

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6147856号
(P6147856)

(45) 発行日 平成29年6月14日(2017.6.14)

(24) 登録日 平成29年5月26日(2017.5.26)

(51) Int. Cl.		F I	
C07C 43/225	(2006.01)	C07C 43/225	CSPC
C07C 49/84	(2006.01)	C07C 49/84	D
C07C 45/68	(2006.01)	C07C 45/68	
C07C 67/27	(2006.01)	C07C 67/27	
C07C 69/738	(2006.01)	C07C 69/738	Z

請求項の数 26 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-525605 (P2015-525605)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月1日(2013.8.1)
 (65) 公表番号 特表2015-524822 (P2015-524822A)
 (43) 公表日 平成27年8月27日(2015.8.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/053295
 (87) 国際公開番号 W02014/022707
 (87) 国際公開日 平成26年2月6日(2014.2.6)
 審査請求日 平成28年7月25日(2016.7.25)
 (31) 優先権主張番号 61/679,475
 (32) 優先日 平成24年8月3日(2012.8.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンス、 インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

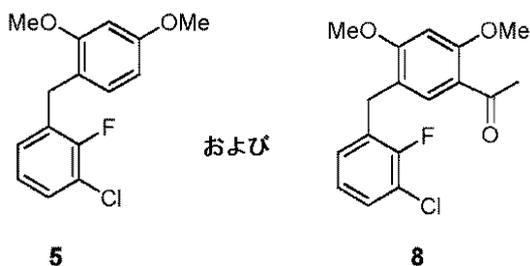
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インテグラーゼインヒビターを調製するためのプロセスおよび中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化58】

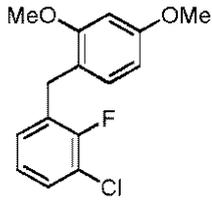


から選択される化合物。

【請求項2】

前記化合物は、

【化 5 9】



5

である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

前記化合物は、

【化 6 0】



8

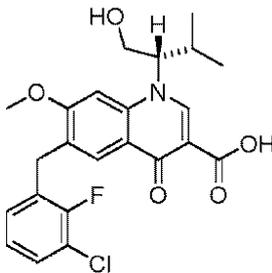
である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

式 1 3 :

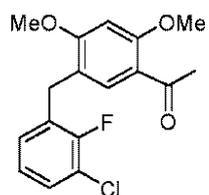
【化 6 1】



13

の化合物またはその塩を調製する方法であって、該方法は、式 8 :

【化 6 2】



8

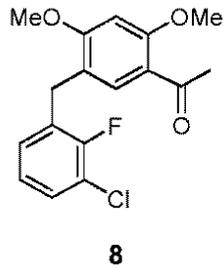
40

の化合物を該式 1 3 の化合物またはその塩に変換することを含む、方法。

【請求項 5】

式 8 :

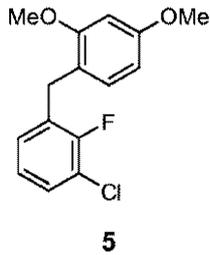
【化 6 3】



の化合物を調製する方法であって、該方法は、式 5 :

10

【化 6 4】



の化合物をアシル化して、該式 8 の化合物を提供することを含む、方法。

20

【請求項 6】

前記式 5 の化合物は、アセチルハロゲン化物でアシル化される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記アシル化は、ルイス酸の存在下で実施される、請求項 5 または請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

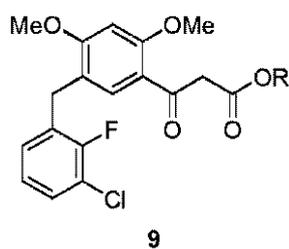
前記ルイス酸は、三塩化アルミニウムである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式 9 :

30

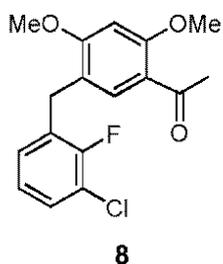
【化 6 5】



(式中、R は、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物を調製する方法であって、該方法は、式 8 :

40

【化 6 6】



50

の化合物をアシル化して、該式 9 の化合物を提供することを含む、方法。

【請求項 10】

R は、エチルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記式 8 の化合物は、炭酸ジエチルでアシル化される、請求項 9 または請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記アシル化は、塩基を利用する、請求項 9 ~ 11 のうちのいずれか一項に記載の方法。

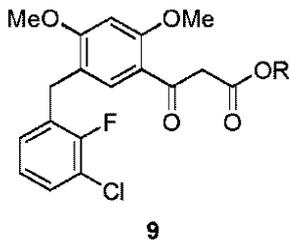
【請求項 13】

前記塩基は、金属アルコキッドである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 9 :

【化 6 7】



10

20

(式中、R は、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物を調製するための方法であって、

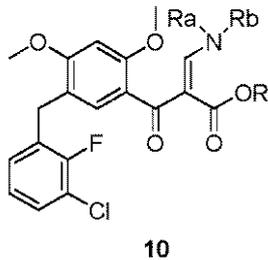
請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 8 の化合物を調製する方法および該式 8 の化合物を該式 9 の化合物に変換することを含む、

方法。

【請求項 15】

式 10 :

【化 6 8】



30

(式中、R_a および R_b は、各々、(C₁ ~ C₆) アルキルであり、そして R は、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物またはその塩を調製するための方法であって、

請求項 9 または請求項 14 に記載の式 9 の化合物を調製するための方法および該式 9 の化合物を該式 10 の化合物またはその塩に変換することを含む、

方法。

【請求項 16】

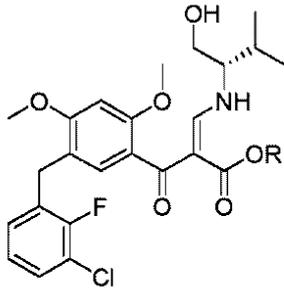
R_a および R_b は、各々、メチルである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

式 11 :

40

【化 6 9】



11

10

(式中、Rは、(C₁ ~ C₆)アルキルである)の化合物またはその塩を調製するための方法であって、

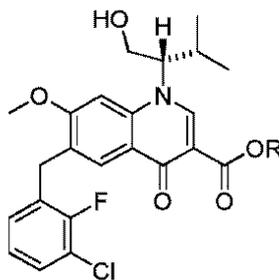
請求項 1 5 または 請求項 1 6 に記載の式 1 0 の化合物またはその塩を調製するための方法および該式 1 0 の化合物またはその塩を該式 1 1 の化合物またはその塩に変換することを含む、

方法。

【請求項 1 8】

式 1 2 :

【化 7 0】



12

20

(式中、Rは、(C₁ ~ C₆)アルキルである)の化合物またはその塩を調製するための方法であって、

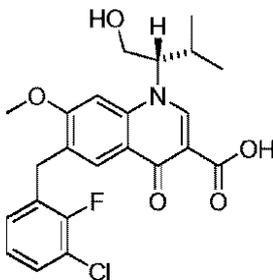
請求項 1 7 に記載の式 1 1 の化合物またはその塩を調製するための方法および該式 1 1 の化合物またはその塩を該式 1 2 の化合物またはその塩に変換することを含む、

方法。

【請求項 1 9】

式 1 3 :

【化 7 1】



13

40

の化合物またはその塩を調製するための方法であって、

請求項 1 8 に記載の式 1 2 の化合物またはその塩を調製するための方法および該式 1 2 の化合物またはその塩を式 1 3 の化合物またはその塩に変換することを含む、

方法。

50

【請求項 2 0】

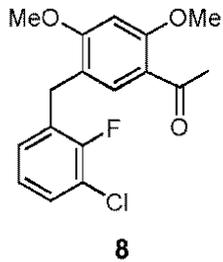
前記式 8 の化合物が、請求項 7 に記載の方法によって調製される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記式 8 の化合物を前記式 1 3 の化合物またはその塩に変換することは、

式 8 :

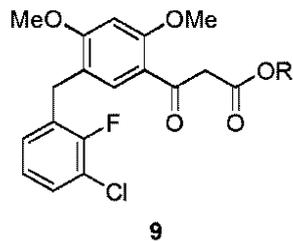
【化 6 6】



10

の化合物をアシル化して、式 9 :

【化 6 7】

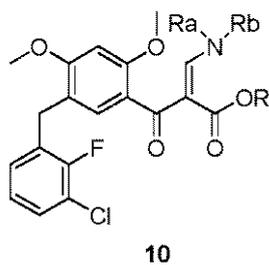


20

(式中、R は、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物を提供すること、

該式 9 の化合物を式 1 0 :

【化 6 8】



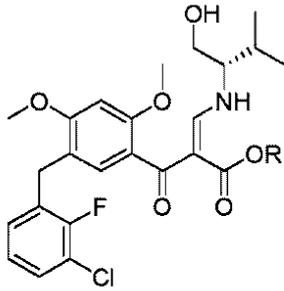
30

(式中、R_a および R_b は、各々、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物またはその塩に変換すること、

該式 1 0 の化合物またはその塩を式 1 1 :

40

【化 6 9】

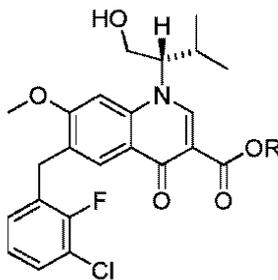


11

10

(式中、Rは、(C₁~C₆)アルキルである)の化合物またはその塩に変換すること、
該式11の化合物またはその塩を式12:

【化 7 0】



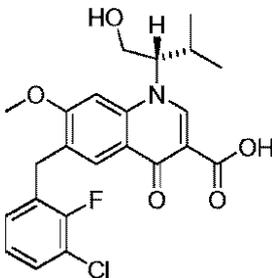
12

20

(式中、Rは、(C₁~C₆)アルキルである)の化合物またはその塩に変換すること、
および

該式12の化合物またはその塩を式13:

【化 7 1】



13

30

の化合物またはその塩に変換すること
を含む、請求項4に記載の方法。

40

【請求項 2 2】

Rは、エチルである、請求項21に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記式8の化合物は、炭酸ジエチルでアシル化される、請求項21または請求項22に
記載の方法。

【請求項 2 4】

前記アシル化は、塩基を利用する、請求項21~23のうちのいずれか一項に記載の方
法。

【請求項 2 5】

前記塩基は、金属アルコキシドである、請求項24に記載の方法。

50

【請求項 26】

R_a および R_b は、各々、メチルである、請求項 21 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2012年8月3日に出願された米国仮出願第61/679,475号に対する優先権、および上記米国仮出願の利益を主張し、その開示は、これにより、その全体が参考として援用される。

【背景技術】

10

【0002】

発明の背景

特許文献1は、HIVインテグラーゼインヒビターとして有用である特定の4-オキソキノロン化合物を提供する。上記化合物は、抗HIV剤として有用であることが報告されている。

【0003】

特許文献2は、これらの4-オキソキノロン化合物(すなわち、6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノロン-3-カルボン酸)のうちの1つの特定の具体的な結晶性形態を提供する。上記具体的な結晶性形態は、上記化合物の他の物理的形態と比較して、優れた物理的および化学的安定性を有することが報告されている。

