

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 10 月 29 日(29.10.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/163446 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 405/14 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 309/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/062504
- (22) 国際出願日: 2015 年 4 月 24 日(24.04.2015)
- (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 2014-091368 2014 年 4 月 25 日(25.04.2014) JP
- (71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 北村 雄志 (KITAMURA, Yushi); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 藤原 克昭 (FUJIWARA, Katsuaki); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 森 義和 (MORI, Yoshikazu); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 愛宕 孝之 (ATAGO, Takayuki); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 小川 暁 (OGAWA, Akira); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式

会社 本社内 Tokyo (JP). 松村 務 (MATSUMURA, Tsutomu); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).

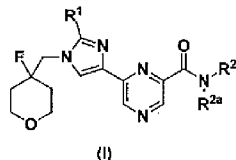
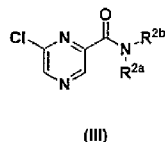
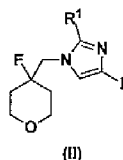
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING IMIDAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: イミダゾール化合物の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing an imidazole compound represented by formula (I) or a salt thereof, the method being characterized in comprising a step for reacting a compound represented by formula (II) or a salt thereof with an alkyl metal reagent, a boron reagent, and a compound represented by formula (III) or a salt thereof. (In the formulas, R¹, R^{2a}, and R^{2b} are the same or different and represent lower alkyls.)

(57) 要約: 本発明は、下記式(II)で表される化合物又はその塩を、アルキル金属試薬、ホウ素試薬、及び下記式(III)で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、下記式(I)で表されるイミダゾール化合物又はその塩の製造方法等を提供する。(式中、R¹、R^{2a}及びR^{2b}は、同一又は異なって低級アルキルを表す)



WO 2015/163446 A1

明 細 書

発明の名称：イミダゾール化合物の製造方法

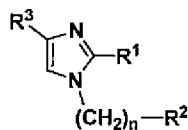
技術分野

[0001] 本発明は、イミダゾール化合物の製造方法に関する。

背景技術

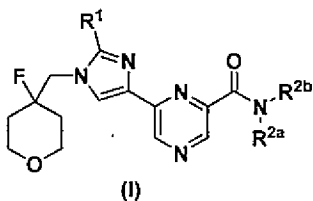
[0002] 下記式

[0003] [化1]



[0004] (式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい低級アルキル等を表し、 R^2 は、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基等を表し、 R^3 は、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等を表し、 n は0～3の整数を表す)で表されるイミダゾール化合物又はその薬学的に許容される塩等がカンナビノイド2型(CB2)受容体調節作用を有し、疼痛等の治療及び／又は予防剤として有用であることが知られており、例えば、式(I)

[0005] [化2]



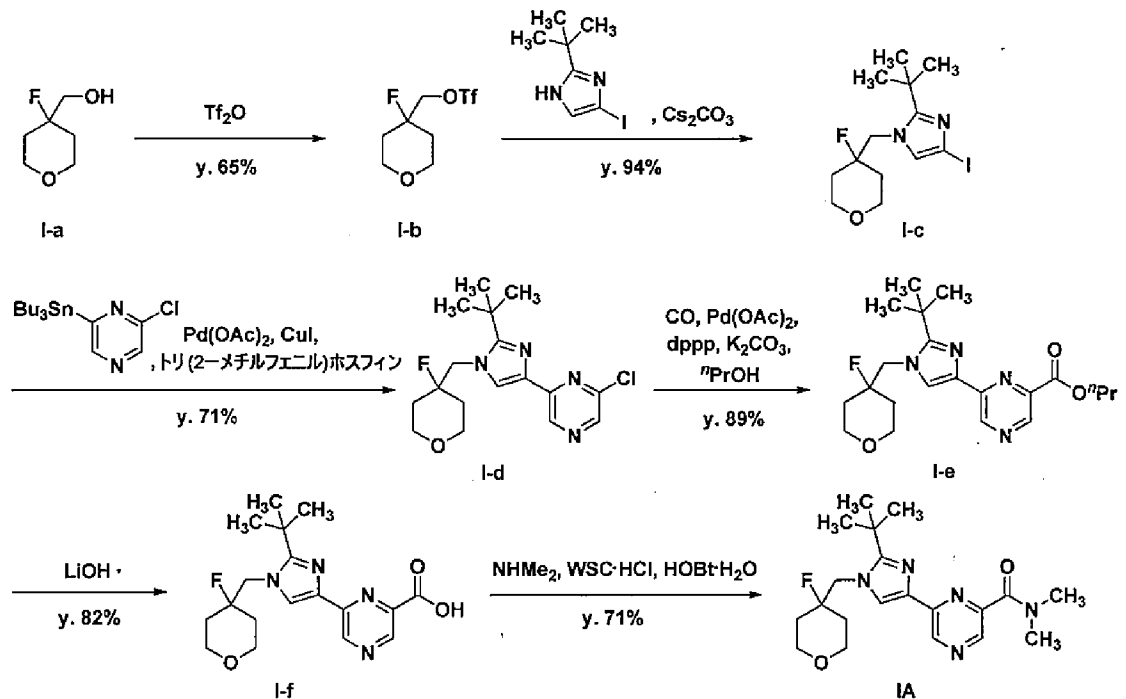
[0006] (式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、同一又は異なって低級アルキルを表す)で表されるイミダゾール化合物等が例示されている(特許文献1)。

[0007] 特許文献1によれば、下記スキームに従い、例えば式(IA)で表される化合物が製造できることが示されている(実施例186参照)。

[0008] 即ち、(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(I-a)から導かれる2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール(I-c)を、Stilleカップリング反応により6-

トリブチルスタニル-2-クロロピラジンと反応させ2-(2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-6-クロロピラジン(I-d)を得た後、一酸化炭素挿入反応により6-(2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボン酸プロピル(I-e)を得、水酸化リチウムを用いて加水分解し6-(2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボン酸(I-f)を得た後、アミド化反応によりジメチルアミンと反応させ式(IA)で表される化合物を製造している(6工程、トータル収率22%)。

[0009] [化3]



[0010] [式中、Tfはトリフルオロメチルスルホニルを表し、Buはn-ブチルを表し、Acはアセチルを表し、dpppは1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンを表し、ⁿPrはn-プロピルを表し、Meはメチルを表し、WSCは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを表し、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表す]

先行技術文献

特許文献

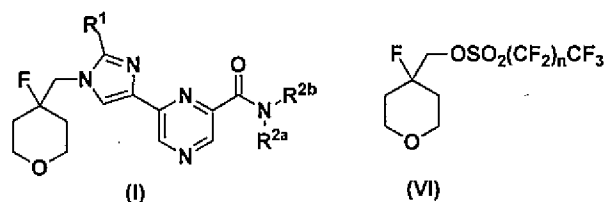
[0011] 特許文献1：国際公開第2008/029825号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の目的は、CB2受容体調節作用を有し、疼痛等の治療及び／又は予防剤として有用な式(I)で表されるイミダゾール化合物、及びその製造中間体である式(VI)で表されるテトラヒドロフラン化合物の製造方法等を提供することにある。また別の目的は、医薬品としての使用に有用な式(I)で表されるイミダゾール化合物の結晶形態を提供することにある。

[0013] [化4]



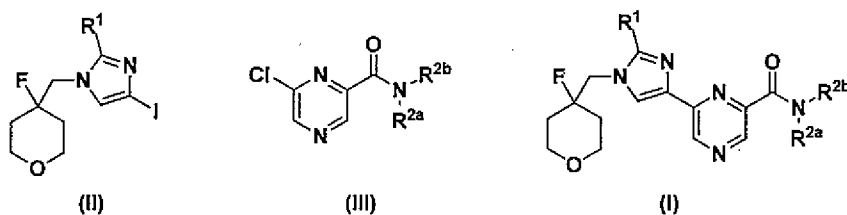
[0014] (式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、同一又は異なって低級アルキルを表し、 n は1～7の整数を表す)

