

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7664971号
(P7664971)

(45)発行日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(24)登録日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類 F I
C 0 7 D 5 1 3 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1) C 0 7 D 5 1 3 / 0 4 3 0 1

請求項の数 6 (全16頁)

(21)出願番号	特願2023-101357(P2023-101357)	(73)特許権者	518334956 ガピ バイオ カンパニー リミテッド 大韓民国 キョンギ - ド ファソン - シ ヒャンナム - ウプ サンシンチョクヨ - ギル 3 - 3 0
(22)出願日	令和5年6月21日(2023.6.21)	(73)特許権者	521154693 ドンバン フューチャー テック アンド ライフ カンパニー リミテッド 大韓民国 1 8 6 2 2 キョンギ - ド、フ アソン - シ、ヒャンナム - ウプ、ジャヤ クゴندان 4 - ギル、7 8
(62)分割の表示	特願2018-175006(P2018-175006)の分割	(74)代理人	110002354 弁理士法人平和国際特許事務所
原出願日	平成30年9月19日(2018.9.19)	(72)発明者	フンスク チュン 大韓民国 1 8 6 2 2 キョンギ - ド、フ 最終頁に続く
(65)公開番号	特開2023-116769(P2023-116769 A)		
(43)公開日	令和5年8月22日(2023.8.22)		
審査請求日	令和5年7月21日(2023.7.21)		
(31)優先権主張番号	10-2018-0065951		
(32)優先日	平成30年6月8日(2018.6.8)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		

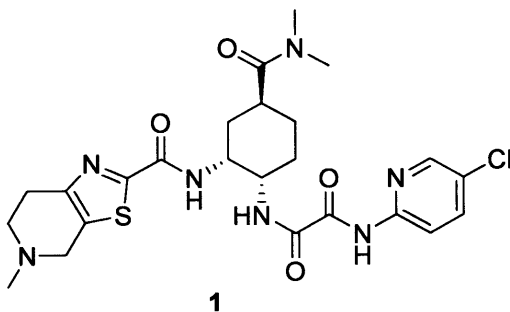
(54)【発明の名称】 エドキサバンの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

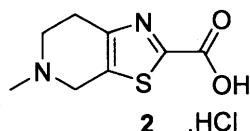
下記式1：

【化1】



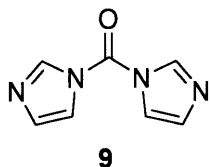
で表される化合物を製造する方法であって、
(a) 下記式 2：

【化 2】



で表されるカルボン酸塩を塩基の存在下で下記式 9 :

【化 3】



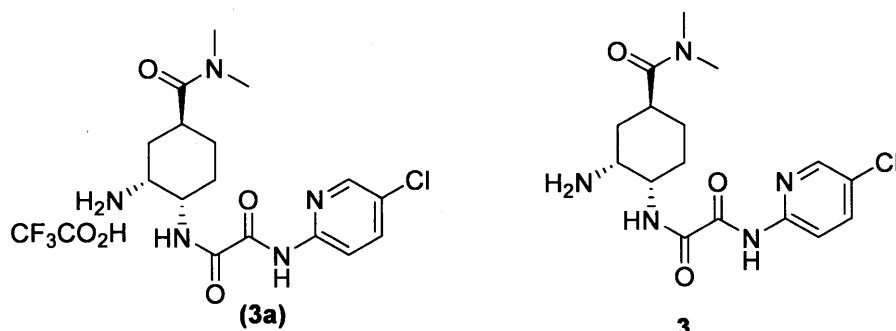
10

で表される 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (C D I) と混合して、反応混合物を形成し、

(b) 前記反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、

(c) 前記反応混合物に、下記式 3 又は 3 a :

【化 4】



20

で表される化合物を添加して、前記式 1 で表される化合物を生成することを含む、前記製造方法。

【請求項 2】

前記塩基は三級アミン又は複素環式アミンである、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記塩基は、トリ (C 1 ~ C 4 アルキル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、1 - メチルピロリジン、1 - メチルピペリジン、4 - メチルモルホリン、ピリジン、又はルチジンである、請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記 (a) 工程の混合を溶媒中で行う、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製造方法。

40

【請求項 5】

前記溶媒は、アミド溶媒又は非プロトン性有機溶媒である、請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

前記溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム又はテトラヒドロフランである、請求項 4 又は 5 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エドキサバンの改善された製造方法に関する。本発明は、低コスト、高反応効率、消費時間短縮、及び高い生成物の純度を有し、大規模な工業生産に適している。

50

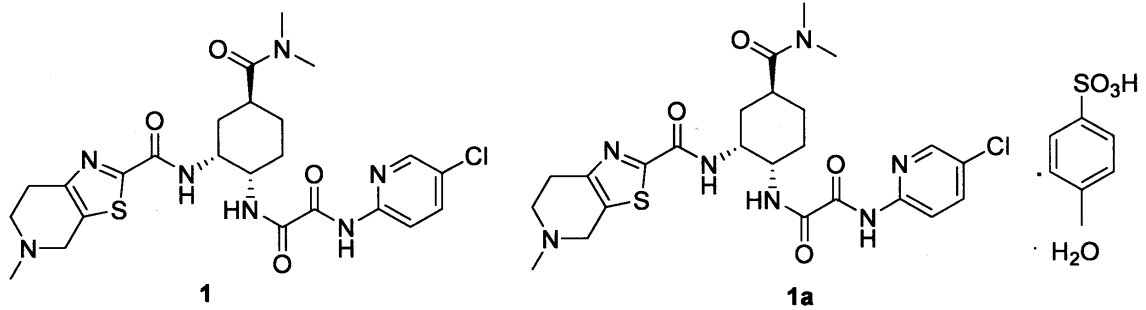
【背景技術】

【0002】

下記化合物 1 a、薬理的に許容されるその塩又は水和物は、特許文献 1 ~ 5 に開示されているように、FXa 阻害作用を示し、血栓性疾患及び / 又は塞栓性疾患の予防薬及び / 又は治療薬として有用な化合物である。

