

(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
2015年9月17日(17.09.2015)



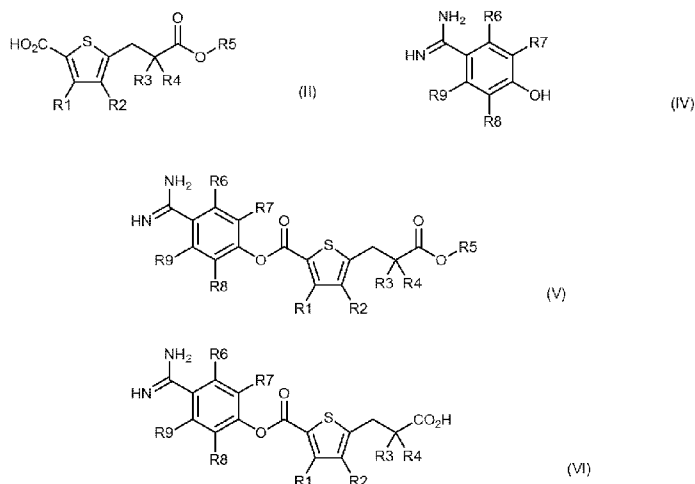
(10) 国際公開番号
WO 2015/137407 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 333/40 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057177
- (22) 国際出願日: 2015年3月11日(11.03.2015)
- (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 2014-048019 2014年3月11日(11.03.2014) JP
- (71) 出願人: 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.)
[JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目1番5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 山田 竜大 (YAMADA, Tatsuhiro); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 多々良 明訓 (TATARA, Akinori); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 高下 隆太 (TAKASHITA, Ryuta); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 小玉 りほ (KODAMA, Riho); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 大熊 一貴 (OOKUMA, Kazutaka); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, LT, LU, LV, MC,

[続葉有]

(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR HETEROARYLCARBOXYLIC ACID ESTER DERIVATIVE, PRODUCTION INTERMEDIATE THEREOF, AND CRYSTAL

(54) 発明の名称: ヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の製造方法、その製造中間体及び結晶



(57) Abstract: Provided are a production method for a compound (VI) that is useful as a therapeutic agent for diabetes, a production intermediate thereof, and a crystal. The production method for the compound (VI) or a salt thereof includes: a step (d) in which a compound (II) is reacted with an acid halogenation agent and converted to an acid halide; a step (e) in which the acid halide is reacted with a compound (IV) in the presence of a base, and a compound (V) or a salt thereof is crystallized from the reaction system; and a step (f) in which, after the compound (V) is subjected to a reductive deprotection reaction in the presence of a metal catalyst, a compound (VI) or a salt thereof is crystallized from the reaction system (in the formula, R5 represents an aralkyl group that may include a substituent group, an aralkyl oxymethyl group that may include a substituent group, or a heteroaryl alkyl group that may include a substituent group).

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2015/137407 A1

MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

糖尿病治療薬として有用な化合物(VI)の製造方法、その製造中間体、及び結晶の提供。(d)化合物(II)を酸ハロゲン化剤と反応させ、酸ハライドに変換する工程、(e)酸ハライドを塩基存在下、化合物(IV)と反応させ、反応系中から化合物(V)又はその塩を晶析する工程、(f)化合物(V)を金属触媒存在下、還元的脱保護反応を行った後、反応系中から化合物(VI)又はその塩を晶析する工程を含む、化合物(VI)又はその塩の製造方法(式中、R5は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表す)。

明 細 書

発明の名称：

ヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の製造方法、その製造中間体及び結晶

技術分野

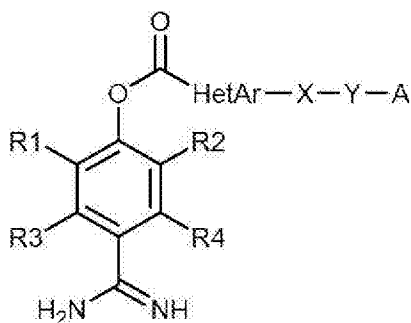
[0001] 本発明は、ヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の新規な製造法、その製造中間体及び結晶に関する。さらに詳しくは、本発明は、糖尿病治療薬又はその製造中間体としてのヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の効率的な製造法、及びそのような製造法に有用な製造中間体に関する。本発明はまた、糖尿病治療薬として有用なヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の結晶に関する。

背景技術

[0002] 現在、糖尿病治療薬として、インスリン分泌促進薬（スルホニルウレア剤）、ブドウ糖吸収阻害薬（ α -グルコシダーゼ阻害剤）、インスリン抵抗性改善薬（ビグアナイド剤、チアゾリジン誘導体）などが臨床で用いられている。しかし、いずれも低血糖、下痢、乳酸アシドーシス、浮腫などの副作用を伴うことや、効果が十分でないなどの課題を依然として有している。このような臨床ニーズを満たす、新たな糖尿病治療及び予防薬として、特許文献1や特許文献2では下記式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体が開示されており、その代表的化合物が糖尿病動物モデルにおいて優れた血糖上昇抑制効果を示すと報告されている。

[0003]

[化1]

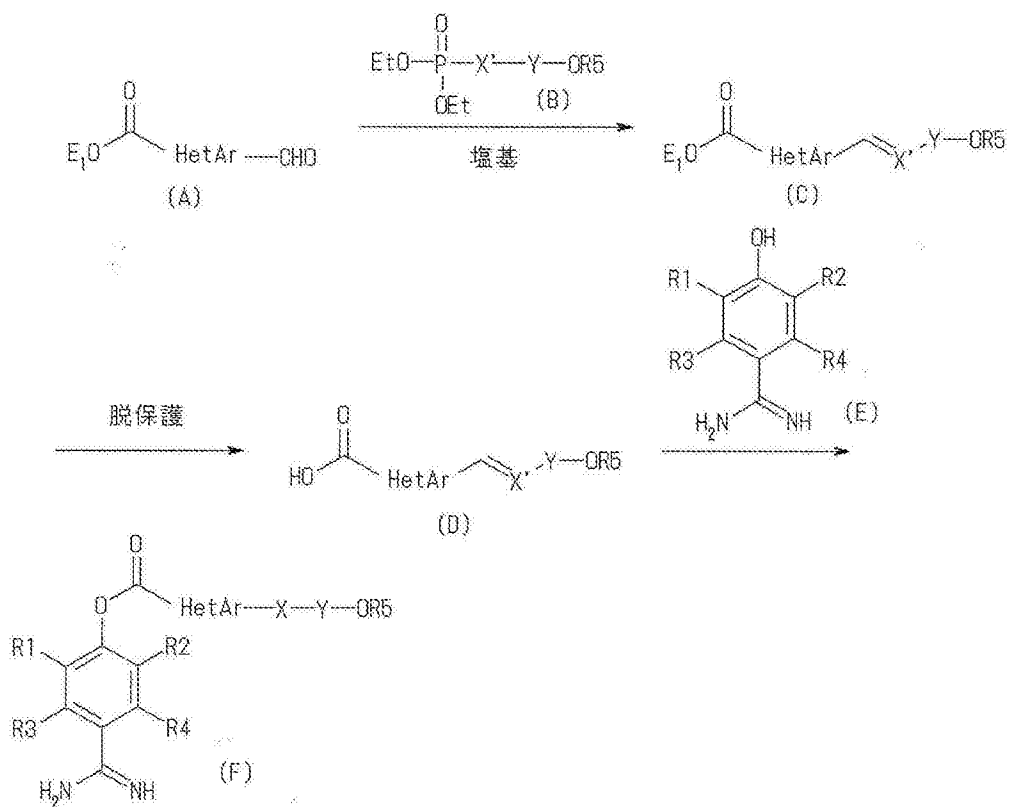


(I)

[0004] 特許文献1では、一般式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の一般的合成法として下記スキームに示す方法が示されている（式中の記号は、特許文献1を参照のこと。）。

[0005] 一般式(I)においてXが低級アルキレン基又は低級アルケニレン基であり、Aが-O-R5であり、R5が低級アルキル基であるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体(F)は次のようにして製造することができる。

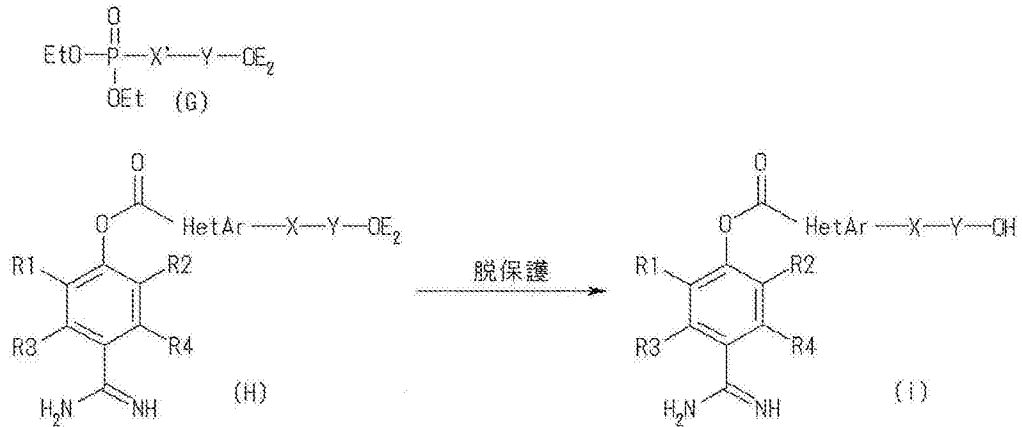
[0006] [化2]



