

(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
2025年1月9日(09.01.2025)



(10) 国際公開番号

WO 2025/009477 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 285/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/023470

(22) 国際出願日: 2024年6月28日(28.06.2024)

(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 2023-109329 2023年7月3日(03.07.2023) JP

(71) 出願人: A G C 株式会社 (AGC INC.) [JP/JP];
〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 鈴木 英夫 (SUZUKI, Hideo); 〒1008405
東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 A G C 株式会社内 Tokyo (JP). 山崎 祐輔 (YAMAZAKI, Yusuke); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 A G C 株式会社内 Tokyo (JP). 小寺 郁美 (KODERA, Ikumi); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 A G C 株式会社内 Tokyo (JP). 清水 夕希代 (SHIMIZU, Yukiyo); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 A G C 株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 鎌田 光宜, 外 (KAMADA, Mitsunori et al.); 〒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 高島国際特許事務所 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PRODUCING 3-METHYL-1,2,4-THIADIAZOLE-5-CARBOHYDRAZIDE

(54) 発明の名称: 3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの新規製造方法

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a method for producing 3-methyl-1,2,4-thiadiazole-5-carbohydrazide safely at a good yield. The present invention relates to a method for producing 3-methyl-1,2,4-thiadiazole-5-carbohydrazide or a salt thereof via 3-methyl-1,2,4-thiadiazole-5-carboxamide or a salt thereof without using toxic carbon monoxide. The present invention makes it possible to provide a method for producing 3-methyl-1,2,4-thiadiazole-5-carbohydrazide, which is an important synthesis intermediate of fezolinetant which is useful as a drug for the treatment of sex hormone-dependent diseases, safely and at a good yield.

(57) 要約: 本発明は、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの安全かつ収率の良い製造方法の提供を課題とする。本発明は、有毒な一酸化炭素を使用することなく、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキサミドまたはその塩を経る3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドまたはその塩の製造方法に関する。本発明によれば、性ホルモン依存性疾患の治療用医薬として有用なフェゾリネタントの重要合成中間体である3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの安全かつ収率の良い製造方法を提供することができる。

WO 2025/009477 A1

明 細 書

発明の名称：

3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの新規製造方法

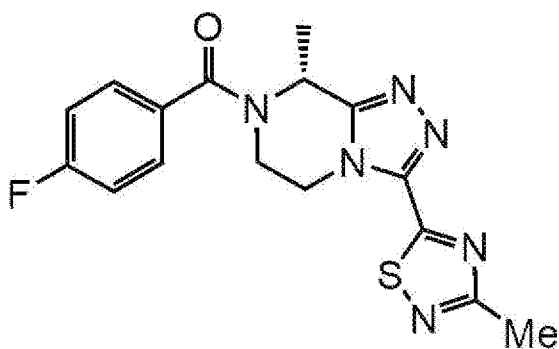
技術分野

[0001] 本発明は、ニューロキニン（NK）-3受容体の選択的アンタゴニストとして開発され、とりわけ性ホルモン依存性疾患の治療用化合物として有用なフェゾリネタントの重要な合成中間体である3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの安全かつ実用的な新規製造方法に関する。

背景技術

[0002] フェゾリネタント（fezolinetant（一般名））（VEOZA H（登録商標））は、NK-3受容体の選択的アンタゴニストとして開発され、特に性ホルモン依存性疾患（例えば、顔のほてり・のぼせ等の閉経に伴う中等度から重度の血管運動神経症状等）の治療および／または予防用化合物として有用である。フェゾリネタントは、（R）-（4-フルオロフェニル）-（8-メチル-3-（3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7（8H）-イル）メタノンであり、特許文献1に記載されている。

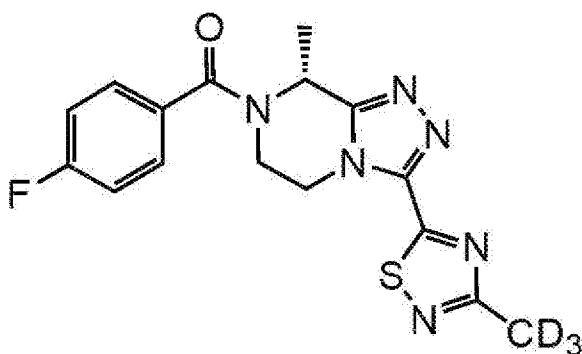
[0003] [化1]



フェゾリネタント

[0004] 重水素化フェゾリネタント、(R)－(4－フルオロフェニル)－(8－メチル－3－(3－(メチル－d 3)－1, 2, 4－チアジアゾール－5－イル)－5, 6－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピラジン－7(8H)－イル)メタノンも同じ目的で開発され、特許文献2に記載されている。

[0005] [化2]

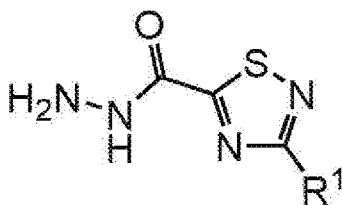


重水素化フェゾリネタント

[0006] 特許文献1および2には、フェゾリネタントおよび重水素化フェゾリネタントの合成方法として、重要な中間体として3－メチル－1, 2, 4－チアジアゾール－5－カルボヒドラジドまたはその重水素化形態である式(1)

:

[0007] [化3]



(I)

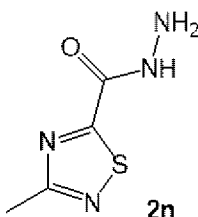
[0008] (式中、R¹は、メチルまたはメチル－d 3を示す。)

で表される化合物を経る合成方法が開示されている。

[0009] 特許文献3には、非重水素化中間体、3－メチル－1, 2, 4－チアジアゾール－5－カルボヒドラジド(2n) :

