

(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
2018年1月4日(04.01.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/003867 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 213/75 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/023772

(22) 国際出願日: 2017年6月28日(28.06.2017)

(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 2016-131650 2016年7月1日(01.07.2016) JP

(71) 出願人: 久光製薬株式会社(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町4 0 8 番地 Saga (JP).

(72) 発明者: 高田 恭憲 (TAKADA Yasunori); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 天野智史(AMANO Satoshi); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 新健治(ATARASHI Kenji); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 安河内崇(YASUKOCHI Takashi); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目2 5 番 1 1 号 久光製薬株式

会社内 Ibaraki (JP). 園部 睦(SONOBÉ Atsushi); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

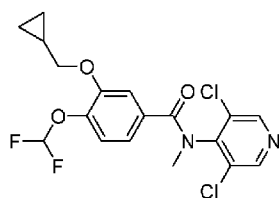
(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1 番 1 号 丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 9 階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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.

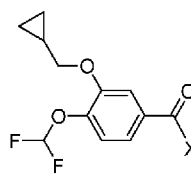
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING N-(3,5-DICHLOROPYRID-4-YL)-N-METHYL-3-CYCLOPROPYLMETHOXY-4-DIFLUOROMETHOXYBENZAMIDE

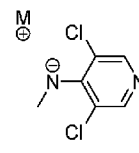
(54) 発明の名称: N - (3 , 5 - ジクロロピリド - 4 - イル) - N - メチル - 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシベンズアミドの製造方法



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The present invention provides a method for producing a compound represented by formula (I), which comprises a step for obtaining a compound represented by formula (I) by reacting a compound represented by formula (II) and an alkali metal salt represented by formula (III) with each other. (In the formulae, X represents a halogen atom or a C₁₋₄ alkyl carbonyloxy group; and M represents an alkali metal ion.)

(57) 要約: 本発明は、式 (I) で表される化合物と式 (III) で表されるアルカリ金属塩とを反応させて式 (I) で表される化合物を得る工程を含む、式 (I) で表される化合物の製造方法を提供する。〔式中、X がハロゲン原子又は C₁₋₄ アルキルカルボニルオキシ基であり、M がアルカリ金属イオンである。〕

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：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：

N－（3，5－ジクロロピリド－4－イル）－N－メチル－3－シクロプロピルメトキシ－4－ジフルオロメトキシベンズアミドの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、N－（3，5－ジクロロピリド－4－イル）－N－メチル－3－シクロプロピルメトキシ－4－ジフルオロメトキシベンズアミドの製造方法に関する。

背景技術

[0002] ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤は、炎症性疾患を治療するために有効であることが知られている。特に、PDE4阻害剤は、喘息又は気道閉塞（例えば、COPD＝慢性閉塞性肺疾患）等の気道の炎症性疾患の治療に有効である。PDE4阻害剤としては、N－（3，5－ジクロロピリド－4－イル）－3－シクロプロピルメトキシ－4－ジフルオロメトキシベンズアミド（ロフルミラストとも呼ばれる。）が挙げられる。ロフルミラストの製造方法としては、特許文献1～3が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第95／01338号
特許文献2：国際公開第1994／002465
特許文献3：国際公開第2004／080967号
特許文献4：国際公開第2016／063906号

非特許文献

- [0004] 非特許文献1：Patrick S. Fier, et al., J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 10139－10147.
非特許文献2：Feng, Ni, et al., SYNTHESIS, 2012, 44, 3598－3602.

非特許文献3: Angela De Munno et al., Heterocycles 1998, 48, 6, 1203-1211.

