

明 細 書

発明の名称：

ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2-

, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-イリノ-8-イルメチル) オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-
イリノ-8-イルメチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェート (以下、化合物 1 と称す) の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 特許文献 1 に記載された化合物 1 は、Wnt シグナル伝達経路のうち、C

REB 結合タンパク質 (CBP) を阻害することにより、TCF4/β-カ
レニン転写経路を阻害する化合物であり、種々の癌 (例えば、肺癌、乳癌、
胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、
リンパ腫、白血病)、血管形成術に関連する再狭窄、血管形成異常、多発性
嚢胞腎、関節硬化症、アルツハイマー病、神経変性疾患 (例えば、緑内障、
黄斑変性、パーキンソン病、アルツハイマー病) 及び線維症 (例えば、特発
性肺線維症) の治療が期待される化合物である。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献 1：国際公開第 2009/148192 号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献 1 において、化合物 1 は、(6S, 9S)-N-ベンジル-6-
(4-ヒドロキシベンジル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-
(キノリノ-8-イルメチル) オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c
] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド (以下、化合物 2 と称す

）およびトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液に、塩化ホスホリルを加えて反応させることにより製造されている。

[0005] しかしながら、特許文献 1 に開示されている製造方法よりも、より高収率かつ高純度の化合物 1 が得られ、工業的に優れた製造方法が求められている。したがって、本発明の目的は、より高収率かつ高純度の化合物 1 が得られる、より工業的に優れた製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、鋭意検討した結果、高収率かつ高純度で化合物 1 が得られる製造方法を見出し、本発明を完成させた。

[0007] すなわち、本発明は、以下の [1] ～ [9] を提供する。

[1] (6S, 9S) - N - ベンジル - 6 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、有機塩基及び溶媒からなる反応液 1 を、リン酸化剤及び溶媒からなる反応液 2 に添加する工程を含む、4 - ((6S, 9S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートの製造方法。

[2] 上記反応液 1 及び上記反応液 2 を混合した溶液と、無機塩基とを混合する工程をさらに含む、[1] に記載の製造方法。

[3] 上記反応液 1 及び上記反応液 2 を混合した溶液を、無機塩基及び水からなる反応液 3 に添加することを特徴とする、[1] に記載の製造方法。

[4] 上記無機塩基が水酸化ナトリウムである、[2] 又は [3] に記載の製造方法。

[5] 上記反応液 1 における溶媒がテトラヒドロフランである、[1] ～ [4] のいずれか一項に記載の製造方法。

[6] 上記反応液 2 における溶媒がテトラヒドロフランである、[1] ～

〔５〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔７〕上記反応液１の含水率が０．５％未満であることを特徴とする、〔１〕～〔６〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔８〕上記反応液１の含水率が０．１％未満であることを特徴とする、〔１〕～〔７〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔９〕上記反応液１を上記反応液２に添加する際に、上記反応液２を－１５～－１０℃に冷却して行うことを特徴とする、〔１〕～〔８〕のいずれか一項に記載の製造方法。

発明の効果

〔０００８〕 本発明によれば、反応液１を反応液２に添加することにより、リン酸化剤及び有機塩基等の試薬の使用量を削減することができる。また、本発明によれば、二量体等の不純物の生成を抑制することができ、より高収率かつ高純度の化合物１を得ることができる。また、本発明によれば、環境負荷を低減することもできる。

