

(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 I	テーマコード (参考)
C07D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04 C S P	4 C O 5 7
C07H 15/203 (2006.01)	C O 7 H 15/203	4 C O 6 3
C07H 19/06 (2006.01)	C O 7 H 19/06	4 C O 8 6
C07F 7/08 (2006.01)	C O 7 F 7/08 A	4 H O 4 9
A61K 31/513 (2006.01)	A 6 1 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)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月22日 (2013. 5. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月3日 (2014. 12. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/042150
 (87) 国際公開番号 W02013/177243
 (87) 国際公開日 平成25年11月28日 (2013. 11. 28)
 (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)

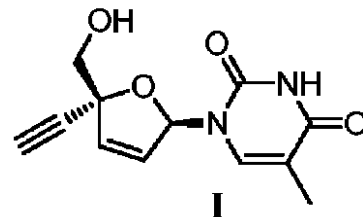
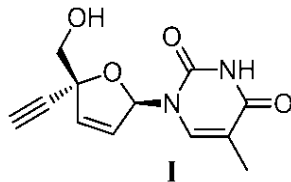
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

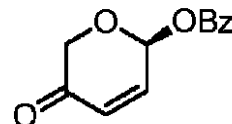
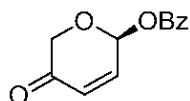
(54) 【発明の名称】 フェスチナビルを製造するためのスルフィリミンおよびスルホキシド方法

(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



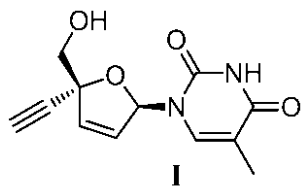
を用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

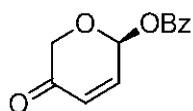


10

の化合物の製造方法であって、

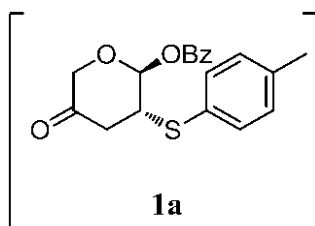
(1 a) 出発化合物

【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 (D I P E A) と接触させて、化合物 1 a

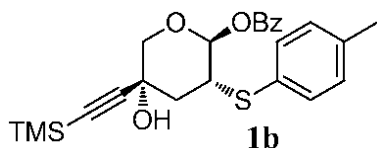
【化 3】



20

を生成し；次いで

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

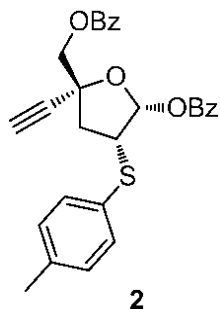


30

を生成し；次いで

(2) 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 4】

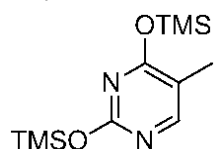


40

を生成し；次いで

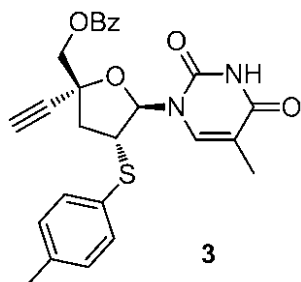
(3) 化合物 2 を、化合物 N , N - ビス - T M S - チミン

【化 5】



と接触させて、化合物 3

【化 6】



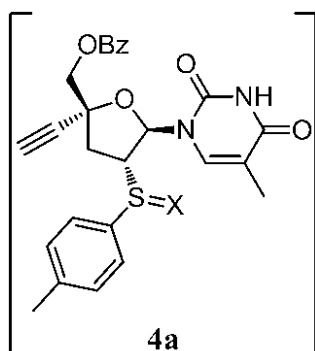
3

10

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】



4a

20

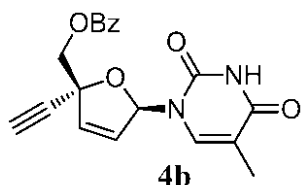
[式中、X = O または NT である]

30

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】



4b

40

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。

50

【請求項 4】

ステップ (1 a) 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 (1 b) 中の溶液が、T H F 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 - 4 0 ~ - 6 0 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 - T M S - 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 (T M S O T f) 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 1 0】

前記 P I F A が、D M F および水溶液中である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

ステップ (5) において、前記 N a O H が、T H F 水溶液中である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

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

【請求項 1 3】

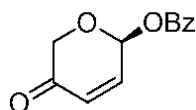
ステップ (2) において、前記アセトニトリル中の H C l が、有機溶剤および水中のリパーゼ M Y と置換されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

化合物 1 b の製造方法であって、

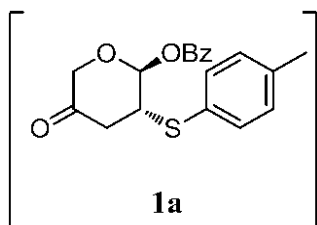
(1 a) 出発化合物

【化 9】



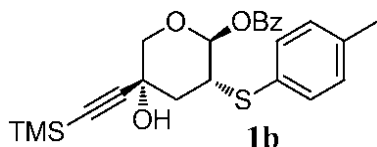
を、p - チオクレゾールおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) と接触させて、化合物 1 a

【化 1 0】



を生成し；次いで

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



10

20

30

40

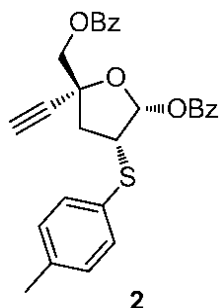
50

を生成することを特徴とする方法。

【請求項 15】

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 (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