20

【0004】

特許文献3および特許文献4は、特許文献1および特許文献2に報告されている4-オキソキノロン化合物を調製する方法を記載している。

現在のところ、特許文献1において、および特許文献2において報告されている4-オキソキノロン化合物を調製する改善された方法の必要性が存在する。特に、実施することがより簡単もしくはより安価であるか、またはより少ない合成ステップを必要とするか、または増大した収量を提供するか、または毒性もしくは費用のかかる試薬の使用を排除するか、または出発材料が、より使用し易い、もしくはより精製し易い、新しい合成方法の

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2004/046115号

【特許文献2】国際公開第2005/113508号

【特許文献3】国際公開第2009/036161号

【特許文献4】国際公開第2008/033836号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0006】

発明の概要

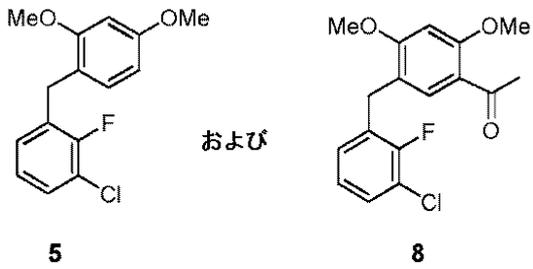
本発明は、国際特許出願公開第WO 2004/046115号において、および国際特許出願公開第WO 2005/113508号において報告されている4-オキソキノロン化合物を調製するために有用な、新しい合成プロセスおよび合成中間体を提供する。式13の化合物は、1つのそのようなキノロン化合物である。特に、本発明の新しい合成プロセスおよび中間体は、式13の化合物を調製するために使用される中間体(例えば、式9の化合物)を調製するために有用である。

【0007】

従って、1つの実施形態において、本発明は、

50

【化 1】



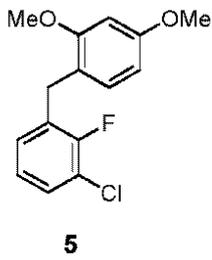
から選択される化合物を提供する。

10

【0008】

別の実施形態において、本発明は、化合物：

【化 2】



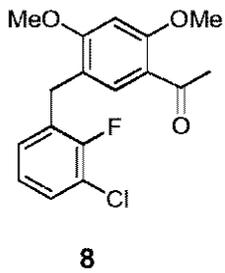
20

を提供する。

【0009】

別の実施形態において、本発明は、化合物：

【化 3】



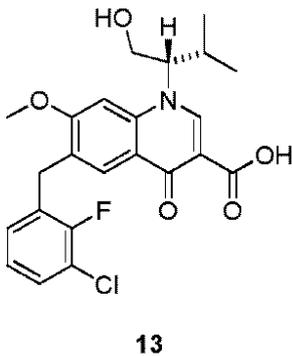
30

を提供する。

【0010】

別の実施形態において、本発明は、式 13：

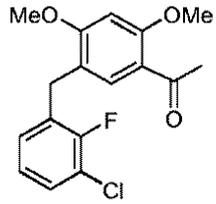
【化 4】



40

の化合物またはその塩を調製する方法を提供し、上記方法は、式 8：

【化 5】



8

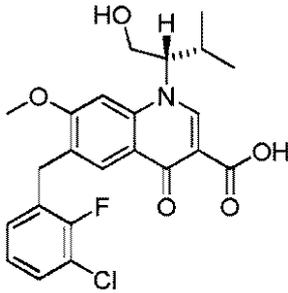
の化合物を式 13 の化合物またはその塩に変換することをに含む。

10

【0011】

別の実施形態において、本発明は、式 13 :

【化 6】



13

20

の化合物またはその塩を調製する方法を提供し、上記方法は、式 4 :

【化 7】



4

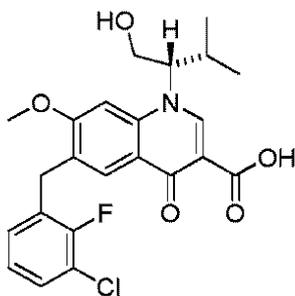
30

の化合物を式 13 の化合物またはその塩に変換することをに含む。

【0012】

別の実施形態において、本発明は、式 13 :

【化 8】

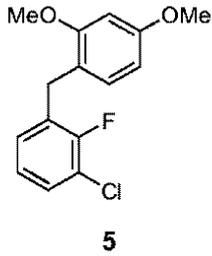


13

40

の化合物またはその塩を調製する方法を提供し、上記方法は、式 5 :

【化 9】



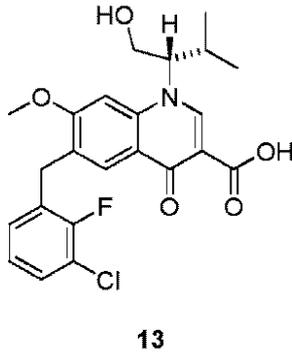
の化合物を式 13 の化合物またはその塩に変換することを含む。

10

【0013】

別の実施形態において、本発明は、式 13：

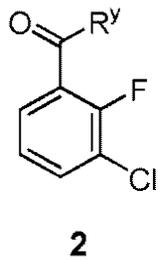
【化 10】



20

の化合物またはその塩を調製する方法を提供し、上記方法は、式 2：

【化 11】



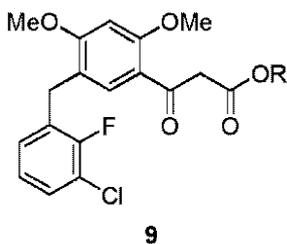
30

(式中、 R^y は、ハロゲンである) の化合物を式 13 の化合物またはその塩に変換することを含む。

【0014】

別の実施形態において、本発明は、式 9：

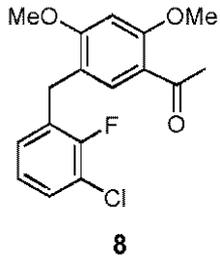
【化 12】



40

(式中、R は、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物を調製する方法を提供し、上記方法は、式 8：

【化 1 3】



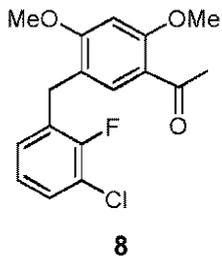
の化合物をアシル化して、式 9 の化合物を提供することを含む。

10

【 0 0 1 5】

別の実施形態において、本発明は、式 8 :

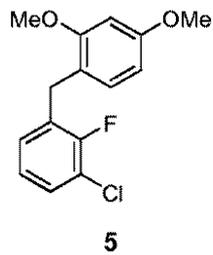
【化 1 4】



20

の化合物を調製する方法を提供し、上記方法は、式 5 :

【化 1 5】



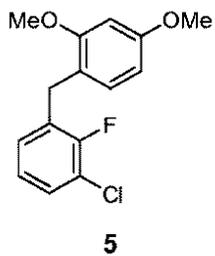
30

の化合物をアシル化して、式 8 の化合物を提供することを含む。

【 0 0 1 6】

別の実施形態において、本発明は、式 5 :

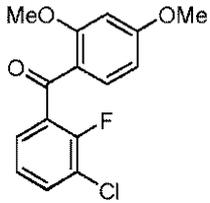
【化 1 6】



40

の化合物を調製する方法を提供し、上記方法は、式 4 :

【化 1 7】



4

の化合物を式 5 の化合物に還元することを含む。

10

【0 0 1 7】

別の実施形態において、本発明は、式 5 :

【化 1 8】

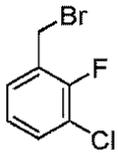


5

20

の化合物を調製する方法を提供し、上記方法は、式 6 :

【化 1 9】



6

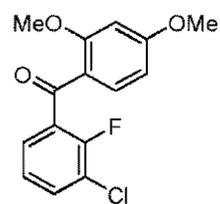
の化合物をアリール化して、式 5 の化合物を提供することを含む。

30

【0 0 1 8】

別の実施形態において、本発明は、式 4 :

【化 2 0】



4

40

の化合物を調製する方法を提供し、上記方法は、式 2 :

【化 2 1】

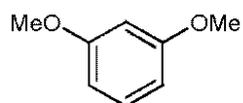


2

50

(式中、R^y は、ハロゲンである) の化合物を式 4 の化合物に変換することを含み、式 2 の化合物が式 3 :

【化 2 2】



3

の化合物と反応させられて、式 4 の化合物を提供することを特徴とする。

【0019】

10

別の実施形態において、本発明は、式 4 :

【化 2 3】

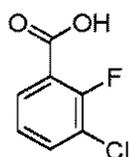


4

20

の化合物を調製する方法を提供し、上記方法は、式 1 :

【化 2 4】

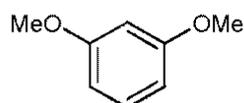


1

の化合物またはその塩をアリール化して、式 4 の化合物を提供することを含み、式 1 の化合物またはその塩が式 3 :

30

【化 2 5】



3

の化合物でアリール化されて、式 4 の化合物を提供することを特徴とする。

【0020】

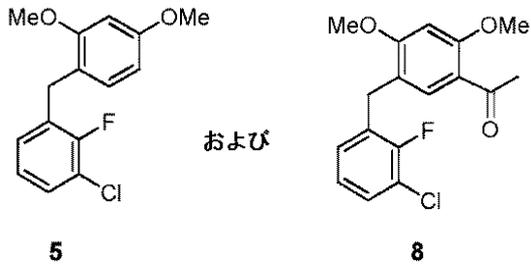
本発明は、4 - オキソキノロン化合物を調製するために有用である本明細書中に開示される他の合成プロセスおよび合成中間体も提供する。

40

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

【化 5 8】



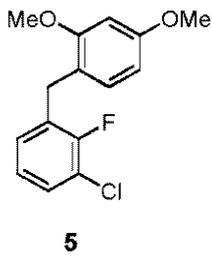
10

から選択される化合物。

(項目 2)

前記化合物は、

【化 5 9】



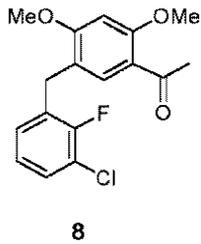
20

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

前記化合物は、

【化 6 0】



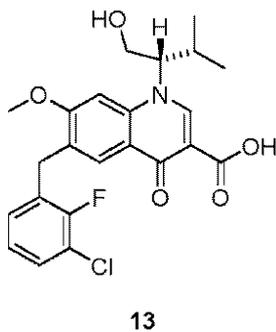
30

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

式 1 3 :

【化 6 1】

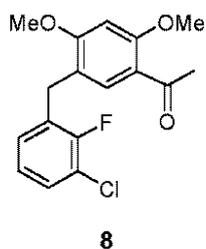


40

50

の化合物またはその塩を調製する方法であって、該方法は、式 8 :

【化 6 2】



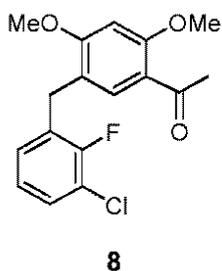
10

の化合物を該式 1 3 の化合物またはその塩に変換することを含む、方法。

(項目 5)

式 8 :

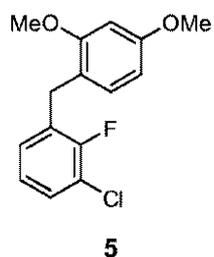
【化 6 3】



20

の化合物を調製する方法であって、該方法は、式 5 :

【化 6 4】



30

の化合物をアシル化して、該式 8 の化合物を提供することを含む、方法。

(項目 6)

前記式 5 の化合物は、アセチルハロゲン化物でアシル化される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記アシル化は、ルイス酸の存在下で実施される、項目 5 または項目 6 に記載の方法。

