

明 細 書

発明の名称： 化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法

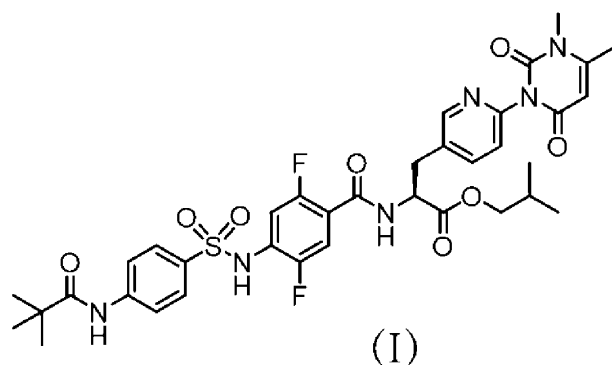
技術分野

[0001] 本発明は、化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記式（I）で表される化合物（以下、単に化合物Iということがある）又はその薬学的に許容される塩は、 $\alpha 4$ インテグリン阻害作用を有し、医薬用途等における使用が期待されている（国際公開第2017/135472号公報：特許文献1）。特許文献1には、逆相HPLCによる精製を含む特定の方法によって化合物Iを合成することが記載されている。

[0003] [化1]



発明の概要

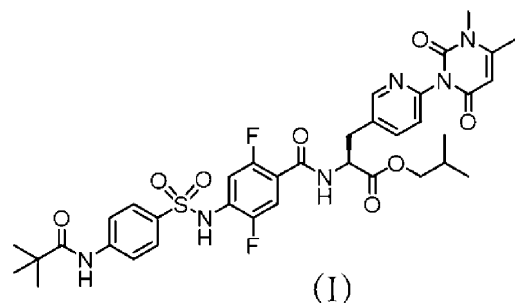
[0004] 特許文献1に記載された化合物Iに代表されるスルホンアミド誘導体の合成方法には、逆相HPLC等のカラム精製が必要であり、生産性の点から、更なる改善の余地があった。そこで、本発明の課題は、化合物Iに代表されるスルホンアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩の製造方法において、生産性を改善することのできる技術を提供することにある。

[0005] 本発明者らは、特定の方法によって、上記課題を解決できることを見出した。すなわち、本発明は、例えば、以下の事項を提供する。

（1）下記式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法で

あって、

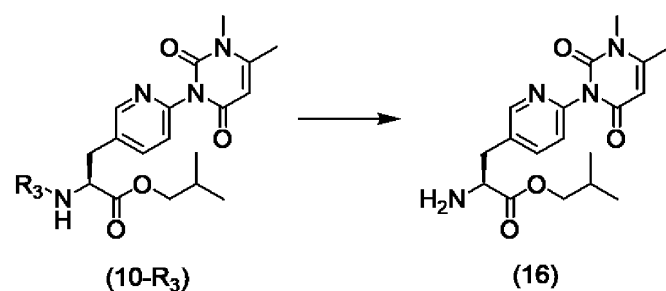
[化2]



下記スキーム（d-1）に従って、溶媒中で化合物 10-R₃を脱保護して化合物 16 溶液を調製する工程（d-1）と、

スキーム（d-1）

[化3]

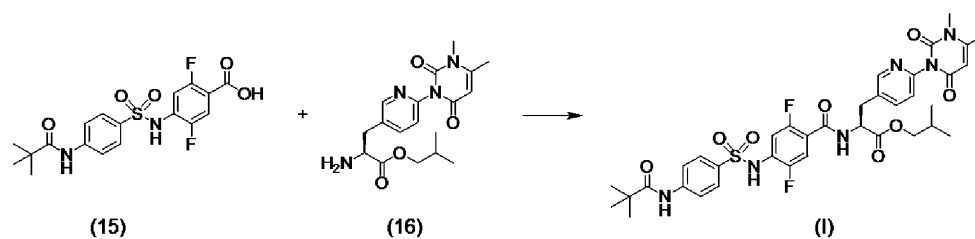


（式中、R₃はアミノ基の保護基を表す）

前記化合物 16 を単離することなく、前記化合物 16 溶液に化合物 15 を添加し、下記スキーム（d-2）に従って縮合剤の存在下で式（I）の化合物を合成する工程（d-2）と、

スキーム（d-2）

[化4]



を備える、
方法。

(2)

前記工程(d-1)及び前記工程(d-2)がワンポットで行われる、(1)に記載の方法。

(3)

前記工程(d-1)は、化合物10-R₃を、TMSX1(X1はハロゲン原子またはトリフラートを表す)の存在下で、脱保護する工程を備えている、(1)又は(2)に記載の方法。

(4)

前記工程(d-1)における前記溶媒が、ケトン類溶媒、ニトリル類溶媒、及びハロゲン類溶媒からなる群から選択される少なくとも一種を含んでいる、(2)又は(3)に記載の方法。

(5)

前記工程(d-1)は、化合物10-R₃を、接触還元で脱保護する工程を備えている、(1)に記載の方法。

(6)

前記接触還元で脱保護する工程は、触媒の存在下で前記化合物10-R₃を脱保護する工程を備え、

前記製造方法は、更に、前記化合物16溶液から前記触媒を除去する工程を備え、

前記工程(d-2)において、前記触媒が除去された前記化合物16溶液に化合物15が添加される、

(5)に記載の方法。

(7)

前記工程(d-1)における前記溶媒が、テトラヒドロフランを含んでいる、(5)又は(6)に記載の方法。

(8)

さらに、式（１）の化合物を晶析させる工程（e）を備えている、請求項（１）～（７）のいずれかに記載の方法。

（９）

前記晶析させる工程（e）は、水、炭素数１～４のアルコール、炭素数３～６の酢酸エステル、炭素数２～１０のエーテル系溶媒、および芳香族炭化水素からなる群から選択される少なくとも一種を含む溶媒中で式（１）の化合物を晶析させる工程を備えている、（８）に記載の方法。

（１０）

前記晶析させる工程（e）は、イソプロパノールを含む溶媒中で式（１）の化合物を晶析させる工程を備えている、（８）又は（９）に記載の方法。

（１１）

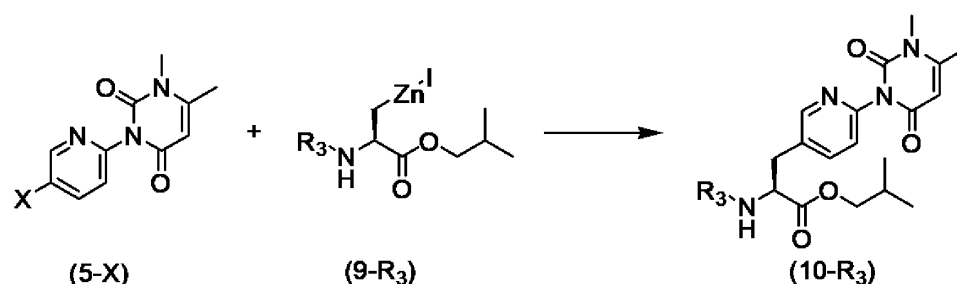
更に、前記晶析した式（１）の化合物を、乾燥させる工程を備えている、（８）～（１０）のいずれかに記載の方法。

（１２）

更に、下記スキーム（b-2）に従って、化合物５-Xと化合物９-R₃とを反応させ、化合物１０-R₃を合成する工程（b-2）、

スキーム（b-2）

[化5]



（式中、Xはハロゲン原子またはトリフラートを表し、R₃は、アミノ基の保護基を表す。）

を備える、（１）～（１１）のいずれかに記載の方法。

（１３）

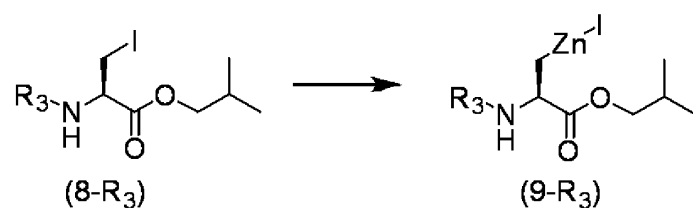
Xが臭素原子である、（１２）に記載の方法。

(1 4)

更に、前記工程（b-2）の前に、下記スキーム（b-1）に従って、化合物8-R₃を、亜鉛及びヨウ素と反応させ、化合物9-R₃を合成する工程（b-1）を備える、（12）又は（13）に記載の方法。

スキーム (b-1)

[化6]

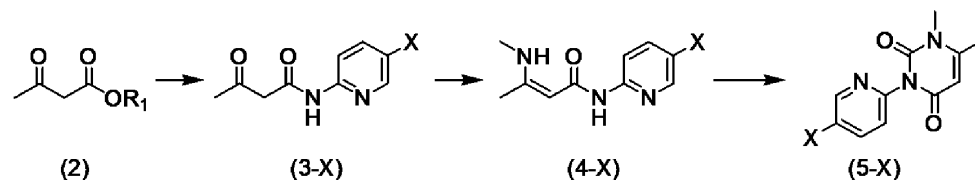


(1 5)

更に、下記スキーム（a-1）に従って、化合物5-Xを合成する工程（a-1）を備え、

スキーム (a-1)

[化7]



(式中、Xは、ハロゲン原子またはトリフラートを表し、R₁は、炭素数1～6のアルキル基を表す)

前記工程（a-1）は、

化合物 2 を 2-アミノピリジン誘導体と反応させて化合物 3-X を合成する工程と、

化合物 3-X をメチルアミンと反応させて化合物 4-X を合成する工程と、

化合物 4-X をクロロギ酸エステルと反応させて化合物 5-X を合成する工程と、

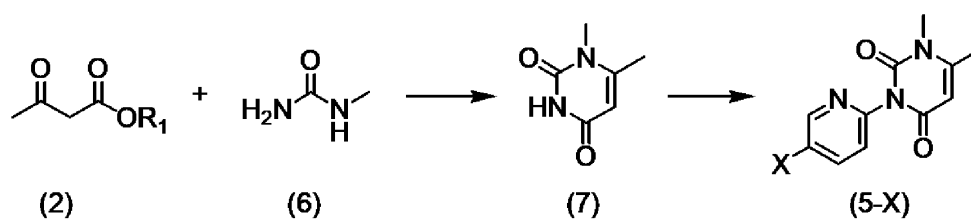
を備える、(12)～(14)のいずれかに記載の方法。

(16)

更に、下記スキーム(a-2)に従って、化合物5-Xを合成する工程(a-2)を備え、

スキーム(a-2)

[化8]



(式中、Xは、ハロゲン原子またはトリフラートを表し、R₁は、炭素数1～6のアルキル基を表す)

前記工程(a-2)は、

化合物2を化合物6と反応させて化合物7を合成する工程と、

化合物7をピリジン誘導体とカップリングして化合物5-Xを合成する工程と、

を備えている、

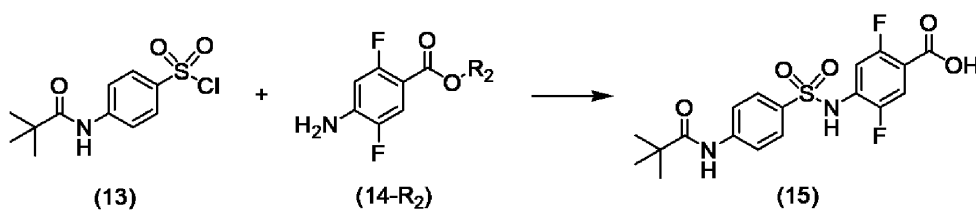
(12)～(14)のいずれかに記載の方法。

(17)

更に、下記スキーム(c-3)により、化合物13と化合物14-R₂を反応させてスルホンアミド化し、アルカリにより加水分解して化合物15を合成する工程(c-3)を備える、

スキーム(c-3)

[化9]



(式中、 R_2 は炭素数1～6のアルキル基を表す)

(1)～(16)のいずれかに記載の方法。

(18)

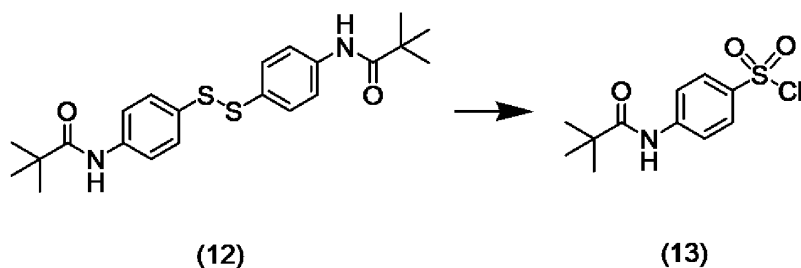
更に、前記工程(c-3)の後に、前記化合物15を晶析させる工程を備える、(17)に記載の方法。

(19)

更に、下記スキーム(c-2)により、化合物12を、酸性条件下で次亜塩素酸ナトリウムと反応させることにより、化合物13を合成する工程、

スキーム(c-2)