発明を実施するための形態

〔０００９〕 以下に、本明細書において使用する記号、用語等の定義などを示して、本発明を詳細に説明する。

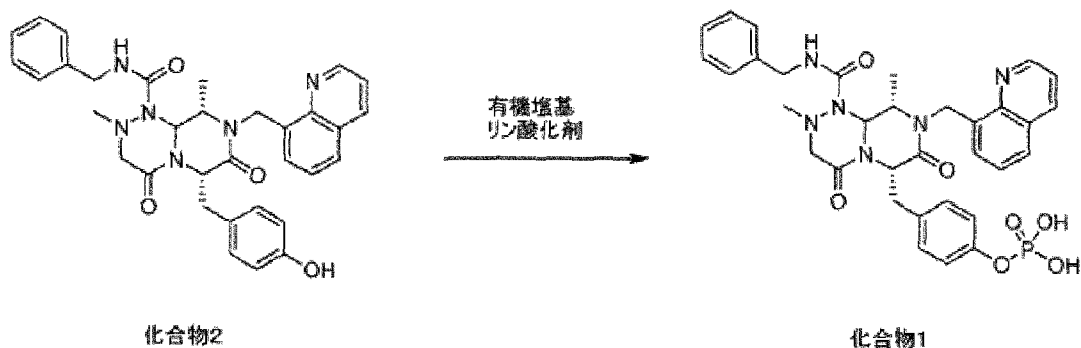
〔００１０〕 以下、本発明にかかる製造方法を説明する。

〔００１１〕 本発明には、化合物２、有機塩基及び溶媒からなる反応液１を、リン酸化剤及び溶媒からなる反応液２に添加する工程（工程Ａ）、及び、反応液１及び反応液２を混合した溶液と、無機塩基とを混合する工程（工程Ｂ）が含まれる。

〔００１２〕 （工程Ａ）

工程Ａは、化合物２、有機塩基及び溶媒からなる反応液１を、リン酸化剤及び溶媒からなる反応液２に添加する工程である。

[化1]



[0013] 反応液 1 に用いられる溶媒は、化合物 2 及び有機塩基を溶解し、その後に行われる反応を阻害しないものであれば、特に限定はされない。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、*t*-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、酢酸エチルが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランである。

[0014] 反応液 1 に用いられる溶媒の量は、化合物 2 の質量 1 g に対して、5～20 mL とすることができ、好ましくは 8～12 mL である。

[0015] また、かかる反応液 1 の含水率が 0.5% 未満であることが好ましく、より好ましくは 0.1% 未満である。反応液 1 の含水率は、例えば、カールフィッシャー法で測定することができる。反応液 1 の含水率が上記範囲であれば、化合物 1 をより収率よく得ることができる。

[0016] 反応液 1 の含水率が上記範囲よりも高い場合、トルエン、テトラヒドロフラン等と共沸操作を繰り返すことにより、含水率を低下させることができる。工程 A で用いる試薬を溶解できる点から、好ましくはテトラヒドロフランである。

[0017] 反応液 1 に用いられる有機塩基は、一般的に有機化学の分野で用いられる有機塩基であれば、特に限定されない。このような有機塩基としては、好ましくはトリアルキルアミンであり、特に好ましくはトリエチルアミンである。工程 A に用いられる有機塩基のモル数は、化合物 2 のモル数を 1 当量として、1 当量以上であり、好ましくは 1～8 当量であり、より好ましくは、1.5～5 当量である。

[0018] 反応液 1 の温度は、好ましくは 10～40℃であり、より好ましくは 20～30℃である。

[0019] 反応液 2 に用いられる溶媒は、リン酸化剤を溶解し、その後に行われる反応を阻害しないものであれば、特に限定はされない。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、*t*-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、酢酸エチルが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランである。

[0020] リン酸化剤は、化合物 2 をリン酸化して、化合物 1 を与えるものであれば、特に限定はされない。このようなリン酸化剤としては、例えば、リン酸塩化物、リン酸臭化物等のリン酸ハロゲン化物；ビス（ジメチルアミノ）ホスホリルクロリド、ビス（ジエチルアミノ）ホスホリルクロリドが挙げられる。リン酸化剤として、好ましくはリン酸塩化物であり、より好ましくは塩化ホスホリルである。工程 A に用いられるリン酸化剤のモル数は、化合物 2 のモル数を 1 当量として、1 当量以上であり、好ましくは 1～8 当量であり、より好ましくは 1.5～5 当量である。

[0021] 反応液 2 の使用時の温度は、0℃以下であることが好ましく、より好ましくは -15～-10℃である。このような温度範囲であれば、不純物の生成をより抑制できる傾向にあり、反応温度の制御及び経済性の観点から好ましい。

[0022] 工程 A は、反応液 1 を反応液 2 に添加することにより行われる。反応液 1 の添加に際しては、シリンジポンプや滴下漏斗など、少量ずつ添加する装置を用いることで、二量体などの不純物の生成がより少ない、所望の反応を達成することができる。

[0023] 反応時間は、反応液 1 を反応液 2 に添加し終えてから、好ましくは、5 分間～5 時間であり、より好ましくは、15 分間～1 時間である。

[0024] (工程 B)

