(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 8 月 27 日(27.08.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/125710 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/054001

(22) 国際出願日: 2015 年 2 月 13 日(13.02.2015)

(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 2014-028266 2014 年 2 月 18 日(18.02.2014) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 上田 剛(UEDA, Tsuyoshi); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 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, 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.

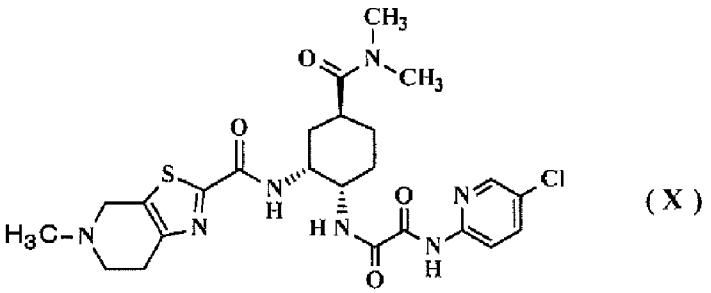
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, 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:

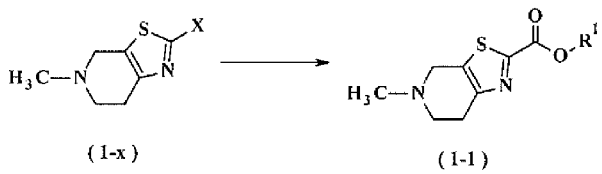
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING INHIBITOR OF ACTIVATED BLOOD COAGULATION FACTOR X (FXA)

(54) 発明の名称 : 活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）の阻害薬の製造方法



(X)



(1-x) (1-1)

(57) **Abstract**: The present invention addresses the problem of providing a novel method for producing a compound that can act as an FXa inhibitor, a salt of the compound or a hydrate of the compound or the salt. The solution for the problem is a method for producing a compound represented by formula (X) or the like, said method being characterized by employing a production method in which the above-mentioned compound or the like is produced with starting from a compound represented by formula (1-x) or the like through a compound represented by formula (1-1) or the like. [In the formulae, X represents a halogen atom or the like; and R^1 represents a phenyl group which may have a substituent.]

(57) 要約: ＦＸａ阻害薬である化合物、その塩又はそれらの水和物の新規製造方法を提供することが課題である。 解決手段は、下記の式（Ｘ）で表される化合物等の製造方法において、以下の式(1-x)で表される化合物等から式(1-1)で表される化合物等を経由する製造方法を用いることを特徴とする製造方法である。［式中、Ｘは、ハロゲン原子等を示し、R^1は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。］

WO 2015/125710 A1

明　細　書

発明の名称 ：

活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）の阻害薬の製造方法

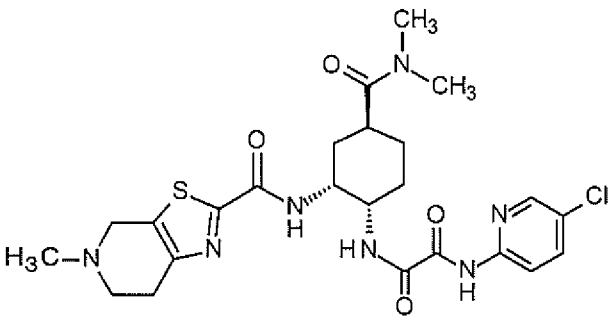
技術分野

[0001] 本発明は、活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害薬である化合物(X)、その薬理上許容される塩又はそれらの水和物の製造方法、及び、その製造の重要中間体であるチアゾール誘導体の新規な工業的製造方法に関する。

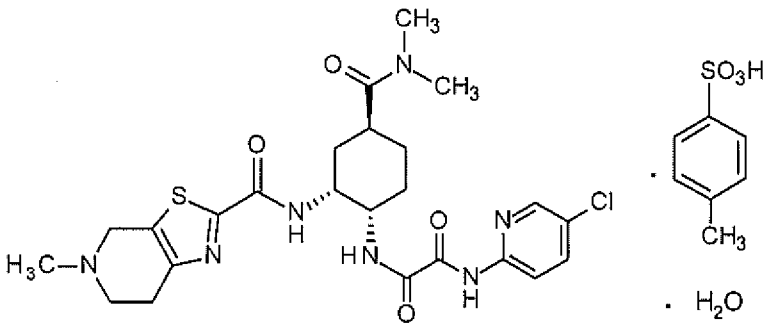
背景技術

[0002] 下記、化合物(X)、その薬理上許容される塩又はそれらの水和物、或いは、化合物(X-a)は、特許文献1-3に開示されているように、FXa阻害作用を示し、血栓性及び／又は塞栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物である。

[0003] [化1]



(X)

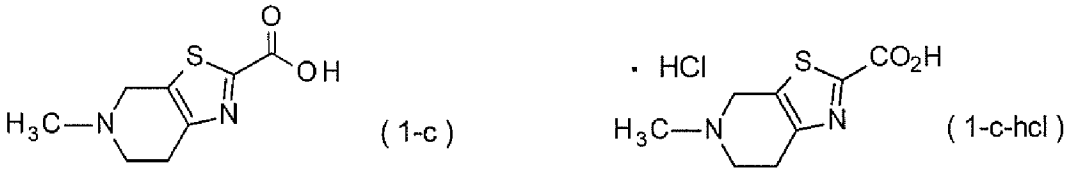


(X-a)

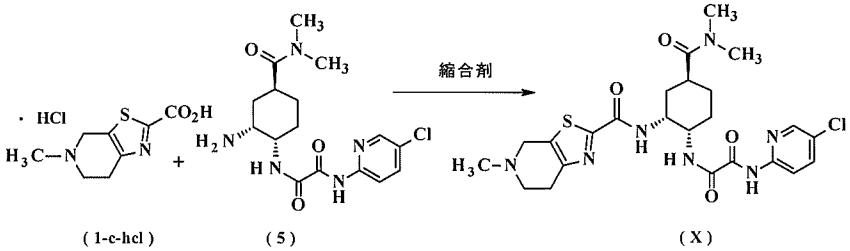
チアゾール-2-カルボン酸誘導体である、下記、化合物(1-c)、及びその塩

酸塩である、化合物(1-c-hcl)は、下記スキームに示すように、化合物(X)及び化合物(X-a)製造の重要中間体として知られている。

[0004] [化2]



[0005] [化3]



先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2004／058715号パンフレット

特許文献2：国際公開第2003／016302号パンフレット

特許文献3：国際公開第2003／000680号パンフレット

特許文献4：国際公開第2005／047296号パンフレット

特許文献5：国際公開第2007／032498号パンフレット

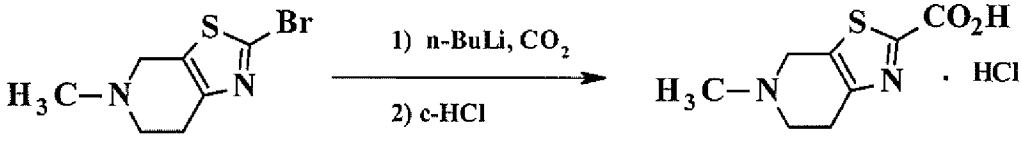
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] FXa阻害薬である化合物(X)及び化合物(X-a)の製造において、重要製造中間体である化合物(1-c-hcl)の製造においては、下記のスキームに示すように、化合物(1-br)から超低温の反応条件下で製造する必要がある。

[0008]

[化4]



(1-br) (1-c-hcl)

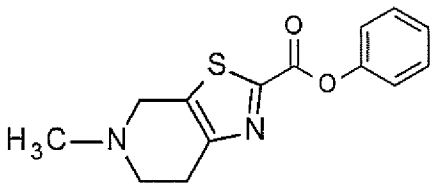
また、化合物(1-c-hcl)から化合物(X)及び化合物(X-a)の製造においては、上述のように、化合物(1-c-hcl)と化合物(5)のカップリングに際し、縮合剤が必要である。

したがって、化合物(X)の製造中間体である化合物(1-c-hcl)の製造において、超低温の反応条件を要しない方法、及び、化合物(X)及び化合物(X-a)の製造において、上述の縮合剤を要しない製造方法を提供することが課題である。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題の解決を目指して鋭意研究を行い、化合物(1-x)を、パラジウム触媒とホスフィン配位子を組合わせた反応触媒の存在下に、一酸化炭素若しくは一酸化炭素代用物を用いるカルボニル化反応により、高収率で活性型エステルである化合物(1-p1)等に誘導可能であることを見いだし、引き続いて化合物(1-p1)を、リン酸(三)アルカリ金属塩の存在下に化合物(5)と処理することにより、縮合剤を使用することなく、化合物(X)が製造可能であることを見いだして本発明を完成した。

[0010] [化5]



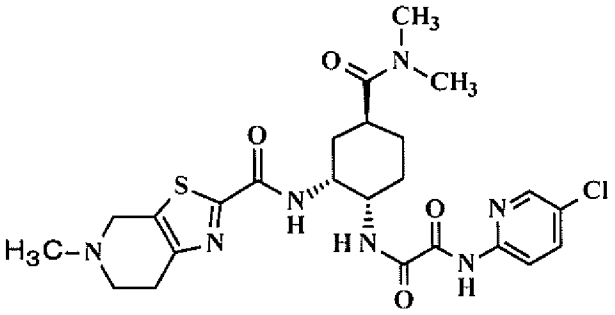
(1-p1)

すなわち、本発明は下記の［1］-［20］を提供するものである。

[0011] ［1］

化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって、

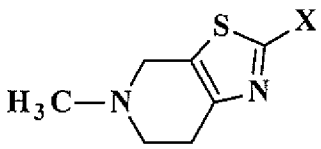
[化6]



(X)

下記、式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化7]



(1-x)

[式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。]

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-1)のいずれかの条件で混合することにより、

(B-1):

(i)一酸化炭素雰囲気下で、式(3-a)で表される化合物 R^1-OH (3-a)

[式中、R^1は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

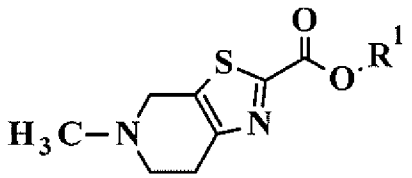
又は、

(ii)式(4-a)で表される化合物 $R^1-O-CHO$ (4-a)

[式中、R^1は上記と同義を示す。]

下記、式(1-1)で表される化合物又はその塩を製造し、

[化8]

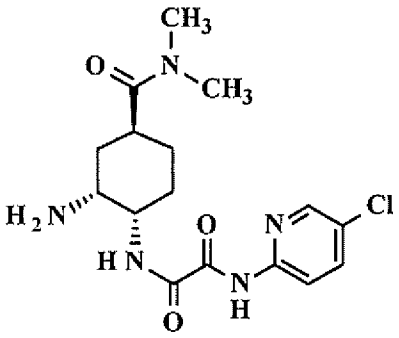


(1-1)

[式中、R^1は上記と同義を示す。]

次いで、式(1-1)で表される化合物を、リン酸(三)アルカリ金属塩又は炭酸アルカリ金属塩の存在下に、下記、式(5)で表される化合物又はその塩と混合することにより、

[化9]



