

(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 1
C07D 209/76	(2006.01) C07D 209/76
C07D 207/50	(2006.01) C07D 207/50 C S P
A61K 31/403	(2006.01) A61K 31/403
A61P 31/20	(2006.01) A61P 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 コバリスト, スイート 230, エスダ 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】テコビリマットの調製方法

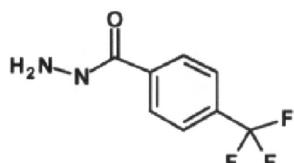
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【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 :

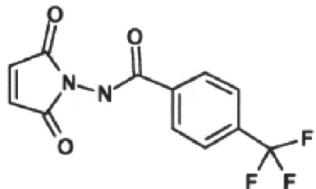
## 【化 3】



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、10

(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-エテノシクロプロブ[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。20

## 【請求項4】

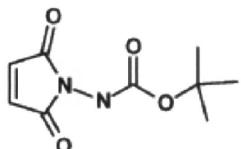
ステップ(c)で回収された前記N-[ (3aR, 4R, 4aR, 5aS, 6S, 6aS)-3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 6, 6a-オクタヒドロ-1, 3-ジオキソ-4, 6-エテノシクロプロブ[f]イソインドール-2(1H)-イル]-4-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドが、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

N-[ (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-エテノシクロプロブ[f]イソインドール-2(1H)-イル]-4-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドを生成するための方法であって、30

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

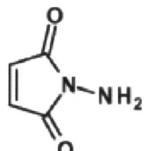
## 【化5】



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：40

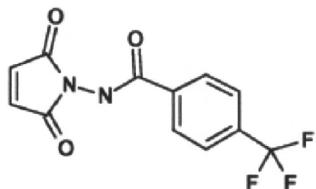
## 【化6】



の化合物11またはその塩を形成することと、50

(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-[ (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-エテノシクロプロブ [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】

20

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-ProAc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。

30

【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】

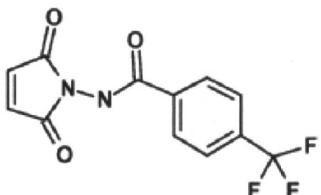
ステップ(e)で回収された前記N-[ (3aR, 4R, 4aR, 5aS, 6S, 6aS) - 3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 6, 6a - オクタヒドロ-1, 3-ジオキソ-4, 6-エテノシクロプロブ [f] イソインドール-2 (1H) -イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミドが、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製される、請求項5に記載の方法。

40

【請求項14】

以下の式:

## 【化 8】

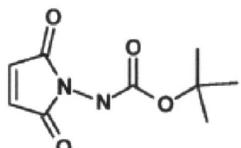


を有する化合物 9。

## 【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】

20

## 【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、参考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、オルソポ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-[ (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-エテノシクロプロブ[*f*]イソインドール-2(1H)-イル]-4-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドの化学名を有する。

30

## 【背景技術】

## 【0003】

オルソポックス属(オルソポックスウイルス科)は、ポ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。オルソポ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。

40

## 【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、オルソポ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、英國兵士は、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 Ameri-

50

r i n d i a n . 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 (S t e r n , E . W . and S t e r n , 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 (H e n d e r s o n 、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ポックスウイルスが発現しているという観察報告である (J a c k s o n e t a l . (2001) J . V i r o l . , 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株からは、もはや完全には防御されないかもしれない (D o w n i e and M c C a r t h y . (1958) J . H y g . 56 : 479 - 487 ; J a c k s o n 、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 (M o s s , B . (1990) Poxv i r i d a e and T h e i r R e p l i c a t i o n , 2079 - 2111 . I n B . N . F i e l d s and D . M . K n i p e (e d s . ) , F i e l d s V i r o l o g y . R a v e n P r e s s , L t d . , N e w Y o r k )。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 (M o s s 、上記)。

#### 【0007】

最近のサル痘ウイルスの大流行により、オルソポ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、オルソポ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 (M o d l i n (2001) M M W R (M o r b M o r t W k l y R e p ) 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 : 500)、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 (M o d l i n 、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 (E n g l e r e t a l . (2002) J . A l l e r g y C l i n I m m u n o l . 110 : 357 - 365)。よって、予防接種は、A I D S 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 (E n g l e r 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 (D o w n i e 、上記)。加えて、予防接種は、組換え型オルソポ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、I L - 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 (J a c k s o n 、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。

10

20

30

40

50

## 【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（Cidofovir）（[（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] [HBMPc]）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、ポリオーマウイルス、乳頭腫ウイルスおよびオルソポ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有することが示された（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）。

10

## 【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（Lalezari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、オルソポ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、オルソポ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。

20

## 【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、オルソポ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。

30

## 【0013】

ポ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-アデノシリホモシテインヒドロラーゼ（SAH）の阻害剤である。この酵素は、S-アデノシリホモシテインのアデノシンおよびホモシテインへの変換（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トロ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: 625-650）。

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(Neplacine A)及び3-デアザネプラシンA(3-Deazaneplacine 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. Pharmacokinetics. 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きる見込みはなく、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2002/0193443A1(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、オルソポックスウイルス感染に有用であると記載されている。

