

明 細 書

発明の名称：ヘテロ環誘導体の製造方法

技術分野

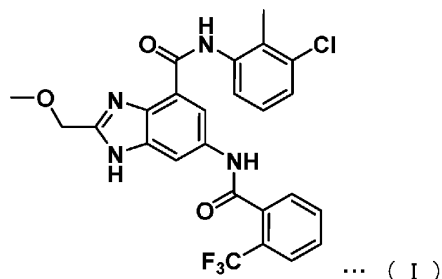
[0001] 本開示は、ヘテロ環誘導体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 炎症の局所では、プロスタグランジン（PG）類が多量に産生され、炎症の進展に関与している。PG類の中でも、特にプロスタグランジンE₂（PGE₂）は、急性炎症及び慢性炎症における炎症誘導物質として、発熱及び痛覚過敏等を誘発する。PGE₂は、PGE₂合成酵素（PGES）によって合成されることが知られており、PGESは、炎症メディエーターであるPGE₂の合成経路の最終段階を担っている。PGESには3つのサブタイプが存在することが明らかとなっているが、その中でも膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1（mPGES-1）は、シクロオキシゲナーゼ2（COX2）と同様に主に炎症時に誘導され、炎症病変のPGE₂産生に深く関与している。このような機構に注目した炎症性疾患の治療剤の有効成分として、mPGES-1阻害剤が挙げられる。mPGES-1阻害剤は、COX-2依存的なPGE₂産生のみを阻害するため、NSAIDsやCOX-2阻害剤と比べて種々の副作用を軽減することができると考えられている。

[0003] mPGES-1阻害剤として、特許文献1には、以下の式（I）で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド（以下では、「化合物A」とも記載する。）が記載されている。

[化1]



先行技術文献

特許文献

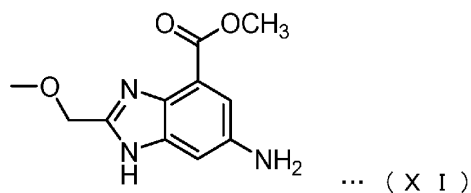
[0004] 特許文献1：国際公開第2013/024898号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献1に係る化合物Aの製造方法では、以下の式(XI)で表される合成中間体（以下では、「化合物C」とも記載する。）を経由するところ、化合物Cは、変異原性（遺伝毒性）を予測可能な複数のIn Silico試験ソフトウェアを用いた評価によって、変異原性（遺伝毒性）を有する可能性が高いことが明らかとなった。

[化2]



[0006] そうすると、特許文献1に記載の方法によって化合物Aを製造しようすると、その過程で化合物Cを粉体として単離するため、作業者防護や環境対策（封じ込め）を行うことが必要となってしまうという課題があった。これに対し、化合物Cの粉体を単離しない合成ルートによって化合物Aを製造することができれば、粉体として単離された化合物Cの飛散等による変異原性のリスクを回避することができるとともに、作業者防護や環境対策（封じ込

め)のための時間的及び費用的なコストを低減することができると考えられる。

[0007] 本開示は、ヘテロ環誘導体の製造方法を提供することを目的とする。また、本開示は、化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩の製造方法を提供することを目的とする。

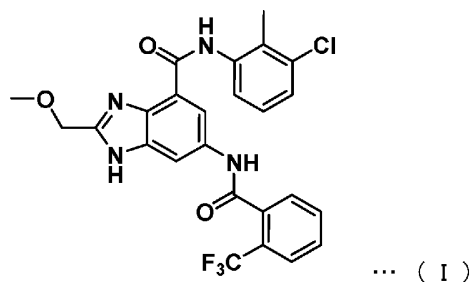
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、化合物Cの粉体を単離せずに化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩を製造する方法を見出した。さらに、本発明者らは、その製造方法によると、その製造過程で発生してしまうppmオーダーでの管理が求められる不純物を除去可能であることを見出し、本開示を完成させた。

[0009] 本開示は、例えば、以下に関する。

[1] 下記式(1)：

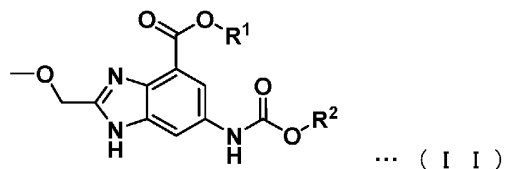
[化3]



で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であって、前記式(1)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物を前記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程を含む、製造方法。

[2] 下記式(11)：

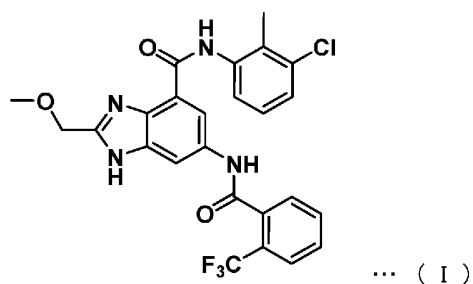
[化4]



