

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6564514号  
(P6564514)

(45) 発行日 令和1年8月21日 (2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日 (2019.8.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 209/76 (2006.01)

C O 7 D 209/76

C O 7 D 207/50 (2006.01)

C O 7 D 207/50 C S P

A 6 1 K 31/403 (2006.01)

A 6 1 K 31/403

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/20

請求項の数 15 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2018-195480 (P2018-195480)  
 (22) 出願日 平成30年10月17日 (2018.10.17)  
 (62) 分割の表示 特願2017-148805 (P2017-148805)  
                   の分割  
           原出願日 平成25年8月14日 (2013.8.14)  
 (65) 公開番号 特開2019-31533 (P2019-31533A)  
 (43) 公開日 平成31年2月28日 (2019.2.28)  
           審査請求日 平成30年10月17日 (2018.10.17)  
 (31) 優先権主張番号 61/683, 905  
 (32) 優先日 平成24年8月16日 (2012.8.16)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
                   米国 (US)

(73) 特許権者 506388691  
                   シガ テクノロジーズ, インコーポレーテ  
                   ッド  
                   アメリカ合衆国 オレゴン州 97333  
                   , コーバリス, スイート 230, エスタ  
                   ブリュ リサーチ ウェイ 4575  
 (74) 代理人 100092783  
                   弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100120134  
                   弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100110663  
                   弁理士 杉山 共永  
 (74) 代理人 100104282  
                   弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テコピリマットの調製方法

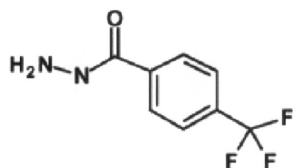
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 ,  
 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ]  
 イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - ベンズアミドを生  
 成するための方法であって、

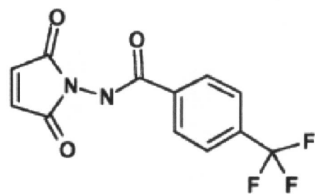
( a ) 式 :

【化 3】



の化合物 4 を、無水マレイン酸 (化合物 2 ) と反応させて、式 :

## 【化 4】



の化合物 9 を形成することと、

(b) 化合物 9 を、シクロヘプタトリエン (化合物 1) と反応させることと、

(c) N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - ベンズアミドを回収することと、を含む、方法。

## 【請求項 2】

ステップ ( a ) が、o - キシレン中で行われ、反応物が、還流加熱される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

ステップ ( b ) が、少なくとも 75 の温度のトルエン中で行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

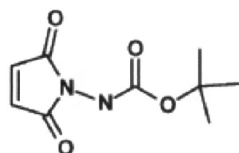
ステップ ( c ) で回収された前記 N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - ベンズアミドが、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - ベンズアミドを生成するための方法であって、

( a ) 無水マレイン酸 (化合物 2) を、tert - ブチルカルバザート (化合物 5) と反応させて、式：

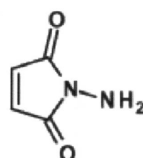
## 【化 5】



の化合物 10 を形成することと、

(b) 化合物 10 を、酸と反応させて、式：

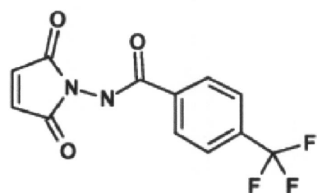
## 【化 6】



の化合物 11 またはその塩を形成することと、

(c) 化合物 11 を、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルハロゲン化物 (化合物 8) と反応させて、式：

【化 7】



10

の化合物 9 を形成することと、

(d) 化合物 9 を、シクロヘプタトリエン (化合物 1) と反応させることと、

(e) N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミドを回収することと、を含む、方法。

【請求項 6】

ステップ (a) が、窒素雰囲気下において無水トルエン中で行われ、反応物が、還流加熱される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ (b) の前記酸が、HCl である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

化合物 10 が、ステップ (b) の反応の前に i - Pr O A c 中に溶解される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

塩基が、ステップ (c) の前記反応において存在し、前記塩基が、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、およびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルハロゲン化物が、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (c) が、10 ~ 25 の温度で行われる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ (d) が、110 を超える温度で窒素雰囲気下においてトルエン中で行われる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (e) で回収された前記 N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミドが、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 14】

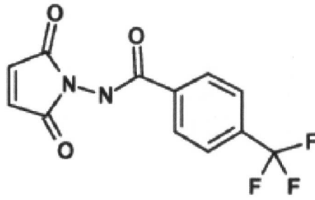
以下の式：

20

30

40

## 【化 8】

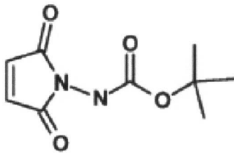


を有する化合物 9。

## 【請求項 15】

以下の式：

## 【化 9】



を有する化合物 10。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本願は、2012年8月16日に出願された米国仮特許出願第61/683,905号の利益を主張するものであり、その開示は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。

## 【0002】

ウイルス感染およびそれに関連した疾患、具体的には、オルソボックスウイルスにより引き起こされるウイルス感染および関連疾患の治療または予防のためのテコビリマット (Tecovirimat) を調製するための方法が記載される。商標名 ST-246 (登録商標) のテコビリマットは、N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - ベンズアミドの化学名を有する。

## 【背景技術】

## 【0003】

オルソボックス属 (オルソボックスウイルス科) は、ボックスウイルス科およびコロボックスウイルス (Choropoxvirinae) 亜科の一構成員である。この属は、ヒト及び動物集団において有意な疾患を引き起こす多数のウイルスからなる。オルソボックス属のウイルスには、ウシ痘、サル痘、ワクシニア、および痘瘡 (天然痘) が挙げられ、これらはすべて、ヒトに感染し得る。

## 【0004】

天然痘 (痘瘡) ウイルスは、特に重要である。生物兵器としての天然痘ウイルスの使用に対する近ごろの懸念により、オルソボックスウイルスを標的とする小分子療法の開発の必要性が強調されている。痘瘡ウイルスは、高伝染性であり、ヒトにおいて重症疾患を引き起こし、結果的に高い死亡率をもたらす (Henderson et al. (1999) JAMA. 281:2127-2137)。さらに、生物兵器として痘瘡ウイルスが使用された前例がある。フレンチ・インディアン戦争 (1754~1765) 中、英国兵士は、天然痘患者が使用した毛布をアメリカインディアンに配布して天然痘を流行させた (Stern, E. W. and Stern, A. E. 1945. The effect of smallpox on the destiny of the Ame

10

20

30

40

50

rindian. Boston)。その結果として大流行が生じて、幾つかのインディアン部族では50%が死亡した(Stern, E. W. and Stern, A. E.)。より最近では、ソビエト政府が、極めて有毒な兵器として使用される形態のエアロゾル化された懸濁液中の痘瘡を生産する計画に着手した(Henderson、上記)。さらなる関心事は、予防接種した動物において疾病を引き起こす可能性がある組換え型のボックスウイルスが発現しているという観察報告である(Jackson et al. (2001) J. Virol., 75: 1205 - 1210)。

#### 【0005】

天然痘ワクチンプログラムは、1972年に終了した。そのため、多くの人には、もはや、天然痘感染に対する免疫がない。予防接種を受けた人でさえ、特にウイルスの極めて有毒なまたは組換え株からは、もはや完全には防御されないかもしれない(Downie and McCarthy. (1958) J Hyg. 56: 479 - 487; Jackson、上記)。したがって、痘瘡ウイルスが故意または偶然にのいずれかでヒト集団に再び持ち込まれたら、死亡率は高くなるであろう。

#### 【0006】

痘瘡ウイルスは、エアロゾル化された液滴により呼吸粘膜に自然伝染し、そこでのリンパ組織における複製により1~3日続く無症状感染が生じる。ウイルスは、そのリンパにより皮膚に広がり、そこでの真皮小血管における複製、結果として起こる感染および隣接表皮細胞の溶解により皮膚障害が生じる(Moss, B. (1990) Poxviridae and Their Replication, 2079 - 2111. In B. N. Fields and D. M. Knipe (eds.), Fields Virology. Raven Press, Ltd., New York)。2つの疾患形態が、痘瘡ウイルス感染に関係する：最も一般的な疾患形態であり30%の死亡率をもたらす大痘瘡、およびあまり流行せず、めったに致死とならない(1%未満)小痘瘡である。死亡は、播種性血管内凝固、低血圧および心血管虚脱の結果であり、これらは、希少な出血性タイプの天然痘では凝固障害により悪化し得る(Moss、上記)。