#### 【0015】

オルソポ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。20

#### 【0016】

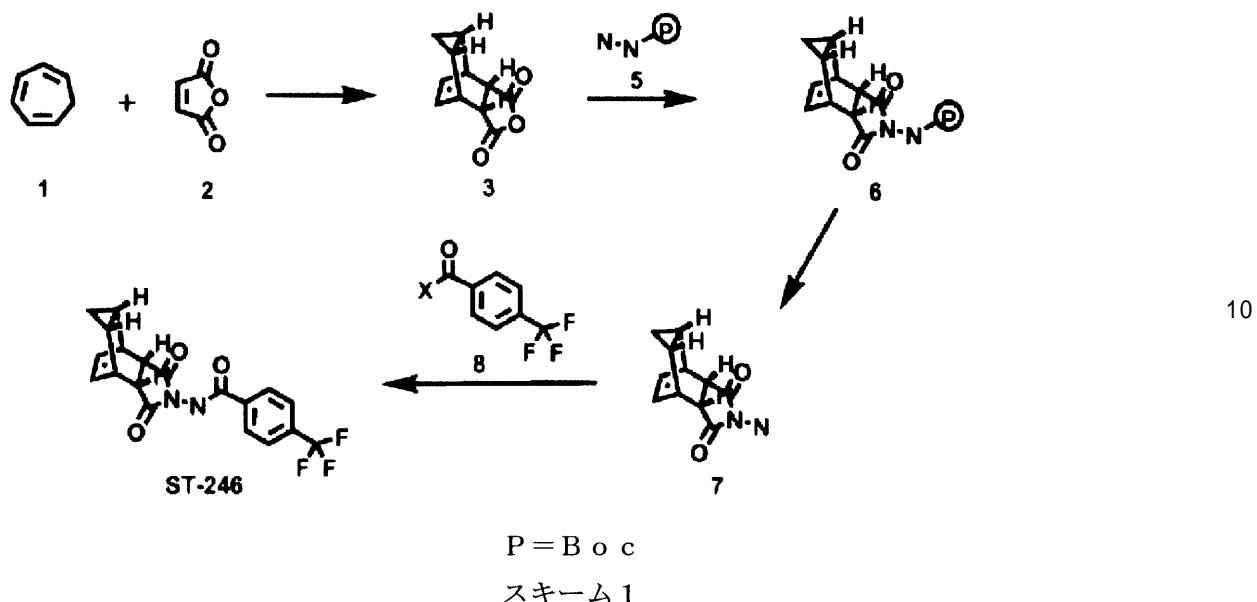
共同所有のPCT出願第WO2004/112718号(2004年12月29日公開)は、ウイルス感染およびそれに関連する疾患、具体的には、オルソポックスウイルスによって引き起こされるそれらのウイルス感染および関連疾患を治療または予防するための、二環式、三環式、および四環式アシリヒドラジド誘導体および類似体ならびにそれらを含有する医薬組成物の使用を開示している。共同所有の米国特許出願第2008/0004452号(2008年1月3日公開)は、ST-246を生成するためのプロセスをさらに開示している。しかしながら、現在のプロセスは、ジアステレオ選択性(エンド対エキソ)、いくつかのステップにおける低収率、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】

