

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6548751号  
(P6548751)

(45) 発行日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07D 487/10 (2006.01)</b>	C07D 487/10 C S P
<b>A61K 31/4184 (2006.01)</b>	A61K 31/4184
<b>A61P 31/14 (2006.01)</b>	A61P 31/14
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A61P 11/00

請求項の数 17 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2017-564539 (P2017-564539)	(73) 特許権者	517429008
(86) (22) 出願日	平成28年6月7日(2016.6.7)		
(65) 公表番号	特表2018-517719 (P2018-517719A)		シャンドン ダンホン ファーマスーティ
(43) 公表日	平成30年7月5日(2018.7.5)		カル カンパニー リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CN2016/085104		SHANDONG DANHONG PH
(87) 国際公開番号	W02016/197908		ARMACEUTICAL CO., L
(87) 国際公開日	平成28年12月15日(2016.12.15)		T D.
審査請求日	平成29年12月13日(2017.12.13)		中華人民共和国 274000 シャンド
(31) 優先権主張番号	201510309106.4		ン ヘゼ ムダン インダストリアル パ
(32) 優先日	平成27年6月8日(2015.6.8)		ーク ディストリクト クンミン ロード
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	110000578
			名古屋国際特許業務法人

最終頁に続く

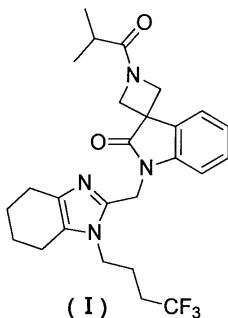
(54) 【発明の名称】 イミダゾール誘導体及びその中間体の製造及び結晶型

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

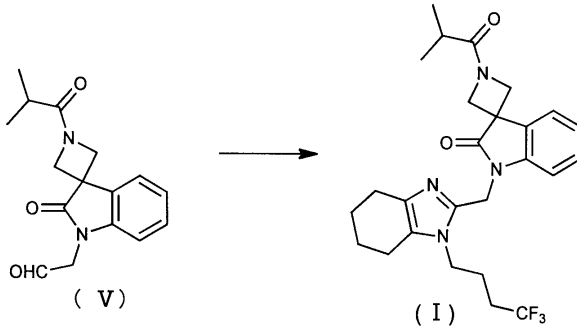
下記の式 (I) の化合物の製造方法であって、

【化 1】



ステップ

## 【化2】

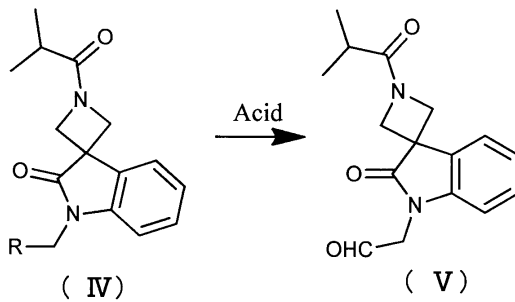


を含むことを特徴とする式 ( I ) の化合物の製造方法。

## 【請求項2】

ステップ

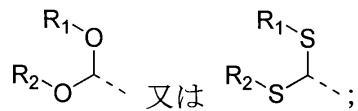
## 【化3】



を更に含み、

式 ( IV ) 中において、 R は、

## 【化4】



から選択され、

$R_1$ 、 $R_2$  は、それぞれ独立的に  $C_{1-3}$  アルキル基 ( alkyl group ) から選択され、

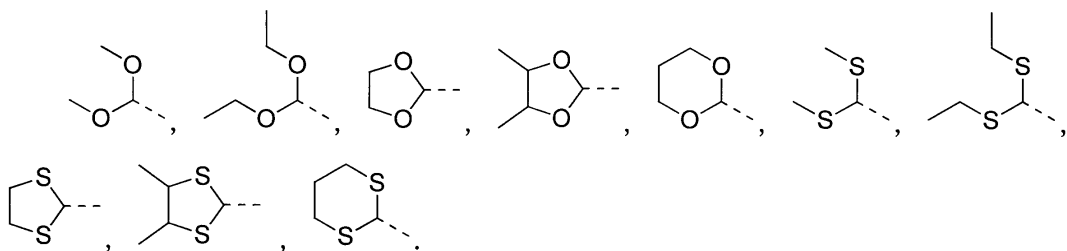
任意に、 $R_1$  及び  $R_2$  は、同じ原子に結合されて任意に 1、2、3 または 4 個の  $R'$  に置換された 5 ~ 6 員環を形成し、

$R'$  は、メチル基 ( methyl group )、エチル基 ( ethyl group )、イソプロピル基 ( isopropyl group ) または  $N$ -プロピル基 (  $n$ -propyl group ) から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項3】

式 ( IV ) 中の R は、

## 【化5】



から選択されることを特徴とする請求項 2 に記載の製造方法。

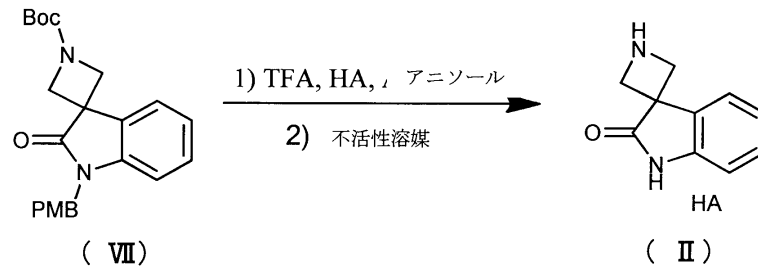
## 【請求項4】

前記酸 (Acid) は、トリフルオロ酢酸 (Trifluoroacetic acid)、酢酸 (acetic acid)、塩酸 (hydrochloric acid)、希硫酸 (dilute sulfuric acid) 及び p-トルエンスルホン酸 (p-toluenesulfonic acid) から選択されることを特徴とする請求項2に記載の製造方法。

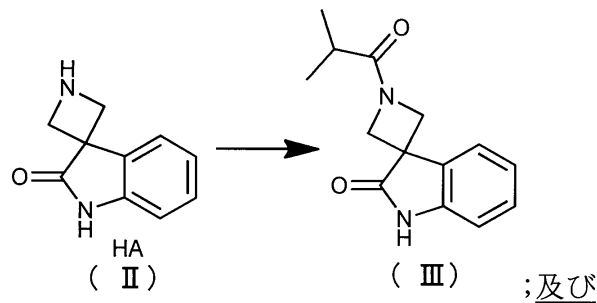
## 【請求項5】

反応経路

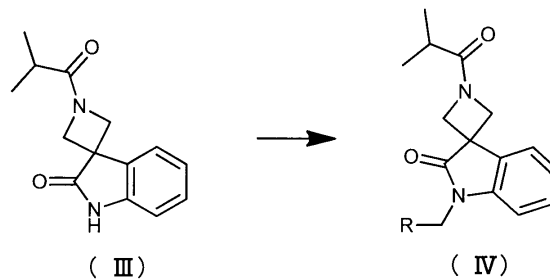
## 【化6】



10



20



30

(式(IV)中のRの定義は、請求項2に記載の通りである。)

を更に含み、

式(II)中のHAは、トリフルオロメタンスルホン酸 (trifluoromethanesulfonic acid) から選択され、

前記不活性溶媒は、ジクロロメタン (dichloromethane)、酢酸エチル (ethyl acetate)、酢酸イソプロピル (isopropyl acetate)、テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran)、ジオキサン (dioxane)、2-メチルテトラヒドロフラン (2-methyltetrahydrofuran)、エーテル (ether)、メチルtert-ブチルエーテル (methyl tert-butyl ether)、ペンタン (pentane)、n-ヘキサン (n-heptane)、シクロヘキサン (cyclohexane)、n-ヘプタン (n-heptane)、イソオクタン (isooctane) の中のいずれかの単一溶媒、またはいくつかの溶媒の混合溶媒から選択され、

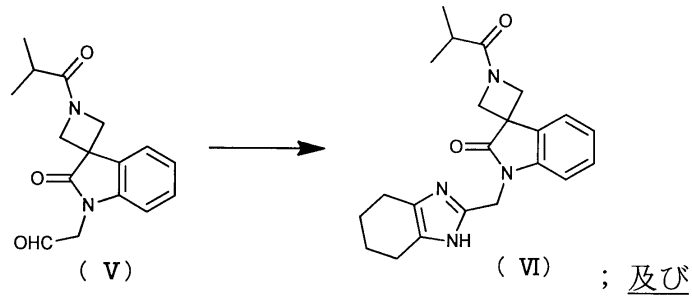
40

式(VII)の化合物と前記不活性溶媒の重量体積比は、1:1~10である、ことを特徴とする請求項2に記載の製造方法。

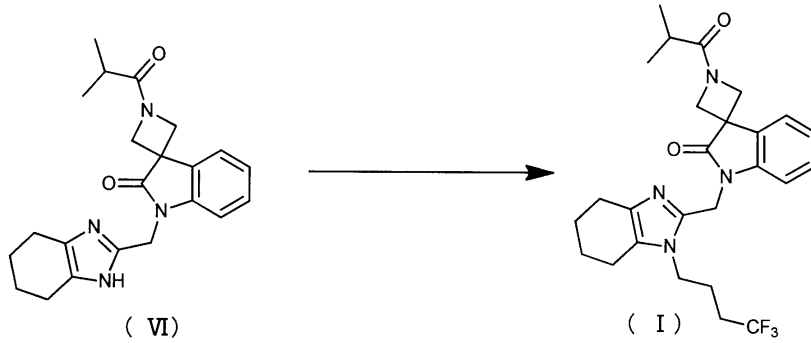
## 【請求項6】

50

反応経路  
【化7】



10



20

を含む、  
ことを特徴とする請求項1又は2に記載の製造方法。

## 【請求項7】

前記不活性溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチルtert-ブチルエーテル、シクロヘキサン、n-ヘプタンの中のいずれかの単一溶媒、またはいくつかの溶媒の混合溶媒から選択されることを特徴とする請求項5に記載の製造方法。