40

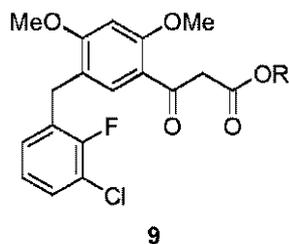
(項目 8)

前記ルイス酸は、三塩化アルミニウムである、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

式 9 :

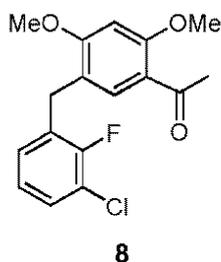
【化 6 5】



10

(式中、Rは、(C₁ ~ C₆)アルキルである)の化合物を調製する方法であって、該方法は、式 8 :

【化 6 6】



20

の化合物をアシル化して、該式 9 の化合物を提供することを含む、方法。

(項目 10)

R は、エチルである、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記式 8 の化合物は、炭酸ジエチルでアシル化される、項目 9 または項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記アシル化は、塩基を利用する、項目 9 ~ 11 のうちのいずれか一項に記載の方法。

30

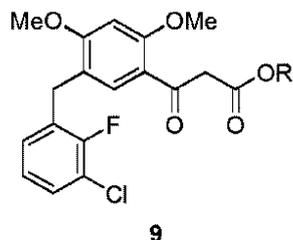
(項目 13)

前記塩基は、金属アルコキシドである、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記式 8 の化合物を式 9 :

【化 6 7】



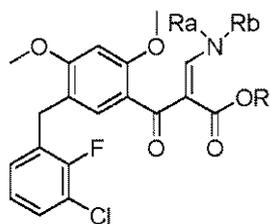
40

(式中、Rは、(C₁ ~ C₆)アルキルである)の化合物に変換することをさらに含む、項目 5 ~ 8 のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記式 9 の化合物を式 10 :

【化 6 8】



10

10

(式中、 R_a および R_b は、各々、($C_1 \sim C_6$) アルキルである) の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、項目 9 または項目 14 に記載の方法。

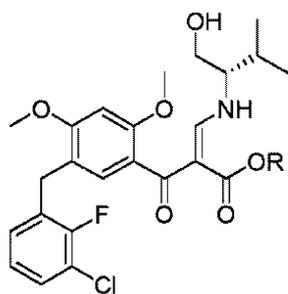
(項目 16)

R_a および R_b は、各々、メチルである、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記式 10 の化合物またはその塩を式 11 :

【化 6 9】



11

20

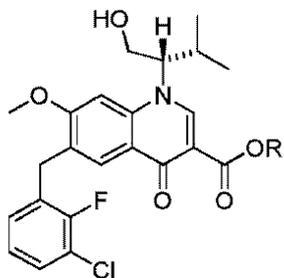
の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、項目 15 または項目 16 に記載の方法。

30

(項目 18)

前記式 11 の化合物またはその塩を式 12 :

【化 7 0】



12

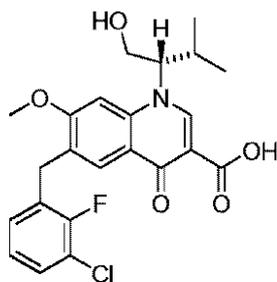
40

の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記式 12 の化合物またはその塩を式 13 :

【化 7 1】



13

10

の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

項目 9 ~ 1 3 または 1 5 ~ 1 9 のうちのいずれか一項に記載される方法のうち任意のものによって、前記式 8 の化合物またはその塩を前記式 1 3 の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、項目 4 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 1】

詳細な説明

以下の定義は、そうでないと記載されない限り使用される。ハロゲン、ハロゲン化物、またはハロは、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。アルキルは、直鎖基または分枝鎖基の両方を示すが、個々のラジカル（例えば、プロピル）への参照は、直鎖ラジカルのみを含み、分枝鎖異性体（例えば、イソプロピル）は、具体的に言及される。

20

【0 0 2 2】

キラル中心を有する化合物が、光学活性形態およびラセミ形態において存在し得、ならびに光学活性形態およびラセミ形態において単離され得ることが当業者によって認識される。いくつかの化合物は、多形を示し得る。本発明は、本明細書中に記載される化合物の任意のラセミ形態、光学活性形態、多形形態、互変異性体形態、または立体異性体形態、あるいはそれらの混合物を調製するプロセスを包含することが理解されるべきであり、どのように光学活性形態を調製するかは、当該分野において周知である（例えば、再結晶技術によるラセミ形態の分割によって、光学活性な出発材料からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離によって）。

30

【0 0 2 3】

本明細書中に表される化合物が絶対立体配置で示されていても示されていなくてもよいことも理解されるべきである。化合物が立体配置結合（例えば、実線、実線 - くさび、または破線、または破線 - くさびの結合）で描かれる場合、示される特定の立体異性体（例えば、ジアステレオ異性体、または鏡像異性体）であることが意味される。従って、適用可能である場合、1 つの実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 9 9 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 9 8 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 9 5 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 9 0 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 8 0 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 7 0 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 6 0 % 富化される。別の実施形態において、本明細書中に表される化合物の立体異性体は、その立体異性体において約 > 5 0 % 富化される。

40

【0 0 2 4】

50

本明細書中で識別される化合物が、安定な酸性塩または塩基性塩を形成するために十分に塩基性または酸性である場合、本発明はまた、そのような化合物の塩を提供する。そのような塩は、例えば、そのような化合物を精製するために、中間体として有用であり得る。有用な塩の例としては、酸で形成される有機酸付加塩（例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、および β -グリセロリン酸塩）が挙げられる。適切な無機塩も形成され得、それには、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、および炭酸塩が挙げられる。

【0025】

塩は、当該分野において周知である標準手順を用いて、例えば、十分に塩基性の化合物（例えば、アミン）を、アニオンを提供する適切な酸と反応させることによって得られ得る。例えば、カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、もしくはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウムもしくはマグネシウム）塩も作製され得る。

10

【0026】

ラジカル、置換基、および範囲について以下に列挙される具体的で好ましい値（value）は、例示のためのみであり、それらは、ラジカルおよび置換基について、他の定義される値または定義される範囲内の他の値を除外しない。

【0027】

特に、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、またはヘキシルであり得る。

20

【0028】

R^y についての具体的な値は、Clである。

【0029】

R についての具体的な値は、エチルである。

【0030】

R についての具体的な値は、メチルまたはエチルである。

【0031】

R についての具体的な値は、メチルである。

30

【0032】

R_a についての具体的な値は、メチルである。

【0033】

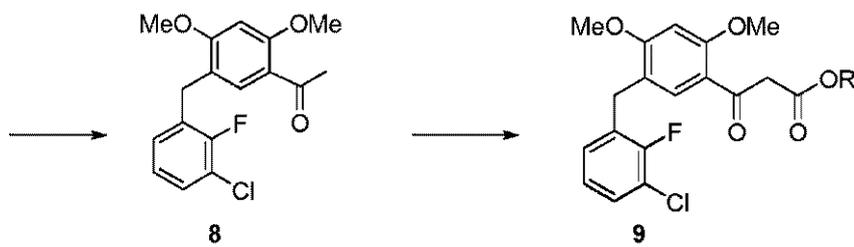
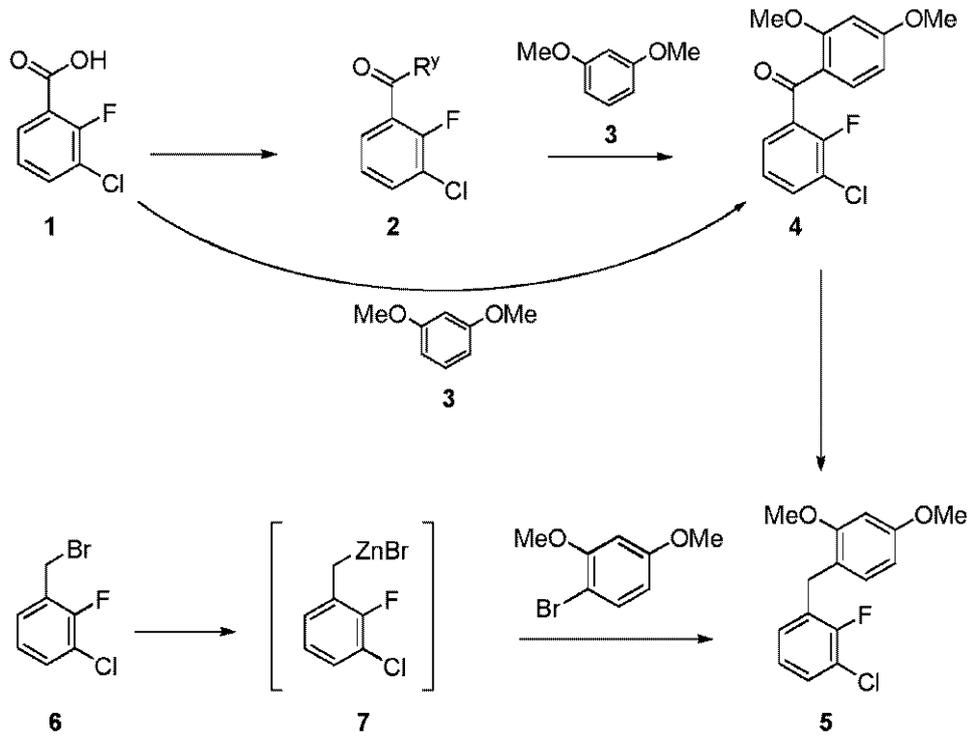
R_b についての具体的な値は、メチルである。

【0034】

スキーム1は、式9の化合物を調製するために有用である本発明の一般的な方法を概説する。本明細書中に記載される式9の化合物を調製する方法は、文献（国際特許出願公開第WO 2004/046115号および国際特許出願公開第WO 2005/113508号）に記載される式9の化合物を調製するために使用される方法よりもより少ないステップを必要とし、より効率的であり、従って、以前の方法と比較して顕著な改善を表している。さらに、本明細書中に記載される式9の化合物を調製する方法において使用される出発材料は、有利な特性を有し、それには、使用の容易さ、および精製の容易さが挙げられる。