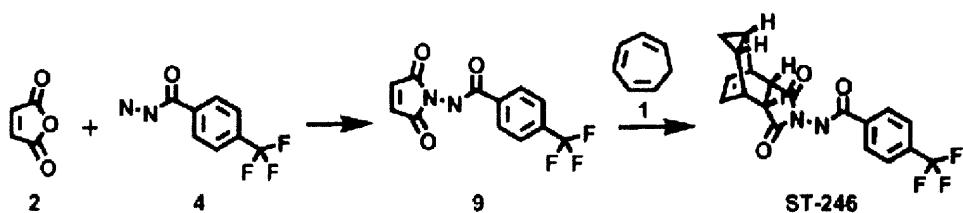


## 【0018】

本発明は、スキーム2に概説されるST-246を作製するためのプロセスも提供する。

20

## 【化2】

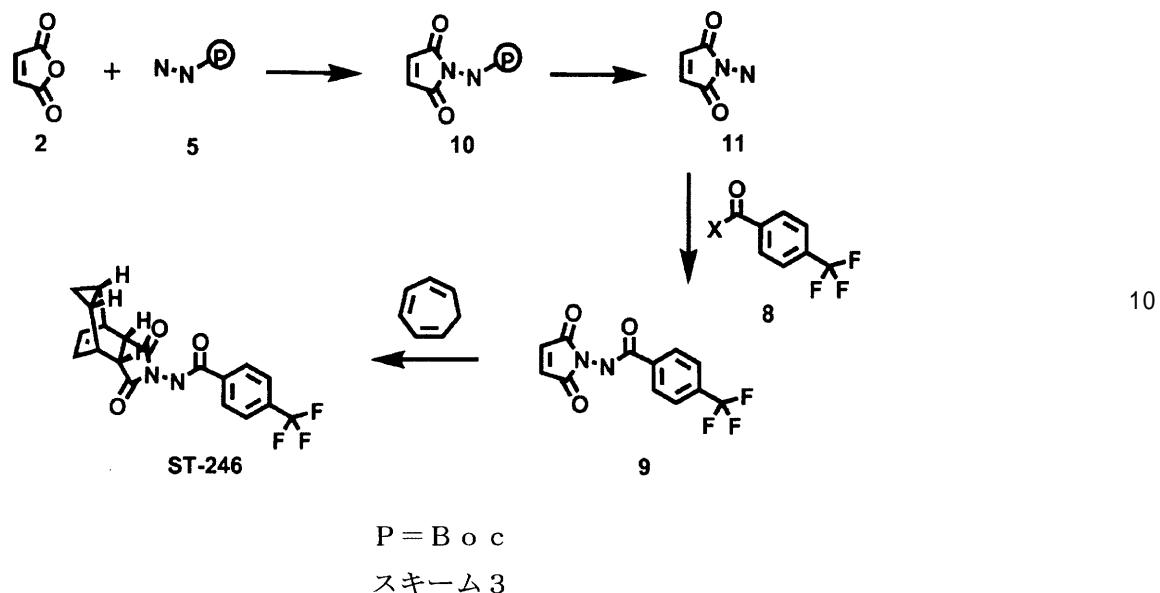


## 【0019】

本発明は、スキーム3に概説されるST-246を作製するためのプロセスをさらに提供する。

30

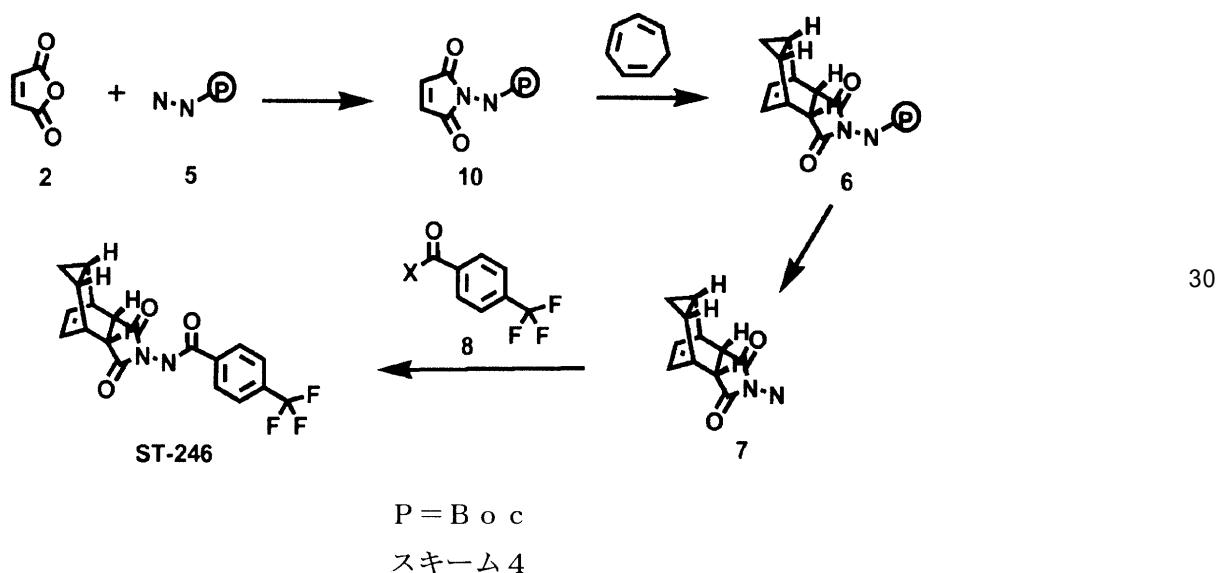
## 【化3】



## 【0020】

本発明は、スキーム4に概説されるST-246を作製するためのプロセスをさらに提供する。 20

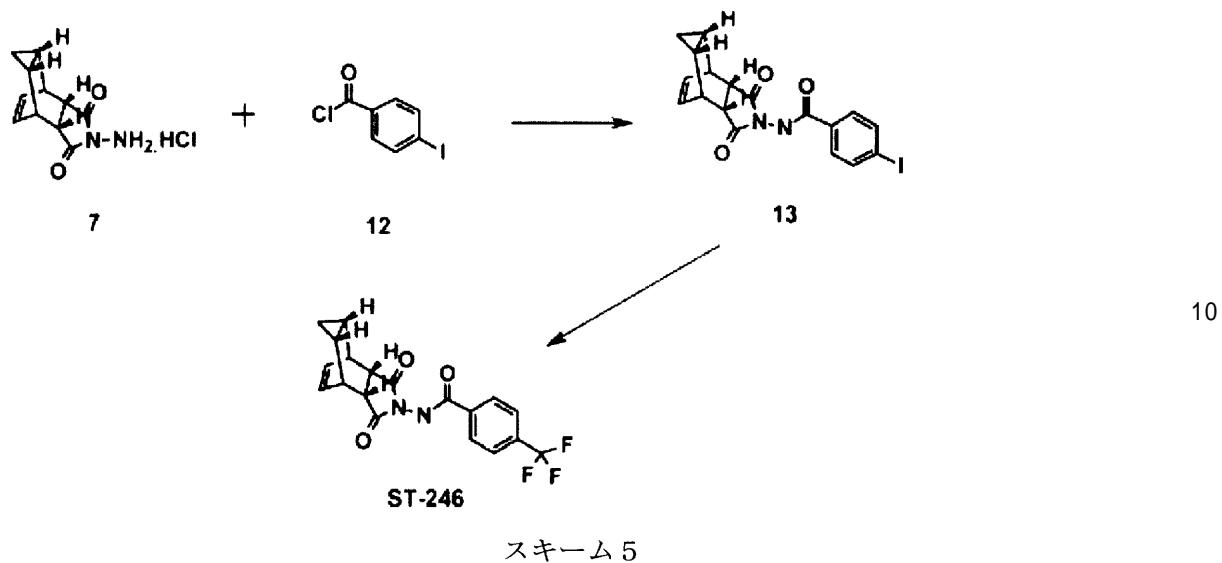
## 【化4】



## 【0021】

本発明は、スキーム5に概説されるST-246を作製するためのプロセスをさらに提供する。 40

【化 5】



スキーム 5

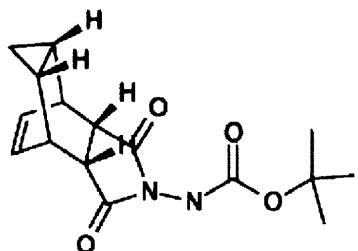
【 0 0 2 2 】

本発明は、ST-246の合成に有用な以下の化合物：

( a ) 以下の式 :

【化 6】

20

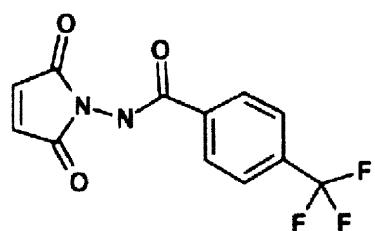


30

### を有する化合物 6、

( b ) 以下の式 :

