

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5363307号
(P5363307)

(45) 発行日 平成25年12月11日 (2013.12.11)

(24) 登録日 平成25年9月13日 (2013.9.13)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006.01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 A

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

請求項の数 14 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2009-502556 (P2009-502556)
 (86) (22) 出願日 平成20年2月29日 (2008.2.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/053617
 (87) 国際公開番号 W02008/108291
 (87) 国際公開日 平成20年9月12日 (2008.9.12)
 審査請求日 平成23年2月25日 (2011.2.25)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-53093 (P2007-53093)
 (32) 優先日 平成19年3月2日 (2007.3.2)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (73) 特許権者 000000206
 宇部興産株式会社
 山口県宇部市大字小串1978番地の96
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100115750
 弁理士 矢口 敏昭
 (72) 発明者 宮田 博之
 山口県宇部市大字小串1978番地の5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内

最終頁に続く

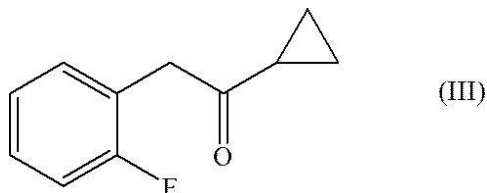
(54) 【発明の名称】 高純度のプラスグレル塩酸塩の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(工程 i) 式

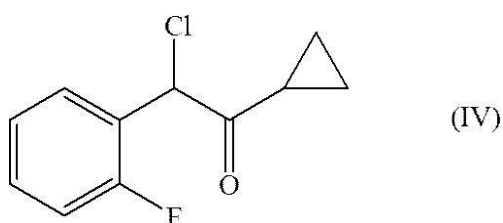
【化1】



で表される化合物を、溶媒中、塩素化剤を滴下若しくは添加することにより塩素化し、

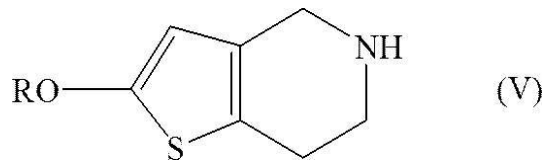
(工程 i i) 得られた式

【化2】



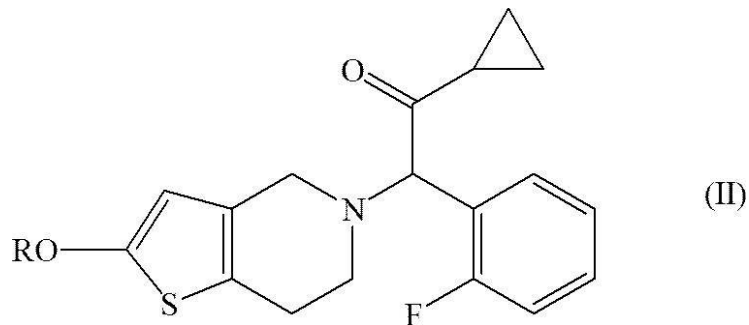
で表される化合物を、溶媒中、塩基存在下、一般式

【化 3】



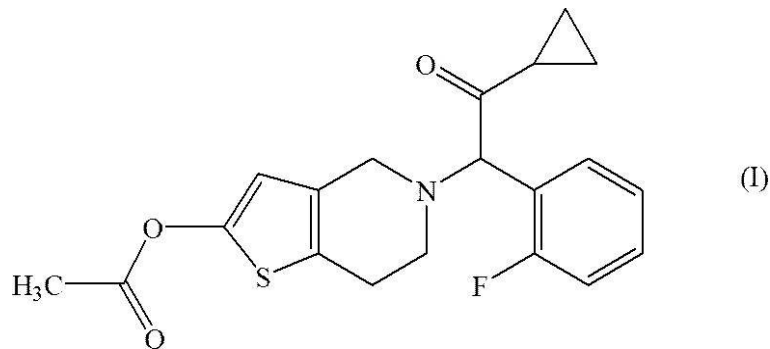
[式中、R は水酸基の保護基を示す。]
で表される化合物又はその塩と反応させ、
(工程 i i i) 得られた一般式

【化 4】



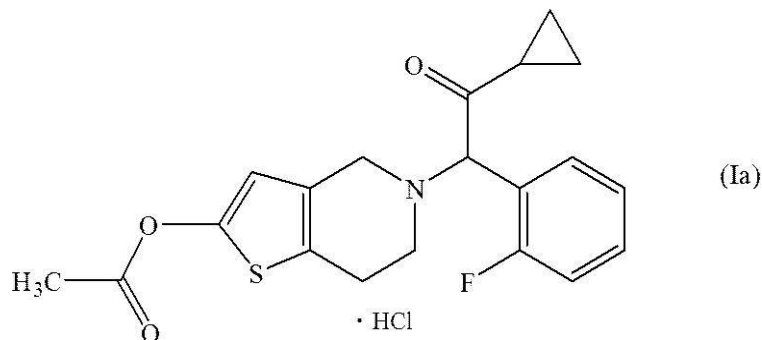
[式中、R は前記と同意義を示す。]
で表される化合物に、溶媒中、塩基及びアシル化触媒存在下、アセチル化剤を反応させる
ことによりアセチル化し、
(工程 i v) 得られた式

【化 5】



で表される化合物に、溶媒中、塩酸を滴下若しくは添加することにより式

【化 6】



で表されるプラスグレル塩酸塩を製造する方法において、

工程 i における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度が - 2 0 乃至 5 であり

10

20

30

40

50

、塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度が - 2 0 乃至 5 であることを特徴とする、プラスグレル塩酸塩の製造方法。

【請求項 2】

工程 i における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度が - 1 0 乃至 5 であり、塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度が - 1 0 乃至 5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

工程 i における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度が - 5 乃至 5 であり、塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度が - 5 乃至 5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

10

【請求項 4】

工程 i における反応終了後の後処理のときの温度が - 2 0 乃至 1 5 であることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 5】

工程 i における反応終了後の後処理のときの温度が - 1 0 乃至 1 5 であることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 6】

工程 i における反応終了後の後処理のときの温度が 0 乃至 1 5 であることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

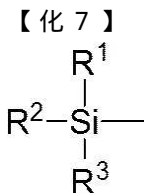
【請求項 7】

塩素化剤が塩素ガスである、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

20

【請求項 8】

R が、一般式



[式中、R¹、R²及び R³は、独立して、炭素数 1 乃至 1 0 のアルキル基又はアリール基を示す。]