発明の概要

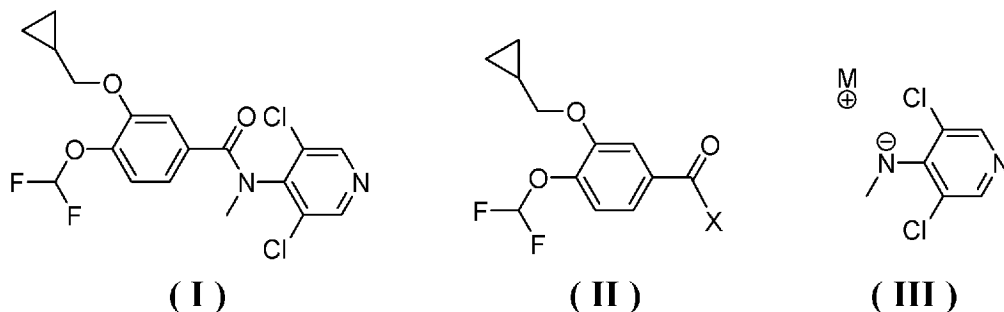
発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明者らは、N-(3, 5-ジクロロピリド-4-イル)-N-メチル-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミド等の化合物がロフルミラストのプロドラッグとして有用であり、優れた皮膚透過性を有することを見出した(特許文献4参照)。
- [0006] しかしながら、ロフルミラストを原料としてN-(3, 5-ジクロロピリド-4-イル)-N-メチル-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミドを製造するためには、高価なロフルミラストを購入する必要がある。また、未反応のロフルミラストを除去することが困難であるという問題もある。
- [0007] 一方、非特許文献1では、N-(3, 5-ジクロロピリド-4-イル)-N-メチル-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミドを製造したことを開示しているものの、ロフルミラストの製造方法を開示する特許文献3及び非特許文献2を引用しているのみであり、具体的な方法及び収率等は記載されていない(特許文献3、非特許文献1～2参照)。
- [0008] そこで、本発明の目的は、式(1)で表される化合物(N-(3, 5-ジクロロピリド-4-イル)-N-メチル-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミド、「化合物(1)」ともいう。)を高収率かつ高純度で製造する方法を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、化合物(11)とアルカリ金属塩(111)とを反応させて化合物(1)を得る工程を含む、化合物(1)の製造方法を見出した。

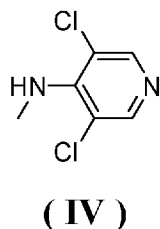
[化1]



[式中、Xがハロゲン原子又はC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を示し、Mがアルカリ金属イオンを示す。]

[0010] 上記方法は、化合物(IV)と、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属アルコキシドとを反応させてアルカリ金属塩(III)を得ることを含むことが好ましい。好ましいアルカリ金属は、ナトリウムである。

[化2]



