

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-517979

(P2010-517979A)

(43) 公表日 平成22年5月27日(2010.5.27)

(51) Int.Cl.		F 1		テーマコード (参考)
<b>C07D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 401/12		4 C 0 6 3
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0	4 H 0 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2009-547712 (P2009-547712)	(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(86) (22) 出願日	平成20年2月5日 (2008.2.5)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月4日 (2009.8.4)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/051397	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 国際公開番号	W02008/095928	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成20年8月14日 (2008.8.14)		
(31) 優先権主張番号	07101822.0		
(32) 優先日	平成19年2月6日 (2007.2.6)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

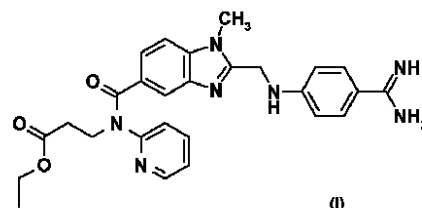
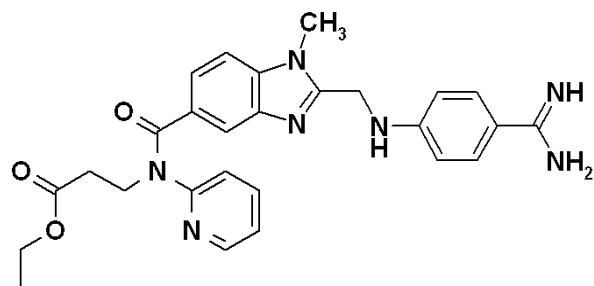
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体の製造方法

## (57) 【要約】

本発明は、医薬有効成分ダビガトランエトキシラートの合成において有用な中間体である、式1の化合物の製造方法に関する。

【化1】



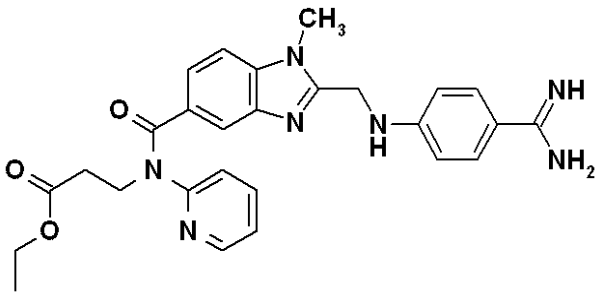
(1)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸付加塩の形態であってもよい式 1 で表される化合物の製造方法であって、

【化 1】

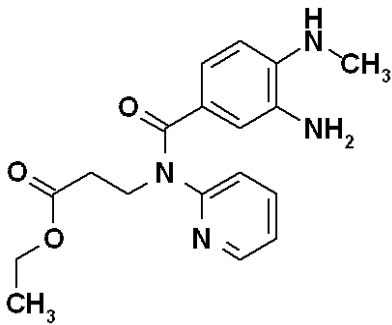


10

1

第 1 の工程で、好適なカップリング剤の存在下、式 2 のジアミンをカルボン酸 3 で反応させ、

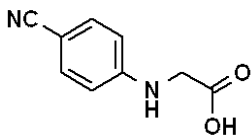
【化 2】



20

2

【化 3】

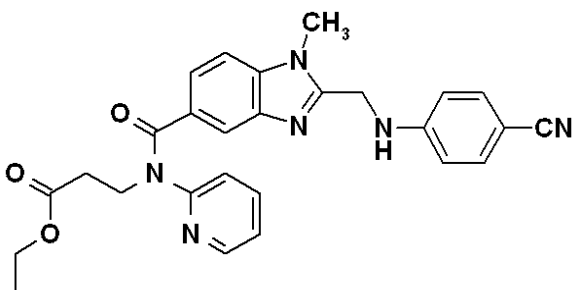


30

3

式 4 で表される化合物を形成し、

【化 4】

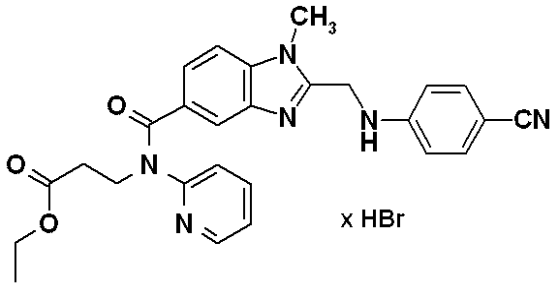


40

4

前記式 4 の化合物を単離せずに式 4-Br で表される臭化水素酸塩に変換し、

## 【化5】



4-Br

10

最後に、前記式4-Brの化合物を式1で表されるアミジンに変換することを特徴とする製造方法。

## 【請求項2】

前記ジアミン2とカルボン酸3との反応が、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びこれらの混合物から選択される溶媒中で行われる、請求項1記載の製造方法。