(式中、 R^1 はカルボキシル基の保護基又はHを表し、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物を、下記式(Ⅰ)：

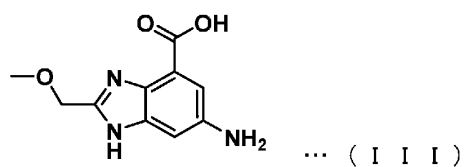
[化5]



で表される化合物のN，N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程をさらに含む、[1]に記載の製造方法。

[3] 前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を式(Ⅰ)で表される化合物に変換する工程が、前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式(ⅠⅠⅠ)：

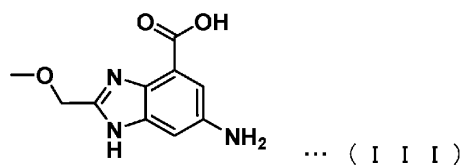
[化6]



で表される化合物を得ることを含む、[2]に記載の製造方法。

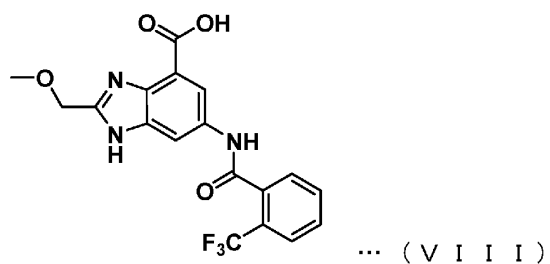
[4] 前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を式(Ⅰ)で表される化合物に変換する工程が、下記式(ⅠⅠⅠ)：

[化7]



で表される化合物を、下記式(VⅠⅠⅠ)：

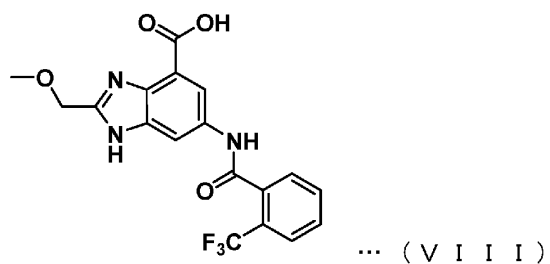
[化8]



で表される化合物に変換することを含む、[2]又は[3]に記載の製造方法。

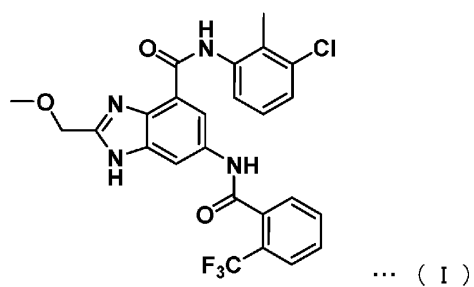
[5] 前記式(Ⅰ)で表される化合物を式(Ⅰ)で表される化合物に変換する工程が、下記式(VIII)：

[化9]



で表される化合物を、下記式(Ⅰ)：

[化10]



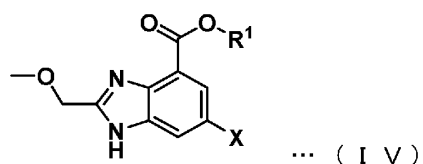
で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物に変換することを含む、[2]～[4]のいずれか一つに記載の製造方法。

[6] 前記式(Ⅰ)におけるR¹及びR²がそれぞれ独立してC₁～C₆アルキルを表す、[2]～[5]のいずれか一つに記載の製造方法。

[7] 前記式 (I I) における R^1 及び R^2 がメチルである、[2] ~ [6] のいずれか一つに記載の製造方法。

[8] 下記式 (I V) :

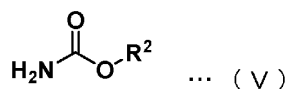
[化11]



(式中、 R^1 は前記式 (I I) における R^1 と同一であり、XはCl、Br、I 又はOTfを表す。)

で表される化合物又はその保護体と、下記式 (V) :

[化12]



(式中、 R^2 は前記式 (I I) における R^2 と同一である。)

で表される化合物とを接触させて前記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることを含む前記式 (I I) で表される化合物を得る工程をさらに含む、[1] ~ [7] のいずれか一つに記載の製造方法。

[9] 前記式 (I V) 中のXがCl、Br又はIである、[8] に記載の製造方法。

[10] 前記式 (I V) 中のXがBrである、[8] 又は[9] に記載の製造方法。

[11] 前記式 (I I) で表される化合物を得る工程における、前記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、前記式 (V) で表される化合物とを接触させることが、パラジウム触媒の存在下で行われる、[8] ~ [10] のいずれか一つに記載の製造方法。