#### 【0007】

最近のサル痘ウイルスの大流行により、オルソボックス属のウイルスを標的とする小分子療法の開発の必要が強調されている。米国におけるサル痘の出現は、新生感染の代表である。サル痘と天然痘は、ヒトでは似たような疾患を引き起こすが、サル痘の死亡率のほうが低い(1%)。

#### 【0008】

予防接種は、オルソボックスウイルス疾患、特に天然痘疾患を予防する現行手段である。天然痘ワクチンは、局所的に複製するワクシニアウイルスの弱毒株を使用して開発されたものであり、予防接種を受けた個体の95%より多くに痘瘡ウイルスに対する防御免疫をもたらす(Modlin (2001) MMWR (Morb Mort Wkly Rep) 50: 1 - 25)。予防接種に伴う有害事象の出現は頻繁に発生しており(1:5000)、全身性痘瘡および予防接種部位からの痘疹の偶発的移行が挙げられる。脳炎などのさらに深刻な合併症は、1:300,000の率で発生しており、これは、多くの場合、致命的である(Modlin、上記)。有害事象の危険性は、免疫無防備状態の個体ではより一層顕著である(Engler et al. (2002) J Allergy Clin Immunol. 110: 357 - 365)。よって、予防接種は、AIDSまたはアレルギー性皮膚病に罹患している人々には禁忌である(Englerら)。防御免疫は、長年にわたって持続するが、天然痘予防接種に対する抗体反応は、接種後10から15年で有意に減少する(Downie、上記)。加えて、予防接種は、組換え型オルソボックスウイルスに対する防御にならないことがある。最近の研究により、IL-4を発現している組換え型マウス痘ウイルスにより、予防接種を受けたマウスが死亡することが示された(Jackson、上記)。予防接種に伴う副作用、免疫無防備状態の個体の忌避、および組換えウイルス株から防御不能のため、天然痘ウイルス感染を治療するためのより良い予防法及び/又は新規治療法が必要とされている。

## 【0009】

ワクシニアウイルス免疫グロブリン(VIG)は、予防接種後の合併症の治療に使用されてきた。VIGは、ワクシニアウイルスワクチンを受けた個体から得た血漿の免疫グロブリン画分の等張滅菌溶液である。これは、種痘性湿疹および幾つかの進行性痘疹の形態を治療するために使用される。この製品は、利用できる量に制限があり、入手が困難なため、全身性天然痘大発生の際、使用は指示されていない(Modlin、上記)。

## 【0010】

シドホビル(Cidovir)([(S)-1-(3-ヒドロキシ-2-ホスホニルメトキシプロピル)シトシン][HBMP])は、AIDS患者におけるCMV網膜炎の治療用に承認されたヌクレオシド類似体である。シドホビルは、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ヘパドナウイルス、ポリオマウイルス、乳頭腫ウイルスおよびオルソボックスウイルスを含むいくつかのDNA含有ウイルスに対してインビトロで活性を示すことが示された(Bronson et al. (1990) Adv. Exp. Med. Biol. 278: 277-83、De Clercq et al. (1987) Antiviral Res. 8: 261-272、de Oliveira et al. (1996) Antiviral Res. 31: 165-172、Snoeck et al. (2001) Clin Infect. Dis. 33: 597-602)。シドホビルは、忠実な痘瘡ウイルス複製を阻害することも判明した(Smee et al. (2002) Antimicrob. Agents Chemother. 46: 1329-1335)。

## 【0011】

しかしながら、シドホビルの投与は、いくつかの問題点を伴う。シドホビルは、生体利用可能が不良であり、静脈内投与しなければならない(Laezari et al. (1997) Ann. Intern. Med. 126: 257-263)。さらに、シドホビルは、静脈内投与すると用量規定腎毒性を生じる(Laezariら)。加えて、多数のウイルスについてのシドホビル耐性が、注目されてきた。シドホビル耐性ウシ痘、サル痘、ワクシニアおよびラクダ痘ウイルス変異体が、研究所において薬物存在下で反復継代により単離された(Smee、上記)。シドホビル耐性は、オルソボックスウイルスの複製を処置するためのこの化合物の使用についての有意な制限を意味する。よって、生体利用可能の不良、静脈内投与の必要および耐性ウイルスの普及が、オルソボックスウイルス感染を治療するためのさらなる療法および代替療法を開発する必要性を強調している。

## 【0012】

シドホビルなどのウイルスポリメラーゼ阻害剤に加えて、オルソボックスウイルスの複製を阻害するいくつかの他の化合物が報告されている(De Clercq. (2001) Clin Microbiol. Rev. 14: 382-397)。歴史的には、メチサゾン(基本型チオセミカルバゾン)が、天然痘感染の予防的治療に使用されてきた(Bauer et al. (1969) Am. J. Epidemiol. 90: 130-145)。しかしながら、この化合物クラスは、重症悪心および嘔吐などの一般に許容されない副作用のため、天然痘の撲滅以来、あまり注目を集めていない。作用機構の研究は、メチサゾンがL遺伝子の翻訳に干渉することを示唆している(De Clercq (2001)、上記)。シドホビルと同様に、メチサゾンは、比較的非特異的な抗ウイルス性化合物であり、アデノウイルス、ピコルナウイルス、レオウイルス、アルボウイルスおよびミクソウイルス(同文献)を含むいくつかの他のウイルスを阻害し得る。

## 【0013】

ボックスウイルスの治療に潜在的に有用な化合物のもう1つのクラスの代表は、S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ(SAH)の阻害剤である。この酵素は、S-アデノシルホモシステインのアデノシンおよびホモシステインへの変換(ウイルスmRNAのメチル化および成熟に必要な段階)に関与する。この酵素の阻害剤は、インビトロおよびインビボでのワクシニアウイルスの阻害に効力を示した(De Clercq et al. (1998) Nucleosides Nucleotides. 17: 625-6

10

20

30

40

50

34.)。構造的には、今日までに報告されているすべての活性阻害剤が、ヌクレオシドアデノシンの類似体である。多くが、炭素環式誘導体であり、例は、ネプラシンA (Neplacin A) 及び3-デアザネプラシンA (3-Deazaneplacin A) である。これらの化合物は、動物モデルにおいて多少の効力を示したが、多くのヌクレオシド類似体同様、全身毒性および/または薬物動力学的特性の低下に悩まされている (Coulombe et al. (1995) Eur. J. Drug Metab Pharmacokinet. 20:197-202, Obara et al. (1996) J. Med. Chem. 39:3847-3852)。これらの化合物を経口投与で見込みはなく、天然痘感染に対して予防的に作用し得るか否かは、今のところは不明である。SAHヒドラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、ならびに経口生体利用可能であり、望ましい薬物動態 (PK) および吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) 特性を有する、他の化学的に扱いやすい痘瘡ウイルスゲノム標的の特定は、報告されているヌクレオシド類似体に対する有意な改善となろう。要約すれば、天然痘ウイルスの複製を阻害する現在利用可能な化合物は、一般に非特異的であり、使用を制限する毒性および/または疑わしい効能に悩まされている。

10

#### 【0014】

米国特許第6,433,016号(2002年8月13日)および米国特許出願公開第2002/0193443 A1(2002年12月19日発行)には、一連のイミドジスルファミド誘導体が、オルソボックスウイルス感染に有用であると記載されている。

#### 【0015】

20

オルソボックス感染によって引き起こされる感染症及び疾患のための新規治療法および予防法が、明らかに必要とされている。

#### 【0016】

共同所有のPCT出願第WO2004/112718号(2004年12月29日公開)は、ウイルス感染およびそれに関連する疾患、具体的には、オルソボックスウイルスによって引き起こされるそれらのウイルス感染および関連疾患を治療または予防するための、二環式、三環式、および四環式アシルヒドラジド誘導体および類似体ならびにそれらを含む医薬組成物の使用を開示している。共同所有の米国特許出願第2008/0004452号(2008年1月3日公開)は、ST-246を生成するためのプロセスをさらに開示している。しかしながら、現在のプロセスは、ジアステレオ選択性(エンド対エキソ)、いくつかのステップにおける低収率、遺伝毒性化合物および非常に吸湿性の無水物の使用、ならびにいくつかの原材料を保護することの困難性に直面している。よって、ST-246を生成するためのより効果的なプロセスを急速に開発する必要性がある。