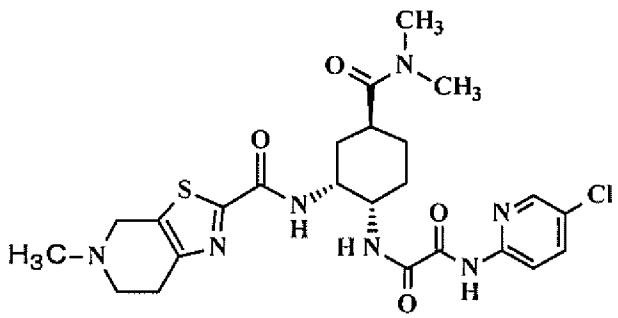
(5)

化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[0012] [2]

下記、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって、

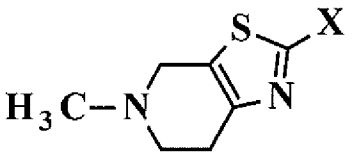
[化10]



(X)

下記、式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化11]



(1-x)

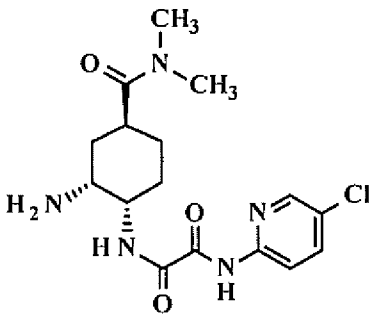
[式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。]

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、

一酸化炭素雰囲気下で、

下記、化合物(5)又はその塩

[化12]



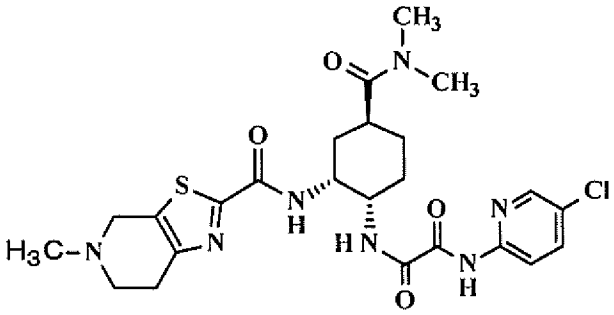
(5)

と混合することにより、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[0013] [3]

下記、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって；

[化13]

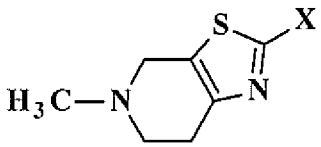


(X)

下記、式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

［式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。］

[化14]



(1-x)

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-2)のいずれかの条件で混合することにより、

(B-2)：

(i)一酸化炭素雰囲気下で、式(3-b)で表される化合物　R^3-OH　(3-b)

［式中、R^3は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。］

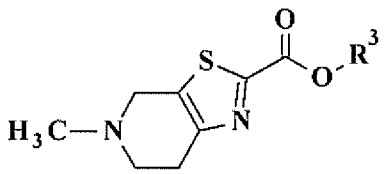
又は、

(ii)式(4-b)で表される化合物　$R^3-O-CHO$　(4-b)

［式中、R^3は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。］

下記、式(1-3)で表される化合物又はその塩を製造し、

[化15]

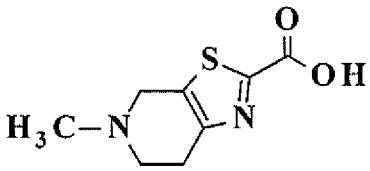


(1-3)

［式中、R^3は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。］

次いで、式(1-3)で表される化合物をアルカリ加水分解して、化合物(1-c)又はその塩を製造し、

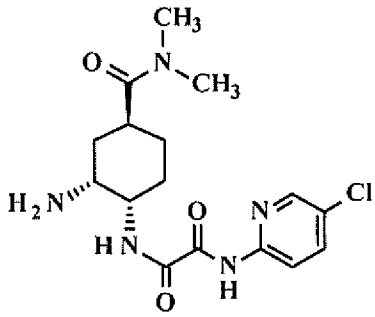
[化16]



(1-c)

次いで、式(1-c)で表される化合物を、塩基及び縮合剤の存在下、化合物(5)又はその塩と混合することにより、

[化17]



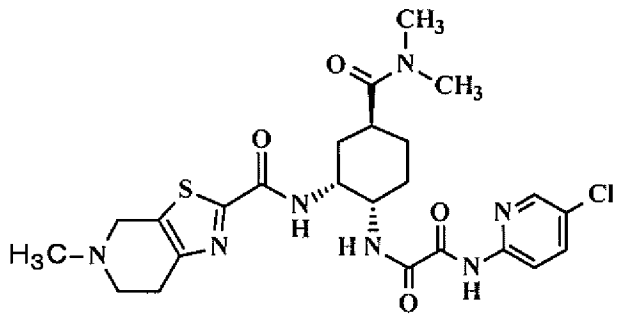
(5)

化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[0014] [4]

化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって；

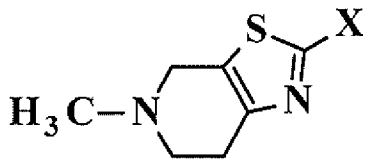
[化18]



(X)

下記、式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化19]



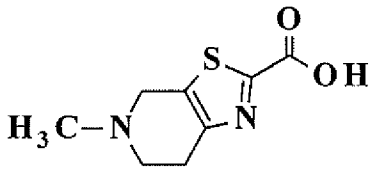
(1-x)

[式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。]

溶媒中、塩基、無水酢酸、ギ酸類、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、混合することにより、

化合物(1-c)又はその塩を製造し、

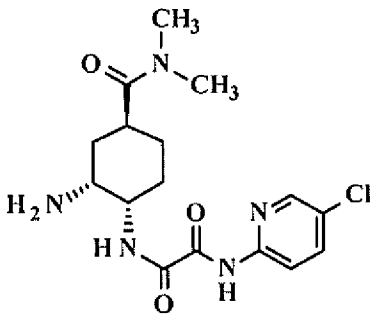
[化20]



(1-c)

次いで、化合物(1-c)又はその塩を、三級アミン及び縮合剤の存在下、下記式(5)

[化21]



(5)

で表される化合物又はその塩と混合することにより、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[0015] [5]

ギ酸類が、ギ酸カリウム又はギ酸ナトリウムである、[4]に記載の製造方法

。

[0016] [6]

パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)が、酢酸パラジウム(II)を含有するものである、[1]-[5]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0017] [7]

パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)のホスフィン配位子が、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(xantphos)である、[1]-[6]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0018] [8]

塩基が、三級アミン、アルカリ金属炭酸塩又はリン酸アルカリ金属塩である、[1]-[7]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0019] [9]

三級アミンが、トリ(C1-C4)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジンである、[8]に記載の製造方法。

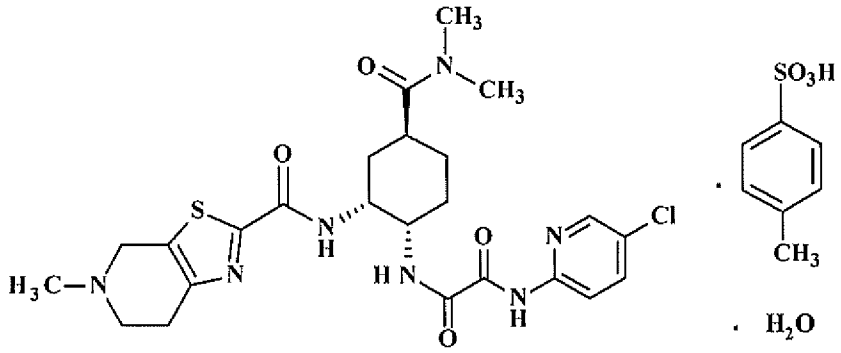
[0020] [10]

溶媒が、C1-C3ニトリル溶媒、エーテル溶媒、C1-C6飽和炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、アミド溶媒、スルホキシド溶媒、フェノール溶媒(該フェノールのベンゼン環には、C1-C6アルキル基、ニトロ基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる1-3個の基を置換基として有していてもよい。)又はアルコール溶媒である、[1]-[9]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0021] [11]

化合物(X)が、下記化合物(X-a)で表される化合物(X)のp-トルエンスルホン酸・1水和物である、

[化22]



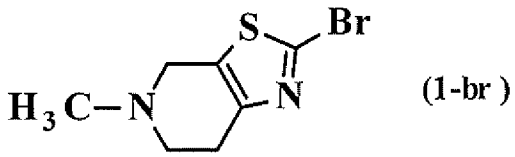
(X-a)

[1] - [10] のいずれか1項に記載の製造方法。

[0022] [12]

下記式(1-br)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化23]



(1-br)

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-3)のいずれかの条件で混合することにより、

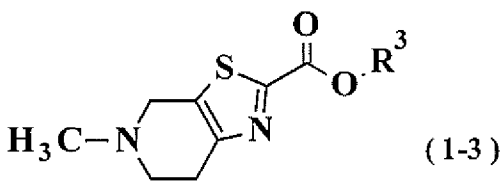
(B-3)

(i)一酸化炭素雰囲気下、C1-C6アルコール、フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノール、若しくは、

(ii)ギ酸フェニル又はギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)

下記式(1-3)で表される化合物又はその塩を製造する方法。

[化24]



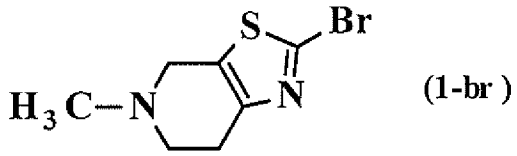
(1-3)

[式中、R^3は、C1-C6アルキル基、フェニル基又は2,4,6-トリクロロフェニル基を示す。]

[0023] [13]

下記式(1-br)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化25]

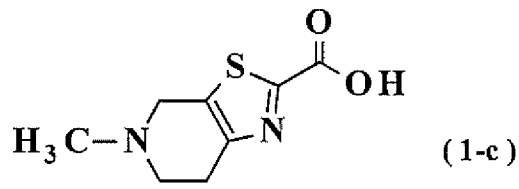


(1-br)

溶媒中、塩基、無水酢酸、ギ酸類、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、

混合することにより、下記式(1-c)で表される化合物又はその塩を製造する方法。

[化26]



(1-c)

[0024] [14]

パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)が、酢酸パラジウム(II)を含有するものである、[12]又は[13]に記載の製造方法。

[0025] [15]

パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)のホスフィン配位子が、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(xantphos)である、[12]-[14]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0026] [16]

塩基が、三級アミン、アルカリ金属炭酸塩又はリン酸アルカリ金属塩である、[12]-[15]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0027] [17]

三級アミンが、トリ(C1-C4)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジンである、[16]に記載の製造方法。

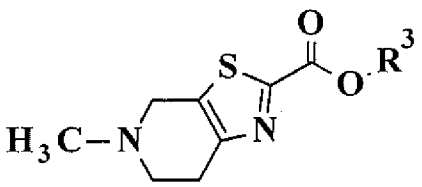
[0028] [18]

溶媒が、C1-C3ニトリル溶媒、エーテル溶媒、C1-C6飽和炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、アミド溶媒、フェノール溶媒(該フェノールのベンゼン環には、C1-C6アルキル基、ニトロ基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる1-3個の基を置換基として有していてもよい。)又はアルコール溶媒である、[12]-[17]のいずれか1項に記載の製造方法。

[0029] [19]

下記式(1-3)

[0030] [化27]



(1-3)

[式中、R^3は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]で表される化合物又はその塩。

[20]

R^3が、フェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基又は4-(トリフルオロメチル)フェニル基である、[19]に記載の化合物又はその塩。