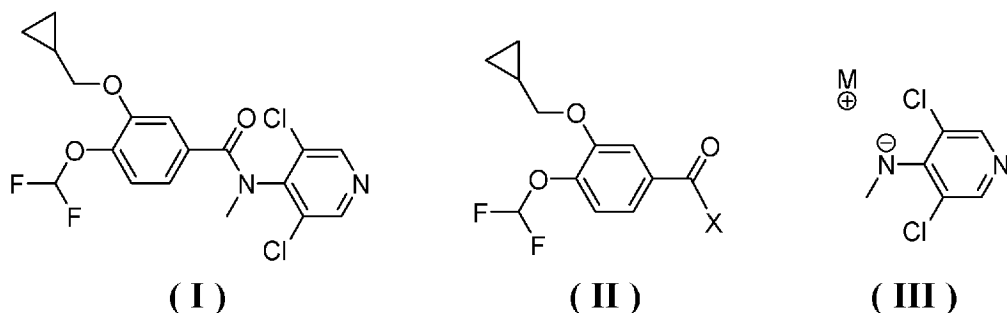
発明の効果

[0011] 本発明によれば、新たな化合物(I)の製造方法を提供することができる。また、本発明の方法によれば、化合物(I)を高収率かつ高純度で得ることができる。

発明を実施するための形態

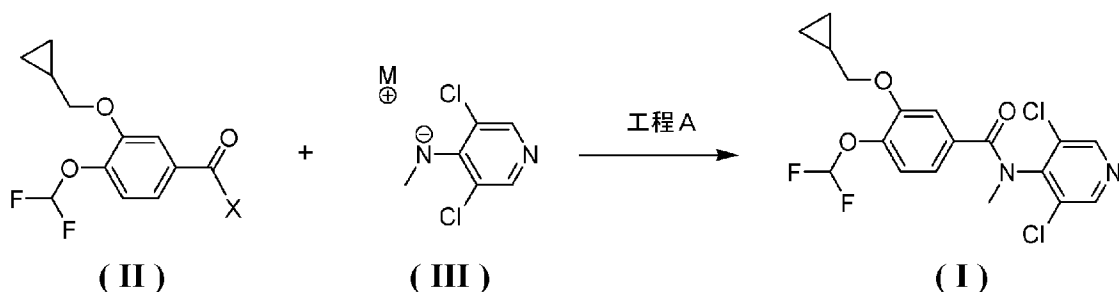
[0012] 本発明の一実施形態は、化合物(II)とアルカリ金属塩(III)とを反応させて化合物(I)を得る工程を含む、化合物(I)の製造方法である。式中、Xがハロゲン原子又はC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を示し、Mがアルカリ金属イオンを示す。

[化3]



[0013] 本実施形態は、化合物(II)とアルカリ金属塩(III)とを反応させて化合物(I)を得る工程(工程A)を含む。式中、Xがハロゲン原子又はC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を示し、Mがアルカリ金属イオンを示す。

[化4]



[0014] 化合物(II)は、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸のカルボキシル基がより活性化された化合物であり、式(II)におけるXはハロゲン原子又はC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基を示す。

[0015] ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられ、好ましいハロゲン原子は塩素原子である。

[0016] C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基は、炭素数1～6のアルキル基にカルボニルオキシ基が結合した基である。C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、2-メチルプロピオニル基、ペンタノイル基、2-メチルブチリル基、3-メチルブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、2-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基及び4-メチルペンタノイル基が挙げられる。

[0017] アルカリ金属塩(III)は、化合物(IV)のアミン窒素が脱プロトン化して得られるアニオンと、アルカリ金属イオンとからなる塩である。

[0018] アルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム及びカリウムが挙げられる。好ましいアルカリ金属はナトリウムである。

[0019] 使用されるアルカリ金属塩 (I I I) のモル数は、化合物 (I I) のモル数を基準として、1～10倍多いことが好ましく、1～3倍多いことがより好ましい。

[0020] 工程Aは通常、溶剤中で行う。溶剤は、工程Aの反応を阻害しないものであればよい。溶剤としては、例えば、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド及びN-メチルピロリドンが挙げられる。好ましい溶剤は、トルエン又はテトラヒドロフランである。

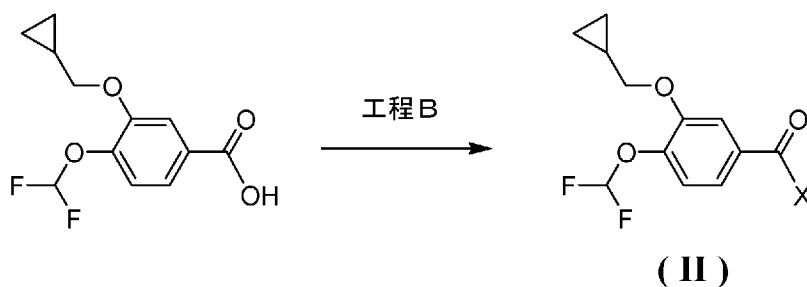
[0021] 工程Aは、化合物 (I I) 又はその溶液に、アルカリ金属塩 (I I I) 又はその溶液を添加してもよく、アルカリ金属塩 (I I I) 又はその溶液に、化合物 (I I) 又はその溶液を添加してもよい。アルカリ金属塩 (I I I) 又はその溶液に、化合物 (I I) 又はその溶液を添加することが好ましい。

[0022] 工程Aの反応温度は通常、0℃から、使用される溶剤の沸点の間の温度である。好ましい反応温度は0～100℃であり、より好ましい反応温度は5～35℃である。