【化 1 1】



10

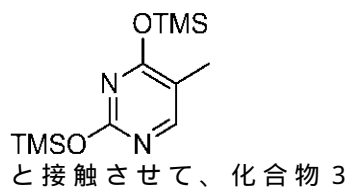
を生成することを特徴とする方法。

【請求項 16】

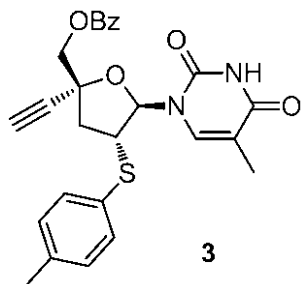
化合物 3 の製造方法であって、
化合物 2 を、化合物 N, N - ビス - TMS - チミン

20

【化 1 2】



【化 1 3】



30

を生成することを特徴とする方法。

【請求項 17】

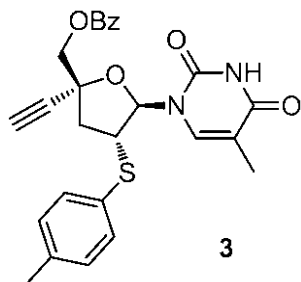
化合物 4 b の製造方法。

【請求項 18】

化合物 3

40

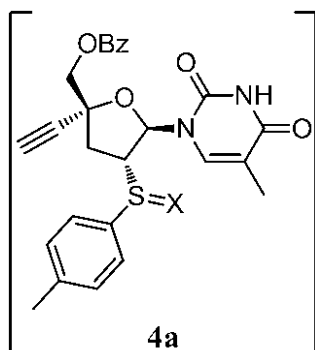
【化 1 4】



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 1 5】



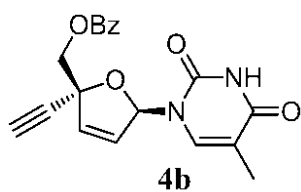
10

[式中、X = 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 1 6】



20

を生成することを特徴とする方法。

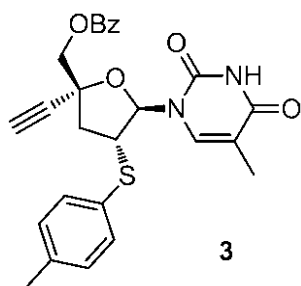
【請求項 1 9】

化合物 4 b の製造方法。

【請求項 2 0】

化合物 3

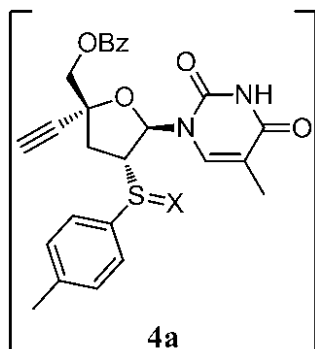
【化 1 7】



30

を、トルエン / 水混合液中で P I F A と接触させて、化合物 4 a

【化 1 8】



40

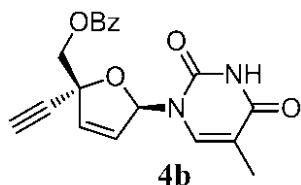
[式中、X = Oである]

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。

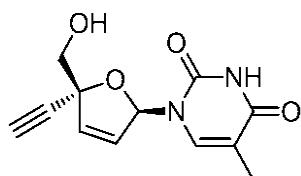
【背景技術】

【0003】

30

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 $C_{11}N_2O_4H_8$ であり、構造式：

【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 Oncology BioPharma, Inc. は、4'-エチル 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、Oncology 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、 β -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 Pharmaset, 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。

【 0 0 0 5 】

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 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 7, 5 8 9, 0 7 8 号