【0003】

【化 1】



【0004】

下記スキームはエドキサバン 1 の一般的な合成を示しており、tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメートオキサレート 4 を、2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソ酢酸 5 と反応させることによって、重要中間体である tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート 6 が生成する。その後、酸性条件下で中間体 6 を処理すると、N1-((1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキササルアミド 3 が得られ、3 は、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 2 とカップリングして、エドキサバン 1 を生成する。カップリング反応には一般に HOBt 及び EDCI カップリング試薬が使用される。

【0005】

10

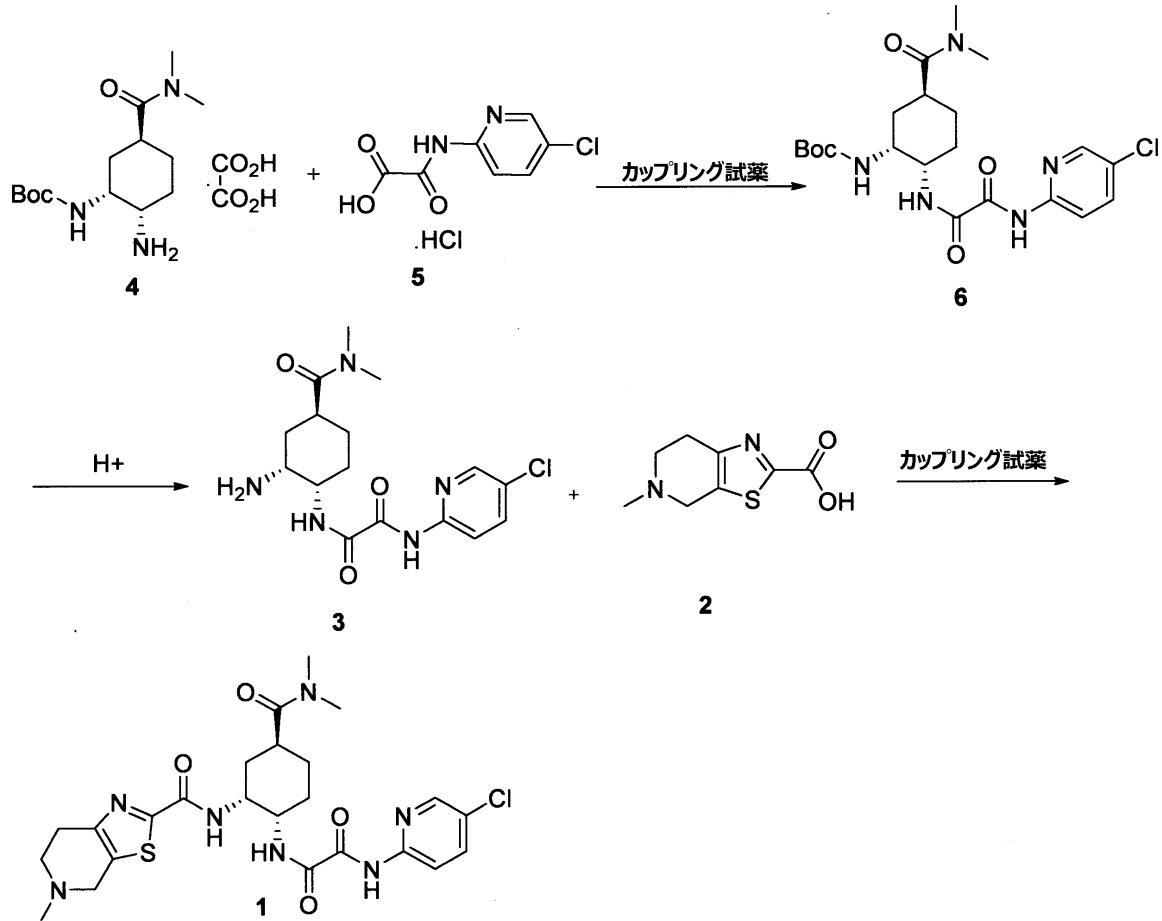
20

30

40

50

【化 2】



10

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】国際公開第2004/058715号

【文献】国際公開第2003/016302号

【文献】国際公開第2003/000680号

【文献】国際公開第2005/047296号

【文献】国際公開第2007/032498号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

エドキサバン1を合成するための既知の方法は、2つのカップリング反応及び1つのboc脱保護反応を含む。カップリング反応の試薬にはEDCI及びHOBTが使用される。tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6は、エドキサバンの合成のための重要中間体である。

【0008】

国際公開第2003/000680号には、式6で表される化合物、tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメートが記載されている。上記特許文献においては、下記スキームに示すように、tert-ブ

30

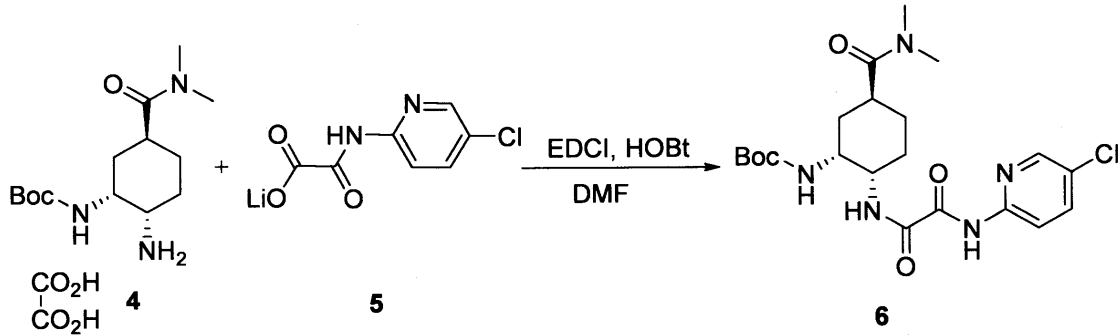
40

50

チル((1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメートオキサレート4が、リチウム2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセテート5と反応して、tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6が得られる。