- [0007] カルボン酸誘導体 (D) とアミノフェノール誘導体 (E) とをエステル化することで、目的とする X が低級アルケニレン基を示すヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体 (F) を製造することができ、また製造工程のいずれかの段階で、例えばメタノール、エタノール又は酢酸エチル等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、水素雰囲気下で、例えば 10%パラジウム/炭素のような触媒で処理する工程を行うことで X が低級アルキレン基を示すヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体 (F) を製造することができる。
- [0008] エステル化反応は公知の方法を適用することが可能であり、例えば (1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。
- [0009] (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中又は無溶媒で、例えば N, N-ジメチルホルムアミド等のような触媒の存在下又は非存在下で、例えば塩化チオニルや塩化オキサリル等と反応させて得られた酸塩化物を、例えばジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジンやトリエチルアミンのような塩基の存在下でアルコールと反応させることにより行われる。
- [0010] (2) 縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアルコールを例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジンやトリエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下で、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) 又は 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて反応させることにより行われる。
- [0011] 一般式(I)において A が -OR₅ であり、R₅ が水素原子であるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体 (i) は、ウィッティヒ試薬 (B) の代わりにウィッティヒ試薬 (G) (式中 E₂ はメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基又はベンジル基等の保護基を示す) を用いることで得られるエステル誘導体 (H) を、例えば水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸等の酸による加水分解又は水素雰

雰囲気下で例えば10%パラジウム／炭素等で処理する等の脱保護を行うことで製造することができる。

[0012] [化3]



[0013] 特許文献2においても、一般式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の一般的合成法として同様の記載がある。

[0014] しかしながら、特許文献1や特許文献2の実施例では、エステル誘導体(F)や(i)の単離操作にカラムクロマトグラフィーを用いており、またその収率も工業的プロセスとするには相応しいものではなかった。したがって、一般式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体は、有用な糖尿病治療薬として期待できるものの、従来の製造方法では経済性、生産性が悪く、工業的に効率良く製造し得る新しい方法が望まれていた。

先行技術文献

特許文献

[0015] 特許文献1：国際公開第2011/071048号

特許文献2：国際公開第2013/187533号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0016] 従来方法よりも収率、品質良く式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体を製造する工業的製法が望まれていた。

課題を解決するための手段

[0017] 上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、以下に示すヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体を製造する工業的製法、およびそれに用いられる新規な中間体を見出し、本発明を完成するに至った。

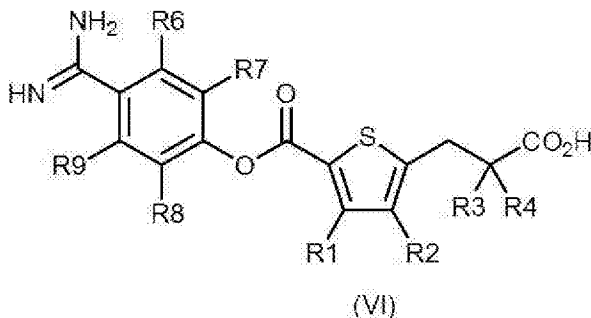
[0018] 即ち、本発明は、下記式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の工業化に適した製造法とその製造に有用な中間体を提供する。

[0019] また、特許文献2には、3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2,2-ジメチルプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩が記載されている。このトリフルオロ酢酸塩は、反応混合物から得た残渣を高速液体クロマトグラフィーに付して精製することによって製造される。本発明者らは、3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶を製造することに成功し、この結晶が保存安定性に優れていることを見出した。

[0020] 本発明は、以下に関する。

[1] 以下の工程(d)から(f)を含む、式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその塩の製造方法：

[0021] [化4]



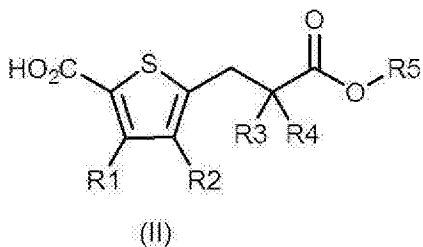
[0022] (式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は

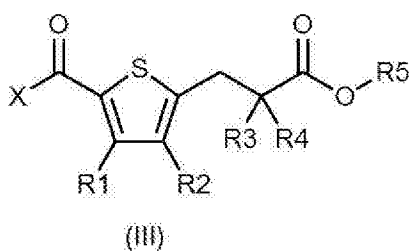
ハロゲン原子を表す。)

(d) 式(II)で表される化合物を酸ハロゲン化剤と反応させ、式(III)で表される酸ハライドに変換する工程

[0023] [化5]



[0024] [化6]



[0025] (式中、R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表し、

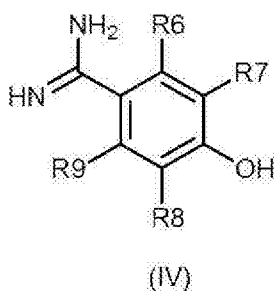
Xは、ハロゲン原子を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

(e) 式(III)で表される酸ハライドを塩基存在下、式(IV)で表される化合物と反応させ、

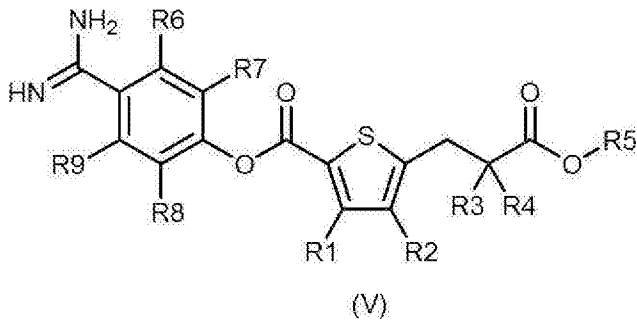
反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[0026] [化7]



[0027]

[化8]

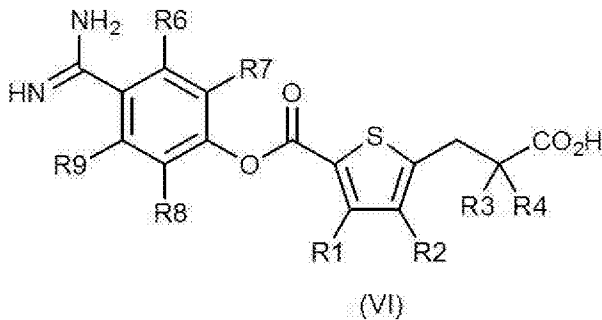


[0028] (式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

(f) 式(V)で表される化合物を金属触媒存在下、還元的脱保護反応を行った後、反応系中から式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[2] 以下の工程(g)から(i)を含む、式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその塩の製造方法：

[0029] [化9]



[0030] (式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

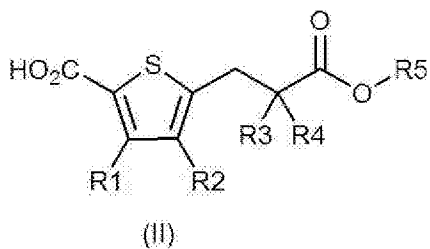
R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

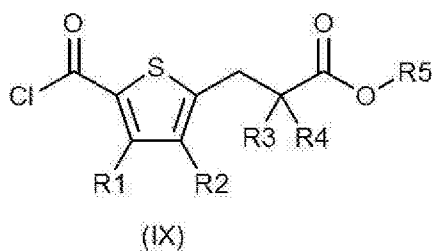
(g) 式(II)で表される化合物を塩化チオニル又は塩化オキサリルと反応させ

、式(IX)で表される酸クロライドに変換する工程

[0031] [化10]



[0032] [化11]

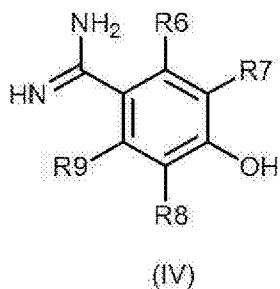


[0033] (式中、R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

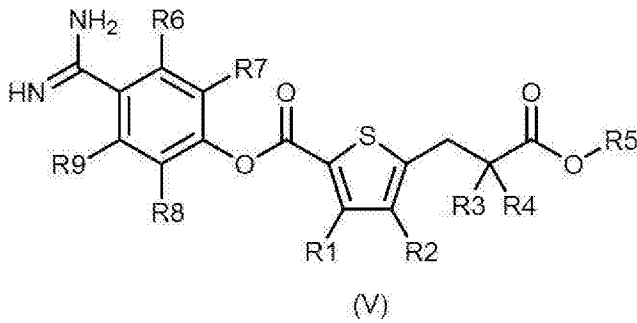
(h) 式(IX)で表される酸クロライドを有機塩基存在下、式(IV)で表される化合物と反応させ、反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[0034] [化12]



[0035]

[化13]



[0036] (式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

(i) 式(V)で表される化合物をパラジウム触媒存在下、加水素分解し、反応系中から式(VI)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[3] R₅が、置換基を有してもよいアルキル基を表す、
前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

[4] R₁及びR₂が、水素原子を表し、
R₅が、置換基を有してもよいアルキル基を表す、
前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

[5] R₃及びR₄が、メチル基を表し、
R₅が、置換基を有してもよいアルキル基を表す、
前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

[6] R₁及びR₂が、水素原子を表し、
R₃及びR₄が、メチル基を表し、
R₅が、置換基を有してもよいアルキル基を表す、
前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

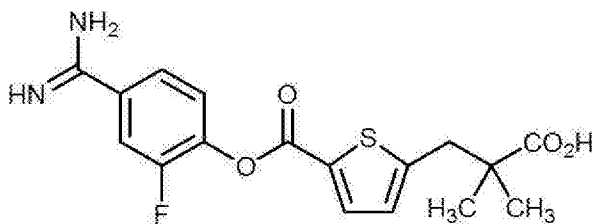
[7] R₁及びR₂が、水素原子を表し、
R₃及びR₄が、メチル基を表し、
R₅が、ベンジル基を表し、
R₈が、フッ素原子を表し、

R₆、R₇及びR₉が、水素原子を表す、

前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

[0037] [8] 以下の工程(j)から(l)を含む、式(X)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその塩の製造方法：

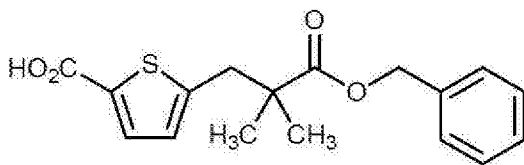
[0038] [化14]



(X)

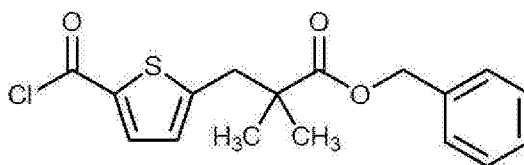
[0039] (j) 式(VII)で表される化合物を塩化チオニルと反応させ、式(XI)で表される酸クロライドに変換する工程、

