

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6411371号
(P6411371)

(45) 発行日 平成30年10月24日(2018.10.24)

(24) 登録日 平成30年10月5日(2018.10.5)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04

(2006.01)

C O 7 D 471/04

1 0 8 A

請求項の数 7 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2015-552661 (P2015-552661)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月31日(2013.12.31)
 (65) 公表番号 特表2016-504415 (P2016-504415A)
 (43) 公表日 平成28年2月12日(2016.2.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/078398
 (87) 国際公開番号 W02014/109933
 (87) 国際公開日 平成26年7月17日(2014.7.17)
 審査請求日 平成28年11月30日(2016.11.30)
 (31) 優先権主張番号 61/751,993
 (32) 優先日 平成25年1月14日(2013.1.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023674
 イー・アイ・デュポン・ドウ・ヌムール・
 アンド・カンパニー
 E. I. DU PONT DE NEMO
 URS AND COMPANY
 アメリカ合衆国デラウェア州19805.
 ウィルミントン、センターロード974.
 ピー・オー・ボックス2915、チェスナ
 ット・ラン・プラザ
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

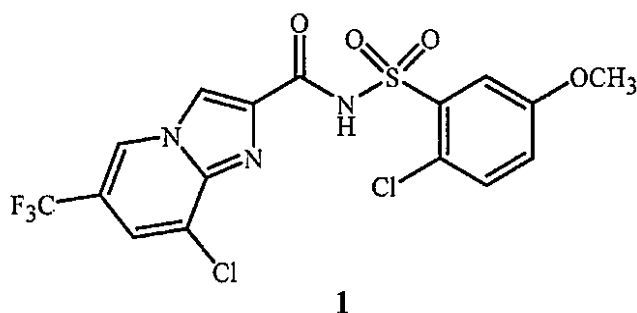
(54) 【発明の名称】 殺線虫性スルホンアミドの調製

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

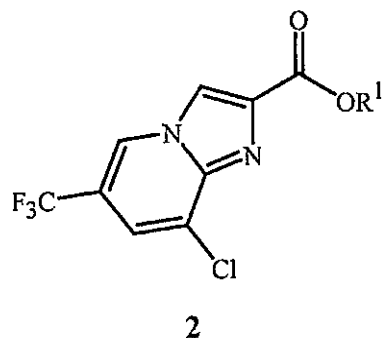
【化 1】



の化合物の調製方法であって、

(A) 式 2

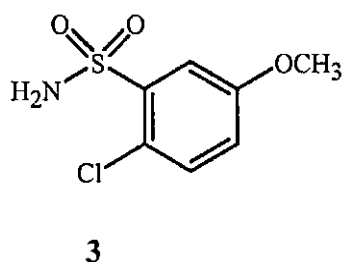
【化 2】



10

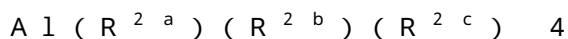
(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)
の化合物を、式 3

【化 3】



20

の化合物と、式 4



(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は各々独立して、H、Cl または $C_1 \sim C_4$ アルキルである)

の少なくとも 1 種のアリウム試薬とに、不活性溶剤の存在下に接触させて第 1 の反応生成物を形成するステップ、

(B) 前記第 1 の反応生成物を $C_1 \sim C_4$ アルカノールに接触させて第 2 の反応生成物を形成するステップ、および

30

(C) 前記第 2 の反応生成物を水とプロトン酸とに接触させて前記式 1 の化合物を得るステップ

を含む方法。

【請求項 2】

前記式 4 の少なくとも 1 種のアリウム試薬が $ClAl(CH_2CH_3)_2$ を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記不活性溶剤が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルカン、ハロゲン化ベンゼンおよび $C_7 \sim C_{10}$ 芳香族炭化水素からなる群から選択される 1 種以上の溶剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 4】

前記不活性溶剤がトルエンを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (B) において、前記 $C_1 \sim C_4$ アルカノールが、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソ-プロパノール、 n -ブタノール、イソ-ブタノールおよび sec -ブタノールからなる群から選択される 1 種以上のアルカノールを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ (B) において、前記 $C_1 \sim C_4$ アルカノールがイソ-プロパノールを含む、請求項 5 に記載の方法。

50

【請求項 7】

ステップ (B) において、温度が 20 ~ 80 の範囲内である、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、8 - クロロ - N - [(2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) スルホニル] - 6 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドを調製するための新規方法に関する。

【背景技術】

10

【0002】

8 - クロロ - N - [(2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) スルホニル] - 6 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドの調製および殺線虫剤としてのその使用が、特許文献 1 に記載されている。しかしながら、迅速かつ経済的に 8 - クロロ - N - [(2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) スルホニル] - 6 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドを得るための好適な新規方法または向上した方法に対する要求が未だ存在している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

20

【特許文献 1】PCT 特許公開国際公開第 2010 / 129500 号パンフレット

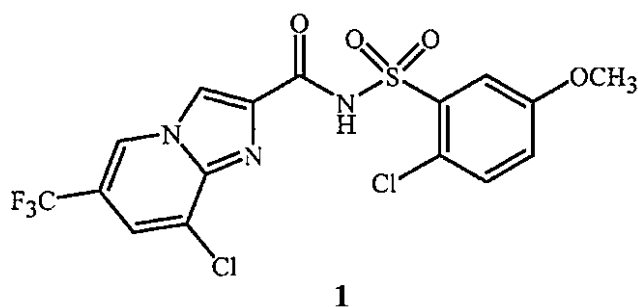
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、式 1

【化 1】

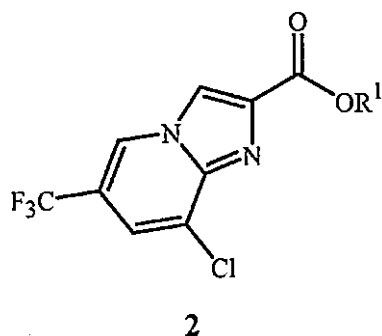


30

の化合物の調製方法を提供するものであり、この方法は、

(A) 式 2

【化 2】



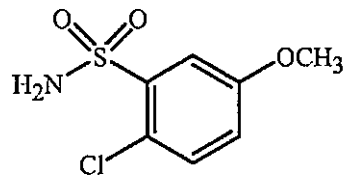
40

(式中、R¹ は C₁ ~ C₄ アルキルである)

50

の化合物を、式 3

【化 3】



3

10

の化合物と、式 4

A 1 (R^{2 a}) (R^{2 b}) (R^{2 c}) 4

(式中、R^{2 a}、R^{2 b}およびR^{2 c}は各々独立して、H、ClまたはC₁~C₄アルキルである)

の少なくとも1種のアルミニウム試薬とに、不活性溶剤の存在下に接触させて第1の反応生成物を形成するステップ、

(B) 第1の反応生成物をC₁~C₄アルカノールに接触させて第2の反応生成物を形成するステップ、および

(C) 第2の反応生成物を水とプロトン酸とに接触させて式1の化合物を得るステップを含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】2 反射位置(度)に対してグラフ化したカウントで絶対X線強度を示す化合物1の多形体形態TS、XSおよびAのCu(K_α1)-X線粉末回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0006】

本明細書において用いられるところ、「含む(comprises)」、「含んでいる(comprising)」、「含む(includes)」、「含んでいる(including)」、「有する(has)」、「有している(having)」、「含有する(contains)」、「含有している(containing)」、「特徴付けられる(characterized by)」という用語、または、これらのいずれかの他の変形は、明示的に示されている任意の限定を条件として、非排他的な包含をカバーすることが意図されている。例えば、要素の一覧を構成する組成物、混合物、プロセス、方法、物品または装置は必ずしもこれらの要素のみに限定されることはなく、明示的に列挙されていないか、または、このような組成物、混合物、プロセス、方法、物品もしくは装置に固有である他の要素を包含していてもよい。

