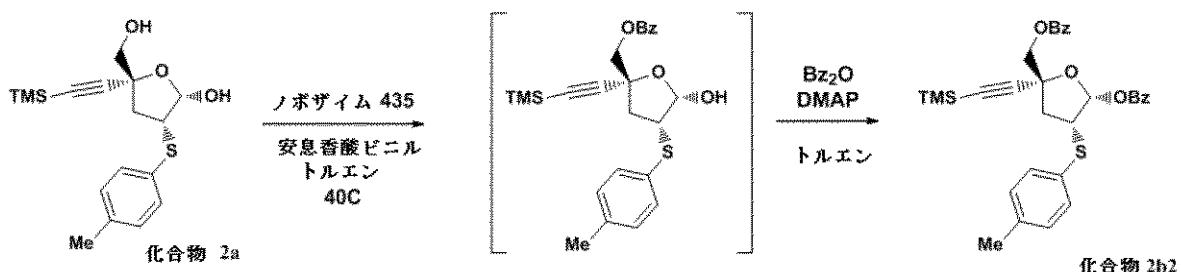
40

50

【0024】

ステップ2Bの別の実施態様において、ベンゾイル化は、まず、ノボザイム435などの酵素を用いて行う。例えば：

【化16】



10

このサブステップの有利な点は、5～6員環の比率が、酵素を用い、それによりその全収率を増加させることによって改善できることにある。

【0025】

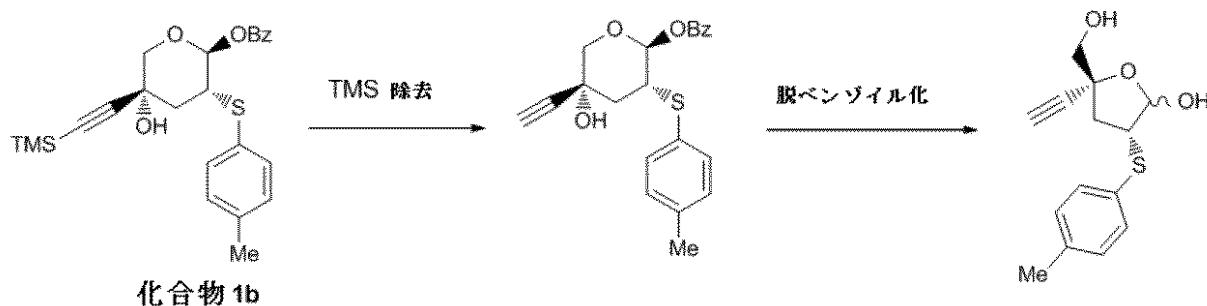
ステップ2Cの別の実施態様において、水またはアルコール溶媒の存在中の触媒のフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)は、高収率でTMS基を素早く取り除くことができる。他のフッ化試薬、例えば、KF、CsF、HF溶液、HF-ピリジン、HF-Et₃N、DAST、NH₄Fなどもまた、TMS基の除去に適切でありうる。

