

(51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/015123

(22) 国際出願日: 2005 年 8 月 19 日 (19.08.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-240357 2004 年 8 月 20 日 (20.08.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ
株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4-6-10 Tokyo (JP). 十全化学株式
会社 (JUZEN CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP];
〒9300806 富山県富山市木場町 1 番 10 号 Toyama
(JP).

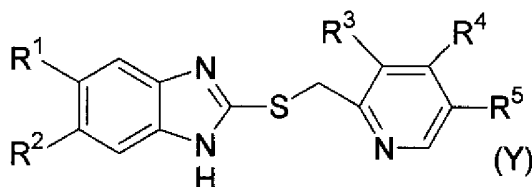
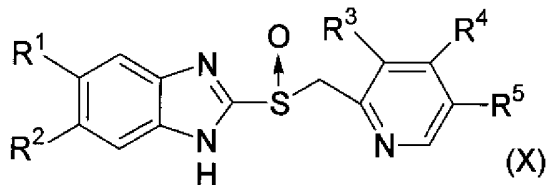
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小澤 清 (OZAWA,
Kiyoshi) [JP/JP]; 〒9300806 富山県富山市木場町 1 番
10 号 十全化学株式会社内 Toyama (JP). 小住 英幸
(KOSUMI, Hideyuki) [JP/JP]; 〒9300806 富山県富山市
木場町 1 番 10 号 十全化学株式会社内 Toyama (JP).
竹田 聡 (TAKEDA, Satoshi) [JP/JP]; 〒9300806 富山県
富山市木場町 1 番 10 号 十全化学株式会社内 Toyama
(JP). 黒瀬 聡明 (KUROSE, Toshiaki) [JP/JP]; 〒9300806

/ 続葉有 /

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process for efficiently producing the following compound (X), which is useful as an intermediate for medicines, from the following compound (Y) while inhibiting by-product generation. The process, which is for producing a compound of the formula (X): (wherein R1 and R2 are the same or different and each represents hydrogen, methoxy, or difluoromethoxy; R3 represents methyl or methoxy; R4 represents methoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, or 3-methoxypropoxy; and R5 represents hydrogen or methyl), is characterized by comprising the following operations: adding an oxidizing agent to a compound of the formula (Y): in a water-immiscible organic solvent and reacting the ingredients to obtain a reaction mixture; adding an aqueous alkali solution to the reaction mixture obtained, shaking or stirring the resultant mixture at a pH of 13.0 or higher, and then allowing the mixture to stand and thereby separate into an organic layer (A1) and an aqueous layer (B1); and adding an oxidizing

agent to the organic layer (A1) obtained and reacting the mixture.

(57) 要約: 本発明の課題は、副生物の生成を抑えつつ、下記化合物 (Y) から、医薬の製造中間体として有用な下記化合物 (X) を効率よく製造することを提供する。本発明によれば、下記操作を含むことを特徴とする式 (X) (式中、R1 および R2 は、同一または異なって、水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を示し、R3 は、メチル基またはメトキシ基を示し、R4 は、メトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基または 3-メトキシプロポキシ基を示し、R5 は、水素原子またはメチル基を示す。) の化合物を製造する方法: 水と混和しない有機溶剤中、式 (Y) の化合物に、酸化剤を加

/ 続葉有 /



富山県富山市木場町 1 番 1 0 号 十全化学株式会社
内 Toyama (JP). 村上 一方 (MURAKAMI, Kazukata)
[JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山 2 2 番地 エーザ
イ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒
1066123 東京都港区六本木 6 - 1 0 - 1 六本木ヒル
ズ森タワー 2 3 階 T M I 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,

SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

えて反応し、反応混合物を得、得られる反応混合物に、アルカリ水溶液を加え、pH 13.0 以上で、振とうま
たは攪拌した後、静置して、有機層 (A 1) および水層 (B 1) を分離し、得られる有機層 (A 1) に酸化剤を
加えて反応する。

明 細 書

ベンズイミダゾール誘導体の製造方法

技術分野

- [0001] 本発明は、胃酸分泌抑制剤、抗潰瘍剤等の医薬の製造中間体として有用な2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体の製造方法に関する。また、本発明は、上記製造方法における、原料化合物、すなわち、2-[(ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を回収する方法に関する。

背景技術

- [0002] 通常、上記2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体は、2-[(ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール誘導体に、酸化剤を反応して製造する。
- [0003] しかし、上記反応において、原料化合物が完全に消失するほどの酸化剤を使用すると、分離困難な2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルホニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体が多く副生するが、原料化合物が残存しても、2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルホニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体の生成を少なくし、かつ、当該誘導体を簡便に除去する方法が見出された(たとえば、特許文献1参照)。
- [0004] 一方、当該文献には、残存する2-[(ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を再利用し、2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を製造する方法は開示されていない。

特許文献1:国際特許公開パンフレット WO03/008406号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の課題は、2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルホニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体の生成を抑えつつ、2-[(ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を効率よく2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体に変換する方法を提供することにある。