【 特許文献 2 】 US 2 0 1 0 / 0 2 8 0 2 3 5

【 特許文献 3 】 WO 2 0 1 1 / 0 9 9 4 4 3

【 特許文献 4 】 WO 2 0 1 1 / 0 9 4 4 2

【 特許文献 5 】 WO 2 0 0 9 / 1 1 9 7 8 5

【 特許文献 6 】 WO 2 0 0 9 / 1 2 5 8 4 1

20

【 特許文献 7 】 US 2 0 0 9 / 0 3 1 8 3 8 0

【 特許文献 8 】 WO 2 0 0 9 / 0 0 5 6 7 4

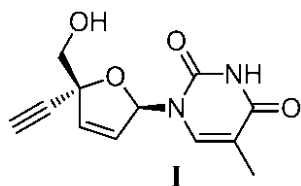
【 特許文献 9 】 WO 2 0 0 7 / 0 3 8 5 0 7

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

第 1 の実施態様において、本発明は、式 I

【 化 2 】

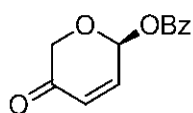


30

の化合物の製造方法であって、

(1 a) 出発化合物

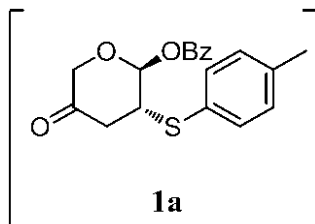
【 化 3 】



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 1 a

40

【 化 4 】



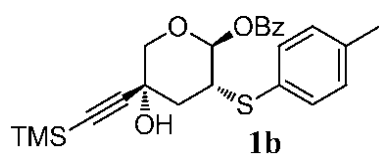
を生成し；次いで

(1 b) 化合物 1 a 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】

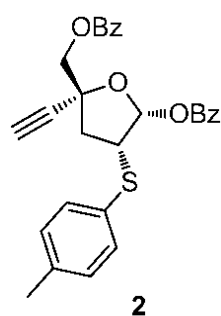


を生成し；次いで

(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】

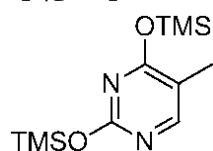


20

を生成し；次いで

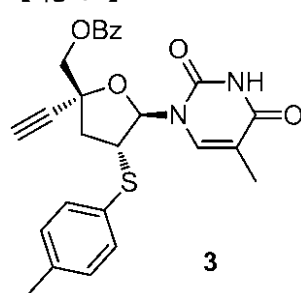
(3) 化合物 2 を、化合物 N, N - ビス - TMS - チミン

【化 7】



と接触させて、化合物 3

【化 8】



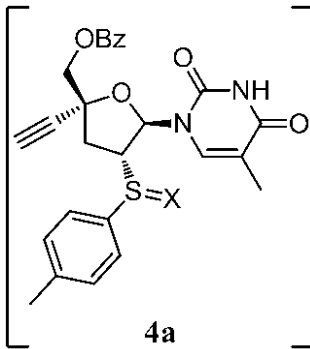
30

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】



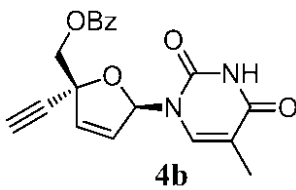
10

[式中、X = OまたはNT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 (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 4 b

【化 10】



20

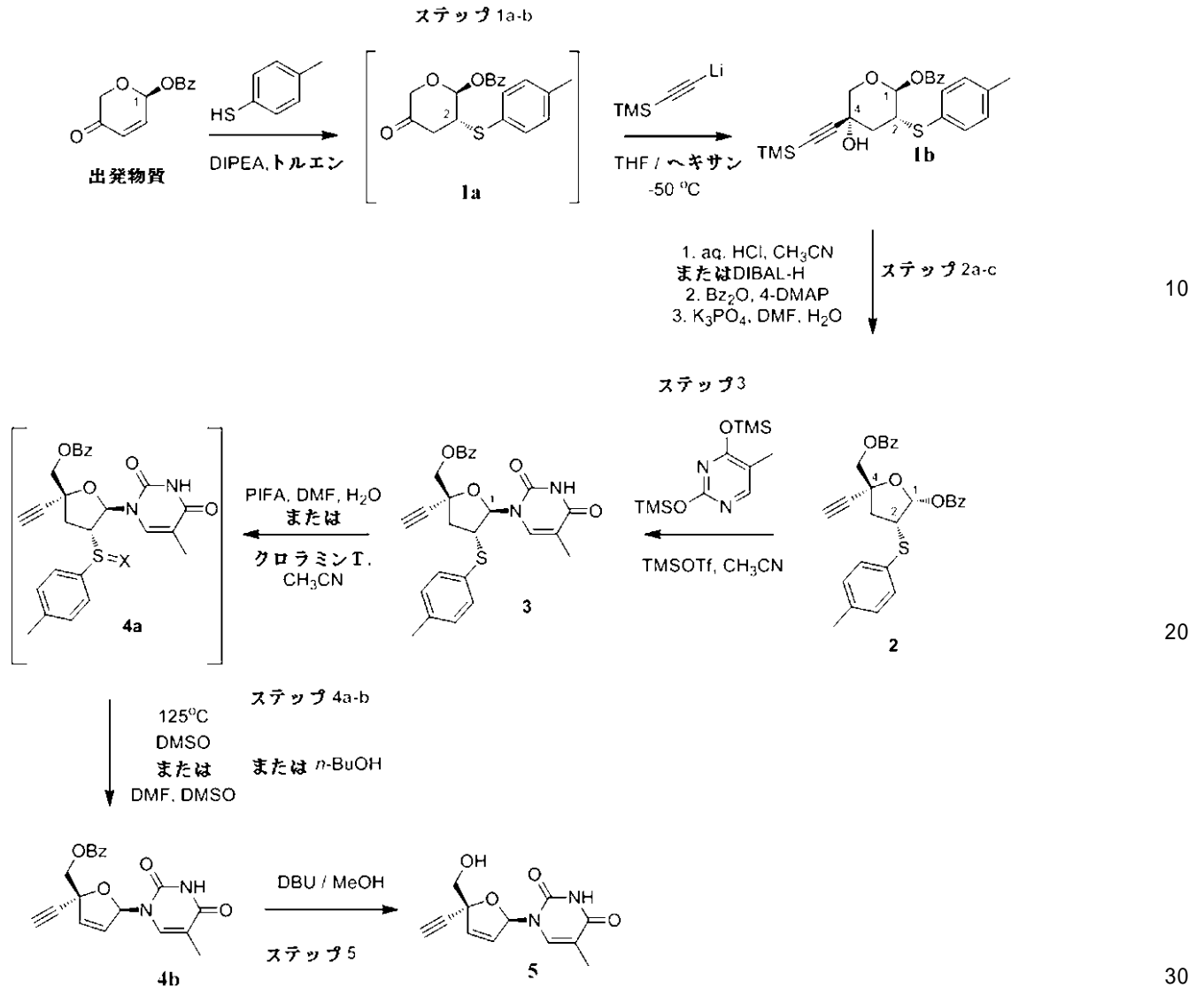
を生成し；次いで

(5) 化合物 4 b を、1 , 8 - ジアザビシクロウンデカ - 7 - エン (DBU) および MeOH、または THF 中で NaOH 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。