40

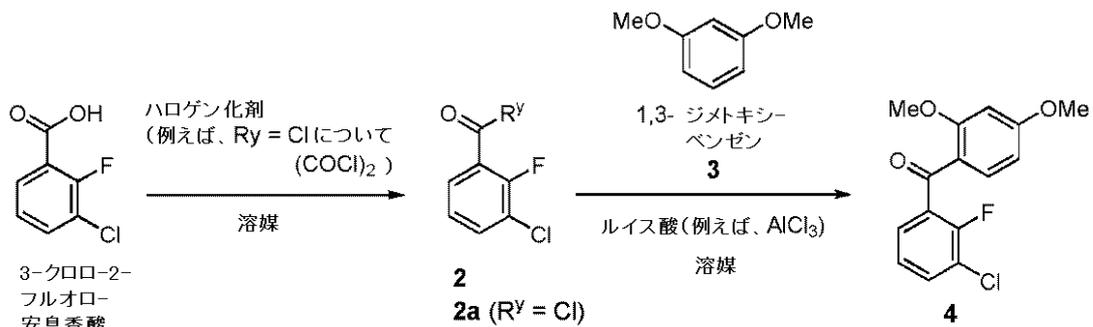
【化26】



スキーム 1

式 4 の化合物の調製 (スキーム 2)。

【化27】



スキーム 2

【0035】

国際公開第WO 2004/031159号は、2-フルオロ-3-クロロ-N-メト

キシ - N - メチルベンズアミドおよび 2, 4 - ジメトキシフェニルマグネシウムブロミドからの式 4 の化合物の調製を記載している。本発明は、WO 2004/031159 の方法と比較して、化合物 4 を作製する改善された方法を含む (スキーム 2)。現在の方法の利点としては、化合物 1 を化合物 4 に変換するためのより少ないステップと、化合物 1、化合物 2 (例えば、化合物 2 a)、および化合物 3 を、これらの化合物のより複雑な誘導体と比較して、直接使用することが挙げられる。例えば、WO 2004/031159 中で議論される方法は、化合物 3 の有機金属中間体 (すなわち、2, 4 - ジメトキシフェニルマグネシウムブロミド) を必要とする。そのような有機金属誘導体は、特定の望ましくない特性を有し得る。対照的に、本発明は、化合物 3 を直接利用し、このことはまた、有機金属試薬を調製する余分なステップを排除する。さらに文献の方法は、化合物 4 を調製するために、化合物 1 または化合物 2 のアミド誘導体 (すなわち、2 - フルオロ - 3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド) の使用を必要とし、対照的に、本方法は、化合物 1 および化合物 2 (例えば、化合物 2 a) を直接利用する。

10

【0036】

1 つの実施形態において、本発明は、式 1 の化合物またはその塩を式 4 の化合物に変換する方法を提供する。特定の実施形態において、式 1 の化合物またはその塩を式 4 の化合物に変換する方法が本明細書中で提供され、上記方法は、有機金属試薬を用いない。1 つの局面において、式 4 の化合物は、式 1 の化合物またはその塩をハロゲン化剤と反応させて、式 2 の化合物を提供すること、およびルイス酸の存在下で式 2 の化合物を式 3 の化合物と接触させて、式 4 の化合物を提供することによって得られ、ここで接触ステップは、化合物 3 の有機金属中間体を用いない。別の実施形態において、本発明は、式 2 の化合物を式 4 の化合物に変換する方法を提供し、ここで R^y は、ハロである。R^y についての具体的な値は、クロロである (すなわち、化合物 2 a)。別の実施形態において、本発明は、式 1 の化合物またはその塩を式 4 の化合物に変換する方法を提供し、ここで a) 式 1 の化合物またはその塩は、式 2 の化合物に変換され、b) 式 2 の化合物は、式 4 の化合物に変換される。

20

【0037】

式 1 の化合物またはその塩は、カルボキシ基を酸ハロゲン化物基に変換するために利用可能である多様な適切なハロゲン化剤によって、式 2 の化合物 (式 2 a の化合物が挙げられる) に変換され得る。例えば、式 1 の化合物またはその塩は、カルボキシ基を酸塩化物基に変換するために利用可能である多様な適切な試薬によって、式 2 a の化合物に変換され得、この試薬としては、塩化オキサリル / N, N - ジメチルホルムアミド、塩化チオニル / N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルモノクロロシラン、および五塩化リンが挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒としては、非プロトン有機溶媒 (例えば、ハロゲン化有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロベンゼン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、またはそれらの混合物) および芳香族溶媒 (例えば、トルエン)) が挙げられる。反応は、約 10 ~ 約 30 の温度で都合よく実施され得る。式 2 の化合物 (例えば、式 2 a の化合物) は、式 2 の化合物の単離なしで式 4 の化合物に変換され得る (例えば、式 2 の化合物が直接利用され得る)。従って、(上に記載されるように) 式 2 の化合物が調製された溶媒および試薬を含む溶液または混合物としての式 2 の化合物は、下の段落に記載されるように、式 4 の化合物に変換され得る。式 2 の化合物はまた、必要に応じて単離され得、必要に応じて精製され得、その後、下の段落に記載されるように、式 4 の化合物に変換され得る。

30

40

【0038】

式 2 の化合物 (例えば、式 2 a の化合物) は、上の段落に記載されるように、式 2 の化合物 (例えば、それが調製された溶媒を伴う溶液または混合物として) を、溶媒中の式 3 の化合物とルイス酸との混合物 (例えば、スラリー) または溶液に添加することによって、式 4 の化合物に変換され得る。

【0039】

式 3 の化合物とルイス酸との混合物 (例えば、スラリー) または溶液は、最初に有機溶

50

媒においてルイス酸の混合物を調製することによって調製され得る。適切なルイス酸としては、塩化アルミニウム、無水塩化鉄、塩化インジウム（ III ）、塩化スズ（ IV ）、塩化ビスマス、コバルト（ III ）アセチルアセトネート、イッテルビウムトリフレート、硫酸鉄（ III ）、二塩化二酸化モリブデン（ VI ）、Amberlyst-15、ビスマス（ III ）トリフレート、亜鉛トリフレート、塩化スズ（ II ）、塩化亜鉛、スカンジウムトリフレート、酸化亜鉛、スズ（ II ）トリフレート、インジウム（ III ）トリフレート、ガリウム（ III ）トリフレート、およびハフニウムトリフレートが挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒としては、有機溶媒（例えば、芳香族溶媒（例えば、トルエン）、およびハロゲン化有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、またはそれらの混合物））が挙げられる。溶媒へのルイス酸の添加は、多様な温度（例えば、約 $0 \sim 30$ ）で都合よく実施されることにより、混合物（例えば、スラリー）または溶液を提供し得る。溶媒中のルイス酸の混合物（例えば、スラリー）または溶液は、次に、必要に応じて約 $0 \sim 5$ に冷却され得、その時点で式3の化合物が添加される。本発明の特定の実施形態において、温度は、ルイス酸-溶媒への式3の化合物の添加中、約 28 に維持されるか、または約 28 より下に維持される。本発明の特定の実施形態において、温度は、式2の化合物の添加前に $0 \sim 5$ に調整される。

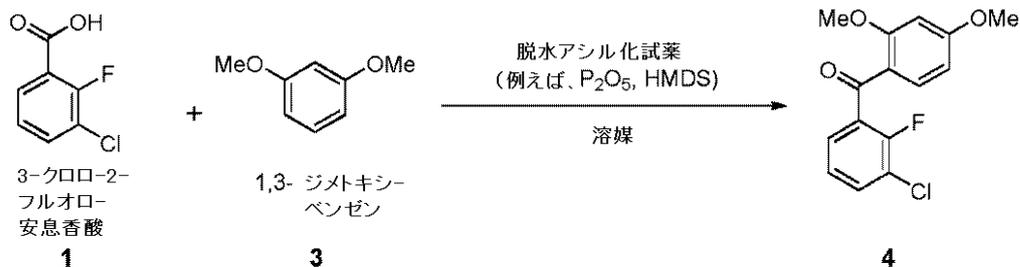
10

【0040】

式2の化合物（上に記載される溶液として、または単離された化合物としてのいずれか）は、次に、溶媒中の式3の化合物とルイス酸との混合物（例えば、スラリー）または溶液に添加され得る。本発明の特定の実施形態において、式2の化合物と式3の化合物との反応の温度は、約 28 に維持されるか、または約 28 より下に維持される。

20

【化28】



30

スキーム3

【0041】

式1の化合物またはその塩はまた、式3の化合物と合わせることによって、および適切な脱水アシル化試薬を用いることによって、式4の化合物に変換され得る（スキーム3）。適切な脱水アシル化試薬としては、例えば、五酸化リン/HMDS、五酸化リン/二酸化ケイ素メタンスルホン酸/五酸化リン、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ポリリン酸、トリフルオロ酢酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物/ビスマス（ III ）トリフレートまたはスカンジウムトリフレート、トリフルオロ酢酸無水物/三フッ化ホウ素ジエチルエーテレートまたはテトラヒドロフレート、トリフルオロメタンスルホン酸無水物/三フッ化ホウ素ジエチルエーテレートまたはテトラヒドロフレート、トリフルオロ酢酸無水物/リン酸が挙げられる。適切な溶媒としては、非プロトン有機溶媒（例えば、ハロゲン化有機溶媒（例えば、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン）、およびニトロメタン）が挙げられる。反応は、約 $0 \sim 50$ の温度で都合よく実施され得る。

40

【0042】

別の実施形態において、本発明は、式4の化合物を式1-3の化合物またはその塩に変換する方法をさらに提供し、上記方法は、

50

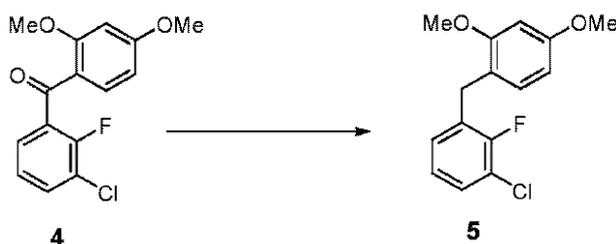
a) 例えば、スキーム 4、6、および 7 において概説され、本明細書中で以下に記載されるステップによって、式 4 の化合物を式 9 の化合物に変換することと、

b) 例えば、スキーム 8 ~ 12 において概説され、本明細書中で以下に記載されるステップのうち任意のものによって、式 9 の化合物を式 13 の化合物またはその塩に変換することと

を含む。

式 5 の化合物の調製 (スキーム 4)。

【化 29】



スキーム 4

【0043】

1 つの実施形態において、本発明は、式 4 の化合物を式 5 の化合物に還元する方法を提供する (スキーム 4)。式 4 の化合物は、多様な異なる還元剤で還元されることにより、式 5 の化合物を提供し得る。適切な還元剤としては、塩化アルミニウム / ボラン *tert*-ブチルアミン複合体、塩化アルミニウム / 水素化アルミニウムリチウム、トリフルオロ酢酸 / テトラメチルジシロキサン、メタンスルホン酸 / テトラメチルジシロキサン、トリフルオロ酢酸 / ヨウ素、リン酸 / ヨウ素、酢酸 / ヨウ素、酢酸 - トリフルオロ酢酸 / ヨウ素、テトラメチルジシロキサン / 塩化アルミニウム、トリエチルシラン / トリフルオロ酢酸、テトラメチルジシロキサン / トリフルオロ酢酸 / 五酸化リン、テトラメチルジシロキサン / 塩化チタン、およびヨウ化亜鉛 / シアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。別の適切な還元剤は、三フッ化ホウ素 (例えば、三フッ化ホウ素エーテレート) / 水素化ホウ素ナトリウムである。また、本発明に含まれるのは、任意の適切なホウ素剤であり、それには、例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート、三フッ化ホウ素ジブチルエーテレート、三フッ化ホウ素メチルスルフィド、三フッ化ホウ素脱水物、三フッ化ホウ素 *tert*-ブチルメチルエーテル、三フッ化ホウ素酢酸、三フッ化ホウ素アセトニトリル、三フッ化ホウ素リン酸、三フッ化ホウ素イソホロンジアミン、三フッ化ホウ素ジメチルエーテル、アルミナ上の三フッ化ホウ素ジエーテレート、および三フッ化ホウ素エチルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒としては、有機溶媒、例えば、極性プロトン溶媒および極性非プロトン溶媒、ハロゲン化溶媒および芳香族溶媒 (例えば、トルエン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、エタノール、クロロベンゼン、ジクロロメタン、エタノール、およびニトロメタン) が挙げられる。特定の溶媒が、特定の還元剤について好ましいことが容易に理解されるべきである。反応は、約 -20 ~ 約 30 の温度で都合よく実施され得る。式 5 の化合物は、スキーム 6 において以下に記載される 5 から 8 への変換のために、適切な溶媒 (例えば、式 5 の化合物が調製された溶媒) において、単離された形態で、または溶液として都合よく使用され得る。