発明の効果

[0031] 本発明は、化合物(X)の製造中間体である化合物(1-c-hcl)の製造において、超低温の反応条件を要せず、かつ、縮合剤を使用しないで、容易にかつ高収率でFXa阻害薬である化合物(X)及び化合物(X-a)を製造することを可能にし

た。本発明の製造方法は、新たな化合物(X)の製造方法として有用である。

発明を実施するための形態

[0032] 以下に本発明を詳細に説明する。

[0033] 本発明における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味する。

[0034] 本発明における「C1-C6アルキル基」は、炭素数1-6の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素からなる一価の基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等を挙げることができる。

[0035] 本発明における「置換基を有してもよいC1-C6アルキル基」は、該C1-C6アルキル基の水素原子が、C1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルキル基、ニトロ基、フェニル基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる基で置換されてもよいC1-C6アルキル基を意味する。好適には、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル等を挙げることができる。

[0036] 本発明における「置換基を有していてもよいフェニル基」は、該ベンゼン環の1-5個の水素原子が、C1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルキル基、ニトロ基、フェニル基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる基で置換されてもよいフェニル基を意味する。好適には、フェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基等を挙げることができる。

[0037] 本発明における「フェノール」とは、該フェノールのベンゼン環の1-5個の水素原子が、C1-C6アルキル基、ハロC1-C6アルキル基、ニトロ基、フェニル基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる基で置換されてもよいフェノールを意味する。本発明におけるフェニル基として、好適には、フェノール、4-ニトロフェノール、4-クロロフェノール、4-(トリフルオロメチル)フェノール、2,4,6-トリクロロフェノール等を挙げることができる。

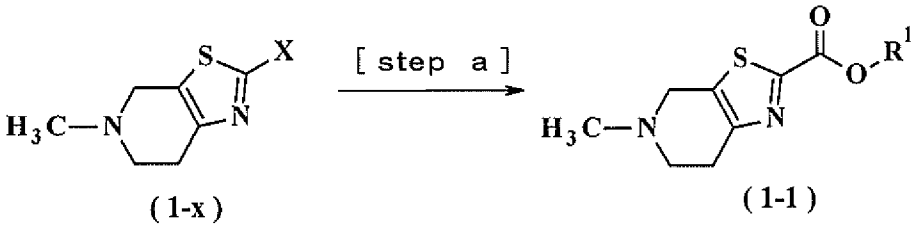
[0038] 本発明における「フェノール溶媒」とは、C1-C6アルキル基、ニトロ基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる1-3個の基を置換基として有してい

てもよいフェノールを意味する。

[0039] 本発明における1つの態様として、下記スキームのScheme Aを示した、化合物(1-x)から化合物(1-1)を製造する方法である。

[0040] Scheme A

[0041] [化28]



[式中、

Xはハロゲン原子、又は、-O-S(O)$_2$-R^{0}基(ここで、R^{0}は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示し；

R^{1}は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

化合物(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-1)のいずれかの条件で混合することにより、化合物(1-1)を製造する。

(B-1)：

(i)一酸化炭素雰囲気下で、式(3-a)で表される化合物 R^1-OH (3-a)

[式中、R^{1}は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

又は、

(ii)式(4-a)で表される化合物 R^1-O-CHO (4-a)

[式中、R^{1}は上記と同義を示す。]

[0042] Xは、ハロゲン原子がより好ましく、臭素原子が特に好ましい。

-O-S(O)$_2$-R^{0}基は、(置換基を有してもよいC1-C6アルキル)スルホニルオキシ基、又は、(置換基を有していてもよいフェニル)スルホニルオキシ基を意味し、具体的には、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、

トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。

R^1としては、フェニル基及び2,4,6-トリクロロフェニル基が好ましい。

[0043] パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム(II)($Pd(OAc)_2$)、アセチルアセトン酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、二塩化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)等が挙がられるが、$Pd(OAc)_2$が特に好ましい。

パラジウム触媒と同時に用いるホスフィン配位子としては、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(xantphos)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン(DPPM)、トリフェニルホスフィン、トリオルトトリルホスフィン、トリパラトリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、ジ(1-アダマンチル)-ノルマルブチルホスフィン 、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(DPPB)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン(DCyPE)、1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン (DCyPP)、1,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ブタン(DCyPB)、1,2-ビスジフェニルホスフィノベンゼン(DPPBz)、ビス [2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル] エーテル(DPEphos)、1,1'-ビス(ジターシャリーブチルホスフィノ)フェロセン(Dt-BPF)等を挙げることができるが、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(xantphos)が特に好ましい。

パラジウム触媒とホスフィン配位子は、触媒量で反応を進行させることができ、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用量は、基質である化合物(1-x)の1モルに対し、それぞれ、0.05-10%モル及び0.1-20%モルが好ましく、0.1-5%モル及び0.2-10%モルがより好ましい。また、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用比率としては、パラジウム触媒：ホスフィン配位子

が、1：2-1：4程度が好ましい。

[0044] (B-1)における、

(i)一酸化炭素雰囲気下で、化合物 R^1-OH (3-a)とは：

化合物(3-a)の中で、特に好ましい化合物である、フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノールを、化合物(1-x)等を含む反応混合液に添加し、さらに、反応系内を一酸化炭素雰囲気下で処理することを意味する。

フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノールの添加量としては、基質である化合物(1-x)の1モルに対し、等モルである1モルでよいが、1.5-3モル程度添加するのが好ましい。

[0045] また、(B-1)における、

(ii)R^1-O-CHO (4-a)とは：

化合物(4-a)は、R^1が、フェニル基又は2,4,6-トリクロロフェニル基である、ギ酸フェニル又はギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)が好ましい。

[step a]で使用する溶媒は：

アセトニトリル等のC1-C3ニトリル溶媒；

ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒；

ヘキサン、ペンタン等のC1-C6飽和炭化水素溶媒；

ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；

N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル－2-ピロリドン等のアミド溶媒；

及びジメチルスルホキシド等のスルホキシド溶媒；

を挙げることができ、また、(B-1)の(i)で使用するフェノールを溶媒として使用してもよい。

[0046] [step a]で使用する塩基は：

トリエチルアミン等のトリ(C1-C4)アミン；

ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン等の三級アミン；

4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジン等のピリジン類；

炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；

又は、リン酸(三)カリウム、リン酸(三)ナトリウム、りん酸水素(二)カリウム、リン酸水素(二)ナトリム等のリン酸アルカリ金属塩が好ましい。

三級アミンがより好ましい。

ここで、本反応においては、塩基を用いることから、基質である化合物(1-x)が酸付加塩であってもよく、化合物(1-x)の酸付加塩の中和に必要な量を加えて用いればよい。本反応における、塩基の使用量は、化合物(1-x)の1モルに対し、1-10モルが好ましい。

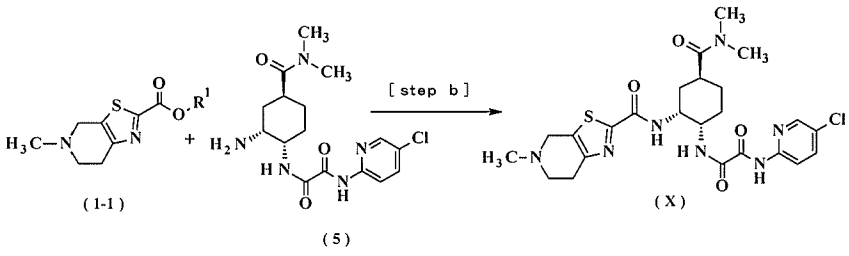
[step a]の反応温度は：

室温から溶媒の沸点の範囲を採用することができるが、室温から100℃程度が好ましく、40-80℃がより好ましい。反応時間は、通常2-50時間程度である。

[0047] 本発明は、下記スキームのScheme Bで示した、化合物(1-1)と化合物(5)から、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法を提供する。

[0048] Scheme B

[0049] [化29]



[式中、R^1は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

[0050] [step b]は、化合物(1-1)と化合物(5)又はその塩を、リン酸(三)アルカリ金属塩又は炭酸アルカリ金属塩と処理して、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する。

[step b]では、有機溶媒を使用するのが好ましく、有機溶媒としては、

N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド溶媒が好ましい。

［step b］に用いるリン酸(三)アルカリ金属塩又は炭酸アルカリ金属塩は：

リン酸(三)ナトリウム、リン酸(三)カリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが好ましい。

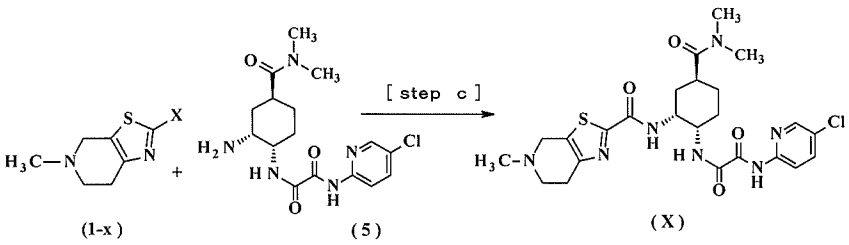
化合物(5)は、酸付加塩として本反応に使用してもよく、その場合、リン酸(三)アルカリ金属塩又は炭酸アルカリ金属塩の添加量を増量すればよい。

［step b］に用いるリン酸(三)アルカリ金属塩の量は、化合物(1-1)の1モルに対し、1-10モル程度が好ましく、2-5モル程度がより好ましい。

[0051] 本発明における別の態様としては、下記のScheme Cに示した、化合物(1-x)と化合物(5)又はその塩から、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を1工程で製造する方法を提供する。

[0052] Scheme C

[0053] [化30]



［式中、Xはハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。］

ここで、化合物(1-x)のXとしては、臭素原子が好ましい。

[0054] ［step c］は、化合物(1-x)、その塩又はそれらの水和物を、一酸化炭素雰囲気下で、塩基、及び、

パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、化合物(5)又はその塩と混合することで、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物、を製造する。

[0055] ここで、パラジウム触媒としては、$Pd(OAc)_2$が好ましく、パラジウム触媒と同時に用いるホスフィン配位子としては、xantphosが好ましい。

パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用量は、基質である化合物(1-x)の1モルに対し、それぞれ、0.05-10％モル及び0.1-20％モルが好ましく、0.1-5％モル及び0.2-10％モルがより好ましい。

また、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用比率としては、パラジウム触媒：ホスフィン配位子が、1：2-1：4程度が好ましい。

[0056] 一酸化炭素雰囲気下は、一酸化炭素ガスを充填したバルーン等を用いて反応を行うのが好ましい。

[0057] 本反応に使用する溶媒としては、

上記［step a］で使用した溶媒を挙げることができるが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、及び1-メチル－2-ピロリドン等のアミド溶媒が特に好ましい。

[0058] 本反応に使用する塩基としては、

上記［step a］で示したものを使用でき、三級アミンが好ましい。三級アミンとしては、トリエチルアミン等のトリ(C1-C4)アミン；ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン等や、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジン等のピリジン類が好ましい。塩基の使用量は、化合物(1-x)の1モルに対し、1-10モルが好ましい。

[0059] 本反応の反応温度としては、

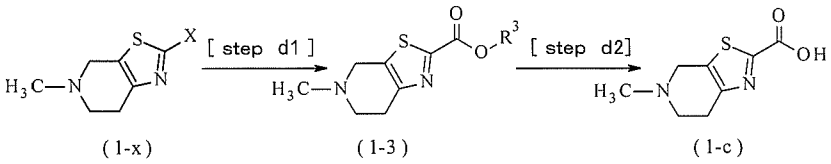
室温から溶媒の沸点の範囲を採用することができるが、40-80℃が好ましい。反応時間は、通常2-50時間程度で完結する。