[化10]



を備える、

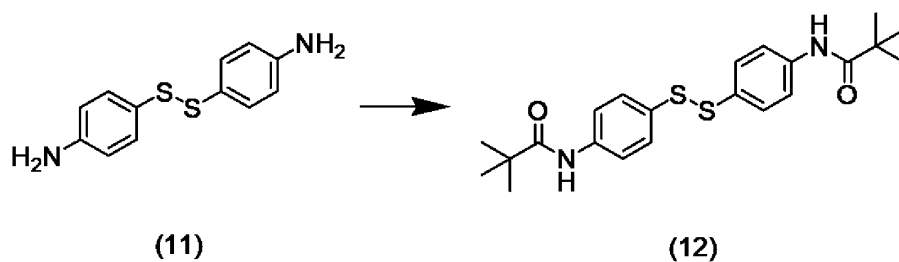
(17)又は(18)のいずれかに記載の方法。

(20)

更に、下記スキーム(c-1)により、化合物11をピバロイル化剤と反応させ、化合物12を合成する工程(c-1)を備える、(19)に記載の方法。

スキーム(c-1)

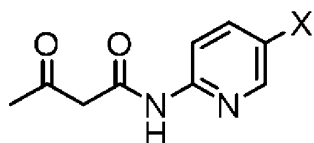
[化11]



[0006] (21)

下記式で表される化合物、又はその塩。

[化12]

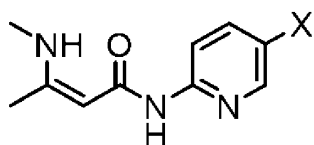


(式中、Xはハロゲン原子またはトリフラートを表す。)

(22)

下記式で表される化合物、又はその塩。

[化13]

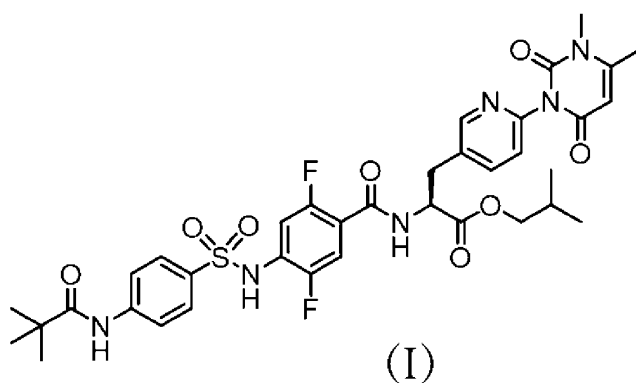


(式中、Xはハロゲン原子またはトリフラートを表す。)

(23)

下記式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩、の結晶。

[化14]



(24)

水、炭素数1～4のアルコール、炭素数3～6の酢酸エステル、炭素数2～10のエーテル系溶媒および芳香族炭化水素からなる群から選択される少

なくとも一種を含む溶媒中で式（１）の化合物を晶析させる工程を含む方法により得られたものである、（２３）に記載の結晶。

（２５）

前記溶媒が、イソプロパノールを含む、（２４）に記載の結晶。

（２６）

前記晶析させる工程の後に、晶析物を乾燥させることにより得られたものである、（２４）又は（２５）に記載の結晶。

（２７）

pH 6.9 溶解度が、 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上である、（２３）～（２６）のいずれかに記載の結晶。

（２８）

エタノールによる溶媒和物である、（２３）～（２７）のいずれかに記載の結晶。

（２９）

イソプロパノールによる溶媒和物である、（２３）～（２７）のいずれかに記載の結晶。

（３０）

粉末X線回折において、回折角度（ 2θ ）として、

6.3° ± 0.2°、

10.1° ± 0.2°、

13.7° ± 0.2°、

16.3° ± 0.2°、及び

20.2° ± 0.2°

にピークを有する結晶Bである、（２３）～（２９）のいずれかに記載の結晶。

（３１）

粉末X線回折において、回折角度（ 2θ ）として、

5.4° ± 0.2°、

7. $7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、
10. $5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、
12. $5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び
14. $5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

にピークを有する結晶Aである、(23)～(29)のいずれかに記載の結晶。

(32)

粉末X線回折において、回折角度 (2θ) として、

6. $8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、
10. $1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、
12. $7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、
17. $4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び
19. $8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

にピークを有する結晶Cである、(23)～(29)のいずれかに記載の結晶。

[0007] 本発明によれば、化合物Iに代表されるスルホンアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩の製造方法において、生産性を改善することのできる技術が提供される。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図1は、化合物Iの製造方法の全体像を示す概略図である。

[図2]図2は、結晶AのX線回折パターンを示す図である。

[図3]図3は、結晶BのX線回折パターンを示す図である。

[図4]図4は、結晶CのX線回折パターンを示す図である。

発明を実施するための形態

[0009] 定義

本明細書において、「アルキル基」とは、アルカン（シクロアルカンも包含する）から水素原子を一個取り除いた官能基を示す。アルキル基は、直鎖、分枝鎖、及び環状アルキル基を包含する。アルキル基としては、例えば、

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、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、及び *n*-ヘキシル基等が挙げられる。

[0010] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、周期表の第17族元素の原子を指す。ハロゲン原子として、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。

[0011] 本明細書において、「炭素数1～4のアルコール」とは、1～4個の炭素原子を有するアルコールを指す。「炭素数1～4のアルコール」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、及びイソブタノール等が挙げられる。

[0012] 本明細書において、「ケトン類溶媒」とは、分子内にケトン構造を有する化合物による溶媒を指す。ケトン類溶媒としては、アセトン及びメチルエチルケトン等が挙げられる。

[0013] 本明細書において、「炭素数3～6の酢酸エステル」とは、酢酸と炭素数1～4のアルコールとから形成されるエステルを表す。「炭素数3～6の酢酸エステル」としては、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル及び酢酸イソブチル等が挙げられる。

[0014] 本明細書において、「炭素数2～10のエーテル系溶媒」とは、分子内にエーテル構造を有し、2～10個の炭素原子を有する化合物による溶媒を指す。「炭素数2～10のエーテル系溶媒」は、直鎖、分岐鎖又は環状のエーテル系溶媒を包含する。具体的には、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、及び *tert*-ブチルメチルエーテル等が挙げられる。

[0015] 本明細書において、「ニトリル溶媒」とは、分子内にニトリル構造を有する化合物による溶媒を指す。ニトリル溶媒として、例えば、アセトニトリル及びプロピオニトリル等が挙げられる。

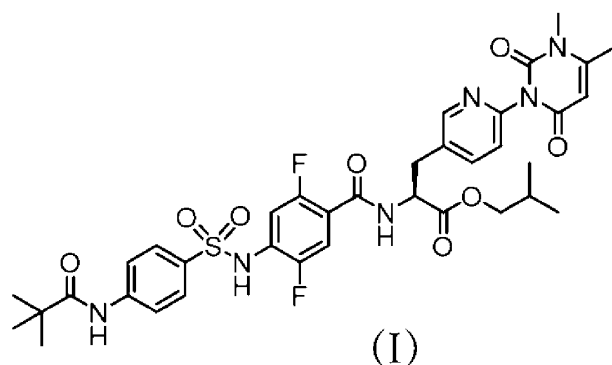
[0016] 本明細書において、「ハロゲン溶媒」とは、分子内にハロゲン原子を有する化合物による溶媒を指す。ハロゲン溶媒としては、例えば、ジクロロメタ

ン及びクロロホルム等が挙げられる。

[0017] 化合物 I の製造方法

以下、本発明の実施形態に係る化合物 I 又はその薬学的に許容される塩の製造方法について説明する。化合物 I とは、下記式により表される化合物である。

[化15]



[0018] 図 1 は、本実施形態に係る化合物 I 又はその薬学的に許容される塩の製造方法の全体像を示す。

図 1 に示されるように、本実施形態に係る製造方法は、概略的に、化合物 5-X を合成する工程（ステップ a）、化合物 10-R₃ を合成する工程（ステップ b）、化合物 15 を合成する工程（ステップ c）、化合物 I を合成する工程（ステップ d）、及び化合物 I を晶析させる工程（ステップ e）を備えている。

[0019] 本実施形態における特徴の一つは、ステップ d にある。本実施形態においては、ステップ d において、溶媒中で化合物 10-R₃ が脱保護され、化合物 16 溶液が調製される（ステップ d-1）。そして、化合物 16 を単離することなく、化合物 16 溶液に化合物 15 が添加され、縮合剤の存在下で化合物 I が合成される（ステップ d-2）。

[0020] この方法は、特許文献 1 に記載される方法と比べて、生産性に優れている。特許文献 1 に記載された方法では、化合物 10-R₃ に対応する化合物を、塩酸を用いて脱保護し、固体をろ取することにより、化合物 16 に対応する

化合物の塩酸塩を得ている（特許文献１、段落００６８、等）。すなわち、溶媒が一度除去されており、化合物１６に対応する化合物が単離されている。そして、得られた化合物の塩酸塩を化合物１５に対応する化合物と反応させ、化合物Ⅰに対応する化合物を合成している（特許文献１、００９０、００９２など）。更に、得られた化合物Ⅰに対応する化合物を、逆相ＨＰＬＣによって精製している（特許文献１、００９０など）。

ここで、本発明者らの知見によれば、化合物１６の塩酸塩には潮解性があり、取り扱いが難しく、大量生産には不向きである。また、特許文献１に記載された方法では、化合物Ⅰの合成後に、逆相ＨＰＬＣを行うことなく、化合物Ⅰを晶析させることができない。晶析よりも量産性に劣る逆相ＨＰＬＣにより化合物Ⅰを精製する必要がある、この点でも大量生産には不向きである。

[0021] これに対して、本実施形態に係る方法によれば、取り扱いが難しい化合物１６の塩酸塩を介することなく、化合物Ⅰを合成することができる。その結果、生産性を改善することができる。

[0022] また、本実施形態に係る方法によれば、驚いたことに、得られた化合物Ⅰについて、逆相ＨＰＬＣ等を用いなくとも、晶析により精製することができる。生産性に課題がある逆相ＨＰＬＣを使用する必要がない。この観点からも生産性が向上する。

[0023] 以下に、本実施形態に係る製造方法における各工程について、詳述する。

[0024] ステップa：化合物５－Xの合成

本ステップでは、ステップa－１又はステップa－２により、化合物５－Xが合成される。ステップa－１を用いるか、ステップa－２を用いるかは、任意である。以下、各ステップについて説明する。

[0025] ステップa－１

ステップa－１は、化合物２を２－アミノピリジン誘導体と反応させて化合物３－Xを合成する工程（ステップa－１－１）と、化合物３－Xをメチルアミンと反応させて化合物４－Xを合成する工程（ステップa－１－２）

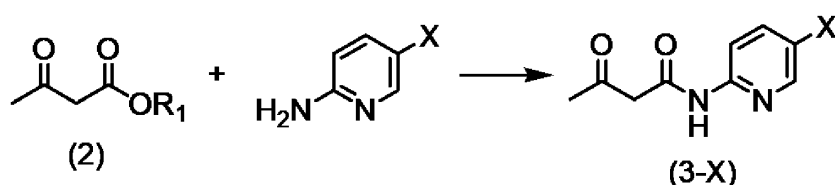
と、化合物 4-X をクロロギ酸エステルと反応させて化合物 5-X を合成する工程（ステップ a-1-3）とを備えている。以下、各工程について説明する。

[0026] （ステップ a-1-1）

まず、下記スキームに従って、化合物 2 と 2-アミノピリジン誘導体とを反応させ、化合物 3-X を合成する。

[0027] スキーム（a-1-1）

[化16]



R₁は、炭素数 1～6 のアルキル基を表す。R₁は、好ましくは、メチル基、エチル基、又は n-プロピル基であり、より好ましくはエチル基である。

Xは、ハロゲン原子またはトリフラートを表す。ハロゲン原子としては、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。Xは、好ましくは臭素原子またはヨウ素原子であり、臭素原子が特に好ましい。

[0028] 反応は、塩基存在下で加熱還流を行うことにより、実施することができる。

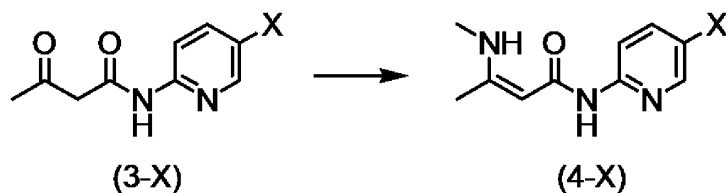
塩基としては、特に限定されるものではないが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びN-メチルモルホリン等が挙げられ、N,N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

溶媒としては、例えば芳香族炭化水素溶媒を用いることができる。芳香族炭化水素溶媒としては、トルエン、キシレン、及びベンゼン等が挙げられ、トルエンが好ましい。

[0029] 得られた化合物 3-X は、例えば反応液を冷却することにより、結晶として析出させることができる。結晶を乾燥させ、乾燥結晶として化合物 3-X を得ることもできる。

