

(21) 申請案號：111137652

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 04 日

(51) Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

C07D213/40 (2006.01)

A61K31/63 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/10/05 日本

2021-164171

(71) 申請人：日商 E A 製藥股份有限公司 (日本) EA PHARMA CO., LTD. (JP)
日本

(72) 發明人：南川亮 MINAMIKAWA, RYO (JP)；松谷鄉 MATSUTANI, AKIRA (JP)；真方祐哉 MAGATA, YUYA (JP)；川西真司 KAWANISHI, SHINJI (JP)；川平瑞季 KAWAHIRA, MIZUKI (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：4 共 70 頁

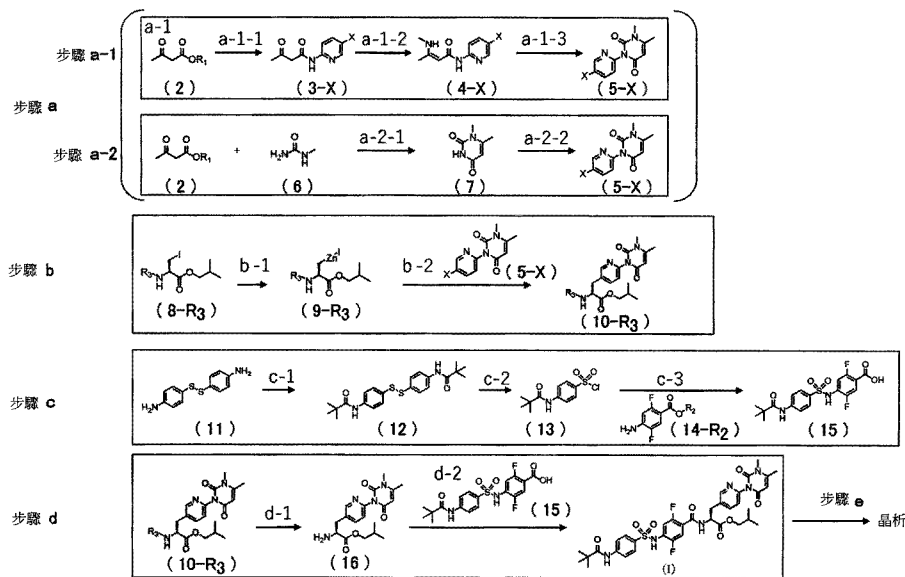
(54) 名稱

化合物或其藥學上所容許之鹽的製造方法

(57) 摘要

提供在化合物 I 或其藥學上所容許之鹽的製造方法中，可改善生產性之技術。化合物 I 的製造方法具備在溶劑中，使化合物 10-R₃ 脫保護，調製化合物 16 溶液之步驟、與不將化合物 16 分離，而在化合物 16 溶液添加化合物 15，在縮合劑存在下，合成化合物 I 之步驟。

指定代表圖：



【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

化合物或其藥學上所容許之鹽的製造方法

【中文】

提供在化合物 I 或其藥學上所容許之鹽的製造方法中，可改善生產性之技術。化合物 I 的製造方法具備在溶劑中，使化合物 10-R₃ 脫保護，調製化合物 16 溶液之步驟、與不將化合物 16 分離，而在化合物 16 溶液添加化合物 15，在縮合劑存在下，合成化合物 I 之步驟。

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物或其藥學上所容許之鹽的製造方法

【技術領域】

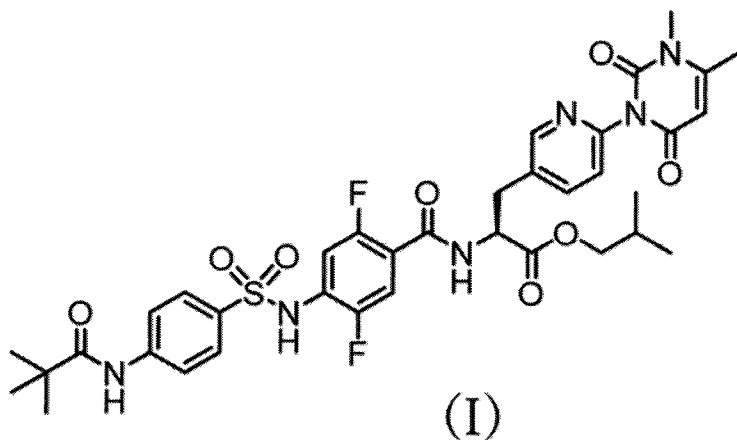
【0001】本發明係關於化合物或其藥學上所容許之鹽的製造方法。

【先前技術】

【0002】下述式(I)所表示之化合物(以下，有僅稱為化合物I之情形)或其藥學上所容許之鹽具有 $\alpha 4$ 整合素阻礙作用，期待其用於醫藥用途等(國際公開第2017/135472號公報：專利文獻1)。在專利文獻1，記載藉由包含反相HPLC精製的特定之方法合成化合物I。

【0003】

【化1】



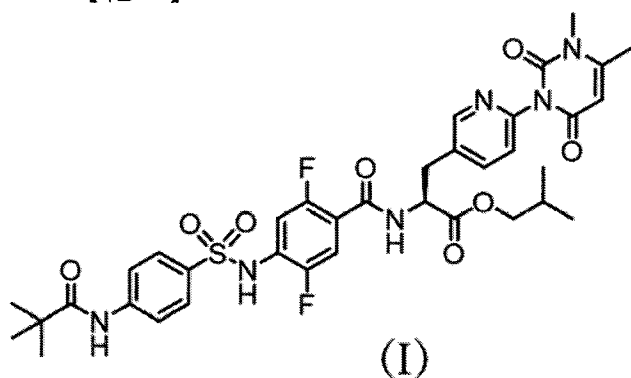
【發明內容】

【0004】在以專利文獻1記載之化合物I為代表的磺醯胺衍生物的合成方法，需要反相HPLC等之管柱精製，由生產性的觀點來看，有更改善之空間。因此，本發明之課題在於提供在化合物I為代表的磺醯胺衍生物或其藥學上所容許之鹽的製造方法中，可改善生產性之技術。

【0005】本發明者們發現依據特定之方法，可解決上述課題。即，本發明例如提供以下的事項。

(1)一種下述式(I)的化合物或其藥學上所容許之鹽的製造方法，其係具備

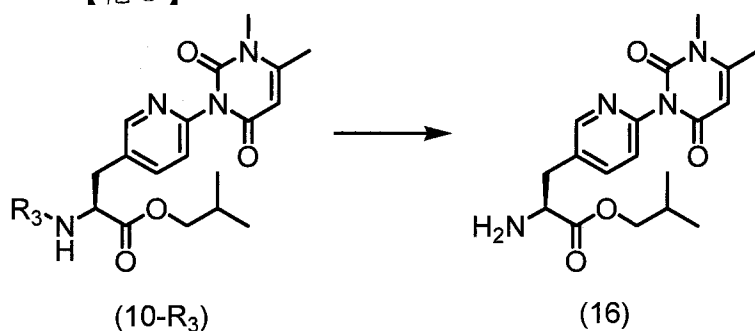
【化2】



依據下述路徑(d-1)，在溶劑中，使化合物10-R₃脫保護，調製化合物16溶液之步驟(d-1)、

路徑(d-1)

【化3】

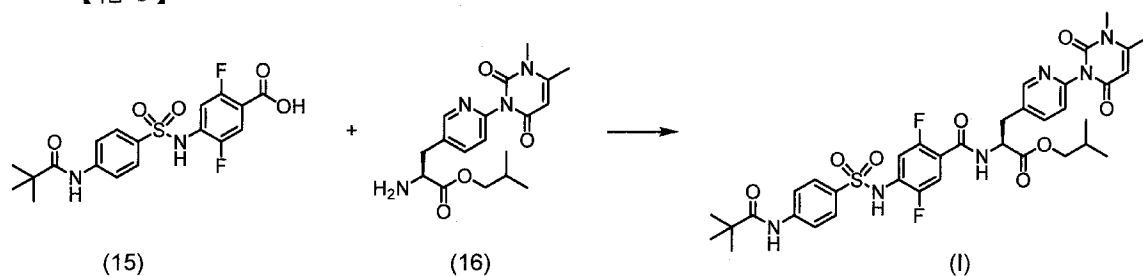


(式中，R₃為胺基的保護基)

與不分離前述化合物 16，在前述化合物 16 溶液添加化合物 15，依據下述路徑 (d-2)，在縮合劑存在下，合成式 (I) 的化合物之步驟 (d-2)、

路徑 (d-2)

【化 4】



(2)

如 (1) 記載之方法，其中，前述步驟 (d-1) 及前述步驟 (d-2) 以一鍋進行。

(3)

如 (1) 或 (2) 記載之方法，其中，前述步驟 (d-1) 具備使化合物 10-R₃ 在 TMSX1 (X1 為鹵素原子或三氟甲磺酸酯) 的存在下，進行脫保護之步驟。

(4)

如 (2) 或 (3) 記載之方法，其中，前述步驟 (d-1) 中之前述溶劑包含由酮類溶劑、腈類溶劑、及鹵素類溶劑所構成群組中選出的至少一種。

(5)

如 (1) 記載之方法，其中，前述步驟 (d-1) 具備使化合物 10-R₃ 以接觸還原進行脫保護之步驟。

(6)

如(5)記載之方法，其中，前述以接觸還原進行脫保護之步驟具備在觸媒存在下使前述化合物10-R₃進行脫保護之步驟，

前述製造方法再具備從前述化合物16溶液除去前述觸媒之步驟，

前述步驟(d-2)中，在前述觸媒被除去的前述化合物16溶液添加化合物15。

(7)

如(5)或(6)記載之方法，其中，前述步驟(d-1)中之前述溶劑包含四氫呋喃。

(8)

如請求項(1)~(7)之任一記載之方法，其再具備使式(I)的化合物晶析之步驟(e)。

(9)

如(8)記載之方法，其中，前述使其晶析之步驟(e)具備在包含由水、碳數1~4的醇、碳數3~6的乙酸酯、碳數2~10的醚系溶劑、及芳香族烴所構成群組中選出的至少一種的溶劑中，使式(I)的化合物晶析之步驟。

(10)

如(8)或(9)記載之方法，其中，前述使其晶析之步驟(e)具備在包含異丙醇之溶劑中，使式(I)的化合物晶析之步驟。

(11)

如(8)~(10)之任一記載之方法，其再具備使前述晶析

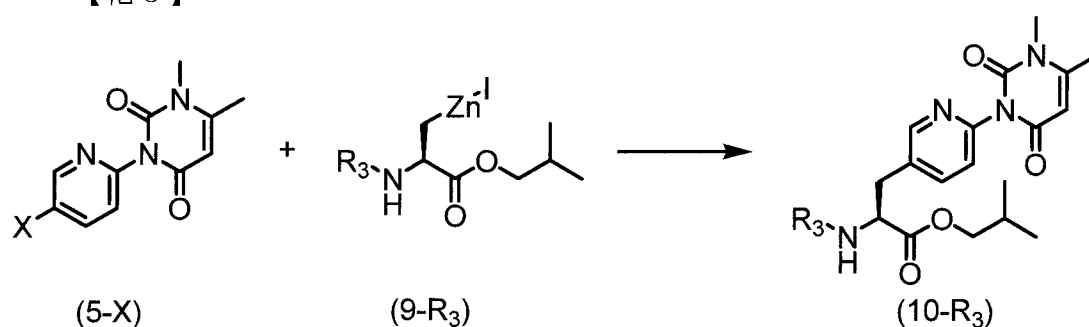
的式(I)的化合物乾燥之步驟。

(12)

如(1)~(11)之任一記載之方法，其再具備依據下述路徑(b-2)，使化合物5-X與化合物9-R₃反應，合成化合物10-R₃之步驟(b-2)，

路徑(b-2)

【化5】



(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯，R₃為胺基的保護基。)

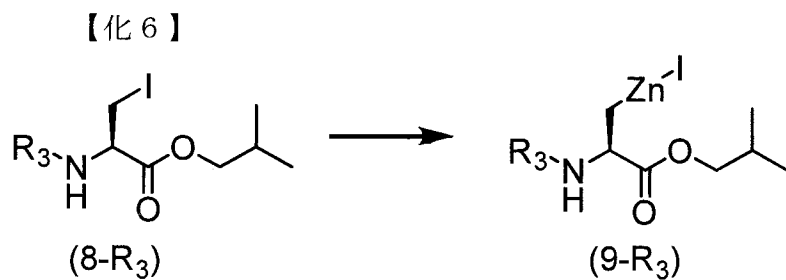
(13)

如(12)記載之方法，其中，X為溴原子。

(14)

如(12)或(13)記載之方法，其再具備在前述步驟(b-2)前，依據下述路徑(b-1)，使化合物8-R₃與鋅及碘反應，合成化合物9-R₃之步驟(b-1)。

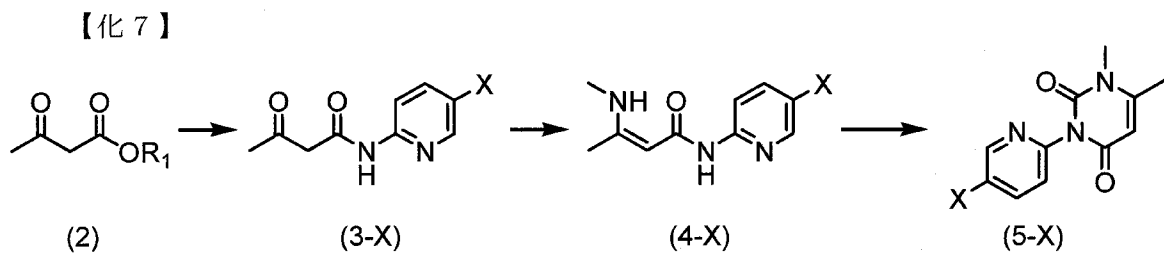
路徑(b-1)



(15)

如(12)~(14)之任一記載之方法，其再具備依據下述路徑(a-1)，合成化合物5-X之步驟(a-1)，

路徑(a-1)



(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯，R₁為碳數1~6的烷基)

前述步驟(a-1)具備

使化合物2與2-胺基吡啶衍生物反應，合成化合物3-X之步驟、

使化合物3-X與甲基胺反應，合成化合物4-X之步驟、

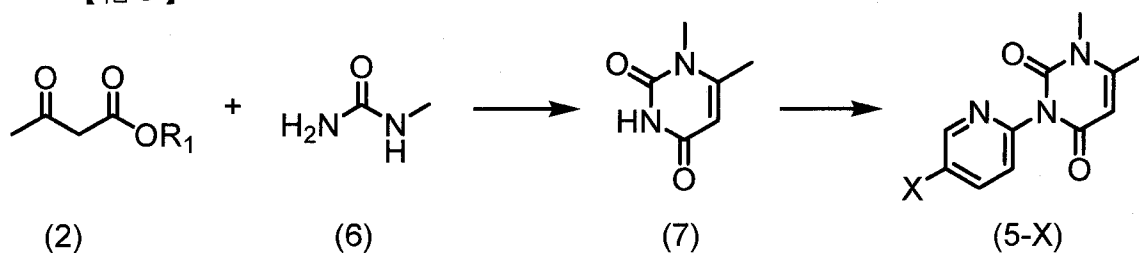
使化合物4-X與氯甲酸酯反應，合成化合物5-X之步驟。

(16)

如(12)~(14)之任一記載之方法，其再具備依據下述路徑(a-2)，合成化合物5-X之步驟(a-2)，

路徑 (a-2)

【化 8】



(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯，R₁為碳數1~6的烷基)