課題を解決するための手段

[0015] 本発明は、以下の(1)～(27)に関する。

(1) 式(II)で表される化合物又はその塩を、アルキル金属試薬、ホウ素試薬、及び式(III)で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、式(I)

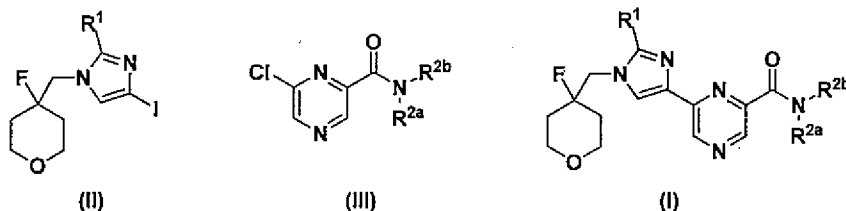
[0016] [化5]



[0017] (式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、同一又は異なって低級アルキルを表す)で表されるイミダゾール化合物又はその塩の製造方法。

(2) 式(II)で表される化合物又はその塩をアルキル金属試薬及びホウ素試薬と反応させ、次いで、得られる反応生成物を式(III)で表される化合物又はその塩と、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応させることを特徴とする、式(I)

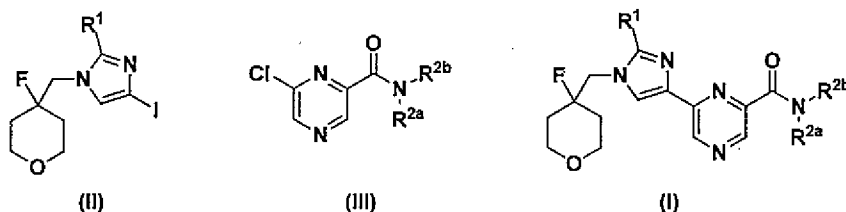
[0018] [化6]



[0019] (式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ前記と同義である)で表されるイミダゾール化合物又はその塩の製造方法。

(3) 式(II)で表される化合物又はその塩をアルキル金属試薬と反応させ、次いで、得られる反応生成物をホウ素試薬と反応させ、次いで、得られる反応生成物を式(III)で表される化合物又はその塩と、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応させることを特徴とする、式(I)

[0020] [化7]



[0021] (式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ前記と同義である)で表されるイミダゾール化合物又はその塩の製造方法。

(4) アルキル金属試薬が、アルキルマグネシウム試薬又はその塩化リチウム複合体である(1)～(3)のいずれかに記載の製造方法。

(5) アルキル金属試薬が、イソプロピルマグネシウムクロリドの塩化リチウム複合体である(1)～(3)のいずれかに記載の製造方法。

[0022] (6) ホウ素試薬が、ホウ酸トリメチルである(1)～(5)のいずれかに記載の製造方法。

(7) パラジウム触媒が、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体である(1)～(6)のいずれかに記載の製造方法。

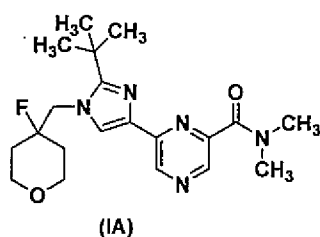
(8) 塩基が、リン酸三カリウムである(1)～(7)のいずれかに記載の製造方法。

(9) R^{2a} 及び R^{2b} がメチルである(1)～(8)のいずれかに記載の製造方法。

(10) R^1 がtert-ブチルである(1)～(9)のいずれかに記載の製造方法。

(11) 式(I)で表されるイミダゾール化合物が、式(IA)

[0023] [化8]

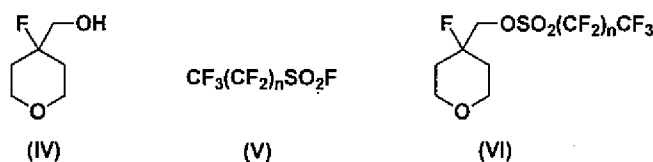


[0024] で表されるイミダゾール化合物である(1)～(10)のいずれかに記載の製造方法。

(12) 式(II)で表される化合物又はその塩が、

工程(i): 式(IV)で表される化合物及び式(V)で表される化合物を、塩基の存在下で反応させ、式(VI)で表される化合物を得る工程

[0025] [化9]

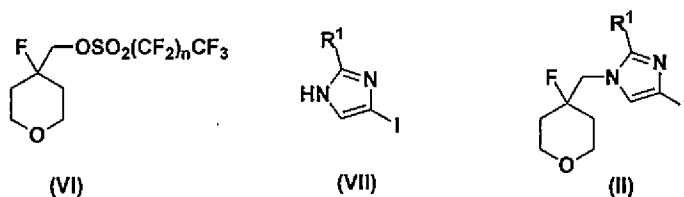


[0026] (式中、 n は1～7の整数を表す)、及び

工程(ii): 式(VI)で表される化合物、及び式(VII)で表される化合物又はその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(II)で表される化合物又はその塩を得る工程

[0027]

[化10]



[0028] (式中、 n は前記と同義であり、 R^1 は低級アルキルを表す)を含む工程により得られる化合物又はその塩である(1)～(11)のいずれかに記載の製造方法。

(13) 工程(i)で用いる塩基が、トリエチルアミン、*N*-メチルイミダゾール、ジアザビシクロウンデカン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルピペリジン及びモルホリンから選ばれる有機塩基である(12)記載の製造方法。

(14) 工程(i)で用いる塩基が、トリエチルアミンである(12)記載の製造方法。

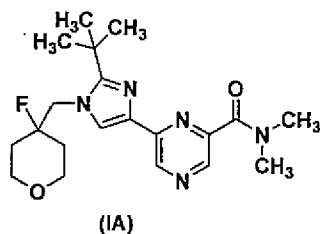
(15) 工程(ii)で用いる塩基が、ヘキサメチルジシラザンリチウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム及びリチウムジイソプロピルアミドから選ばれるアルキルアミンの金属塩である(12)～(14)のいずれかに記載の製造方法。

(16) 工程(ii)で用いる塩基が、ヘキサメチルジシラザンリチウムである(12)～(14)のいずれかに記載の製造方法。

(17) n が3である(12)～(16)のいずれかに記載の製造方法。

[0029] (18) 粉末X線結晶回折(Cu $K\alpha$ 線)において、 $2\theta(^{\circ})$ が、11.2、14.7、22.7、24.0、25.9に特徴的なピークを示す式(IA)

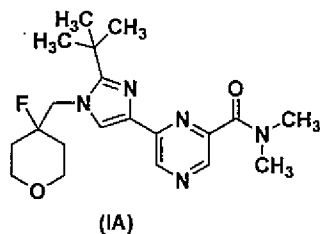
[0030] [化11]



[0031] で表されるイミダゾール化合物の結晶。

(19) 粉末X線結晶回折(Cu K α 線)において、 $2\theta(^{\circ})$ が、10.3、11.2、13.3、14.7、15.3、15.9、16.2、18.7、19.4、20.3、20.9、21.3、22.7、23.4、24.0、25.9、27.6、28.5及び30.3に特徴的なピークを示す式(IA)

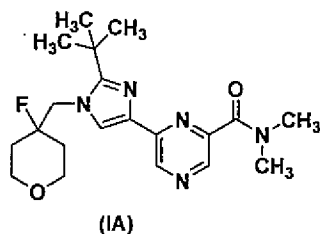
[0032] [化12]



[0033] で表されるイミダゾール化合物の結晶。

(20) 式(IA)

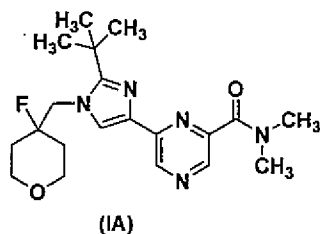
[0034] [化13]



[0035] で表されるイミダゾール化合物を、2-プロパノール及び水から再結晶することを得られる(18)又は(19)記載の結晶の製造方法。

(21) 式(IA)

[0036] [化14]