## 【請求項3】

前記カップリング試薬が、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール及びカルボニル-ジ-(1,2,4-トリアゾール)から選択されることを特徴とする、請求項1又は2記載の製造方法。

20

## 【請求項4】

前記式4の化合物を調製するために酢酸を添加することを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項記載の製造方法。

## 【請求項5】

前記式4-Brの化合物が、臭化水素酸水溶液の添加により前記式4の化合物から得られることを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項記載の製造方法。

## 【請求項6】

前記式4-Brの化合物からp-トルエンスルホン酸による酸付加塩の形態である式1のアミジンへの変換が、p-トルエンスルホン酸を添加しながら前記式4-Brの化合物を酸含有アルコールに加えた後、アンモニア溶液を添加することによって行うことを特徴とする、p-トルエンスルホン酸による酸付加塩の形態の式1の化合物を調製するための、請求項1～5のいずれか1項記載の製造方法。

30

## 【請求項7】

前記式4-Brの化合物と前記酸含有アルコールとの反応を開始するときに、p-トルエンスルホン酸の全量を添加することを特徴とする、請求項6記載の製造方法。

## 【請求項8】

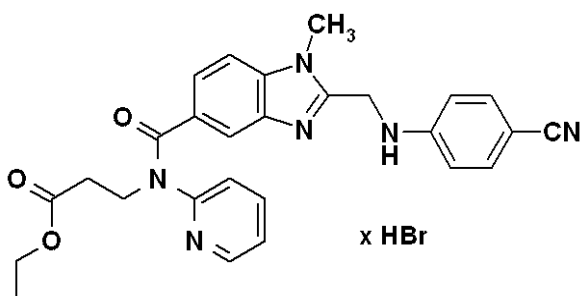
前記酸含有アルコールが塩酸含有エタノールであることを特徴とする、請求項6又は7のいずれか1項記載の製造方法。

## 【請求項9】

式4-Brで表される化合物。

40

## 【化6】



50

4-Br

【発明の詳細な説明】

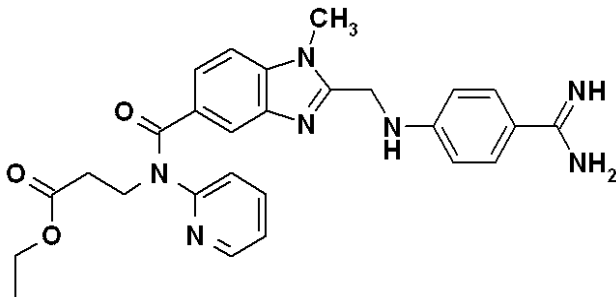
【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬有効成分ダビガトランエトキシラートの合成において有用な中間体である、式1の化合物の製造方法に関する。

【0002】

【化1】



10

1

【背景技術】

【0003】

ダビガトランエトキシラートは従来技術において公知であり、最初の開示は国際特許出願W O 98/37075である。ダビガトランエトキシラートの製造方法もW O 2006/000353又はH auel等 (J. Med. Chem., 2002, 45, 1757 ff) から公知である。

W O 2006/000353からわかるように、式1の化合物は、ダビガトランエトキシラートの合成における中間体として特に重要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、式1の化合物の工業的規模での合成を改良することができる製造方法を提供することである。

30

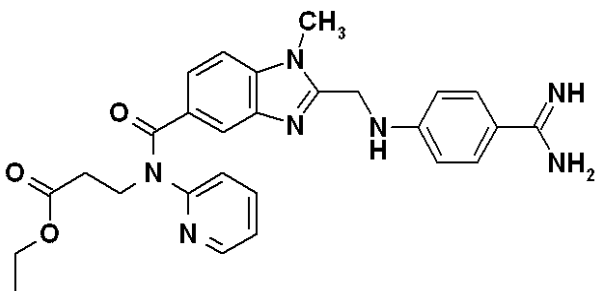
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式1で表される化合物の工業的規模での製造方法に関する。