上記工程にて製造した化合物(X)は、含水エタノール中、市販のp-トルエンスルホン酸・1水和物と処理して、化合物(X-a)を製造できる。

[0060] さらに、本発明の別の態様としては、下記のScheme Dにて、公知の化合物(1-c)、その塩又はそれらの水和物の製造方法を提供する。

[0061] Scheme D

[0062] [化31]



(1-x) (1-3) (1-c)

[式中、

Xはハロゲン原子、又は、-O-S(O)$_2$-R^{0}基(ここで、R^{0}は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示し；

R^{3}は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

化合物(1-x)、その塩又はそれらの水和物を、溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-1)のいずれかの条件で混合することにより、化合物(1-c)を製造する。

(B-2)

(i)一酸化炭素雰囲気下、下記式(3-b)

R^3-OH (3-b)

[式中、R^{3}は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

で表される化合物、若しくは、

[0063] (ii)下記式(4-b)

R^3-O-CHO (4-b)

[式中、R^{3}は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]；

[0064] Xは、臭素原子が特に好ましい。

化合物(3-b)及び(4-b)のR^{3}としては、フェニル基及び2,4,6-トリクロロフェニル基が好ましい。

また、化合物(3-b)のR^{3}としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、フェニル基及び2,4,6-トリクロロフェニル基が好ましい。

すなわち、化合物(3-b)として、メタノール、エタノール、n-プロパノール

、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール、フェノール及び2,4,6-トリクロロフェノールが好ましい。

[0065] パラジウム触媒としては、$Pd(OAc)_2$がより好ましい。

パラジウム触媒と同時に用いるホスフィン配位子としては、xantphosが好ましい。

パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用量は、基質である化合物(1-x)の1モルに対し、それぞれ、0.05-10%モル及び0.1-20%モルが好ましく、0.1-5%モル及び0.2-10%モルがより好ましい。また、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用比率としては、パラジウム触媒：ホスフィン配位子が、1：2程度が好ましい。

[0066] (B-2)における、(i)R^3-OH (3-b)と、(ii)R^3-O-CHO (4-b)として具体的には、以下に示すとおり。

[0067] (i)C1-C6アルコール、フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノールを添加し、反応系内を一酸化炭素雰囲気下で反応を行う。

C1-C6アルコール、フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノールの添加量としては、基質である化合物(1-x)の1モルに対し、等モルである1モルでよいが、1.5-3モル程度添加するのが好ましい。

[0068] (ii)R^3-O-CHO (4-b)は、一酸化炭素代用物となることが文献(Organic Letters 2012 14 5370)にて報告されており、本発明においては、化合物(4)は、R^3がフェニル基又は2,4,6-トリクロフェニル基である、ギ酸フェニル又はギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)が好ましい。

[step d1]に使用する反応溶媒としては、

アセトニトリル等のC1-C3ニトリル溶媒；

ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒；

ヘキサン、ペンタン等のC1-C6飽和炭化水素溶媒；

ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；

N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル－2-ピロ

リドン等のアミド溶媒；

及びジメチルスルホキシド等のスルホキシド溶媒；

を挙げることができ、また、(i)で使用するC1-C6アルコール、フェノール類を溶媒として使用してもよい。

[0069] また、［step d1］に使用する塩基としては、三級アミンがより好ましい。

三級アミンとしては、トリエチルアミン等のトリ(C1-C4)アミン；ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン等や、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジン等のピリジン類が好ましい。

［step a2］において塩基を用いることから、基質である化合物(1-x)が酸付加塩であってもよく、化合物(1-x)の酸付加塩の中和に必要な量を加えて用いればよい。本反応における、三級アミンの使用量は、化合物(1-x)の1モルに対し、1-10モルが好ましい。

本反応の反応温度としては、

室温から溶媒の沸点の範囲を採用することができるが、室温から100℃程度が好ましく、40-80℃がより好ましい。反応時間は、通常2-50時間程度で完結する。

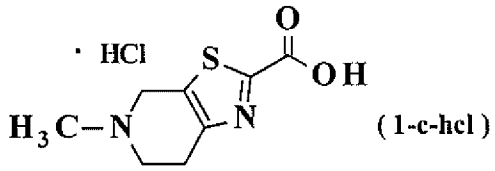
[0070] ［step d2］は、C1-C6アルキルエステル又はフェニルエステルである化合物(1-3)を、加水分解により、化合物(1-c)の製造を行う工程である。

加水分解は、アルカリ加水分解が好ましく、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の、アルカリ金属の水酸化物を用いるのが好ましく、水酸化リチウムが特に好ましい。

化合物(1-3)を、加水分解終了後、塩酸で処理して、下記式(1-c-hcl)に変換するのが好ましい。

[0071]

[化32]



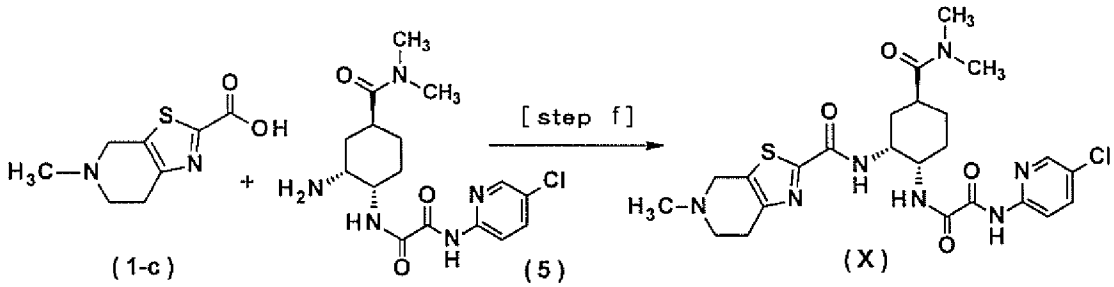
(1-c-hcl)

[0072] さらに、下記Scheme Fに示すように、化合物(1-3)を単離することなく、加水分解を行って一挙に化合物(1-c)を製造することもできる。

[0073] 化合物(1-c)又はその塩は、下記のScheme Fに示すように、化合物(5)、その塩又はそれらの水和物と、公知の縮合反応を用いて、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する。

[0074] Scheme F

[0075] [化33]



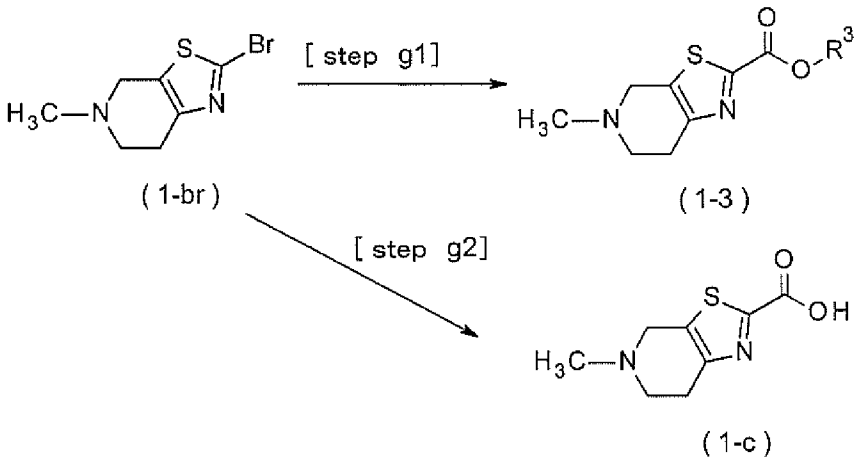
(1-c) (5) (X)

[0076] [step f]は、例えば、国際公開第2007／032498号パンフレットに記載れた方法を準用すればよく化合物(1-c)、その塩又はそれらの水和物、及び、化合物(5)、その塩又はそれらの水和物を、例えば、アセトニトリル等を溶媒として用い、トリエチルアミン等の三級アミンの存在下、縮合剤として、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルポジイミド塩酸塩と処理して、化合物(X)を製造する。また、反応促進剤として、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを反応中に添加してもよい。ここで、製造した化合物(X)は、含水エタノール中、市販のp-トルエンスルホン酸・1水和物と処理して、化合物(X-a)を製造できる。

[0077] さらに、本発明は、下記Scheme Gの製造方法を提供する。

[0078] Scheme G

[0079] [化34]



(式中、R^3は、C1-C6アルキル基、フェニル基又は2,4,6-トリクロロフェニル基を示す。)

[step g1]は、化合物(1-br)を、溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、下記の(B-3)

(B-3)

(i)一酸化炭素雰囲気下で、C1-C6アルコール、フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノール、若しくは、

(ii)ギ酸フェニル又はギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)

と処理して、化合物(1-3)を製造する方法である。

[0080] [step g1]における、溶媒中、塩基、(A)パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)は、上記[step d1]と同様に、パラジウム触媒としては、$Pd(OAc)_2$が好ましく、ホスフィン配位子としては、xantphosが好ましい。

パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用量は、基質である化合物(1-br)の1モルに対し、それぞれ、0.1-5%モル及び0.2-10%モルが好ましい。また、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用比率としては、パラジウム触媒:ホスフィン配位子が、1:2程度が好ましい。

[0081] [step g1]の反応溶媒としては、アセトニトリル等のC1-C3ニトリル溶媒;ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒;が好ましい。

［step g1］に使用する塩基としては、上記［step a］と同じものを意味し、三級アミンが好ましい。三級アミンとしては、トリエチルアミン等のトリ(C1-C4)アミン；ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン等や、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジン等のピリジン類が好ましい。

［step g1］において、出発物質に化合物(1-br)を使用していることから、三級アミンの使用量は、化合物(1-br)の1モルに対し、2-10モルが好ましい。

[0082] ［step g2］は、化合物(1-br)を、溶媒中、三級アミン、無水酢酸、ギ酸類、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)と混合して、化合物(1-c)を製造する方法である。

[0083] ［step g2］に用いる試薬、試薬量、溶媒は［step e］に記載のものを準用すればよく、ギ酸類とは、ギ酸、ギ酸アルカリ金属塩又はギ酸アンモニウムを意味し、ギ酸アルカリ金属塩が好ましい。

ギ酸アルカリ金属塩としては、ギ酸ナトリウム及びギ酸カリウムが好ましく、パラジウム触媒としては、$Pd(OAc)_2$が好ましく、ホスフィン配位子としては、xantphosが好ましい。

パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用量は、基質である化合物(1-br)の1モルに対し、それぞれ、0.1-5％モル及び0.2-10％モルがより好ましい。また、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の使用比率としては、パラジウム触媒：ホスフィン配位子が、1：2程度が好ましい。

[0084] 化合物(1-c)は、塩酸と処理して塩酸塩である化合物(1-c-hcl)とするのが好ましい。

実施例

[0085] 次に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は、なんらこれに限定されるものではない。

磁気共鳴スペクトル(NMR)における内部標準物質としては、テトラメチルシランを使用し、多重度を示す略語は、s＝singlet、d＝doublet、t＝triplet

、q＝quartet、m＝multiplet、及びbr　s＝broad　singletを示す。

なお、以下に列挙する略号を用いた。

2-PrOH：2-プロパノール

MeOH：メタノール

Et_3N：トリエチルアミン

MeCN：アセトニトリル

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DME：ジメトキシエタン

IPA：イソプロピルアルコール

$Pd(OAc)_2$：酢酸パラジウム(II)