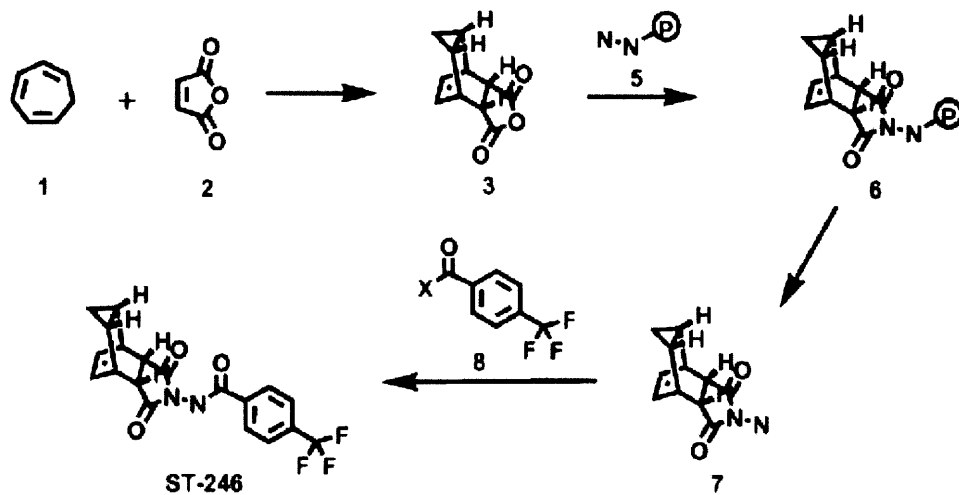
30

#### 【発明の概要】

#### 【0017】

本発明は、スキーム1に概説されるST-246を作製するためのプロセスを提供する。

## 【化 1】



P = B o c

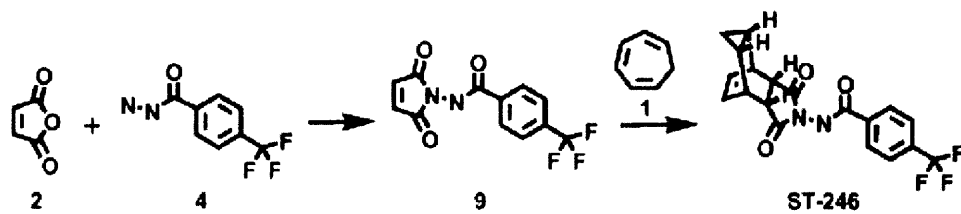
スキーム 1

## 【 0 0 1 8 】

本発明は、スキーム 2 に概説される S T - 2 4 6 を作製するためのプロセスも提供する

20

## 【化 2】



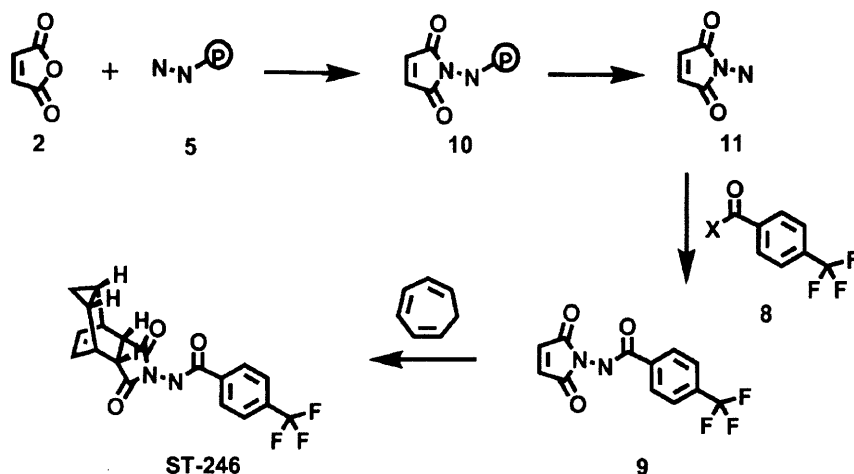
スキーム 2

## 【 0 0 1 9 】

本発明は、スキーム 3 に概説される S T - 2 4 6 を作製するためのプロセスをさらに提供する。



## 【化 3】



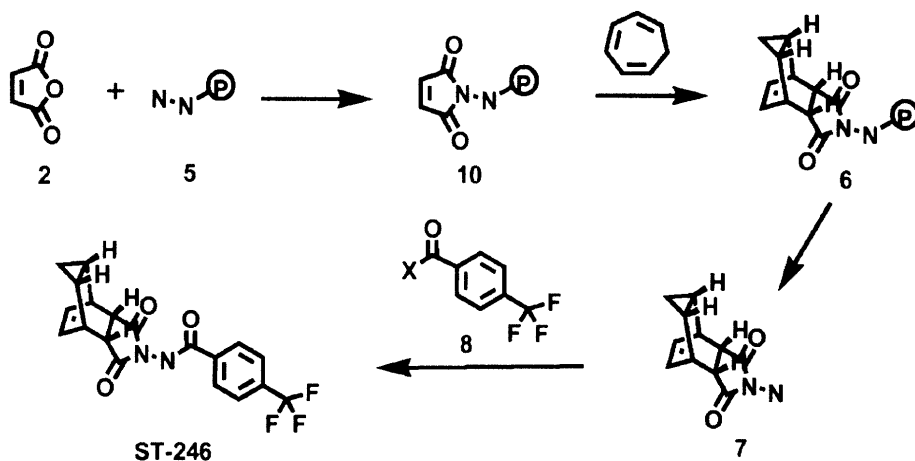
P = B o c

スキーム 3

## 【 0 0 2 0 】

本発明は、スキーム 4 に概説される S T - 2 4 6 を作製するためのプロセスをさらに提  
供する。

## 【化 4】



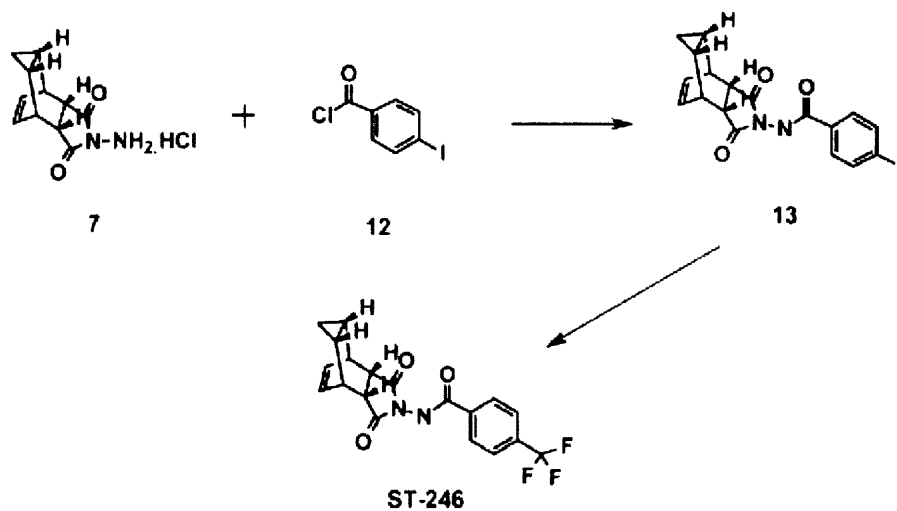
P = B o c

スキーム 4

## 【 0 0 2 1 】

本発明は、スキーム 5 に概説される S T - 2 4 6 を作製するためのプロセスをさらに提  
供する。

## 【化 5】



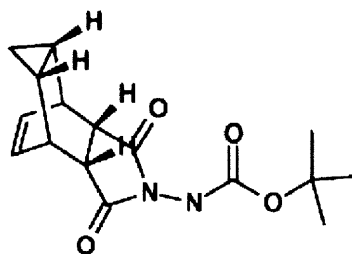
スキーム 5

## 【 0 0 2 2 】

本発明は、S T - 2 4 6 の合成に有用な以下の化合物：

( a ) 以下の式：

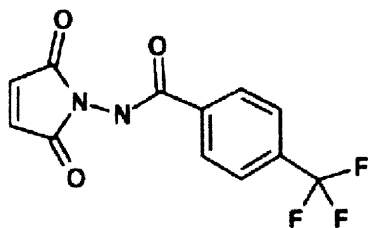
## 【化 6】



を有する化合物 6、

( b ) 以下の式：

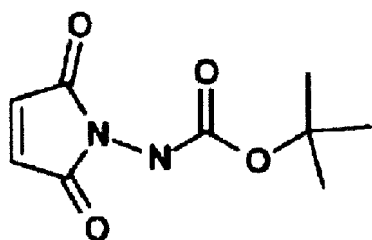
## 【化 7】



を有する化合物 9、

( c ) 以下の式：

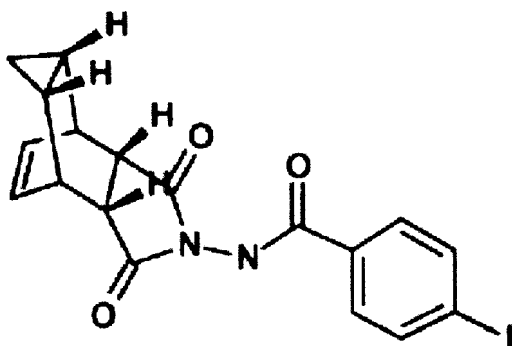
【化 8】



10

を有する化合物 10、および  
(d) 以下の式：

【化 9】



20

を有する化合物 13 も提供する。

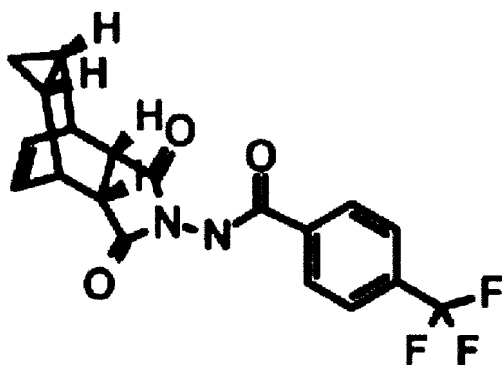
【発明を実施するための形態】

【0023】

ST-246 を生成するためのプロセスが本明細書に記載される。ST-246 の化学名は、N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ 30