【0009】

【化3】



10

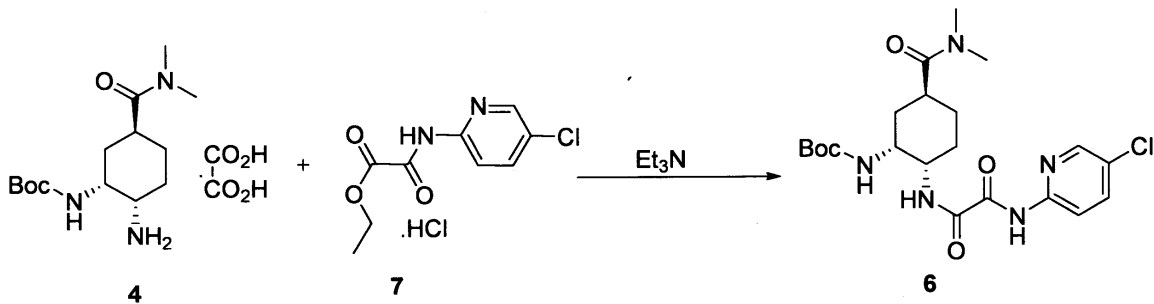
【0010】

国際公開第2010/104078号は、tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメートオキサレート4を、エチル-2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセテートヒドロクロライド7で処理することによる化合物6の製造方法を開示している。

20

【0011】

【化4】



30

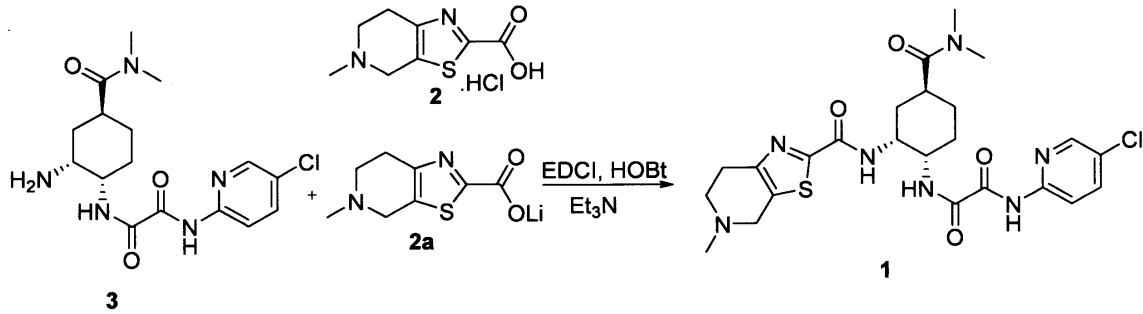
【0012】

後に、酸(H⁺)条件下で6をboc脱保護してN1-((1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)-N2-((5-クロロピリジン-2-イル)オキサールアミド)3を得る。化合物3を、リチウム5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレート2a(国際公開第2003/00680号)又は5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸ヒドロクロライド2と反応させて、エドキサバン1を生成する(国際公開第2003/00680号)。

40

【0013】

【化5】



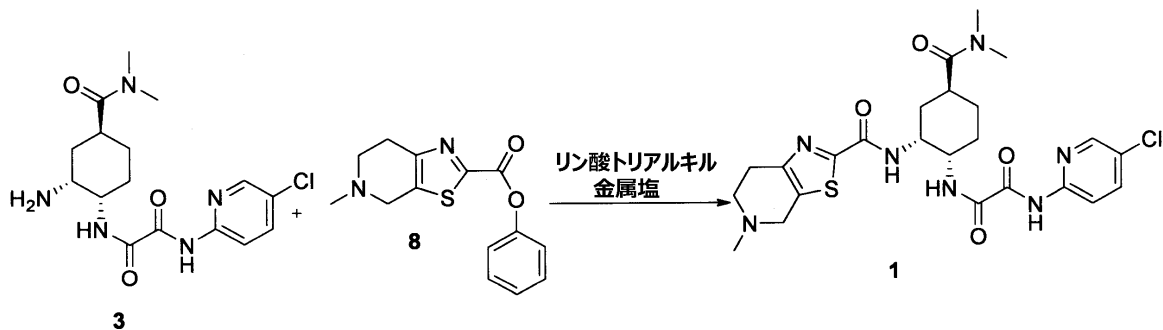
10

【0014】

国際公開第2003/000680号はまた、下記一般式3で表されるアミン化合物を、活性エステル化合物8と、リン酸(トリ)アルカリ金属塩の存在下でカップリングさせて、エドキサバン1を製造する方法を開示している。この方法の欠点は、エステル8の製造、並びに高価なパラジウム触媒及びホスフィンリガンドの組合せの使用が大量生産を困難にすることである。

【0015】

【化6】



20

30

【0016】

特許文献のほとんどは、カップリング反応(工程)におけるカルボキシル活性化剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を使用している。EDC試薬は有機合成の分野で多用されているが、高価で反応性が低く、大量生産には適さないという欠点がある。HOBT試薬は量産時において爆発性試薬であり、これらの試薬を取り扱う上で重大な危険がある。また長い反応時間を要する。上記のようなカップリング反応を実施すると、化合物6又はエドキサバン1を80~85%の収率で得ることができる。これに対して、本発明の改善された製造方法によれば、99.9%以上の比較的高い純度、短い反応時間、及び90~95%の収率を実現できる。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

上述した課題を解決するために、本発明は、以下の工程を含むエドキサバンの製造方法に特徴を有する。本発明は、中間体3及び2のカップリングを含むエドキサバン1の製造方法に関する。中間体3は、酸性条件下で化合物6から調製する。中間体6は、中間体4及び5のカップリングによって合成する。穏和な反応条件下における現場での(on-site; 「その場で」ともいう。)製造のための反応性を最大限にするために、本発明は、エドキサバン1の改善された製造方法を提供するための以下の4つの技術を説明する。