30

で表される基である、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 9】

R¹、R²及び R³が、独立して、炭素数 1 乃至 5 のアルキル基又はフェニル基である請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 1 0】

R が、t e r t - ブチルジメチルシリル基である、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 1 1】

工程 i i において、得られた一般式 (I I) で表される化合物をエーテル類又はニトリル類より再結晶することを特徴とする、請求項 1 乃至 1 0 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

40

【請求項 1 2】

工程 i i において、得られた一般式 (I I) で表される化合物をアセトニトリルより再結晶することを特徴とする、請求項 1 乃至 1 0 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 1 3】

アセチル化剤が無水酢酸である、請求項 1 乃至 1 2 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 1 4】

工程 i i i において、得られた式 (I) で表される化合物を精製せずに、次の工程 i v に使用することを特徴とする、請求項 1 乃至 1 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、高純度のプラスグレル塩酸塩の製造方法に関する。

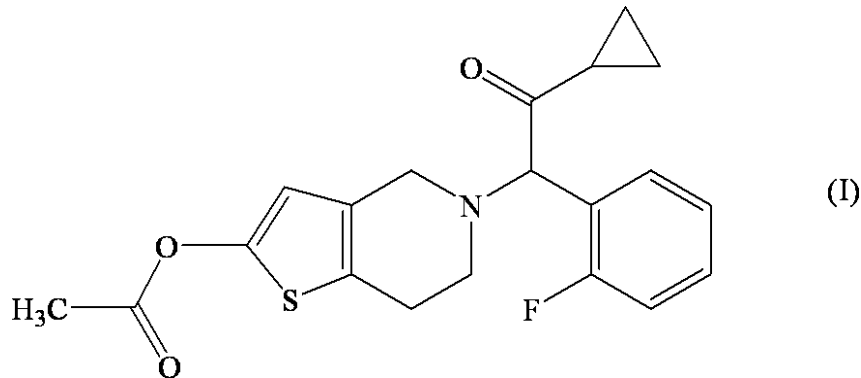
【背景技術】

【0002】

下記式

【0003】

【化1】



10

【0004】

を有する化合物はプラスグレルとして公知であり、プラスグレル及びその薬理上許容される塩は、血小板凝集抑制作用を有することが知られており、医薬（特に、抗血栓剤又は抗塞栓剤）の有効成分として有用である（特許文献1又は2）。しかし、プラスグレル又はその薬理上許容される塩を医薬として使用するためには、プラスグレル又はその薬理上許容される塩を高濃度で製造する技術が必要であった。

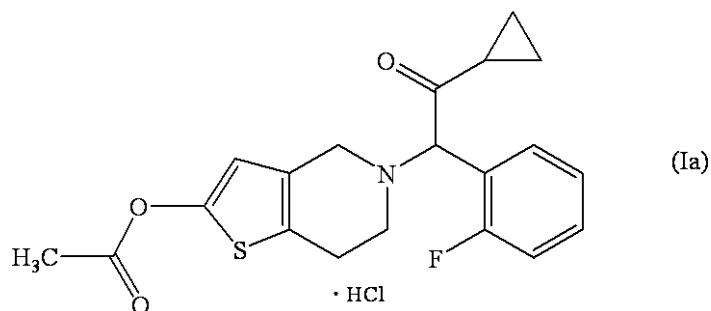
20

【0005】

下記式

【0006】

【化2】



30

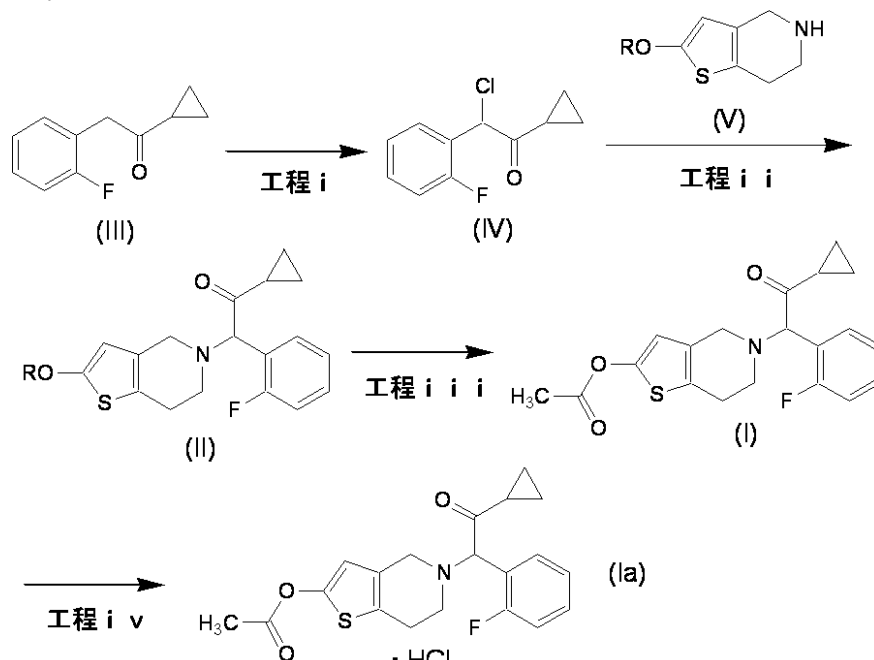
【0007】

で表されるプラスグレル塩酸塩は下記の製造方法にて製造できる。特許文献3には工程 i 乃至 i i i が開示されており、特許文献2には工程 i v が開示されている。しかしながら、副生成物 C A T P については、いずれの公報にも記載されていない。

40

【0008】

【化 3】



10

【 0 0 0 9 】

[式中、R は水酸基の保護基を示す。]

20

【特許文献 1】特開平 6 - 4 1 1 3 9 号公報

【特許文献 2】特開 2 0 0 2 - 1 4 5 8 8 3 号公報

【特許文献 3】国際公開番号 W O 9 6 / 1 1 2 0 3 号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

しかしながら、本発明者らは、上記の製造方法でプラスグレル塩酸塩を大量に製造すると、従来知られていなかった副生成物 C A T P が最終製品に混入することを見出した。

