

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6585044号  
(P6585044)

(45) 発行日 令和1年10月2日 (2019. 10. 2)

(24) 登録日 令和1年9月13日 (2019. 9. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/56 (2006. 01)

C O 7 D 277/56

C O 7 B 61/00 (2006. 01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 9 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2016-532260 (P2016-532260)  
 (86) (22) 出願日 平成26年7月30日 (2014. 7. 30)  
 (65) 公表番号 特表2017-509581 (P2017-509581A)  
 (43) 公表日 平成29年4月6日 (2017. 4. 6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/002079  
 (87) 国際公開番号 W02015/018507  
 (87) 国際公開日 平成27年2月12日 (2015. 2. 12)  
 審査請求日 平成29年7月27日 (2017. 7. 27)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2013/002361  
 (32) 優先日 平成25年8月7日 (2013. 8. 7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 510022369  
 ファーマシェン エス. エー.  
 ギリシア国 ジーアールー 1 5 3 5 1  
 パリニ アティキス, ダーヴェナキオン  
 エステイーアール., 6  
 (74) 代理人 110002077  
 園田・小林特許業務法人  
 (72) 発明者 コフティス, テオチャリス ヴィー.  
 ギリシア国 ジーアールー 5 7 0 0 1 テ  
 ッサロニキ, ピーオー ボックス 6 0  
 4 9 9, クティリオ 1, テルミ,  
 テッサロニキーテルミ, 9 番 ケーエル  
 エム.

前置審査

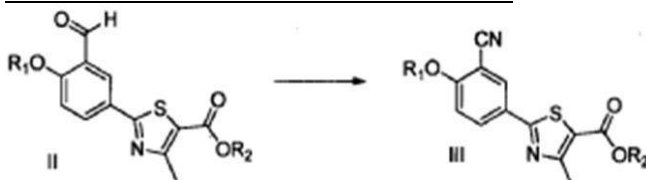
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェブキシスタットの調製のための新規方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I の化合物を生成するために、アンモニア、酸素、及び金属触媒の存在下において、式 I I の化合物のホルミル基をシアノ基へ変換することを含む方法であって、  
 温度範囲は、6 0 ~ 1 2 0 であり、

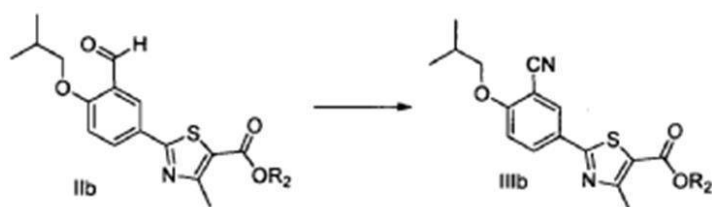


上式中、R<sub>1</sub> は、鎖基が 1 から 1 5 の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖である、水素原子、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基であり、R<sub>2</sub> は、鎖基が 1 から 1 5 の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖である、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基である、方法。

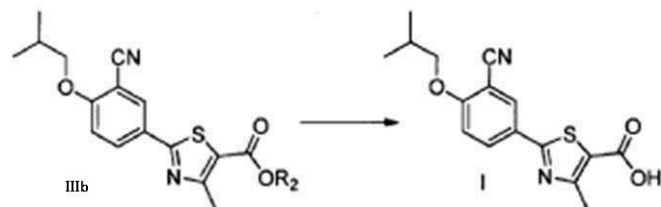
【請求項 2】

フェブキシスタットの生成のための方法であって、

a) 式 I I I b の化合物を生成するために、アンモニア、酸素、及び金属触媒の存在下において、式 I I b の化合物 [ R<sub>1</sub> はイソブチル基であり、R<sub>2</sub> は請求項 1 に定義される通りである ] のホルミル基をシアノ基へ変換する工程であって、温度範囲が 6 0 ~ 1 2 0 である、工程



b) フェブキソスタット、又はその塩を生成するために、式 I I I b の化合物のエステル基を加水分解する工程



10

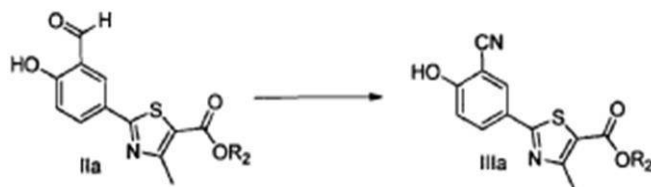
を含む方法。

【請求項 3】

フェブキソスタットの生成のための方法であって、

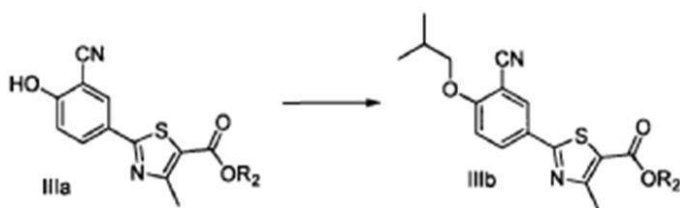
a) 式 I I I a の化合物を生成するために、アンモニア、酸素、及び金属触媒の存在下において、式 I I a の化合物 [  $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  は請求項 1 に定義される通りである ] のホルミル基をシアノ基へ変換する工程であって、温度範囲が 60 ~ 120 である、工程

20

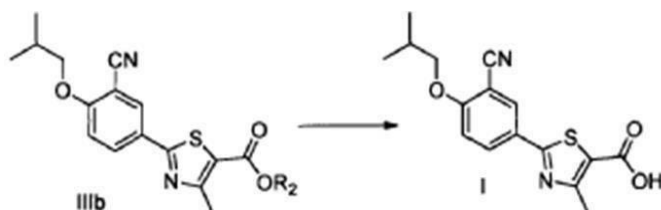


b) 式 I I I a の化合物を式 I I I b の化合物 [  $R_1$  はイソブチル基であり、 $R_2$  は請求項 1 に定義される通りである ] へアルキル化する工程；

