

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 5 月 8 日(08.05.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/069626 A1

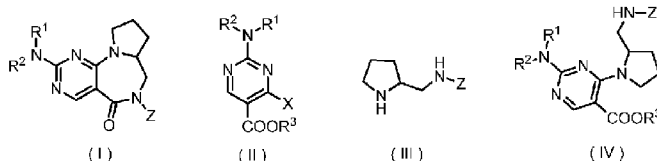
- (51) 国際特許分類:
C07D 487/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/079698
- (22) 国際出願日: 2013 年 11 月 1 日(01.11.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-241936 2012 年 11 月 1 日(01.11.2012) JP
- (71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 新田 真里子(NITTA, Mariko); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 坂井 大祐(SAKAI, Daisuke); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 松村 務(MATSUMURA, Tsutomu); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 愛宕 孝之(ATAGO, Takayuki); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 松宮 茂樹(MATSUMIYA, Shigeki); 〒1008185 東京

都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). ▲萩▼原 浩二(HAGIHARA, Koji); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PYRIMIDODIAZEPINONE COMPOUND

(54) 発明の名称: ピリミドジアゼピノン化合物の製造方法



(57) Abstract: Provided is a method for producing a compound represented by formula (I) (wherein R^1 and R^2 may be the same or different and each represents a hydrogen atom or the like, and Z represents an optionally substituted aryl group or the like) or a salt thereof, or the like. The production method comprises: (i) a step wherein a compound represented by formula (II) (wherein R^1 and R^2 are as defined above, R^3 represents a lower alkyl group, and X represents a halogen atom or the like) is reacted with a compound represented by formula (III) (wherein Z is as defined above) or a salt thereof in the presence of a base, thereby obtaining a compound represented by formula (IV) (wherein R^1 , R^2 , R^3 and Z are as defined above) or a salt thereof; and (ii) a step wherein the compound represented by formula (IV) or a salt thereof is processed with an acid or a base, thereby obtaining a compound represented by formula (I).

(57) 要約: 下記式(I) (式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子などを表し、Z は置換基を有していてもよいアリールなどを表す) で表される化合物またはその塩の製造方法であって、(i) 式(II) (式中、 R^1 および R^2 は前記と同義であり、 R^3 は低級アルキルを表し、X はハロゲンなどを表す) で表される化合物と式(III) (式中、Z は前記と同義である) で表される化合物またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(IV) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Z は前記と同義である) で表される化合物またはその塩を得る工程、および(ii) 式(IV) で表される化合物またはその塩を酸または塩基で処理することにより式(I) で表される化合物を得る工程を含む製造方法などが提供される。

WO 2014/069626 A1

明 細 書

発明の名称：ピリミドジアゼピノン化合物の製造方法

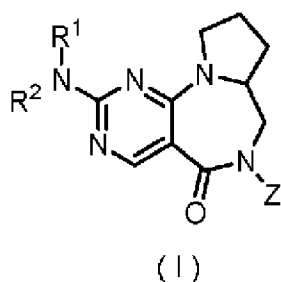
技術分野

[0001] 本発明は、ピリミドジアゼピノン化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩などがアルファ-2-デルタ ($\alpha_2\delta$) タンパク質への親和性を有し、疼痛、掻痒などの治療および／または予防剤として有用であることが知られている（特許文献1参照）。

[0003] [化1]

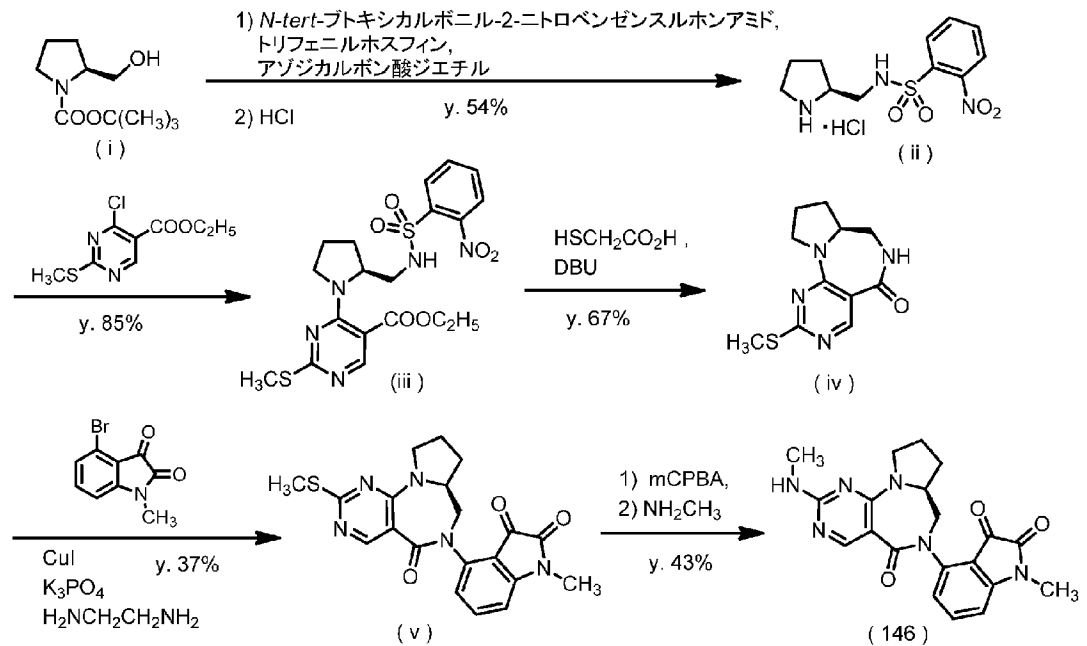


[0004] （式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、Zは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい複素環基を表す）

特許文献1によれば、例えばR¹がメチルであり、R²が水素原子であり、Zが1-メチルインドリン-2,3-ジオン-4-イルである化合物146は、下記スキームに従い製造できることが示されている。即ち、N-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンメタノールより導かれる式(ii)で表される化合物を4-クロロピリミジン誘導体と反応させ式(iii)で表される化合物を得た後、メルカプト酢酸で処理し分子内で環化し、Zに相当する基を導入した後、メチルチオ基を酸化後、メチルアミンと置換することで製造している（式(ii)で表される化合物から5工程5%）。

[0005]

[化2]



先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2008/149834号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、 $\alpha_2\delta$ タンパク質への親和性を有し、疼痛、掻痒などの治療および／または予防剤として有用な式(I)で表されるピリミドジアゼピノン化合物の製造方法を提供することにある。また別の目的は、医薬品としての使用に有用な式(I)で表されるピリミドジアゼピノン化合物の結晶形態を提供することにある。

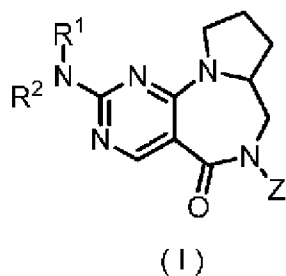
課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下の(1)～(21)に関する。

(1) 下記式(I)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、

[0009]

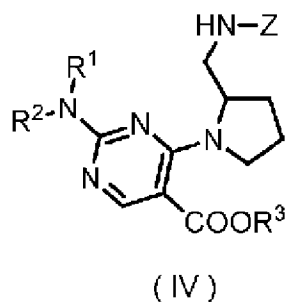
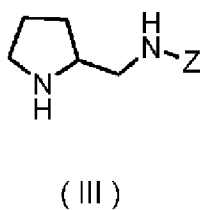
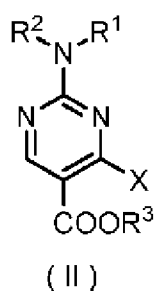
[化3]



[0010] (式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、 Z は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい複素環基を表す)

(i) 式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(IV)で表される化合物またはその塩を得る工程、および

[0011] [化4]

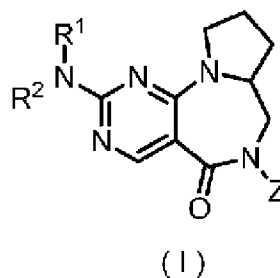
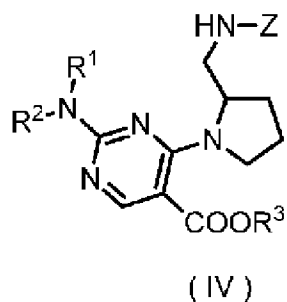


[0012] (式中、 R^1 、 R^2 および Z はそれぞれ前記と同義であり、 R^3 は低級アルキルを表し、 X はハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシまたはハロゲン、メチルおよびニトロから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシを表す)

(ii) 式(IV)で表される化合物またはその塩を酸または塩基で処理することにより式(I)で表される化合物を得る工程

[0013]

[化5]



[0014] (式中、R¹、R²、R³およびZはそれぞれ前記と同義である)

を含む製造方法。

(2) Xが塩素原子またはp-トルエンスルホニルオキシである(1)記載の製造方法。

(3) R³がエチルである(1)または(2)記載の製造方法。

(4) R¹が低級アルキルであり、R²が水素原子である(1)～(3)のいずれかに記載の製造方法。

(5) Zが置換基を有していてもよい2環性複素環基である(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法。

(6) 工程(i)の塩基が炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである(1)～(5)のいずれかに記載の製造方法。

(7) 工程(i)が水を含む溶媒中で行う工程である(1)～(6)のいずれかに記載の製造方法。

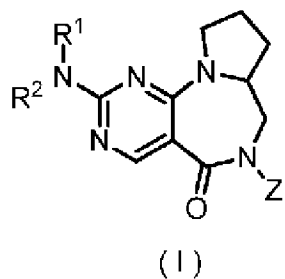
(8) 工程(ii)の酸または塩基が硫酸である(1)～(7)のいずれかに記載の製造方法。

(9) 工程(ii)の酸または塩基がリン酸カリウムである(1)～(7)のいずれかに記載の製造方法。

(10) 下記式(I)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、

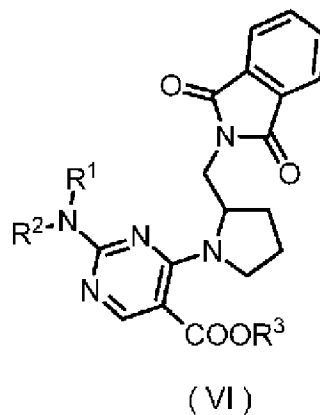
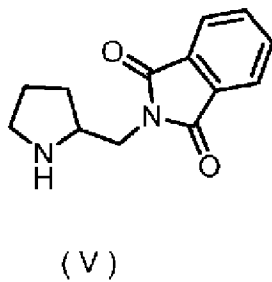
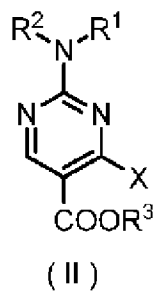
[0015]

[化6]

[0016] (式中、R¹、R²およびZはそれぞれ前記と同義である)

(iii) 式(II)で表される化合物と式(V)で表される化合物またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(VI)で表される化合物またはその塩を得る工程

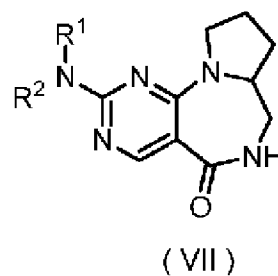
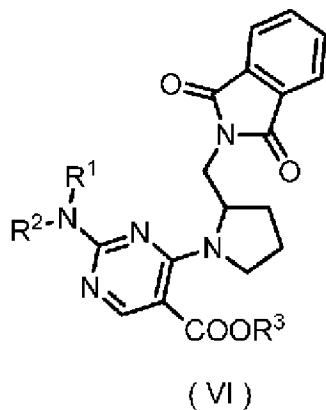
[0017] [化7]

[0018] (式中、R¹、R²、R³およびXはそれぞれ前記と同義である)

(iv) 式(VI)で表される化合物またはその塩をヒドラジンで処理することにより式(VII)で表される化合物またはその塩を得る工程、および

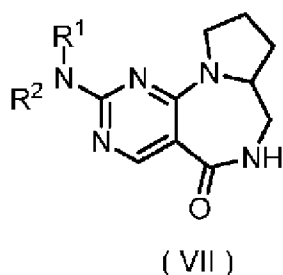
[0019]

[化8]

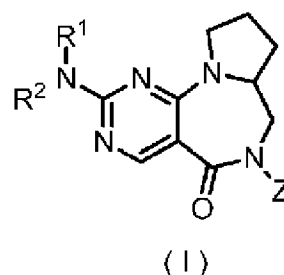
[0020] (式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ前記と同義である)

(v) 式(VII)で表される化合物またはその塩と式(VIII)で表される化合物を銅触媒またはパラジウム触媒の存在下で反応させ、式(I)で表される化合物またはその塩を得る工程

[0021] [化9]



(VIII)



[0022] (式中、X¹はハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシまたはハロゲン、メチルおよびニトロから選ばれる1~3個の置換基を有してもよいアリースルホニルオキシを表し、R¹、R²およびZはそれぞれ前記と同義である)を含む製造方法。

(11) X¹が塩素原子またはp-トルエンスルホニルオキシである(10)記載の製造方法。

(12) R³がエチルである(10)または(11)記載の製造方法。

(13) R¹が低級アルキルであり、R²が水素原子である(10)~(12)のいずれかに記載の製造方法。

(14) Zが置換基を有していてもよい2環性複素環基である(10)～(13)のいずれかに記載の製造方法。

(15) 工程(iii)の塩基が炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである(10)～(14)のいずれかに記載の製造方法。

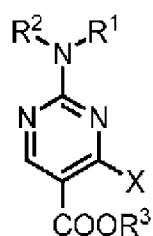
(16) 工程(iii)が水を含む溶媒中で行う工程である(10)～(15)のいずれかに記載の製造方法。