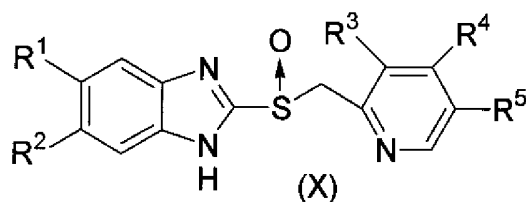
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、精力的に研究を重ねた結果、反応混合物から2-[(ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール誘導体と2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を容易に分離し、かつ、2-[(ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を抽出溶液のまま、再利用して、さらに、酸化剤を加えて反応し、2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を効率よく製造すること方法を見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち、本発明は、

[1] 下記(1)から(3)の操作を含むことを特徴とする式(X)またはそれらの塩

[0008] [化1]

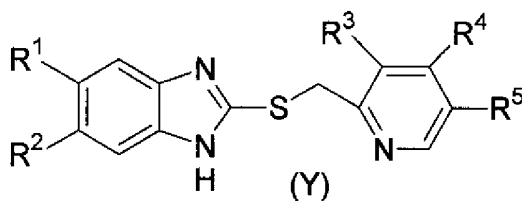


(式中、R1およびR2は、同一または異なって、水素原子、メキシ基またはジフルオロメキシ基を示し、R3は、メチル基またはメキシ基を示し、R4は、メキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基または3-メキシプロポキシ基を示し、R5は、水素原子またはメチル基を示す。)

を製造する方法：

(1) 水と混和しない有機溶剤中、式(Y)

[0009] [化2]



(式中、R1、R2、R3、R4およびR5は、前述と同意義を示す。)の化合物に、酸化剤を加えて反応し、反応混合物を得る、

(2) (1) で得られる反応混合物に、アルカリ水溶液を加え、pHが11.5以上の状態で、振とうまたは攪拌した後、静置して、有機層(A1)および水層(B1)を分離する、

(3) (2) で得られる有機層(A1)に酸化剤を加えて反応する。

[2][1]の操作(2)におけるpHが13.0以上である、[1]の製造方法、

[3]酸化剤が、m-クロロ過安息香酸である、[1]または[2]のいずれか一項に記載の製造方法、

[4]操作(1)において使用する酸化剤の当量が、前記式(Y)の化合物に対し、0.3ないし0.8である、[1]ないし[3]のいずれか一項に記載の製造方法、

[5]操作(1)において使用する酸化剤の当量が、前記式(Y)の化合物に対し、0.4ないし0.7である、請求項[1]ないし[3]のいずれか一項に記載の製造方法、

[6]操作(3)において使用する酸化剤の当量が、有機層(A1)中の前記式(Y)の化合物に対し、0.3ないし0.8である、[1]ないし[5]のいずれか一項に記載の製造方法、

[7]操作(3)において使用する酸化剤の当量が、有機層(A1)中の前記式(Y)の化合物に対し、0.4ないし0.7である、[1]ないし[5]のいずれか一項に記載の製造方法、

[8]水と混和しない有機溶剤が、トルエン、キシレン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールから選択される1種の溶剤との混合溶剤あるいはジクロロメタンである、[1]ないし[7]のいずれか一項に記載の製造方法、

[9]水と混和しない有機溶剤が、酢酸メチル、酢酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールから選択される1種の溶剤との混合溶剤あるいはジクロロメタンである、[1]ないし[7]のいずれか一項に記載の製造方法、

[10]水と混和しない有機溶剤が、ジクロロメタンである、[1]ないし[7]のいずれか一項に記載の製造方法、

[11]アルカリ水溶液が、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液である、
、[1]ないし[10]のいずれか一項に記載の製造方法、

[12](1)R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が3-メキシプロポキシ基であり、R5が水素であるか、

(2)R1がメキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシ基であり、R5がメチル基であるか、

(3)R1がジフルオロメキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメキシ基であり、R4がメキシ基であり、R5が水素原子であるか、または

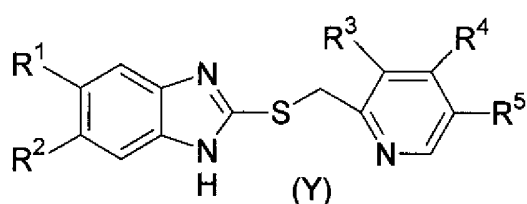
(4)R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基であり、R5が水素原子である、[1]ないし[11]のいずれか一項に記載の製造方法、

[13]R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシプロポキシ基であり、R5が水素である、[1]ないし[11]のいずれか一項に記載の製造方法、
を提供する。

[0010] また、本発明は、

[14]式(Y)

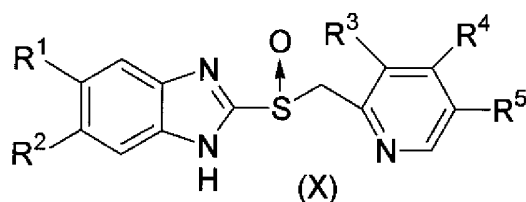
[0011] [化2]