【 0 0 1 1 】

本発明の課題は、C A T P のような副生成物の含量を低減し、高純度のプラスグレル塩酸塩の製造方法を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明者らは、副生成物 C A T P 等の不純物含量を低減した高純度のプラスグレル塩酸塩の製造方法について鋭意研究を重ねた結果、前記製造方法のうち工程 i の塩素化工程における反応温度を制御することにより、最終目的物であるプラスグレル塩酸塩における副生成物 C A T P の含量を低減させることができることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 1 3 】

工程 i の塩素化工程の反応条件については、国際公開番号 W O 9 6 / 1 1 2 0 3 号パンフレットの参考例 1 2 - 1 及び 1 2 - 2 には、「液温が 5 以上にならないように保ちながら」、塩素化剤を「滴下し、徐々に室温 (2 0) まで液温を上昇させた後、1 . 5 時間攪拌して反応させた。」と記載されている。すなわち、従来は、塩素化剤を滴下又は添加した後の反応温度は室温以上が好ましいと考えられていた。これに対し、本発明は、塩素化剤を滴下又は添加するときの温度のみならず、塩素化剤を滴下又は添加した後の反応温度についても低温に制御することにより、最終目的物であるプラスグレル塩酸塩中の副生成物 C A T P の含量低減を可能とした。

40

【 0 0 1 4 】

本発明は、前記製造工程 i 乃至 i v のうち工程 i の反応温度を制御することを特徴とするプラスグレル塩酸塩の製造方法、当該製造方法により得られる高純度のプラスグレル塩酸塩、高純度のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する医薬組成物 (特に、血栓又

50

は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬)、前記医薬組成物を製造するための高純度のプラスグレル塩酸塩の使用、高純度のプラスグレル塩酸塩の薬理学的に有効な量を含む前記医薬組成物を温血動物(特に、ヒト)に投与する疾病(特に、血栓症又は塞栓症)の予防又は治療方法を提供する。

【0015】

本発明は、

(1) (工程 i) 化合物(III)を、溶媒中、塩素化剤を滴下若しくは添加することにより塩素化し、

(工程 ii) 得られた化合物(IV)を、溶媒中、塩基存在下、化合物(V)又はその塩と反応させ、

(工程 iii) 得られた化合物(II)に、溶媒中、塩基及びアシル化触媒存在下、アセチル化剤を反応させることによりアセチル化し、

(工程 iv) 得られた化合物(I)に、溶媒中、塩酸を添加することによりプラスグレル塩酸塩を製造する方法において、

工程 i における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度が - 20 乃至 5 であり、塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度が - 20 乃至 5 であることを特徴とする、プラスグレル塩酸塩の製造方法、

(2) 工程 i における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度が - 10 乃至 5 であり、塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度が - 10 乃至 5 であることを特徴とする(1)に記載の製造方法、

(3) 工程 i における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度が - 5 乃至 5 であり、塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度が - 5 乃至 5 であることを特徴とする(1)に記載の製造方法、

(4) 工程 i における反応終了後の後処理の温度が - 20 乃至 15 であることを特徴とする、(1)乃至(3)のいずれか1項に記載の製造方法、

(5) 工程 i における反応終了後の後処理の温度が - 10 乃至 15 であることを特徴とする(1)乃至(3)のいずれか1項に記載の製造方法、

(6) 工程 i における反応終了後の後処理の温度が 0 乃至 15 であることを特徴とする(1)乃至(3)のいずれか1項に記載の製造方法、

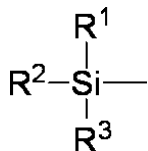
(7) 塩素化剤が塩素ガスである、(1)乃至(6)のいずれか1項に記載の製造方法。

【0016】

(8) R が、一般式

【0017】

【化4】



【0018】

[式中、R¹、R²及びR³は、独立して、炭素数1乃至10のアルキル基又はアリール基を示す。]

で表される基である(1)乃至(7)のいずれか1項に記載の製造方法、

(9) R¹、R²及びR³が、独立して、炭素数1乃至5のアルキル基又はフェニル基である(8)に記載の製造方法、

(10) R が、tert-ブチルジメチルシリル基である(1)乃至(7)のいずれか1項に記載の製造方法、

(11) 工程 ii において、得られた化合物(II)をエーテル類又はニトリル類より再結晶することを特徴とする(1)乃至(10)のいずれか1項に記載の製造方法、

(12) 工程 ii において、得られた化合物(II)をアセトニトリルより再結晶す

10

20

30

40

50

ることを特徴とする(1)乃至(10)のいずれか1項に記載の製造方法、

(13) アセチル化剤が無水酢酸である、(1)乃至(12)のいずれか1項に記載の製造方法、

(14) 工程iiiにおいて、得られた化合物(I)を精製せずに、次の工程ivに使用することを特徴とする(1)乃至(13)のいずれか1項に記載の製造方法、

(15) (1)乃至(14)に記載の製造方法で製造された、0.3%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(16) (1)乃至(14)に記載の製造方法で製造された、0.1%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(17) (1)乃至(14)に記載の製造方法で製造された、0.04%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(18) (1)乃至(14)に記載の製造方法で製造された、0.03%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(19) (1)乃至(14)に記載の製造方法で製造された、0.02%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(20) 0.3%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(21) 0.1%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、

(22) 0.04%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩

、

(23) 0.03%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩

、

(24) 0.02%以下のCATPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩

、

(25) (15)乃至(24)に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する医薬組成物、

(26) (15)乃至(24)に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬、

(27) (15)乃至(24)に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬である。

【0019】

本発明において、「水酸基の保護基」は、反応の際に安定して水酸基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、「ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル若しくはヘナイコサノイルのようなアルカノイル基」、「スクシノイル、グルタロイル若しくはアジポイルのようなカルボキシ基で置換されたアルキルカルボニル基」、「クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル若しくはトリフルオロアセチルのようなハロゲン原子で置換されたアルキルカルボニル基」、「シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル若しくはシクロオクチルカルボニルのような飽和環状炭化水素-カルボニル基」、「メトキシアセチルのような低級アルコキシ基で置換されたアルキルカルボニル基」、又は、「(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基」等の脂肪族アシル基；「ベンゾイル、-ナフトイル、-ナフトイル、ピリドイル、チエノイル若しくはフロイルのようなアリールカルボニル基」、「2-プロモベンゾイル若しくは4-