【化7】

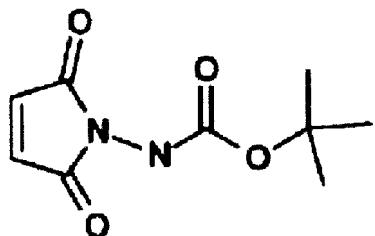


40

を有する化合物 9、

(c) 以下の式:

【化 8】

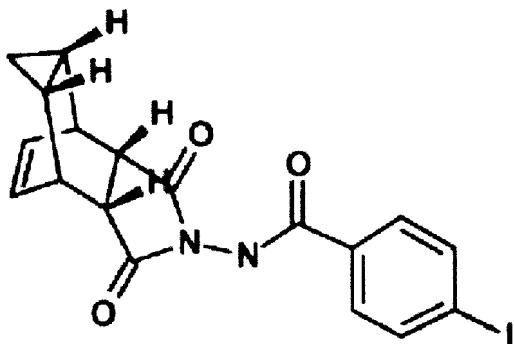


10

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。

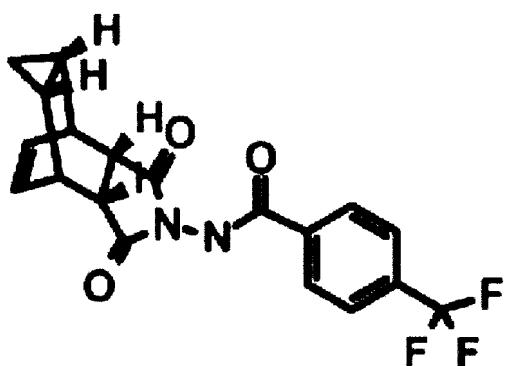
【発明を実施するための形態】

【0023】

S T - 2 4 6 を生成するためのプロセスが本明細書に記載される。S T - 2 4 6 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 ) - ベンズアミドであり、以下の式を有する。

30

【化 10】



40

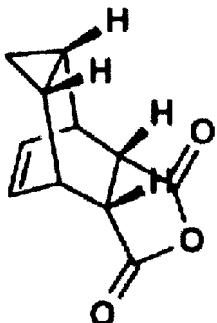
S T - 2 4 6

【0024】

したがって、S T - 2 4 6 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、

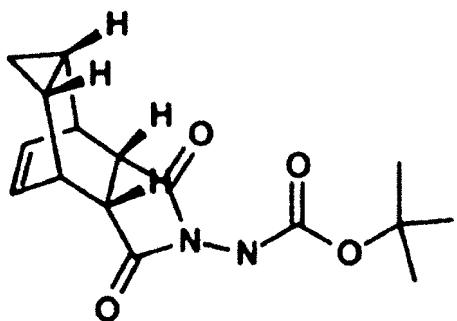
50

( a ) 式：  
【化 1 1】



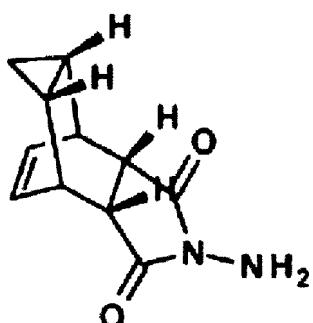
10

の化合物 3 を、 t e r t - ブチルカルバゾート（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  
を回収することとを含む。

【 0 0 2 5 】

合成経路 I について、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 - デミ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。

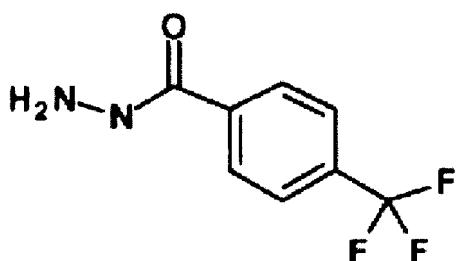
## 【0026】

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

( a ) 式 :

## 【化14】

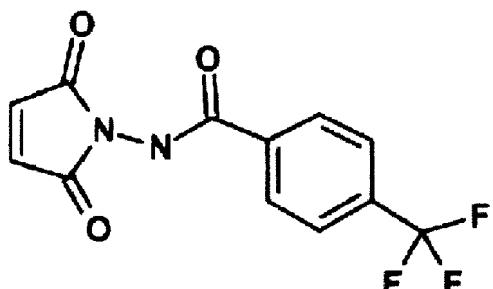
10



の化合物 4 を、無水マレイン酸（化合物 2 ）と反応させて、式 :

20

## 【化15】



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とを含む。

## 【0027】

合成経路 II 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。

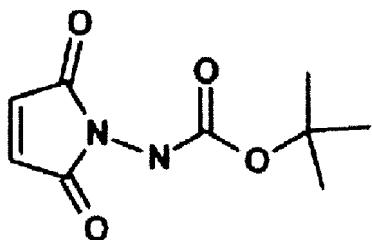
40

## 【0028】

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

( a ) 無水マレイン酸（化合物 2 ）を、 t e r t - ブチルカルバゾート（化合物 5 ）と反応させて、式 :

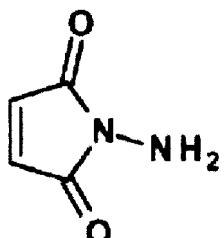
【化16】



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：

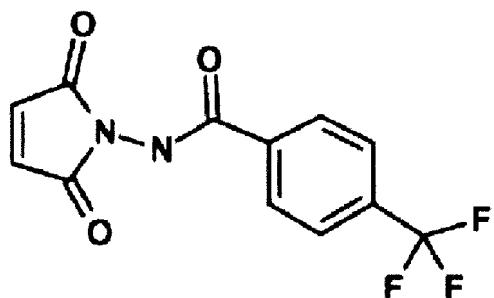
【化17】



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】



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-エテノシクロプロブ[ 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とを含む。

【0029】

合成経路IIに関する、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*-PrOAc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】