[0040] [化15]



(VII)

[0041] [化16]

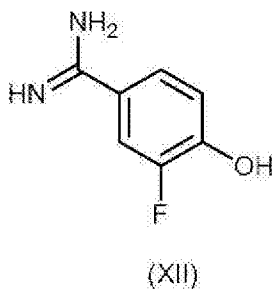


(XI)

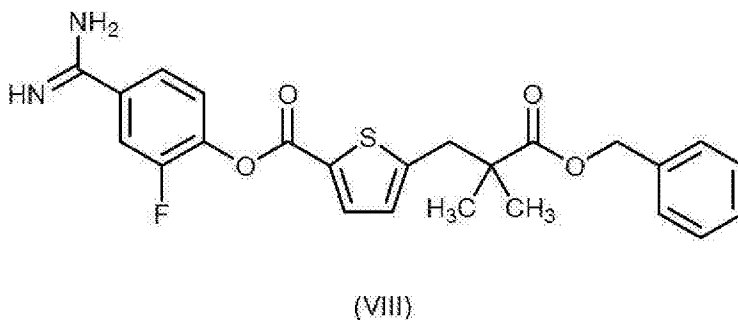
[0042] (k) 式(XI)で表される酸クロライドをピリジン存在下、式(XII)で表される化合物と反応させ、反応系中から式(VIII)で表される化合物又はその塩を晶析する工程、

[0043]

[化17]



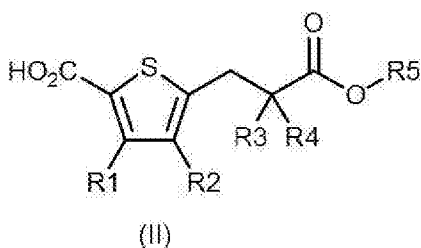
[0044] [化18]



[0045] (I) 式(VIII)で表される化合物を水酸化パラジウム触媒存在下、加水素分解し、反応系中から式(X)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[9] 下記式(II)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0046] [化19]



[0047] (式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、
R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、
R5は、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキ

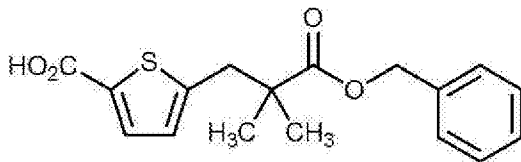
ルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表す。)

[10] 式(II)中、R1及びR2が、水素原子を表し、R3及びR4が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4が、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、前記[9]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[11] 式(II)中、R3及びR4が、メチル基を表す、前記[9]又は[10]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[12] 下記式(VII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

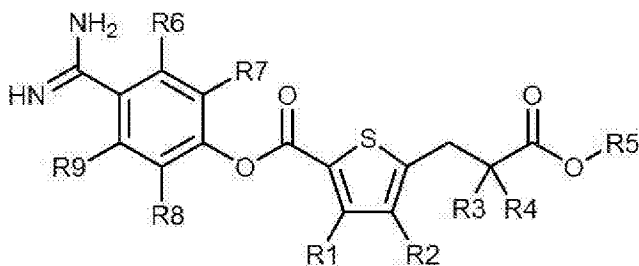
[0048] [化20]



(VII)

[0049] [13] 下記式(V)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0050] [化21]



(V)

[0051] (式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合

を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

R5は、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基を表し、

R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

[14] 式(V)中、R1及びR2が、水素原子を表し、

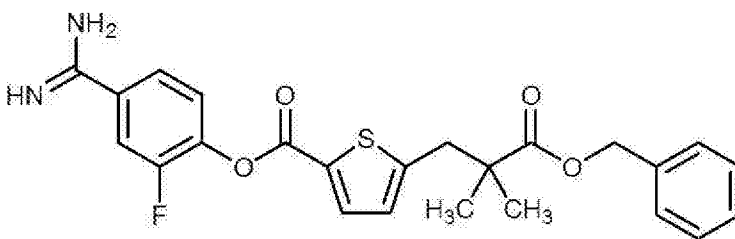
R3及びR4が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4が、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、

前記[13]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[15] 式(V)中、R3及びR4が、メチル基を表す、

前記[13]又は[14]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[16] 下記式(VIII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩



(VIII)

[0053] [17] 粉末X線回折パターン図のピークに少なくとも19.6°、23.1°、24.0°及び24.2°(2θ)を含むことを特徴とする3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶。

発明の効果

[0054] 本発明はヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の大量合成に適した製造方法および新規な中間体を提供する。本発明の製造方法においては、R5が置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基である式(II)の化合物を使用することにより、式(V)の化合物及び式(VI)の化合物を反応系中から晶析することが可能であり、ろ過分離により生成物を簡便に単離精製することができる。本発明の製造方法を用いることにより、収率よく高純度で目的化合物であるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を製造することができる。

[0055] 本発明の3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶は、液体クロマトグラフィーによる精製の代わりに、結晶化により精製することができる。また、本発明の結晶は、保存安定性に優れた性質を有するため、医薬品原薬の結晶形として有用である。

図面の簡単な説明

[0056] [図1]実施例3の方法で得られた本発明の結晶の粉末X線回折パターンを示す。

発明を実施するための形態

[0057] 本明細書において、「置換基を有してもよい」とは、「置換または無置換である」ことを意味する。特に断りのない限り置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではない。置換基の数は、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個である。2個以上の置換基で置換されている場合、それらの置換基は同一であっても異なっても良い。置換基としては、例えば、オキソ基、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及びスルファモイル基等が挙げられる。

- [0058] 「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキル基を示す。例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基及びシクロペンチル基等が挙げられる。
- [0059] 「アリール基」とは、炭素数6～14の単環～三環性のアリール基を意味し、具体的には、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基等が挙げられる。
- [0060] 「アラルキル基」とは、前述の低級アルキル基にアリール基が置換したものであって、低級アルキル基とアリール基は一緒になって環を形成してもよく、具体的には、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、ビフェニルメチル基、ナフチルメチル基等が挙げられ、また、環を形成する場合としては、ベンゾシクロブテニル基、インダニル基等が挙げられる。
- [0061] 「アラルキル基」は、好ましくは、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、フェニル- C_{1-6} アルキル基であり、更に好ましくは、ベンジル基である。
- [0062] 「ヘテロアリール基」とは、環原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～14員の単環～3環式ヘテロ環基を示す。なお、環原子である任意の炭素原子がオキソ基で置換されていてもよく、硫黄原子または窒素原子が酸化されオキシドを形成してもよい。また、ベンゼン環と縮環していてもよい。例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジア

ゾリル基、トリアゾイル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズオキサゾリル基 (=ベンズオキサゾリル基)、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基 (=ベンズイミダゾリル基)、インダゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾフラザニル基、ベンゾチアジアゾリル基、プリニル基、キノリニル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、プテリジニル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾイミダゾリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチエニル基、カルバゾリル基、アクリジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピロリニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、キヌクリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ジオキサラニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、アザインドリル基等が挙げられ、好ましくは、ピリジル基、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びチアゾリジニル基等が挙げられる。

[0063] 「ヘテロアリーラルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述のヘテロアリール基が置換したもので、例えばピコリル基（ピリジルメチル基）が挙げられる。

[0064] 「アラルキルオキシメチル基」とは、前述の「アラルキル基」の低級アルキル基部分に酸素原子が結合し、更に酸素原子にメチレン基が結合した基を示す。例えばベンジルオキシメチル基が挙げられる。

[0065] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子等が挙げられる。

[0066] 「C₃₋₈シクロアルカン環」とは、炭素数3～8のシクロアルカン環を示す

。例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環が挙げられる。

[0067] 「低級アシル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキル基またはアルケニル基を有するアシル基を示す。例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、シクロプロパノイル基、シクロブタノイル基、シクロペンタノイル基及びシクロヘキサノイル基等が挙げられる。

[0068] 「低級アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖または環状のアルキル基を有するアルコキシ基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

[0069] 「低級アルキルチオ基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状または環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を示す。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基及びシクロブチルチオ基等が挙げられる。

[0070] 「低級アシルオキシ基」とは、前述の「低級アシル基」のカルボニル部分の炭素に酸素原子が結合した基を示す。例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基及びイソクロトノイルオキシ基等が挙げられる。

[0071] 「低級アシルアミノ基」とは、前述の「低級アシル基」のカルボニル部分

の炭素に窒素原子が結合した基を示す。例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基、アクリロイルアミノ基、メタクリロイルアミノ基、クロトノイルアミノ基及びイソクロトノイルアミノ基等が挙げられる。

[0072] 「低級アルコキシカルボニル基」とは、前述の「低級アルコキシル基」を有するカルボニル基を示す。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基及び*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0073] 「低級アルキルカルバモイル基」とは、「低級アルキルアミノ基」または「環状アミノ基」の窒素原子とカルボニル基の炭素原子が結合した基を示す。例えば、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N,N*-ジメチルカルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、1-ピペリジニルカルボニル基及び4-モルホリニルカルボニル基等が挙げられる。

[0074] 「低級アルキルアミノ基」とは、前述の「低級アルキル基」で一置換もしくは二置換されたアミノ基を示す。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びエチルメチルアミノ基等が挙げられる。

[0075] 「環状アミノ基」とは、炭素数2~7の飽和又は不飽和の環状アミノ基を示し、当該環内にさらに1つ又はそれ以上の酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい。例えば、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基及び4-モルホリニル基等が挙げられる。

[0076] 「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前述の「低級アルキル基」が硫黄原子に結合したスルホニル基に窒素原子が結合した基を示す。例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、*n*-ブチルスルホニルアミ

ノ基及びイソブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0077] 前記式において、好ましい態様は以下のとおりである。

R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表す。好ましくは、R1及びR2は、水素原子を表す。

R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか（ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く）、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成する。好ましくは、R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか（ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く）、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する。更に好ましくは、R3及びR4は、メチル基を表す。