## 【請求項8】

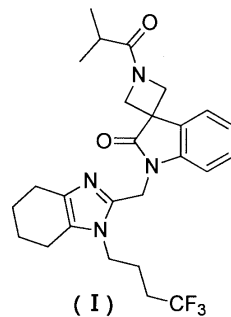
前記不活性溶媒は、酢酸エチルとn-ヘプタンとの混合溶媒から選択されることを特徴とする請求項7に記載の製造方法。

## 【請求項9】

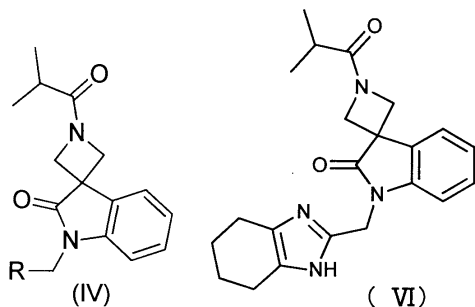
式(I)の化合物を製造するための中間体としての化合物であって、  
前記中間体としての化合物は、以下の式(IV)又は式(VI)であり、

30

## 【化8】

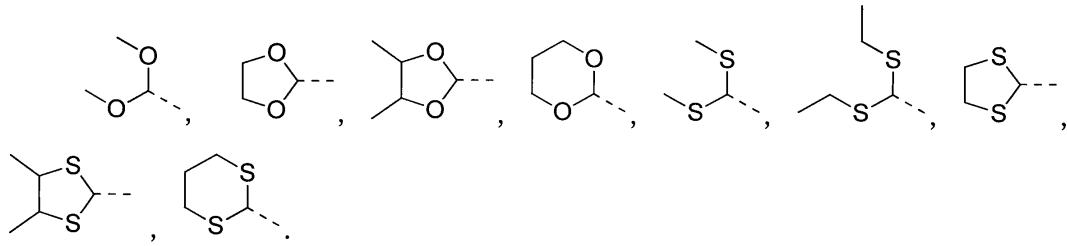


40



50

ここで、Rは、  
【化9】



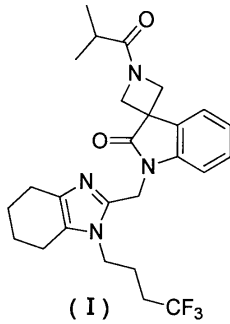
から選ばれる、化合物。

10

【請求項10】

式(I)で表される化合物のA型結晶又はB型結晶であって、

【化10】



20

前記A型結晶は、表1に示されるX線粉体回折(X-ray powder diffraction)スペクトルをもち、

【表1】

回折角度 $2\theta$	相対強度(%)	回折角度 $2\theta$	相対強度(%)
7.687	85.9	23.271	8.2
8.002	77.8	23.898	96.6
11.025	2.4	25.101	82.5
13.033	4.6	25.538	4.3
13.348	22.4	25.888	9.1
14.174	52.0	26.796	11.4
15.220	21.6	28.037	5.6
15.912	56.8	28.434	32.0
16.678	4.1	29.815	20.9
17.213	42.5	30.682	4.6
17.646	29.8	31.076	2.6
19.168	34.4	31.474	4.6
19.557	29.3	31.925	8.5
19.979	2.7	33.738	2.4
21.315	100.0	34.667	2.3
21.632	9.5	36.938	2.9
22.083	38.4	37.704	4.9
22.615	4.4	38.513	2.4
22.987	4.0		

30

40

50

前記B型結晶は、表2に示されるX線粉末回折(X-ray powder diffraction)スペクトルをもつ、

【表2】

回折角度 2θ	相対強度(%)	回折角度 2θ	相対強度(%)
6.030	100.0	19.207	2.6
10.173	6.7	19.758	15.5
10.528	8.4	20.782	7.0
11.869	24.9	21.338	2.3
13.721	8.0	22.559	11.8
15.122	2.2	23.248	16.4
15.615	2.2	25.043	12.9
17.136	2.3	26.307	3.4
18.021	16.9	29.087	5.5
18.377	8.1	29.701	2.5

10

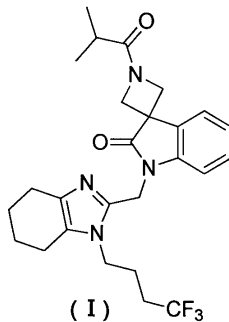
化合物のA型結晶又はB型結晶。

【請求項11】

式(I)の化合物を、有機溶媒に追加し、30℃まで加熱して～還流温度で溶解してから、0.5～10時間内で、0～20℃まで冷却させて結晶を析出することを含むことを特徴とする請求項10に記載のA型結晶を製造するA型結晶の製造方法。

20

【化11】



30

【請求項12】

前記有機溶媒は、ジクロロエタン(dichloroethane)、C<sub>1-6</sub>アルキルアルコール(C<sub>1-6</sub>alkylalcohols)、C<sub>4-10</sub>エーテル(C<sub>4-10</sub>ethers)または環状エーテル(cyclicethers)、C<sub>2-6</sub>ケトン(C<sub>2-6</sub>ketone)、C<sub>2-6</sub>エステル(C<sub>2-6</sub>C<sub>2-6</sub>ester)、任意にメチル(methyl)またはエチル(ethyl)またはハロゲン原子(halogenatoms)に置換されたベンゼン(benzene)から選択され、其中で、置換基の数は、1、2及び/または3から選択されることを特徴とする請求項11に記載のA型結晶の製造方法。

40

【請求項13】

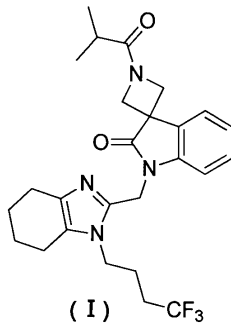
前記有機溶媒は、ジクロロメタン、メタノール(methanol)、エタノール(ethanol)、イソプロパノール(isopropanol)、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)、ジオキサン(dioxane)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-methyltetrahydrofuran)、アセトン(acetone)、酢酸エチル(ethylacetate)、酢酸イソプロピル(isopropylacetate)、トルエン(toluene)、キシレン(xylene)及び/またはクロロベンゼン(chlorobenzene)から選択されることを特徴とする請求項12に記載のA型結晶の製造方法。

50

## 【請求項 14】

式 (I) の化合物を、極性有機溶媒に追加して溶解してから、水をゆっくり滴下して結晶を析出することを含むことを特徴とする請求項 10 に記載の B 型結晶を製造する B 型結晶の製造方法。

## 【化 12】



10

## 【請求項 15】

前記極性有機溶媒は、C<sub>1-6</sub> アルキルアルコール、C<sub>4-10</sub> エーテルまたは環状エーテル、C<sub>2-6</sub> ケトンから選択されることを特徴とする請求項 14 に記載の B 型結晶の製造方法。

## 【請求項 16】

前記極性有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンから選択されることを特徴とする請求項 15 に記載の B 型結晶の製造方法。

20

## 【請求項 17】

治療有効量の請求項 10 に記載の A 型結晶及び B 型結晶との少なくとも一方を、有効成分及び薬学的に許容される担体として含むことを特徴とする呼吸器感染症の治療のための医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、イミダゾール誘導体の製造方法及び A 型結晶と B 型結晶、並びに対応する製造工程に関し、さらに、本発明は、式 (I) の化合物の中間体の製造方法に関するものである。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

呼吸器合胞体ウイルス (respiratory syncytial virus, RSV) は、乳児、小児、高齢者および免疫力が不全の患者に重度の下気道感染症を引き起こす主な原因となっている。深刻なウイルス感染は、入院治療を必要とするまたは死に至る細気管支炎または肺炎を引き起こす可能性がある (JAMA, 1997, 277, 12)。現在、リバビリン (ribavirin) は、ウイルスの治療のために認められており、リバビリンは、エアロゾルの形態で鼻腔内に投与するヌクレオシド類似体であり、その薬物は非常に毒性が強く、その有効性は議論の余地がある。リバビリンに加えて、RespiGam および Synagis は、RSV をそれぞれ中和する免疫グロブリンおよびモノクローナル抗体である。それらは、現在認められている予防的な RSV 感染を有する高リスク小児の治療のための 2 種の生物学的薬剤である。RespiGam および Synagis は非常に高価であり、非経口投与を必要とする。

40

## 【0003】

多くの薬物は、呼吸器合胞体ウイルスを阻害することに用いられることができる (Declercq, Int. J. Antiviral Agent, 1996, 7, 193)。Y. Tao (EP0058146A1, 1998) 等は、既存の抗ヒスタミン剤であるセチリジンは、抗 RSV 活性を示していることを開示した。Tidwell 等の J. Med. C

50

hem. 1983, 26, 294 (US 4,324,794, 1982)、Dubovi等のAntimicrobial Agents and Chemotherapy, 1981, 19, 649では、RSV阻害剤としての一連のアミノ化合物が報告されている。Hsu等により、US 5,256,668 (1993)には、一連の抗RSV抗ウイルス活性を有する6-アミノピリミドン(6-aminopyrimidone)をさらに開示している。さらに、Y. Gluzman等(AU特許、Au-A-14,704, 1997)及びP. R. Wyde等(Antiviral Res. 1998, 38, 31)により、一連のRSV感染の治療および/または予防のためのトリアジン化合物が開示されている。S. Shigetani等により、Antiviral Chem. & Chemother. 1992, 3, 171には、ピリド[1,2-a]ベンゾピロール及びピリミド[1,2-a]ベンズイミダゾールが開示されている。このような化合物は、HeLa細胞におけるオルトミクソウイルス(orthomyxovirus)およびパラミクソウイルス(paramyxovirus)の複製を阻害することが証明されている。エチレングリコールリンカーを持つビスベンズイミダゾール(bis-benzimidazoles)は、有効なライノウイルス阻害剤でもある(Roderick等、J. Med. Chem. 1972, 15, 655)と報告されている。他の構造的に関連する化合物は、真菌活性に耐性を有するビスベンズイミダゾールである(B. Cakir等、Eczacilik Fak Derg. 1988, 5, 71)。最近、Yu等により、RSV感染の治療および予防のための一連のビスベンズイミダゾール(WO 00/04900)が発見された。さらに、またTheodore Nitzにより、Hep-2細胞組織培養培地の測定(WO 99/38508)においてRSVを阻害する一連の式IIIの化合物が発見された。