10

20

30

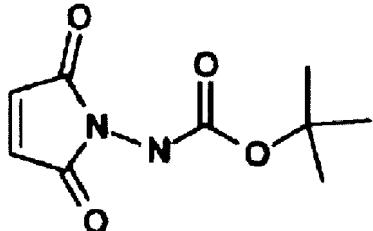
40

50

S T - 2 4 6 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、 t e r t - ブチルカルバゾート（化合物 5）と反応させて、式：

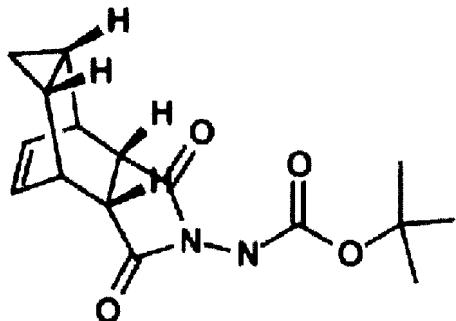
【化 1 9】



10

の化合物 1 0 を形成することと、

( b ) 化合物 1 0 を、シクロヘプタトリエン（化合物 1）と反応させて、式：  
【化 2 0】

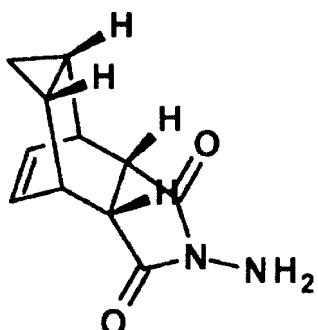


20

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 2 1】

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 - [ ( 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とを含む。

【 0 0 3 1 】

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

50

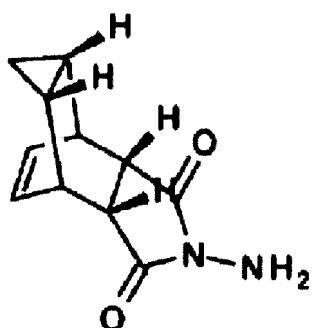
も約 75 の温度の窒素雰囲気下において行われる。ステップ(c)の酸は、好ましくは、HClである。化合物6は、ステップ(c)の反応の前に*i*-PrOAc中に溶解されることも好ましい。また好ましくは、塩基は、ステップ(d)の反応において存在し、この塩基は、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、およびジイソブロピルエチルアミンからなる群から選択される。ステップ(d)は、約20未満の好ましい温度で行われる。

## 【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:

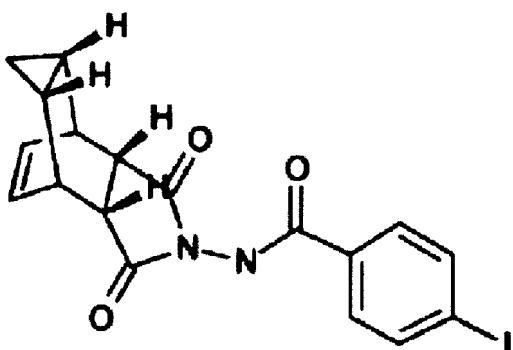
## 【化22】



10

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】



20

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-エテノシクロプロブ[*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とを含む。