30

【0007】

「~からなる(consisting of)」という移行句は、特定されていない任意の要素、ステップまたは成分を除外する。特許請求の範囲中にある場合、このような句は、特許請求の範囲を、通常関連する不純物類を除き、言及されたもの以外の材料の包含を制限するであろう。「~からなる(consisting of)」という句が、ブリアンプルの直後ではなく特許請求の範囲の本文の一文節中にある場合、これは、その文節中に規定されている要素のみを限定し、他の要素は、特許請求の範囲から全体としては除外されない。

40

【0008】

出願人が、「を含んでいる(comprising)」などのオープンエンド形式の用語で発明またはその一部分を定義している場合、その記載は(別段の定めがある場合を除き)、「基本的に~からなる(consisting essentially of)」または「~からなる(consisting of)」という用語を用いてこのような発明を記載しているとも解釈されるべきであることが直ちに理解されるべきである。

50

【 0 0 0 9 】

さらに、反する記載が明白にされていない限り、「あるいは、または、もしくは（or）」は包含的論理和を指し、排他的論理和を指さない。例えば、条件AまたはBは、以下のいずれか1つによって満たされる：Aが真であり（または存在する）、Bが偽である（または存在しない）；Aが偽であり（または存在しない）、Bが真である（または存在する）；ならびに、AおよびBの両方が真である（または存在する）。

【 0 0 1 0 】

また、本発明の要素または成分に先行する不定冠詞「a」および「an」は、要素または成分の事例（すなわち、存在）の数に関して非限定的であることが意図される。従って、「a」または「an」は、1つまたは少なくとも1つ、を含むと読解されるべきであり、要素または成分の単数形の語形は、その数が明らかに単数を意味しない限りにおいては複数をも包含する。

10

【 0 0 1 1 】

本開示において用いられるところ、「周囲温度」または「室温」という用語は、約18～約28の温度を指す。

【 0 0 1 2 】

「多形体」という用語は、固体状態において2種以上の結晶形で存在することが可能である化学化合物の特定の結晶形（すなわち、結晶格子の構造）を指す。

【 0 0 1 3 】

上記の言及において、「アルキル」という用語は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピルもしくは異なるブチル異性体などの直鎖または分岐アルキルを含む。ハロアルカンは、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）で部分的または完全に置換されたアルカンである。ハロアルカンの例としては、 CH_2Cl_2 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ および CCl_3CH_3 が挙げられる。ハロゲン化ベンゼンは、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）で部分的または完全に置換されたベンゼンである。ハロゲン化ベンゼンの例としては、クロロ - ベンゼン、1, 2 - ジクロロベンゼンおよびブロモベンゼンが挙げられる。 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{10}$ 芳香族炭化水素は、アルキル基で置換された1つのベンゼン環を含有する化合物である。 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{10}$ 芳香族炭化水素の例は、トルエン、キシレン、エチルベンゼンおよびクメン（イソ - プロピルベンゼン）である。

20

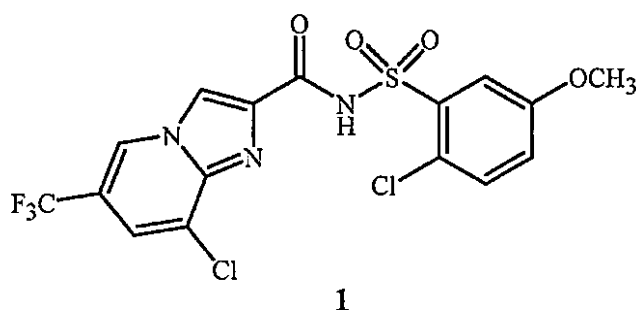
【 0 0 1 4 】

本発明の実施形態は以下を含む。

実施形態P：式1

30

【化4】

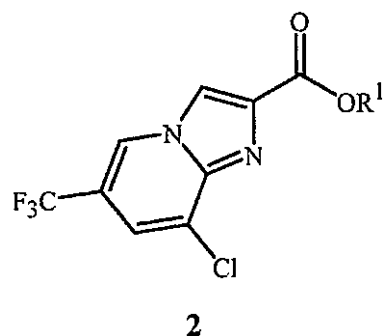


40

の化合物の調製方法であって、

(A) 式2

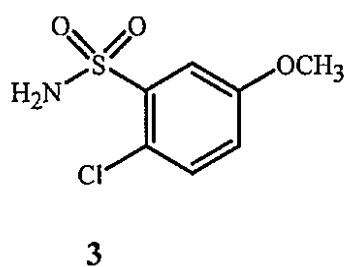
【化 5】



10

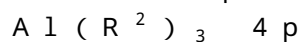
(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)
の化合物を、式 3

【化 6】



20

の化合物と、式 4 p



(式中、各 R^2 は、独立して、H、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH_2CH(CH_3)_2$ である)

の少なくとも 1 種のアリウム試薬とに、不活性溶剤の存在下に接触させて第 1 の反応生成物を形成するステップ、

(B) 第 1 の反応生成物を $C_1 \sim C_4$ アルカノールに接触させて第 2 の反応生成物を形成するステップ、および

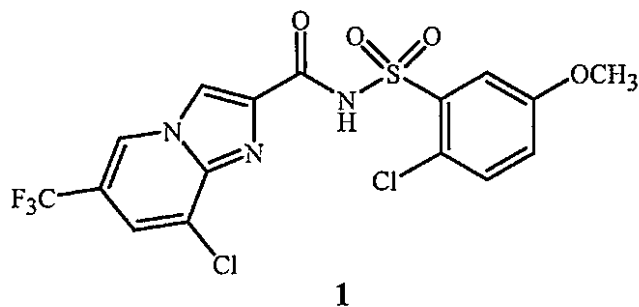
30

(C) 第 2 の反応生成物を水とプロトン酸とに接触させて式 1 の化合物を得るステップを含む方法。

【0015】

実施形態 1 . 実施形態 P の方法、または、発明の概要に記載の式 1

【化 7】

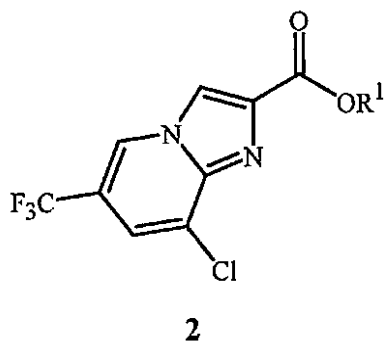


40

の化合物の調製方法であって、

(A) 式 2

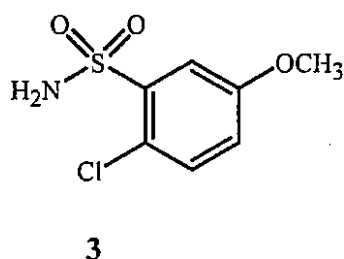
【化 8】



10

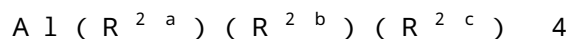
(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)
の化合物を、式 3

【化 9】



20

の化合物と、式 4



(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は各々独立して、H、Cl または $C_1 \sim C_4$ アルキルである)

の少なくとも 1 種のアリウム試薬とに、不活性溶剤の存在下に接触させて第 1 の反応生成物を形成するステップ、

(B) 第 1 の反応生成物を $C_1 \sim C_4$ アルカノールに接触させて第 2 の反応生成物を形成するステップ、および

30

(C) 第 2 の反応生成物を水とプロトン酸とに接触させて式 1 の化合物を得るステップを含む方法。

【0016】

実施形態 2 . 実施形態 1 の方法であって、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ または $CH_2(CH_3)CH_2CH_3$ である方法。