工程 B は、反応液 1 及び反応液 2 を混合した溶液と、無機塩基とを混合する工程（工程 B 1）、工程 B 1 で得られた溶液（混合液 1）を有機溶媒で洗

浄する工程（工程 B 2）、及び、上記洗浄の後に得られた混合液 2 に酸を添加して化合物 1 を析出させる工程（工程 B 3）を含む。

[0025] 工程 B 1 は、反応液 1 及び反応液 2 を混合した溶液と、無機塩基とを混合する工程である。

[0026] 工程 B 1 で用いられる無機塩基は、工程 A において残存したリン酸化剤を分解するものであれば、特に限定はされない。このような無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムが挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。該無機塩基が水酸化ナトリウムであると、リン酸化剤を分解する際の発泡を抑制することができる。

[0027] 工程 B 1 で用いられる無機塩基は、該無機塩基と水とからなる反応液 3 の状態で用いることが好ましい。無機塩基を反応液 3 の状態で用いることで、リン酸化剤の分解に伴う発熱を抑制することができ、均一に混合することができ、かつ、より効率よく残存したリン酸化剤を分解することができる。

[0028] また、混合液 1 を反応液 3 に添加する方法により、二量体等の不純物の生成をより抑制することができ、化合物 1 をより高い純度かつ収率で得ることができる。

[0029] 混合液 1 と無機塩基とを混合する際の混合液 1 の温度は、15℃以下であることが好ましく、5～10℃であることがより好ましい。

[0030] 工程 B 1 に用いられる無機塩基の量は、工程 A の反応液中に残存したリン酸化剤を分解できる量であれば、特に限定はされない。このような無機塩基の量は、リン酸化剤のモル数を 1 当量として、好ましくは 1～20 当量であり、より好ましくは 1～10 当量である。

[0031] 工程 B 2 は、混合液 1 を有機溶媒で洗浄する工程である。

[0032] 工程 B 2 において、洗浄に用いられる有機溶媒は、化合物 1 と反応しない有機溶媒であれば、特に限定はされない。このような有機溶媒としては、好ましくは、酢酸エチルである。酢酸エチルで洗浄することで、より効率よく二量体を除去することができる。

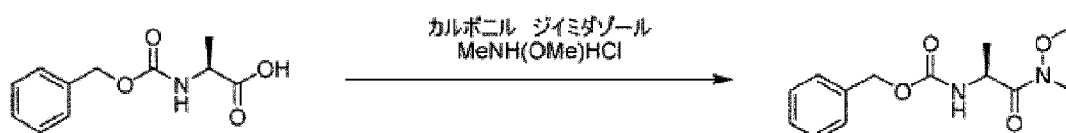
- [0033] 工程 B 3 は、工程 B 2 の後に得られた混合液 2 に酸を添加して、化合物 1 を析出させる工程である。
- [0034] 混合液 2 に酸を添加する前に、有機溶媒を用いて混合液 2 を希釈してもよい。このような有機溶媒としては、エタノールが挙げられる。このような有機溶媒の量は化合物 1 の析出率が低下しないように適宜調節することができる。
- [0035] 混合液 2 に添加する酸としては、プロトンを放出するものであれば、特に制限はされない。このような酸としては、例えば、塩酸、硫酸が挙げられ、好ましくは塩酸である。
- [0036] 工程 B 3 において、混合液 2 に酸を添加する際に、混合液 2 を攪拌することが好ましい。混合液 2 を攪拌することで、より均一に酸が拡散され、化合物 1 が塊状に析出するのを抑制することができる。
- [0037] 化合物 1 は、工程 B 3 において、析出物をろ取後、乾燥することで得ることができる。
- [0038] 化合物 1 の乾燥は、減圧下加熱してもよく、熱風によって乾燥させてもよい。
- [0039] また、本発明の一実施形態として、N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン、カルボニル ジイミダゾール及びN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩を反応させる工程（工程C）、（S）-ベンジル 1-（メトキシ（メチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート及び水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムを反応させる工程（工程D）、（S）-ベンジル 1-オキソプロパン-2-イルカルバメート及びオルトギ酸トリエチルを反応させる工程（工程E）、又は、ブromo酢酸エチル、モノメチルヒドラジン及びベンジルイソシアネートを原料として、ワンポット反応で2-（2-（ベンジルカルバモイル）-1-メチルヒドラジニル）酢酸を得る工程（工程F）を含んでもよい。
- [0040] 工程C～Fを含む場合、光学純度の低下を抑制できる傾向にあり、工程数の減少に伴う試薬及び溶媒の使用量を低減することができ、経済的により有

利な方法となる。工程C～Fについて、以下に説明する。

[0041] (工程C)