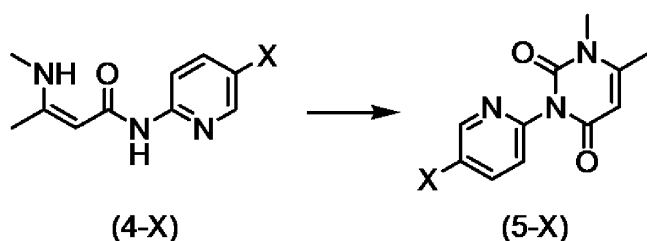
[0030] (ステップ^oa-1-2)

スキーム (a-1-2)



得られた化合物 4-X は、例えば反応液を冷却することにより、結晶として析出させることができる。結晶を乾燥させ、乾燥結晶として化合物 4-X を得ることもできる。

スキーム (a-1-3)



[0034] 塩基としては、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン

、及びN-メチルモルホリン等が挙げられ、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

クロロギ酸エステルとしては、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸エチル、及びクロロギ酸ベンジル等が挙げられ、クロロギ酸フェニルが好ましい。

強塩基としては、ジアザビスクロウンデセンなどを用いることができる。

本ステップで使用する溶媒としては、炭素数2～10のエーテル系溶媒、酢酸エチル、トルエンが挙げられる。炭素数2～10のエーテル系溶媒としては、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい。

[0035] 得られた化合物5-Xは、結晶化により精製することができる。

結晶化溶媒としては、炭素数2～10のエーテル系溶媒、炭素数1～4のアルコール、水、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、メチルtert-ブチルエーテルとイソプロパノールの混合溶媒、メチルtert-ブチルエーテルとイソブタノールの混合溶媒、メチルtert-ブチルエーテルと水の混合溶媒である。より好ましくは、メチルtert-ブチルエーテルとイソプロパノールの混合溶媒、メチルtert-ブチルエーテルとイソブタノールの混合溶媒である。

尚、反応液から夾雑物を除去するために、結晶化前に活性炭等を加えることが好ましい。

[0036] 以上説明した方法により、化合物5-Xが得られる。上述の方法（ステップa-1）によれば、異性体の発生が少なくて済み、高収率、高純度で化合物5-Xを得ることができる。また、結晶化により精製を行うことができるので、カラム精製が必要ない。カラム精製の必要がないため、高い生産性を実現できる。

[0037] ステップa-2

続いて、ステップa-2について説明する。ステップa-2は、化合物2と化合物6とから化合物7を合成する工程（ステップa-2-1）と、化合物7をピリジン誘導体とカップリングして化合物5-Xを合成する工程（ス

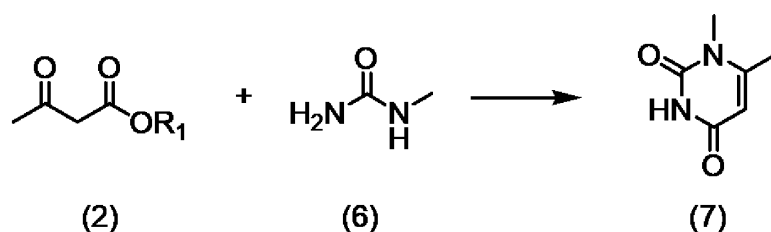
テップ a-2-2) とを備えている。以下に、各ステップについて詳述する。

[0038] (ステップ a-2-1)

まず、下記スキームに従って、化合物 2 と化合物 6 とを酸性触媒下で加熱還流し、化合物 7 を合成する。

スキーム (a-2-1)

[化19]



なお、R₁は、炭素数 1～6 のアルキル基を表す。好ましくは、R₁は、メチル基、エチル基、又は n-プロピル基であり、より好ましくはエチル基である。

[0039] 酸性触媒としては、硫酸及び p-トルエンスルホン酸一水和物等が挙げられ、p-トルエンスルホン酸一水和物が好ましい。

溶媒としては、芳香族炭化水素溶媒が挙げられる。芳香族炭化水素溶媒としては、トルエン、キシレン、及びベンゼン等が挙げられ、トルエンが好ましい。

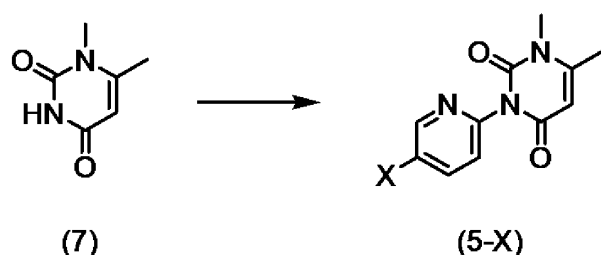
[0040] 得られた化合物 7 は、例えば反応液を冷却することにより、結晶として析出させることができる。結晶を乾燥させ、乾燥結晶として化合物 7 を得ることもできる。

[0041] (ステップ a-2-2)

続いて、下記スキームに示されるように、化合物 7 をピリジン誘導体とカップリングし、化合物 5-X を合成する。

スキーム (a-2-2)

[化20]



[0042] 上記のカップリング反応は、塩基存在下で、銅を含む化合物を用いることにより、実施することができる。

ピリジン誘導体としては、例えば、2, 5-ジブロモピリジンなどを用いることができる。

Xは、ハロゲン原子またはトリフラートを表す。ハロゲン原子としては、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。Xは、好ましくは臭素原子またはヨウ素原子であり、臭素原子が特に好ましい。

塩基としては、2, 4, 6-コリジン及びジアザビスクロウンデセン等が挙げられ、2, 4, 6-コリジンが好ましい。

銅を含む化合物としては、酸化銅(Ⅰ)及びヨウ化銅等が挙げられ、酸化銅(Ⅰ)が好ましい。

溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0043] 得られた化合物5-Xは、結晶化することで精製できる。結晶化溶媒としては、炭素数2～10のエーテル系溶媒中が好ましく、メチルtert-ブチルエーテルが特に好ましい。

[0044] 以上説明したステップa-2によっても、ステップa-1と同様に、カラム精製を行うことなく、化合物5-Xを得ることができる。カラム精製が必要ないので、生産性を向上させることができる。

但し、ステップa-1の方がステップa-2に比べて、より高収率で化合物5-Xを合成できる。この点では、ステップa-1は、ステップa-2よりも優れた方法であると言える。

[0045] ステップb：化合物10の合成

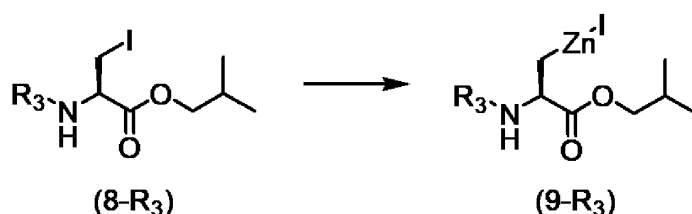
続いて、ステップ b について説明する。ステップ b は、化合物 8-R₃から化合物 9-R₃を合成する工程（ステップ b-1）と、化合物 9-R₃を化合物 5-X と反応させて化合物 10-R₃を合成する工程（ステップ b-2）とを備えている。以下に各工程について説明する。

[0046] (ステップb-1)

まず、下記スキーム（b-1）に従って、化合物8-R₃を、亜鉛及びヨウ素と反応させ、化合物9-R₃を合成する。

スキーム (b-1)

[化21]



なお、 R_3 は、アミノ基の保護基を表す。

[0047] 例えば、N，N－ジメチルホルムアミドに、亜鉛、ヨウ素、及び化合物8－R₃を添加し、攪拌することにより、化合物9－R₃を得ることができる。

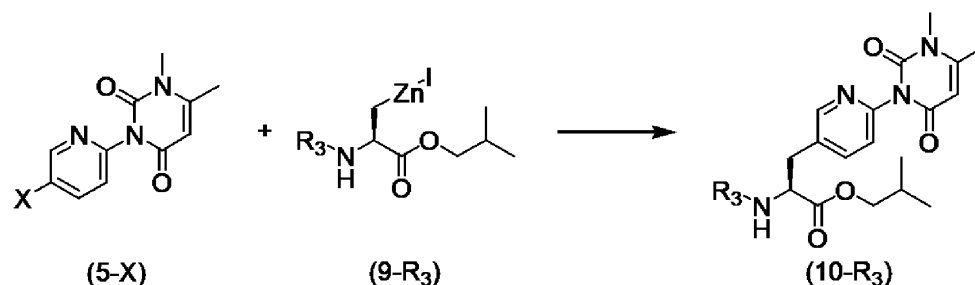
R₃は、ステップb-1の反応中に脱離しない保護基であれば特に限定されない。例えば、R₃として、tert-ブトキシカルボニル基（Boc基）、ベンジルオキシカルボニル基（Z基、Cbz基）、アリルオキシカルボニル基（Alloc基）、及び2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基（Troc基）などが挙げられる。R₃として、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル基（Boc基）、及びベンジルオキシカルボニル基（Z基、Cbz基）が挙げられる。より好ましくは、R₃は、tert-ブトキシカルボニル基（Boc基）である。

[0048] (ステップb-2)

続いて、下記スキーム（b-2）に従って、化合物5-Xと化合物9-R₃とを反応させ、化合物10-R₃を合成する。

スキーム (b-2)

[化22]



[0049] 具体的には、化合物 5-X、ホスフィンリガンド、及びパラジウム触媒を混合した溶液に、化合物 9-R₃を加える。これにより、化合物 10-R₃に変換できる。

ホスフィンリガンドとしては、例えば、S-P h o sを用いることができる。

パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウムを用いることができる。

溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、2-メチルテトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0050] 化合物 10-R₃は、結晶化により精製できる。結晶化溶媒としては、例えば炭素数 2～10 のエーテル系溶媒が挙げられる。好ましくは、メチル t e r t -ブチルエーテルが用いられる。

[0051] 以上説明した方法により、化合物 10-R₃が得られる。このステップ b による方法によれば、結晶化により、化合物 10-R₃を精製することができる。本発明者が把握する限り、化合物 10-R₃を結晶化により精製できる合成方法は知られていない。これに対して、本実施形態に係る方法によれば、カラム精製の必要なく、化合物 10-R₃を精製することができる。よって、生産性が高い方法で、高純度の化合物 10-R₃を得ることができる。

[0052] ステップ c : 化合物 15 の合成

続いて、ステップ c により、化合物 15 を合成する。ステップ c は、ステ

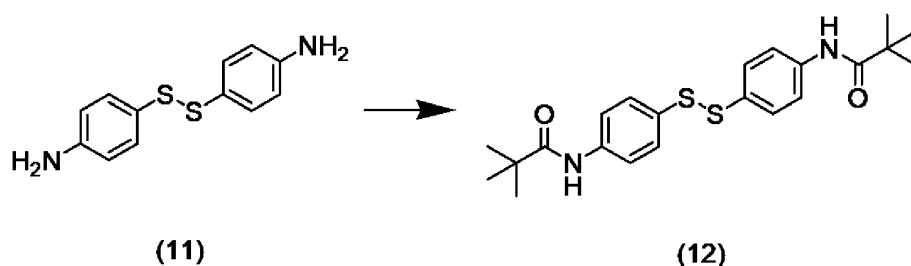
ップc-1～ステップc-3により実現される。各ステップについて以下に詳述する。

[0053] (ステップc-1)

ステップc-1では、下記スキーム(c-1)により、化合物11をピバロイル化剤と反応させ、化合物12を合成する

スキーム(c-1)

[化23]



[0054] 具体的には、化合物11を塩基存在下でピバロイル化剤と反応させることにより、化合物11のアミノ基をピバロイル化する。

[0055] ピバロイル化剤としては、例えば、塩化ピバロイル、臭化ピバロイル、フッ化ピバロイル、及び無水ピバル酸などが挙げられ、塩化ピバロイルが好ましい。

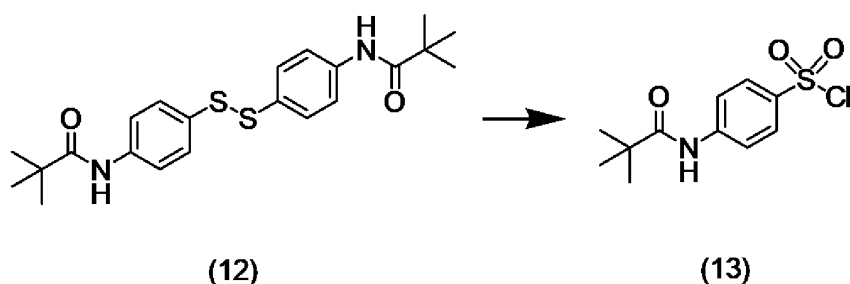
塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びN-メチルモルホリン等が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。

溶媒としては、ジクロロメタン等を挙げることができる。

[0056] (ステップc-2)