10

20

30

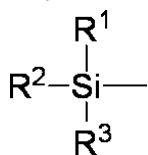
40

50

クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基」、「2, 4, 6 - トリメチルベンゾイル、4 - トルオイルのような低級アルキル基で置換されたアリールカルボニル基」、「4 - アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基」、「2 - カルボキシベンゾイル、3 - カルボキシベンゾイル若しくは4 - カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ基で置換されたアリールカルボニル基」、「4 - ニトロベンゾイル、2 - ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2 - (メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニルで置換されたアリールカルボニル基」又は、「4 - フェニルベンゾイルのようなアリールで置換されたアリールカルボニル基」等の芳香族アシル基；「(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル若しくは(5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基」等のカルボニルオキシアルキル基；コハク酸のハーフエステル塩残基；燐酸エステル塩残基；アミノ酸等のエステル形成残基；カルバモイル基；1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのようなカルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基；或いは、「トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリプロピルシリル、トリイソプロピルシリル、tert - ブチルジメチルシリル若しくはtert - ブチルジフェニルシリルのようなシリル基」等であり得る。これらのうち好適には、シリル基であり、より好適には、一般式

【0020】

【化5】



【0021】

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、炭素数1乃至10のアルキル基又はアリール基を示し、好適には、独立して、炭素数1乃至5のアルキル基又はフェニル基である。]で表される基であり、更により好適には、tert - ブチルジメチルシリル基である。

【0022】

本発明において、「炭素数1乃至10のアルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（各異性体を含む）、ペンチル基（各異性体を含む）、ヘキシル基（各異性体を含む）、ヘプチル基（各異性体を含む）、オクチル基（各異性体を含む）、ノニル基（各異性体を含む）若しくはデシル基（各異性体を含む）のような、炭素数1乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適には、炭素数1乃至5のアルキル基であり、より好適には、メチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）又はブチル基（各異性体を含む）であり、更により好適には、メチル基又はtert - ブチル基である。

【0023】

本発明において、「アリール基」は、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基又はフェナントリル基であり、好適には、炭素数6乃至8のアリール基であり、より好適には、フェニル基である。

【0024】

本発明の化合物は分子内に不斉炭素を有している場合があり、それに基づく光学異性体（ジアステレオマーを含む）が存在する場合があるが、これらの各異性体も本発明の化合物に含まれる。

【0025】

本発明において、化合物(V)の塩としては、例えば、塩酸若しくは硫酸などの鉱酸塩；p - トルエンスルホン酸若しくはメタンスルホン酸などの有機スルホン酸塩；又は、酢酸若しくはプロピオン酸などの有機カルボン酸塩であり得、好適には、鉱酸塩又は有機スルホン酸塩であり、より好適には、塩酸塩又はp - トルエンスルホン酸塩である。

【0026】

10

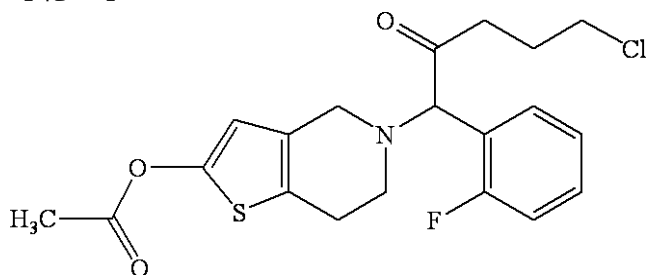
20

30

40

50

本発明において、「CATP」は、式
【0027】
【化6】



【0028】

で表される、2 - アセトキシ - 5 - [5 - クロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシペンチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジンである。本発明における CATP には不斉炭素が存在し、それに基づく光学異性体が存在し得るが、その異性体及びそれらの混合物も本発明における CATP に包含される。

【発明の効果】

【0029】

本発明によれば、副生成物 CATP 等の不純物含量を低減した高純度プラスグレル塩酸塩を提供することが可能となる。特に、本発明により副生成物 CATP を、構造類似の他の副生成物に比べて大いに低減することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】図1は、実施例1で得られたプラスグレル塩酸塩の液体クロマトグラフィーの結果を示す。

【図2】図2は、実施例2で得られたプラスグレル塩酸塩の液体クロマトグラフィーの結果を示す。

【図3】図3は、参考例1で得られたプラスグレル塩酸塩の液体クロマトグラフィーの結果を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

本発明の工程 i に使用する出発原料である化合物 (I I I) は、国際公開番号 W O 9 6 / 1 1 2 0 3 号パンフレットに記載の方法により製造することができる。

【0032】

本発明の工程 i i に使用する出発原料である化合物 (V) は、例えば、国際公開番号 W O 9 6 / 1 1 2 0 3 号パンフレット等に記載の方法により製造することができる。

【0033】

本発明を実施して高純度のプラスグレル塩酸塩を製造する方法は下記の通りである。

【0034】

(工程 i)

本工程は、化合物 (I I I) に、溶媒中、塩素化剤を滴下若しくは添加することにより塩素化し、化合物 (I V) を製造する工程である。

【0035】

本工程に使用される塩素化剤は、例えば、塩素ガス又は塩化スルフルルであり得、好適には、塩素ガスである。

【0036】

本工程に使用される溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくはジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジクロロメタン若しくは 1 , 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル若しくはベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒；又は、ジメチルホ

10

20

30

40

50

ルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルイミダゾリドンなどのアミド系溶媒であり得、好適には、ハロゲン系溶媒であり、より好適には、ジクロロメタンである。

【0037】

本工程に使用される塩素化剤の量は、化合物(III) 1モルに対して、通常、0.5乃至3モルであり、好適には、0.8乃至2モルであり、より好適には、0.9乃至1.5モルである。

【0038】

本工程において塩素化剤を滴下若しくは添加するときの反応液の温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-20乃至5であり、好適には、-10乃至5であり、より好適には-5乃至5である。

10

【0039】

本工程において塩素化剤を滴下若しくは添加する時間は、塩素化剤の種類や量により変わり得るが、通常、30分間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間であり、より好適には、1時間乃至6時間である。

【0040】

本工程において塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-20乃至5であり、好適には、-10乃至5であり、より好適には-5乃至5である。