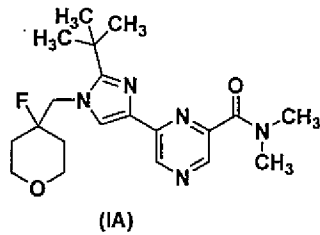


[0037] で表されるイミダゾール化合物を、酢酸エチル、2-プロパノール及びn-ヘプタンから再結晶することを得られる(18)又は(19)記載の結晶の製造方法。

(22) 式(IA)

[0038]

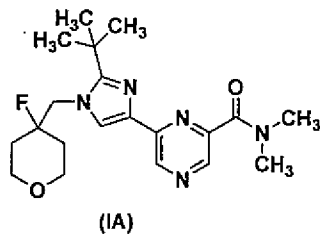
[化15]



[0039] で表されるイミダゾール化合物を、酢酸エチル及びn-ヘプタンから再結晶することで得られる(18)又は(19)記載の結晶の製造方法。

(23) 式(IA)

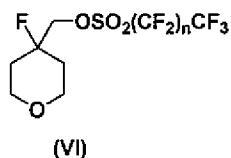
[0040] [化16]



[0041] で表されるイミダゾール化合物が、(1)～(17)のいずれかに記載の製造方法で得られるイミダゾール化合物である、(20)～(22)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(24) 式(VI)

[0042] [化17]



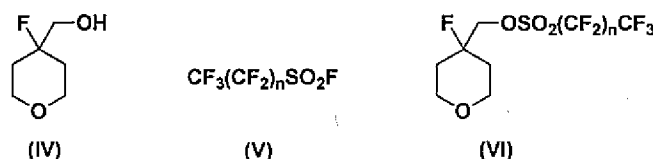
[0043] (式中、nは1～7の整数を表す)で表されるテトラヒドロフラン化合物。

(25) nが3である(24)記載のテトラヒドロフラン化合物。

(26) 式(IV)で表される化合物及び式(V)で表される化合物を反応させることを特徴とする、式(VI)

[0044]

[化18]



[0045] (式中、nは1～7の整数を表す)で表されるテトラヒドロフラン化合物の製造方法。

(27) nが3である(26)記載の製造方法。

発明の効果

[0046] 本発明により、CB2受容体調節作用を有し、疼痛等の治療及び／又は予防剤として有用な式(I)で表されるイミダゾール化合物、及びその製造中間体である式(VI)で表されるテトラヒドロフラン化合物の製造方法等が提供される。

また、医薬品としての使用に有用な式(I)で表されるイミダゾール化合物の結晶形態が提供される。

図面の簡単な説明

[0047] [図1]化合物(IA)のI型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示したものである。縦軸は回折強度(カウント毎秒)、横軸は $2\theta(^{\circ})$ を表す。

[図2]化合物(IA)のII型結晶の粉末X線結晶回折パターンを示したものである。縦軸は回折強度(カウント毎秒)、横軸は $2\theta(^{\circ})$ を表す。

発明を実施するための形態

[0048] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

[0049] 各化合物における各基の定義において、

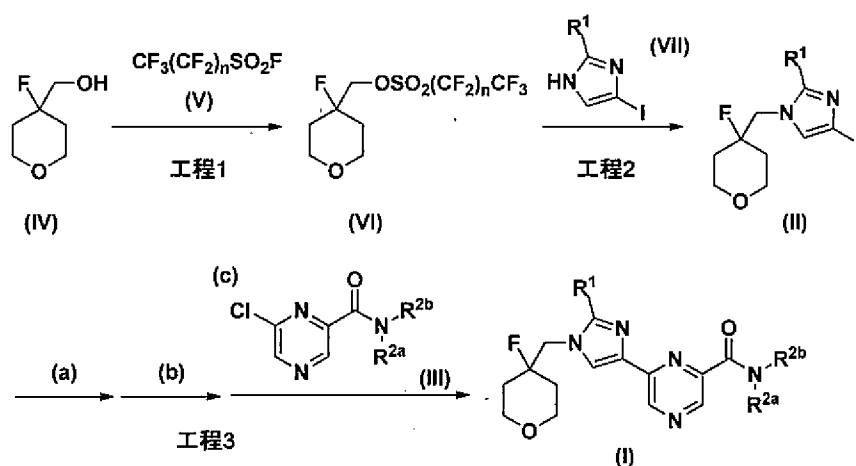
低級アルキルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。

[0050] 次に、本発明の製造方法について説明する。なお、以下に示す製造方法に

において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、又は該製造方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第4版(Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition)、グリーン(T.W.Greene)著、John Wiley & Sons Inc.(2006年)等に記載の方法]等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。

製造方法1

[0051] [化19]



[0052] (式中、 n 、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ前記と同義である)

[0053] [工程1]

化合物(VI)は、化合物(IV)を、有機溶媒中、塩基の存在下、 -50°C と 100°C の間の温度で、好ましくは 0°C と 20°C の間の温度で、化合物(V)と反応させることにより製造することができる。

[0054] 化合物(IV)は、例えばW02008/029825等に記載の方法、又はそれに準じた方法により得ることができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、 N -メチルイミダゾール、ジアザビスクロウンデセン(DBU)、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、 N -メチルピペリジン、モルホリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等の金属塩基等があげられる。該塩基は、化合物(IV)に対して例えば1~10当量、好ましくは1~2当量用いられる。

[0055] 化合物(V)は、市販品として、もしくは例えば、文献(J. of Chem. Soc. London, 1957, p.2640-2645)等に記載の方法、又はそれに準じた方法により得ることができる。また、化合物(V)は、化合物(IV)に対して例えば1~10当量、好ましくは1~2当量用いられる。

有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、*t*-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、*N*-メチルピロリジン(NMP)等のアミド系溶媒、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルスルホキシド(DMSO)等があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。該有機溶媒は、化合物(IV)に対して通常1~20容量/重量(v/w)、好ましくは2~8 v/wの容量で用いられる。

[0056] 例えば、本工程における式中の n が3である場合、用いる塩基としてはトリエチルアミン等が好ましく、用いる有機溶媒としてはTHF等が好ましい。本工程では、反応終了後、反応混合物中に例えば水等の貧溶媒を添加することで、純度よく簡便にかつ収率よく化合物(VI)を固体として析出させることができる。なお、貧溶媒の添加は、まずDMA及び水の混合溶媒(混合体積比1:1)を滴下し、続いて水を滴下することにより、穏やかに固体を析出させることができ、純度の高い化合物(IV)を取得することができる。また、化合物(VI)は安定で取り扱いが容易であり、工業的な大量合成を志向した場合、操作面において簡便であり、本製造方法は優れた製造方法である。

[0057] [工程2]

化合物(II)は、化合物(VI)を、有機溶媒中、塩基の存在下、 -50°C と 100°C の間の温度で、好ましくは 0°C と 40°C の間の温度で、化合物(VII)と反応させることにより製造することができる。

[0058] 塩基としては、例えばヘキサメチルジシラザンリチウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)等のアルキルアミンの金属塩、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属塩基等が

あげられる。該塩基は、化合物(VII)に対して例えば1~10当量、好ましくは1~2当量用いられる。

[0059] 化合物(VII)は、例えばW02008/029825等に記載の方法、又はそれに準じた方法により得ることができる。また、化合物(VI)は、化合物(VII)に対して例えば1~10当量、好ましくは1~2当量用いられる。

有機溶媒としては、例えばTHF、*t*-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、DMF、DMA、DMI、NMP等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、DMSO等があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。該有機溶媒は、化合物(VI)に対して通常1~20 v/w、好ましくは2~8 v/wの容量で用いられる。