前述步驟 (a-2) 具備

使化合物 2 與化合物 6 反應，合成化合物 7 之步驟、

使化合物 7 與吡啶衍生物耦合，合成化合物 5-X 之步

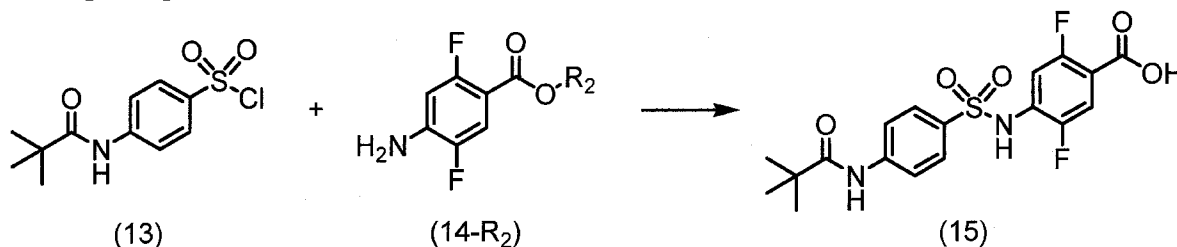
驟。

(17)

如 (1)~(16) 之任一記載之方法，其再具備藉由下述路徑 (c-3)，使化合物 13 與化合物 14-R₂ 反應，進行磺醯胺化，藉由鹼進行水解，合成化合物 15 之步驟 (c-3)，

路徑 (c-3)

【化 9】



(式中，R₂為碳數1~6的烷基)。

(18)

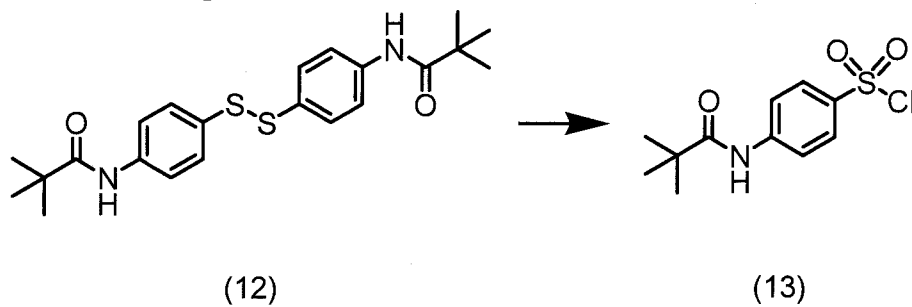
如 (17) 記載之方法，其再具備前述步驟 (c-3) 後，使前述化合物 15 晶析之步驟。

(19)

如(17)或(18)之任一記載之方法，其再具備藉由下述路徑(c-2)，使化合物12在酸性條件下，與次氯酸鈉反應，藉此合成化合物13之步驟，

路徑(c-2)

【化10】

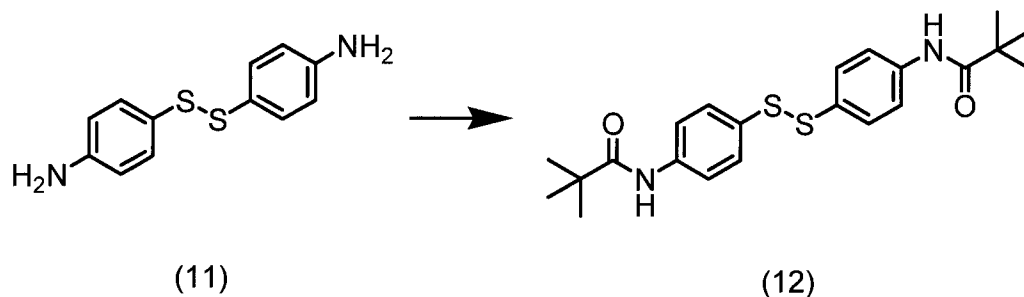


(20)

如(19)記載之方法，其再具備藉由下述路徑(c-1)，使化合物11與三甲基乙醯基化劑反應，合成化合物12之步驟(c-1)。

路徑(c-1)

【化11】

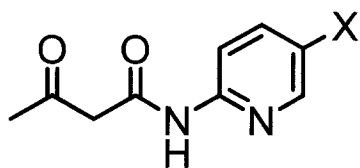


【0006】

(21)

一種下述式所表示之化合物、或其鹽。

【化 1 2】

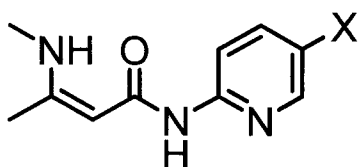


(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯。)

(22)

一種下述式所表示之化合物、或其鹽。

【化 1 3】

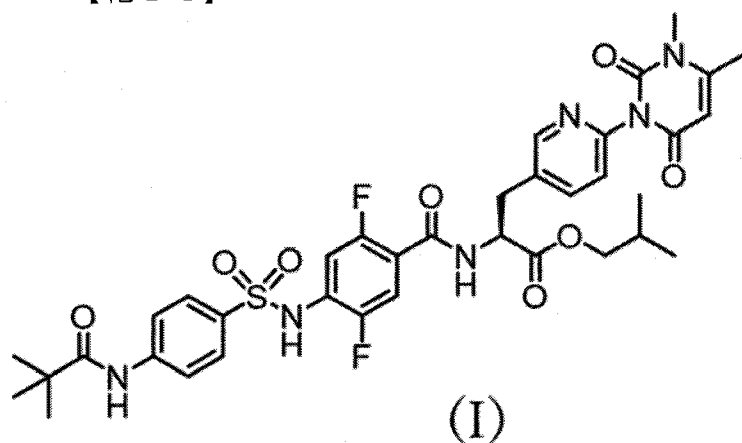


(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯。)

(23)

一種下述式(I)的化合物或其藥學上所容許之鹽的結晶。

【化 1 4】



(24)

如(23)記載之結晶，其係藉由包含在包含由水、碳數1~4的醇、碳數3~6的乙酸酯、碳數2~10的醚系溶劑及芳香

族烴所構成群組中選出的至少一種的溶劑中，使式(I)的化合物晶析之步驟的方法所得到者。

(25)

如(24)記載之結晶，其中，前述溶劑包含異丙醇。

(26)

如(24)或(25)記載之結晶，其為前述使其晶析之步驟後，藉由使晶析物乾燥而得到者。

(27)

如(23)~(26)之任一記載之結晶，其pH6.9溶解度為50 μ g/ml以上。

(28)

如(23)~(27)之任一記載之結晶，其係乙醇之溶劑合物。

(29)

如(23)~(27)之任一記載之結晶，其係異丙醇之溶劑合物。

(30)

如(23)~(29)之任一記載之結晶，其係在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在

6.3° \pm 0.2°、

10.1° \pm 0.2°、

13.7° \pm 0.2°、

16.3° \pm 0.2°、及

20.2° \pm 0.2°

具有波峰的結晶 B。

(31)

如(23)~(29)之任一記載之結晶，其係在粉末 X 線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在

5.4° \pm 0.2°、

7.7° \pm 0.2°、

10.5° \pm 0.2°、

12.5° \pm 0.2°、及

14.5° \pm 0.2°

具有波峰的結晶 A。

(32)

如(23)~(29)之任一記載之結晶，其係在粉末 X 線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在

6.8° \pm 0.2°、

10.1° \pm 0.2°、

12.7° \pm 0.2°、

17.4° \pm 0.2°、及

19.8° \pm 0.2°

具有波峰的結晶 C。

【0007】根據本發明，提供在化合物 I 為代表的磺醯胺衍生物或其藥學上所容許之鹽的製造方法中，可改善生產性之技術。

【圖式簡單說明】

【 0008 】

[圖 1]圖 1 為化合物 I 的製造方法全體像之概略圖。

[圖 2]圖 2 為結晶 A 的 X 線衍射圖型圖。

[圖 3]圖 3 為結晶 B 的 X 線衍射圖型圖。

[圖 4]圖 4 為結晶 C 的 X 線衍射圖型圖。

【 實施方式 】

[實施發明之最佳形態]

定義

【 0009 】 本說明書中，「烷基」係指從烷烴(環烷烴亦包含在內)除去一個氫原子的官能基。烷基包含直鏈、分枝鏈、及環狀烷基。烷基方面，可舉例如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、tert-丁基、n-戊基、新戊基、及n-己基等。

【 0010 】 本說明書中，「鹵素原子」係指週期表第 17 族元素之原子。鹵素原子方面，可舉例如氟原子、氯原子、溴原子及碘原子等。

【 0011 】 本說明書中，「碳數 1~4 的醇」係指具有 1~4 個碳原子之醇。「碳數 1~4 的醇」方面，可舉例如甲醇、乙醇、異丙醇、n-丁醇、及異丁醇等。

【 0012 】 本說明書中，「酮類溶劑」係指分子內具有酮構造的化合物之溶劑。酮類溶劑方面，例如丙酮及甲基乙基酮等。

【 0013 】 本說明書中，「碳數 3~6 的乙酸酯」係指乙

酸與碳數 1~4 的醇所形成的酯。「碳數 3~6 的乙酸酯」方面，例如乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯及乙酸異丁酯等。

【0014】本說明書中，「碳數 2~10 的醚系溶劑」係指分子內具有醚構造，且具有 2~10 個碳原子之化合物之溶劑。「碳數 2~10 的醚系溶劑」包含直鏈、分支鏈或環狀的醚系溶劑。具體上，例如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、及 tert-丁基甲基醚等。

【0015】本說明書中，「腈溶劑」係指分子內具有腈構造之化合物之溶劑。腈溶劑方面，可舉例如乙腈及丙腈等。

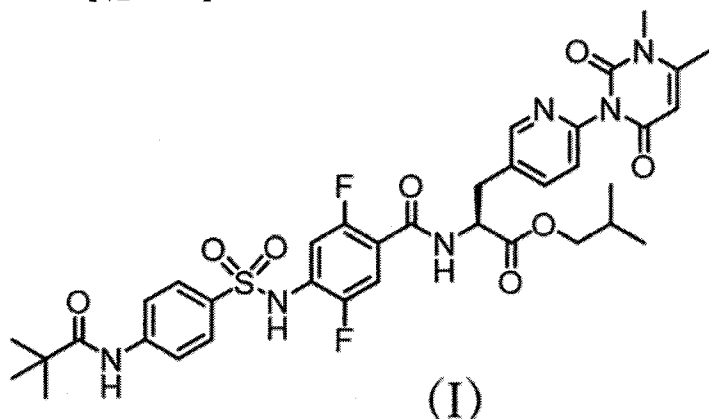
【0016】本說明書中，「鹵素溶劑」係指分子內具有鹵素原子之化合物之溶劑。鹵素溶劑方面，可舉例如二氯甲烷及氯仿等。

【0017】

化合物 I 的製造方法

以下說明本發明之實施形態之化合物 I 或其藥學上所容許之鹽的製造方法。化合物 I 係以下述式表示的化合物。

【化 1 5】



【0018】圖 1 為本實施形態之化合物 I 或其藥學上所容許之鹽的製造方法之全體像。

如圖 1 所示，本實施形態的製造方法大致具備合成化合物 5-X 之步驟 (步驟 a)、合成化合物 10-R₃ 之步驟 (步驟 b)、合成化合物 15 之步驟 (步驟 c)、合成化合物 I 之步驟 (步驟 d)、及使化合物 I 晶析之步驟 (步驟 e)。

【0019】本實施形態中之特徵之一為步驟 d。本實施形態中，步驟 d 中，在溶劑中，化合物 10-R₃ 被脫保護，調製化合物 16 溶液 (步驟 d-1)。接著，不將化合物 16 分離，而在化合物 16 溶液添加化合物 15，在縮合劑存在下，合成化合物 I (步驟 d-2)。

【0020】該方法與專利文獻 1 記載之方法相比，生產性優異。在專利文獻 1 記載之方法，使對應化合物 10-R₃ 之化合物使用鹽酸進行脫保護，濾取固體，藉此得到對應化合物 16 之化合物的鹽酸鹽 (專利文獻 1、段落 0068 等)。即，溶劑已被除去一次，對應化合物 16 之化合物被分離。接著，使得到的化合物的鹽酸鹽與對應化合物 15 之化合物

反應，合成對應化合物 I 之化合物(專利文獻 1、0090、0092等)。更且，使得到的對應化合物 I 之化合物以反相 HPLC 進行精製(專利文獻 1、0090等)。

在此，根據本發明者們之知識，化合物 16 的鹽酸鹽有潮解性，操作難，不適合大量生產。又，在專利文獻 1 記載之方法，在化合物 I 的合成後，不進行反相 HPLC，不能使化合物 I 晶析。需要以比晶析量產性差的反相 HPLC 將化合物 I 精製，在該點亦不適合大量生產。

【0021】 相對於此，根據本實施形態之方法，不透過難操作的化合物 16 的鹽酸鹽，可合成化合物 I。其結果，可改善生產性。

【0022】 又，根據本實施形態之方法，令人驚訝地，對得到的化合物 I，即使不使用反相 HPLC 等，亦可以晶析進行精製。不需使用在生產性上有課題之反相 HPLC。由該觀點來看，生產性亦提升。

【0023】 以下詳述本實施形態的製造方法中之各步驟。

【0024】

步驟 a：化合物 5-X 的合成

在本步驟，藉由步驟 a-1 或步驟 a-2，合成化合物 5-X。雖然使用步驟 a-1 或使用步驟 a-2 為任意。以下說明各步驟。

【0025】

步驟 a-1

步驟 a-1 具備使化合物 2 與 2-胺基吡啶衍生物反應，合成化合物 3-X 之步驟 (步驟 a-1-1)、與使化合物 3-X 與甲基胺反應，合成化合物 4-X 之步驟 (步驟 a-1-2)、與使化合物 4-X 與氯甲酸酯反應，合成化合物 5-X 之步驟 (步驟 a-1-3)。以下說明各步驟。

【0026】

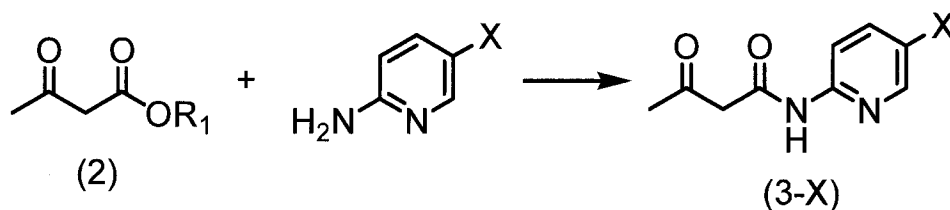
(步驟 a-1-1)

首先，依據下述路徑，使化合物 2 與 2-胺基吡啶衍生物反應，合成化合物 3-X。

【0027】

路徑 (a-1-1)

【化 1 6】



R_1 為碳數 1~6 的烷基。 R_1 較佳為甲基、乙基、或 n-丙基，更佳為乙基。

X 為鹵素原子或三氟甲磺酸酯。鹵素原子方面，例如氟原子、氯原子、溴原子及碘原子等。X 較佳為溴原子或碘原子，溴原子特別佳。

【0028】 反應，可藉由在鹼存在下，進行加熱迴流來實施。

鹼方面，雖非特別限定者，但可舉例如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、及 N-甲基嗎啉等，以 N,N-二異丙基

乙基胺為佳。

溶劑方面，例如可使用芳香族烴溶劑。芳香族烴溶劑方面，例如甲苯、二甲苯、及苯等，以甲苯為佳。

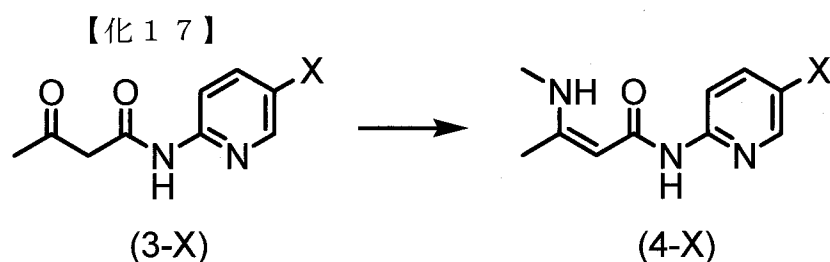
【0029】得到的化合物 3-X，例如可藉由使反應液冷卻，作為結晶析出。使結晶乾燥，亦可作為乾燥結晶得到化合物 3-X。

