

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6600103号  
(P6600103)

(45) 発行日 令和1年10月30日(2019.10.30)

(24) 登録日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(51) Int.Cl.

F 1

**C07D 471/04** (2006.01)  
A 61 K 31/437 (2006.01)  
A 61 P 7/06 (2006.01)

C 07 D 471/04 1 O 1  
C 07 D 471/04 C S P  
A 61 K 31/437  
A 61 P 7/06

請求項の数 9 (全 42 頁)

(21) 出願番号 特願2018-552978 (P2018-552978)  
(86) (22) 出願日 平成29年11月24日 (2017.11.24)  
(86) 国際出願番号 PCT/JP2017/042239  
(87) 国際公開番号 WO2018/097254  
(87) 国際公開日 平成30年5月31日 (2018.5.31)  
審査請求日 令和1年5月30日 (2019.5.30)  
(31) 優先権主張番号 特願2016-228897 (P2016-228897)  
(32) 優先日 平成28年11月25日 (2016.11.25)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000004569  
日本たばこ産業株式会社  
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号  
(74) 代理人 100080791  
弁理士 高島 一  
(74) 代理人 100136629  
弁理士 鎌田 光宣  
(74) 代理人 100125070  
弁理士 土井 京子  
(74) 代理人 100121212  
弁理士 田村 弥栄子  
(74) 代理人 100174296  
弁理士 當麻 博文  
(74) 代理人 100137729  
弁理士 赤井 厚子

最終頁に続く

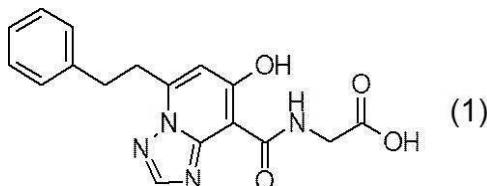
(54) 【発明の名称】トリアゾロピリジン化合物の製造方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

化合物(1) :

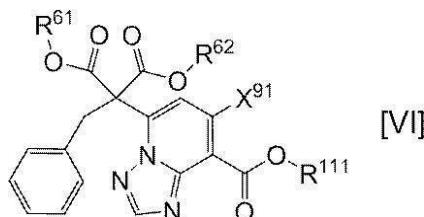
## 【化1】



10

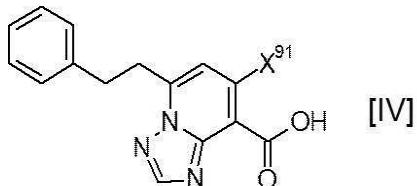
又はその製薬上許容される塩の製造方法であって、化合物[VI] :

## 【化2】

(式中、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>及びR<sup>111</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表し、X<sup>9</sup> 20

<sup>1</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表す。)又はその塩を加水分解した後脱炭酸して化合物[IV] :

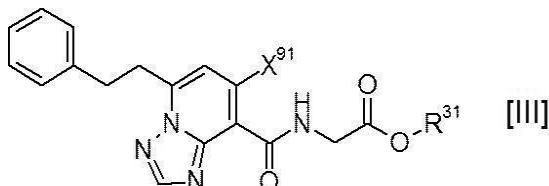
## 【化3】



10

(式中、X<sup>91</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、化合物[IV]又はその塩をグリシン誘導体と反応させて化合物[III] :

## 【化4】



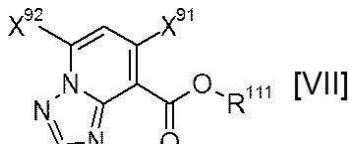
(式中、R<sup>31</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表し、X<sup>91</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、化合物[III]又はその塩を塩基と反応させて化合物(1)の塩を得る工程、及び前記の化合物(1)の塩を酸と反応させて化合物(1)を得る工程、を含む製造方法。

20

## 【請求項2】

化合物[VII] :

## 【化5】



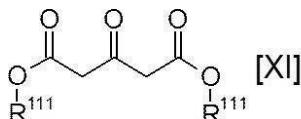
30

(式中、X<sup>92</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表し、X<sup>91</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物[VI]又はその塩を得る工程を更に含む、請求項1記載の製造方法。

## 【請求項3】

化合物[XI] :

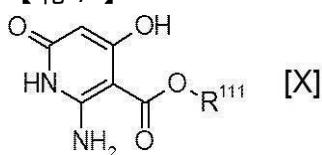
## 【化6】



40

(式中、R<sup>111</sup>は前記と同義であり、同一でも異なっていてもよい。)をシアナミド又はその塩と反応させて化合物[X] :

## 【化7】

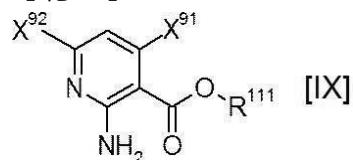


(式中、R<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、化合物[X]又はその塩の水

50

酸基を脱離基に変換して化合物[IX] :

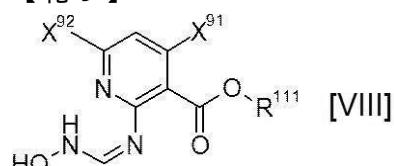
**【化 8】**



(式中、X<sup>91</sup>、X<sup>92</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。) 又はその塩を得る工程、化合物[IX]又はその塩をN,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタール、ヒドロキシリルアミン又はその塩と順次反応させて化合物[VIII] :

10

**【化 9】**



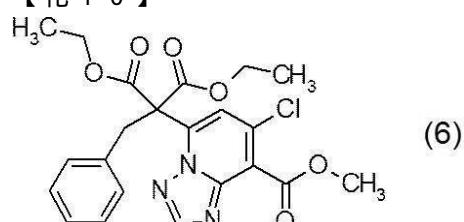
(式中、X<sup>91</sup>、X<sup>92</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。) 又はその塩を得る工程、及び化合物[VIII]又はその塩を脱水反応させて化合物[VIII]又はその塩を得る工程を更に含む、請求項2記載の製造方法。

20

**【請求項 4】**

化合物[VI]又はその塩が化合物(6) :

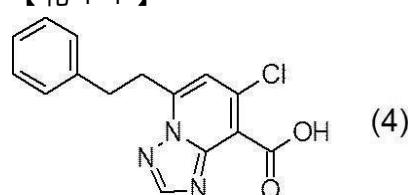
**【化 10】**



30

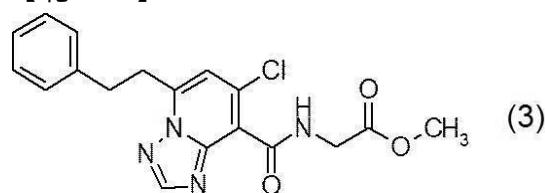
又はその塩であり、化合物[IV]又はその塩が化合物(4) :

**【化 11】**



又はその塩であり、化合物[III]又はその塩が化合物(3) :

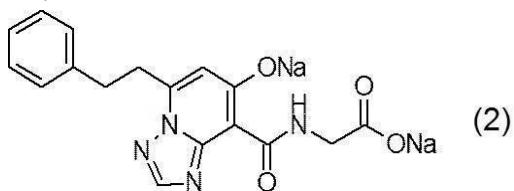
**【化 12】**



40

又はその塩であり、前記の化合物(1)の塩が化合物(2) :

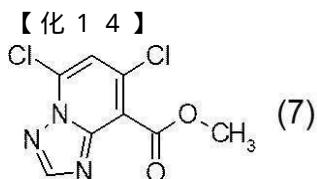
## 【化13】



である、請求項1記載の製造方法。

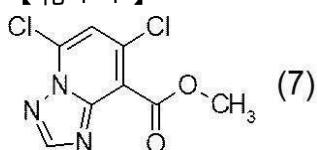
## 【請求項5】

化合物(7) :



10

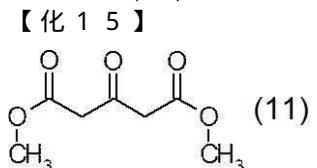
## 【化14】



又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物(6)又はその塩を得る工程を更に含む、請求項4記載の製造方法。

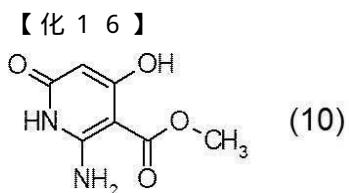
## 【請求項6】

化合物(11) :



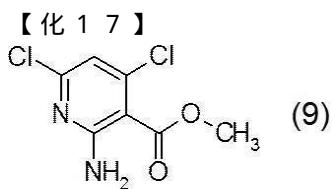
20

をシアナミド又はその塩と反応させて化合物(10) :



30

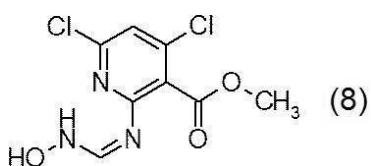
又はその塩を得る工程、化合物(10)又はその塩の水酸基を塩素化して化合物(9) :



40

又はその塩を得る工程、化合物(9)又はその塩をヒドロキシリルアミン又はその塩と反応させて化合物(8) :

## 【化18】



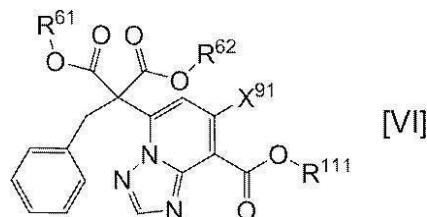
又はその塩を得る工程、及び化合物(8)又はその塩を脱水反応させて化合物(7)又はその塩を得る工程を更に含む、請求項5記載の製造方法。

50

## 【請求項 7】

化合物[VI] :

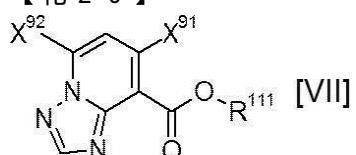
## 【化 19】



10

(式中、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表し、X<sup>91</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表し、R<sup>111</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表す。) 又はその塩の製造方法であって、化合物[VI] :

## 【化 20】



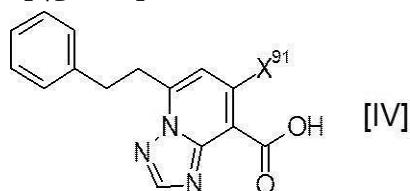
20

(式中、X<sup>92</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表し、X<sup>91</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。) 又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物[VI]又はその塩を得る工程を含む製造方法。

## 【請求項 8】

化合物[IV] :

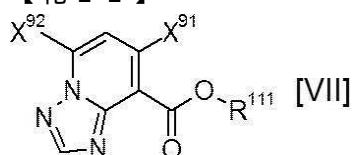
## 【化 21】



30

(式中、X<sup>91</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表す。) 又はその塩の製造方法であって、化合物[VI] :

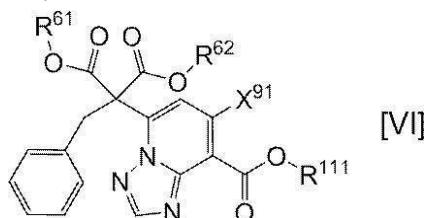
## 【化 22】



40

(式中、X<sup>92</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表し、R<sup>111</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表し、X<sup>91</sup>は前記と同義である。) 又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物[VI] :

## 【化23】



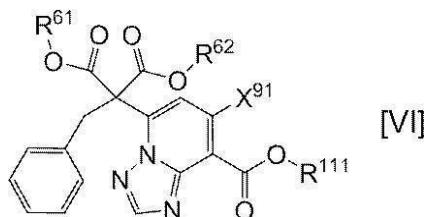
(式中、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表し、X<sup>91</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、及び化合物[VI]又はその塩を加水分解した後脱炭酸して化合物[IV]又はその塩を得る工程、を含む製造方法。

10

## 【請求項9】

化合物[VI]：

## 【化24】



20

(式中、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>及びR<sup>111</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル又はベンジルを表し、X<sup>91</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はトリフルオロアセチルオキシを表す。)又はその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、プロリル水酸化酵素(prolyl hydroxylase) (PHD) の阻害剤として有用なトリアゾロピリジン化合物又はその塩の新規製造方法、ならびにその中間体に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

特許文献1には、PHD阻害剤として有用な化合物及びその製造方法が記載されている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0003】

【特許文献1】国際公開第2011/007856号

## 【発明の概要】

## 【0004】

本発明は、エリスロポエチン(EPO)の產生低下に起因する疾患の治療または予防等に有用なトリアゾロピリジン化合物又はその塩の新規な製造方法等を提供することを目的とする。

40

本発明の一態様は、下記[1]から[10]に示す通りである。

[1] 2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸 (2-({[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]carbonyl}amino)acetic acid) (化合物(1))

## 【0005】

【化1】

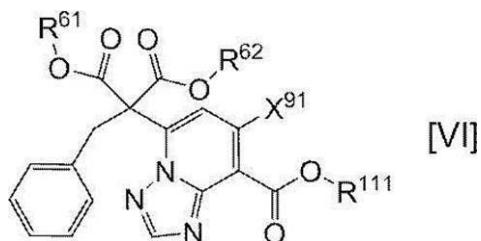


【0006】

) 又はその製薬上許容される塩の製造方法であって、化合物[VI] :

【0007】

【化2】



10

【0008】

(式中、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>及びR<sup>111</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は脱離基を表す。) 又はその塩を加水分解した後脱炭酸して化合物[IV] :

20

【0009】

【化3】



【0010】

(式中、X<sup>91</sup>は前記と同義である。) 又はその塩を得る工程、化合物[IV]又はその塩をグリシン誘導体と反応させて化合物[III] :