30



c) フェブキソスタット、又はその塩を生成するために、式 I I I b の化合物のエステル基を加水分解する工程



40

を含む方法。

【請求項 4】

$R_2$  がエチル基である、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

金属触媒が銅、鉄又はルテニウム触媒である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

50

金属触媒が、好ましくは銅触媒、好ましくはハロゲン化銅（Ⅰ）又は（Ⅱ）、硝酸銅（Ⅰ）又は（Ⅱ）、酢酸銅（Ⅰ）又は（Ⅱ）、硫酸銅（Ⅰ）又は（Ⅱ）、銅（Ⅰ）又は（Ⅱ）トリフラート、酸化銅（Ⅰ）又は（Ⅱ）及びそれらの水和物である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

反応が、極性非プロトン溶媒、好ましくはアセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチル ピロリドン又はテトラヒドロフラン中において実施される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

反応が、1 気圧から 200 気圧下において、1 ~ 100 % の範囲の酸素を含む組成の雰囲気下で実施される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 9】

反応が、通常の大気組成及び圧力下で実施される、請求項 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

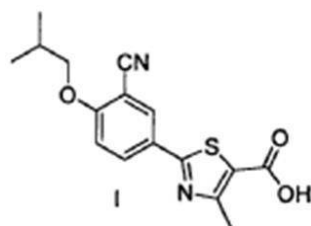
本発明は、ホルミル基からシアノ基への新規で高収率の変換を用いた、2 - (3 - シアノ - 4 - イソプロトキシフェニル) - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸（フェブキソスタット）の新規調製方法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

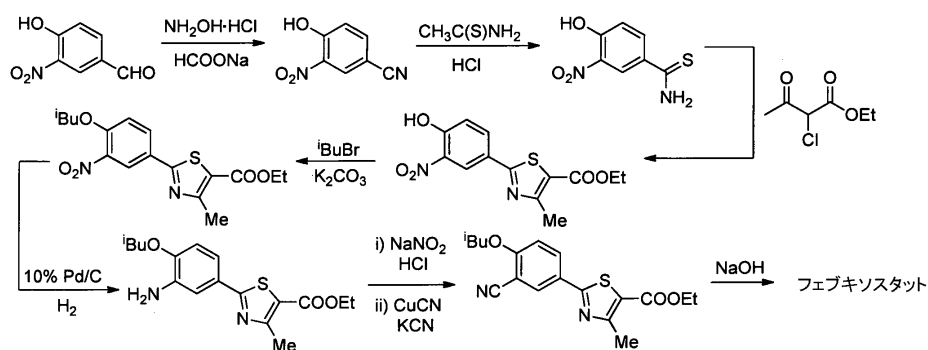
フェブキソスタット（式Ⅰ）は、日本の会社である帝人ファーマ株式会社によって発見された、キサンチンオキシダーゼの阻害剤であり、高尿酸血症及び慢性痛風の治療における使用が示唆されている。その化学名は、2 - (3 - シアノ - 4 - イソプロトキシフェニル) - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸である。それは、ヨーロッパにおいてはアデニユリック、日本においてはフェブリク、米国及びカナダにおいてはウロリックというブランド名の下に、それぞれ市販されている。



30

【0003】

EP0513379B1では、フェブキソスタットは、以下のスキームに従って、4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンズアルデヒドから調製される。



40

【0004】

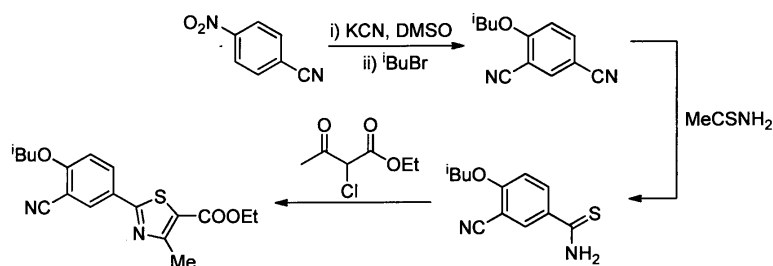
この特定の方法には大きな欠点がある。開始材料から最終製品までの間に七工程を含み非常に長いだけでなく、更に重要なことには、この方法は極めて毒性の高い試薬であるシ

50

アン化物を使用する。シアン化物塩は、ヒドロシアニドを生じる可能性があり、工業規模のプロセスにおいて高いリスクを呈する。

【 0 0 0 5 】

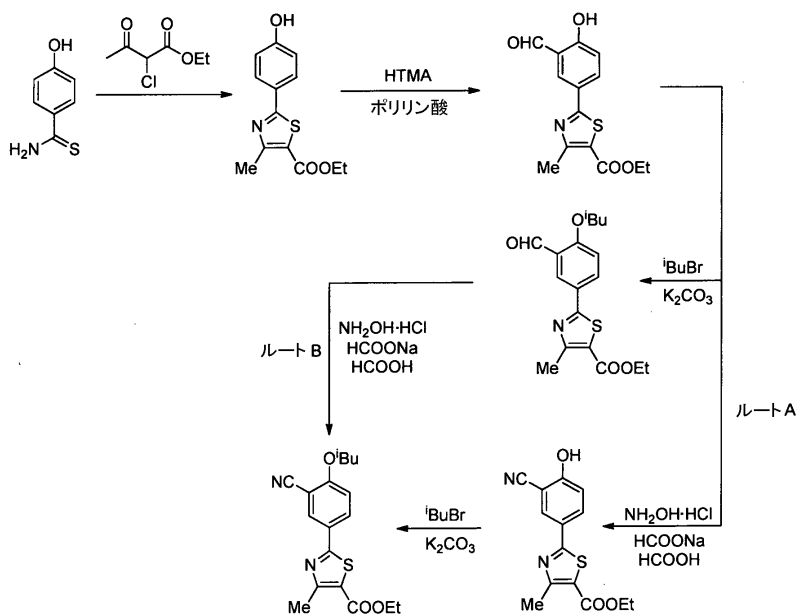
特開平 0 6 - 3 4 5 7 2 4 ( 特許第 2 7 0 6 0 3 7 号 ) では、フェブキソスタットの中間体エチルエステルは p - シアノ - ニトロベンゼンから、三工程で調製される。フェブキソスタットは、この時、先行技術により、アルカリ加水分解により調製されてもよい。