【0017】

実施形態 3 . 実施形態 2 の方法であって、 R^1 が CH_3 または CH_2CH_3 である方法。

【0018】

40

実施形態 4 . 実施形態 3 の方法であって、 R^1 が CH_2CH_3 である方法。

【0019】

実施形態 5 . 実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法であって、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} が各々独立して、H、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 または $CH_2CH(CH_3)_2$ である方法。

【0020】

実施形態 5 p . 実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法であって、各 R^2 が、独立して、Cl、 CH_3 または CH_2CH_3 である方法。

【0021】

実施形態 6 . 実施形態 5 p の方法であって、各 R^2 が、独立して、Cl または CH_2C

50

H₃である方法。

【0022】

実施形態7．実施形態1～6のいずれか1つの方法であって、式4の少なくとも1種のアルミニウム試薬が、 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ および $\text{HA}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ からなる群から選択される1種以上の化合物を含む方法。

【0023】

実施形態8．実施形態7の方法であって、式4の少なくとも1種のアルミニウム試薬が、 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ および $\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ からなる群から選択される1種以上の化合物を含む方法。

10

【0024】

実施形態9．実施形態8の方法であって、式4の少なくとも1種のアルミニウム試薬が $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ を含む方法。

【0025】

実施形態10．実施形態1～9のいずれか1つの方法であって、不活性溶剤が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルカン、ハロゲン化ベンゼンおよび $\text{C}_7 \sim \text{C}_{10}$ 芳香族炭化水素からなる群から選択される1種以上の溶剤を含む方法。

【0026】

実施形態11．実施形態10の方法であって、不活性溶剤が、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼンおよびn-クロロブタンからなる群から選択される1種以上の溶剤を含む方法。

20

【0027】

実施形態12．実施形態11の方法であって、不活性溶剤がトルエンを含む方法。

【0028】

実施形態12a．実施形態11の方法であって、不活性溶剤がn-クロロブタンを含む方法。

【0029】

実施形態12b．実施形態11の方法であって、不活性溶剤が、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタンおよびn-クロロブタンからなる群から選択される1種以上の溶剤を含む方法。

30

【0030】

実施形態12c．実施形態12bの方法であって、不活性溶剤が、1,2-ジクロロエタンおよびジクロロメタンからなる群から選択される1種以上の溶剤を含む方法。

【0031】

実施形態12d．実施形態12cの方法であって、不活性溶剤が1,2-ジクロロエタンを含む方法。

【0032】

実施形態12e．実施形態12cの方法であって、不活性溶剤がジクロロメタンを含む方法。

40

【0033】

実施形態13．実施形態1～12eのいずれか1つの方法であって、ステップ(A)において、温度が20～150の範囲内である方法。

【0034】

実施形態14．実施形態13の方法であって、ステップ(A)において、温度が50～100の範囲内である方法。

【0035】

実施形態15．実施形態14の方法であって、ステップ(A)において、温度が60～80の範囲内である方法。

50

【 0 0 3 6 】

実施形態 1 6 . 実施形態 1 ~ 1 5 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (A) において、温度が 5 0 ~ 1 0 0 の範囲内であり、不活性溶剤がジクロロメタンを含み、不活性溶剤に係る圧力が 1 0 0 ~ 7 0 0 k P a の範囲内である方法。

【 0 0 3 7 】

実施形態 1 6 a . 実施形態 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (A) において、式 2 の化合物および式 3 の化合物が不活性溶剤の存在下で組み合わせられ、次いで、式 4 のアルミニウム試薬が添加される方法。

【 0 0 3 8 】

実施形態 1 7 . 実施形態 1 ~ 1 6 a のいずれか 1 つの方法であって、式 2 の化合物対式 3 の化合物のモル比が、 1 . 1 : 1 . 0 ~ 1 . 0 : 1 . 1 の範囲内である方法。

10

【 0 0 3 9 】

実施形態 1 8 . 方法実施形態 1 7 であって、式 2 の化合物対式 3 の化合物のモル比が、 1 . 0 : 1 . 0 である方法実施形態 1 7 。

【 0 0 4 0 】

実施形態 1 9 . 実施形態 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つの方法であって、式 2 の化合物対アルミニウム試薬のモル比が、 1 . 0 : 1 . 0 ~ 1 . 0 : 1 . 5 の範囲内である方法。

【 0 0 4 1 】

実施形態 2 0 . 実施形態 1 9 の方法であって、式 2 の化合物対アルミニウム試薬のモル比が、 1 . 0 : 1 . 1 である方法。

20

【 0 0 4 2 】

実施形態 2 1 . 実施形態 1 ~ 2 0 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (B) において、C₁ ~ C₄ アルカノールが、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソ - プロパノール、n - ブタノール、イソ - ブタノールおよび sec - ブタノールからなる群から選択される 1 種以上のアルカノールを含む方法。

【 0 0 4 3 】

実施形態 2 2 . 実施形態 2 1 の方法であって、ステップ (B) において、C₁ ~ C₄ アルカノールが、メタノール、エタノール、n - プロパノールまたはイソ - プロパノールからなる群から選択される 1 種以上のアルカノールを含む方法。

【 0 0 4 4 】

実施形態 2 3 . 実施形態 2 2 の方法であって、ステップ (B) において、C₁ ~ C₄ アルカノールがイソ - プロパノールを含む方法。

30

【 0 0 4 5 】

実施形態 2 4 . 実施形態 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (B) において、C₁ ~ C₄ アルカノール対式 2 の化合物のモル比が、 2 . 5 : 1 . 0 ~ 1 . 8 : 1 . 0 の範囲内である方法。

【 0 0 4 6 】

実施形態 2 5 . 実施形態 2 4 の方法であって、ステップ (B) において、C₁ ~ C₄ アルカノール対式 2 の化合物のモル比が、 2 . 0 : 1 . 0 である方法。

【 0 0 4 7 】

実施形態 2 6 . 実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (B) において、温度が 2 0 ~ 8 0 の範囲内である方法。

40

【 0 0 4 8 】

実施形態 2 7 . 実施形態 2 6 の方法であって、ステップ (B) において、温度が 5 0 ~ 8 0 の範囲内である方法。

【 0 0 4 9 】

実施形態 2 8 . 実施形態 1 ~ 2 7 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (C) において、プロトン酸が、酢酸、塩酸、クエン酸、ギ酸および硫酸からなる群から選択される 1 種以上のプロトン酸を含む方法。

【 0 0 5 0 】

50

実施形態 29 . 実施形態 28 の方法であって、ステップ (C) において、プロトン酸が酢酸を含む方法。

【0051】

実施形態 30 . 実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (C) において、温度が 20 ~ 30 の範囲内である方法。

【0052】

実施形態 31 . 実施形態 1 ~ 30 のいずれか 1 つの方法であって、ステップ (C) において、プロトン酸対式 2 の化合物のモル比が、3 . 0 : 1 . 0 ~ 2 . 0 : 1 . 0 の範囲内である方法。

【0053】

実施形態 32 . 実施形態 31 の方法であって、ステップ (C) において、プロトン酸対式 2 の化合物のモル比が 2 . 5 : 1 . 0 である方法。

【0054】

上記の実施形態 P および実施形態 1 ~ 32、ならびに、本明細書に記載のいずれかの他の実施形態を含む本発明の実施形態はいずれかの方法で組み合わせることが可能であり、実施形態における可変要素に係る記載は、上記の式 1 の化合物の調製方法に関連するのみならず、この方法による式 1 の化合物の調製に有用な出発化合物および中間体化合物にも関連する。本発明の実施形態において、式 4 に対する言及は、式 4 p をも指しているとみなされる。

【0055】

以下のスキーム 1 において、式 2 および式 4 の化合物における R^1 および R^2 の定義は、別段の定めがある場合を除き、発明の概要および実施形態の記載において上記に定義されているとおりである。