【0030】

(步驟 a-1-2)

接著，依據下述路徑，使化合物 3-X 與甲基胺反應，合成化合物 4-X。

路徑 (a-1-2)



【0031】反應，例如可在碳數 1~4 的醇、較佳為甲醇中進行。

得到的化合物 4-X，例如可藉由使反應液冷卻，作為結晶被析出。使結晶乾燥，亦可得到作為乾燥結晶之化合物 4-X。

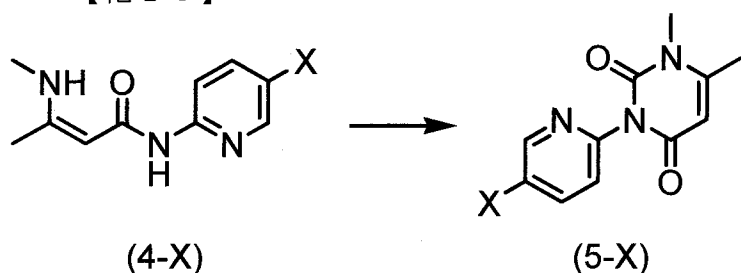
【0032】

(步驟 a-1-3)

接著，依據下述路徑，使化合物 4-X 與氯甲酸酯反應，合成化合物 5-X。

路徑 (a-1-3)

【化 1 8】



【0033】具體上，使化合物 4-X 在鹼存在下，與氯甲酸酯反應。之後，再加入強鹼。藉由此，可使化合物 4-X 變換為化合物 5-X。

【0034】鹼方面，例如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、及 N-甲基嗎啉等，以 N,N-二異丙基乙基胺為佳。

氯甲酸酯方面，例如氯甲酸苯酯、氯甲酸乙酯、及氯甲酸苄酯等，以氯甲酸苯酯為佳。

強鹼方面，可使用二氮雜雙環十一烯等。

在本步驟使用的溶劑方面，例如碳數 2~10 的醚系溶劑、乙酸乙酯、甲苯。碳數 2~10 的醚系溶劑方面，例如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃等，以四氫呋喃為佳。

【0035】得到的化合物 5-X 可藉由結晶化進行精製。

結晶化溶劑方面，例如碳數 2~10 的醚系溶劑、碳數 1~4 的醇、水、及此等之混合溶劑等。較佳為甲基 *tert*-丁基醚與異丙醇之混合溶劑、甲基 *tert*-丁基醚與異丁醇之混合溶劑、甲基 *tert*-丁基醚與水之混合溶劑。更佳為甲基 *tert*-丁基醚與異丙醇之混合溶劑、甲基 *tert*-丁基醚與異丁醇之混合溶劑。

又，為了從反應液除去夾雜物，以在結晶化前加入活性碳等為佳。

【0036】藉由以上說明方法，可得到化合物5-X。依據上述方法(步驟a-1)，異構物的產生少，且可以高產量、高純度得到化合物5-X。又，可藉由結晶化進行精製，所以不需要管柱精製。因不需要管柱精製，可實現高生產性。

【0037】

步驟a-2

接著，說明步驟a-2。步驟a-2具備從化合物2與化合物6合成化合物7之步驟(步驟a-2-1)、與使化合物7與吡啶衍生物耦合，合成化合物5-X之步驟(步驟a-2-2)。以下詳述各步驟。

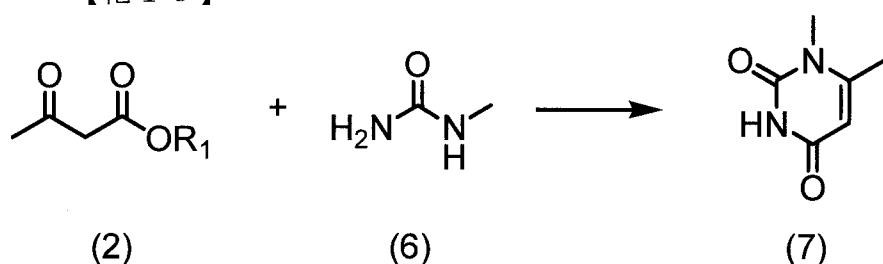
【0038】

(步驟a-2-1)

首先，依據下述路徑，使化合物2與化合物6在酸性觸媒下，進行加熱迴流，合成化合物7。

路徑(a-2-1)

【化19】



又，R₁為碳數1~6的烷基。較佳為R₁為甲基、乙基、或n-丙基，更佳為乙基。

【0039】酸性觸媒方面，例如硫酸及p-甲苯磺酸一水合物等，以p-甲苯磺酸一水合物為佳。

溶劑方面，例如芳香族烴溶劑。芳香族烴溶劑方面，例如甲苯、二甲苯、及苯等，以甲苯為佳。

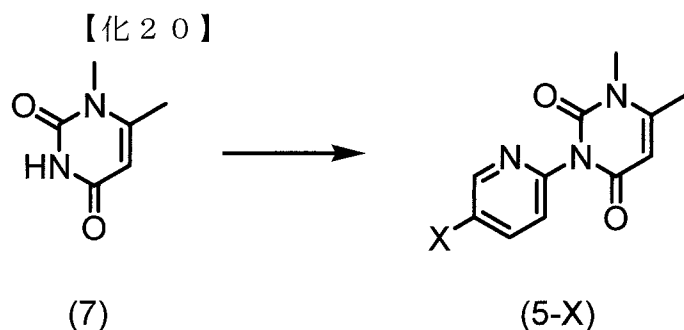
【0040】得到的化合物7，例如可藉由使反應液冷卻，作為結晶被析出。使結晶乾燥，亦可得到作為乾燥結晶之化合物7。

【0041】

(步驟 a-2-2)

接著，如下述路徑所示，使化合物7與吡啶衍生物耦合，合成化合物5-X。

路徑(a-2-2)



【0042】上述之耦合反應，可藉由在鹼存在下，使用含銅的化合物來實施。

吡啶衍生物方面，可使用例如2,5-二溴吡啶等。

X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯。鹵素原子方面，例如氟原子、氯原子、溴原子及碘原子等。X較佳為溴原子或碘原子，溴原子特別佳。

鹼方面，例如2,4,6-三甲基吡啶及二氮雜雙環十一烯

等，以2,4,6-三甲基吡啶為佳。

含銅的化合物方面，例如氧化銅(I)及碘化銅等，以氧化銅(I)為佳。

溶劑方面，例如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺等，以N,N-二甲基甲醯胺為佳。

【0043】 得到的化合物5-X可藉由進行結晶化來精製。結晶化溶劑方面，以在碳數2~10的醚系溶劑中為佳、甲基tert-丁基醚特別佳。

【0044】 藉由以上說明的步驟a-2亦可與步驟a-1同樣地不進行管柱精製而得到化合物5-X。因不需要管柱精製，可使生產性提升。

但是，步驟a-1相較於步驟a-2，可以更高產量合成化合物5-X。在此點，步驟a-1可說係比步驟a-2更優異的方法。

【0045】

步驟b：化合物10的合成

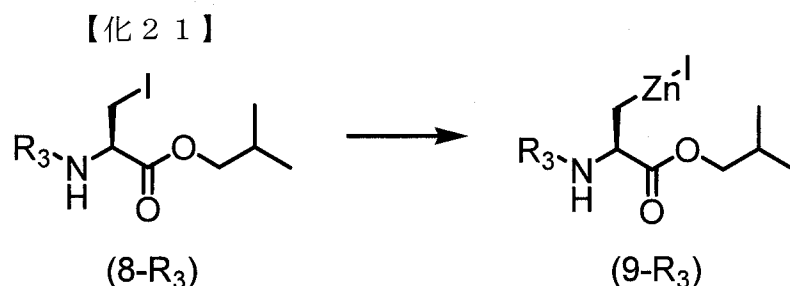
接著，說明步驟b。步驟b具備由化合物8-R₃合成化合物9-R₃之步驟(步驟b-1)、與使化合物9-R₃與化合物5-X反應，合成化合物10-R₃之步驟(步驟b-2)。以下說明各步驟。

【0046】

(步驟b-1)

首先，依據下述路徑(b-1)，使化合物8-R₃與鋅及碘反應，合成化合物9-R₃。

路徑 (b-1)



又，R₃為胺基的保護基。

【0047】例如，藉由在N,N-二甲基甲醯胺，添加鋅、碘、及化合物8-R₃，進行攪拌，可得到化合物9-R₃。

R₃為在步驟b-1反應中不脫離的保護基則不特別限制。例如，R₃方面，可舉例如tert-丁氧基羰基(Boc基)、苄基氧基羰基(Z基、Cbz基)、烯丙基氧基羰基(Alloc基)、及2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc基)等。R₃方面，較佳例如tert-丁氧基羰基(Boc基)、及苄基氧基羰基(Z基、Cbz基)。更佳為R₃為tert-丁氧基羰基(Boc基)。

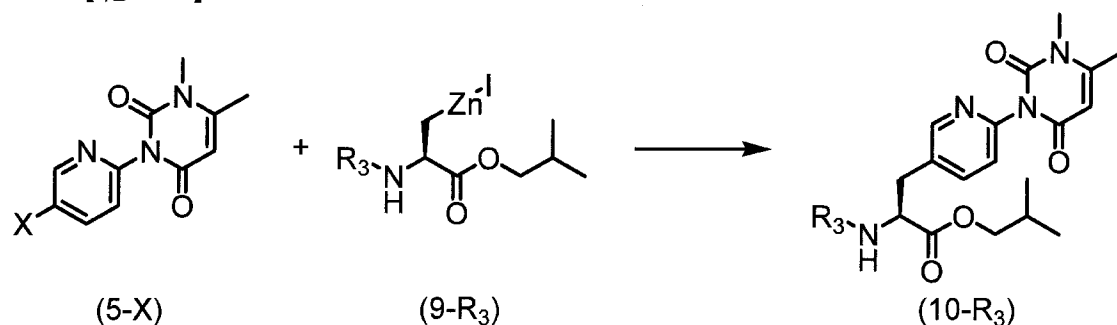
【0048】

(步驟 b-2)

接著，依據下述路徑(b-2)，使化合物5-X與化合物9-R₃反應，合成化合物10-R₃。

路徑 (b-2)

【化 2 2】



【0049】具體上，在混合有化合物 5-X、磷配位基、及鈣觸媒之溶液，加入化合物 9-R₃。藉由此，可變換為化合物 10-R₃。

磷配位基方面，例如可使用 S-Phos。

鈣觸媒方面，例如可使用乙酸鈣。

溶劑方面，例如 N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、2-甲基四氫呋喃、N-甲基-2-吡咯烷酮、或彼等之混合溶劑等，以 N,N-二甲基甲醯胺為佳。

【0050】化合物 10-R₃可藉由結晶化精製。結晶化溶劑方面，例如碳數 2~10 的醚系溶劑。較佳可使用甲基 tert-丁基醚。

【0051】藉由以上說明方法，可得到化合物 10-R₃。依據該步驟 b 之方法，可藉由結晶化，精製化合物 10-R₃。就本發明者所知範圍，並無可使化合物 10-R₃以結晶化來精製之合成方法。相對於此，根據本實施形態之方法，可不需管柱精製，使化合物 10-R₃精製。因此，可以生產性高之方法，得到高純度的化合物 10-R₃。

【0052】

步驟 c：化合物 15 的合成

接著，藉由步驟 c，合成化合物 15。步驟 c 藉由步驟 c-1~步驟 c-3 實現。各步驟在以下詳述。

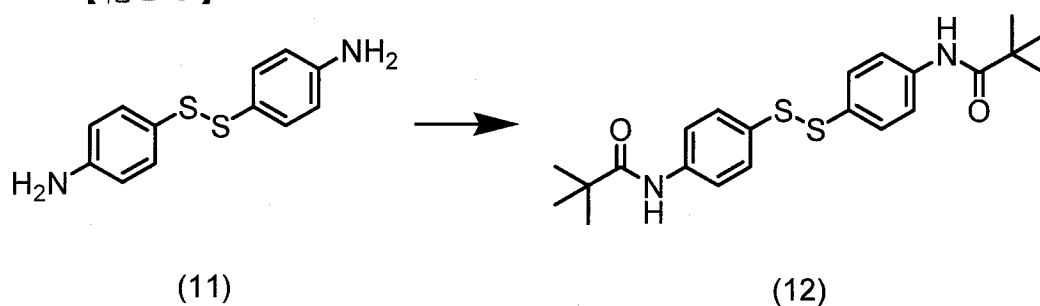
【0053】

(步驟 c-1)

在步驟 c-1，藉由下述路徑 (c-1)，使化合物 11 與三甲基乙醯基化劑反應，合成化合物 12。

路徑 (c-1)

【化 2 3】



【0054】 具體上，藉由使化合物 11 在鹼存在下，與三甲基乙醯基化劑反應，使化合物 11 之胺基進行三甲基乙醯基化。

【0055】 三甲基乙醯基化劑方面，可舉例如氯化三甲基乙醯酯、溴化三甲基乙醯酯、氟化三甲基乙醯酯、及新戊酸酐等，以氯化三甲基乙醯酯為佳。

鹼方面，例如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、及 N-甲基嗎啉等，以三乙基胺為佳。

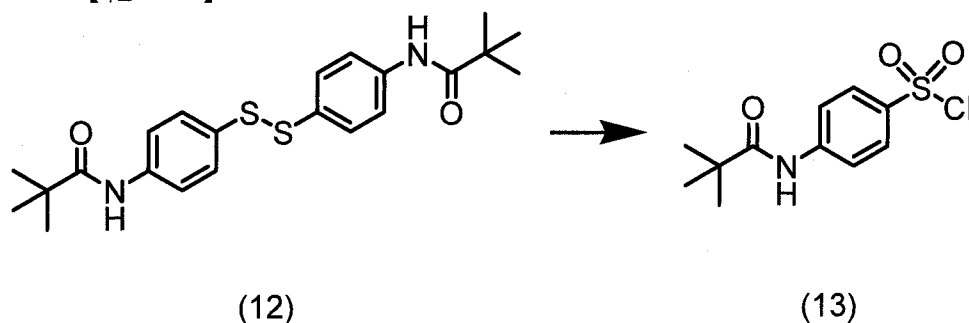
溶劑方面，例如二氯甲烷等。

【0056】

(步驟 c-2)

接著，藉由下述路徑(c-2)，使化合物12在酸性條件下，進行氧化，合成化合物13。

【化24】



【0057】具體上，使化合物12在酸性溶劑中，與氧化劑反應，合成化合物13。

酸性溶劑方面，例如可使用乙酸。

氧化劑方面，例如可使用次氯酸鈉。

【0058】又，藉由使反應液冷卻，可使化合物13的結晶析出。藉由使析出的結晶乾燥，可得到化合物13之乾燥結晶。

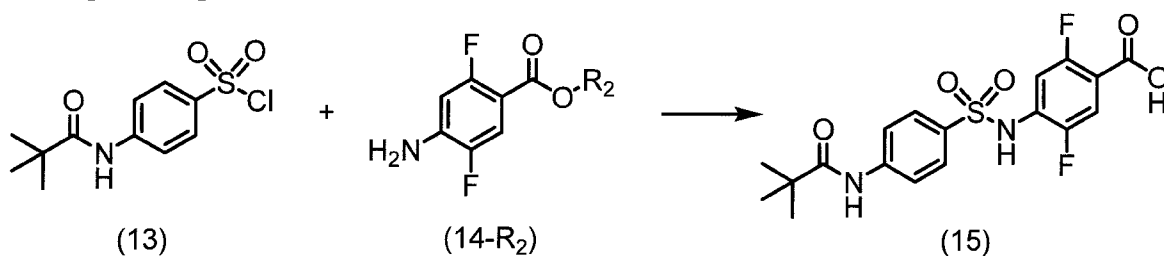
【0059】

(步驟c-3)