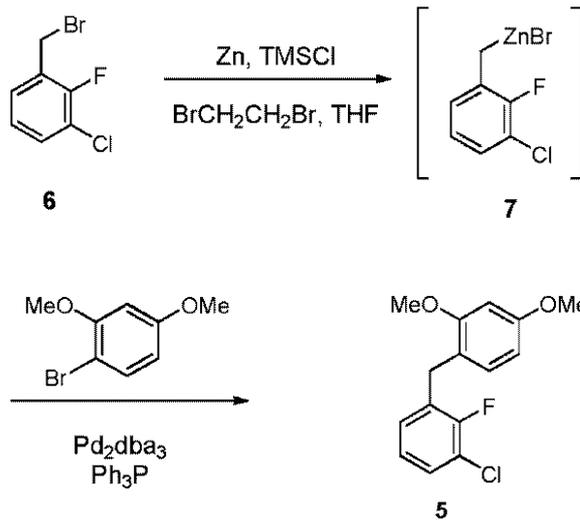
10

20

30

40

【化 3 0】



10

スキーム 5

【 0 0 4 4】

式 5 の化合物はまた、式 6 の化合物を式 5 の化合物に変換することによって調製され得る (スキーム 5)。従って、1 つの実施形態において、本発明は、式 6 の化合物を式 5 の化合物に変換する方法を提供する。最初に式 6 の化合物を活性化化合物 (例えば、亜鉛化合物) (例えば、化合物 7) に変換し、次に、化合物 7 が式 5 の化合物に変換されることによって、式 6 の化合物は、式 5 の化合物に変換され得る。化合物 7 の調製のための適切な試薬としては、亜鉛試薬 (例えば、Zn/TMSCl/1, 2-ジブromoエタン) が挙げられるが、これに限定されない。化合物 7 を化合物 5 に変換するための適切な試薬としては、触媒 (例えば、パラジウム触媒 (例えば、Pd₂dba₃)) が挙げられるが、これに限定されない)、およびリガンド (例えば、ホスフィンベースのリガンド (例えば、トリフェニルホスフィン) が挙げられるが、これに限定されない) が挙げられる。適切な溶媒としては、有機溶媒、例えば、極性非プロトン溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) が挙げられるが、これに限定されない。反応は、約 0 ~ 約 65 の温度において、都合よく実施され得る。

20

30

【 0 0 4 5】

別の実施形態において、本発明は、式 5 の化合物から式 13 の化合物またはその塩への変換の方法をさらに提供し、上記方法は、

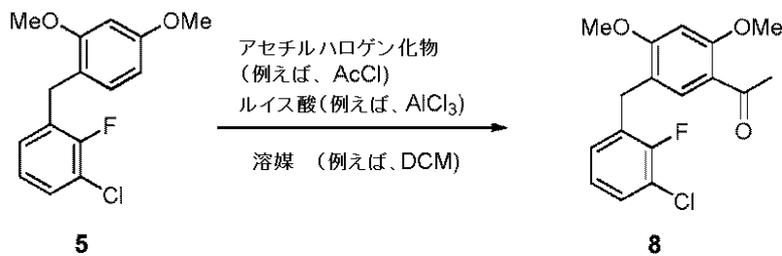
a) 例えば、スキーム 6 および 7 に概説され、本明細書中で以下に記載されるステップによって、式 5 の化合物を式 9 の化合物に変換することと、

b) 例えば、スキーム 8 ~ 12 に概説され、本明細書中で以下に記載されるステップのうちの任意のものによって、式 9 の化合物を式 13 の化合物またはその塩に変換することを含む。

40

式 8 の化合物の調製 (スキーム 6)。

【化 3 1】



スキーム 6

10

【0046】

1つの実施形態において、本発明は、式5の化合物をアシル化して、式8の化合物を提供する方法を提供する。式5の化合物は、多様な異なるルイス酸を用いて、アセチルハロゲン化物(例えば、塩化アセチル)でアシル化され得る。適切なルイス酸としては、塩化アルミニウム、無水塩化鉄、塩化インジウム(III)、塩化スズ(IV)、塩化ビスマス、コバルト(III)アセチルアセトネート、イッテルビウムトリフレート、硫酸鉄(III)、二塩化二酸化モリブデン(VI)、Amberlyst-15、ビスマス(III)トリフレート、亜鉛トリフレート、塩化スズ(II)、塩化亜鉛、スカンジウムトリフレート、酸化亜鉛、スズ(II)トリフレート、インジウム(III)トリフレート、ガリウム(III)トリフレート、ハフニウムトリフレートが挙げられる。適切な溶媒としては、有機溶媒、例えば、非プロトン有機溶媒、ハロゲン化溶媒、および芳香族溶媒(例えば、トルエン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、クロロベンゼン、ジクロロメタン、およびニトロメタン)が挙げられる。反応は、約-20 ~ 約30の温度で都合よく実施され得る。

20

【0047】

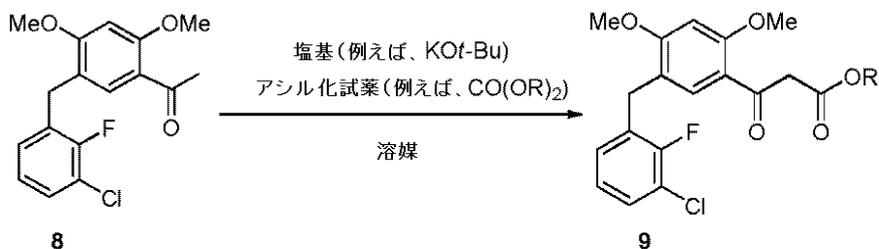
別の実施形態において、本発明は、式8の化合物から式13の化合物またはその塩への変換の方法をさらに提供し、上記方法は、

- a) 例えば、スキーム7に概説され、本明細書中で以下に記載されるステップによって、式8の化合物を式9の化合物に変換することと、
 - b) 例えば、スキーム8~12に概説され、本明細書中で以下に記載されるステップのうちの任意のものによって、式9の化合物を式13の化合物またはその塩に変換することと、
- を含む。

30

式9の化合物の調製(スキーム7)。

【化 3 2】



スキーム 7

40

【0048】

1つの実施形態において、本発明は、式8の化合物をアシル化して、式9の化合物を提供する方法を提供し、式中、Rは、(C₁~C₆)アルキルである(スキーム7)。Rについての具体的な値は、エチルである。Rについての別の具体的な値は、メチルである。

50

式 8 の化合物は、多様な異なるアシル化試薬および塩基でアシル化され得る。適切なアシル化試薬としては、ジアルキルカーボネート、例えば、 $((C_1 \sim C_6) \text{アルキル}O)_2(C=O)$ (例えば、炭酸ジエチル) が挙げられる。適切な塩基としては、有機塩基および無機塩基 (例えば、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム *t*-アミレート、カリウム *t*-アミレート、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド) が挙げられる。適切な溶媒としては、有機溶媒、例えば、非プロトンおよびプロトン有機溶媒、ならびに芳香族溶媒 (例えば、*tert*-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン/テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル/テトラヒドロフラン、*n*-ブタノール、ジメチルスルホキシド) が挙げられる。反応は、約 10 ~ 約 50 の温度で都合よく実施され得る。

10

【0049】

別の実施形態において、本発明は、例えば、スキーム 8 ~ 12 に概説され、本明細書中で以下に記載されるステップのうちの任意のものによって、(式 8 の化合物からの) 式 9 の化合物から式 13 の化合物またはその塩への変換の方法をさらに提供する。

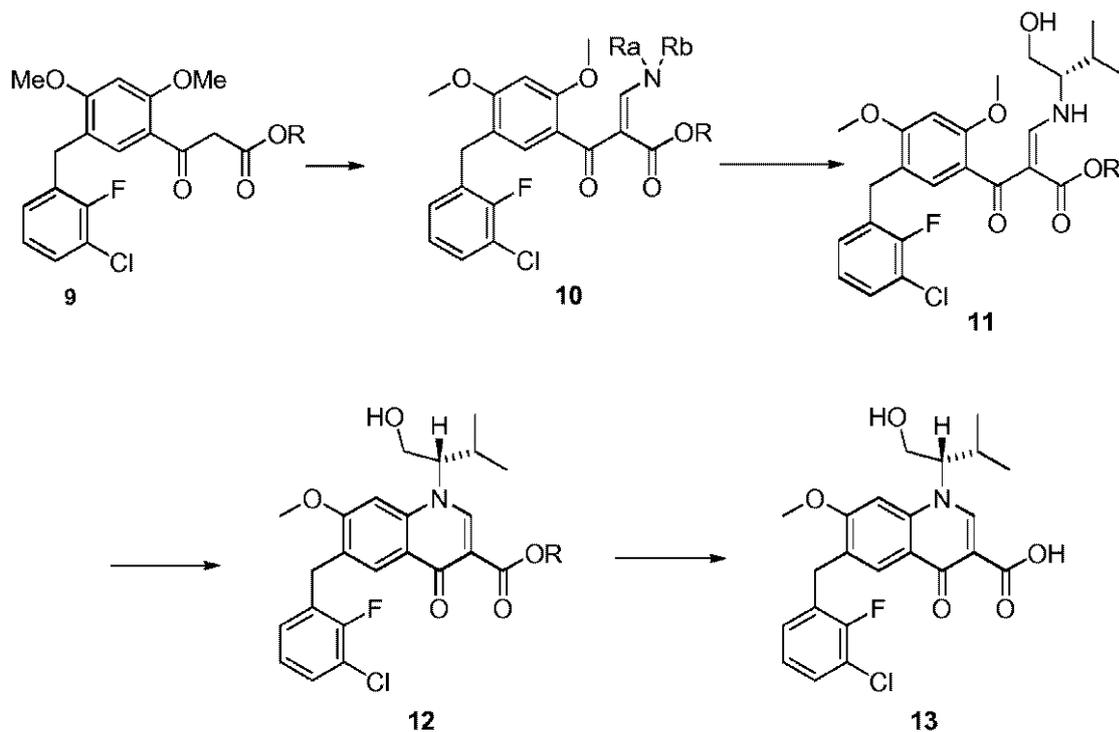
式 13 の化合物の調製 (スキーム 8)。

【0050】

式 9 の化合物は、式 13 の化合物に変換され得、式中、 R_a および R_b は、各々、独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、国際特許出願第 WO 2009/036161 号 (8 頁 ~ 26 頁) において、および国際特許出願第 WO 2008/033836 号 (9 頁 ~ 34 頁) に記載される手順に従う。国際特許出願第 WO 2009/036161 号 (特に 8 頁 ~ 26 頁) および国際特許出願第 WO 2008/033836 号 (特に 9 頁 ~ 34 頁) の内容全体は、本明細書中で参考として援用される。スキーム 8 は、全体としてこれらの手順を概説し、スキーム 9 ~ 12 は、個々のステップを記載している。