【0006】

【化2】



40

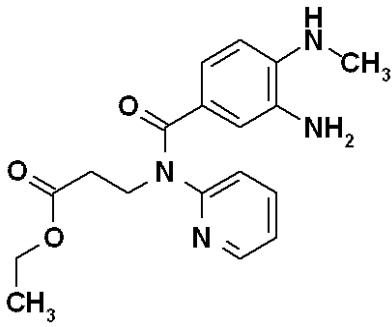
1

【0007】

該化合物は酸付加塩の形態であってもよく、パラトルエンスルホン酸塩の形態が好ましい。前記製造方法は、第1の工程で好適なカップリング剤の存在下、式2のジアミンをカルボン酸3で反応させ、

【0008】

【化3】

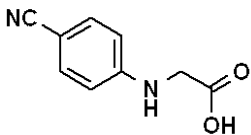


2

10

【0009】

【化4】



3

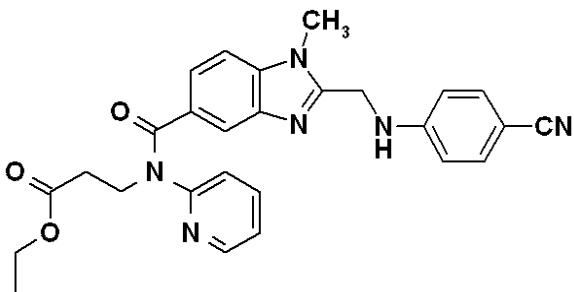
【0010】

式4で表される化合物を形成し、

20

【0011】

【化5】



4

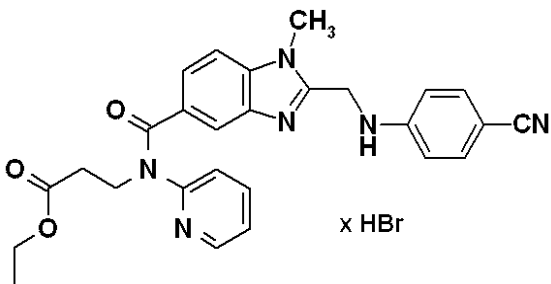
30

【0012】

この式4の化合物を単離せずに式4-Brで表される臭化水素酸塩に変換し、

【0013】

【化6】



4-Br

40

【0014】

最後に、式4-Brの化合物を式1で表されるアミジンに変換することを特徴とする。

【発明を実施するための形態】

【0015】

式2の化合物を反応させて式4の化合物を形成するには、本発明では以下の手順が好ましくは適用される。

50

まず最初に、式2の化合物を適切な溶媒に溶解させる。本発明による適切な溶媒とは、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びこれらの混合物からなる群から選択される溶媒であることが好ましく、なかでもジメチルホルムアミドとテトラヒドロフランが好適である。本発明によると、テトラヒドロフランがこの点において溶媒としてとりわけ重要である。

式2の化合物1モルに対して、好ましくは0.5～1リットル、さらに好ましくは0.65～0.85リットル、より好ましくは0.7～0.8リットルの上記溶媒を使用するとよい。

この溶液のほかに、式3で表されるカルボン酸と前述のカップリング剤とを含む別の溶液を調製する。この調製には、カップリング試薬を最初に溶媒に溶解しておくことが本発明では好ましく、この場合の溶媒は前述の溶媒の群から選択することが好ましい。式2の化合物の溶解に使用すると同じ溶媒の使用が好ましい。カップリング試薬は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール及びカルボニル-ジ-(1,2,4-トリアゾール)から選択されることが好ましく、本発明ではN,N'-カルボニルジイミダゾールとカルボニル-ジ-(1,2,4-トリアゾール)が、さらには、カルボニル-ジ-(1,2,4-トリアゾール)がとりわけ重要である。