10

【 0 0 0 6 】

極度に毒性のシアン化カリウムの使用により、この方法は製造目的に適さない。



20

30

【 0 0 0 7 】

日本国特許第 3 2 0 2 6 0 7 号では、フェブキソスタット エチルエステルは、上記スキームに従って、二つの類似のルートにより調製される。ルート A は、ヒドロキシルアミン反応生成物の精製のためにフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用し、ルート B は、低収率及び再結晶化のための塩化溶媒の使用という欠点を有する。加えて、いずれの場合も、反応溶媒は、ヒトに重度の皮膚火傷及び眼障害を生じさせるギ酸である。ギ酸はまた、ステンレス鋼及びニッケル合金と同様に、金属系の土木材料 (MOC) について腐食性であり、特にガラス反応炉又は容器に対する選択肢を制限する。この溶剤を使用することの欠点は、バッチ毎に必要なとなるギ酸の容積が大きく、廃棄物処理に時間がかかることにも関係している。

40

【 0 0 0 8 】

CN 1 0 1 7 2 3 9 1 5 B は、ヒドロキシルアミン反応の改善に焦点を当てている。ギ酸は、ジメチルホルムアミド (DMF) 及び他の溶媒で置き換えられる。しかしながら、March 's Advanced Organic Chemistry, pi 287, 6<sup>th</sup> edition, M. B. Smith and J. Mar

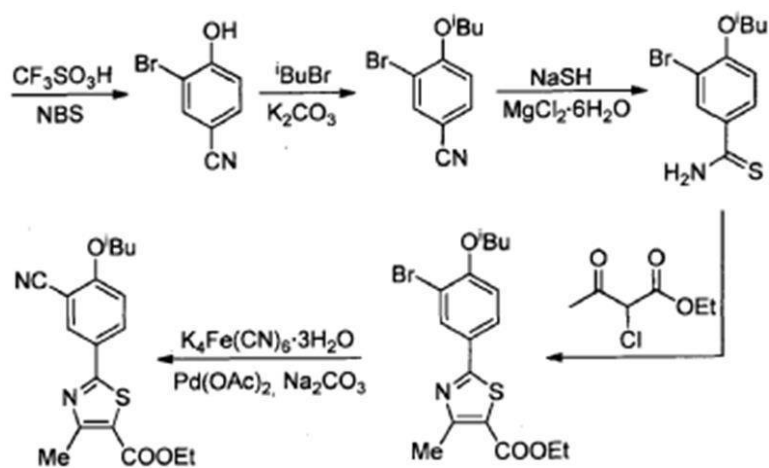
50

ch, ISBN 0-471-72091-7といった広く使用されている有機化学の教科書によれば、反応のメカニズムは、ヒドロキシルアミンの作用時にオキシムの形成を伴い、オキシムは更に、適切な試薬、例えばギ酸、又は無水酢酸の助けにより脱水してニトリルを形成する。このような試薬の非存在下では、反応は、少なくとも完了に到らず、したがって収率は低く、望ましくない純度レベル、即ち中間体オキシムをもたらすことが予測される。方法の反応から生じ、所望の生成物と同様の構造を呈するいくつかの不純物は、多くの場合一般的な産業技術、例えば結晶化により除去することが困難である。

#### 【 0 0 0 9 】

国際公開第 2 0 1 0 1 4 2 6 5 3 号では、中間体フェブキソスタット エチルエステルは、五工程の方法により、4 - シアノフェノールから調製される。フェブキソスタットは、上述と同様にアルカリ加水分解を用いて、それに対応するエチルエステルから調製することができる。

10



20

#### 【 0 0 1 0 】

この方法は、最終工程においてパラジウム触媒の使用を採用しており、更には、反応は高温 ( 1 4 5 ) で 4 8 時間実施され、エネルギーコストを上昇させる条件は、通常、工業規模に移すのは難しい。

#### 【 0 0 1 1 】

したがって、工業的に実行可能であり、簡便且つ安全な方法を用いて、国内又は国際的機関の基準を満たす化学純度を呈するフェブキソスタット化合物を、高収率で生成するために適した方法に対する需要が依然として存在する。

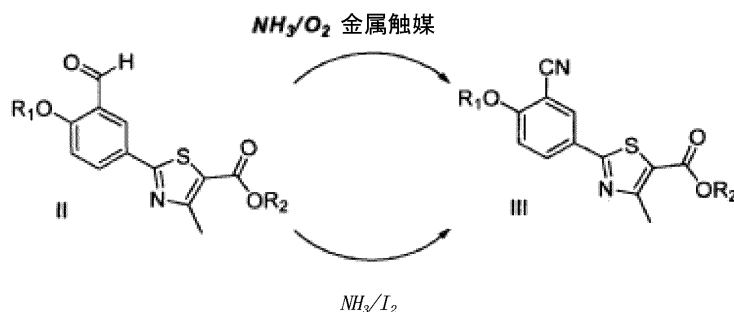
30

#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 1 2 】

本発明は、アンモニアと酸素及び金属触媒、又はアンモニアとヨウ素の存在下において、式 I I の化合物のホルミル基を式 I I I の化合物のシアノ基へと変換する方法を提供するものであり、ここで  $R_1$  は水素原子、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基である。

40



#### 【 0 0 1 3 】

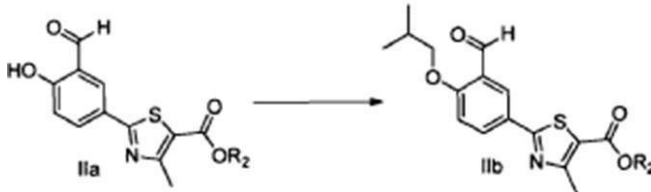
50

本発明の別の目的は、改善された収率、安全な試薬、及び産業的に適用可能な技術を呈する、フェブキソスタットの調製のための新規方法を提供することである。

【 0 0 1 4 】

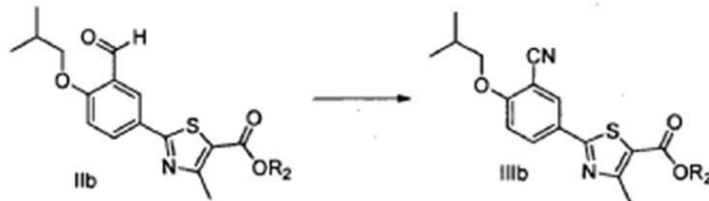
本発明の更なる目的は、フェブキソスタットの生成のための方法であって、

a) 式 I I b の化合物 [ 式中、 $R_1$  はイソブチルであり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] を形成するために、式 I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] をアルキル化する工程；