【0018】

50

a) 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) 9 を使用する化合物 6 のためのプロセス

b) 新規な中間体 5 a を使用する化合物 6 のためのプロセス

c) CDI 9 を使用して化合物 2 を化合物 3 とカップリングすることによるエドキサバン 1 の製造方法

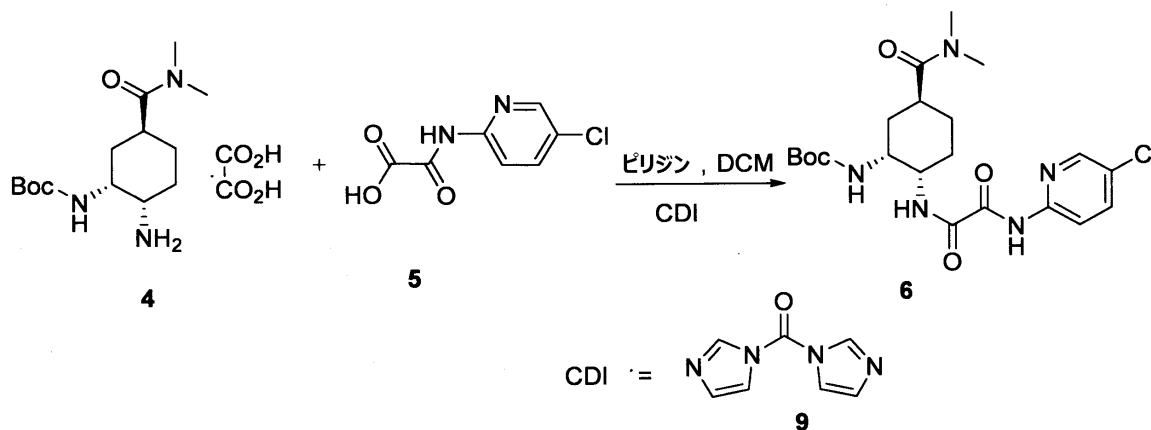
d) 新規なクロロ中間体 1 1 を使用するエドキサバン 1 の製造方法

【0019】

a) 本発明は、中間体 6 の製造方法に関し、カップリング試薬である 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) 9、アミン塩基であるピリジン又はトリエチルアミン、溶媒であるジクロロメタン (DCM) 又はジメチルホルムアミド (DMF) の存在下で、tert-ブチル ((1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-(ジメチルカルバモイル)シクロロヘキシル)カーバメートオキサレート 4 及び 2-(5-クロロピリジン-2-イル)2-オキサ酢酸 5 をカップリングして、中間体 6 を生成する。化合物 6 を生成するために、CDI 9 及びアミン塩基は、モル比で CDI : アミン塩基 = 1 : 1 ~ 1.5 : 2.0 ~ 4.0 とすることができ、1 : 1 ~ 1.2 : 2.0 ~ 3.0 が最適条件である。この方法で使用される塩基は、ジイソプロピルエチルアミンなどのような三級アミン、ピリジンなどのような複素環式アミン、又は炭酸ナトリウムなどのような無機塩基であってもよい。この方法で使用される溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム又はテトラヒドロフランであってもよい。

【0020】

【化 7】



【0021】

b) 本発明は中間体 6 の製造方法にも関する。塩化オキサリルを用いてアミン 10 から新規な塩化物中間体 5 a を生成する。次いで、アミン 4 をトリエチルアミン又はピリジンの存在下でクロロ化合物 5 a と反応させて化合物 6 を生成する。この方法で使用される塩基は、トリ(C1 ~ C4アルキル)アミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのような三級アミン、又は 1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン、ピリジン、若しくはルチジンなどのような複素環式アミンである。この方法で使用される溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム又はテトラヒドロフランなどのような有機非プロトン性溶媒であってもよい。