#### 【0016】

式2の化合物1モルに対して、好ましくは1～2モル、特に好ましくは1～1.5モル、さらに好ましくは1.05～1.25モルの前記カップリング試薬の使用が好ましい。投入される式2の化合物1モルに対して、好ましくは1～3リットル、より好ましくは1.5～2.5リットル、より好ましくは1.8～2.2リットルの前記溶媒を使用し、カップリング試薬を溶媒に溶解させる。

こうして調製されたカップリング試薬溶液は、周囲温度で攪拌するか、或いは攪拌しながら約25～50℃、好ましくは30～40℃、特に好ましくは32～38℃に加熱した後、式3の化合物を混合する。式3の化合物の添加は、0.25～4時間かけて、好ましくは0.5～3時間、さらに好ましくは1～2時間かけてバッチ式に行うとよい。化合物3は、溶液の温度を一定にして添加するとよい。

投入する式2の化合物1モルに対して、好ましくは1～2モル、特に好ましくは1～1.5モル、より好ましくは1.05～1.15モルの式3の化合物を使用するとよい。

式3の化合物を添加した後、得られたカップリング試薬と化合物3とを含む溶液は、さらに0.25～4時間、好ましくは0.5～3時間、特に好ましくは0.5～1時間攪拌してもよい。この間、前記温度範囲のいずれかの温度範囲内に溶液を保持することが好ましく、とりわけ温度を一定に保つことが特に好ましい。

こうして得られた溶液を、既に調製した式2の化合物を含む溶液に添加する。前記化合物2の溶液は、あらかじめ約30～65℃、好ましくは40～60℃、特に好ましくは47～53℃に攪拌しながら加熱しておくともよい。

好ましくは、調製済みのカップリング試薬と化合物3とを含む溶液は、0.5～5時間、好ましくは1～4時間、特に好ましくは2～3時間かけて化合物2の溶液に計量しながら投入する。この間、化合物2を含む溶液の温度は一定に保つことが好ましい。

#### 【0017】

化合物3とカップリング試薬とから調製した溶液の添加終了後、さらに溶媒を加えて反応溶液を希釈することが任意であるが有効である。溶媒を添加する場合、前記溶媒の1種を添加することが好ましく、なかでも化合物2の溶液を調製するのに使用した溶媒の使用が特に好適である。

溶液を希釈する場合、用いた式2の化合物1モルに対して、前記溶媒を好ましくは0.1～0.5リットル、特に好ましくは0.2～0.3リットル使用することが好ましい。

化合物3とカップリング試薬とから調製した溶液の添加が終わり、追加の溶媒の添加が終了したら、さらに少なくとも1～8時間、好ましくは少なくとも2～7時間、特に好ましくは少なくとも3～6時間かけて得られた溶液を攪拌する。前記温度範囲のいずれかの温度範囲内に溶液を保持することが好ましく、温度を一定に保つことが特に好ましい。

減圧下で大量の溶媒分を留去してもよい。使用した1モルの化合物2に対して、特に好

10

20

30

40

50

ましくは1~1.8リットル、さらに好ましくは1.2~1.7リットル、より好ましくは1.4~1.5リットルの前記溶媒分を蒸発させて取り除くことが好ましい。

溶媒分の留去は、温度約40~65、特に好ましくは50~60の範囲内で行うことが好ましい。溶媒の選択により、常圧では前記温度範囲内の溶媒留去が不可能な場合は、前記温度範囲内で首尾よく溶媒分が蒸発するところまで圧力を下げる。

最初に使用した溶媒で蒸留残渣に残留している溶媒分は、別の溶媒を添加することにより一緒に留去することが有利である。例えば、前述の反応溶媒としてテトラヒドロフランが使用されている場合、酢酸n-ブチルの使用が有利となる。酢酸n-ブチルをこの時点で使用すると、減圧下、約50~85でテトラヒドロフランとともに蒸発する。この場合、既に使用されているテトラヒドロフランをほぼすべて留去させ、酢酸n-ブチルのみが溶媒として残留するように蒸留を行う。蒸留終了後、残留溶液を酢酸と混合する。この時点では、濃縮した酢酸の使用が好ましく、氷酢酸(約99%酢酸)が特に好ましい。

#### 【0018】

使用した式2の化合物1モルに対して、好ましくは100~200g、特に好ましくは120~170g、より好ましくは130~145gの前記濃縮酢酸の使用が好適である。

その後、混合物を攪拌しながら約65~100、好ましくは75~95、特に好ましくは85~90の範囲内の温度に加熱し、少なくとも0.5~5時間、好ましくは1~4時間、特に好ましくは2~3時間かけて一定温度で攪拌する。