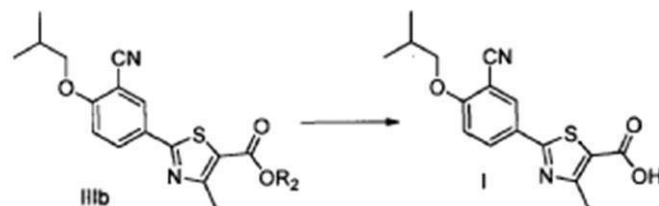
10

b) 式 I I I b の化合物を生成するために、i) アンモニア、酸素、及び金属触媒、又は、ii) アンモニア及びヨウ素の存在下において、式 I I b の化合物のホルミル基をシアノ基へ変換する工程；



20

c) フェブキソスタット、又はその塩を生成するために、式 I I I b の化合物のエステル基を加水分解する工程を含む方法である。



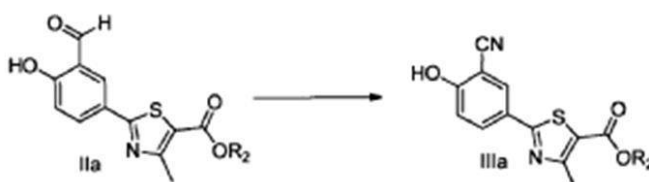
30

【 0 0 1 5 】

本発明者らは、工程 a) と b) の順序を逆にしたときも上記ルートが機能することを発見した。したがって、本発明の別の目的は、フェブキソスタットの生成のための代替的ルートであって：

a) 式 I I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] を生成するために、i) アンモニア、酸素、及び金属触媒、又は、ii) アンモニア及びヨウ素の存在下において、式 I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] のホルミル基をシアノ基に変換すること；

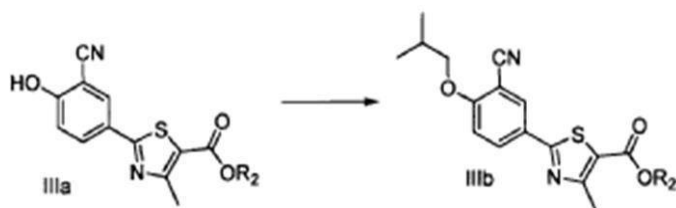
40



b) 式 I I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル

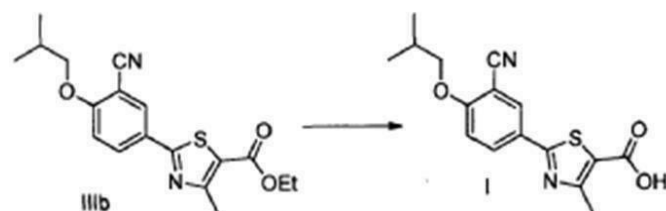
50

、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である]を、式 I I I b の化合物 [ 式中、 $R_1$  はイソブチルであり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] へアルキル化すること；



10

c) フェブキソスタット、又はその塩を生成するために、式 I I I b の化合物のエステル基を加水分解すること  
を含むルートを提供することである。



【 0 0 1 6 】

20

本発明の好ましい実施態様によれば、上記方法のいずれかでの、式 I I の化合物中におけるホルミル基のシアノ基への転換は、i) アンモニア、酸素、及び金属触媒又は ii) アンモニア及びヨウ素の存在下で実施される。

【 0 0 1 7 】

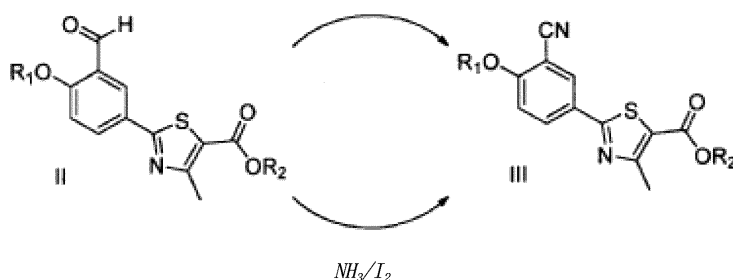
本発明の別の目的は、i) アンモニア、酸素及び金属触媒、又は、ii) アンモニア及びヨウ素の存在下において、一般式 I I の化合物のホルミル基を、式 I I I の化合物のシアノ基へ変換することと、続いて一般式 I I I の化合物をフェブキソスタットへ変換することを含む、フェブキソスタットの調製のための方法である。一般式 I I I の化合物のフェブキソスタットへの変換は、 $R_2$  が水素以外であるとき、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を除去することにより容易に達成され、ここで  $R_1$  はイソブチル以外であり、 $R_1$  がイソブチルに変換される。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 8 】

本発明では、アンモニアと酸素及び金属触媒又はアンモニアとヨウ素の存在下において、式 I I の化合物のホルミル基を式 I I I の化合物のシアノ基へ変換するための新規経路が示され、ここで  $R_1$  は水素原子、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である。