20

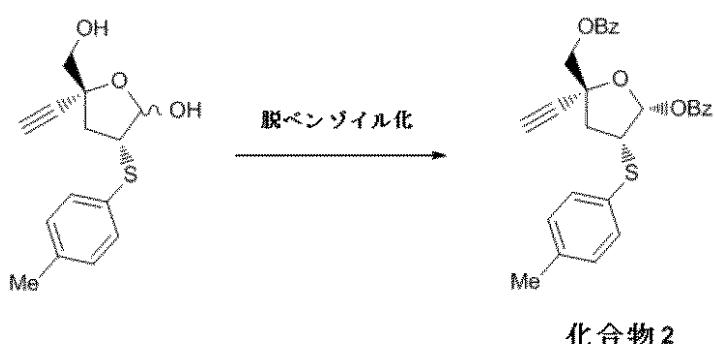
【0026】

さらに、TMS基がベンゾイル化前に取り除かれる化合物2の製造のためのさらなる実施態様が存在する：

【化17】



30



40

【0027】

ステップ3：化合物3の製造

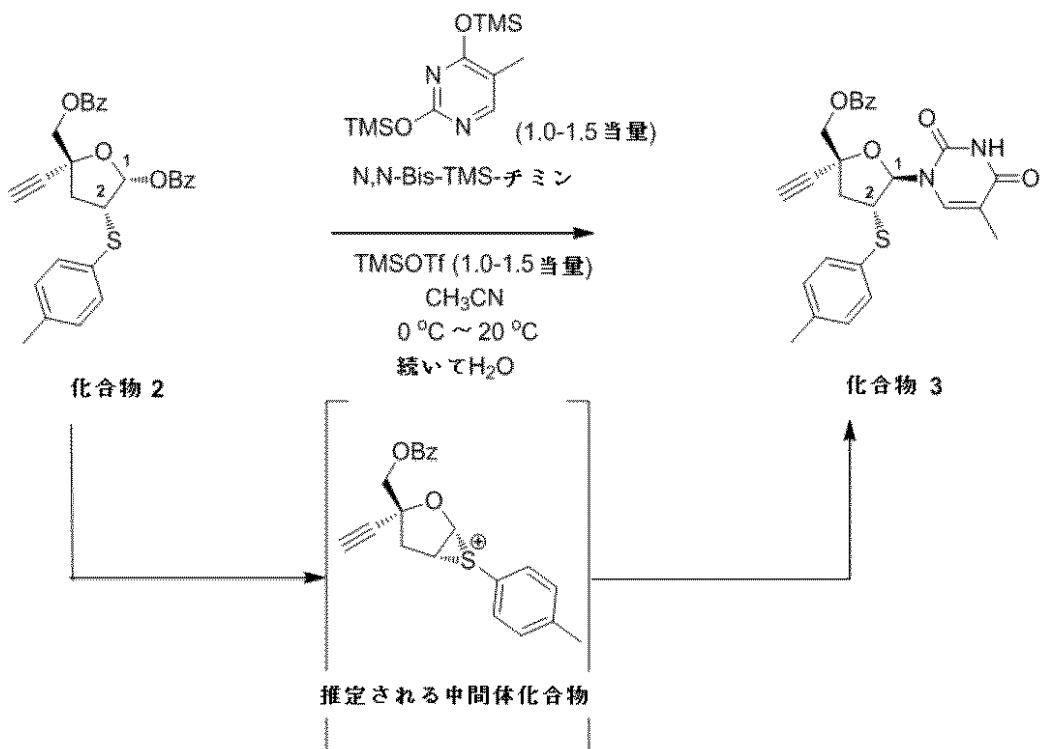
このサブステップでは、N,N-ビス-TMS-チミンを、化合物2のC-1位にステレオ選択的に加える。この添加は、好ましくは、溶媒としてCH₃CN中のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(TMSOTf)の影響下で行う。該生成化合物3は、希K₃PO₄水溶液を加えることにより反応混合物から直接単離する。収率は、典型

50

的には、80 - 89 % の範囲である。興味深いことに、ある理論に拘束されることなく、C - 2 チオエーテルキラル中心（下記の推定される中間体化合物を参照）は、この反応で達成される高いジアステレオ選択性（典型的に、> 20 : 1）に関連しうるようである。ステップ 3 についての反応スキームは、下記のように概説されうる：