その後、好ましくは、混合物を約45~85、好ましくは55~80、特に好ましくは65~75の範囲内の温度にして、反応終了(working up)させるために水を混合する。特に好ましくは、使用した式2の化合物1モルに対して0.5~2リットル、より好ましくは0.75~1.5リットル、さらに好ましくは0.9~1.1リットルの水を加えるとよい。

任意であるが、水のほかにNaCl水溶液を添加してもよい。NaClも添加する場合は、使用した式2の化合物1モルに対して好ましくは20~80g(グラム)、特に好ましくは30~60g、より好ましくは40~50gのNaClを使用することが好ましい。

こうして得られた相混合物を十分に混合し、従来の方法を用いて水性相を分取する。任意であるが、分取した相を既に使用している有機溶媒で再度抽出する。減圧下、蒸留により溶媒分を有機相から除去する。

溶媒の留去は、80未満、好ましくは約60~80、特に好ましくは70~80の温度範囲内で行うとよい。溶媒の選択により、この温度範囲内で常圧下では溶媒分を留去することができない場合、前記温度範囲内で首尾よく溶媒分が蒸発するところまで圧力を下げる。

蒸留残渣には式4の化合物が含まれるが、本発明ではこれを単離せずに以下の手順を用いて直接反応させることができ、式4-Brの化合物が得られる。

蒸留残渣を好ましくはエタノール又はイソプロパノールといったアルコール(好ましくはイソプロパノール)と混合し、少しだけ加熱してもよい。使用した式2の化合物1モルに対して、好ましくは0.5~3リットル、特に好ましくは1~2.5リットル、さらに好ましくは1.5~2リットルの上記アルコールを添加するとよい。

#### 【0019】

得られた混合物を加熱する場合、約25~50、好ましくは30~40、特に好ましくは32~38の温度を選択するとよい。

続いて、臭化水素酸を添加する。濃臭化水素酸水溶液の使用が特に好ましい。例えば、48%濃度の臭化水素酸水溶液を使用するとよい。一定温度で攪拌しながら十分な臭化水素酸を添加し、得られる混合物のpHが3未満、好ましくは2未満、特に好ましくはpH0.6~1.3の範囲にする。一例として、前述の48%濃度の臭化水素酸を用いて、使用した式2の化合物1モルに対して、0.1~0.3kg、好ましくは0.15~0.25kg、特に好ましくは0.17~0.21kgの臭化水素酸(48%)を添加するとよい。

臭化水素酸の添加終了後、得られた混合物をさらに少なくとも5~60分間、好ましくは少なくとも10~45分間、特に好ましくは少なくとも20~30分間攪拌する。この間、溶液の温度は前記温度範囲内のどれかに保つことが好ましく、温度を一定に保つことが特に好ましい。その後、好ましくは、得られた混合物を0~20、好ましくは5~15、特に好ま

10

20

30

40

50

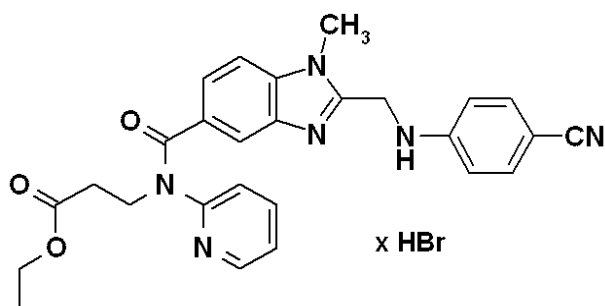
しくは7~13の範囲内に冷却し、その温度でさらに少なくとも0.5~2時間、好ましくは少なくとも0.75~1.5時間、特に好ましくは少なくとも1時間攪拌するとよい。

得られた4-Brを含むアルコール懸濁液から遠心分離により溶媒分を取り除き、残渣を任意で前記アルコールの1種で洗浄する。得られた4-Br化合物は、真空下、高くても30~65の範囲、好ましくは高くても50~60の温度で乾燥させる。