【0041】

本工程において塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応時間は、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常、30分間乃至12時間であり、好適には、1時間乃至6時間であり、より好適には、1時間乃至3時間である。

20

【0042】

本工程の反応終了後、有機合成化学の分野で通常行われる手法により、化合物(IV)を単離することができる。単離せず、反応液をそのまま次の工程iiに使用することもできる。

【0043】

本工程において反応終了後の後処理のときの温度は、通常、-20乃至15であり、好適には、-10乃至15であり、より好適には0乃至15である。

【0044】

30

(工程ii)

本工程は、化合物(IV)を、溶媒中、塩基存在下、化合物(V)又はその塩と反応させることにより、化合物(II)を製造する工程である。

【0045】

本工程における化合物(IV)の量は、化合物(V) 1モルに対して、通常、0.5乃至3モルであり、好適には、0.8乃至2モルであり、より好適には、0.9乃至1.2モルである。

【0046】

本工程に使用される溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくはジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジクロロメタン若しくは1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル若しくはベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒；又は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルイミダゾリドンなどのアミド系溶媒であり得、好適には、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、ニトリル系溶媒又はアミド系溶媒であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドである。

40

【0047】

本工程に使用される塩基は、特に限定はないが、好適には、トリエチルアミン、トリブチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルモノアミン類；又は

50

、ジアザピシクロオクタン、ジアザピシクロウンデセン若しくはテトラメチルエチルジアミンなどのトリアルキルジアミン類のような三級アミン類であり、更に好適には、トリアルキルモノアミン類であり、より好適には、トリエチルアミン、トリブチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンである。

【 0 0 4 8 】

本工程に使用される塩基の量は、化合物 (V) 1 モルに対して、通常、 0 . 5 乃至 3 モルであり、好適には、 0 . 5 乃至 2 モルであり、より好適には、 0 . 7 乃至 1 . 5 モルである。

【 0 0 4 9 】

本工程においては、反応系内にアンモニウム塩や四級アンモニウム塩等を存在させることにより、反応促進作用が期待される。

10

【 0 0 5 0 】

このような反応促進添加剤としては、例えば、テトラメチルアンモニウムクロライド、テトラメチルアンモニウムブロマイド、テトラエチルアンモニウムクロライド、テトラエチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルアンモニウムクロライド若しくはテトラブチルアンモニウムブロマイドのような炭素数 1 乃至 2 0 のアルキル基をもつテトラアルキルアンモニウムハライド、又は、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド若しくはトリエチルベンジルアンモニウムクロライドのような炭素数 1 乃至 2 0 のアルキル基をもつトリアルキルモノベンジルアンモニウムハライドなどの四級アンモニウム塩；臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム若しくは臭化セシウムなどのアルカリ金属臭化物；或いは、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム若しくはヨウ化セシウムなどのアルカリ金属ヨウ化物であり得、好適には、テトラエチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルアンモニウムブロマイド又はヨウ化ナトリウムである。

20

【 0 0 5 1 】

本工程に使用される反応促進添加剤の量は、四級アンモニウム塩の場合は、化合物 (V I) 1 モルに対して、通常、 0 . 0 1 乃至 5 モルであり、好適には、 0 . 1 乃至 2 モルであり、アルカリ金属臭化物又はアルカリ金属ヨウ化物の場合は、化合物 (V I) 1 モルに対して、通常、 0 . 0 0 1 乃至 0 . 6 モルであり、好適には、 0 . 0 1 乃至 0 . 5 モルである。

【 0 0 5 2 】

本工程の反応温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、 - 2 0 乃至 1 0 0 であり、好適には、 - 1 0 乃至 7 0 であり、より好適には 0 乃至 6 0 である。

30

【 0 0 5 3 】

本工程の反応時間は、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常、 3 0 分間乃至 2 4 時間であり、好適には、 1 時間乃至 1 2 時間であり、より好適には、 1 時間乃至 1 0 時間である。

【 0 0 5 4 】

本工程の反応終了後、有機合成化学の分野で通常行われる手法により、化合物 (I I) を単離することができる。単離せず、反応液をそのまま次の工程 i i i に使用することもできるが、好適には、再結晶により化合物 (I I) を単離精製することが好ましい。これにより、本発明の最終生成物であるプラスグレル塩酸塩における副生成物 C A T P 含量がより低下し、より高純度のプラスグレル塩酸塩が得られることが期待できる。

40

【 0 0 5 5 】

化合物 (I I) の再結晶に用いられる溶媒は、化合物 (I I) をある程度溶解し化合物 (I I) と反応しないものであれば特に限定はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくはジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジクロロメタン若しくは 1 , 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル若しくはベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒；又は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルイミダゾリドンなどのアミド系溶媒であり得、好適には、エーテル系溶媒又はニトリル系

50

溶媒であり、より好適には、アセトニトリルである。

【 0 0 5 6 】

再結晶時の温度は、通常、30 乃至 80 であり、好適には、40 乃至 70 であり、より好適には 40 乃至 60 である。溶解後、溶液を徐々に冷却するが、30 で貧溶媒（好適には、水）を添加し、更に - 5 乃至 10 まで冷却して、1 時間乃至 6 時間攪拌することが好ましい。また、必要に応じて種晶を添加してもよい。

【 0 0 5 7 】

（工程 i i i）

本工程は、化合物（I I）に、溶媒中、塩基及びアシル化触媒存在下、アセチル化剤を反応させることによりアセチル化し、化合物（I）を製造する工程である。

10

【 0 0 5 8 】

本工程に使用されるアシル化触媒は、例えば、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - ジエチルアミノピリジン若しくは 4 - ジプロピルアミノピリジン等の 4 - ジアルキルアミノピリジン類であり得、好適には、4 - ジメチルアミノピリジンである。

【 0 0 5 9 】

本工程に使用されるアシル化触媒の量は、化合物（I I）1 モルに対して、通常、0 . 1 乃至 10 モル%であり、過剰に使用してもよい。

【 0 0 6 0 】

本工程に使用されるアセチル化剤は、例えば、無水酢酸又は塩化アセチルであり得、好適には、無水酢酸である。

20

【 0 0 6 1 】

本工程に使用される無水酢酸の量は、化合物（I I）1 モルに対して、通常、1 乃至 10 モルであり、好適には、1 乃至 5 モルである。

【 0 0 6 2 】

本工程に使用される溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくはジオキサンなどのエーテル系溶媒；ジクロロメタン若しくは 1 , 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル若しくはベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒；又は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルイミダゾリドンなどのアミド系溶媒であり得、好適には、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、ニトリル系溶媒又はアミド系溶媒であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドである。