(式中、R1およびR2は、同一または異なって、水素原子、メキシ基またはジフルオロメキシ基を示し、R3は、メチル基またはメキシ基を示し、R4は、メキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基または3-メキシプロポキシ基を示し、R5は、水素原子またはメチル基を示す。)

の化合物に、酸化剤を反応して、式(X)

[0012] [化1]



(式中、R1、R2、R3、R4およびR5は、前述と同意義を示す。)の化合物を製造する方法において、

下記(1)および(2)の操作を含むことを特徴とする、前記式(Y)の化合物を回収する方法：

(1) 水と混和しない有機溶剤中、前記式(Y)の化合物に、酸化剤を加えて反応し、反応混合物を得る、

(2) (1)で得られる反応混合物に、アルカリ水溶液を加え、pHが11.5以上の状態で、振とうまたは攪拌した後、静置して、有機層(A1)および水層(B1)を分離する。

[15][14]の操作(2)におけるpHが13.0以上である、[14]の回収方法、

[16]酸化剤が、*m*-クロロ過安息香酸である、[14]または[15]のいずれか一項に記載の回収方法、

[17]酸化剤の当量が、前記式(Y)の化合物に対し、0.3ないし0.8である、[14]ないし[16]のいずれか一項に記載の回収方法、

[18]水と混和しない有機溶剤が、酢酸メチル、酢酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールから選択される1種の溶剤との混合溶剤あるいはジクロロメタンである、[14]ないし[17]のいずれか一項に記載の回収方法、

[19]水と混和しない有機溶剤が、ジクロロメタンである、[14]ないし[17]のいずれか一項に記載の回収方法、

[20]アルカリ水溶液が、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液である、[14]ないし[19]のいずれか一項に記載の回収方法、

[21] (1) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が3-メトキシプロポキシ基であり、R5が水素であるか、

(2) R1がメキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシ基であり、R5がメチル基であるか、

(3) R1がジフルオロメキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメキシ基であり、R4がメキシ基であり、R5が水素原子であるか、または

(4) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基であり、R5が水素原子である、[14]ないし[20]のいずれか一項に記載の回収方法、

[22] R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシプロポキシ基であり、R5が水素である、[14]ないし[20]のいずれか一項に記載の回収方法、を提供する。

[0013] 上記式(X)の化合物のうち、好適な化合物は、例えば、以下のものである：

(1) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシプロポキシ基であり、R5が水素である化合物、

(2) R1がメキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシ基であり、R5がメチル基である化合物、

(3) R1がジフルオロメキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメキシ基であり、R4がメキシ基であり、R5が水素原子である化合物または

(4) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ基であり、R5が水素原子である化合物。

[0014] 上記(1)ないし(4)の化合物(X)およびこれらに対応する式(Y)の化合物は、それぞれ、欧州特許公開公報EP0268956、EP0005129、EP0066287およびEP0174726に記載されている公知化合物である。

[0015] 上記化合物(X)の塩は、化合物(X)と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、無機塩基塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩が挙げられ、有機塩基塩としては、例えば、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、イソプロピルアミン塩、sec-ブチルアミン塩、シクロペンチルアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられ

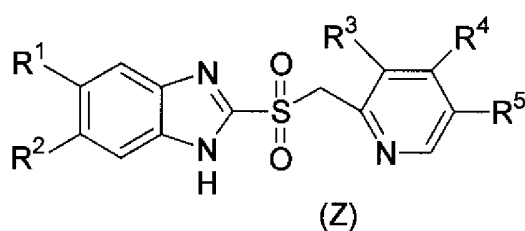
る。

[0016] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての光学異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉のスルホキンド基を有し、光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においてはこれらに限定されず、いずれもが含まれる。

発明の効果

[0017] 式(Z)

[化3]



(式中、R1、R2、R3、R4およびR5は、前述と同意義を示す。)の化合物の生成を抑えつつ、化合物(Y)を効率よく化合物(X)に変換することができるので、化合物(X)、すなわち、2-[(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール誘導体を製造する方法として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0018] 本発明の製造方法および回収方法において、(1)の操作で使用する水と混和しない溶剤としては、原料化合物をある程度溶解することができ、かつ、本反応を阻害しない限り、特に制限はないが、好適には、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルのようなエステル類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類から選択される1種の溶剤と、メタノール、エタノールのようなアルコール類から

選択される1種の溶剤とからなる混合溶剤を使用することができ、より好適には、トルエン、キシレン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールからから選択される1種の溶剤との混合溶剤またはジクロロメタンであり、さらに好適には、酢酸メチル、酢酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールからから選択される1種の溶剤との混合溶剤またはジクロロメタンであり、最も好適には、ジクロロメタンである。