30

【0011】

【化4】



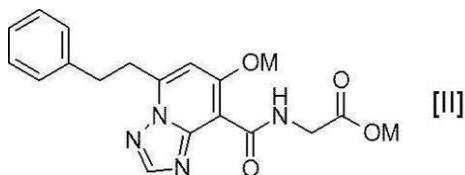
【0012】

(式中、R<sup>31</sup>はカルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は前記と同義である。) 又はその塩を得る工程、化合物[III]又はその塩を塩基と反応させて化合物[II] :

40

【0013】

【化5】



【0014】

(式中、Mは水酸基及びカルボキシ基のいずれとも塩を形成する同一の金属種を表す。)

(化合物(1)の塩)を得る工程、及び化合物[II] (前記の化合物(1)の塩)を酸と反応させ

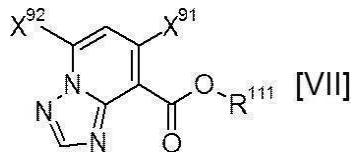
50

て化合物(1)を得る工程、を含む製造方法。

[2] 化合物[VII] :

【0015】

【化6】



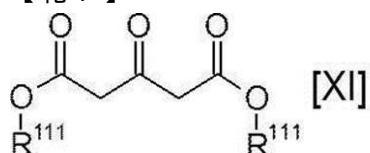
【0016】

(式中、X<sup>92</sup>は脱離基を表し、X<sup>91</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程を更に含む、[1]の製造方法。 10

[3] 化合物[XI] :

【0017】

【化7】



【0018】

(式中、R<sup>111</sup>は前記と同義であり、同一でも異なっていてもよい。)をシアナミド又はその塩と反応させて化合物[X] : 20

【0019】

【化8】



【0020】

(式中、R<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、化合物[X]又はその塩の水酸基を脱離基に変換して化合物[IX] : 30

【0021】

【化9】

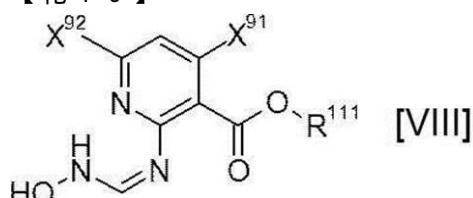


【0022】

(式中、X<sup>91</sup>、X<sup>92</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、化合物[IX]又はその塩をN,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタール、ヒドロキシリルアミン又はその塩と順次反応させて化合物[VIII] : 40

【0023】

【化10】



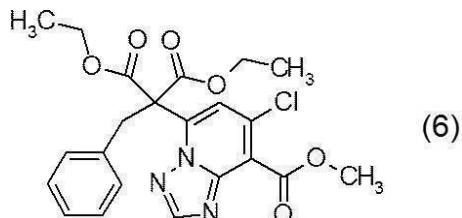
## 【0024】

(式中、 $X^{91}$ 、 $X^{92}$ 及び $R^{111}$ は前記と同義である。) 又はその塩を得る工程、及び化合物[VIII]又はその塩を脱水反応させて化合物[VI]又はその塩を得る工程を更に含む、[2]の製造方法。

[4] 化合物[VI]又はその塩が化合物(6) :

## 【0025】

## 【化11】

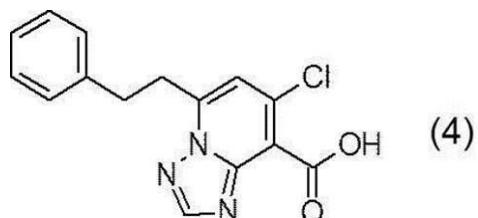


## 【0026】

又はその塩であり、化合物[IV]又はその塩が化合物(4) :

## 【0027】

## 【化12】

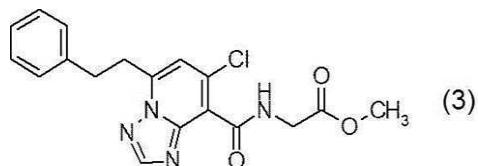


## 【0028】

又はその塩であり、化合物[III]又はその塩が化合物(3) :

## 【0029】

## 【化13】

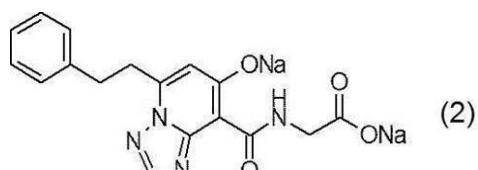


## 【0030】

又はその塩であり、化合物[II] (前記の化合物(1)の塩) が化合物(2) :

## 【0031】

## 【化14】



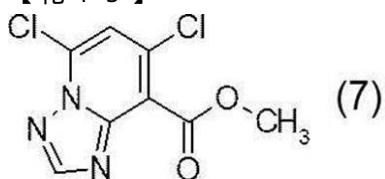
## 【0032】

である、[1]の製造方法。

[5] 化合物(7) :

## 【0033】

【化15】



【0034】

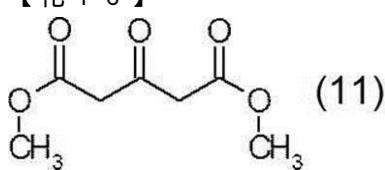
又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物(6)又はその塩を得る工程を更に含む、[4]の製造方法。

【6】 化合物(11) :

10

【0035】

【化16】



【0036】

をシアナミド又はその塩と反応させて化合物(10) :

【0037】

20

【化17】



【0038】

又はその塩を得る工程、化合物(10)又はその塩の水酸基を塩素化して化合物(9) :

【0039】

【化18】

30



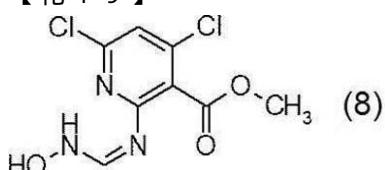
【0040】

又はその塩を得る工程、化合物(9)又はその塩をヒドロキシルアミン又はその塩と反応させて化合物(8) :

【0041】

【化19】

40



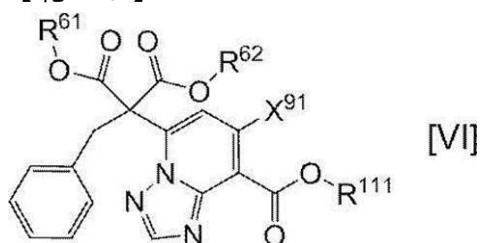
【0042】

又はその塩を得る工程、及び化合物(8)又はその塩を脱水反応させて化合物(7)又はその塩を得る工程を更に含む、[5]の製造方法。

【7】 化合物[VI] :

【0043】

【化20】

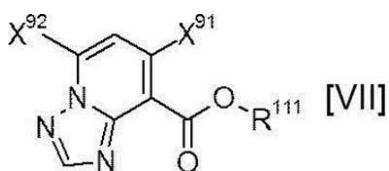


【0044】

(式中、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は脱離基を表し、R<sup>111</sup>はカルボキシの保護基を表す。)又はその塩の製造方法であって、化合物[VII] :

【0045】

【化21】



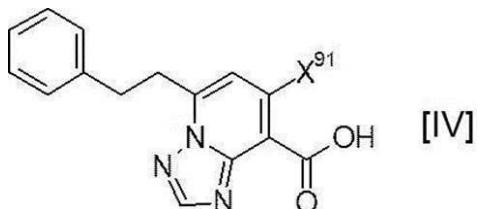
【0046】

(式中、X<sup>92</sup>は脱離基を表し、X<sup>91</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物[VI]又はその塩を得る工程を含む製造方法。

[8] 化合物[IV] :

【0047】

【化22】

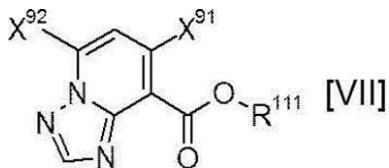


【0048】

(式中、X<sup>91</sup>は脱離基を表す。)又はその塩の製造方法であって、化合物[VII] :

【0049】

【化23】



【0050】

(式中、X<sup>92</sup>は脱離基を表し、R<sup>111</sup>はカルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は前記と同義である。)又はその塩をベンジルマロン酸誘導体と反応させて化合物[VI] :

【0051】

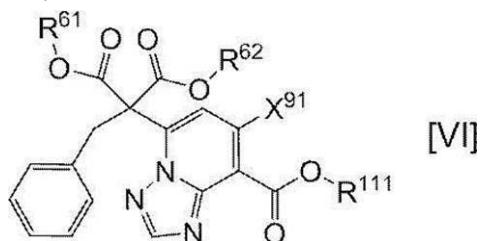
10

20

30

40

## 【化24】



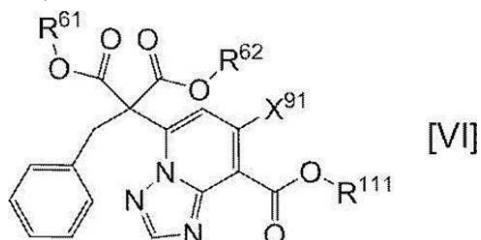
## 【0052】

(式中、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>及びR<sup>111</sup>は前記と同義である。)又はその塩を得る工程、及び化合物[VI]又はその塩を加水分解した後脱炭酸して化合物[IV]又はその塩を得る工程、を含む製造方法。

[9] 化合物[VI] :

## 【0053】

## 【化25】



10

20

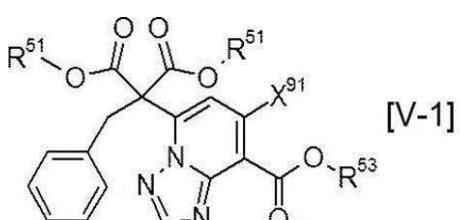
## 【0054】

(式中、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>及びR<sup>111</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は脱離基を表す。)又はその塩。

[10] 化合物[V-1] :

## 【0055】

## 【化26】



30

## 【0056】

(式中、R<sup>51</sup>及びR<sup>53</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、又はカルボキシ基と塩を形成する金属種を表し、R<sup>51</sup>は同一でも異なっていてもよく、X<sup>91</sup>は脱離基を表す。)。

## 【発明の効果】

## 【0057】

本発明の製造方法によれば、PHD阻害作用を有し、EPOの产生低下に起因する疾患の治療または予防等に有用なトリアゾロピリジン化合物を、取り扱いの容易な化合物を経由し、簡便な操作にて収率よく製造することができる。また、本方法により、該トリアゾロピリジン化合物を合成するための新規中間体を提供することができる。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0058】

【図1】図1は、実施例1の工程4で合成された化合物(7)の結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【図2】図2は、実施例1の工程4で合成された化合物(7)の塩酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【図3】図3は、実施例1の工程6で合成された化合物(4)の結晶Iの粉末X線回折パターンを

50

示す。

【図4】図4は、実施例1の工程6で合成された化合物(4)の結晶IIの粉末X線回折パターンを示す。

【図5】図5は、実施例1の工程6で合成された化合物(4)のナトリウム塩の結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【図6】図6は、実施例1の工程6で合成された化合物(4)の塩酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0059】

本明細書における用語の定義は下記の通りである。

10

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素等が挙げられる。好ましくは塩素、臭素であり、特に好ましくは塩素である。

「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、炭素数1から6の直鎖又は分岐鎖アルキルを表し、好ましくは炭素数1から4の直鎖又は分岐鎖アルキルである。例えば、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、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ネオペンチル、ヘキシル、2-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル等が挙げられる。好ましくはメチル、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、tert-ブチルであり、特に好ましくはメチル、エチルである。

【0060】

20

「脱離基」とは、有機化学の技術分野において一般的に使用される、脱離基を表す。例えば、ハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ等が挙げられる。

化合物[III]、[IV]、[V-1]、[V-2]、[V-3]、[V-4]、[VI]、[VII]、[VIII]及び[IX]におけるX<sup>91</sup>、並びに化合物[VII]、[VIII]及び[IX]におけるX<sup>92</sup>としての脱離基は、それぞれ、ハロゲンが好ましく、塩素が特に好ましい。

【0061】

「水酸基及びカルボキシ基のいずれとも塩を形成する同一の金属種」とは、水酸基（特に、芳香環に結合した水酸基）及びカルボキシ基のいずれとでも、中和反応により塩を形成しうるものであればいかなる金属原子でもよく、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。

30

化合物[II]における、Mとしての水酸基及びカルボキシ基のいずれとも塩を形成する同一の金属種は、ナトリウムが好ましい。

【0062】

「カルボキシ基と塩を形成する金属種」とは、カルボキシ基との中和反応により塩を形成しうるものであればいかなる金属原子でもよく、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。

化合物[V-1]及び[V-2]における、R<sup>51</sup>及びR<sup>53</sup>としてのカルボキシ基と塩を形成する金属種は、それぞれ、ナトリウムが好ましい。

【0063】

40

「カルボキシの保護基」とは、有機化学の技術分野において一般的に使用される、カルボキシ基をその高反応性から保護するための、水素原子に代わる置換基を表す。代表的な「カルボキシの保護基」としては、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P.J. Kocienski著)等に記載された基が挙げられる。例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル、ベンジル等が挙げられる。

化合物[II]における、R<sup>31</sup>としてのカルボキシの保護基は、メチルが好ましい。

化合物[VI]における、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>としてのカルボキシの保護基は、それぞれ、エチルが好ましい。

化合物[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]及び[XI]におけるR<sup>111</sup>としてのカルボキシの保

50

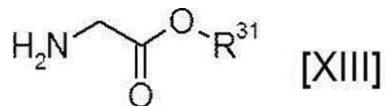
護基は、それぞれ、メチルが好ましい。

【0064】

「グリシン誘導体」とは、グリシン誘導体[XIII]：

【0065】

【化27】



【0066】

(式中、R<sup>31</sup>はカルボキシの保護基を表す。)又はその塩である。

10

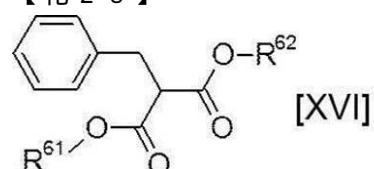
グリシン誘導体[XIII]における、R<sup>31</sup>としてのカルボキシの保護基は、化合物[III]における場合と同じく、メチルが好ましい。