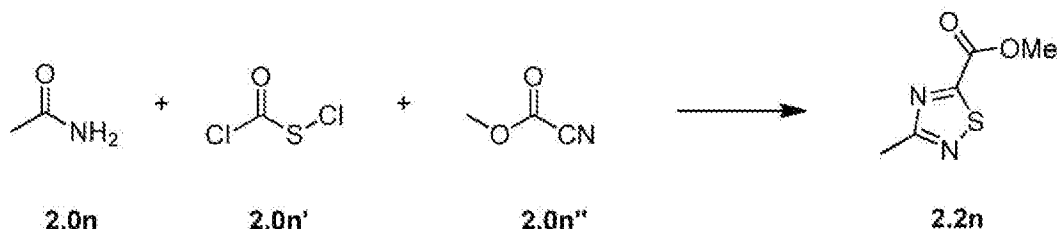
[0010]

[化4]



[0011] の合成方法が開示され、これは、対応するメチルエステル（下式（2. 2 n）で表される化合物）から調製され、後者はアセトアミド（下式（2. 0 n）で表される化合物）、クロロカルボニルスルフェニルクロリド（下式（2. 0 n'）で表される化合物）およびメチルシアノホルメート（下式（2. 0 n' '）で表される化合物）から 1 工程で調製される。

[0012] [化5]

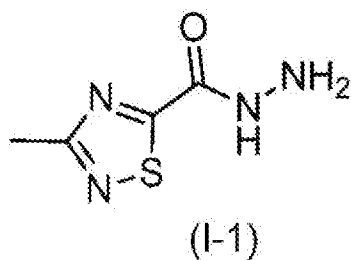


[0013] しかし、クロロカルボニルスルフェニルクロリドおよびメチルシアノホルメートは、大規模な調達の問題を引き起こす危険な試薬であり、スケールアップを行うことは困難である。また、この合成経路は、最終的な医薬製品の品質に悪影響を与える硫黄不純物をもたらす。さらに、最適化した後でも、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの全体的な収率は、依然として 30% 未満である。対応する重水素化中間体である、3-(メチル-d₃)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの合成においても、同様の欠点を有する（特許文献 2）。

[0014] 特許文献 4 には、下式（1-1）：

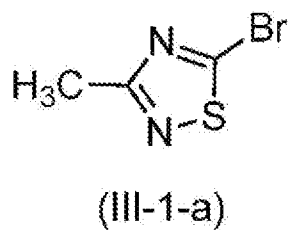
[0015]

[化6]



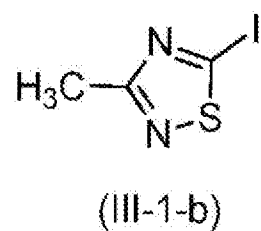
[0016] で表される中間体化合物の合成法として、対応するハロゲン化中間体である
下式 (III-1-a) :

[0017] [化7]



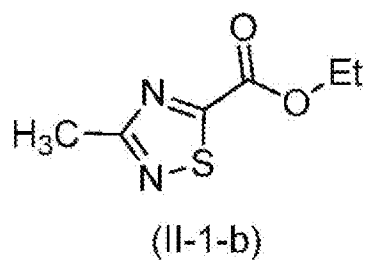
[0018] で表される化合物、または下式 (III-1-b) :

[0019] [化8]



[0020] で表される化合物のリチウム交換反応によるアルコキシカルボニル化、または
金属触媒存在下での一酸化炭素挿入反応によるアルコキシカルボニル化に
より対応するエステル体である下式 (II-1-b) :

[0021] [化9]



[0022] で表される化合物またはその塩を得、それを経る合成方法が開示されている。しかし、リチウム交換反応によるアルコキシカルボニル化反応の収率は29%と低く、また、金属触媒存在下での一酸化炭素挿入反応によるアルコキシカルボニル化反応は、収率良く前記式(11-1b)で表される化合物が得られるが、有毒な一酸化炭素ガスを使用する必要があるため、スケールアップ等に制限があるため、実用化において課題が残されていた。

[0023] それ故、フェゾリネタントの重要な合成中間体である3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドの安全で収率が良く、かつスケールアップ可能な実用的な製造方法の開発が求められている。

先行技術文献

特許文献

[0024] 特許文献1：国際公開第2014/154895号

特許文献2：国際公開第2019/012033号

特許文献3：国際公開第2013/050424号

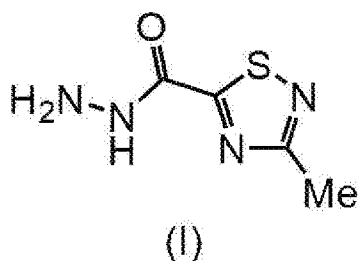
特許文献4：国際公開第2020/128003号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0025] 本発明の目的は、フェゾリネタントの重要な合成中間体である、下式(1)：

[0026] [化10]

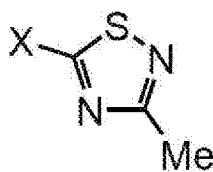


[0027] で表される化合物またはその塩の安全で収率が良く、かつ実用的な製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0028] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、有機塩基の存在下、式（１）：

[0029] [化11]

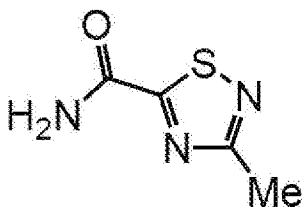


(1)

[0030] （式中、Xは、ハロゲン原子を示す。）

で表される化合物またはその塩とアルカリ金属シアン化物を反応させる工程により得られる、式（２）：

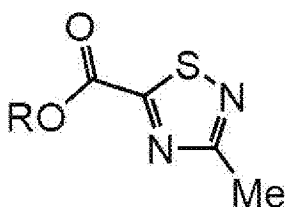
[0031] [化12]