接著，藉由下述路徑(c-3)，使化合物13與化合物14-R₂反應，合成化合物15。

路徑(c-3)

【化25】



又， R_2 為碳數1~6的烷基。 R_2 方面，例如甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、及*n*-己基等，以甲基為佳。

【0060】

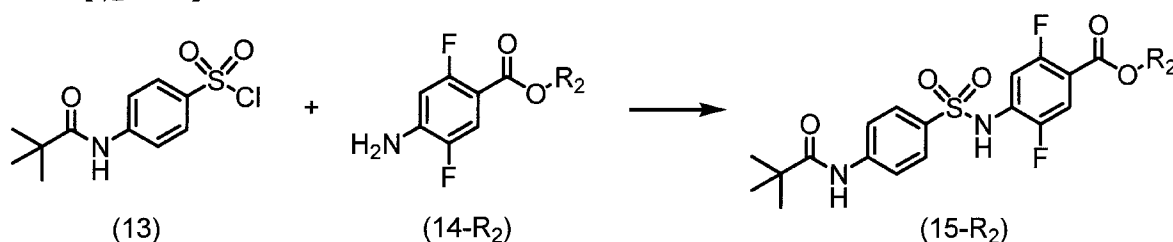
(步驟c-3-1)

具體上，首先，依據下述路徑，使化合物14- R_2 以化合物13進行磺醯胺化，合成化合物15- R_2 。

【0061】

路徑(c-3-1)

【化26】



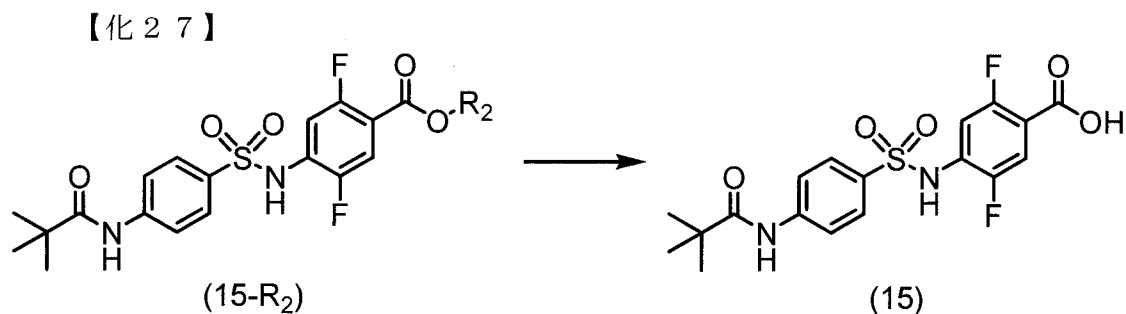
【0062】更具體上，在溶劑中，將化合物13、化合物14- R_2 、及鹼混合。藉由此，可得到化合物15- R_2 。

鹼方面，例如吡啶、三乙基胺、*N,N*-二異丙基乙基胺、及*N*-甲基嗎啉等，以吡啶為佳。

溶劑方面，二氯甲烷為佳。

【0063】接著，依據下述路徑，將化合物15- R_2 變換為化合物15。

路徑(c-3-2)



【0064】具體上，藉由對化合物 15-R₂ 在鹼性條件下，實施酯的水解反應，可得到化合物 15。

使反應系作成鹼性條件用的鹼物質方面，可舉例如氫氧化鋰水溶液、氫氧化鈉水溶液、及氫氧化鉀水溶液等。鹼物質方面，以氫氧化鈉水溶液為佳。

溶劑方面，例如碳數 1~4 的醇、碳數 2~10 的醚系溶劑、及彼等之混合溶劑。溶劑方面，可宜使用甲醇與四氫呋喃之混合溶劑。

【0065】化合物 15 可藉由結晶化高純度地精製。結晶化溶劑方面，例如碳數 1~4 的醇、碳數 2~10 的醚系溶劑、酮類溶劑、彼等之混合溶劑等。結晶化溶劑方面，宜使用四氫呋喃、丙酮及水之混合溶劑。

【0066】依據以上說明的步驟 c，畢竟不需管柱精製，所以可以生產性高之方法，高產量且高純度地得到化合物 15。

【0067】

步驟 d：化合物 I 的合成

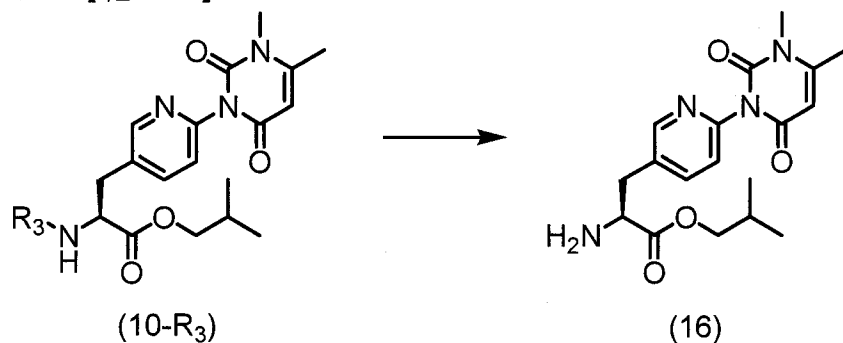
接著，藉由步驟 d，合成化合物 I。具體上，依據路徑 (d-1)，在溶劑中，使化合物 10-R₃ 脫保護，調製化合物 16

溶液(步驟 d-1)。

【0068】

路徑(d-1)

【化28】

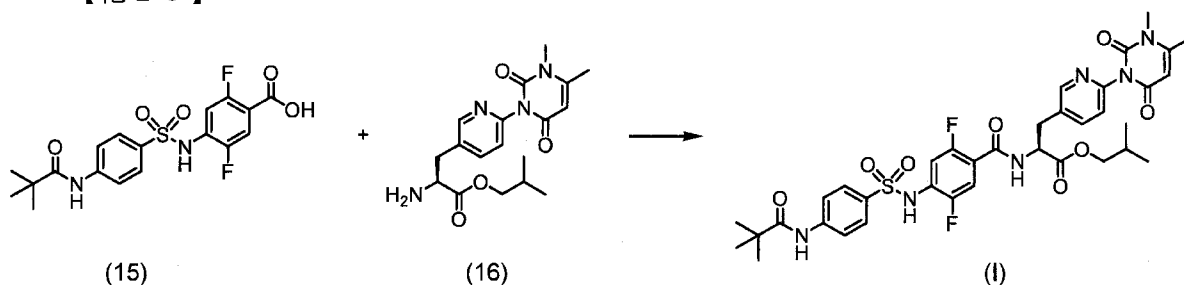


【0069】接著，不將化合物16分離，而在化合物16溶液添加化合物15，依據下述路徑(d-2)，在縮合劑存在下，合成式(I)的化合物(步驟d-2)。

【0070】

路徑(d-2)

【化29】



【0071】又，在化合物16溶液添加化合物15係指，在步驟(d-1)中，得到化合物16溶液後，不除去溶劑，在化合物16溶液中投入化合物15等之步驟(d-2)的反應所必要之物質。

依據上述之方法，如上所述，可不使用難操作的化合物16的鹽酸鹽而合成化合物I。其結果，可改善生產性。

又，根據本實施形態之方法，令人驚訝地，可將合成之化合物 I 以晶析來精製。因不需使用有生產性課題之反相 HPLC，所以由該觀點來看，生產性亦提升。

【0072】步驟 d 之更具體方法方面，例如在以下說明之一鍋法及接觸還原法。以下說明各方法。

【0073】

<一鍋法>

首先，說明一鍋法。在一鍋法，步驟 d-1 與步驟 d-2 以一鍋實施。即，步驟 d-1 所得到的化合物 16 溶液置入相同反應容器之狀態用於步驟 d-2 中。

【0074】

(1) 一鍋法中之步驟 (d-1)

具體上，在一鍋法，步驟 d-1 中，藉由使用 TMSX1，使化合物 10-R₃ 脫保護。又，TMS 為三甲基矽烷基。X1 為鹵素原子或三氟甲磺酸酯。

TMSX1 中之 X1 方面，例如碘基、溴基、或三氟甲基磺醯基等。

TMSX1 方面，可舉例如三甲基矽烷基碘化物 (TMSI)、三甲基矽烷基溴化物 (TMSBr)、及三甲基矽烷基三氟甲磺酸酯 (TMSOTf) 等，以三甲基矽烷基碘化物 (TMSI) 為佳。三甲基矽烷基碘化物 (TMSI) 亦可藉由使用三甲基矽烷基氯化物 (TMSCl) 與碘化鈉，在反應系中生成。

溶劑方面，例如酮類溶劑、腈溶劑、及鹵素溶劑等，以乙腈為佳。

【 0075】

(2)一鍋法中之步驟(d-2)

接著，將步驟(d-1)所得到的化合物16溶液不分離化合物16而直接使用，實施步驟(d-2)。具體上，在化合物16溶液中加入化合物15、縮合劑、縮合輔助劑、及鹼，使化合物16醯胺化，得到化合物(I)。

【 0076】縮合劑方面，可舉例如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC鹽酸鹽)、N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽(HATU)等。縮合劑方面，以1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC鹽酸鹽)為佳。

【 0077】縮合輔助劑方面，例如1-羥基苯並三唑(HOBt)、及1-羥基-7-氮雜苯並三唑(HOAt)等，以1-羥基苯並三唑(HOBt)為佳。

【 0078】鹼方面，例如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、及N-甲基嗎啉等，以N-甲基嗎啉為佳。

【 0079】溶劑方面，例如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、及二氯甲烷等，以乙腈為佳。

【 0080】

<接觸還原法>

接著，說明接觸還原法。

【 0081】

(1)接觸還原法中之步驟(d-1)

在接觸還原法，在步驟(d-1)中，藉由使用觸媒的接觸還原，而化合物10-R₃脫保護。

觸媒方面，可使用金屬觸媒。金屬觸媒的金屬方面，以鈦、銻、鈮、及鉑等為佳。金屬觸媒方面，以鈮碳為佳。

溶劑方面，例如可使用碳數2~10的醚系溶劑，宜使用四氫呋喃。

【0082】

(2)接觸還原法中之步驟(d-2)

在接觸還原法，從得到的化合物16溶液除去觸媒。觸媒雖被除去，但不實施從化合物16溶液分離化合物16之處理。又，化合物16溶液的溶劑亦未被除去。僅使用觸媒除去後的化合物16溶液，實施步驟(d-2)。步驟(d-2)可藉由與一鍋法同樣方法實施。

【0083】

步驟e：化合物I的晶析

接著，使化合物(I)藉由結晶化進行精製。即，在結晶化溶劑中，使化合物(I)晶析。

【0084】結晶化溶劑方面，可舉例如水、碳數1~4的醇、碳數3~6的乙酸酯、碳數2~10的醚系溶劑、及芳香族烴所構成群組中選出的至少一種。結晶化溶劑方面，宜使用異丙醇。

【0085】晶析之化合物可因應必要使其乾燥，且因應用途使用。

【0086】又，得到的結晶，可藉由在腈溶劑、碳數3~6的乙酸酯、脂肪族烴溶劑(己烷、庚烷、及辛烷等)、或者彼等之混合溶劑中，使其再度結晶化，變換為其他結晶形。

此時所使用的溶劑方面，以乙腈、乙酸異丙酯、庚烷、或彼等之混合溶劑為佳。

【0087】可藉由以上說明方法，製造化合物I。又，在上述說明，化合物I的製造方法方面，已說明步驟a~步驟e，但此等各步驟亦可看作為獨立化合物的製造法。例如，步驟a-1-1亦可獨立地為化合物3-X之新穎且有用的製造方法。其他各步驟亦相同。

【0088】

化合物I的結晶

本實施形態亦關於以上述方法得到的化合物I的結晶。即，步驟(e)中，藉由使化合物(I)在結晶化溶劑中晶析，可得到化合物(I)的結晶。

又，步驟(d)之後，僅除去溶劑，可得到非晶質的化合物(I)。

【0089】根據本實施形態之方法，關於化合物I可得到複數的結晶形。具體上，結晶形方面，例如結晶A、結晶B、及結晶C。以下說明各結晶形。

【0090】

(結晶A)

結晶A，例如，可藉由在上述步驟(e)中，作為結晶化

溶劑，使用乙醇或異丙醇使化合物(I)晶析而得到。

結晶A為粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在以下的位置具有特徵性波峰的結晶形。

$$5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

又，更詳細地，結晶A為在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在以下的位置具有特徵性波峰的結晶形。

$$5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$7.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

【0091】

(結晶B)

結晶B可藉由例如使結晶A乾燥而得到。

結晶B為在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在以下的位置具有特徵性波峰的結晶形。

$$6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

$$20.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$$

又，更詳細地，結晶B為在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在以下的位置具有特徵性波峰的結晶形。

$6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $20.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

【0092】結晶B具有高溶解度。由此點來看，例如可謂將化合物(I)用作為錠劑等的場合具備期望的特性。

具體上，結晶B可實現 $50\mu\text{g/ml}$ 以上之pH6.9溶解度。又，pH6.9溶解度係藉由HPLC分析測定。具體上，可藉由後述實施例記載之方法測定。

【0093】

(結晶C)

結晶C，例如可藉由使用乙腈、乙酸異丙酯及庚烷作為結晶化溶劑，使化合物(I)結晶化而得到。

結晶C為在粉末X線衍射中，衍射角度(2θ)方面，在以下的位置具有特徵性波峰的結晶形。

 $6.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $19.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

又，更詳細地，結晶B為在粉末X線衍射中，衍射角度(2θ)方面，在以下的位置具有特徵性波峰的結晶形。

 $6.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $12.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

17.4°±0.2°

19.8°±0.2°

【0094】結晶C因為熔點高，在安定性觀點具有較佳的物理性質。

[實施例]

【0095】以下為了將本發明更詳細說明，說明本發明者們實施的實施例。但是，本發明不被以下的實施例限定解釋。又，實施例所使用的試藥不特別記載下，可購入商業上可取得之市售試藥使用、或該業者以習知方法調製使用。

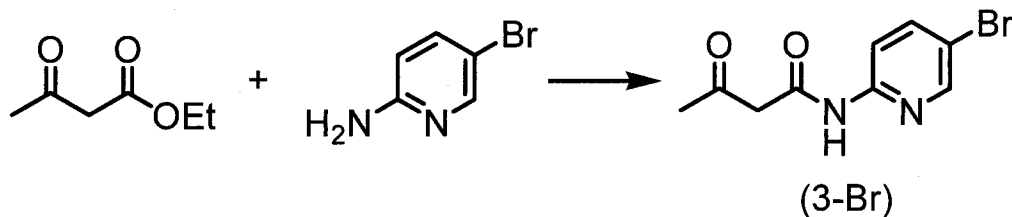
【0096】

實施例1：步驟(a-1-1)

化合物3-Br(N-(5-溴吡啶-2-基)-3-側氧基丁烷醯胺)的調製

【0097】

【化30】



【0098】在反應容器，加入2-胺基-5-溴吡啶(0.10kg)、甲苯(0.90L)、乙醯乙酸乙酯(0.15kg)、及N,N-二異丙基乙基胺(0.0037kg)，在117°C進行14小時攪拌。之後，使反應液冷卻，使結晶析出。使析出的結晶以冷卻的甲苯洗淨。洗淨後，使結晶以減壓乾燥進行乾燥。藉由