スキーム 3：

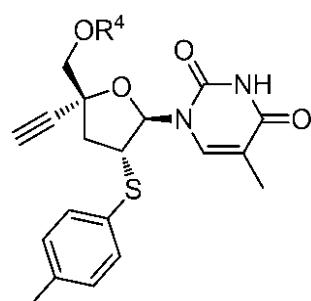
【化 18】



【0028】

本発明のさらなる実施態様において、化合物 3 は、

【化 19】



[式中、R⁴ は、-COR⁵ であり、R⁵ は、-アルキル、-アリール、および置換アリールの群から選択され、好ましくは、-フェニルである] 40

としてより一般に表されうる。

【0029】

ステップ 4：化合物 4 a、続いて 4 b の製造

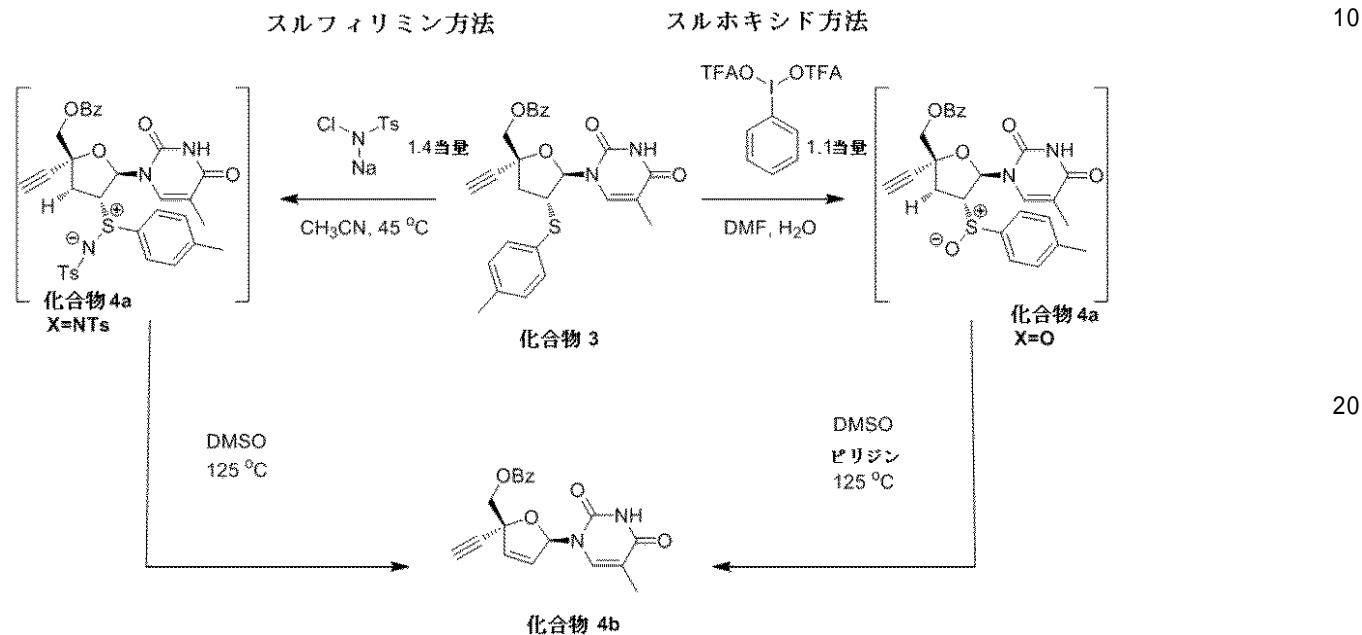
これは、必要な C - 2 / C - 3 不飽和を生じるためのスルフィリミンまたはスルホキシドのいずれかに対するチオエーテルの選択的な酸化、続いてスルホキシド / スルフィリミンの熱放出に関する 2 つのサブステップ工程である。スルフィリミン方法は、約 1.0 - 1.5 当量（当量）、好ましくは、約 1.4 当量のクロラミン T を化学量論量の酸化剤として利用し、温 C₂H₃CN 中で行う。前記反応の完了後、該気流を、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶媒を交換し、続いて 125 に約 6 - 12 時間加熱して、化合物 4 b を得る。スルホキシド方法は、約 1.0 - 1.5 当量、好ましくは、約 1.1 当量の [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン (PIFA) を化学量論量の酸化剤とし

て利用し、ジメチルホルムアミド D M F / H ₂ O 混合液中で行う。（用いられる P I F A の他の試薬としては、例えば、N A I O ₄、V O (a c a c) ₂ / t - B u O O H、m - C P B A、N B S、N C S、N I S、およびM e R e O ₄ (M T O) / H ₂ O ₂ が挙げられる。）酸化ステップの終了後、D M S O およびピリジンを加え、該反応混合物を 125 に約 6 - 12 時間加熱する。典型的な単離収率は、約 50 - 75 % の範囲である。ステップ 4 についての反応スキームは、下記のように概説されうる：

【0030】

スキーム 4 :