(2)

[0032] で表される化合物またはその塩を経ることにより、式（３）：

[0033] [化13]



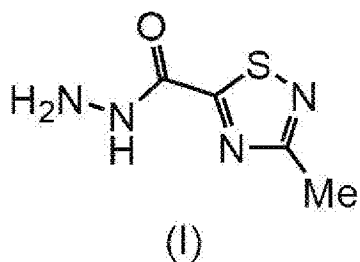
(3)

[0034] （式中、Rは、C₁₋₄アルキル基を示す。）

で表される化合物またはその塩を、一酸化炭素ガスを使用することなく、収率良く製造することができ、その結果として、フェゾリネタントの重要な合成中間体である、式（１）：

[0035]

[化14]



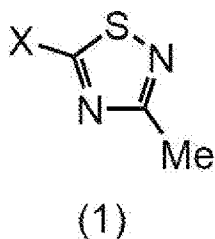
[0036] で表される化合物またはその塩の安全かつ実用的な製造方法となり得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0037] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1]

アセトニトリルー水の混合溶媒中、有機塩基の存在下、式（１）：

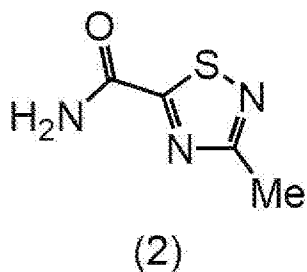
[0038] [化15]



[0039] （式中、Xは、ハロゲン原子を示す。）

で表される化合物またはその塩とアルカリ金属シアン化物を反応させる工程を含むことを特徴とする、式（２）：

[0040] [化16]



[0041] で表される化合物またはその塩の製造方法。

[2]

Xが、塩素原子または臭素原子である、上記 [1] に記載の製造方法。

[3]

有機塩基が、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、2，6－ジメチルピリジン、N，N－ジメチルー4－アミノピリジン、イミダゾール、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エン、1，4－ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン、または1，5－ジアザビシクロ〔4．3．0〕－5－ノネンである、上記〔1〕に記載の製造方法。

〔4〕

アルカリ金属シアン化物が、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムである、上記〔1〕に記載の製造方法。

〔5〕

アセトニトリル－水の混合溶媒の混合比率（v／v）が、水／アセトニトリルとして、1～10の範囲内である、上記〔1〕に記載の製造方法。

〔6〕

上記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の製造方法により得られた式（2）で表される化合物またはその塩を、下式：

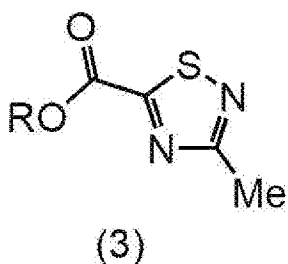
〔0042〕〔化17〕



〔0043〕（式中、Rは、C₁₋₄アルキル基を示す。）

で表されるアルコールの存在下、塩化チオニルと反応させる工程を含む、式（3）：

〔0044〕〔化18〕



〔0045〕（式中のRは、前記と同義を示す。）

で表される化合物またはその塩の製造方法。

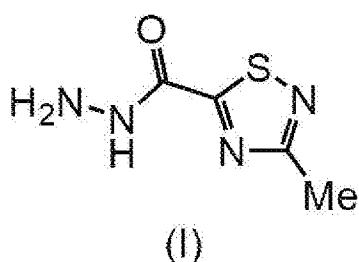
[7]

アルコールが、メタノールまたはエタノールである、上記 [6] に記載の製造方法。

[8]

上記 [6] または [7] に記載の製造方法により得られた式 (3) で表される化合物またはその塩を、溶媒中、ヒドラジンまたはその水和物と反応させる工程を含む、式 (1) :

[0046] [化19]



[0047] で表される化合物またはその塩の製造方法。

発明の効果

[0048] 本発明によれば、有毒な一酸化炭素ガスを使用することなく、フェゾリネタントの重要な合成中間体である前記式 (1) で表される 3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドまたはその塩を収率良く製造することができることから、従来法よりも安全に、かつスケールアップも可能な、フェゾリネタントの実用的な製造方法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0049] 以下、本明細書中で用いられる用語等の定義について詳述する。

[0050] 本明細書中、式で表される化合物を、「化合物」に式の番号を付して示すこともある。例えば、式 (1) で表される化合物を「化合物 (1) 」と示す。

[0051] 本明細書中「～」または「-」で表される数値範囲は、「～」または「-」の前後の数字を下限値または上限値とする数値範囲を意味する。

[0052] 本明細書中、元素記号「C」に「-」の前後の数字で数値範囲を付したも

のを任意の基の名称に付して示す場合には、「-」の前後の数字を下限值または上限値とする整数個の炭素数である任意の基のそれぞれを示している。

例えば、炭素数が1～4個であるアルキル基を「C₁₋₄アルキル基」と示すことがあるが、これは、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇、-C₄H₉等のそれぞれを示す。

[0053] 本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0054] 本明細書中、「C₁₋₄アルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の炭素原子数1～4個の飽和炭化水素基を意味し、C₁₋₄アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが挙げられる。

[0055] 本明細書中、「アルカリ金属シアン化物」としては、シアン化リチウム、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化セシウム等が挙げられる。

[0056] 本明細書中、「有機塩基」とは、塩基として働く有機化合物である。有機塩基は、通常、容易にプロトン化され得る窒素原子を含有する、プロトン受容体であり、アミン、窒素含有複素環化合物等が挙げられる。「有機塩基」としては、特に限定はされないが、例えば、トリエチルアミン (TEA)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、N-メチルモルホリン (NMO)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP)、イミダゾール、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン (DBN) 等が挙げられる。