【 0 0 0 8 】

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 1 1】



【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 1 a - b、2 a - c、3、4 a - 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 1 b、2、2 b 2、3、4 a および 4 b 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 1 a - b : 化合物 1 a、続いて 1 b の製造

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

10

20

30

40

50

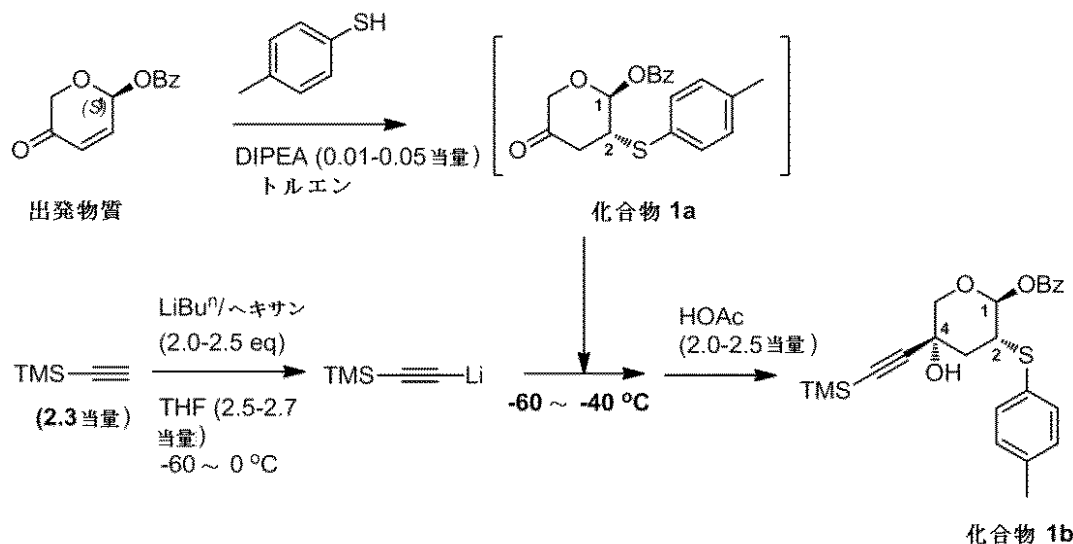
p - チオクレゾールをトルエン溶液中の出発化合物に共役付加することを介することを基にして開始する2つのステップ工程である。この反応は、高度にジアステレオ選択的であり、C - 2における望ましくないジアステレオマーをほとんど示さないか、その痕跡がないことが示されている。本発明のさらなる実施態様において、出発化合物における - O B z 基は、- O B R (ここで、R は、- アルキル、- O C H ₂ アリール、- シリル、および - C O R ¹ (エステル) の群から選択されるものであって、さらに、R ¹ は、- アルキル、- アリールおよび - シクロアルキルの群から選択され、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、T M S - L i - アセチリドを粗製化合物 1 a 溶液と反応させることである。これは、化合物 1 a 気流を、T M S - L i - 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 1 b 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的に導入される。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。

スキーム 1 :

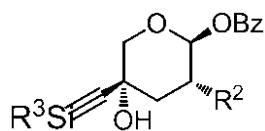
【化12】



【0015】

本発明のさらなる実施態様において、化合物 1 b は、式

【化13】



[式中、R ² 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 - M e - アリールであり、さらに、R ³ 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、- M e である]

によってより一般的に表されう。

【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

物 1 b が 5 員環ビスベンゾエート化合物 2 に変換されるために生じる。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。

【0017】

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 MY 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

【0018】

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（DMAPI、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 でクエンチし、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