【0056】

本発明の方法において、式 2 の化合物と式 3 の化合物とは、式 4 のアルミニウム試薬の存在下で反応され、アルコールおよび水性酸による処理で式 1 の化合物が形成される。本発明の方法のステップ (A) は、式 4 の少なくとも 1 種のアルミニウム試薬の存在下における式 2 の化合物と式 3 の化合物とのカップリングを含み、第 1 の反応生成物を形成するものである。ステップ (B) において、第 1 の反応生成物、すなわち P^A は、 $C_1 \sim C_4$ アルカノールで処理されて第 2 の反応生成物が形成される。ステップ (C) において、第 2 の反応生成物、すなわち P^B は、水中のプロトン酸で処理されてスキーム 1 に示されている式 1 の化合物が得られる。

【0057】

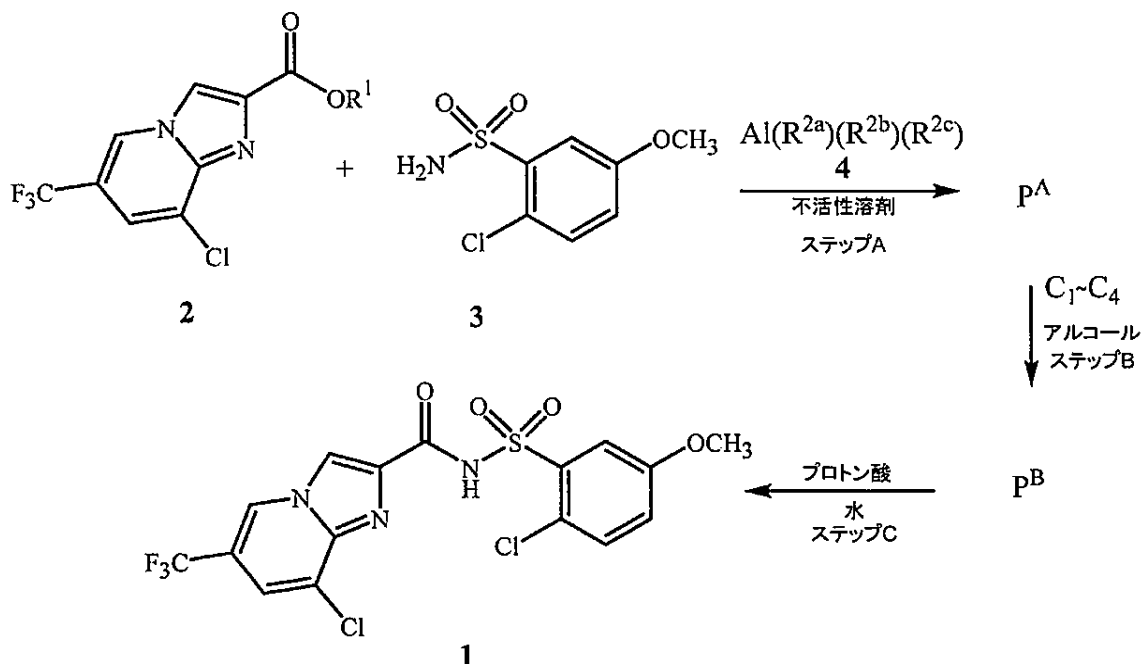
10

20

30

【化 10】

スキーム1



【0058】

第1の反応生成物 P^{A} および第2の反応生成物 P^{B} は通常単離しないが、アルミニウム錯体であると考えられている。 P^{A} を含有する反応混合物がステップ(B)において直接用いられ、 P^{B} を含有する反応混合物がステップ(C)において直接用いられる。

【0059】

ステップ(A)における式2の化合物と式3の化合物とのカップリングにおいて使用可能である化合物4のアルミニウム試薬の例としては、これらに限定されないが、 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ 、 $\text{Al}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ および $\text{HAl}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ が挙げられる。ステップ(A)のカップリングに特に有用なアルミニウム試薬は、 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、すなわち、塩化ジエチルアルミニウムである。

【0060】

アルミニウム試薬は、スキーム1のプロセスにおいて空気および水の両方の存在に対して感受性である。塩化ジエチルアルミニウムなど多くが発火性であり、空気および水の存在下では自然発火する。従って、このプロセスは、実質的に酸素および水を含まない溶剤中で実施されることが好ましい。酸素を含有しない溶剤を標準的な技術を用いて入手することが可能であり、これらとしては、例えば、窒素もしくはアルゴンなどの不活性雰囲気における溶剤の還流もしくは蒸留、または、窒素もしくはアルゴンなどの不活性ガスによる溶剤のスパージングが挙げられる。分子ふるい、炭酸カリウムおよび硫酸マグネシウムなどの標準的な乾燥剤が用いられ得る。

【0061】

ステップ(A)における式2の化合物と式3の化合物とのカップリングは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルカン、ハロゲン化ベンゼンおよび $\text{C}_7\sim\text{C}_{10}$ 芳香族炭化水素などの不活性溶剤中において達成可能である。これらの種類の溶剤の例としては、これらに限定されないが、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼンおよび n -クロロブタンが挙げられる。このカップリングに特に有用な溶剤は、トルエン、 n -クロロブタン、1,2-ジクロロエタンおよびジクロロメタンである。ハロアルカン溶剤(例えば n -クロロブタン、1,2-ジクロロエタンおよびジクロロメタン)が、式1

10

20

30

40

50

の化合物をこれらからの非溶媒和形態（多形体形態 A）で単離可能であるために、特に有用である。

【0062】

ステップ（A）における式 2 の化合物と式 3 の化合物とのカップリングは、幅広い範囲の温度、すなわち、20～150 の範囲内の温度下で行われることが可能である。50～100 の範囲内の温度が特に有用である。60～80 の範囲内の温度が特に有用である。

【0063】

大気圧下では、ジクロロメタン（沸点 40）中における反応は、完了までに約 24 時間を必要とする。ジクロロメタン中における反応時間を短縮するために、この反応は、100～700 kPa（約 15～100 psi）の中程度の圧力下において、沸点を超える反応温度（50～100）で行うことが可能である。より高い温度では反応時間はかなり短くなる（1～3 時間）。プロセス化学の技術分野において公知である標準的な工学技術および器具を用いて、反応容器における温度および圧力をこの範囲内に維持することが可能である。

【0064】

ステップ（A）において、式 2 の化合物対式 3 の化合物のモル比は、1.1：1.0～1.0：1.1 の範囲内である。式 2 の化合物対式 3 の化合物の特に有用なモル比は、1.0：1.0 である。

【0065】

ステップ（A）において、式 2 の化合物対式 4 のアルミニウム試薬のモル比は、1.0：1.0～1.0：1.5 の範囲内である。式 2 の化合物対式 3 の化合物の特に有用なモル比は、1.0：1.1 である。

【0066】

スキーム 1 のステップ（A）は、標準的な工学的慣行を利用して実施可能である。試薬は無酸素環境で反応容器に仕込まれることが好ましい。無酸素環境を達成するための標準的な技術を利用可能であり、これは、例えば、反応容器の排気および不活性ガスによる大気圧への再加圧を含む。反応容器中の酸素量をさらに低減させるために、この方法を 2 回以上繰り返すことが可能である。

【0067】

本発明のステップ（A）における式 2、式 3 および式 4 の試薬は、多様な順番で組み合わせることが可能である。特に有用な方法は、式 2 の化合物と式 3 の化合物とを不活性溶剤の存在下に組み合わせ、続いて、式 4 のアルミニウム試薬を添加することである。アルミニウム試薬の添加速度は、温度を 60～80 の範囲内に維持するために十分にゆっくりであるべきである。アルミニウム試薬 4 を添加した後、反応混合物は、典型的には、有効な攪拌を必要とする粘性のスラリーである。