[0060] 例えば、本工程における式中のnが3であり、R¹がtert-ブチルである場合、用いる塩基としてはヘキサメチルジシラザンリチウム等が好ましく、該塩基を選択することで反応液が均一になり、本工程の再現性を向上させることができる。また、用いる有機溶媒としてはTHF及びDMAの混合溶媒(混合体積比3:5)が好ましく、該溶媒は化合物(VII)の溶解性に優れている。本反応では、反応終了後、反応混合物を例えば塩酸等の酸で中和し、該溶媒中に例えば水等の貧溶媒を添加することで、化合物(II)を純度よく簡便にかつ収率よく固体として析出させることができる。なお、反応混合物を酸で中和する前に、反応混合物中に1-プロパノールを加えておくことにより、緩やかに固体を析出させることができ、純度の高い化合物(II)を取得することが可能となる。

[0061] [工程3]

化合物(I)は、(a) 化合物(II)を、有機溶媒中、-100℃と10℃の間の温度で、好ましくは-20℃と5℃の間の温度で、アルキル金属試薬と反応させ、(b) 次いで反応混合物に、ホウ素試薬を添加し、-100℃と50℃の間の温度で、好ましくは-20℃と20℃の間の温度で、(a)の反応生成物とホウ素試薬を反応させ、(c) 次いで反応混合物に、化合物(III)、パラジウム触媒及び塩基、並びに必要により水を添加し、0℃と100℃の間の温度で、好ましくは0℃と40℃の間の温度で、(b)の反応生成物と化合物(III)を反応させることにより製造す

ることができる。

[0062] アルキル金属試薬としては、例えばn-ブチルリチウム(n-BuLi)、ヘキシルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム試薬、フェニルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムクロリド、ブチルマグネシウムクロリド等のアルキルマグネシウム試薬及びその塩化リチウム複合体等があげられる。該アルキル金属試薬は、化合物(II)に対して例えば1~10当量、好ましくは1~2当量用いられる。例えば、本工程における式中のR¹がtert-ブチルであり、R^{2a}及びR^{2b}がメチルである場合、(a)の段階で用いるアルキル金属試薬としてはイソプロピルマグネシウムクロリドの塩化リチウム複合体等が好ましい。該アルキル金属試薬を用いることで、極低温での反応条件を必要とせず、0℃付近の温度でも収率を低下させることなく反応を行うことができる。

[0063] ホウ素試薬としては、例えばホウ酸トリメチル、ホウ酸トリイソプロピル等のホウ酸アルキル、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、2-イソプロポキシ-4,4,6-トリメチル-1,3,2-ジオキサボリナン、2-メトキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン等の環状ホウ素試薬があげられ、好ましくはホウ酸トリメチル等があげられる。該ホウ素試薬は、化合物(II)に対して例えば1~10当量、好ましくは2~4当量用いられる。

[0064] パラジウム触媒としては、例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、パラジウム炭素、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]パラジウムジクロリド、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド、クロロ[[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](アセトアニリド)パラジウム]、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウムジクロリド等があげられ、好ましくは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパ

ラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体等があげられる。該パラジウム触媒は、化合物(II)に対して例えば0.001~1当量用いられる。

[0065] 塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、セシウムフルオリド等の金属塩基、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基等があげられ、好ましくは、リン酸三カリウム等があげられる。該塩基は、化合物(II)に対して例えば1~10当量、好ましくは5.5~6.5当量用いられる。なお、該塩基を添加する際は、例えば水等に溶解させてゆっくりと滴下することで、発熱を抑制し、収率よく化合物(I)を取得することが可能となる。

[0066] 化合物(III)は、市販品として、又は例えばW02008/150914等に記載の方法、もしくはそれに準じた方法により得ることができる。また、化合物(III)は、化合物(II)に対して例えば1~10当量、好ましくは1~2当量用いられる。

有機溶媒としては、例えばTHF、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、*t*-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、2-プロパノール、エタノール、メタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。好ましくはTHF等があげられ、該溶媒は化合物(I)の溶解性に優れている。また、(c)の段階においては、塩基として例えばリン酸三カリウム等の金属塩基を用いる場合、有機溶媒に水を混合すると、再現性良く高収率で目的物を取得することができる。

[0067] また、別法として、化合物(I)は、(d) 化合物(II)を、有機溶媒中、-100℃と10℃の間の温度で、アルキル金属試薬及びホウ素試薬と反応させ、(e) 次いで、反応混合物に、化合物(III)、パラジウム触媒及び塩基、並びに必要なより水を添加し、0℃と100℃の間の温度で、好ましくは0℃と40℃の間の温度で、(d)の反応生成物と化合物(III)を反応させることにより製造することもできる。

[0068] さらに別法として、化合物(I)は、化合物(II)を、アルキル金属試薬、ホウ素試薬、化合物(III)、パラジウム触媒及び塩基と、有機溶媒中、-100℃と10

℃の間の温度で5分間～24時間、続いて0℃と100℃の間の温度で、好ましくは0℃と40℃の間の温度で、反応させることにより製造することもできる。

これら別法で用いるアルキル金属試薬、ホウ素試薬、パラジウム触媒、塩基、及び有機溶媒としては、前記と同じものが好ましい。

[0069] 本工程で得られる化合物(I)は、必要により、例えば活性炭で処理することで、脱色等ができ、純度をあげることができる。

上記(a)、(b)及び(c)の段階、又は上記(d)及び(e)の段階は、それぞれの反応中間体を単離する必要が無く、ワンポットで実施することができるため、操作面において簡便であり、優れた製造方法である。

[0070] 化合物(I)のうち、R¹がtert-ブチルであり、R^{2a}及びR^{2b}がメチルである場合、すなわち、化合物(I)が化合物(IA)である場合、化合物(IA)は結晶として取得することもできる。化合物(IA)の結晶は、I型結晶、II型結晶等の異なる結晶形が存在するが、医薬品の原薬としては、II型結晶の方がより安定な結晶であり、以下に示す方法により、再現性よく取得できるため好ましい。

[0071] 該化合物(IA)のII型結晶は、例えば上記工程3等で得られる化合物(IA)を再結晶することにより製造することができる。再結晶は、化合物(IA)を適当な溶媒に溶解した後、貧溶媒を加え、冷却晶析させ、析出した結晶をろ過等により取得すればよい。用いる適当な溶媒としては、例えばエタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、アセトン等があげられ、貧溶媒としては、例えば水、n-ヘプタン等があげられ、通常10～30 v/w、好ましくは15～20 v/wの容量で用いられる。中でも、化合物(IA)を2-プロパノール及び水の混合溶媒(混合体積比1:5)に加熱溶解させた後、種晶及び水を加えて冷却晶析させ、析出した結晶をろ取する方法が好ましい。該方法は、例えば収率が高い点等が優れている。また、種晶を加えて再結晶を行うことにより、結晶形、粒子形等のコントロール、及び再現性の向上を達成することができる。該種晶は、例えば上記の再結晶の方法で、種晶を使用せずに結晶化することにより得ることができ、より具体的には実施例5記載の方法、又はそれに準じた方法により得ることができる。

[0072] 上記の製造方法における各工程の生成物は、塩として単離することもできる。該塩を取得したいとき、各工程の生成物が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、該生成物を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0073] 化合物(I)等上記の製造方法における各工程の生成物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩；ペンタフルオロスルホン酸塩、ノナフルオロブタンスルホン酸塩等のフッ素置換アルキルスルホン酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；亜鉛塩；アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩；モルホリン、ピペリジン等の有機アミン付加塩；リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸付加塩があげられる。

[0074] 以下、本発明を実施例、及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

なお、実施例及び参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)は、270 MHz又は300 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いる。また、各化合物の命名にはChemBioDraw Ultra Ver.11.0を用いた。

実施例 1

[0075] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルの製造

窒素雰囲気下、W02006/034093に記載の方法で得られる(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(化合物(I-a))(32.0 kg、239 mol)をTHF(142 kg)に溶解し、5℃に冷却した。0~10℃で、トリエチルアミン(38.2 kg

、378 mol)及び1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタンスルホニルフルオリド(90.7 kg、300 mol)を順次滴下して加えた。滴下終了後、反応液を0~10℃で2時間攪拌し、同温度でDMA(152 kg)及び水(160 kg)の混合液を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にし、水(320 kg)を滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌した後、0℃に冷却し、同温度で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、THF(24 kg)及び水(240 kg)の混合溶媒で洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥して、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル(67.5 kg、収率68%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 4.48 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 1.92-1.66 (m, 4H).