(17) 工程(v)の銅触媒またはパラジウム触媒が銅触媒である(10)～(16)のいずれかに記載の製造方法。

(18) 工程(v)の銅触媒またはパラジウム触媒がパラジウム触媒である(10)～(16)のいずれかに記載の製造方法。

(19) 化合物(II)の製造方法であって、

[0023] [化10]



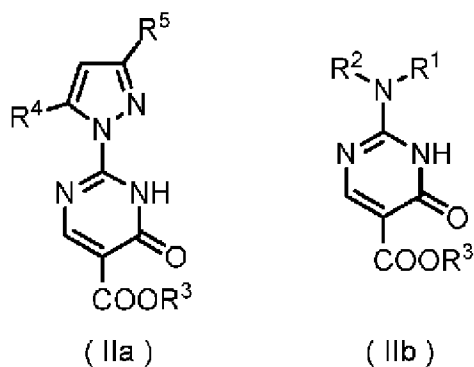
(II)

[0024] (式中、R¹、R²、R³およびXはそれぞれ前記と同義である)

(vi) 化合物(IIa)とR¹R²NH (式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)とを反応させ、化合物(IIb)を得る工程、および

[0025]

[化11]



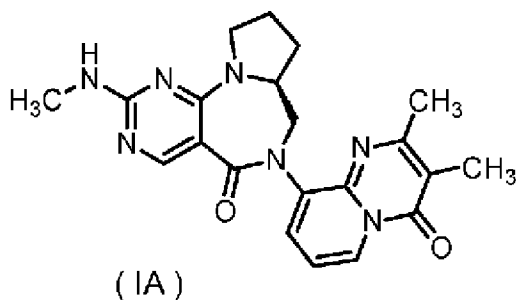
[0026] (式中、 R^4 および R^5 は同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたはフェニルを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X はそれぞれ前記と同義である)

(vii) 化合物(IIb)を対応するハロゲン化剤またはスルホニル化剤で処理する工程

を含む化合物(II)の製造方法。

(20) 粉末X線結晶回折 (Cu $K\alpha$ 線) において $2\theta = 6.1^\circ$ 、 10.4° 、 12.1° 、 12.2° 、 19.1° 、 21.0° 、 23.5° 、 23.7° 、 24.3° および 26.5° にピークを有する式(IA)で表される化合物の結晶。

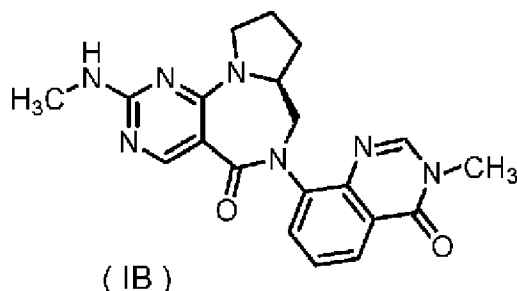
[0027] [化12]



[0028] (21) 粉末X線結晶回折 (Cu $K\alpha$ 線) において $2\theta = 9.0^\circ$ 、 10.9° 、 13.1° 、 15.3° 、 19.7° 、 20.4° 、 21.0° 、 23.0° 、 24.4° および 26.2° にピークを有する式(IB)で表される化合物の結晶。

[0029]

[化13]



発明の効果

[0030] 本発明により、 $\alpha_2\delta$ タンパク質への親和性を有し、疼痛、掻痒などの治療および／または予防剤として有用な式(I)で表されるピリミドジアゼピノン化合物またはその塩の効率的で再現性のよい工業的製造方法などが提供される。

図面の簡単な説明

[0031] [図1]化合物IAのI型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示したものである。縦軸は回折強度（カウント毎秒）、横軸は $2\theta(^{\circ})$ を表す。

[図2]化合物IAのII型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示したものである。縦軸は回折強度（カウント毎秒）、横軸は $2\theta(^{\circ})$ を表す。

[図3]化合物IBのI型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示したものである。縦軸は回折強度（カウント毎秒）、横軸は $2\theta(^{\circ})$ を表す。

[図4]化合物IBのII型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示したものである。縦軸は回折強度（カウント毎秒）、横軸は $2\theta(^{\circ})$ を表す。

発明を実施するための形態

[0032] 以下、式(I)で表される化合物を化合物Iという。他の式番号の化合物についても同様である。

各化合物における各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、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、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

[0033] アリールおよびアリールスルホニルオキシのアリール部分としては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリルなどがあげられる。

複素環基としては、例えば、(1) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5または6員の単環性脂肪族複素環基、(2) 3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基、(3) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、(4) 3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-4H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-4H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾリル、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミ

ダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリド[1,2-a]ピリミジニル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-トリアゾリルなどがあげられる。

[0034] 2環性複素環基としては、例えば、上記複素環基のうちの2つの6員の環が縮合した2環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性複素環基があげられ、より具体的にはテトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-4H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-4H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリド[1,2-a]ピリミジニル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニルなどがあげられる。

[0035] ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい複素環基および置換基を有していてもよい2環性複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、オキソ；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシおよび-NR^{bb}RY^{bb}(式中、RX^{bb}およびRY^{bb}は同一または異なって、水素原子または C_{1-10} アルキルを表す)から選ばれる基で置換されていてもよい C_{1-10}

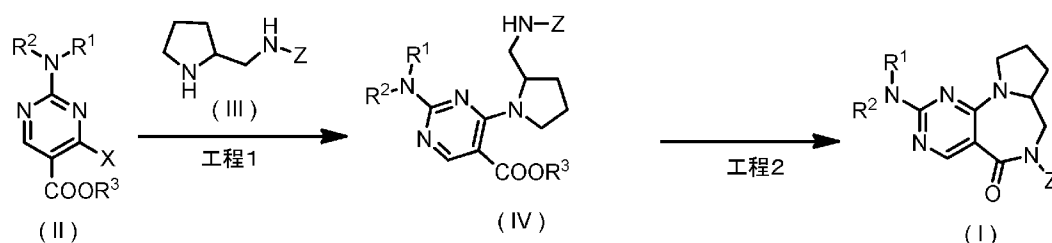
アルキル；C₃₋₈シクロアルキルなどがあげられ、より好ましくは例えば、オキソ；フッ素原子、ヒドロキシ、メトキシまたはジメチルアミノで置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル；シクロプロピルなどがあげられる。

[0036] ここで示したハロゲンとは前記ハロゲンと同義であり、C₁₋₁₀アルキルおよびC₁₋₁₀アルコキシにおけるC₁₋₁₀アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基があげられ、C₃₋₈シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

[0037] 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の製造方法は、具体的には下記スキームに準ずる製造方法である。

[0038] [化14]



[0039] (式中、R¹、R²、R³、XおよびZはそれぞれ前記と同義である)

以下、各工程について具体的に説明する。

工程1

化合物IVは、化合物IIと化合物IIIを、例えば有機溶媒中または有機溶媒と水の混合溶媒中、好ましくは有機溶媒と水の混合溶媒中、塩基の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0℃と100℃の間の温度で、より好ましくは50℃と70℃の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより得ることができる。化合物IIIは、使用に際し、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩の形態であってもよく、化合物IIに対して、0.5～2当量、好ましくは0.9～1.1当量用いられ、化合物IIIに対して化合物IIを1当量

未満（例えば0.9当量以上1当量未満）用いるのがさらに好ましい。ここで用いる有機溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタン（DME）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチルピロリドン（NMP）、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）などのアミド系溶媒などがあげられ、好ましくはトルエンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。該有機溶媒は、化合物IIに対して、通常1~20容量/重量（v/w）、より好ましくは2~8 v/wの容量で用いられる。有機溶媒と水の混合溶媒を用いる場合、該有機溶媒は、上記の有機溶媒、好ましくは上記の芳香族炭化水素系溶媒、上記のエーテル系溶媒など、より好ましくはトルエンなどを上記の容量で用い、水は、化合物IIに対して、通常1~30 v/w、好ましくは1~20 v/wの容量で用いられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどの金属塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジザアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン（DBU）などの有機塩基などがあげられ、好ましくは炭酸カリウム、トリエチルアミン、DBUなどがあげられる。これら塩基は混合して用いることもできる。有機溶媒と水の混合溶媒を用いる場合は金属塩基が好ましく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが好適であるが、トリエチルアミン、DBUなどまたはこれらを混合した有機塩基も利用できる。該塩基は、化合物IIIに対して1~20当量、好ましくは3~10当量用いられる。

[0040] 化合物IVは、反応終了後、化合物IVが固体として析出する場合は反応液をろ過することで純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。また、化合物IVが使用した有機溶媒中に溶解している場合は、該有機溶媒中に貧溶媒を添加することで、化合物IVを固体として析出させることができ、純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。さらに該有機溶媒中に、塩酸等の酸を

添加することで塩を形成させ、化合物IVの塩を析出させることができる場合もあり、化合物IVの酸付加塩を純度よく得ることができる。

工程2

化合物Iは、化合物IVを例えば無溶媒でまたは溶媒中、0℃と120℃の間の温度で、好ましくは40℃と100℃の間の温度で、5分間～24時間、酸または塩基で処理することにより得ることができる。

[0041] 酸としては、例えば硫酸、塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、硝酸、リン酸、ポリリン酸などがあげられ、好ましくは硫酸などがあげられ、化合物IVに対して1～50当量、好ましくは5～10当量用いられる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムなどがあげられ、好ましくはリン酸カリウムなどがあげられ、化合物IVに対して1～10当量、好ましくは3～5当量用いられる。

[0042] 溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド（DMSO）などがあげられ、化合物IVに対して通常1～50 v/w、好ましくは1～30 v/wの容量で用いられる。

[0043] 例えば、酸で処理する場合、化合物Iは、化合物IVを無溶媒でまたはトルエン、THF、アセトニトリル、DMFなどの溶媒中、好ましくは無溶媒で、0℃と用いる溶媒または酸の沸点の間の温度で、好ましくは75℃と85℃の間の温度で、化合物IVに対し0.5～3 v/w、好ましくは0.8～1.5 v/wの硫酸で処理することにより収率良く得ることができる。

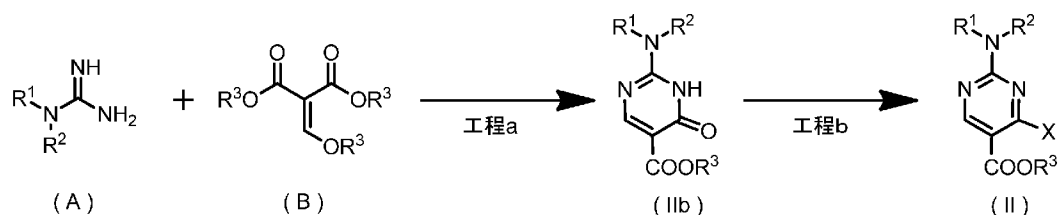
また例えば塩基で処理する場合、化合物Iは、化合物IVを、トルエン、THF、アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、DMSOなどの溶媒中、好ましくはDMF中、0℃と120℃の間の温度で、好ましくは80℃と100℃の間の温度で、5分間～24時間、化合物IVに対し1～20当量、好ましくは1～6当量のリン酸カリウムで処理

することにより収率良く得ることができる。

[0044] 本工程により、化合物Iを純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。特に、DMFなどの水溶性溶媒を用いることで、化合物Iは、反応終了後、反応液に水などの溶媒を添加することで、または水などの溶媒を添加した後、中和することで固体として析出させることができ、純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。

原料化合物である化合物IIは、市販品として得られるか、または下記スキームに示す方法により得ることができる。

[0045] [化15]



[0046] (式中、R¹, R², R³およびXはそれぞれ前記と同義である)

即ち化合物IIは、化合物Aと化合物Bを必要に応じて塩基の存在下反応させることにより化合物IIbを得る工程（工程a）、および化合物IIbを対応する各種ハロゲン化剤またはスルホニル化剤と反応させ化合物IIを得る工程（工程b）からなる製造方法によって得ることができる。

工程a

化合物Aは、市販品として得られるか、または公知の方法（例えばJ. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1877などに記載の方法）に従い得ることができ、反応に用いる際には塩酸、硫酸、硝酸などとの塩の形態であってもよい。化合物Bは市販品として得られるか、または公知の方法（例えばOrg. Synth. 1955, 3, 395などに記載の方法）に従い得ることができ、反応に用いる際には化合物Aに対して、1~20当量、好ましくは3~7当量用いられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属塩基、トリエチル

アミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの有機塩基などがあげられる。好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられ、該塩基を選択することで化合物IIbの異性体の生成を最小限に抑制することができる。工程aは、通常溶媒中で行われ、該溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。該溶媒は化合物Aに対して、通常10~50 v/w、好ましくは20~30 v/wの容量で用いられ、これに水を含むさせた溶媒が本工程に好適であり、例えばエタノールと水との混合溶媒などが好ましい。この場合、水は有機溶媒に対して例えば1~50%、好ましくは15~25%含有できる。また反応は、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは55℃と65℃の間の温度で、5分間~24時間行われる。

[0047] なお、化合物IIbは、用いる塩基によって塩として得られることもあるが、次工程（工程b）にはそのまま用いることができる。

工程b

ハロゲン化剤としては、例えばXが塩素原子の場合は、塩化チオニル、二塩化オキサリル、オキシ塩化リン、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリドなどがあげられ、Xが臭素原子の場合は、オキシ臭化リンなどがあげられ、これらは化合物IIbに対して1当量~大過剰量、好ましくは2~10当量用いられる。ハロゲン化剤を用いる場合、反応は無溶媒でまたは溶媒中で、必要により触媒量~50当量のDMF、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアニリンなどの添加剤の存在下、0℃と用いる溶媒またはハロゲン化剤の沸点の間の温度で、好ましくは20℃と30℃の間の温度で、5分間~72時間行われる。ここで用いる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系

溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

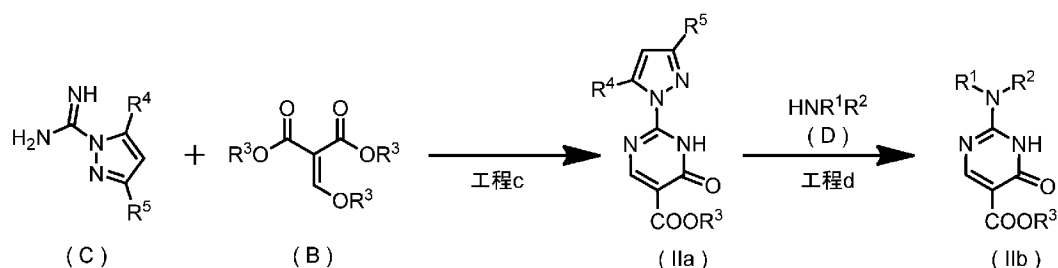
[0048] スルホニル化剤としては、例えば低級アルキルスルホニルクロリド（具体的には、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリドなど）、低級アルキルスルホン酸無水物（具体的には、メタンスルホン酸無水物、エタンスルホン酸無水物など）、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ノナフルオロブタンスルホニルクロリド、ノナフルオロブタンスルホン酸無水物、適当なアリールスルホニルクロリド（具体的には、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドなど）、適当なアリールスルホン酸無水物（具体的には、ベンゼンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物など）などがあげられ、これらは化合物IIbに対して0.8～50当量、好ましくは0.9～1.5当量用いられる。スルホニル化剤を用いる場合、反応は無溶媒でまたは溶媒中で、必要により触媒量～50当量、好ましくは1～5当量の、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルイミダゾール（NMI）などの添加物の存在下、さらに必要により触媒量～50当量、好ましくは1～5当量の炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、DBU、NMIなどの塩基の存在下、0℃と用いる溶媒またはスルホニル化剤の沸点の間の温度で、好ましくは20℃と30℃の間の温度で、5分間～24時間行われる。ここで用いる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、ピリジン、NMIなどの塩基性溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0049] 上記のハロゲン化剤を用いる場合も、スルホニル化剤を用いる場合も、化合物IIは、反応終了後、水を添加し、または水を添加後に中和し、析出した

固体をろ取することで純度よく簡便に得ることができる。

上記工程の中間体である化合物IIbは、下記スキームに示す方法によっても得られることもできる。本発明は、本方法による化合物IIbの製造方法をも提供する。

[0050] [化16]



[0051] (式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ前記と同義である)

即ち化合物IIbは、化合物Cと化合物Bを必要により塩基の存在下反応させることにより化合物IIaを得る工程（工程c）、および化合物IIaを化合物Dと反応させ化合物IIbを得る工程（工程d）からなる製造方法によって得ることができる。

工程c

化合物Cは、市販品として得られるか、または公知の方法（例えばJ. Org. Chem., 1992, 57, 2497などに記載の方法）に従い得ることができ、反応に用いる際には塩酸、硫酸、硝酸などとの塩の形態であってもよい。化合物Bは、化合物Cに対し、1～20当量、好ましくは1～3当量用いられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの有機塩基などがあげられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンがあげられる。反応は、無溶媒でまたは溶媒中で行われ、該溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノール、n-

プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、水などがあげられ、好ましくはアルコール系溶媒などがあげられ、より好ましくはエタノールなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。該溶媒は化合物Cに対して、通常10～50 v/w、好ましくは15～25 v/wの容量で用いられる。また反応は、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは15℃と30℃の間の温度で、5分間～24時間行われる。

[0052] なお、化合物IIaは、用いる塩基によって塩として得られることもあるが、次工程（工程d）にはそのまま用いることができる。

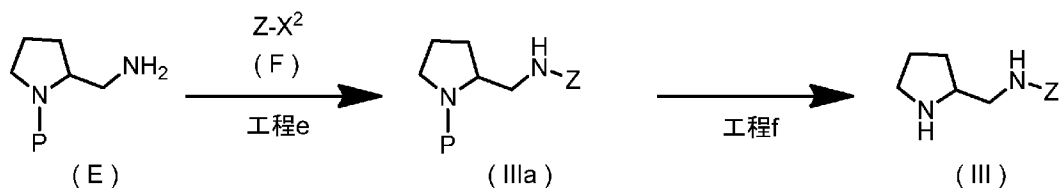
工程d

化合物Dは、市販品として得られる。化合物IIbは、化合物IIaと1～50当量、好ましくは3～7当量の化合物Dを、無溶媒でまたは溶媒中、必要により触媒量～5当量の塩基の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは10℃と70℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。ここで用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの有機塩基などがあげられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、好ましくはアルコール系溶媒などがあげられ、より好ましくはエタノールなどがあげられる。該溶媒は、化合物IIaに対して、通常1～50 v/w、好ましくは15～25 v/wの容量で用いられる。

[0053] もう一つの原料化合物である化合物IIIは、市販品として得られるか、または下記スキームに示す方法により得ることができる。

[0054]

[化17]



[0055] (式中、Pはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、アセチル、トリメチルアセチルなどのアミノ基の保護基を表し、 X^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基を表し、Zは前記と同義である)

即ち化合物IIIは、化合物Eと化合物Fを反応させることにより化合物IIIaを得る工程(工程e)、および化合物IIIaのピロリジン環上の保護基(P)を脱保護し化合物IIIを得る工程(工程f)からなる製造方法によって得ることができる。

工程e

化合物Eは、市販品として得られるか、または公知の方法(例えばW02008/149834などに記載の方法)に従い得ることができる。化合物Fは、市販品として得られるか、または公知の方法(例えばW02008/149834などに記載の方法)に従い得ることができる。本工程には、公知の方法を利用でき、例えばパラジウム触媒の存在下で行う反応(例えばTetrahedron, 2008, 64, 2938など)、銅触媒の存在下で行う反応(例えばJ. Org. Chem., 2007, 72, 672など)などが利用できる。

[0056] パラジウム触媒の存在下で行う反応を利用する場合は、化合物IIIaは、化合物Fと0.5~3当量、好ましくは1~1.5当量の化合物Eを溶媒中、好ましくは0.1~10当量の塩基および好ましくは0.001~1当量のパラジウム触媒の存在下、必要により0.002~2当量のホスフィン化合物の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、好ましくは70℃と90℃の間の温度で、5分間~24時間反

応させることにより得ることができる。ここで用いる塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどがあげられ、好ましくは炭酸セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシドなどがあげられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムおよびそのクロロホルム付加物、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物などがあげられ、好ましくは酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムなどがあげられる。ホスフィン化合物としては、例えば2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、トリ（*o*-トリル）ホスフィン、トリブチルホスフィン、ジ-*tert*-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルなどがあげられ、好ましくは2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチルがあげられる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、好ましくはトルエンなどがあげられる。

[0057] また、銅触媒の存在下で行う反応を利用する場合は、化合物IIIaは、化合物Eと0.5～3当量、好ましくは1～2当量の化合物Fを溶媒中、好ましくは0.1～10当量の塩基および好ましくは0.001～1当量の銅触媒の存在下、必要により0.002～2当量の添加物の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、好ましくは70℃と90℃の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより得ることができる。ここで用いる塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミンなど

があげられ、好ましくは炭酸セシウムなどがあげられる。銅触媒としては、例えばヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)などがあげられる。添加剤としては、例えばエチレンジアミン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N'-ジエチルエチレンジアミン、1,1-ビ(2-ナフトール)、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどがあげられ、好ましくは1,1-ビ(2-ナフトール)などがあげられる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、好ましくはDMFなどがあげられる。

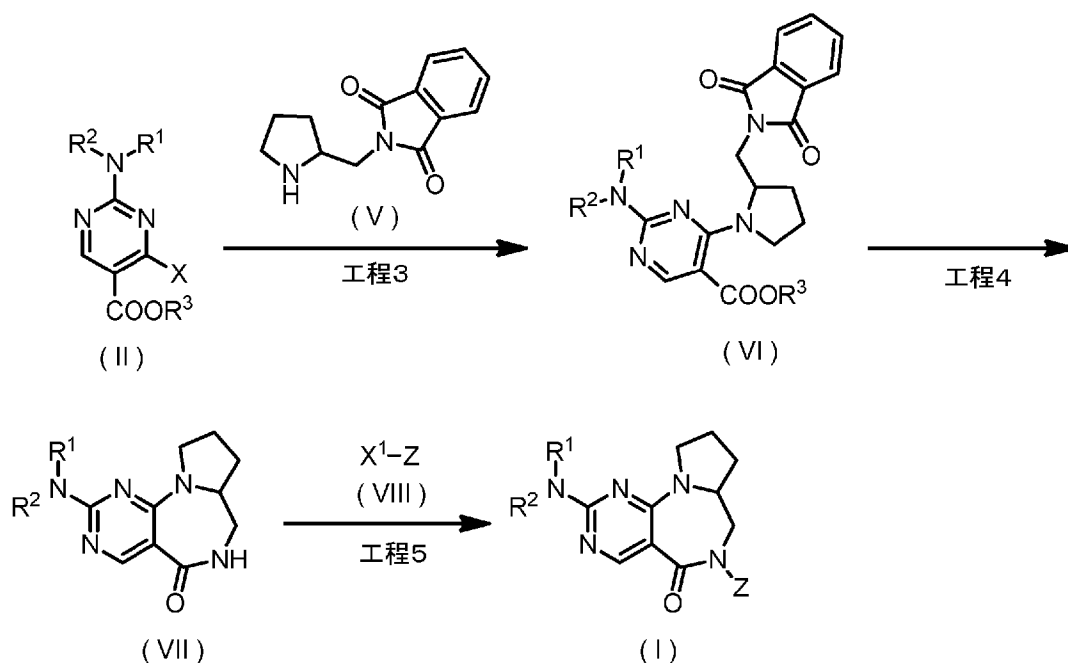
工程f

工程fにおける脱保護する方法としては、有機合成化学の分野でよく知られた方法(例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons, Inc.(1999年)に記載の方法など)を利用することができる。具体的には、例えばPがtert-ブトキシカルボニルである場合は、化合物IIIは、化合物IIIaを1~20当量、好ましくは2~10当量の酸を含有する溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間処理することにより得ることができる。ここで用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などがあげられ、好ましくは塩酸などがあげられる。溶媒としては例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒などがあげられ、好ましくはエタノール、酢酸エチルなどがあげられる。なお、化合物IIIは、用いた酸との塩(例えば、塩酸塩など)として得られることもあるが、

本発明の工程1にはそのまま用いることができる。

[0058] 本発明は、化合物Iの別な製造方法として下記スキームに準ずる製造方法をも提供する。

[0059] [化18]



[0060] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 および Z はそれぞれ前記と同義である)

以下、各工程について具体的に説明する。

工程3

化合物VIは、化合物IIと化合物Vを、例えば有機溶媒中または有機溶媒と水の混合溶媒中、好ましくは有機溶媒と水の混合溶媒中、塩基の存在下、 0°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは 20°C と 70°C の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより得ることができる。化合物VIは、使用に際し、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩の形態であってもよく、化合物IIに対して、 $0.5\sim 2$ 当量、好ましくは $0.9\sim 1.2$ 当量用いられる。ここで用いる有機溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなど

のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、好ましくはトルエン、酢酸エチルなどがあげられる。これら有機溶媒は、化合物IIに対して、通常1~20 v/w、好ましくは3~10 v/wの容量で用いられる。また有機溶媒と水の混合溶媒を用いる場合、該有機溶媒は、上記の有機溶媒、好ましくは上記の炭化水素系溶媒、エステル系溶媒などを上記の容量で用いるのが好ましく、水は化合物IIに対して、通常1~20 v/w、好ましくは3~10 v/wの容量で用いられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの金属塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの有機塩基などがあげられ、好ましくは炭酸カリウム、トリエチルアミン、DBUなどがあげられる。これら塩基は混合して用いることもできる。有機溶媒と水の混合溶媒を用いる場合は金属塩基が好ましく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが好適であるが、トリエチルアミン、DBUなどまたはこれらを混合した有機塩基も利用できる。該塩基は、化合物IIに対して1~20当量、好ましくは2~10当量用いられる。

[0061] 本工程により、化合物VIを純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。

工程4

化合物VIIは、化合物VIを、例えば溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは10℃と90℃の間の温度で、5分間~24時間、ヒドラジンで処理することにより得ることができる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、好ましくはエタノールなどがあげられる。該溶媒は化合物VIに対し

、通常1～20 v/wの容量で用いられる。ヒドラジンとしては、例えばヒドラジン・1水和物などを利用でき、化合物VIに対し、1～20当量、好ましくは1～5当量用いられる。

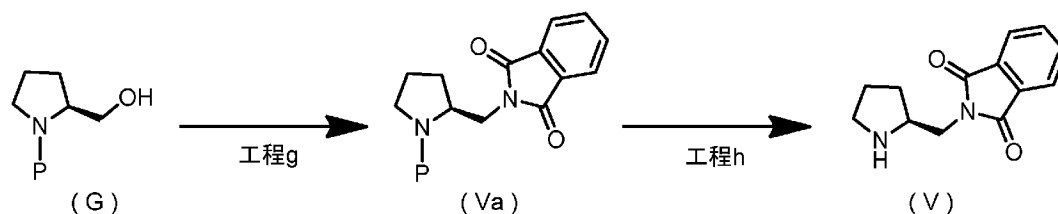
[0062] 本工程により、化合物VIIを純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。

