

明 細 書

発明の名称：

ヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の製造方法、その製造中間体及び結晶

技術分野

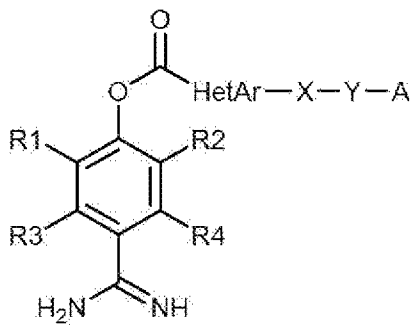
[0001] 本発明は、ヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の新規な製造法、その製造中間体及び結晶に関する。さらに詳しくは、本発明は、糖尿病治療薬又はその製造中間体としてのヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の効率的な製造法、及びそのような製造法に有用な製造中間体に関する。本発明はまた、糖尿病治療薬として有用なヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の結晶に関する。

背景技術

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

[0003]

[化1]

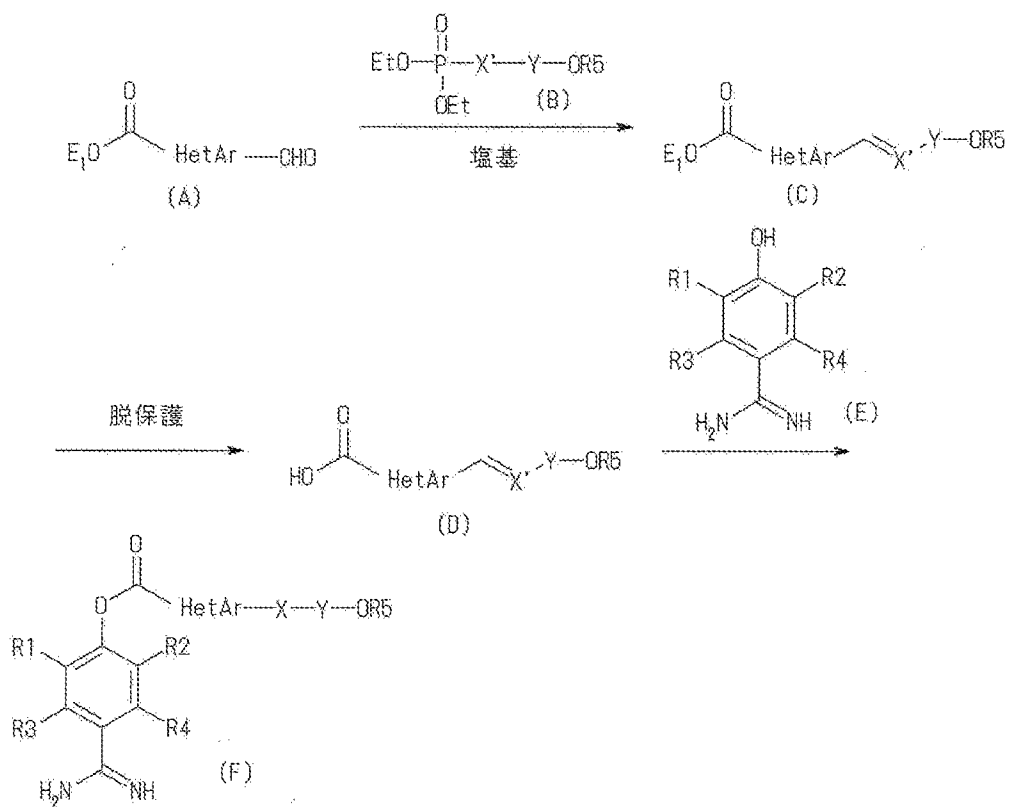


(I)

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

[0005] 一般式(I)においてXが低級アルキレン基又は低級アルケニレン基であり、Aが $-\text{OR}_5$ であり、 R_5 が低級アルキル基であるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体(F)は次のようにして製造することができる。

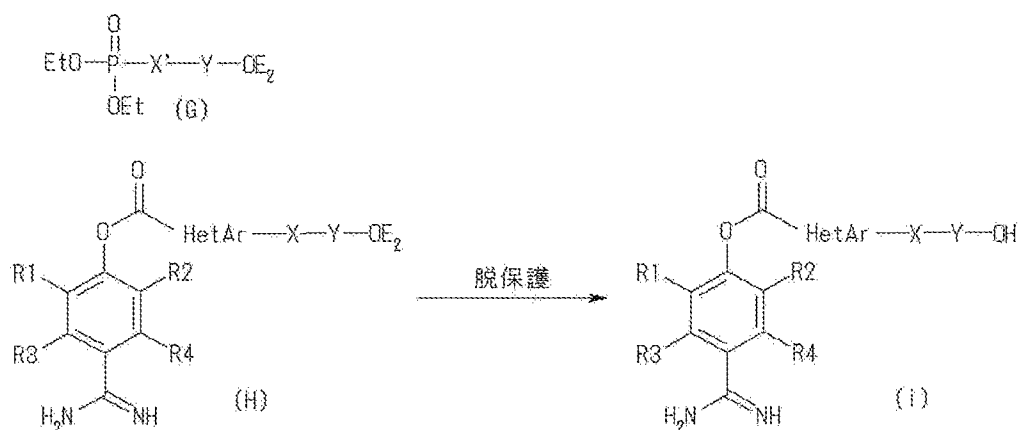
[0006] [化2]