実施例 2

[0076] 6-(2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(化合物(IA))の製造
(工程1)

窒素雰囲気下、室温で、W02008/029825に記載の方法で得られる2-tert-ブチル-4-ヨード-1H-イミダゾール(16.0 kg、64.0 mol)をDMA(82.9 kg)に溶解させた。5℃で攪拌下、1.0 mol/L ヘキサメチルジシラザンリチウム THF溶液(68.4 kg、76.8 mol)を滴下した。続いて、反応液を強攪拌下、2~5℃で、実施例1で得られた1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル(32.0 kg、76.8 mol)をDMA(37.7 kg)に溶解した溶液を滴下した。反応液を35℃に昇温し、同温度で2時間攪拌した。反応液を室温にし、1-プロパノール(30.9 kg)を加えた。さらに、反応液のpHが7.5になるまで、1.0 mol/L 塩酸(97.2 kg)を滴下した後、水(134.7 kg)を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、10℃に冷却し、同温度で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、1-プロパノール及び水の混合液(混合比1:10、94.2 kg)で洗浄した。得られた固体を60℃で減圧乾燥して、2-t

tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾールの粗生成物(19.2 kg、収率82%)を得た。

[0077] (工程2)

工程1で得られた2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾールの粗生成物(18.7 kg、51.1 mol)に、DMA(93.5 kg)及びTHF(33.2 kg)を加え、室温で攪拌して溶解した。不溶物をろ過して、THF(19.9 kg)で洗浄した(得られたろ液をろ液-Aと呼ぶ)。1-ブロパノール(24.1 kg)及び水(180.0 kg)の混合液を室温で攪拌し、ろ液-Aを0.5時間かけて滴下し、1時間攪拌した。これを10℃に冷却し、1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水(94.0 kg)で洗浄した。得られた固体を80℃で減圧乾燥して、2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール(化合物(I-c))(17.6 kg、収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 7.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 23.7$ Hz, 2H), 3.90–3.84 (m, 2H), 3.71 (td, $J = 11.1, 3.2$ Hz, 2H), 1.79–1.59 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

[0078] (工程3)

アルゴン雰囲気下、工程2で得られた化合物(I-c)(16.8 kg、45.9 mol)をTHF(149.3 kg)に溶解した。3℃に冷却後、1.3 mol/Lイソプロピルマグネシウムクロリドの塩化リチウム複合体THF溶液(66.5 kg、91.8 mol)を滴下し、同温度で2時間攪拌した。2℃で、反応液にホウ酸トリメチル(10.0 kg、96.4 mol)を滴下し、同温度で1時間攪拌した。同温度で、反応液に、W02008/150914に記載の方法で得られる6-クロロ-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(9.37 kg、50.5 mol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体(187 g、229 mmol)及びTHF(14.9 kg)を加え、同温度で強攪拌下、水(67.2 kg)、続いてリン酸三カリウム(58.4 kg、275 mol)を水(100.8 kg)に溶解した溶液を、2.5時間かけて順に滴下した。滴下終了後、反応液を減圧で脱気した後、室温にし、4時間攪拌した。反応液に、6.

0 mol/L 塩酸(128.4 kg)を、反応液のpHが1.9となるまで14~15℃で滴下した。滴下終了後、反応液にn-ヘプタン(57.5 kg)を加え、40℃以下で、溶媒が留去しなくなるまで減圧濃縮した。残渣に、活性炭(1.68 kg)を水(8.4 kg)に懸濁して加え、室温で1時間攪拌した後、不溶物をろ過し、水(33.6 kg)で洗浄した。得られたろ液に酢酸エチル(75.8 kg)を加え、13~19℃で水相のpHが7.5となるまで10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(66.0 kg)を強攪拌下で滴下した。滴下終了後、反応液に酢酸エチル(151.5 kg)を加え、50℃で1時間攪拌した。同温度で反応液をろ過した後、酢酸エチル(75.9 kg)で洗浄した。ろ液を50~60℃で0.5時間攪拌した後、界面がはっきりするまで静置し、有機相と水相とに分けた。得られた水相に酢酸エチル(151.5 kg)を加えて35℃で抽出した。有機相を合併し、40℃以下で残渣が約84 Lになるまで溶媒を減圧濃縮した後、実施例5で得られる種晶(16.8 g)、及びn-ヘプタン(114.9 kg)を加え、40℃以下で残渣が約84 Lになるまで溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣にn-ヘプタン(114.9 kg)を加え、40℃以下で残渣が101~118 Lになるまで溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣に2-プロパノール(13.2 kg)を加え、60℃に昇温し、1時間攪拌した。続いて反応液を1時間かけて30℃に冷却し、その後、1時間かけて10℃に冷却し、同温度で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、2-プロパノール及びn-ヘプタンの混合液(混合比1:10、46.6 kg)で洗浄した。得られた結晶を50℃で減圧乾燥して、化合物(IA)の粗生成物(II型結晶)(15.7 kg、収率88%)を得た。

実施例 3

[0079] 実施例2の工程3で得られた化合物(IA)の粗生成物(14.9 kg、38.3 mol)に、水(37.3 kg)及び2-プロパノール(29.2 kg)を加え、67℃で加熱攪拌し、溶解した。67℃で熱時ろ過した後、2-プロパノール(5.8 kg)及び水(7.5 kg)の混合溶媒で洗浄した。ろ液を62℃まで昇温し、同温度で水(134.1 kg)を滴下した。63℃で、実施例5で得られる種晶(14.9 g)を加え、1時間攪拌した後、同温度のまま、水(44.7 kg)を滴下し、1時間攪拌した。この混合液を1時間かけて10℃に冷却し、同温度で1時間攪拌した。得られた結晶をろ取し、2-プロパ

ノール及び水の混合溶媒(混合比1:5、57.5 kg)で洗浄した。得られた結晶を60℃で減圧乾燥して、化合物(IA)のII型結晶(13.8 kg、収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm) : 9.24 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 23.5$ Hz, 2H), 3.91–3.85 (m, 2H), 3.73 (td, $J = 11.2, 3.1$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.89–1.66 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

融点 : 165℃

粉末X線結晶回折(Cu $K\alpha$ 線)における特徴的なピーク($2\theta(^{\circ})$) : 10.3、11.2、13.3、14.7、15.3、15.9、16.2、18.7、19.4、20.3、20.9、21.3、22.7、23.4、24.0、25.9、27.6、28.5、30.3

また、実施例4の方法を用いても化合物(IA)のII型結晶を得ることができる。

実施例 4

[0080] 実施例2の工程3で得られる化合物(IA)の粗生成物(67.0 g、172 mmol)に、酢酸エチル(268 mL)及び2-プロパノール(134 mL)を加え、60℃で加熱攪拌し、溶解した。この溶液に活性炭(2 g)を加え、0.5時間攪拌した後、熱時ろ過し、残渣を酢酸エチル(134 mL)で洗浄した。ろ液を40℃まで徐冷して0.5時間攪拌した後、実施例5で得られる種晶を加えた。これを同温度でさらに1時間攪拌した後、*n*-ヘプタン(1.07 L)を1時間かけて滴下した。これを徐冷しながら5℃まで冷却し、2時間攪拌した後、得られた結晶をろ取した。得られた結晶を酢酸エチル及び*n*-ヘプタンの混合液(混合比1 : 4、335 mL)で洗浄した。得られた結晶を50℃で減圧乾燥して、化合物(IA)のII型結晶(61.3 g、収率91%)を得た。

実施例 5

[0081] 6-(2-tert-ブチル-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-*N,N*-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(化合物(IA))の種晶となるII型結晶の製造

実施例2の工程2で得られる化合物(I-c)(18.8 g、51.2 mmol)をTHF(375 mL)