[0023] 得られた化合物 (I) は、有機化学の分野で当業者に使用され得る方法により精製することができる。

[0024] 本実施形態は、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸から化合物 (I I) を調製すること (工程B) をさらに含んでもよい。式中、Xはハロゲン原子又はC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を示す。

[化5]



[0025] 工程Bは、例えば、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ

シ安息香酸及び有機溶剤を含有する溶液に、活性化剤を添加して化合物（ 1 ）を調製する工程である。

[0026] 活性化剤は、 3 -シクロプロピルメトキシ- 4 -ジフルオロメトキシ安息香酸のカルボキシル基を活性化する試薬である。活性化剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、塩化ピバロイルが挙げられる。活性化剤が塩化チオニル又は塩化オキサリルである場合、式（ 1 ）における X は、塩素原子であり、活性化剤が塩化ピバロイルである場合、式（ 1 ）における X は、ピバロイルオキシ基である。

[0027] 活性化剤の量は、 3 -シクロプロピルメトキシ- 4 -ジフルオロメトキシ安息香酸のモル数を基準として、 $1 \sim 10$ 倍多いことが好ましく、 $1 \sim 3$ 倍多いことがより好ましい。

[0028] 活性化剤が塩化チオニル又は塩化オキサリルである場合には、 3 -シクロプロピルメトキシ- 4 -ジフルオロメトキシ安息香酸と活性化剤との反応を促進するために、 N, N -ジメチルホルムアミド（DMF）を添加してもよい。使用されるDMFの量は、塩化チオニルの質量を基準として、 $1 \sim 5$ 質量%であってもよく、 $1 \sim 3$ 質量%であってもよい。DMFを添加することにより、塩素原子又はシクロプロピルメチル基が脱離した化合物等の副生成物の生成を抑制できる傾向がある。

[0029] 有機溶剤は、工程Bの反応を阻害しないものであればよい。有機溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン及びキシレンが挙げられる。好ましい有機溶剤は、トルエンである。

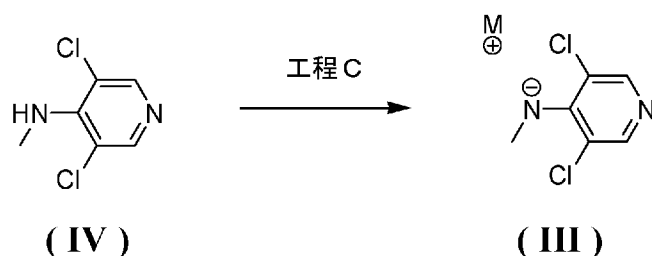
[0030] 工程Bの反応温度は通常、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、 $30 \sim 60^{\circ}\text{C}$ であることが好ましい。

[0031] 工程Bの具体例としては、以下の方法である。 3 -シクロプロピルメトキシ- 4 -ジフルオロメトキシ安息香酸のトルエン溶液に、触媒量のDMFを添加し、 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ に加熱した後、塩化チオニルをゆっくりと添加する。塩化チオニルを添加した後、得られた反応混合物を $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ にて攪拌し、特定の時間が経過した後、反応混合物を減圧下、濃縮して 3 -シクロプロ

ピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンゾイルクロリドを得る。得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンゾイルクロリドは、更なる精製を行わずに次の反応に供することができる。

[0032] 本実施形態は、化合物(IV)とアルカリ金属水素化物又はアルカリ金属アルコキシドとを反応させてアルカリ金属塩(III)を調製する工程(工程C)をさらに含んでもよい。式中、Mはアルカリ金属イオンを示す。

[化6]



[0033] アルカリ金属水素化物としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムが挙げられる。アルカリ金属水素化物のモル数は、化合物(IV)のモル数を基準として、1～10倍多いことが好ましく、1～3倍多いことがより好ましい。