続いて、下記スキーム(c-2)により、化合物12を、酸性条件下で酸化することにより、化合物13を合成する。

[化24]



[0057] 具体的には、化合物 1 2 を、酸性溶媒中で酸化剤と反応させることにより、化合物 1 3 を合成する。

酸性溶媒としては、例えば酢酸を用いることができる。

酸化剤としては、例えば次亜塩素酸ナトリウムを用いることができる。

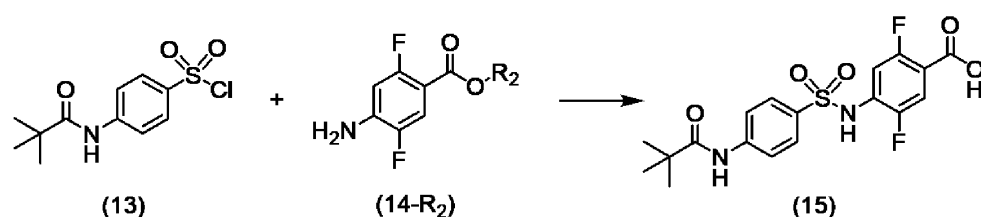
[0058] 尚、反応液を冷却することにより、化合物 1 3 の結晶を析出させることができる。析出した結晶を乾燥させることにより、化合物 1 3 の乾燥結晶を得ることもできる。

[0059] (ステップ c-3)

続いて、下記スキーム (c-3) により、化合物 1 3 と化合物 1 4-R₂ とを反応させ化合物 1 5 を合成する。

スキーム (c-3)

[化25]



なお、R₂は、炭素数 1～6 のアルキル基を表す。R₂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、及び n-ヘキシル基等が挙げられ、メチル基が好ましい。

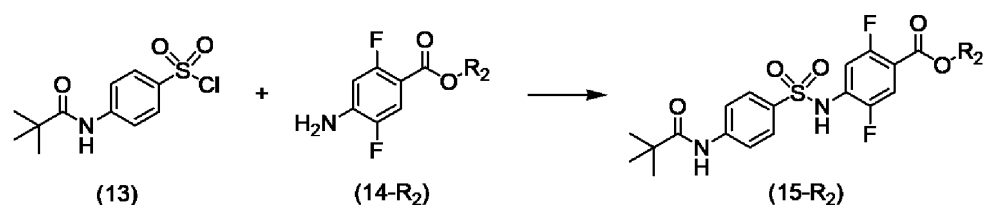
[0060] (ステップ c-3-1)

具体的には、まず、下記スキームに従って、化合物 1 4-R₂ を化合物 1 3

によりスルホンアミド化し、化合物 15-R₂を合成する。

[0061] スキーム (c-3-1)

[化26]



[0062] より具体的には、溶媒中で、化合物 13、化合物 14-R₂、及び塩基を混合する。これにより、化合物 15-R₂が得られる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びN-メチルモルホリン等が挙げられ、ピリジンが好ましい。

。

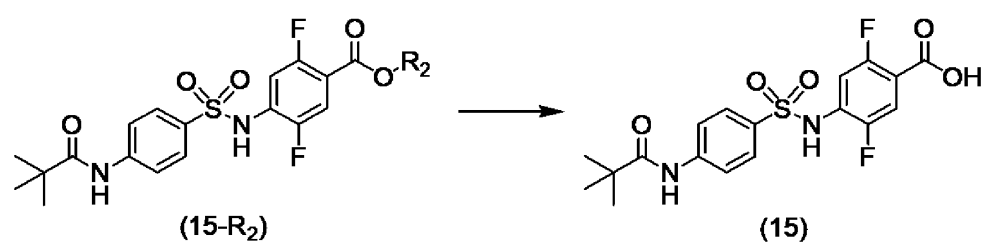
溶媒としては、ジクロロメタンが好ましい。

[0063] 続いて、下記スキームに従って、化合物 15-R₂を化合物 15に変換する。

。

スキーム (c-3-2)

[化27]



[0064] 具体的には、化合物 15-R₂に対して、アルカリ性条件下でエステル加水分解反応を実施することにより、化合物 15を得ることができる。

反応系をアルカリ性条件とするためのアルカリ物質としては、例えば、水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、及び水酸化カリウム水溶液等が挙げられる。アルカリ物質としては、水酸化ナトリウム水溶液が好ましい。

溶媒としては、炭素数 1～4 のアルコール、炭素数 2～10 のエーテル系溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。溶媒としては、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒が好ましく用いられる。

[0065] 化合物 15 は、結晶化により高純度に精製できる。結晶化溶媒としては、炭素数 1～4 のアルコール、炭素数 2～10 のエーテル系溶媒、ケトン類溶媒、それらの混合溶媒等が挙げられる。結晶化溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン及び水の混合溶媒が好ましく使用される。

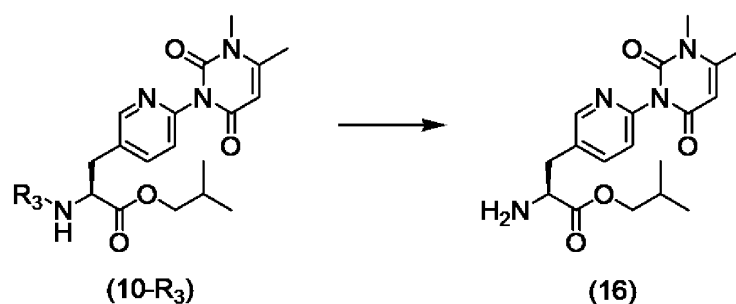
[0066] 以上説明したステップ c によれば、やはりカラム精製を必要としないから、生産性が高い方法で、高収率かつ高純度に化合物 15 を得ることができる。

[0067] ステップ d : 化合物 I の合成

続いて、ステップ d により、化合物 I を合成する。具体的には、スキーム (d-1) に従って、溶媒中で化合物 10-R₃ を脱保護し、化合物 16 溶液を調製する (ステップ d-1)。

[0068] スキーム (d-1)

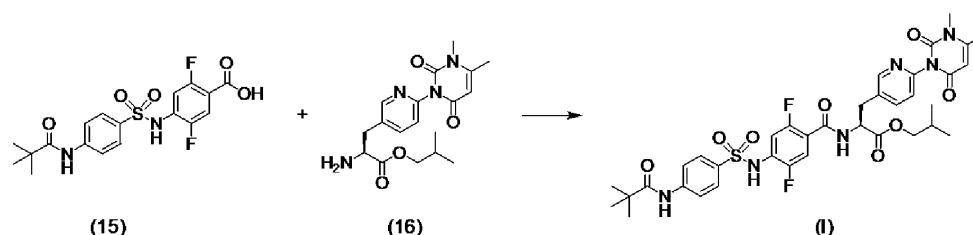
[化28]



[0069] 続いて、化合物 16 を単離することなく、化合物 16 溶液に化合物 15 を添加し、下記スキーム (d-2) に従って縮合剤の存在下で式 (I) の化合物を合成する (ステップ d-2)。

[0070] スキーム (d-2)

[化29]



[0071] 尚、化合物 16 溶液に化合物 15 を添加するということは、ステップ（d-1）において化合物 16 溶液が得られた後、溶媒が除去されることなく、化合物 16 溶液に化合物 15 等のステップ（d-2）の反応に必要な物質が投入されることを意味している。

上記の方法によれば、既述のように、取り扱いが難しい化合物 16 の塩酸塩を使用することなく、化合物 I を合成することができる。その結果、生産性を改善することができる。また、本実施形態に係る方法によれば、驚いたことに、合成された化合物 I を晶析により精製することができる。生産性に課題がある逆相 HPLC を使用する必要がないので、この観点からも生産性が向上する。

[0072] ステップ d のより具体的な方法として、以下に説明するワンポット法及び接触還元法が例示される。以下に、各方法について説明する。

[0073] ＜ワンポット法＞

まず、ワンポット法について説明する。ワンポット法では、ステップ d-1 とステップ d-2 とがワンポットで実施される。すなわち、ステップ d-1 で得られた化合物 16 溶液が、同じ反応容器に入れられたまま、ステップ d-2 において使用される。

[0074] （1）ワンポット法におけるステップ（d-1）

具体的には、ワンポット法では、ステップ d-1 において、TMSX1 を用いることで、化合物 10-R₃ を脱保護する。尚、TMS は、トリメチルシリル基を表す。X1 はハロゲン原子またはトリフラートを表す。

TMSX1 における X1 としては、ヨード基、ブロモ基、又はトリフルオ

ロメチルスルホニル基等が挙げられる。

TMSX1としては、例えば、トリメチルシリルヨージド(TMSI)、トリメチルシリルブロミド(TMSBr)、及びトリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)等が挙げられ、トリメチルシリルヨージド(TMSI)が好ましい。トリメチルシリルヨージド(TMSI)は、トリメチルシリルクロリド(TMSCl)とヨウ化ナトリウムを使用することにより、反応系中で生成させることもできる。

溶媒としては、ケトン類溶媒、ニトリル溶媒、及びハロゲン溶媒等が挙げられ、アセトニトリルが好ましい。

[0075] (2) ワンポット法におけるステップ(d-2)

続いて、ステップ(d-1)で得られた化合物16溶液を、化合物16を単離することなくそのまま使用し、ステップ(d-2)を実施する。具体的には、化合物16溶液に、化合物15、縮合剤、縮合補助剤、及び塩基を加え、化合物16をアミド化し、化合物(1)を得る。

[0076] 縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC塩酸塩)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)等が挙げられる。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC塩酸塩)が好ましい。

[0077] 縮合補助剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が挙げられ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)が好ましい。

[0078] 塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びN-メチルモルホリン等が挙げられ、N-メチルモルホリンが好ましい。

[0079] 溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、及びジクロロメタン等が挙げられ、アセトニトリルが好ましい。

[0080] ＜接触還元法＞

続いて、接触還元法について説明する。

[0081] （１）接触還元法におけるステップ（d－１）

接触還元法では、ステップ（d－１）において、触媒を用いた接触還元により、化合物 10-R₃が脱保護される。

触媒としては、金属触媒が用いられる。金属触媒の金属としては、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、及び白金等が好ましい。金属触媒としては、パラジウム炭素が好ましい。

溶媒としては、例えば、炭素数 2～10 のエーテル系溶媒が用いられ、テトラヒドロフランが好ましく用いられる。

[0082] （２）接触還元法におけるステップ（d－２）

接触還元法では、得られた化合物 16 溶液から触媒が除去される。触媒は除去されるものの、化合物 16 溶液から化合物 16 を単離する処理は実施されない。また、化合物 16 溶液の溶媒も除去されない。単に触媒の除去後の化合物 16 溶液を用いて、ステップ（d－２）が実施される。ステップ（d－２）は、ワンポット法と同様の方法により実施できる。

[0083] ステップ e：化合物 1 の晶析

続いて、化合物（1）を、結晶化により、精製する。すなわち、結晶化溶媒中で化合物（1）を晶析させる。

[0084] 結晶化溶媒としては、水、炭素数 1～4 のアルコール、炭素数 3～6 の酢酸エステル、炭素数 2～10 のエーテル系溶媒、および芳香族炭化水素からなる群から選択される少なくとも一種を挙げることができる。結晶化溶媒としては、イソプロパノールが好ましく用いられる。

[0085] 晶析した化合物は、必要に応じて乾燥させられ、用途に応じて使用することができる。

[0086] なお、得られた結晶は、ニトリル溶媒、炭素数 3～6 の酢酸エステル、脂肪族炭化水素溶媒（ヘキサン、ヘプタン、及びオクタン等）、もしくはそれらの混合溶媒中で再度結晶化させることにより、他の結晶形に変換させるこ

とができる。

この際に使用される溶媒としては、アセトニトリル、酢酸イソプロピル、ヘプタン、又はそれらの混合溶媒が好ましい。

[0087] 以上説明した方法により、化合物Ⅰを製造することができる。尚、上述の説明では、化合物Ⅰの製造方法として、ステップa～ステップeを説明したが、これら各ステップは独立した化合物の製造法として捉えることもできる。例えば、ステップa-1-1は、独立に、化合物3-Xの新規かつ有用な製造方法であると捉えることもできる。その他の各ステップについても同様である。

[0088] 化合物Ⅰの結晶

本実施形態は、上述の方法により得られる化合物Ⅰの結晶にも関する。すなわち、ステップ(e)において、化合物(Ⅰ)を結晶化溶媒中で晶析させることにより、化合物(Ⅰ)の結晶を得ることができる。

尚、ステップ(d)の後、単に溶媒を除去すれば、アモルファスの化合物(Ⅰ)を得ることができる。

[0089] 本実施形態に係る方法によれば、化合物Ⅰについて、複数の結晶形を得ることができる。具体的には、結晶形として、結晶A、結晶B、及び結晶Cが挙げられる。以下に、各結晶形について説明する。

[0090] (結晶A)