であり、以下の式を有する。

【化 10】



40

ST-246

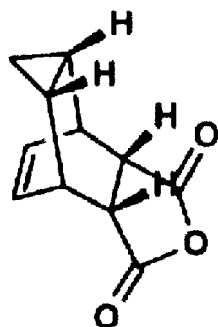
【0024】

したがって、ST-246 が合成経路 I と呼ばれるプロセスによって調製することができることが発見され、このプロセスは、

50

( a ) 式 :

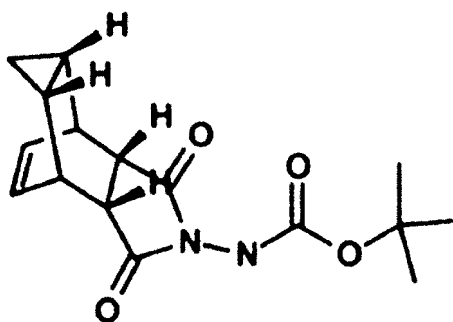
【化 1 1】



10

の化合物 3 を、 *tert* - ブチルカルバザート (化合物 5 ) と反応させて、式 :

【化 1 2】

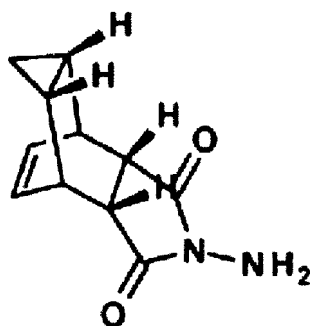


20

の化合物 6 を形成することと、

( b ) 化合物 6 を、酸と反応させて、式 :

【化 1 3】



30

40

の化合物 7 またはその塩を形成することと、

( c ) 化合物 7 を、 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (化合物 8 ) と反応させることと、

( d ) N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロブ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミドを回収することを含む。

【 0 0 2 5】

合成経路 I に関して、ステップ ( b ) の酸は、好ましくは HCl である。また好ましく

50

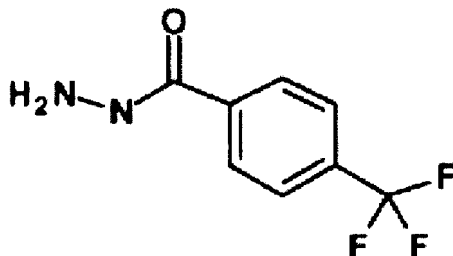
は、化合物 6 は、ステップ (b) の反応の前に i - P r O A c 中に溶解される。さらに好ましくは、塩基は、ステップ (c) の反応において存在し、この塩基は、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、およびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される。ステップ (c) は、好ましくは、約 20 未満の温度で行われる。

【0026】

S T - 246 が合成経路 I I と呼ばれるプロセスによって調製することができることが発見され、このプロセスは、

(a) 式：

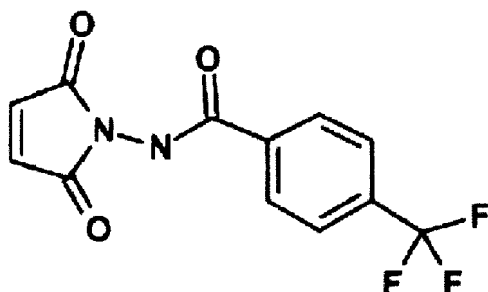
【化14】



10

の化合物 4 を、無水マレイン酸 (化合物 2) と反応させて、式：

【化15】



20

30

の化合物 9 を形成することと、

(b) 化合物 9 を、シクロヘプタトリエン (化合物 1) と反応させることと、

(c) N - [ ( 3 a R , 4 R , 4 a R , 5 a S , 6 S , 6 a S ) - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 6 a - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 4 , 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 ( 1 H ) - イル ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - ベンズアミド を回収することを含む。

【0027】

合成経路 I I に関して、ステップ (a) は、好ましくは、o - キシレン中で行われ、反応物は、還流加熱される。また好ましくは、ステップ (b) は、少なくとも約 75 の温度のトルエン中で行われる。

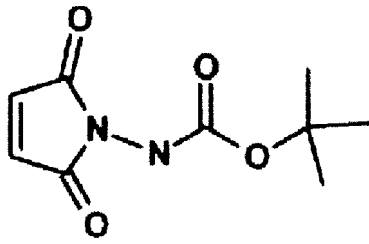
【0028】

S T - 246 が合成経路 I I I と呼ばれるプロセスによって調製することができることがさらに発見され、このプロセスは、

(a) 無水マレイン酸 (化合物 2) を、tert - ブチルカルバザート (化合物 5) と反応させて、式：

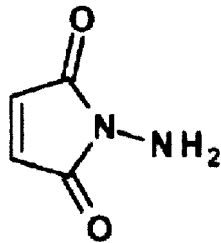
40

## 【化 16】



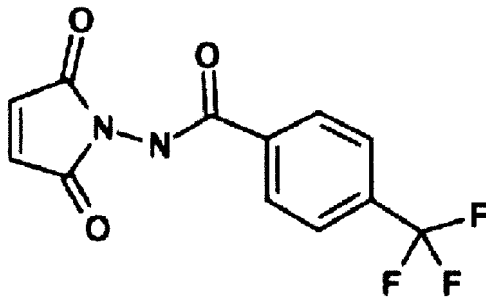
の化合物 10 を形成することと、  
 (b) 化合物 10 を、酸と反応させて、式：  
 【化 17】

10



20

の化合物 11 またはその塩を形成することと、  
 (c) 化合物 11 を、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルハロゲン化物(化合物 8)  
 と反応させて、式：  
 【化 18】



30

の化合物 9 を形成することと、  
 (d) 化合物 9 を、シクロヘプタトリエン(化合物 1)と反応させることと、  
 (e) N-[ (3aR, 4R, 4aR, 5aS, 6S, 6aS) - 3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 6, 6a - オクタヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 4, 6 - エテノシクロプロプ [ f ] イソインドール - 2 (1H) - イル ] - 4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド  
 を回収することを含む。

## 【0029】

40

合成経路 I I I に関して、ステップ (a) は、好ましくは、窒素雰囲気下の無水トルエン中で行われ、反応物は、還流加熱される。また好ましくは、ステップ (b) の酸は、HCl である。化合物 10 が、ステップ (b) の反応の前に i - Pr OAc 中に溶解されることも好ましい。さらに、塩基は、好ましくは、ステップ (c) の反応において存在し、この塩基は、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、およびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される。また好ましくは、4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルハロゲン化物は、4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドである。ステップ (c) は、好ましくは、約 10 ~ 約 25 の温度で行われ、ステップ (d) は、約 110 を超える温度で窒素雰囲気下においてトルエン中で行われる。