20

【化 33】



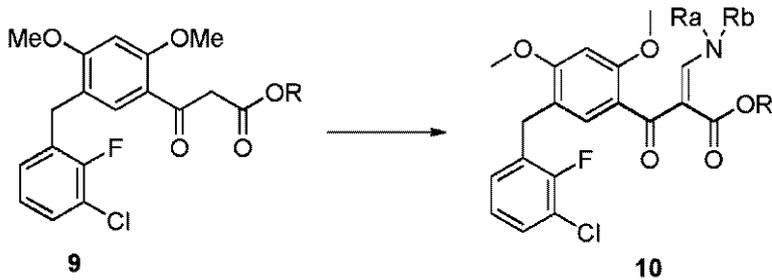
30

40

スキーム 8

式 10 の化合物の調製 (スキーム 9)。

【化34】



スキーム 9

10

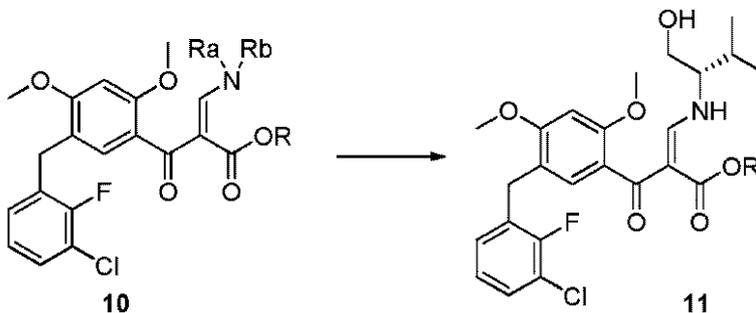
【0051】

式9の化合物またはその塩は、対応する式10の化合物に変換され得、式中、 R_a および R_b は、各々、独立して($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R は、($C_1 \sim C_6$)アルキルである。 R_a についての1つの具体的な値は、メチルである。 R_b についての1つの具体的な値は、メチルである。 R についての具体的な値は、エチルである。 R についての別の具体的な値は、メチルである。1つの局面において、 R_a および R_b は、メチルであり、 R は、エチルである。式9の化合物は、ホルメート基ドナー(例えば、ジメチルホルムアミドジアルキルアセタール(例えば、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール))での処理によって、活性化アルキリデンアナログ(例えば、式10の化合物)に変換され得る。反応は、おおよそ室温で、または高温(例えば、約 100 ± 50)で実施され得る。この反応は、酸触媒(例えば、アルカン酸、安息香酸、スルホン酸、または鉱酸など)の添加によって加速され得る。約500 ppm ~ 1%の酢酸が都合よく使用され得る。反応の進行は、任意の適切な技術によって(例えば、HPLCによって)監視され得る。式10の化合物は、単離され得るか、またはそれは、以下に記載されるように、式11の化合物を調製するために、直接使用され得る。

20

式11の化合物の調製(スキーム10)。

【化35】



スキーム 10

30

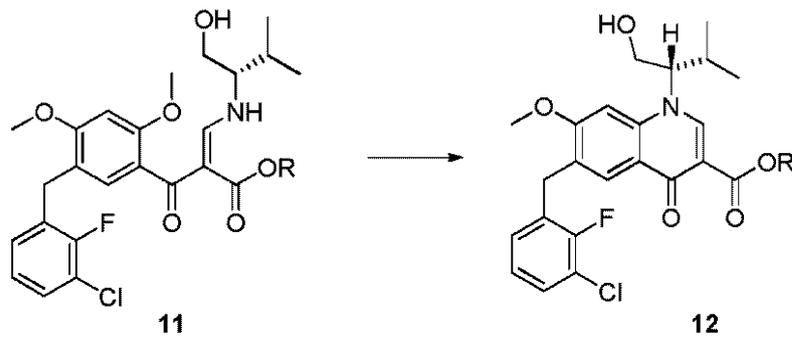
40

【0052】

化合物10は、(S)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール(S-Valinol、約1.1当量)と合わせられて、化合物11を提供し得る。反応の進行は、任意の適切な技術によって(例えば、HPLCによって)監視され得る。式11の化合物は、単離され得るか、または以下に記載されるように、式12の化合物を調製するために、直接使用され得る。

式12の化合物の調製(スキーム11)。

【化36】



スキーム 11

10

【0053】

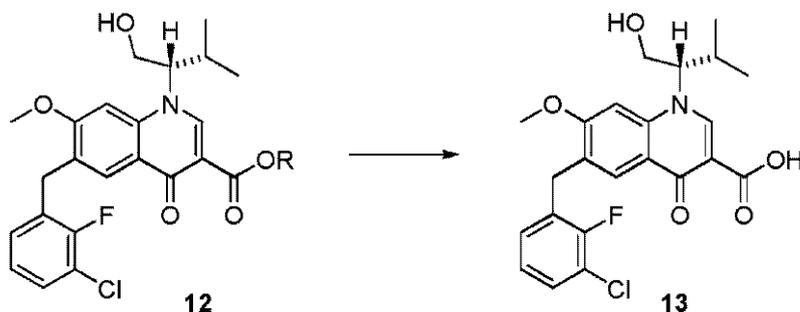
式11の化合物は、シリル化試薬（例えば、N，O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、N，O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミドまたはヘキサメチルジシラザン）での処理によって、環化されて、式12の化合物を提供し得る。反応は、極性非プロトン溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノンまたはアセトニトリル）において行われ得る。塩（例えば、塩化カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、または塩化マグネシウム）は、反応を加速させるために、必要に応じて添加され得る。反応は、都合のよい反応時間を得る必要がある場合、高温（例えば、約100 ± 20 の温度）で行われ得る。反応の進行は、任意の適切な技術によって（例えば、HPLCによって）監視され得る。後処理中、シリル化試薬と化合物11のアルコール部分との反応に起因して形成する任意のシリルエーテルを加水分解するために、酸が使用され得る。代表的な酸としては、鉱酸、スルホン酸、またはアルカン酸が挙げられる。使用され得る1つの具体的な酸は、水性塩酸である。加水分解の完了時、化合物12は、任意の適切な方法によって（例えば、クロマトグラフィーによって、または結晶化によって）単離され得る。上記変換において、シリル化試薬は、一時的にアルコールを保護し、その後、除去される。これは、別個の保護ステップおよび脱保護ステップの必要性を排除し、それにより、変換の効率を増大させる。

20

30

式13の化合物の調製（スキーム12）。

【化37】



スキーム 12

40

【0054】

式12の化合物は、適切な塩基（例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化リチウム）での処理によって、式13の化合物に変換され得る。例えば、約1.3当量の水酸化カリウムが、都合よく使用され得る。この反応は、任意の適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールもしくはイソプロパノール、またはそれらの混合物など）において行われ得る。溶媒は、水も含み得る。イソプロパノールと水との混合物が都合よく使用され得る。反応の進行は、任意の適切な技術によって（例えば

50

、HPLCによって)監視され得る。最初に形成されるカルボン酸塩は、酸(例えば、塩酸または酢酸)での処理によって中和され得る。例えば、約1.5当量の酢酸が、都合よく使用され得る。中和後、式13の化合物は、任意の適切な技術を用いて(例えば、クロマトグラフィーによって、または結晶化によって)単離され得る。

【0055】

式13の化合物は、式13の化合物を含む溶液に種結晶を添加することによって、結晶化され得る。国際特許出願公開第WO 2005/113508号は、6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノロン-3-カルボン酸の特定の具体的な結晶性形態を提供する。国際特許出願公開第WO 2005/113508号の内容全体は、本明細書中で参考として援用される(特に、この国際特許出願公開における12頁~62頁を参照のこと)。具体的な結晶性形態は、上記国際特許出願公開において、結晶形IIおよび結晶形IIIとして識別される。結晶形IIは、X-線粉末回折計によって測定される場合、6.56、13.20、19.86、20.84、21.22、および25.22の回折角度2(°)において特徴的な回折ピークを有するX-線粉末回折パターンを有する。結晶形IIIは、X-線粉末回折計によって測定される場合、8.54、14.02、15.68、17.06、17.24、24.16、および25.74の回折角度2(°)において特徴的な回折ピークを有するX-線粉末回折パターンを有する。国際特許出願公開第WO 2005/113508号はまた、約162.1の外挿開始温度を有する6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノロン-3-カルボン酸の結晶性形態をどのように調製するか、ならびに約70%以上の結晶の純度を有する種結晶をどのように調製するかを記載している。従って、6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノロン-3-カルボン酸の種結晶は、必要に応じて、国際特許出願公開第WO 2005/113508号に記載されるように調製され得る。有利には、上記スキーム8に例示されるプロセスは、式13の化合物の粗製混合物を提供し、この粗製混合物は、さらなる精製なしで(例えば、別の多形(例えば、結晶形II)の事前の形成なしで、または事前の精製の、ある他の形態なしで)、直接結晶化されて、結晶形IIIを提供し得る。

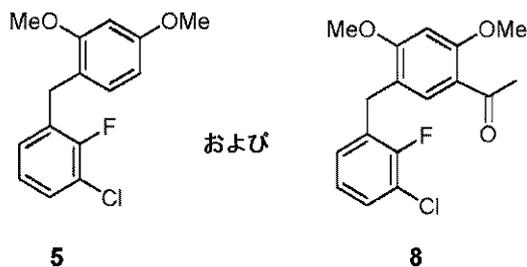
列挙される実施形態

【0056】

以下の列挙される実施形態は、本発明のいくつかの局面の代表的なものである。

1.

【化38】



から選択される化合物。

2. 上記化合物は、

10

20

30

40

【化 3 9】



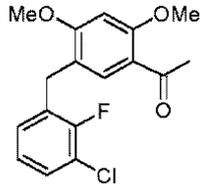
5

である、実施形態 1 に記載の化合物。

3 . 上記化合物は、

10

【化 4 0】



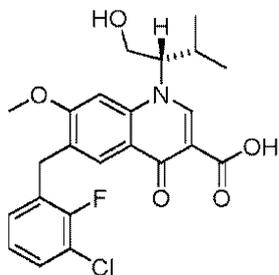
8

である、実施形態 1 に記載の化合物。

4 . 式 1 3 :

20

【化 4 1】

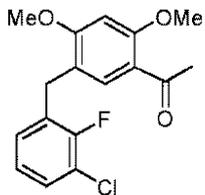


13

30

の化合物またはその塩を調製する方法であって、該方法は、式 8 :

【化 4 2】



8

40

の化合物を該式 1 3 の化合物またはその塩に変換することを含む、方法。

5 . 式 8 :

【化 4 3】



8

の化合物を調製する方法であって、該方法は、式 5 :

10

【化 4 4】



5

の化合物をアシル化して、該式 8 の化合物を提供することを含む、方法。

20

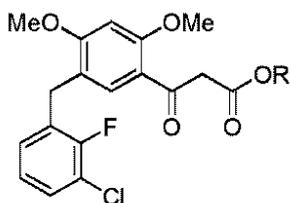
6 . 上記式 5 の化合物は、アセチルハロゲン化物でアシル化される、実施形態 5 に記載の方法。

7 . 上記アシル化は、ルイス酸の存在下で実施される、実施形態 5 または実施形態 6 に記載の方法。

8 . 上記ルイス酸は、三塩化アルミニウムである、実施形態 7 に記載の方法。

9 . 式 9 :