に溶解した。アルゴン雰囲気下 -78°C に冷却し、 1.6 mol/L $n\text{-BuLi}$ ヘキサン溶液(38.4 mL 、 61.4 mmol)及びホウ酸トリメチル(6.9 g 、 66.6 mmol)を順に加えた。反応混合物を 0°C に冷却し、1時間攪拌後、W02008/150914に記載の方法で得られる6-クロロ-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(10.5 g 、 56.3 mmol)、水(36.9 mL)及びリン酸三カリウム(54.4 g 、 256 mmol)を加えた。反応液を脱気した後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体(837 mg 、 1.02 mmol)を加え、再度、脱気した。反応液を 30°C で2時間攪拌後、再度、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体(419 mg 、 0.512 mmol)を加え、同温度で24時間攪拌した。反応液に水(375 mL)を加え、濃縮した後、酢酸エチル(188 mL)及び濃塩酸(50 mL)を順次加え、 $\text{pH } 2.0$ に調整した。得られた溶液を分液し、有機層-Aと水層-Aを得た。有機層-Aをさらに 0.1 mol/L 塩酸(94 mL)で2回抽出し、各々水層-B及び水層-Cを得た。水層-A、水層-B及び水層-Cを合併し、活性炭(1.88 g)を加え、 40°C で0.5時間攪拌した。活性炭をろ過し、 0.1 mol/L 塩酸(38 mL)で洗浄した後、 10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(56.3 mL)を加え、 $\text{pH } 8.9$ とした。反応液を酢酸エチル(188 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(94 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチル(19 mL)及び n -ヘプタン(75 mL)を加え、 60°C で1時間攪拌し、さらに 0°C で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチル及び n -ヘプタンの混合液(混合比1 : 4、 38 mL)及び n -ヘプタン(38 mL)で順次洗浄した後、 50°C で減圧乾燥し、化合物(IA)の粗生成物(16.3 g 、 41.9 mmol)を得た。ここで得られた化合物(IA)の粗生成物(5.00 g 、 12.8 mmol)に酢酸エチル(40 mL)を加え、 65°C に加熱し、溶解した。この溶液を 40°C に冷却し、起晶を確認した後、同温度で n -ヘプタン(80 mL)を1時間かけて滴下した。その後、1時間かけて室温まで冷却し、さらに 4°C まで冷却した後、1時間攪拌した。生じた結晶をろ取り、酢酸エチル及び n -ヘプタンの混合液(混合比1 : 4、 25 mL)及び n -ヘプタン(5 mL)で順次、洗浄した後、 60°C で減圧乾燥し、化合物(IA)のII型結晶(4.53 g 、収率74%)を得た。該結晶を種晶として

用いた。

[0082] [参考例1]

W02008/029825の実施例186に記載の方法で得られる化合物(IA) (0.48 g, 1.2 mmol)をtert-ブチルメチルエーテル(1 mL)に溶解した。溶解後、すぐに固体が析出し懸濁液となった。懸濁液にtert-ブチルメチルエーテル(3 mL)を加え、50℃で5分間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。生じた結晶をろ取し、化合物(IA)のI型結晶(0.32 g、収率66%)を得た。

融点：145℃

粉末X線結晶回折(Cu K α 線)における特徴的なピーク($2\theta(^{\circ})$)：9.2、9.9、10.5、12.6、12.8、13.1、13.3、15.5、15.9、16.2、16.8、17.3、17.5、17.6、17.8、18.4、18.6、18.8、19.4、19.5、19.7、20.4、20.6、21.0、21.3、21.5、22.2、28.0、28.6、30.1

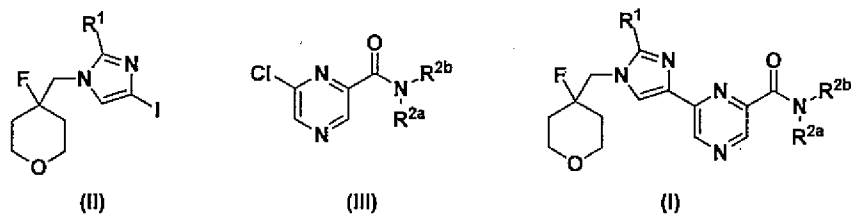
産業上の利用可能性

[0083] 本発明により、CB2受容体調節作用を有し、疼痛等の治療及び／又は予防剤として有用な式(I)で表されるイミダゾール化合物、及びその製造中間体である式(VI)で表されるテトラヒドロフラン化合物の製造方法等が提供される。また、医薬品としての使用に有用な式(I)で表されるイミダゾール化合物の結晶形態が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式(II)で表される化合物又はその塩を、アルキル金属試薬、ホウ素試薬、及び式(III)で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、式(I)

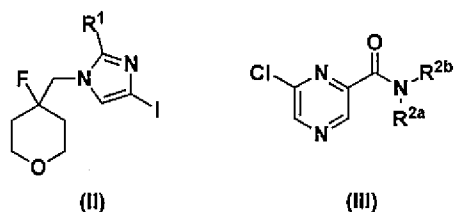
[化20]



(式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、同一又は異なって低級アルキルを表す)で表されるイミダゾール化合物又はその塩の製造方法。

[請求項2] 式(II)で表される化合物又はその塩をアルキル金属試薬及びホウ素試薬と反応させ、次いで、得られる反応生成物を式(III)で表される化合物又はその塩と、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応させることを特徴とする

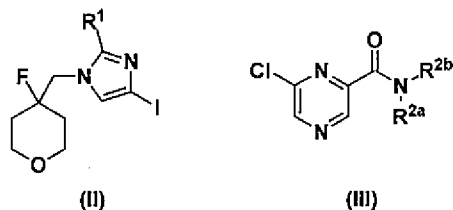
[化21]



(式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ前記と同義である)、請求項1記載の製造方法。

[請求項3] 式(II)で表される化合物又はその塩をアルキル金属試薬と反応させ、次いで、得られる反応生成物をホウ素試薬と反応させ、次いで、得られる反応生成物を式(III)で表される化合物又はその塩と、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応させることを特徴とする

[化22]



(式中、 R^1 、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ前記と同義である)、請求項1記載の製造方法。

[請求項4] アルキル金属試薬が、アルキルマグネシウム試薬又はその塩化リチウム複合体である請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

[請求項5] アルキル金属試薬が、イソプロピルマグネシウムクロリドの塩化リチウム複合体である請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

[請求項6] ホウ素試薬が、ホウ酸トリメチルである請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。

[請求項7] パラジウム触媒が、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体である請求項1～6のいずれかに記載の製造方法。

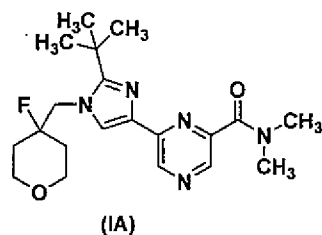
[請求項8] 塩基が、リン酸三カリウムである請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。

[請求項9] R^{2a} 及び R^{2b} がメチルである請求項1～8のいずれかに記載の製造方法。

[請求項10] R^1 がtert-ブチルである請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[請求項11] 式(I)で表されるイミダゾール化合物が、式(IA)

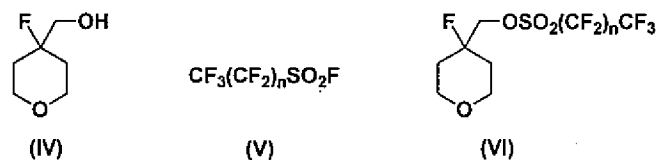
[化23]



で表されるイミダゾール化合物である請求項1～10のいずれかに記載の製造方法。

[請求項12] 式(II)で表される化合物又はその塩が、
 工程(i): 式(IV)で表される化合物及び式(V)で表される化合物を、塩基の存在下で反応させ、式(VI)で表される化合物を得る工程

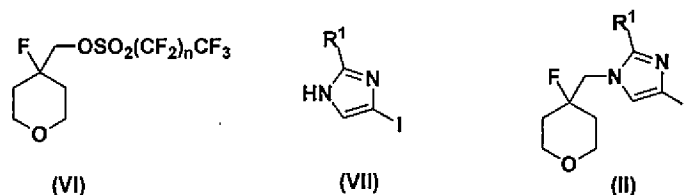
[化24]