結晶Aは、例えば、上述のステップ(e)において、結晶化溶媒としてエタノール又はイソプロパノールを用いて化合物(Ⅰ)を晶析させることにより、得ることができる。

結晶Aは、粉末X線回折において、回折角度(2θ)として、以下の位置に特徴的なピークを有する結晶形である。

5. 4° ± 0. 2°

10. 5° ± 0. 2°

12. 5° ± 0. 2°

また、より詳細には、結晶Aは、粉末X線回折において、回折角度(2θ

）として、以下の位置に特徴的なピークを有する結晶形である。

5. $4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

7. $7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

10. $5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

12. $5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

14. $5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

[0091] (結晶B)

結晶Bは、例えば、結晶Aを乾燥させることにより、得ることができる。

結晶Bは、粉末X線回折において、回折角度 (2θ) として、以下の位置に特徴的なピークを有する結晶形である。

6. $3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

10. $1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

16. $3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

20. $2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

また、より詳細には、結晶Bは、粉末X線回折において、回折角度 (2θ) として、以下の位置に特徴的なピークを有する結晶形である。

6. $3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

10. $1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

13. $7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

16. $3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

20. $2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

[0092] 結晶Bは、高い溶解度を有している。このことから、例えば、化合物 (I) を錠剤等として使用する場合に望ましい特性を備えていると言える。

具体的には、結晶Bは、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の $\text{pH } 6.9$ 溶解度を実現できる。尚、 $\text{pH } 6.9$ 溶解度は、HPLC分析により測定される。具体的には、後述する実施例に記載の方法により、測定することができる。

[0093] (結晶C)

結晶Cは、例えば、アセトニトリル、酢酸イソプロピル及びヘプタンを結

晶化溶媒として使用し、化合物（I）を結晶化させることにより、得ることができる。

結晶Cは、粉末X線回折において、回折角度（ 2θ ）として、以下の位置に特徴的なピークを有する結晶形である。

6. $8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

17. $4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

19. $8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

また、より詳細には、結晶Bは、粉末X線回折において、回折角度（ 2θ ）として、以下の位置に特徴的なピークを有する結晶形である。

6. $8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

10. $1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

12. $7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

17. $4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

19. $8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

[0094] 結晶Cは、融点が高いことから安定性の点で好ましい物理的性質を有している。

実施例

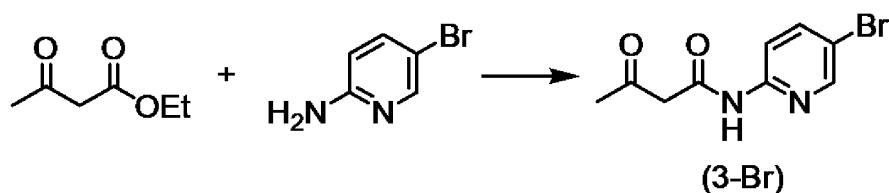
[0095] 以下に、本発明についてより詳細に説明するため、本発明者らにより実施された実施例について説明する。但し、本発明は、以下の実施例に限定して解釈されるべきものではない。なお、実施例で使用する試薬は特に記載されていない限り、商業的に入手可能な市販の試薬を購入して使用するか、当業者に公知の方法で調製して使用した。

[0096] 実施例1：工程（a-1-1）

化合物3-Br（N-（5-ブロモピリジン-2-イル）-3-オキソブタンアミド）の調製

[0097]

[化30]



[0098] 反応容器に、2-アミノ-5-ブロモピリジン（0.10kg）、トルエン（0.90L）、アセト酢酸エチル（0.15kg）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.0037kg）を加え、117℃で14時間攪拌した。その後、反応液を冷却し、結晶を析出させた。析出した結晶を、冷却したトルエンで洗浄した。洗浄後、結晶を減圧乾燥により乾燥させた。これにより、化合物3-Brの乾燥結晶（0.13kg）を得た。

[0099] 得られた乾燥結晶の同定結果は、以下の通りであった。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=2.4, 0.9$ Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.99 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)

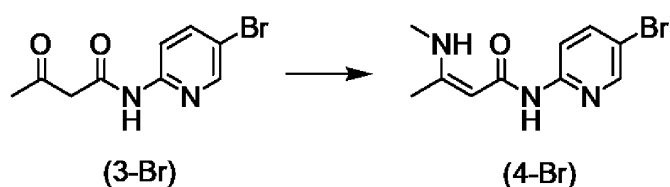
$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, DMSO- d_6) δ 202.61, 166.16, 150.72, 148.51, 140.64, 114.98, 113.52, 52.06, 30.21

LC-MS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$

[0100] 実施例2：工程（a-1-2）

化合物4-Br（（Z）-N-（5-ブロモピリジン-2-イル）-3-（メチルアミノ）ブト-2-エナミド）の調製

[0101] [化31]



[0102] 反応容器に、実施例1で調製した化合物3-Br (0.10kg)、及びメタノール (0.5L) を加えた。その後室温で反応溶液に9.8mol/Lメチルアミンメタノール溶液 (0.091L) を加えて2時間攪拌した。反応後、析出した結晶をメタノールで洗浄した。洗浄後、結晶を減圧乾燥により乾燥させた。これにより、化合物4-Brの乾燥結晶 (0.10kg) を得た。

[0103] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.17-8.96 (m, 1H), 8.28 (dd, $J=2.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=9.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.86 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.87 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, DMSO- d_6) δ 168.52, 161.74, 152.39, 148.07, 139.80, 114.19, 111.01, 84.74, 29.14, 19.08

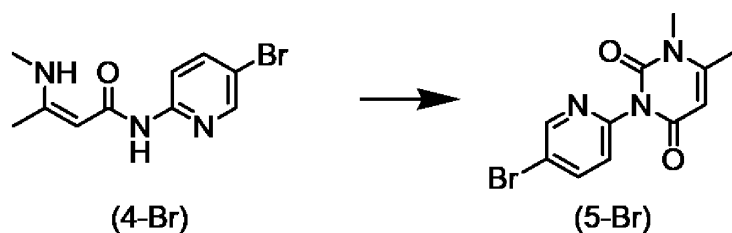
LC-MS (ESI, m/z): 270 [M+H] $^+$

NOESYの測定結果からZ体であると決定した。

[0104] 実施例3：工程(a-1-3)

化合物5-Br (3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1,6-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン)の調製

[0105] [化32]



[0106] 反応容器に、実施例2で調製した化合物4-Br (10.0g)、テトラヒドロフラン (200mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (

13.6 mL)を加えて、室温で攪拌した。攪拌中に、クロロギ酸フェニル(8.41 mL)をゆっくり滴下した。反応液を2時間攪拌した。次いで、ジアザビスクロウンデセン(12.7 mL)を加えて、70℃で18時間攪拌した。次いで、反応液を50℃に冷却した。冷却後、イソプロパノールを加えた。その後、酢酸エチル(200 mL)と活性炭(5.01 g)を加え、50℃で2時間攪拌した。その後、反応液を室温まで冷却して、セライトろ過した。残渣を酢酸エチル(50 mL)で3回洗浄した後、ろ液を減圧濃縮した。次いで、メチルtertブチルエーテルとイソプロパノールの混合溶媒を加え、結晶を析出させた。析出した結晶をメチルtertブチルエーテルで洗浄した。更に、減圧乾燥を行った。これにより、化合物5-Brの乾燥結晶(6.10 g)を得た。

[0107] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

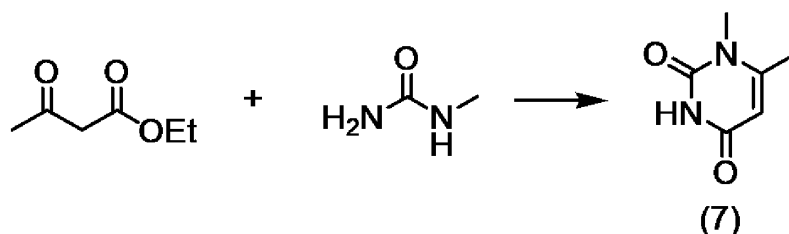
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H)

LC-MS (ESI, m/z): 296 [M+H]⁺

[0108] 実施例4：工程(a-2-1)

化合物7 (1,6-ジメチルピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン)
の調製

[0109] [化33]



[0110] 反応容器に、1-メチル尿素(1.0 kg)、トルエン(15 L)、アセ

ト酢酸エチル（3.51kg）、及びp-トルエンスルホン酸一水和物（0.26kg）を加え、120℃で40時間攪拌した。その後、反応液を冷却し、結晶を析出させた。更に、析出した結晶をトルエンで洗浄した。得られた結晶に、エタノールと水の混合溶媒を加えて攪拌した。攪拌後、析出した結晶をエタノールと水の混合溶媒で洗浄した。更に、減圧乾燥を行い、化合物7の乾燥結晶（0.85kg）を得た。

[0111] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.11 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

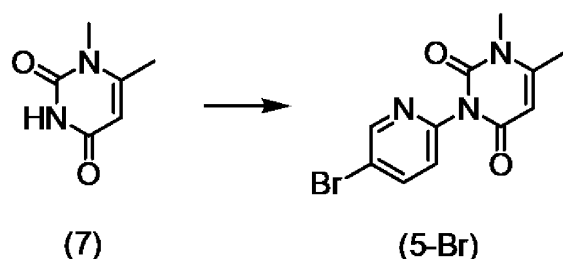
$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 162.54, 154.94, 151.79, 100.45, 30.16, 19.60

LC-MS (ESI, m/z) : 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0112] 実施例5：工程（a-2-2）

化合物5-Br（3-（5-ブロモピリジン-2-イル）-1,6-ジメチルピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン）の調製

[0113] [化34]



[0114] 反応容器に、実施例4で合成した化合物7（10.0kg）、N,N-ジメチルホルムアミド（50L）、2,5-ジブロモピリジン（18.6kg）、酸化銅（I）（5.13kg）、及び2,4,6-コリジン（20L）を加えて、反応溶液を110℃で16時間攪拌した。その後、反応液を冷却し、ジクロロメタン（200L）を滴下した。次いで、アンモニア水（100L）を加えた。その後、反応溶液をセライトろ過した。更に、水で1回、アンモニア水で2回、クエン酸水溶液で2回、10%食塩水で2回、順次有

機層を洗浄した。ろ液を濃縮後、メチル *t e r t* -ブチルエーテル (100 L) を加えて攪拌した。次いで、析出した結晶をメチル *t e r t* -ブチルエーテルで洗浄した。更に、減圧乾燥を行った。これにより、化合物 5-B r の乾燥結晶 (12.06 kg) を得た。

[0115] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

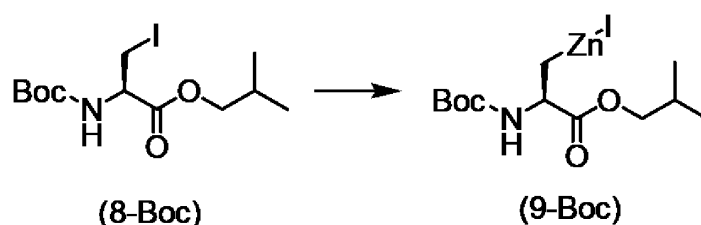
LC-MS (ESI, m/z) : 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0116] 実施例 6 : 工程 (b)

化合物 10-Boc (イソブチル (S) -2- [(*t e r t*-ブトキシカルボニル) アミノ] -3- [6- (3, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソ-3, 6-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピリジン-3-イル] プロパノエート) の調製

[0117] 工程 (b-1)

[化35]

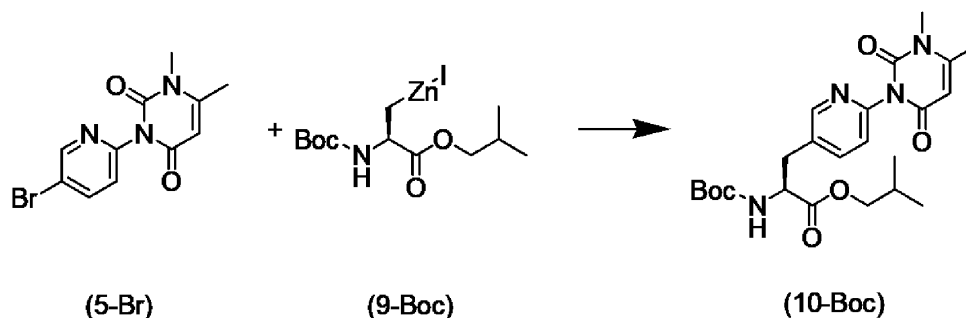


反応容器に、N, N-ジメチルホルムアミド (240.0 L)、及び亜鉛 (38.68 kg) を加えて、25℃で15分攪拌した。更に、ヨウ素 (6.84 kg) を加えて、10分攪拌した。その後、化合物 8-Boc (イソブチル (R) -2- [(*t e r t*-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-ヨードプロパノエート) (85.24 kg) をN, N-ジメチルホルムアミド (157.5 L) に溶かした溶液を、反応容器に滴下した。反応液を30℃