工程Cは、N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン、カルボニルジイミダゾール及びN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩を反応させる工程である。

[化2]



[0042] 工程Cによれば、工業的に実用的な試薬であるカルボニルジイミダゾールを用いて、(S)-ベンジル 1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートを高い収率で得ることができる。

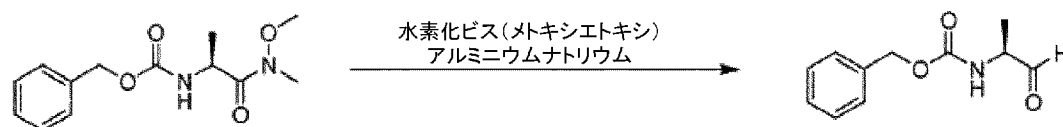
[0043] 工程Cは、溶媒中又は無溶媒で行うことができ、反応に影響を与えない有機溶媒であれば、特に制限はされない。このような溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、酢酸エチルが挙げられ、好ましくはアセトニトリルである。

[0044] 工程Cの反応温度は、好ましくは、0～30℃であり、より好ましくは20～25℃である。

[0045] (工程D)

工程Dは、(S)-ベンジル 1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート及び水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムを反応させる工程である。

[化3]



[0046] 工程Dによれば、工業的に実用的な試薬である水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムを用いて、(S)-ベンジル 1-オキ

ソプロパン-2-イルカルバメートを得ることができ、光学純度の低下をより抑制することができる。

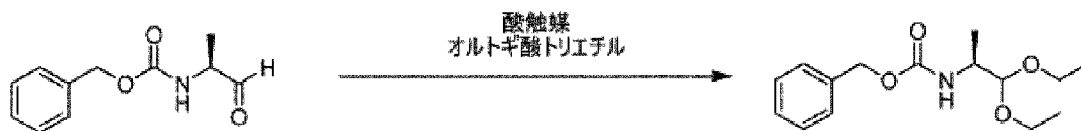
[0047] 工程Dで用いられる溶媒としては、反応に影響を与えない有機溶媒であれば、特に制限はされない。このような溶媒としては、例えば、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

[0048] 工程Dの反応温度は、好ましくは $-40\sim 0^{\circ}\text{C}$ であり、より好ましくは、 $-25\sim -10^{\circ}\text{C}$ である。

[0049] (工程E)

工程Eは、(S)-ベンジル 1-オキソプロパン-2-イルカルバメート及びオルトギ酸トリエチルを反応させる工程である。

[化4]



[0050] 工程Eによれば、(S)-ベンジル 1,1-ジエトキシプロパン-2-イルカルバメートを高い収率で得ることができ、工程Eで得られる(S)-ベンジル 1,1-ジエトキシプロパン-2-イルカルバメートの光学純度の低下をより抑制できる傾向にある。

[0051] 工程Eでは酸触媒を添加することが好ましい。このような酸触媒としては、好ましくはプロトンをもつ酸であり、より好ましくは3級アミン、ピリジン等の酸付加塩である。このような3級アミン、ピリジン等の酸付加塩としては、例えば、p-トルエンスルホン酸ピリジニウムが挙げられる。酸触媒が3級アミン、ピリジン等の酸付加塩であれば、工程Eで得られる(S)-ベンジル 1,1-ジエトキシプロパン-2-イルカルバメートの光学純度の低下をより抑制できる傾向にある。

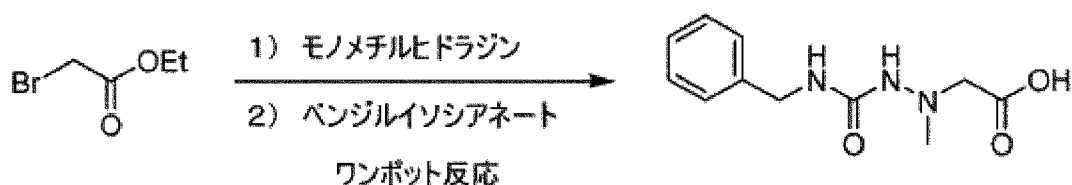
[0052] 工程Eで用いられる酸触媒の量は、(S)-ベンジル 1-オキソプロパン-2-イルカルバメートのモル数を1当量として、0.3~0.01当量