[0034] アルカリ金属アルコキシドとしては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、ナトリウムn-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムプロポキシド、カリウムn-ブトキシド及びカリウムt-ブトキシドが挙げられる。好ましいアルカリ金属アルコキシドは、ナトリウムt-ブトキシドである。アルカリ金属アルコキシドのモル数は、化合物(IV)のモル数を基準として、1～10倍多いことが好ましく、1～3倍多いことがより好ましい。

[0035] 工程Cは、溶剤中で行うことが好ましい。溶剤としては、工程Cの反応を阻害しないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0036] 工程Cの反応温度は、0～45℃であることが好ましい。

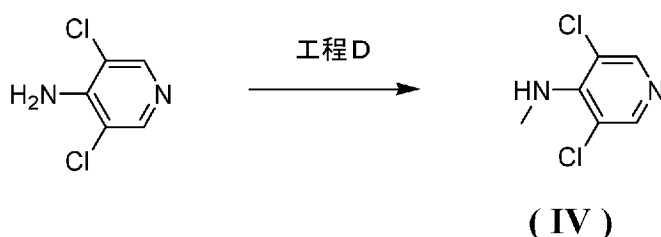
[0037] 工程Cの具体例としては、例えば、化合物(IV)のテトラヒドロフラン溶液に、攪拌しながら、水素化ナトリウムを10～25℃の温度で少量ずつ

添加する方法である。この方法によれば、穏やかな条件で化合物（ⅠⅤ）の脱プロトン化を進行させることができ、化合物（ⅠⅤ）とナトリウムイオンとの塩を調製することができる。

[0038] 化合物（ⅠⅤ）は、例えば、非特許文献3に記載の方法により4-シアノ-3,5-ジクロロピリジンから調製することができる。

[0039] 本実施形態は、塩基の存在下、容易に入手可能な4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンとメチル化剤とを反応させて化合物（ⅠⅤ）を調製すること（工程D）をさらに含んでもよい。

[化7]



[0040] 塩基としては、例えば、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシドが挙げられる。塩基の具体例としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、ナトリウムn-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムプロポキシド、カリウムn-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド等である。好ましい塩基は、水素化ナトリウムまたはカリウムt-ブトキシドである。塩基のモル数は、4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンのモル数を基準として、1～10倍多いことが好ましく、1～3倍多いことがより好ましい。

[0041] メチル化剤としては、例えば、ヨードメタン、ブロモメタン等のハロゲン化メタン、硫酸ジメチルが挙げられる。好ましいメチル化剤は、ヨードメタンまたは硫酸ジメチルである。メチル化剤のモル数は、4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンのモル数を基準として、1～10倍多いことが好ましく、1～3倍多いことがより好ましい。

[0042] 工程Dは、有機溶剤中で行うことが好ましい。有機溶剤は、モノメチル化

反応を阻害しないものであればよい。有機溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンが挙げられる。好ましい有機溶剤は、テトラヒドロフランである。

[0043] 工程Dの好ましい条件としては、例えば、以下の方法である。4-アミノ-3, 5-ジクロロピリジンをテトラヒドロフランに溶解し、攪拌しながらカリウムt-ブトキシドをゆっくりと加え、さらにヨードメタンを加え、得られた反応混合物を5〜15℃で2時間攪拌する。反応混合物に水と酢酸イソプロピルを加えて、攪拌した後、有機層を分取する。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を濃縮する。この条件によれば、3, 5-ジクロロ-4-(ジメチルアミノ)ピリジン、3, 5-ジクロロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)ピリジニウム等の副生成物の生成をより抑制することができ、より簡便な操作で高純度の化合物(IV)を得ることができる。化合物(IV)と類似の物性を有する上記副生成物の生成を抑制することにより、後の工程においてもより簡便な操作で高純度の化合物(I)を得ることができる。