R5は、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基を表す。好ましくは、R5はベンジル基又はベンジルオキシメチル基を表す。更に好ましくは、R5はベンジル基を表す。

R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。好ましくは、R8はフッ素原子を表し、R6、R7及びR9は水素原子を表す。

Xは、ハロゲン原子を表す。好ましくは、Xは塩素原子を表す。

[0078] 本発明の化合物が塩の形態を成し得る場合、医薬的に許容しうる塩が好ましい。このような医薬的に許容しうる塩としては、例えば、カルボキシル基等の酸性基を有する化合物に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸と

の塩を挙げることができる。塩基性基を有する化合物に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等の有機サルホン酸との塩を挙げることができる。

[0079] 本発明で用いられる塩としては、上記の医薬的に許容しうる塩に挙げたもののほかに、化学的に許容しうる塩が挙げられ、化学的に許容しうる酸との塩と化学的に許容しうる塩基との塩が含まれる。

[0080] 本発明に用いられる化学的に許容しうる酸との塩としては、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸、等）、有機カルボン酸（例えば、炭酸、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、タンニン酸、酪酸、デカン酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等）、有機サルホン酸（例えば、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸等）との塩などが挙げられる。

[0081] 化学的に許容しうる塩基との塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、バリウム塩等）、金属塩（例えば、マグネシウム塩、アルミニウム塩等）などが挙げられる。

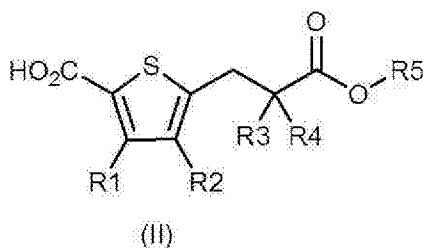
[0082] 本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。アルコール付加物としては、メタノール溶媒和物、エタノール溶媒和物、イソプロピルアルコール溶媒和物などが挙げられる。

[0083] 一般式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の製造方法を以下に示す。

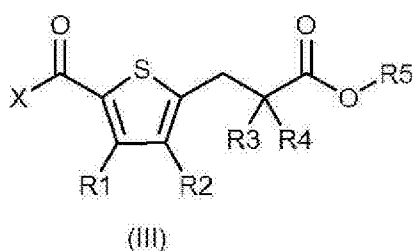
[0084] 本発明は、式(VI)で示される化合物又はその塩を製造する方法であって、以下の工程(a)から(c)を含むことを特徴とする製造方法である。

[0085] (a) 式(II)で表される化合物を酸ハロゲン化剤と反応させ、式(III)で表される酸ハライドに変換する工程

[0086] [化23]

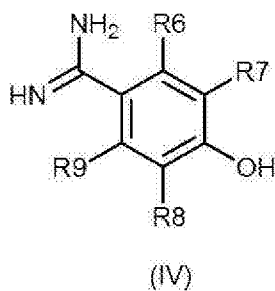


[0087] [化24]

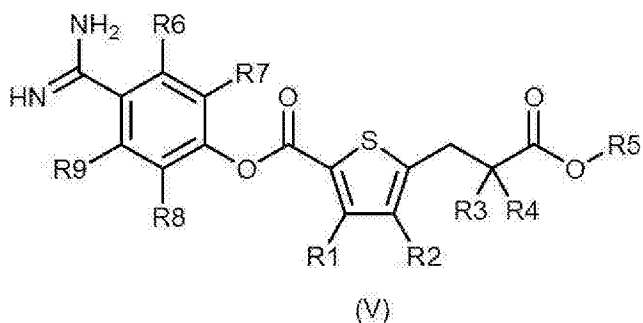


[0088] (b) 式(III)で表される化合物を、式(IV)で表される化合物と反応させ、式(V)で表される化合物又はその塩へ変換する工程

[0089] [化25]



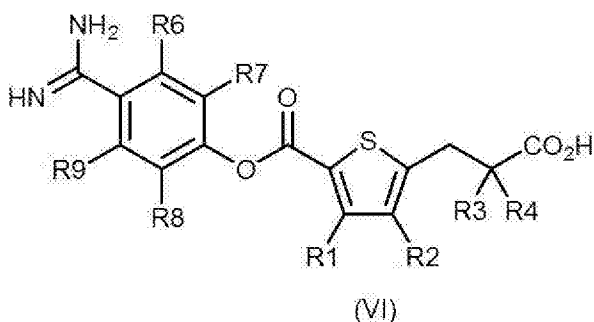
[0090] [化26]



[0091] (c) 式(V)で表される化合物を金属触媒存在下、還元的脱保護反応により、式(VI)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体又はその塩へと変

換する工程

[0092] [化27]



[0093] 以下、好ましい実施形態について更に詳細に記載する。

工程(a)

酸ハロゲン化の反応溶媒としては、ジクロロメタン、N-メチルピロリドン、アセトニトリルなどが挙げられ、アセトニトリルが好ましい。

酸ハロゲン化剤としては、塩化チオニル又は塩化オキサリルが好ましい。

反応溶媒の使用量は特に制限されないが、式(II)の化合物 1 g に対して、約 3 ml から約 5 ml が好ましい。

酸ハロゲン化剤の使用量は、式(II)の化合物 1 モルに対して、通常、約 1 モルから約 1.5 モル、好ましくは約 1.3 モルである。

反応温度は 0℃ から 45℃ までの間であり、10℃ から 30℃ が好ましい。反応時間は、通常、約 3 から約 4 時間である。

[0094] 工程(b)

工程(a)で得られた酸ハライド(III)を、好ましくは塩基存在下、アミジノフェノール誘導体(IV)と反応させることで、式(V)で表されるジエステル誘導体が得られる。

原料及び試薬の投入順序については特に限定はしないが、式(III)の酸ハライドを、式(IV)のアミジノフェノール誘導体と塩基の混合液に投入する方が、操作性の観点から好ましい。

工程(a)で得られた酸ハライド(III)は単離することなく、工程(a)で得られた反応混合物を、式(IV)のアミジノフェノール誘導体と塩基の混合液に投入することが好ましい。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ルチジンなどの有機塩基が挙げられる。塩基としては、ピリジンが好ましい。塩基の使用量は、酸ハライド(III) 1 モルに対して、通常、約 2 モルから約 6 モル、好ましくは約 3 モルである。

アミジノフェノール誘導体(IV)の使用量は、酸ハライド(III) 1 モルに対して、通常、約 1 モルから約 1.5 モル、好ましくは約 1.1 モルである。

反応温度は -60°C から 30°C までの間であり、 -25°C から 0°C が好ましい。反応時間は、通常、約 1 時間である。

反応混合液に、トリフルオロ酢酸 (TFA) 水溶液を滴下することで、反応系中からジエステル誘導体(V)をTFA塩として結晶化 (晶析) することが可能であり、ろ過分離により単離精製することができる。TFAの使用量は、酸ハライド(III) 1 モルに対して、通常、約 2 モルから約 6 モル、好ましくは約 3 モルである。

滴下及び晶析の温度は 0°C から 20°C までの間であり、 10°C 以下が好ましい。晶析の時間は通常、約 1 時間である。

析出したジエステル誘導体(V)又はその塩は、ろ過分離により簡便に単離精製することができる。

[0095] 工程(c)

工程(b)で得られたジエステル誘導体(V)を、好ましくは金属触媒存在下、還元的脱保護反応 (加水素分解) を行うことで、式(VI)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を得られる。

金属触媒としては、パラジウム触媒 (例、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウム)、白金触媒 (例、白金炭素、酸化白金)、ロジウム触媒 (例、ロジウム炭素)、ルテニウム触媒 (例、ルテニウム炭素) などが挙げられる。金属触媒としては、パラジウム触媒が好ましく、水酸化パラジウム触媒 (例、水酸化パラジウム炭素) がより好ましい。

金属触媒の使用量は、ジエステル誘導体(V) 1 モルに対して、通常、約 0.2 モルから約 0.5 モル、好ましくは約 0.3 モルから約 0.35 モルであ

る。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコールと水の混合溶媒が挙げられ、イソプロピルアルコールと水の混合溶媒が好ましい。イソプロピルアルコールと水の比率は、好ましくは体積比で、イソプロピルアルコール：水＝１：１～６：１、更に好ましくは４：１である。反応溶媒の使用量は特に制限されないが、ジエステル誘導体(V) 1 g に対して、約 5 m l から約 2 0 m l が好ましく、約 9 m l から約 1 1 m l が特に好ましい。

反応温度は、室温から 7 0 °C までの間であり、1 5 °C から 3 5 °C が好ましい。

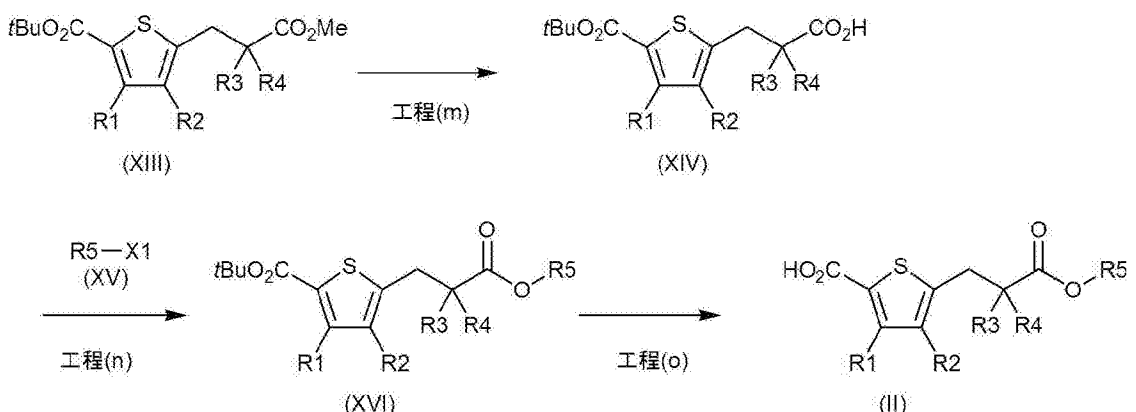
触媒をろ別し、得られたろ液を水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液で pH 調整することにより、反応系中からヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体(VI)又はその塩を結晶化（晶析）することが可能であり、ろ過分離により単離精製することができる。ろ液の pH は、6 から 9、好ましくは 7 から 7. 5 に調整する。