Xantphos：4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

NaOH：水酸化ナトリウム

HCl：塩酸

HCOOK：ギ酸カリウム

Ac_2O：無水酢酸

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

THF：テトラヒドロフラン

LiOH：水酸化リチウム

H_2O：水

K_3PO_4：リン酸三カリウム

IPE：イソプロピルエーテル

[0086] ＜HPLCを用いた分析条件＞

[0087] HPLC分析条件 [1]

カラム：YMC Pack Pro C18 4.6×100 (3μm)

移動相：MeCN : 10mM NH_4OAc aq. = 20 : 80 - 80 : 20

温度：40℃, 流量：1 mL/min, 検出波長：210 nm

グラジエント条件：0-5 min : MeCN 20%, 5-15min : MeCN 20→80%, 15-22 min : MeCN 80%

保持時間：TPCA-ME 4.4 min, TPB 8.8min, TPCA-PE 13.9min

[0088] HPLC分析条件 [2]

カラム：Inertsil ODS-3 4.6×250 (5μm)

移動相：MeCN : りん酸緩衝溶液(pH 7) = 20 : 80 (10mMドデシルトリメチルアンモニウムクロリド)

温度：40℃, 流量：1 mL/min, 検出波長：210 nm

保持時間：TPCA 14.0 min, TPB 16.7 min

[0089] HPLC分析条件 [3]

カラム：YMC Pack Pro C18 4.6×100 (3μm)

移動相：MeCN : 10mM NH_4OAc aq. = 20 : 80 - 90 : 10

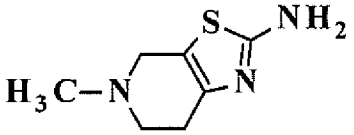
温度：40℃, 流量：1 mL/min, 検出波長：210 nm

グラジエント条件：0-5 min : MeCN 20%, 5-20min : MeCN 20→90%, 20-25 min : MeCN 90%

保持時間：TPB 7.0 min, DU-176 14.0 min

[0090] (参考例1) 2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ［5,4-c］ピリジン(1-n)(国際公開第2005／047296号パンフレットに記載の方法)

[0091] [化35]



(1-n)

50℃に加熱した1-メチル-4-ピペリドン(180.0g)の2-PrOH(1.44L)溶液に、シアナミド(67.0g)の2-PrOH(360mL)溶液、及び硫黄粉末(51.0g)を添加した。反応混合物にピロリジン(13.3mL)を加え、50℃で2時間撹拌した後、室温に放冷して終夜撹拌した。

反応混合液を氷水浴で10℃以下に冷却し、同温度で1時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、2-PrOH(540mL)で洗浄後、40℃で減圧乾燥して標題化合物(209.9g,78%)を得た。

[0092] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm：4.86(br,2H), 3.47-3.46(t,2H,J＝1.9Hz), 2.78-2.71(m

,2H), 2.71-2.65(m,2H), 2.47(s,3H).

MS(FAB)m／z：170(M＋H)$^+$

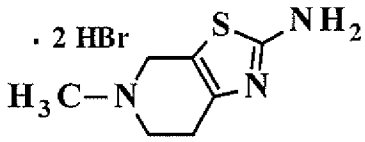
元素分析：$C_7H_{11}N_3S$として、

理論値：C,49.68；H,6.55；N,24.83；S,18.95

実測値：C,49.70；H,6.39；N,24.91；S,19.00.

[0093] (参考例2) 2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ［5,4-c］ピリジン・二臭化水素酸塩(1-n-hbr)(国際公開第2005／047296号パンフレットに記載の方法)

[0094] [化36]



(1-n-hbr)

1-メチル-4-ピペリドン(100.0g)を室温下、2-PrOH(800mL)に溶解した後、温水浴で加熱し、内温50℃に昇温した。

50℃でシアナミド(37.16g)の2-PrOH(200mL)溶液及び硫黄粉末(28.34g)を添加した。さらに、触媒量のピロリジン(7.4mL)を添加し、50-64℃で1時間撹拌した後、室温にもどした。

反応液に48%臭化水素酸(358.0g)を30-40℃で滴下後、氷水浴で10℃以下へ冷却し、同温で1時間30分撹拌した。析出した結晶をろ過し、2-PrOH(500mL)で洗浄、40℃で減圧乾燥して標題化合物(258.2g,88%)を得た。

[0095] ^{1}H-NMR(D_2O) δ ppm：4.45-4.53(d,1H,J＝15.2Hz), 4.20-4.26(d,1H,J＝15.2Hz), 3.75-3.90(m,1H), 3.50-3.67(m,1H), 3.10(s,3H), 2.91-3.18(m,2H).

元素分析：$C_7H_{13}Br_2N_3S$として、

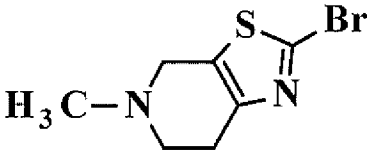
理論値：C,25.39；H,3.96；Br,48.27；N,12.69；S,9.69

実測値：C,25.54；H,3.93；Br,48.09；N,12.62；S,9.72.

[0096] (参考例3) 2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ［5,4-c］ピリジン(1-br)(国際公開第2005／047296号パンフレットに記載の方法)

[0097]

[化37]



(1-br)

化合物(1-n)(600.0g)を水(6.0L)に懸濁した後、48%臭化水素酸(4.2L)を5-15℃で滴下した。

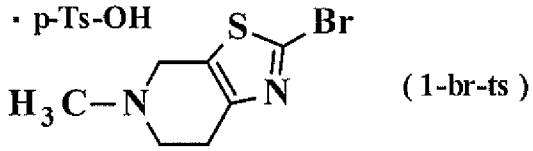
反応混合物に、亜硝酸ナトリウム(367.2g)を水(1.8L)に溶解した溶液を、0-5℃にて1時間30分かけて滴下した後、30℃で24時間撹拌した。

反応混合物に5規定NaOH水溶液(6.0L)を加えて、強アルカリ性(pH12.5程度)とした後、水層をトルエンで2回(12.0L及び6.0L)抽出した。抽出液に無水硫酸ナトリウム(1202.0g)を加えて乾燥した後、不溶物をろ別した後、40℃で減圧下濃縮して標題化合物(557.6g)を得た。

[0098] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm：3.58-3.57(t,3H,J＝1.8Hz), 2.92-2.87(m,2H), 2.81-2.76(m,2H), 2.49(s,3H).

[0099] (参考例4) 2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン p-トルエンスルホン酸塩(1-br-ts)(国際公開第2005／047296号パンフレットに記載の方法)

[0100] [化38]



(1-br-ts)

化合物(1-br)(557.6g)をMeOH(3.9L)に溶解した。この溶液に、市販のp-トルエンスルホン酸・一水和物(500.0g)のMeOH(1.7L)溶液を30℃にて滴下した後、同温で1時間、10℃以下で2時間撹拌した。析出結晶をろ過し、MeOH(1.1L)で洗浄後、40℃で減圧乾燥し、標題化合物(851.9g)を得た。

[0101] ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ ppm：10.15(br,1H), 7.47-7.43(d,2H,J＝8.2Hz), 7.09-7.07(d,2H,J＝8.2Hz), 4.47(s,2H), 3.58(s,2H), 3.04(t,2H,J＝6.1Hz), 2.96(s,3H), 2.29(s,3H).

元素分析：$C_{14}H_{17}BrN_2O_3S_2$として、

理論値：C,41.48；H,4.23；Br,19.71；N,6.91；S,15.82

実測値：C,41.52；H,4.33；Br,19.80；N,6.99；S,15.90.

[0102] (参考例5) 2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ［5,4-c］ピリジン p-トルエンスルホン酸塩(1-br-ts)(国際公開第2005／047296号パンフレットに記載の方法)

[0103] 水(250mL)と48%臭化水素酸(175mL)の混合液に、室温で化合物(1-n-hbr)(50.01g)を添加して懸濁させた。この懸濁液を内温10℃以下に保ち、亜硝酸ナトリウム(15.63g)を水(75mL)に溶解した溶液を1時間30分をかけて滴下した。

反応混合物を、10℃以下で20時間撹拌後、20℃以下に保ちながら10規定NaOH水溶液(175mL)を滴下してアルカリ性にした(pHは13.1であった)。トルエンで2回(375mL及び250mL)抽出し、抽出液の1／4容量部を用いて以下の操作を行った。

トルエン層を減圧濃縮し、濃縮残渣をMeOH(43.8mL)を加えて溶解した。この溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(5.03g)をMeOH(18.8mL)に溶解した溶液を室温で滴下した後、10℃以下に保って1時間30分撹拌した。析出した結晶をろ過し、MeOH(18.8mL)で洗浄後、40℃で減圧乾燥して標題化合物(9.05g)を得た。

[0104] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm：10.15(br,1H), 7.47-7.43(d,2H,J＝8.2Hz), 7.09-7.07(d,2H,J＝8.2Hz), 4.47(s,2H),3.58(s,2H), 3.04(t,2H,J＝6.1Hz), 2.96(s,3H), 2.29(s,3H).

元素分析：$C_{14}H_{17}BrN_2O_3S_2$として、

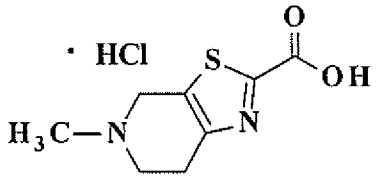
理論値：C,41.48；H,4.23；Br,19.71；N,6.91；S,15.82

実測値：C,41.54；H,4.18；Br,19.83；N,7.03；S,16.02.

[0105] (参考例6) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ［5,4-c］ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩(1-c-hcl)(国際公開第2005／047296号パンフレットに記載の方法)

[0106]

[化39]



(1-c-hcl)

化合物(1-br-ts)(40.00g)と1規定NaOH水溶液(200mL)を室温下混合し、30分間撹拌した後、トルエンで2回(400mL×2)抽出した。抽出液を5%食塩水(200mL)で洗浄した後、外温50℃以下、減圧下で80mLまで濃縮した(濃縮後溶液重量91.03g)。濃縮液から、水分測定用にサンプリングした(サンプリング後溶液重量87.68g)。

サンプリングした濃縮液の水分をカールフィッシャー水分計にて測定したところ、0.0231%(重量比)であった。

サンプリング後の濃縮液を無水THF(231mL)に溶解し、該溶液のフラスコ内をアルゴン雰囲気下とした。溶液の内温を-30℃以下に冷却した後、n-ブチルリチウム(1.59mol／L　n-ヘキサン溶液,61.7mL)を内温を-30℃以下に保ちながら滴下し、更に同温で1時間撹拌した。

内温を-30℃以下に保ちながら炭酸ガスを吸収させ、更に炭酸ガス雰囲気下で1時間撹拌した。

内温を15℃に昇温した後、MeOH(193mL)を添加して析出した固体を溶解した。

内温を20℃以下に保ちながら、濃塩酸(19.3mL)を滴下した。

内温を10℃以下に冷却後、同温で1時間撹拌した。析出している結晶をろ過し、MeOH(58mL)で洗浄後、室温で減圧乾燥して標題化合物(21.20g)を得た。

[0107] ^{1}H-NMR(D_2O) δ ppm：4.82-4.88(d,1H,J＝16.0Hz), 4.51-4.57(d,1H,J＝16.0Hz), 3.88-3.96(m,1H), 3.60-3.70(m,1H), 3.22-3.33(m,2H), 3.15(s,3H).