此，可得到化合物 3-Br 的乾燥結晶(0.13kg)。

【0099】得到的乾燥結晶的鑑定結果如以下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.42(dd, $J=2.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.12-8.02(m, 1H), 7.99(dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.66(s, 2H), 2.19(s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, DMSO- d_6) δ 202.61, 166.16, 150.72, 148.51, 140.64, 114.98, 113.52, 52.06, 30.21

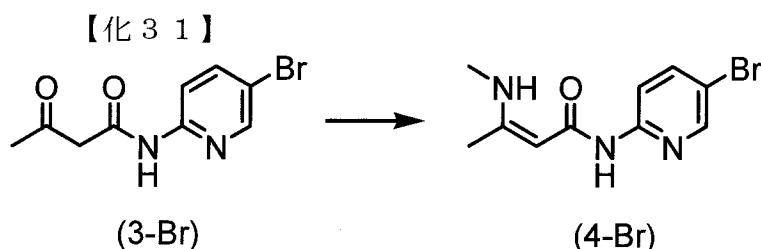
LC-MS(ESI, m/z) : 257[M+H] $^+$

【0100】

實施例 2：步驟(a-1-2)

化合物 4-Br((Z)-N-(5-溴吡啶-2-基)-3-(甲基氨基)丁-2-烯醯胺)的調製

【0101】



【0102】在反應容器，加入實施例 1 所調製的化合物 3-Br(0.10kg)、及甲醇(0.5L)。之後在室溫，於反應溶液中加入 9.8Mol/L 甲基胺甲醇溶液(0.091L)，進行 2 小時攪拌。反應後，使析出的結晶以甲醇洗淨。洗淨後，使結晶以減壓乾燥進行乾燥。藉由此，得到化合物 4-Br 的乾燥結晶(0.10kg)。

【0103】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.74(s, 1H), 9.17-8.96(m, 1H), 8.28(dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.0, 0.7Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 4.75(s, 1H), 2.86(d, J=5.2Hz, 3H), 1.87(s, 3H)

^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 168.52, 161.74, 152.39, 148.07, 139.80, 114.19, 111.01, 84.74, 29.14, 19.08

LC-MS(ESI, m/z) : 270[M+H] $^+$

從NOESY之測定結果，決定為Z體。

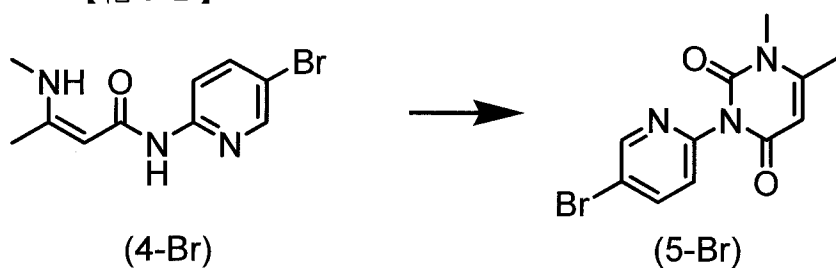
【 0104 】

實施例3：步驟(a-1-3)

化合物 5-Br(3-(5-溴吡啶-2-基)-1,6-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮)的調製

【 0105 】

【化32】



【 0106 】 在反應容器，加入實施例2所調製的化合物 4-Br(10.0g)、四氫呋喃(200mL)、及N,N-二異丙基乙基胺(13.6mL)，在室溫進行攪拌。攪拌中，緩緩滴下氯甲酸苯酯(8.41mL)。使反應液進行2小時攪拌。接著，加入二氫雜雙環十一烯(12.7mL)，在70 $^{\circ}\text{C}$ 進行18小時攪拌。接著，使反應液冷卻至50 $^{\circ}\text{C}$ 。冷卻後，加入異丙醇。之後，加入乙酸乙酯(200mL)與活性碳(5.01g)，在50 $^{\circ}\text{C}$ 進行2小時攪

拌。之後，使反應液冷卻至室溫，進行矽藻土過濾。使殘渣以乙酸乙酯(50mL)進行3次洗淨後，使濾液減壓濃縮。接著，加入甲基tert-丁基醚與異丙醇之混合溶劑，使結晶析出。使析出的結晶以甲基tert-丁基醚洗淨。更且，進行減壓乾燥。藉由此，得到化合物5-Br的乾燥結晶(6.10g)。

【0107】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.72(dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.23(dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.40(dd, $J=8.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 5.76(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 3.33(s, 3H), 2.32(d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H)

LC-MS (ESI, m/z): 296[M+H] $^+$

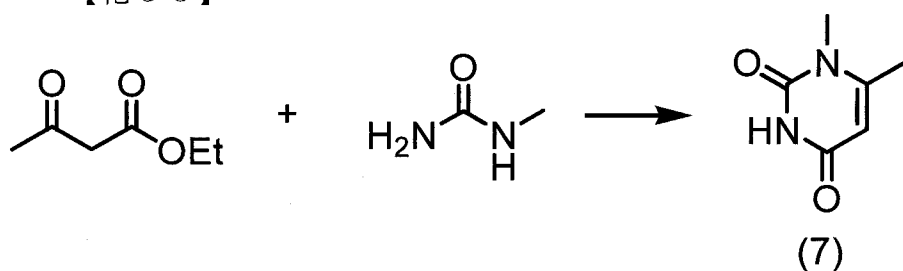
【0108】

實施例4：步驟(a-2-1)

化合物7(1,6-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮)的調製

【0109】

【化33】



【0110】在反應容器，加入1-甲基尿素(1.0kg)、甲苯(15L)、乙醯乙酸乙酯(3.51kg)、及p-甲苯磺酸一水合物(0.26kg)，在120℃進行40小時攪拌。之後，使反應液冷卻，使結晶析出。更且，使析出的結晶以甲苯洗淨。在得到的結晶加入乙醇與水之混合溶劑，進行攪拌。攪拌後，

使析出的結晶以乙醇與水之混合溶劑洗淨。更且，進行減壓乾燥，得到化合物7的乾燥結晶(0.85kg)。

【0111】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.11(s, 1H), 5.47(s, 1H), 3.23(s, 3H), 2.20(s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, DMSO- d_6) δ 162.54, 154.94, 151.79, 100.45, 30.16, 19.60

LC-MS(ESI, m/z) : 141[M+H] $^+$

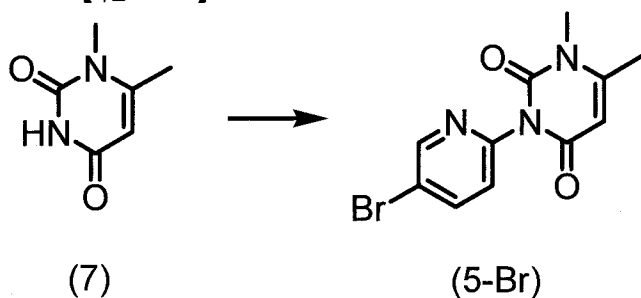
【0112】

實施例5：步驟(a-2-2)

化合物 5-Br(3-(5-溴吡啶-2-基)-1,6-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮)的調製

【0113】

【化34】



【0114】在反應容器，加入實施例4所合成的化合物7(10.0kg)、N,N-二甲基甲醯胺(50L)、2,5-二溴吡啶(18.6kg)、氧化銅(I)(5.13kg)、及2,4,6-三甲基吡啶(20L)，使反應溶液在110 $^{\circ}\text{C}$ 進行16小時攪拌。之後，使反應液冷卻，滴下二氯甲烷(200L)。接著，加入氨水(100L)。之後，使反應溶液進行矽藻土過濾。更且，以水1次、以氨

水2次、以檸檬酸水溶液2次、以10%食鹽水2次，依序將有機層洗淨。使濾液濃縮後，加入甲基tert-丁基醚(100L)進行攪拌。接著，使析出的結晶以甲基tert-丁基醚洗淨。更且，進行減壓乾燥。藉由此，得到化合物5-Br的乾燥結晶(12.06kg)。

【0115】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.72(d, J=2.0Hz, 1H), 8.23(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 3.32(s, 3H), 2.31(s, 3H)

LC-MS(ESI, m/z) : 296[M+H] $^+$

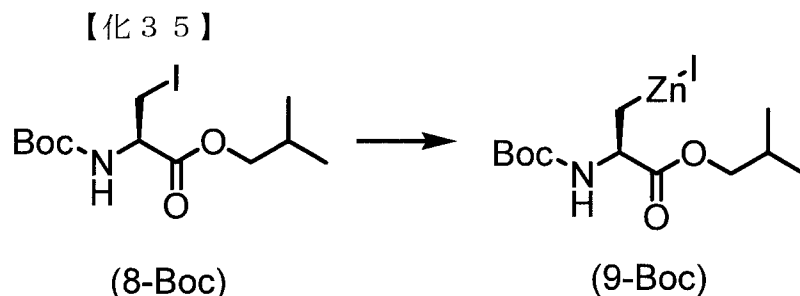
【0116】

實施例6：步驟(b)

化合物10-Boc(異丁基(S)-2-[(tert-丁氧基羰基)胺基]-3-[6-(3,4-二甲基-2,6-二側氧基-3,6-二氫嘧啶-1(2H)-基)吡啶-3-基]丙酸酯)的調製

【0117】

步驟(b-1)



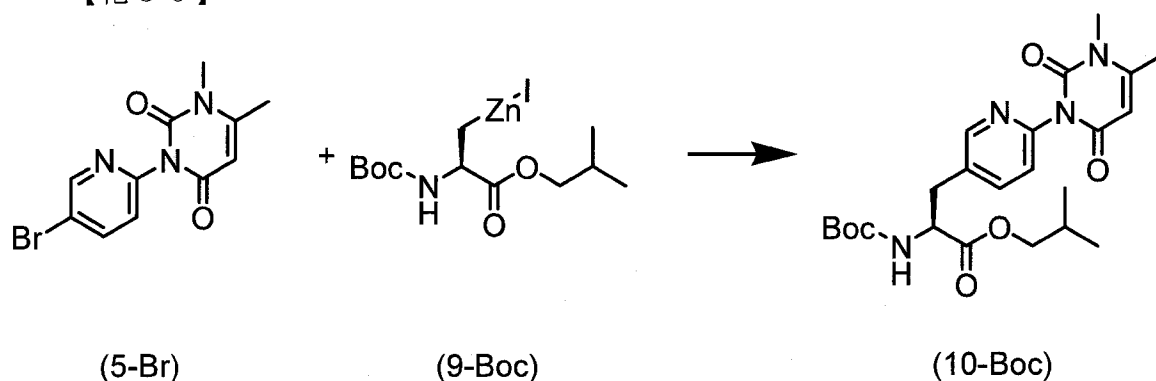
在反應容器，加入N,N-二甲基甲醯胺(240.0L)、及鋅(38.68kg)，在25℃進行15分鐘攪拌。更且，加入碘(6.84kg)，進行10分鐘攪拌。之後，將化合物8-Boc(異丁

基(R)-2-[(tert-丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸酯)(85.24kg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(157.5L)的溶液滴下至反應容器。使反應液在30℃進行10分鐘攪拌。藉由此，調製化合物9-Boc((R)-{2-[(tert-丁氧基羰基)胺基]-3-異丁氧基-3-側氧基丙基}鋅(II)碘化物)。

【0118】

步驟(b-2)

【化36】



【0119】在步驟b-1所得到的化合物9-Boc之溶液中，依序加入實施例5所得到的化合物5-Br(40.0kg)、乙酸鈣(II)(1.06kg)、及S-Phos(5.8kg)。接著，使反應液在55℃進行3小時攪拌。接著，使反應液冷卻，加入乙酸乙酯與水。接著，進行矽藻土過濾。更且加入水後進行攪拌。更且，進行矽藻土過濾後，以分液操作除去水層。從除去的水層以乙酸乙酯進行2次萃取，與先前的有機層混合。混合後，使得到的液以10%食鹽水進行4次洗淨。使有機層濃縮。之後，加入甲基tert-丁基醚(601.4L)，進行攪拌，使結晶析出。使析出的結晶以甲基tert-丁基醚洗淨。更且，進行減壓乾燥。藉由此，得到化合物10-Boc的乾燥結

晶 (45.8kg)。

【0120】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.42(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.84(dd, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.73(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.22(m, 1H), 3.86(dd, $J=6.6, 1.1\text{Hz}$, 2H), 3.32(s, 3H), 3.12(dd, $J=14.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.96(dd, $J=14.1, 10.6\text{Hz}$, 1H), 2.31(d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 1.87(dt, $J=13.3, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.35(s, 9H), 0.89(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H).

LC-MS(ESI, m/z) : 461[M+H] $^+$

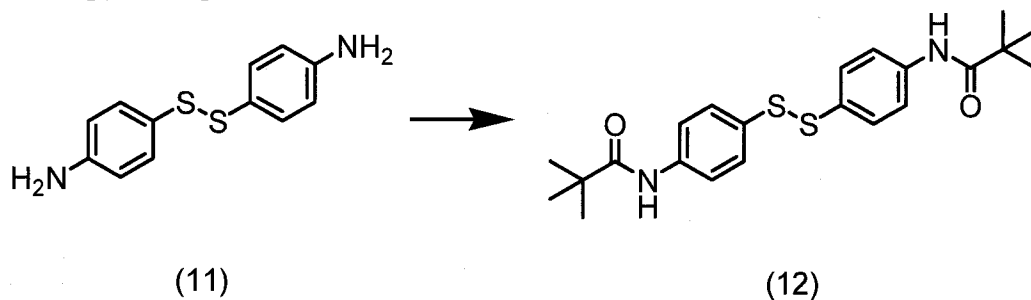
【0121】

實施例7：步驟(c-1)

化合物12(N,N'-[二硫基雙(4,1-伸苯基)]雙(2,2-二甲基丙醯胺))的調製

【0122】

【化37】



【0123】在反應容器，加入化合物11(4,4'-二硫代二苯胺)(50.0g)、二氯甲烷(750mL)、及三乙基胺(61.1g)。邊維持15°C以下邊加入氯化三甲基乙醯酯(60.7g)，在室溫進行1小時攪拌。於反應溶液中加入水(750mL)，在室溫進行

1小時攪拌後，過濾析出的結晶。使得到的結晶以水(100mL)洗淨。更且，在50°C進行乾燥。藉由此，得到化合物12的乾燥結晶(78.0g)。

【0124】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.31(s, 2H), 7.71-7.63(m, 4H), 7.46-7.37(m, 4H), 1.21(s, 18H)

^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) : δ 176.60, 139.62, 129.86, 129.49, 120.84, 39.21, 27.10

LC-MS(ESI, m/z) : 417[M+H] $^+$

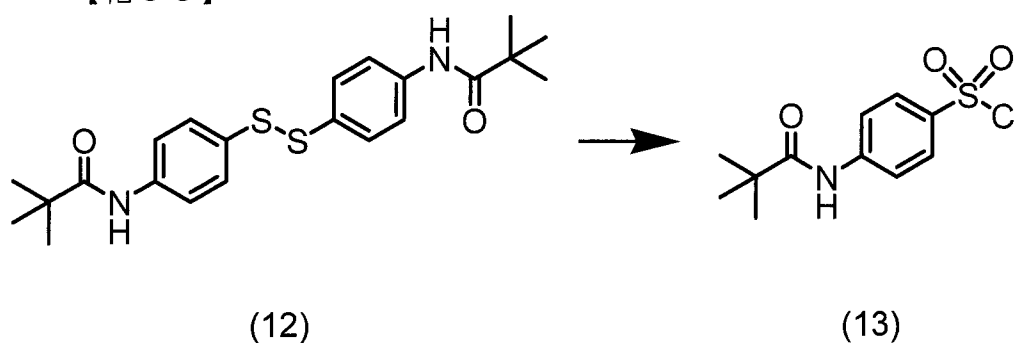
【0125】

實施例8：步驟(c-2)