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

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

[0012] [化3]



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

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

先行技術文献

特許文献

[0015] 特許文献1：国際公開第2011／071048号

特許文献2：国際公開第2013／187533号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

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

課題を解決するための手段

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

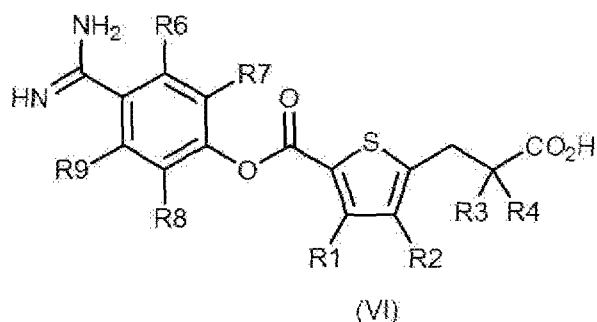
[0018] 即ち、本発明は、下記式(VI)で表されるヘテロアリーールカルボン酸エステル誘導体の工業化に適した製造法とその製造に有用な中間体を提供する。

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

[0020] 本発明は、以下に関する。

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

[0021] [化4]



[0022] (式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

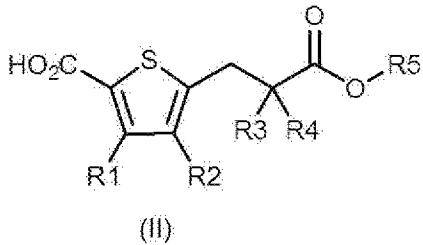
R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか（ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く）、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

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

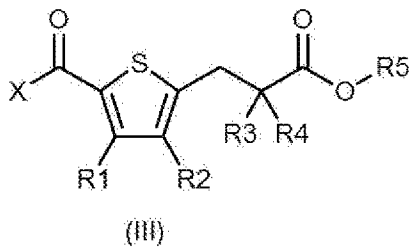
ハロゲン原子を表す。)

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

[0023] [化5]



[0024] [化6]



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

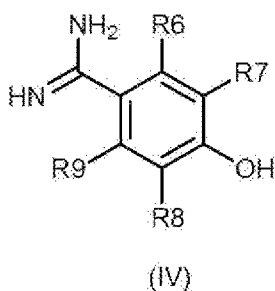
Xは、ハロゲン原子を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

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

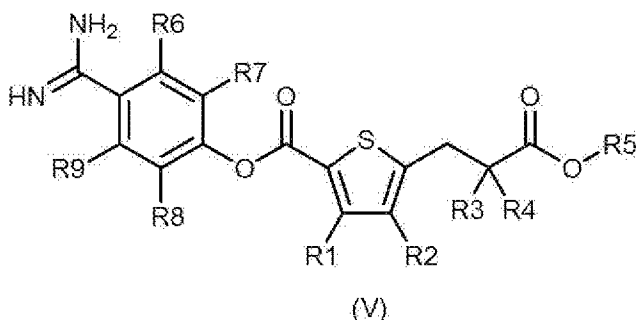
反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[0026] [化7]



[0027]

[化8]

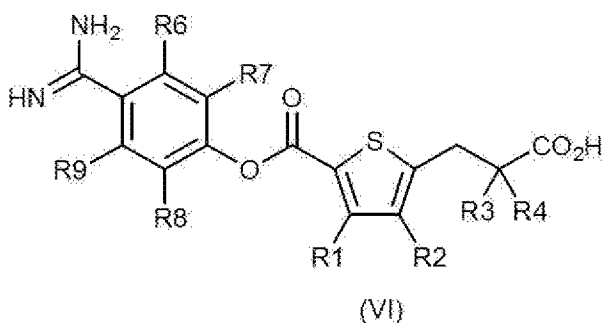


[0028] (式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

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

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

[0029] [化9]



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

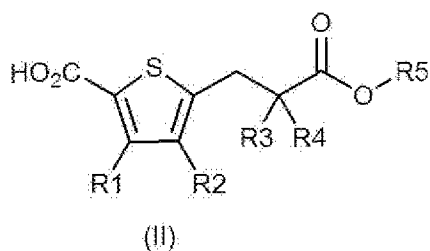
R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

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

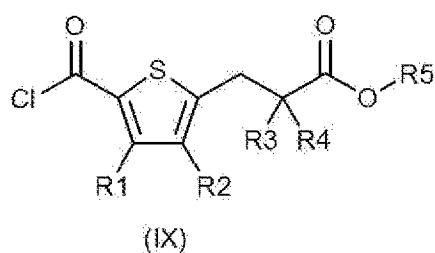
(g) 式(II)で表される化合物を塩化チオニル又は塩化オキサリルと反応させ

、式(IX)で表される酸クロライドに変換する工程

[0031] [化10]