とすることができ、好ましくは、0.1～0.03当量である。

[0053] 工程Eの反応温度は、好ましくは、0～30℃であり、より好ましくは、15～25℃である。このような温度範囲であれば、工程Eで得られる（S）-ベンジル 1, 1-ジエトキシプロパン-2-イルカルバメートの光学純度の低下をより抑制できる傾向にある。

[0054] 工程Fは、ブromo酢酸エチル、モノメチルヒドラジン及びベンジルイソシアネートを原料として、ワンポット反応で2-（2-（ベンジルカルバモイル）-1-メチルヒドラジニル）酢酸を得る工程である。

[化5]



[0055] 工程Fによれば、ブromo酢酸エチルとメチルヒドラジンとを反応させ、得られた反応液にベンジルイソシアネートを加え、さらに加水分解することで、途中の工程で精製することなく、2-（2-（ベンジルカルバモイル）-1-メチルヒドラジニル）酢酸を高収率で得ることができる。

[0056] ワンポット反応で製造することにより、各反応及び精製に必要な溶媒の使用量を低減することができ、工程Fは環境負荷及びコストの低減の観点から好ましい。ワンポット反応で製造できると、特に従来法の各工程において精製するために必要な試薬、溶剤等が不要であり、より短時間で効率よく2-（2-（ベンジルカルバモイル）-1-メチルヒドラジニル）酢酸を製造することができる。

実施例

[0057] 以下に本発明の実施例を詳述するが、かかる実施例に限定されるものではない。また、実施例において示される「eq」とは、「1eq」と記載された成分1molに対して使用するモル数（mol）を示し、「vol」とは、「1eq」と記載された成分1gに対して使用する体積（mL）を示す。

光学純度は、エナンチオマー過剰率（% e e）として記載した。

[0058] 実施例 1

化合物 1 の製造方法

ナスフラスコ 1 に WO 2 0 0 9 / 1 4 8 1 9 2 に記載の化合物 2 の無水物（1 0 . 2 g , 1 e q . ）を入れ、テトラヒドロフラン（7 0 m L , 7 v o l）およびトリエチルアミン（9 . 6 m L , 4 . 0 e q）を室温で加えて、得られた混合物を撹拌した（以下、反応液 1 と称す。）。撹拌した後、反応液 1 の含水率をカールフィッシャー法によって測定し、含水率が 5 0 0 p p m 未満であることを確認した。別のナスフラスコ 2 にテトラヒドロフラン（8 0 m L , 8 v o l）を入れて - 1 5 ° C に冷却し、塩化ホスホリル（3 . 2 m L , 2 . 0 e q）を加え、混合物を得た（以下、反応液 2 と称す。）。シリンジポンプを用いて、7 0 分間かけて内温が - 1 7 . 1 ~ - 1 6 . 3 ° C の範囲を維持するように、反応液 2 が入ったナスフラスコへ反応液 1 を滴下した。テトラヒドロフラン（5 m L , 0 . 5 v o l）にて反応液 1 が入ったナスフラスコを洗浄し、ナスフラスコ 2 へ加えた。3 5 分間撹拌した後、H P L C にて反応終了を確認した。

ナスフラスコ 3 に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液（2 5 . 4 m L , 7 . 3 5 e q）および水（2 2 4 . 6 m L , 2 2 . 5 v o l）を入れ、氷水で冷却した（以下、反応液 3 と称す。）。ナスフラスコ 2 中の反応液 1 および反応液 2 の混合物を、反応液 3 に、テフロン（登録商標）製のキャヌラを用いて 5 分間かけて、内温が 3 . 6 ~ 1 2 . 2 ° C を維持するように滴下した。滴下終了後、外温 6 ° C にて 6 5 時間撹拌した後、反応液を室温まで昇温し、水（2 7 . 5 m L , 2 . 7 5 v o l）を加えて無機塩を完全に溶解させた（p H 9 . 7、液量 4 3 5 m L , 4 3 . 5 v o l）。得られた溶液（溶液の約 2 0 % は、参考例 8 において化合物 1 の水和物の結晶（種結晶）を調製するために用い、残りの溶液を用いた。）に酢酸エチル（1 0 0 m L , 1 0 v o l）を加え分液漏斗で振り混ぜ、静置した後上層を廃棄した。本操作を 4 回繰り返し、化合物 1 を含む水溶液を得た（液量 2 7 4 m L , 2 7 . 4 v o l）。