[12] 前記パラジウム触媒が、0価のパラジウムを含むパラジウム触媒である、[11] に記載の製造方法。

[13] 前記パラジウム触媒が、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラ

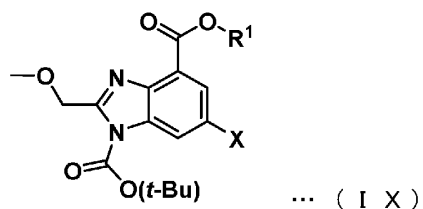
ジウム (0) である、[11] 又は [12] に記載の製造方法。

[14] 前記式 (I I) で表される化合物を得る工程における、前記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、前記式 (V) で表される化合物とを接触させることが、配位子の存在下で行われる、[11] ~ [13] のいずれか一つに記載の製造方法。

[15] 前記配位子が、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルである、[14] に記載の製造方法。

[16] 前記式 (I V) で表される化合物又はその保護体が、下記式 (I X) :

[化13]



(式中、R¹は前記式 (I I) における R¹と同一であり、Xは前記式 (I V) における Xと同一である。)

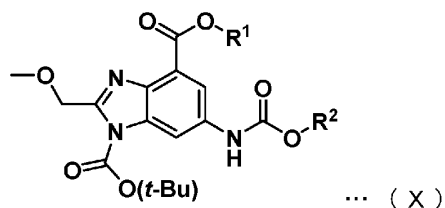
で表される化合物である、[8] ~ [15] のいずれか一つに記載の製造方法。

[17] 前記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と前記式 (V) で表される化合物とを接触させることを含む前記式 (I I) で表される化合物を得る工程が、

前記式 (I V) で表される化合物を前記式 (I X) で表される化合物に変換すること、

前記式 (I X) で表される化合物と前記式 (V) で表される化合物とを接触させて下記式 (X) :

[化14]



(式中、 R^1 は前記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、 R^2 は前記式(V)における R^2 と同一である。)

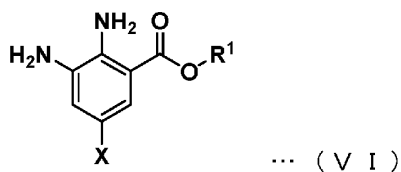
で表される化合物を得ること、及び

前記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ること、

をこの順で含む、[8]～[16]のいずれか一つに記載の製造方法。

[18] 下記式(VⅠ)：

[化15]



(式中、 R^1 は前記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、Xは前記式(ⅠⅤ)におけるXと同一である。)

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、前記式(ⅠⅤ)で表される化合物を得る工程をさらに含む、[1]～[17]のいずれか一つに記載の製造方法。

[19] 前記式(Ⅰ)で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物を、再結晶によって精製する工程をさらに含む、[1]～[18]のいずれか一つに記載の製造方法。

[20] 前記式(Ⅰ)で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物の再結晶が、N，N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒を用いて行われる、[19]に記載の製造方法。

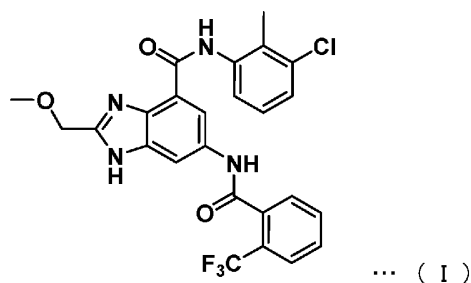
〔２１〕前記式（１）で表される化合物のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド和物の再結晶が、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの含有量が７５体積％以上の混合溶媒を用いて行われる、〔１９〕又は〔２０〕に記載の製造方法。

〔２２〕前記式（１）で表される化合物のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド和物を前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩に変換する工程の後に、前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製する工程、及び活性炭に接触させた後の前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を再結晶によって精製する工程を含む、〔１〕～〔２１〕に記載の製造方法。

〔２３〕前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩に接触させる活性炭の質量が、前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の質量の０．０４倍以上である、〔２２〕に記載の製造方法。

〔２４〕下記式（１）：

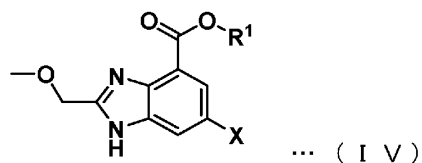
〔化１６〕



で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の製造方法であって、

下記式（ⅠⅤ）：

〔化１７〕

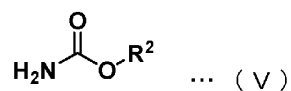


（式中、 R^1 はカルボキシル基の保護基又はHを表し、XはCl、Br、I又

は $0 \leq f$ を表す。))

で表される化合物又はその保護体と、下記式 (V) :

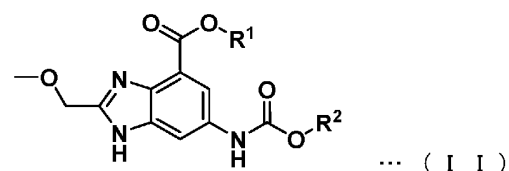
[化18]



(式中、R²は－O－C(＝O)－と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物とを接触させて、下記式 (11) :

[化19]