【0022】

10

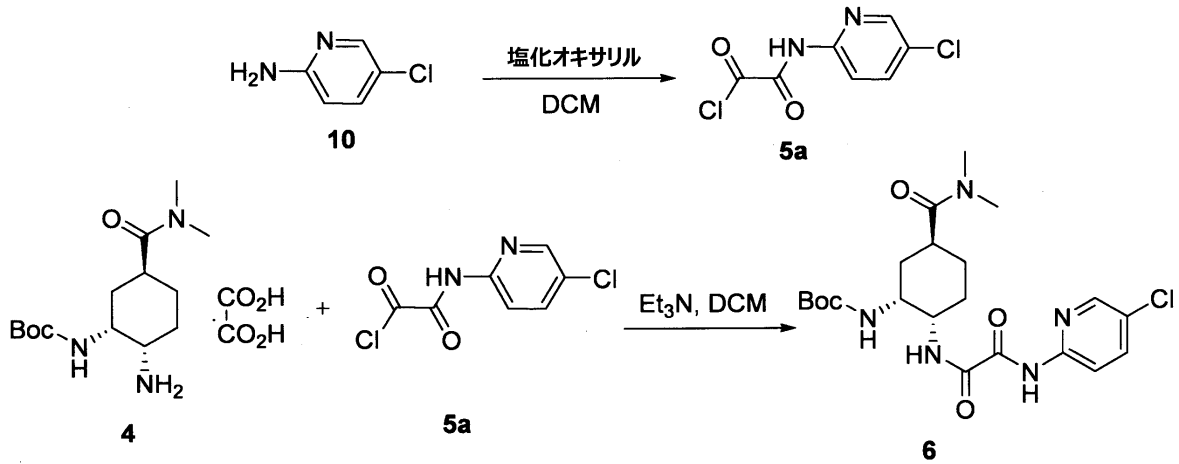
20

30

40

50

【化 8】



10

【0023】

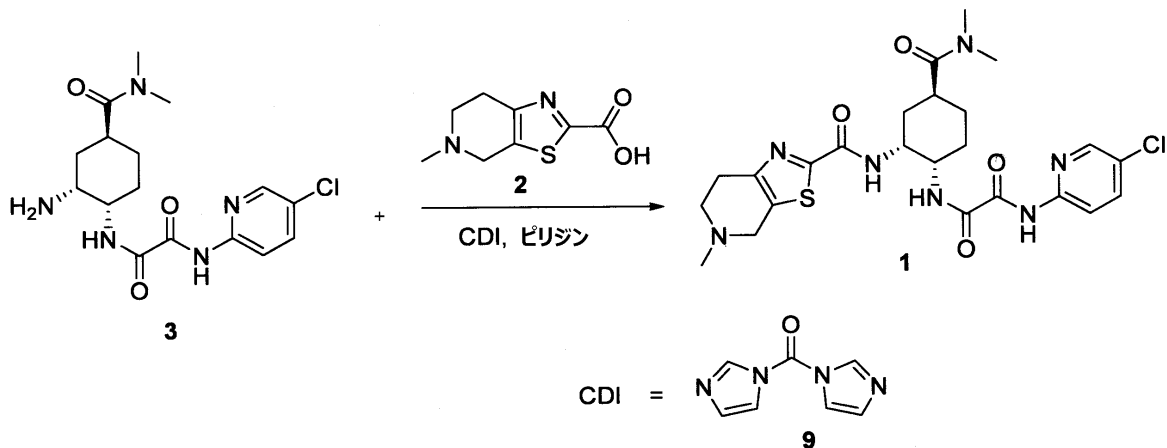
c) 本発明は、エドキサパン 1 の製造方法にも関する。重要な中間体 3 を、酸性条件下で 6 から生成する。次いで、カップリング試薬である 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) 9、アミン塩基であるピリジン又はトリエチルアミン、溶媒であるジクロロメタンの存在下で、N1 - ((1S, 2R, 4S) - 2 - アミノ - 4 - (ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル) - N2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキサリアミド 3 及び 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 2 をカップリングして、エドキサパン 1 を生成する。この方法で使用される塩基は、トリ (C1 ~ C4 アルキル) アミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのような三級アミン、又は 1 - メチルピロリジン、1 - メチルピペリジン、4 - メチルモルホリン、ピリジンなどのような複素環式アミンであってもよい。この方法で使用される溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミドなどのようなアミド溶媒、又はジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどのような非プロトン性有機溶媒であってもよい。従来は EDCI 及び HOBt カップリング試薬が使用されていたが、これらは高価で反応性が低い傾向があり、長時間反応させる必要があった。これに対して、CDI 9 の使用は、その良好な反応性、高い反応収率及び短い反応時間のために、より効率的である。

20

30

【0024】

【化 9】



40

【0025】

d) 本発明は、エドキサパン 1 の製造方法にも関する。重要な中間体 3 は、酸性条件下で 6 から生成する。塩化チオニルを用いてアミン 2 から新規な塩化物中間体 11 を生成す

50

【実施例】

【0029】

以上に説明した本発明の内容は、実施形態における製造方法を詳細に説明したものである。なお、以下の実施例は、本発明の理解を助けるためのものであり、これらの実施例に限定されるものではない。

【0030】

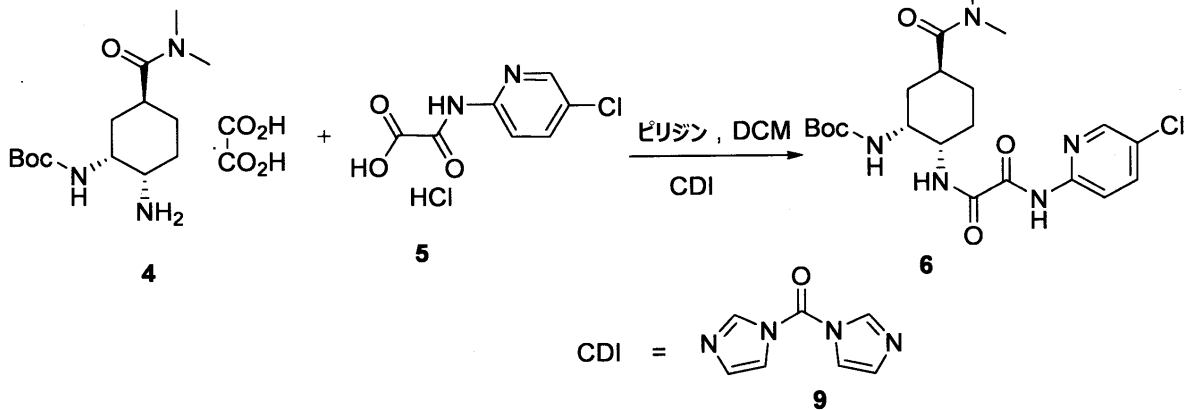
実施例1：tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6の生成

フラスコ中でジクロロメタン(50ml)に2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソ酢酸5(2.67g, 13.32mmol)を添加した。次いで、このフラスコにCDI9(2.16g, 13.32mmol)を室温で添加した。これにピリジン(1.07ml, 13.32mmol)を20~25℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、アミン3(5g, 13.32mmol)を室温で添加し、続いてピリジン(2.15ml, 26.64mmol)を添加した。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完了を確認した後、精製水(50mL)を添加した。次いで、ジクロロメタン(2×25ml)によって、有機相を分離し、水相を抽出した。各有機相を合わせたものをMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して白色固体を得た。得られた標題化合物を40~45℃のオーブンで15時間乾燥させた(5.6g, 90%)。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.25-1.55 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-2.15 (5H, m), 2.56-2.74 (1H, brs), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.70-4.85 (1H, brs), 5.70-6.00 (1H, brs), 7.70 (1H, m), 7.75-8.00 (1H, brs), 8.16 (1H, m), 8.30 (1H, d), 9.73 (1H, s)

【0031】

【化11】



【0032】

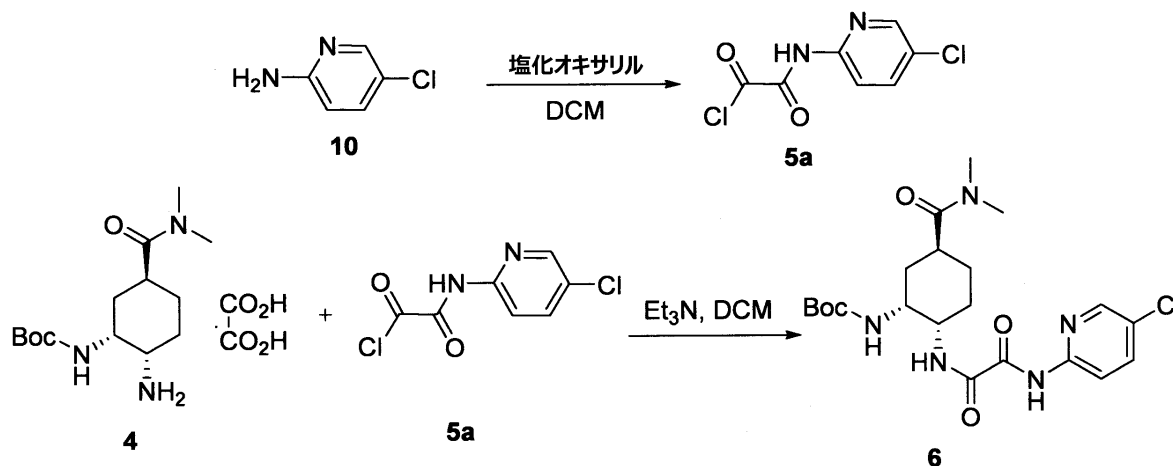
実施例2：tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6の生成