40

## 【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、およびジイソブ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

50

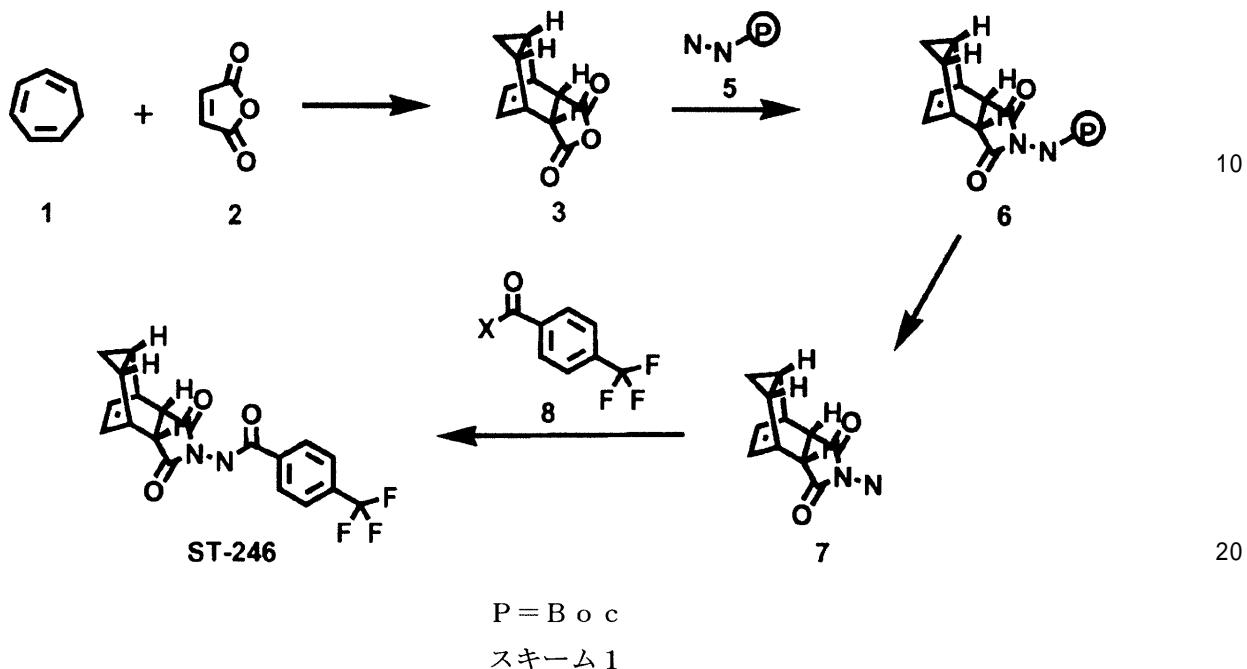
クロマトグラフィーによりさらに精製される。

**【実施例】**

**【0035】**

**実施例 1：合成経路 I**

**【化24】**



**ステップ A . 化合物 6 の合成 ( P = B o c )**

**【0036】**

E t O H ( 8 0 m L 、 E M D 、 A X 0 4 4 1 - 3 ) 中の化合物 3 ( 5 . 0 g 、 2 6 . 3 mm o l 、 国際公開第 W O 0 4 1 1 2 7 1 8 号に従って合成 ) の混合物に、 t e r t - ブチルカルバゾート 5 ( 3 . 6 5 g 、 2 7 . 6 mm o l 、 A l d r i c h 、 9 8 % ) 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 L C - M S 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 E t O A c - ヘキサンから再結晶化し、固体を濾過し、ヘキサン ( 5 0 m L ) 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 、 3 9 % 収率 ) 。濾液を濃縮し、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、白色固体としてさらに 3 . 6 4 g ( 4 6 % 収率 ) の化合物 6 を得た。合計収量 : 6 . 7 4 g ( 8 4 % 収率 ) 。 C D C 1 3 中での <sup>1</sup> H N M R : 6 . 3 0 ( b r s , 1 H ) , 5 . 7 9 ( t , 2 H ) , 3 . 4 3 ( s , 2 H ) , 3 . 0 4 ( s , 2 H ) , 1 . 4 6 ( s , 9 H ) , 1 . 0 6 ~ 1 . 1 6 ( m , 2 H ) , 0 . 1 8 ~ 0 . 3 6 ( m , 2 H ) ; 質量スペクトル : 3 2 7 . 2 ( M + N a ) <sup>+</sup>

**ステップ B . 化合物 7 の合成 ( H C l 塩 )**

**【0037】**

化合物 6 ( 3 . 6 g 、 1 1 . 8 3 mm o l ) を i - P r O A c ( 6 5 m L 、 A l d r i c h 、 9 9 . 6 % ) に溶解した。ジオキサン中 4 M の H C l ( 1 0 . 4 m L 、 4 1 . 4 m m o l 、 A l d r i c h ) を滴加して、上述の溶液に添加し、 2 0 °C 未満の温度に保った。室温で一晩 ( 1 8 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 - P r O A c ( 1 5 m L ) で洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として化合物 7 の H C l 塩を得た ( 1 . 9 g 、 6 7 % 収率 ) 。濾液をその容積の 1 / 3 に濃縮し、 3 0 分間、 1 0 ~ 1 5 °C で攪拌した。固体を濾過し、最小容積の i - P r O A c で洗浄し、乾燥させ、さらに 0 . 6 g ( 2 1 % 収率 ) の化合物 7 を得た。合計収量 : 2 . 5 g

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>

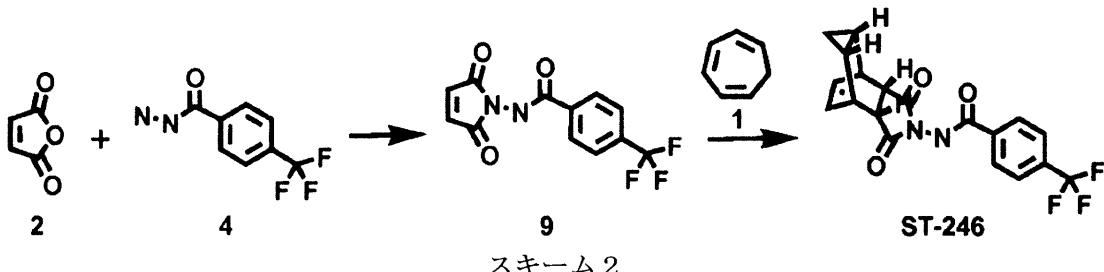
### ステップC. ST-246の合成

#### 【0038】

乾燥ジクロロメタン(19mL)中の化合物7(0.96g、4mmol)の混合物に、トリエチルアミン(1.17mL、8.4mmol、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(0.63mL、4.2mmol、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0.3mL(2mmol、0.5eq)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(30mL)を添加した。有機相を、水(30mL)、飽和水性NH<sub>4</sub>Cl(30mL)、水(15mL)、および飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(30mL)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(0.34g、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。

#### 実施例2: 合成経路II

#### 【化25】

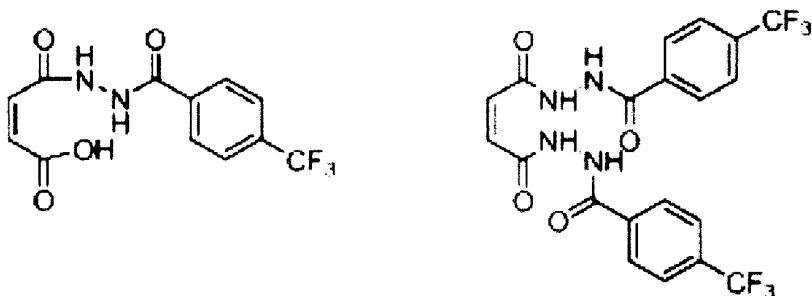


### ステップA. 化合物9の合成

#### 【0039】

ディーン・スターク・トラップ装置を用いて、o-キシレン(100mL、Aldrich 無水、97%)中の化合物4(2.0g、9.8mmol)と無水マレイン酸2(0.96g、9.8mmol、Aldrich 粉末、95%)の混合物を一晩還流加熱した。18時間後、215nm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】



10

非環化生成物 ( $M_S = 303$ ) 二量体副産物 ( $M_S = 489$ )

## 【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(50mL)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(1.5g、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】