MS(EI)m／z：198$(M)^+$

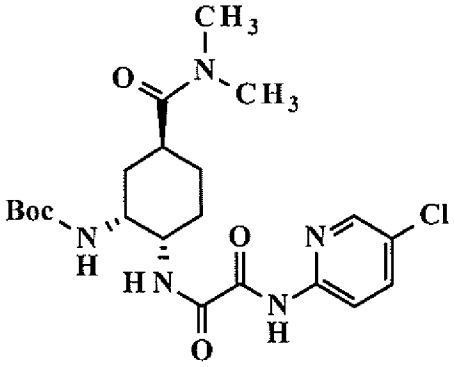
元素分析：$C_8H_{11}ClN_2O_2S$として、

理論値：C,40.94；H,4.72；Cl,15.11；N,11.94；S,13.66

実測値：C,40.83；H,4.56；Cl,14.81；N,11.91；S,13.87.

[0108] (参考例7) tert-ブチル［(1R,2S,5S)-2-({［(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ］(オキソ)アセチル}アミノ)-5-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシル]カルバミン酸(5-boc)(国際公開第2007／032498号パンフレットに記載の方法)

[0109] [化40]



(5-boc)

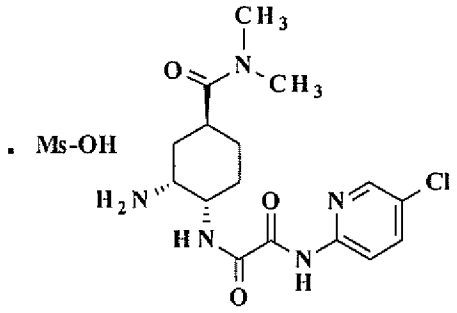
tert-ブチル {(1R,2S,5S)-2-アミノ-5-［(ジメチルアミノ)カルボニル］シクロヘキシル} カルバミン酸 シュウ酸(100.1g)をMe_3CN(550mL)に懸濁し、60℃にてEt_3N(169mL)を加えた。同温度で、エチル ［5-クロロピリジン-2-イル］アミノ](オキソ)アセタート 塩酸塩(84.2g)を混合物に添加し、6時間撹拌した。

その後、反応混合物を室温に戻して16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、10℃で1.5時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、乾燥して106.6gの表題化合物を得た。

[0110] (参考例8) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-N'-［(1S,2R,4S)-2-アミノ-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-シクロヘキシル］エタンジアミド メタンスルホン酸塩(5-ms)(国際公開第2007／032498号パンフレットに記載の方法を参考に製造)

[0111]

[化41]

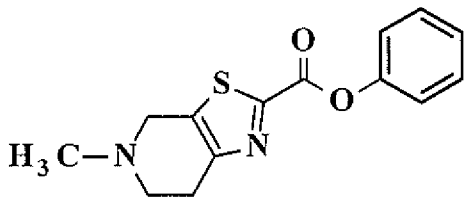


(5-ms)

化合物(5-boc)(参考例7の化合物)(95.1g)をMe_3CN(1900mL)に懸濁し、室温でメタンスルホン酸(66mL)を加え、同温度で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣を標記化合物として使用した。

[0112] (実施例1) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ［1,3］チアゾロ［5,4-c］ピリジン-2-カルボン酸 フェニル エステル(1-p1)

[0113] [化42]



(1-p1)

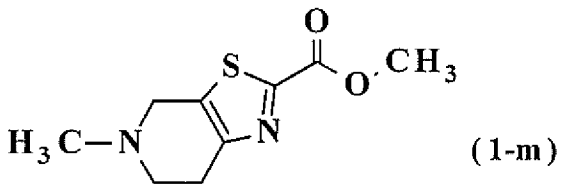
25mLフラスコに、化合物(1-br-ts)(500 mg, 1.234 mmol)、$Pd(OAc)_2$(5.5 mg, 0.025 mmol)、xantphos (28.6 mg, 0.049 mmol)を添加した。

窒素気流下のグローブボックスにおいて、フェノール(174 mg, 1.851 mmol)、Et_3N(0.43 mL, 3.085 mmol)を含む脱気Me_3CN溶液(5 mL : 脱気は減圧と窒素置換を3回繰り返すことで行った)を加え、減圧と一酸化炭素置換(balloon)を3回繰り返し、一酸化炭素雰囲気下、60℃で24時間攪拌した。得られた反応液をHPLC条件［1］を用いて、標題化合物の生成を定量分析した(363.3 mg, 94.7%)。

[0114] (実施例2) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ［1,3］チアゾロ［5,4-c］ピリジン-2-カルボン酸 メチル エステル(1-m)

[0115]

[化43]



(1-m)

【化44】

50 mLフラスコに化合物(1-br-ts)(500 mg, 1.234 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (5.5 mg, 0.025 mmol)、xantphos (28.6 mg, 0.049 mmol)を添加した。窒素気流下のグローブボックスにおいて、Et_3N(0.43 mL, 3.085 mmol)を含む脱気MeOH溶液(5 mL : 脱気は減圧と窒素置換を3回繰り返すことで行った)を加え、減圧と一酸化炭素置換(balloon)を3回繰り返し、一酸化炭素雰囲気下、60℃で26時間攪拌した。得られた反応液をHPLC条件 [1] にて分析し、定量した(228.7 mg, 87.3%)。

反応液を濃縮後、クロロホルム (5 mL)を加え、ろ過し、ろ液を濃縮後、残渣を薄層クロマトグラフィー(SiO_2, EtOAc)にて精製し、標題化合物(171.5 mg, 65.5%)を得た。

[0116] ^{1}H-NMR (500Hz, $CDCl_3$) δ:3.99 (s, 3H), 3.74 (t, 2H, J = 1.5 Hz), 3.02 (tt, 2H, J = 1.5, 6.0 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.52 (s, 3H).

[0117] (実施例3) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ [1,3] チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸 フェニル エステル(1-p1)

[0118] 100 mLオートクレーブに、化合物(1-br-ts)(5.0 g, 12.34 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.8 mg, 0.0123 mmol)、xantphos (14.3 mg, 0.0247 mmol)を添加した。窒素気流下のグローブボックスにおいて、ギ酸フェニル(2.26 g, 18.50 mmol)、Et_3N(4.3 mL, 30.85 mmol)を含む脱気Me_3CN溶液(20 mL : 脱気は減圧と窒素置換を3回繰り返すことで行った)を加え、封管し、60℃で23時間攪拌した。

反応液を冷却後、トルエン(50 mL)を加え、0.5 Maq. NaOH (50 mL)及び20%食塩水(25 mL)で洗浄し、10 mLまで減圧濃縮した。残渣にIPA (50 mL)及びc-HCl (1.5 g, 1.2 eq.)を加え、20 mLまで減圧濃縮し、更にIPA (10 mL)を加

えた。得られたスラリー液を室温下、1時間、氷冷下で1時間攪拌し、ろ過した。得られた結晶を0-5℃のIPA (5 mL)で洗浄し、減圧乾燥して標題化合物(3.45 g, 89.8%)を得た。

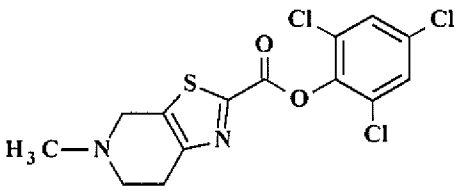
[0119] ^{1}H-NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ:7.35 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.17 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.01 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.80 (t, 2H, J = 8.0 Hz),2.46 (s, 3H).

[0120] (実施例4) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ［1,3］チアゾロ［5,4-c］ピリジン-2-カルボン酸 フェニル エステル(1-p1)

[0121] 実施例3では化合物(1-br-ts)1モルに対して、ギ酸フェニル(1.5当量)、触媒の$Pd(OAc)_2$ (0.1mol%)及びxantphos (0.2mol%)を用いたのに対し、ギ酸フェニル(2当量)、$Pd(OAc)_2$(0.1mol%)及びxantphos (0.2mol%)を使用した以外は実施例3と同様に21時間処理し、成績物をHPLC条件［1］を用いて、標題化合物の生成を定量分析した(98%)。

[0122] (実施例5) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ［1,3］チアゾロ［5,4-c］ピリジン-2-カルボン酸 2,4,6-トリクロロフェニル エステル(1-p2)

[0123] [化44]



(1-p2)

50 mL二口ナスフラスコに、化合物(1-br-ts)(2.0 g, 4.93 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (33 mg, 0.148 mmol)、xantphos (128 mg, 0.222 mmol)、ギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)(1.67 g, 7.40 mmol)を添加した。

窒素置換後、脱気トルエン(15 mL : 減圧と窒素置換を3回繰り返した)を加え、55℃に加熱した。反応液にEt_3N(1.6 mL, 2.5 equiv)を10分間かけて滴下した(一酸化炭素が発生。系外に漏れない様に注意)。

反応液を、55℃で15時間攪拌後、冷却し、H_2O (10 mL)を加え、分液し、水層からトルエン(10 mL)で抽出した。混合した有機層を0.25 M-aq. NaOH (20

mL)で3回、H_2O (20 mL)で順次洗浄し、減圧条件下で溶媒を濃縮留去した。残渣にIPE (20 mL)を加え、得られたスラリー液を室温下、1時間攪拌し、ろ過した。

得られた結晶を減圧乾燥して標題化合物(1.51 g, 76.8%)を取得した(HPLC分析条件 [1] で、母液中の抽出ロスが16.0%であったことを確認した)。

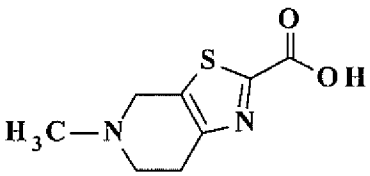
[0124] ^{1}H-NMR (500Hz, $CDCl_3$) δ:7.42 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.89 (t, 2H, J = 5.5 Hz),2.54 (s, 3H).