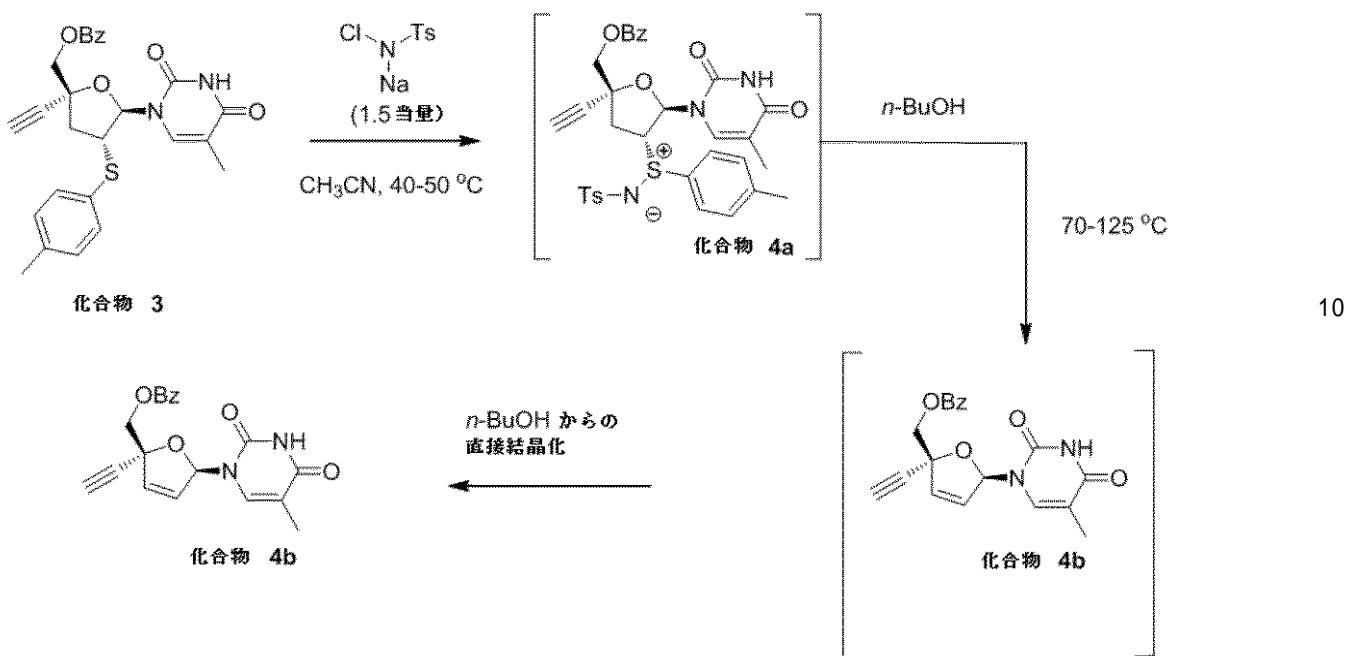
【化20】



上記で説明されるスルフィリミン方法のより好ましい実施態様において、n - プチルアルコール (n - B u O H) を D M S O の代わりに用いる。（他の高沸点アルコール溶媒もまた適切であり、例えば、n - ペンタノール、4 - M e - 2 - ペンタノール、イソプロパノール、2 - プタノール、および t - アミル - O H が挙げられる。）この好ましい方法は、化合物 4 b の優れた量、ならびに優れた回収率および収率を生じる直接滴下結晶化 (direct drop crystallization) を可能にしうる。このスキームは、下記のように概説されうる：

30

【化21】



【0031】

20

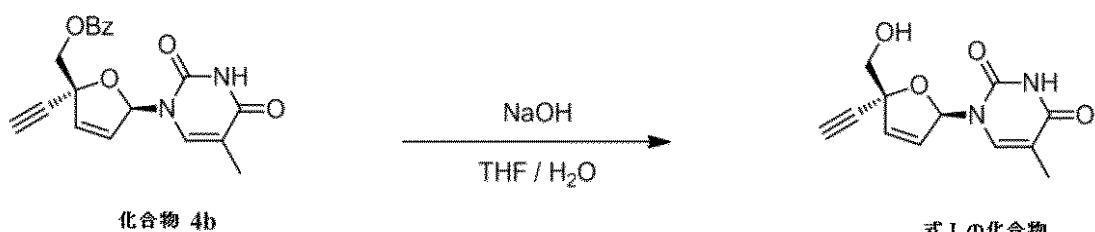
ステップ5：化合物5の製造

これは、テトラヒドロフラン（THF）溶液中のNaOHによる安息香酸エステル加水分解を含むAPIステップである。APIはTHF中に抽出し、次いでTHF／トルエンから結晶化する。反応スキームは、下記のように概説されうる：

スキーム5：

【化22】

30



【0032】

40

上記に説明される全体の方法のさらなる実施態様において、上記に記載のステップ2cを除外し、それによりTMSで保護された誘導体（化合物2b2と称される）を保護し、次いで単離する。続いて、化合物2b2は、ステップ3および4を介して反応し、TMS部分を保護する。ステップ5の間のみ、NaOHを加え、この工程の最後のステップの間にTMS部分を取り除く。

【0033】

なおさらなる実施態様において、化合物4bから式Iの化合物を生成するためのこの工程は、溶媒（MeOH）に対するC-5ベンゾエートエステル保護基の1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン（DBU）触媒エステル交換に関する（スキーム6を参照）。この完全な有機的な工程（すなわち、H₂Oを含まない）は、水性ワークアップの必要性を排除し、THF溶液中でNaOHを介する加水分解を用いる工程よりもより効率的であることが多い。この工程は、触媒量（0.025-0.10当量）の様々な有機媒体強度の有機塩基、例えば、DBU、DBN（1,5-ジアザビシクロ（4.3.0）ノナ-5-エン）、またはTMG（1,1,3,3,-テトラメチルグアニジン）を用いて行うことができ、好ましい媒体としては、MeOHである。好ましくは、反応は、（触媒負荷に