[0032] [化11]

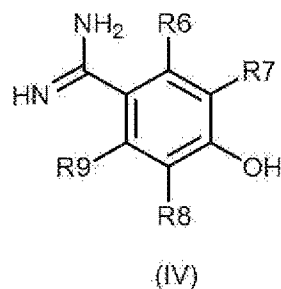


[0033] (式中、R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルキル基を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

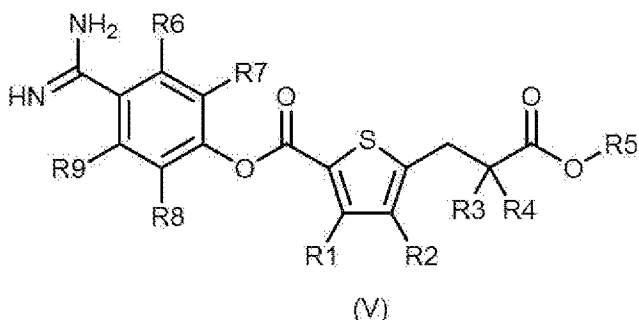
(h) 式(IX)で表される酸クロライドを有機塩基存在下、式(IV)で表される化合物と反応させ、反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[0034] [化12]



[0035]

[化13]



[0036] (式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

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

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

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

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

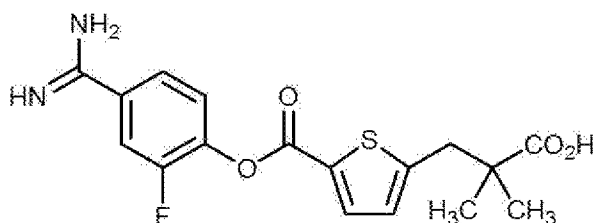
[6] R1及びR2が、水素原子を表し、
R3及びR4が、メチル基を表し、
R5が、置換基を有してもよいアラルキル基を表す、
前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

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

R6、R7及びR9が、水素原子を表す、
前記[1]又は[2]に記載の製造方法。

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

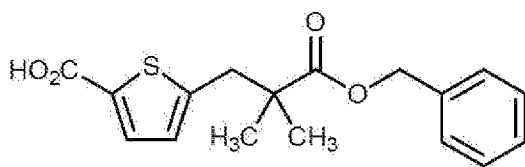
[0038] [化14]



(X)

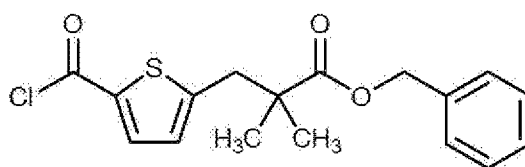
[0039] (j) 式(VII)で表される化合物を塩化チオニルと反応させ、式(XI)で表される酸クロライドに変換する工程、

[0040] [化15]



(VII)

[0041] [化16]

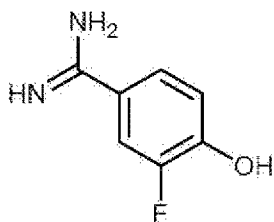


(XI)

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

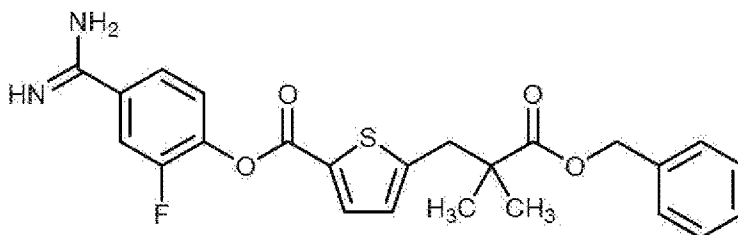
[0043]

[化17]



(XII)

[0044] [化18]

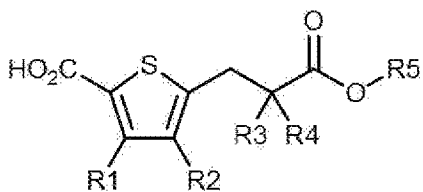


(VIII)

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

[9] 下記式(II)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0046] [化19]



(II)

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

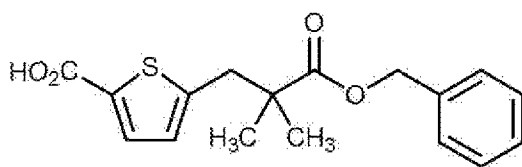
ルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリアルアルキル基を表す。)

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

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

[12] 下記式(VII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

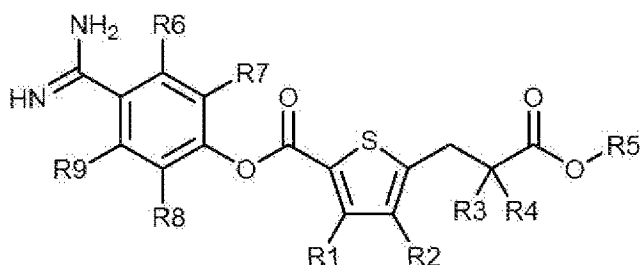
[0048] [化20]