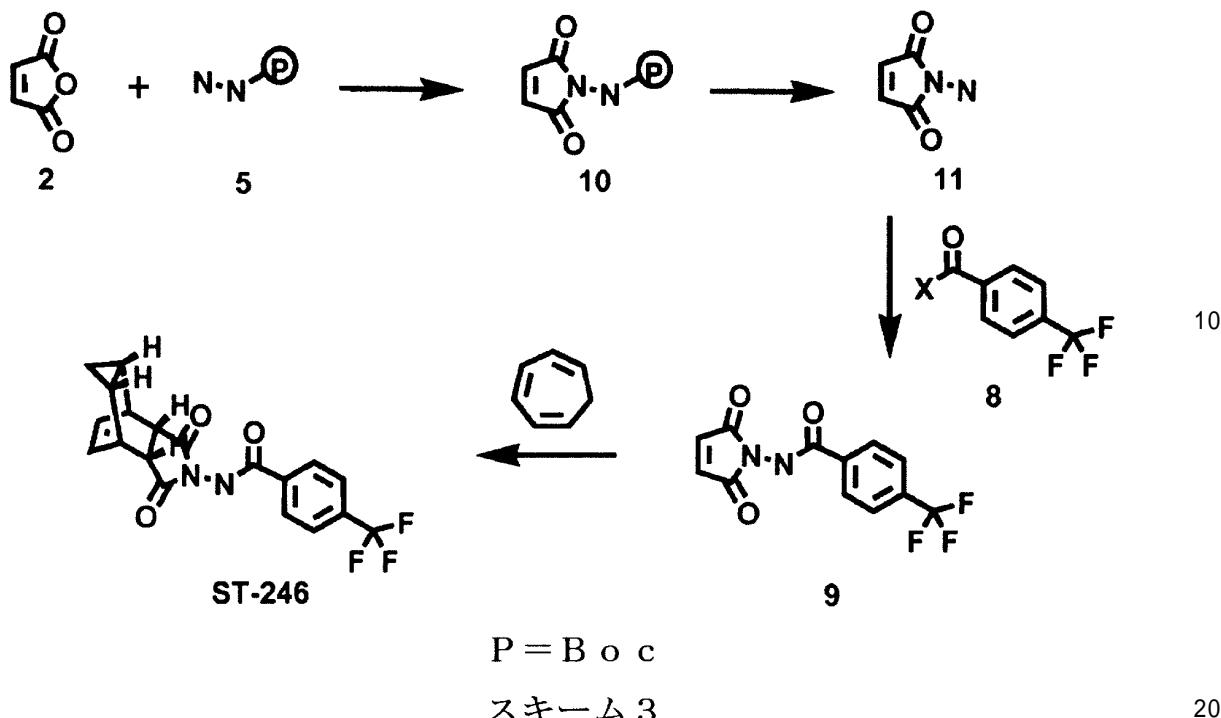
トルエン(50mL、Aldrich 無水)中の化合物9(0.97g、3.4mmol)とシクロヘプタトリエン1(0.51mL、4.42mmol、使用前に蒸留、Aldrich tech 90%)の混合物を、窒素雰囲気下で95に加熱した。95で1.5時間後、254nmでのLC-MS分析は、29%が所望の生成物（エンド：エキソ=94:6）に変換されたことを示した。結果として得られた溶液を同一の温度で一晩加熱し続けた。95で18時間後、LC-MS分析は、比率94:6のエンド：エキソで75%の変換を示した。反応温度を110に上昇させ、反応物を監視した。110で7時間加熱した後、254nmでのLC-MS分析は、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(0.29g、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0.5g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：0.84g(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27】



## ステップA. 化合物10の合成

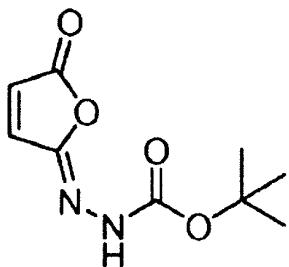
【0042】

ディーン・スターク・トラップ装置を用いて、無水トルエン（150 mL、Aldrich 無水）中の無水マレイン酸2（15.2 g、155 mmol、Aldrich 粉末95%）とtert-ブチルカルバゾート5（20.5 g、155 mmol、Aldrich、98%）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、254 nmでのLC-MS分析は、所望の生成物10（HPLC面積の20%）、イミン副産物（18%）、および二置換された副産物（56%）を示した。反応混合物を濃縮し、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、白色固体として化合物10（5.98 g、18%収率、HPLC面積 > 99.5%純度）を得た。DMSO-d6中での<sup>1</sup>H NMR: 9.61 (s, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 1.42 (s, 9 H); 質量スペクトル: 235.1 (M+Na)<sup>+</sup>

30

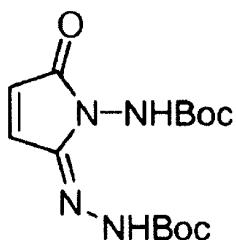
## 【化28】

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4M HCl (15.8 mL、63 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 (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: δ = 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】