本発明はさらにこのようにして得られる式4-Brで表される臭化水素酸塩に関する。

【0020】

【化7】



4-Br

【0021】

驚くべきことに、この式4の化合物の塩は分離がきわめて容易であることがわかった。そのため、工業的規模での反応において、この中間体の単離は非常に簡単に行うことができる。分離の簡易性とは、本発明の範囲においては、濾過、吸引濾過、遠心分離又はこれらと同等の分離方法による、得られた結晶体からの溶媒の除去性を意味する。分離性の向上は工程の処理能力に直接的な効果があるため非常に重要である。とりわけ工業規模で反応を行う場合はなおさらである。生成物の分離特性が優れていると、単離が速く、洗浄も早く効果的に行えるので乾燥も同様に早く行える。

以下の手順を用いて、式1の化合物を化合物4-Brから得ることができる。

好ましくは、第一に、好適な酸を混合した有機溶媒に化合物4-Brを添加する。酸は本発明では塩酸が好ましく、溶媒はアルコールが好ましい。特にイソプロパノール又はエタノールが好ましく、エタノールの使用がとりわけ好ましい。本発明によると、5~12モル濃度、特に好ましくは9~11モル濃度の塩酸を含むエタノールの使用が好適であることがわかった。本発明では特に好適であるが10モル濃度の塩酸含有エタノールを使用する場合、0.4~1.5kg、好ましくは0.6~1.0kg、特に好ましくは0.75~0.85kgの10モル濃度の塩酸含有エタノールを、使用した化合物4-Brの1モルに対して使用するとよい。

【0022】

本発明によると、化合物4-Brの酸含有アルコールへの添加は、約20~25の範囲内で、好ましくは周囲温度(23)で攪拌しながら行うことが好ましい。本発明では式1の化合物は酸付加塩の形態に調製することが好ましい。とりわけ好ましくは、式1の化合物をパラ-トルエンスルホン酸塩の形態で調製する。式1の化合物をパラトルエンスルホン酸付加塩として得る場合、この段階でパラ-トルエンスルホン酸を添加することが有利であることがわかった。したがって、好ましくは酸が塩酸である、上述の酸含有アルコールに4-Br溶液を添加した後、p-トルエンスルホン酸も添加する。パラ-トルエンスルホン酸は水和物の形態で添加することが好ましい。

或いは、前述の手順のかわりとして、最初にすべてパラ-トルエンスルホン酸を添加した後、化合物4-Brを酸含有アルコールに添加してもよい。好ましくは、使用した式4-Brの化合物1モルに対して、180~300g、特に好ましくは200~300g、さらに好ましくは245~255gの前記p-トルエンスルホン酸水溶液を添加するとよい。

添加終了後、混合物を攪拌しながら約23~40、好ましくは25~35、特に好ましくは28~29の温度に調整し、一定温度でさらに長くて12~36時間、好ましくは長くて20~28時間、特に好ましくは長くて23~25時間攪拌するとよい。

10

20

30

40

50



その後、反応溶液にさらに溶媒を加えて希釈するとよい。溶媒を添加する場合、前記アルコール類の1種の使用が好ましく、なかでも化合物4-Brを含む溶液の調製に既に使用している特定のアルコールの使用が特に好ましい。即ち、ここでもエタノールの使用が好ましい。

溶液を希釈する場合、好ましくは0.5~1.5リットル、特に好ましくは0.8~1.0リットルの前記溶媒、特にアルコール、さらに好ましくはエタノールを、使用した式4-Brの化合物1モルに対して使用するとよい。

#### 【0023】

その後、混合物を攪拌しながら約-10~15℃、好ましくは-5~+5℃、特に好ましくは1~3℃の範囲内の温度に冷却し、アンモニア水溶液と混合する。本発明では濃度が20~30%、好ましくは20~25%のアンモニア水溶液が好ましく、とりわけ25%のアンモニア水溶液の使用が好ましい。25%のアンモニア水溶液を使用する場合、使用した式4-Brで表される化合物1モルに対して、好ましくは0.5~1.5kg、特に好ましくは0.6~1.0kg、さらに好ましくは0.7~0.8kgの上記25%アンモニア水溶液を使用するとよい。

アンモニア水溶液は、温度を約0~15℃、好ましくは0~10℃の範囲に保ちながら添加するのが好ましい。特に好ましくは、温度が一定になるように添加の調整を行うとよい。溶液のpH値が9~10.5、好ましくは9.3~10の範囲に上昇することが好ましい。