(VII)

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

[0050] [化21]



(V)

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

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

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

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

[14] 式(V)中、R1及びR2が、水素原子を表し、

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

前記[13]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

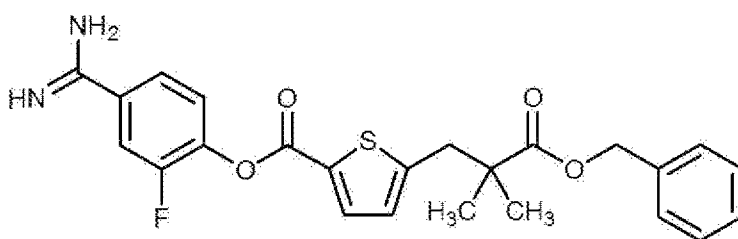
[15] 式(V)中、R3及びR4が、メチル基を表す、

前記[13]又は[14]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[16] 下記式(VIII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩

。

[0052] [化22]



(VIII)

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

発明の効果

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

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

図面の簡単な説明

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

発明を実施するための形態

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ノ基及びイソブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0077] 前記式において、好ましい態様は以下のとおりである。

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

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

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

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

Xは、ハロゲン原子を表す。好ましくは、Xは塩素原子を表す。

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

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

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

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

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

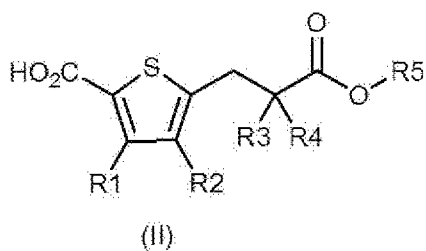
[0082] 本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。アルコール付加物としては、メタノール溶媒和物、エタノール溶媒和物、イソプロピルアルコール溶媒和物などが挙げられる。

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

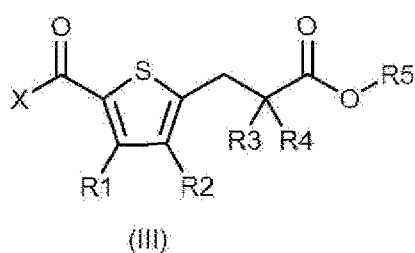
[0084] 本発明は、式(VI)で示される化合物又はその塩を製造する方法であって、以下の工程(a)から(c)を含むことを特徴とする製造方法である。

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

[0086] [化23]

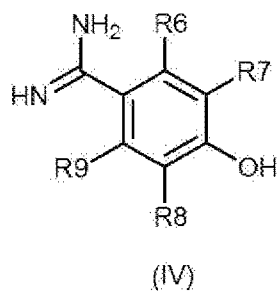


[0087] [化24]

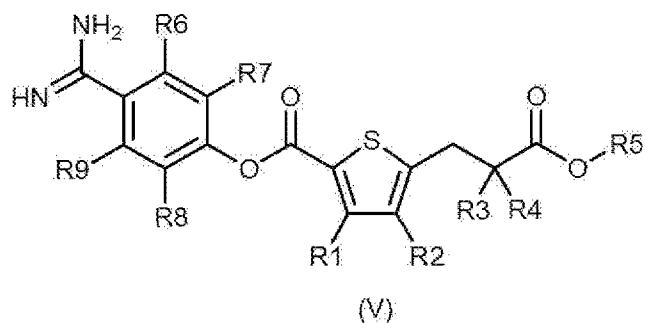


[0088] (b) 式(III)で表される化合物を、式(IV)で表される化合物と反応させ、式(V)で表される化合物又はその塩へ変換する工程

[0089] [化25]



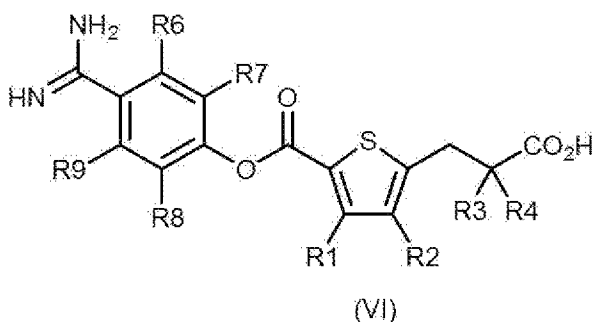
[0090] [化26]



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

換する工程

[0092] [化27]



[0093] 以下、好ましい実施形態について更に詳細に記載する。

工程(a)

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

酸ハロゲン化剤としては、塩化チオニル又は塩化オキサリルが好ましい。

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

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

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

[0094] 工程(b)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0095] 工程(c)