で10分撹拌した。これにより、化合物9-Boc (R) - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - イソブトキシ - 3 - オキソプロピル} 亜鉛 (I) ヨーダイド) を調製した。

[0118] 工程 (b - 2)

[化36]



[0119] 工程 b - 1 で得られた化合物 9 - Boc の溶液に、実施例 5 で得られた化合物 5 - Br (40.0 kg)、酢酸パラジウム (I) (1.06 kg)、及び S - Phos (5.8 kg) を順次加えた。次いで、反応液を 55℃ で 3 時間撹拌した。次いで、反応液を冷却し、酢酸エチルと水を加えた。次いで、セライトろ過を行った。更に水を加えて撹拌した。更に、セライトろ過を行った後に分液操作にて水層を除いた。除いた水層から酢酸エチルで 2 回抽出を行い、先の有機層と混合した。混合後に、得られた液を、10% 食塩水で 4 回洗浄した。有機層を濃縮した。その後、メチル tert - ブチルエーテル (601.4 L) を加え撹拌し、結晶を析出させた。析出した結晶をメチル tert - ブチルエーテルで洗浄した。更に、減圧乾燥を行った。これにより、化合物 10 - Boc の乾燥結晶 (45.8 kg) を得た。

[0120] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.32 (s

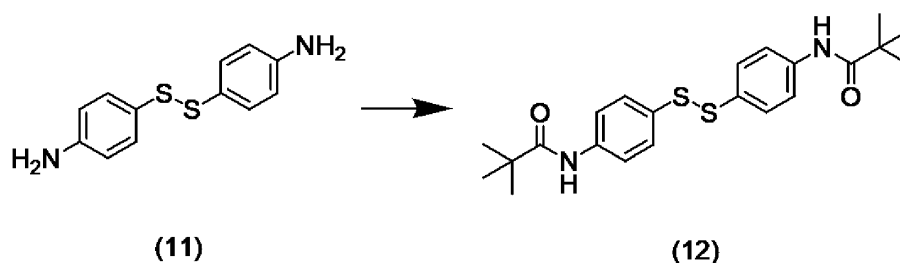
, 3 H), 3.12 (dd, $J=14.0, 4.7$ Hz, 1 H), 2.96 (dd, $J=14.1, 10.6$ Hz, 1 H), 2.31 (d, $J=0.9$ Hz, 3 H), 1.87 (dt, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 0.89 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H).

LC-MS (ESI, m/z): 461 $[M+H]^+$

[0121] 実施例 7 : 工程 (c-1)

化合物 12 (N, N' - [ジスルファンジルビス (4, 1-フェニレン)]
ビス (2, 2-ジメチルプロパンアミド)) の調製

[0122] [化37]



[0123] 反応容器に、化合物 11 (4, 4'-ジチオジアニリン) (50.0 g)、ジクロロメタン (750 mL)、及びトリエチルアミン (61.1 g) を加えた。15℃以下を維持しながら塩化ピバロイル (60.7 g) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水 (750 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を水 (100 mL) で洗浄した。更に、50℃で乾燥した。これにより、化合物 12 の乾燥結晶 (78.0 g) を得た。

[0124] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.31 (s, 2 H), 7.71–7.63 (m, 4 H), 7.46–7.37 (m, 4 H), 1.21 (s, 18 H)

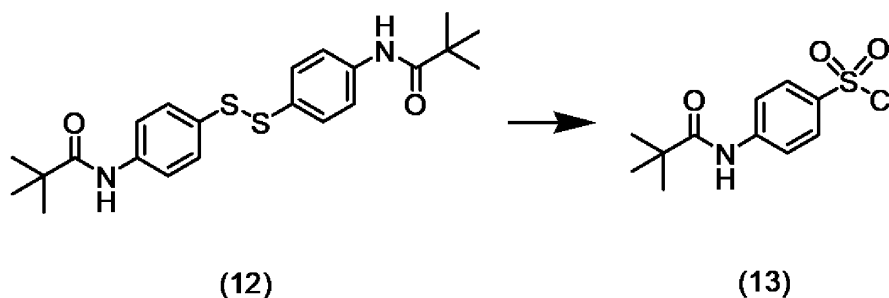
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 176.60, 139.62, 129.86, 129.49, 120.84, 39.21, 27.10

LC-MS (ESI, m/z) : 417 [M+H]⁺

[0125] 実施例 8 : 工程 (c-2)

化合物 13 (4-ピバラムイドベンゼンスルホニル クロリド) の調製

[0126] [化38]



[0127] 反応容器に、化合物 12 (30.0 g)、及び酢酸 (240 mL) を加えた。20℃で攪拌しながら、NaClO・5H₂O (71.1 g, 432 mmol) から調製した 12% NaClO 水溶液を反応容器にゆっくり滴下した。室温で 5 時間攪拌後、反応液に 240 mL の水を加えた。その後、反応液を室温にて 30 分攪拌し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を水 (240 mL) に懸濁させて、室温にて 1 時間攪拌した。結晶をろ過した。次いで、水 (120 mL) で洗浄した。次いで、結晶を 50℃で乾燥させた。これにより、化合物 13 の乾燥結晶 (30.5 g) を得た。

[0128] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.02–7.96 (m, 2H), 7.84–7.78 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 1.34 (s, 9H)

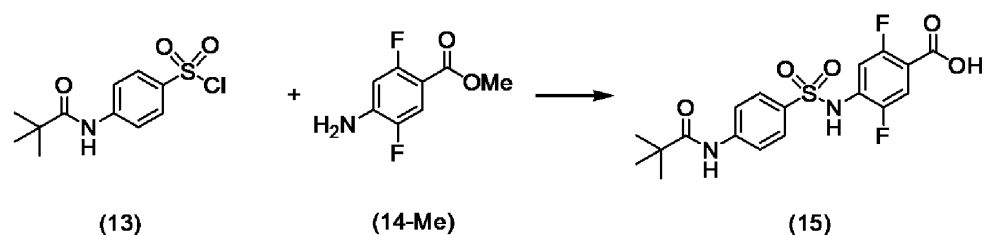
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 177.05, 144.32, 138.75, 128.64, 119.54, 40.07, 27.48

LC-MS (ESI, m/z) : 276 [M+H]⁺

[0129] 実施例 9 : 工程 (c-3)

化合物 15 (2, 5-ジフルオロ-4-((4-ピバラムイドフェニル) スルホンアミド) 安息香酸) の調製

[0130] [化39]

[0131] 工程 (c-3-1)

反応容器に、化合物 14-Me（メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート）（18 g）、ジクロロメタン（180 mL）、化合物 13（28.9 g）、及びピリジン（38.7 mL）を、35℃以下で加えた。その後、反応液を 35℃で 8 時間撹拌した。

[0132] 工程 (c-3-2)

反応後、反応液にテトラヒドロフラン（90.0 mL）を加え、溶液量が 72.0 mL になるまで減圧濃縮する操作を 3 回繰り返した。濃縮残渣にテトラヒドロフラン（90.0 mL）、及びメタノール（90.0 mL）を加え、生成物を溶解させた。次いで、2 M 水酸化ナトリウム水溶液（221 mL）を 30℃以下にて加え、室温で 4 時間撹拌した。反応後、反応液をメチル tert-ブチルエーテル（270 mL）で 2 回洗浄した。得られた水層に 6 M 塩酸（63.0 mL）を 30℃以下にて加え、室温で 2 時間撹拌した。析出した結晶をろ過した。次いで、結晶を水（36.0 mL）で洗浄した。得られた結晶にテトラヒドロフラン（54.0 mL）、及びアセトン（90.0 mL）を加えた。更に、水（216 mL）を 45℃で撹拌しながら滴下した。45℃で 1 時間撹拌した。その後、25℃に降温して、さらに 1 時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、ろ過後の結晶を水（72.0 mL）で洗浄した。得られた結晶を 25℃で 1 時間乾燥した。次いで、さらに 60℃で 8 時間乾燥した。これにより、化合物 15 の乾燥結晶（28.2 g）を得た。

[0133] 得られた乾燥結晶の同定結果は以下の通りであった。

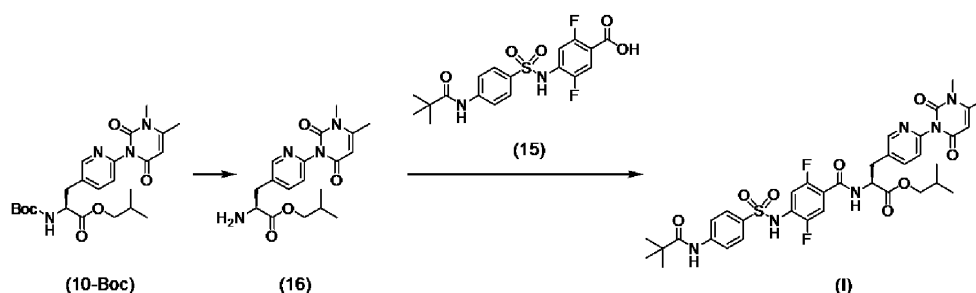
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 13.38 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.93–7.85 (m, 2H), 7.85–7.76 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=10.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=11.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H)

^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.59, 163.98, 163.94, 158.88, 156.35, 150.46, 148.04, 144.38, 133.18, 128.16, 120.28, 118.79, 118.77, 118.56, 110.62, 110.33, 39.90, 27.41

LC-MS (ESI, m/z) : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0134] 実施例10：ワンポット法による化合物Iの調製（工程（d）～（e））

[0135] [化40]



[0136] 工程（d-1）

反応容器に、実施例6で調製した化合物10-Boc（73.79kg）、アセトニトリル（900L）、ヨウ化ナトリウム（26.15kg）、及びクロロトリメチルシラン（31.61kg）を加えて、40℃で4時間攪拌した。その後、反応溶液を冷却した。

[0137] 工程（d-2）

次いで、工程（d-1）において得られた反応溶液に対して、実施例9で得られた化合物15（59.94kg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（24.47kg）、N-メチルモルホリン（44.15kg）

、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(30.53kg)を加えて、30℃で1時間攪拌した。反応後、水(180L)を加えた。更に、反応液を減圧濃縮した。その後、酢酸エチル(839L)と濃塩酸(63.0L)と水(180L)より調製した塩酸を加え、水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせ、水、8%炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、10%食塩水で順次洗浄した。有機層をフィルターでろ過し、ろ液を濃縮した。濃縮液にイソプロパノール(180L)を加えて再度濃縮した。

[0138] 工程(e)

更に、イソプロパノール(300L)を加えて35℃で攪拌した。反応液に0.600kgの種晶を接種した後、同温度で8時間攪拌した。次いで、反応液を25℃に冷却した。冷却後、イソプロパノール(420L)を加えて同温度で5時間攪拌した。析出した結晶をイソプロパノールで洗浄した。これにより、化合物I(イソブチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(4-ピバラミドフェニル)スルホンアミド)ベンズアミド)-3-(6-(3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート)の結晶Aを得た。

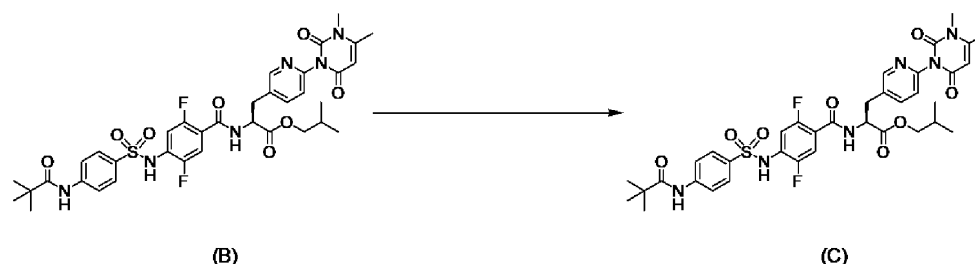
なお、種晶は、特許文献1に記載された方法により得られた化合物I(合成後に、高速液体クロマトグラフィーにより精製し、更に凍結乾燥により得たアモルファスの物質である)(100mg)を、イソプロパノール(1.5mL)中で1週間攪拌することにより、取得した。

[0139] また、結晶Aを減圧乾燥した。これにより、化合物Iの乾燥結晶B(88.22kg)を得た。

[0140] 実施例11：結晶Cの調製

[0141]

[化41]



[0142] 反応容器に、化合物Ⅰの結晶B（50.0g）、及びアセトニトリル（75mL）を加えて、40℃で攪拌した。次いで、清澄ろ過を行った後、75℃に加熱した。次いで、酢酸イソプロピル（80mL）を反応容器に加えた。その後、減圧留去にてアセトニトリルを除去しつつ、酢酸イソプロピル（125mL）を加えた。その後、0.10gの種晶を接種した。なお、種晶は、化合物Ⅰの結晶B（20g）を酢酸イソプロピル（100mL）中、90℃で2時間攪拌し、ヘプタン（100mL）を加えて、25℃に冷却し濾過することにより取得した。