[0057] 本明細書中、「予防」には、対象における、疾患の発症の防止、疾患の発症の遅延、および病態発生の防止が含まれる。

[0058] 本明細書中、「治療」には、対象における、疾患の治癒、疾患の病態（例えば、1つまたは複数の症状）の改善、および疾患（の重篤度）の進展の抑

制が含まれる。

[0059] 本明細書中、「対象」とは、疾患または疾患の病態を予防および／または治療するために必要な有効量の有効成分を含有する医薬（医薬組成物）を投与する対象を意味する。当該「対象」としては、ヒトまたは非ヒト動物（特に哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等））が挙げられる。

[0060] 本明細書中、「その塩」としては、対象化合物を塩基または酸と反応させることにより形成される塩であれば、特に限定されないが、本発明が、医薬として有用なフェゾリネタントの重要な合成中間体の製造方法に関することから、医薬として使用することができる塩（薬学的に許容し得る塩）が好ましい。本発明の製造方法に使用される各化合物が、塩基または酸と反応させることにより、塩基性塩または酸性塩を形成する場合、その塩を示す。

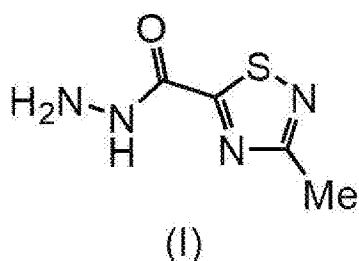
[0061] 「塩基性塩」としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、N-メチルモルホリン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩、コリン塩、ジオラミン塩、メクルミン塩、オラミン塩、トロメタミン塩、2-（ジエチルアミノ）エタノール塩、4-（2-ヒドロキシエチル）モルホリン塩、アルギニン塩、グリシン塩、リジン塩、ベンザチン塩等が挙げられる。

[0062] 「酸性塩」としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、サイクラミン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メシル酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エシル酸塩、エジシル酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、トシル酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸

塩、アジピン酸塩、ニコチン酸塩、アスパラギン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ピログルタミン酸塩、ステアリン酸塩、パルミチン酸塩、タンニン酸塩、イセチオン酸塩、ナフトエ酸塩、オロチン酸塩、パモ酸塩、キシナホ酸塩、グルセプト酸塩、ヒベンズ酸塩等が挙げられる。

[0063] 本発明において、式（I）：

[0064] [化20]



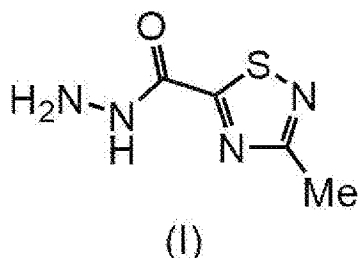
[0065] で表される化合物（化合物（I））またはその塩は、その3位メチル基が、重水素化された化合物、3-（メチル-d₃）-1,2,4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジドまたはその塩も包含する。

[0066] （本発明の製造方法）

以下、本発明の製造方法を説明する。

式（I）：

[0067] [化21]



[0068] で表される化合物（化合物（I））またはその塩は、下記の製造方法、後述する実施例、またはそれらに準じた方法等により製造することができる。

[0069] 各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前記した塩と同様のものが挙げられる。

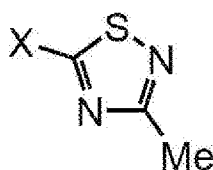
原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手して用いることができるか、または自体公知の方法、或いはそれに準ず

る方法に従って製造することができる。また、以下の製造方法において生成する中間体は、カラムクロマトグラフィー、再結晶、蒸留等の方法で単離精製してもよく、あるいは単離せずに次の工程に用いても良い。

[0070] 本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献、非特許文献、若しくは参考文献の内容は、すべて本明細書の一部としてここに引用し得る。

[0071] 本発明では、化合物（１）またはその塩は、アセトニトリル－水の混合溶媒中、有機塩基の存在下、式（１）：

[0072] [化22]

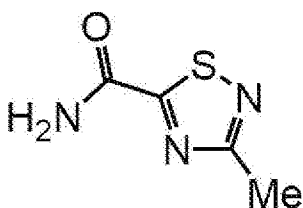


(1)

[0073] （式中、Xは、ハロゲン原子を示す。）

で表される化合物（化合物（１））またはその塩とアルカリ金属シアン化物（MCN）を反応させる工程（工程１）により、式（２）：

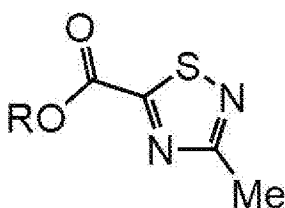
[0074] [化23]



(2)

[0075] で表される化合物（化合物（２））またはその塩を製造し、続く、式（３）：

[0076] [化24]



(3)

[0077] (式中、Rは、 C_{1-4} アルキル基を示す。)

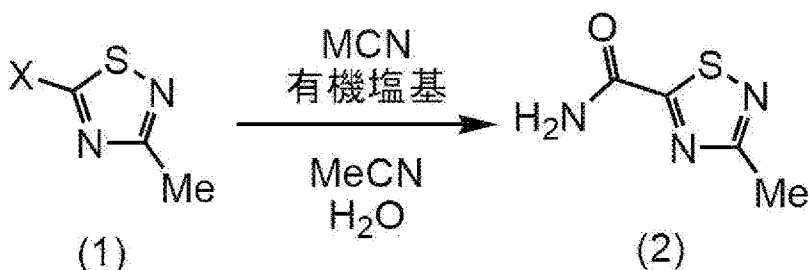
で表される化合物(化合物(3))またはその塩への変換工程(工程2)を経て、ヒドラジンまたはその水和物と反応させる(工程3)ことにより製造される。