工程5：化合物Iは、化合物VIIおよび化合物VIIIを用い、例えば公知の方法（例えばW02008/149834などに記載の方法）を利用して製造することができる。例えば、化合物Iは、化合物VIIと1～10当量、好ましくは1～2当量の化合物VIIを溶媒中、0.5～10当量、好ましくは1～5当量の塩基および0.05～5当量、好ましくは0.1～1当量のヨウ化銅などの銅触媒の存在下、必要により0.05～5当量の好ましくは0.1～1当量のN,N'-ジメチルエチレンジアン(DMEDA)などの添加物の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、好ましくは20～110℃で、5分間～24時間反応させることにより得ることができる。ここで用いる塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどがあげられ、リン酸カリウムなどが好ましい。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。これら溶媒は、化合物VIIに対して、通常1～30 v/w、好ましくは1～10 v/wの容量で用いられる。

[0063] 本工程により、化合物Iを純度よく簡便にかつ収率よく得ることができる。

原料化合物である化合物Vは市販品として得られるか、または下記スキームに示す方法により得ることができる。

[0064] [化19]



[0065] (式中、Pは前記と同義である)

即ち化合物Vは、化合物Gとフタルイミドとを反応させ化合物Vaを得る工程(工程g)、および化合物Vaのピロリジン環上の保護基(P)を脱保護し化合物Vを得る工程(工程h)からなる製造方法によって得ることができる。

工程g

化合物Gは、市販品として得られる。本工程には、公知の方法(例えばW02008/149834、Synthesis, 1981, 1などに記載の方法)が利用できる。例えば、光延反応(Synthesis, 1981, 1)を利用する場合、化合物Vaは、化合物Gを、1~10当量、好ましくは1~1.5当量のフタルイミドと、溶媒中、1~10当量、好ましくは1~1.5当量のホスフィン化合物および1~10当量、好ましくは1~1.5当量のアゾ化合物の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~24時間反応させることにより得ることができる。ここで、ホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどがあげられる。アゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペラジンなどがあげられる。用いられるホスフィン化合物とアゾ化合物の組み合わせとしては、例えばトリフェニルホスフィンとDIADの組み合わせが好ましい。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

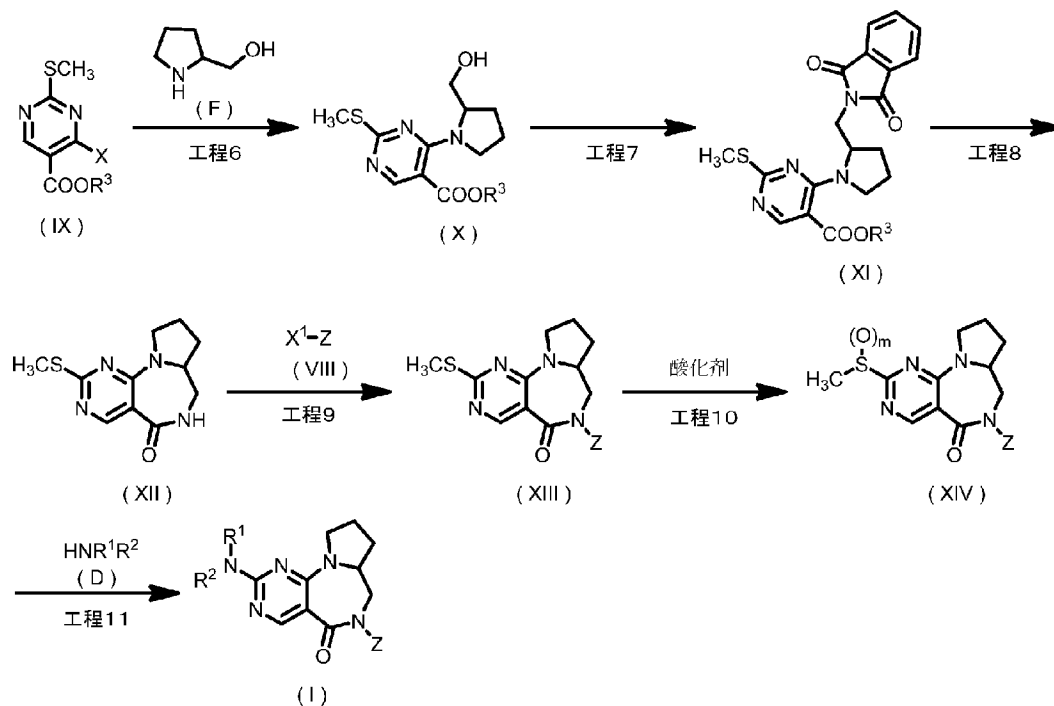
工程h

化合物Vは、化合物Vaを用い、前記工程fと同様にして得ることができる。即ち、化合物Vはピロリジン環上の保護基(P)を脱保護することにより得る

ことができる。

[0066] 本発明は、化合物Iの別な製造方法として、下記スキームに準ずる以下の方法をも提供する。

[0067] [化20]



[0068] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 および Z はそれぞれ前記と同義であり、 m は1または2を表す)

即ち化合物Iは、化合物IXと化合物Fを反応させ化合物Xを得る工程（工程6）、化合物Xとフタルイミドとを反応させ化合物XIを得る工程（工程7）、化合物XIをヒドラジンの存在下閉環し化合物XIIを得る工程（工程8）、化合物XIIと化合物VIIIを触媒の存在下反応させ化合物XIIIを得る工程（工程9）、化合物XIIIを酸化剤で処理し化合物XIVを得る工程（工程10）、および化合物XIVを化合物Dと反応させ化合物Iを得る工程（工程11）からなる製造方法によって得ることができる。

工程6

化合物Fは市販品として得られるか、または公知の方法（例えばJ. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 350などに記載の方法）に従い得ることができる。化合物

Xは、化合物IXと化合物Fを、有機溶媒中または有機溶媒と水との混合溶媒中、好ましくは有機溶媒と水との混合溶媒中、塩基の存在下、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは15℃と40℃の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより得ることができる。化合物Fは、使用に際し、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩の形態であってもよく、化合物IXに対して、0.5～2当量、好ましくは0.9～1.1当量用いられる。ここで用いる有機溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられ、酢酸エチルなどが好ましい。該有機溶媒は、化合物IXに対して、通常1～20 v/w、好ましくは3～10 v/wの容量で用いられる。有機溶媒と水との混合溶媒を用いる場合、該有機溶媒は上記の有機溶媒、好ましくは上記の炭化水素系溶媒、エステル系溶媒などを上記の容量で使い、水は、化合物IXに対して、通常1～20 v/w、好ましくは3～10 v/wの容量で用いられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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、DBUなどがあげられ、好ましくは、炭酸カリウムなどがあげられ、化合物IXに対して1～20当量、好ましくは2～10当量用いられる。

工程7

化合物XIは化合物Xを用い、前記工程gと同様にして得ることができる。即ち、化合物Xとフタルイミドとを、例えば光延反応に付すことにより化合物XIを得ることができる。

工程8

化合物XIIは、化合物XIを用い、前記工程4と同様にして得ることができる

。即ち、化合物XIをヒドラジンの存在下で処理することにより、化合物XIIを得ることができる。

工程9

化合物XIIIは、化合物XIIを用い、前記工程5と同様にして得ることができる。即ち、化合物XIIと化合物VIIIを例えば銅触媒などの存在下反応させることにより、化合物XIIIを得ることができる。

工程10

化合物XIVは、化合物XIIIを溶媒中、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0℃と40℃の間の温度で、例えばオキシソ、メタクロロ過安息香酸（m-CPBA）、過酸化水素水などの酸化剤の存在下、好ましくはオキシソなどの存在下、5分間～24時間処理することにより得ることができる。酸化剤は、化合物XIIIに対し、例えばオキシソの場合1～10当量、好ましくは1～3当量用いられる。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いられる。用いる酸化剤によって上記の溶媒を選択することができ、例えばオキシソを用いる場合には、好ましくは、水とジクロロメタンの混合溶媒、水とクロロホルムの混合溶媒、またはNMPが用いられる。該溶媒は、化合物XIIIに対して、通常1～30 v/w、好ましくは1～15 v/wの容量で用いられる。

工程11

化合物Iは、化合物XIVと化合物Dを無溶媒でまたは溶媒中、必要により塩基の存在下、0℃と150℃の間の温度で、好ましくは10℃と50℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。化合物Dは化合物XIVに対し、1～30当量、好ましくは1～10当量用いられ、反応に用いる際には例えば塩酸塩などとの塩の形態であってもよい。塩基としては例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの有機塩基などがあげられ、化合物XIVに対し、1～30当量、好ましくは1～10当量用いられる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢

酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、DMF、DMA、NMP、DMIなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。該溶媒は、化合物XIVに対して、通常1~30 v/w、好ましくは1~10 v/wの容量で用いられる。

[0069] 上記の製造方法における各工程の生成物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して精製することができる。さらに、塩として単離してもよい。該塩を取得したいとき、各工程の生成物が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、該生成物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0070] 化合物Iなど上記の製造方法における各工程の生成物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；亜鉛塩；アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどのアンモニウム塩；モルホリン、ピペリジンなどの有機アミン付加塩；リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸付加塩があげられる。

[0071] また、各工程で得られる化合物Iの中間体は特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物Iは再結晶または各種溶媒からリスラリーすることにより、純度良い安定な結晶形（I型）として得ることができる。

再結晶は、化合物Iを適当な溶媒に溶解した後、冷却晶析を行うか、貧溶媒を添加し結晶を析出させることにより行うことができ、再現性よく結晶を取得することができる。冷却晶析に用いる適当な溶媒としては、例えばエタノール、アセトン、酢酸エチル、イソアミルアルコール、水などがあげられ、これらの混合溶媒も利用できる。貧溶媒としては、例えば水などがあげられる。

[0072] リスラリーは、化合物Iを、例えばエタノール、アセトン、酢酸エチル、イソアミルアルコール、水、またはこれらの混合溶媒に0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で懸濁させ、5分間～12時間攪拌することにより行うことができ、析出している結晶をろ過などにより取得すればよい。

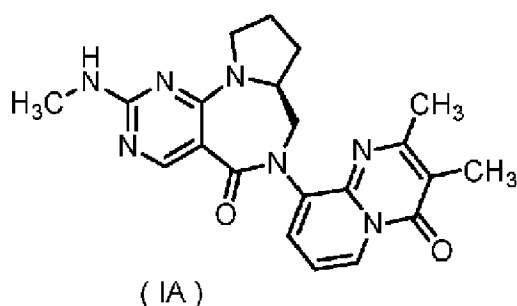
[0073] 以下、本発明を実施例、参考例および試験例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

[0074] なお、実施例および参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)は、270 MHzまたは300 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。また、各化合物の命名にはChemDraw Ultra Ver. 10.0を用いた。

実施例 1

[0075] 化合物IA ((S)-6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル)-2-(メチルアミノ)-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン) の製造

[0076] [化21]



[0077] 工程1：エチル 2-メチルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシラート

メチルグアニジン硫酸塩 (40.0 g)、エタノール (800 mL)、水 (200 mL)、ジエチル エトキシメチレンマロネート (328 mL)、およびジイソプロピルエチルアミン (167 mL) の混合物を60℃まで昇温した。混合物を60℃で12時間攪拌した後、室温まで冷却し、2日間静置した。攪拌を再開し、50℃まで昇温した後、混合物に水 (600 mL) を滴下した。室温まで冷却した後、6 mol/L 塩酸水溶液を滴下してpH 4に調節し、室温にて2時間攪拌した。析出した固体をろ取り、エタノール／水 (1:1, 200 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物 (30.9 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.69 (brs, 1H).

工程2：エチル 2-メチルアミノ-4-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

工程1で得られるエチル 2-メチルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシラート (10.0 g)、トシルクロリド (13.8 mL)、THF (150 mL)、トリエチルアミン (20.0 mL)、およびN-メチルイミダゾール (11.4 mL) の混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物に水 (300 mL) を2時間かけて滴下した後、氷冷し、4℃で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、水 (50 mL) で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物 (13.9 g) を白色固体として得た。

A* $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 4.21 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

B* $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 4.16 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H).

*A、Bの2種のピーク（互変異性体）が検出される。

工程3：(S)-2,3-ジメチル-9-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン 2塩酸塩

参考例1で得られる9-ブromo-2,3-ジメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (5.0 g)、(S)-tert-ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (5.72 mL)、トルエン (50 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (453.3mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (1.23 g)、およびナトリウムtert-ブトキシド (2.28 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、撹拌した。80℃まで昇温し、5時間撹拌した後、室温まで冷却し、終夜静置した。混合物を濃縮乾固した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン=3／7）で精製し、黄色アモルファス状固体 (6.1 g) を得た。

[0078] 上記で得られた黄色アモルファス状固体 (6.1 g) および1 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (120 mL) の混合物を、70℃まで昇温し、7時間撹拌した後、室温まで冷却し、終夜静置した。析出した固体をろ取し、酢酸エチル (18 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物 (4.5 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.05-2.20 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 9.11 (brs, 1H), 11.16 (brs, 1H).