【化 4 5】



9

(式中、R は、(C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物を調製する方法であって、該方法は、式 8 :

30

【化 4 6】



8

の化合物をアシル化して、該式 9 の化合物を提供することを含む、方法。

10 . R は、エチルである、実施形態 9 に記載の方法。

11 . 上記式 8 の化合物は、炭酸ジエチルでアシル化される、実施形態 9 または実施形態 10 に記載の方法。

12 . 上記アシル化は、塩基を利用する、実施形態 9 ~ 11 のうちのいずれか 1 つに記

40

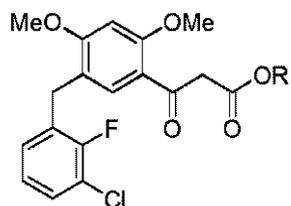
50

載の方法。

13. 上記塩基は、金属アルコキシドである、実施形態12に記載の方法。

14. 上記式8の化合物を式9：

【化47】



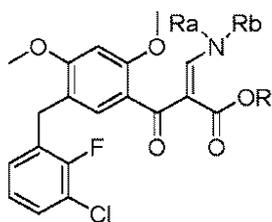
9

10

(式中、Rは、(C₁~C₆)アルキルである)の化合物に変換することをさらに含む、実施形態5~8のうちのいずれか1つに記載の方法。

15. 上記式9の化合物を式10：

【化48】



10

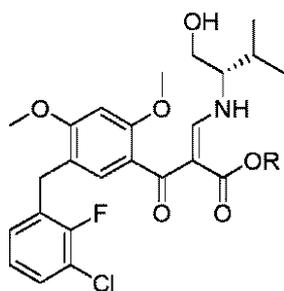
20

(式中、R_aおよびR_bは、各々、(C₁~C₆)アルキルである)の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、実施形態9または実施形態14に記載の方法。

16. R_aおよびR_bは、各々、メチルである、実施形態15に記載の方法。

17. 上記式10の化合物またはその塩を式11：

【化49】



11

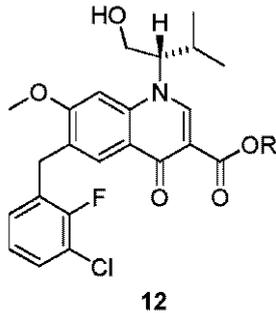
30

の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、実施形態15または実施形態16に記載の方法。

40

18. 上記式11の化合物またはその塩を式12：

【化50】

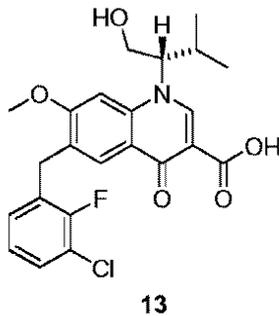


10

の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、実施形態17に記載の方法。

19. 上記式12の化合物またはその塩を式13:

【化51】



20

の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、実施形態18に記載の方法。

20. 実施形態9~13または15~19のうちいずれか1つに記載される方法のうち任意のものによって、上記式8の化合物またはその塩を上記式13の化合物またはその塩に変換することをさらに含む、実施形態4に記載の方法。

【実施例】

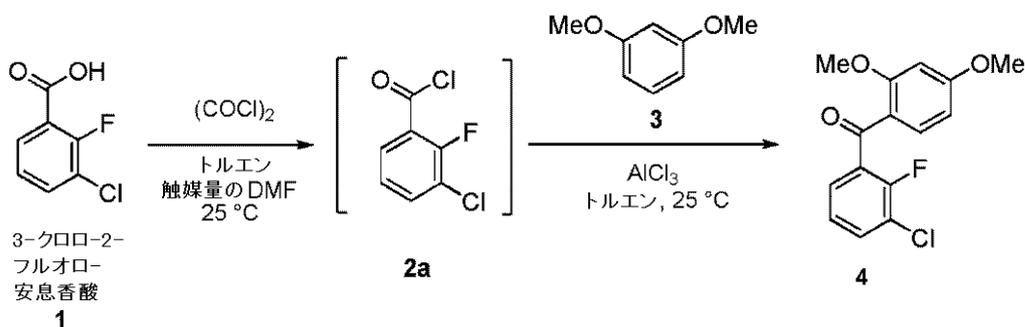
【0057】

次に、本発明を、以下の非限定的な実施例によって例示する。

実施例1: (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2,4-ジメトキシフェニル)-メタノン(4)の調製。

30

【化52】



40

【0058】

3-クロロ-2-フルオロ安息香酸(1当量)を、トルエン(3.23体積)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1当量)と合わせ、攪拌してスラリーを形成した。混合物の温度を28以下に維持しながら、スラリーに塩化オキサリル(1.1当量)をゆっくり満たした。混合物を19~25で攪拌し、酸塩化物への変換をHPLCによって監視した。

【0059】

別個の容器において、塩化アルミニウム(1.3当量)をトルエン(1.85体積)と合わせた。混合物を攪拌してスラリーを形成した。スラリーを0~5に冷却し、その

50

後、温度を 28 以下に維持しながら 1, 3 - ジメトキシベンゼン (1.3 当量) をゆっくり添加した。1, 3 - ジメトキシベンゼンの添加後、混合物の内容物を 0 ~ 5 に調整した。

【0060】

酸塩化物の形成が完了すると、温度を 28 以下に維持しながら、それを塩化アルミニウムと 1, 3 - ジメトキシベンゼンとの混合物に添加した。添加の完了後、混合物を 19 ~ 25 に温め、完全な変換が HPLC によって観測されるまで攪拌した。次に、混合物を冷水 (5 体積、5 ~ 10 における) にゆっくり移すことによって、反応をクエンチし、一方で、クエンチした混合物の温度を 28 以下に維持した。有機相を分離し、10% ブライン溶液 (4 体積) で洗浄し、次に、水性塩化ナトリウム - 水酸化アンモニウム混合物 (4 体積の水、0.5 体積の塩化ナトリウム、および 0.22 体積の 28% 水酸化アンモニウム) で洗浄した。有機相を分離し、減圧蒸留によって濃縮した。減圧下で共蒸発によって、溶媒を 2 - プロパノールに交換した。ヘプタン (4.39 体積) をスラリー混合物に満たし、0 ~ 6 に冷却した。固体を濾過によって収集し、湿潤ケーキを 2 - プロパノールとヘプタンとの混合物で洗浄した。湿潤固体を 40 以下にて減圧下で乾燥させて、約 70% の化合物 4 をオフホワイトから薄い茶色の固体として得た。

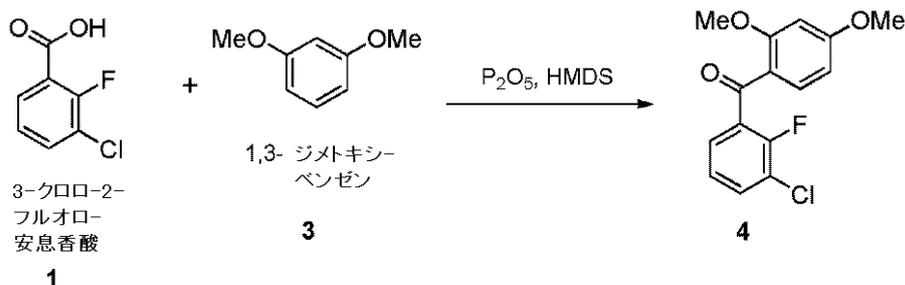
【数 1】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.15 (td, 1H, J = 8, 1 Hz), 6.57 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 2Hz), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

実施例 2 : (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジメトキシフェニル) メタノン (4) の調製。

【化 5 3】



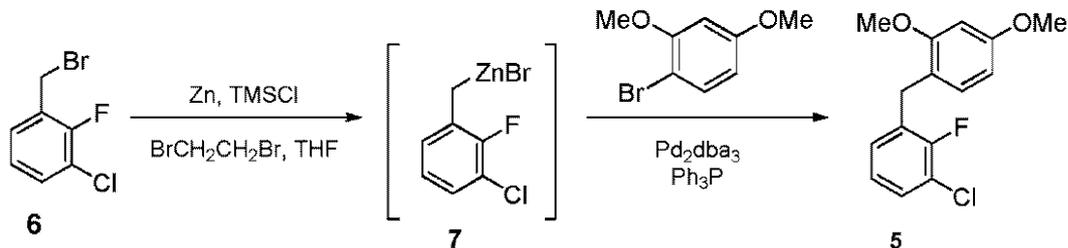
【0061】

クロロベンゼン (8 体積) と五酸化リン (3.3 当量) とを混合して、スラリー混合物を周囲温度で形成した。HMDS (2.7 当量) を、1 回で添加し、その後、すすぐために、さらなるクロロベンゼン (2 体積) を添加した。得られた混合物を 80 に温め、同じ温度で 1 時間攪拌した。次に、3 - クロロ - 2 - フルオロ安息香酸 (1.0 当量) と、1, 3 - ジメトキシベンゼン (1.05 当量) と、クロロベンゼン (300 mL) とを別個のフラスコ中で混合した。得られたスラリーを 110 ~ 120 に加熱し、透明な溶液を得た。バッチ温度を同じ範囲に保持しながら、上で調製した PPSE 溶液 (CFBA に対して 2.5 当量) を滴下漏斗を介して 30 分にわたって添加した。全ての PPSE を添加すると、反応混合物を 120 で 16 時間加熱した。反応が完了すると、バッチを室温に冷却し、攪拌しながら iBuOH (4 体積) およびヘプタン (4 体積) で希釈した。水 (4 体積) を攪拌しながら添加し、バッチの色が濃い紫色から濃いオレンジ色に徐々に変化した。層を分離し、底部層を除去した。上部有機層を、10% Na₄EDTA 水性溶液および水で連続して洗浄した。有機層を約 2 体積まで濃縮し、iBuOH でフラッシュして、クロロベンゼンのほとんどを除去した。濃縮した粗生成物溶液を室温で攪拌し、播種した。さらなる iBuOH を 30 分間にわたって添加し、得られたスラリーを室温で一晩攪拌した。スラリーにヘプタンを 1 時間にわたって添加し、スラリーを室温で 2 時間攪拌し、次に、0 ~ 5 で 1 時間攪拌した。スラリーを濾過し、フラスコ中の残留固体を

冷母液ですすいだ。湿潤ケーキを冷10/90 (iBuOH/ヘプタン)で洗浄し、その後、冷ヘプタンで洗浄し、減圧下で乾燥させた。化合物4を、実施例1の化合物4に合致した¹H NMR特徴付けデータを有する単離したベージュ色の固体として約60%で得た。

実施例3：1-クロロ-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロベンゼン(5)の調製。

【化54】



10

【0062】

THF(5体積)および亜鉛末(2.4当量)を窒素下で丸底フラスコに満たした。スラリーを60に加熱し、15分間保持した。1,2-ジブromoエタン(0.2当量)を添加し、混合物を60で30分間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、その後、0.4当量のクロロトリメチルシランを添加した。THF中に溶解させた3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミド(2.0当量)を2時間にわたって0で添加した。攪拌を止め、混合物を一晩静置させて、THF中の溶液として7を得た。次に、0.16当量のPd₂dba₃および0.35当量のトリフェニルホスフィンをアルゴン下で別個のフラスコに満たした。THF(10体積)および1-ブromo-2,4-ジメトキシベンゼンを添加し、その後、上で調製した化合物7の溶液を添加した。混合物を65に加熱し、一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、水性NH₄OHでクエンチした。有機相をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物5を得た：