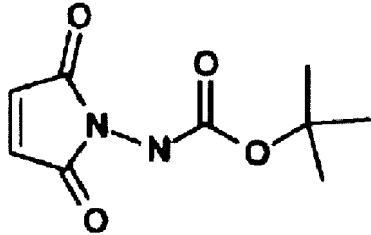
## 【0030】

50

ST - 246 が、合成経路 I V と呼ばれるプロセスによって調製することができることがさらに発見され、このプロセスは、

(a) 無水マレイン酸 (化合物 2) を、tert - ブチルカルバザート (化合物 5) と反応させて、式：

【化 19】

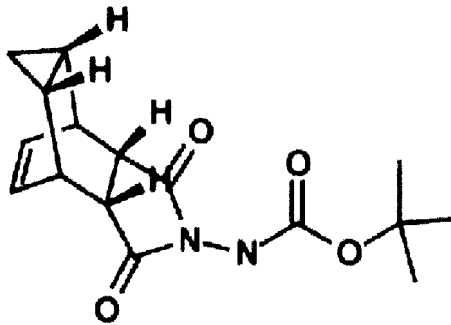


10

の化合物 10 を形成することと、

(b) 化合物 10 を、シクロヘプタトリエン (化合物 1) と反応させて、式：

【化 20】

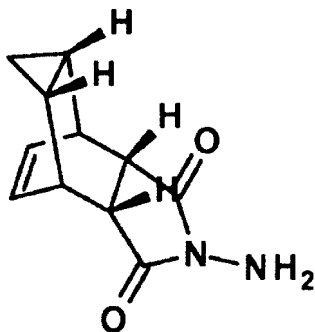


20

を有する化合物 6 を形成することと、

(c) 化合物 6 を、酸と反応させて、式：

【化 21】



30

40

の化合物 7 またはその塩を形成することと、

(d) 化合物 7 を、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (化合物 8) と反応させることと、

(e) N - [ (3aR, 4R, 4aR, 5aS, 6S, 6aS) - 3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 6, 6a - オクタヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 4, 6 - エテノシクロプロプ [f] イソインドール - 2 (1H) - イル ] - 4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミドを回収することを含む。

【0031】

合成経路 I V に関して、ステップ (a) は、好ましくは、窒素雰囲気下の無水トルエン中で行われ、反応物は、還流加熱される。また好ましくは、ステップ (b) は、少なくとも

50

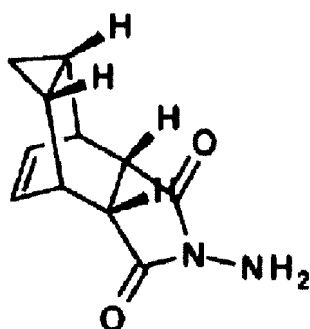
も約 75 の温度の窒素雰囲気下において行われる。ステップ (c) の酸は、好ましくは、HCl である。化合物 6 は、ステップ (c) の反応の前に i-PrOAc 中に溶解されることも好ましい。また好ましくは、塩基は、ステップ (d) の反応において存在し、この塩基は、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、およびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される。ステップ (d) は、約 20 未満の好ましい温度で行われる。

【0032】

ST-246 が合成経路 V と呼ばれるプロセスによって調製することができることがさらに発見され、このプロセスは、

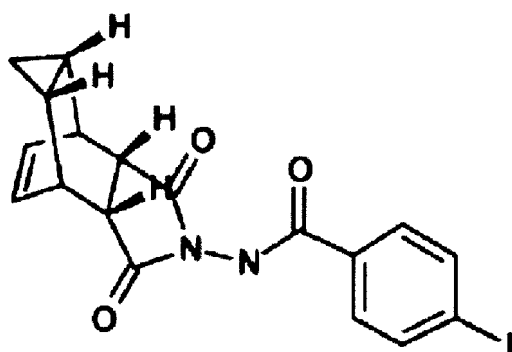
(a) 式：

【化 22】



を有する化合物 7 を、4-ヨードベンゾイルクロリド (化合物 12) と反応させて、式：

【化 23】



を有する化合物 13 を形成することと、

(b) 化合物 13 を、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテートと反応させることと、

(c) N-[(3aR, 4R, 4aR, 5aS, 6S, 6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-オクタヒドロ-1,3-ジオキソ-4,6-エテノシクロプロプ[ f ]イソインドール-2(1H)-イル]-4-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドを回収することを含む。

【0033】

合成経路 V に関して、塩基は、好ましくは、ステップ (a) の反応において存在し、この塩基は、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、およびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される。また好ましくは、ステップ (a) は、約 20 未満の温度の窒素雰囲気下において行われ、ステップ (b) は、ジメチルホルムアミド、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート、およびヨウ化第 1 銅の存在下で行われる。

【0034】

任意に、合成経路 I ~ V のステップの各々において回収された ST-246 は、カラム

10

20

30

40

50



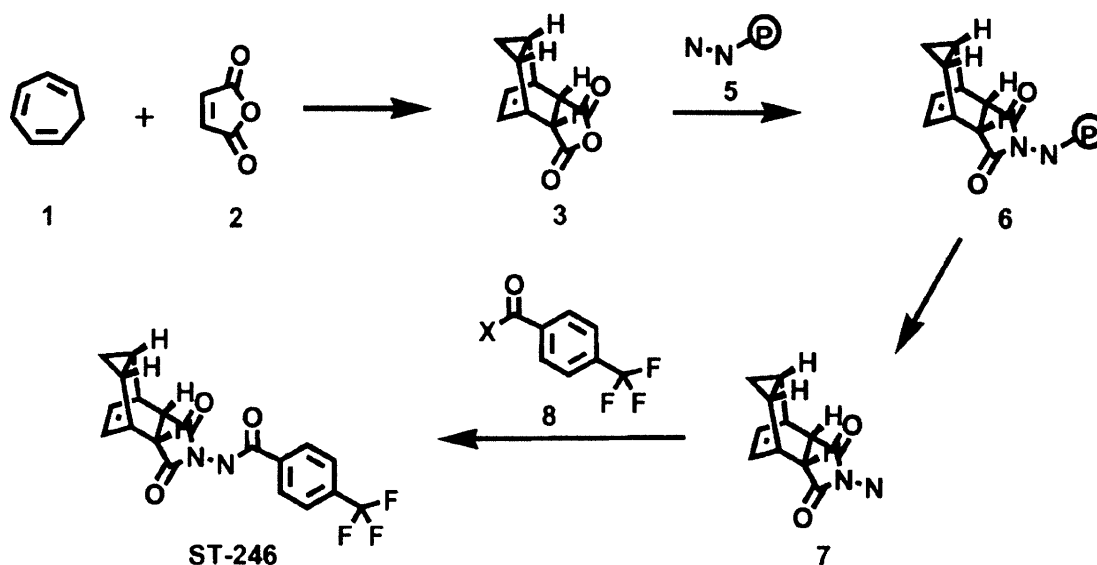
クロマトグラフィーによりさらに精製される。

【実施例】

【0035】

実施例1：合成経路Ⅰ

【化24】



P = Boc

スキーム1

ステップA．化合物6の合成 (P = Boc)

【0036】

EtOH (80 mL、EMD、AX0441-3) 中の化合物3 (5.0 g、26.3 mmol、国際公開第WO04112718号に従って合成) の混合物に、tert-ブチルカルバザート5 (3.65 g、27.6 mmol、Aldrich、98%) を添加した。窒素雰囲気下で4時間、反応混合物を還流加熱した。反応混合物のLC-MS分析は、5%未満の化合物3が残存したことを示した。減圧下で反応混合物を蒸発させた。残留物をEtOAc-ヘキサンから再結晶化し、固体を濾過し、ヘキサン (50 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として化合物6を得た (3.1 g、39% 収率)。濾液を濃縮し、ヘキサン中25%のEtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてさらに3.64 g (46% 収率) の化合物6を得た。合計収量：6.74 g (84% 収率)。CDCl<sub>3</sub> 中での<sup>1</sup>H NMR：6.30 (br s, 1H), 5.79 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.06 ~ 1.16 (m, 2H), 0.18 ~ 0.36 (m, 2H); 質量スペクトル：327.2 (M + Na)<sup>+</sup>

ステップB．化合物7の合成 (HCl塩)

【0037】

化合物6 (3.6 g、11.83 mmol) をi-PrOAc (65 mL、Aldrich、99.6%) に溶解した。ジオキサン中4MのHCl (10.4 mL、41.4 mmol、Aldrich) を滴加して、上述の溶液に添加し、20 未満の温度に保った。室温で一晩 (18時間)、窒素雰囲気下で、反応混合物を攪拌した。結果として得られた固体を濾過し、i-PrOAc (15 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として化合物7のHCl塩を得た (1.9 g、67% 収率)。濾液をその容積の1/3に濃縮し、30分間、10 ~ 15 で攪拌した。固体を濾過し、最小容積のi-PrOAcで洗浄し、乾燥させ、さらに0.6 g (21% 収率) の化合物7を得た。合計収量：2.5

g (88% 収率)。DMSO-*d*<sub>6</sub> 中での <sup>1</sup>H NMR: 6.72 (br s, 3H), 5.68 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.07 ~ 1.17 (m, 2H), 0.18 ~ 0.29 (m, 1H), -0.01 ~ 0.07 (m, 1H); 質量スペクトル: 205.1 (M+H)<sup>+</sup>