晶析の温度は 0 °C から 2 0 °C までの間であり、1 0 °C が好ましい。晶析の時間は通常、約 1 から約 1 6 時間である。

[0096] 「反応系」とは、反応を行った反応混合物、又は反応混合物から不溶物（例えば、触媒など）をろ別した反応液を意味する。

[0097] 式(II)で表される化合物は、式(XIII)で表される化合物から、次の方法で製造することができる。

[0098] [化28]



[0099] (式中、X1は、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表し、その他の記号は前記で定義したとおりである。)

[0100] 工程(m)

式(XIII)で表される化合物を、水酸化ナトリウム等の塩基による脱保護反応に付すことにより、式(XIV)で表される化合物を製造することができる。

塩基の使用量は、化合物(XIII) 1 モルに対して、通常、約 1 モルから約 2 モル、好ましくは約 1.6 モルである。

反応溶媒としては、イソプロピルアルコールと水の混合溶媒が好ましい。

反応温度は 10℃から 40℃までの間であり、25℃が好ましい。反応時間は、通常、約 16 時間である。

[0101] 工程(n)

式(XIV)で表される化合物を、炭酸カリウム等の塩基存在下、式(XV)で表される化合物と反応させることにより、式(XVI)で表される化合物を製造することができる。

化合物(XV)の使用量は、化合物(XIV) 1 モルに対して、通常、約 1 モルから約 2 モル、好ましくは約 1.1 モルである。

塩基の使用量は、化合物(XIV) 1 モルに対して、通常、約 1 モルから約 2 モル、好ましくは約 1.1 モルである。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

反応温度は 50℃から 70℃までの間であり、60℃が好ましい。反応時間は、通常、約 2 時間である。

[0102] 工程(o)

式(XVI)で表される化合物を、メタンスルホン酸等の酸による脱保護反応に付すことにより、式(II)で表される化合物を製造することができる。

酸の使用量は、化合物(XVI) 1 モルに対して、通常、約 1 モルから約 3 モル、好ましくは約 2 モルである。

反応溶媒としては、酢酸エチルが好ましい。

反応温度は 50℃から 70℃までの間であり、60℃が好ましい。反応時

間は、通常、約1時間である。

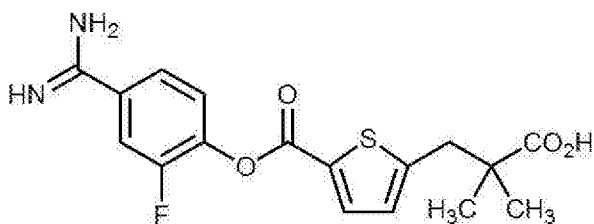
[0103] 式(XIII)で表される化合物は、W02013/187533に記載の方法により製造することができる。

[0104] 本発明の3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶は、粉末X線回折パターン図のピークに少なくとも19.6°、23.1°、24.0°及び24.2°(2θ)を含み、好ましくは、少なくとも15.6°、19.6°、23.1°、24.0°、24.2°、24.7°及び26.2°(2θ)を含む。

[0105] 本発明の結晶は、以下に記載する方法により製造することができる。

3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸は、下記式(X)で表される化合物(以下、化合物(X)ともいう)である。

[0106] [化29]



(X)

[0107] 本発明の結晶は、化合物(X)の塩酸塩を溶媒中で結晶化することにより製造することができる。

化合物(X)の遊離体又は化合物(X)の塩酸塩以外の塩を使用する場合は、塩酸塩に変換してから結晶化を行う。

[0108] 化合物(X)又はその塩は、本発明の式(VI)の化合物の製造方法に従って製造することができる。

化合物(X)又はその塩には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。アルコール付加物としては、メタノール溶媒和物、エタノール溶媒和物、イソプロピルアルコール溶媒和物などが挙げられる。

[0109] 化合物(X)の塩としては、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸、等）、有機カルボン酸（例えば、炭酸、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、タンニン酸、酪酸、デカン酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等）、有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等）との塩などが挙げられる。

[0110] 化合物(X)又は化合物(X)のアルコール付加物を、溶媒に溶解又は懸濁し、この溶液又は懸濁液を塩酸又は塩化水素の溶液と混合して、化合物(X)の塩酸塩に変換する。

溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコールと水の混合溶媒が挙げられ、イソプロピルアルコールと水の混合溶媒が好ましい。イソプロピルアルコールと水の比率は、好ましくは体積比で、イソプロピルアルコール：水＝1：1～1：10、更に好ましくは1：5～1：9である。溶媒の使用量は、化合物(X)又はその塩1gに対して、約4mlから約30mlが好ましく、約12mlから約21mlが特に好ましい。

塩酸又は塩化水素の使用量は、化合物(X)又はその塩1molに対して、通常、約1molから約10mol、好ましくは約1molから約6molである。

塩酸塩に変換する工程は、好ましくは、温度0℃～60℃で行う。

[0111] 本発明の結晶は、化合物(X)の塩酸塩を溶媒中で結晶化することにより製造することができる。

結晶化溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコールと、酢酸エチルや水などの溶媒との混合溶媒が挙げられ、メタノールと酢酸エチルとの混合溶媒が好ましい。メタノールと酢酸エチルとの比率は、好ましくは体積比で、メタノール：酢酸エチル＝1：0.1～1：5、更に好ましくは1：0.5～1：2である。結晶化溶媒の使用量は、化合物(X)の塩酸塩1gに対して、約5mlから約25mlが好ましく、約10mlから約20mlが特に好ましい。化合物(X)の塩酸塩を溶解させるた

めには、微量の水、メタノールを追加するのが好ましい。

上記の化合物(X)の塩酸塩が溶解した液の濃縮操作を行いながら、化合物(X)の塩酸塩の溶解度が低い溶媒を加えることで、かかる溶媒の比率を高め、化合物(X)の塩酸塩を結晶化することができる。かかる溶媒の好ましい例として酢酸エチルが挙げられる。かかる溶媒の使用量は、化合物(X)の塩酸塩1gに対して、約15mlから約35mlが好ましく、約20mlから約30mlが特に好ましい。

[0112] 得られた混合物の温度を室温、もしくは、0℃～室温以下に冷却することで、化合物(X)の塩酸塩を結晶化することができる。

以上によって析出した結晶を単離することにより、本発明の化合物(X)の塩酸塩の結晶を得ることができる。

なお、上記結晶化は、塩酸塩に変換する工程と同じ反応液中で行うこともできる。

実施例

[0113] 以下、実施例によって本発明の詳細を述べるが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0114] (分析条件)

以下の実施例における分析は、下記の測定装置を用いて、常法に従って行った。

(1) $^1\text{H-NMR}$

装置：AvanceIII 400, Burker社製

(2) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

カラム：ジーエルサイエンス製 InertSustaine 4.6mmI.D.×150mm, 3 μm

カラム温度：40℃

流速：1.0 mL/min (実施例1から3)、1.5 mL/min (実施例4から6)

検出法：UV 254 nm

サンプル注入量：10 μL

分析時間：30.0min (実施例1から3)、18.0min (実施例4から6)

溶離液組成 A: 0.1% TFA-水

B: 0.1% TFA-MeCN

グラジエント: Bconc.% 0-4min, 5%, 4-26min, 5→90%, 26-34min 90% (実施例1から3)

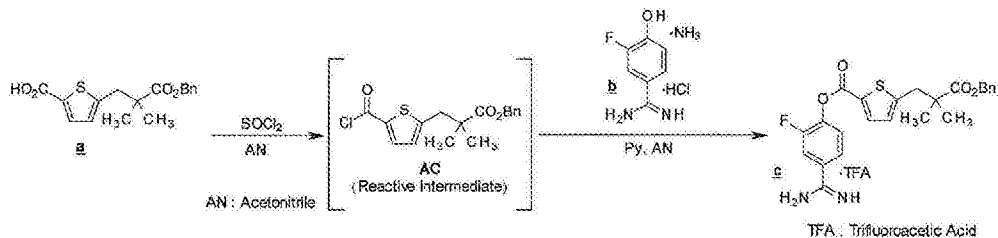
グラジエント: Bconc.% 0min, 20%, 0-13min, 20→90%, 13-15min 90% (実施例4から6)

なお、合成の各工程において、取得した目的物の含量値(%)はHPLCのエリア面積を標品のものと比較することによって得た。

[0115] (実施例1)

(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェニル) 5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート トリフルオロ酢酸塩の合成

[0116] [化30]



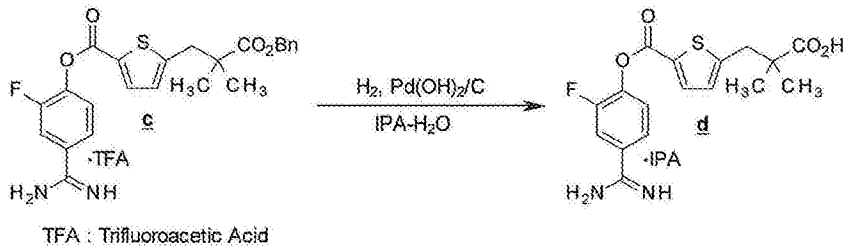
[0117] 5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 (35.0 g) のアセトニトリル (AN, 130 mL) 懸濁液に、攪拌下、20°C で塩化チオニル (10.4 mL, 1.3 eq) を滴下し、滴下終了後、ロートをAN (10.5 mL) で洗浄した。3時間半後、この反応液を、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミジンのアンモニア・塩化水素混合物 (25.1 g, 1.1eq) 及びピリジン (26.7 mL, 3.0 eq) のAN (94.5 mL) 懸濁液に、攪拌下、0°C以下で滴下し、滴下終了後、ロートをAN (10.5 mL) で洗浄した。1時間後、水 (245 mL) を0°C以下で滴下し、トリフルオロ酢酸 (TFA, 25.4 mL, 3.0 eq) -水 (123 mL) を10°C以下で滴下し、10°Cで一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、AN (112 mL) -水 (168 mL) で洗浄後、50°Cで減圧乾燥を行い、表題化合物 (59.4 g) を取得した (含量97.6wt%、収率96.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (6H, s), 3.20 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.32–7.40 (5H, m), 7.76–7.77 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.94–7.97 (1H, d, $J=1.6, 10.8\text{Hz}$), 9.45 (2H, bs), 9.53 (2H, bs).