【0067】

「ベンジルマロン酸誘導体」とは、ベンジルマロン酸誘導体[XVI]：

【0068】

【化28】



20

【0069】

(式中、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表す。)である。

ベンジルマロン酸誘導体[XVI]における、R<sup>61</sup>及びR<sup>62</sup>としてのカルボキシの保護基は、化合物[VI]における場合と同じく、それぞれ、エチルが好ましい。

【0070】

化合物の「製薬上許容される塩」とは、本発明に係る化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

30

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リソゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。

40

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0071】

化合物の「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リ

50

ンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。 10

化合物[IV]の塩として好ましくは、ナトリウム塩又は塩酸塩である。

化合物[VII]の塩として好ましくは、塩酸塩である。

化合物[VI]又はその塩を得るために、化合物[IX]又はその塩と反応させる、ヒドロキシルアミンの塩として好ましくは、塩酸塩である。

グリシン誘導体[XIII]の塩として好ましくは、塩酸塩である。

#### 【0072】

本明細書に開示される化合物、その塩又はその製薬上許容される塩は、溶媒和物として存在することもある。「溶媒和物」とは、本明細書に開示される化合物、その塩又はその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましい。例えば、本明細書に開示される化合物、その塩又はその製薬上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。具体的には、本明細書に開示される化合物の半水和物、1水和物、2水和物又は1エタノール和物、或いは本明細書に記載される化合物の2ナトリウム塩の1水和物等が挙げられる。 20

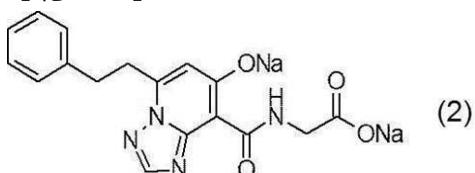
公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

#### 【0073】

化合物(1)を得るために酸と反応させる、化合物(1)の塩基との塩(化合物[II])として好ましくは、化合物(2)：

#### 【0074】

#### 【化29】



#### 【0075】

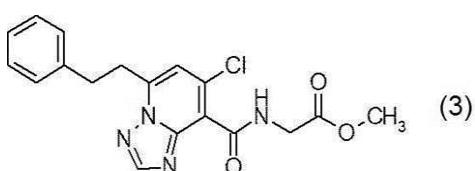
である。或いは、化合物(2)は、その溶媒和物であってもよい。化合物(2)の溶媒和物として好ましくは、化合物(2)の水和物であり、特に好ましくは化合物(2)の1水和物である。

#### 【0076】

化合物[III]又はその酸との塩として好ましくは、化合物(3)：

#### 【0077】

#### 【化30】



#### 【0078】

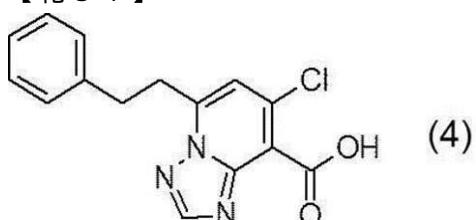
又はその酸との塩であり、特に好ましくは化合物(3)である。 50

【0079】

化合物[IV]又はその酸若しくは塩基との塩として好ましくは、化合物(4)：

【0080】

【化31】



10

【0081】

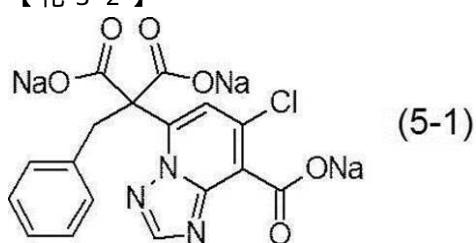
又はその酸若しくは塩基との塩であり、特に好ましくは化合物(4)である。

【0082】

化合物[V-1]として好ましくは、化合物(5-1)：

【0083】

【化32】



20

【0084】

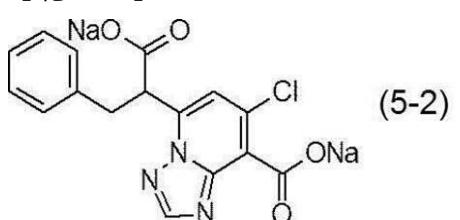
である。

【0085】

化合物[V-2]として好ましくは、化合物(5-2)：

【0086】

【化33】



30

【0087】

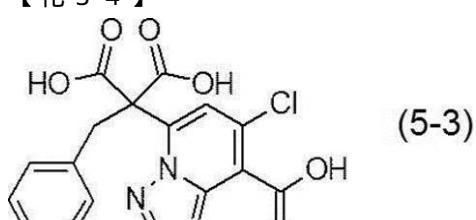
である。

【0088】

化合物[V-3]として好ましくは、化合物(5-3)：

【0089】

【化34】



40

【0090】

である。

【0091】

化合物[V-4]として好ましくは、化合物(5-4)：

50

【0092】

【化35】



(5-4)

【0093】

である。

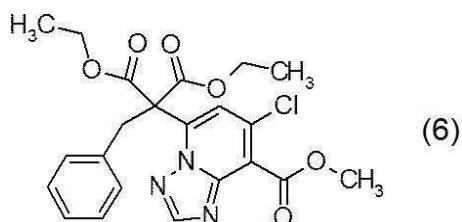
10

【0094】

化合物[VI]又はその酸との塩として好ましくは、化合物(6)：

【0095】

【化36】



(6)

【0096】

又はその酸との塩であり、特に好ましくは化合物(6)である。

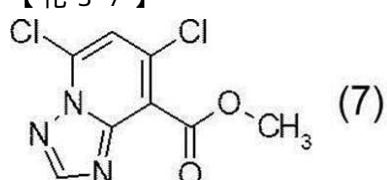
20

【0097】

化合物[VII]又はその酸との塩として好ましくは、化合物(7)：

【0098】

【化37】



(7)

30

【0099】

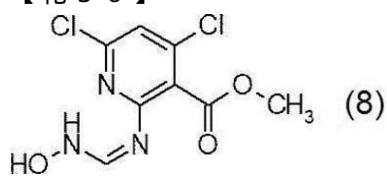
又はその酸との塩であり、特に好ましくは化合物(7)である。

【0100】

化合物[VIII]又はその酸との塩として好ましくは、化合物(8)：

【0101】

【化38】



(8)

40

【0102】

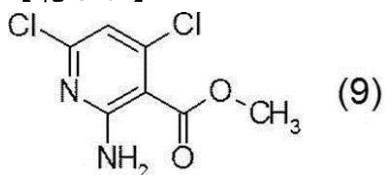
又はその酸との塩であり、特に好ましくは化合物(8)である。

【0103】

化合物[IX]又はその酸との塩として好ましくは、化合物(9)：

【0104】

【化39】



【0105】

又はその酸との塩であり、特に好ましくは化合物(9)である。

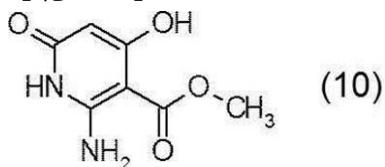
【0106】

化合物[X]又はその酸との塩として好ましくは、化合物(10)：

10

【0107】

【化40】



【0108】

又はその酸との塩であり、特に好ましくは化合物(10)である。

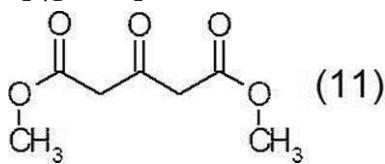
20

【0109】

化合物[XI]として好ましくは、化合物(11)：

【0110】

【化41】



【0111】

である。

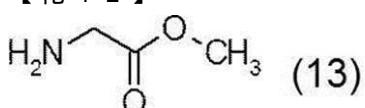
【0112】

30

グリシン誘導体[XIII]又はその塩として好ましくは、グリシンメチルエステル（化合物(13)）：

【0113】

【化42】



【0114】

)又はその塩であり、特に好ましくはグリシンメチルエステル塩酸塩である。

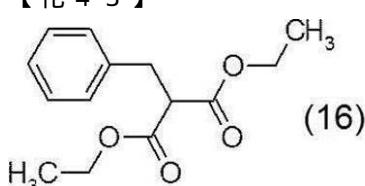
【0115】

40

ベンジルマロン酸誘導体[XVI]として好ましくは、ベンジルマロン酸ジエチル（化合物(16)）：

【0116】

【化43】



【0117】

50

)である。

【0118】

本明細書に開示される化合物は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。

本明細書に開示される化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、本明細書に開示される化合物は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物あるいはノ又はジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

本明細書に開示される化合物は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、本明細書に開示される化合物は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

【0119】

本明細書に立体化学を特定せずに表記した一般式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

【0120】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることもできる。

【0121】

エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。

例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤(chiral auxiliary)として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。

【0122】

また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、化合物のエナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。

【0123】

あるいは、化合物のどちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル(prochiral)な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成(不斉誘導)を行うことによって得ることもできる。

【0124】

絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。

【0125】

X線結晶解析方法としては、粉末X線回折法による結晶解析がある。

上記解析方法により得られるスペクトルのピークは、測定に用いられる機器、試料調製、データ解析の方法などにより、一定の測定誤差が必然的に生じる。

よって、本明細書に開示される結晶のX線回折測定値は、得られた回折角 $2\theta$ の誤差 $\pm 0.2^\circ$ を含む。

【0126】

次に、本発明の製造方法を具体的に説明する。

各工程において、反応後の処理は通常行われる方法で行えばよく、生成物の精製は蒸留、結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC、スラリー洗浄等の慣用される方法を適宜選択して行うか、組み合わせて行えばよい。また、単離精製せず次の工程に

10

20

30

40

50

進むこともできる。各工程は、不活性ガス下、例えば窒素気流下で行われてもよい。

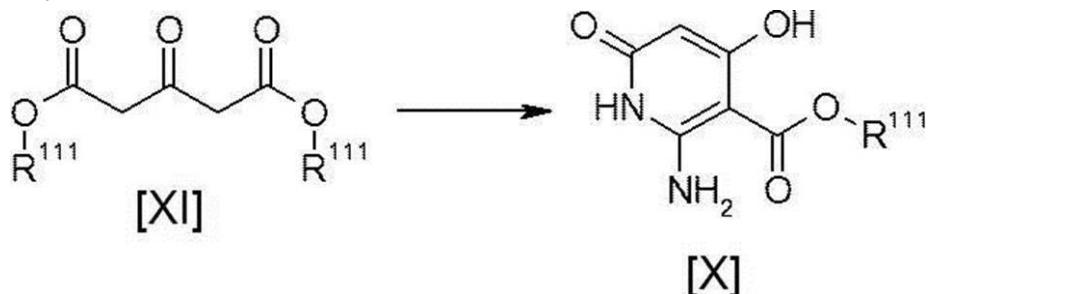
【0127】

工程1

その1

【0128】

【化44】



【0129】

(式中、R<sup>111</sup>はカルボキシの保護基を表し、化合物[XI]においてR<sup>111</sup>は同一でも異なっていてもよい。)

化合物[XI]を、シアナミド又はその塩(好ましくは、シアナミド)と反応させることにより、化合物[X]又はその酸若しくは塩基との塩(好ましくは、化合物[X])が得られる。例えば、Prezent, M.A. & Dorokhov, V.A. Russian Chemical Bulletin (2005) Vol. 54: pp. 1343-1345に記載された方法により、反応を行うことができる。

反応は、溶媒中で、ニッケル(II)アセチルアセトナート等の金属触媒の存在下で、行われる。

溶媒としては、ヘキサン、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリル、水等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、1,2-ジメトキシエタンが好ましい。

シアナミド又はその塩は、化合物[XI]に対して1当量から10当量、好ましくは3当量から5当量、特に好ましくは3当量である。

金属触媒は、化合物[XI]に対して0.05当量から1当量、好ましくは0.1当量から0.3当量、特に好ましくは0.1当量である。

反応温度及び反応時間はそれぞれ、0℃から溶媒の沸点及び0.5時間から72時間、好ましくは0℃から溶媒の沸点及び1時間から20時間である。反応が発熱を伴うので、急激な温度上昇を防ぐために段階的に加温することが好ましい。

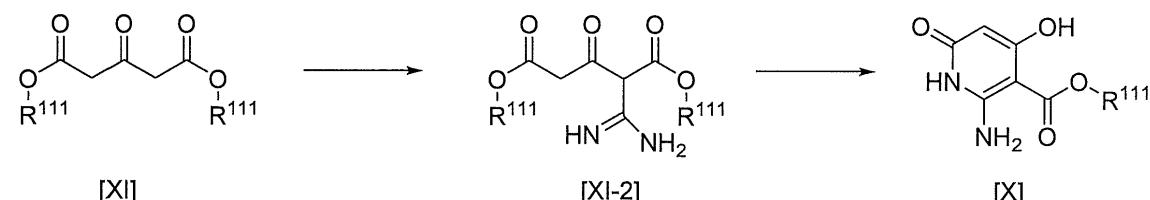
【0130】

その2

下式のように、化合物[XI]を、シアナミド又はその塩(好ましくは、シアナミド)と反応させ反応中間体である化合物[XI-2]が生成したことを高速液体クロマトグラフィーにより確認した後、化合物[XI-2]に塩基を作用させる方法で化合物[X]又はその酸若しくは塩基との塩(好ましくは、化合物[X])が得られる。