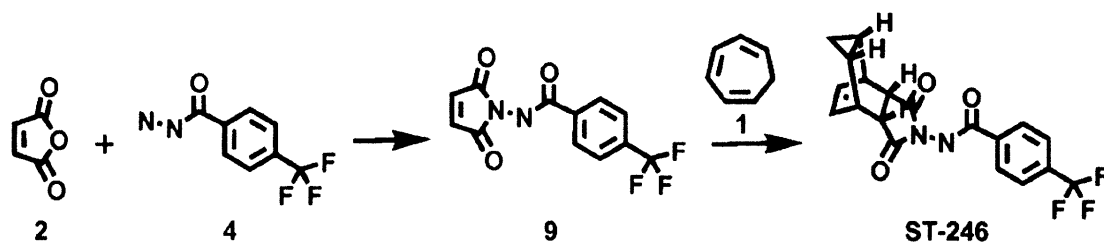
#### ステップ C . ST - 246 の合成

##### 【0038】

乾燥ジクロロメタン (19 mL) 中の化合物 7 (0.96 g、4 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (1.17 mL、8.4 mmol、Aldrich) を添加し、20 未満の温度に保った。15 ~ 20 で5分間、結果として得られた溶液を攪拌し、それに、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド 8 (0.63 mL、4.2 mmol、Aldrich、97%) を滴加し、室温で一晩 (18 時間)、反応混合物を攪拌した。LC-MS および TLC 分析は、ST-246 の正分子量および R<sub>f</sub> 値を示したが、反応は完了しなかった。さらに 0.3 mL (2 mmol、0.5 eq) の 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド 8 を 15 ~ 20 の反応混合物に添加した。次いで、室温で一晩 (19 時間)、反応物を攪拌した。LC-MS 分析は、約 5 % の出発材料 7 がまだ残存していることを示した。反応が停止し、ジクロロメタン (30 mL) を添加した。有機相を、水 (30 mL)、飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)、水 (15 mL)、および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中 30 ~ 50 % の EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、灰白色の固体として ST-246 (0.34 g、23% 収率) を得た。分析データ (共注入による <sup>1</sup>H NMR、LC-MS および HPLC) は、国際公開第 WO 04 112718 号に従って合成された ST-246 の分析データと一致し、一貫性があった。

#### 実施例 2 : 合成経路 I I

##### 【化 25】



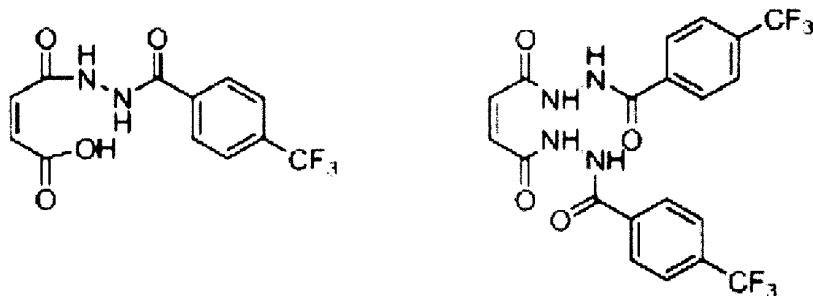
スキーム 2

#### ステップ A . 化合物 9 の合成

##### 【0039】

ディーン・スターク・トラップ装置を用いて、*o*-キシレン (100 mL、Aldrich 無水、97%) 中の化合物 4 (2.0 g、9.8 mmol) と無水マレイン酸 2 (0.96 g、9.8 mmol、Aldrich 粉末、95%) の混合物を一晩還流加熱した。18 時間後、215 nm での LC-MS 分析は、所望の生成物 9 (86%)、非環化生成物 (2.6%)、および二量体副産物 (11.6%) を示した。

## 【化 26】



非環化生成物 (MS = 303) 二量体副産物 (MS = 489)

10

## 【0040】

反応混合物を45 に冷却し、減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAc (50 mL) に溶解し、濾過により不溶性固体 (大半は非環化生成物) を除去した。濾液を濃縮し、ヘキサン中50%のEtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、灰白色固体として、化合物9 (1.5 g、54%収率) を得た。CDCl<sub>3</sub> 中での<sup>1</sup>H NMR : 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 6.88 (s, 2H); 質量スペクトル: 285.1 (M + H)<sup>+</sup>

20

ステップB. ST-246の合成 (経路II)

## 【0041】

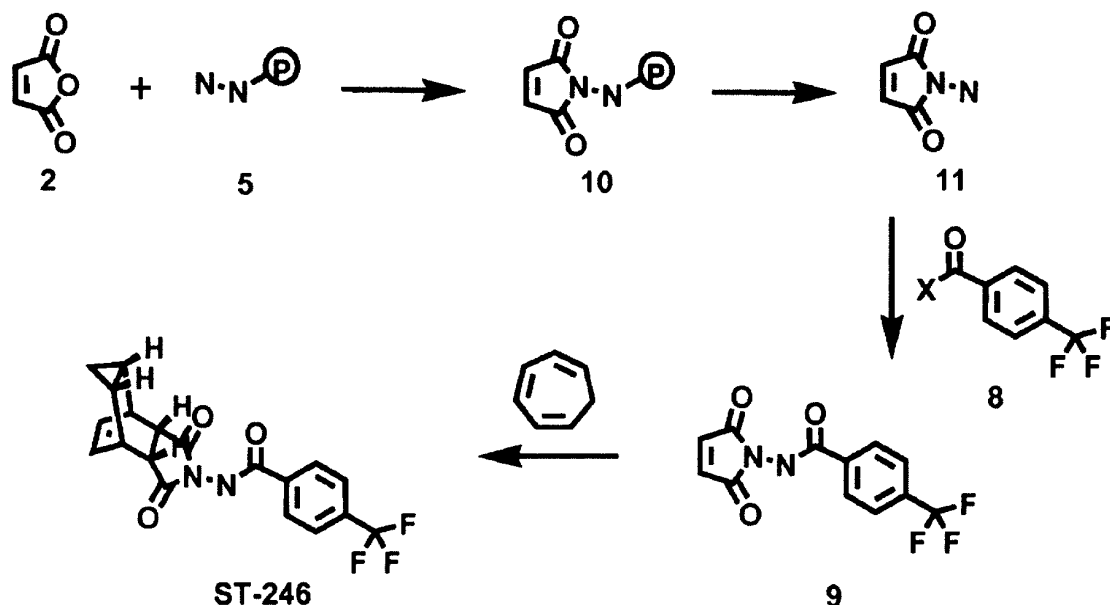
トルエン (50 mL、Aldrich 無水) 中の化合物9 (0.97 g、3.4 mmol) とシクロヘプタトリエン1 (0.51 mL、4.42 mmol、使用前に蒸留、Aldrich tech 90%) の混合物を、窒素雰囲気下で95 に加熱した。95 で1.5時間後、254 nmでのLC-MS分析は、29%が所望の生成物 (エンド: エキソ = 94:6) に変換されたことを示した。結果として得られた溶液を同一の温度で一晩加熱し続けた。95 で18時間後、LC-MS分析は、比率94:6のエンド: エキソで75%の変換を示した。反応温度を110 に上昇させ、反応物を監視した。110 で7時間加熱した後、254 nmでのLC-MS分析は、96.4%が所望の生成物 (エンド: エキソ = 94:6) に変換されたことを示した。減圧下での蒸発により揮発物を除去し、ヘキサン中30%のEtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、白色固体として、ST-246 (0.29 g、22.6%収率、HPLC面積99.7%純度、および100%エンド異性体) を得た。分析データ (共注入による<sup>1</sup>H NMR、LC-MS、およびHPLC) は、国際公開第WO04112718号に従って合成されたST-246の分析データと一致し、一貫性があった。さらに0.5 gのST-246 (38.9%収率、エンド: エキソ = 97:3) をカラムクロマトグラフィーにより回収した。合計収量: 0.84 g (65.4%収率)。CDCl<sub>3</sub> 中でのST-246エキソ異性体の<sup>1</sup>H NMR : 8.62 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 5.96 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.17 (s, 2H), 0.24 (q, 1H), 0.13 (m, 1H); 質量スペクトル: 377.1 (M + H)<sup>+</sup>