[0019] 本発明の製造方法および回収方法において、(1)および/または(3)の操作において使用する酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、*t*-ブチルハイドロパーオキシド、過酸化ベンゾイル、*m*-クロロ過安息香酸、モノ過フタル酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、2-ハイドロパーオキシヘキサフルオロ-2-プロパノール、ヨードシルベンゼン、アセトアセチル酸マンガン(III)、酸素、オゾン、四酸化ルテニウム、亜塩素酸、亜臭素酸ナトリウム、過ホウ素酸、過ヨウ素酸、アシルナイトレート類、ジメチルジオキシラン類、2-ニトロベンゼンスルフィニルクロリド/超酸化カリウム、セシウムアンモニウムナイトレート、*N*-スルホンルオキサジリジン類、チタン(IV) イソプロポキシドとD-またはL-酒石酸ジエチルの組み合わせ、過炭酸ナトリウムとモリブデン酸アンモニウムの組み合わせ、*t*-ブチルハイドロパーオキシドと五酸化バナジウムの組み合わせ、*t*-ブチルハイドロパーオキシドとバナジル・ビス-アセチルアセトネートの組み合わせ、*t*-ブチルハイドロパーオキシドとメタバナジン酸ナトリウム(NaVO_3)の組み合わせなどを挙げることができるが、好適には、*m*-クロロ過安息香酸である。

[0020] 本発明の製造方法および回収方法において、(1)の操作で使用する酸化剤の使用量は、原料化合物(Y)に対し、好適には、1当量より少ない当量であり、より好適には、0.3ないし0.8当量であり、特に好適には、0.4ないし0.7当量である。

[0021] 本発明の製造方法および回収方法において、(3)の操作で使用する酸化剤の使用量は、有機層(A2)に含まれる原料化合物(Y)に対し、好適には、1当量より少ない当量であり、より好適には、0.3ないし0.8当量であり、特に好適には、0.4ないし0.7当量である。

[0022] 本発明の製造方法および回収方法において、反応温度は、溶剤、原料化合物、酸化剤等により異なるが、通常、 -50 ないし 0°C であり、好適には、 -30 ないし -10°C である。

[0023] 本発明の製造方法および回収方法において、反応時間は、溶剤、原料化合物、酸化剤、反応温度等により異なるが、通常、 30 分ないし 6 時間であり、好適には、 1 ないし 2 時間である。

[0024] 本発明の製造方法および回収方法において、操作(2)において使用するアルカリ水溶液は、 pH が 11.5 以上の状態を作ることができるものであって、当分野において通常使用されるものであれば、特に限定はないが、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液が好適であり、特に水酸化ナトリウム水溶液が好適である。

[0025] 操作(2)における pH は、 11.5 以上であればよく、好適には、 $\text{pH}13$ 以上である。

[0026] 化合物(X)の単離は、例えば、以下のようにして行うことができる。

すなわち、

操作(4):操作(3)で得られる反応混合物に、アルカリ水溶液を加え、 $\text{pH}13$ 以上で、振とうまたは攪拌した後、静置して、有機層(A2)および水層(B2)を分離する、

操作(5):水層(B1)と水層(B2)を合わせて水層(B3)を得る、

操作(6):水層(B3)に有機溶剤(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、特にジクロロメタン)を加え、激しく攪拌または激しく振とう後、静置し、有機層を分離して水層(B4)を得、

操作(7):水層(B4)に緩衝水溶液(例えば、酢酸アンモニウム水溶液)および同有機溶剤を加え、 pH が $10.0-10.5$ の状態、激しく攪拌または激しく振とう後、静置し、分離して有機層(A3)と水層(B5)を得、

操作(8):水層(B5)に同有機溶剤を加え、激しく攪拌または激しく振とう後静置し、分離して有機層(A4)を得、これを有機層(A3)と合わせ、さらに水または重曹水を加え、激しく攪拌または激しく振とう後、静置し、水層を除去して得られる有機層(A5)を濃縮するか、有機層(A5)に約 1 当量の水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物を加えて、濃縮することにより得られる。

[0027] なお、必要に応じ、操作(2)で得られる有機層(A1)に、水を加え、振とうまたは攪

拌した後、静置して、得られる有機層(A1a)を、操作(3)の有機層(A1)の代わりに使用してもよい。

[0028] 上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法等を実施することができる。

[0029] 再結晶法においては、目的化合物と反応しない単一溶剤または複数の混合溶剤を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて放置することにより、その混合液から目的化合物を晶出させることができる。

[0030] また、本発明に係る化合物(1)について得られる光学異性体は、通常分離手段、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。

[0031] 本発明の製造方法により得られる化合物(1)を用いて、例えば、米国特許公報5,045,552号、欧州公開EP1,000,943等に記載された方法により、医薬として有用な2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩を製造することができる。

[実施例]

[0032] 以下に、実施例を示し、本発明をより具体的に説明する。但し、これらの記載は、例示的なものであって、本発明は、如何なる場合もこれらに限定されるものではない。下記において使用される略号の意味は、以下の通りである：

mcpba:メタクロロ過安息香酸、

TLC:薄層クロマトグラフィー、

HPLC:高速液体クロマトグラフィー。

[0033] (実施例1)

2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)9.02g(36.7mmol)を内温が-15℃を超えないように少し

ずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8.39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)4.51g(18.3mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム23.6gを水132mlで溶解)投入し、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮し、アセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール16.95gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール15.98gを得た。(HPLC純度99.7%、収率60.6%)

[0034] (実施例2)

2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)10.83g(44.1mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8.39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)4.33g(17.6mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム23.6gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール19.

06gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2- $[\{4-(3\text{-メトキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]$ -1H-ベンズイミダゾール18.02gを得た。(HPLC純度99.5%、収率68.3%)

[0035] (実施例3)

2- $[\{4-(3\text{-メトキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルチオ}]$ -1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)12.6g(51.3mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8.39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)3.79g(15.4mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム23.6gを水132mlで溶解)投入後ジクロロメタン66mlで2回抽出する。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2- $[\{4-(3\text{-メトキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]$ -1H-ベンズイミダゾール20.44gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2- $[\{4-(3\text{-メトキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]$ -1H-ベンズイミダゾール19.36gを得た。(HPLC純度99.2%、収率73.4%)

[0036] (実施例4)

2- $[\{4-(3\text{-メトキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルチオ}]$ -1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)9.02g(36.7mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8.39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)3.61g(14.7mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水

酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム24.3gを水132mlで溶解)投入後ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール16.24gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール15.34gを得た。(HPLC純度99.7%、収率58.2%)

[0037] (実施例5)

2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)10.83g(44.1mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8.39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)4.33g(17.6mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム17.0gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール15.92gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール15.06gを得た。(HPLC純度99.8%、収率57.1%)

[0038] (実施例6)

2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-

1H-ベンズイミダゾール25. 2g (73. 4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba (70. 2%純度) 10. 83g (44. 1mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8. 39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba (70. 2%純度) 4. 33g (17. 6mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3. 36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム28. 3gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール19. 59gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール18. 66gを得た。(HPLC純度99. 4%、収率70. 7%)

[0039] (実施例7)

2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール25. 2g (73. 4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba (70. 2%純度) 12. 6g (51. 3mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8. 39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba (70. 2%純度) 3. 79g (15. 4mmol)を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3. 36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム28. 3gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール18. 66gを得た。(HPLC純度99. 4%、収率70. 7%)

—3—メチルピリジン—2—イル}メチルスルフィニル]—1H—ベンズイミダゾール21. 18gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2—[{4—(3—メトキシプロポキシ)—3—メチルピリジン—2—イル}メチルスルフィニル]—1H—ベンズイミダゾール20. 06gを得た。(HPLC純度99. 3%、収率76. 0%)

[0040] (実施例8)

2—[{4—(3—メトキシプロポキシ)—3—メチルピリジン—2—イル}メチルチオ]—1H—ベンズイミダゾール25. 2g(73. 4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70. 2%純度)9. 02g(36. 7mmol)を内温が−15℃を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8. 39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層—1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70. 2%純度)4. 51g(18. 3mmol)を内温が−15℃を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3. 36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層—2)を分離した。水層—1と水層—2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム17. 0gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2—[{4—(3—メトキシプロポキシ)—3—メチルピリジン—2—イル}メチルスルフィニル]—1H—ベンズイミダゾール11. 40gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2—[{4—(3—メトキシプロポキシ)—3—メチルピリジン—2—イル}メチルスルフィニル]—1H—ベンズイミダゾール10. 29gを得た。(HPLC純度99. 9 %、収率39. 0%)

[0041] (実施例9)

2—[{4—(3—メトキシプロポキシ)—3—メチルピリジン—2—イル}メチルチオ]—1H—ベンズイミダゾール25. 2g(73. 4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70. 2%純度)9. 02g(36. 7mmol)を内温が−15℃を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8. 39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層—1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水5

0mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba (70. 2%純度) 3. 61g (14. 7mmol) を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水 (水酸化ナトリウム3. 36gを水63mlで溶解) を加え、攪拌静置し、水層 (水層-2) を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液 (酢酸アンモニウム17. 0gを水132mlで溶解) 投入後ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2- $[\{4-(3\text{-メキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]-1\text{H-ベンズイミダゾール}$ 8. 50gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2- $[\{4-(3\text{-メキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]-1\text{H-ベンズイミダゾール}$ 7. 38gを得た。(HPLC純度99. 9%、収率28. 0%)

[0042] (実施例10)