[0118] (実施例2)

3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 イソプロピルアルコール溶媒和物の合成

[0119] [化31]



[0120] (4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェニル) 5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボキシラート トリフルオロ酢酸塩 (49.0 g) のイソプロピルアルコール (IPA, 353 mL) -ミリQ水 (88 mL) 懸濁液に、20%水酸化パラジウム/炭素 (約50%水湿潤品, 分割投入で計約0.35 eq) を加え、水素雰囲気下、25°Cで、HPLC Area% (原料/目的物) が1.0%以下になるまで攪拌した。活性炭をろ別し、IPA (78 mL) -水 (20 mL) で洗浄後、得られたろ液を冷却し、10°C以下で1M水酸化ナトリウム (約82 mL) を滴下し、液性をpH 7.4に調整して、10°Cで一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、IPA (78 mL) -水 (20 mL) で洗浄後、50°Cで減圧乾燥を行い、表題化合物 (34.5 g) を取得した (含量99.1wt%、収率93.3%)。

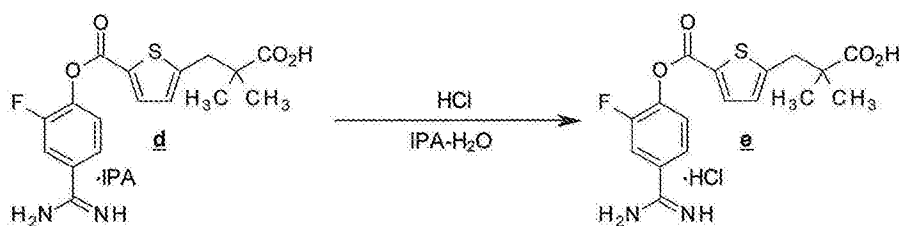
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TFA) δ 1.04 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.16 (6H, s), 3.14 (2H, s), 3.79 (1H, m), 4.35 (1H, bs), 7.09 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.70–7.98 (4H, m), 9.43 (2H, bs), 9.74 (2H, bs), 12.57 (1H, bs).

[0121] (実施例3)

3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル

]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の合成

[0122] [化32]



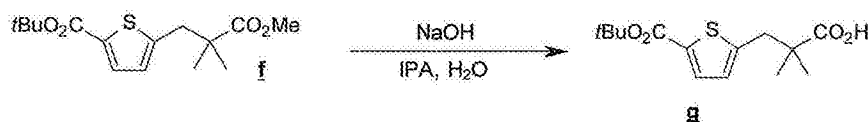
[0123] 3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 イソプロピルアルコール溶媒和物 (27.8 g) の水 (61 mL) -IPA (58 mL) 懸濁液に、攪拌下、20℃で6M塩酸 (12.0 mL, 1.1 eq) を滴下し、滴下終了後、ロートを水 (6.7 mL) で洗浄した。その後、45℃まで昇温して溶解させた。2時間後、水 (445 mL) を滴下、滴下終了後、16時間掛けて5℃まで冷却した。析出した結晶をろ取し、IPA (11 mL) -水 (100 mL) で洗浄後、50℃で減圧乾燥を行い、表題化合物 (25.1 g) を取得した (含量99.9wt%、収率95.5%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, s), 3.14 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=4.0Hz), 7.74-7.83 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, dd, J=2.0Hz, J=10.8Hz), 9.49 (2H, bs), 9.59 (2H, bs), 12.57 (1H, bs).

[0124] (実施例4)

3-(5-tert-ブトキシカルボニル-2-チエニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の合成

[0125] [化33]



[0126] tert-ブチル 5-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボキシラートのIPA溶液 (gross 54.2 g, net 16.0 g) に、水 (20.4 mL) 及び6M水酸化ナトリウム (11.6 mL) を滴下し、25℃で18時間攪拌した。この反応液に、15℃以下で6M塩酸 (11.6 mL) を滴下し、減圧濃縮した。酢酸エチル (80 mL) 及び水 (48 mL) を加え、分液操作を行った後、有機層を水

(48 mL) で洗浄した。得られた有機層をある程度濃縮し、種晶を添加後、ヘプタンで溶媒置換し、10°Cで一晩熟成した。得られた懸濁液をろ過し、ろ取した固体をヘプタン (32 mL) で洗浄した後、40°Cで減圧乾燥することにより、表題化合物の粗生成物 (13.6 g) を取得した (含量84.2wt%、収率75.1%)。

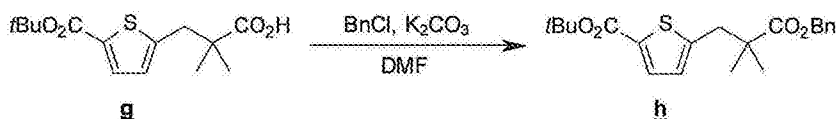
[0127] この粗生成物 (13.6 g) を40°CでIPA (29 mL) に溶解させた後、38°C以上で水 (17.5 mL) を加え、種晶を添加し、40°Cで1時間攪拌した。40°Cで更に水 (40 mL) を加え、3時間半攪拌した。この懸濁液を3時間掛けて10°Cに冷却し、一晩熟成した。得られた結晶をろ取し、水 (18 mL) で洗浄した後、60°Cで減圧乾燥することにより、表題化合物 (12.1 g) を取得した (含量96.9wt%、収率103%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.56 (9H, s), 3.08 (2H, d, J=0.8 Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=3.6 Hz).

[0128] (実施例5)

tert-ブチル 5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフエン-2-カルボキシラートの合成

[0129] [化34]



[0130] 実施例4で得られた3-(5-tert-ブトキシカルボニル-2-チエニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (11.8 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF, 23 mL) 及び炭酸カリウム (5.56 g) の懸濁液に、塩化ベンジル (5.10 mL) を滴下し、60°Cで2時間半攪拌した。この反応液をセライトろ過し、固形物を酢酸エチル (23 mL) で洗浄した後、ろ液に酢酸エチル (23 mL)、水 (58 mL) 及び塩化ナトリウム (2.88 g) を加え、分液操作を行った。有機層に酢酸エチル (12 mL) を加え、水 (35 mL) で洗浄後、水 (23 mL) で再び洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物 (47.7 g) を取得した (

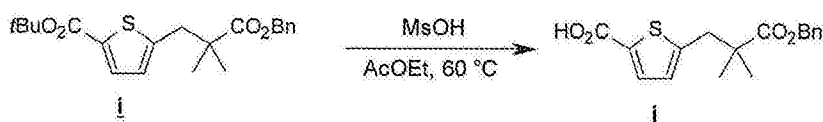
含量30.4

wt%、収率96.2%)。

[0131] (実施例6)

5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボン酸の合成

[0132] [化35]



[0133] 実施例5で得られたtert-ブチル 5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボキシレート (47.7 g) に室温で、メタンスルホン酸 (5.0 mL) を滴下し、60°Cで30分以上攪拌した。この反応液を一時減圧しながら、60°Cで1時間攪拌した後、酢酸エチル (58 mL) 及び水 (29 mL) を加え、分液操作を行った。得られた有機層を水 (29 mL) で2回洗浄し、減圧濃縮した (63 g)。種晶を添加した後、ヘプタンで溶媒置換し、10°Cで一晩熟成した。得られた結晶をろ取し、ヘプタン (21 mL) で洗浄した後、40°Cで減圧乾燥することにより、表題化合物 (12.0 g) を取得した (含量100 wt%、収率97.8%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (6H, s), 3.09 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=3.6Hz), 7.33-7.39 (5H, m), 7.53 (1H, d, J=3.6Hz), 12.94 (1H, s).

[0134] (実施例7)

実施例3の方法で得られた3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶について、粉末X線回折パターンを測定した。

粉末X線回折パターンの測定条件は下記のとおりである。

粉末X線回折装置 : X'Pert (パナリティカル社製)

Target : Cu 全自動モノクロメータ

Voltage : 40 kV

Current : 30 mA (安定性評価では、55 mAで実施)

Slit : 発散1/2 °

散乱 1/2 °

受光 0.15 mm

Scan Speed : 2° /min、2θ range : 3~40°

粉末X線回折パターン図を図1に示す。

[0135] (実施例8)

実施例3の方法で得られた3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶を40°C /75%RH条件下で6箇月間保存した。その結果、水分及び含量(脱水物換算)に経時的変化は認められず、40°C /75%RHで6箇月間安定であった。このため、本結晶形は、医薬品原薬の結晶形として有用である。

[0136] [表1]

測定項目	開始時	6箇月
水分 (%)	0.1	0.1
含量 (%) (脱水物換算)	99.5	99.5

[0137] なお、水分測定はカールフィッシャー法で行い、含量測定は液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したカラムを用いてHPLC法にて行った。

産業上の利用可能性

[0138] 本発明の製造方法を用いることにより、収率よく高純度で目的化合物であるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体を製造することができる。式(II)の化合物、式(VII)の化合物、式(V)の化合物及び式(VIII)の化合物は、ヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体(VI)を製造するための中間体として有用である。さらに、糖尿病治療薬として有用なヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の結晶は、保存安定性に優れた性質を有するため、医薬品原薬

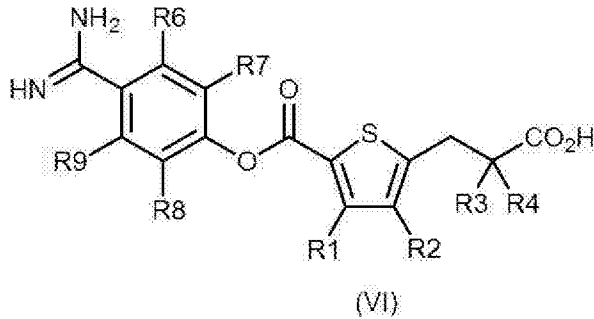
の結晶形として有用である。

[0139] 本出願は、日本で出願された特願2014-48019を基礎としており、その内容は参照により本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 以下の工程(d)から(f)を含む、式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその塩の製造方法：