ジクロロメタン(100ml)に5-クロロピリジン-2-アミン10(10.0g, 77.78mmol)を添加した。0℃に冷却し、これにオキサリルクロライド(11.84g, 93.34mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を2時間攪拌した。その後、反応混合物を回転下で濃縮した。得られた固体をジクロロメタン100mlに添加した。次に0~5℃に冷却した。これにtert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメートオキサレート4(29.2g, 77.78mmol)を添加し、続いてEt₃N(19.74g, 195.5

45 mmol) を同じ温度で添加した。1時間攪拌した後、冷却浴を除去し、室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完了を確認した後、ジクロロメタン(50 mL)及び精製水(100 mL)を添加した。室温で30分間攪拌した後、有機相を分離した。有機相を無水硫酸ナトリウム(1 g)で乾燥し、減圧濃縮した後、イソプロピルアルコール(125 mL)で結晶化させて標題化合物6を得た(32.75 g、90%)。

【0033】

【化12】



10

20

【0034】

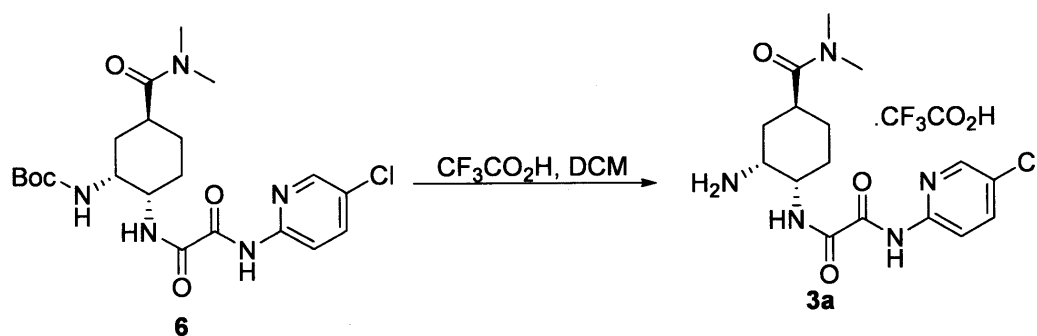
実施例3：N1-((1S,2R,4S)-2-アミノ-4-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキサリアミド2,2,2-トリフルオロアセテート3a又はN1-((1S,2R,4S)-2-アミノ-4-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキサリアミド3の酸性条件下での合成

ジクロロメタン(30 mL)にtert-ブチル((1R,2S,5S)-2-(2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキサアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6(10.0 g、21.3 mmol)を添加した。これにトリフルオロ酢酸(19.5 g、170 mmol)を室温で添加した。次いで、混合物を室温で4時間攪拌した。TLCで反応の完了を確認した後、反応混合物を回転下で蒸留処理し、TFA塩アミン3aを得た。この塩を水に添加し、室温にてNaHCO₃(50 mL)で処理して固溶体を得、これを濾過して遊離アミン3を得た(7.07 g、90%)。

30

【0035】

【化13】



40

【0036】

実施例4：エドキサバン1の生成

フラスコ中で、ジクロロメタン(40 mL)に5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸2(4.0 g、17.04 mmol)