2- $[\{4-(3\text{-メキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルチオ}]-1\text{H-ベンズイミダゾール}$ 25. 2g (73. 4mmol) をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba (70. 2%純度) 10. 83g (44. 1mmol) を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水 (水酸化ナトリウム5. 87gを水160mlで溶解) を加え、攪拌静置し、水層 (水層-1) を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba (70. 2%純度) 4. 33g (17. 6mmol) を内温が -15°C を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水 (水酸化ナトリウム2. 35gを水63mlで溶解) を加え、攪拌静置し、水層 (水層-2) を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液 (酢酸アンモニウム23. 6gを水132mlで溶解) 投入後ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2- $[\{4-(3\text{-メキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]-1\text{H-ベンズイミダゾール}$ 19. 65gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2- $[\{4-(3\text{-メキシプロポキシ})-3\text{-メチルピリジン-2-イル}\}\text{メチルスルフィニル}]-1\text{H-ベンズイミダゾール}$ 18. 59gを得た。(HPLC純度99. 4%、収率70. 5%)

[0043] (実施例11)

2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)10.83g(44.1mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム11.74gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)4.33g(17.6mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム4.70gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム23.6gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール5.81gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール4.65gを得た。(HPLC純度99.9%、収率17.6%)

[0044] (実施例12)

2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)12.6g(51.3mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、投入後水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム5.87gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)3.79g(15.4mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。投入後、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム2.35gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67ml

で2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム28.3gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮しアセトン277mlで結晶化、濾過し、粗体2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール21.48gを得た。粗体をアセトン231mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール20.38gを得た。(HPLC純度99.3%、収率77.2%)

[0045] (実施例13)

2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール25.2g(73.4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70.2%純度)10.83g(44.1mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8.39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70.2%純度)4.33g(17.6mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム23.6gを水132mlで溶解)投入後ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮し得られた粗2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールの半分量を用いて、アセトン88mlで結晶化、濾過し、粗体2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール9.83gを得た。粗体をアセトン75.5mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール9.32gを得た。(HPLC純度99.5%、収率70.6%)

[0046] (実施例14)

2-〔{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ}-1H-ベンズイミダゾール25. 2g(73. 4mmol)をジクロロメタンに溶解後冷却して、mcpba(70. 2%純度)10. 83g(44. 1mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8. 39gを水160mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、再びmcpba(70. 2%純度)4. 33g(17. 6mmol)を内温が-15℃を超えないように少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3. 36gを水63mlで溶解)を加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層-1と水層-2を合わせ、ジクロロメタン67mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム23. 6gを水132mlで溶解)投入後、ジクロロメタン66mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水85mlで2回洗浄後、減圧濃縮し得られた粗2-〔{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル}-1H-ベンズイミダゾールの半分量を用いて、アセトン151mlで結晶化、濾過し、粗体2-〔{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル}-1H-ベンズイミダゾール9. 47gを得た。粗体をアセトン126mlで溶解、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-〔{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル}-1H-ベンズイミダゾール8. 92gを得た。(HPLC純度99. 5%、収率67. 6%)

[0047] (実施例15)

2-〔{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルチオ}-1H-ベンズイミダゾール25. 2g(73. 4mmol)をジクロロメタン301. 39gに溶解後冷却して、mcpba(70%純度)10. 96g(44. 5mmol)を、-27~-23℃で少しずつ加えた。次いで、20~30℃で、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム8. 39gを水76. 1gで溶解)および水(84g)を加え、攪拌静置し、水層(水層-1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水50mlで2回洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、ジクロロメタン41. 24gおよびmcpba(70%純度)4. 39g(17. 8mmol)を、-24~-26. 5℃で少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3. 36gを水30gで溶解)および水34gを加え、攪拌静置し、水層(水層-2)を分離した。水層

－1と水層－2を合わせ、ジクロロメタン89gで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液（酢酸アンモニウム23.60gを水132.02gで溶解）投入し、ジクロロメタン87.80gで1回、次いで、ジクロロメタン33.32gで2回抽出した。これらを合わせたジクロロメタン層を水85gで2回洗浄後、減圧濃縮し、温アセトン219.11gを加え、溶解し、そこへ60mlの冷アセトンを加えて、結晶化、濾過し、粗体2－[4－(3－メトキシプロポキシ)－3－メチルピリジン－2－イル}メチルスルフィニル]－1H－ベンズイミダゾール16.95gを得た。粗体に温アセトン182.70gを加え、溶解し、そこへ60mlの冷アセトンを加え、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2－[4－(3－メトキシプロポキシ)－3－メチルピリジン－2－イル}メチルスルフィニル]－1H－ベンズイミダゾール16.27gを得た。

[0048] (実施例16)