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

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

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

る。

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

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

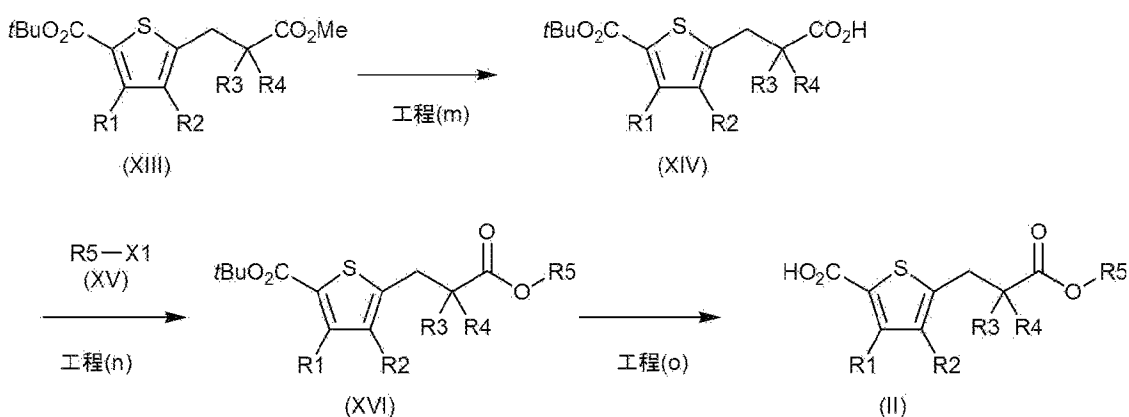
触媒をろ別し、得られたろ液を水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液で pH 調整することにより、反応系中からヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体(VI)又はその塩を結晶化（晶析）することが可能であり、ろ過分離により単離精製することができる。ろ液の pH は、6 から 9、好ましくは 7 から 7. 5 に調整する。

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

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

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

[0098] [化28]



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

[0100] 工程(m)

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

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

反応溶媒としては、イソプロピルアルコールと水の混合溶媒が好ましい。

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

[0101] 工程(n)

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

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

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

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

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

[0102] 工程(o)

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

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

反応溶媒としては、酢酸エチルが好ましい。

反応温度は 50℃から 70℃までの間であり、60℃が好ましい。反応時

間は、通常、約 1 時間である。

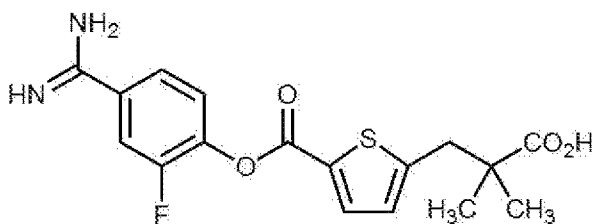
[0103] 式(XIII)で表される化合物は、W02013/187533に記載の方法により製造することができる。

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

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

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

[0106] [化29]



(X)

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

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

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

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

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

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

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

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

塩酸塩に変換する工程は、好ましくは、温度0℃～60℃で行う。

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

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

めには、微量の水、メタノールを追加するのが好ましい。

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

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

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

なお、上記結晶化は、塩酸塩に変換する工程と同じ反応液中で行うこともできる。

実施例

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

[0114] (分析条件)

以下の実施例における分析は、下記の測定装置を用いて、常法に従って行った。

(1) ^1H -NMR

装置 : AvanceIII 400, Burkcr社製

(2) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

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

カラム温度 : 40℃

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

検出法 : UV 254 nm

サンプル注入量 : 10 μ L

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

溶離液組成 A: 0.1% TFA-水

B: 0.1% TFA-MeCN

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

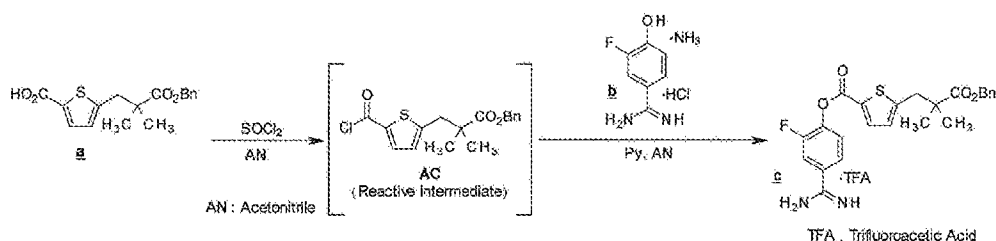
グラジエント: Bconc.% 0min, 20%, 0-13min, 20→90%, 13-15min 90% (実施例 4 から 6)

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

[0115] (実施例 1)

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

[0116] [化30]



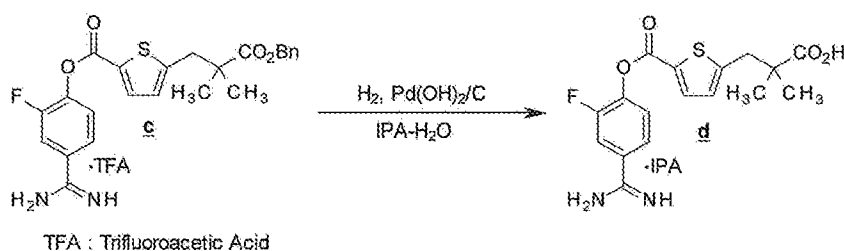
[0117] 5-(3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 (35.0 g) のアセトニトリル (AN, 130 mL) 懸濁液に、攪拌下、20℃で塩化チオニル (10.4 mL, 1.3 eq) を滴下し、滴下終了後、ロートをAN (10.5 mL) で洗浄した。3時間半後、この反応液を、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミジンのアンモニア・塩化水素混合物 (25.1 g, 1.1eq) 及びピリジン (26.7 mL, 3.0 eq) のAN (94.5 mL) 懸濁液に、攪拌下、0℃以下で滴下し、滴下終了後、ロートをAN (10.5 mL)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