[0044] 化合物(I)は、水溶性、経皮吸収性に優れ、生体内で速やかにロフルミラストに変換される。

[0045] 化合物(I)は、ロフルミラストの投与によって期待されうる効果を発揮することができる。すなわち、当該化合物または当該化合物を含有する医薬組成物を投与することにより、急性及び慢性の（特に演奏性及びアレルギーにより誘発された）気道疾患（例えば、気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD））、増殖性、炎症性又はアレルギー性の皮膚疾患（例えば、乾癬（例えば、尋常性乾癬）、毒性及びアレルギー性の接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、単純苔癬、日焼け、生殖肛門領域における掻痒、脱毛症、肥厚性瘢痕、円板状エリテマトーデス、濾胞性及び広汎性膿皮症、内因性及び外因性アクネ、酒土性座そう及びその他の増殖性、炎症性及びアレルギー性皮膚疾患）、ロイコトリエンによるTNFの過剰放出に基づく疾患（例えば、リウマチ性関節炎、

リウマチ性脊椎炎、変形性関節炎及びその他の関節性症状）、免疫系疾患（例えば、AIDS、多発性硬化症）、ショック（例えば、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性セプシス、毒素ショック症候群及びARDS（成人呼吸障害症候群））、胃腸領域における広汎性炎症（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、上気道領域（咽頭腔、鼻）及びその隣接領域（副鼻腔、眼）におけるアレルギー性及び／又は慢性異常免疫反応に基づく疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎、慢性副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、鼻ポリープ）、並びにPDE阻害剤により治療しうる疾患（例えば、心不全等の心臓疾患、勃起障害、腎結石に関連した腎臓及び尿管の疼痛、うつ、動脈硬化性痴呆など）の疾患を治療又は予防することができる。

実施例

[0046] 合成例1：3，5-ジクロロ-4-（メチルアミノ）ピリジンの調製

アルゴン気流下、4-アミノ-3，5-ジクロロピリジン100g（613.5mmol）のテトラヒドロフラン862g（10.0v/w）溶液を8℃に冷却した後、カリウムt-ブトキシド103.54g（922.7mmol）を加え、30分撹拌した。反応混合物を4℃に冷却した後、ヨードメタン113.24g（797.8mmol）を滴下し、2時間撹拌した。ヨードメタン8.79g（61.9mmol）を滴下し、さらに2時間撹拌した。得られた反応混合物に、水501g（5.00v/w）及び酢酸イソプロピル430g（5.00v/w）を加え、6分撹拌した後、有機層を分取した。水層を酢酸イソプロピル255g（3.00v/w）で抽出した。合わせた有機層を水、20質量%食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣にn-ヘプタン50mLを加えた後、氷冷下、1時間撹拌した。析出した固体を濾過し、冷n-ヘプタン75mLで洗浄した。得られた固体を40℃にて通風乾燥し、3，5-ジクロロ-4-（メチルアミノ）ピリジンの粗精製物56.45g（収率52%）を黄褐色針状結晶として得た。

アルゴン気流下、3，5-ジクロロ-4-（メチルアミノ）ピリジンの粗

精製物 43.3 g のメタノール 172 g 溶液を 54℃ に加熱し、水 217 g を加えて、40 分かけて 72℃ まで加熱し、2 時間かけて 25℃ まで撹拌しながら冷却した。溶液を 25℃ で更に 2 時間撹拌した。析出した固体を濾過し、含水メタノール（メタノール：水＝1：2、容積比）で 2 回洗浄し、通風乾燥して、標題化合物 37.15 g（純度 99.6%）を黄白色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.32 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H)、4.84 (br s, 1H)、8.15 (s, 2H)。

[0047] 合成例 2：3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンゾイルクロリドの調製

アルゴン気流下、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸 45.0 g (174.3 mmol) のトルエン 238 g (6.00 v/w) 溶液に、DMF 0.43 g を加え、塩化チオニル 41.42 g (348.6 mmol) を滴下した。反応混合物を 40℃ に加熱し、2.5 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。得られた残渣は、テトラヒドロフラン 200 g (5.00 v/w) を加えて、次の反応に供した。

[0048] 合成例 3：N-(3,5-ジクロロピリド-4-イル)-N-メチル-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミドの調製