【0068】

ステップ（B）において、第 1 の反応生成物、すなわち P^A は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソ-プロパノール、n-ブタノール、イソ-ブタノールまたは sec-ブタノールなどの C₁～C₄ アルカノールで処理される。特に有用な溶剤は、メタノール、エタノール、n-プロパノールまたはイソ-プロパノールである。特に有用なアルカノールはイソ-プロパノールである。

【0069】

ステップ（B）において、C₁～C₄ アルカノール対式 2 の化合物のモル比は、2.5：1.0～1.8：1.0 の範囲内である。C₁～C₄ アルカノール対式 2 の化合物の特に有用なモル比は、2.0：1.0 である。

【0070】

ステップ（B）における、C₁～C₄ アルカノールによる第 1 の反応生成物 P^A の処理は、幅広い範囲の温度、すなわち 20～80 の範囲内の温度で実施可能である。50～80 の範囲内の温度が特に有用である。

10

20

30

40

50

【0071】

ステップ(C)において、第2の反応生成物、すなわち P^B は、水の存在下にプロトン酸で処理される。プロトン酸の例としては、これらに限定されないが、酢酸、塩酸、クエン酸、ギ酸および硫酸が挙げられる。特に有用な酸は酢酸である。

【0072】

ステップ(C)において、プロトン酸対式2の化合物のモル比は、 $3.0 : 1.0 \sim 2.0 : 1.0$ の範囲内である。プロトン酸対式2の化合物の特に有用なモル比は $2.5 : 1.0$ である。

【0073】

ステップ(C)におけるプロトン酸による第2の反応生成物 P^B の処理は、 $20 \sim 30$ の温度範囲で実施可能である。

10

【0074】

反応の進行は、アリコートのHPLCおよび 1H NMR分析などの従来の方法により監視することが可能である。

【0075】

本発明のステップ(A)において用いられる式2および式3の化合物は、PCT特許公開国際公開第2010/129500号パンフレットに記載されているとおり調製される。式4のアルミニウム試薬の多くが市販されている。

【0076】

式1の化合物は、任意選択により、ろ過、抽出、蒸発および結晶化を含む当技術分野において公知である標準的な技術により単離可能である。式1の化合物は周囲温度で固体であるため、ろ過し、その後、任意選択により、水および/または有機溶剤(キシレン、トルエン、*n*-クロロブタン)で洗浄することによる単離が最も容易である。追加の生成物を、ろ液を減圧下で濃縮し、得られる残渣を有機溶剤中でスラリー化し、ろ過し、任意選択により水および/または有機溶剤(キシレン、トルエン、*n*-クロロブタン)で洗浄することにより単離することが可能である。この固体生成物は、適切な有機溶剤からの再結晶によりさらに精製することが可能である。

20

【0077】

固体状態の化合物1は、2種以上の固体形態で調製可能である。これらの固体形態は、分子の位置に長距離秩序が存在しないアモルファス固体形態(例えば、フォームおよびガラス)を含む。これらの固体形態はまた、構成分子が三次元空間のすべての方向に延在する秩序のある反復パターンで配置されている結晶形態を含む。「多形体」という用語は、固体状態において2種以上の結晶構造(例えば格子タイプ)で存在することが可能である化学化合物の特定の結晶形態を指す。本発明における化合物1の結晶形態は、単一の多形体(すなわち、単一の結晶形態)に関する。多形体は、結晶形状、密度、硬度、色、化学的安定性、融点、吸湿性、懸垂性、溶解度、溶解速度および生物学的利用可能性などの化学的、物理的および生物学的特性が異なっていることが可能である。当業者は、化合物1の多形体は、他の多形体、または、化合物1の多形体の混合物と比して、有益な効果(例えば、有用な配合物の調製に対する好適性、安定性、向上した生物学的性能)を示すことが可能であることを認識するであろう。化学安定性、ろ過性、溶解度、吸湿性、融点、固体密度および流動性に関する差異は、製造方法および配合物、ならびに、線虫防除効力の発生に顕著な影響を有する可能性がある。

30

40

【0078】

多形体形態TSとされる化合物1の1つの結晶性多形体形態は、 $1 : 1$ (モル比)トルエン溶媒和物である。多形体形態TSは、X線粉末回折により特徴付けることが可能である。

【0079】

化合物1の多形体形態TSのX線粉末回折パターンが図1に示されている。対応する2値が特性決定実施例1の表1に作表されている。化合物1の多形体形態TSは、少なくとも2反射位置(度)を有する室温粉末Cu(K α 1)X線粉末回折パターンにより同

50

定可能である。

【 0 0 8 0 】

【表 1】

2θ	2θ
28.913	22.429
26.942	20.325
25.672	19.053
24.451	18.603
23.316	12.871

10

【 0 0 8 1 】

多形体形態 T S は、調製例 1 に記載のとおり、トルエン溶剤の存在下におけるその出発材料からの化合物 1 の調製の最中に直接調製可能である。

【 0 0 8 2 】

化合物 1 の第 2 の結晶性多形体形態は、多形体形態 A とされる。この固体形態は非溶媒和物とされる。多形体形態 A は、その X 線粉末回折パターンにより特徴付けることが可能である。

20

【 0 0 8 3 】

化合物 1 の多形体形態 A の X 線粉末回折パターンは図 1 に示されている。対応する 2 値が特性決定実施例 2 の表 2 に作表されている。化合物 1 の多形体形態 A は、少なくとも 2 反射位置 (度) を有する室温粉末 Cu (K α 1) X 線回折パターンにより同定可能である。

【 0 0 8 4 】

【表 2】

2θ	2θ
30.367	25.973
29.131	25.604
27.995	24.285
27.611	23.582
26.49	19.789

30

【 0 0 8 5 】

多形体形態 A は、調製例 2 に記載のとおり、多形体形態 T S から調製可能である。

【 0 0 8 6 】

多形体形態 A はまた、調製例 3 に記載のとおり、n - クロロブタン溶剤の存在下におけるその出発材料からの化合物 1 の調製の最中に直接調製可能である。

40

【 0 0 8 7 】

多形体形態 X S とされる化合物 1 の第 3 の結晶性多形体形態は、キシレン溶媒和物である。多形体形態 X S は、その X 線粉末回折パターンにより特徴付けることが可能である。

【 0 0 8 8 】

化合物 1 の多形体形態 X S の X 線粉末回折パターンは図 1 に示されている。対応する 2 値が特性決定実施例 3 の表 3 に作表されている。化合物 1 の多形体形態 X S は、少なくとも 2 反射位置 (度) を有する室温粉末 Cu (K α 1) X 線回折パターンにより同定可能である。

50

【 0 0 8 9 】

【 表 3 】

2θ	2θ
30.767	24.836
28.964	24.100
28.045	23.499
26.324	22.397
25.621	19.906

10

【 0 0 9 0 】

多形体形態 X S は、調製例 4 に記載のとおり、キシレン溶剤の存在下におけるその出発材料からの化合物 1 の調製の最中に、直接調製可能である。

【 0 0 9 1 】

さらなる詳細を伴わずに、前述の説明を用いる当業者は、本発明を最大限利用することが可能であると考えられている。従って、以下の実施例は、単なる例示であり、本開示を如何様にも限定するものではないと解釈されるべきである。この実施例において用いられる略語は以下のとおりである： r p m は 1 分間当たりの回転数であり、p X R D は X 線粉末回折であり、重量 % は H P L C による計測における重量パーセント（較正標準を使用）であり、a % は、230 nm の波長における H P L C による計測による面積基準の割合である。

20

【 0 0 9 2 】

調製例において用いられる分析方法は、以下または特性決定実施例において説明されている。

【 0 0 9 3 】

X 線粉末回折 (p - X R D)