添加終了後、攪拌しながら混合物を約20~30℃、好ましくは22~27℃の温度範囲に、特に好ましくは約25℃に加熱し、温度を一定にして少なくとも2~8時間、好ましくは少なくとも2.4~6時間、特に好ましくは少なくとも3~5時間攪拌を行う。

その後、大量の溶媒を減圧下で蒸発させてもよい。使用した化合物4-Brの1モルに対して、好ましくは0.2~0.8リットル、特に好ましくは0.3~0.7リットル、さらに好ましくは0.4~0.5リットルの上記溶媒を蒸留により取り除いてもよい。

溶媒の留去は、約40~65℃、特に好ましくは50~60℃の温度範囲内で行うことが好ましい。溶媒の選択により、常圧では前記温度範囲内の溶媒留去が不可能な場合は、前記温度範囲内で首尾よく溶媒分が蒸発するところまで圧力を下げる。

反応終了のため、混合物を一定温度(約50~60℃)で水と合わせる。使用した化合物4-Brの1モルに対して、特に好ましくは2~8リットル、特に好ましくは4~7リットル、さらに好ましくは5~6リットルの水を加える。水の添加のほかに、NaOH水溶液で濃度が好ましくは30~60%、特に好ましくは40~50%のNaOH水溶液も添加する。本発明では50% NaOH水溶液の添加が好ましい。

50%NaOH水溶液を添加する場合、使用した化合物4-Brの1モルに対して好ましくは50~200ml、特に好ましくは70~150ml、さらに好ましくは90~110mlの50%NaOH水溶液を添加するとよい。

#### 【0024】

添加終了後、混合物を攪拌しながら温度約40~70℃、好ましくは50~60℃、特に好ましくは約55℃に調整するとよく、さらに少なくとも0.5~1.5時間、好ましくは少なくとも0.6~1.25時間、特に好ましくは少なくとも0.75~1時間にわたり一定温度で攪拌するとよい。

この混合物は、約0~30℃、好ましくは5~20℃、特に好ましくは10~15℃の温度範囲に冷却し、少なくとも0.5~2時間、好ましくは少なくとも0.75~1.5時間、特に好ましくは少なくとも1時間にわたり一定温度でさらに攪拌してもよい。

得られた結晶を分離させ、水及び任意で有機溶媒を使って洗浄した後、真空下で50~90℃以下、好ましくは60~70℃以下の温度で乾燥させる。

下記実施例は一例として行われた合成方法を示すことを意図している。これらの実施例は、その内容に本発明を限定するものではなく、可能な手順の一例として単に示す。

実施例1：式4-Brの化合物の工業規模での合成

88kgのカルボニル-ジ-(1,2,4-トリアゾール)をとりだし、920リットルのテトラヒドロフランと混合する。装置の内容物を攪拌しながら35℃に加熱する。その後、化合物3(90kg)を温度35℃で1~2時間以内に少しずつ添加する。

10

20

30

40

50

160kgの化合物2を第2の反応器に入れ、350リットルのテトラヒドロフランを添加し、混合物を攪拌しながら50 に加熱する。

化合物3を含む溶液を、47~53 で2~3時間以内に2の溶液に計り入れ、得られた溶液を115リットルのテトラヒドロフランで希釈する。

【0025】

その後、混合物を47~53 (好ましくは50) で4時間攪拌する。670~695リットルのテトラヒドロフランを50~60 で真空下留去する。235リットルの酢酸n-ブチルを残渣に流し入れる。その後、600~630リットルの酢酸ブチル/THF混合物を50~85 で真空下留去する。蒸留の最中、700リットルの酢酸ブチルを計り入れる。

65kgの酢酸を残渣に投入し、内容物を85~90 に加熱し、この温度で少なくともさらに2.5時間攪拌する。その後、混合物を65~75 に冷却する。165リットルの水と20kgの食塩による溶液を添加し、混合物を300リットルの水で洗う。その後、温度を60~70 に調整し、混合物を少なくとも15分間攪拌する。相分離を行うために、攪拌器を止めて混合物を少なくとも15分間放置して沈殿させる。120リットルの酢酸n-ブチルが入っている別の反応器に水性相を投入する。混合物を攪拌しながら60~70 に加熱し、少なくとも10分間攪拌する。相分離後、水性相を化学排水管に排出させる。酢酸ブチル相と20リットルの洗浄用酢酸ブチルとを合わせる。ここから590~620リットルの酢酸n-ブチルを最高内部温度80 にして真空状態で留去する。