【0131】

【化45】



【0132】

10

20

30

40

50

前記その1の方法に比べると、その2の方法は、化合物[XI]に対して使用するシアナミド又はその塩の量を減らすことができ、化合物[XI]に対して得られる化合物[X]の量を増やすことができる。

化合物[XI-2]を生成させる反応は、化合物[XI]及びシアナミド又はその塩（好ましくは、シアナミド）を溶媒中で、酢酸ニッケル(II)、塩化ニッケル(II)、ニッケル(II)アセチルアセトナート等の金属触媒の存在下で、行われる。

溶媒としては、ヘキサン、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリル、水等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、アセトニトリルが好ましい。

シアナミド又はその塩は、化合物[XI]に対して1当量から10当量、好ましくは1当量から1.5当量、特に好ましくは1.05当量である。

金属触媒は、化合物[XI]に対して0.05当量から1当量、好ましくは0.05当量から0.1当量である。

添加剤として、酢酸等の酸を添加しても良い。化合物[XI]に対して0当量から0.2当量、好ましくは0.1当量である。

反応温度及び反応時間はそれぞれ、0 ℃から溶媒の沸点及び24時間から300時間である。反応温度は20 ℃から35 ℃が好ましい。

[ 0 1 3 3 ]

化合物[XI-2]から化合物[X]を生成させる反応は、化合物[XI-2]を溶媒中で水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、アンモニア等の塩基存在下で行われる。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリル、水等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、アセトニトリルが好ましい。

塩基は、化合物[IX]に対して1当量から2.0当量、好ましくは1当量である。

反応温度及び反応時間はそれぞれ0 ℃から50 ℃及び0.1時間から12時間で、好ましくは25 ℃及び0.1時間から1時間である。

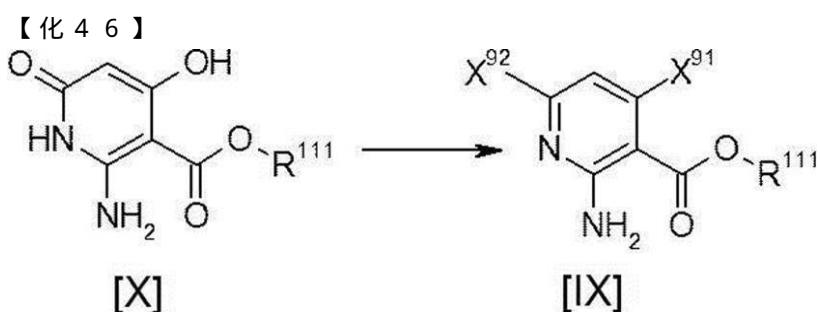
[ 0 1 3 4 ]

本工程の反応の終了後、次の工程の反応を行う前には、主として不純物を取り除く目的で、化合物[X]又はその酸若しくは塩基との塩の単離を行うことが好ましい。

[ 0 1 3 5 ]

工程2

[ 0 1 3 6 ]



【 0 1 3 7 】

(式中、 $X^{91}$ 及び $X^{92}$ は、それぞれ独立して、脱離基を表し、 $R^{111}$ はカルボキシの保護基を表す。)

化合物[X]又はその酸若しくは塩基との塩の、水酸基を脱離基に変換することにより、化合物[IX]又はその酸との塩（好ましくは、化合物[IX]）が得られる。反応は、常法に従って行われる。

例えば、脱離基X<sup>91</sup>及びX<sup>92</sup>がともに塩素である場合、無溶媒下又は溶媒中で、塩化チオニル、オキザリルクロリド、トリホスゲン、五塩化リン、オキシ塩化リン等の塩素化試薬を用いて、化合物[X]又はその酸との塩を塩素化する。その際、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン等の塩基、及び必要に応じてN,N-ジメチルホルムアミドの存在下とする。塩素化試薬としては、オキシ塩化リンが好適に用いられ、その際には、ジイソプロピルエチルアミン存在下で塩素化反応を行うのが好ましい。

反応を溶媒中で行う場合の溶媒としては、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、2-ピロリドン、アセトニトリル等、又はそれらの混合物が例示される。

塩素化試薬は、化合物[X]に対して2当量から30当量、好ましくは7当量から15当量、特に好ましくは10当量である。

塩基は、化合物[X]に対して1当量から3当量、好ましくは1.5当量から2.5当量、特に好ましくは1.8当量である。

反応温度は、15から溶媒の沸点、好ましくは20から30、特に好ましくは25である

反応時間は、1時間から72時間、好ましくは6時間から24時間、特に好ましくは18時間である。

[ 0 1 3 8 ]

或いは、化合物[X]又はその酸若しくは塩基との塩を、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド若しくはその無水物、又はトリフルオロ酢酸クロリド若しくはその無水物と反応させて、それぞれ、脱離基 $X^{91}$ 及び $X^{92}$ がともにp-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、又はトリフルオロアセチルオキシである、活性エステル（化合物[IX]又はその酸との塩）を生成させてよい。

[ 0 1 3 9 ]

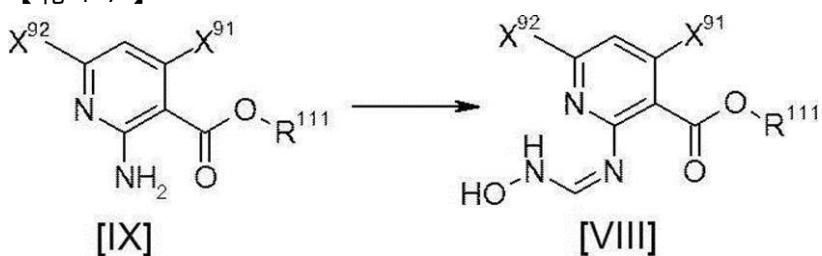
本工程の反応の終了後、次の工程の反応を行う前には、主として塩素化する場合の塩素化試薬等の残留物を取り除く目的で、化合物[IX]又はその酸との塩の単離を行うことが好ましい。

[ 0 1 4 0 ]

工程3

[ 0 1 4 1 ]

【化 4 7】



【 0 1 4 2 】

(式中、 $X^{91}$ 及び $X^{92}$ は、それぞれ独立して、脱離基を表し、 $R^{111}$ はカルボキシの保護基を表す。)

化合物[IX]又はその酸との塩を、N,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタール（例えば、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール）、ヒドロキシリルアミン又はその塩（好ましくは、塩酸ヒドロキシリルアミン）と順次反応させることにより、化合物[VIII]又はその酸との塩（好ましくは、化合物[VIII]）が得られる。本明細書においては、化合物[VIII]（及び後述する化合物(8)）の構造式を、便宜上シス体として表記しているが、化合物[VIII]（及び後述する化合物(8)）はシス体のみ、トランス体のみ、またはシス体と

トランス体の混合物のいずれかの形態で存在していてもよい。

反応は、溶媒中で、化合物[IX]又はその酸との塩をN,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと前もって反応させた後、ヒドロキシルアミン又はその塩を加えることにより、行われる。

溶媒としては、酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、2-プロパノールが好ましい。

N,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールは、化合物[IX]に対して1.0当量から1当量、好ましくは1.0当量から1.5当量、特に好ましくは1.2当量である。 10

ヒドロキシルアミン又はその塩は、化合物[IX]に対して1.0当量から10当量、好ましくは1.0当量から1.5当量、特に好ましくは1.2当量である。

反応温度及び反応時間はそれぞれ、N,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させるには、15から溶媒の沸点及び0.5時間から72時間、好ましくは60から70及び2時間から12時間、特に好ましくは70及び3時間であり、ヒドロキシルアミン又はその塩を加えた後においては、15から30及び0.5時間から72時間、好ましくは20から30及び1時間から12時間、特に好ましくは25及び4時間である。

#### 【0143】

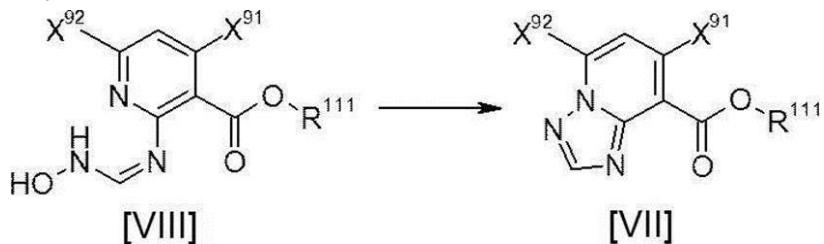
本工程の反応の終了後、次の工程の反応を行う前には、主として不純物を取り除く目的で、化合物[VIII]又はその酸との塩の単離を行うことが必要である。 20

#### 【0144】

工程4

#### 【0145】

#### 【化48】



#### 【0146】

(式中、X<sup>91</sup>及びX<sup>92</sup>は、それぞれ独立して、脱離基を表し、R<sup>111</sup>はカルボキシの保護基を表す。)

化合物[VIII]又はその酸との塩を、脱水反応させることにより、化合物[VII]又はその酸との塩(好ましくは、化合物[VII])が得られる。

反応は、溶媒中で、ポリリン酸、塩化チオニル、オキシ塩化リン、p-トルエンスルホニルクロリド、無水酢酸、塩化アセチル、トリフルオロ酢酸無水物等の脱水剤の存在下で、行われる。脱水剤としては、トリフルオロ酢酸無水物が好適に用いられる。

溶媒としては、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、アセトニトリルが好ましい。

脱水剤は、化合物[VIII]に対して1.0当量から1.5当量、好ましくは1.0当量から1.2当量、特に好ましくは1.1当量である。

反応温度は、15から60、好ましくは20から50、特に好ましくは25である。

反応時間は、0.5時間から72時間、好ましくは4時間から12時間、特に好ましくは8時間である。

#### 【0147】

本工程の反応の終了後、次の工程の反応を行う前には、主として不純物を取り除く目的 50

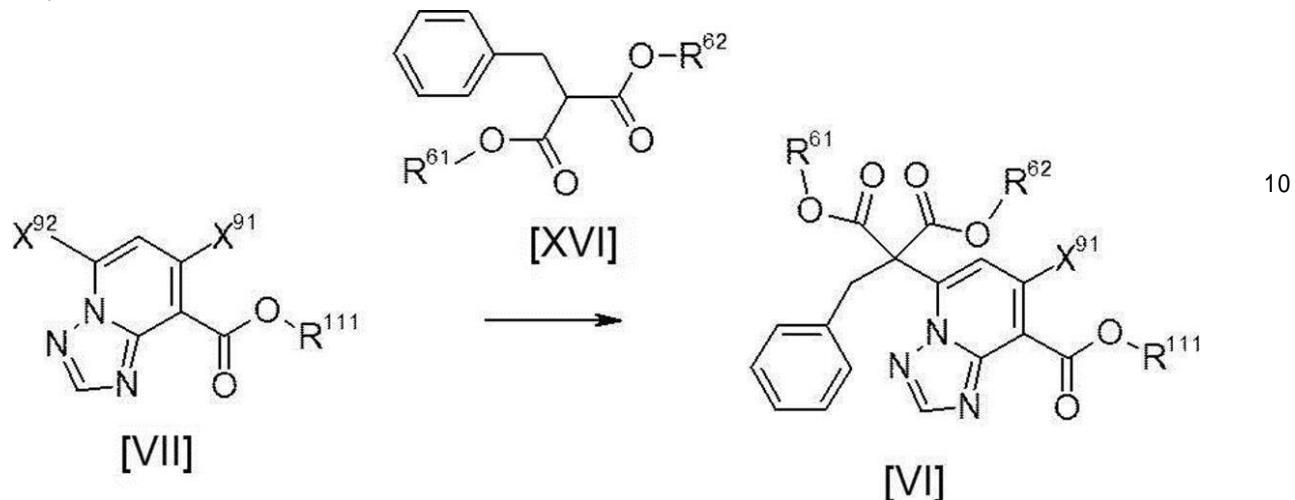
で、化合物[VII]又はその酸との塩の単離を行うことが好ましい。

【0148】

工程5

【0149】

【化49】



【0150】

(式中、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>及びR<sup>111</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>及びX<sup>92</sup>は、それぞれ独立して、脱離基を表す。)

化合物[VII]又はその酸との塩を、ベンジルマロン酸誘導体[XVI]と反応させることにより、化合物[VI]又はその酸との塩(好ましくは、化合物[VI])が得られる。

反応は、溶媒中で、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、ジアザビシクロウンデセン、N-メチル-モルホリン等の塩基の存在下で、行われる。塩基としては、炭酸セシウムが好適に用いられる。

溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、ジメチルスルホキシドが好ましい。

ベンジルマロン酸誘導体[XVI]は、化合物[VII]に対して1当量から10当量、好ましくは1.0当量から1.5当量、特に好ましくは1.1当量である。

塩基は、化合物[VII]に対して1.0当量から10当量、好ましくは1.0当量から1.5当量、特に好ましくは1.1当量である。

反応温度は、15℃から溶媒の沸点、好ましくは25℃から40℃、特に好ましくは30℃である。

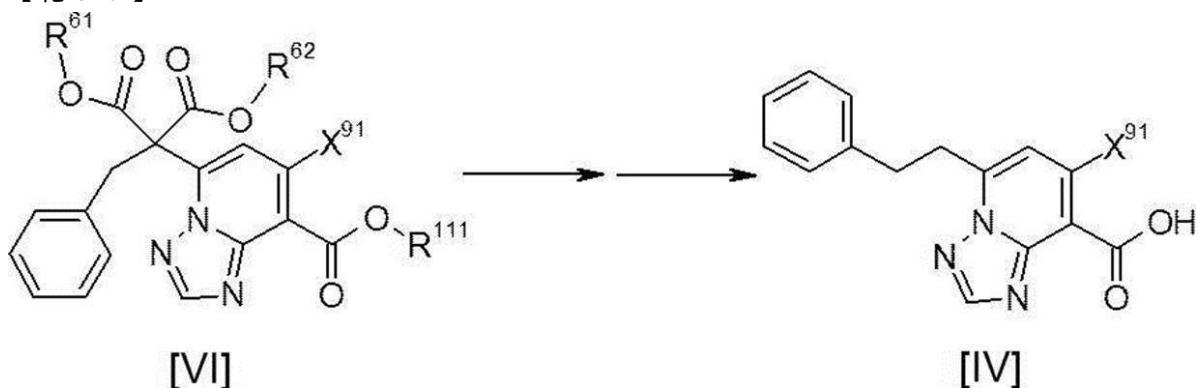
反応時間は、0.5時間から72時間、好ましくは2時間から12時間、特に好ましくは4時間である。