X 線粉末回折を用いて化合物 1 の種々のサンプルの結晶相を同定した。P h i l i p s X ' P E R T 自動粉末回折計、M o d e l 3040 を用いてデータを得た。銅陽極 X 線源から得られる放射線は、Cu - K (1)、Cu - K (2) および Cu - K () を含む。回折計は、Cu - K () 放射線を除去して Cu - K (1) および Cu - K (2) を生データに残すニッケルフィルタを備えていた。Cu - K (2) に由来するピークを J a d e S o f t w a r e (M D I / J a d e S o f t w a r e バージョン 9 . 1) における F i n d P e a k s 手順の最中に除去して、列挙した極大値を Cu - K (1) から残す。I n t e r n a t i o n a l T a b l e s f o r X - r a y C r y s t a l l o g r a p h y に列挙されている Cu - K (1) または Cu (K 1) 放射線に係る波長は 0 . 154056 nm である。

30

【 0 0 9 4 】

高速液体クロマトグラフィー (H P L C)

H P L C 分析を、D A D / U V 検出器および逆相カラム (A g i l e n t E c l i p s e X D B - C 8 (4 . 6 x 150) mm , 5 μ m , P a r t . N o . 993967 - 906) を備える H e w l e t t P a c k a r d 1100 シリーズ H P L C システムを用いて行った。流量は、1 . 0 mL / 分であり、実施時間は 25 分間であり、注入体積は 3 . 0 μ L であり、カラム温度は 40 °C であった。移動相 A は 0 . 075 % オルトリン酸 (a q) であり、移動相 B はアセトニトリル (H P L C グレード) であった。重量 % 測定に関して、テストサンプルの濃度は基準サンプルに対して較正し、a % 純度をサンプルクロマトグラムから報告した。ブランクサンプルに現れるピークは積分せず、他のピークすべてを積分し、a % 純度をサンプルクロマトグラムから報告した。重量 % 測定に関して、テストサンプルの濃度は基準サンプルに対して較正した。

40

【 0 0 9 5 】

50

プロトン - 核磁気共鳴 (^1H NMR)

プロトン - NMR分析は、Bruker Advance 300/400機器で行った。操作周波数は400MHzであり、スペクトル周波数範囲0~16ppm、2秒の遅延時間、12 μs のパルス幅、最低走査数は8であった。サンプルは、約0.01gのサンプルまたは参照基準を計量し、0.6mLのDMSO- d_6 を加えて含有物を溶解し、NMRチューブに移すことにより調製した。重水素化DMSO (DMSO- d_6)は、Cambridge Isotope Laboratoryから入手した。 ^1H NMRスペクトルは、テトラメチルシランの低磁場側にppmで報告し、「s」は一重項を意味し、「d」は二重項を意味し、「dd」は二重項の二重項を意味する。

【0096】

10

調製例 1

8 - クロロ - N - [(2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) スルホニル] - 6 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドのトルエン溶媒和物形態の調製 (形態 TS)

8 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 , a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (調製に関してはPCT特許公開国際公開第2010/129500号パンフレットを参照のこと) (10g、HPLC重量% = 98.9%基準で33.7mmol) および2 - クロロ - 5 - メトキシベンゼンスルホンアミド (調製に関してはPCT特許公開国際公開第2010/129500号パンフレットを参照のこと) (8g、35.9mmol、1.05当量) のトルエン (70mL) 中の23、窒素下で撹拌したスラリーを、60分間かけて55に加熱した。窒素下のこのスラリーに、トルエン中の1M塩化ジエチルアルミニウム (34mL、33.7mmol、1当量) をおよそ10分間かけて添加した。塩化ジエチルアルミニウムを添加したところ、約10の昇温および穏やかな発泡を伴った。塩化ジエチルアルミニウムの添加を完了した後、反応混合物の温度を、30分間かけて75に調節した。反応混合物を73~75で4時間有効な撹拌下に保持したところ、この間に高粘度のスラリーとなった。約4時間後、HPLC分析で、<1面積%の8 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 , a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルが残留していることが示された。イソ - プロパノール (5.2mL、68.3mmol、2当量) を添加し、その後、混合物を20~25に冷却した。次いで、水性10%酢酸 (47mL、85.4mmol、2.5当量) を20~35で1時間かけて添加した。反応を25でさらに1時間保持し、次いで、ろ過し、水 (80mL) およびトルエン (20mL) で順次に洗浄し、5時間吸引乾燥した。固体生成物を80の真空オープン中において90時間さらに乾燥させて、表題の化合物 (13.7g) を、純度 = 98.6a% (HPLC) ; アッセイ = 97.9重量% (HPLC) を有するオフホワイトの固体として得た。

20

30

【0097】

^1H - NMRは、トルエンを含有する化合物1 [(DMSO- d_6) 3.86 (s , 3H) , 7.30 (d , 1H) , 7.57 (dd , 1H) , 7.64 (d , 1H) , 7.96 (d , 1H) , 8.84 (s , 1H) , 9.34 (d , 1H)] と一致していた。トルエン対化合物1のモル比は1であり、1:1トルエン溶媒和物を示している。多形体形態TSをそのX線粉末回折パターンにより特徴付けた (特性決定実施例1を参照のこと) 。

40

【0098】

調製例 2

化合物1のトルエン溶媒和物形態の形態Aへの転換

オーバーヘッド撹拌機、油浴、ディーンスターク装置および温度プローブを備える500mL三首丸底フラスコに、25gの化合物1 (トルエン含有量 = 17.3重量%) および水 (75mL) を25で仕込んだ。得られた反応塊を95 (反応塊温度) に加熱し、約850rpmで撹拌しながら、5時間の間、95~96で維持した。ディーンスターク装置で回収した水を再利用してトルエンを反応混合物から除去しながら略一定の反応

50

体積を維持した。約3時間後、トルエンのさらなる蒸留は観察されなかった。スラリーサンプルを攪拌しながら反応塊から採取した。スラリーのトルエンおよび酢酸エチル含有量をそれぞれ、56 ppmおよび17 ppmでのGC分析により測定した。約10 mLのサンプルを反応混合物から採取し、25 に冷却し、ろ過し、プフナー漏斗上で15分間減圧乾燥した。ウェットケーキは、約429 ppmのトルエンおよび36 ppmの酢酸エチル含有量を示した。ウェットケーキを、55 (8~15 kPa絶対圧)の真空オープン中において約1時間かけて乾燥させて表題の化合物を得た。

【0099】

¹H-NMRは、非溶媒和形態の化合物1[(DMSO-d₆) 3.86(s, 3H), 7.30(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.64(d, 1H), 7.96(d, 1H), 8.84(s, 1H), 9.34(d, 1H)]と一致していた。多形体形態Aを、そのX線粉末回折パターンにより特徴付けた(特性決定実施例2を参照のこと)。

【0100】

反応塊からのサンプルの一部が形態Aへの転換を示していたため、全反応塊をろ過し、55の真空オープン(8~15 kPa絶対圧)中において1時間かけて乾燥させて、追加の表題の化合物を得た。

【0101】

調製例3

8-クロロ-N-[(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-スルホニル]-6-(トリフルオロメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミドの多形体形態Aの直接調製

8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2,a]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(3.0 g、10.3 mmol)および2-クロロ-5-メトキシベンゼンスルホンアミド(2.39 g、10.8 mmol、1.05当量)のn-クロロブタン(45 mL)中の攪拌したスラリーを、窒素下で50 に加熱した。このスラリーに、未希釈の塩化ジエチルアルミニウム(1.40 mL、11.3 mmol)を添加した。塩化ジエチルアルミニウムの添加を完了した後、反応混合物の温度を65~70 に調節し、この温度で4.5時間保持した。追加分量のn-クロロブタン(12 mL)を添加し、70での加熱をさらに1.5時間継続した。イソ-プロパノール(1.6 mL、20.5 mmol、2当量)を70で添加し、得られた混合物を5分間攪拌した。次いで、水性10%酢酸(15 mL、25.6 mmol、2.5当量)を、10分間かけて60~65で添加した。この反応を室温に冷却させ、次いで、一晚攪拌した。得られた固体をろ過し、水(12 mL)続いてn-クロロブタン(12 mL)で洗浄し、吸引乾燥した。固体生成物を50~60の真空オープン中においてさらに乾燥させて、表題の化合物(4.09 g、85.2%)を得た。X線粉末回折データは、特性決定実施例2の化合物1の形態Aと一致するものであった。