30

【 0 0 6 3 】

本工程に使用される塩基は、特に限定はないが、好適には、トリエチルアミン、トリブチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルモノアミン類、又は、ジアザビシクロオクタン、ジアザビシクロウンデセン若しくはテトラメチルエチルジアミンなどのトリアルキルジアミン類のような三級アミン類であり得、更に好適には、トリアルキルモノアミン類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

【 0 0 6 4 】

本工程に使用される塩基の量は、化合物（I I）1 モルに対して、通常、1 乃至 10 モルであり、好適には、1 乃至 5 モルである。

40

【 0 0 6 5 】

本工程の反応温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、- 50 乃至 50 であり、好適には、- 30 乃至 30 であり、より好適には - 20 乃至 20 である。

【 0 0 6 6 】

本工程の反応時間は、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常、30 分間乃至 24 時間であり、好適には、1 時間乃至 12 時間であり、より好適には、1 時間乃至 6 時間である。

50

【 0 0 6 7 】

本工程の反応終了後、有機合成化学の分野で通常行われる手法により、化合物（Ⅰ）を単離することができる。単離せず、反応液をそのまま次の工程 i v に使用することもできる。

【 0 0 6 8 】

（工程 i v ）

本工程は、化合物（Ⅰ）に、溶媒中、塩酸を滴下若しくは添加することによりプラスグレル塩酸塩を製造する工程である。

【 0 0 6 9 】

本工程における塩酸の滴下若しくは添加は、一度に又は二乃至数度に分けて滴下若しくは添加することができる。

10

【 0 0 7 0 】

本工程に使用される溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン若しくはリグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくはジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン若しくはジエチルケトンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル若しくは酢酸ブチルのようなエステル類；酢酸若しくはプロピオン酸のようなカルボン酸類；又は、アセトニトリル若しくはプロピオニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、エーテル類、ケトン類、エステル類、カルボン酸類又はニトリル類であり、更に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸又はアセトニトリルであり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸又はアセトンであり、最も好適には、アセトンである。

20

【 0 0 7 1 】

本工程の反応温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 - 2 0 乃至 1 0 0 であり、好適には 0 乃至 7 0 であり、更に好適には、3 0 乃至 6 0 であり、最も好適には、4 0 乃至 5 5 である。

30

【 0 0 7 2 】

本工程の反応時間は、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常 5 分間乃至 1 0 時間であり、好適には 1 0 分間乃至 5 時間である。

【 0 0 7 3 】

本工程における好適な態様は、化合物（Ⅰ）をアセトンに溶解させ、0 乃至 7 0 （好適には、3 5 乃至 6 0 ）で、濃塩酸の必要量（通常、チエノピリジン体に対して、等モル）の半分を 2 分間乃至 1 0 分間かけて滴下し、必要に応じて、種晶を添加し、同温度で、3 0 分間乃至 2 時間反応させ、さらに、濃塩酸の残りの必要量を 3 0 分間乃至 2 時間かけて滴下し、0 乃至 7 0 （好適には、2 5 乃至 5 5 ）で、1 時間乃至 3 時間反応させる方法である。

40

【 0 0 7 4 】

本工程の反応終了後、本発明のプラスグレル塩酸塩は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、析出した結晶を濾取するか、又は、反応終了後、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって、更に精製することができる。

【 0 0 7 5 】

本発明のプラスグレル塩酸塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合があるが、そのような水を含む化合物も本発明のプラスグレル塩酸塩に包含される。更に任意の量の溶媒を含有する溶媒和物も本発明のプラスグレル塩酸塩に包含される。

50

【 0 0 7 6 】

プラスゲレル塩酸塩中の C A T P 含量は、プラスゲレルフリー体中の C A T P 含量に換算して液体クロマトグラフ法の測定による面積百分率 (%) で表される。

【 0 0 7 7 】

本発明における高純度のプラスゲレル塩酸塩中の C A T P 含量は、通常、 0 . 3 % 以下であり、好適には、 0 . 1 % 以下であり、より好適には、 0 . 0 4 % 以下であり、更により好適には、 0 . 0 3 % 以下であり、特に好適には、 0 . 0 2 % 以下である。

【 0 0 7 8 】

プラスゲレル塩酸塩の純度、すなわちプラスゲレル含量は、C A T P 含量と同様に測定することができる。

10

【 0 0 7 9 】

本発明における高純度のプラスゲレル塩酸塩の純度は、通常、 9 5 % 以上であり、好適には、 9 7 % 以上であり、より好適には、 9 9 % 以上である。

【 0 0 8 0 】

本発明で得られた高純度プラスゲレル塩酸塩は、優れた経口吸収性、代謝活性化及び血小板凝集抑制作用を有し、毒性が弱く、更に、優れた保存及び取扱安定性を有するため、医薬〔好適には、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）、更に好適には、血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬（特に治療薬）〕として有用である。また、上記医薬は、好適には、温血動物用であり、更に好適には、ヒト用である。

20

【 0 0 8 1 】

本発明の高純度プラスゲレル塩酸塩を、上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【 0 0 8 2 】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール若しくはソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、澱粉若しくはデキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又は、プルランのような有機系賦形剤；或いは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム若しくはメタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤であり得る。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；ピーズワックス若しくはゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D, L - ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体であり得る。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、又は、前記賦形剤と同様の化合物であり得る。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム若しくは架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された澱粉・セルロース類；又は、上記澱粉誘導体であり得る。）、乳化剤（例えば、ベントナイト若しくはビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム若しくは水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤であり得る。）

30

40

50

、安定剤（例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；又は、ソルビン酸であり得る。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料又は香料等であり得る。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0083】