 $NH_3/O_2$  金属触媒

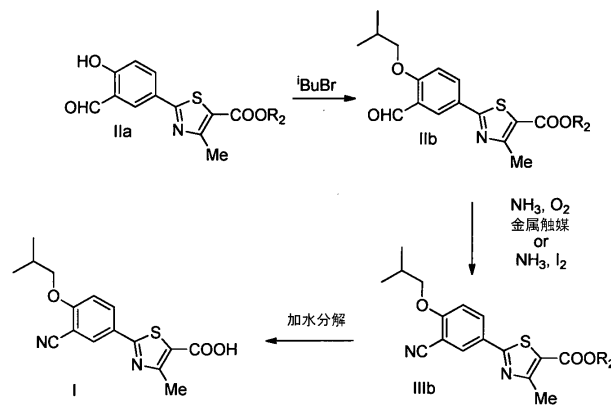
40

【 0 0 1 9 】

本発明は、下記スキームの方法に含まれたこの新規転換による、フェブキソスタット又はその塩の調製も包含する。この方法は、高い反応収率を特徴とし、製薬目的に適した化

50

学純度を有する化合物を導き、安全な試薬を多く使用し、且つ工業化に適した特徴を有するという事実により、先行技術より有利である。



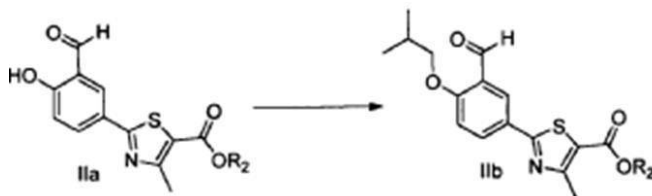
10

# 【 0 0 2 0 】

本発明の特定の目的は、フェブキソスタットの調製のための方法であって、

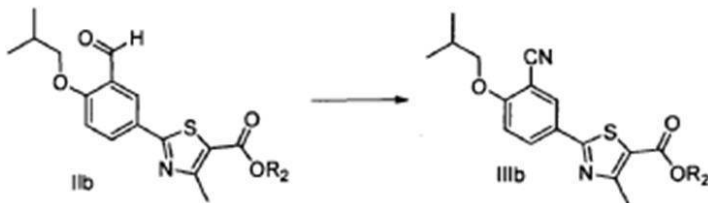
a) 式 I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] を、式 I I b の化合物 [ 式中、 $R_1$  はイソブチル基であり、 $R^2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] にアルキル化する工程；

20



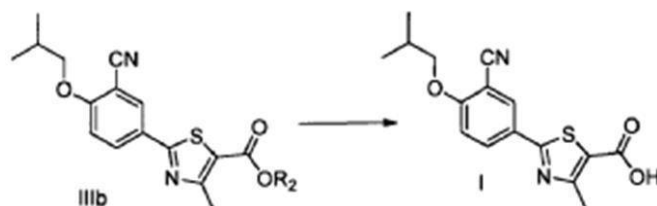
b) 式 I I I b の化合物を生成するために、i) アンモニア、酸素、及び金属触媒、又は、i i) アンモニア及びヨウ素の存在下において、式 I I b の化合物のホルミル基をシアノ基へ変換する工程；

30



c) フェブキソスタット、又はその塩を生成するために、式 I I I b の化合物のエステル基を加水分解することを含むルートを提供することである。

40



# 【 0 0 2 1 】

フェブキソスタットの調製のための適切なエステル基は、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、好ましくはエチルエステル基である。

50



## 【 0 0 2 2 】

工程 a では、エーテル化反応は、塩基の存在下において、ハロゲン化イソブチル、好ましくは臭化イソブチルを用いて実施される。塩基は無機塩基とすることができる。好ましい無機塩基は金属水酸化物及び炭酸塩である。更にこのましい無機塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムである。塩基は有機塩基とすることもできる。好ましい有機塩基はアミンである。更に好ましい有機塩基は、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアミノピリジンである。反応は、25 ~ 100 にわたる温度で実施される。好ましい温度は50 ~ 80 である。反応に適した溶媒は極性非プロトン溶媒である。好ましい極性非プロトン溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、t - ブチルメチルエーテルである。

10

## 【 0 0 2 3 】

工程 b において、ホルミル基のシアノ基への変換は、アンモニア、酸素源、及び金属触媒を用いて実施される。金属触媒として、様々な金属化合物を使用することができる。金属の非限定的な例は、銅、鉄、亜鉛、スズ、ルテニウム、パラジウム、ロジウム、イリジウム、銀、コバルト、ニッケル、マンガン、モリブデン、バナジウム、及びルテニウムである。好ましい金属は、銅、鉄、ルテニウム、パラジウム、イリジウム及び銀である。更に好ましい金属は、銅、鉄及びルテニウムである。金属触媒の非限定的な例は、酸化物、水酸化物、水素ハロゲン化物、硫酸、硝酸といった強酸、又はトリフリン酸及び酢酸といった有機酸の、コンジュゲート塩基を有する金属の塩である。

20

## 【 0 0 2 4 】

反応に使用されるアンモニアの量は、反応の規模及びそれに用いられる条件に応じて変動する。通常、このような揮発性試薬を用いる反応では、アンモニアが過度に使用される。更に、反応に使用されるアンモニアの量は、試薬を利用できる形態に依存する。非限定的な例は、アンモニアの水溶液及びガス状アンモニアである。溶媒は、典型的な有機溶媒とすることができる。好ましい有機溶媒は極性非プロトン溶媒である。好ましい極性非プロトン溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、t - ブチルメチルエーテルである。反応が実施される温度は、室温から反応溶媒の沸点にわたりうる。

30

## 【 0 0 2 5 】

代替的に、工程 b は、アンモニア及び分子ヨウ素を用いて実施される。反応の過程のために、上記に定義されたように、典型的な有機溶媒、好ましくは極性非プロトン溶媒を使用することができる。この場合も、アンモニアの量は、上記に定義されたように、試薬の性質に従う。反応が実施される温度は、0 から対応する溶媒の沸点にわたりうる。

## 【 0 0 2 6 】

工程 c において、エステルの加水分解は、塩基性条件下で実施される。このような条件は有機強酸を利用する。好ましい塩基は、金属酸化物、水酸化物及び炭酸塩である。更に好ましい塩基は、アルカリ金属及びアルカリ土壌酸化物、水酸化物及び炭酸塩である。更に好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸リチウムである。反応は、主に使用される塩基の性質に応じて、様々な溶媒中で実施されてよい。この反応に適した典型的な有機溶媒は、極性プロトン及び非プロトン溶媒、並びにそれらと水との混合物である。好ましい極性非プロトン溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトン、t - ブチルメチルエーテル、酢酸エチルである。好ましい極性プロトン溶媒は低級アルコールである。更に好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、n - プロパノール及びイソプロパノールである。反応は、室温から使用される溶媒の沸点で実施することができる。好ましい温度範囲は20 から80 である。