10

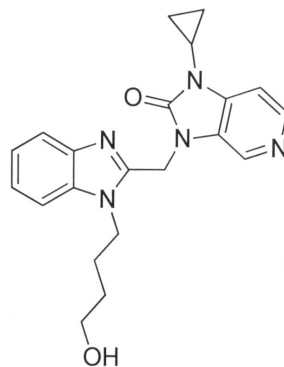
20

【0004】

現在、BMSは433771を公開しており、その構造式は式(B-I)に示すようである。

【0005】

【化1】



(B-I)

30

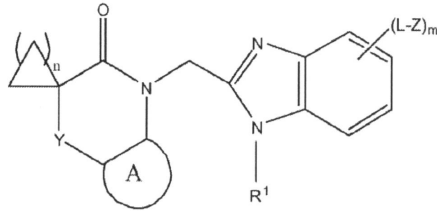
【0006】

ViralのWO 2013068769 A1は、式(B-II)に示されている構造式を有する化合物を開示している。

40

【0007】

## 【化2】



(B-II)

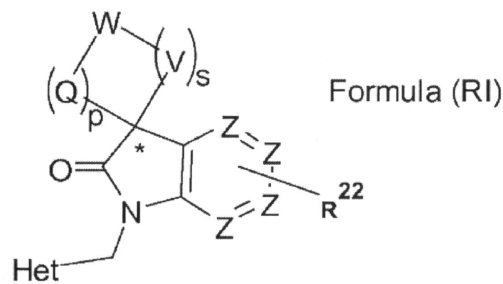
10

## 【0008】

Janssen R&D IrelandのWO2014060411A1は、式(B-III) Formula (R1) 示す構造式を有する化合物を公開している。

## 【0009】

## 【化3】



(B-III)

20

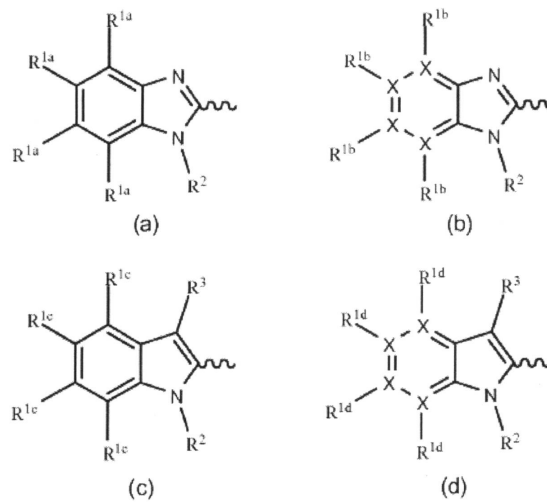
## 【0010】

その中で、Hetは、(B-IV)の構造(a)(b)(c)(d)を有する複素環を代表し、式においてのXは、少なくとも2つのC原子、またはN原子を含む芳香族環を代表する。

30

## 【0011】

## 【化4】



(B-IV)

40

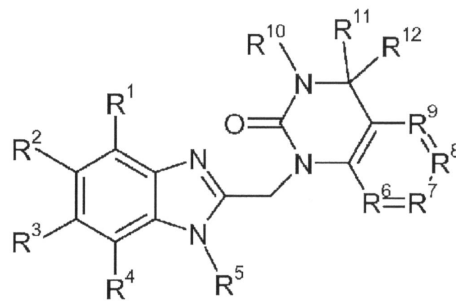
## 【0012】

50

AstraZenecaのWO2010103306A1は、式(B-V)に示す構造式を有する化合物を開示している。

【0013】

【化5】



10

(B-V)

【0014】

先行技術において、前記化合物は、呼吸器合胞体ウイルスを阻害するために使用することができるが、それらは活性および溶解性等に関して改善されるべきである。

【発明の概要】

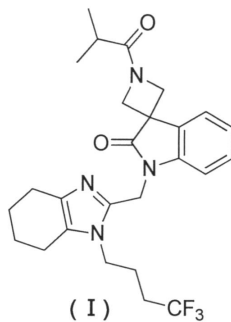
20

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

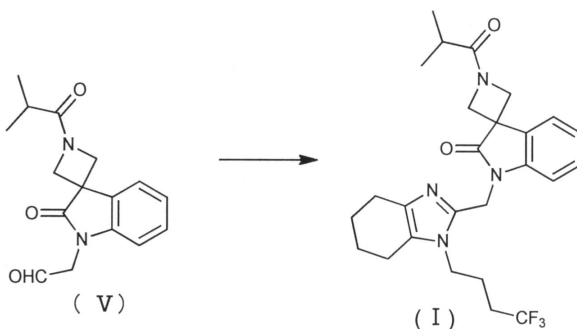
本発明は、

【化6】



30

ステップ



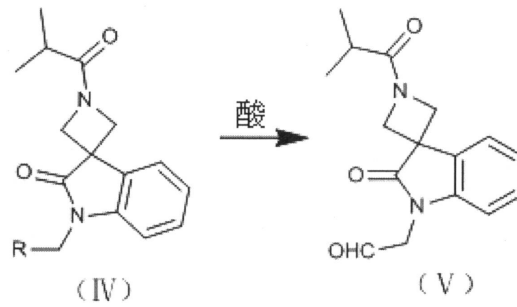
40

を含む式(I)の化合物の製造方法を提供している。

【0016】

本発明のある技術方案において、前記製造方法は、反応ステップ

## 【化7】

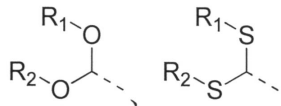


10

を含み、

Rは、

## 【化8】



から選択され、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は、それぞれ独立的にC<sub>1-3</sub>アルキル基 (alkyl group) から選択され、

20

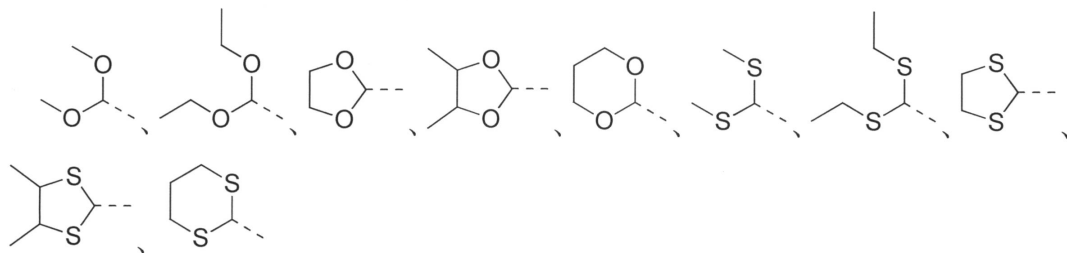
任意に、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同じ原子に結合されて任意に1、2、3または4個のR'に置換された5～6員環を形成し、

R'は、メチル基 (methyl group)、エチル基 (ethyl group)、イソプロピル基 (isopropyl group) またはN-プロピル基 (n-propyl group) から選択される。

## 【0017】

本発明のある技術方案において、前記Rは、

## 【化9】



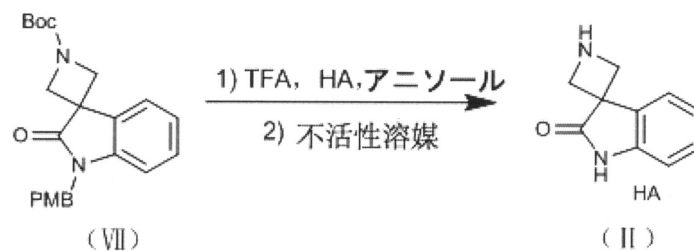
30

から選択される。

## 【0018】

本発明の式(I)の化合物の製造方法において、反応経路

## 【化10】



40

をさらに含み、

HAは、トリフルオロメタンスルホン酸 (trifluoromethanesulfonic acid)

50

onic acid) から選択され、

不活性溶媒は、ジクロロメタン (dichloromethane)、酢酸エチル (ethyl acetate)、酢酸イソプロピル (isopropyl acetate)、テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran)、ジオキサン (dioxane)、2-メチルテトラヒドロフラン (2-methyl tetrahydrofuran)、エーテル (ether)、メチル tert-ブチルエーテル (methyl tert-butyl ether)、ペンタン (pentane)、n-ヘキサン (n-hexane)、シクロヘキサン (cyclohexane)、n-ヘプタン (n-heptane)、イソオクタン (isooctane) の中のいずれかの単一溶媒、またはいくつかの溶媒の混合溶媒から選択され、

10

式 (VII) の化合物と不活性溶媒の重量体積比は、1:1 ~ 10 である。

【0019】

本発明のある技術方案において、前記不活性溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチル tert-ブチルエーテル、シクロヘキサン、n-ヘプタンの中のいずれかの単一溶媒、またはいくつかの溶媒の混合溶媒から選択される。