次いで、減圧留去にてアセトニトリルを除去しつつ、酢酸イソプロピル（375mL）を徐々に加えた。75℃で15時間攪拌した。その後、ヘプタン（100mL）を加えて、10℃に冷却し、5時間攪拌した。析出した結晶をヘプタンで洗浄した。洗浄後、減圧乾燥を行った。これにより、化合物Ⅰの乾燥結晶C（48.2g）を得た。

[0143] 実施例12-1：粉末X線回折パターン測定

実施例10で得られた結晶A及び結晶B、並びに実施例11で得られた結晶C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、以下の通りとした。

（粉末X線回折パターンの測定）

日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従い、各実施例で得られた結晶の粉末X線回折測定を行った。測定条件を以下に示す。

（装置）

リガク社製 MiniFlex 600-C

(操作方法)

測定法：反射法

使用波長：CuK α 線

管電流：15 mA

管電圧：40 kV

X線の入射角：1.25°

ステップ幅：0.01°

スキャン範囲：2～60°

検出器：D/tex Ultra 2

[0144] 図2に、結晶Aの粉末X線回折パターンの結果を示す。特徴的なピークは、5.4°、10.5°、及び12.5°、より詳細には、5.4°、7.7°、10.5°、12.5°、及び14.5°であった。

[0145] 図3に、結晶Bの粉末X線回折パターンの結果を示す。特徴的なピークは、6.3°、10.1°、16.3°、及び20.2°、より詳細には、6.3°、10.1°、13.7°、16.3°、及び20.2°であった。

[0146] 図4に、結晶Cの粉末X線回折パターンの結果を示す。特徴的なピークは、6.8°、17.4°、及び19.8°、より詳細には、6.8°、10.1°、12.7°、17.4°、及び19.8°であった。

[0147] 実施例12-2：pH6.9溶解度の測定

結晶B及び結晶Cについて、pH6.9溶解度を測定した。具体的には、溶出試験第2液（pH6.9）（関東化学社製）に、過剰の検体を添加し、20℃で24時間振とうさせて飽和溶液を作成した。溶け残った検体をフィルターで除去した後、ろ液中の化合物量をHPLCにて定量し、溶解度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を算出した。

その結果、結晶BのpH6.9溶解度は、150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。結晶CのpH6.9溶解度は、25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。このことから、高い溶解度が求められる用途については、結晶Bが良好であることが判る。

[0148] 実施例12-3：吸湿性の測定

結晶B及び結晶Cについて、自動蒸気吸着測定装置（マイクロトラック・ベル社製、BELSORP Aqua 3）で吸湿性を測定した。

その結果、結晶Bの吸湿性は、最大1.35%であった。一方、結晶Cの吸湿性は、最大で0.24%であった。この結果から、いずれの結晶形も、医薬組成物として使用するにあたり、吸湿性の点で特に問題のないものであった。但し、結晶Cの方が吸湿性がより小さいことから、この点でより好ましいと言える。

[0149] 実施例 12-4：融点の測定

結晶B及び結晶Cについて、熱分析装置（リガク社製、8225A600）を用いて、融点を測定した。その結果、結晶Bの融点は151.9℃であった。結晶Cの融点は、182.5℃であった。このことから、結晶Cは、融点が高く、安定性という点からより好ましいことが判る。

[0150] 実施例 13：エタノール溶媒による結晶Bの調製

反応容器に、化合物Iの結晶B（5.93g）、及びエタノール（24mL）を加えて、70℃で攪拌した。その後、45℃に冷却し、0.040gの種晶を接種した。なお、種晶は、実施例10で使用した種晶と同様の手順により取得した。

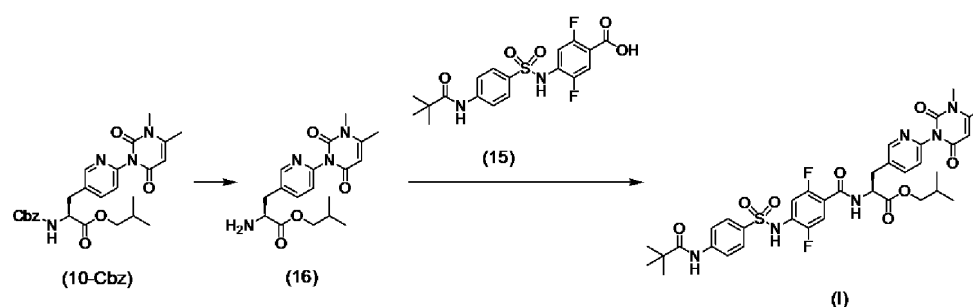
次いで、30℃まで3時間かけて冷却し、0℃まで3時間かけて冷却後、同温度で5時間攪拌した。析出した結晶をエタノールで洗浄した。これにより、化合物Iの結晶を得た。得られた結晶の結晶形を粉末X線回折パターンにより確認したところ、結晶Aであった。

また、結晶Aを減圧乾燥した。これにより、化合物Iの乾燥結晶（5.25g）を得た。得られた乾燥結晶の結晶形を粉末X線回折パターンにより確認したところ、結晶Bであった。

[0151] 実施例 14：接触還元法による化合物Iの調製（工程（d）～（e））

[0152]

[化42]



[0153] 工程 (d-1)

反応容器に、化合物 10-Cbz（イソブチル（S）-2-（（ベンジロキシ）カルボニル）アミノ）-3-（6-（3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピリジン-3-イル）プロパノエート）（1.00 g）、テトラヒドロフラン（7.6 mL）、及び 10%パラジウム炭素（0.10 g）を加えて、水素雰囲気下にて 60℃で 2 時間攪拌した。反応液を冷却した。冷却後、セライトろ過にてパラジウム炭素を除去した。更に、セライトをテトラヒドロフランで洗浄した。これにより、化合物 16 溶液を得た。

[0154] 工程 (d-2)

工程 (d-1) で得られた化合物 16 溶液に対し、生成物を単離することなく、化合物 15（0.76 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（0.31 g）、N-メチルモルホリン（1.04 g）、及び 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.39 g）を加えて、30℃で 15 時間攪拌した。反応後、水（2.3 mL）を加えた。次いで、反応液を減圧濃縮した。次いで、酢酸エチル（11.4 mL）と水（7.6 mL）を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。水層に酢酸エチル（11.4 mL）を加え、再度水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、1 M 塩酸、8%炭酸水素ナトリウム水溶液、10%食塩水で順次洗浄した。有機層を濃縮した。濃縮液にイソプロパノール（2.3 mL）を加えて再度濃縮した。

[0155] 工程 (e)

さらにイソプロパノール (3.0 mL) を加えて 35℃ で攪拌した。反応液に 7.6 mg の種晶を接種した後、同温度で攪拌した。種晶としては、実施例 10 で使用したものと同一のものを使用した。反応液を 20℃ に冷却した後、イソプロパノール (6.1 mL) を加えて同温度で攪拌した。析出した結晶をイソプロパノールで洗浄した。更に、結晶を減圧乾燥した。これにより、化合物 I の乾燥結晶 (1.10 g) を得た。

[0156] 実施例 15 : ワンポット法による化合物 I の調製 (工程 (d) ~ (e))工程 (d-1)

反応容器に、実施例 6 で調製した化合物 10-Boc (4.91 g)、アセトニトリル (60 mL)、ヨウ化ナトリウム (1.75 g)、及びクロロトリメチルシラン (2.11 g) を加えて、40℃ で 4 時間攪拌した。その後、反応溶液を冷却した。

[0157] 工程 (d-2)

次いで、工程 (d-1) において得られた反応溶液に対して、実施例 9 で得られた化合物 15 (4.00 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.63 g)、N-メチルモルホリン (2.94 g)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.05 g) を加えて、30℃ で 1 時間攪拌した。反応後、水 (12 mL) を加えた。更に、反応液を減圧濃縮した。その後、酢酸エチル (56 mL) と 1N 塩酸 (40 mL) を加え、水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせ、水、8% 炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、10% 食塩水で順次洗浄した。有機層をフィルターでろ過し、ろ液を濃縮した。濃縮液にエタノール (12 mL) を加えて再度濃縮した。

[0158] 工程 (e)

更に、エタノール (24 mL) を加えて 45℃ で攪拌した。30℃ に冷却後、反応液に 0.040 g の種晶を接種した後、同温度で 1.5 時間攪拌した。次いで、反応液を 3 時間かけて 0℃ に冷却した後、同温度で 1.3 時間攪

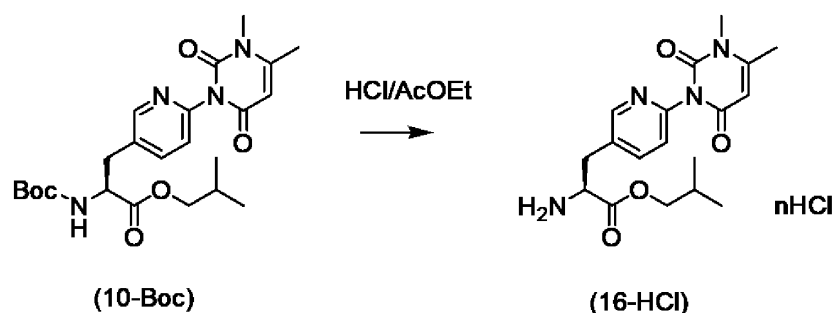
拌した。析出した結晶をエタノールで洗浄した。これにより、化合物Ⅰ（イソブチル（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（（4-ピバラミドフェニル）スルホンアミド）ベンズアミド）-3-（6-（3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）ピリジン-3-イル）プロパノエート）の結晶Aを得た。

なお、種晶は、特許文献1に記載された方法により得られた化合物Ⅰ（合成後に、高速液体クロマトグラフィーにより精製し、更に凍結乾燥により得たアモルファスの物質である）（100mg）を、イソプロパノール（1.5mL）中で1週間攪拌することにより、取得した。

[0159] また、結晶Aを減圧乾燥した。これにより、化合物Ⅰの乾燥結晶B（5.26g）を得た。

[0160] 比較例1：化合物16-HCl

[化43]



[0161] 特許文献1（国際公開第2017/135472）の第56頁の記載を参考に、化合物10-Bocの脱保護を行った。すなわち、化合物10-Bocを酢酸エチルに溶解させ、反応液を5℃に冷却後、塩酸／酢酸エチル溶液を滴下し、20℃で16時間攪拌した。その後、固体をろ取し、減圧乾燥することにより、化合物16-HCl（化合物16の塩酸塩）を得た。取得した化合物は、当初、白色粉末であったが、60%RH、25℃の環境下で放置すると、24時間で完全に潮解した。

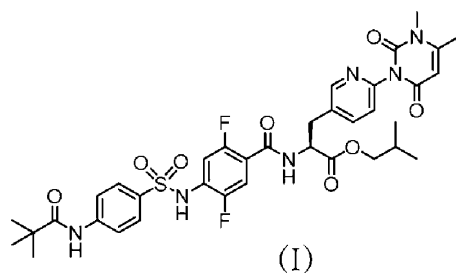
[0162] この結果から、化合物16-HClは、取扱難く、大量生産時には次の工程に使用することに向かないことが判った。これに対して、実施例10及び

14の方法によれば、化合物16-HClのような潮解性を有する化合物を介する必要がなく、生産性に優れていることが理解できる。

請求の範囲

〔請求項1〕 下記式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、

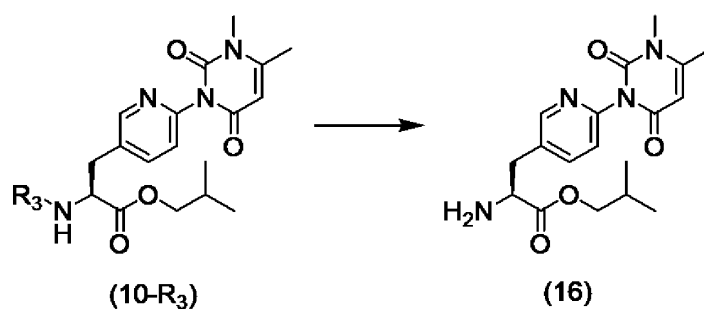
〔化1〕



下記スキーム（d-1）に従って、溶媒中で化合物10-R₃を脱保護して化合物16溶液を調製する工程（d-1）と、

スキーム（d-1）

〔化2〕

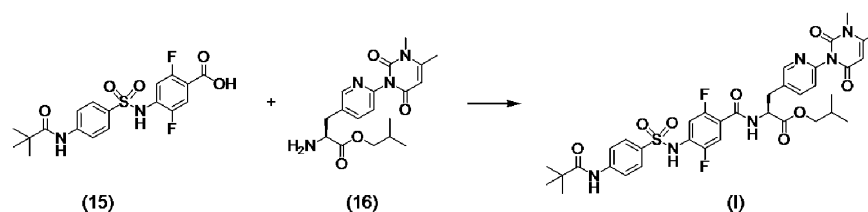


（式中、R₃はアミノ基の保護基を表す）

前記化合物16を単離することなく、前記化合物16溶液に化合物15を添加し、下記スキーム（d-2）に従って縮合剤の存在下で式（I）の化合物を合成する工程（d-2）と、