30

40

実施例3: 合成経路III

## 【化 2 7】



P = B o c

スキーム 3

## ステップ A . 化合物 1 0 の合成

## 【 0 0 4 2 】

ディーン・スターク・トラップ装置を用いて、無水トルエン ( 1 5 0 m L 、 A l d r i c h 無水 ) 中の無水マレイン酸 2 ( 1 5 . 2 g 、 1 5 5 m m o l 、 A l d r i c h 粉末 9 5 % ) と t e r t - ブチルカルバザート 5 ( 2 0 . 5 g 、 1 5 5 m m o l 、 A l d r i c h 、 9 8 % ) の混合物を窒素雰囲気下で還流加熱した。2 時間還流した後、出発材料 2 は残存せず、2 5 4 n m での L C - M S 分析は、所望の生成物 1 0 ( H P L C 面積の 2 0 % ) 、イミン副産物 ( 1 8 % ) 、および二置換された副産物 ( 5 6 % ) を示した。反応混合物を濃縮し、ヘキサン中 2 5 % の E t O A c で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として化合物 1 0 ( 5 . 9 8 g 、 1 8 % 収率、H P L C 面積 > 9 9 . 5 % 純度 ) を得た。D M S O - d 6 中での  $^1\text{H}$  N M R : 9 . 6 1 ( s , 1 H ) , 7 . 1 6 ( s , 2 H ) , 1 . 4 2 ( s , 9 H ) ; 質量スペクトル : 2 3 5 . 1 ( M + N a )  $^+$

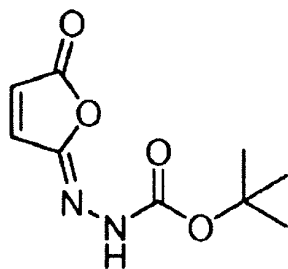
10

20

30

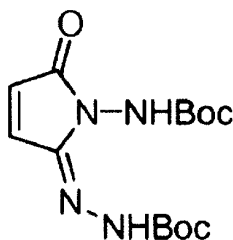
## 【化 28】

イミン副産物



$C_9H_{12}N_2O_4$   
モル分子量: 212.2

二置換された副産物



$C_{14}H_{22}N_4O_5$   
モル分子量: 326.35

10

## ステップB．化合物11の合成（HCl塩）

## 【0043】

化合物10（3.82 g、18 mmol）を *i*-PrOAc（57 mL、Aldrich、99.6%）に溶解した。ジオキサン中の4 M HCl（15.8 mL、63 mmol、Aldrich）を上記の溶液に滴加し、20 未満の温度に保った。窒素雰囲気下で一晩（24時間）、室温で溶液を攪拌した。結果として得られた固体を濾過し、*i*-PrOAc（10 mL）で洗浄し、真空下で1時間、45 で乾燥させ、白色固体として、化合物11のHCl塩（2.39 g、89%収率）を得た。CD<sub>3</sub>OD中での<sup>1</sup>H NMR：  
6.98（s，2H）；質量スペクトル：113.0（M+H）<sup>+</sup>

20

## ステップC．化合物9の合成（経路III）

## 【0044】

乾燥ジクロロメタン（24 mL）中の化合物11（1.19 g、8 mmol）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（2.93 mL、16.8 mmol、Aldrich 再蒸留グレード）を添加し、20 未満の温度に保った。結果として得られた溶液を15～20 で5分間攪拌し、これに、4-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド8（1.31 mL、8.8 mmol、Aldrich、97%）を滴加した。反応物を室温で5時間攪拌した。LC-MS分析は、正MWを示したが、反応は完了しなかった。さらに0.48 mL（0.4当量）の4-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド8を15～20 の反応混合物に添加し、反応混合物を室温で一晩（21時間）攪拌した。反応が停止し、ジクロロメタン（50 mL）を添加した。有機相を、水（50 mL）、飽和水性NH<sub>4</sub>Cl（50 mL）、水（30 mL）、および飽和水性NaHCO<sub>3</sub>（30 mL）で洗浄した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中30～35%のEtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡ピンク色の固体として、化合物9（0.8 g、35%収率）を得た。分析データ（<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MS）は、合成経路IIで得た化合物9の分析データと一致した。

30

40

## ステップD．ST-246の合成（経路III）

## 【0045】

トルエン（10 mL、Aldrich 無水）中の化合物9（0.5 g、1.76 mmol）とシクロヘプタトリエン1（0.33 mL、3.17 mmol、使用前に蒸留、Aldrich tech 90%）の混合物を、窒素雰囲気下で110～115 に加熱した。6時間後、254 nmでのLC-MS分析は、95%が所望の生成物（エンド：エ

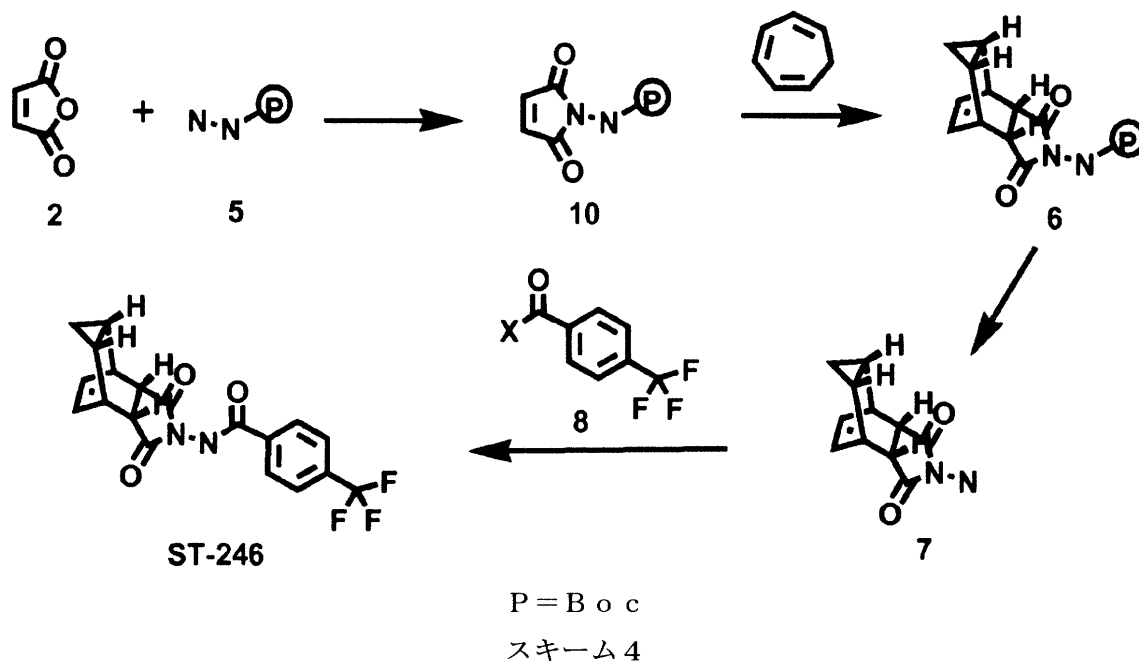
50

キソ = 94 : 6) に変換されたことを示した。結果として得られた溶液を同一の温度で一晩 (22 時間) 加熱した。254 nm での LC - MS 分析は、出発材料 9 の残存、および所望の生成物 (エンド : エキソ = 93 : 7) を示さなかった。反応混合物を濃縮し、ヘキサン中 25 ~ 35 % の EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として ST - 246 (0.39 g、比率がエンド : エキソ = 99 : 1 の HPLC 面積 > 99.5 % 純度) を得た。分析データ (共注入による  $^1\text{H}$  NMR、LC - MS、および HPLC) を国際公開第 WO 04 11 27 18 号に従って合成された ST - 246 の分析データと比較し、一貫性があることが分かった。さらに 0.18 g の ST - 246 (HPLC 面積 > 99.5 % 純度、エンド : エキソ = 91 : 9) をカラムクロマトグラフィーにより回収した。合計収量 : 0.57 g (86 % 収率)。

10

#### 実施例 4 ; 合成経路 I V :

【化 29】



20

30

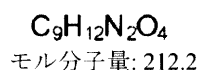
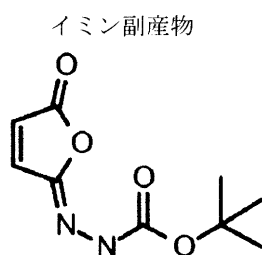
#### ステップ A . 化合物 10 の合成