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

[0118] (実施例2)

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

[0119] [化31]



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

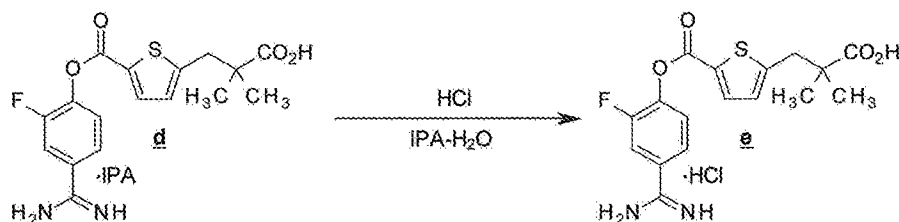
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TFA) δ 1.04 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.16 (6H, s), 3.14 (2H, s), 3.79 (1H, m), 4.35 (1H, bs), 7.09 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.70–7.98 (4H, m), 9.43 (2H, bs), 9.74 (2H, bs), 12.57 (1H, bs).

[0121] (実施例3)

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

]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の合成

[0122] [化32]



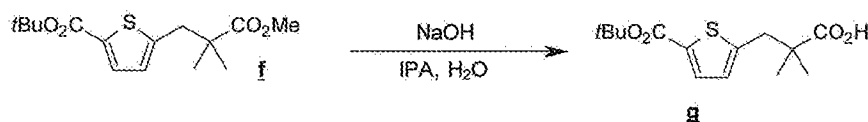
[0123] 3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 イソプロピルアルコール溶媒和物 (27.8 g) の水 (61 mL) -IPA (58 mL) 懸濁液に、攪拌下、20℃で6M塩酸 (12.0 mL, 1.1 eq) を滴下し、滴下終了後、ロートを水 (6.7 mL) で洗浄した。その後、45℃まで昇温して溶解させた。2時間後、水 (445 mL) を滴下、滴下終了後、16時間掛けて5℃まで冷却した。析出した結晶をろ取し、IPA (11 mL) -水 (100 mL) で洗浄後、50℃で減圧乾燥を行い、表題化合物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

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

[0124] (実施例4)

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

[0125] [化33]



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

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

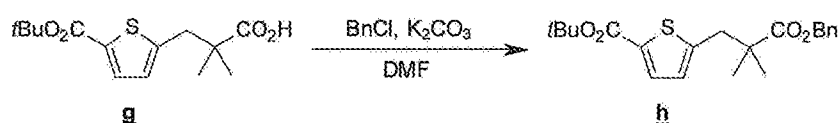
[0127] この粗生成物 (13.6 g) を40℃でIPA (29 mL) に溶解させた後、38℃以上で水 (17.5 mL) を加え、種晶を添加し、40℃で1時間攪拌した。40℃で更に水 (40 mL) を加え、3時間半攪拌した。この懸濁液を3時間掛けて10℃に冷却し、一晩熟成した。得られた結晶をろ取し、水 (18 mL) で洗浄した後、60℃で減圧乾燥することにより、表題化合物 (12.1 g) を取得した (含量96.9wt%、収率103%)。

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

[0128] (実施例5)

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

[0129] [化34]



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

Voltage : 40 kV

Current : 30 mA (安定性評価では、55 mAで実施)

Slit : 発散1/2 °

散乱 1/2 °

受光 0.15 mm

Scan Speed : 2° /min、2 θ range : 3~40°

粉末X線回折パターン図を図1に示す。

[0135] (実施例8)

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

[0136] [表1]

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

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

産業上の利用可能性

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

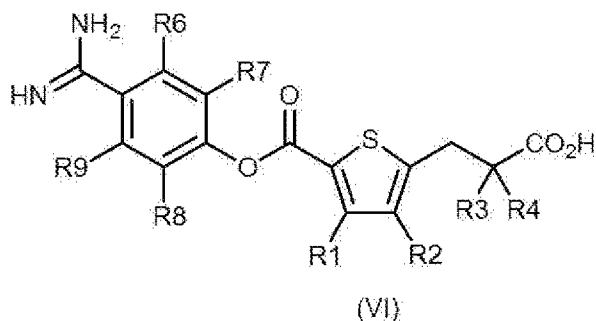
の結晶形として有用である。

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

請求の範囲

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

[化1]