【0151】

工程6

【0152】

【化 5 0】



〔 0 1 5 3 〕

(式中、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 及び $R^{111}$ は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、 $X^{91}$ は脱離基を表す。)

化合物[VI]又はその酸との塩を、まず操作1として加水分解した後、次に操作2として脱炭酸することにより、化合物[IV]又はその酸若しくは塩基との塩（好ましくは、化合物[IV]）が得られる。

( 0 1 5 4 )

操作1

[ 0 1 5 5 ]

操作1の反応は、溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等の塩基の存在下で、行われる。塩基としては、水酸化ナトリウムが好適に用いられる。

溶媒としては、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等又はそれらの混合物が例示される。中でも、水とエタノールの混合物が好ましい。

塩基は、化合物[VI]に対して3当量から10当量、好ましくは4当量から6当量、特に好ましくは5当量である。

反応温度は、0 から 50 好ましくは 15 から 30 である。

反応時間は、0.5時間から72時間、好ましくは1時間から12時間、特に好ましくは3時間である。

[ 0 1 5 6 ]

## - 操作2

[ 0 1 5 7 ]

操作2の反応は、溶媒中で、リン酸、塩酸、硫酸、酢酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下で行われる。酸としては、塩酸が好適に用いられる。

溶媒としては、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等、又はこれらの混合物が例示される。中でも、水とエタノールの混合物が好ましい。

酸は、化合物[VI]に対して4当量から12当量、好ましくは5当量から7当量、特に好ましくは6当量である。

反応温度は、25から溶媒の沸点、好ましくは60から80、特に好ましくは70である。

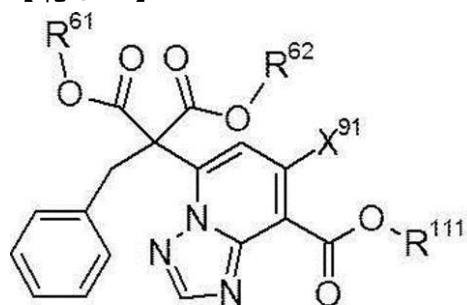
反応時間は、0.5時間から72時間、好ましくは2時間から12時間、特に好ましくは4時間である。

[ 0 1 5 8 ]

操作1により、

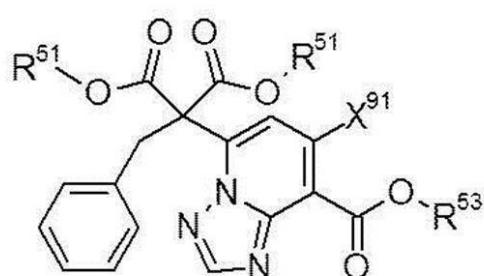
[ 0 1 5 9 ]

【化51】

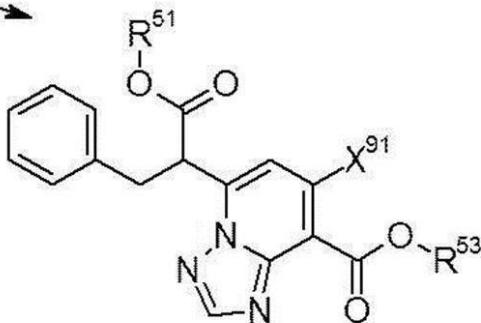


[VI]

10



[V-1]



[V-2]

20

【0160】

(式中、R<sup>51</sup>及びR<sup>53</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、又はカルボキシ基と塩を形成する金属種を表し、化合物[V-1]においてR<sup>51</sup>は同一でも異なっていてもよく、R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>及びR<sup>111</sup>は、それぞれ独立して、カルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は脱離基を表す。)の反応が行われると推定される。操作1によって得られる生成物は、化合物[V-1]、化合物[V-2]、又はそれらの混合物のいずれであってもよく、次の操作2で行われる反応に供することができる。

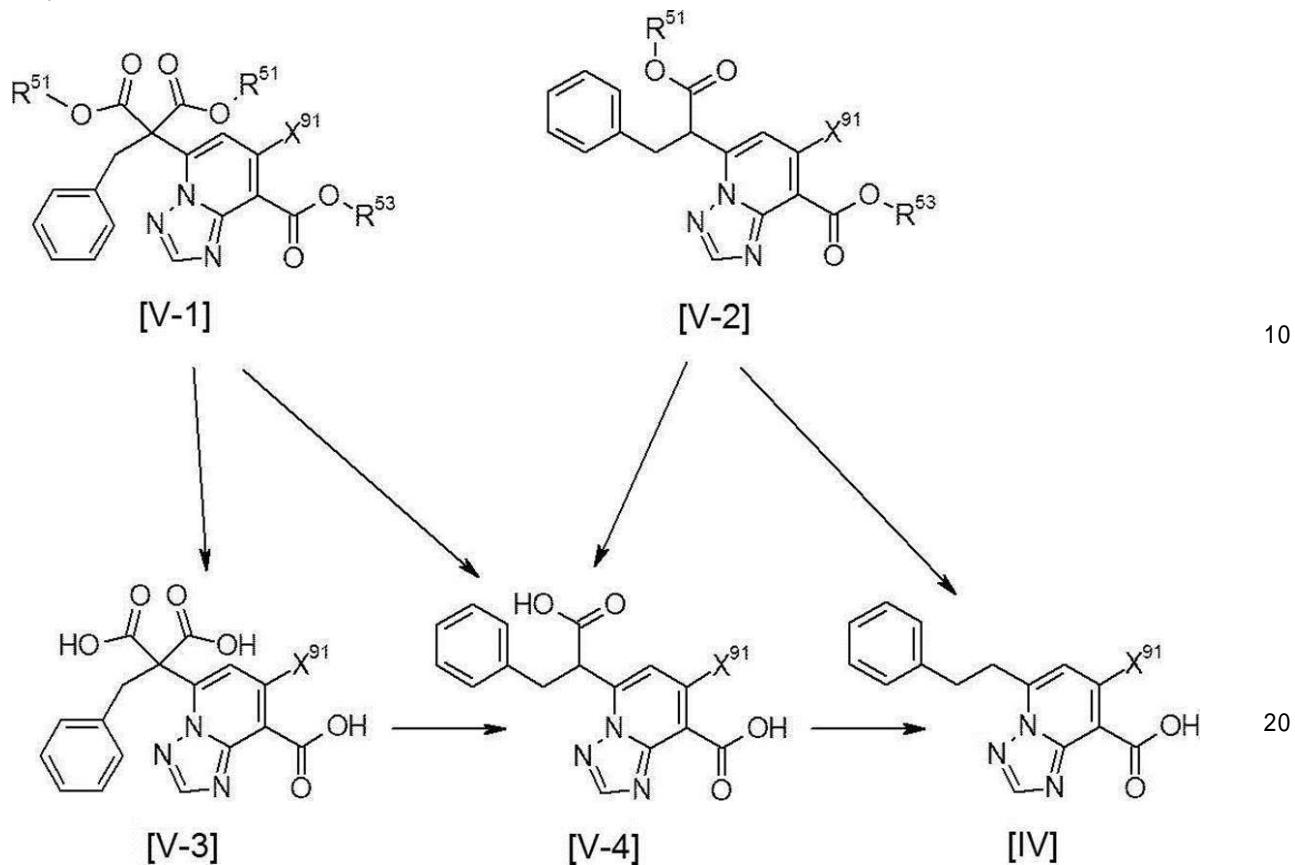
30

【0161】

操作2により、

【0162】

## 【化52】



(式中、 $R^{51}$ 及び $R^{53}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又はカルボキシ基と塩を形成する金属種を表し、化合物[V-1]において $R^{51}$ は同一でも異なっていてもよく、 $X^{91}$ は脱離基を表す。)の反応が行われると推定される。

## 【0164】

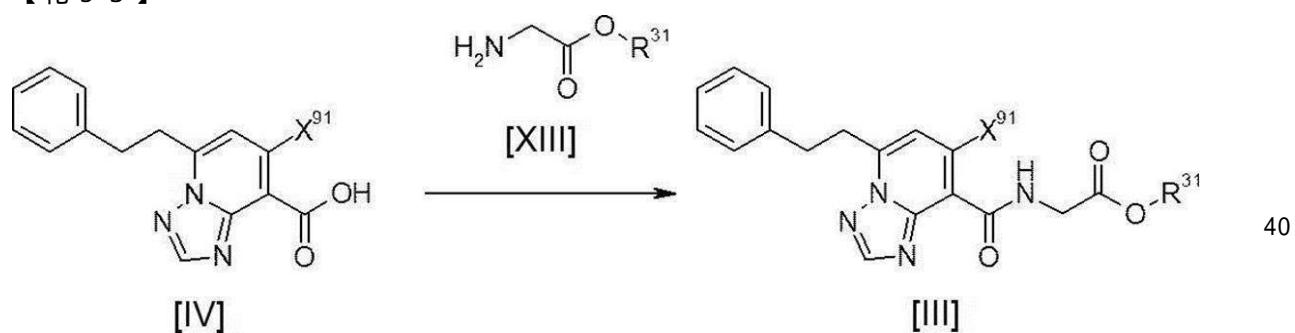
本工程の反応の終了後、次の工程の反応を行う前には、主として不純物を取り除く目的で、化合物[IV]又はその酸若しくは塩基との塩の単離を行うことが好ましい。

## 【0165】

工程7

## 【0166】

## 【化53】



## 【0167】

(式中、 $R^{31}$ はカルボキシの保護基を表し、 $X^{91}$ は脱離基を表す。)

化合物[IV]又はその酸若しくは塩基との塩を、グリシン誘導体[XIII]又はその塩(好ましくは、グリシンメチルエステル塩酸塩)と反応させることにより、化合物[III]又はその酸との塩(好ましくは、化合物[III])が得られる。

反応は、溶媒中で、ジクロロヘキシリカルボジイミド、1,1'カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド又はその塩、ジフェニル

50

ホスホリルアジド等の縮合剤、及び必要に応じてN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジメチルアミノピリジン等の添加剤の存在下、更に必要に応じて炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の塩基を加えて、行われる。中でも、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1塩酸塩を、添加剤として1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、そして、塩基として、トリエチルアミンを用いるのが好ましい。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン、水等、又はそれらの混合物が例示される。中でも、アセトニトリル、又はアセトニトリルと水の混合物が好ましい。

10

グリシン誘導体[XIII]又はその塩は、化合物[IV]に対して1当量から3当量、好ましくは1当量から1.5当量、特に好ましくは1.2当量である。

縮合剤は、化合物[IV]に対して1当量から3当量、好ましくは1当量から1.5当量、特に好ましくは1.2当量である。反応が発熱を伴うので、急激な温度上昇を防ぐために、縮合剤を段階的に添加することが好ましい。

添加剤は、化合物[IV]に対して0.2当量から3当量、好ましくは0.3当量から1当量、特に好ましくは0.3当量である。

塩基は、化合物[IV]に対して1.0当量から3当量、好ましくは1.0当量から1.5当量、特に好ましくは1.1当量である。

反応温度は、15から50、好ましくは20から30、特に好ましくは25である。

20

反応時間は、0.5時間から72時間、好ましくは1時間から12時間、特に好ましくは2.5時間である。

#### 【0168】

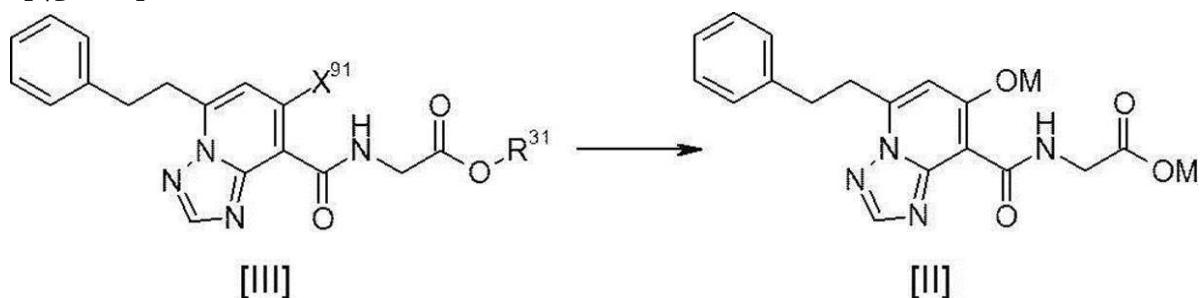
本工程の反応により生成する化合物[III]又はその酸との塩は、主として不純物を取り除く目的で、単離を行うことが好ましい。