化合物13(4-新戊醯胺基苯磺醯氯)的調製

【0126】

【化38】



【0127】在反應容器，加入化合物12(30.0g)、及乙酸(240mL)。在20°C邊攪拌邊將由NaClO·5H₂O(71.1g, 432mmol)調製的12%NaClO水溶液慢慢滴下至反應容器。在室溫進行5小時攪拌後，於反應液加入240mL的水。之後，使反應液在室溫進行30分鐘攪拌，過濾析出的結晶。

使得到的結晶懸濁於水(240mL)，在室溫進行1小時攪拌。將結晶過濾。接著，以水(120mL)進行洗淨。接著，使結晶在50℃乾燥。藉由此，得到化合物13的乾燥結晶(30.5g)。

【0128】得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.02-7.96(m, 2H), 7.84-7.78(m, 2H), 7.59(s, 1H), 1.34(s, 9H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3): δ 177.05, 144.32, 138.75, 128.64, 119.54, 40.07, 27.48

LC-MS(ESI, m/z): 276[M+H]⁺

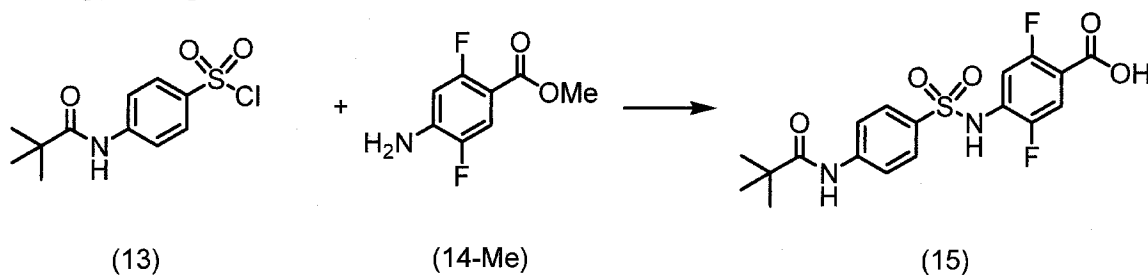
【0129】

實施例9：步驟(c-3)

化合物15(2,5-二氟-4-((4-新戊醯胺基苯基)磺醯胺)安息香酸)的調製

【0130】

【化39】



【0131】

步驟(c-3-1)

於反應容器中，使化合物14-Me(甲基4-胺基-2,5-二氟苯甲酸酯)(18g)、二氯甲烷(180mL)、化合物13(28.9g)、

及吡啶(38.7mL)在35°C以下加入。之後，使反應液在35°C進行8小時攪拌。

【0132】

步驟(c-3-2)

反應後，於反應液加入四氫呋喃(90.0mL)，至溶液量成為72.0mL為止重複進行3次減壓濃縮之操作。濃縮殘渣中加入四氫呋喃(90.0mL)、及甲醇(90.0mL)，使生成物溶解。接著，使2M氫氧化鈉水溶液(221mL)在30°C以下加入，在室溫進行4小時攪拌。反應後，使反應液以甲基tert-丁基醚(270mL)進行2次洗淨。於得到的水層中使6M鹽酸(63.0mL)在30°C以下加入，在室溫進行2小時攪拌。將析出的結晶過濾。接著，使結晶以水(36.0mL)洗淨。於得到的結晶中加入四氫呋喃(54.0mL)、及丙酮(90.0mL)。更且，使水(216mL)在45°C邊攪拌邊滴下。在45°C進行1小時攪拌。之後，降溫至25°C，進一步進行1小時攪拌。使析出的結晶過濾，使過濾後的結晶以水(72.0mL)洗淨。使得到的結晶在25°C進行1小時乾燥。接著，進一步在60°C進行8小時乾燥。藉由此，得到化合物15的乾燥結晶(28.2g)。

【0133】 得到的乾燥結晶的鑑定結果如下。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.38(s, 1H), 10.87(s, 1H), 9.60(s, 1H), 7.93-7.85(m, 2H), 7.85-7.76(m, 2H), 7.61(dd, $J=10.6, 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=11.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.23(s, 9H)

^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 177.59, 163.98, 163.94, 158.88, 156.35, 150.46, 148.04, 144.38, 133.18, 128.16, 120.28, 118.79, 118.77, 118.56, 110.62, 110.33, 39.90, 27.41

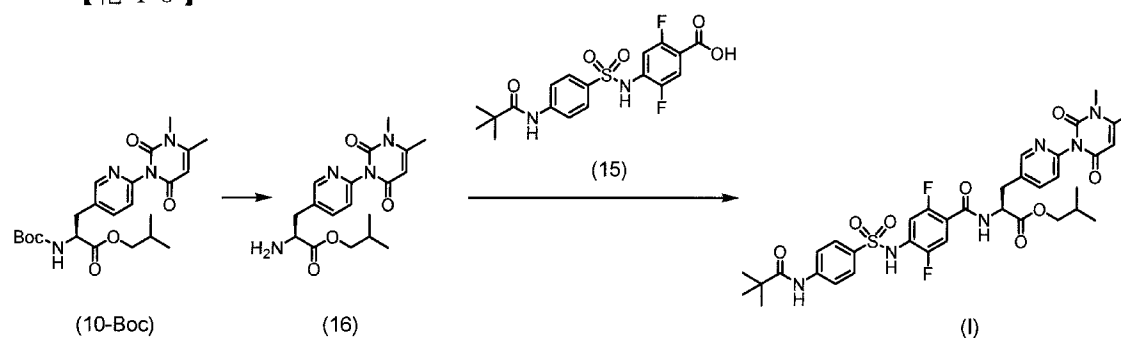
LC-MS(ESI, m/z): 413[M+H] $^+$

【 0134 】

實施例 10：一鍋法之化合物 I 的調製(步驟(d)~(e))

【 0135 】

【化 4 0】



【 0136 】

步驟(d-1)

在反應容器，加入實施例 6 所調製的化合物 10-Boc(73.79kg)、乙腈(900L)、碘化鈉(26.15kg)、及氯三甲基矽烷(31.61kg)，在 40°C 進行 4 小時攪拌。之後，使反應溶液冷卻。

【 0137 】

步驟(d-2)

接著，對步驟(d-1)中得到的反應溶液，加入實施例 9 所得到的化合物 15(59.94kg)、1-羥基苯並三唑一水合物

(24.47kg)、N-甲基嗎啉(44.15kg)、及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(30.53kg)，在30℃進行1小時攪拌。反應後，加入水(180L)。更且，使反應液減壓濃縮。之後，加入以乙酸乙酯(839L)與濃鹽酸(63.0L)與水(180L)所調製的鹽酸，使水層以乙酸乙酯進行再萃取。合併有機層，依序以水、8%碳酸氫鈉水溶液進行2次、以10%食鹽水進行洗淨。使有機層以過濾器過濾，使濾液濃縮。在濃縮液加入異丙醇(180L)，進行再度濃縮。

【0138】

步驟(e)

進而，加入異丙醇(300L)，在35℃進行攪拌。於反應液加入0.600kg的種晶後，在同溫度進行8小時攪拌。接著，使反應液冷卻至25℃。冷卻後，加入異丙醇(420L)，在同溫度進行5小時攪拌。使析出的結晶以異丙醇洗淨。藉由此，得到化合物I(異丁基(S)-2-(2,5-二氟-4-((4-新戊醯胺基苯基)磺醯胺)苯甲醯胺)-3-(6-(3,4-二甲基-2,6-二側氧基-3,6-二氫嘧啶-1(2H)-基)吡啶-3-基)丙酸酯)的結晶A。

又，種晶係藉由使以專利文獻1記載之方法得到的化合物I(合成後，以高速液體層析法精製，進而凍結乾燥而得到的非晶質之物質)(100mg)在異丙醇(1.5mL)中進行1週攪拌藉此而取得。

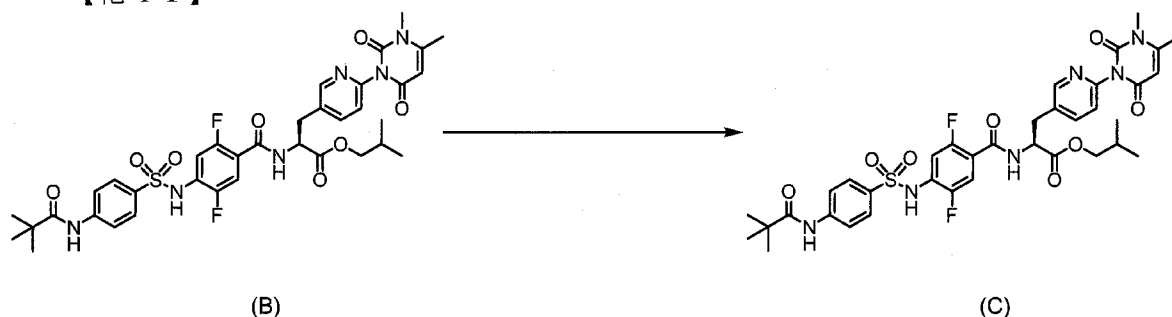
【0139】又，使結晶A減壓乾燥。藉由此，得到化合物I的乾燥結晶B(88.22kg)。

【0140】

實施例 11：結晶 C 的調製

【0141】

【化 4 1】



【0142】在反應容器，加入化合物 I 的結晶 B (50.0g)、及乙腈 (75mL)，在 40°C 進行攪拌。接著，進行清澄過濾後，加熱至 75°C。接著，使乙酸異丙酯 (80mL) 加入至反應容器。之後以減壓餾去，邊除去乙腈邊加入乙酸異丙酯 (125mL)。之後，加入 0.10g 的種晶。又，種晶係藉由使化合物 I 的結晶 B (20g) 在乙酸異丙酯 (100mL) 中，在 90°C 進行 2 小時攪拌，加入庚烷 (100mL)，冷卻至 25°C，進行過濾而取得。

接著，以減壓餾去邊將乙腈除去邊慢慢加入乙酸異丙酯 (375mL)。在 75°C 進行 15 小時攪拌。之後，加入庚烷 (100mL)，冷卻至 10°C，進行 5 小時攪拌。使析出的結晶以庚烷洗淨。洗淨後，進行減壓乾燥。藉由此，得到化合物 I 的乾燥結晶 C (48.2g)。

【0143】

實施例 12-1：粉末 X 線衍射圖型測定

對實施例 10 所得到的結晶 A 及結晶 B、以及實施例 11 所得到的結晶 C，測定粉末 X 線衍射圖型。粉末 X 線衍射圖

型的測定條件如下。

(粉末X線衍射圖型的測定)

依據日本藥局方一般試驗法記載之粉末X線衍射測定法，進行各實施例所得到的結晶的粉末X線衍射測定。測定條件如以下所示。

(裝置)

Rigaku公司製 MiniFlex600-C

(操作方法)

測定法：反射法

使用波長：CuK α 線

管電流：15mA

管電壓：40kV

X線の入射角：1.25°

步驟寬：0.01°

掃描範圍：2~60°

偵測器：D/teX Ultra2

【0144】圖2為結晶A的粉末X線衍射圖型的結果。特徵的波峰為5.4°、10.5°、及12.5°，更詳細地，為5.4°、7.7°、10.5°、12.5°、及14.5°。

【0145】圖3為結晶B的粉末X線衍射圖型的結果。特徵的波峰為6.3°、10.1°、16.3°、及20.2°，更詳細地，為6.3°、10.1°、13.7°、16.3°、及20.2°。

【0146】圖4為結晶C的粉末X線衍射圖型的結果。特

徵的波峰為 6.8° 、 17.4° 、及 19.8° ，更詳細地，為 6.8° 、 10.1° 、 12.7° 、 17.4° 、及 19.8° 。

【0147】

實施例 12-2：pH6.9 溶解度的測定

對結晶 B 及結晶 C，測定 pH6.9 溶解度。具體上，在溶出試驗第 2 液 (pH6.9) (關東化學公司製) 添加過量的檢體，在 20°C 進行 24 小時震盪，作成飽和溶液。將未溶的檢體以過濾器除去後，使濾液中之化合物量以 HPLC 定量，算出溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)。

其結果，結晶 B 之 pH6.9 溶解度為 $150\mu\text{g}/\text{ml}$ 。結晶 C 的 pH6.9 溶解度為 $25.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 。由此點來看，可知對於追求高溶解度之用途，結晶 B 為佳。

【0148】

實施例 12-3：吸濕性的測定

對結晶 B 及結晶 C，以自動蒸氣吸著測定裝置 (Microtrac Bell 公司製、BELSORP Aqua3)，測定吸濕性。

其結果，結晶 B 之吸濕性最大為 1.35%。另一方面，結晶 C 的吸濕性，最大為 0.24%。由該結果任一結晶形在用作為醫藥組成物時，在吸濕性的觀點上，沒有特別問題。但是，因結晶 C 吸濕性較小，可說在該觀點上更佳。

【0149】

實施例 12-4：熔點的測定

對結晶 B 及結晶 C，使用熱分析裝置 (Rigaku 公司製、8225A600)，測定熔點。其結果，結晶 B 之熔點為 151.9

°C。結晶 C 的熔點為 182.5°C。由此點來看，可知結晶 C 熔點高、安定性之觀點來看更佳。

【0150】

實施例 13：乙醇溶劑之結晶 B 的調製

在反應容器，加入化合物 I 的結晶 B (5.93g)、及乙醇 (24mL)，在 70°C 進行攪拌。之後，冷卻至 45°C，加入 0.040g 的種晶。又，種晶係藉由與實施例 10 所使用的種晶同樣之過程而取得。

接著，花費 3 小時冷卻至 30°C，花費 3 小時冷卻至 0°C 後，在同溫度進行 5 小時攪拌。使析出的結晶以乙醇洗淨。藉由此，得到化合物 I 的結晶。使得到的結晶的結晶形以粉末 X 線衍射圖型確認，為結晶 A。

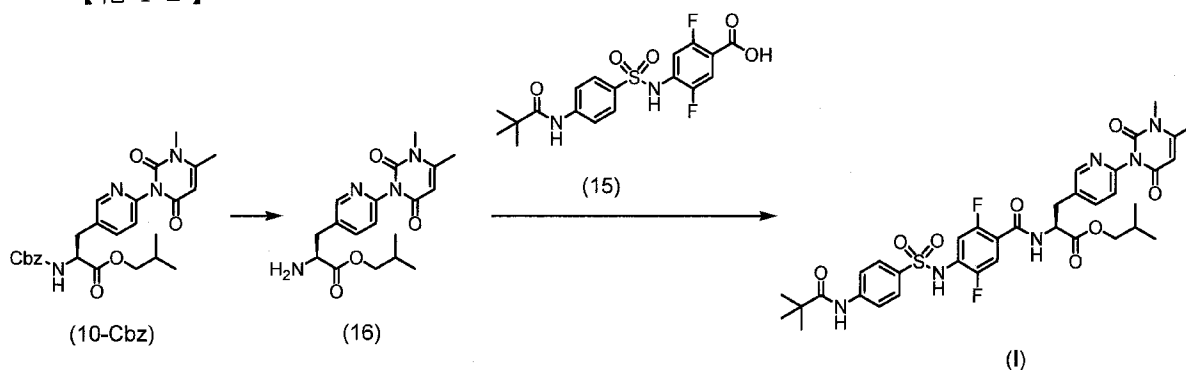
又，使結晶 A 減壓乾燥。藉由此，得到化合物 I 的乾燥結晶 (5.25g)。使得到的乾燥結晶的結晶形以粉末 X 線衍射圖型確認，為結晶 B。