化合物 1 を含む水溶液 (260 mL, 化合物 2 の 9.5 g 相当) ヘエタノール (65 mL, 6.84 vol) を加えた (pH 8.0)。得られた溶液を 20℃ の冷媒で冷却しながら、37 質量% 塩酸 (全量 3.14 mL, 0.33 vol) をゆっくり滴下し、後述する参考例 8 で得られた化合物 1 の水和物 (111.35 mg) を接種し、析出物の増加を確認後さらに約 20 分間攪拌した。その後、37 質量% 塩酸 (0.29 mL, 0.03 vol) をさらに加えて酸性 (pH 4.0) とし、内温が -15℃ となるまで 5 時間かけて徐々に冷却し、11 時間攪拌した。母液を 20℃ 付近まで昇温した後、37 質量% 塩酸 (2.28 mL, 0.24 vol) を加え (pH 2.3)、内温が -10℃ となるまで 4 時間かけて徐々に冷却し、約 15 時間攪拌した。熟成した母液を吸引ろ過し、得られた析出物を冷水-エタノール (体積比 8:2, 28.5 mL, 3 vol)、冷水 (47.5 mL, 5 vol)、冷水-エタノール (体積比 8:2, 28.5 mL, 3 vol) の順で洗浄した。その後 45℃ で約 8 時間減圧下にて乾燥し、化合物 1 の水和物を得た (収量 9.4 g, 収率 87%, 化合物 1 の収率として換算した)。

¹H-NMR (600MHz, METHANOL-d₄) δ (ppm): 1.15 (d, J=6 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.12 (d, J=18 Hz, 1H), 3.35 (d, J=7 Hz, 2H), 3.48 (d, J=18 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (d, J=15 Hz, 1H), 4.40 (d, J=15 Hz, 1H), 5.33 (d, J=16 Hz, 1H), 5.41 (d, J=16 Hz, 1H), 5.44 (d, J=7 Hz, 1H), 5.64 (d, J=10 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9, 1 Hz, 2H), 7.15 (d, J=9 Hz, 2H), 7.24 (t, J=7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7 Hz, 2H), 7.34 (t, J=8 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8, 4 Hz, 1H), 7.60 (brd, J=6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8, 7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8, 1 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 8.90 (dd, J=4, 2 Hz, 1H).

[0059] 実施例 1 の製造方法によれば、不純物の生成を抑制することができ、収率は 87% であり、特許文献 1 の実施例 1-7 に記載の収率 (60%) よりも高かった。また、実施例 1 の製造方法では、特許文献 1 に記載の製造方法よりも大量に化合物 1 を製造することが可能である。

[0060] 参考例 1

(S) -ベンジル 1 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 1 - オキシプロパン - 2 - イルカルバメートの合成

N -ベンジルオキシカルボニル - L -アラニン (9.8 g, 43.9 mmol)、N -メトキシ - N -メチルアミン塩酸塩 (1.1 eq)、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 (10 g, 1.2 eq) および N, N -ジメチル - 4 - アミノピリジン (0.53 g, 0.1 eq) を N, N -ジメチルホルムアミド (100 mL, 10 vol) に溶解し、室温にて N, N -ジイソプロピルエチルアミン (23 mL, 3 eq) を 30 分間かけて滴下した。5 時間攪拌した後、反応液に 2 N 塩酸 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄し、未反応の原料を除いた。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた油状物にメチル t - ブチルエーテル (20 mL) と n - ヘプタン (100 mL) を加えて結晶化を行った。得られた結晶をろ過し、n - ヘプタン (20 mL) で洗浄後、減圧下にて乾燥し、白色固体として標題化合物 (収量 4.74 g, 収率 41%) を得た。

[0061] 参考例 2

N -ベンジルオキシカルボニル - L -アラニン (5.0 g, 22.4 mmol, 1 eq) をアセトニトリル (50 mL, 10 vol) に溶解し、室温で攪拌しながらカルボニル ジイミダゾール (2.4 g, 1.1 eq) を粉のまま数分間かけて加えた。30 分間攪拌した後、N -メトキシ - N -メチルアミン塩酸塩 (1.1 eq) を粉のまま数分間かけて加えた。1.5 時間後、反応液に 1 N 塩酸 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液 - 食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、得られた固体に酢酸エチル (10 mL) を加えて 60 °C にて、溶解し室温にて n - ヘプタン (50 mL) を加えて結晶化を行った。得られた結晶をろ過し、n