【0019】

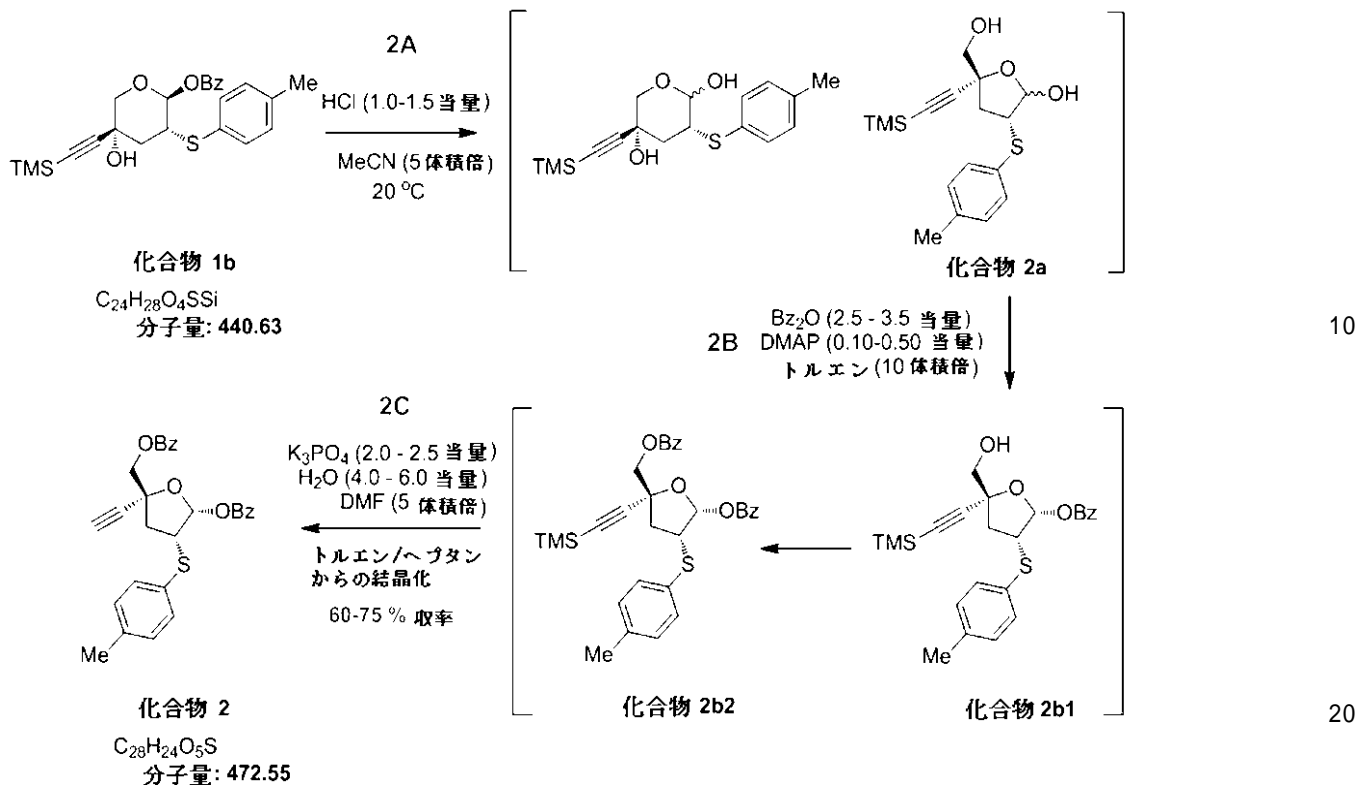
ベンジル基の存在下における TMS 基の選択的な除去は、DMF 中の K_3PO_4 / H_2O による処理または t - アミルアルコール中のフッ化テトラブチルアンモニウム（TBAPF）による処理のいずれかによって達成することができる（ステップ 2 C）。用いることができる他の塩基としては、 K_2CO_3 、 Ce_2CO_3 、KOH、NaOH などが挙げられる。いくつかの結晶化プロトコールは、約 60 % 以上の全収率で所望の化合物 2 を単離することができる。例えば、前記物質は、DMF / IPA および水から直接結晶化することができる。あるいは、前記生成物は、粗製 DMF 溶液か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

【0020】

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（ $n - Bu_4N^+HSO_4^-$ ）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示す。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

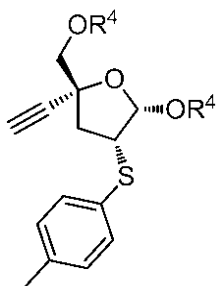
【化 1 4】



【 0 0 2 1】

本発明のさらなる実施態様において、化合物 2 は、

【化 1 5】



30

[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。

【 0 0 2 2】

ステップ 2 A の別の実施態様において、HCl および MeCN は、トルエン中の DI B A L - H で置換される。DI B A L - H の一部は、さらなる調節方法で第三級ヒドロキシル基と反応し、水素 (H₂ ガス) を遊離し、残りの DI B A L - 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 (20 wt %) 中に逆クエンチで加える。ロシエ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。

40

【 0 0 2 3】

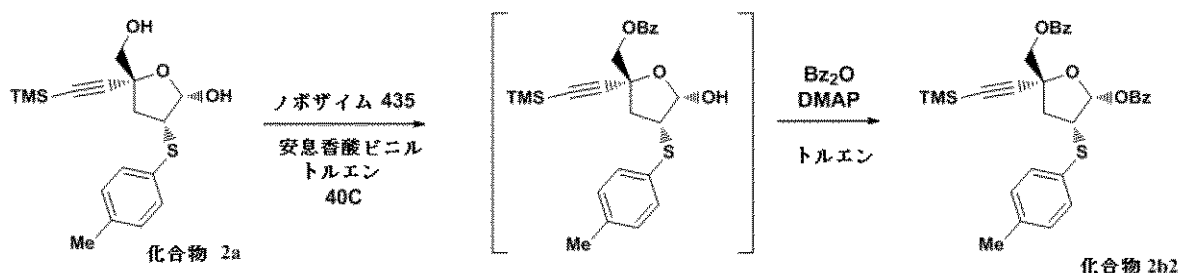
ステップ 2 A のさらなる別の実施態様において、脱保護は、水の存在下においてリパーゼ M Y などの酵素により生じる。t-アミルアルコール / 水またはトルエン / 水などの有機溶剤 / 水混合液中において、リパーゼ M Y のような酵素は、終夜で 40 にてベンゾイル基を切断する。