20

【数2】

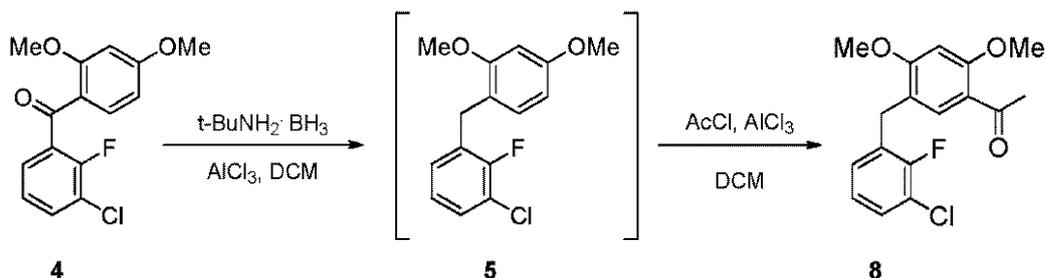
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (td, 1H, J = 7, 2 Hz), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.40 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 3.80 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

30

実施例4：1-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-2,4-ジメトキシフェニル]-エタノン(8)の調製。

【化55】



40

【0063】

化合物4(1当量)をジクロロメタン(1.89体積)と合わせ、攪拌して溶液を形成した。別個の容器中に、塩化アルミニウム(1.02当量)とジクロロメタン(4.91体積)とを合わせて、スラリーを形成した。塩化アルミニウム混合物を-13~-7に冷却し、その後、混合物温度を-7以下に維持しながらボランtert-ブチルアミン複合体(1.12当量)を添加した。塩化アルミニウム混合物を同じ温度で1時間以上攪拌した。温度を-13~-7に維持しながら、化合物4溶液を塩化アルミニウム混

50

化合物にゆっくり移した。混合物を同じ温度で約1時間攪拌した後、17 ~ 23 に温めた。還元の進行をHPLCによって監視した。還元が完了すると、反応混合物を0 ~ 5 に冷却し、次に、冷希釈水性HClでクエンチした。混合物を攪拌して二相混合物を形成し、相を分離した。有機相を希釈水性HCl（5体積の水、および0.06体積の37% HCl）で洗浄した。相を分離した後、有機相を濃縮して、DCM中の溶液として化合物5を得た。

【0064】

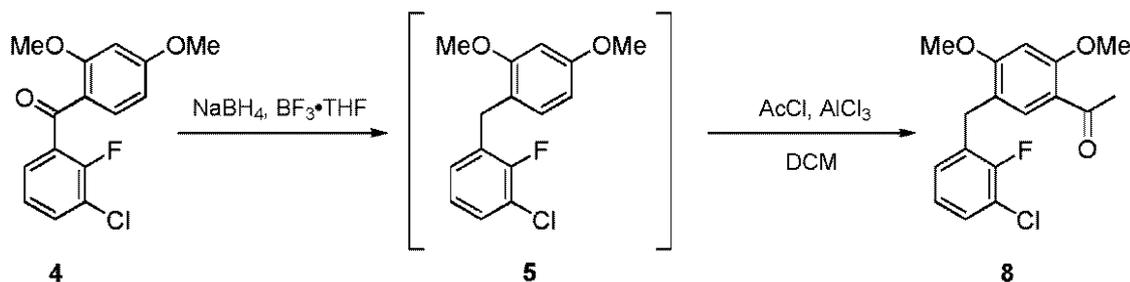
化合物5 DCM溶液を清潔な反応器に移し、-13 ~ -7 に冷却した。温度を-7 以下に維持しながら、ジクロロメタン（6体積）を満たし、その後、塩化アルミニウム（1.03当量）を満たした。温度を-10 以下に維持しながら、塩化アセチル（1.12当量）を混合物にゆっくり満たした。反応混合物を-13 ~ -7 で攪拌し、アシル化反応の進行をHPLCによって監視した。アシル化の完了後、温度を25 以下に維持しながら、反応混合物を5体積の冷（2 ~ 8 ）水に移した。クエンチした混合物を19 ~ 25 に温め、二相混合物が形成されるまで攪拌した。有機相を分離し、水（3体積）で洗浄した。有機相を分離し、減圧蒸留によって濃縮した。減圧下で共蒸発によって、溶媒を2-プロパノールに交換した。形成されたスラリーを2-プロパノール（1体積）で希釈し、次に、還流まで加熱して、溶液を形成した。ヘプタン（2.9体積）を熱い溶液にゆっくり満たし、0 ~ 5 に冷却してスラリーを形成した。生成物を濾過によって単離した。湿潤ケーキを2-プロパノールとヘプタンとの混合物で洗浄し、40 以下で乾燥させて、約75%の化合物8をオフホワイトから薄いピンク色の固体として得た。

【数3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.18 (td, 1H, $J = 7$ Hz, 2 Hz), 6.88-6.98 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.89-3.92 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

実施例5：1-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-2,4-ジメトキシフェニル]-エタノン(8)の調製。

【化56】



【0065】

水素化ホウ素ナトリウム（0.81当量）をテトラヒドロフラン（4.5体積）と合わせて、スラリーを形成した。化合物4（1当量）をスラリーに添加し、混合物を約0 に冷却した。温度を3 以下に維持しながら、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン複合体（1.80当量）をゆっくり満たした。添加の完了後、HPLCによって還元の進行を監視しながら、混合物を約28 に温めた。還元反応が完了し、混合物を約0 に冷却した後、次に、反応混合物の温度を10 以下に維持しながら、アセトン（0.32体積、1.27当量）をゆっくり添加することによって、反応をクエンチした。混合物をその温度において少しの間攪拌し、その後、反応混合物の温度を10 以下に維持しながら、5%水酸化ナトリウム溶液（2.89体積）をゆっくり添加した。混合物を約22 に温め、短い期間攪拌した。次に、混合物を減圧蒸留によって濃縮し、その後、残留物を酢酸エチルで希釈した。二相混合物を少しの間攪拌し、相を分離した。有機相を10%塩化ナトリウム水性溶液（3体積）で洗浄し、乾燥するまで減圧蒸留によって濃縮した。残留物を酢酸エチルで共蒸発させ、その後、ジクロロメタンで共蒸発させて、化合物5をジクロロメタ

ンストック溶液として提供した。

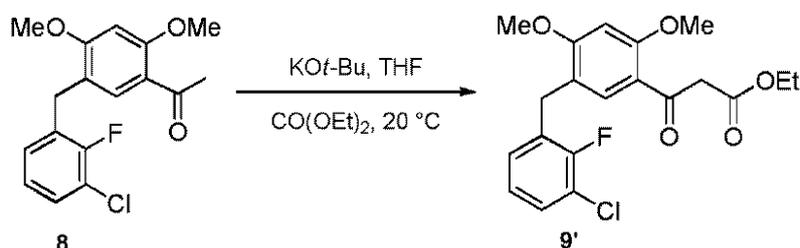
【0066】

化合物5DCM溶液を清潔な反応器に移し、 $-13 \sim -7$ に冷却した。温度を -7 以下に維持しながら、ジクロロメタン(3体積)を満たし、次に、塩化アルミニウム(1.03当量)をこの溶液に添加した。温度を -10 以下に維持しながら、塩化アセチル(1.12当量)を混合物にゆっくり満たした。反応混合物を $-13 \sim -7$ で攪拌し、アシル化反応の進行をHPLCによって監視した。アシル化の完了後、温度を 25 以下に維持しながら、反応混合物を5体積の冷($2 \sim 8$)水に移した。クエンチした混合物を $19 \sim 25$ に温め、二相混合物が形成されるまで攪拌した。有機相を分離し、水(3体積)で洗浄した。有機相を分離し、減圧蒸留によって濃縮した。減圧下で共蒸発によって、溶媒を2-プロパノールに交換した。形成されたスラリーを2-プロパノール(1体積)で希釈し、次に、還流まで加熱して、溶液を形成した。ヘプタン(2.92体積)を熱い溶液にゆっくり満たし、 $0 \sim 5$ に冷却してスラリーを形成した。生成物を濾過によって単離した。湿潤ケーキを2-プロパノールとヘプタンとの混合物で洗浄し、 40 以下で乾燥させて、約85%の化合物8をオフホワイトから薄いピンク色の固体として得た。

10

実施例6：エチル3-(5-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート(9')の調製。

【化57】



20

【0067】

化合物8(1当量)を十分に不活性化された反応器に満たし、その後、THF(7.2体積)およびカリウムt-ブトキシド(2.0当量)を満たした。得られたスラリーを完全に脱ガスした。別個の十分に不活性化された反応器において、炭酸ジエチル(4当量)を脱ガスし、不活性雰囲気下で温度を $19 \sim 25$ に維持しながら、化合物8の混合物にゆっくり添加した。完了したことがHPLCによって決定されるまで、反応混合物を $19 \sim 25$ で攪拌した。混合物を約 8 に冷却し、その後、温度を 22 以下に維持しながら37%濃塩酸(0.43体積)でクエンチした。水を混合物に添加し、完全に攪拌した。相を分離し、有機相を10wt%水性塩化ナトリウムで洗浄した。相を分離し、有機相を減圧蒸留によって濃縮した。溶媒を減圧蒸留によって変性エタノールに交換した。エタノールおよび水を添加し、混合物を温めて溶液を形成した。溶液を周囲温度まで徐々に冷却し、次に、 $0 \sim 6$ にさらに冷却した。濾過前に、スラリーを3時間以上同じ温度で寝かせた。湿潤ケーキをエタノールと水との混合物で洗浄した後、 40 以下で乾燥させて、約85%の化合物9'を固体として得た。

30

40

【数4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H), 7.21 (td, 1H, $J = 7, 2$ Hz), 6.89-6.98 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.18 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3.89-3.93 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 1.24 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

【0068】

全ての刊行物、特許、および特許文書は、あたかも個々に参考として援用されるかのごとく、本明細書中で参考として援用される。本発明は、様々な具体的な実施形態および好ましい実施形態、ならびに技術を参照して記載されてきた。しかし、多くのバリエーションおよび改変が、本発明の趣旨および範囲内にあるままで、なされ得ることが理解される

50

べきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 229/34	(2006.01)	C 0 7 C 229/34	
C 0 7 D 215/56	(2006.01)	C 0 7 D 215/56	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	

- (72)発明者 サイオン, ドミニカ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 トマシ, キャリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウィットコム, マーク チャールズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ダウディー, エリック ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フー, ウェンイー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マクラウド, パトリシア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2010-539101(JP,A)
特表2003-514812(JP,A)
SATO, Motohide et al., Novel HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from Quinolone Antibiotics, Journal of Medicinal Chemistry, 2006年, 49(5), 1506-1508
SORBERA, L. A.; Serradell, N., GS-9137: anti-HIV agent HIV integrase inhibitor, Drugs of the Future, 2006年, 31(4), 310-313
De PAULIS, Tomas et al., Potential neuroleptic agents. 4. Chemistry, behavioral pharmacology, and inhibition of [3H]spiperone binding of 3,5-disubstituted N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-6-methoxysalicylamides, Journal of Medicinal Chemistry, 1986年, 29(1), 61-69
インド特許出願第3042MUM2012号明細書

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)