ーヘプタン（20 mL）で洗浄後、減圧下にて乾燥し、白色固体として標題化合物（収量5.22 g，収率88%）を得た。

[0062] 参考例3

N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン（100 g，1 eq）をアセトニトリル（3 vol）に溶解した溶液に、15℃にてカルボニルジイミダゾール（80 g，1.1 eq）のアセトニトリル（7 vol）懸濁液に15分間かけて滴下した（発泡が観察され、反応温度が4℃程度上昇した。滴下した後10分間経過した時点で不溶物が析出した）。15分攪拌後、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩（48 g，1.1 eq）を粉のまま5分間かけて加えた（加えた直後に若干発熱が観察された）。室温で30分間攪拌後、TLCにて原料の消失を確認した。反応液に1N塩酸（1000 mL）を加え、酢酸エチル（500 mLで1回、300 mLで1回）で抽出した。抽出層を炭酸水素ナトリウム-食塩水（300 mL）と水（300 mL）で洗浄し、得られた有機層を減圧下濃縮し、エタノールで共沸脱水し、目的物の粗体（150 g）を得た。得られた粗体を60℃にて酢酸エチル（150 mL）に溶解し、攪拌しながらn-ヘプタン（600 mL）を加えて結晶化を行った後、析出した固体をろ取して標題化合物（収量94.6 g，収率80%）を1次晶として得た。母液から標題化合物（収量18.7 g，収率15.7%）を2次晶として得た。1次晶及び2次晶の純度および光学純度をHPLCを用いて測定すると、純度はともに>99.5%であり、光学純度はともにほぼ100% eeであった。1次晶及び2次晶を合わせた全収量は113.3 gであり、収率は95.2%であった。

[0063] 参考例4

(S)-ベンジル 1,1-ジエトキシプロパン-2-イルカルバメートの合成

(S)-ベンジル 1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート（5.0 g，18.8 mmol）をテトラヒドロフラン（50 mL，10 vol）に溶解し、-10℃にて攪拌しながら水

素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム ７０％トルエン溶液（６．８ｍＬ，１．６ｅｑ）を３０分間かけて滴下した。３０分撹拌した後、２Ｎ塩酸（１００ｍＬ）を１５分間かけて滴下し、室温にて３０分間撹拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）－水（５０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧にて留去し、（Ｓ）－ベンジル １－オキソプロパン－２－イルカルバメート（３．８２ｇ）を粗生成物として得た。これにエタノール（２５ｍＬ）、オルトギ酸トリエチル（２ｅｑ）、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（０．１ｅｑ）を加え室温にて１８時間撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加えｎ－ヘプタン（５０ｍＬ，２回）で抽出した。合わせた有機層を水洗後、溶媒を減圧下留去し（水をトルエンで共沸）、無色油状の標題化合物（収量４．４２ｇ，収率８４％，光学純度９９．６％ｅｅ）を得た。

[0064] 参考例５

（Ｓ）－ベンジル １－（メトキシ（メチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルカルバメート（９０ｇ，０．３３８ｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５．５ｖｏｌ）に溶解し、－２０℃にて水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム（１２７ｇ，１．３ｅｑ）を３０分間かけて、内温が－５℃を超えないように滴下した。滴下した後、－２０℃にて３０分間撹拌しＴＬＣで原料の消失を確認した。５Ｎ塩酸（５００ｍＬ）を－２０℃にて撹拌しこれに反応液を４０分間かけて滴下した。反応液を分液し、水層を酢酸エチル（５．５ｖｏｌ）で抽出し、有機層を合わせて５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４ｖｏｌ）、水（４ｖｏｌ）で洗浄した後溶媒を減圧下留去し、エタノールを用いて水を共沸させ、（Ｓ）－ベンジル １－オキソプロパン－２－イルカルバメート７６ｇを粗生成物として得た。これにエタノール（５ｖｏｌ）、オルトギ酸トリエチル（１１２ｍＬ，２ｅｑ），ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（４．２ｇ，０．０５ｅｑ）を加え２日間撹拌しアセタール化を行った。反応液にｎ－ヘプタン（５ｖｏｌ）、

5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 vol) を加え分液し水層を *n*-ヘプタン (5 vol, 2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 vol) で洗浄後、溶媒を減圧下留去し (トルエンを用いて、水と過剰のオルトギ酸トリエチルを共沸した)、標題化合物 (収量 84 g, 収率 88%, 光学純度 99.8% ee) を得た。