アルゴン気流下、3,5-ジクロロ-4-(メチルアミノ)ピリジン 35.3 g (199.4 mmol) のテトラヒドロフラン 355 g (10.00 v/w) 溶液を、4℃ に冷却し、水素化ナトリウム（含量 63%、16.46 g、433.7 mmol）をゆっくりと加えて、約 15℃ を維持しながら 1 時間撹拌した。得られた反応混合物を 9℃ に冷却し、合成例 2 で調製した 3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンゾイルクロリドのテトラヒドロフラン溶液（228 g、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸 40 g (155 mmol) 相当）を 80 分かけて滴下した。滴下後、9℃ から室温に昇温させながら、一晩撹拌した。

得られた反応混合物に、35%塩酸40.2g、水401g（10.00 v/w）及び酢酸エチル180g（5.00 v/w）を加え、10℃にて50分間攪拌した。10w/w%炭酸カリウム水溶液200gを加え、18℃にて更に5分攪拌し、有機層を分取した。得られた有機層を10%食塩水200gで洗浄し、不溶物を濾過して酢酸エチル20mLで洗浄した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を常法で精製し、標題化合物52.65g（収率82%、純度99.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.32 (m, 2H)、0.63 (m, 2H)、1.20 (m, 1H)、3.31 (s, 3H)、3.76 (d, 2H)、6.57 (t, 1H)、6.90 (dd, 1H)、6.94 (d, 1H)、7.08 (d, 1H)、8.48 (s, 2H)。

[0049] 特許文献3に記載のロフルミラストの合成方法を参考にして、化合物(1)を製造した。具体的な方法を比較合成例1及び2として示す。

[0050] 比較合成例1：3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンゾイルクロリドの調製

窒素気流下、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸3.5g（13.6mmol）のトルエン20mL溶液に、DMF36.8 μ Lを加えた後、塩化チオニル2.42g（20.3mmol）を滴下した。滴下後、反応混合物を75℃に加熱し、2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。得られた残渣にDMF8mLを加えて、次の反応に供した。

[0051] 比較合成例2：N-(3,5-ジクロロピリド-4-イル)-N-メチル-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミドの調製

窒素気流下、4-メチルアミノ-3,5-ジクロロピリジン5.27g（29.8mmol）をDMF（32.4mL）に溶解し、18~30℃で、カリウム*tert*-ブトキシド3.33g（29.8mmol）を徐々に加えた。得られた反応混合物に、23~30℃で、3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシベンゾイルクロリドのDMF溶液12.1g（

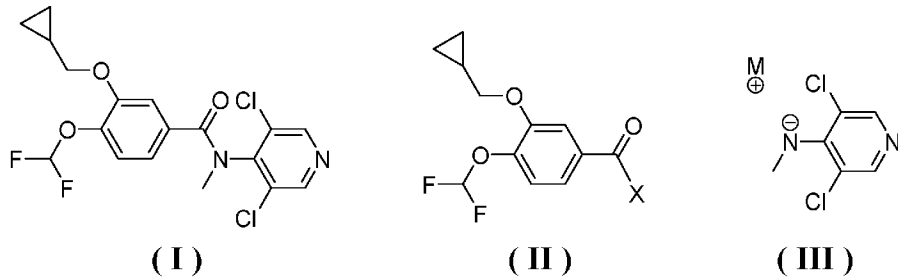
3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸 3.5 g、
13.6 mmol に相当) を 75 分間かけて滴下した。滴下後、反応混合物
を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、水 17.5 mL を滴下し、濃塩酸
を加えて pH 2 になるように調整した。室温で 2 日間放置後、析出した固体
を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を pH 10 の水酸化ナトリウム水溶
液 22.4 g に懸濁させ 30 分間攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗
浄後、減圧下乾燥して 3.54 g (収率 62%、純度 99.4%) の標題化
合物の粗結晶を得た。得られた粗結晶 3.00 g を含水イソプロピルアルコ
ールより再結晶して 2.14 g (回収率 71%、純度 99.8%) の標題化
合物を得た。