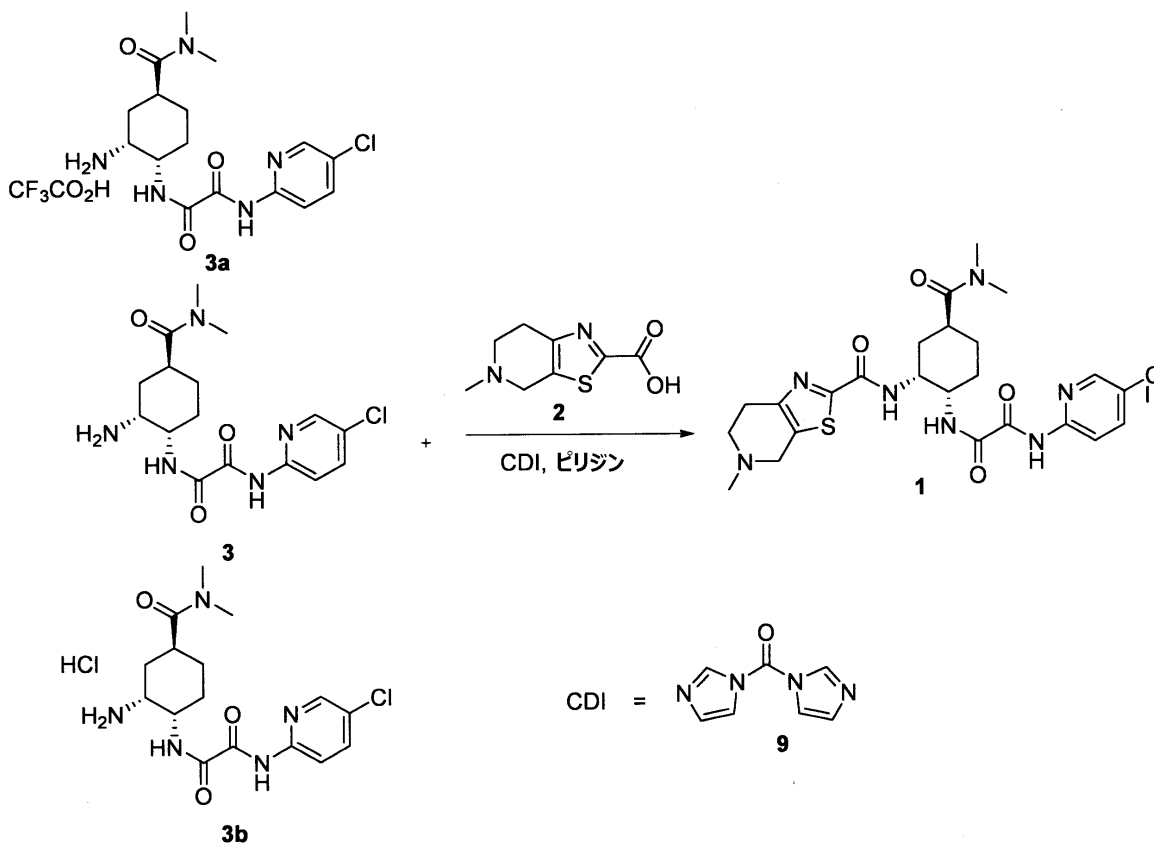
50

1) を添加した。次いで、このフラスコにCDI 9 (2 . 7 6 g , 1 7 . 0 4 m m o l) を室温で添加した。これにピリジン (1 . 3 7 m l , 1 7 . 0 4 m m o l) を 2 0 ~ 2 5 で添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、アミン3 (6 . 2 6 g , 1 7 . 0 4 m m o l) を室温で添加し、続いてピリジン (2 . 7 5 m l , 3 4 . 0 8 m m o l) を添加した。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完了を確認した後、精製水 (4 0 m L) を添加した。次いで、ジクロロメタン (2 × 2 0 m l) によって、有機相を分離し、水相を抽出した。各有機相を合わせたものをMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して白色固体を得た。得られた標題化合物をオープン下で40、15時間乾燥させた (8 . 8 5 g 、 9 5 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.62-1.69(1H), 1.78-1.84(m,1H), 1.90-1.96(m,1H), 2.06-2.14(m,3H), 2.52(s,3H), 2.79-2.89(m,3H), 2.95(s,3H), 2.93-2.96(m,2H), 3.06(s,3H), 3.70(d, 1H, J=16.0 Hz), 3.73(d, 1H, J=16.0Hz), 4.09-4.13(m,1H), 4.67-4.70(m,1H), 7.39(d, 1H, J=8.5Hz), 7.68(dd, 1H, J=9.0, 2.5Hz), 8.03(d, 1H, J=8.5 Hz), 8.17(dd, 1H, J=9.0,0.5 Hz), 8.30(dd, 1H, J=2.5, 0.5Hz), 9.72(s,1H).

【 0 0 3 7 】

【 化 1 4 】



【 0 0 3 8 】

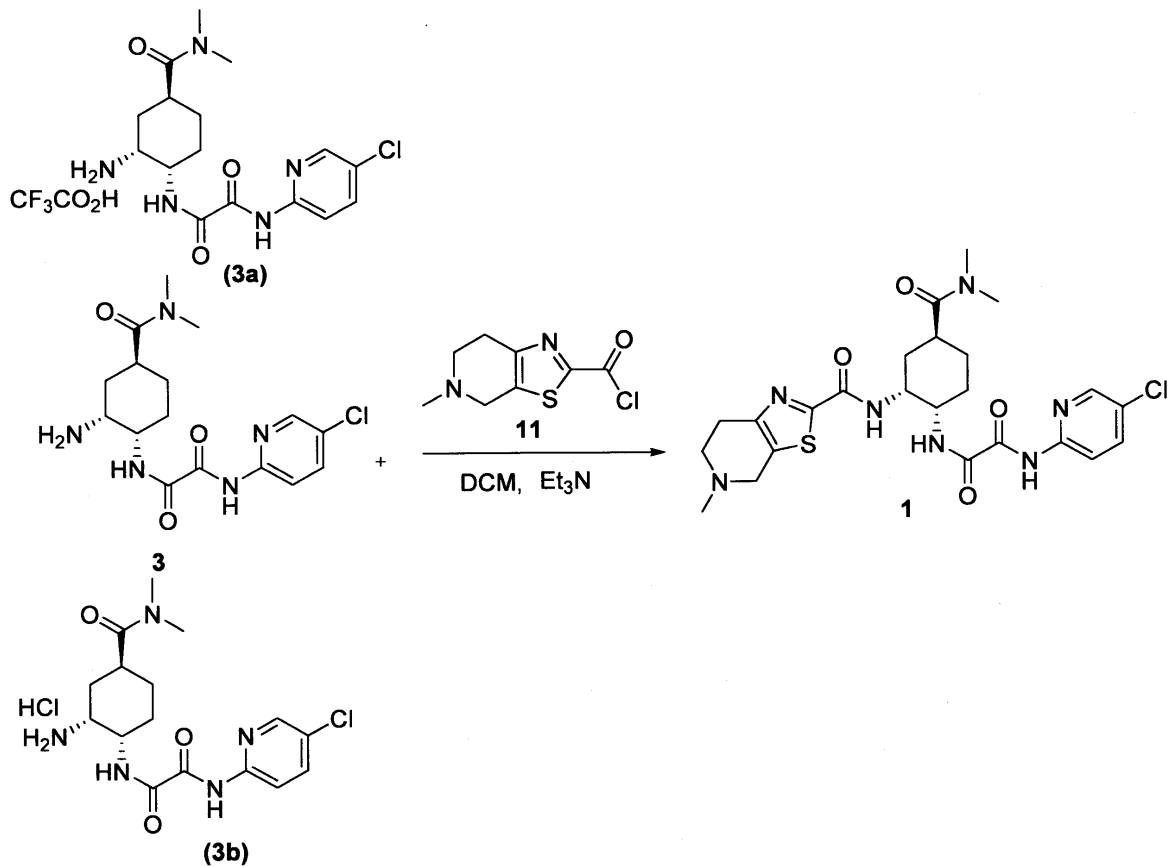
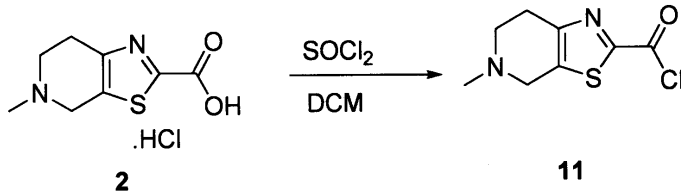
実施例 5 : エドキサバン 1 の生成