[0078] 本発明の製造方法の各工程について、以下に詳細に説明する。

[0079] (工程1)

本工程は、アセトニトリル-水の混合溶媒中、有機塩基の存在下、化合物(1)またはその塩とアルカリ金属シアン化物(MCN)を反応させて、化合物(2)またはその塩を製造する工程である。

[0080] [化25]



[0081] (式中、Xは、ハロゲン原子を示し、Mは、アルカリ金属を示す。)

[0082] 化合物(1)またはその塩は、自体公知の方法(例えば、国際公開第2020/128003号(特許文献4)、Chem. Ber., 1957, 90, 182-187等参照)またはそれに準ずる方法により合成したものを好適に使用することができる。化合物(1)またはその塩としては、好ましくは、5-クロロ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾール、または5-ブロモ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾールであり、より好ましくは、5-クロロ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾールである。

[0083] アルカリ金属シアン化物(MCN)としては、特に限定されないが、例えば、シアン化リチウム、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化セシウム等が挙げられ、好ましくは、シアン化カリウム、またはシアン化ナトリウムであり、より好ましくは、シアン化ナトリウムである。

アルカリ金属シアン化物の使用量は、化合物(1)またはその塩1モルに対して、1~3モル、好ましくは1.1~1.5モルである。

[0084] 有機塩基としては、特に限定されないが、例えば、トリエチルアミン（TEA）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、N-メチルモルホリン（NMO）、ピリジン、2，6-ジメチルピリジン、N，N-ジメチル-4-アミノピリジン（DMAP）、イミダゾール、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン（DBN）等が挙げられ、好ましくは、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、N，N-ジメチル-4-アミノピリジン（DMAP）、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、または1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）であり、より好ましくは、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）である。

有機塩基の使用量は、化合物（1）またはその塩1モルに対して、通常0.01～2モル使用することができ、好ましくは0.05～0.2モルである。

[0085] 本反応は、アセトニトリル-水の混合溶媒中に行なうことができる。

アセトニトリル-水の混合溶媒の混合比率（v/v）は、水/アセトニトリルとして、通常0.1～20の範囲内であり、好ましくは、1～10の範囲内であり、より好ましくは、2～8の範囲内である。

[0086] 反応温度は、通常0℃～80℃、好ましくは5℃～40℃であり、反応時間は、通常1～12時間である。

[0087] （工程2）

本工程は、前記工程1で得られた化合物（2）またはその塩を、下式：

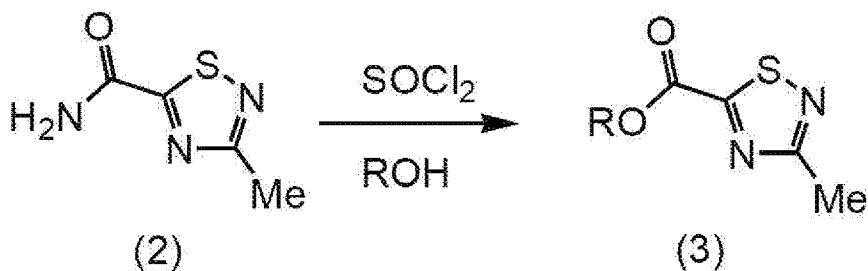
[0088] [化26]



[0089] （式中、Rは、C₁₋₄アルキル基を示す。）

で表されるアルコールの存在下、塩化チオニルと反応させることにより、化

合物（３）またはその塩を製造する工程である。



[0092] アルコールとしては、炭素数 1 ～ 4 のアルコールであれば、特に限定されないが、好ましくは、メタノール、またはエタノールである。

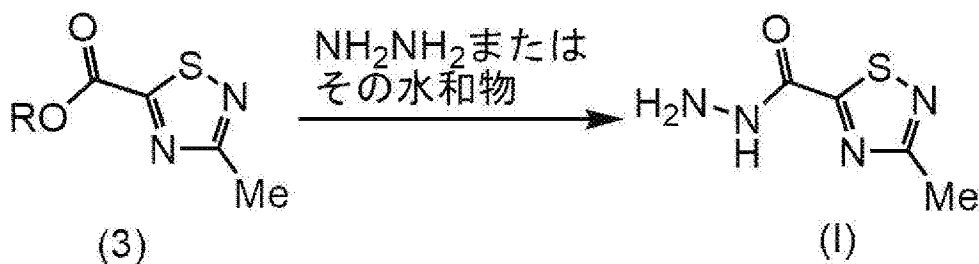
アルコールの使用量は、特に限定されず、溶媒量を使用することができる

[0093] 塩化チオニルの使用量は、化合物（２）またはその塩１モルに対して、通常１～３モル使用することができ、好ましくは１．１～１．５モルである。

[0094] 反応温度は、通常20℃～80℃、好ましくは40℃～70℃（加熱還流温度）であり、反応時間は、通常4～12時間である。

[0095] (工程3)

本工程は、前記工程 2 で得られた化合物 (3) またはその塩を、溶媒中、ヒドラジンまたはその水和物と反応させることにより、化合物 (1) またはその塩を製造する工程である。



[0097] ヒドラジンまたはその水和物としては、特に限定されないが、好ましくは、ヒドラジン-水和物である。

ヒドラジンまたはその水和物の使用量は、化合物（３）またはその塩１モ

ルに対して、通常1～2モル使用することができ、好ましくは1～1.2モルである。

[0098] 本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行なうことができる。反応溶媒としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、好ましくは、アルコール類と芳香族炭化水素類の混合溶媒であり、より好ましくは、イソプロパノール-トルエンの混合溶媒である。

[0099] 反応温度は、通常-10℃～30℃、好ましくは0℃～10℃であり、反応時間は、通常3～24時間である。

[0100] 反応終了後、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィー等の分離手段により、化合物(1)またはその塩を単離および／または精製することができる。