[0065] 参考例 6

(S)-1, 1-ジエトキシプロパン-2-アミンの合成

(S)-ベンジル 1, 1-ジエトキシプロパン-2-イルカルバメート (65 g, 0.231 mol) をエタノール (130 mL, 2 vol) に溶解し、10% Pd/C (6.5 g, 50% wet) を加え、0.35 MPa の圧力の水素にて 12 時間接触還元を行った。触媒をろ過後、ウィグリュウ (Vigreux) 精留塔を用いて、ろ液を以下の条件にて蒸留した。主留として得られた化合物 (収量 28.1 g, 収率 83%) の NMR 及び GC を測定し、標題化合物であることを確認した。

蒸留の条件

初留: > 30°C / 50 mmHg (加熱温度: 50°C)

中留: 60°C / 15 mmHg (加熱温度: 85°C) 1.84 g

主留: 60°C / 15 mmHg (加熱温度: 85°C) 28.1 g

[0066] 参考例 7

2-(2-(ベンジルカルバモイル)-1-メチルヒドラジニル) 酢酸の合成

ブromo酢酸エチル (32.7 g, 0.9 eq) をテトラヒドロフラン (180 mL) に溶解し、-20°C において攪拌下、モノメチルヒドラジン (10 g, 1 eq) とトリエチルアミン (20.9 g, 0.95 eq) の水 (25 mL) -エタノール (50 mL) 溶液を 35 分間かけて、内温が -4.6°C を超えないように滴下した。90 分間攪拌し、モノメチルヒドラジンの消失を確認後、ベンジルイソシアネート (27.4 g, 0.95 eq) を 40 分間かけて内温が -1.8°C を超えないように滴下し、90 分間攪拌し、エ

チル 2- (2- (ベンジルカルバモイル) -1-メチルヒドラジニル) アセテートの生成を確認した。続いて、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) を反応液に滴下した。滴下終了後、20℃で14時間攪拌し、エチル 2- (2- (ベンジルカルバモイル) -1-メチルヒドラジニル) アセテートの消失を確認した。反応液を酢酸イソプロピル (250 mL, 4回)、メチル t-ブチルエーテル (250 mL) で洗浄した。水層に5 N塩酸 (84 mL) を加えて酸性 (pH 2.5) とし、種結晶 (100 mg) を添加した。5℃で23時間攪拌した後、ろ過し冷エタノール (25 mL) -水 (75 mL) で洗浄し、50℃で4時間減圧乾燥し白色固体として標題化合物 31.7 g (モノメチルヒドラジンを基準とした収率: 61.6%, ブロモ酢酸エチルを基準とした収率: 68.5%) を得た。

[0067] 参考例 8

化合物 1 の水和物

WO 2009/148192 に記載の化合物 1 (149.72 mg) にエタノール/水混合溶液 (体積比 1:1) を 4.0 mL 加えて加熱攪拌したところ、約 93℃で完全溶解した。その後ゆっくりと室温まで自然冷却し、固体の析出を確認した。析出物をガラスフィルターでろ取して、ヘプタンで洗浄後、60℃で通風乾燥することにより、表題化合物 (収量 111.35 mg) を白色固体として得た。

請求の範囲

- [請求項1] (6S, 9S) - N - ベンジル - 6 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミドをリン酸化剤と反応させることにより、4 - (((6S, 9S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートを製造する方法であって、(6S, 9S) - N - ベンジル - 6 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、有機塩基及び溶媒からなる反応液1を、リン酸化剤及び溶媒からなる反応液2に添加する工程を含むことを特徴とする、4 - (((6S, 9S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートの製造方法。
- [請求項2] 前記反応液1及び前記反応液2を混合した溶液と、無機塩基とを混合する工程をさらに含む、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記反応液1及び前記反応液2を混合した溶液を、無機塩基及び水からなる反応液3に添加する工程をさらに含む、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記無機塩基が水酸化ナトリウムである、請求項2又は3に記載の製造方法。
- [請求項5] 前記反応液1における溶媒がテトラヒドロフランである、請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。

- [請求項6] 前記反応液 2 における溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項7] 前記反応液 1 の含水率が 0.5 % 未満であることを特徴とする、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項8] 前記反応液 1 の含水率が 0.1 % 未満であることを特徴とする、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項9] 前記反応液 1 を前記反応液 2 に添加する際に、前記反応液 2 を $-15 \sim -10^{\circ}\text{C}$ に冷却して行うことを特徴とする、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の製造方法。