#### 【0169】

工程8

#### 【0170】

#### 【化54】



#### 【0171】

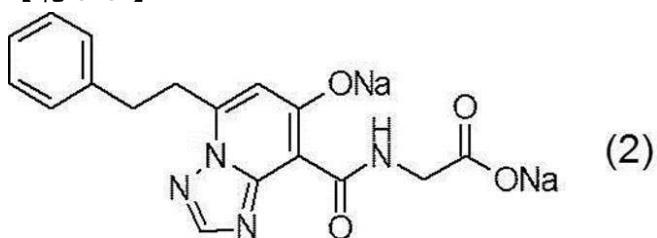
(式中、R<sup>31</sup>はカルボキシの保護基を表し、X<sup>91</sup>は脱離基を表し、Mは水酸基及びカルボキシ基のいずれとも塩を形成する同一の金属種を表す。)

40

化合物[III]又はその酸との塩を、塩基と反応させることにより、化合物(1)の塩基との塩(化合物[II])又はその溶媒和物が得られる。例えば、溶媒中で、水酸化ナトリウムと反応させることにより、化合物(1)のナトリウム塩(化合物(2)):

#### 【0172】

【化 5 5】



【 0 1 7 3 】

) 又はその溶媒和物が得られる。

溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、3-ヘキサノール、1-ヘプタノール、ベンジルアルコール、1,2-プロパンジオール、水等、又はこれらの混合物が例示される。中でも、2-エトキシエタノール、又は2-エトキシエタノールと水の混合物が好ましい。

塩基として水酸化ナトリウムが用いられる場合、水酸化ナトリウムは、化合物[III]に対して3当量から10当量、好ましくは3当量から6当量、特に好ましくは5.6当量である。

反応温度は、60 ℃から溶媒の沸点、好ましくは80 ℃から100 ℃、特に好ましくは87 ℃である。

反応時間は、1時間から72時間、好ましくは3時間から10時間、特に好ましくは9.5時間である。

【 0 1 7 4 】

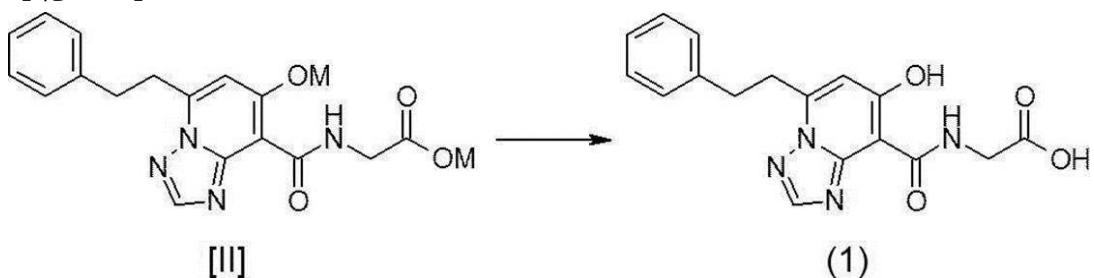
本工程の反応の終了後、次の工程の反応を行う前には、主として不純物を取り除く目的で、化合物(1)の塩基との塩又はその溶媒和物の単離を行うことが好ましい。

【 0 1 7 5 】

工程9

〔 0 1 7 6 〕

【化 5 6】



【 0 1 7 7 】

(式中、Mは水酸基及びカルボキシ基のいずれとも塩を形成する同一の金属種を表す。)

化合物(1)の塩基との塩(化合物[II])又はその溶媒和物を、溶媒中で、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸と反応させることにより、化合物(1)が得られる。酸としては、塩酸(濃塩酸)が好適に用いられる。

溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、3-ヘキサノール、1-ヘプタノール、ベンジルアルコール、1,2-プロパンジオール、水等、又はこれらの混合物が例示される。中でも、アセトン、又はアセトンと水の混合物が好ましい。

酸は、化合物(1)の塩基との塩に対して2当量から4当量、好ましくは2当量から2.5当量、特に好ましくは2.1当量である。

反応温度は、0から60、好ましくは45から60、特に好ましくは50である。

反応時間は、0.1時間から72時間、好ましくは0.5時間から2時間、特に好ましくは0.5時間である。

#### 【0178】

本工程の反応の後、得られた混合液を攪拌することにより、化合物(1)を結晶として析出させることができる。

#### 【0179】

また、化合物(1)の結晶形の変換は、アルコール（エタノール、1-プロパノール、2-ブロパノール等）と水の混合物等を、溶媒として行う。好ましくは2-プロパノールと水の混合物である。10

#### 【0180】

本製法の具体的な特徴として、以下が挙げられる。

#### 【0181】

(A) 化合物[VII]から化合物[IV]又はその塩を得るまでには、3段階の操作を経るが、各操作の間で単離精製を要しないので、簡便に反応を進めることができる。

#### 【0182】

(B) 化合物[VII]から化合物[VI]を得る工程では、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの5位の脱離基がベンジルマロン酸誘導体に置換される選択性が高く、高い効率で化合物[VI]を生成させることができる。また、その際、高温、強塩基の存在等の過酷な条件を必要としない。20

#### 【0183】

(C) 化合物[VI]から化合物[IV]又はその塩を得る工程は、過酷な反応条件又は厳しい管理を要求しないものである。

#### 【0184】

(D) 公知の製造方法（国際公開第2011/007856号に記載の製造方法）との比較においては、パラジウム及び鉄の除去及び残留物の管理を必要とせず、原料の調製に要する労力が低くなり、しかも更に高い収率にて化合物[IV]又はその塩を得ることができる。30

#### 【0185】

(E) 結果として、化合物(1)又はその製薬上許容される塩を、簡便且つ高効率にて製造することができる。

#### 【実施例】

#### 【0186】

以下に実施例を挙げて、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0187】

%は、収率についてはmol/mol%を示し、その他については特記しない限り重量%を表す。また、室温とは、特記しない限り、15～30の温度を表す。以下の<sup>1</sup>H-NMR値は、分解能400MHzで測定した。40

#### 【0188】

粉末X線回折法による試料のX線回折パターンの測定は下記の条件で実施した。

測定機器：X'Pert Pro（スペクトリス社）

<測定条件>

X線 : Cu/45 kV/40 mA

ムーブメント(Movement) : oscillating, モード: x, 範囲: 4 mm

入射光(Incident beam path)

PreFIX module : Mirror Cu W/Si (focusing MPD)

ソーラースリット : Soller 0.04 rad.

ミラー : Inc. Beam Cu W/Si (focusing MPD)

マスク	: Mask Fixed 4 mm
発散スリット(Divergence slit)	: Slit Fixed 1/2 °
Anti-scatter slit	: Slit Fixed 1/2
回折光(Diffracted beam path)	
PreFIX module	: X' Celerator
ソーラースリット	: Soller 0.04 rad.
Anti-scatter slit	: なし
検出器	: X' Celerator
モード	: スキャニング
有効幅 (2Theta)	: 2.122
スキャン軸(Scan Axis)	: 2
ゴニオアングル(Other gonio angle)	
オメガ	: 0 °
走査モード	: 連続
開始アングル	: 3 °
終了アングル	: 25 °
単位ステップあたりの時間 : 10秒	
反復	: Wobbled scan,
Wobbled Axis	: オメガ
ステップ数	: 3
ステップサイズ	: 3 °

[ 0 1 8 9 ]

寒施例1

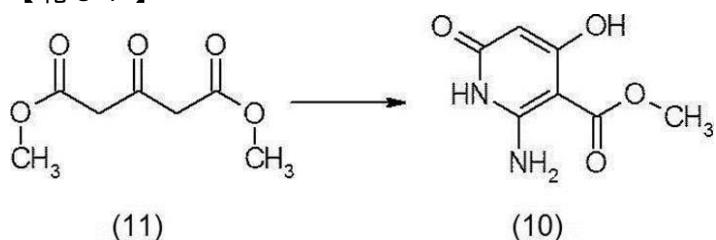
2-({{[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸(化合物(1))の製造

【 0 1 9 0 】

- 工程 1

【 0 1 9 1 】

【化 5.7】



【 0 1 9 2 】

## 方法その1

反応容器に1,2-ジメトキシエタン（680 kg）、3-オキソ-1,5-ペンタン二酸ジメチル（化合物(11)）／純度95%（193 kg, 1.05 kmol）、シアナミド（133 kg, 3.16 kmol）を仕込み、攪拌して固体を溶解させた。この溶液へニッケル(II)アセチルアセトナート（27.0 kg, 105 mol）を添加し、0.5時間攪拌した。続いてこの混合物の内温を0.5時間かけて55まで上昇させ、内温55～65にて約2時間攪拌した。その後この混合物の内温を70まで上昇させ、内温70～75を保ちながら約8時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を内温25に冷却し、内温25を保ち7.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶を1,2-ジメトキシエタン（340 kg）で洗浄した。

反応容器にメタノール(464 kg)、得られた湿結晶全量を仕込み、この混合物を内温20度で3時間攪拌した。その後結晶を濾取し、結晶をメタノール(150 kg)で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(化合物(10)) (148 kg, 804 mol)を収率76.6%で得た。

○

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.48 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H), 7.19 (brs, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

MS: m/z = 185 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 1 9 3 】

## 方法その2

反応容器に3-オキソ-1,5-ペンタン二酸ジメチル(化合物(11))(純度換算なし, 99.05 kg, 568 mol)、塩化ニッケル(3.70 kg, 28.5 mol)及び酢酸ナトリウム(4.64 kg, 56.6 mol)の混合物に、アセトニトリル(38.9 kg)、水(4.98 kg)、酢酸(1.74 kg, 28.9 mol)を添加した。この混合物にシアナミド(25.20 kg, 599 mol)を1時間かけて添加し、使用した容器をアセトニトリル(38.9 kg)で洗い込んだ。この混合物を内温20~35

で72時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィーにて化合物(11)が消失し反応中間体が生成したことを確認した後、この反応混合物に室温にてメタノール (15.8 kg) を添加し、続いて28%アンモニア水 (13.9 kg, 229 mol) を添加した。この混合物に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (137.8 kg, 565 mol) を室温にて添加した。この混合物を室温にて15分間攪拌した。反応終了後、この反応混合物にアセトニトリル (74.0 kg) 及び水 (4.71 kg) を添加し、これを内温15°で3時間攪拌した。得られた懸濁液から結晶を濾取し、結晶をアセトニトリル (69.7 kg) 、メタノール (35.5 kg) 及び水 (14.9 kg) の混合溶液で洗浄した後、さらにアセトニトリル (77.7 kg) で洗浄した。得られた湿結晶を反応容器に仕込み、そこに水 (495.4 kg) 、メタノール (157.1 kg) を添加した。この懸濁液に28%アンモニア水 (13.92 kg, 229 mol) を内温23°にて添加した後、ここに塩化アンモニウム (30.40 kg, 568 mol) の水 (99.1 kg) 溶液を内温30~32°にて滴下した。得られた懸濁液を内温32°で1時間攪拌した後、室温にて4.5時間攪拌した。この時、溶液のpHが2.5~5の間であることを確認した。得られた懸濁液から結晶を濾取し、結晶をメタノール (29.4 kg) と水 (111.4 kg) の混合溶液で洗浄し、さらにメタノール (78.6 kg) で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (化合物(10)) (75.92 kg, 412 mol) を収率72.5%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

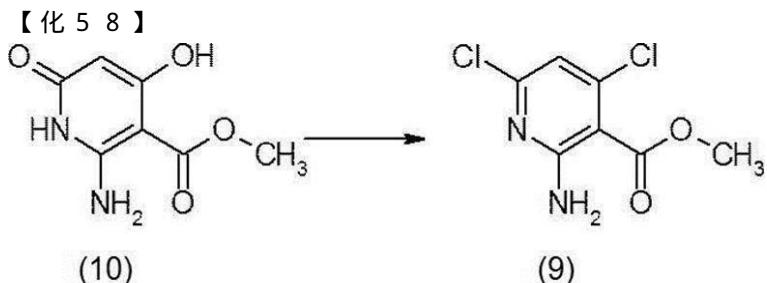
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.48 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H), 7.19 (brs, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

MS: m/z = 185 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 1

工程2

【 0 1 9 5



【 0 1 9 6 】

反応容器にオキシ塩化リン（864 kg）、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（化合物(10)）（105 kg, 570 mol）を仕込み、内温20で1時間攪拌した。続いてこの混合物にジイソプロピルエチルアミン（133 kg, 1.03 kmol）を内温11~26°で滴下し、その後内温25°で18時間攪拌した。

反応終了後、別容器に仕込んだ水(2.21 t)にこの反応混食物を内温42~56度滴下し

た。滴下終了後、アセトニトリル(41 kg)で反応容器を洗い、洗液を上記の別容器に添加、内温45 で0.5時間攪拌した。引き続き、この混合物に28%アンモニア水溶液(849 kg)を内温8~19 で滴下し、その後内温20 で0.5時間攪拌した。続いてこの混合物を内温70 で1時間攪拌後、内温30 に冷却し同温度付近で2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶を水(840 kg)で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-アミノ-4,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸メチル(化合物(9))(96.3 kg, 436 mol)を収率76.5%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.16 (brs, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

MS: m/z = 221 [M+H]<sup>+</sup>

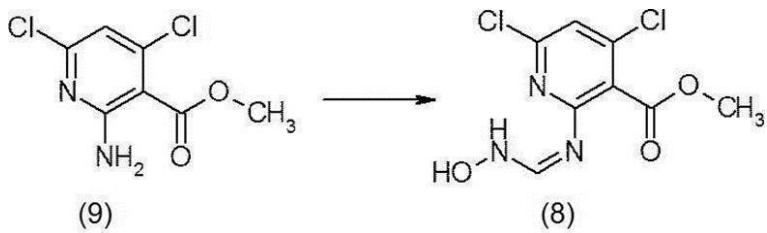
10

### 【0197】

工程3

### 【0198】

### 【化59】



20

### 【0199】

反応容器に2-プロパノール(1.18 t)、2-アミノ-4,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸メチル(化合物(9))(189 kg, 855 mol)を仕込んだ。この混合物にジメチルホルムアミドジメチルアセタール/純度98.7%(122 kg, 1.01 kmol)を内温63~70 で滴下し、その後70 で3時間攪拌した。