【0020】

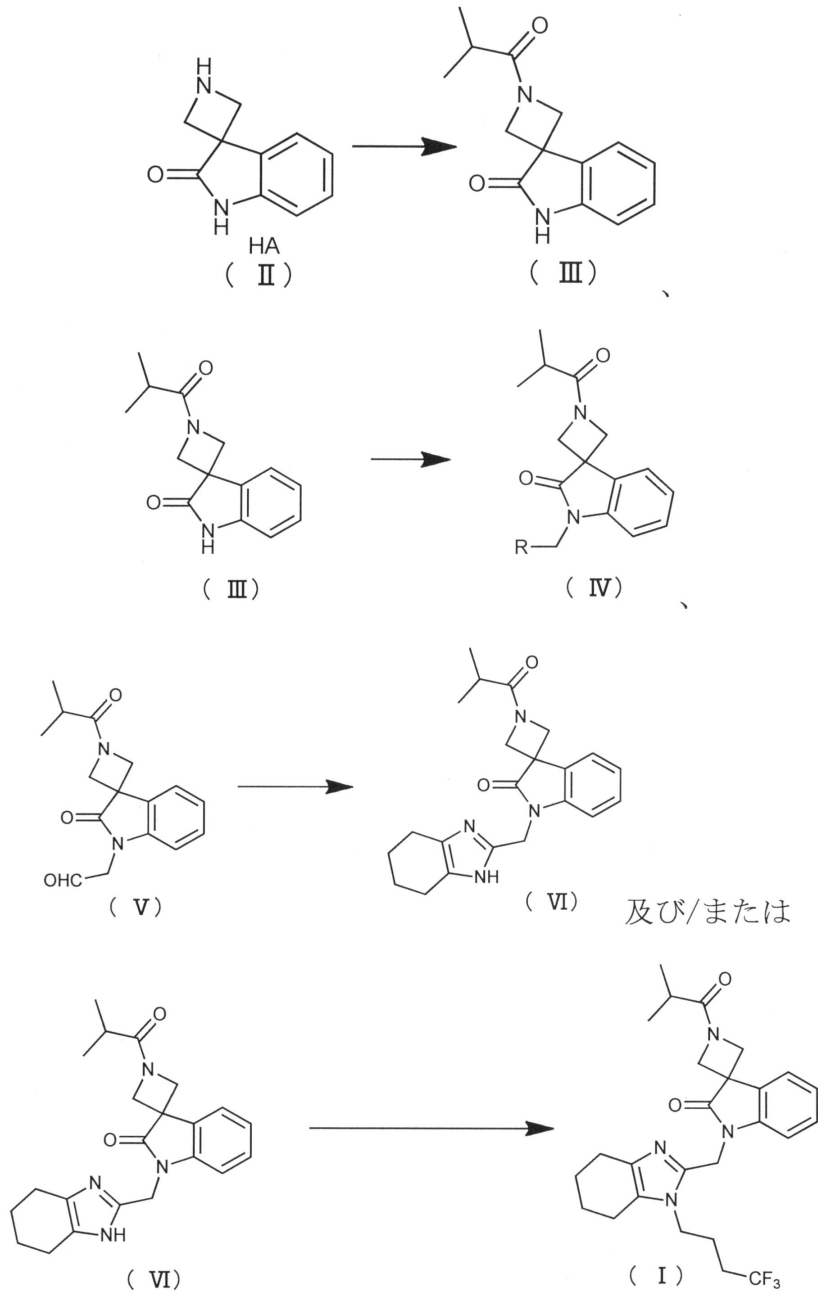
本発明のある技術方案において、前記不活性溶媒は、酢酸エチルと n-ヘプタンとの混合溶媒から選択される。

【0021】

本発明のある技術方案において、式 (I) の化合物の製造方法は、反応経路

20

【化 1 1】



10

20

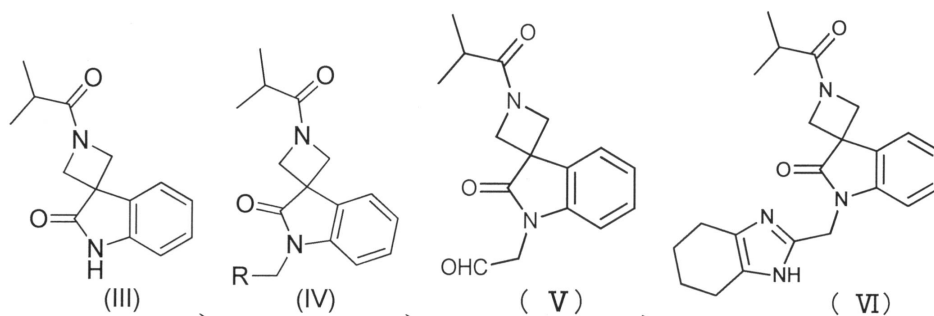
30

を含む。

【 0 0 2 2 】

本発明は、式 ( I ) の化合物の中間体を製造するための以下の式の化合物

【化 1 2】



40

をさらに提供する。

50

## 【 0 0 2 3 】

本発明は、式 ( I ) の化合物の A 型結晶を提供しており、X 線粉体回折スペクトルは、  
 図 1 に示しており、その X 線粉体回折スペクトルに対する分析は表 1 に示したようである。

## 【 0 0 2 4 】

## 【表 1】

表 1 式 ( I ) の化合物の A 型結晶

回折角 $2\theta$	相対強度 (%)	回折角 $2\theta$	相対強度 (%)
7.687	85.9	23.271	8.2
8.002	77.8	23.898	96.6
11.025	2.4	25.101	82.5
13.033	4.6	25.538	4.3
13.348	22.4	25.888	9.1
14.174	52.0	26.796	11.4
15.220	21.6	28.037	5.6
15.912	56.8	28.434	32.0
16.678	4.1	29.815	20.9
17.213	42.5	30.682	4.6
17.646	29.8	31.076	2.6
19.168	34.4	31.474	4.6
19.557	29.3	31.925	8.5
19.979	2.7	33.738	2.4
21.315	100.0	34.667	2.3
21.632	9.5	36.938	2.9
22.083	38.4	37.704	4.9
22.615	4.4	38.513	2.4
22.987	4.0		

## 【 0 0 2 5 】

本発明は、式 ( I ) の化合物の B 型結晶を提供しており、X 線粉体回折スペクトルは、  
 図 2 に示しており、その X 線粉体回折スペクトルに対する分析は表 2 に示したようである。

## 【 0 0 2 6 】

## 【表 2】

表 2 式 (I) の化合物的 B 型結晶

回折角 $2\theta$	相対強度 (%)	回折角 $2\theta$	相対強度 (%)
6.030	100.0	19.207	2.6
10.173	6.7	19.758	15.5
10.528	8.4	20.782	7.0
11.869	24.9	21.338	2.3
13.721	8.0	22.559	11.8
15.122	2.2	23.248	16.4
15.615	2.2	25.043	12.9
17.136	2.3	26.307	3.4
18.021	16.9	29.087	5.5
18.377	8.1	29.701	2.5

10

## 【0027】

本発明は、A型結晶の製造方法において、30℃まで加熱して～還流温度で溶解してから、0.5～10時間内で、0～20℃まで冷却させて結晶を析出することを含む。

20

## 【0028】

本発明のある技術方案において、前記有機溶媒ジクロロエタン(dichloroethane)、 $C_{1-6}$ アルキルアルコール( $C_{1-6}$ alkylalcohols)、 $C_{4-10}$ エーテル( $C_{4-10}$ ethers)または環状エーテル(cyclicethers)、 $C_{2-6}$ ケトン( $C_{2-6}$ ketones)、 $C_{2-6}$ エステル( $C_{2-6}$ ester)、任意にメチル(methyl)またはエチル(ethyl)またはハロゲン原子(halogenatoms)に置換されたベンゼン(benzene)から選択され、その中で、置換基の数は、1、2及び/または3から選択される。

## 【0029】

本発明のある技術方案において、前記有機溶媒は、ジクロロメタン、メタノール(methanol)、エタノール(ethanol)、イソプロパノール(isopropanol)、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)、ジオキサン(dioxane)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-methyltetrahydrofuran)、アセトン(acetone)、酢酸エチル(ethylacetate)、酢酸イソプロピル(isopropylacetate)、トルエン(toluene)、キシレン(xylene)及び/またはクロロベンゼン(chlorobenzene)から選択される。

30

## 【0030】

本発明は、式(I)の化合物を、極性有機溶媒に追加して溶解してから、水をゆっくり滴下して結晶を析出することを含むB型結晶の製造方法を提供する。

40

## 【0031】

本発明のある技術方案において、前記極性有機溶媒は、 $C_{1-6}$ アルキルアルコール、 $C_{4-10}$ エーテルまたは環状エーテル、 $C_{2-6}$ ケトンから選択される。

## 【0032】

本発明のある技術方案において、前記極性有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンから選択される。

## 【0033】

本発明は、治療有効量の前記化合物または前記結晶型を、有効成分及び薬学的に許容される担体として含む医薬組成物をさらに提供する。

50

## 【0034】

本発明は、前記結晶型の呼吸器感染症を治療するための薬物の製造への応用をさらに提供している。

## 【0035】

本発明は、前記医薬組成物の呼吸器感染症を治療するための薬物の製造への応用をさらに提供している。

## 【発明の効果】

## 【0036】

式(V)の化合物は、式(I)の化合物の重要なフラグメントであり、式(IV)の化合物で式(V)の化合物を製造すると、反応操作及び後処理が簡単であり、生成物の純度は高く、式(II)の化合物は、不活性溶媒の中で固体を析出させ、後処理が簡単である。

10

## 【0037】

式(I)の化合物のA型結晶及びB型結晶は、良好な安定性を有し、良好な薬物の適用可能性を有する。

## 【0038】

定義と説明

## 【0039】

特に説明がない限り、本明細書で使用される以下の用語および語句は、以下の意味を有することが意図される。特定の用語または語句は、特に定義されない限り、不確実または不明確であると見なされるのではなく、一般的の意味で理解されるべきである。本明細書に商品名が記載されている場合、それはその対応する商品またはその有効成分を指すことを意味する。

20

## 【0040】

本発明の化合物は、以下に列挙している特定の実施形態、それと他の化学合成方法と組み合わせにより形成された実施形態及び当業者に周知されている様々な同等の置換方法を含む当業者に周知されている様々な合成方法によって調製されることができ、好ましい実施形態は、本発明の実施形態を含むが、これに限定されるものではない。

## 【0041】

本発明で使用される溶媒は市販されているものから獲得することができ、市販の化合物は供給者のカタログ名から選択される。混合溶媒を反応溶液に添加する場合は、まずそれぞれの溶媒を混合してから反応溶液に添加してもよく、或いは反応溶液にそれぞれの単一溶媒を順次追加して、反応系内で混合してもよい。

30

## 【0042】

粉末X線回折法は、次のようである。

## 【0043】

装置：Bruker D8 ADVANCE X線粉体回折装置、ターゲット：Cu：K-アルファ、波長 = 1.54179、管圧力：40 kV、流れ電流：40 mA、走査範囲：4 ~ 40°、試料回転速度：15 rpm、走査速度：10°/分。

## 【0044】

本発明の熱重量分析(Thermogravimetric analysis, TGA)法：

40

## 【0045】

装置：TAQ5000熱重量分析装置、

方法：約2 ~ 5 mgのサンプルを計量し、室温 ~ 300、10 /分の加熱速度の条件下で、TGAプラチナポットに入れてテストを行う。

## 【0046】

本発明の示差走査熱量測定(Differential scanning calorimetry, DSC)法：

## 【0047】

装置：TAQ2000示差走査型カロリーメーター、

50

方法：約 1 mg の試料を正確に秤量し、25 ~ 300 の温度、10 /分の加熱速度の条件下で、DSCアルミニウムポットに入れてテストを行う。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】式(I)の化合物A型結晶のCu-K 放射線のX線粉体回折スペクトルである。

。

【図2】式(I)の化合物B型結晶のCu-K 放射線のX線粉体回折スペクトルである。

。

【図3】式(I)の化合物A型結晶が異なる温度及び湿度条件下での固体物理的安定性のテストのCu-K 放射線のX線粉体回折スペクトルである。

10

【図4】式(I)の化合物A型結晶のDSCスペクトルである。

【図5】式(I)の化合物A型結晶のTGAスペクトルである。

【発明を実施するための形態】

【0049】

以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明は、本明細書において詳細に説明しており、またその特定の実施形態を開示しており、当業者にとって、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の特定の実施形態に対して、様々な変更および修正を行うのは明らかなことである。

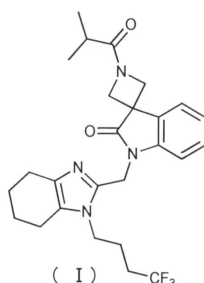
【0050】

式(I)の化合物の製造

20

【0051】

【化13】



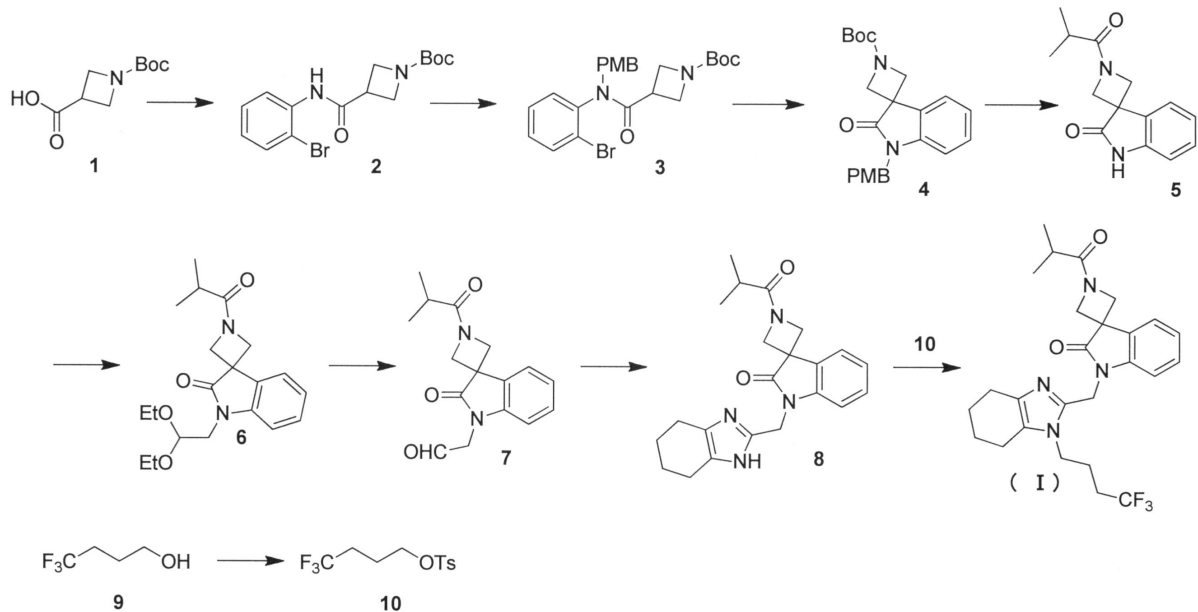
30

【0052】

1-イソブチリル1'-((1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-2-イル)メチル)スピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン(1-isobutyryl 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidine-3,3'-dihydroindole]-2'-one)

【0053】

## 【化14】



## 【0054】

## ステップ1

20

## 【0055】

tert-ブチル-3-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボン酸エチル (Tert-butyl-3-((2-bromophenyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate)

## 【0056】

1-(tert-ブチルオキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸1 (1-(tert-butyloxycarbonyl)azetidinyll-3-carboxylic acid) (3.67 kg, 21.33 mol) 及び2-ブロモアニリン (2-bromoaniline) (4.72 kg, 23.25 mol) を、30 L 反応ケトルに入れ、7.4 L の酢酸エチル、トリエチルアミン (triethylamine) (4.46 L, 32.0 mol) を追加する。0 ~ 10 まで冷却して、プロピルりん酸無水物 (Propylphosphonic Acid Anhydride) (T3P、50% の酢酸エチル溶液、15.23 L、25.6 mol) を滴下し、温度を35 未満に調整する。滴下してから、28 ~ 32 の室温で16時間攪拌する。高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC) で1/2 = 0.3% を検出し、反応は終了する。温度を35 未満に調整させ、5 mol/L の水酸化ナトリウム溶液5リットルをゆっくり滴下してクエンチングする。反応液を、50 L の反応ケトルに移し、5 mol/L の水酸化ナトリウム溶液7リットルを追加して、水相 pH を7 ~ 8 になるまでテストして階層化する。水層に5 mol/L の水酸化ナトリウム溶液5リットルを追加し、水相の pH を8 ~ 9 になるまでテストして階層化する。水層に500 グラムの水酸化ナトリウム固体を追加し、水相の pH を9 ~ 10 までテストする。5リットルの酢酸エチルで一回抽出する。有機層を合わせ、攪拌しながら8 mol/L の塩酸8リットルをゆっくり追加し、水相の pH が6 ~ 7 になるまでテストして階層化する。有機層に、攪拌しながら0.3 mol/L の塩酸8リットルを追加して階層化する。有機層に10リットルの飽和塩化ナトリウム (Saturated sodium chloride) を追加してから攪拌し、階層化する。有機層に10リットル飽和塩化ナトリウムを追加してから攪拌し、階層化する。有機層減圧下で2リットルまで濃縮させ、5リットルのn-ヘプタンを追加して乾燥するまで濃縮させて、tert-ブチル-3-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボン酸エチル2 (7.35 kg の粗生成物、淡黄色の固体) を得る。精製せず、次の反応に直接使用される。

30

40

50

## 【0057】

MSm/z (ESI): 355.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

## 【0058】

## ステップ2

## 【0059】

tert-ブチル-3-((2-ブロモフェニル)(4-メトキシベンジル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボン酸エチル (tert-butyl-3-((2-bromophenyl)(4-methoxybenzyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate)

10

## 【0060】

tert-ブチル-3-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボン酸エチル2 (7.0 kg、19.71 mol) を、30 Lの反応ケトルに入れて、14.0 リットルのN,N-ジメチルホルムアミド (N,N-dimethylformamide, DMF)、炭酸セシウム (cesium carbonate) (7.7 kg、23.65 mol) を追加する。温度を60 未満に調整し、4-メトキシベンジルクロリド (4-Methoxybenzyl chloride) (3.24 kg、20.69 mol) を滴下する。滴下してから、反応温度を98~102 まで調整させ、17時間反応させる。薄層クロマトグラフィー (thin-layer chromatography, TLC) で原料の反応を完全に検出する。反応液を50 Lの反応ケトルに移し、15リットルの酢酸エチル、10リットルの水を追加し、10分間攪拌して階層化する。水層を15リットルの酢酸エチルで一回抽出する。有機層を合わせて、それぞれ10リットルの水、15%の食塩水10リットルを利用して各一回洗浄する。有機層を、減圧下で乾燥するまで濃縮し、20リットルのn-ヘプタンを追加して3時間かけて、フィルターケーキを真空中で乾燥させて、tert-ブチル-3-((2-ブロモフェニル)(4-メトキシベンジル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボン酸エチル3 (8.78 kg、白色固体) を得る。精製せず、次の反応に直接使用される。

20

30

## 【0061】

MSm/z (ESI): 475.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.69 (dd, J = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 4.00 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

## 【0062】

## ステップ3

40

## 【0063】

tert-ブチル-1'-((4-メトキシベンジル)-2'-オキソスピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-1-カルボン酸エチル (tert-butyl-1'-((4-methoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-dihydroindole]-1-carboxylate)

## 【0064】

tert-ブチル-3-((2-ブロモフェニル)(4-メトキシベンジル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボン酸エチル3 (3.0 kg、6.31 mol) を30 Lの反応ケトルに入れ、12リットルの1,4-ジオキサンを追加し、ナトリウムtert-ブトキシド (sodium tert-butoxide) (0.91 kg、9.47 mol) を追加す

50

る。反応ケトルに液体シールを行い、5分間真空にし、窒素で満たし、このように3回繰り返す。反応ケトルの排気口を密封し、窒素下で酢酸パラジウム ( *Palladium acetate* ) ( 70.84 g, 0.32 mol ) 充填し続け、トリシクロヘキシルホスフィン ( *tricyclohexylphosphine* ) ( 176.97 g, 0.63 mol ) を追加する。窒素の充填を保持し、反応ケトル以外の温度を75 に設定する。内部温度が60 に上昇すると、反応ケトルの壁が凝縮し始め、約10分間持続し、この場合、内部温度は65 である。反応ケトルの温度を90 に設定し、内温を78 までゆっくり上昇させると、反応液の色が濃灰色から暗灰色に徐々に変化するとともに、反応ケトルの内壁の凝縮が悪化され、温度上昇が著しく加速される。この場合、窒素の注入速度を加速させ、反応ケトル液体シールの排気口を開ける。内部温度は103 に上昇し続け、後103 で10分間続けてから冷却し始め、窒素注入速度を遅くし、反応システムに液体シールを行い、内部温度を、徐々に90 まで低下させる。90 で、0.5時間反応し続ける。対照中のサンプリングでは、HPLCは3が完全に消失し、約10%の副生成物を示す。反応容器を室温まで冷却し、10リットルの酢酸エチル、15リットルの水を加え、5分間攪拌して、階層化する。水層を10リットルの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機層を15%の食塩水10リットルで1回洗浄し、液体を分離した後、減圧下で10リットルの溶媒に濃縮し、5リットルのn-ヘプタンを添加した後、混合物を乾燥するまで濃縮し続け、3kgの湿重量の粗生成物を得る。湿重量の粗生成物を反応器に移し、9リットルの酢酸エチル、0.3kgの1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリチオール三ナトリウム塩一水和物 ( 1,3,5-triazine-2,4,6-trithioltrisodiumsaltmonohydrate ) を加え、80 に加熱し、2時間攪拌して、熱いうちに濾過する。濾液を乾燥するまで減圧濃縮し、2.8kgの粗生成物を得る。粗生成物を反応ケトルに移し、1.125リットルの酢酸エチルを追加し、80 まで加熱し、1時間攪拌する。4.5リットルのn-ヘプタンをゆっくり追加する。追加してから、80 で1時間攪拌し続ける。60 まで冷却し、60 を1時間保つ。反応ケトルを7時間内に20 まで冷却するように設定し、20 で8時間攪拌し続ける。フィルタリングして、フィルターケーキtert-ブチル-1'-(4-メトキシベンジル)-2'-オキソスピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-1-カルボン酸エチル4 ( 1.9 kg、淡褐色固体 ) を得る。精製せず、次の反応に直接使用される。

【0065】

MSm/z (ESI) : 395.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0066】

#### ステップ4

【0067】

1-イソブチロニトリル[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン ( 1-isobutyronitrile [azetidine-3,3'-dihydroindole]-2'-one )

【0068】

3.3リットルのアニソール ( anisole ) を、30Lの反応ケトルに入れ、tert-ブチル-1'-(4-メトキシベンジル)-2'-オキソスピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-1-カルボン酸エチル4 ( 3.3 kg、8.37 mol ) を追加する。温度が15 を超えないように調整し、6.6リットルのトリフルオロ酢酸を追加する。追加してから、15 を保持しながら0.5時間反応させる。温度が15 を超えないように調整し、2.22リットルのトリフルオロメタンスルホン酸を滴下する。滴下してから、15 を保持しながら14時間攪拌する。温度が15 を超えないように調整し、6

10

20

30

40

50

.6リットルの酢酸エチルを、反応ケトルに入れ、0.25時間攪拌し、反応液を50Lの反応ケトルに移し、12リットルのn-ヘプタンを50Lの反応ケトルに滴入し、固体を析出し、0.5時間攪拌し続ける。フィルタリングし、フィルターケーキの重量は4.0kgである。フィルターケーキを30Lの反応ケトルに移し、13.2リットルのジクロロメタンを追加し、温度が15を超えないように調整し、トリエチルアミン(4.08L、29.28mol)を追加し、温度が5を超えないように調整し、0.8リットルのジクロロメタンで希釈した塩化イソブチリル(isobutyryl chloride)(0.865L、8.37mol)をゆっくり滴下し、約2時間滴下する。滴下してから、温度を5に保持し、0.25時間攪拌する。HPLCで検出し、主な生成物の純度は91.5%である。温度は15を超えなく、0.13リットルのメタノールを追加し、0.25時間攪拌する。温度が15を超えないように調整し、2mol/Lの塩酸5リットルを追加する。水相のpHが約3になるまで検出する。階層化して、有機層を3リットルのジクロロメタン/メタノール(v/v=10/1)で四回抽出する。有機層を合わせて、5リットルの水で一回洗浄する。有機層を1.5リットルまで減圧濃縮し、10リットルの酢酸エチルを追加し、4リットルまで濃縮して、30Lの反応ケトルに移し、70まで加熱し、4リットルのn-ヘプタンを追加する。反応ケトルを70まで調整し、6時間攪拌し、10時間内で5まで冷却し、5で、50時間攪拌し続ける。濾過して、2.6kgの固体を得る。核磁気共鳴スペクトル<sup>1</sup>H NMRで固体トリエチルアミンを含むトリフルオロメタンスルホン酸塩を検出する。固体を30Lの反応ケトルに移し、7.5リットルの蒸留水に追加し、16時間攪拌し、フィルタリングして2.95kgの湿重量の粉末を得る。50で48時間真空乾燥させて、1-イソブチロニトリル[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン5(1.54kg、淡黄色固体、HPLCによる純度は99%である)を得る。

【0069】

MS m/z (ESI): 245.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.03 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.53 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.19 (dd, J=2.5, 6.5 Hz, 6H)。

【0070】

#### ステップ5

【0071】

1'-(2,2-ジエトキシエチル)-1-イソブチロニトリル[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン(1'-(2,2-diethoxyethyl)-1-isobutyronitrile[azetidine-3,3'-dihydroindole]-2'-one)

【0072】

15リットルのDMFを、30Lの反応ケトルに入れ、1-イソブチロニトリル[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン5(2.94kg、11.35mol)、炭酸セシウム(5.55kg、17.02mol)、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(2-Bromo-1,1-diethoxyethane)(2.50kg、12.48mol)を追加する。88-92まで温度を調整し、18時間反応させる。サンプリングしてHPLCで5/6=0.7%を検出して、完全に反応させる。温度を20まで低下し、反応液の全容量は約20リットルである。反応液を2つの50リットルの反応ケトルに移し、それぞれの反応ケトルは10リットルである。50リットルの反応ケトルにそれぞれ12リットルの酢酸エチル、28リットルの水を追加し、5分間攪拌し、階層化し、有機層を酢酸エチルで2回抽出し、毎回は7リットルであり、有機層を合わせ、有機層は10%の食塩水で2回洗浄し、毎回5リットルであり、また5リットルの水で一回洗浄する。すべての有機層を合わせて、45で7リットルまで減圧濃縮し、7リットルのジクロロメタ

ンを追加し、45 で4リットルまで減圧濃縮し、4リットルジクロロメタンを追加し、45 で減圧濃縮して乾燥して、1'-(2,2-ジエトキシエチル)-1-イソブチロニトリル[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン6(1'-(2,2-diet h o x y e t h y l ) - 1 - i s o b u t y r o n i t r i l e [ a z e t i d i n e - 3 , 3 ' - d i h y d r o i n d o l e ] - 2 ' - o n e ) ( 4 . 1 7 k g 、 明 る い 黄 色 油 状 物 、 H P L C での純度は93.9%であり、NMRによる重量含有率は91.0%である)。

【0073】

MSm/z (ESI): 361.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (dt, J=1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.51 (td, J=6.8, 13.7 Hz, 1H), 1.19-1.10 (m, 2H)。

10

【0074】

#### ステップ6

【0075】

2-(1-イソブチリル-2'-オキサスピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-1'-イル)アセトアルデヒド(2-(1-isobutyryl-2'-oxaspiro [ a z e t i d i n - 3 , 3 ' - d i h y d r o i n d o l e ] - 1 ' - y l ) a c e t a l d e h y d e )

20

【0076】

1'-(2,2-ジエトキシエチル)-1-イソブチロニトリル[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン6(4.16kg、10.5mol)を、6.24リットルのジクロロメタンで溶解させ、30リットルの反応ケトルに入れて、2.08リットルの水を追加する。温度を0~5 まで調整し、6.24リットルのトリフルオロ酢酸を滴下する。滴下してから、28~32 で3時間反応させる。サンプリングして、HPLCで6/7=0.95%を検出し、完全に反応させる。15 まで冷却して、反応液の全容量は18リットルである。12リットルのジクロロメタンを追加し、全容量は30リットルであり、2つの50リットル反応ケトルに移し、それぞれの反応ケトルは15リットルである。50リットルの反応ケトルにそれぞれ30リットルの水を追加し、10分間攪拌し、階層化して、水層を10リットルのジクロロメタンで一回抽出し、有機層を合わせて、10%の食塩水で3回洗浄し、毎回8リットルであり、有機層を8リットルの飽和重炭酸ナトリウムで一回洗浄し、8リットルの水で一回洗浄する。10%の食塩水、飽和重炭酸ナトリウム、洗浄した有機層を合わせて、10リットルのジクロロメタンで一回抽出する。すべての抽出した有機層を合わせて、35 で5リットルまで減圧濃縮至し、5リットルの酢酸エチルを追加して乾燥するまで濃縮して、2-(1-イソブチリル-2'-オキサスピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-1'-イル)アセトアルデヒド7(3.41kg、粗生成物は黄色油状物である)を得る。精製せず、次の反応に直接使用される。

30

40

【0077】

MSm/z (ESI): 287.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.70 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, J=1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.66-4.49 (m, 3H), 4.44 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.53 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 1.18 (dd, J=3.5, 6.8 Hz, 6H)。

【0078】

#### ステップ7

【0079】

50

1-イソブチリル-1'-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-2イル)メチル)スピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン(1-isobutyryl-1'-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazol-2yl)methyl)spiro[azetidine-Indoline]-2'-one)

【0080】

2-(1-イソブチリル-2'-オキサスピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-1'-イル)アセトアルデヒド7(3.4kg、粗生成物)を、17リットルのDMFで溶解させ、30Lの反応ケトルに入れて、1,2-シクロヘキシルジケトン(1,2-cyclohexyldiketone)(1.34kg、11.96mol)、酢酸アンモニウム(ammoniumacetate)(3.84kg、49.81mol)を追加し、68~72で2時間反応させる。サンプリングして、HPLCで完全に反応を検出する。15まで冷却して、反応液の全容量は20リットルであり、2つの50リットルの反応ケトルに移し、それぞれの反応ケトルは10リットルである。50リットルの反応ケトルにそれぞれ9リットルのジクロロメタン、4.5リットルの酢酸エチル、1.5mol/Lの水酸化ナトリウム17リットル、10%の食塩水17リットルを入れて、10分間撹拌して階層化する。有機層を、10%の食塩水で3回洗浄し、毎回は9リットルである。9リットルの水で一回洗浄する。すべての抽出した有機層を合わせて、40で10リットルまで減圧濃縮し、17リットルの酢酸エチルを追加し、40で乾燥するまで減圧濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物を30Lの反応ケトルに移し、13リットルの酢酸エチルを追加し、70まで調整し、1時間撹拌する。13リットルのn-ヘプタンを滴下して、70で1時間撹拌し続ける。温度を2時間内で70から0まで冷却するように調整し、0で1時間撹拌する。フィルタリングし、フィルターケーキを60で18時間真空乾燥させて、1-イソブチリル-1'-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-2イル)メチル)スピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン8(3.3kg、淡黄色固体、HPLCによる純度は95.9%であり、NMRによる重量含有率は93.6%である)を得る。