【0046】

ディーン・スターク・トラップ装置を用いて、無水トルエン (51 mL、Aldrich) 中の無水マレイン酸 2 (3.4 g、34.67 mmol、Aldrich 粉末、95 %) と tert - ブチルカルバザート 5 (4.6 g、34.67 mmol、Aldrich、98 %) の混合物を窒素雰囲気下で還流加熱した。2.5 時間の還流後、出発材料 2 は残存せず、254 nm での LC - MS 分析は、所望の生成物 10 (19 % の HPLC 面積)、イミン副産物 (18 %)、および別の副産物 (56 %) を示した。反応混合物を濃縮し、ヘキサン中 30 % の EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として、化合物 10 (1.0 g、13.6 % 収率、HPLC 面積 > 99 % 純度) を得た。分析データ ( $^1\text{H}$  NMR および LC - MS) は、合成経路 I I I で得られた化合物 10 の分析データと一致した。

40

## 【化 30】



10

## ステップ B . 化合物 6 の合成

## 【 0 0 4 7 】

トルエン ( 88 mL、20 容積、Aldrich 無水 ) 中の化合物 10 ( 4.4 g、20.74 mmol ) とシクロヘプタトリエン 1 ( 3.22 mL、31.1 mmol、使用前に蒸留、Aldrich tech 90% ) の混合物を、窒素雰囲気下で 95 に加熱した。95 で 15 時間後、LC - MS 分析は、83% が所望の生成物に変換されたことを示した。反応混合物を一晩 105 に加熱した。95 ~ 105 で合計 40 時間後、254 nm での LC - MS 分析は、約 99% が所望の生成物 ( エンド : エキソ = 93 : 7 ) に変換されたことを示した。反応混合物を濃縮し、ヘキサン中 25 ~ 50% の EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体として化合物 6 ( 2.06 g、32.6% 収率、HPLC 面積 99.9% 純度、および 100% エンド異性体 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR および LC - MS は、合成経路 I で得た化合物 6 の分析データと一致した。さらに 4.0 g の 6 ( 63.4% 収率、比率がエンド : エキソ = 91 : 9 の HPLC 面積 93% 純度 ) をカラムクロマトグラフィーにより回収した。合計収量 : 6.06 g ( 96% 収率 ) 。

20

## ステップ C . 化合物 7 の合成 ( HCl 塩 )

## 【 0 0 4 8 】

化合物 6 ( 2.05 g、6.74 mmol ) を i - PrOAc ( 26 mL、Aldrich、99.6% ) に溶解した。ジオキサン中の 4 M HCl ( 5.9 mL、23.58 mmol、Aldrich ) を上述の溶液に滴加し、20 未満の温度に保った。窒素雰囲気下で一晩 ( 18 時間 )、室温で溶液を攪拌した。結果として得られた固体を濾過し、i - PrOAc ( 5 mL ) で洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として、化合物 7 の HCl 塩 ( 1.57 g、97% 収率 ) を得た。分析データ ( <sup>1</sup>H NMR および LC - MS ) は、合成経路 I の化合物 7 の分析データと一致した。

30

## ステップ D . ST - 246 の合成 ( 経路 IV )

## 【 0 0 4 9 】

ジクロロメタン ( 13 mL ) 中の化合物 7 ( 0.84 g、3.5 mmol ) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン ( 1.34 mL、7.7 mmol ) を添加し、20 未満の温度に保ち、結果として得られた溶液を 5 ~ 10 分間攪拌した。4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド 8 ( 0.57 mL、3.85 mmol、Aldrich、97% ) を上述の溶液に添加し、20 未満の温度に保った。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。さらに 0.2 mL ( 0.4 当量 ) の 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド 8 を反応物に添加し、20 未満の温度に保った。反応物を室温で一晩 ( 24 時間 ) 攪拌した。反応混合物をジクロロメタン ( 20 mL ) で希釈した。有機相を、水 ( 20 mL

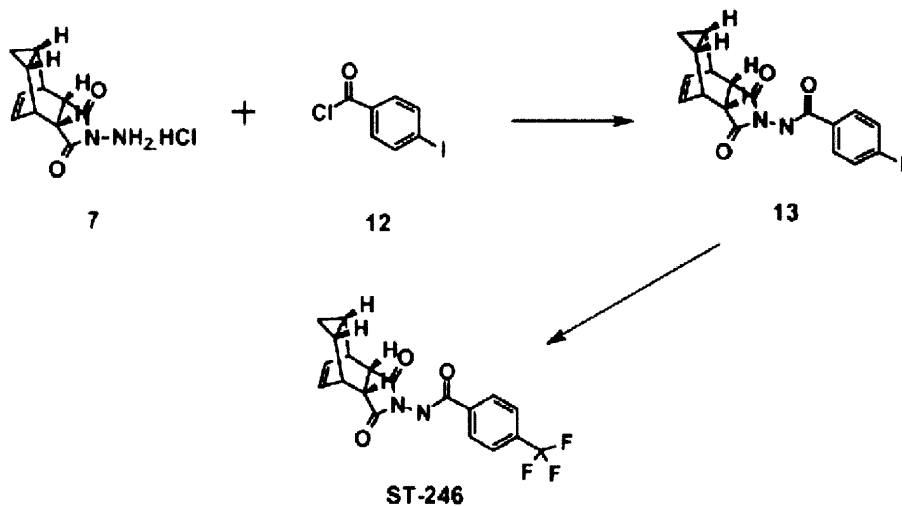
40

50

)、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)、水 (20 mL)、および飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中 30 ~ 35 % の  $\text{EtOAc}$  で溶出するカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体として ST-246 (0.25 g、19 % 収率、HPLC 面積 > 99.5 % 純度) を得た。分析データ ( $^1\text{H}$  NMR および LC-MS) は、国際公開第 WO 04 112718 号に従って合成された ST-246 の分析データと一致した。

#### 実施例 5 : 合成経路 V :

##### 【化 3 1】



スキーム 5

#### ステップ A . 化合物 13 の合成

##### 【0050】

ジクロロメタン (80 mL, ) 中の化合物 7 (1.6 g、6.65 mmol、合成経路 I に従って合成) の混合物に、トリエチルアミン (2.04 mL、14.63 mmol) を添加し、20 未満の温度に保ち、結果として得られた溶液を 5 ~ 10 分間攪拌した。4-ヨードベンゾイルクロリド 12 (1.95 g、7.31 mmol、1.1 当量、Aldrich) を、窒素雰囲気下で、上述の溶液に滴添加し、20 未満の温度に保った。反応混合物を室温で一晩攪拌した。17 時間および 19 時間後、さらに 0.35 g (0.2 当量) の酸塩化物 12 を反応物に添加し、20 未満の温度に保った。24 時間後、さらに 0.18 g (0.1 当量、合計 1.6 当量使用) の酸塩化物 12 を添加し、反応物を室温で一晩 (合計 43 時間) 攪拌し続けた。215 nm での LC-MS 分析は、43 % の所望の生成物 (13) および約 5 % の化合物 7 を示した。反応物をジクロロメタン (100 mL) で希釈した。有機相を、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL)、水 (100 mL)、および飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中 25 ~ 50 % の  $\text{EtOAc}$  で溶出するカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体として、化合物 13 (1.63 g、57 % 収率、HPLC 面積 93 % 純度) を得た。DMSO- $d_6$  中での  $^1\text{H}$  NMR: 11.19 および 10.93 (積分比が 1.73 : 1 の 2 つの一重線、合計 1 H、2 つの回転異性体の同一のプロトン), 7.93 (d, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 1.18 (s, 2 H), 0.27 (q, 1 H), 0.06 (s, 1 H); 質量スペクトル: 435.0 (M+H) $^+$

10

20

30

40

50



## ステップB．ST - 246の合成（経路V）

## 【0051】

無水DMF（6 mL）を、化合物13（0.2 g、0.46 mmol）、メチル2,2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）アセテート（0.44 mL、3.45 mmol、Aldrich）、およびヨウ化第1銅（90 mg、0.47 mmol）の混合物に添加した。反応混合物を約90℃で4時間攪拌した。254 nmでのLC-MS分析は、出発材料13の残存を示さず、48%のHPLC面積がST-246であることを示した。反応混合物を45℃に冷却し、減圧下でDMFを除去した。残留物をEtOAc（30 mL）中でスラリー化し、濾過により不溶性固体を除去した。濾液を濃縮し、ヘキサン中25～35%のEtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、灰白色固体として、ST-246（55 mg、32%収率、254 nmでのHPLCにより95%純度）を得た。分析データ（<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MS）は、国際公開第WO 04 1 12718号に従って合成されたST-246の分析データと一致した。

---

フロントページの続き

(72)発明者 ダイ, ドンチャン

アメリカ合衆国 オレゴン州 97333, コーヴァリス, ノースウェスト エイス ウェイ 2  
523

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2010-535705(JP, A)

中国特許出願公開第101912389(CN, A)

J. Org. Chem., 1972年, 37(12), 2040-2042

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)