続いてこの反応混合物に塩酸ヒドロキシルアミン(71.1 kg, 1.02 kmol)を25 で添加し、この混合物を25 で4時間攪拌した。反応終了後、この反応混合物に水(1.13 t)を内温21~30 で滴下し、その後同温度で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、2-プロパノール(169 kg)と水(162 kg)の混合溶液で2回結晶を洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、4,6-ジクロロ-2-[N-ヒドロキシホルムイミドイル]-アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(化合物(8))(175 kg, 663 mol)を収率77.5%で得た。

30

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.80 (s, 1H), 10.10 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.35 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

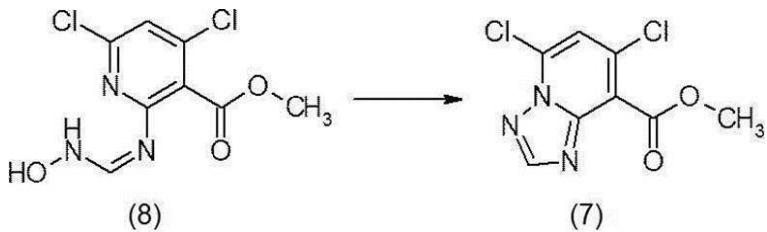
MS: m/z = 264 [M+H]<sup>+</sup>

### 【0200】

工程4

### 【0201】

### 【化60】



40

### 【0202】

反応容器にアセトニトリル(824 kg)、トリフルオロ酢酸無水物(154 kg)を仕込んだ。この溶液に4,6-ジクロロ-2-[N-ヒドロキシホルムイミドイル]-アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(化合物(8))(175 kg, 663 mol)を内温6~16 にて分割添加し、その後この反応液を内温20~26 で8時間攪拌した。

50

反応終了後、活性炭(53 kg)とトルエン(382 kg)の懸濁液を内温2~8で上述の反応液に添加、その後この混合物を内温1~3で0.5時間攪拌した。その混合物にN-メチルモルホリン(155 kg)を内温1~9で滴下、その後この混合物を内温2~7で1時間攪拌した。続いてこの混合物を濾過し濾別した活性炭をトルエン(76 kg)で洗浄、濾液との洗液を合わせて、水(702 kg)で洗浄し、分液後、水層をトルエン(608 kg)で抽出した。有機層とこのトルエン層を合わせて、水(702 kg)で洗浄し、分液後、有機層を減圧下、外温55~60で濃縮した。続いて残渣に2-プロパノール(828 kg)を添加し減圧下、外温55~60で濃縮した。その後再び残渣に2-プロパノール(828 kg)を添加し減圧下、外温55~60で濃縮した。得られた残渣に2-プロパノール(996 kg)を加え、液量を1579 Lに調整、続いて再結晶を行った。この晶析液を2~10で2時間攪拌した後、濾取し、結晶を0~10に冷却した2-プロパノール(276 kg)で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、(5,7-ジクロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)カルボン酸メチル(化合物(7))(135 kg, 549 mol)を収率82.8%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.71 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

MS: m/z = 246 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0203】

上記と同様の方法で合成された化合物(7)の結晶の粉末X線回折パターンを図1に示す。縦軸に回折強度(cps: counts per second)、横軸に回折角2(°)を示す。

図1によれば、各ピークは、以下の通りである。回折角: 2(°) = 9.7, 11.3, 12.5, 14.2, 15.9, 16.9, 17.2, 19.6, 20.7, 21.3, 22.7, 23.4, 24.4。

#### 【0204】

##### (化合物(7)の塩酸塩の結晶)

化合物(7)(5.00 g, 20.3 mmol)の酢酸エチル(25 mL)とトルエン(25 mL)の懸濁液に4mol/L塩化水素酢酸エチル溶液(5.6 mL, 22.4 mmol)を室温にて添加した。この懸濁液を室温にて攪拌した。結晶を濾取し、結晶を酢酸エチルで洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、(5,7-ジクロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)カルボン酸メチル塩酸塩(化合物(7)の塩酸塩)(5.32 g, 18.8 mmol)を収率92.6%で得た。

#### 【0205】

上記と同様の方法で合成された化合物(7)の塩酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを図2に示す。縦軸に回折強度(cps: counts per second)、横軸に回折角2(°)を示す。

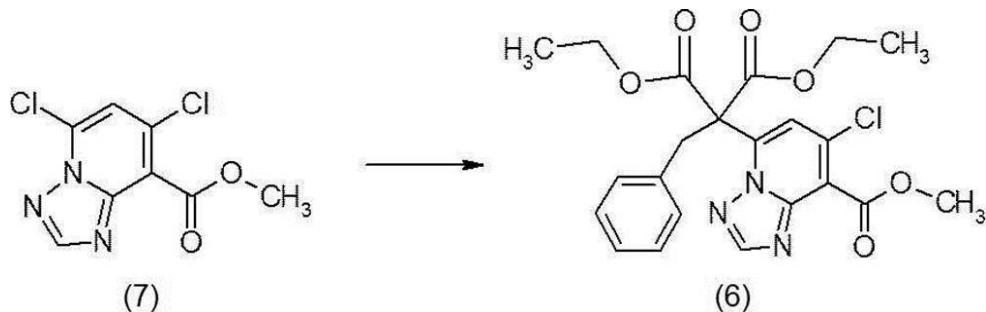
図2によれば、各ピークは、以下の通りである。回折角: 2(°) = 8.9, 10.6, 11.3, 11.8, 14.1, 16.2, 17.3, 18.0, 19.6, 20.7, 21.3, 22.4, 23.2, 23.7。

#### 【0206】

工程5

#### 【0207】

#### 【化61】



#### 【0208】

(5,7-ジクロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)カルボン酸メチル(化合物(7))(50.0 g, 203 mmol)のジメチルスルホキシド(250 mL)溶液にベンジルマロン酸ジエチル(化合物(16))(55.8 g, 223 mmol)と炭酸セシウム(72.7 g, 223 mmol)を室温にて加え、30にて4時間攪拌した。反応終了後、この反応液に室温にてトルエン(400

mL) を加え、この溶液に氷冷下で水(400 mL)を加えた。水層を分離後、不溶物を除去する目的で得られた有機層を濾過した。トルエン(100 mL)で容器を洗浄後、合わせた有機層を5%食塩水(150 mL)で2回洗浄した。得られた有機層を減圧下で溶媒を留去した。そこにエタノール(500 mL)を加え減圧下溶媒を留去した後、エタノールを残渣に加え、液量を250 mLに調整することにより、5-[1,1-ジ(エトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]-7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸メチル(化合物(6))のエタノール溶液(203 mmol相当)を得た。

上記方法に準じて合成し、エタノール溶液から析出させた化合物のNMRとMSを測定した。

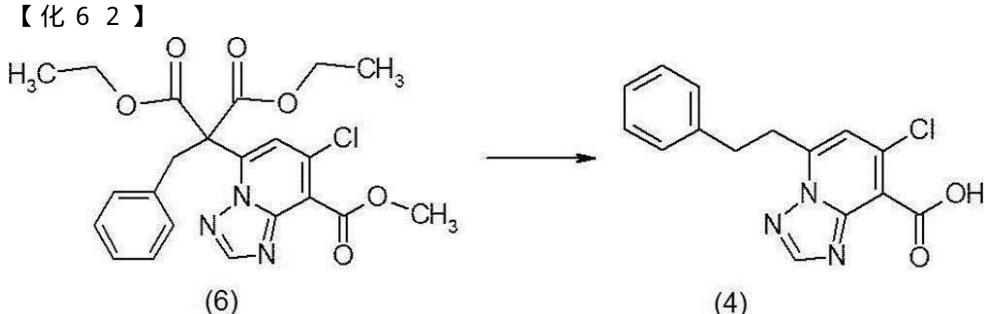
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.68-6.65 (m, 2H), 4.26-4.13 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.09 (t, 6H, 6.8 Hz).

MS: m/z = 460 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 0 9 】

工程6

【 0 2 1 0 】



【 0 2 1 1 】

5-[1,1-ジ(エトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]-7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸メチル(化合物(6))のエタノール溶液(203 mmol)に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(250 mL, 1.00 mol)を室温にて1.5時間かけて滴下し、同温で1.5時間攪拌した。反応終了後、この混合液に水(75 mL)を添加した。得られた溶液を6 mol/L塩酸(200 mL, 1.20 mol)とエタノール(125 mL)の混合溶液に室温にて滴下した。得られた懸濁液を室温で0.5時間、さらに60°で4時間、70°で2時間攪拌した。反応終了後、室温に冷却し1.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をエタノール(150 mL)と水(150 mL)の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸(化合物(4))(57.6 g, 191 mmol)を收率94.1%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.16 (brs, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.13 (dd, 2H, J = 8.4 Hz, 6.0 Hz).

MS: m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 1 2 】

上記と同様の方法で合成された化合物(4)の結晶Iの粉末X線回折パターンを図3に示す。縦軸に回折強度(cps: counts per second)、横軸に回折角 $2\theta$ (°)を示す。

【 0 2 1 3 】

図3によれば、各ピークは、以下の通りである。回折角： $2\text{ }(\text{°}) = 10.0, 10.5, 11.7, 13.5, 14.0, 14.6, 16.3, 17.4, 18.0, 19.6, 20.1, 20.8, 21.1, 22.1, 23.3, 24.5$ 。

【 0 2 1 4 】

( 化合物(4)の結晶 II )

5-[1,1-ジ(エトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]-7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸メチル(化合物(6))のエタノール溶液(40.6 mmol相当)に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(50 mL, 200 mmol)を室温にて滴下し、同温で2時間攪拌し

た。反応終了後、この混合液にエタノール(25 mL)を添加した。この混合液に6mol/L塩酸(26 mL, 156 mmol)を添加し、内温77にて6.5時間攪拌した。反応終了後、室温に冷却し得られた懸濁液に内温43にて6mol/L塩酸(6.77 mL, 40.6 mmol)を滴下し、同温で3時間攪拌した。この懸濁液を室温で2時間攪拌した後、結晶を濾取した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸(化合物(4))(10.067 g, 33.4 mmol)を収率82.3%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.16(brs, 1H), 8.64(s, 1H), 7.33-7.19(m, 6H), 3.47-3.43(m, 2H), 3.13(dd, 2H, J = 8.4 Hz, 6.0 Hz).

#### 【0215】

上記と同様の方法で合成された化合物(4)の結晶IIの粉末X線回折パターンを図4に示す。縦軸に回折強度(cps: counts per second)、横軸に回折角2(°)を示す。

#### 【0216】

図4によれば、各ピークは、以下の通りである。回折角: 2(°) = 7.1、11.3、13.1、13.5、14.5、15.4、16.4、18.6、20.2、20.9、21.8、22.5、22.9、24.6。

#### 【0217】

(化合物(4)のナトリウム塩の結晶)

7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸(化合物(4))(3.7 g, 12.3 mmol)のエタノール(15 mL)/水(12 mL)懸濁液に4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL, 12 mmol)を室温にて添加した。この懸濁液を内温61に加熱し、ここにエタノール(1.5 mL)と水(1.5 mL)の混合溶液を添加した。さらに4mol/L水酸化ナトリウム水溶液を添加し、固体の溶解を確認した。この溶液を室温に冷却した後、結晶を濾取し、結晶をエタノールで洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸ナトリウム(化合物(4)のナトリウム塩)(1.67 g, 5.16 mmol)を収率42.0%で得た。

#### 【0218】

上記と同様の方法で合成された化合物(4)のナトリウム塩の結晶の粉末X線回折パターンを図5に示す。縦軸に回折強度(cps: counts per second)、横軸に回折角2(°)を示す。

#### 【0219】

図5によれば、各ピークは、以下の通りである。回折角: 2(°) = 3.8、7.7、11.5、12.9、16.0、17.7、18.6、19.2、19.7、20.1、20.5、21.0、21.5、23.6、24.0、24.4、24.8。

#### 【0220】

(化合物(4)の塩酸塩の結晶)

7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸(化合物(4))(5.00 g, 16.6 mmol)の酢酸エチル(50 mL)懸濁液に4mol/L塩化水素酢酸エチル溶液(20.71 mL, 104 mmol)を室温にて添加した。得られた懸濁液を室温にて攪拌した。結晶を濾取し、結晶を酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸塩酸塩(化合物(4)の塩酸塩)(5.54 g, 16.4 mmol)を収率98.8%で得た。

#### 【0221】

上記と同様の方法で合成された化合物(4)の塩酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを図6に示す。縦軸に回折強度(cps: counts per second)、横軸に回折角2(°)を示す。