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】

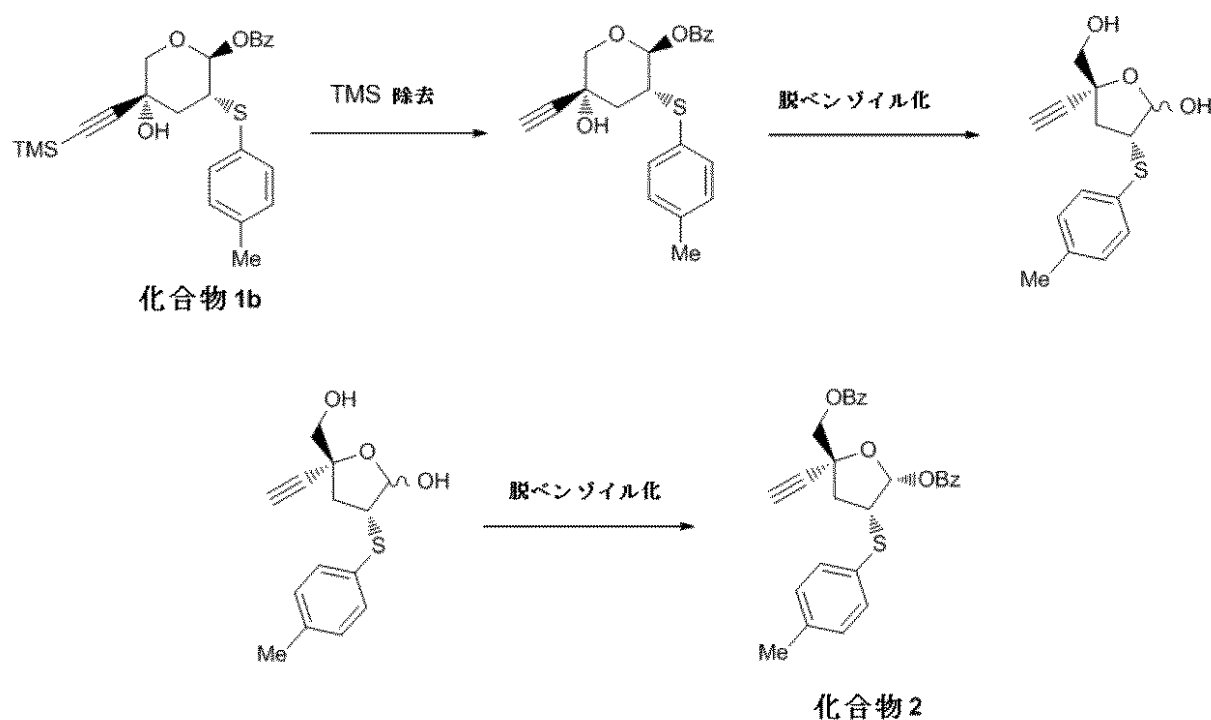
ステップ2Cの別の実施態様において、水またはアルコール溶媒の存在中の触媒のフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) は、高収率でTMS基を素早く取り除くことができる。他のフッ化試薬、例えば、KF、CsF、HF溶液、HF-ピリジン、HF-Et₃N、DAST、NH₄Fなどもまた、TMS基の除去に適切でありうる。

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

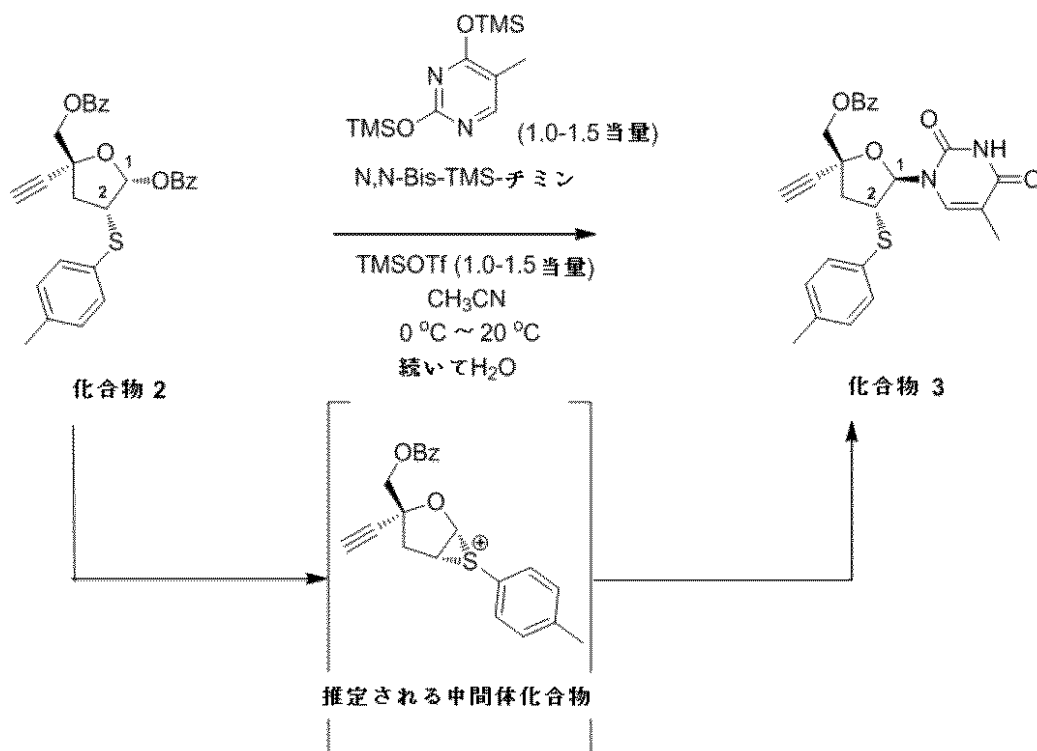
このサブステップでは、N,N-ビス-TMS-チミンを、化合物2のC-1位にステレオ選択的に加える。この添加は、好ましくは、溶媒としてCH₃CN中のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSOTf) の影響下で行う。該生成化合物3は、希K₃PO₄水溶液を加えることにより反応混合物から直接単離する。収率は、典型