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限0.1mg（好適には、1mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には、0.1mg）、上限500mg（好適には、250mg）を、成人に対して1日当たり1乃至7回症状に応じて投与することができる。すなわち、体重60kgのヒトに対する1回当たりの使用量は、経口投与の場合には、下限0.0017mg/kg（好適には、0.017mg/kg）、上限17mg/kg（好適には、8.3mg/kg）であり、静脈内投与の場合には、下限0.00017mg/kg（好適には、0.0017mg/kg）、上限8.3mg/kg（好適には、4.2mg/kg）である。

【実施例】

【0084】

以下、本発明を実施例、参考例及び試験例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

【0085】

実施例1

(1) 2-フルオロ- -シクロプロピルカルボニルベンジルクロライド（工程(i)）

シクロプロピル 2-フルオロベンジルケトン100gとジクロロメタン886gとの混合物を氷で冷却しながら、攪拌して混合溶液を得た。得られた混合溶液に、液温を5を超えないように保ちながら、塩素ガス3.98g（0.1当量）を20分間かけて吹き込み、同温度で0.5時間攪拌した。更に、同温度で、塩素ガス39.8g（1当量）を220分間かけて吹き込み、同温度で1時間攪拌して反応させた。

【0086】

反応終了後、得られた反応液に、攪拌しながら、3%チオ硫酸ナトリウム水溶液236gを液温が15を超えないように保ちながら滴下した。滴下後10分間攪拌した後、分液操作を行った。得られた有機層を、予め冷却した8%炭酸水素ナトリウム水溶液589g及び予め冷却した水168gで順次洗浄した後、減圧濃縮を行ってオイル状の標記化合物145g（純分95.4g、収率80%）を得た。これらの操作の間は、液温を0乃至15に保った。

【0087】

(2) 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン（工程(ii)）

5,6,7,7a-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-オン・p-トルエンスルホン酸塩115g、tert-ブチルジメチルクロルシラン60.7g及びジクロロメタン277gの混合物にトリエチルアミン40.7gを加えて25で1時間攪拌して、混合溶液を得た。得られた混合溶液に、(1)で得られた2-フルオロ- -シクロプロピルカルボニルベンジルクロライド78.1g、トリエチルアミン70.8g及びヨウ化ナトリウム1.57gを加えて、45で1時間攪拌し、さらに52で5時間攪拌して反応させた。

【0088】

反応終了後、得られた反応溶液に、KH₂PO₄9.50g及びNa₂HPO₄・12H₂O0.95gに総重量が358gになるよう蒸留水を加えて調製したリン酸緩衝液全

10

20

30

40

50

量を加えた後、分液操作を行い、水層をジクロロメタン 116 g で逆抽出した。得られた有機層を併せ、残渣が 218 mL になるまで減圧濃縮し、476 g のアセトニトリルを加えて、残渣が 517 mL になるまで減圧濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル 238 g を加え、30 で 30 分間攪拌し、次いで水 122 g を加え、0 で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、予め冷却したアセトニトリル 69.0 g で洗浄後、減圧乾燥を行って、標記化合物 131 g を得た。

【0089】

(3) 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン (工程 (i i i))

(2) で得られた 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン 15.0 g、トリエチルアミン 5.10 g、4 - ジメチルアミノピリジン 41.3 mg 及びアセトニトリル 75 g の混合物に、無水酢酸 4.13 g を溶解したアセトニトリル溶液 3.90 g を滴下し、0 で 1 時間攪拌して反応させた。

【0090】

反応終了後、得られた反応溶液に冷水 50.6 g を加え、-15 で 30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、アセトニトリル 15.1 g 及び水 11.9 g の混合液で洗浄後、減圧乾燥を行って、標記化合物 10.8 g を得た。

融点：122 - 124 。

【0091】

(4) 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン塩酸塩 (工程 (i v))

(3) で得られた 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン 8.00 g 及び活性白土 398 mg にアセトン 43 g を加え、32 で攪拌した。反応溶液を濾過し、アセトン 4.41 g で洗浄後、52 で 36 % 濃塩酸 1.12 g を 1 分間かけて滴下し、特開 2002 - 145883 公報に記載の方法で得られた B2 結晶 238 mg を種晶として加え、同温度で 1 時間攪拌した。更に 36 % 濃塩酸 1.07 g を 1 時間かけて滴下し、40 で 2 時間、さらに 30 で 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、アセトン 15.8 g で洗浄した後、減圧下、50 で 5 時間乾燥させ、標記化合物 8.03 g を得た。

融点：194 - 197 。

【0092】

実施例 2

(1) 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン (工程 (i i))

実施例 1 - (2) で得られた再結晶操作をしていない化合物 (I I) 40.0 g に、アセトニトリル 252 g を加えて 50 で 10 分間攪拌した後、30 に冷却した。次いで、同温度で水 40 g を 30 分間かけて滴下した後、0 に冷却し、同温度で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、予め冷却したアセトニトリル 30 g で洗浄した後、減圧乾燥を行って、標記化合物 37.6 g を得た。

【0093】

(2) 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン (工程 (i i i))

(1) で得られた 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン 22.5 g を用い、実施例 1 (3) に準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物 16.4 g を得た。

融点：122 - 124 。

【0094】

(3) 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン塩酸塩 (工程 (i v))

(2) で得られた 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン 8 . 00 g を用いて、実施例 1 (4) に準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物 8 . 01 g を得た。

融点：192 - 196 。

【0095】

参考例 1

(1) 2 - フルオロ - - シクロプロピルカルボニルベンジルクロライド (工程 (i))

シクロプロピル 2 - フルオロベンジルケトン 100 g とジクロロメタン 886 g との混合物を氷で冷却しながら、攪拌して混合溶液を得た。得られた混合溶液に、液温を 5 を超えないように保ちながら、塩素ガス 3 . 98 g (0 . 1 当量) を 20 分間かけて吹き込み、同温度で 0 . 5 時間攪拌した。更に、同温度で塩素ガス 39 . 8 g (1 当量) を 220 分間かけて吹き込み、次いで、徐々に液温を 20 に昇温し、1 時間攪拌して反応させた。

【0096】

反応終了後、得られた反応液に、攪拌しながら、予め冷却した水 500 mL を滴下し、滴下後 10 分間攪拌した後、分液操作を行った。得られた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 833 mL 及び水 333 mL で順次洗浄した後、減圧濃縮を行ってオイル状の標記化合物 129 g (純分 96 . 1 g 、収率 81 %) を得た。