#### 【0222】

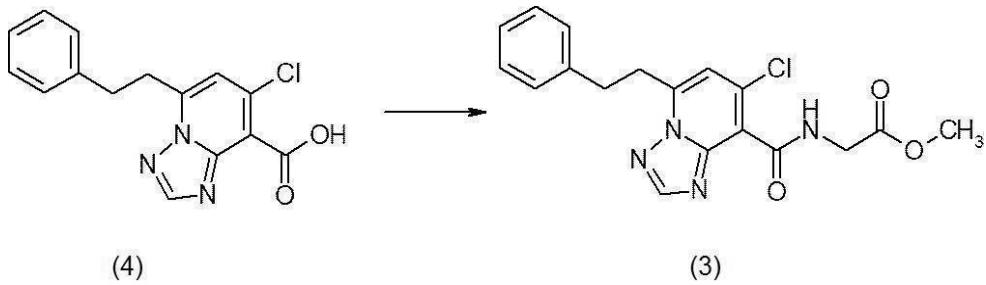
図6によれば、各ピークは、以下の通りである。回折角: 2(°) = 5.0、7.2、9.9、11.4、13.3、14.6、15.0、15.7、16.1、16.5、17.1、18.7、19.7、20.3、21.8、22.6、23.0、24.8。

【 0 2 2 3 】

工程7

【 0 2 2 4 】

【化 6 3】



10

(4)

(3)

【 0 2 2 5 】

## 方法その1

7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸(化合物(4)) (27.5 kg, 91.1 mol) のアセトニトリル (140 L) 懸濁液に室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (16.7 kg, 109 mol)、トリエチルアミン (11.0 kg, 109 mol)、グリシンメチルエステル塩酸塩(化合物(13)の塩酸塩) (13.7 kg, 109 mol) を加えた。この混合液に室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1塩酸塩 (20.9 kg, 109 mol) を発熱制御の目的で4回に分け0.5時間かけて加えた。この混合液を室温にて2時間攪拌した。反応終了後、5%重曹水 (280 L) を室温にて滴下し、同温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をエタノール (77.5 L) と水 (77.5 L) の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶をエタノール (70 L) と水 (70 L) の混合溶液に仕込み、この懸濁液を室温にて23時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をエタノール (77.5 L) と水 (77.5 L) の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-({[7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸メチル(化合物(3)) (29.3 kg, 78.6 mol) を収率86.3%で得た。

20

【 0 2 2 6 】

## 方法その2

7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボン酸(化合物(4)) (200 g, 663 mmol) のアセトニトリル (600 mL) と水 (200 mL) の懸濁液に室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (30.5 g, 199 mmol)、トリエチルアミン (73.8 g, 729 mmol)、グリシンメチルエステル塩酸塩(化合物(13)の塩酸塩) (99.9 g, 796 mmol) を加えた。この混合液に室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (153 g, 798 mmol) を発熱制御の目的で4回に分け1時間かけて加えた。この混合液を室温にて1時間攪拌した。反応終了後、この反応混合液に水 (1.0 L) を室温にて加えた。得られた懸濁液を同温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をメタノール (0.6 L) と水 (0.6 L) の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-({[7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸メチル(化合物(3)) (234 g, 628 mmol) を收率94.7%で得た。

30

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.64 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 6H), 4.12 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.46 (dd, 2H, 10.0 Hz, 6.0 Hz), 3.13 (dd, 2H, J = 10.0 Hz, 6.0 Hz).

MS: m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>

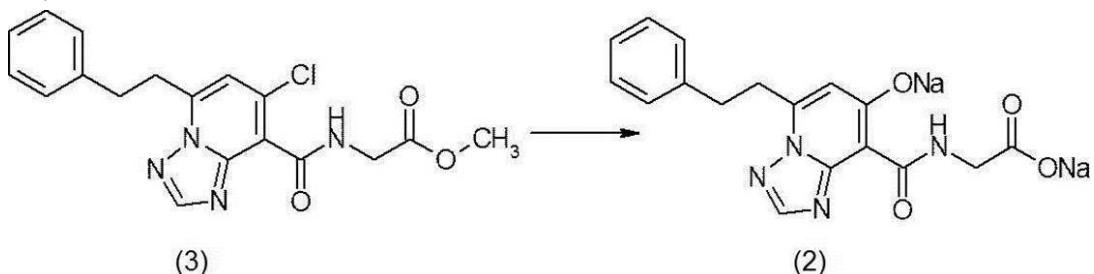
【 0 2 2 7 】

工程8

〔 0 2 2 8 〕

50

【化 6 4】



【 0 2 2 9 】

2-({[7-クロロ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸メチル(化合物(3)) (29.3 kg, 78.6 mol)の2-エトキシエタノール(150 L)懸濁液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(88 L, 440 mol)を加え、87 °Cで9.5時間攪拌した。反応終了後、この反応液に70 °Cにてエタノール(146.5 L)と水(14.5 L)の混合溶液を滴下した。この混合液を室温に冷却後、同温で9時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をエタノール(78.3 L)と水(11.7 L)の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸二ナトリウム(化合物(1))の塩である、化合物(2)) (32.9 kg, 85.6 mol)を収率109%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.28 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 6.02 (s, 1H), 3.60 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.11-3.00 (m, 4H).

MS: m/z = 339 [M+H-2Na]<sup>-</sup>

得られた化合物中の残留溶媒量をGCにて測定した。

残留エタノール：0.0%

残留2-エトキシエタノール：9.5%

[ 0 2 3 0 ]

なお、上記のGCにて行った測定の分析条件は、下記のとおりであった。

検出方法 : FID(水素炎イオン化検出器)

カラム : Fused-silica Capillary Column DB-WAX ( J&W Scientific )

(30m × 0.53mm I.D., 膜厚1μm)

檢出器溫度：約250

### 試料氣化室 :

カラム温度 : 50 °C にて8分間保持した後、14 °C / 分の割合で120 °C まで昇温させ、同温で10分間保持する。その後40 °C / 分の割合で200 °C まで昇温し同温で5分間保持する。

## キャリヤーガス : ヘリウム

キャリヤーガス流量：標準溶液 $1\text{ }\mu\text{L}$ から得たエタノールの保持時間が約4.5分になるように調整する

スプリット比：約1/10

注入量 : 1 μL

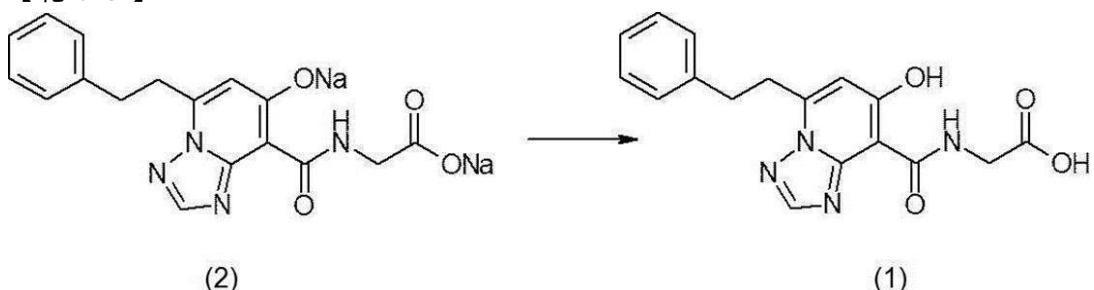
分析時間 : 15分間

【 0 2 3 1 】

工程9

【 0 2 3 2 】

【化 6 5】



[ 0 2 3 3 ]

2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸二ナトリウム(化合物(1))の塩である、化合物(2)(32.9 kg, 85.6 mol)の水(120 L)溶液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.6 L, 8.00 mol)を加え、33で1時間攪拌した。この溶液に水(16.3 L)で懸濁させた活性炭(3.30 kg)を加え、34で1.5時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、得られた濾液を濃塩酸(18.7 kg, 18.0 mol)と水(17 L)とアセトン(230 L)の混合溶液に48にて滴下した。この混合液に2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸の種晶(16.5 g)を加え、48で2時間攪拌した。得られた懸濁液に48にて水(66 L)を滴下し、同温で1時間攪拌した。この懸濁液を室温に冷却後、1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をアセトン(99 L)と水(99 L)の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸(化合物(1))(20.9 kg, 61.4 mol)を収率71.7%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.24 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 8.59 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.21 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.41 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, 6.4 Hz), 3.12 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, 6.4 Hz).

MS: m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 3 4 】

結晶形變換工程

【 0 2 3 5 】

前記工程で得られた2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸(化合物(1))(20.8 kg, 61.1 mol)の2-プロパノール(330 L)と水(83 L)混合溶液を77 度攪拌し、結晶の溶解を確認した。この溶液を65 度に冷却し、同温で2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸(化合物(1))の種晶(20.8 g)を添加した。この溶液を60 度で2時間攪拌した後、室温に冷却し21時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶を2-プロパノール(42 L)と水(42 L)の混合溶液で洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥することにより、2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸(化合物(1))(19.3 kg, 56.7 mol)を收率92.8%で得た。

上記方法に準じて合成された化合物のNMRとMSを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.24 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 8.59 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.21 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.41 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, 6.4 Hz), 3.12 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, 6.4 Hz).

MS: m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>

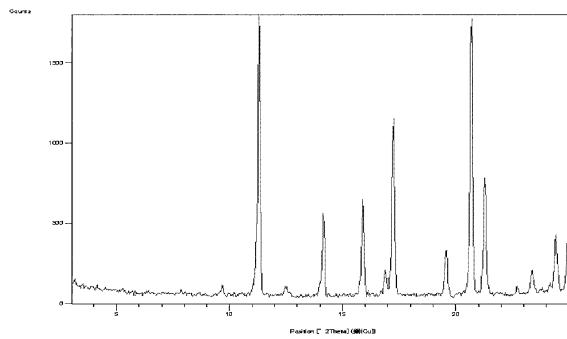
## 【産業上の利

【 0 2 3 6 】  
本発明は、化合物(1)又はその製薬上許容される塩を、良好な収率で製造する方法を提

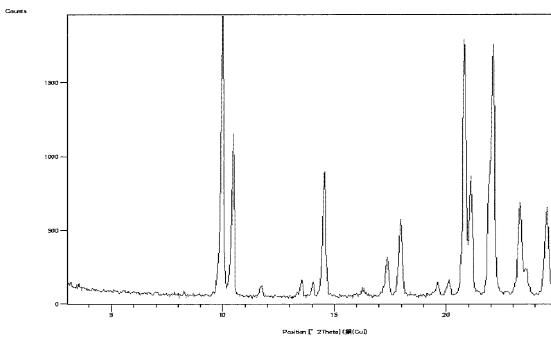
また、本発明による化合物[V-1]及び[VI]は、化合物(1)又はその製薬上許容される塩を製造するための合成中間体として有用である。

さらに、本発明の製造方法は、取り扱いの容易な化合物を経由し、簡便な操作にて行うことができることから、工業的な大量合成法として有用である。

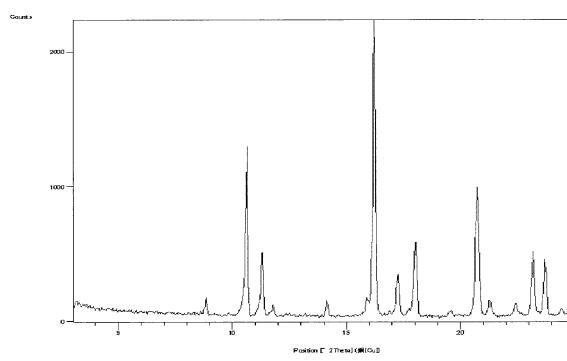
【図1】



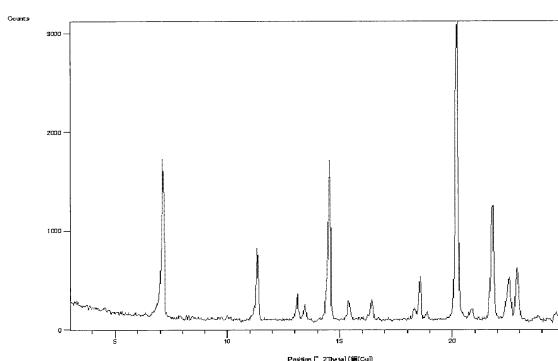
【図3】



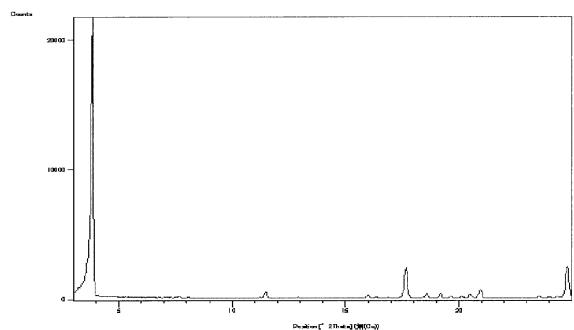
【図2】



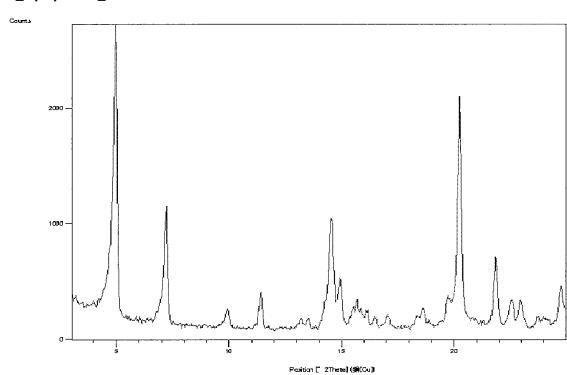
【図4】



【図5】



【図6】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 下間 文人

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

(72)発明者 山口 峻

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

(72)発明者 佐川 勝一

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内

審査官 吉海 周

(56)参考文献 國際公開第2016/190420 (WO, A1)

國際公開第2011/007856 (WO, A1)

COLBON, Paul J. J. et al., A general and efficient route to 6-methyl-pyrazin-2-yl-amines: alkylation of 2,6-dichloropyrazine vi, Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008  
年, Vol.45, No.5, pp.1451-1456, ISSN:0022-152X, DOI:10.1002/jhet.5570450531

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

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