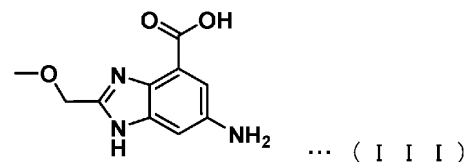
(式中、 R^1 は上記式(ⅠⅤ)における R^1 と同一であり、 R^2 は上記式(Ⅴ)における R^2 と同一である。)

で表される化合物又はその保護体を得ることを含む前記式 (I) で表される化合物を得る工程；

前記式(11)で表される化合物を、前記式(1)で表される化合物のN-
、N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程であって、

前記式(11)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式(111)：

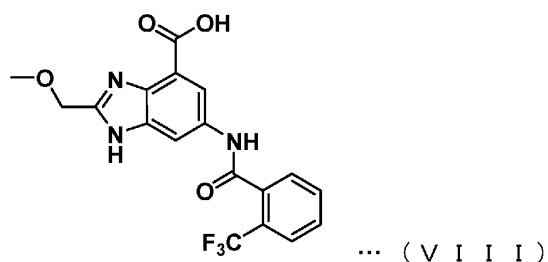
[化20]



で表される化合物を得ること、

前記式 (I I I) で表される化合物を、下記式 (V I I I) :

[化21]



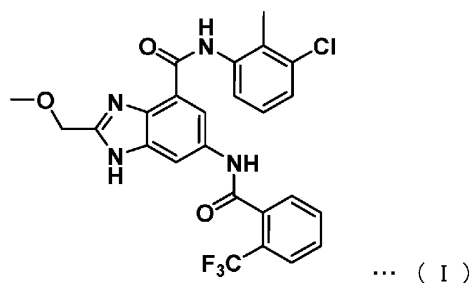
で表される化合物に変換すること、及び

前記式 (VI) で表される化合物を、前記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物に変換すること、を含む工程；並びに

前記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物を前記式 (I) で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩に変換する工程をこの順で含む、製造方法。

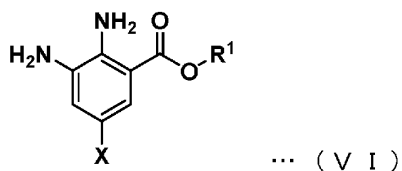
[25] 下記式 (I)：

[化22]



で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩の製造方法であって、下記式 (VI)：

[化23]

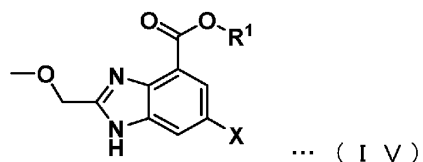


(式中、R¹はカルボキシル基の保護基又はHを表し、XはCl、Br、I又

はOTfを表す。)

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、下記式(IV)：

[化24]

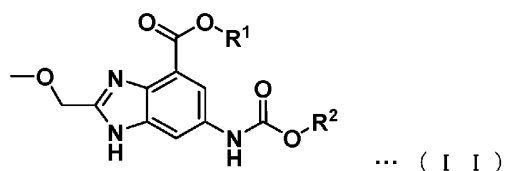


(式中、R¹及びXは前記式(VI)におけるR¹及びXとそれぞれ同一である。)

で表される化合物を得る工程；

前記式(IV)で表される化合物を、下記式(V)：

[化25]

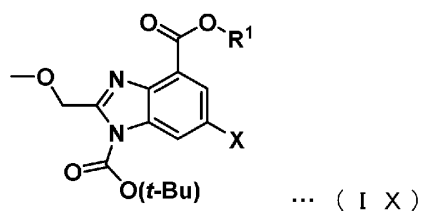


(式中、R¹は前記式(VI)におけるR¹と同一であり、R²は-O-C(=O)-と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物に変換する工程であって、

前記式(IV)で表される化合物を下記式(VI)：

[化26]

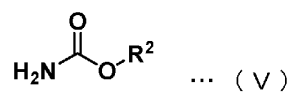


(式中、R¹及びXは前記式(VI)におけるR¹及びXとそれぞれ同一である。)

で表される化合物に変換すること、

前記式(VI)で表される化合物と下記式(VII)：

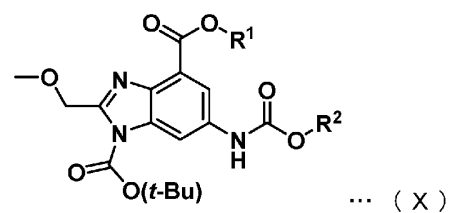
[化27]



(式中、 R^2 は前記式(ⅠⅠ)における R^2 と同一である。)

で表される化合物とを接触させて下記式(X)：

[化28]



(式中、 R^1 は前記式(VⅠ)における R^1 と同一であり、 R^2 は前記式(ⅠⅠ)における R^2 と同一である。)

で表される化合物を得ること、及び

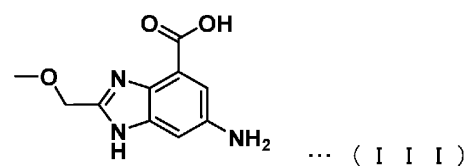
前記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ること