40

## 【 0 0 2 7 】

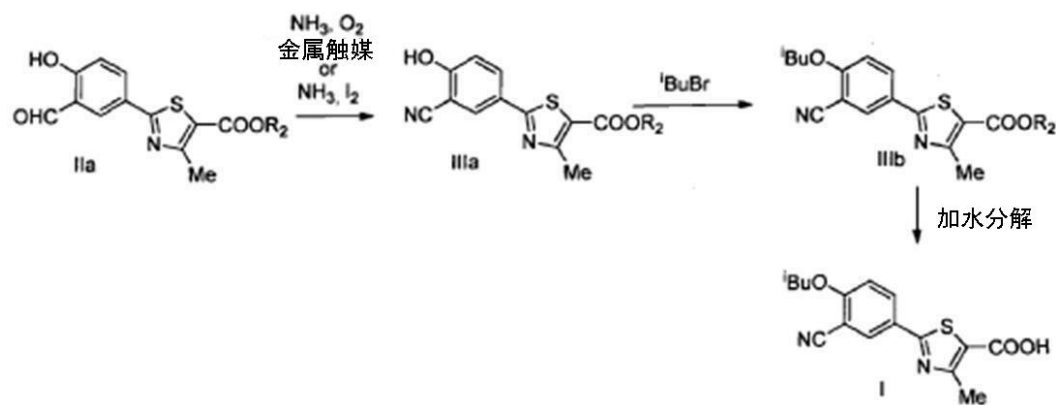
50

本発明者らは、工程 a ) と b ) を逆の順序で実施したときも、上記ルートが同様に機能することを発見した。条件及び好ましい条件は等しく当てはまる。したがって、本発明の別の目的は、フェブキシスタットの調製のための代替的方法であって、

a ) 式 I I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] を生成するために、i ) アンモニア、酸素、及び金属触媒、又は、ii ) アンモニア及びヨウ素の存在下において、式 I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] のホルミル基をシアノ基に変換する工程；

b ) 式 I I I a の化合物 [ 式中、 $R_1$  は水素原子であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] を、式 I I I b の化合物 [ 式中、 $R_1$  はイソブチル基であり、 $R_2$  はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基、好ましくはエチル基である ] へアルキル化する工程；

c ) フェブキシスタット、又はその塩を生成するために、式 I I I b の化合物のエステル基を加水分解する工程を含む方法を提供することである。



#### 【 0 0 2 8 】

本方法の個々の工程のための好ましい条件は、既に述べた。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明のまた別の実施態様において、工程 b ) に使用される金属触媒は銅触媒、鉄触媒、又はルテニウム触媒である。

#### 【 0 0 3 0 】

本発明のまた別の実施態様では、金属触媒は銅触媒である。銅触媒は、酸化状態 ( I ) 又は ( I I ) の、銅の塩及び有機化合物から選択される。好ましい化合物及び塩は、ハロゲン化銅、硝酸銅、酢酸銅、硫酸銅、銅トリフラート、酸化銅及びこれらの水和物である。

#### 【 0 0 3 1 】

本発明の好ましい実施態様では、式 I I のホルミル基の式 I I I のシアノ基への変換は、アンモニア、酸素源及び金属触媒の存在下において実行される。

#### 【 0 0 3 2 】

本発明のまた別の好ましい実施態様では、上記変換は、極性非プロトン溶媒中で実行される。好ましい非プロトン溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチル ピロリドン及びテトラヒドロフランである。

#### 【 0 0 3 3 】

本発明のまた別の好ましい実施態様では、式 I I のホルミル基の式 I I I のシアノ基への上記変換は、反応が実行される温度である、20 から溶媒の沸点までにわたる温度で実施される。好ましい温度範囲は50 ~ 140 である。更に好ましい温度範囲は60 ~ 120 である。更にいっそう好ましい温度範囲は70 ~ 110 である。

#### 【 0 0 3 4 】

本発明のまた別の実施態様では、式 I I のホルミル基の式 I I I のシアノ基への上記変

換は、酸素雰囲気下で実施される。反応雰囲気中に存在する酸素のパーセンテージは、1 %から100%にわたりうる。好ましい範囲は5%から100%である。更に好ましい範囲は20%から100%である。

【0035】

当業者には、反応の雰囲気が100%未満であるとき、残りのパーセンテージが他の気体であることが理解されよう。非限定的な例は、窒素、希ガス、メタン、水素及び二酸化炭素である。したがって、定義には、大気の組成も含まれると解釈される。

【0036】

更に、当業者には、反応時間が、反応に使用される給気中に存在する酸素のパーセンテージに応じて変動しうることが理解されよう。反応時間も、発生する圧力又は反応に適用される圧力に応じて変動しうる。

10

【0037】

本発明のまた別の実施態様では、式IIのホルミル基の式IIIのシアノ基への変換は、アンモニア及びヨウ素を用いても達成される。

【0038】

本発明の好ましい実施態様では、前記変換は、極性非プロトン溶媒中で実行される。好ましい非プロトン溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル及びテトラヒドロフランである。

【0039】

本発明のまた別の好ましい実施態様では、式IIのホルミル基の式IIIのシアノ基への上記変換は、反応が実行される温度である、0 から溶媒の沸点にわたる温度で実施される。

20

【0040】

好ましい温度範囲は0~100 である。更に好ましい温度範囲は10~60 である。更にいっそう好ましい温度範囲は10~40 である。

【0041】

本発明のまた別の実施態様では、式IIのホルミル基の式IIIのシアノ基への上記変換は、標準大気条件下で実施される。当業者であれば、この特徴は本発明の範囲を限定しないことが分かるであろう。

【0042】

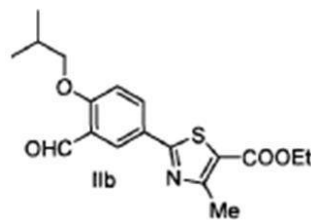
30

本発明の別の目的は、i) アンモニア、酸素及び金属触媒、又は、ii) アンモニア及びヨウ素を含む、式IIの化合物のホルミル基を、式IIIの化合物のニトリル基へ変換することと、続いて式IIIの化合物をフェブキソスタットへ変換することとを含む、上記のような、フェブキソスタットの調製のための方法である。