[0101] 前記工程3で得られた化合物(1)またはその塩は、自体公知の方法（例えば、国際公開第2014/154895号（特許文献1）、国際公開第2019/012033号（特許文献2）参照）またはそれに準ずる方法により、フェゾリネタントへと変換することが可能である。

[0102] 本発明の製造方法は、工業的規模での使用が制限される一酸化炭素ガスを一切使用しないことから、従来法と比較して、安全かつ簡便な操作により化合物(1)またはその塩を収率良く合成することができるという利点を有する。

実施例

[0103] 以下、参考例および実施例により、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されない。

[0104] 本明細書中、％は、収率についてはmol/mol％を示し、その他については特記しない限り、重量％を示す。また、室温とは、特記しない限り、15～30℃の温度を示す。

[0105] 核磁気共鳴スペクトル（NMR）は、日本電子株式会社（J E O L）製の E C Z 4 0 0 S F T-NMRを用いて測定した。¹H-NMRは、テトラメチルシランを基準として4 0 0 M H zで測定した。測定溶媒として重溶媒を用いた時はその重溶媒名を記載した。

高速液体クロマトグラフ（H P L C）は、A g i l e n t T e c h n o l o g i e s製の1 2 2 0 I n f i n i t y L Cを用い、カラムは、A t l a n t i s T 3（3 μ m（粒子径），4. 6×1 5 0 m m，W a t e r s製）を用いた。

その他、以下の実施例等で使用する略号は、下記の意味を示す。

[0106] s：シングレット

br：ブロード

CDCl₃：重クロロホルム

DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

CH₂Cl₂：ジクロロメタン

NaOH：水酸化ナトリウム

NaCN：シアン化ナトリウム

DABCO：1，4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン

MeCN：アセトニトリル

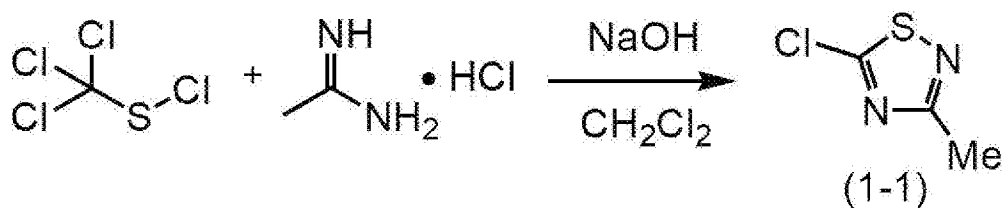
MeOH：メタノール

iPrOH：イソプロパノール

[0107] [参考例1]

5-クロロ-3-メチル-1，2，4-チアジアゾール（1-1）の製造

[0108] [化29]



[0109] 窒素雰囲気下(常圧)、0℃下で、アセトアミジン塩酸塩（100 g、1.06 mol）、トリクロロメタンスルフェニルクロリド（196.8 g、1

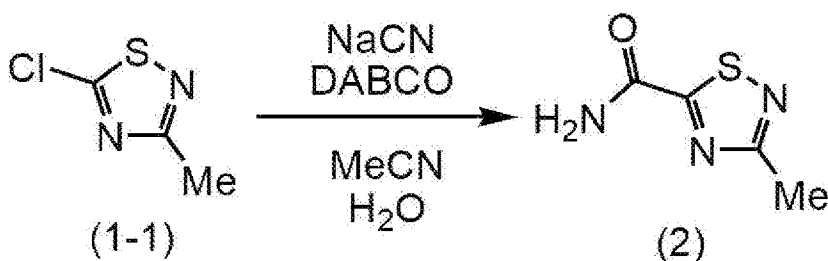
、0.6 mol) および6M水酸化ナトリウム水溶液(902.7 g、4.4 eq.) にジクロロメタン(530 mL (5.3 v/w)) を添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を分液し、得られた有機層を6M塩酸(350 mL (3.5 v/w))、および水(350 g (3.5 v/w)) で順次洗浄した。得られた有機層を単蒸留(減圧度: 400–15 Torr、内温: 25~60℃) することにより、標題化合物(1-1) を54%の収率(LCでの定量値) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.64 (s, 3H) .

[0110] [実施例1]

3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキサミド(2)の製造

[0111] [化30]



[0112] 窒素雰囲気下(常圧)、25℃下で、参考例1で得られた化合物(1-1)(150 g、1.10 mol)、アセトニトリル(150 mL (1.0 v/w))、水(562.5 mL (3.75 v/w))、DABCO(12.1 g、0.11 mol)、およびシアン化ナトリウム(68.9 g、1.41 mol)を混合し、反応混合物を25~40℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を5℃に冷却し、減圧ろ過を行い、ろ物を水(300 g (2 v/w))で3回洗浄した。ろ物を減圧乾燥することにより、標題化合物(2)を67%の収率(LCでの定量値)で得た。

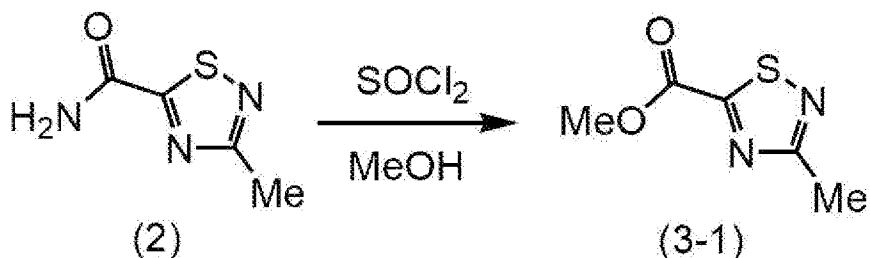
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72 (s, 3H), 7.01 (s, 2H) .