工程4：化合物IA

工程3で得られる(S)-2,3-ジメチル-9-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン 2塩酸塩 (3.0 g)、工程2で得られるエチル2-メチルアミノ-4-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピリミジン-5-カルボキシレート (3.6 g)、トルエン (15 mL)、および2 mol/L K_2CO_3 水溶液(30 mL)の混合物を60℃まで昇温し、2時間撹拌した。混合物を室温で静置し、分液し

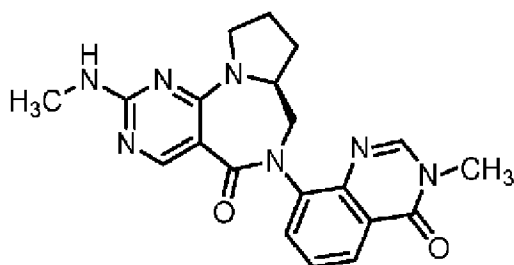
た。有機層に室温にて、硫酸（3 mL）を加えて80℃まで昇温し、7時間攪拌した後、室温で6日間静置した。混合物を70℃まで昇温し、攪拌した後、4℃まで氷冷し、水（30 mL）を30分間かけて滴下した。混合物を室温で静置し、分液して得た水層に10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（12 mL）および6 mol/L 塩酸水溶液を滴下してpH 7に調節した。この水層を50℃まで昇温し、1時間攪拌した後、室温まで冷却し、更に1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、水（15 mL）で洗浄した。固体を減圧下にて乾燥し、標記化合物（3.5 g）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59–1.73 (m, 1H), 1.89–2.11 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.66 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.79–3.91 (m, 2H), 5.24 (brs, 1H), 7.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.95 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H)

実施例 2

[0079] 化合物IB ((S)-6-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)-2-メチルアミノ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン) の製造

[0080] [化22]



(IB)

[0081] 工程1: (S)-3-メチル-8-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)キナゾリン-4(3H)-オン 2塩酸塩

参考例2で得られる8-ブromo-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン (7.0 g)、(S)-tert-ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (8.5 mL)

、トルエン (70 mL)、酢酸パラジウム (329 mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (1.8 g)、および炭酸セシウム (11.5 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、攪拌した。100℃まで昇温し、8時間攪拌した後、室温まで冷却し、終夜静置した。混合物に酢酸パラジウム (16.4 mg)、および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (90.0 mg) を添加し、更に100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却し、水 (70 mL) を加えて分液した。

[0082] 得られた有機層に2 mol/L 塩化水素／エタノール溶液 (70 mL) を加え、60℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。氷冷し、更に1時間攪拌した後、析出した固体をろ取し、冷却したエタノール (21 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物 (8.3 g) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.82-1.89 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 1H), 3.54-3.68 (m, 5H), 3.93-4.03 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.65 (m, 1H).

工程2: (S)-エチル 4-{2-[(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イルアミノ)メチル]ピロリジン-1-イル}-2-メチルアミノピリミジン-5-カルボキシラート

工程1で得られる(S)-3-メチル-8-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)キナゾリン-4(3H)-オン 2塩酸塩(4.0 g)、実施例1の工程2で得られるエチル 2-メチルアミノ-4-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート (4.7 g)、トルエン (20 mL)、および2 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (40 mL) の混合物を、60℃まで昇温し、2時間攪拌した。混合物を室温で1時間放冷した後、氷冷し、更に1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水 (40 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物 (5.5 g) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.76-1.97 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 5H), 3.39-3.75 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.89 (brs, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H).

工程3：化合物IB

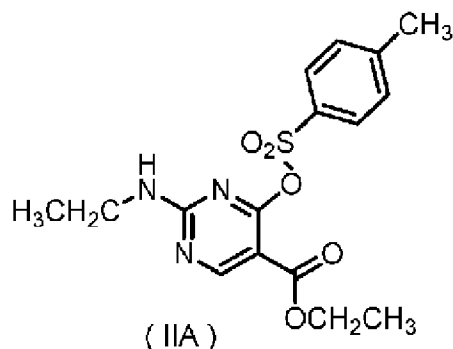
工程2で得られる(S)-エチル4-[2-[(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イルアミノ)メチル}ピロリジン-1-イル]-2-メチルアミノピリミジン-5-カルボキシラート (3.0 g)、および硫酸 (3 mL) の混合物を、80℃まで昇温し、3時間攪拌した後、室温で終夜静置した。攪拌を再開し、氷冷下、水 (30 mL) を20分間かけて滴下した後、アセトン (30 mL) を添加した。10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を滴下してpH 10に調節した後、実施例8で得られる化合物IBの結晶を接種し、15℃で2時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、水 (15 mL) で洗浄した。結晶に水 (30 mL) を加えて15℃で1時間攪拌した後、結晶をろ取り、水 (15 mL) で洗浄した。再度、結晶に水 (30 mL) を加えて15℃で1時間攪拌した後、結晶をろ取り、水 (15 mL) で洗浄した。結晶を減圧乾燥し、標記化合物 (1.1 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (td, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 1.92-2.20 (m, 7H), 3.01 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.68 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.80-3.98 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.76 (brs, 1H).

実施例 3

[0083] 化合物IIA (エチル 2-エチルアミノ-4-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート) の製造

[0084] [化23]



[0085] 工程1：エチル 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシラート

1-アミジノ-3,5-ジメチルピラゾール硝酸塩 (5.0 g) とジエチル エトキシメチレンマロネート (5.9 g) をエタノール (100 mL) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (13 mL) を添加した後、室温で約14時間攪拌した。混合物に、水 (100 mL) を添加した後、6 mol/L 塩酸水溶液を添加してpH 5.5に調節し、5℃で2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、冷却した50%含水エタノール (25 mL) で洗浄した後、50℃で減圧下乾燥して標記化合物 (5.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 12.63 (brs, 1H).

工程2：エチル 2-エチルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシラート

工程1で得られたエチル 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシラート (5.0 g) をエタノール (100 mL) に懸濁させ、2 mol/L エチルアミン/THF溶液 (48 mL) を添加した後、60℃で48時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水 (100 mL) を添加した後、6 mol/L 塩酸水溶液を添加してpH 5.5に調節し、5℃で2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、冷却したエタノール/水 (1:2; 25 mL) で洗浄した後、50℃で減圧下乾燥して標記化合物 (3.4 g) を得た。

工程3：化合物IIA

工程2で得られるエチル 2-エチルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシラート (2.0 g) をTHF (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.0 mL)、N-メチルイミダゾール (0.23 mL)、およびp-トルエンスルホニルクロリド (2.2 g) を添加した後、25℃で3時間攪拌した。混合物に、水 (30 mL) を添加した後、25℃で1時間、次いで5℃で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、冷水 (60 mL) で洗浄した後、50℃で減圧下乾燥して標記化合物 (

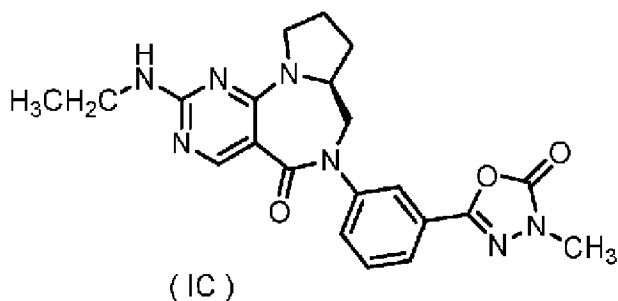
2.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.31–3.40 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.58 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H).

実施例 4

[0086] 化合物IC ((S)-5-[3-{2-エチルアミノ-5-オキソ-7a,8,9,10-テトラヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6(7H)-イル}フェニル]-3-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン) の製造

[0087] [化24]



[0088] 工程1: (S)-3-メチル-5-(3-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン 2塩酸塩

(S)-tert-ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (10.0 g) および1,1-ビ(2-ナフトール) (2.86 g) を室温でDMF (50 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (32.6 g)、ヨウ化銅 (I) (0.95 g) およびW02008/149834に記載の方法で得られる5-(3-ヨードフェニル)-3-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (22.6 g) を加え、DMF (50 mL) で洗いこんだ後、窒素気流下80℃で6時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル (200 mL)、および水 (100 mL) を加えて、抽出した。有機層を28% アンモニア水 (50 mL) と飽和食塩水溶液 (50 mL) の混合液で2回洗浄した後、飽和食塩水 (100 mL) で1回洗浄した。

[0089] 得られた有機層を4分割し、その1つに活性炭 (5.0 g) を加えて室温で30分

間攪拌した。活性炭をろ過し、酢酸エチル（10 mL）で洗浄した。ろ液に4.0 mol/L 塩化水素／酢酸エチル溶液（20.0 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。析出した固体をろ別し、酢酸エチル（5.0 mL）で1回洗浄することにより、標記化合物の粗結晶（2.32 g）を得た。

得られた粗結晶（630 mg）にエタノール（10.0 mL）を加え、80℃で溶解させた後、活性炭（100 mg）を加えて30分間攪拌した。熱時ろ過で活性炭をろ別し、ろ液を室温まで放冷して2.5時間攪拌した後、氷冷して1.5時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール（1.0 mL）で洗浄した。得られた結晶を50℃で減圧乾燥することにより標記化合物（287 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1.76–2.32 (4H, m), 3.26–3.39 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.48 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 3.82–3.92 (1H, m), 6.94–6.90 (1H, m), 7.16 (2H, dt, $J = 6.8, 1.4$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 10.6$ Hz).

工程2: (S)-エチル 2-エチルアミノ-4-[2-{3-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミノ}メチルピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボキシラート

実施例3で得られる化合物IIA（5.0 g）をDMF（100 mL）に溶解し、DBU（2.5 mL）、トリエチルアミン（3.8 mL）、および工程1で得られる(S)-3-メチル-5-(3-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン 2塩酸塩(5.0 g)を添加した後、25℃で2時間攪拌した。反応液に、水（100 mL）を加え、酢酸エチル（75 mL）で抽出した。さらに水層を酢酸エチル（75 mL）で抽出した。全ての有機層を合併し、水（50 mL）で2回水洗した後、飽和食塩水（50 mL）で洗浄した。有機層を濃縮し、標記化合物（6.3 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.39–3.51 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.53 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H), 5.11 (brs, 1H), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (t,

$J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H).

工程3：化合物IC

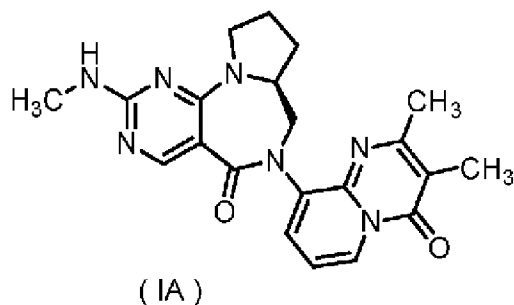
工程2で得られる(S)-エチル 2-エチルアミノ-4-[2-{3-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミノ}メチルピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボキシラート (1.7 g) をDMF (50 mL) に溶解し、無水リン酸カリウム (1.5 g) を添加した後、窒素ガスを吹き込みながら90°Cで3時間撹拌した。混合物に、水 (94 mL) を添加した後、25°Cで1時間、次いで5°Cで1時間撹拌した。析出した固体をろ取し、冷水 (33 mL) で洗浄した後、50°Cで減圧下乾燥して標記化合物 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.25 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.42–3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.79–3.87 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.9, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.69–7.72 (m, 2H), 8.80 (s, 1H).

実施例 5

[0090] 化合物IAの製造

[0091] [化25]



[0092] 工程1：(S)-2-(ピロリジン-2-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン

(S)-(-)-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンメタノール (5.0 g)、THF (50 mL)、フタルイミド (4.0 g)、およびトリフェニルホスフィン (7.2 g) の混合物を、室温で撹拌した後、イソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (5.4 mL) を滴下し、室温で2時間撹拌した。混合物に酢酸エチル (100 mL)

、および2 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (50 mL) を加え抽出した。有機層を2 mol/L 炭酸カリウム水溶液(50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を正確に2分割し、一方のろ液を12.5 mL まで濃縮した。得られた濃縮液に1 mol/L 塩酸／酢酸エチル溶液 (25 mL) を加えて60°Cで6時間攪拌した。室温まで冷却した後、析出した固体をろ取し、酢酸エチル (12.5 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物 (3.3 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91–2.21 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (q, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.95 (q, $J = 2.8$ Hz, 2H), 9.48 (brs, 1H), 10.35 (brs, 1H).

工程2: (S)-2-(メチルアミノ)-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン

実施例1の工程2で得られるエチル 2-メチルアミノ-4-(p-トルエンスルホンルオキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート (1.0g)、工程1で得られる(S)-2-(ピロリジン-2-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン (3.7 g)、酢酸エチル (10 mL)、および2 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (5 mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (10 mL)、および水 (10 mL) を加えて50°Cに昇温し、分液した。有機層を濃縮乾固した後、エタノール (10 mL)、およびヒドラジン・1水和物 (554 μL) を加え、60°Cに昇温し、6時間攪拌した。室温まで冷却した後、クロロホルム (20 mL)、および2 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (10 mL) を加えて抽出した。有機層を濃縮乾固した後、メタノール／水(3:1, 4 mL) を加えて、70°Cで還流した。混合物を4°Cに冷却し、更に1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、冷却した水 (5 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物 (483 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59–1.71 (m, 1H), 1.81–1.90 (m, 1H), 1.97–2.06 (m, 1H), 2.18–2.26 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.24–3.33 (m, 1H), 3.39–3.49 (m, 1H), 3.71–3.88 (m, 2H), 5.33 (brs, 1H), 6.53 (brs, 1H)

, 8.80 (s, 1H).

工程3：化合物IA

工程2で得られる(S)-2-(メチルアミノ)-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (2.0 g)、1,4-ジオキサン (20 mL)、ヨウ化銅(I) (820 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (DMEDA) (930 μ L)、およびリン酸カリウム (7.1 g) の混合物を、90°Cまで昇温した後、参考例4で得られる9-ヨード-2,3-ジメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (3.3 g) を添加した。100°Cで8時間攪拌した後、室温まで冷却し、終夜静置した。混合物にクロロホルム (20 mL)、および水 (20 mL) を加えて抽出した。さらに水層にクロロホルム (20 mL) を加えて抽出した。全ての有機層を合併し、28% アンモニア水 (10 mL) と水 (10 mL) を加えて抽出した。有機層を濃縮乾固した後、エタノール (6 mL) を加えて再度濃縮乾固した。濃縮残渣にエタノール (20 mL) を加え、80°Cで1時間攪拌した。室温で1時間冷却した後、氷冷し、更に1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、水 (6 mL) で洗浄した。結晶を減圧乾燥し、標記化合物 (1.9 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59-1.73 (m, 1H), 1.89-2.11 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.66 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.79-3.91 (m, 2H), 5.24 (brs, 1H), 7.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.95 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H).