【0097】

(2) 2 - アセトキシ - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン塩酸塩 (工程 (i i)) 乃至 (i v))

(1) で得られた 2 - フルオロ - - シクロプロピルカルボニルベンジルクロライド 105 g (純分 78 . 3 g) を用い、実施例 1 (2) 乃至 (4) に準じて反応及び後処理をそれぞれ行うことにより、標記化合物 8 . 10 g を得た。

融点：194 - 196 。

【0098】

参考例 2 : (不純物 C A T P 標品の製造)

(1) 5 - クロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) ペンタン - 2 - オン

シクロプロピル 2 - フルオロベンジルケトン 5 . 00 g に 36 % 濃塩酸 25 mL を加え、100 で 2 . 5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を冷却し、水 50 mL 及びジクロロメタン 50 mL を加え、分液操作を行った。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮を行ってオイル状の標記化合物 6 . 70 g を得た。

【0099】

(2) 1 , 5 - ジクロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) ペンタン - 2 - オン

(1) と同様の方法で得られた 5 - クロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) ペンタン - 2 - オン 9 . 44 g にジクロロメタン 63 mL を加え、液温を 15 に保ちながら、塩素ガス 119 mL を 1 分間かけて吹き込み、同温度で 0 . 5 時間攪拌した。更に、同温度で塩素ガス 1 . 19 L を 10 分間かけて吹き込み、ついで、同温度で 1 . 5 時間攪拌して反応させた。

【0100】

反応終了後、得られた反応溶液に、3 % 亜硫酸ナトリウム水溶液 22 mL を加え、分液

10

20

30

40

50

操作を行った。得られた有機層を 8 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 56 mL 及び水 16 mL で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧濃縮を行った。得られた残渣を減圧蒸留し、目的物を含む画分 (100 - 105 / 48 Pa) 3.80 g を得た。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 19 / 1 (V / V)) により精製し、標記化合物 1.21 g を得た。

【0101】

(3) 2 - アセトキシ - 5 - (5 - クロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソペンチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン

(2) で得られた 1, 5 - ジクロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) ペンタン - 2 - オン 1.21 g を用い、実施例 1 (2) 及び (3) に準じて反応及び後処理をそれぞれ行うことにより、標記化合物を含む粗体 1.71 g を得た。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 13 / 1 (V / V)) により精製し、オイル状の標記化合物 0.77 g を得た。

マスマスペクトル (CI, m/z): 410 [M + H]⁺。

¹H - NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.66 - 2.76 (m, 3H), 2.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.90 (m, 1H), 3.43 - 3.59 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H)。

【0102】

試験例 1

(プラスゲレル塩酸塩中のプラスゲレル含量及び CATP 含量の測定方法)

プラスゲレル塩酸塩中のプラスゲレル含量及び CATP 含量は次のようにして測定した。

【0103】

プラスゲレル塩酸塩 150 mg をアセトニトリル - 水混合液 (7 : 3) に溶かし 100 mL とした。この溶液 10 µL につき以下の条件で液体クロマトグラフ法により測定した。

測定条件 (液体クロマトグラフ法)

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長; 240 nm)

分析カラム: Cadenza CD - C18、内径; 4.6 mm、長さ; 15 cm、粒径; 3 µm

ガードカラム: なし

カラム温度: 40

移動相: 0.01 mol / L リン酸二水素カリウム水溶液: テトラヒドロフラン: アセトニトリル = 13 : 5 : 2 (V / V / V)

流量: 1.0 mL / min。

【0104】

表 1

(プラスゲレル塩酸塩中の CATP 含量)

プラスゲレル塩酸塩中の CATP 含量 (%)

実施例 1	0.031
実施例 2	0.014
参考例 1	0.042

プラスゲレル含量及び CATP 含量は前記の液体クロマトグラフ法で測定した面積百分率 (%) で表される。実施例 1 及び 2 並びに参考例 1 で得られたプラスゲレル塩酸塩の液

体クロマトグラフィーの結果を、それぞれ図 1、2 及び 3 に示す。

【 0 1 0 5 】

工程 i の塩素ガスの添加及び添加後の反応を低温で行った実施例 1 及び 2 は、塩素ガスの添加後の反応を室温で行った参考例 1 に比較して、最終生成物であるプラスゲレル塩酸塩中の C A T P の含有量が明らかに低減された。また、工程 i i において得られた 2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (- シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジンを再結晶にて精製した実施例 2 は、再結晶を行わなかった実施例 1 に比較して、最終生成物であるプラスゲレル塩酸塩中の C A T P の含量がより低減された。

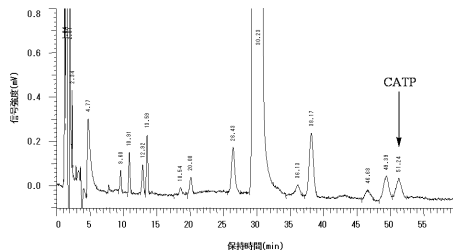
【 産業上の利用可能性 】

10

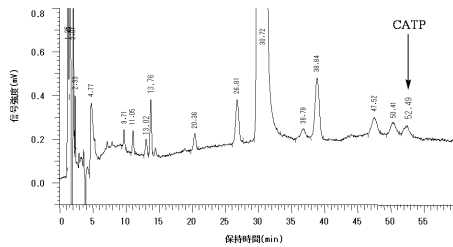
【 0 1 0 6 】

本発明により、副生成物 C A T P 等の不純物含量を低減した高純度プラスゲレル塩酸塩及びその製造方法が得られる。

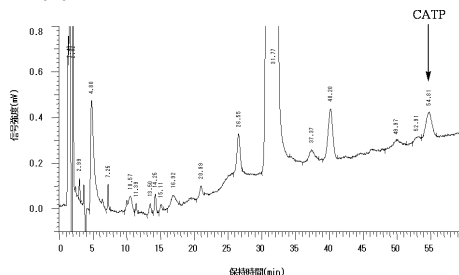
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(72)発明者 和田 幸周

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内

(72)発明者 横田 尚之

山口県宇部市大字小串1978番地の10 宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2006-525328(JP,A)

国際公開第96/011203(WO,A1)

国際公開第2007/114526(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 495/04

A61K 31/4365

CAPLUS/REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)

JMEDPLUS(JDreamII)

JAPICDOC(JDreamII)