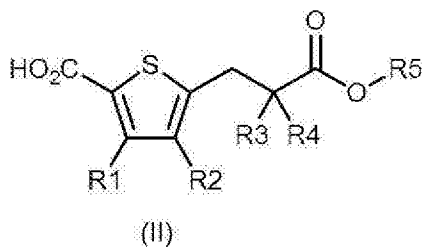
[化1]



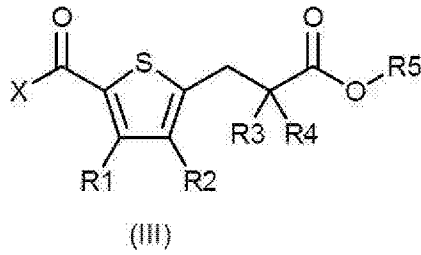
(式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

(d) 式(II)で表される化合物を酸ハロゲン化剤と反応させ、式(III)で表される酸ハライドに変換する工程

[化2]



[化3]



(式中、R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表し、

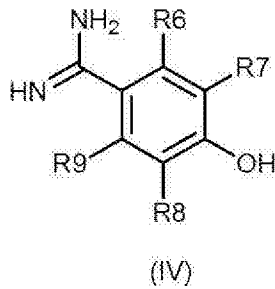
Xは、ハロゲン原子を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

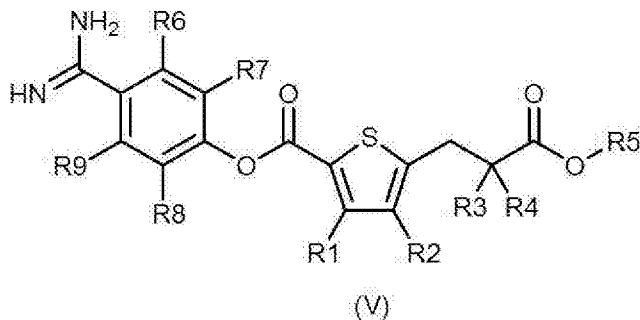
(e) 式(III)で表される酸ハライドを塩基存在下、式(IV)で表される化合物と反応させ、

反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[化4]



[化5]



(式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

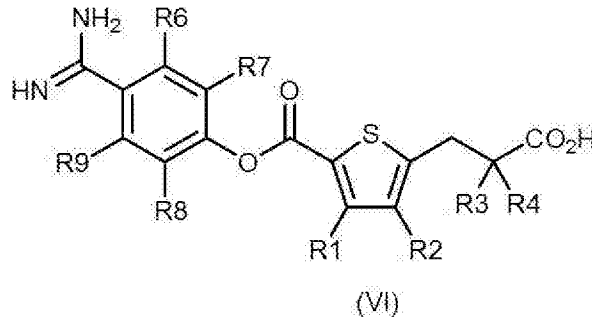
(f) 式(V)で表される化合物を金属触媒存在下、還元的脱保護反応を行った後、反応系中から式(VI)で表されるヘテロアリーラルカルボン酸

エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[請求項2]

以下の工程(g)から(i)を含む、式(VI)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその塩の製造方法：

[化6]



(式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

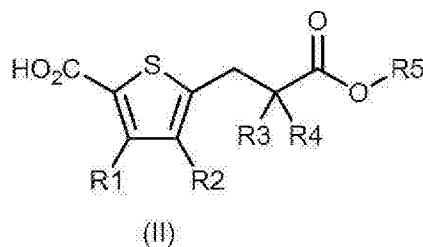
R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい

低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

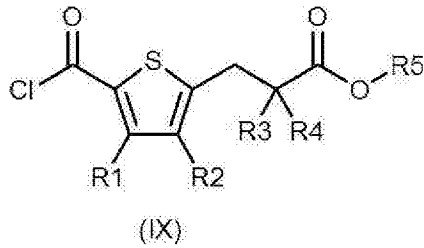
R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

(g) 式(II)で表される化合物を塩化チオニル又は塩化オキサリルと反応させ、式(IX)で表される酸クロライドに変換する工程

[化7]



[化8]

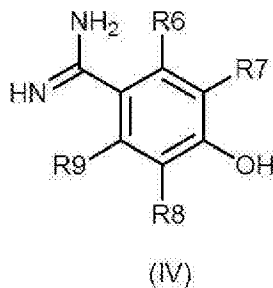


(式中、R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基を表し、

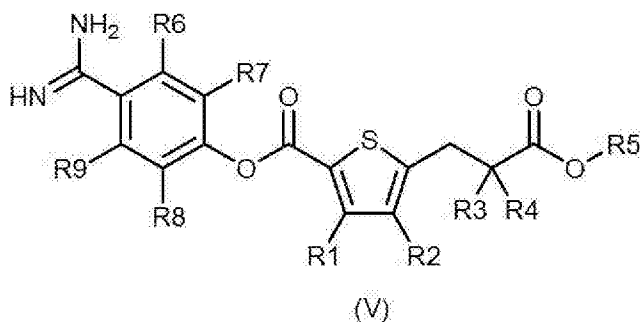
その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

(h) 式(IX)で表される酸クロライドを有機塩基存在下、式(IV)で表される化合物と反応させ、反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[化9]



[化10]



(式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

(i) 式(V)で表される化合物をパラジウム触媒存在下、加水素分解し、反応系中から式(VI)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[請求項3] R5が、置換基を有してもよいアラルキル基を表す、
請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

[請求項4] R1及びR2が、水素原子を表し、
R5が、置換基を有してもよいアラルキル基を表す、
請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

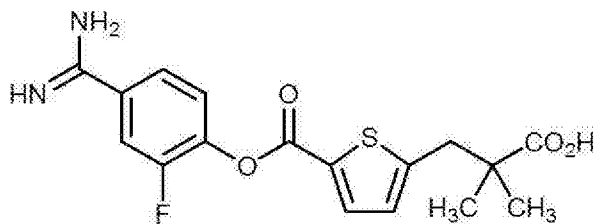
[請求項5] R3及びR4が、メチル基を表し、
R5が、置換基を有してもよいアラルキル基を表す、
請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

[請求項6] R1及びR2が、水素原子を表し、
R3及びR4が、メチル基を表し、
R5が、置換基を有してもよいアラルキル基を表す、
請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

[請求項7] R1及びR2が、水素原子を表し、
R3及びR4が、メチル基を表し、
R5が、ベンジル基を表し、
R8が、フッ素原子を表し、
R6、R7及びR9が、水素原子を表す、
請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

[請求項8] 以下の工程(j)から(l)を含む、式(X)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその塩の製造方法：

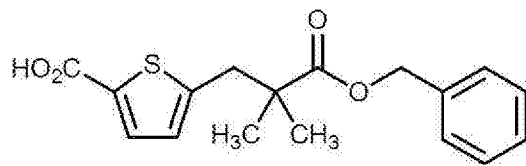
[化11]



(X)

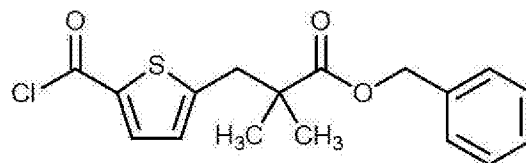
(j) 式(VII)で表される化合物を塩化チオニルと反応させ、式(XI)で表される酸クロライドに変換する工程、

[化12]



(VII)

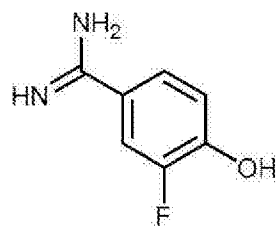
[化13]



(XI)

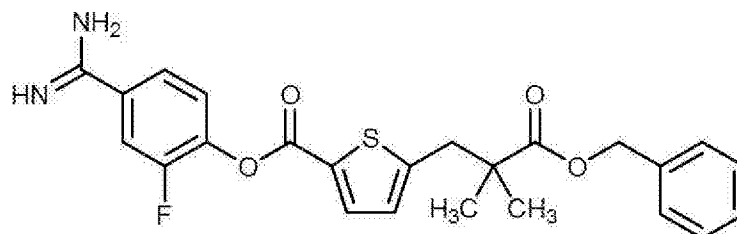
(k) 式(XI)で表される酸クロライドをピリジン存在下、式(XII)で表される化合物と反応させ、反応系中から式(VIII)で表される化合物又はその塩を晶析する工程、

[化14]



(XII)

[化15]



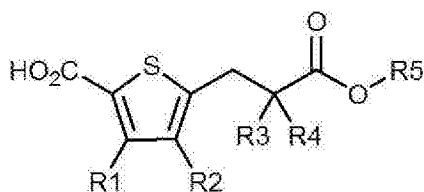
(VIII)

(l) 式(VIII)で表される化合物を水酸化パラジウム触媒存在下、加水素分解し、反応系中から式(X)で表されるヘテロアリアルカルボン酸

エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[請求項9] 下記式(II)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化16]



(II)

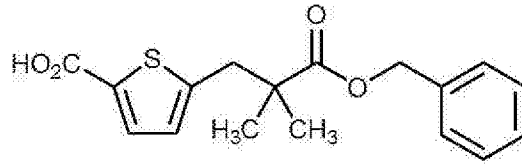
(式中、R₁及びR₂は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、R₃及びR₄は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R₃及びR₄がエチル基の場合を除く)、又はR₃及びR₄は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、R₅は、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーールアルキル基を表す。)

[請求項10] 式(II)中、R₁及びR₂が、水素原子を表し、R₃及びR₄が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか(ただし、R₃及びR₄がエチル基の場合を除く)、又はR₃及びR₄が、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、請求項9記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項11] 式(II)中、R₃及びR₄が、メチル基を表す、請求項9又は10記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項12] 下記式(VII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化17]