(式中、nは1～7の整数を表す)、及び

工程(ii): 式(VI)で表される化合物、及び式(VII)で表される化合物又はその塩を、塩基の存在下で反応させ、式(II)で表される化合物又はその塩を得る工程

[化25]



(式中、nは前記と同義であり、R¹は低級アルキルを表す)を含む工程により得られる化合物又はその塩である請求項1～11のいずれかに記載の製造方法。

[請求項13] 工程(i)で用いる塩基が、トリエチルアミン、N-メチルイミダゾール、ジアザビシクロウンデカン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルピペリジン及びモルホリンから選ばれる有機塩基である請求項12記載の製造方法。

[請求項14] 工程(i)で用いる塩基が、トリエチルアミンである請求項12記載の製造方法。

[請求項15] 工程(ii)で用いる塩基が、ヘキサメチルジシラザンリチウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム及びリチウムジイソプロピルアミドから選ばれるアルキルアミンの金属塩

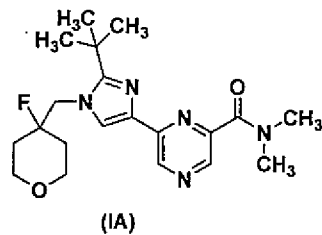
である請求項12～14のいずれかに記載の製造方法。

[請求項16] 工程(ii)で用いる塩基が、ヘキサメチルジシラザンリチウムである請求項12～14のいずれかに記載の製造方法。

[請求項17] n が3である請求項12～16のいずれかに記載の製造方法。

[請求項18] 粉末X線結晶回折(Cu $K\alpha$ 線)において、 $2\theta(^{\circ})$ が、11.2、14.7、22.7、24.0、25.9に特徴的なピークを示す式(IA)

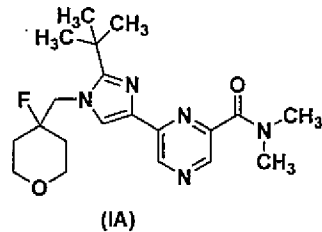
[化26]



で表されるイミダゾール化合物の結晶。

[請求項19] 式(IA)

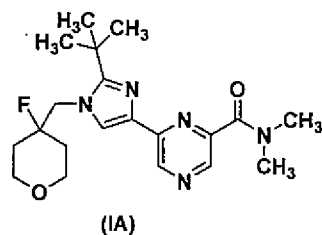
[化27]



で表されるイミダゾール化合物を、2-プロパノール及び水から再結晶することで得られる請求項18記載の結晶の製造方法。

[請求項20] 式(IA)

[化28]

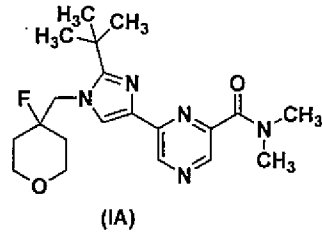


で表されるイミダゾール化合物を、酢酸エチル、2-プロパノール及び

n-ヘプタンから再結晶することで得られる請求項18記載の結晶の製造方法。

[請求項21] 式(IA)

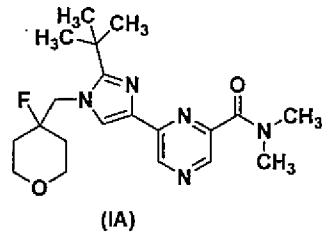
[化29]



で表されるイミダゾール化合物を、酢酸エチル及びn-ヘプタンから再結晶することで得られる請求項18記載の結晶の製造方法。

[請求項22] 式(IA)

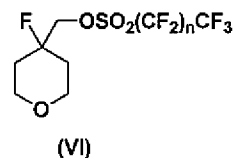
[化30]



で表されるイミダゾール化合物が、請求項1～17のいずれかに記載の製造方法で得られるイミダゾール化合物である、請求項19～21のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[請求項23] 式(VI)

[化31]



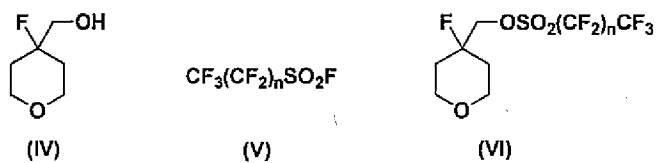
(式中、nは1～7の整数を表す)で表されるテトラヒドロフラン化合物。

[請求項24] nが3である請求項23記載のテトラヒドロフラン化合物。

[請求項25] 式(IV)で表される化合物及び式(V)で表される化合物を反応させるこ

とを特徴とする、式(VI)

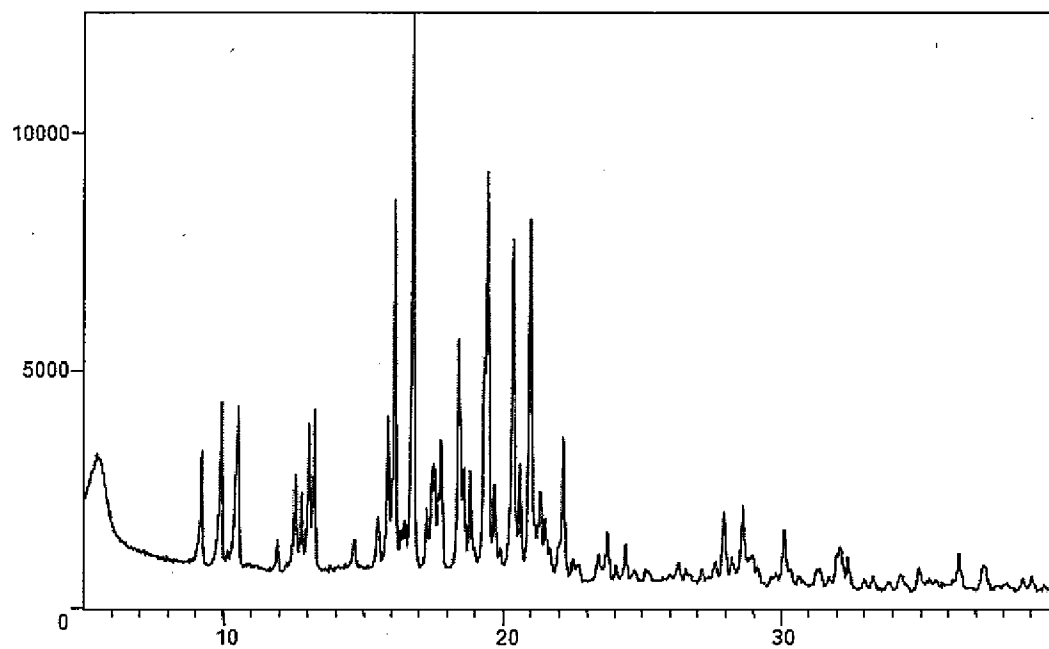
[化32]