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）に関連しうるのである。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】



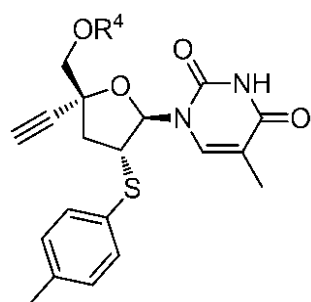
10

20

【0028】

本発明のさらなる実施態様において、化合物3は、

【化19】



30

[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。

40

【0029】

ステップ4：化合物4a、続いて4b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CH₃CN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4b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

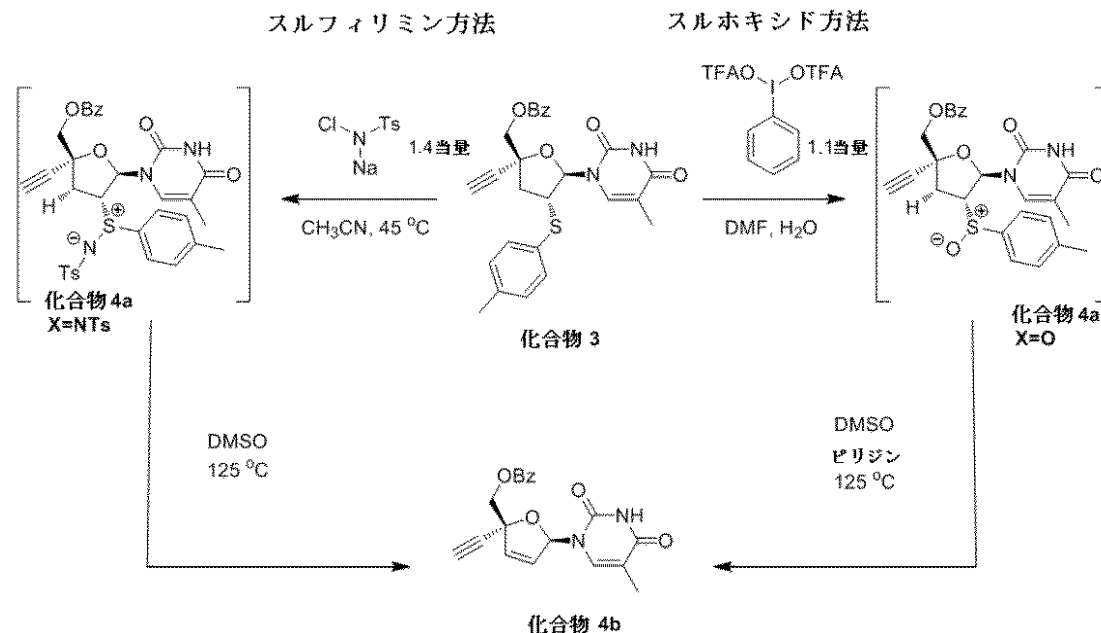
50

て利用し、ジメチルホルムアミドDMF/H₂O混合液中で行う。(用いられうるPIFAの他の試薬としては、例えば、NaIO₄、VO(acac)₂/t-BuOOH、m-CPBA、NBS、NCS、NIS、およびMeReO₄(MTO)/H₂O₂が挙げられる。)酸化ステップの終了後、DMSO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】



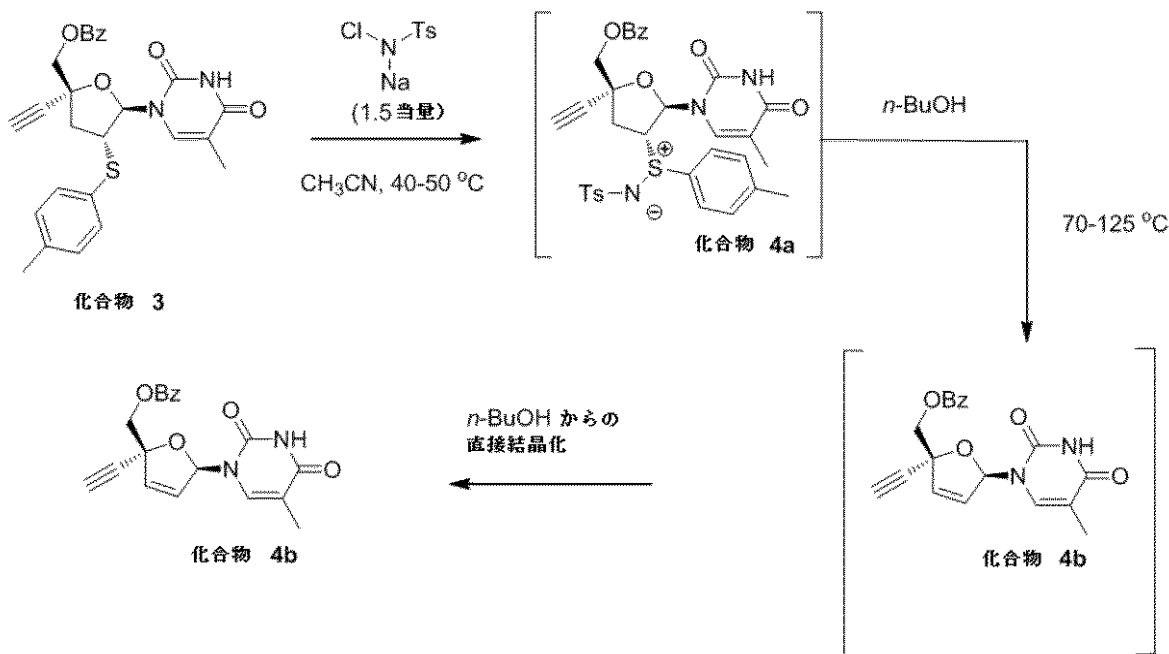
上記で説明されるスルフィリミン方法のより好ましい実施態様において、n-ブチルアルコール(n-BuOH)をDMSOの代わりに用いる。(他の高沸点アルコール溶媒もまた適切であり、例えば、n-ペンタノール、4-Me-2-ペンタノール、イソプロパノール、2-ブタノール、およびt-アミル-OHが挙げられる。)この好ましい方法は、化合物4bの優れた量、ならびに優れた回収率および収率を生じる直接滴下結晶化(direct drop crystallization)を可能にしうる。このスキームは、下記のように概説されうる：