[0125] (実施例6) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ [1,3] チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸 2,4,6-トリクロロフェニル エステル(1-p2)

[0126] 実施例5では化合物(1-br-ts)1モルに対して、触媒の$Pd(OAc)_2$ (3mol%)及びxantphos (4.5mol%)を用いたのに対し、$Pd(OAc)_2$ (1.0mol%)及びxantphos (1.5mol%)を使用した以外は実施例5と同様に24時間処理し、成績物をHPLC条件 [1] を用いて、標題化合物の生成を定量分析した(90%)。

[0127] (実施例7) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ [1,3] チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸(1-c)

[0128] [化45]

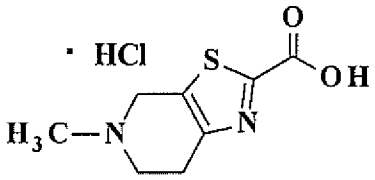


(Ic)

50 mLフラスコに、化合物(1-br-ts)(500 mg, 1.234 mmol)、HCOOK (512 mg, 3.702 mmol)、$Pd(OAc)_2$(5.5 mg, 0.025 mmol)、xantphos (28.6 mg, 0.049 mmol)を添加した。窒素気流下のグローブボックスにおいて、Ac_2O (128 μL, 1.357 mmol)、DIPEA (0.53 mL, 3.085 mmol)を含む脱気DME溶液(5 mL : 脱気は減圧と窒素置換を3回繰り返すことで行った)を加え、窒素雰囲気下、60℃で24時間攪拌した。得られた反応液をHPLC条件 [2] を用いて、標題化合物を定量した(199.6 mg, 68.9%)。

[0129] (実施例8) 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩(1-c-hcl)

[0130] [化46]



(1d)

100 mLオートクレーブに、化合物(1-br-ts)(5.0 g, 12.34 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.8 mg, 0.0123 mmol)、xantphos (14.3 mg, 0.0247 mmol)を添加した。窒素気流下のグローブボックスにおいて、ギ酸フェニル(2.26 g, 18.50 mmol)、Et_3N(5.1 mL, 36.99 mmol)を含む脱気Me_3CN溶液(20 mL : 脱気は減圧と窒素置換を3回繰り返すことで行った)を加え、封管し、60℃で39時間攪拌した。反応液を冷却後、トルエン(50 mL)を加え、1% NaOH (50 mL)及び20%食塩水(25 mL)で洗浄し、10 mLまで減圧濃縮した。

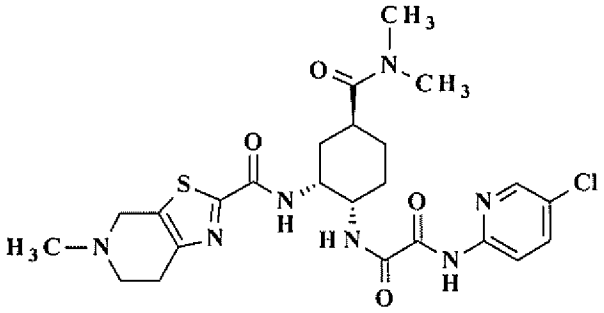
残渣にTHF (20 mL)、H_2O (2 mL)及び$LiOH \cdot H_2O$ (1.04 g, 2.0 equiv)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にc-HCl (3.86 g, 3.5 eq.)及びMeOH (50 mL)を加え、スラリー液を室温下、1時間、氷冷下で1時間攪拌し、ろ過した。得られた結晶を0-5℃のMeOH (10 mL)で洗浄し、減圧乾燥して、標題化合物(2.51 g, 86.5%)を白色結晶として得た。

[0131] ^{1}H-NMR (500Hz,DMSO-d_6) δ:4.63-4.55 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.94 (s, 3H).

[0132] (実施例9) N^1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N^2-[(1S,2R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル]エタンジアミド(X)

[0133]

[化47]



(X)

50 mLフラスコに、化合物(1-br-ts)(2.0 g, 4.93 mmol)、化合物(5-ms)(参考例8の化合物)(2.52 g, 5.43 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (33 mg, 0.148 mmol)、xantphos (171 mg, 0.296 mmol)を添加した。窒素気流下のグローブボックスにおいて、Et_3N(2.4 mL, 17.26 mmol)を含む脱気DMF溶液(20 mL : 脱気は減圧と窒素置換を3回繰り返すことで行った)を加え、反応系を減圧及び一酸化炭素置換を3回繰り返して一酸化炭素雰囲気とした後、60℃で17時間攪拌した。得られた反応液をHPLC条件 [3] を用い、標題化合物の生成を定量した(1.37 g, 50.7%)。

[0134] (実施例10) N^1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N^2-[(1S,2R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル]エタンジアミド(X)[化合物(1-p1)を経由した製造法]

[0135] 50 mLフラスコに、化合物(5-ms)(参考例8の化合物)(1.0 g, 2.16 mmol)、化合物(1-p1)(1.18 g, 4.31 mmol)、K_3PO_4(1.83 g, 8.64 mmol)及びDMF (10 mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液にH_2O (20 mL)を加え、得られたスラリー液を室温で1時間攪拌した後、0-5℃に冷却してで更に1時間攪拌して、固形物をろ過した。得られた固体をH_2O (10 mL)で洗浄し、減圧乾燥して標題化合物(0.99 g, 83.9%)を白色固体として得た。

[0136] (実施例11) N^1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N^2-[(1S,2R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル]エタンジアミド(

X)［化合物(1-p2)を経由した製造法］

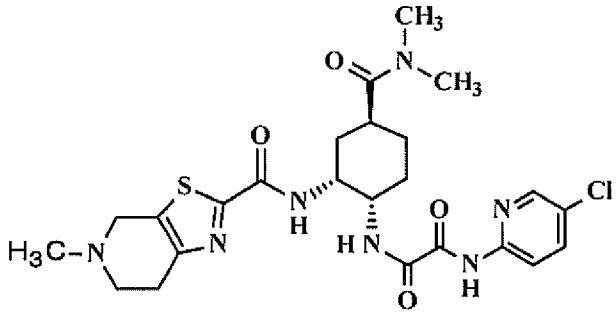
[0137] 10 mL試験管に、化合物(5-ms)(参考例8の化合物)(100 mg, 0.216 mmol)、化合物(1-p2)(81.4 mg, 0.216 mmol)、K_3PO_4 (91.7 mg, 0.432 mmol)及びDMF (1 mL)を加え、室温条件下、3時間攪拌した。反応液にH_2O (2 mL)を加え、得られたスラリー液を室温で終夜攪拌し、固体をろ過した。得られた固形物をH_2O (1 mL)で洗浄し、減圧乾燥して標題化合物(110.0 mg, 92.9%)を固体として得た。

[0138] ^{1}H-NMR (500Hz, $CDCl_3$) δ:9.72 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H, J = 2.5, 0.5 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 9.0, 0.5 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.73 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 3.06 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H).

請求の範囲

[請求項1] 化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって、

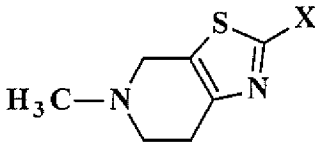
[化1]



(X)

式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化2]



(1-x)

[式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。]

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-1)のいずれかの条件で混合することにより、

(B-1):

(i)一酸化炭素雰囲気下で、式(3-a)で表される化合物 R^1-OH (3-a)

[式中、R^1は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

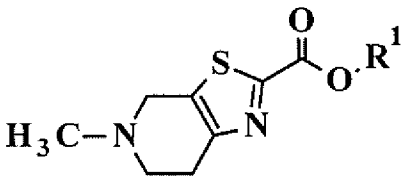
又は、

(ii)式(4-a)で表される化合物 $R^1-O-CHO$ (4-a)

[式中、R^1は上記と同義を示す。]

式(1-1)で表される化合物又はその塩を製造し、

[化3]

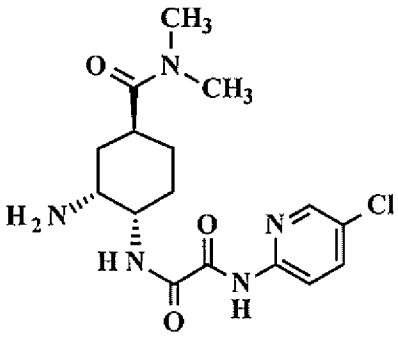


(1-1)

[式中、R^1は上記と同義を示す。]

次いで、式(1-1)で表される化合物を、リン酸(三)アルカリ金属塩又は炭酸アルカリ金属塩の存在下に、下記、式(5)で表される化合物又はその塩と混合することにより、

[化4]

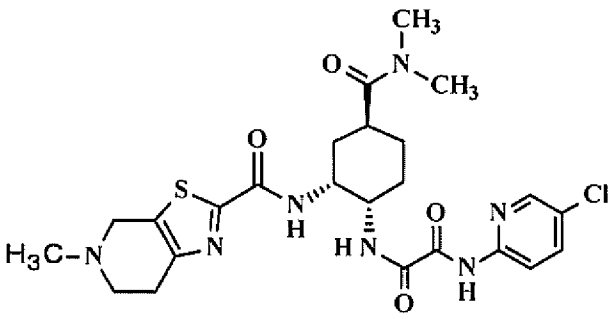


(5)

化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[請求項2] 化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって、

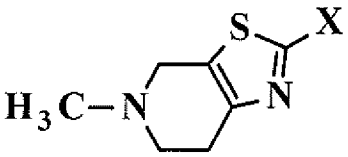
[化5]



(X)

式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化6]



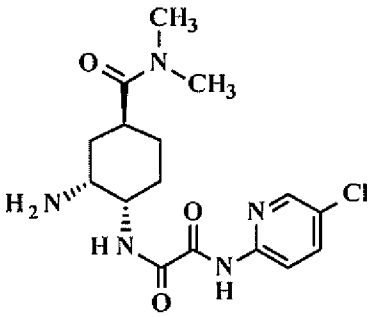
(1-x)

[式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。]

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、一酸化炭素雰囲気下で、

下記、化合物(5)又はその塩

[化7]

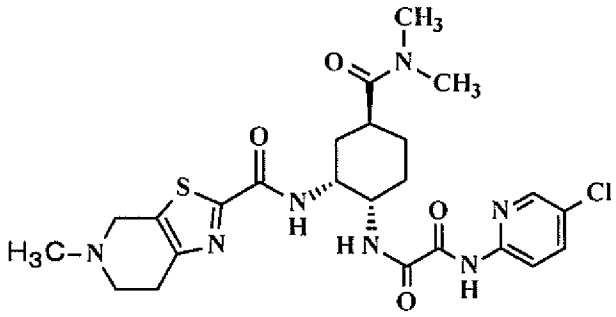


(5)

と混合することにより、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[請求項3] 化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって；

[化8]



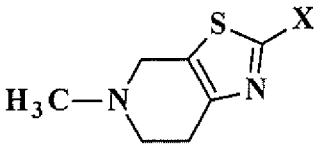
(X)

式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[式中、Xは、ハロゲン原子、又は、$-O-S(O)_2-R^0$基(ここで、R^0は、置

換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。]

[化9]



(1-x)

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-2)のいずれかの条件で混合することにより、

(B-2):

(i)一酸化炭素雰囲気下で、式(3-b)で表される化合物 R^3-OH (3-b)

[式中、R^3は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

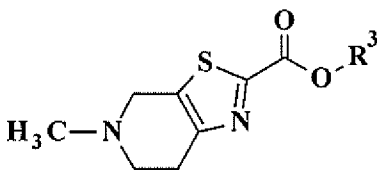
又は、

(ii)式(4-b)で表される化合物 R^3-O-CHO (4-b)

[式中、R^3は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

式(1-3)で表される化合物又はその塩を製造し、

[化10]

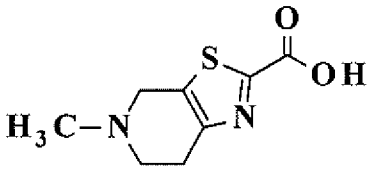


(1-3)

[式中、R^3は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]

次いで、式(1-3)で表される化合物をアルカリ加水分解して、化合物(1-c)又はその塩を製造し、

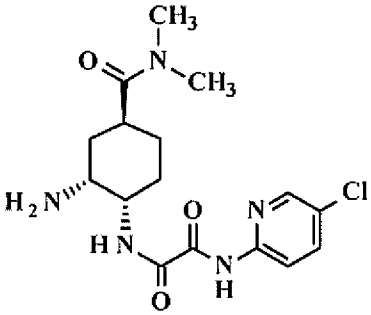
[化11]



(1-c)

次いで、式(1-c)で表される化合物を、塩基及び縮合剤の存在下、化合物(5)又はその塩と混合することにより、

[化12]