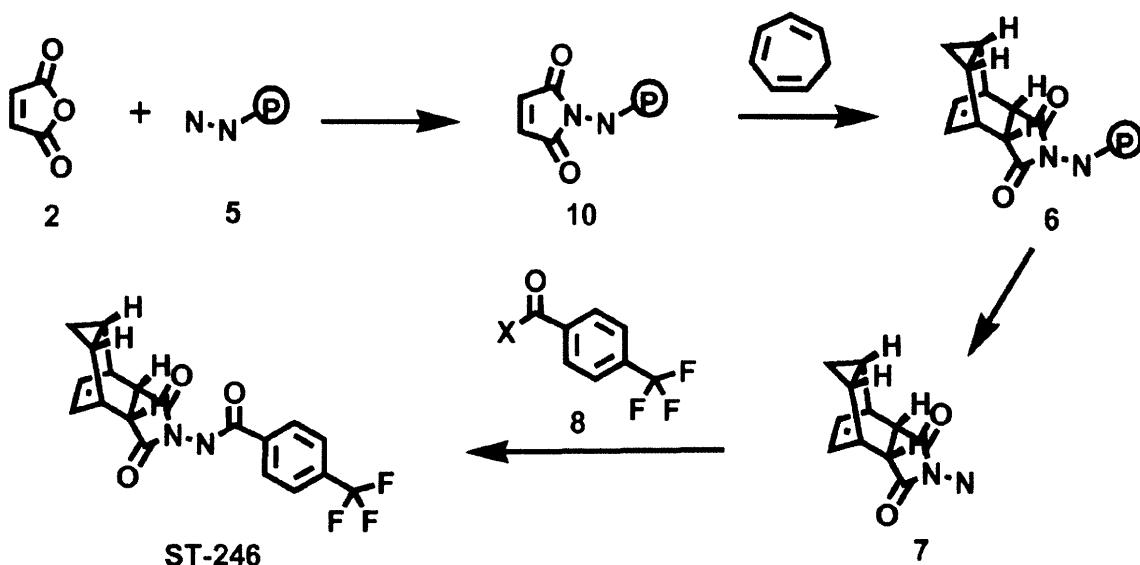
トルエン (10 mL、Aldrich 無水) 中の化合物9 (0.5 g、1.76 mmol) とシクロヘプタトリエン1 (0.33 mL、3.17 mmol、使用前に蒸留、Aldrich tech 90%) の混合物を、窒素雰囲気下で110 ~ 115 に加熱した。6時間後、254 nmでのLC-MS分析は、95%が所望の生成物 (エンド: 工

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(0.39g、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<sup>1</sup>H NMR、LC-MS、およびHPLC)を国際公開第WO04112718号に従って合成されたST-246の分析データと比較し、一貫性があることが分かった。さらに0.18g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: 0.57g(86%収率)。

10

実施例4；合成経路IV：  
【化29】

 $P = B o c$ 

スキーム4

20

30

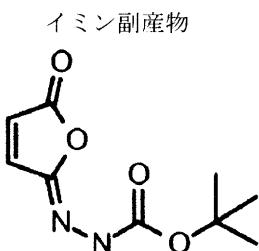
ステップA. 化合物10の合成

【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(51mL、Aldrich)中の無水マレイン酸2(3.4g、34.67mmol、Aldrich粉末、95%)とtert-ブチルカルバゾート5(4.6g、34.67mmol、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(1.0g、13.6%収率、HPLC面積 > 99%純度)を得た。分析データ(<sup>1</sup>H NMRおよびLC-MS)は、合成経路IIIで得られた化合物10の分析データと一致した。

40

## 【化30】



10  
 $C_9H_{12}N_2O_4$   
モル分子量: 212.2

## ステップB. 化合物6の合成

## 【0047】

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)

## 【0048】

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)

## 【0049】

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

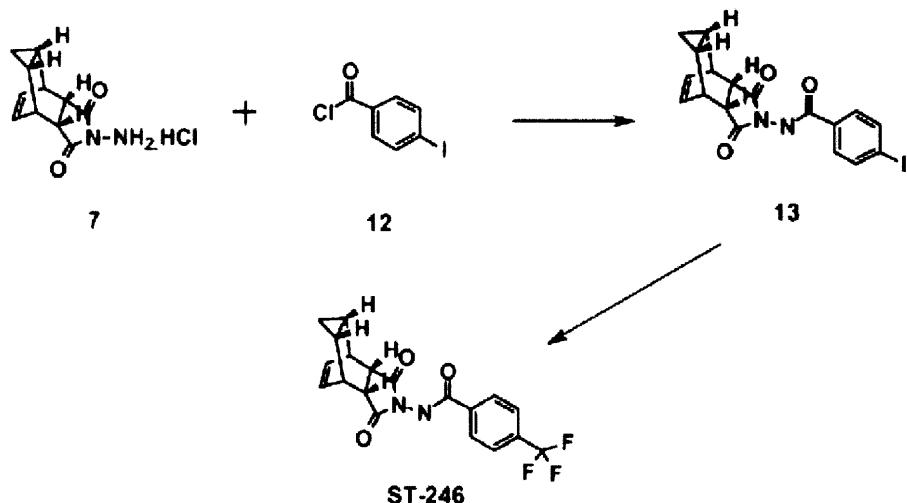
50

)、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL)、水(20mL)、および飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (20mL)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 (0.25g、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WO04112718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31】

10



スキーム5

20

#### ステップA. 化合物13の合成

【0050】

ジクロロメタン(80mL)中の化合物7(1.6g、6.65mmol、合成経路Iに従って合成)の混合物に、トリエチルアミン(2.04mL、14.63mmol)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(1.95g、7.31mmol、1.1当量、Adrich)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0.35g(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0.18g(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。215nm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(100mL)で希釈した。有機相を、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100mL)、水(100mL)、および飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (100mL)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(1.63g、57%収率、HPLC面積93%純度)を得た。DMSO-d6中の $^1\text{H}$  NMR: 11.19および10.93(積分比が1.73:1の2つの一重線、合計1H、2つの回転異性体の同一のプロトン), 7.93(d, 2H), 7.66(d, 2H), 5.80(s, 2H), 3.36(s, 2H), 3.27(s, 2H), 1.18(s, 2H), 0.27(q, 1H), 0.06(s, 1H); 質量スペクトル: 435.0 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

30

40

50

## ステップB. ST - 246の合成(経路V)

## 【0051】

無水DMF(6mL)を、化合物13(0.2g、0.46mmol)、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(0.44mL、3.45mmol、Aldrich)、およびヨウ化第1銅(90mg、0.47mmol)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。254nm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(30mL)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(55mg、32%収率、254nm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WO04112718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 , コーヴアリス , 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)

C 07 D

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )