

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506355

(P2005-506355A)

(43) 公表日 平成17年3月3日(2005.3.3)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 211/28

// C07B 61/00

F I

C O 7 D 211/28

C O 7 B 61/00 3 0 0

テーマコード (参考)

4 C O 5 4

4 H O 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2003-536205 (P2003-536205)  
 (86) (22) 出願日 平成14年10月15日 (2002.10.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月12日 (2004.4.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/032761  
 (87) 国際公開番号 W02003/033465  
 (87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)  
 (31) 優先権主張番号 60/329,562  
 (32) 優先日 平成13年10月15日 (2001.10.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

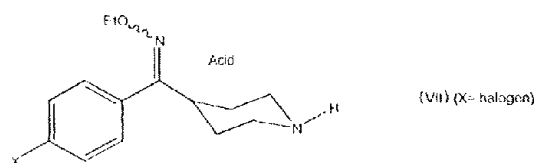
(71) 出願人 596129215  
 シューリング コーポレイション  
 Schering Corporation  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07  
 033-0530, ケニルワース, ギャロ  
 ッピング ヒル ロード 2000  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (4-ブロモフェニル) (4-ピペリジル) メタノン- (Z) -O-エチルオキシムおよび塩の合成

## (57) 【要約】

1実施態様では、本発明は、高い立体化学純度(式V I)での(4-ブロモフェニル)(4-ピペリジル)メタノン-(Z)-O-エチルオキシムおよびその酸塩および類似化合物の合成を記述している。「高い立体化学純度」との用語は、少なくとも約90%の所望異性体を意味し、これは、本発明では、式Iの化合物のZ異性体である。実際、本発明の方法により製造される式Iの化合物の立体化学純度は、典型的には、95%を超えるZ異性体である。

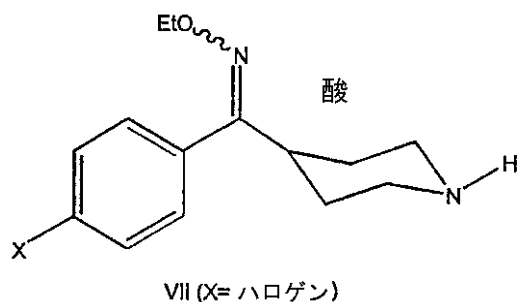


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式ⅤⅠⅠの化合物を調製する方法：

## 【化 1】

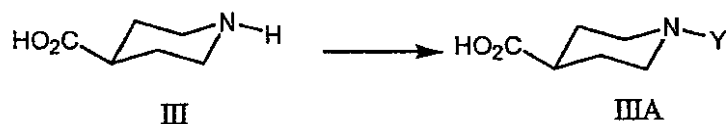


10

ここで、該化合物は、少なくとも約 90 % の立体化学純度で Z - 異性体形状であり、そして「酸」は、酸塩を意味し、該方法は、以下の工程を包含する：

( a ) イソニペコ酸 ( 式ⅠⅠⅠ ) をその N - 保護誘導体 ( 式ⅠⅠⅠ A ) に変換する工程：

## 【化 2】

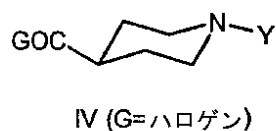


20

ここで、Y は、保護基である；

( b ) 式ⅠⅠⅠ A の該化合物をその酸ハロゲン化物 ( 式ⅠⅤ ) に変換する工程：

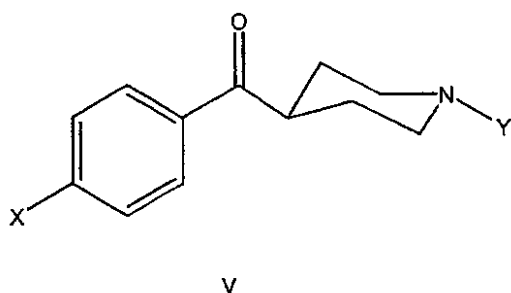
## 【化 3】



30

( c ) 適当な Friedel - Crafts 触媒の存在下にて、式ⅠⅤの該化合物を適当なハロベンゼンと反応させて、式Ⅴの化合物を得る工程：

## 【化 4】



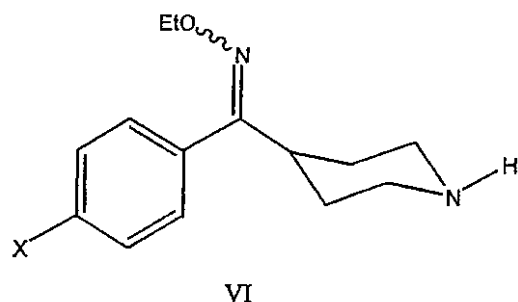
40

50

ここで、X は、ハロゲンである；

(d) 式 V の該化合物をアルコシアミンおよび酸と反応させて、その Z 異性体および E 異性体の混合物として、式 V I の化合物を得る工程：

【化 5】



10

および

(e) 式 V I の該化合物を強酸で処理して異性化すると同時に、Z 異性体に富んだ式 V I I の所望の酸塩に変換する工程であって、ここで、該 Z 異性体は、少なくとも約 90 : 10 の比で、その E 異性体よりも多い、

方法。

20

【請求項 2】

X = Br であり、式 V I I 中の前記「酸」が、塩酸塩を意味し、そして Y が、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OEt$  または  $-CHO$  である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

Y が、 $-C(O)CF_3$  である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記変換工程 (a) が、溶媒中にてイソニペコ酸を無水トリフルオロ酢酸と反応させる工程を包含し、ここで、該溶媒が、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、テトラヒドロフランおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 5】

前記溶媒が、酢酸イソプロピルである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 (b) の G が、塩素であり、そして前記変換工程が、式 I I I A の前記化合物を酸塩化物と反応させる工程を包含し、ここで、該酸塩化物が、塩化チオニル、塩化オキサリルおよび塩化ホスホリルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 (c) の前記ハロベンゼンが、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ブromoベンゼンおよびヨードベンゼンからなる群から選択され、そして前記 Friedel - Crafts 触媒が、塩化アルミニウムである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 8】

前記ハロベンゼンが、ブromoベンゼンである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (d) の前記アルコシアミンが、エトキシアミンまたはエトキシアミン塩酸塩であり、該酸が、酢酸であり、そして前記反応が、溶媒中で実行され、ここで、該溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶媒が、メタノールである、請求項 9 に記載の方法。

50

## 【請求項 1 1】

工程 ( e ) の前記強酸が、H C l であり、そして式 V I の化合物の前記処理が、溶媒中に、約 1 0 ~ 8 0 で、約 1 ~ 8 0 時間にわたって、該強酸と反応させる工程を包含し、ここで、該 H C l が、式 V I の該化合物に対して、約 1 ~ 8 モル当量で存在している、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 2】

前記溶媒が、エタノール、メタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、メチル t e r t - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘプタン、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

10

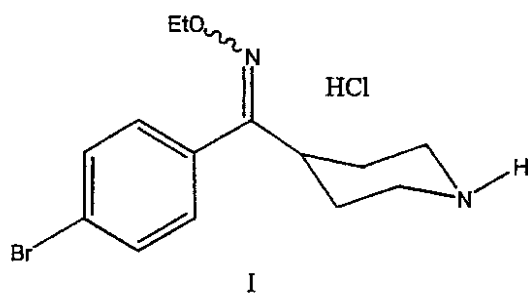
## 【請求項 1 3】

前記溶媒が、イソプロピルアルコールおよびメチル t e r t - ブチルエーテルの混合物である、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

次式の化合物を調製する方法：

## 【化 6】



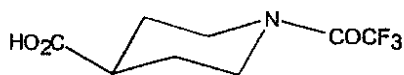
20

該方法は、以下の工程を包含する：

( a ) イソニコ酸を次式のトリフルオロアセチル化合物に変換する工程：

## 【化 7】

30



( b ) 工程 ( a ) の該トリフルオロアセチル化合物を次式のその対応する酸塩化物に変換する工程

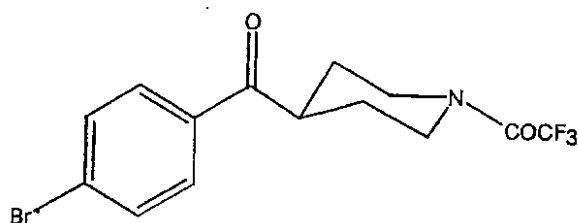
## 【化 8】

40



( c ) A l C l <sub>3</sub> の存在下にて、該酸塩化物をブロモベンゼンと反応させて、次式のブロモ化合物を得る工程：

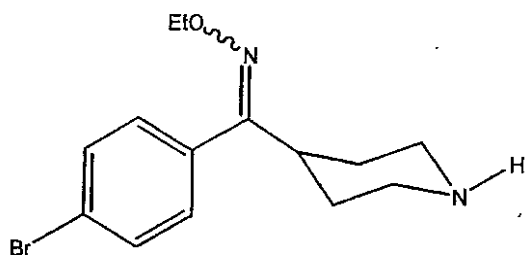
## 【化 9】



10

(d) 工程(c)の該ブロモ化合物を次式のオキシムに変換する工程：

## 【化 10】



20

および

(e) その Z 異性体の立体化学純度が少なくとも約 90% の式 I の所望生成物を得るのに適当な条件下にて、工程(d)の該オキシムを強酸で処理する工程。

## 【請求項 15】

工程(a)の前記変換が、酢酸イソプロピル溶媒の存在下にて、イソニペコ酸を無水トリフルオロ酢酸と反応させる工程を包含する、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

工程(b)の前記変換が、工程(a)の前記トリフルオロアセチル化合物を塩化チオニルと反応させることにより起こる、請求項 14 に記載の方法。 30

## 【請求項 17】

工程(d)の前記変換が、溶媒中にて、前記ブロモ化合物を(i)エトキシアミンまたはエトキシアミン塩酸塩および(ii)酢酸と反応させることにより実行され、ここで、該溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 18】

工程(e)の前記強酸が、HClであり、そして前記オキシムの前記処理が、溶媒中にて、約 10 ~ 80 で、約 1 ~ 80 時間にわたって、該オキシムを該強酸と反応させる工程を包含し、ここで、該 HCl が、該オキシムに対して、約 1 ~ 8 モル当量で存在している 40

## 【請求項 19】

前記溶媒が、エタノール、メタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、メチル tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘプタン、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

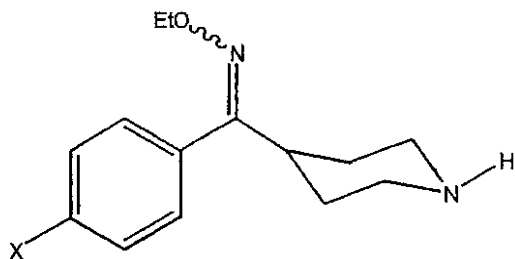
前記溶媒が、イソプロパノールおよびメチル tert-ブチルエーテルの混合物である、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

50

工程 ( e ) の前記酸塩が、さらに、塩基と反応されて次式の遊離塩を形成する、請求項 1 に記載の方法：

【化 1 1】



10

ここで、該遊離塩基は、Z 異性体に富んでおり、該 Z 異性体は、少なくとも約 90 : 10 の比で、その E 異性体よりも多い、方法。

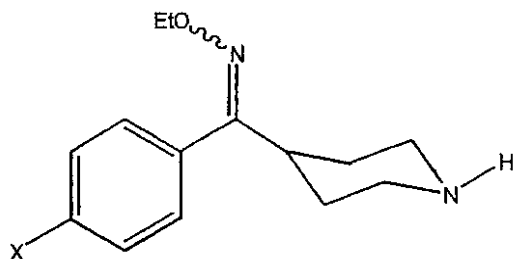
【請求項 2 2】

X = Br である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の方法により調製される、次式の化合物：

【化 1 2】



20

ここで、該化合物は、Z 異性体に富んでおり、該 Z 異性体は、少なくとも約 90 : 10 の比で、その E 異性体よりも多い、化合物。

30

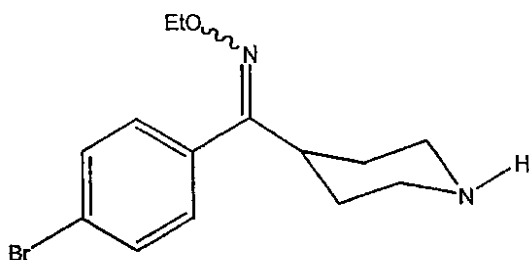
【請求項 2 4】

X = Br である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

次式の化合物の異性体を含む、次式の化合物：

【化 1 3】



40

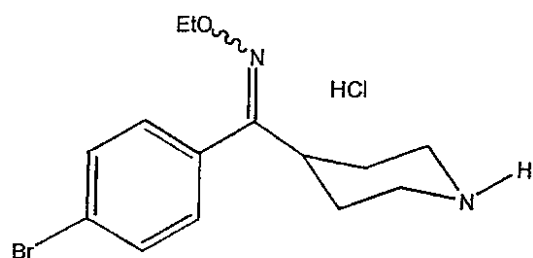
。

【請求項 2 6】

50

次式の化合物の異性体を含む、次式の化合物：

【化 1 4】



10

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本願は、具体的には、高い立体化学純度で(4-ブロモフェニル)(4-ピペリジル)メタノン-(Z)-O-エチルオキシムおよびその酸塩を合成する新規方法を開示している。それはまた、一般に、高い立体化学純度で上記化合物と類似の化合物を調製する方法を開示している。本発明は、さらに、このようなO-エチルオキシムのZ異性体を主に調製する新規な酸誘導異性化を開示している。本願は、2001年10月15日に出願された米国仮特許出願第60/329,562号から優先権を主張している。本明細書中で開示された発明は、2001年10月15日に出願された米国仮特許出願第60/329,561号で開示された発明と関連している。

20

【背景技術】

【0002】

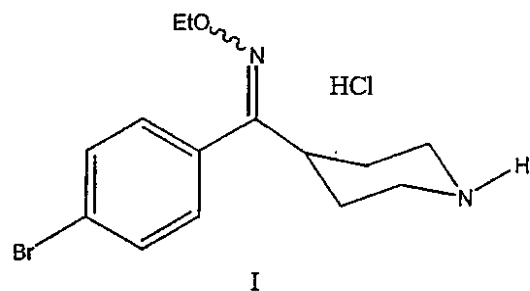
(発明の背景)

(4-ブロモフェニル)(4-ピペリジル)メタノン-(Z)-O-エチルオキシム塩酸塩(式I)は、4-[ (Z)-(4-ブロモフェニル)(エトキシイミノ)メチル]-1'-[(2,4-ジメチル-1-オキシド-3-ピリジニル)カルボニル]-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン(式II)を調製する際に使用される中間体である。式IIの化合物は、本願と同日に出願された係属中の米国特許出願第60/329,566号(代理人事件整理番号第CD01443P号)で述べられている。

30

【0003】

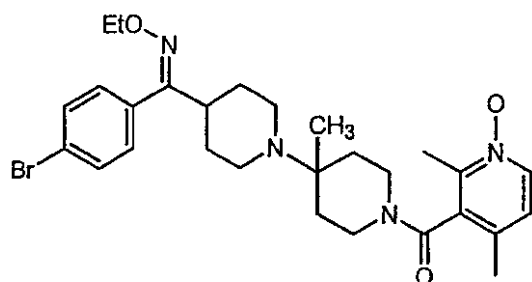
【化 1 5】



40

【0004】

【化 1 6】



II

10

。

## 【 0 0 0 5 】

式 I I の化合物はまた、本願出願人が所有する米国特許出願第 0 9 / 5 6 2 , 8 1 5 号（これは、2 0 0 0 年 5 月 1 日に出版された）でも開示されている。その特許出願は、C C R 5 レセプタの数種の新規なアンタゴニストを開示しており、これらは、A I D S および関連した H I V 感染を治療するのに有用である。C C R - 5 レセプタはまた、炎症疾患（例えば、関節炎、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息およびアレルギー）において細胞移動を媒介することが報告されており、このようなレセプタの阻害は、このような疾患の処置、および他の炎症疾患または状態（例えば、炎症性腸疾患、多発性硬化症、固形臓器移植片拒絶および移植片対宿主病）の処置に有用であると期待される。

20

## 【 0 0 0 6 】

C C R 5 レセプタのアンタゴニストが重要であることを考慮すると、このようなアンタゴニストおよび / またはそれらの中間体を製造する新規な方法は、常に関心がもたれている。

。

## 【 発明の開示 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 7 】

## （ 発明の要旨 ）

1 実施態様では、本願は、高い立体化学純度および高い収率で（4 - ブロモフェニル）（4 - ピペリジル）メタノン - （Z） - O - エチルオキシムおよびその酸塩を製造する新規で簡単な方法を教示する。それは、さらに、高い立体化学純度で式 I の化合物を合成する新規で簡単な方法、そのプロセスによって、高い収率および高い立体化学純度で式 I I の化合物を製造する方法を教示する。「高い立体化学純度」との用語は、少なくとも約 9 0 % の所望異性体を意味し、これは、本発明では、式 I の化合物の Z 異性体である。実際、本発明の方法により製造される式 I の化合物の立体化学純度は、典型的には、9 5 % を越える Z 異性体である。「高い収率」との用語は、少なくとも約 6 0 % の収率の所望生成物を意味する。このような高い立体化学純度で式 I の化合物を調製する本発明の方法はまた、一般に、式 I の化合物に構造的に類似した化合物を製造するのに適当である。

30

## 【 0 0 0 8 】

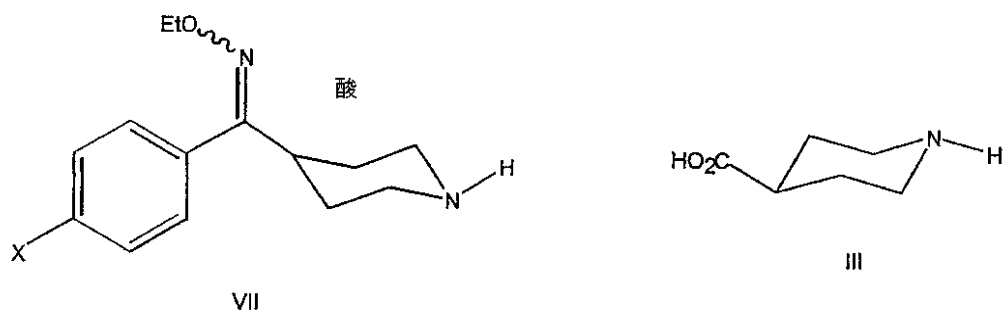
それゆえ、本発明の方法は、市販のイソニペコ酸（式 I I I ）から一般式 V I I の化合物を合成する工程を包含する：

40

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 1 7 】





10

。

【 0 0 1 0 】

式 I I I の化合物から式 V I I の形式の一般化合物を製造する方法は、以下の工程を包含する：

( a ) イソニペコ酸 ( 式 I I I ) から N - 保護誘導体 ( 式 I I I A ) を調製する工程：

【 0 0 1 1 】

【 化 1 8 】



20

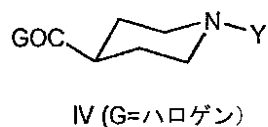
ここで、Y は、保護基である；

( b ) 式 I I I A の該化合物をその酸ハロゲン化物 ( 式 I V ) に変換する工程：

【 0 0 1 2 】

【 化 1 9 】

30

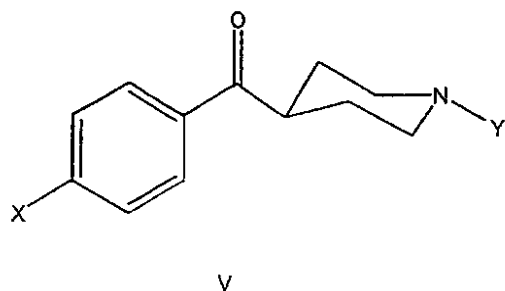


( c ) 適当な Friedel - Crafts 触媒の存在下にて、式 I V の該化合物を適当なハロベンゼンと反応させて、式 V の化合物を得る工程：

【 0 0 1 3 】

【 化 2 0 】

40



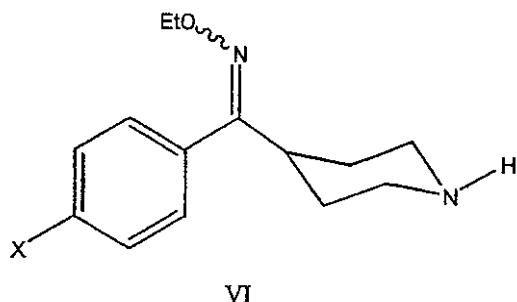
10

ここで、Xは、該ハロベンゼンから誘導されたハロゲンである；

(d) 式Vの該化合物を(a)適当なアルコキシアミンおよび(b)酸と反応させることに続いて塩基性条件下にて脱保護して、そのZ異性体およびE異性体の混合物として、式V Iの化合物を得る工程：

【0014】

【化21】



20

および

(e) 式V Iの該化合物を強酸で処理して異性化すると同時に、Z異性体に富んだ式V I Iの所望の酸塩に変換する工程であって、ここで、該Z異性体は、少なくとも90：10の比で、そのE異性体よりも多い。このように得た酸塩は、必要に応じて、当業者が認識できるような適当な塩基で処理することにより、その遊離塩基に変換され得る。

30

【0015】

式V I Iの化合物を製造する本発明の方法は、以下のいくつかの利点がある：経済的であり、簡単に規模を拡大でき、高い収率および高い立体化学純度で所望のZ異性体が得られる。

【0016】

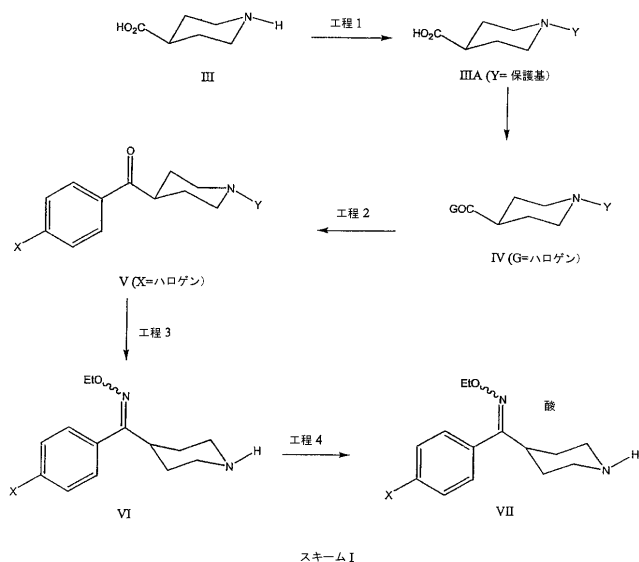
(発明の詳細な説明)

1実施態様では、本発明は、高い収率および高い立体化学純度で式V I Iの化合物を調製する新規で使い易い方法を開示している。式V I Iにおいて、XがBrであり、そして「酸」がHClのとき、その化合物は、式Iの化合物と同じであり、これは、本願と同日に出願された係属中の米国特許第 号(代理人事件整理番号第CD01443P号)で開示されているように、式I Iの化合物を調製するのに有用な中間体である。式V I Iの化合物を調製する本発明の方法は、スキームIにて、概略的に記述する。

40

【0017】

【化22】



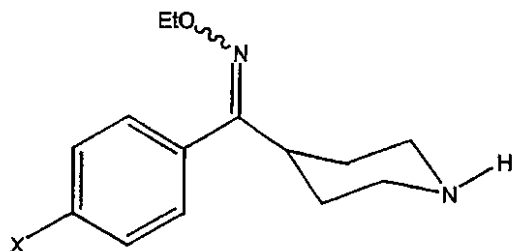
10

式 V I および V I I の化合物およびそれらの異性体は、新規化合物であると考えられている。式 V、V I および V I I の X 部分の実体は、同じである。上述のように、純粋な Z 異性体の酸塩（式 V I I）は、必要に応じて、適当な塩基で処理され、次式の遊離塩基に変換され得る：

20

【 0 0 1 8 】

【 化 2 3 】



30

上記スキーム 1 の工程 4 は、主に Z 異性体を生じる新規な酸触媒異性化方法を含む。酸触媒による異性体混合物からの syn - または anti - アミノアリールアルキルケトキシムの調製は、T. Zsuzsanna, Hung. Magy. Km. Foly., 74 3 (1968), 116 ~ 119 で述べられている。Z - および E - 異性体形状の [ R - ( Z ) ] - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 3 - オン, O - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - プロピニル ] - オキシムおよびそれらの酸触媒異性化は、米国特許第 5, 534, 522 号で述べられている。本発明の方法における種々の工程に好ましい試薬および反応条件は、実施例の節で詳細に記述されているのに対して、以下では、その詳細を要約する。

40

【 0 0 1 9 】

現在開示した方法は、式 I I I の公知化合物（これは、市販のイソニペコ酸である）を使って開始する。工程 1 では、イソニペコ酸は、N - 保護されている。その保護基は、当業者に周知であるように、化合物 I I I を、適当な酸、酸塩化物、酸無水物、カルボン酸エステルなどと反応させることにより、導入される。使用され得る有用な保護基には、トリフルオロアセチル（ - C ( O ) C F <sub>3</sub> ）、アセチル（ - C ( O ) C H <sub>3</sub> ）、ホルミル（ - C H O ）、 - C ( O ) O E t などがある；トリフルオロアセチルが好ましく、これは、無

50

水トリフルオロ酢酸と反応させることにより、導入される。この無水トリフルオロ酢酸は、一般に、(イソニペコ酸のモル数を基準にして)、約1～約5モル当量、好ましくは、約1～約3モル当量、典型的には、約1.5～約2モル当量で、使用される。溶媒、例えば、炭化水素(例えば、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルム、クロロベンゼンなど)、エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸イソプロピルなど)、エーテル(例えば、テトラヒドロフラン、ジグリムなど)、ケトン(例えば、メチルエチルケトン、メチルアミルケトンなど)だけでなく、これらの溶媒の混合物が使用され得る。これらのエステル、特に、酢酸イソプロピルが好ましい。一般に、イソニペコ酸は、選択した溶媒に溶解、懸濁または分散され、また、無水トリフルオロ酢酸は、約0～30の温度で、約0.5～5時間にわたって、加えられ維持される。その反応が完結した後、式IIIAの生成物は、通常の手順(例えば、残留している酸の中和および溶媒抽出)により、単離され得る。

10

#### 【0020】

次いで、N-保護したイソニペコ酸(IIIA)は、適当な試薬(例えば、ハロゲン化チオニル、ハロゲン化ホスホリル、ハロゲン化オキサリルなど)と反応させることにより、その酸ハロゲン化物(IV)に変換される；ハロゲン化オキサリル、塩化チオニルは、特に好ましい。その酸ハロゲン化物は、一般に、約1～約4モル当量、好ましくは、約1～約3モル当量で、典型的には約1～約1.5モル当量で使用され得る。そのように調製した式IVの酸ハロゲン化物は、次いで、工程2にて、ハロベンゼンを用いたFriedel-Craftsアルキル化を受ける。Friedel-Craftsアルキル化は、有機合成の技術分野で周知である。一般に、使用される触媒は、典型的には、金属ハロゲン化物(例えば、 $AlCl_3$ )である。例として有用なハロベンゼンには、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、プロモベンゼンまたはヨードベンゼンがあり、クロロベンゼンおよびプロモベンゼンが好ましい。このハロベンゼンは、式IVの化合物に対して、一般に、約3～8容量、好ましくは、約3～7容量、典型的には、約4～6容量である。この $AlCl_3$ 触媒は、一般に、式IVの化合物に対して、約2～5モル当量、好ましくは、約2～4モル当量、典型的には、約2～3モル当量で使用される。一般に、それらの成分は、混合され、そして5～80で、約1～5時間維持される。ワークアップ後の式Vの生成物は、一般に、溶媒抽出、沈殿、または当業者に周知の類似の方法により、単離される。

20

#### 【0021】

次いで、式Vの化合物は、通常、水溶液形態で、エトキシアミン(またはその塩酸塩)と反応させることにより、式VIのエトキシオキシムに変換される。エトキシアミン(またはその塩酸塩)は、一般に、約1～約4モル当量、好ましくは、約1～約3モル当量、典型的には、約1～約2モル当量で使用される。一般に、この反応は、溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールなど、またはそれらの混合物)中にて、弱酸(例えば、酢酸、ギ酸など、またはそれらの混合物)で触媒される。式VIの生成物は、ワークアップ後、そのZ-異性体およびE-異性体の混合物であり、その比は、当該技術分野で周知の技術(例えば、HPLC)を使用して、その立体化学的構成について分析され得る。

30

#### 【0022】

所望の異性体は、化合物VIIのZ-異性体であるので、式VIの化合物が所望のZ-異性体に富んでいることが有利である。出願人は、驚くべきことに、特定の反応条件下にて式VIの化合物を強酸で処理すると、このZ-異性体およびE-異性体の混合物が主にZ-異性体に異性化されることを発見した。一般に、式VIの化合物は、溶媒、例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、n-ブタノールなど、エーテル(例えば、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフランなど)、炭化水素(例えば、ヘプタン、ヘキサン、トルエンなど)、ニトリル(例えば、アセトニトリル、ベンゾニトリルなど)、またはこのような溶媒の混合物に溶解され得る。それは、次いで、10～80の範囲の温度で、約1～80時間にわたって、強酸(例えば、HCl、HBr、 $H_2SO_4$ など)で処理される。この酸は、一般に、約1.1～約8モル当量、好ましくは、約1.

40

50

1 ~ 約 6 モル当量、典型的には、約 2 ~ 約 4 モル当量で、使用される。ワークアップにより、典型的には、主に、式 V I I の化合物の Z - 異性体の酸塩が形成される。実施例の節で示したような典型的な反応手順の後に H P L C 分析を行うと、( X = B r であり、その酸塩が H C l のとき)、一般に、約 9 0 % 以上の立体化学純度、典型的には、約 9 5 % 以上の立体化学純度で、その Z - 異性体の存在が明らかとなった。さらに、このような立体化学純度の所望化合物の収率は、非常に高く、このことは、強酸を使用するこのような異性化反応が、このようなオキシムの Z - 異性体を高収率かつ高立体化学純度で調製するのに適応可能であり得ることを立証している。

#### 【 0 0 2 3 】

本明細書中で記述した反応スキームの種々の工程の生成物は、当業者に周知であるように、通常の技術(例えば、濾過、再結晶、溶媒抽出、蒸留、沈殿、昇華など)により、単離され精製され得る。それらの生成物は、当業者に周知の通常の方法(例えば、薄層クロマトグラフィー、NMR、HPLC、融点、質量分析、元素分析など)により、純度について分析および/または検査され得る。

10

#### 【 0 0 2 4 】

以下の非限定的な実施例は、本発明をさらに説明するために、提供する。これらの実施例は、本明細書中にて、式 I I I の化合物からの式 I の化合物の調製として記述されているものの、物質、方法および反応条件に対して、本開示に多くの改良、変形および変更を実行し得ることは、当業者に明らかである。このような全ての改良、変形および変更は、本発明の精神および範囲内であると解釈される。

20

#### 【 実施例 】

#### 【 0 0 2 5 】

特に明記しない限り、以下の略語は、下記の実施例では、以下で述べる意味を有する：

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

M . p t : 融点

N M R = 核磁気共鳴スペクトル

D M S O = ジメチルスルホキシド

m L = ミリリットル

g = グラム

r t = 室温 ( 常温 )

30

( 実施例 1 . 式 I I I の化合物からの式 V I の化合物の調製 )

この化合物は、M . F . H i b e r t ら、J . M e d . C h e m . , 3 3 ( 1 9 9 0 ) , 1 5 9 4 ~ 1 6 0 0 に類似した手順に従って、調製した。イソニコ酸 4 4 0 g の酢酸イソプロピル 1 7 6 0 m L 懸濁液に、その温度を 3 0 未満に維持しつつ、0 ~ 1 0 で、少なくとも 2 時間にわたって、トリフルオロ酢酸 8 8 0 m L を加えた。完全に添加した後、その反応混合物を、5 5 ~ 6 5 に加熱した。約 2 時間後、この反応混合物をほぼ室温まで冷却し、そして酢酸イソプロピル 1 7 6 0 m L を加えた。この反応混合物を - 1 0 と 0 の間の温度まで冷却し、それから、その温度を 1 5 未満に維持しつつ、水 1 3 2 0 m L を加えた。これに続いて、その温度を 1 5 未満で維持しつつ、2 5 % 水酸化ナトリウム溶液 1 3 6 4 g を加えた。その二相混合物を、室温で、約 3 時間攪拌した。その水層を除去し、そして酢酸イソプロピル 8 8 0 m L で抽出した。合わせた酢酸イソプロピル溶液を、1 5 % 塩化ナトリウム溶液 ( 各 8 8 0 m L ) で 2 回洗浄した。反応混合物を約 1 3 2 0 m L に濃縮した。冷却すると、その生成物は、結晶化し始めた。この混合物を室温まで冷却し、そしてヘプタン 1 7 6 0 m L を加えた。その懸濁液を - 5 と 5 の間の温度まで冷却し、1 時間攪拌し、次いで、濾過した。集めた固形物をヘプタン 4 4 0 m L で洗浄し、次いで、減圧下にて、5 5 ~ 6 5 で乾燥して、式 I V の化合物 ( 融点 1 1 3 . 5 ) 6 1 3 . 6 g を得た。

40

#### 【 0 0 2 6 】

( 実施例 2 . 式 I V の化合物からの式 V の化合物の調製 )

プロモベンゼン 1 9 0 0 m L 中に式 I V の化合物 4 7 7 g を含有する懸濁液に、塩化チオ

50

ニル 2.57 g を加えた、その反応混合物を、約 1 時間にわたって、60 ~ 65 まで加熱した。さらに 1 ~ 2 時間後、この反応混合物を 10 ~ 15 まで冷却し、それから、塩化アルミニウム 5.88 g を、5 つの部分で、加えた。各添加中にて、その温度を 10 ~ 15 で維持した。塩化アルミニウムの添加が完了した後、この反応混合物を、3 時間にわたって、65 ~ 70 まで加熱した。約 1 時間後、塩化アルミニウム 70 g をさらに加えた。約 1 時間後、この反応混合物を 6 N 塩酸溶液（これは、5 と 10 の間の温度まで予め冷却した）2370 mL に移した。この移動中にて、その温度を 40 未満で維持した。反応フラスコを、プロモベンゼン 470 mL および水 470 mL でリンスした。その二相混合物を分離した。この有機溶液を、減圧下にて、約 820 mL まで濃縮した。この混合物に、メチル tert - ブチルエーテル 1320 mL およびヘプタン 1790 mL を加えた。結晶化が開始した後、ヘプタン 860 mL をさらに加えた。その懸濁液を 0 ~ 5 の間の温度まで冷却し、少なくとも 30 分間攪拌し、次いで、濾過した。集めた固形物を冷ヘプタン 530 mL で洗浄し、減圧下にて、40 ~ 50 で乾燥して、式 V のケトン化合物（融点 96 . 1 ）537 g を得た。