【0081】

MSm/z(ESI):379.2[M+1]

<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) 9.62(br.s.,1H),7.46(d,J=7.3Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),7.20(d,J=7.8Hz,1H),7.17-7.10(m,1H),4.94-4.79(m,2H),4.54(d,J=8.0Hz,1H),4.38(d,J=9.3Hz,1H),4.26(d,J=8.0Hz,1H),4.13(d,J=9.5Hz,1H),2.50(d,J=6.8Hz,4H),1.75(br.s.,4H),1.17(d,J=6.8Hz,6H)。

【0082】

#### ステップ8

【0083】

4,4,4-トリフルオロブチル-4-メチルベンゼンスルホネート(4,4,4-trifluorobutyl-4-methylbenzenesulfonate)

【0084】

4,4,4-トリフルオロブチル-1アルコール9(4,4,4-trifluorobutyl-1alcohol9)(1.5kg、11.71mol)を、7.5リットルテトラヒドロフランで溶解させ、30Lの反応ケトルに入れ、0~5で20%の水酸化カリウム溶液(1.97kg、7.5L)をゆっくり滴下する。滴下してから、0~5を保持しながら、塩化パラトルエンシルホニル(p-toluenesulfonylchloride)(3.35kg、17.57mol)を分けて追加する。追加してから、10で2時間反応させる。TLCで完全の反応を検出する。4.5リットルの酢酸エチル、4.5リットルの水を追加して、5分間撹拌して階層化する。水層を酢酸エチルで2回抽出して、毎回は4.5リットルである。有機層を合わせて、水で2回洗浄し、毎回4.5リットルで

ある。有機層を減圧濃縮して、4,4,4-トリフルオロブチル-4-メチルベンゼンスルホネート10(2.95kg、無色油状物)を得る。

【0085】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.77 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.35 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.07 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.45 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H)。

【0086】

#### ステップ9

【0087】

1-イソブチリル1'-((1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-2-イル)メチル)スピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン(I) (1-isobutyryl 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodimidazole-2-yl)methyl) Spiro [azetidine-3,3'-dihydroindole]-2'-one (I))

10

【0088】

12リットルのDMFを30Lの反応ケトルに入れ、1-イソブチリル-1'-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-2-イル)メチル)スピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトン8(3.2kg、7.91mol)、炭酸セシウム(3.87kg、11.87mol)、4,4,4-トリフルオロブチル-4-メチルベンゼンスルホネート10(2.51kg、8.86mol)を追加し、88~92で3.5時間反応させる。サンプリングして、HPLCで10/8=0%を検出し、完全反応させる。温度を15まで低下させ、反応液の全容量は18リットルであり、2つの50リットルの反応ケトルに移し、それぞれの反応ケトルは9リットルである。50リットルの反応ケトルにそれぞれ12リットルの酢酸エチル、24リットルの蒸留水を入れて、10分間撪拌して、階層化する。水層を12リットルの酢酸エチルで一回抽出し、有機層を合わせる。有機層を蒸留水で3回洗浄し、毎回8リットルである。すべての抽出した有機層を合わせて、45で乾燥するまで減圧濃縮し、真空乾燥させて、粗生成物3.8kgを得て、HPLCによる純度は93.5%である。粗生成物2.8kgを取って、30Lの反応ケトルに入れ、1.68リットルのエタノールを追加し、65まで加熱し、溶解させる。3.36リットルのn-ヘプタンを追加して、65で10分間撪拌し続ける。熱いうちに濾過し、1.26リットルのエタノール/n-ヘプタン(v/v=1/2)でフィルターバッグをすすいでから、母液に入れる。母液を30Lの反応ケトルにいれ、75まで加熱し、8.4リットルのn-ヘプタンを追加して、10分間撪拌し続ける。55~57まで冷却して、3グラムの結晶種類を追加し、55~57を保持しながら1時間撪拌し続ける。4時間内で2~4まで冷却して、2~4を保持しながら16時間撪拌する。濾過して、フィルターケーキを2.8リットルのエタノール/n-ヘプタン(v/v=1/6)ですすぎ、45で、16~24時間真空乾燥させる。淡黄色粉末2.1kgを得て、HPLCによる純度は98.9%である。粉末をエアージェットミルで粉碎して、1-イソブチリル1'-((1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-2-イル)メチル)スピロ[アゼチジン-3,3'-ジヒドロインドール]-2'-ケトンI(2.05kg、淡黄色の白色固体、HPLCによる純度は98.7%であり、NMRによる重量含有率は98.2%である)を得る。

20

30

40

【0089】

MS m/z (ESI): 489.3 [M+1]

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.61 (d,  $J=8.03\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=7.28\text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J=7.78\text{ Hz}$ , 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.56 (d,  $J=8.03\text{ Hz}$ , 1H), 4.41 (d,  $J=9.29\text{ Hz}$ , 1H), 4.28 (d,  $J=7.78\text{ Hz}$ , 1H), 4.18 (d,  $J=9.54\text{ Hz}$ , 1H), 4.10-3.91 (m, 2H), 2.63-2.44 (m, 5H), 2.31-2.

50

0.5 (m, 2H), 1.81 (br. s., 6H), 1.20 (d, J=6.78 Hz, 6H)。

【0090】

#### A型結晶の製造

【0091】

約0.6 gの式(I)の化合物を秤量し、5 mLの酢酸エチルを追加し、60 °Cまで加熱して、攪拌して溶解させ、それを飽和溶液にし、熱いうちに濾過し、濾液を10 ~ 15 °Cまで自然冷却し、1.5 ~ 2時間かける。濾過して析出された固体を収集し、40 °Cの真空条件下で、20時間乾燥して、0.39 gの固体粉末を得る。XRPDで検出した結果はA型結晶である。

【0092】

#### B型結晶の製造

【0093】

約0.25 gの式(I)の化合物を秤量し、10-15 °Cの室温で2.5 mLのテトラヒドロフランを追加して飽和溶液とし、溶液を濾過してから徐々に逆相溶媒脱イオン水6 mLまで滴下し、徐々に乳白色固体を析出する。16 ~ 20時間攪拌し続ける。濾過して析出された固体を収集し、40 °Cの真空条件下で、20時間乾燥させ、0.13 gの固体粉末を得る。XRPDで検出した結果はB型結晶である。

【0094】

式(I)の化合物A型結晶の溶媒を必要としない条件下での不安定性実験

【0095】

50 mgの式(I)の化合物A型結晶を並行して秤量して、複数の部分を準備し、0.2 ~ 0.3 mLの以下の表の中の単一溶媒または混合溶媒をそれぞれ追加し、40 °Cで攪拌する。化合物が完全に溶解した場合、試料を室温に冷却し、固体が析出された場合、攪拌し続け、溶液を維持する場合、自然に蒸発させ溶媒を除去する。すべての懸濁液を2日間攪拌し続けた後、すべての試料中の固体を収集し、XRPDでその結晶状態を検出する。結果は、表3に示す。

【0096】

10

20

【表 3】

表 3 A型結晶の溶媒を必要としない条件下での不安定性実験

番号	溶媒	外観 (2日間)	結果
1	エタノール	自然揮発して溶媒を除去してから固体を析出する	A型結晶
2	アセトン	室温まで冷却して固体を析出する	A型結晶
3	酢酸エチル	懸濁液	A型結晶
4	2-メチルテトラヒドロフラン	懸濁液	A型結晶
5	トルエン	懸濁液	A型結晶
6	ジオキサン	懸濁液	A型結晶
7	メタノール:水 = 3:1	室温まで冷却して固体を析出する	A型結晶
8	エタノール:水 = 3:1	懸濁液	B型結晶
9	アセトン:水 = 1:2	懸濁液	B型結晶

10

20

## 【0097】

式(I)の化合物A型結晶の異なる温度及び湿度条件下での固体物理安定性テスト

## 【0098】

式(I)の化合物A型結晶固体を並行して秤量して、3部分を準備し、每部分は約50mgであり、ガラスバイアルの底に置いて、アルミホイルのペーパーボトルの口の薄い層に広げ、アルミホイルにいくつかのウェルを取って、試料が環境空気と十分に接触されるように保証した。製造された3部分の試料を、25 / 92.5%の相対湿度にそれぞれ置き、60及び60 / 75%の相対湿度条件下で、試料の10日間の物理安定性を調査する。同時に、独立に一部分の約50mgの式(I)の化合物A型結晶固体を秤量し、ガラスバイアルの底に置き、ネジ付きキャップでシールし、-20で保存して、対照物質として使用する。10日目に、すべての試料を取り出し、室温に戻し、試料の外観変化を観察し、XRPDで試料の結晶型を検出する。試料及び対照試料の比較を加速することにより、式(I)の化合物A型結晶の固体物理安定性を判断する。以下の表4は、A型結晶固体の物理安定性の実験結果である。

30

40

## 【0099】

## 【表 4】

表 4 A型結晶の異なる温度及び湿度条件下での固体物理安定性テスト

調査項目	時点	0日 (-20℃ で密閉保管) (対照物質)	25℃/9 2.5%相対 湿度(オープ ン)	60℃/7 5%相対湿 度 (オープ ン)	60℃ (オープ ン)
結晶型	10日	A型結晶 (図3 スペクトル1)	A型結晶 (図3 スペクトル 3)	A型結晶 (図3 スペクトル 4)	A型結晶 (図3 スペクトル 2)
形質	10日	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末