【0151】

實施例 14：接觸還元法之化合物 I 的調製 (步驟 (d)~(e))

【0152】

【化 4 2】



【 0153 】

步驟 (d-1)

在反應容器，加入化合物 10-Cbz(異丁基(S)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(6-(3,4-二甲基-2,6-二側氧基-3,6-二氫嘓啶-1(2H)-基)吡啶-3-基)丙酸酯)(1.00g)、四氫呋喃(7.6mL)、及 10% 鈹碳(0.10g)，在氫環境下、60℃，進行 22 小時攪拌。使反應液冷卻。冷卻後，以矽藻土過濾將鈹碳除去。更且，使矽藻土以四氫呋喃洗淨。藉由此，得到化合物 16 溶液。

【 0154 】

步驟 (d-2)

對步驟 (d-1) 所得到的化合物 16 溶液，不將生成物分離，加入化合物 15(0.76g)、1-羥基苯並三唑一水合物(0.31g)、N-甲基嗎啉(1.04g)、及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.39g)，在 30℃ 進行 15 小時攪拌。反應後，加入水(2.3mL)。接著，使反應液減壓濃縮。接著，加入乙酸乙酯(11.4mL)與水(7.6mL)，使水層以乙酸乙酯進行萃取。在水層加入乙酸乙酯(11.4mL)，再度使水層以乙酸乙酯進行萃取。合併有機層，以 1M 鹽酸、8% 碳酸氫鈉水溶液、10% 食鹽水依序洗淨。將有機層濃縮。於濃縮液加入異丙醇(2.3mL)，再度濃縮。

【 0155 】

步驟 (e)

進一步加入異丙醇(3.0mL)，在 35℃ 進行攪拌。於反

應液加入 7.6mg 的種晶後，在同溫度攪拌。種晶方面，使用與實施例 10 所使用者相同者。使反應液冷卻至 20°C 後，加入異丙醇 (6.1mL)，在同溫度攪拌。使析出的結晶以異丙醇洗淨。更且，使結晶減壓乾燥。藉由此，得到化合物 I 的乾燥結晶 (1.10g)。

【0156】

實施例 15：一鍋法之化合物 I 的調製 (步驟 (d)~(e))

步驟 (d-1)

在反應容器，加入實施例 6 所調製的化合物 10-Boc (4.91g)、乙腈 (60mL)、碘化鈉 (1.75g)、及氯三甲基矽烷 (2.11g)，在 40°C 進行 4 小時攪拌。之後，使反應溶液冷卻。

【0157】

步驟 (d-2)

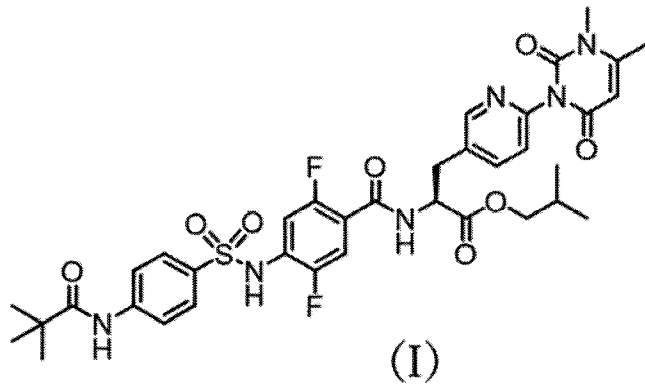
接著，對步驟 (d-1) 中得到的反應溶液，加入實施例 9 所得到的化合物 15 (4.00g)、1-羥基苯並三唑一水合物 (1.63g)、*N*-甲基嗎啉 (2.94g)、及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (2.05g)，在 30°C 進行 1 小時攪拌。反應後，加入水 (12mL)。更且，使反應液減壓濃縮。之後，加入乙酸乙酯 (56mL) 與 1N 鹽酸 (40mL)，使水層以乙酸乙酯進行再萃取。合併有機層，依序以水、8% 碳酸氫鈉水溶液進行 2 次、以 10% 食鹽水進行洗淨。使有機層以過濾器過濾，使濾液濃縮。在濃縮液加入乙醇 (12mL)，再度進行濃縮。

第56頁之記載，進行化合物10-BoC的脫保護。即，使化合物10-BoC溶於乙酸乙酯，使反應液冷卻至5°C後，滴下鹽酸/乙酸乙酯溶液，在20°C進行16小時攪拌。之後，濾取固體，進行減壓乾燥，藉由此得到化合物16-HCl(化合物16的鹽酸鹽)。取得之化合物，當初為白色粉末，但在60%RH、25°C的環境下放置則在24小時完全潮解。

【0162】由該結果，可知化合物16-HCl操作難，在大量生產時不適於使用在接下來的步驟。相對於此，依據實施例10及14之方法，不需藉由化合物16-HCl般具有潮解性之化合物，可理解其生產性優異。

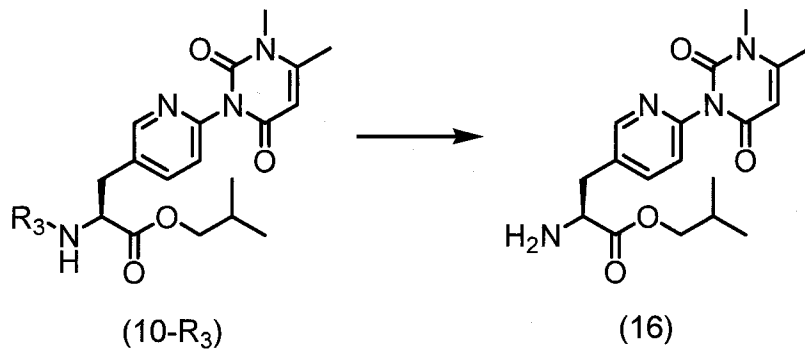
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種下述式(I)的化合物或其藥學上所容許之鹽的製造方法，



其係具備依據下述路徑(d-1)，在溶劑中，使化合物10-R₃脫保護，調製化合物16溶液之步驟(d-1)，

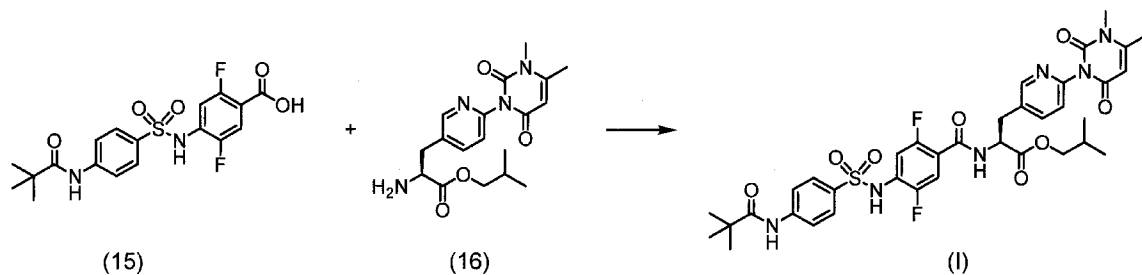
路徑(d-1)



(式中，R₃為胺基的保護基)

與不分離前述化合物16，在前述化合物16溶液添加化合物15，依據下述路徑(d-2)，在縮合劑存在下，合成式(I)的化合物之步驟(d-2)

路徑(d-2)



【請求項2】如請求項1記載之方法，其中，前述步驟(d-1)及前述步驟(d-2)以一鍋進行。

【請求項3】如請求項1或2記載之方法，其中，前述步驟(d-1)係具備使化合物10-R₃在TMSX1(X1為鹵素原子或三氟甲磺酸酯)的存在下，進行脫保護之步驟。

【請求項4】如請求項2或3記載之方法，其中，前述步驟(d-1)中之前述溶劑包含由酮類溶劑、腈類溶劑、及鹵素類溶劑所構成群組中選出的至少一種。

【請求項5】如請求項1記載之方法，其中，前述步驟(d-1)係具備使化合物10-R₃以接觸還原進行脫保護之步驟。

【請求項6】如請求項5記載之方法，其中前述以接觸還原進行脫保護之步驟具備在觸媒存在下使前述化合物10-R₃進行脫保護之步驟，

前述製造方法再具備從前述化合物16溶液除去前述觸媒之步驟，

前述步驟(d-2)中，在前述觸媒被除去的前述化合物16溶液添加化合物15。

【請求項7】如請求項5或6記載之方法，其中，前述步驟(d-1)中之前述溶劑包含四氫呋喃。

【請求項8】如請求項1~7之任一記載之方法，其中，進一步具備使式(I)的化合物晶析之步驟(e)。

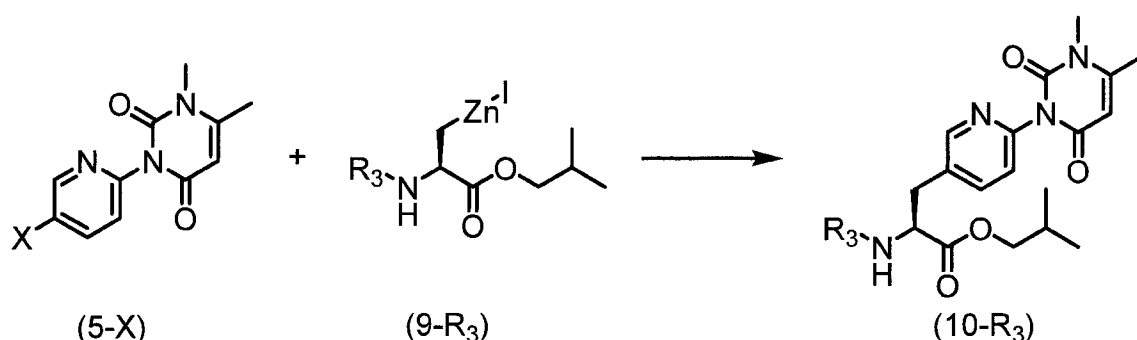
【請求項9】如請求項8記載之方法，其中，前述使其晶析之步驟(e)具備在包含由水、碳數1~4的醇、碳數3~6的乙酸酯、碳數2~10的醚系溶劑、及芳香族烴所構成群組中選出的至少一種的溶劑中，使式(I)的化合物晶析之步驟。

【請求項10】如請求項8或9記載之方法，其中，前述使其晶析之步驟(e)具備在包含異丙醇之溶劑中，使式(I)的化合物晶析之步驟。

【請求項11】如請求項8~10之任一記載之方法，其中，再具備使前述晶析的式(I)的化合物乾燥之步驟。

【請求項12】如請求項1~11之任一記載之方法，其係再具備依據下述路徑(b-2)，使化合物5-X與化合物9-R₃反應，合成化合物10-R₃之步驟(b-2)，

路徑(b-2)



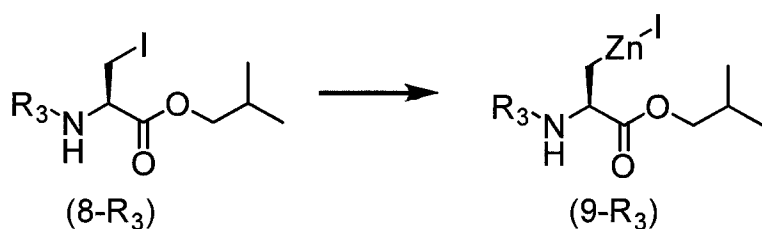
(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯，R₃為胺基的保護基)。

【請求項13】如請求項12記載之方法，其中，X為溴

原子。

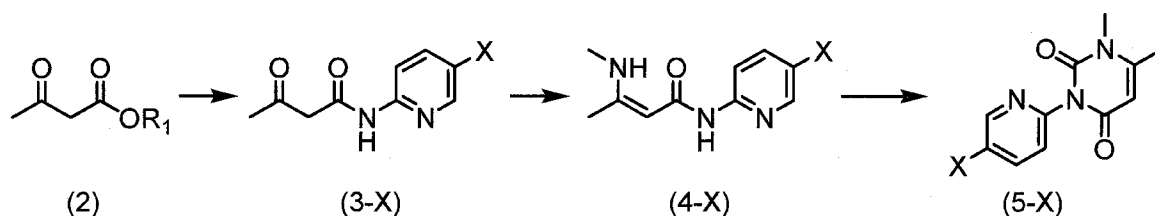
【請求項 14】如請求項 12 或 13 記載之方法，其再具備在前述步驟 (b-2) 前，依據下述路徑 (b-1)，使化合物 8-R₃ 與鋅及碘反應，合成化合物 9-R₃ 之步驟 (b-1)，

路徑 (b-1)



【請求項 15】如請求項 12~14 之任一記載之方法，其係再具備依據下述路徑 (a-1)，合成化合物 5-X 之步驟 (a-1)，

路徑 (a-1)



(式中，X 為鹵素原子或三氟甲磺酸酯，R₁ 為碳數 1~6 的烷基)

前述步驟 (a-1) 具備：

使化合物 2 與 2-胺基吡啶衍生物反應，合成化合物 3-X 之步驟、與

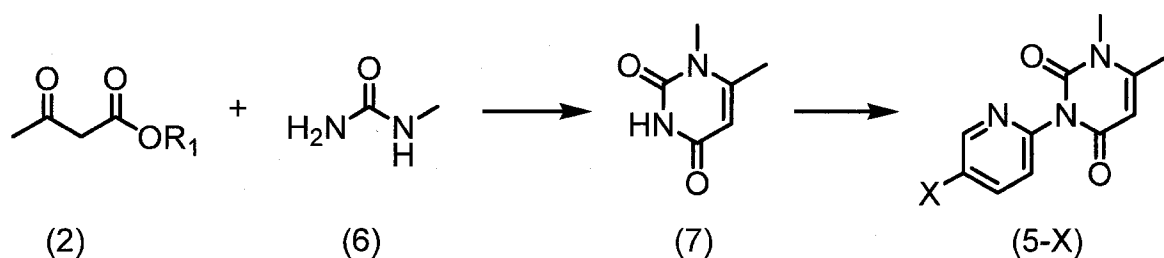
使化合物 3-X 與甲基胺反應，合成化合物 4-X 之步驟、與

使化合物 4-X 與氯甲酸酯反應，合成化合物 5-X 之步

驟。

【請求項 16】如請求項 12~14 之任一記載之方法，其係再具備依據下述路徑 (a-2)，合成化合物 5-X 之步驟 (a-2)，

路徑 (a-2)



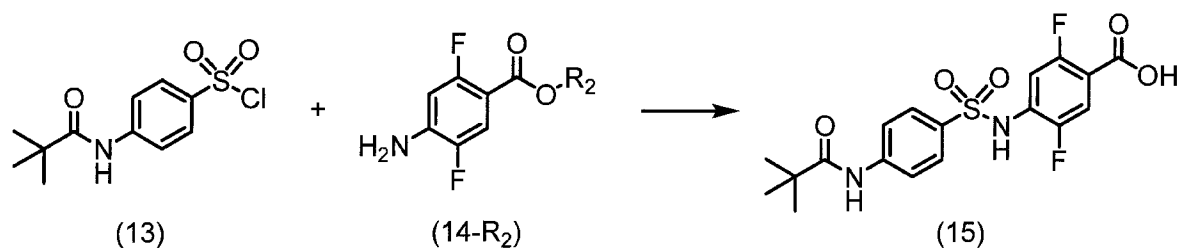
(式中，X 為鹵素原子或三氟甲磺酸酯，R₁ 為碳數 1~6 的烷基)