[0113] [実施例2]

メチル 3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキシレート

(3-1) の製造

[0114] [化,31]



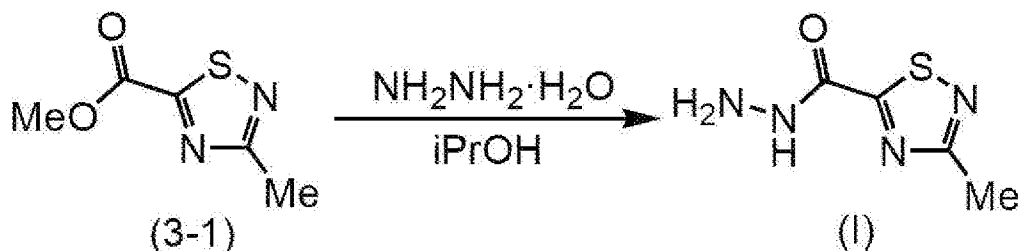
[0115] 窒素雰囲気下（常圧）、25℃下で、実施例1で得られた化合物（2）（30.0 g、0.21 mol）とメタノール（120 mL（4 v/w））を混合し、40～50℃に昇温した後、そこに、別途0～20℃で調製した塩化チオニル（29.5 g、0.25 mol）のメタノール（60 mL（2 v/w））溶液を滴下し、64℃で6時間攪拌した。反応混合物中のメタノールを減圧留去し、トルエンに溶媒置換した。その後、減圧ろ過により不純物を除去し、ろ液に10%塩化ナトリウム水溶液（6 v/w）を加えて分液した。得られた有機層を5 v/wまで減圧濃縮することにより、標題化合物（3-1）のトルエン溶液を82%の収率（LCでの定量値）で得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.79 (s, 3H), 4.05 (s, 3H).

[0116] [实施例3]

3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジド (I) の製造

[0117] [化32]



[0118] 窒素雰囲気下、ヒドラジン-水和物（33.2g、0.66mol）をイソプロパノール（1000mL（10v/w））に添加し、0～10℃に冷

却後、そこに、実施例2で得られた化合物(3-1)(0.63mol)のトルエン溶液を滴下し、0~10℃で12時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧ろ過し、ろ物をイソプロパノール(400mL(4v/w))で洗浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物(1)を95%の収率(LCでの定量値)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.56 (s, 3H), 4.82 (br, 2H), 10.56 (br, 1H).

産業上の利用可能性

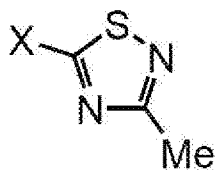
[0119] 本発明によれば、有毒な一酸化炭素ガスを使用することなく、フェゾリネタントの重要な合成中間体である3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジド(化合物(1))またはその塩を収率良く製造することができることから、従来法よりも安全であり、かつスケールアップも可能な、フェゾリネタントの実用的な製造方法を提供することができる。

[0120] 本出願は、日本国で2023年7月3日出願された特願2023-109329を基礎としており、その内容は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] アセトニトリル－水の混合溶媒中、有機塩基の存在下、式（１）：

[化1]

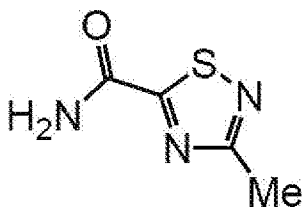


(1)

（式中、Xは、ハロゲン原子を示す。）

で表される化合物またはその塩とアルカリ金属シアン化物を反応させる工程を含むことを特徴とする、式（２）：

[化2]



(2)

で表される化合物またはその塩の製造方法。

[請求項2] Xが、塩素原子または臭素原子である、請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] 有機塩基が、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、2，6－ジメチルピリジン、N，N－ジメチル－4－アミノピリジン、イミダゾール、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカー7－エン、1，4－ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン、または1，5－ジアザビシクロ〔4．3．0〕－5－ノネンである、請求項1に記載の製造方法。

[請求項4] アルカリ金属シアン化物が、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムである、請求項1に記載の製造方法。

[請求項5] アセトニトリル－水の混合溶媒の混合比率（v／v）が、水／アセ

トニトリルとして、1～10の範囲内である、請求項1に記載の製造方法。

[請求項6] 請求項1～5のいずれか一項に記載の製造方法により得られた式（2）で表される化合物またはその塩を、下式：

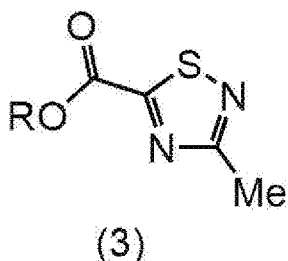
[化3]



（式中、Rは、 C_{1-4} アルキル基を示す。）

で表されるアルコールの存在下、塩化チオニルと反応させる工程を含む、式（3）：

[化4]



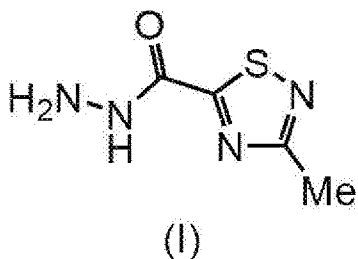
（式中のRは、前記と同義を示す。）

で表される化合物またはその塩の製造方法。

[請求項7] アルコールが、メタノールまたはエタノールである、請求項6に記載の製造方法。

[請求項8] 請求項6に記載の製造方法により得られた式（3）で表される化合物またはその塩を、溶媒中、ヒドラジンまたはその水和物と反応させる工程を含む、式（I）：

[化5]



で表される化合物またはその塩の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023470

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C07D 285/08**(2006.01)i

FI: C07D285/08

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)