10

## 【0100】

式(I)の化合物A型結晶の近似の溶解度テスト

## 【0101】

室温(20~30 )で、1~1.5mgの式(I)の化合物のA型結晶を容量ボトルに入れ、単一の有機溶媒または混合溶媒に少しずつ分けて追加し、溶液が透明または無固体粒子になるまで視覚的に測定して、A型結晶の異なる溶媒中での近似の溶解度を測定し、結果は、表5に示したようである。

20

## 【0102】

【表5】

表5 式(I)の化合物A型結晶の異なる溶媒中での溶解度

溶媒	近似の溶解度 (mg/mL)	溶媒	近似の溶解度 (mg/mL)
メタノール	115.0~2 31.0	トルエン	28.0~3 2.5
エタノール	42.0~52. 5	n-ヘプタン	<2
イソプロパノール	13.9~20. 9	シクロヘキサン	<2
N-ブタノール	25.9~29. 5	ジオキサン	45.0~5 6.5
アセトニトリル	42.0~53. 6	水	<2
アセトン	45.9~57. 4	メタノール-水(1: 1)	<2
メチルエチルケト ン	56.9~75. 8	メタノール-水(3: 1)	45.0~5 6.5
メチルイソブチル ケトン	22.9~25. 5	エタノール-水(1: 1)	2.0~2.7
酢酸エチル	29.0~34. 0	エタノール-水(3: 1)	22.0~2 4.5
酢酸イソプロピル	18.0~20. 5	アセトニトリル-水 (1:1)	46.0~5 8.0
メチルtert- ブチルエーテル	3.0~3.7	アセトン-水(1:2)	<2
テトラヒドロフラ ン	113.0~2 26.0	イソプロパノール-水 (1:1)	2.5~3.0
2-メチルテトラ ヒドロフラン	45.0~56. 7		

## 【0103】

実験例1：インビトロでの評価

RSV Long CPE assay

## 【0104】

実験の目的：

細胞病理学によって、抗RSV呼吸器合胞体ウイルス化合物であるEC<sub>50</sub>及びCC<sub>50</sub>の値を検出する。

## 【0105】

10

20

30

40

50

実験材料：

細胞株：Hep 2

ウイルス株：RSV呼吸器合胞体ウイルス（長いひずみ）

細胞培養の培地（DMEM/F12、Gibco#11330、10%の血清 Gibco #16140、及び1%の二重抗体（ペニシリン5000 IU/mL、ストレプトマイシン10 mg/mL）、Gibco#15140）

トリプシン（Gibco#12605010）

PBS（Thermo#SH30264.01）

トリプブルー（Cat. Invitrogen#15250061）

CKK-8（Dojindo#CK04-20）

CO<sub>2</sub>インキュベーター、Thermo 240I

Multidrop自動ディスペンサー、Thermo

POD810 Plate Assembler自動マイクロプレート前処理システム、Labcyte

Scepter Handheld Automated Cell Counterハンドヘルド自動セルカウンタ、Millipore

Microplate Spectrophotometerマイクロプレート分光光度計、Molecular Device.

【0106】

実験ステップ及び方法：

【0107】

a) 細胞接種（Hep 2 cell）

【0108】

1) 細胞培養の培地を除去し、10 mLのPBSで洗浄する。

2) 洗浄した培養フラスコに予熱したトリプシンを添加し、トリプシンが培養フラスコを均一に覆うようにフラスコを回転させる。またそれを除去してから37℃で、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーターに入れて消化させる。

3) それぞれのT150を、10～15 mLの培地で細胞を垂らし、0.1 mLを引き出してからトリプブルー溶液で2倍に希釈する。

4) 培地を用いて細胞を5 × 10<sup>4</sup>/mLに希釈し、自動ディスペンサー（Thermo Scientific）を用いてコーニング384プレート（Cat. 3701）（30 μL/ウェル、1500細胞/ウェル）に添加する。細胞を遠心分離（300 rpm）して細胞を付着させ、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーターの中で、37℃で、一晩置く。

【0109】

b) 化合物の添加：

【0110】

1) 100%のDMSOに溶解した化合物を半対数で希釈し、エコー液体ハンドラ（Echo liquid handler）を用いて細胞プレートに添加する。DMSOの最終濃度が1%になることを保証する。

【表6】

EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
0.1-0.00014 μM (8ポイント半対数希釈)	100-0.14 μM (8ポイント半対数希釈)

2) 細胞対照ウェル：化合物およびウイルス、ウイルス対照ウェルを添加しなく、化合物を添加しない。

【0111】

c) ウイルスワクチン接種：

【0112】

4 で細胞を培養した培地で、RSVウイルスを、100TCID<sub>50</sub>/30μLに希釈し、また希釈したウイルスを、Multidrop<登録商標>自動ディスペンサーを用いて細胞プレート(30μL/ウェル)に添加してから、37 で、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーターの中に置き、5日間培養する。

【0113】

d) 細胞病変の検出：

【0114】

1) 5日後、各ウェルの病変を観察する。一般的に、細胞対象ウェルでは病変がなく、ウイルスの対象ウェルで完全に細胞の病変が存在する。

10

2) Multidrop<登録商標>自動ディスペンサーを用いて、384ウェルプレートにCCK-8(Dojindo-CK04-20、6μL/ウェル)を加える。

3) 37 で、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーターにいれ3~4時間インキュベートし、マイクロプレートリーダー(SPECTRAMax 340PC#Molecular device)を利用し、450nm及び630nmの波長下で、吸光度を読み取る。

4) データの分析。

【0115】

実験の結果は表6を参照する。

【0116】

20

【表7】

表6 CPE assay EC<sub>50</sub>/CC<sub>50</sub>のテスト結果

テスト製品 (実施例においての生成物)	CPE assay EC <sub>50</sub> /CC <sub>50</sub> (μM)	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
BMS433771	0.015	>100
式(I)の化合物	0.007	>100

30

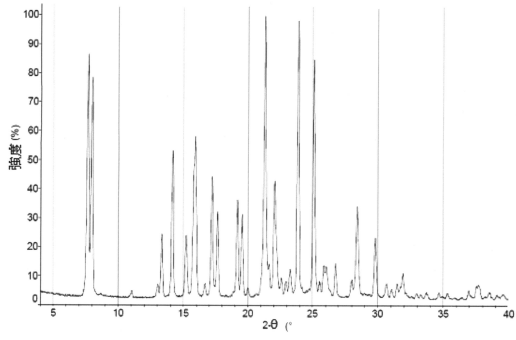
【0117】

注：EC<sub>50</sub>は、インビトロ抗呼吸器合胞体ウイルス活性であり、CC<sub>50</sub>の値は、分子のインビトロ毒性の大きさを示す。テストの繰り返しn=7回。

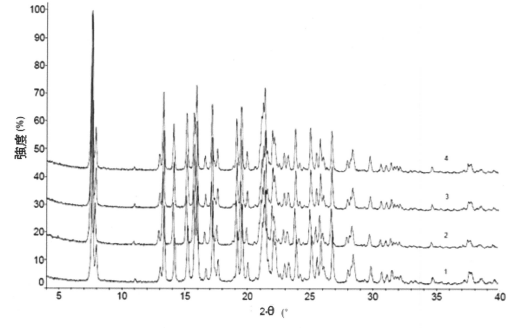
【0118】

結論：BMS433771に比べ、式(I)の化合物のインビトロ活性はより優れており、両方とも細胞害性を有しない。

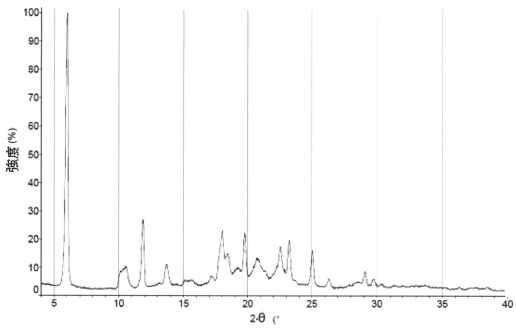
【 図 1 】



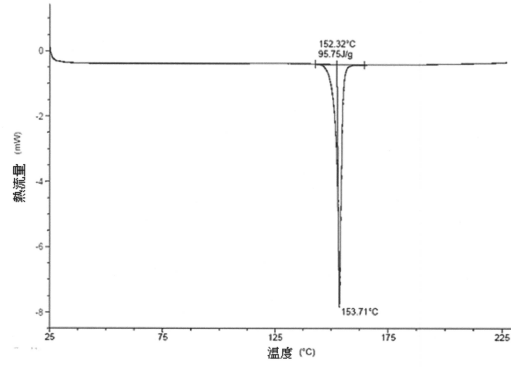
【 図 3 】



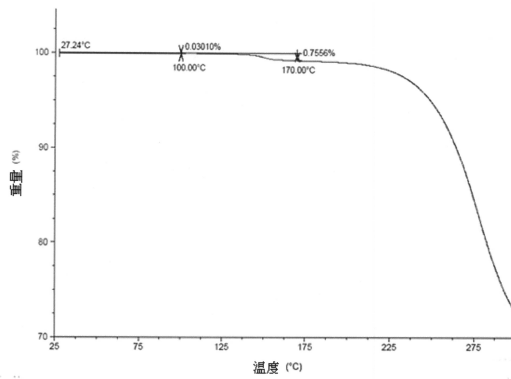
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



## フロントページの続き

- (72)発明者 シ ウエイハ  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 ジュ フェン  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 ワン チェン  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 リ ウェイドン  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 ウー リングイ  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 リ ホンウェイ  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 チェン ミンギャオ  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 ライ クンミン  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 ジアン チガン  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288
- (72)発明者 ヘ ハイイン  
中華人民共和国 200131 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテホング ロード  
288

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第2015/085844(WO, A1)  
国際公開第2014/060411(WO, A1)  
国際公開第2016/055780(WO, A1)  
国際公開第2015/158653(WO, A1)  
特表2013-545786(JP, A)  
SIN, N. ET AL, Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 7: Structure-activity relationships associated with a series of isatin oximes that demonstrate antiviral activity in vivo, Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2009年, 19(16), 4857-4862

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/CASREACT/REGISTRY(STN)