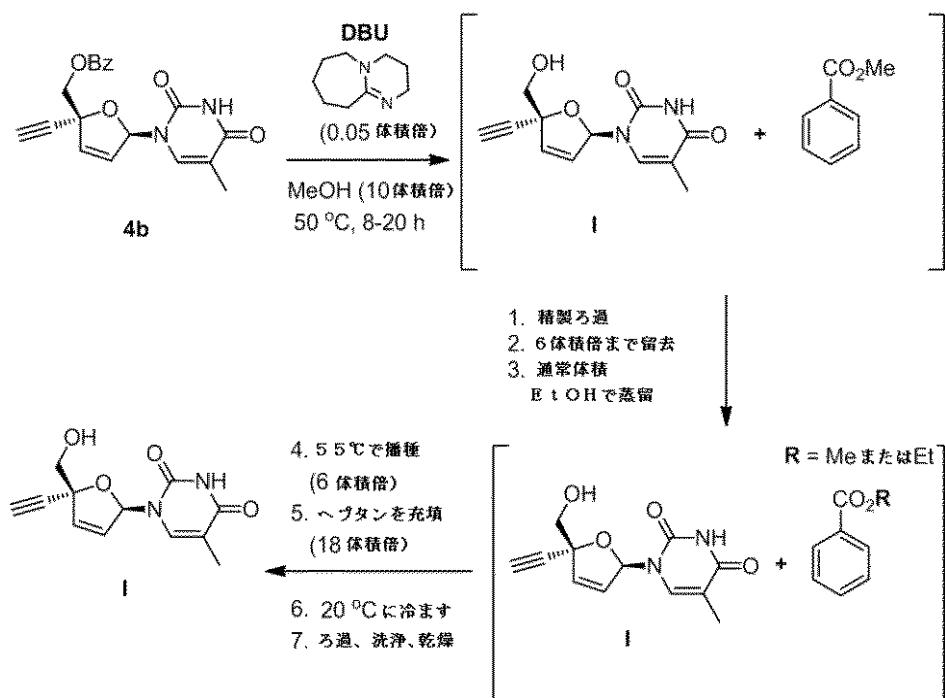
50

応じて) 約 8 - 24 時間で完了する。溶媒交換は、EtOH 中に行われ、式 I の化合物は、API の所望の形態および特定の特性を提供する EtOH / ヘプタンから単離する。

【0034】

スキーム 6 :

【化 23】



【0035】

前記記載は、単に例示であって、決して本発明の範囲または基本原理を限定するものと理解されるべきではない。実際に、本明細書で示され、記載されるものに加えて、本発明の様々な修飾は、前記記載および実施例から当業者にとって明らかとなっている。このような修飾はまた、特許請求の範囲の範囲内にあるものとされる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/042150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D309/10 C07D407/04 C07D307/20
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 277 878 A1 (HAMARI CHEMICALS LTD [JP]) 26 January 2011 (2011-01-26) cited in the application paragraphs [0015], [0024] -----	21,22
A	EP 2 228 373 A1 (ONCOLYS BIOPHARMA INC [JP]) 15 September 2010 (2010-09-15) cited in the application figure 1 -----	1-20
A		1-22

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

Date of mailing of the international search report

19 June 2013

26/06/2013

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

Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/042150

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2277878 A1	26-01-2011	EP 2277878 A1 US 2011054164 A1 WO 2009125841 A1	26-01-2011 03-03-2011 15-10-2009
EP 2228373 A1	15-09-2010	EP 2228373 A1 US 2010280235 A1 WO 2009084655 A1	15-09-2010 04-11-2010 09-07-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74) 代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72) 発明者 エイドリアン・オーティズ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 タマス・ベンコビックス

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ジョンピン・シ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 プラシャント・ピー・デシュパンデ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ジウェイ・グオ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ディビッド・アール・クローネンタール

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ク里斯・スフォウガタキス

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ1
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C057 AA03 AA16 AA19 CC05 DD03 JJ23 LL14

4C063 AA01 BB02 CC73 DD29 EE01

4C086 AA04 BC42 GA02 GA07 MA01 MA04 NA20 ZB09 ZB33 ZC20

ZC55

4H049 VN01 VP01 VQ57 VR24 VS57 VU08 VU36 VW02