10

#### 【0027】

（実施例 3 . 式 V の化合物からの式 V I の化合物の調製）

メタノール 1170 mL 中に式 V の化合物 293 g、30 % エトキシアミン水溶液 336 g および酢酸 9 mL を含有する溶液を、還流下にて、約 65 で、約 3 時間保持した。その反応混合物を室温まで冷却し、25 % 水酸化ナトリウム 450 mL を加えた。その二相混合物を激しく攪拌した。少なくとも 10 分後、この反応混合物を、メチル tert - ブチルエーテル 1470 mL の混合物に加えた。層分離し、その有機層を水 147 mL で洗浄し、続いて、10 % 塩化ナトリウム溶液 147 mL で洗浄した。その有機溶液を、約 730 mL まで濃縮した。この濃縮物をメチル tert - ブチルエーテル 880 mL で希釈し、そして再度、約 730 mL まで濃縮した。再度、メチル tert - ブチルエーテルで蒸留を繰り返し、その濃縮物を、さらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

20

#### 【0028】

（実施例 4 . 式 V I の化合物からの式 I の化合物（主に、Z - 異性体）の調製）

式 V I の化合物の溶液（実施例 3 で調製したように、メチル tert - ブチルエーテル中に活性化化合物 247 g を含有する全体で 600 mL の溶液）に、イソプロピルアルコール（「IPA」）758 mL およびメチル t - ブチルエーテル（「MTBE」）2280 mL を充填した。HCl（4 . 8 N、382 mL）の無水 IPA 溶液を滴下した。得られたスラリーを 12 時間攪拌し、次いで、0 まで冷却した。2 時間攪拌した後、その粗生成物を濾過し、そして IPA および MTBE（1 : 2）200 mL で洗浄し、続いて、MTBE（200 mL）で洗浄した。得られた粗生成物を、減圧下にて、55 で、2 日間乾燥して、白色固形物（294 g、92 %）を得た。この粗生成物は、HPLC 分析により、それぞれ、91 : 9 の E - オキシムおよび Z - オキシムを含有していることが分かった。その粗混合物を 5 L の丸底フラスコに加え、続いて、IPA（1420 mL）および MTBE（1420 mL）を加え、次いで、65 まで加熱した。得られたスラリーを、機械攪拌機を使用することにより、68 時間かき混ぜ、次いで、10 まで冷却した。2 時間攪拌した後、その最終生成物を濾過し、そして 1 : 2 の IPA および MTBE（370 mL）で洗浄し、続いて、MTBE（370 mL）で洗浄した。式 I の生成物を、減圧下にて、55 で乾燥して、白色固形物（258 g、収率 90 %、それぞれ、96 : 4 の比の E - 異性体および Z - 異性体（HPLC 分析による））を得た。

30

40

#### 【0029】

#### 【化 24】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

異性化後の主な生成物 (Z-オキシム):  $\delta$  8.99 (bs, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.27 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 3.99 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.0$ , 3H); 微量 (E-オキシム):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.4$ ), 7.44 (d,  $J = 8.4$ ), 4.13 (q,  $J = 7.0$ ), 1.25 (t,  $J = 7.0$ ).

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/033465 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/28,  
A61K 31/4465, 31/445MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT,  
RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.

(21) International Application Number: PCT/US02/32761

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/329,562 15 October 2001 (15.10.2001) US

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];  
2000 Gallopig Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530  
(US).(72) Inventors: WONG, George, S., K.; 61 Hawthorne Place,  
Summit, NJ 07901 (US); PARK, Jeonghwa; 138 Sunrise  
Drive, Whippany, NJ 07981 (US); TONG, Weidong;  
1189 Puddingstone Road, Mountainside, NJ 07092 (US);  
RAGHAVAN, Ramani; 537 Tillman Street, Hillside, NJ  
07205 (US).(74) Agent: KALYANARAMAN, Palaiyur, S.; Schering -  
Plough Corporation, Patent Department - K-6-1 1990,  
2000 Gallopig Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530  
(US).(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, HI, HU,  
IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LI, LU, LV,

## Declarations under Rule 4.17:

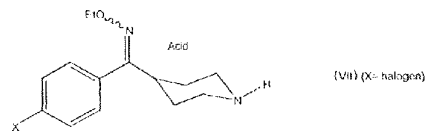
as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,  
GB, GD, GH, HI, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO,  
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ARIPO patent  
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),  
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:  
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SYNTHESIS OF (4-BROMOPHENYL) (4-PIPERIDYL)METHANONE-(Z)-O-ETHYLOXIME AND SALTS



(57) Abstract: In one embodiment, the present invention describes the synthesis of (4-bromophenyl) (4-piperidyl)methanone-(Z)-O-ethyl oxime and its acid salts, and similar compounds, in high stereochemical purity (Formula VII).

WO 03/033465 A1



WO 03/033465

PCT/US02/32761

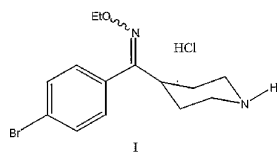
**Synthesis of (4-Bromophenyl) (4-Piperidyl)methanone-(Z)-O-Ethylxime and Salts**

**Field of the Invention**

This application specifically discloses a novel process to synthesize (4-bromophenyl) (4-piperidyl)methanone-(Z)-O-ethylxime and its acid salt in high stereochemical purity. It also generically discloses a process to prepare compounds similar to the above in high stereochemical purity. The invention additionally discloses a novel acid-induced isomerization to prepare predominantly the Z-isomers of such O-ethylximes. This application claims priority from U.S. provisional application, Serial No. 60/329,562 filed on October 15, 2001. The invention disclosed herein is related to that disclosed in the provisional patent application, Serial Number 60/329,561 filed on October 15, 2001.

**Background of the Invention**

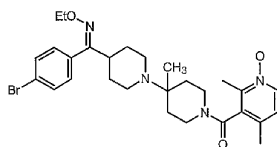
(4-Bromophenyl) (4-piperidyl)methanone-(Z)-O-ethylxime hydrochloride (Formula I) is an intermediate used in the preparation of 4-[(Z)-(4-bromophenyl)(ethoxyimino)methyl]-1'-[(2,4-dimethyl-1-oxido-3-pyridinyl)carbonyl]-4'-methyl-1,4'-bipiperidine (Formula II). The compound of Formula II is discussed in pending U.S. patent application, Serial No. 60/329,566, (Attorney Docket No. CD01443P) filed of even date herewith.



WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 2 -



II

The compound of Formula II is also disclosed in the commonly owned U.S. patent application, Serial No. 09/562,815, filed May 1, 2000. That patent application  
 5 discloses several novel antagonists of the CCR5 receptor which are useful for the treatment of AIDS and related HIV infections. CCR-5 receptors have also been reported to mediate cell transfer in inflammatory diseases such as arthritis, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, psoriasis, asthma and allergies, and inhibitors of such receptors are expected to be useful in the treatment of such diseases, and in  
 10 the treatment of other inflammatory diseases or conditions such as inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, solid organ transplant rejection and graft v. host disease.

In view of the importance of antagonists of the CCR5 receptor, new, novel methods of making such antagonists and/or their intermediates are always of interest.  
 15

#### **Summary of the Invention**

In an embodiment, the present application teaches a novel, simple process of making (4-bromophenyl) (4-piperidyl)methanone-(Z)-O-ethyloxime and its acid salt in high stereochemical purity and high yields. It additionally teaches a novel, simple  
 20 process to synthesize a compound of Formula I in high stereochemical purity and, via that process, a method of making a compound of Formula II in high yields and high stereochemical purity. The term "high stereochemical purity" refers to at least about 90% of the desired isomer, which, in the present invention, is the Z-isomer of the compound of Formula I. Indeed, the stereochemical purity of the compound of  
 25 Formula I made by the inventive process typically exceeds 95% of the Z-isomer. The term "high yields" refers to at least about 60% yield of the desired product. The inventive process to prepare the compound of Formula I in such high stereochemical

WO 03/033465

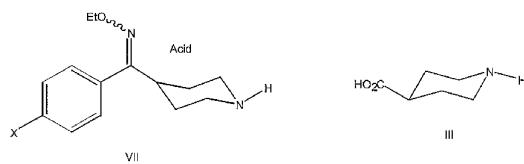
PCT/US02/32761

- 3 -

purity is also generically suitable for making compounds structurally similar to the compound of Formula I.