2－[4－(3－メトキシプロポキシ)－3－メチルピリジン－2－イル}メチルチオ]－1H－ベンズイミダゾール80.0g (232.9mmol)をジクロロメタン(720ml)に溶解後冷却して、mcpba(70%純度)34.4g(139.5mmol)を、－30～－25℃で少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム24.8gを水223mlで溶解)および水270mlを加え、攪拌静置し、水層(水層－1)を分離した。分離したジクロロメタン層を水220mlで洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、ジクロロメタン77mlおよびmcpba(70%純度)13.8g(56.0mmol)を、－30～－25℃で少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム10.2gを水92mlで溶解)および水111mlを加え、攪拌静置し、水層(水層－2)を分離した。分離したジクロロメタン層を水100mlで洗浄し、得られたジクロロメタン層を冷却し、ジクロロメタン25mlおよびmcpba(70%純度)5.5g(22.3mmol)を、－30～－25℃で少しずつ加えた。次いで、水酸化ナトリウム水(水酸化ナトリウム3.9gを水35mlで溶解)および水54mlを加え、攪拌静置し、水層(水層－3)を分離した。

水層－1と水層－2と水層－3を合わせ、ジクロロメタン240mlで2回洗浄した。酢酸アンモニウム水溶液(酢酸アンモニウム87gを水467mlで溶解)投入し、ジクロロメタン240mlで2回抽出した。ジクロロメタン層を水350mlで2回洗浄後、減圧濃縮し、温アセトン980mlを加え、溶解し、そこへ207mlの冷アセトンを加えて、結晶化、濾過し

、粗体2-〔{4-(3-メキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールを得た。粗体に温アセトン817mlを加え、溶解し、そこへ192mlの冷アセトンを加え、冷却後生じた結晶をろ別し、再結晶品2-〔{4-(3-メキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール60gを得た。

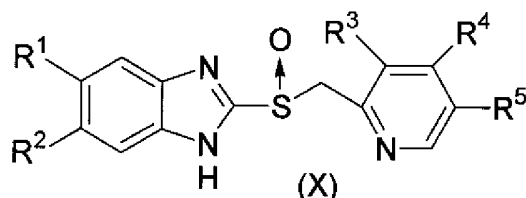
産業上の利用可能性

[0049] 2-〔(ピリジン-2-イル)メチルスルホニル〕-1H-ベンズイミダゾール誘導体の生成を抑えつつ、2-〔(ピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール誘導体を効率よく2-〔(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール誘導体に変換することができるので、2-〔(ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール誘導体を製造する方法として有用である。

請求の範囲

- [1] 下記(1)から(3)の操作を含むことを特徴とする式(X)またはそれらの塩

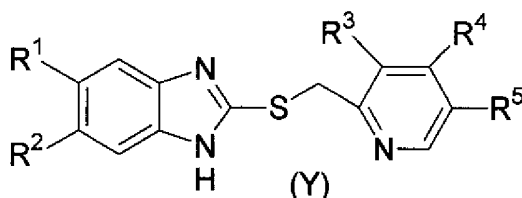
[化1]



(式中、R1およびR2は、同一または異なって、水素原子、メキシ基またはジフルオロメキシ基を示し、R3は、メチル基またはメキシ基を示し、R4は、メキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基または3-メキシプロポキシ基を示し、R5は、水素原子またはメチル基を示す。)を製造する方法:

- (1) 水と混和しない有機溶剤中、式(Y)

[化2]



(式中、R1、R2、R3、R4およびR5は、前述と同意義を示す。)の化合物に、酸化剤を加えて反応し、反応混合物を得る、

(2) (1)で得られる反応混合物に、アルカリ水溶液を加え、pHが11.5以上の状態で、振とうまたは攪拌した後、静置して、有機層(A1)および水層(B1)を分離する、

(3) (2)で得られる有機層(A1)に酸化剤を加えて反応する。

- [2] 請求項1の操作(2)におけるpHが13.0以上である、請求項1の製造方法。

- [3] 酸化剤が、m-クロロ過安息香酸である、請求項1または2のいずれか一項に記載の製造方法。

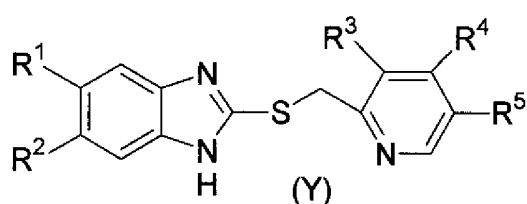
- [4] 操作(1)において使用する酸化剤の当量が、前記式(Y)の化合物に対し、0.3ないし0.8である、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の製造方法。
- [5] 操作(1)において使用する酸化剤の当量が、前記式(Y)の化合物に対し、0.4ないし0.7である、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の製造方法。
- [6] 操作(3)において使用する酸化剤の当量が、有機層(A1)中の前記式(Y)の化合物に対し、0.3ないし0.8である、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の製造方法。
- [7] 操作(3)において使用する酸化剤の当量が、有機層(A1)中の前記式(Y)の化合物に対し、0.4ないし0.7である、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の製造方法。
- [8] 水と混和しない有機溶剤が、トルエン、キシレン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールから選択される1種の溶剤との混合溶剤あるいはジクロロメタンである、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の製造方法。
- [9] 水と混和しない有機溶剤が、酢酸メチル、酢酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールから選択される1種の溶剤との混合溶剤あるいはジクロロメタンである、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の製造方法。
- [10] 水と混和しない有機溶剤が、ジクロロメタンである、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の製造方法。
- [11] アルカリ水溶液が、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液である、請求項1ないし10のいずれか一項に記載の製造方法。
- [12] (1)R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が3-メトキシプロポキシ基であり、R5が水素であるか、
(2)R1がメトキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメトキシ基であり、R5がメチル基であるか、
(3)R1がジフルオロメトキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメトキシ基であり、R4がメトキシ基であり、R5が水素原子であるか、または