【実施例】

【0043】

実施例1：式IIbの化合物の調製



40

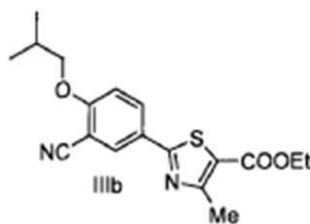
周囲温度において、55mlのジメチルホルムアミド中に14.14gのエチル 2-(3-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(式III)を溶解する。40gの炭酸カリウムを、15.9mlの臭化イソブチルと共に加える。反応物を75~80 に加熱し、4時間攪拌する。165mlのプロセス水を加えながら、25~30 に冷却する。0~5 に更に冷却し、この温度で30分間攪拌する。沈殿した固体を濾別し、濾過ケーキを55mlのプロセス水で洗浄する。湿っ

50

たケーキを真空下において40℃で7時間乾燥させ、16.43gのエチル 2-(3-ホルミル-4-イソプトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(式IIb)を供給する。

#### 【0044】

実施例2：式IIbの化合物の調製



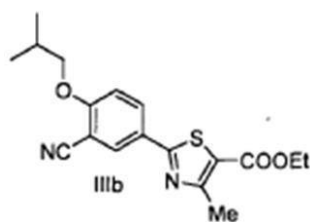
10

25 mLの丸底フラスコにおいて、25~30℃で撹拌しながら、3.0 mLのジメチルホルムアミドに、1.0 g (2.88 mmol)のエチル 2-(3-ホルミル-4-イソプトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートを充填する。34 mg (0.19 mmol)の酢酸銅を、25~30℃で撹拌しながら加える。酸素(O<sub>2</sub>)でフラッシュし、0.66 mL (34.92 mmol)の25%アンモニア水を加える。再びO<sub>2</sub>でフラッシュする。反応混合物を80~82℃で一晩加熱する。反応の進行をTLC(シクロヘキサン：酢酸エチル=3：1)によりチェックする。反応マスを、25~30℃に冷却する。25 mLの酢酸エチル及び25 mLのブラインを、反応マスに加え、有機層を分離し、25 mLの酢酸エチルを用いて水層を2回抽出する。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾別し、乾燥するまで濃縮する。残留物を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製する(シクロヘキサン：酢酸エチル=9：1)。0.754 gのエチル 2-(3-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(式IIb)を得る。収率：75.4%。

20

#### 【0045】

実施例3：式IIbの化合物の調製



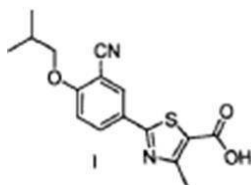
30

25 mLの丸底フラスコにおいて、25~30℃で撹拌しながら、2.5 mLのテトラヒドロフランに、0.17 g (0.49 mmol)のエチル 2-(3-ホルミル-4-イソプトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートを充填する。2.9 mL (153.43 mmol)の25%アンモニア水を、25~30℃で撹拌しながら加える。137 mg (0.54 mmol)のヨウ素(I<sub>2</sub>)を反応マスに加え、反応混合物を25~30℃で15~30分間撹拌する。反応の進行を、TLC(シクロヘキサン：酢酸エチル=3：1)によりチェックする。出発物質が消費される。2.5 mL、5% w/vのチオ硫酸ナトリウム水Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及び15 mLの酢酸エチルを反応マスに加え、有機層を分離し、15 mLの酢酸エチルを用いて水層を2回抽出する。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾別し、乾燥するまで濃縮する。0.158 gのエチル 2-(3-シアノ-4-イソプトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(式IIb)が収集される。

40

#### 【0046】

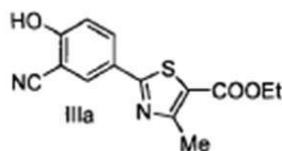
実施例4：フェブキソスタットの調製



100 ml の 2 口丸底フラスコにおいて、20 ml のテトラヒドロフラン中に、25 ~ 35 で撹拌しながら 2.407 g のエチル - 2 - (3 - シアノ - 4 - イソブトキシフェニル) - 4 - メチルチアゾール (methylthiazole) - カルボキシレートを、0.748 g の水酸化ナトリウムを、それぞれ充填し、反応マスを 60 ~ 65 で約 8 時間加熱する。TLC (シクロヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) により反応の進行をチェックする。反応マスを 0 ~ 5 に冷却し、温度を 0 ~ 5 内に保ちながら 50 ml のプロセス水を加える。温度を 0 ~ 5 内に保ちながら、4.5 ml、6 N の塩酸を用いて pH を 1 ~ 2 に調整する。反応マスを 25 ~ 30 に温め、反応マスを上記温度で 15 分間撹拌する。沈殿した固体を、減圧下においてブフナー漏斗を用いて濾別し、2 ml のプロセス水を用いて噴霧洗浄し、20 ~ 30 分間吸引乾燥する。50 ml の丸底フラスコに粗固形物を移し、12 ml のプロセス水及び 12 ml のアセトンを 25 ~ 30 で充填する。反応マスを 50 ~ 60 で 60 分間加熱する。反応マスを 0 ~ 5 に冷却し、60 分間上記温度で撹拌する。沈殿した固体を、減圧下においてブフナー漏斗を用いて濾別し、アセトンとプロセス水の 1 : 1 の混合物 2 ml で噴霧洗浄し、30 ~ 45 分間吸引乾燥する。60 の真空下において乾燥させる。1.821 g の (化合物 I) フェブキソスタットを収集する。純度：82.6%、収率：0.62 w/w。