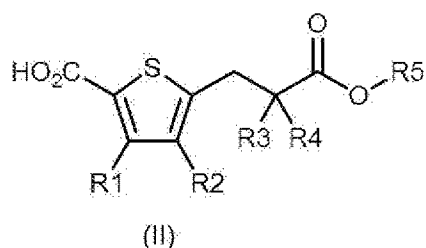
(式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

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

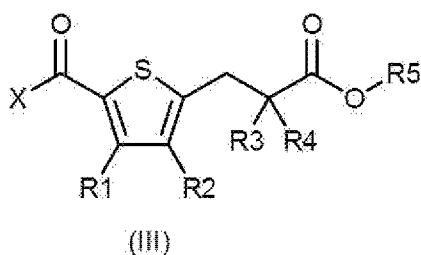
R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

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

[化2]



[化3]



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

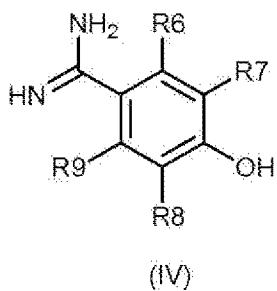
Xは、ハロゲン原子を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

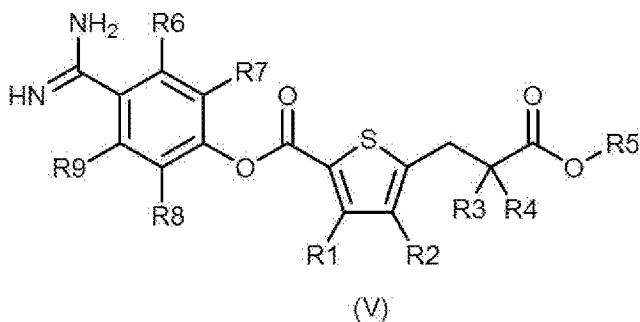
(e) 式(III)で表される酸ハライドを塩基存在下、式(IV)で表される化合物と反応させ、

反応系中から式(V)で表される化合物又はその塩を晶析する工程

[化4]



[化5]



(式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

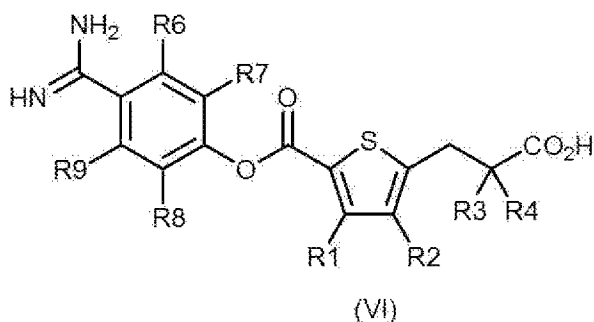
(f) 式(V)で表される化合物を金属触媒存在下、還元的脱保護反応を行った後、反応系中から式(VI)で表されるヘテロアリールカルボン酸

エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

[請求項2]

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

[化6]



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

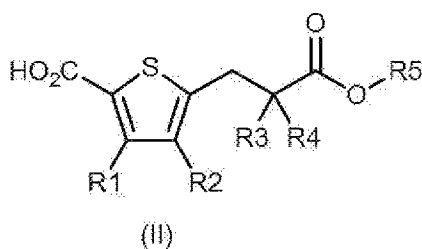
R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい

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

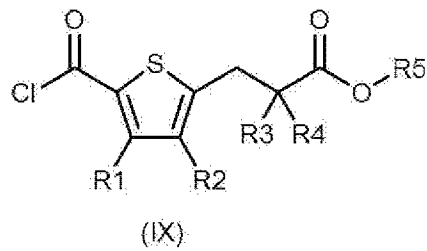
R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

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

[化7]



[化8]

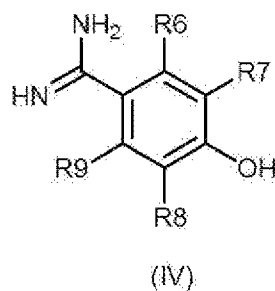


(式中、R5は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基を表し、

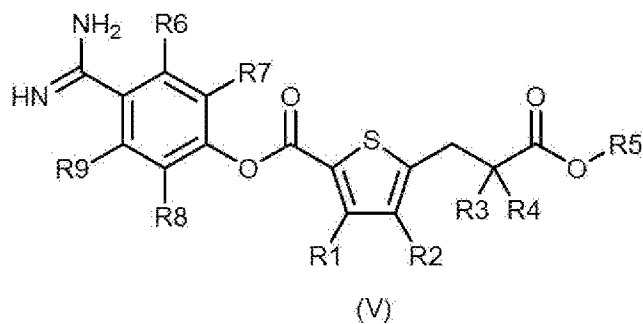
その他の記号は前記で定義したとおりである。)、

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

[化9]



[化10]



(式中、各記号は前記で定義したとおりである。)、

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

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

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

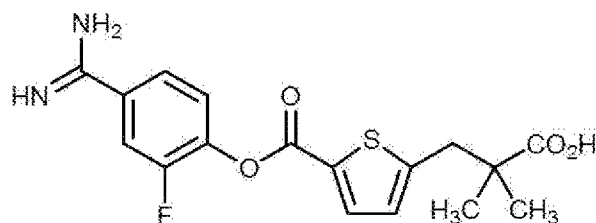
[請求項5] R3及びR4が、メチル基を表し、
R5が、置換基を有してもよいアラルキル基を表す、
請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