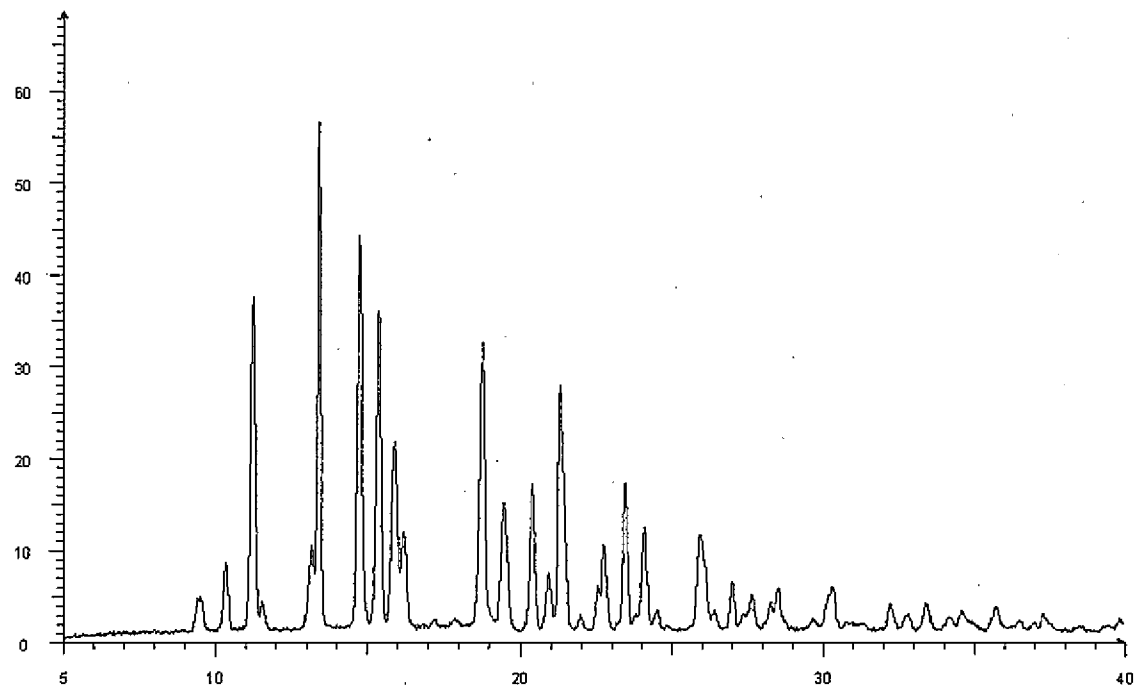
(式中、nは1～7の整数を表す)で表されるテトラヒドロフラン化合物の製造方法。

[請求項26] nが3である請求項25記載の製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/062504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/14(2006.01)i, C07D309/08(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07D405/14, C07D309/08, C07B61/00

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/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 Y	WO 2008/029825 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 13 March 2008 (13.03.2008), claims; paragraphs [0045] to [0051], [0078] to [0080], production methods 3, 10; paragraph [0103], table 17, compound no.185, 186, 194, 195; paragraphs [0225], [0252], [0324], [0348], examples 102, 127, 201, referential example 23 & JP 2009-203238 A & JP 4388997 B2 & US 2010/0152178 A1 & US 2012/0289502 A1 & EP 2090570 A1 & KR 10-2009-0051775 A & CN 101511796 A	1-4, 6-7, 9-11 5, 8, 12-26



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

"I" 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
08 June 2015 (08.06.15)

Date of mailing of the international search report
30 June 2015 (30.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/062504

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2014-503544 A (Pfizer Inc.), 13 February 2014 (13.02.2014), paragraph [0113] & US 2012/0157440 A1 & WO 2012/085721 A1 & EP 2654750 A1 & CN 103260622 A & KR 10-2013-0121126 A	5-17, 22 1-4, 18-21, 23-26
Y A	WO 2008/136428 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 November 2008 (13.11.2008), paragraphs [0276], [0396] & US 2010/0130446 A1 & EP 2149550 A1	8-17, 22 1-7, 18-21, 23-26
Y A	WO 2013/120835 A1 (ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG), 22 August 2013 (22.08.2013), page 113, line 29 to page 116, line 3, example 2 & JP 2015-506969 A & US 2013/0210880 A1 & EP 2814810 A1 & CN 104245669 A	12-17, 22-26 1-11, 18-21
Y A	JP 2011-111433 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 June 2011 (09.06.2011), paragraph [0037], chemical formula 2; paragraph [0040] (Family: none)	15-17, 22 1-14, 18-21, 23-26
Y A	Jikken Kagaku Koza (Zoku) 2 Bunri to Seisei, Maruzen Co., Ltd., 25 January 1967 (25.01.1967), pages 159 to 162, 184 to 193	18-22 1-17, 23-26
Y A	Iyakushin no.307, 1998, pages 1 to 11	18-22 1-17, 23-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/062504

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/062504

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Supplementation of Box No. III:

The technical feature, which is common to claims 1-26 of the present application, is relevant to the compound represented by formula (IA) in the present application.

The compound, which is represented by formula (IA) in the present application, is disclosed in the document 1 (WO 2008/029825 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 13 March 2008 (13.03.2008), paragraph [0103]; table 17, compound no.186), the compound, which is represented by formula (IA) in the present application, lacks novelty in the light of the document 1 and therefore is not a special technical feature.

Accordingly, claims are classified into two inventions each of which has a special technical feature indicated below.

(Invention 1) claims 1-17 and 23-26:

A method for producing a compound of formula (I), an intermediate thereof, and a method for producing same.

(Invention 2) claims 18-21:

A crystal of a compound of formula (IA) and a method for producing same.

Further, between Invention 1 and Invention 2, there is no common technical feature other than the the compound which is represented by formula (IA) in the present application, and therefore, there is no same or corresponding special technical feature.

Meanwhile, claim 22 involves Invention 1 and Invention 2 in the invention-definition-matter.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D405/14(2006.01)i, C07D309/08(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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（I P C））

Int.Cl. C07D405/14, C07D309/08, C07B61/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2008/029825 A1（協和醗酵工業株式会社）2008.03.13, 請求の範囲、段落【0045】－【0051】、	1-4, 6-7, 9-11
Y	【0078】－【0080】の製造法3, 10、 段落【0103】【表17】化合物番号185, 186, 194, 1 95、段落【0225】、【0252】、【0324】、【0348】の 実施例102、127、201、参考例23 & JP 2009-203238 A & JP 4388997 B2 & US 2010/0152178 A1 & US 2012/0289502 A1 & EP 2090570 A1 & KR 10-2009-0051775 A & CN 101511796 A	5, 8, 12-26

☒ 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

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と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

0 8 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / 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）

村守 宏文

4 H

5 5 7 7

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2014-503544 A (ファイザー・インク) 2014.02.13, 段落【0113】 & US 2012/0157440 A1 & WO 2012/085721 A1 & EP 2654750 A1 & CN 103260622 A & KR 10-2013-0121126 A	5-17, 22 1-4, 18-21, 23-26
Y A	WO 2008/136428 A1 (武田薬品工業株式会社) 2008.11.13, 段落【0276】、【0396】 & US 2010/0130446 A1 & EP 2149550 A1	8-17, 22 1-7, 18-21, 23-26
Y A	WO 2013/120835 A1 (ABBVIE DEUTSCHLAND GM BH & CO. KG) 2013.08.22, 第113頁第29行～第116頁第3行の実施例2 & JP 2015-506969 A & US 2013/0210880 A1 & EP 2814810 A1 & CN 104245669 A	12-17, 22-26 1-11, 18-21
Y A	JP 2011-111433 A (大鵬薬品工業株式会社) 2011.06.09, 段落【0037】【化2】、【0040】 (ファミリーなし)	15-17, 22 1-14, 18-21, 23-26
Y A	実験化学講座 (続) 2 分離と精製, 丸善株式会社, 1967.01.25, p. 159-162, 184-193	18-22 1-17, 23-26
Y A	医薬審第307号, 1998, 第1～11頁	18-22 1-17, 23-26

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

第 I I I 欄の補足：

本願請求項 1－26 に共通する技術的特徴は、本願式（I A）で表される化合物である。

文献 1（W0 2008/029825 A1（協和醯酵工業株式会社）2008.03.13，段落【0103】【表 17】化合物番号 186）には、本願式（I A）で表される化合物が記載されており、式（I A）の化合物は、文献 1 により新規性が欠如しているため、本願式（I A）で表される化合物は、特別な技術的特徴ではない。よって、請求の範囲は、各々下記の特別な技術的特徴を有する 2 の発明に区分される。

（発明 1）請求項 1－17，23－26：式（I）の化合物の製造方法並びにその中間体及びその製造方法。

（発明 2）請求項 18－21：式（I A）の化合物の結晶及びその製造方法。

また、発明 1 及び発明 2 との間には、本願式（I A）で表される化合物以外に共通の技術的特徴が存在しないので、同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

なお、請求項 22 は、発明 1 及び発明 2 を発明特定事項に含む。