スキーム（d-2）

[化3]



を備える、

方法。

[請求項2] 前記工程（d-1）及び前記工程（d-2）がワンポットで行われる、請求項1に記載の方法。

[請求項3] 前記工程（d-1）は、化合物10-R₃を、TMSX1（X1はハロゲン原子またはトリフラートを表す）の存在下で、脱保護する工程を備えている、請求項1又は2に記載の方法。

[請求項4] 前記工程（d-1）における前記溶媒が、ケトン類溶媒、ニトリル類溶媒、及びハロゲン類溶媒からなる群から選択される少なくとも一種を含んでいる、請求項2又は3に記載の方法。

[請求項5] 前記工程（d-1）は、化合物10-R₃を、接触還元で脱保護する工程を備えている、請求項1に記載の方法。

[請求項6] 前記接触還元で脱保護する工程は、触媒の存在下で前記化合物10-R₃を脱保護する工程を備え、

前記製造方法は、更に、前記化合物16溶液から前記触媒を除去する工程を備え、

前記工程（d-2）において、前記触媒が除去された前記化合物16溶液に化合物15が添加される、

請求項5に記載の方法。

[請求項7] 前記工程（d-1）における前記溶媒が、テトラヒドロフランを含んでいる、請求項5又は6に記載の方法。

[請求項8] さらに、式（I）の化合物を晶析させる工程（e）を備えている、請求項1～7のいずれかに記載の方法。

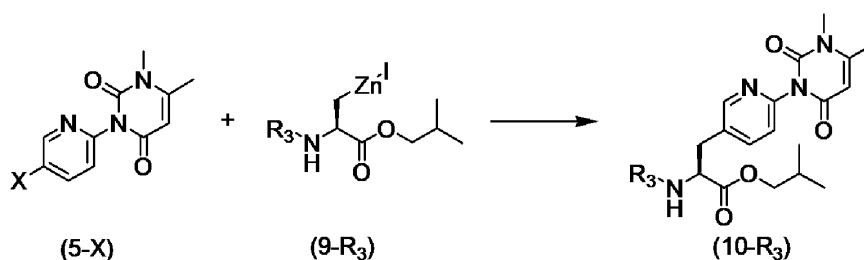
[請求項9] 前記晶析させる工程（e）は、水、炭素数1～4のアルコール、炭素数3～6の酢酸エステル、炭素数2～10のエーテル系溶媒、および芳香族炭化水素からなる群から選択される少なくとも一種を含む溶媒中で式（1）の化合物を晶析させる工程を備えている、請求項8に記載の方法。

[請求項10] 前記晶析させる工程（e）は、イソプロパノールを含む溶媒中で式（1）の化合物を晶析させる工程を備えている、請求項8又は9に記載の方法。

[請求項11] 更に、前記晶析した式（1）の化合物を、乾燥させる工程を備えている、請求項8～10のいずれかに記載の方法。

[請求項12] 更に、下記スキーム（b-2）に従って、化合物5-Xと化合物9-R₃とを反応させ、化合物10-R₃を合成する工程（b-2）、スキーム（b-2）

[化4]



（式中、Xはハロゲン原子またはトリフラートを表し、R₃は、アミノ基の保護基を表す。）

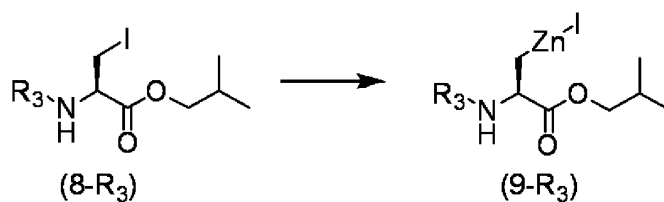
を備える、請求項1～11のいずれかに記載の方法。

[請求項13] Xが臭素原子である、請求項12に記載の方法。

[請求項14] 更に、前記工程（b-2）の前に、下記スキーム（b-1）に従って、化合物8-R₃を、亜鉛及びヨウ素と反応させ、化合物9-R₃を合成する工程（b-1）を備える、請求項12又は13に記載の方法。

スキーム（b-1）

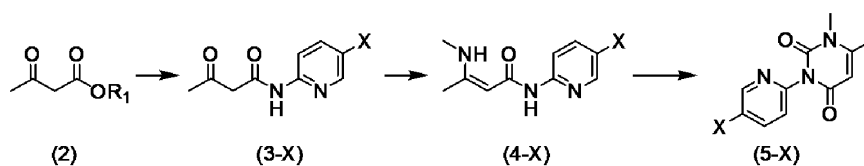
[化5]



〔請求項15〕 更に、下記スキーム（a-1）に従って、化合物5-Xを合成する工程（a-1）を備え、

スキーム (a-1)

[化6]



(式中、Xは、ハロゲン原子またはトリフラートを表し、R₁は、炭素数1～6のアルキル基を表す)

前記工程（a-1）は、

化合物 2 を 2-アミノピリジン誘導体と反応させて化合物 3-X
を合成する工程と、

化合物 3-X をメチルアミンと反応させて化合物 4-X を合成する工程と、

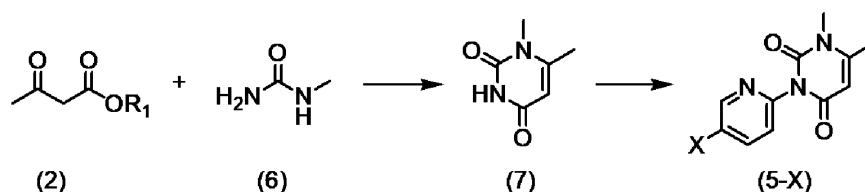
化合物 4-X をクロロギ酸エステルと反応させて化合物 5-X を合成する工程と、

を備える、請求項 12～14 のいずれかに記載の方法。

〔請求項16〕 更に、下記スキーム（a-2）に従って、化合物5-Xを合成する工程（a-2）を備え、

$$\text{スキーム } (a-2)$$

[化7]



(式中、Xは、ハロゲン原子またはトリフラートを表し、R₁は、炭素数1～6のアルキル基を表す)

前記工程(a-2)は、

化合物2を化合物6と反応させて化合物7を合成する工程と、

化合物7をピリジン誘導体とカップリングして化合物5-Xを合成する工程と、

を備えている、

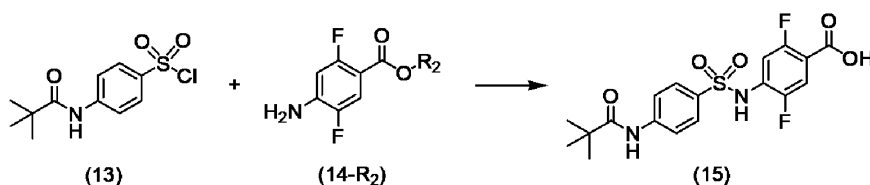
請求項12～14のいずれかに記載の方法。

[請求項17]

更に、下記スキーム(c-3)により、化合物13と化合物14-R₂を反応させてスルホンアミド化し、アルカリにより加水分解して化合物15を合成する工程(c-3)を備える、

スキーム(c-3)

[化8]



(式中、R₂は炭素数1～6のアルキル基を表す)

請求項1～16のいずれかに記載の方法。

[請求項18]

更に、前記工程(c-3)の後に、前記化合物15を晶析させる工程を備える、請求項17に記載の方法。

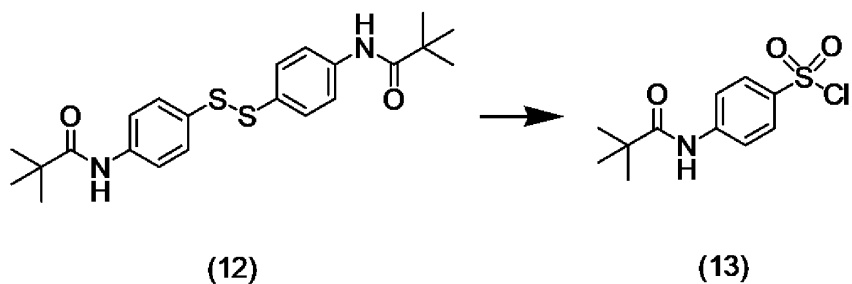
[請求項19]

更に、下記スキーム(c-2)により、化合物12を、酸性条件下で次亜塩素酸ナトリウムと反応させることにより、化合物13を合成

する工程、

スキーム (c-2)

[化9]



を備える、

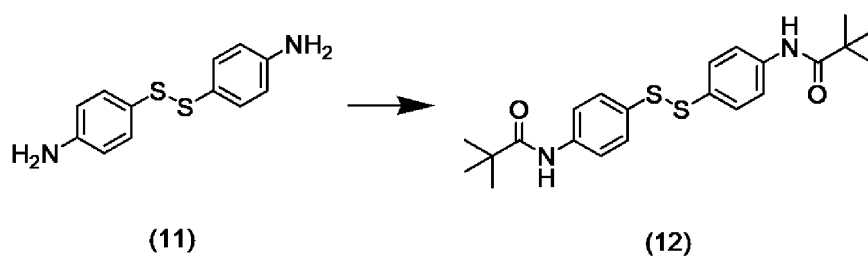
請求項 17 又は 18 のいずれかに記載の方法。

[請求項20]

更に、下記スキーム (c-1) により、化合物 11 をピバロイル化剤と反応させ、化合物 12 を合成する工程 (c-1) を備える、請求項 19 に記載の方法。

スキーム (c-1)

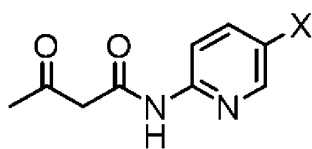
[化10]



[請求項21]

下記式で表される化合物、又はその塩。

[化11]

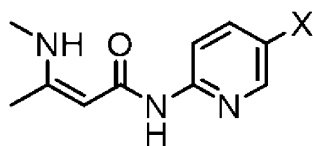


(式中、Xはハロゲン原子またはトリフラートを表す。)

[請求項22]

下記式で表される化合物、又はその塩。

[化12]

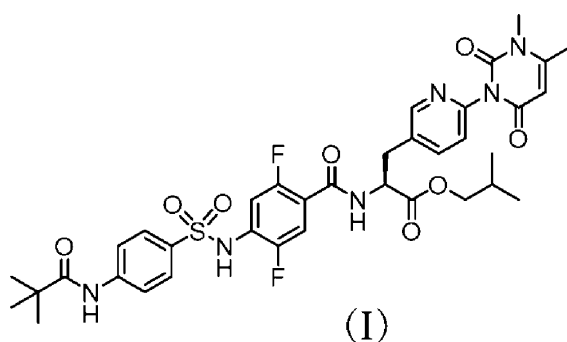


(式中、Xはハロゲン原子またはトリフラートを表す。)

[請求項23]

下記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、の結晶。

[化13]



[請求項24]

水、炭素数1～4のアルコール、炭素数3～6の酢酸エステル、炭素数2～10のエーテル系溶媒および芳香族炭化水素からなる群から選択される少なくとも一種を含む溶媒中で式 (I) の化合物を晶析させる工程を含む方法により得られたものである、請求項23に記載の結晶。

[請求項25]

前記溶媒が、イソプロパノールを含む、請求項24に記載の結晶。

[請求項26]

前記晶析させる工程の後に、晶析物を乾燥させることにより得られたものである、請求項24又は25に記載の結晶。

[請求項27]

pH6.9溶解度が、50 μg/ml以上である、請求項23～26のいずれかに記載の結晶。

[請求項28]

エタノールによる溶媒和物である、請求項23～27のいずれかに記載の結晶。

[請求項29]

イソプロパノールによる溶媒和物である、請求項23～27のいずれかに記載の結晶。

[請求項30] 粉末X線回折において、回折角度 (2θ) として、

6. $3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
10. $1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
13. $7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
16. $3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、及び
20. $2^\circ \pm 0.2^\circ$

にピークを有する結晶Bである、請求項23～29のいずれかに記載の結晶。

[請求項31] 粉末X線回折において、回折角度 (2θ) として、

5. $4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
7. $7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
10. $5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
12. $5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、及び
14. $5^\circ \pm 0.2^\circ$

にピークを有する結晶Aである、請求項23～29のいずれかに記載の結晶。

[請求項32] 粉末X線回折において、回折角度 (2θ) として、

6. $8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
10. $1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
12. $7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、
17. $4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、及び
19. $8^\circ \pm 0.2^\circ$

にピークを有する結晶Cである、請求項23～29のいずれかに記載の結晶。