[0052] 本実施形態に係る化合物 (I) の製造方法によれば、特許文献 3 に記載の
ロフルミラストの製造方法に準じて化合物 (I) を製造した場合と比較して
、高収率 (収率 82%) かつ高純度 (純度 99.8%) で化合物 (I) を得
ることができるため、産業上有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) で表される化合物と式 (III) で表されるアルカリ金属塩とを反応させて式 (I) で表される化合物を得る工程を含む、式 (I) で表される化合物の製造方法。

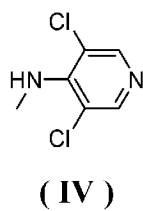
[化1]



[式中、Xがハロゲン原子又はC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を示し、Mがアルカリ金属イオンを示す。]

[請求項2] 式 (IV) で表される化合物と、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属アルコキシドとを反応させて式 (III) で表されるアルカリ金属塩を得ることを含む、請求項1に記載の方法。

[化2]



[請求項3] アルカリ金属がナトリウムである、請求項1又は2に記載の方法。

[請求項4] Xがハロゲン原子である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/023772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)n, A61P11/00(2006.01)n, A61P11/02(2006.01)n, A61P17/00(2006.01)n, A61P27/02(2006.01)n, A61P29/00(2006.01)n, A61P37/02(2006.01)n, A61P37/08(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213/75, A61K31/44, A61P11/00, A61P11/02, A61P17/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/08

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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.
Y	WO 2016/063906 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 28 April 2016 (28.04.2016), claims; paragraph [0035], example 3 & CN 106573889 A & KR 10-2017-0047224 A	1-4
Y	JP 2006-519818 A (Altana Pharma AG.), 31 August 2006 (31.08.2006), claims; paragraphs [0048] to [0060] & WO 2004/080967 A1 claims; pages 9 to 10 & US 2006/0004061 A1 & EP 1606261 A1 & KR 10-2005-0106392 A & CN 1701062 A	1-4

☒ 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
03 August 2017 (03.08.17)

Date of mailing of the international search report
15 August 2017 (15.08.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/023772

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103497150 A (SINOPHARM ZHIJUN (SUZHOU) PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 January 2014 (08.01.2014), claims; paragraphs [0024] to [0030], example 1 (Family: none)	1-4
Y	Xiang, Z-J. et al., Synthesis and polymorphic study of roflumilast N-oxide, Journal of China Pharmaceutical University, 2012, vol.43, no.6, p.492-496	1-4

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D213/75(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)n, A61P11/00(2006.01)n, A61P11/02(2006.01)n,
A61P17/00(2006.01)n, A61P27/02(2006.01)n, A61P29/00(2006.01)n, A61P37/02(2006.01)n,
A61P37/08(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（IPC））

Int.Cl. C07D213/75, A61K31/44, A61P11/00, A61P11/02, A61P17/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/08

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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
Y	WO 2016/063906 A1（久光製薬株式会社）2016.04.28, 請求の範囲、段落【0035】の実施例3 & CN 106573889 A & KR 10-2017-0047224 A	1-4

☑ 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

03.08.2017

国際調査報告の発送日

15.08.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

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）

齋藤 光介

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

5577

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
Y	JP 2006-519818 A (アルタナ ファルマ アクチエンゲゼルシャフト) 2006.08.31, 特許請求の範囲、段落【0048】－【0060】 & WO 2004/080967 A1; 請求の範囲、第9～10頁 & US 2006/0004061 A1 & EP 1606261 A1 & KR 10-2005-0106392 A & CN 1701062 A	1-4
Y	CN 103497150 A (SINOPHARM ZHIJUN (SUZHOU) PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2014.01.08, 請求の範囲、段落【0024】－【0030】の実施例1 (ファミリーなし)	1-4
Y	Xiang, Z-J. et al., Synthesis and polymorphic study of roflumilast N-oxide, Journal of China Pharmaceutical University, 2012, vol.43, no.6, p.492-496	1-4