【0102】

調製例4

8-クロロ-N-[(2-クロロ-5-メトキシフェニル)スルホニル]-6-(トリフルオロメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミドのキシレン溶媒和物形態の調製(形態XS)

8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2,a]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(5.0 g、17.1 mmol)および2-クロロ-5-メトキシベンゼンスルホンアミド(3.98 g、17.9 mmol)のキシレン(60 mL)中における、23、窒素下で攪拌したスラリーを、60に加熱した。このスラリーに、未希釈の塩化ジエチルアルミニウム(2.4 mL、18.8 mmol)をおよそ5分間かけて添加した。塩化ジエチルアルミニウムを添加したところ、約15の昇温および穏やかな発泡を伴った。1.5時間加熱を継続した。次いで、反応混合物をキシレン(5 mL)で希釈し、次いで、60でさらに2時間加熱した。反応混合物を53に冷却した。イ

10

20

30

40

50

ソ - プロパノール (2 . 6 m L 、 3 4 . 1 7 m m o l) を添加し、その後、反応混合物を 2 0 ~ 2 5 に冷却した。次いで、塩酸 (2 N 、 2 2 m L 、 4 2 . 7 m m o l) を 3 0 分間かけて添加した。次いで、この反応をろ過し、水 (2 0 m L) およびキシレン (1 0 m L) で順次に洗浄して、固体を得た。固体生成物の一部 (1 . 5 g) を酢酸 (0 . 7 5 m L) および水 (1 5 m L) の混合物中でスラリー化し、有効な攪拌を行いながら 7 5 に加熱し、この温度で 4 時間保持した。反応混合物を熱時ろ過し、ろ過した固体を水 (6 m L) で洗浄し、固体を 4 5 の真空オープン中において一晩乾燥させて表題の化合物 (0 . 9 1 g) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 1 0 3 】

¹ H - NMR は、キシレンを含有する化合物 1 [(D M S O - d ₆) 3 . 8 6 (s , 3 H) , 7 . 3 0 (d , 1 H) , 7 . 5 7 (d d , 1 H) , 7 . 6 4 (d , 1 H) , 7 . 9 6 (d , 1 H) , 8 . 8 4 (s , 1 H) , 9 . 3 4 (d , 1 H)] と一致していた。多形体形態 X S を、その X 線粉末回折パターンにより特徴付けた (特性決定実施例 3 を参照のこと) 。

【 0 1 0 4 】

調製例 5

8 - クロロ - N - [(2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) - スルホニル] - 6 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドの多形体形態 A の直接調製

8 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 , a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (調製に関しては P C T 特許公開国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 5 0 0 号パンフレットを参照のこと) (8 g 、 2 7 . 3 m m o l) および 2 - クロロ - 5 - メトキシベンゼンスルホンアミド (調製に関しては P C T 特許公開国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 5 0 0 号パンフレットを参照のこと) (6 . 4 g 、 2 8 . 7 m m o l 、 1 . 0 5 当量) の 1 , 2 - ジクロロエタン (4 1 m L) 中における、22、窒素下で攪拌したスラリーに、塩化ジエチルアルミニウム (4 m L 、 3 1 . 9 m m o l 、 1 . 1 8 当量) をおよそ 5 分間かけて添加した。塩化ジエチルアルミニウムを添加したところ、約 2 3 の昇温および穏やかな発泡を伴った。塩化ジエチルアルミニウムの添加を完了した後、反応混合物の温度を 7 5 に調節した。反応混合物を 7 5 で約 1 . 5 時間有効な攪拌下に保持したところ、この間にオフホワイトのスラリーとなった。約 1 . 5 時間後、H P L C 分析で、< 1 面積 % の 8 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 , a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルが残留していることが示された。次いで、水性 1 0 % 酢酸 (4 1 m L 、 6 8 . 3 m m o l 、 2 . 5 当量) を添加したところ、いくつかの起泡が生じ、反応塊が粘性のスラリーに、次いで、清透な二相溶液に転換した。次いで、反応塊を 4 5 に冷却し、2つの相を分離した。次いで、有機相を、ジャケット付き反応器に、追加の 1 , 2 - ジクロロエタン (2 0 m L) (いくつかの析出した固形分の溶解に用いた) と一緒に移した。有機相を加熱して 1 , 2 - ジクロロエタンを大気圧下で蒸留した。約 3 0 m l の留出物を回収した後、酢酸 (1 7 m L) をジャケット付き反応器に加え、蒸留を継続した。反応器の温度が 1 0 2 に達したら、水 (6 4 m L) をこれに加え、蒸留を継続した。さらに 3 0 m L の留出物を回収した後、水 (約 4 0 m L) を反応器に加え、蒸留を終了させ、バッチを室温に戻した。次いで、バッチを 7 5 に温め、約 5 . 5 時間攪拌下に保持した。次いで、バッチを室温に冷却し、次いで、ろ過した。フィルタケーキを水 (2 0 m l) で洗浄した。固体生成物を 2 つの分量に分け、多い方の分量を 8 0 の真空オープン中において 1 6 時間乾燥させ、少ない方の分量を 1 6 時間空気乾燥させて、表題の化合物 (それぞれ、9 . 9 8 g および 1 . 4 8 g) を、8 9 . 6 % 合計収率および純度 = 9 6 . 7 a % (H P L C) で得た。空気乾燥および減圧乾燥させた生成物の両方が、多形体形態 A と一致した。多形体形態 A を、その X 線粉末回折パターンにより特徴付けた (特性決定実施例 2 を参照のこと) 。

【 0 1 0 5 】

調製例 6

10

20

30

40

50

8 - クロロ - N - [(2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) - スルホニル] - 6 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドの多形体形態 A の直接調製

8 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 , a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (調製に関しては P C T 特許公開国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 5 0 0 号パンフレットを参照のこと) (3 g 、 1 0 . 3 m m o l) および 2 - クロロ - 5 - メトキシベンゼンスルホンアミド (調製に関しては P C T 特許公開国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 5 0 0 号パンフレットを参照のこと) (2 . 4 g 、 1 0 . 8 m m o l 、 1 . 0 5 当量) のジクロロメタン (2 4 m L) 中における、17、窒素下で撹拌したスラリーに、ジエチル塩化アルミニウム (1 . 5 m L 、 1 2 . 0 m m o l 、 1 . 1 6 当量) をおよそ1分間かけて添加した。塩化ジエチルアルミニウムを添加したところ、約13の昇温およびガスの発生を伴った。塩化ジエチルアルミニウムの添加を完了した後、反応混合物の温度を40に調節したところ、バッチはオフホワイトのスラリーとなった。反応混合物を40で約24時間撹拌下に保持した。H P L C 分析 (2 4 時間後) で、3 . 6 面積 % の 8 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 , a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルが残留していることが示された。イソ - プロピルアルコール (1 . 6 m L) およびヘプタン (1 2 m L) をそれぞれ反応に添加したところ、より粘性のスラリーが形成された。次いで、水性10%酢酸 (1 5 m L 、 2 5 . 6 m m o l 、 2 . 5 当量) を添加したところ、強い発熱が生じた。反応塊を20 ~ 25に約1.5時間保持し、次いで、ろ過し、フィルタケーキを水 (1 2 m l) で洗浄した。固体生成物を2つの分量に分け、多い方の分量を80の真空オープン中において16時間乾燥させ、少ない方の分量を16時間かけて空気乾燥させて、表題の化合物 (それぞれ2.8 g および0.95 g) を、86.8%合計収率で得た。減圧乾燥した生成物は多形体形態 A と一致したが、空気乾燥した分量は一致しなかった。多形体形態 A を、その X 線粉末回折パターンにより特徴付けた (特性決定実施例 2 を参照のこと) 。