実施例 6

[0093] 化合物IAのI型結晶の製造

ねじ口びんに参考例8で得た化合物IAを約15 mg量り取り、酢酸エチルを10 mL添加後、60°Cの恒温槽で加温した後振盪し、完全に溶解させた。室温まで冷却した後、針で通気孔を開けたアルミ箔で軽くふたをして、室温遮光下で3日間放置した。沈殿が生じた懸濁液を遠心機にかけて、上清を除去し、沈殿に窒素気流を吹き付けて乾燥することにより化合物IAのI型結晶を調製した。

図1に化合物IAのI型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示した。

粉末X線結晶回折ピーク (Cu K α 線) : $2\theta = 6.1^\circ, 10.4^\circ, 12.1^\circ, 12.2^\circ, 19.1^\circ, 21.0^\circ, 23.5^\circ, 23.7^\circ, 24.3^\circ, 26.5^\circ$

実施例 7

[0094] 化合物IBのI型結晶の製造

ねじ口びんに参考例9で得た化合物IBを約15 mg量り取り、エタノール(99.5 %) 2 mLを添加し、回転子を入れて密栓した後、びんをアルミ箔で包んで遮光し、マグネチックスターラーを用いて室温下2週間攪拌を行った。攪拌終了後、遠心機にかけて、上清をピペットで除去し、残った沈殿に乾燥窒素気流を吹き付けて溶媒を除去することにより化合物IBのI型結晶を調製した。図3に化合物IBのI型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示した。

粉末X線結晶回折ピーク (Cu K α 線) : $2\theta = 9.0^\circ, 10.9^\circ, 13.1^\circ, 15.3^\circ, 19.7^\circ, 20.4^\circ, 21.0^\circ, 23.0^\circ, 24.4^\circ, 26.2^\circ$

実施例 8

[0095] 化合物IBのI型結晶の製造

参考例9で得られる化合物IB (135 g) を80% アセトン水溶液 (1.35 L) に懸濁させ、加熱還流下で0.5時間攪拌した。懸濁液を室温まで冷却し、室温で1時間攪拌した後、氷冷下で2時間攪拌した。生じた固体をろ取り、氷冷したアセトン (405 mL) で洗浄し、50°Cで減圧乾燥し、化合物IBのI型結晶 (112 g) を得た。

[0096] 参考例1 : 9-ブromo-2,3-ジメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

2-アミノ-3-ブromoピリジン (100.0 g) および2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (125.0 mL) の混合物を、35°Cにて30分間攪拌した溶液を、Eaton試薬 (10 wt% P₂O₅ in CH₃SO₃H) (500 mL) に、60°Cで1時間かけて滴下した。滴下終了後、混合物を60°Cにて5時間攪拌し、室温で一晩静置した。混合物に氷冷下、水 (500 mL) を1時間かけて滴下し、トルエン (500 mL) を添加して室温にて1時間攪拌した。分液して得た水層に、室温にて6.5 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (1250 mL) を滴下してpH 3に調整した。滴下終了後、室温にて1時

間攪拌し、一晩静置した後、氷冷下さらに3時間攪拌し、析出した結晶をろ取り、水 (300 mL) で洗浄し、50℃にて減圧乾燥することで標記化合物 (141.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 6.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.5, 7.1$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 1.5, 7.2$ Hz, 1H).

参考例2: 9-ブromo-2,3-ジメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

100℃に加熱したポリリン酸 (75.0 mL) に市販の2-アミノ-3-ブromoピリジン (24.0 g, 139 mmol) を加え、2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (29.4 mL, 208 mmol) を3回に分けて添加し、100℃にて4時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、6.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテルでリスラリーすることにより標記化合物 (27.1 g) を得た。

ESI-MS: m/z 253, 255 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 6.90 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H).

参考例3: 8-ブromo-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

市販の7-ブromoイサチン (18.0 g) を5% 水酸化ナトリウム水溶液 (400 mL) に溶解し、50℃にて30% 過酸化水素水 (22.5 mL) を滴下した後、50℃にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2.0 mol/L 塩酸にて中和し、析出してきた結晶をろ取り、減圧下にて一晩乾燥させることにより2-アミノ-3-ブromo安息香酸 (16.9g) を得た。

[0097] 2-アミノ-3-ブromo安息香酸 (16.9 g) をTHF (170 mL) に懸濁し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (19.0 g) を加え、70℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、2.0 mol/L メチルアミン/THF溶液 (78.0 mL) を加え、70℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。得られた溶液を1.0 mol/L 水酸化ナ

トリウム水溶液、5% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより2-アミノ-3-ブロモ-N-メチルベンズアミド (18.4 g) を得た。

[0098] 2-アミノ-3-ブロモ-N-メチルベンズアミド (18.4 g) をNMP (180 mL) に溶解し、オルトギ酸トリメチル (38.4 mL) および4.0 mol/L 塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (10.0 mL) を加え、110 °Cにて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、氷水中に注ぎこみ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した。混合物を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下にて濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテルによりリスラリーすることにより標記化合物 (16.0 g) を得た。

ESI-MS: m/z 239, 241 $[M + H]^+$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.62 (s, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.9, 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H).

参考例 4: 9-ヨード-2,3-ジメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

市販の2-アミノ-3-ヨードピリジン (900 mg) および市販のエチル 2-メチルアセトアセテート (0.868 mL) の混合物を、室温で攪拌した後、Eaton試薬 (ca. 10 wt% P_2O_5 in CH_3SO_3H , 4.5 mL) を20分間かけて滴下した。滴下終了後、混合物を60°Cで5時間攪拌し、室温まで冷却した。混合物に氷冷下、水 (4.5 mL) を滴下した後、室温でトルエン (4.5 mL) を添加した。抽出して得た水層を室温で攪拌し、6.5 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (ca. 7.2 mL) を30分間かけて滴下してpH 7に調整した。滴下終了後、室温にて1時間攪拌し、一晩静置した後、氷冷下2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水 (2.7 mL) で洗浄し、減圧乾燥することで標記化合物 (1.1 g) を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.4, 7.1$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 1.3, 7.2$ Hz, 1H).

参考例5: (S)-エチル 4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート

エチル 4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート (10.0 g) を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、室温にて 2.0 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (40 mL)、および (S)-プロリノール (4.45 mL) を加え、4 時間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水 (50.0 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を減圧下乾燥し、標記化合物 (13.6 g) を得た。この化合物は更なる精製を行うことなく次工程に用いた。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.66–2.19 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.95–3.04 (m, 1H), 3.15–3.64 (m, 2H), 3.69–3.79 (m, 1H), 3.89–3.98 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58–4.68 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

参考例6: (S)-エチル 4-{2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチルピロリジン-1-イル}-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート

参考例5で得られる (S)-エチル 4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート (13.6 g)、および THF (100 mL) の混合物に、室温にてトリフェニルホスフィン (13.5 g)、およびフタルイミド (7.59 g) を加え、氷冷下にて DIAD (10.2 mL) を 5 分間かけて滴下した後、室温にて 12 時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え、有機層を 2.0 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (200 mL)、2.0 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (50.0 mL)、および飽和食塩水 (50.0 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた黄色油状物をイソプロピルアルコール (60.0 mL) に溶解させ、80°C にて水 (90.0 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。徐々に冷却し、氷冷下 1 時間攪拌した。析出した固体をろ取り、イソプロピルアルコール/水 (2:3, 30.0 mL) で洗浄した。減圧下 60°C にて乾燥し、標記化合物 (13.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.71–1.91 (m, 2H), 1.90–2.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.95–3.10 (brs, 1H), 3.60–3.73 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 7.7, 13.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 5.3, 13.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.07 (dt, J = 6.4, 13.2 Hz, 1H), 7.69–7.74 (m, 2

H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.46 (s, 1H).

参考例7: (S)-2-(メチルチオ)-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン

参考例6で得られる(S)-エチル 4-{2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチルピロリジン-1-イル}-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート (11.0 g)、およびエタノール (110 mL) の混合物に、室温にて、ヒドラジン・1水和物 (5.0 mL) を加えた後、60℃にて2時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物に酢酸エチル (220 mL) を加え、2.0 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (55.0 mL)、および飽和食塩水 (55.0 mL) を加え抽出した。さらに水層を酢酸エチル (55.0 mL) で2回抽出した。全ての有機層を合併し、飽和食塩水 (55.0 mL) にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた黄色油状物に酢酸イソプロピル (220 mL) を加え、75℃にて1時間攪拌した。徐々に冷却し、氷冷下1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸イソプロピル (33.0 mL) で洗浄した。減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物 (6.59 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-1.99 (m, 3H), 2.16 (dt, J = 5.9, 11.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.15 (ddd, J = 3.5, 7.9, 11.7 Hz, 1H), 3.34 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.58-3.78 (m, 3H), 8.22 (dd, J = 3.3, 7.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H).

参考例8: (S)-6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル)-2-メチルアミノ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (化合物IA)

工程1: 参考例7で得られる(S)-2-メチルチオ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (16.0 g) をトルエン (160 mL) に懸濁し、参考例2で得られる9-ブromo-2,3-ジメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (24.3 g)、炭酸カリウム (26.5 mg)、ヨウ化銅 (I) (12.2 g) およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン (13.6 mL) を加え、100 °Cにて1.5時間攪拌した。さらにヨウ化銅 (I) (12.2 g) およびN

, N' -ジメチルエチレンジアミン (13.6 mL) を加え、100 °C にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、10% アンモニア水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を10% アンモニア水で2回、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をメタノールでリスラリーすることにより (S)-6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル)-2-メチルチオ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (16.2 g) を得た。

ESI-MS: m/z 423 $[M + H]^+$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.69-3.99 (m, 4H), 4.68 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.96 (dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H).

工程2: 工程1で得られる (S)-6-(2,3-ジメチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル)-2-メチルチオ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (16.0 g) をジクロロメタン (189 mL) に溶解し m-CPBA (12.0 g) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をTHF (160 mL) に懸濁し、2.0 mol/L メチルアミン/THF溶液 (37.8 mL) を加え、60 °C にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールでリスラリーし、得られた固体を更に酢酸エチルでリスラリーすることにより化合物IA (12.2 g) を得た。

ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.68 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 3.63-3.95 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 5.13 (brs, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.0, 7.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.3, 7.0$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H)

), 8.95 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H).

参考例9 : (S)-6-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)-2-メチルアミノ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (化合物IB)

工程1 : 参考例7で得られる(S)-2-メチルチオ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (14.1 g) および参考例3で得られる8-ブロモ-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン (20.1 g) を用い、参考例8の工程1と同様の方法により、(S)-6-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)-2-メチルチオ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (16.9 g, 74%) を得た。

ESI-MS: m/z 409 $[M + H]^+$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.69-3.99 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H).

工程2 : 工程1で得られる(S)-6-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)-2-メチルチオ-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5,4-f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5-オン (17.2 g) をジクロロメタン (210 mL) に溶解しm-CPBA (13.4 g) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をTHF (170 mL) に懸濁し、2.0 mol/L メチルアミン/THF溶液 (42.0 mL) を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をエタノールでリスラリーすることにより化合物IB (13.9 g) を得た。

ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 3.57 (s, 3H),

3.65–3.97 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7$, 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 1.5$, 7.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 1.5$, 8.1 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

参考例10：化合物IAのII型結晶の製造

実施例6で得られる化合物IAのI型結晶をエタノールに懸濁し、60°Cで一週間攪拌後、遠心機にかけて上清を除去した。沈殿に窒素気流を吹き付けて乾燥することで、化合物IAのエタノール和物を調製した。得られたエタノール和物を熱重量測定 (TG) 装置に移して、220°Cで10分間保持した後、空気中で放冷することにより化合物IAのII型結晶を調製した。図2に化合物IAのII型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示した。

参考例11：化合物IBのII型結晶の製造

実施例7で得られる化合物IBのI型結晶を約50 mgとり、熱重量測定 (TG) 装置中で270°Cで3分間保持した後、空気中で放冷することにより化合物IBのII型結晶を調製した。図4に化合物IBのII型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示した。

[0099] 試験例1：化合物IA (I型結晶) の安定性試験 (I型とII型の競合スラリー攪拌実験 (室温))

ねじ口びんに約8 mgの実施例6で得られた化合物IAのI型結晶と約8 mgの参考例10で得られた化合物IAのII型結晶を量り取って混合後、酢酸エチル1.5 mLを添加し、回転子を入れて密栓した後、びんをアルミ箔で包んで遮光し、マグネチックスターラーを用いて2週間攪拌を行った。攪拌終了後、遠心機にかけて、上清を除去し、残った沈殿に乾燥窒素気流を吹き付けて溶媒を除去した後、粉末X線結晶回折法により結晶形を判定した。

[0100] 得られた結晶はI型であり、室温ではI型の方がII型よりも安定であると考えられた。

試験例2：化合物IB (I型結晶) の安定性試験 (I型とII型の競合スラリー攪拌実験 (60°C))

約45 mgの実施例7で得られた化合物IB のI型結晶と約45 mgの参考例11で得

られた化合物IB のII型結晶を量り取って混合した後、微量用褐色バイアルに約10 mgの混合物を量り取り、エタノール(99.5%) 0.25 mLを添加して、回転子を入れて密栓した後、60℃に設定したホットスターラーに挿入し、アルミ箔で遮光して1週間攪拌を行った。攪拌終了後、遠心機にかけて、上清をピペットで除去し、残った沈殿に乾燥窒素气流を吹き付けて溶媒を除去した後、粉末X線結晶回折法により結晶形を判定した。