C07D285/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY/CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2022-520698 A (OGEDA SA) 01 April 2022 (2022-04-01) entire text	1-7
X	example 3, etc.	8
A	WO 2022/022680 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) 03 February 2022 (2022-02-03) entire text	1-8
A	WO 2016/135163 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 01 September 2016 (2016-09-01) entire text	1-8
A	WO 2019/012033 A1 (OGEDA SA) 17 January 2019 (2019-01-17) entire text	1-8
A	WO 2014/154895 A1 (EUROSCREEN S.A.) 02 October 2014 (2014-10-02) entire text	1-8



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
“D” document cited by the applicant in the international application
“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

02 September 2024

Date of mailing of the international search report

10 September 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023470

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/050424 A1 (EUROSCREEN S.A.) 11 April 2013 (2013-04-11) entire text	1-8
A	WO 2012/054874 A1 (INTERMUNE, INC.) 26 April 2012 (2012-04-26) entire text	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/023470

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
JP	2022-520698	A	01 April 2022	US	2022/0056000	A1
					example 3, etc.	
				WO	2020/128003	A1
				EP	3898602	A1
				KR	10-2021-0106528	A
				CN	113767094	A
WO	2022/022680	A1	03 February 2022	JP	2023-537244	A
				US	2023/0271969	A1
				EP	4190784	A1
				CN	115427412	A
				KR	10-2023-0044443	A
WO	2016/135163	A1	01 September 2016	JP	2018-510140	A
				EP	3262035	A1
				CN	107406427	A
WO	2019/012033	A1	17 January 2019	US	2020/0270254	A1
				EP	3428168	A1
				CN	111212838	A
WO	2014/154895	A1	02 October 2014	US	2015/0232471	A1
				US	2021/0094959	A1
				US	2019/0092777	A1
				US	2018/0111943	A1
				US	2017/0095472	A1
				US	2016/0318941	A1
				KR	10-2021-0021406	A
				KR	10-2016-0007515	A
				JP	2018-118988	A
				JP	2016-515565	A
				EP	3219715	A1
				EP	2948455	A1
				EA	201591689	A1
				CN	105229008	A
WO	2013/050424	A1	11 April 2013	US	2014/0275097	A1
				US	2020/0283447	A1
				US	2019/0023711	A1
				US	2017/0029429	A1
				KR	10-2019-0132703	A
				KR	10-2014-0072906	A
				JP	2017-19803	A
				JP	2014-531464	A
				EP	3029042	A1
				EP	2763992	A1
				CN	105175421	A
				CN	103906750	A
WO	2012/054874	A1	26 April 2012	US	2012/0101032	A1

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

C07D 285/08(2006.01)i

FI: C07D285/08

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））

C07D285/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報

1922 - 1996年

日本国公開実用新案公報

1971 - 2024年

日本国実用新案登録公報

1996 - 2024年

日本国登録実用新案公報

1994 - 2024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/CASREACT (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
A	JP 2022-520698 A (オゲダ エス. エー.) 01.04.2022 (2022 - 04 - 01)	1-7
X	全文 実施例 3 など	8
A	WO 2022/022680 A1 (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD.) 03.02.2022 (2022 - 02 - 03)	1-8
	全文	
A	WO 2016/135163 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 01.09.2016 (2016 - 09 - 01)	1-8
	全文	
A	WO 2019/012033 A1 (OGEDA SA) 17.01.2019 (2019 - 01 - 17)	1-8
	全文	
A	WO 2014/154895 A1 (EUROSCREEN SA) 02.10.2014 (2014 - 10 - 02)	1-8
	全文	
A	WO 2013/050424 A1 (EUROSCREEN S.A.) 11.04.2013 (2013 - 04 - 11)	1-8
	全文	

☒ 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、一般的技术水準を示すもの

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“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抵触するものではなく、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

02.09.2024

国際調査報告の発送日

10.09.2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

〒100-8915

日本国

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

早川 裕之 4P 4500

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

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
A	WO 2012/054874 A1 (INTERMUNE, INC.) 26.04.2012 (2012 - 04 - 26) 全文	1-8

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/023470

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2022-520698	A	01.04.2022	US	2022/0056000	A1	
				実施例 3 など			
				WO	2020/128003	A1	
				EP	3898602	A1	
				KR	10-2021-0106528	A	
				CN	113767094	A	
WO	2022/022680	A1	03.02.2022	JP	2023-537244	A	
				US	2023/0271969	A1	
				EP	4190784	A1	
				CN	115427412	A	
				KR	10-2023-0044443	A	
WO	2016/135163	A1	01.09.2016	JP	2018-510140	A	
				EP	3262035	A1	
				CN	107406427	A	
WO	2019/012033	A1	17.01.2019	US	2020/0270254	A1	
				EP	3428168	A1	
				CN	111212838	A	
WO	2014/154895	A1	02.10.2014	US	2015/0232471	A1	
				US	2021/0094959	A1	
				US	2019/0092777	A1	
				US	2018/0111943	A1	
				US	2017/0095472	A1	
				US	2016/0318941	A1	
				KR	10-2021-0021406	A	
				KR	10-2016-0007515	A	
				JP	2018-118988	A	
				JP	2016-515565	A	
				EP	3219715	A1	
				EP	2948455	A1	
				EA	201591689	A1	
				CN	105229008	A	
WO	2013/050424	A1	11.04.2013	US	2014/0275097	A1	
				US	2020/0283447	A1	
				US	2019/0023711	A1	
				US	2017/0029429	A1	
				KR	10-2019-0132703	A	
				KR	10-2014-0072906	A	
				JP	2017-19803	A	
				JP	2014-531464	A	
				EP	3029042	A1	
				EP	2763992	A1	
				CN	105175421	A	
				CN	103906750	A	
WO	2012/054874	A1	26.04.2012	US	2012/0101032	A1	