をこの順で含む工程；

前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を、前記式(Ⅰ)で表される化合物のN、N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程であって、

前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式(ⅠⅠⅠ)：

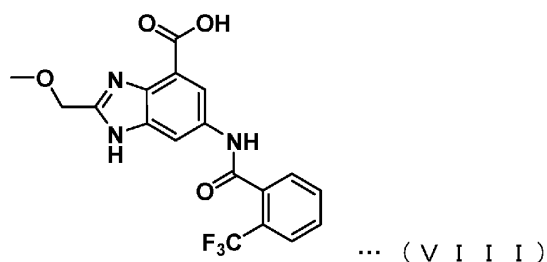
[化29]



で表される化合物を得ること、

前記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を、下記式(VⅠⅠⅠ)：

[化30]



で表される化合物に変換すること、及び

前記式 (VII) : で表される化合物を、前記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物に変換すること、を含む工程；

前記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物を、再結晶によって精製する工程；

前記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物を前記式 (I) で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩に変換する工程；

前記式 (I) で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製する工程；並びに

活性炭に接触させた後の前記式 (I) で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩を再結晶によって精製する工程
をこの順で含む、製造方法。

[26] 前記 R¹ 及び前記 R² が C₁~C₆ アルキルであり、好ましくはメチルであり、前記 X が Cl、Br 又は I であり、好ましくは Br である、[24] 又は [25] に記載の製造方法。

[27] 前記 R¹ 及び前記 R² が C₁~C₆ アルキルであり、好ましくはメチルであり、

前記 X が Cl、Br 又は I であり、好ましくは Br であり、

前記式 (IV) で表される化合物又はその保護体と、前記式 (V) で表される化合物とを接触させることが、パラジウム触媒の存在下で行われ、

前記式（Ⅰ）で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物の再結晶が、N，N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒を用いて行われ、好ましくはN，N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N，N－ジメチルアセトアミドの含有量が75体積%以上の混合溶媒を用いて行われ、

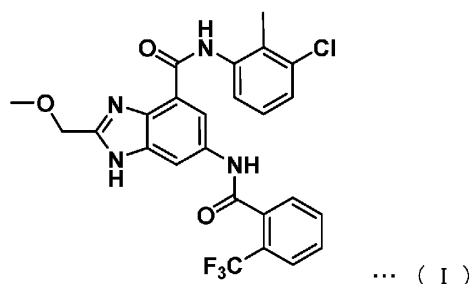
前記式（Ⅰ）で表される化合物のp－トルエンスルホン酸塩に接触させる活性炭の質量が、前記式（Ⅰ）で表される化合物のp－トルエンスルホン酸塩の質量の0.04倍以上であり、好ましくは0.08倍以上である、

〔25〕に記載の製造方法。

〔28〕前記式（ⅠV）で表される化合物又はその保護体と、前記式（V）で表される化合物とを接触させることが、0価のパラジウムを含むパラジウム触媒及び配位子の存在下で行われ、好ましくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）及び2－ジシクロヘキシルホスフィノー2'，4'，6'－トリイソプロピルピフェニルの存在下で行われる、〔24〕～〔27〕のいずれか一つに記載の製造方法。

〔29〕下記式（Ⅰ）：

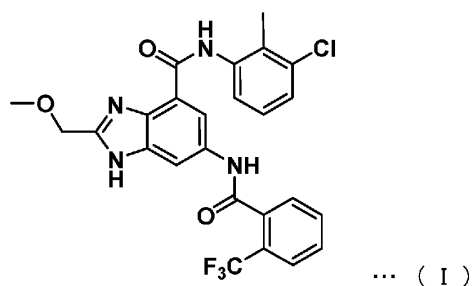
〔化31〕



で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物。

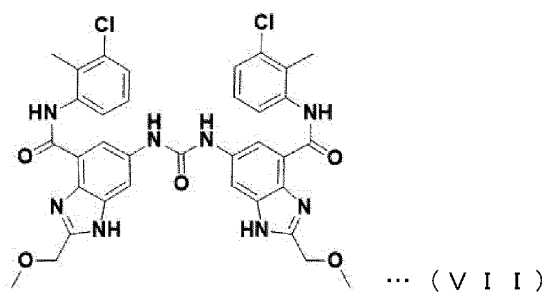
〔30〕下記式（Ⅰ）：

[化32]



で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物を含む組成物であって、前記式（I）で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、下記式（V I I）：

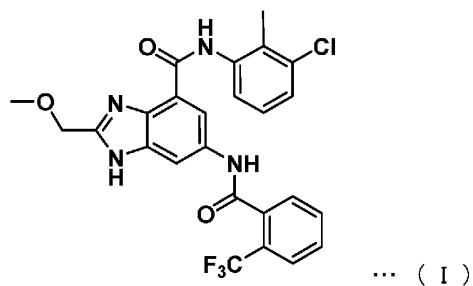
[化33]