前述步驟 (a-2) 係具備：

使化合物 2 與化合物 6 反應，合成化合物 7 之步驟、與使化合物 7 與吡啶衍生物耦合，合成化合物 5-X 之步驟。

【請求項 17】如請求項 1~16 之任一記載之方法，其係再具備藉由下述路徑 (c-3)，使化合物 13 與化合物 14-R₂ 反應，進行磺醯胺化，藉由鹼進行水解，合成化合物 15 之步驟 (c-3)，

路徑 (c-3)

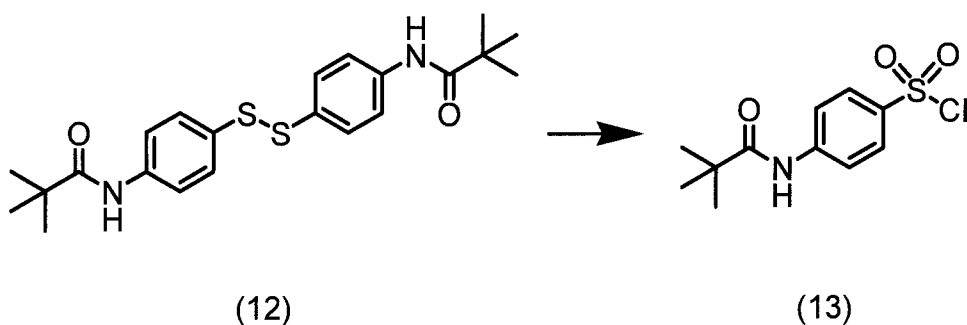


(式中， R_2 為碳數1~6的烷基)。

【請求項18】如請求項17記載之方法，其中再具備於前述步驟(c-3)後，使前述化合物15晶析之步驟。

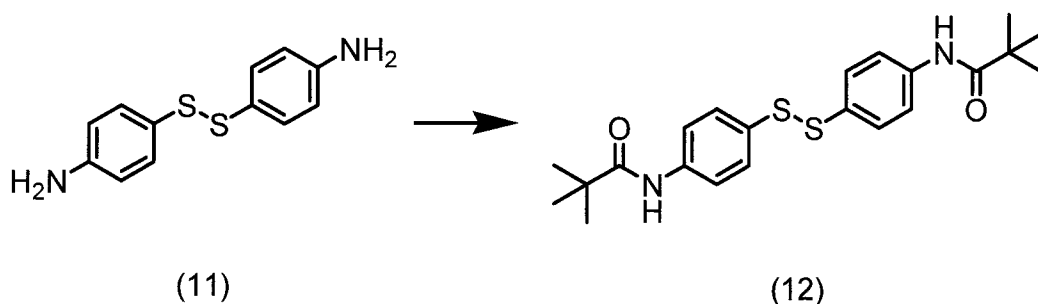
【請求項19】如請求項17或18之任一記載之方法，其係再具備藉由下述路徑(c-2)，使化合物12在酸性條件下，與次氯酸鈉反應，藉此合成化合物13之步驟，

路徑(c-2)

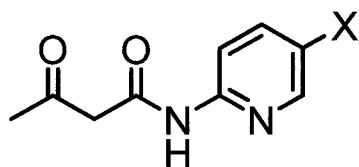


【請求項20】如請求項19記載之方法，其係再具備藉由下述路徑(c-1)，使化合物11與三甲基乙醯基化劑反應，合成化合物12之步驟(c-1)，

路徑(c-1)

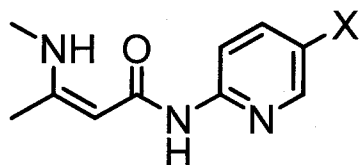


【請求項21】一種下述式所表示之化合物、或其鹽，



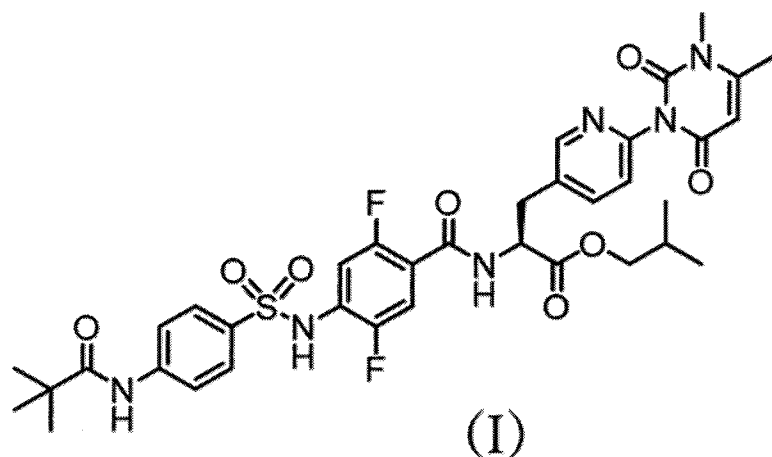
(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯)。

【請求項22】一種下述式所表示之化合物、或其鹽，



(式中，X為鹵素原子或三氟甲磺酸酯)。

【請求項23】一種下述式(I)的化合物或其藥學上所容許之鹽的結晶，



【請求項24】如請求項23記載之結晶，其係藉由包含在含由水、碳數1~4的醇、碳數3~6的乙酸酯、碳數2~10的醚系溶劑及芳香族烴所構成群組中選出的至少一種的溶劑中，使式(I)的化合物晶析之步驟的方法而得到者。

【請求項25】如請求項24記載之結晶，其中，前述溶劑包含異丙醇。

【請求項26】如請求項24或25記載之結晶，其係在前述使其晶析之步驟後，藉由使晶析物乾燥而得到者。

【請求項27】如請求項23~26之任一記載之結晶，其

pH6.9溶解度為50 μ g/ml以上。

【請求項28】如請求項23~27之任一記載之結晶，其係乙醇之溶劑合物。

【請求項29】如請求項23~27之任一記載之結晶，其係異丙醇之溶劑合物。

【請求項30】如請求項23~29之任一記載之結晶，其在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在

6.3° \pm 0.2°、

10.1° \pm 0.2°、

13.7° \pm 0.2°、

16.3° \pm 0.2°、及

20.2° \pm 0.2°

具有波峰的結晶B。

【請求項31】如請求項23~29之任一記載之結晶，其在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在

5.4° \pm 0.2°、

7.7° \pm 0.2°、

10.5° \pm 0.2°、

12.5° \pm 0.2°、及

14.5° \pm 0.2°

具有波峰的結晶A。

【請求項32】如請求項23~29之任一記載之結晶，其在粉末X線衍射中，衍射角度(2 θ)方面，在

6.8° \pm 0.2°、

$10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、

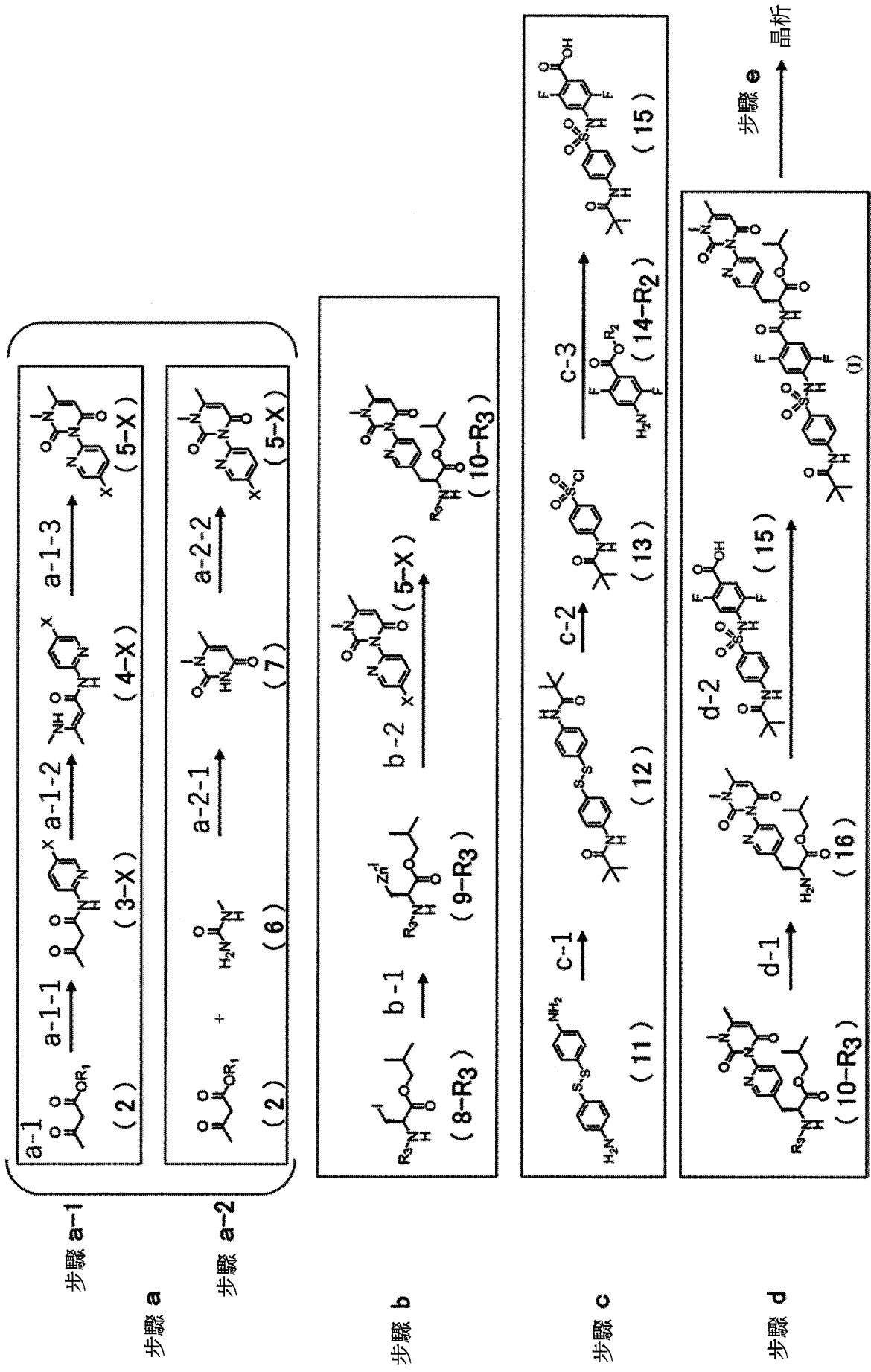
$12.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、

$17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及

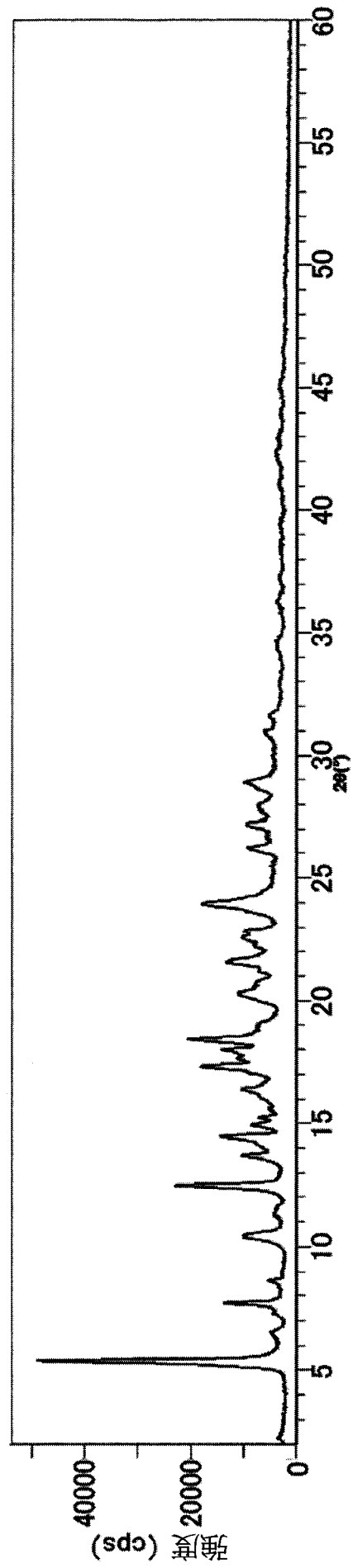
$19.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

具有波峰的結晶 C。

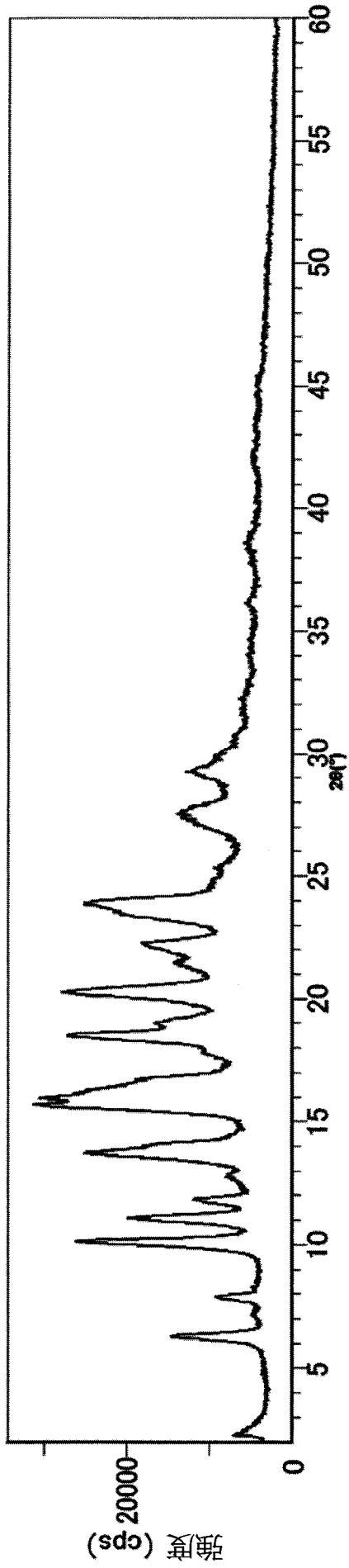
【發明圖式】



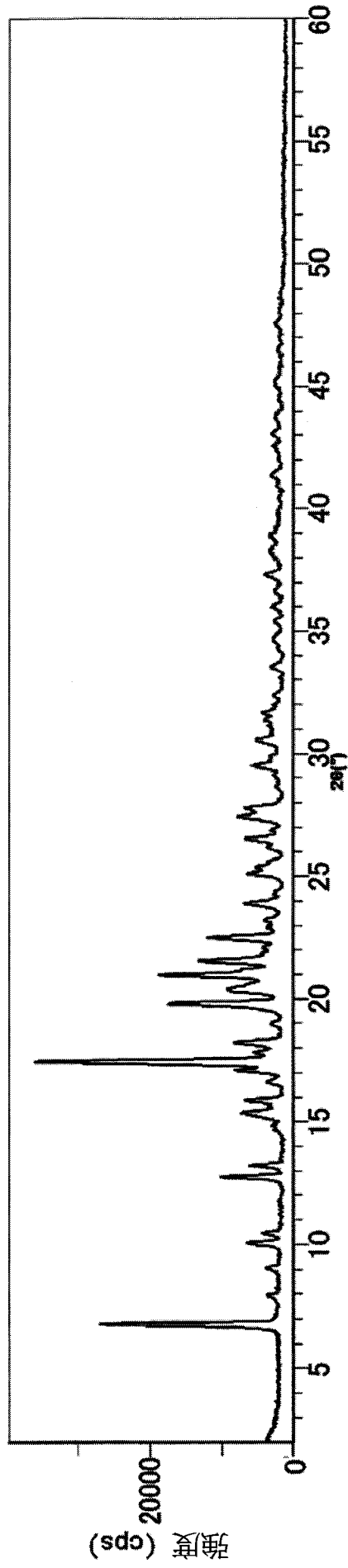
【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】



【圖 4】