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

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

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

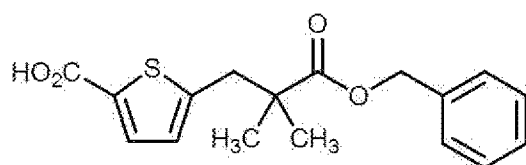
[化11]



(X)

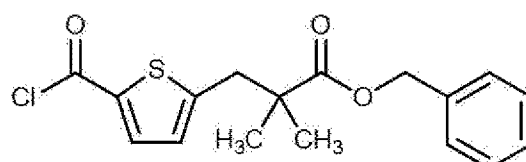
(j) 式(VII)で表される化合物を塩化チオニルと反応させ、式(XI)で表される酸クロライドに変換する工程、

[化12]



(VII)

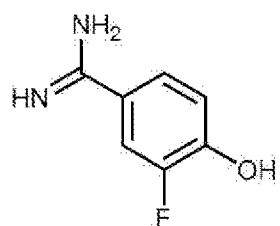
[化13]



(XI)

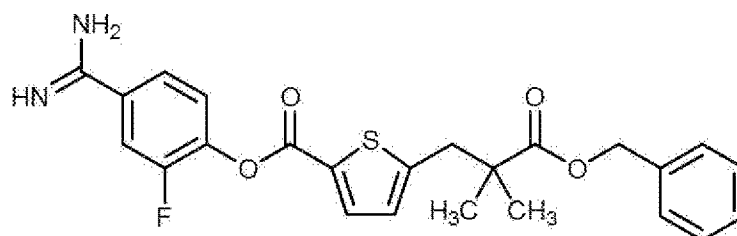
(k) 式(XI)で表される酸クロライドをピリジン存在下、式(XII)で表される化合物と反応させ、反応系中から式(VIII)で表される化合物又はその塩を晶析する工程、

[化14]



(XII)

[化15]



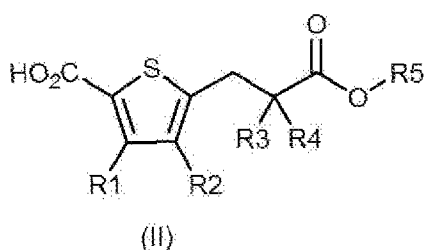
(VIII)

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

エステル誘導体又はその塩を晶析する工程。

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

[化16]



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

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

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

[請求項10] 式(II)中、R1及びR2が、水素原子を表し、

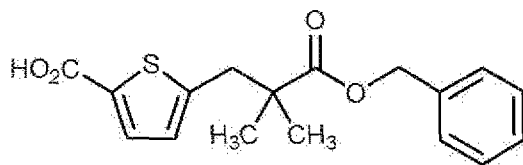
R3及びR4が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか（ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く）、又はR3及びR4が、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、
請求項9記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項11] 式(II)中、R3及びR4が、メチル基を表す、

請求項9又は10記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

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

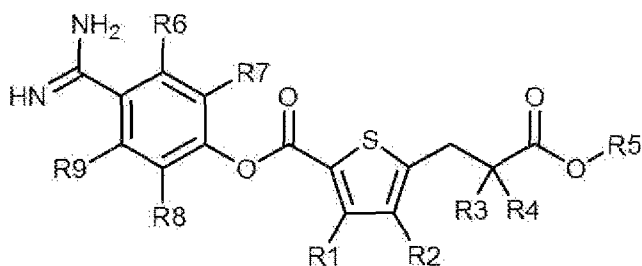
[化17]



(VII)

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

[化18]



(V)

(式中、R1及びR2は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、
 R3及びR4は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか(ただし、R3及びR4がエチル基の場合を除く)、又はR3及びR4は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、
 R5は、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキルオキシメチル基、又は置換基を有してもよいヘテロアリアルキル基を表し、
 R6、R7、R8及びR9は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

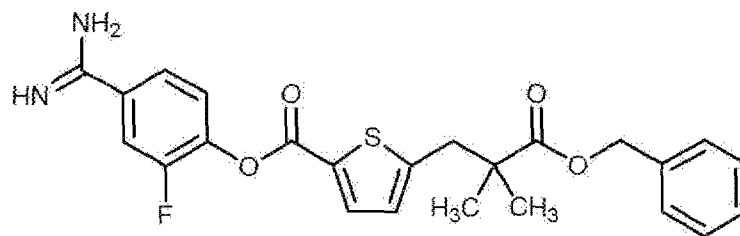
[請求項14] 式(V)中、R1及びR2が、水素原子を表し、

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

プロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、
請求項 13 記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項15] 式(V)中、R3及びR4が、メチル基を表す、
請求項 13 又は 14 記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項16] 下記式(VIII)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。
[化19]



(VIII)

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