#### 【0047】

実施例 5：式 III a の化合物の調製



50 ml の丸底フラスコにおいて、25 ~ 30 で、8.6 ml の THF に、撹拌しながら、0.5 g (1.72 mmol) のエチル 2 - (3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキシレートを充填する。10.3 ml (54.4.94 mmol) 25% のアンモニア水を、25 ~ 30 で撹拌しながら加える。480 mg (1.89 mmol) のヨウ素 (I<sub>2</sub>) を反応マスに加え、反応混合物を 25 ~ 30 で 15 ~ 30 分間撹拌する。TLC (シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により反応の進行をチェックする。出発物質が消費される。8.6 ml の 5% w/v チオ硫酸水溶液と、40 ml の酢酸エチルを反応マスに加え、有機層を分離し、40 ml の酢酸エチルを用いて水層を 2 回抽出する。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾別し、乾燥するまで濃縮する。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) を用いた残留物の精製により、0.213 g のエチル 2 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキシレート (式 III a) を得る。収率：42.6%。

#### 【0048】

実施例 6：化合物 III b の調製

2.2 g のエチル 2 - (3 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキシレート (式 VI) を、7 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、この混合物に 6.6 g の炭酸カリウム及び 3.14 g の臭化イソブチルを加える。反応物を 75 で 15 時間撹拌し、次いで 40 に冷却する。15 ml のプロセス水を加え、0 ~ 5 に冷却する。沈殿した固体を濾別して 15 ml のプロセス水で洗浄し、それを乾燥させて 2.28 g のエチル 2 - (3 - シアノ - 4 - イソブトキシフェニル) - 4 - メチル

チアゾール - 5 - カルボキシレート (式 I I I b) を得る。

【 0 0 4 9 】

実施例 7 : 化合物 I (フェブキソスタット) の調製

100 ml の 2 口丸底フラスコに、2.131 g のエチル - 2 (3 - シアノ - 4 - イソ  
ブトキシフェニル) - 4 - メチルヒアゾール - カルボキシレート、64 ml のメタノール  
を充填し、2.5 ml のプロセス水を 25 ~ 35 で攪拌しながら加えた。1.718 g  
の炭酸カリウムを加え、反応マスを約 2 ~ 3 時間加熱還流する。TLC (シクロヘキサン  
: 酢酸エチル = 3 : 1) により反応の進行をチェックする。反応マスを 20 ~ 25 に冷  
却する。溶媒を 40 未満で濃縮する。残留物に対し、43 ml のプロセス水、21 ml  
の酢酸エチルを加え、25 ~ 35 で 30 分間攪拌する。層を分離し、水層を 100 ml  
の丸底フラスコに移す。25 ~ 35 において、25 ml、1 N の塩酸を用いて pH を 2  
.3 ~ 2.7 に調整する。反応マスを、40 に温めて、この温度で 60 ~ 90 分間攪拌  
する。反応マスを 25 ~ 35 に冷却する。沈殿した固体を、減圧下でブフナー漏斗によ  
り濾別し、5 ml のプロセス水で噴霧洗浄し、30 ~ 45 分間吸引乾燥する。真空下にお  
いて 60 で乾燥させる。1.708 g の (化合物 I) フェブキソスタットを収集する。  
純度 : 86.7 %、収率 : 0.69 w / w。

10

【 0 0 5 0 】

実施例 8 : フェブキソスタット結晶形 I I I の調製

250 mL の丸底フラスコにおいて、200 mL の酢酸エチルに、25 ~ 30 で攪拌  
しながら 10 g のクルードな 2 - (3 - シアノ - 4 - イソブトキシフェニル) - 4 - メチ  
ルチアゾール - 5 - カルボン酸 (フェブキソスタット) を充填する。反応マスを加熱還流  
し、30 分間攪拌する。反応マスを 25 ~ 30 に冷却する。反応マスを再び加熱し、減  
圧下において 40 未満の温度で蒸留により反応マスから部分的に溶媒を取り除く。反応  
マスを 25 ~ 30 に冷却する。沈殿した固体をブフナー漏斗により減圧下で濾別し、1  
0 mL の酢酸エチルで噴霧洗浄する。真空下において 60 で乾燥させる。8.5 g のフ  
ェブキソスタットを収集する。収率 : 85 % w / w。結晶性化合物の XRPD は、中国特  
許 CN 101412700 B に報告されているものと一致している。

20

## フロントページの続き

- (72)発明者 ネオコスミディス, エフストラティ奥斯  
 ギリシャ国 ジーアール - 5 7 0 0 1 テッサロニキ, ピーオー ボックス 6 0 4 9 9, ク  
 ティリオ 1, テルミ, テッサロニキ - テルミ, 9番 ケーエルエム.
- (72)発明者 トラコッサス, サケラリオス  
 ギリシャ国 ジーアール - 5 7 0 0 1 テッサロニキ, ピーオー ボックス 6 0 4 9 9, ク  
 ティリオ 1, テルミ, テッサロニキ - テルミ, 9番 ケーエルエム.
- (72)発明者 パナギオティディス, セオドロス  
 ギリシャ国 ジーアール - 5 7 0 0 1 テッサロニキ, ピーオー ボックス 6 0 4 9 9, ク  
 ティリオ 1, テルミ, テッサロニキ - テルミ, 9番 ケーエルエム.
- (72)発明者 アンドレウ, サノス  
 ギリシャ国 ジーアール - 5 7 0 0 1 テッサロニキ, ピーオー ボックス 6 0 4 9 9, ク  
 ティリオ 1, テルミ, テッサロニキ - テルミ, 9番 ケーエルエム.
- (72)発明者 ヴァルヴォグリ, アナスタシア - エカテリーニ  
 ギリシャ国 ジーアール - 5 7 0 0 1 テッサロニキ, ピーオー ボックス 6 0 4 9 9, ク  
 ティリオ 1, テルミ, テッサロニキ - テルミ, 9番 ケーエルエム.

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特開平10 - 045733 (JP, A)  
 国際公開第2011 / 141933 (WO, A1)  
 国際公開第2012 / 066561 (WO, A1)  
 TALUKDAR, S. et al., Tetrahedron Letters, 英国, 2001年, Vol.42, p.1103 - 1105, U  
 RL, [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02195-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02195-X)  
 TAO, C. et al., ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, 2013年 3月20日, Vol.11, p.334  
 9-3354, URL, <http://dx.doi.org/10.1039/c3ob00002h>

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277 / 56

C07B 61 / 00

CAPLUS (STN)

CASREACT (STN)

REGISTRY (STN)