で表される化合物の含有量が、フリー体換算で組成物全体の 1800×10^{-4} 質量%以下であり、好ましくは 200×10^{-4} 質量%以下である、組成物。

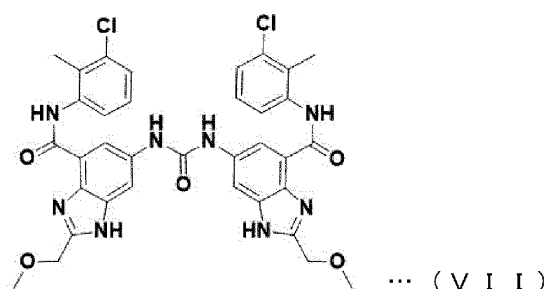
[31] 下記式（I）：

[化34]



で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物及び下記式（V I I）：

[化35]



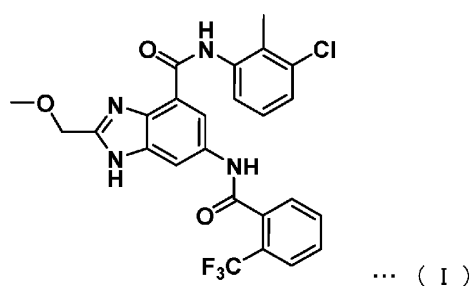
で表される化合物を含む組成物であって、前記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物の含有量が組成物全体の 95 質量%以上であり、前記式 (VII) で表される化合物の含有量が、フリー体換算で組成物全体の 1800×10^{-4} 質量%以下であり、好ましくは 200×10^{-4} 質量%以下である、組成物。

[32] N, N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒を用いて再結晶された、[29]に記載の塩又は[30]若しくは[31]に記載の組成物。

[33] N, N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N, N-ジメチルアセトアミドの含有量が 75 体積%以上の混合溶媒を用いて再結晶された、[29]に記載の塩又は[30]若しくは[31]に記載の組成物。

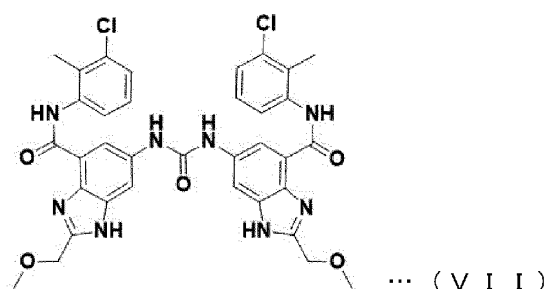
[34] 下記式 (I) :

[化36]



で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩を含む組成物であって、前記式 (I) で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩の含有量が組成物全体の 95 質量%以上であり、下記式 (VII) :

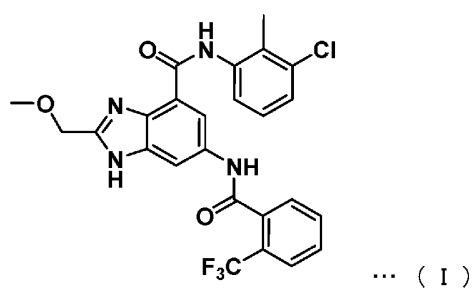
[化37]



で表される化合物の含有量が、フリー体換算で 100×10^{-4} 質量%以下、好ましくは 50×10^{-4} 質量%以下である、組成物。

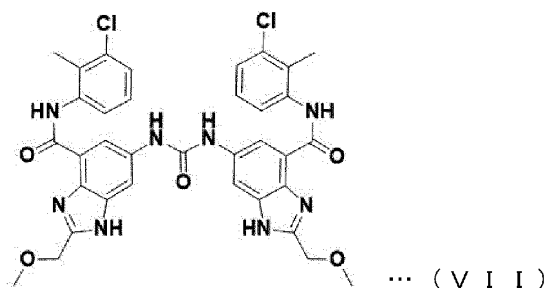
[35] 下記式 (I) :

[化38]



で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩及び下記式 (VII) :

[化39]



で表される化合物を含む組成物であって、前記式 (I) で表される化合物の p-トルエンスルホン酸塩の含有量が組成物全体の 95 質量%以上であり、前記式 (VII) で表される化合物の含有量が、フリー体換算で 100×10^{-4} 質量%以下、好ましくは 50×10^{-4} 質量%以下である、組成物。

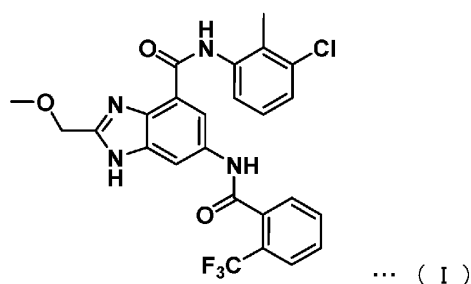
〔３６〕活性炭に接触させて精製された後、再結晶によって精製された、〔３４〕又は〔３５〕に記載の組成物。