(4) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基であり、R5が水素原子である、請求項1ないし11のいずれか一項に記載の製造方法。

[13] R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメキシプロポキシ基であり、R5が水素である、請求項1ないし11のいずれか一項に記載の製造方法。

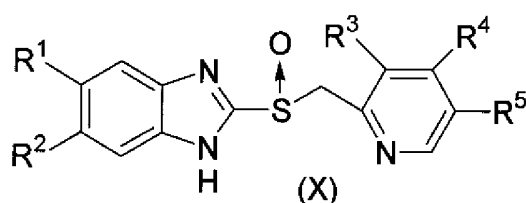
[14] 式(Y)

[化2]



(式中、R1およびR2は、同一または異なって、水素原子、メキシ基またはジフルオロメキシ基を示し、R3は、メチル基またはメキシ基を示し、R4は、メキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基または3-メキシプロポキシ基を示し、R5は、水素原子またはメチル基を示す。)の化合物に、酸化剤を反応して、式(X)

[化1]



(式中、R1、R2、R3、R4およびR5は、前述と同意義を示す。)の化合物を製造する方法において、

下記(1)および(2)の操作を含むことを特徴とする、前記式(Y)の化合物を回収する方法:

(1) 水と混和しない有機溶剤中、前記式(Y)の化合物に、酸化剤を加えて反応し、反応混合物を得る、

- (2) (1) で得られる反応混合物に、アルカリ水溶液を加え、pHが11. 5以上の状態で、振とうまたは攪拌した後、静置して、有機層(A1)および水層(B1)を分離する。
- [15] 請求項14の操作(2)におけるpHが13. 0以上である、請求項14の回収方法。
- [16] 酸化剤が、m-クロロ過安息香酸である、請求項14または15のいずれか一項に記載の回収方法。
- [17] 酸化剤の当量が、前記式(Y)の化合物に対し、0. 3ないし0. 8である、請求項14ないし16のいずれか一項に記載の回収方法。
- [18] 水と混和しない有機溶剤が、酢酸メチル、酢酸エチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよびヘキサンから選択される1種の溶剤とメタノールおよびエタノールから選択される1種の溶剤との混合溶剤あるいはジクロロメタンである、請求項14ないし17のいずれか一項に記載の回収方法。
- [19] 水と混和しない有機溶剤が、ジクロロメタンである、請求項14ないし17のいずれか一項に記載の回収方法。
- [20] アルカリ水溶液が、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液である、請求項14ないし19のいずれか一項に記載の回収方法。
- [21] (1) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が3-メトキシプロポキシ基であり、R5が水素であるか、
(2) R1がメトキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメトキシ基であり、R5がメチル基であるか、
(3) R1がジフルオロメトキシ基であり、R2が水素原子であり、R3がメトキシ基であり、R4がメトキシ基であり、R5が水素原子であるか、または
(4) R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4が2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基であり、R5が水素原子である、請求項14ないし20のいずれか一項に記載の回収方法。
- [22] R1およびR2が水素原子であり、R3がメチル基であり、R4がメトキシプロポキシ基であり、R5が水素である、請求項14ないし20のいずれか一項に記載の回収方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/12 (2006.01)

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/8406 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 30 January, 2003 (30.01.03), Claims 1 to 10; page 5, lines 12 to 16 & EP 1409478 A1 & JP 2005-500333 A	1-22
A	JP 11-71370 A (Eisai Co., Ltd.), 16 March, 1999 (16.03.99), Full text (Family: none)	1-22
A	JP 11-124376 A (Jack Edward Baldwin), 11 May, 1999 (11.05.99), Full text & EP 899268 A2 & US 6043371 A	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 October, 2005 (03.10.05)

Date of mailing of the international search report
18 October, 2005 (18.10.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07D401/12 (2006.01)			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07D401/12 (2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 03/8406 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2003.01.30, 請求項1-10、第5頁第12~16行 & EP 1409478 A1 & JP 2005-500333 A	1-22	
A	JP 11-71370 A (エーザイ株式会社) 1999.03.16, 全文 (ファミリーなし)	1-22	
A	JP 11-124376 A (ジャック・エドワード・ボールドウィン) 1999.05.11, 全文 & EP 899268 A2 & US 6043371 A	1-22	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 03.10.2005		国際調査報告の発送日 18.10.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳子子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3229