フラスコ中で、ジクロロメタン (2 5 m l) に 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 2 (5 . 0 g , 2 1 . 3 m m o l) を添加した。これに触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを添加した。次いで、このフラスコに塩化チオニル (5 . 0 7 g , 4 2 . 6 m m o l) を室温でゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を加熱して1時間還流させ、溶媒を回転真空下で留去した。得られた固体である5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニルクロライド 11 をジクロロメタン 2 5 m l に添加した。次に 0 ~ 5 に冷却した。これに、アミン3 (7 . 8 3 g 、 2 1 . 3 m m o l) を添加し、続いてEt₃N (8 . 6 g 、 8 5 . 2 1 m m o l) を同じ温度で添加した。1時間攪拌した後、冷却

浴を除去し、室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完了を確認した後、ジクロロメタン(15 mL)及び精製水(50 mL)を添加した。室温で30分間攪拌した後、有機相を分離した。有機相を無水硫酸ナトリウム(1 g)で乾燥し、減圧濃縮した後、イソプロピルアルコール(25 mL)で結晶化させて標題化合物1を得た(10.5 g、90%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.69(1H), 1.78-1.84(m,1H), 1.90-1.96(m,1H), 2.06-2.14(m,3H), 2.52(s,3H), 2.79-2.89(m,3H), 2.95(s,3H), 2.93-2.96(m,2H), 3.06(s,3H), 3.70(d, 1H, $J=16.0$ Hz), 3.73(d, 1H, $J=16.0$ Hz), 4.09-4.13(m,1H), 4.67-4.70(m,1H), 7.39(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.68(dd, 1H, $J=9.0, 2.5$ Hz), 8.03(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.17(dd, 1H, $J=9.0, 0.5$ Hz), 8.30(dd, 1H, $J=2.5, 0.5$ Hz), 9.72(s,1H).

【0039】

【化15】



【0040】

比較例1: tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6の生成

国際公開第2003/000680号(実施例68)

化合物(3.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、酸(2.88 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(2.08 g)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(2.95 g)を室温で添加した。3日間攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物に塩化メチレン(

10

20

30

40

50

30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(150 ml)及び水(150 ml)を加えた。生成した無色の沈殿物を濾過により集めた後、沈殿物を乾燥させて、標題化合物を得た(5.21 g)。

【0041】

比較例2: tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバメート6の生成

国際公開第2010/104078号(実施例3)

アセトニトリル(550 ml)中に tert-ブチル{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバメートシウ酸塩(100.0 g)を含む懸濁液に、トリエチルアミン(169 ml)を60 で添加した。この温度で、{5-クロロピリジン-2-イル}アミノ(オキソ)アセテートモノヒドロクロライド(84.2 g)を加えて6時間攪拌した後、16時間攪拌した。反応液に水を加え、10 で1.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥して標題化合物を得た(106.6 g, 85.4%)。

10

【0042】

比較例3: エドキサバン1の生成

国際公開第2003/000680号(実施例310)

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド EDCI(155 mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールものヒドレート(90 mg)から得られたコンパウンドを、このコンパウンド(117 mg)がN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解するように溶液に添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて溶媒を減圧留去し、残留物に塩化メチレン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。得られた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して、標題化合物を得た。

20

【0043】

比較例4: エドキサバン1の生成

国際公開第2010/104078号(参考例4)

アセトニトリル(1900 ml)中に tert-ブチル[(1R, 2S, 5S)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ(オキソ)アセチル)アミノ]-5-ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシル]カーバメート(95.1 g)を含む懸濁液に、メタンスルホン酸(66 ml)を室温で添加し、この混合物を室温で2時間攪拌し、これに反応溶液であるトリメチルアミン(155 ml)、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸ヒドロクロライド(46.8 g)を氷冷下で添加し、この混合物を室温で16時間攪拌した。これにトリエチルアミンと水を加え、氷冷下で1時間攪拌した。その後、結晶を濾取し、標題化合物を得た(103.2 g)。

30

【0044】

比較例5: エドキサバン1の生成

国際公開第2015/125710号(実施例10)

50 mlのフラスコに、化合物であるアミン(1.0 g, 2.16 mmol)、活性化エステル(1.18 g, 4.31 g)、 K_3PO_4 (1.83 g, 8.64 mmol)及びDMF(10 ml)を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。反応液に H_2O (20 mL)を加え、得られたスラリーを室温で1時間攪拌した後、0~5 に冷却し、さらに1時間攪拌した後、固体をろ過した。得られた固体を H_2O (10 ml)で洗浄し、減圧乾燥して標題化合物(0.99 g, 83.9%)を白色固体として得た。

40

【0045】

実施例1、2及び比較例1、2に示したカップリング反応によって生成した tert-ブチル((1R, 2S, 5S)-2-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセトアミド)-5-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル)カーバ

50

メート 6 の収率、反応時間及び純度を下記表 1 に示す。

【 0 0 4 6 】

【 表 1 】

	反応時間	収率	純度
実施例 1	4 時間	9 0 %	9 9 . 9 5 %
実施例 2	4 時間	9 0 %	9 9 . 9 4 %
比較例 1	一晚	—	—
比較例 2	1 6 時間	—	粗雑

10

【 0 0 4 7 】

実施例 4、5 及び比較例 3 ~ 5 のカップリング反応によって生成したエドキサバン 1 の収率、反応時間及び純度を下記表 2 に示す。

【 0 0 4 8 】

【 表 2 】

	反応時間	収率	純度
実施例 4	3 時間	9 5 %	9 9 . 9 5 %
実施例 5	4 時間	9 0 %	9 9 . 9 4 %
比較例 3	一晚	—	—
比較例 4	1 6 時間	—	粗雑
比較例 5	3 日間	8 3 . 9 %	—

20

30

40

50

フロントページの続き

ァソン - シ、ヒャンナム - ウブ、ジャヤクゴندان 4 - ギル、78、ドンバン フューチャー テック
アンド ライフ カンパニー リミテッド気付

(72)発明者 ネエラサ ジャヤプラカッシュ

大韓民国 18622 キョンギ - ド、ファソン - シ、ヒャンナム - ウブ、ジャヤクゴندان 4 - ギ
ル、78、ドンバン フューチャー テック アンド ライフ カンパニー リミテッド気付

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 中国特許出願公開第107641131(CN, A)

特開2010-120852(JP, A)

国際公開第2003/000680(WO, A1)

国際公開第2010/131663(WO, A1)

中国特許出願公開第105399667(CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)