【 0 1 0 6 】

特性決定実施例 1

化合物 1 多形体形態 T S に係る粉末 X 線粉末回折パターン (B A 9 5 0 7)

X 線粉末回折を用いて、化合物 1 のトルエン溶媒和物多形体形態 (多形体形態 T S) を特性決定した。P h i l i p s X ' P E R T 自動粉末回折計、M o d e l 3 0 4 0 を用いてデータを得た。回折計は、自動可変散乱除去および発散スリット、X ' C e l e r a t o r R T M S 検出器、ならびに、N i フィルタを備えていた。放射線は C u - K () (4 5 k V 、 4 0 m A) であった。データは、室温で、0 . 0 2 度の均等なステップサイズ、幾何学的形状における320秒/ステップのカウント時間での連続走査を用いて、3 ~ 5 0 度の2で回収した。サンプルを、必要に応じてめのう乳鉢と乳棒とで軽く粉末化し、粉末材料の薄層としての低バックグラウンドケイ素試料ホルダ上に用意した。M D I / J a d e S o f t w a r e バージョン 9 . 1 を、相の同定のために、I n t e r n a t i o n a l C o m m i t t e e f o r D i f f r a c t i o n D a t a データベース P D F 4 + 2 0 0 8 と共に用いた。化合物 1 の形態 T S に係る C u - K (1) X 線回折極大値を M D I / J a d e 「 F i n d P e a k s 」 手順を用いて算出した。結果が表 1 に列挙されている。

【 0 1 0 7 】

【表 4】

表 1

化合物 1 の多形体 TS に係る 2θ X 線極大値(度)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6.889	14.508	18.603	24.451	32.222	36.906	42.015
8.608	14.908	19.053	25.672	32.671	37.452	43.869
9.997	15.728	20.325	26.942	33.561	38.323	45.173
11.433	16.481	21.643	27.945	33.994	39.057	46.092
12.871	16.998	22.429	28.913	34.528	40.711	47.514
13.606	17.433	23.316	30.951	36.114	41.548	48.148

10

【0108】

特性決定実施例 2

化合物 1 多形体形態 A に係る X 線粉末回折

X 線粉末回折を用いて化合物 1 の種々のサンプルの結晶相を同定した。Philip s X'PERT 自動粉末回折計、Model 3040 を用いてデータを得た。回折計は、自動可変散乱除去および発散スリット、X'Celerator RTMS 検出器、ならびに、Ni フィルタを備えていた。放射線は Cu-K () (45 kV、40 mA) であった。データは、室温で、0.02 度の均等なステップサイズ、幾何学的形状における 320 秒/ステップのカウント時間での連続走査を用いて、3~50 度の 2 で回収した。サンプルを、必要に応じてめノウ乳鉢と乳棒とで粉末化し、粉末材料の薄層としての低バックグラウンドアモルファスシリカ試料ホルダ上に用意した。MDI/Jade Software バージョン 9.1 を、相の同定のために、International Committee for Diffraction Data データベース PDF 4+2008 と共に用いる。化合物 1 の形態 A に係る Cu-K (1) X 線回折極大値を MDI/Jade 「Find Peaks」手順を用いて算出した。結果が表 2 に列挙されている。

20

【0109】

30

【表 5】

表 2

化合物 1 の多形体 A に係る 2θ X 線極大値(度)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
11.651	21.026	25.973	30.652	36.967	42.451	47.813
12.854	21.543	26.490	31.905	37.703	42.935	48.167
13.705	23.097	27.308	32.657	37.956	43.538	48.648
14.056	23.582	27.611	33.042	38.607	44.089	49.118
15.426	24.285	27.995	34.629	38.992	44.740	49.502
18.286	24.584	29.131	35.028	39.875	45.926	
18.836	24.954	29.764	35.614	40.443	46.644	
19.789	25.604	30.367	35.982	41.632	47.279	

40

【0110】

特性決定実施例 3

化合物 1 多形体形態 X S に係る X 線粉末回折

X 線粉末回折を用いて、化合物 1 のキシレン溶媒和物多形体形態 (多形体形態 X S) を特性決定した。Philip s X'PERT 自動粉末回折計、Model 3040 を

50

用いてデータを得た。回折計は、自動可変散乱除去および発散スリット、X' C e l e r a t o r R T M S 検出器、ならびに、Niフィルタを備えていた。放射線はCu - K () (4 5 k V 、 4 0 m A) であった。データは、室温で、0 . 0 2 度の均等なステップサイズ、 - 幾何学的形状における320秒/ステップのカウント時間での連続走査を用いて、3 ~ 5 0 度の2 で回収した。サンプルを、必要に応じてめのう乳鉢と乳棒とで軽く粉末化し、粉末材料の薄層としての低バックグラウンドケイ素試料ホルダ上に用意した。MDI / J a d e S o f t w a r e バージョン9 . 1 を、相の同定のために、I n t e r n a t i o n a l C o m m i t t e e f o r D i f f r a c t i o n D a t a データベースPDF 4 + 2 0 0 8 と共に用いた。化合物1の形態XSに係るCu - K (1) X 線回折極大値をMDI / J a d e 「F i n d P e a k s 」手順を用いて算出した。結果が表1に列挙されている。

【0111】

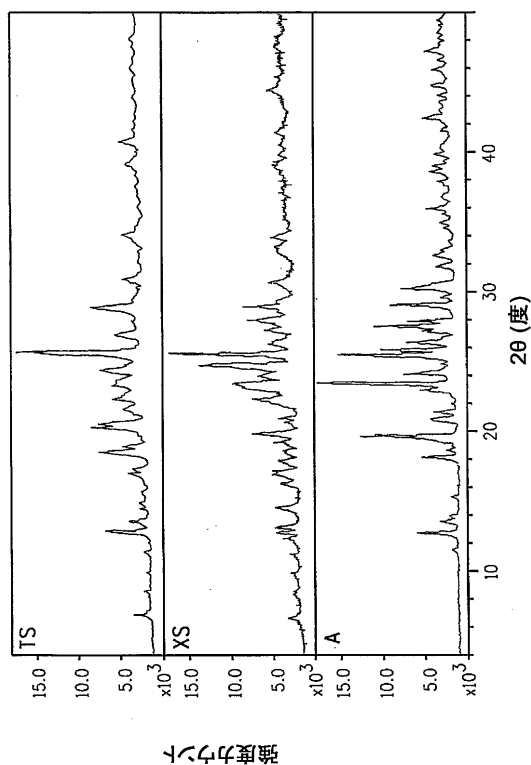
【表6】

表3

化合物1の多形体XSに係る2θ X 線極大値(度)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6.786	13.273	19.306	24.1	28.964	35.293	39.853
8.392	14.593	19.906	24.836	29.365	35.816	40.536
9.911	16.394	20.707	25.621	30.767	37.164	41.402
11.283	17.233	21.045	26.324	31.415	37.472	44.356
12.45	17.934	22.397	27.359	33.355	38.521	44.906
12.903	18.719	23.499	28.045	33.876	38.909	47.58

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 アーマド・エル - アワ
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 0 3 . ウィルミントン . ストーンリーロード 1 4 0 9

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 2 6 1 2 5 (J P , A)
特開昭 5 8 - 1 3 1 9 8 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 9 9 8 4 (W O , A 1)
DANIEL R. SIDLER, THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1 9 9 4 年 3 月 1 日, Vol.59 No. 6, p.1231-1233
第 4 版 実験化学講座 2 2 , 1 9 9 2 年, p.44

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
C A S R E A C T (S T N)