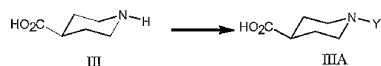
Thus, the present process comprises synthesizing a compound of the general Formula VII from commercially available isonipecotic acid (Formula III):

5



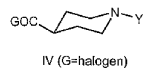
- 10 The process of making a generic compound of the type of Formula VII from a compound of Formula III comprises:

(a) preparing the N-protected derivative (Formula IIIA) from isonipecotic acid (Formula III):

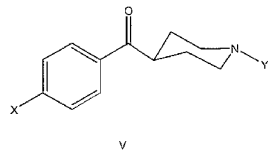


- 15 where Y is a protecting group;

(b) converting the compound of Formula IIIA to its acid halide (Formula IV):



(c) reacting said compound of Formula IV with a suitable halobenzene in the presence of a suitable Friedel-Crafts catalyst to yield the compound of Formula V:



20

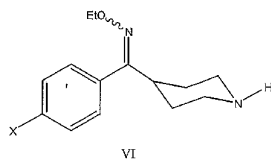
WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 4 -

where X is a halogen derived from said halobenzene;

(d) reacting the compound of Formula V with (a) a suitable alkoxyamine and (b) an acid followed by deprotection under basic conditions to provide the compound of Formula VI as a mixture of the Z and E isomers:



and

(e) isomerizing the compound of Formula VI by treatment with a strong acid and simultaneously converting to the desired acid salt of Formula VII with an enriched Z isomer, wherein the Z isomer predominates over the E-isomer by at least a 90:10 ratio. The thus-obtained acid salt may optionally be converted to its free base by treatment with an appropriate base as one skilled in the art can appreciate.

The inventive process to make the compound of Formula VII has several advantages: it is economical, can be easily scaled-up and yields the desired Z-isomer in high yields and in high stereochemical purity.

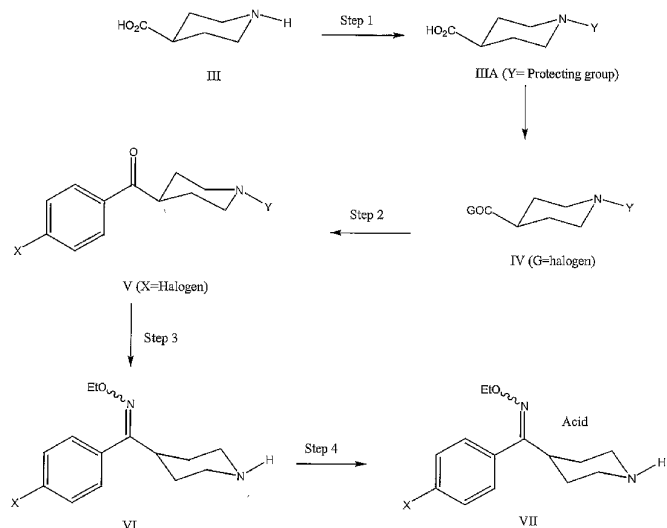
#### Description of the Invention

In one embodiment, the present invention discloses a novel, easy-to-use process for preparing the compound of Formula VII in high yields and high stereochemical purity. When X is Br and "Acid" is HCl in Formula VII, the compound is the same as the compound of Formula I, which is an intermediate useful in the preparation of the compound of Formula II, as disclosed in pending U.S. patent application, Serial No. \_\_\_\_\_, (Attorney Docket No. CD01443P) filed of even date herewith. The inventive process to prepare the compound of Formula VII is schematically described below in Scheme I:

WO 03/033465

PCT/US02/32761

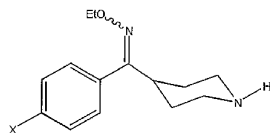
- 5 -



Scheme I

The compounds of the Formula VI and VII, and their isomers, are believed to be novel compounds. The identity of the moiety X in the Formulas V, VI and VII is the same.

As stated above, the pure Z-isomer acid salt (Formula VII) may optionally be treated with an appropriate base and converted to the free base of the Formula:



Step 4 in Scheme 1 above includes a novel acid-catalyzed isomerization process to yield predominantly the Z-isomer. Preparation of syn- or anti- aminoaryl alkyl

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 6 -

keto oximes from a mixture of isomers by acid catalysis is discussed by T. Zsuzsanna *et al*, *Hung. Magy. Km. Foly.*, 74(3) (1968), 116-119. The Z- and E- isomeric forms of [R-(Z)]-1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one, O-[3-(3-methoxyphenyl)-2-propynyl]-oxime and their acid-catalyzed isomerization are discussed in U.S. 5,534,522. While the preferred reagents and reaction conditions for the various steps in the inventive process are described in detail in the **Examples** section, the following summarizes the details.

The presently disclosed process starts with the known compound of Formula III, which is commercially available isonipecotic acid. In step 1, isonipecotic acid is N-protected. The protecting group is introduced by reacting compound III with a suitable acid, acid chloride, acid anhydride, carboxylic ester, and the like, as is well known to those skilled in the art. Useful protective groups that may be employed are trifluoroacetyl (-C(O)CF<sub>3</sub>), acetyl (-C(O)CH<sub>3</sub>), formyl (-CHO), -C(O)OEt and the like; preferred is trifluoroacetyl, introduced by reacting with trifluoroacetic anhydride. The trifluoroacetic anhydride is employed generally in about 1 to about 5 molar equivalents (based on the moles of isonipecotic acid), preferably in about 1 to about 3 molar equivalents, and typically in about 1.5 to about 2 molar equivalents. A solvent may be employed such as, for example, hydrocarbons such as toluene, xylene and the like, halogenated hydrocarbons such as, for example, methylene chloride, ethylene chloride, chloroform, chlorobenzene and the like, esters such as, for example, ethyl acetate, n-butyl acetate, isopropyl acetate and the like, ethers such as, for example, tetrahydrofuran, diglyme and the like, ketones such as methyl ethyl ketone, methyl amyl ketone and the like, as well as mixtures of such solvents. Preferred are the esters, especially isopropyl acetate. Generally, isonipecotic acid is dissolved, suspended or dispersed in the selected solvent and trifluoroacetic anhydride is added and maintained at a temperature of about 0-30°C for about 0.5- 5 hours. After the reaction is complete, the product of Formula IIIA may be isolated by conventional processes such as, for example, neutralization of any remaining acid and solvent extraction.

The N-protected isonipecotic acid (IIIA) is then converted to its acid halide (IV) by reacting with a suitable reagent such as, for example, a thionyl halide, phosphoryl halide, oxalyl halide and the like; oxalyl halide, thionyl chloride is especially preferred.

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 7 -

The acid halide may be employed generally in about 1 to about 4 molar equivalents, preferably in about 1 to about 3 molar equivalents, and typically in about 1 to about 1.5 molar equivalents. The thus-prepared acid halide of Formula IV is then subjected to a Friedel-Crafts alkylation with a halobenzene in Step 2. Friedel-Crafts alkylation is well known in the art of organic synthesis. Generally, the catalyst employed is typically a metal halide such as, for example,  $AlCl_3$ . Illustrative useful halobenzene is fluorobenzene, chlorobenzene, bromobenzene or iodobenzene, with chlorobenzene and bromobenzene being preferred. The halobenzene is employed generally in about 3-8 volumes, preferably in about 3-7 volumes and typically in about 4-6 volumes, with respect to the compound of the Formula IV. The  $AlCl_3$  catalyst is generally employed in about 2-5 molar equivalents, preferably in about 2-4 molar equivalents and typically in about 2-3 molar equivalents with respect to the compound of Formula IV. Generally, the ingredients are mixed and maintained at a temperature range of 5-80°C for about 1-5 hours. The product of Formula V after work-up is generally isolated by solvent extraction, precipitation or similar methods well known to those skilled in the art.

The compound of Formula V is then converted to an ethoxyoxime of Formula VI by reacting it with ethoxyamine (or its hydrochloride), usually in aqueous solution form. Ethoxyamine (or its hydrochloride) is employed generally in about 1 to about 4 molar equivalents, preferably in about 1 to about 3 molar equivalents, and typically in about 1 to about 2 molar equivalents. Generally, the reaction is catalyzed by a weak acid such as, for example, acetic acid, formic acid and the like, or mixtures thereof, in a solvent such as, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol and the like, or mixtures thereof. The product of Formula VI, after work-up, is a mixture of the Z- and the E-isomers, whose ratio may be analyzed for its stereochemical make-up, using techniques well known in the art such as, for example, HPLC.

Since the desired isomer is the Z-isomer in compound VII, it would be advantageous to enrich the compound of Formula VI in the desired Z-isomer. Applicants found that treating the compound of Formula VI with a strong acid under certain reaction conditions surprisingly isomerizes the mixture of the Z and the E-isomers into predominantly the Z-isomer. Generally, the compound of Formula VI may be dissolved in a solvent such as, for example, ethanol, methanol, isopropanol, n-

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 8 -

butanol and the like, ether such as methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran and the like, hydrocarbon such as, for example, heptane, hexane, toluene and the like, nitrile such as, for example, acetonitrile, benzonitrile and the like, or mixtures of such solvents. It is then treated with a strong acid such as, for example, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the like, at temperatures in the range 10 to 80°C for about 1-80 hours. The acid is employed generally in about 1.1 to about 8 molar equivalents, preferably in about 1.1 to about 6 molar equivalents, and typically in about 2 to about 4 molar equivalents. Work-up typically forms predominantly the acid salt of the Z-isomer of the compound of Formula VII. HPLC analysis (when X = Br and the acid salt was HCl) after a typical reaction sequence as shown in the **Examples** section showed the presence of the Z-isomer generally in about 90% or above stereochemical purity, and typically in about 95% or above stereochemical purity. Additionally, the yields of the desired compound in such stereochemical purity was quite high, demonstrating that such isomerization reaction using a strong acid may be applicable to prepare Z-isomers of such oximes in high yields and high stereochemical purity.