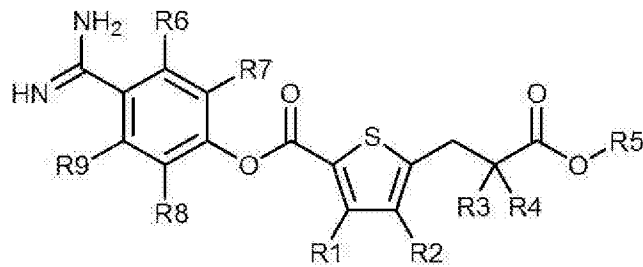


(VII)

[請求項13]

下記式(V)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化18]



(V)

(式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表し、

R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

[請求項14]

式(V)中、R1及びR2が、水素原子を表し、

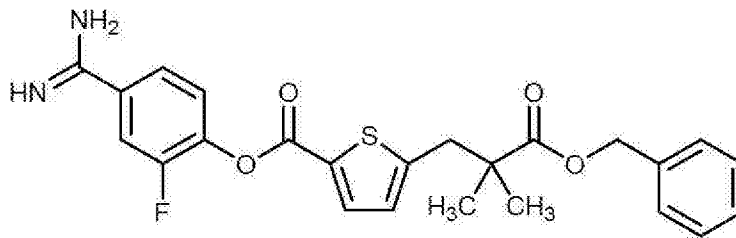
R3及びR4が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4が、それらが結合する炭素原子とともにシクロ

プロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、
請求項 1 3 記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項15] 式(V)中、R3及びR4が、メチル基を表す、
請求項 1 3 又は 1 4 記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項16] 下記式(VIII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

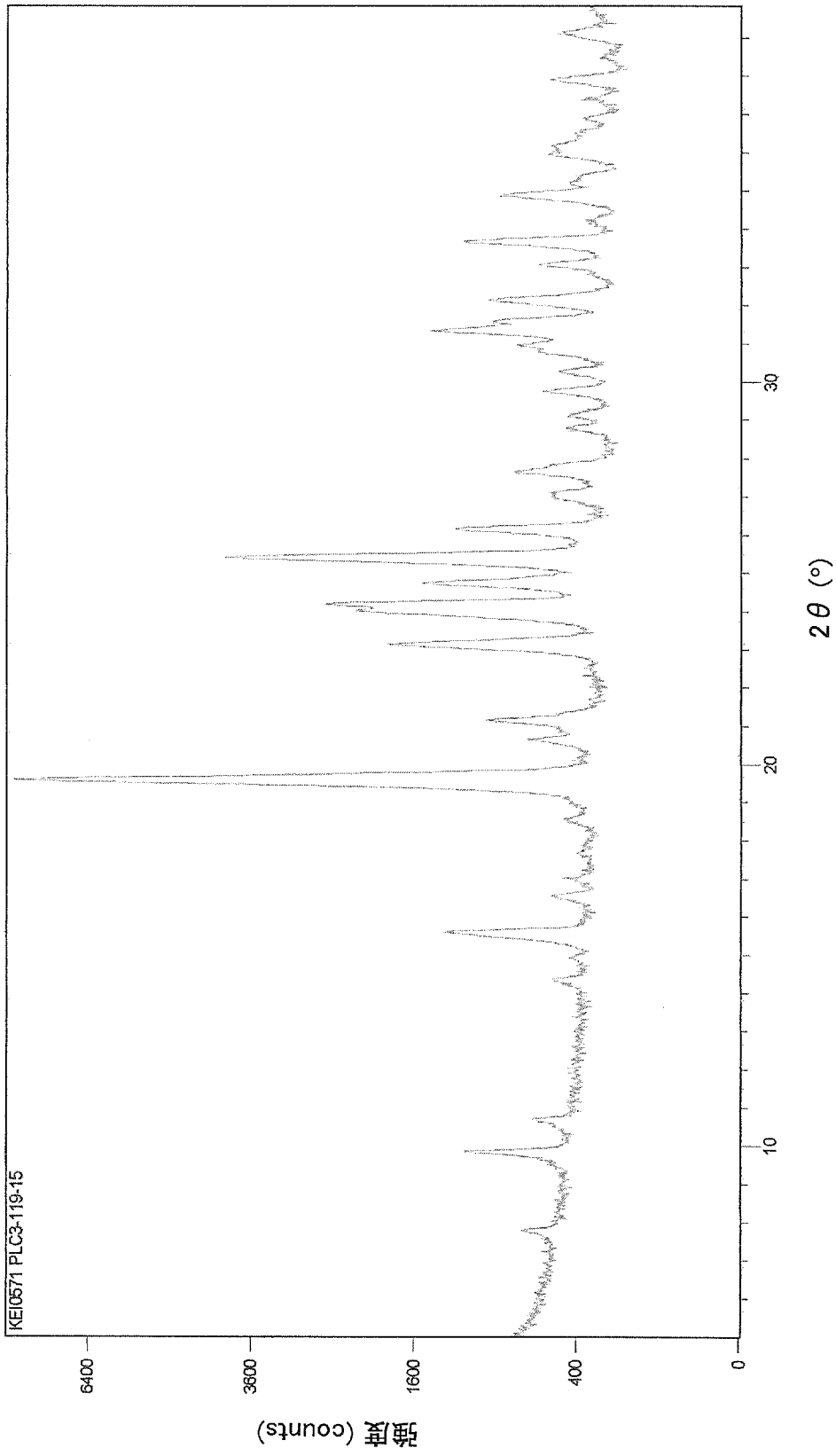
[化19]



(VIII)

[請求項17] 粉末X線回折パターン図のピークに少なくとも19.6°、23.1°、24.0°及び24.2°(2θ)を含むことを特徴とする3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶。

[1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D333/40(2006.01) i

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)

C07D333/40

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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.
X	WO 2013/187533 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 19 December 2013 (19.12.2013), page 64, schemes, productions of (H) from (F); page 66, schemes, productions of (I) from (H); example 5, steps 8 to 9; page 65, 128 to page 66, 15; table 1-2, no.18; table 1-10, no.87; table 2-4 & US 2013/0338132 A1 & AU 2013275197 A & CA 2876573 A	1-17

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
26 May 2015 (26.05.15)

Date of mailing of the international search report
09 June 2015 (09.06.15)

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/JP2015/057177

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/071048 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 16 June 2011 (16.06.2011), table 1-1, no.M-4; table 1-3, no.M-23; table 2-1, no.A-6; table 2-7, no.B-6; table 2-9, no.B-19 & EP 2511271 A1 & US 2012/0283222 A1 & CN 102822154 A & US 2014/0080790 A1 & JP 5482800 B & US 2015/0011511 A1	1-17
A	WO 2012/169579 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 13 December 2012 (13.12.2012), example 27, step 2; example 28, step 2; paragraph [0133] & US 2014/0094489 A1 & EP 2725016 A1	1-17
A	GREENE T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 1999, p.404-8, 415-9	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057177

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057177

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The invention of claims 1-16 relates to a method for producing a compound of formula (VI) or (X) or a compound of formula (II), (VII), (V) or (VIII).

The technical feature common to these compounds is an ester which is a 5-carboxy-2-thienyl-propanoic acid wherein the R5 moiety is an ester substituent (a compound of formula (II), (III), (V), (VII), (VIII), (IX) or (XI)).

Meanwhile, the invention of claim 17 relates to a crystal of 3-[5-(4-carbamimidoyl-2-fluorophenoxy)carbonyl-2-thienyl]-2,2-dimethyl propanoic acid hydrochloride, which is a free carboxylic acid that does not have the above-mentioned R5 moiety.

Consequently, the technical feature common to these inventions is a 5-carboxy-2-thienyl-propanoic acid structure that is not based on an ester substituent of propanoic acid.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents which are cited in this international search report.

In addition, there is no other same or corresponding special technical feature between the inventions of claims 1-16 and the invention of claim 17.

Consequently, the inventions of claims 1-17 are classified into the above-said two inventions which have different special technical features.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D333/40(2006.01)i		
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. C07D333/40		
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 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015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
X	WO 2013/187533 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 2013. 12. 19, p. 64 Scheme (F)から (H)の製造, p. 66 Scheme (H)から (I)の製造, Example 5 step 8-9, p. 65 128 ~p. 66 15, Table 1-2 No. 18, Table 1-10 No. 87, Table 2-4 & US 2013/0338132 A1 & AU 2013275197 A & CA 2876573 A	1-17
A	WO 2011/071048 A1 (味の素株式会社) 2011. 06. 16, 表 1-1 No. M-4, 表 1-3 No. M-23, 表 2-1 No. A-6, 表 2-7 No. B-6, 表 2-9 No. B-19 & EP 2511271 A1 & US 2012/0283222 A1 & CN 102822154 A & US 2014/0080790 A1 & JP 5482800 B & US 2015/0011511 A1	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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、一般的な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 26. 05. 2015	国際調査報告の発送日 09. 06. 2015	
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) 清水 紀子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4669

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2012/169579 A1 (味の素株式会社) 2012. 12. 13, 実施例 27 工程 2, 実施例 28 工程 2, [0133] & US 2014/0094489 A1 & EP 2725016 A1	1-17
A	GREENE T. W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 1999, p. 404-8, 415-9	1-17

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
別紙参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

< 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 >

請求項 1-16 に係る発明は、式(VI), (X)の化合物の製造方法や、式(II), (VII), (V), (VIII)の化合物に関するものである。それら化合物は、5-カルボキシ-2-チエニル-プロパン酸であって基 R5 をエステル置換基とするエステル(式(II), (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (XI)の化合物)を、共通する技術的特徴とする。

一方、請求項 17 に係る発明は、3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2, 2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の結晶に関するものであるが、当該化合物は遊離カルボン酸であり、上記の基 R5 を有しないものである。

そこで、両者に共通する技術的特徴は、プロパン酸のエステル置換基によらない5-カルボキシ-2-チエニル-プロパン酸構造となる。しかし、当該技術的特徴は、国際調査報告で引用した文献の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。

また、請求項 1-16 に係る発明と請求項 17 に係る発明との間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

よって、請求項 1-17 に係る発明は、特別な技術的特徴の異なる上記 2 の発明に区分される。