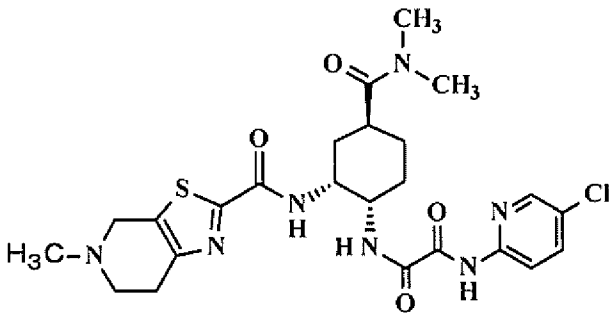


(5)

化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[請求項4] 化合物(X)、その塩又はそれらの水和物の製造方法であって；

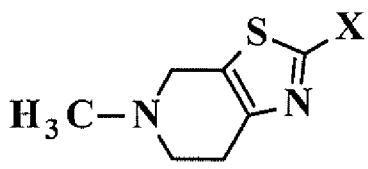
[化13]



(X)

式(1-x)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化14]



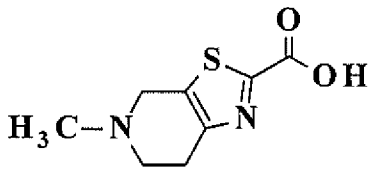
(1-x)

［式中、Xは、ハロゲン原子、又は、-O-S(O)$_2$-R^{0}基(ここで、R^{0}は、置換基を有してもよいC1-C6アルキル基、又は、置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)を示す。］

溶媒中、塩基、無水酢酸、ギ酸類、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、混合することにより、

化合物(1-c)又はその塩を製造し、

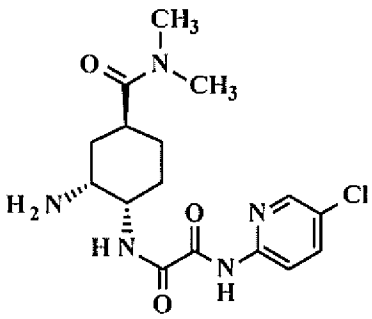
[化15]



(1-c)

次いで、化合物(1-c)又はその塩を、三級アミン及び縮合剤の存在下、下記式(5)

[化16]



(5)

で表される化合物又はその塩と混合することにより、化合物(X)、その塩又はそれらの水和物を製造する方法。

[請求項5] ギ酸類が、ギ酸カリウム又はギ酸ナトリウムである、請求項4に記載の製造方法。

[請求項6] パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)が、酢酸パラジウム(II)を含有するものである、請求項1-5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項7] パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)のホスフィン配位子が、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(xantphos)

である、請求項1-6のいずれか1項に記載の製造方法。

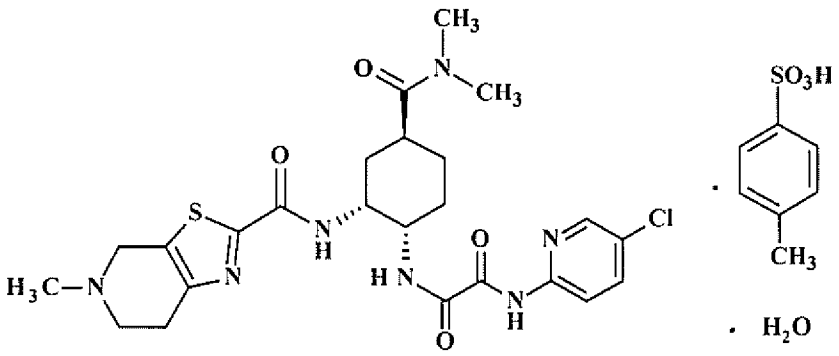
[請求項8] 塩基が、三級アミン、アルカリ金属炭酸塩又はリン酸アルカリ金属塩である、請求項1-7のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項9] 三級アミンが、トリ(C1-C4)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジンである、請求項8に記載の製造方法。

[請求項10] 溶媒が、C1-C3ニトリル溶媒、エーテル溶媒、C1-C6飽和炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、アミド溶媒、スルホキシド溶媒、フェノール溶媒(該フェノールのベンゼン環には、C1-C6アルキル基、ニトロ基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる1-3個の基を置換基として有していてもよい。)又はアルコール溶媒である、請求項1-9のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項11] 化合物(X)が、化合物(X-a)で表される化合物(X)のp-トルエンスルホン酸・1水和物である、

[化17]

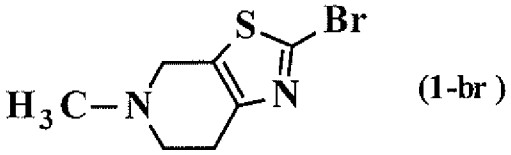


(X-a)

請求項1-10のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項12] 式(1-br)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化18]



(1-br)

溶媒中、塩基、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、以下(B-3)のいずれかの条件で混合することにより、

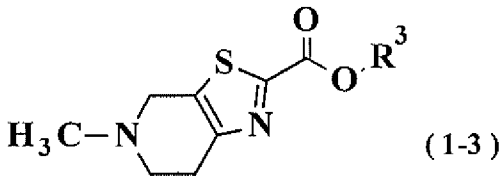
(B-3)

(i)一酸化炭素雰囲気下、C1-C6アルコール、フェノール又は2,4,6-トリクロロフェノール、若しくは、

(ii)ギ酸フェニル又はギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)

式(1-3)で表される化合物又はその塩を製造する方法。

[化19]

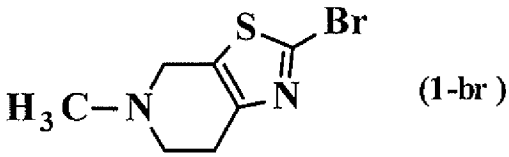


(1-3)

[式中、R^3は、C1-C6アルキル基、フェニル基又は2,4,6-トリクロロフェニル基を示す。]

[請求項13] 式(1-br)で表される化合物、その塩又はそれらの水和物を、

[化20]

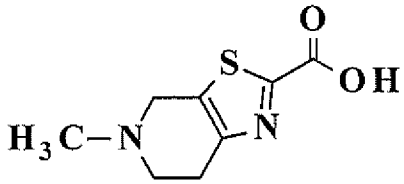


(1-br)

溶媒中、塩基、無水酢酸、ギ酸類、及び、パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)の存在下、

混合することにより、式(1-c)で表される化合物又はその塩を製造する方法。

[化21]



(1-c)

[請求項14] パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)が、酢酸パラジウム(II)を含有するものである、請求項12又は13に記載の製造方法。

[請求項15] パラジウム触媒(ホスフィン配位子を含む)のホスフィン配位子が、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(xantphos)である、請求項12-14のいずれか1項に記載の製造方法。

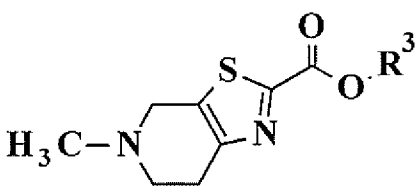
[請求項16] 塩基が、三級アミン、アルカリ金属炭酸塩又はリン酸アルカリ金属塩である、請求項12-15のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項17] 三級アミンが、トリ(C1-C4)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルモルホリン、4-(N,N-ジメチル)アミノピリジン、ピリジン、ルチジン又はコリジンである、請求項16に記載の製造方法。

[請求項18] 溶媒が、C1-C3ニトリル溶媒、エーテル溶媒、C1-C6飽和炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、アミド溶媒、フェノール溶媒(該フェノールのベンゼン環には、C1-C6アルキル基、ニトロ基、及び、ハロゲン原子からなる群より選ばれる1-3個の基を置換基として有していてもよい。)又はアルコール溶媒である、請求項12-17のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項19] 式(1-3)

[化22]



(1-3)

［式中、R^3は、C1-C6アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。］で表される化合物又はその塩。

［請求項20］ R^3が、フェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基又は4-(トリフルオロメチル)フェニル基である、請求項19に記載の化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/054001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D513/04(2006.01)i, *A61K31/444*(2006.01)n, *A61P7/02*(2006.01)n, *C07B61/00*(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)
C07D513/04, A61K31/444, A61P7/02, C07B61/00

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/CASREACT/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	JP 2003-183286 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 July 2003 (03.07.2003), page 102, referential example 149 (Family: none)	19,20
X	STN International Registry File [Online], 2010.11.01, CAS registration no. RN:1250410-35-5, Retrieved on 07.04.2015	19
A	JP 2013-514325 A (Janssen Pharmaceutica N.V.), 25 April 2013 (25.04.2013), experiment method 6; example A5 & US 2012/0258955 A1 & WO 2011/073339 A1 & EP 2513117 A1 & CN 102666551 A & KR 10-2012-0097400 A	1,3,12

☒ 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	Date of mailing of the international search report
07 April 2015 (07.04.15)	14 April 2015 (14.04.15)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/054001

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 01/74774 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 October 2001 (11.10.2001), entire text & JP 2010-120953 A & US 2004/0122063 A1 & EP 1270557 A1 & KR 10-2003-0005249 A & CN 1438993 A	1-20
A	WO 2004/058715 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 July 2004 (15.07.2004), entire text & JP 2007-70369 A & US 2006/0252837 A1 & EP 1577301 A1 & CN 1751025 A & KR 10-2005-0110612 A	1-20
A	WO 03/016302 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February 2003 (27.02.2003), entire text & JP 2008-143905 A & US 2005/0020645 A1 & EP 1415992 A1 & CN 1894238 A & KR 10-0908966 B1	1-20
A	WO 2005/047296 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 May 2005 (26.05.2005), entire text & JP 4759388 B & US 2007/0135476 A1 & EP 1683800 A1 & CN 1878778 A & KR 10-2006-0120190 A	1-20

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０５４００１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D513/04(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)n, A61P7/02(2006.01)n, C07B61/00(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.　C07D513/04, A61K31/444, A61P7/02, C07B61/00

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/CASREACT/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	JP 2003-183286 A（第一製薬株式会社）2003.07.03, 第１０２頁参考例１４９（ファミリーなし）	19,20
X	STN International Registry File [Online], 2010.11.01, ＣＡＳ登録番号ＲＮ：1250410-35-5, Retrieved on 07.04.2015	19

☑　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	国際調査報告の発送日
０７．０４．２０１５	１４．０４．２０１５

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｐ　３０３４
堀　洋樹
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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	JP 2013-514325 A (ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ) 2013.04.25, 実験方法６、実施例Ａ５ & US 2012/0258955 A1 & WO 2011/073339 A1 & EP 2513117 A1 & CN 102666551 A & KR 10-2012-0097400 A	1,3,12
A	WO 01/74774 A1 (第一製薬株式会社) 2001.10.11, 文献全体 & JP 2010-120953 A & US 2004/0122063 A1 & EP 1270557 A1 & KR 10-2003-0005249 A & CN 1438993 A	1-20
A	WO 2004/058715 A1 (第一製薬株式会社) 2004.07.15, 文献全体 & JP 2007-70369 A & US 2006/0252837 A1 & EP 1577301 A1 & CN 1751025 A & KR 10-2005-0110612 A	1-20
A	WO 03/016302 A1 (第一製薬株式会社) 2003.02.27, 文献全体 & JP 2008-143905 A & US 2005/0020645 A1 & EP 1415992 A1 & CN 1894238 A & KR 10-0908966 B1	1-20
A	WO 2005/047296 A1 (第一製薬株式会社) 2005.05.26, 文献全体 & JP 4759388 B & US 2007/0135476 A1 & EP 1683800 A1 & CN 1878778 A & KR 10-2006-0120190 A	1-20