10

20

30

【化 2 1】



10

20

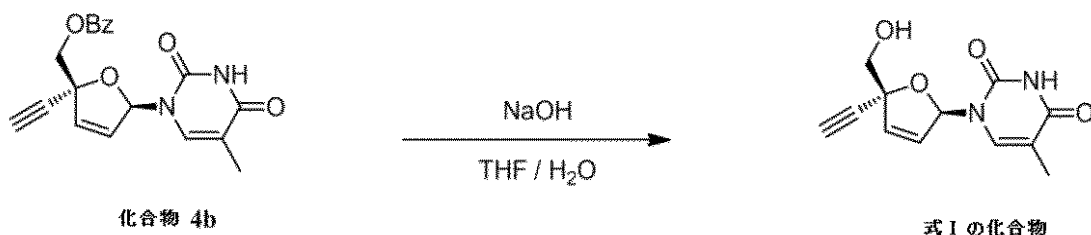
【 0 0 3 1】

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 2 2】



30

【 0 0 3 2】

上記に説明される全体的な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 2 c を除外し、それにより TMS で保護された誘導体 (化合物 2 b 2 と称される) を保護し、次いで単離する。続いて、化合物 2 b 2 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。

40

【 0 0 3 3】

なおさらなる実施態様において、化合物 4 b 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

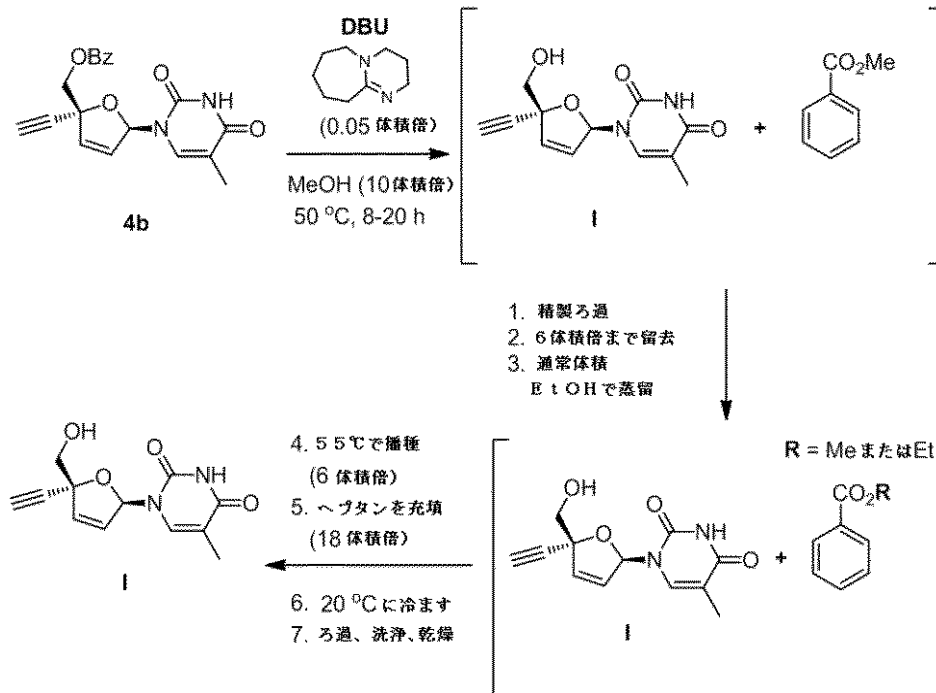
50

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】



10

20

【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	21,22
A	paragraphs [0015], [0024] -----	1-20
A	EP 2 228 373 A1 (ONCOLYS BIOPHARMA INC [JP]) 15 September 2010 (2010-09-15) cited in the application figure 1 -----	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

19 June 2013

Date of mailing of the international search report

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	26-01-2011
			US 2011054164 A1	03-03-2011
			WO 2009125841 A1	15-10-2009

EP 2228373	A1	15-09-2010	EP 2228373 A1	15-09-2010
			US 2010280235 A1	04-11-2010
			WO 2009084655 A1	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・ブランズウィック、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・ブランズウィック、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・ブランズウィック、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 ブラシャント・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・ブランズウィック、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 ジウエイ・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・ブランズウィック、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 デイビッド・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・ブランズウィック、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 クリス・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・ブランズウィック、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