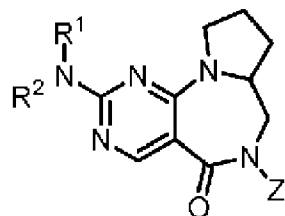
[0101] 得られた結晶はI型であり、60℃ではI型の方がII型よりも安定であると考えられた。

産業上の利用可能性

[0102] 本発明により、 $\alpha_2\delta$ タンパク質への親和性を有し、疼痛、掻痒などの治療および／または予防剤として有用なピリミドジアゼピノン化合物またはその塩の効率的で再現性のよい工業的製造方法が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 下記式(I)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、
[化26]

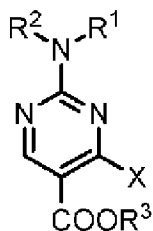


(I)

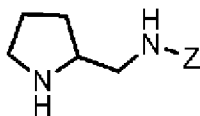
(式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、Zは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい複素環基を表す)

(i) 式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(IV)で表される化合物またはその塩を得る工程、および

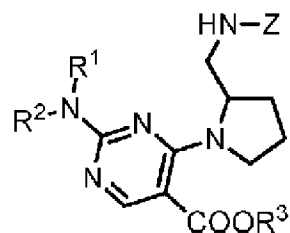
[化27]



(II)



(III)

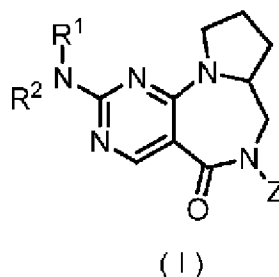
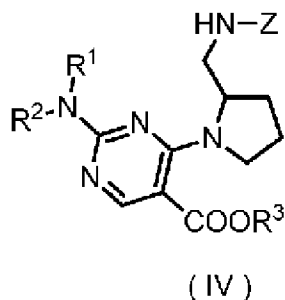


(IV)

(式中、R¹、R²およびZはそれぞれ前記と同義であり、R³は低級アルキルを表し、Xはハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシまたはハロゲン、メチルおよびニトロから選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシを表す)

(ii) 式(IV)で表される化合物またはその塩を酸または塩基で処理することにより式(I)で表される化合物を得る工程

[化28]

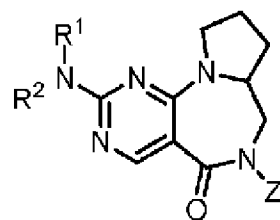


(式中、R¹、R²、R³およびZはそれぞれ前記と同義である)

を含む製造方法。

- [請求項2] Xが塩素原子またはp-トルエンスルホニルオキシである請求項1記載の製造方法。
- [請求項3] R³がエチルである請求項1または2記載の製造方法。
- [請求項4] R¹が低級アルキルであり、R²が水素原子である請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項5] Zが置換基を有していてもよい2環性複素環基である請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項6] 工程(i)の塩基が炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項7] 工程(i)が水を含む溶媒中で行う工程である請求項1～6のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項8] 工程(ii)の酸または塩基が硫酸である請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項9] 工程(ii)の酸または塩基がリン酸カリウムである請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項10] 下記式(I)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、

[化29]

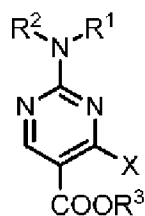


(I)

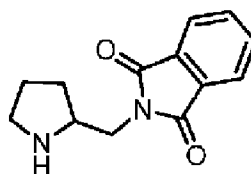
(式中、R¹、R²およびZはそれぞれ前記と同義である)

(iii) 式(II)で表される化合物と式(V)で表される化合物またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(VI)で表される化合物またはその塩を得る工程

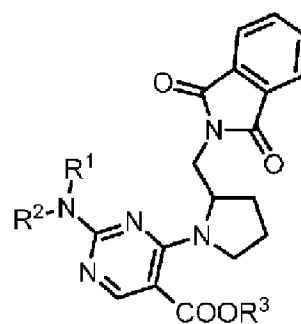
[化30]



(II)



(V)

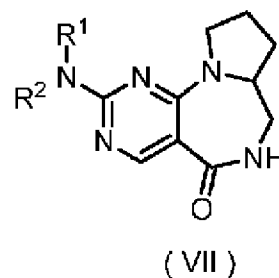
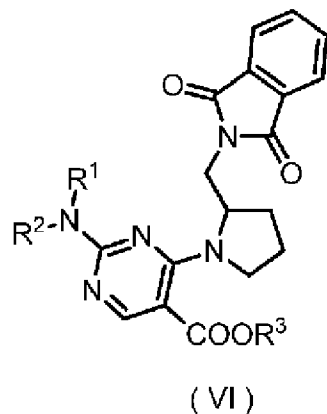


(VI)

(式中、R¹、R²、R³およびXはそれぞれ前記と同義である)

(iv) 式(VI)で表される化合物またはその塩をヒドラジンで処理することにより式(VII)で表される化合物またはその塩を得る工程、および

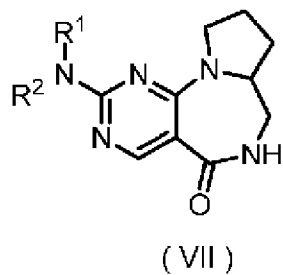
[化31]



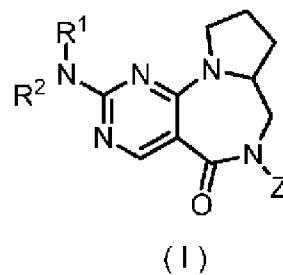
(式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ前記と同義である)

(v) 式(VII)で表される化合物またはその塩と式(VIII)で表される化合物を銅触媒またはパラジウム触媒の存在下で反応させ、式(I)で表される化合物またはその塩を得る工程

[化32]



(VIII)



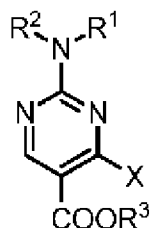
(式中、X¹はハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシまたはハロゲン、メチルおよびニトロから選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシを表し、R¹、R²およびZはそれぞれ前記と同義である)

を含む製造方法。

[請求項11] X¹が塩素原子またはp-トルエンスルホニルオキシである請求項10記載の製造方法。

[請求項12] R³がエチルである請求項10または11記載の製造方法。

- [請求項13] R^1 が低級アルキルであり、 R^2 が水素原子である請求項10～12のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項14] Zが置換基を有していてもよい2環性複素環基である請求項10～13のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項15] 工程(iii)の塩基が炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである請求項10～14のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項16] 工程(iii)が水を含む溶媒中で行う工程である請求項10～15のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項17] 工程(v)の銅触媒またはパラジウム触媒が銅触媒である請求項10～16のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項18] 工程(v)の銅触媒またはパラジウム触媒がパラジウム触媒である請求項10～16のいずれかに記載の製造方法。
- [請求項19] 化合物(II)の製造方法であって、
[化33]

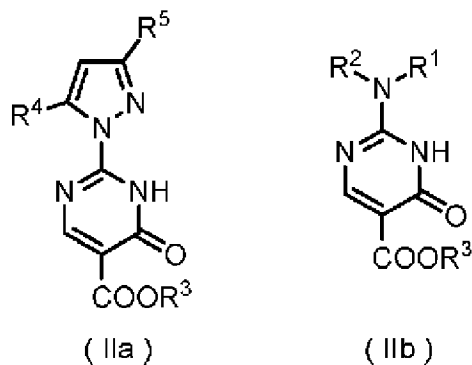


(II)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X はそれぞれ前記と同義である)

(vi) 化合物(IIa)と R^1R^2NH (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) とを反応させ、化合物(IIb)を得る工程、および

[化34]



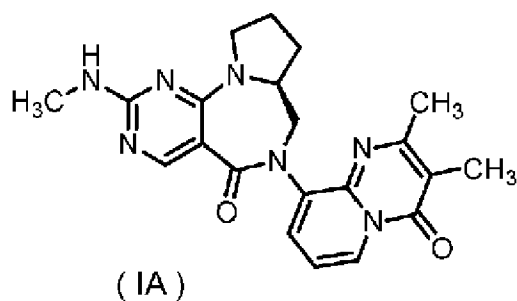
(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたはフェニルを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X はそれぞれ前記と同義である)

(vii) 化合物(IIb)を対応するハロゲン化剤またはスルホニル化剤で処理する工程

を含む化合物(II)の製造方法。

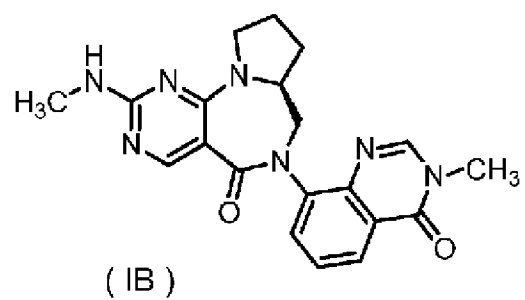
[請求項20] 粉末X線結晶回折 (Cu $K\alpha$ 線) において $2\theta = 6.1^\circ$ 、 10.4° 、 12.1° 、 12.2° 、 19.1° 、 21.0° 、 23.5° 、 23.7° 、 24.3° および 26.5° にピークを有する式(IA)で表される化合物の結晶。

[化35]

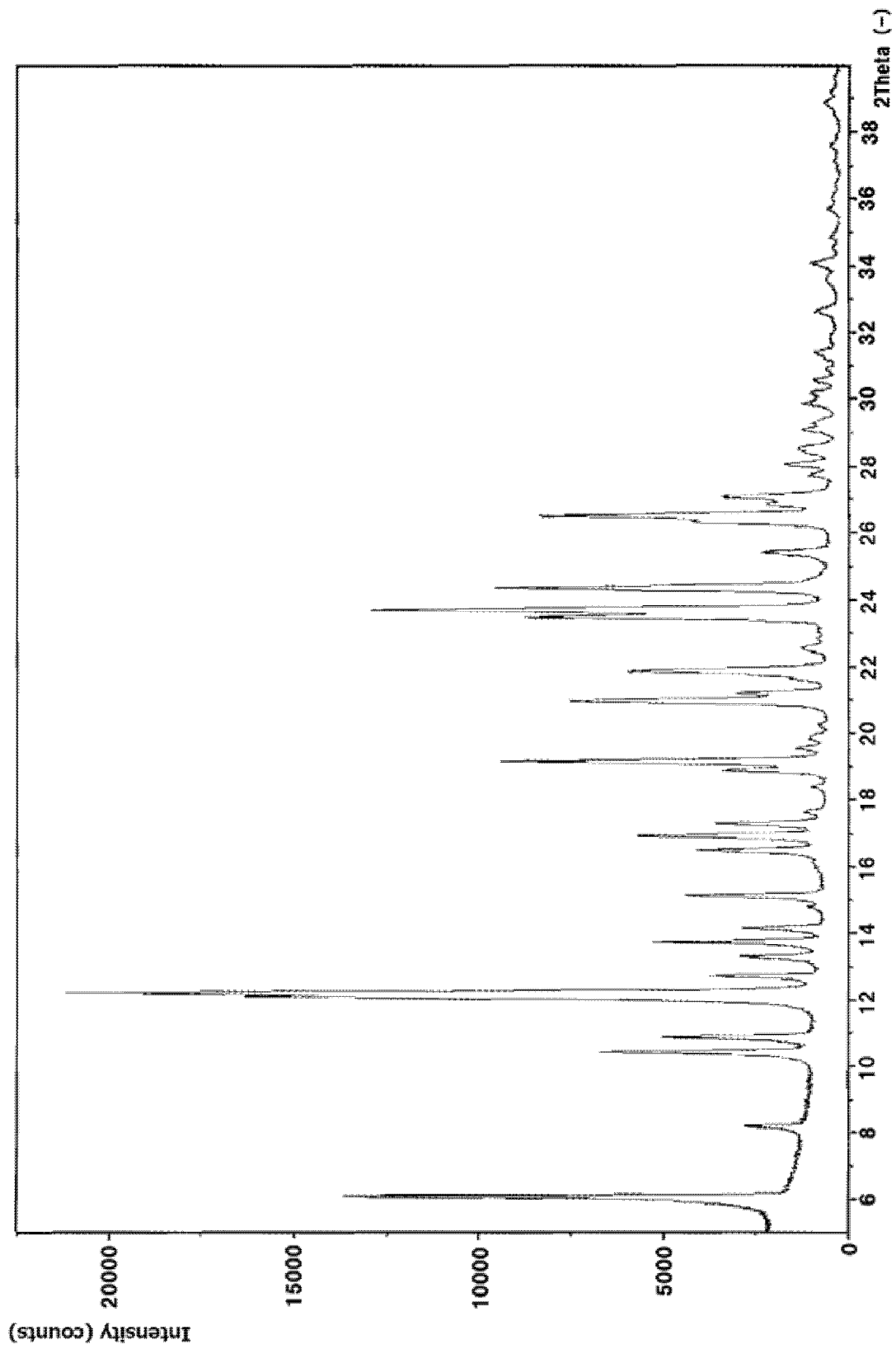


[請求項21] 粉末X線結晶回折 (Cu $K\alpha$ 線) において $2\theta = 9.0^\circ$ 、 10.9° 、 13.1° 、 15.3° 、 19.7° 、 20.4° 、 21.0° 、 23.0° 、 24.4° および 26.2° にピークを有する式(IB)で表される化合物の結晶。