The products of the various steps in the reaction schemes described herein may be isolated and purified by conventional techniques such as, for example, filtration, recrystallization, solvent extraction, distillation, precipitation, sublimation and the like, as is well known to those skilled in the art. The products may be analyzed and/or checked for purity by conventional methods such as, for example, thin layer chromatography, NMR, HPLC, melting point, mass spectral analysis, elemental analysis and the like, well known to those skilled in the art.

The following nonlimiting EXAMPLES are provided in order to further illustrate the present invention. While the EXAMPLES are described herein as the preparation of the compound of Formula I from the compound of Formula III, it will be apparent to those skilled in the art that many modifications, variations and alterations to the present disclosure, both to materials, methods and reaction conditions, may be practiced. All such modifications, variations and alterations are intended to be within the spirit and scope of the present invention.

#### EXAMPLES



WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 9 -

Unless otherwise stated, the following abbreviations have the stated meanings in the Examples below:

HPLC= High Performance Liquid Chromatography

M.pt: melting point

5 NMR= nuclear magnetic resonance spectroscopy

DMSO= dimethylsulfoxide

mL= milliliters

g= grams

rt= room temperature (ambient)

10 **Example 1. Preparation of Compound of Formula IV from a compound of**

**Formula III:** This compound was prepared by following a procedure similar to M.F. Hilbert *et al.*, *J. Med. Chem.*, **33** (1990), 1594-1600. To a suspension of 440 g of isonipecotic Acid in 1760 mL of isopropyl acetate at 0 – 10 °C was added 880 mL of trifluoroacetic Acid over at least 2 h , while maintaining the temperature below 30 °C.

15 After complete addition, the reaction mixture was heated to 55 – 65 °C. After about 2 h, the reaction mixture was cooled to about room temperature, and 1760 mL of isopropyl acetate was added. The reaction mixture was cooled to between –10 °C and 0°C, whereupon 1320 mL of water was added while maintaining the temperature below 15 °C. This was followed by the addition of 1364 g of 25% sodium hydroxide solution while maintaining the temperature below 15 °C. The biphasic mixture was stirred for about 3 h at room temperature. The aqueous layer was removed, and was extracted with 880 mL of isopropyl acetate. The combined isopropyl acetate solution was washed twice with 880 mL of a 15% sodium chloride solution each time. The reaction mixture was concentrated to about 1320 mL. Upon cooling, the product  
25 started to crystallize. The mixture was cooled to room temperature and 1760 mL of heptane was added. The suspension was cooled to between –5 °C and 5 °C, stirred for 1 h, and then filtered. The collected solid was washed with 440 mL of heptane, and then dried under vacuum at 55 – 65 °C to give 613.6 g of the compound of Formula IV, mp: 113.5 °C.

30 **Example 2. Preparation of Compound of Formula V from a compound of**

**Formula IV:** To a suspension containing 477 g of the compound of Formula IV in

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 10 -

1900 mL of bromobenzene was added 257 g of thionyl chloride. The reaction mixture was heated to 60 – 65 °C over about 1 h. After another 1-2 h, the reaction mixture was cooled to 10 – 15 °C, whereupon 588 g of aluminum chloride was added in 5 portions. During each addition, the temperature was maintained between 10-15 °C.

5 After the addition of aluminum chloride was complete, the reaction mixture was heated to 65-70 °C over a 3 h period. After about 1 h, another 70 g of aluminum chloride was added. After about 1 h, the reaction mixture was transferred to 2370 mL of a 6 N hydrochloric acid solution pre-cooled to between 5 °C and 10 °C. During the transfer, the temperature was maintained below 40 °C. The reaction flask was rinsed

10 with 470 mL of bromobenzene and 470 mL of water. The biphasic mixture was separated. The organic solution was concentrated under reduced pressure to about 820 mL. To this mixture was added 1320 mL of methyl *tert*-butyl ether, and 1790 mL of heptane. After crystallization has started, another 860 mL of heptane was added. The suspension was cooled to between 0-5 °C, stirred for at least 30 min, and the

15 filtered. The collected solid was washed with 530 mL of cold heptane, dried under vacuum at 40-50 °C to give 537g of the ketone compound of Formula V, m.pt: 96.1 °C.

**Example 3. Preparation of Compound of Formula VI from a compound of**

**Formula V:** A solution containing 293 g of the compound of Formula V, 336 g of

20 30% aqueous ethoxyamine solution, and 9 mL of acetic acid in 1170 mL of methanol was kept under reflux at about 65 °C for about 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and a solution of 450 mL of 25% sodium hydroxide was added. The biphasic mixture was vigorously stirred. After at least 10 min, the reaction mixture is added to a mixture of 1470 mL and 1470 mL of methyl *tert*-butyl ether. The

25 layers were separated, and the organic layer was washed with 147 mL of water, followed by 147 mL of a 10% sodium chloride solution. The organic solution was concentrated to about 730 mL. The concentrate was diluted with 880 mL of methyl *tert*-butyl ether and concentrated again to about 730 mL. The distillation was repeated again with 880 mL of methyl *tert*-butyl ether, and the concentrate was used

30 in the next step directly without additional purification.

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 11 -

**Example 4. Preparation of Compound of Formula I from a compound of Formula VI with Z-isomer predominance:** Into a solution of the compound of Formula VI (600 mL of total solution including 247 g of active component in methyl *tert*-butyl ether as prepared in Example 3) was charged 758 mL of isopropyl alcohol ("IPA") and 2280 mL of methyl *t*-butyl ether ("MTBE"). An anhydrous IPA solution of HCl (4.8 N, 382 mL) was added dropwise. The resulting slurry was stirred for 12 h and then cooled to 0 °C. After stirring 2 h, the crude product was filtered and washed with 200 mL of 1:2 of IPA and MTBE followed by 200 mL of MTBE. The resulting crude product was dried under vacuum at 55 °C for 2 days to give white solid (294 g, 92%). This crude product was found to contain 91:9 ratio of the E and Z-oximes respectively by HPLC analysis. The crude mixture was added into a 5 L round-bottomed flask followed by 1420 mL of IPA and 1420 mL of MTBE and then heated to 65 °C. The resulting slurry was agitated by using mechanical stirrer for 68 h and then cooled to 10 °C. After stirring 2 h, the final product was filtered and washed with 370 mL of 1:2 of IPA and MTBE followed by 370 mL of MTBE. The product of Formula I was dried under vacuum at 55 °C to give white solid (258 g, 90% yield, 96:4 ratio of E and Z-oxime respectively, by HPLC analysis). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) the major product after isomerization (Z-oxime): δ 8.99 (bs, 2H), 7.63 (d, J = 8.4, 2H), 7.27 (d, J = 8.4, 2H), 3.99 (q, J = 7.0, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.0, 3H); minor (E-oxime): δ 7.60 (d, J = 8.4), 7.44 (d, J = 8.4), 4.13 (q, J = 7.0), 1.25 (t, J = 7.0).

WO 03/033465

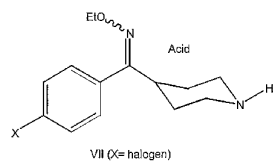
PCT/US02/32761

- 12 -

**CLAIMS**

What is claimed is:

1. A process for preparing a compound of Formula VII:



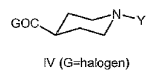
wherein said compound is in its Z-isomer form in at least about 90% stereochemical purity and "Acid" refers to acid salt, said process comprising:

- (a) converting isonipecotic acid (Formula III) to its N-protected derivative (Formula IIIA):

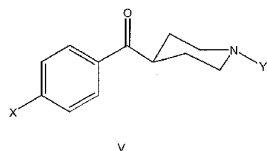


where Y is a protecting group;

- (b) converting the compound of Formula IIIA to its acid halide (Formula IV):



- (c) reacting said compound of Formula IV with a suitable halobenzene in the presence of a suitable Friedel-Crafts catalyst to yield the compound of Formula V:



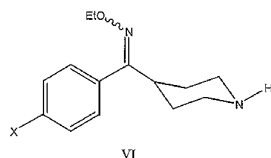
where X is a halogen;

- (d) reacting the compound of Formula V with an alkoxyamine and an acid, to provide the compound of Formula VI as a mixture of the Z and E isomers:

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 13 -



and

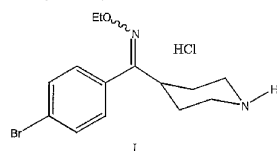
- (e) isomerizing the compound of Formula VI by treatment with a strong acid and simultaneously converting to the desired acid salt of Formula VII with an enriched Z isomer, wherein the Z isomer predominates over the E-isomer by at least about a 90:10 ratio.
2. The process of claim 1, wherein X = Br, said "Acid" in Formula VII refers to hydrochloride, and Y is  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$  or  $-\text{CHO}$ .
  3. The process of claim 2, wherein Y is  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ .
  4. The process of claim 3, wherein said conversion in step (a) comprises reacting isonipecotic acid with trifluoroacetic anhydride in a solvent, wherein said solvent is selected from the group consisting of toluene, xylene, chlorobenzene, methylene chloride, ethylene chloride, ethyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, tetrahydrofuran and mixtures thereof.
  5. The process of claim 4, wherein said solvent is isopropyl acetate.
  6. The process of claim 1, wherein G in step (b) is chlorine, and said conversion comprises reacting the compound of Formula IIIA with an acid chloride, wherein said acid chloride is selected from the group consisting of thionyl chloride, oxalyl chloride and phosphoryl chloride.
  7. The process of claim 1, wherein in step (c), said halobenzene is selected from the group consisting of fluorobenzene, chlorobenzene, bromobenzene and iodobenzene, and said Friedel-Crafts catalyst is aluminum chloride.
  8. The process of claim 7, wherein said halobenzene is bromobenzene.
  9. The process of claim 1, wherein said alkoxyamine in step (d) is ethoxyamine or ethoxyamine hydrochloride, said acid is acetic acid, and said reaction is performed in a solvent, wherein said solvent is selected from the group consisting of methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol and mixtures thereof.

WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 14 -

10. The process of claim 9, wherein said solvent is methanol.
11. The process of claim 1, wherein said strong acid in step (e) is HCl and said treatment of the compound of Formula VI comprises reacting with said strong acid in a solvent at about 10 to 80°C for about 1-80 hours, wherein said HCl is present in about 1-8 molar equivalents, with respect to the compound of Formula VI.
12. The process of claim 11, wherein said solvent is selected from the group consisting of ethanol, methanol, isopropanol, n-butanol, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, heptane, hexane, toluene, acetonitrile, benzonitrile and mixtures thereof.
13. The process of claim 12, wherein said solvent is a mixture of isopropyl alcohol and methyl tert-butyl ether.
14. A process for preparing a compound of the Formula:

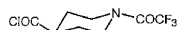


said process comprising:

- 15 (a) converting isonipecotic acid to a trifluoroacetyl compound of the Formula:



- (b) converting the trifluoroacetyl compound in step (a) to its corresponding acid chloride of the Formula:

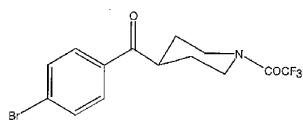


- (c) reacting said acid chloride with bromobenzene in the presence of  $AlCl_3$  to yield a bromo compound of the Formula:

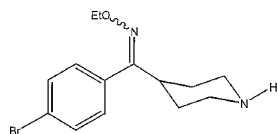
WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 15 -



(d) converting the bromo compound of step (c) to an oxime of the Formula:



and

- 5 (e) treating the oxime of step (d) with a strong acid under conditions suitable to result in the desired product of Formula I with at least about 90% stereochemical purity of its Z-isomer.
- 15 15. The process of claim 14, wherein said conversion in step (a) comprises reacting isonipecotic acid with trifluoroacetic anhydride in isopropyl acetate solvent.
- 10 16. The process of claim 14, wherein said conversion in step (b) occurs by reacting the trifluoroacetyl compound of step (a) with thionyl chloride.
17. The process of claim 14, wherein said conversion in step (d) is performed by reacting said bromo compound with (i) ethoxyamine or ethoxyamine hydrochloride and (ii) acetic acid, in a solvent, wherein said solvent is selected from the group
- 15 consisting of methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol and mixtures thereof.
18. The process of claim 14, wherein said strong acid in step (e) is HCl, and said treatment of the oxime comprises reacting said oxime with said strong acid in a solvent at about 10 to 80° C for about 1-80 hours, wherein said HCl is present about 1-8 molar equivalent ratio, with respect to said oxime.
- 20 19. The process of claim 18, wherein said solvent is selected from the group consisting of ethanol, methanol, isopropanol, n-butanol, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, heptane, hexane, toluene, acetonitrile, benzonitrile and mixtures thereof.

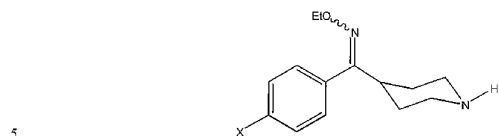
WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 16 -

20. The process of claim 19, wherein said solvent is a mixture of isopropanol and methyl *tert*-butyl ether.

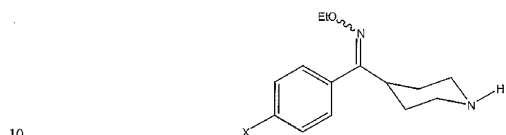
21. The process of claim 1, wherein said acid salt in step (e) is further reacted with a base to form a free base of the formula:



wherein said free base contains an enriched Z-isomer, with the Z-isomer predominating over the E-isomer by at least about a 90:10 ratio.

22. The process of Claim 21, wherein X= Br.

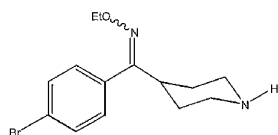
23. A compound of the Formula:



wherein said compound contains an enriched Z-isomer, with the Z-isomer predominating over the E-isomer by at least about a 90:10 ratio, prepared by the process of Claim 21.

24. The compound of Claim 23, wherein X = Br.

15 25. A compound of the Formula:



including isomers of said compound.

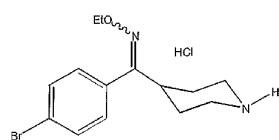
26. A compound of the Formula:



WO 03/033465

PCT/US02/32761

- 17 -



including isomers of said compound.

## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International Application No. PCT/US 02/32761		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D211/28 A61K31/4465 A61K31/445				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	STRUPCZEWSKI J T ET AL: "SYNTHESIS AND NEUROLEPTIC ACTIVITY OF 3-(1-SUBSTITUTED-4-PIPERIDINYL)-1,2-BENZISOXAZOLES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 28, no. 6, June 1985 (1985-06), pages 761-769, XP001106671 ISSN: 0022-2623 page 762; table II scheme I, II page 762 --- -/---	1-26		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
<b>* Special categories of cited documents:</b> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">           *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            *B* earlier document but published on or after the international filing date            *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="vertical-align: top;">           **I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.            *S* document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	**I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	**I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report		
4 December 2002		13/12/2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentstrasse 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2340, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stix-Malaun, E		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/32761
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 408 054 A (STRUPCZEWSKI JOSEPH T ET AL) 4 October 1983 (1983-10-04) Scheme A column 11-12 column 3-4, line 50 - line 65 Scheme B column 13-14; claims ---	1-26
A	WO 00 66559 A (MCCOMBIE STUART W ;CLADER JOHN W (US); SCHERING CORP (US); JOSIEN) 9 November 2000 (2000-11-09)	1-26
Y	Scheme 5 page 19; claims	1
Y	Scheme 7 page 21 -----	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 information on patent family members

 International Application No.  
 PCT/US 02/32761

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4408054	A	04-10-1983	US 4355037 A	19-10-1982
			US 4528376 A	09-07-1985
			US 4469869 A	04-09-1984
			AT 39251 T	15-12-1988
			AU 612621 B2	18-07-1991
			AU 1138588 A	19-05-1988
			AU 567865 B2	10-12-1987
			AU 9039082 A	19-05-1983
			CA 1215066 A1	09-12-1986
			DE 3279282 D1	19-01-1989
			EP 0080104 A2	01-06-1983
			ES 8405791 A1	01-10-1984
			ES 8601193 A1	16-02-1986
			ES 8507519 A1	16-12-1985
			IE 54857 B1	28-02-1990
			JP 1723495 C	24-12-1992
			JP 4011546 B	28-02-1992
			JP 58090582 A	30-05-1983
			KR 8802012 B1	12-10-1988
			KR 8802592 B1	03-12-1988
			KR 8802593 B1	03-12-1988
			US 4408053 A	04-10-1983
			ZA 8208281 A	28-09-1983
WO 0066559	A	09-11-2000	AU 4501000 A	17-11-2000
			BR 0010607 A	13-02-2002
			CN 1349504 T	15-05-2002
			CZ 20013941 A3	17-04-2002
			EP 1175402 A1	30-01-2002
			NO 20015365 A	03-01-2002
			SK 15672001 A3	04-06-2002
			TR 200103213 T2	21-03-2002
			WO 0066559 A1	09-11-2000

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI, GB,GD,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(72)発明者 ウォン, ジョージ エス. ケー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07901, サミット, ハウソーン プレイス 61

(72)発明者 パーク, ジェオンハン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07981, ウィッパニー, サンライズ ドライブ 138

(72)発明者 トン, ウェイドン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07092, マウンテンサイド, パディングストーン ロード 1189

(72)発明者 ラグハバン, ラマニ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エディソン, サガモア アベニュー 32

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC01 DD01 EE01 FF04 FF16

4H039 CA62 CD20