〔３７〕前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の質量の０．０４倍以上、好ましくは０．０８倍以上の質量の活性炭に接触させて精製された後、再結晶によって精製された、〔３４〕又は〔３５〕に記載の組成物。

〔３８〕〔１〕～〔２８〕のいずれか一つに記載の製造方法又はその工程の一部からなる製造方法によって製造された、〔２９〕～〔３７〕のいずれか一つに記載の塩又は組成物。

〔３９〕下記式（１）：

〔化４０〕



で表される化合物又はそのｐ－トルエンスルホン酸塩の精製方法であって、

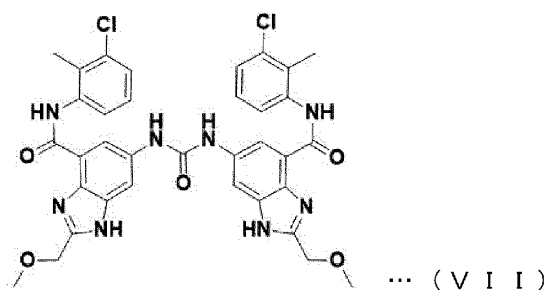
前記式（１）で表される化合物のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド和物を、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの含有量が７５体積％以上の混合溶媒を用いて再結晶する工程；

前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を、前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩の質量の０．０４倍以上の質量の活性炭に接触させる工程；及び

活性炭に接触させた後の前記式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩を再結晶する工程
をこの順で含む、方法。

発明の効果

- [0010] 本開示の一実施形態によれば、ヘテロ環誘導体の製造方法を提供することができる。また、本開示の一実施形態によれば、化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩の製造方法を提供することができる。
- [0011] 本開示の一実施形態に係る製造方法によれば、化合物Cを粉体として単離することを介さずに、化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩又はそれを含む組成物を製造することができる。
- [0012] 本開示の一実施形態に係る製造方法によれば、下記式（V I I）：
- [化41]



- で表される化合物（以下では、「化合物B」とも記載する。）の含有量が低減された、化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩又はそれを含む組成物を製造することができる。化合物Bも変異原性に関与するおそれがあり、製造の過程で生じうるものの、本開示の一実施形態に係る製造方法においては、化合物Bの量を低減することができ、さらに一実施形態においては化合物Bを高効率に除去することができる。
- [0013] 本開示の一実施形態に係る製造方法によれば、変異原性の不純物の混入が抑制された、化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩又はそれを含む組成物を製造することができる。本開示の一実施形態に係る製造方法によれば、化合物Bの含有量が抑制された、化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩又はそれを含む組成物を製造することができる。
- [0014] また、特許文献1に記載の方法は、1級アミノ基の導入のために濃硫酸／濃硝酸中でのニトロ化及び水素による接触還元工程を含んだため、工業スケ

ールで製造を行う上では爆発性に対する懸念があったのに対し、本開示の一実施形態に係る製造方法は、温和なカップリング反応を介する工程によって1級アミノ基の導入を行うため、爆発のおそれがある工程を回避してより安全に化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩又はそれを含む組成物を製造することができる。

- [0015] 本開示の一実施形態によれば、化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物又はそれを含む組成物を提供することができる。化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物を用いることによって、変異原性の不純物の混入が抑制された化合物Aのp-トルエンスルホン酸又はそれを含む組成物を製造することができる。また、化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物を用いることによって、化合物Bの含有量が低減された化合物Aのp-トルエンスルホン酸又はそれを含む組成物を製造することができる。すなわち、本開示の一実施形態においては、化合物Bの含有量が低減された化合物Aのp-トルエンスルホン酸又はそれを含む組成物が提供され、本開示の他の一実施形態では化合物Bの含有量が低減された化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物又はそれを含む組成物が提供される。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1]実施例1のステップ8で得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を示す図である。
- [図2]実施例1のステップ8で得られた粉体のDSCの結果を示す図である。
- [図3]実施例1のステップ8で得られた粉体のTG-DTAの結果を示す図である。
- [図4]実施例4のステップ5で得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を示す図である。
- [図5]実施例4のステップ6で得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を示す図である。
- [図6]実施例4のステップ6で得られた粉体のDSCによる熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図7]実施例4のステップ7で得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を示す図である。