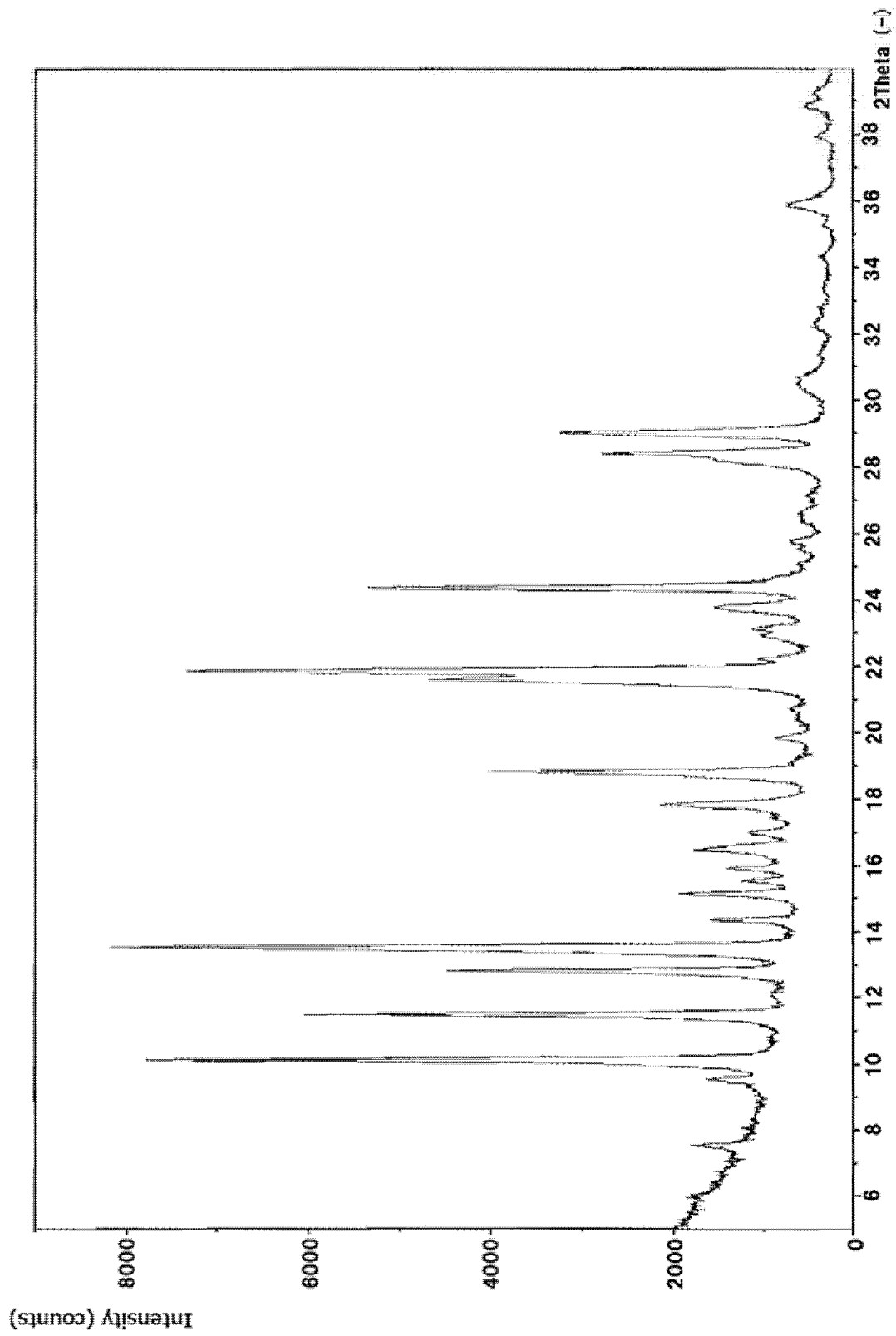
[化36]



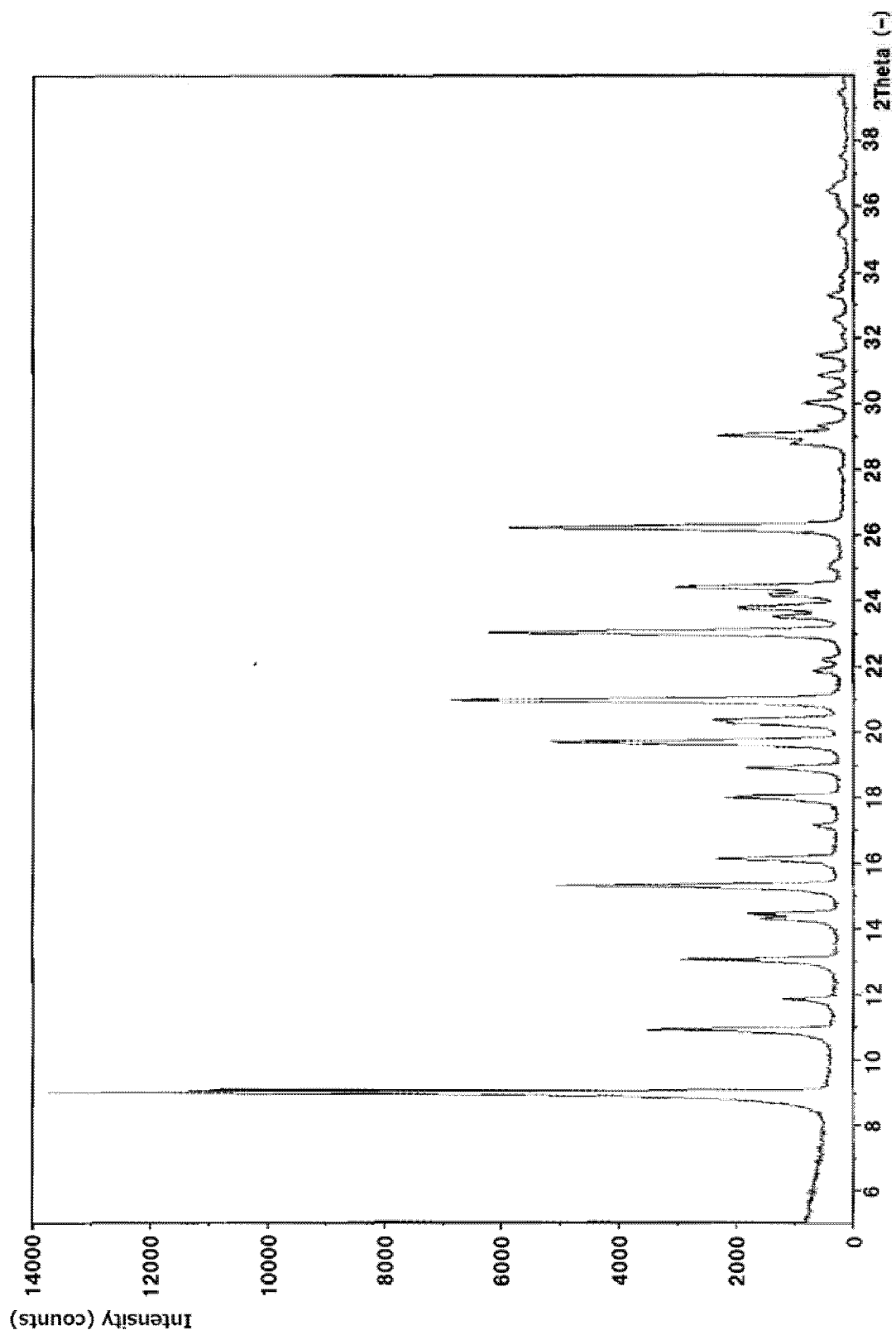
[図1]



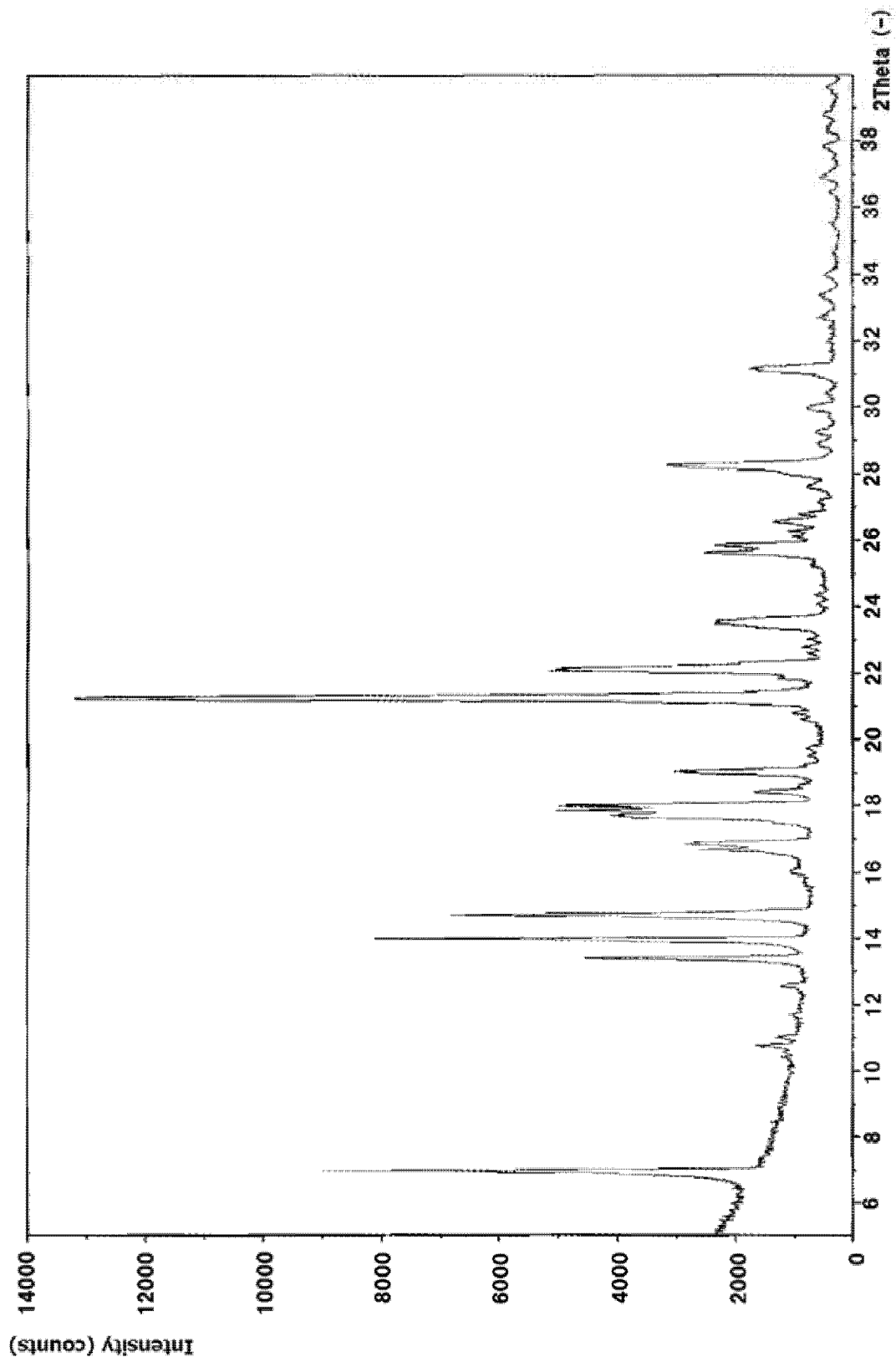
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/079698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/14(2006.01)i, A61K31/5517(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i,
A61P25/04
(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D519/00(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/14, A61K31/5517, A61P17/04, A61P25/04, A61P29/00, A61P43/00,
C07D519/00, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/149834 A1 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.), 11 December 2008 (11.12.2008), entire text & EP 2163554 A1 & US 2010/0190775 A1	1-21
A	WO 2010/124042 A2 (ABBOTT LABORATORIES), 28 October 2010 (28.10.2010), entire text & EP 2421870 A2 & JP 2012-524797 A	1-21
A	WO 2005/030700 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC), 07 April 2005 (07.04.2005), entire text & EP 1667957 A2 & US 2005/0101643 A1 & JP 2007-506727 A	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 November, 2013 (14.11.13)

Date of mailing of the international search report
26 November, 2013 (26.11.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/079698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/041971 A1 (MERCK & CO., INC.), 12 May 2005 (12.05.2005), entire text & EP 1677799 A1 & US 2007/0213338 A1 & JP 2007-509150 A	1-21
A	WO 2004/006836 A2 (MERCK & CO., INC.), 22 January 2004 (22.01.2004), entire text & EP 1539168 A2 & US 2006/0154929 A1 & JP 2005-536507 A	1-21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D487/14(2006.01)i, A61K31/5517(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D487/14, A61K31/5517, A61P17/04, A61P25/04, A61P29/00, A61P43/00, C07D519/00, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/149834 A1（協和発酵キリン株式会社）2008.12.11, 全文 & EP 2163554 A1 & US 2010/0190775 A1	1-21
A	WO 2010/124042 A2（ABBOTT LABORATORIES）2010.10.28, 全文 & EP 2421870 A2 & JP 2012-524797 A	1-21
A	WO 2005/030700 A2（WARNER-LAMBERT COMPANY LLC）2005.04.07, 全 文 & EP 1667957 A2 & US 2005/0101643 A1 & JP 2007-506727 A	1-21

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 4 . 1 1 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 6 . 1 1 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

大野 晃

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 1

4 P

3 5 4 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2005/041971 A1 (MERCK & CO., INC.) 2005.05.12, 全文 & EP 1677799 A1 & US 2007/0213338 A1 & JP 2007-509150 A	1-21
A	WO 2004/006836 A2 (MERCK & CO., INC.) 2004.01.22, 全文 & EP 1539168 A2 & US 2006/0154929 A1 & JP 2005-536507 A	1-21