蒸留残渣に880リットルのイソプロパノールを流し入れ、内容物を32~38 に調整する。その後、温度32~38 で約90kgの48%臭化水素酸を計り入れ、pH値が0.6~1.3になるようにする。混合物を温度32~38 で少なくとも20分間攪拌した後、7~13 に冷却し、この温度で少なくとも1時間攪拌する。得られた懸濁液を遠心分離にかけ、イソプロパノールを全部で840リットル用いて洗浄し、最高温度55 にして真空下で乾燥を行う。

収量：211~250kg

融点：200~215 (分解)

化合物4-HBrは、標準的な市販の遠心分離機を使って単離させてもよい。

【0026】

実施例2：式1の化合物(パラトルエンスルホン酸付加塩の形態)の大規模な工業的合成

330kgの化合物4-Brと147kgのp-トルエンスルホン酸(水溶液)とを攪拌しながら470kgの10モル濃度の塩酸含有エタノール溶液に23 で添加する。その後、混合物を28~29 に加熱し、この温度で23時間攪拌する。反応混合物を693リットルのエタノールで希釈し、第2の反応器に移す。この反応器の内容物をさらに536リットルのエタノールで希釈し、2 に冷却する。温度を約10 に保ちながら440kgの25%アンモニア溶液を計り入れ、さらに冷却と攪拌をしながらpH値を9.3~10にする。装置の内容物を25 に加熱し、この温度で4時間攪拌する。その後、内容物を50~60 に加熱し、248~261リットルのエタノール分を真空下で留去する。内部温度50~60 で1220リットルの水を添加する。装置の内容物を同じ大きさの2つの反応器に同量ずつ分ける(約1450リットル)。両方の装置で処理を並行して(同時に)続ける。それぞれに、950リットルの水と31リットルの水酸化ナトリウム溶液(50%)とを添加する。2つの装置の内容物の温度を50~60 (好ましくは55) に調整し、45分間攪拌する。さらに3時間以内に混合物を10~15 に冷却し、さらにこの温度で60分間攪拌する。

結晶物の懸濁液を2つの遠心分離機で分離させる。生成物を最初に水、さらにアセトンを用いて洗浄し、最高温度70 で真空乾燥させる。

収量：314kg~371kg

融点：209~211

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/EP2008/051397

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D401/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application example 58	1,9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt 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 14 May 2008		Date of mailing of the international search report 21/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederien, Jeroen

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/051397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837075	A	27-08-1998	AT 239712 T 15-05-2003
			AU 742593 B2 10-01-2002
			AU 6399198 A 09-09-1998
			BG 64558 B1 29-07-2005
			BG 103655 A 29-02-2000
			BR 9807843 A 19-06-2001
			CA 2277949 A1 27-08-1998
			CN 1248251 A 22-03-2000
			CZ 9902915 A3 14-06-2000
			DE 59808281 D1 12-06-2003
			DK 966454 T3 01-09-2003
			EA 3697 B1 28-08-2003
			EE 9900359 A 15-02-2000
			EP 0966454 A1 29-12-1999
			ES 2199426 T3 16-02-2004
			HK 1025096 A1 01-11-2002
			HR 980082 A2 31-10-1998
			HU 0001116 A2 28-05-2001
			IL 130812 A 18-12-2005
			JP 3343359 B2 11-11-2002
			JP 2001509815 T 24-07-2001
			NO 993945 A 15-10-1999
			NZ 337323 A 24-11-2000
			PL 335154 A1 10-04-2000
			PT 966454 T 30-09-2003
			SK 112199 A3 16-05-2000
			TR 9902017 T2 21-10-1999
			TW 588047 B 21-05-2004

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123766  
弁理士 松田 七重

(72)発明者 ブレーダー ウォルフガング  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント

(72)発明者 ソボッタ ライナー  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテント

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC26 DD12 EE05  
4H039 CA42 CG40