[図8]実施例4のステップ7で得られた粉体のT G - D T Aの結果を示す図である。

[図9]参考例1で得られた粉体の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図10]参考例1で得られた粉体のD S C - T G Aの結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0017] 以下に本開示を実施するための形態について説明するが、本開示は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0018] 本開示において、特別な記載がない限り、「化合物」との用語は、化合物のフリー体及びその塩並びにそれらの溶媒和物等を含む、任意の形態の該化合物を含む。他方、「化合物の塩酸塩」、「化合物のN, N-ジメチルアセトアミド和物」及び「化合物のp-トルエンスルホン酸塩」等の用語は、該化合物の明記された塩又は溶媒和物を示し、その他の形態の該化合物を含まない。より具体的に説明すると、例えば「構造式(1)で表される化合物を構造式(2)で表される化合物に変換する」とは、任意の形態の構造式(1)で表される化合物を、任意の形態の構造式(2)で表される化合物に変換することを意味する。また例えば、「構造式(1)で表される化合物を加水分解して構造式(2)で表される化合物のN, N-ジメチルアセトアミド和物を得る」との記載は、任意の形態の構造式(1)で表される化合物を加水分解して、構造式(2)で表される化合物をN, N-ジメチルアセトアミド和物の形態で得ることを意味する。また例えば、「構造式(1)で表される化合物の塩酸塩と、構造式(3)で表される化合物を接触させて、構造式(2)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を得る」との記載は、塩酸塩の形態の構造式(1)で表される化合物と、任意の形態の構造式(3)で表される化合物を接触させて、p-トルエンスルホン酸塩の形態の構造式(2)で表される化合物を得ることを意味する。本開示において、「化合物のN, N-ジメチルアセトアミド和物」とは、化合物に対してN, N-ジメ

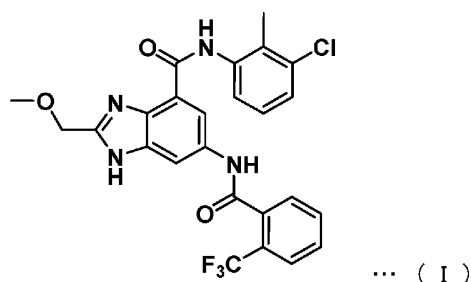
チルアセトアミドが溶媒和した溶媒和物を指す。本開示に係る化合物の p-トルエンスルホン酸塩は、例えば化合物と p-トルエンスルホン酸の分子数が 1 : 1 の塩であってよい。本開示に係る化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物は、例えば化合物と N, N-ジメチルアセトアミド和物の分子数が 1 : 1 の溶媒和物であってよい。

[0019] 本開示における化学反応は、適宜当業者が通常用いる方法によってクエンチされてよく、減圧留去、ろ過又は抽出等の当業者が通常用いる方法によって生成物を回収してよい。また本開示における化学反応による生成物は、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等の当業者が通常用いる方法によって精製してもよいが、大量生産を行う観点から、好ましい一実施形態において精製は再結晶によって行われてよい。また、本開示における各工程における反応は、逆相液体クロマトグラフィー（HPLC）を含むクロマトグラフィー等の当業者が通常用いる方法によって追跡されてよく、またその生成物は HPLC、核磁気共鳴法（NMR）、質量分析、X線結晶構造解析、DSC 及び TGA 等の当業者が通常用いる方法によって分析されてよい。

[0020] <第一側面：化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩の製造方法>

本開示の第一側面に係る下記式（I）：

[化42]

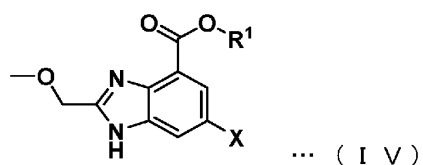


で表される化合物（以下では「化合物 A」と記載する場合がある。）の p-トルエンスルホン酸塩の製造方法の各工程の一実施形態について、以下に説明する。

[0021] <第 1 工程>

第 1 工程は、下記式（IV）：

[化43]

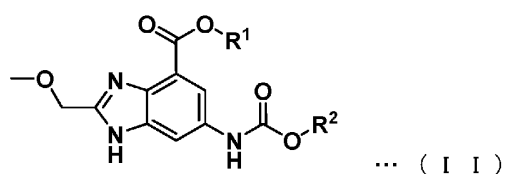


(式中、 R^1 はカルボキシル基の保護基又はHを表し、 X はCl、Br、I又はOTfを表す。)

で表される化合物を得る工程である。

[0022] 上記式 (I V) 中の R^1 は、カルボキシル基の保護基又はHであり、好ましくはカルボキシル基の保護基である。本開示においてカルボキシル基の保護基とは、後述する第2／3工程においては除去されず、かつ後述する第4工程において下記式 (I I) :

[化44]



(式中、 R^1 は上記式 (V I) における R^1 と同一であり、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

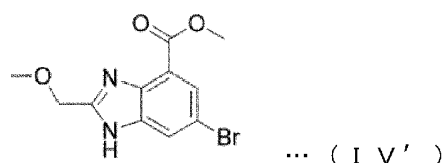
で表される化合物中の少なくともウレタン結合以外の結合の切断を伴わずに除去することで上記式 (I I) の R^1 がHである化合物を得ることができる基であれば特に限定されず、 R^1 は例えばアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシメチル又はアラルキルであってよく、一実施形態においては $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシメチル ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ化されたメチル)、ベンジル、フェネチル又はパラメトキシベンジルであってよく、好ましい一実施形態においては $C_1 \sim C_6$ アルキルであってよく、他の好ましい一実施形態においてはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビニル、

アリル、メトキシメチル、ベンジル、フェネチル又はパラメトキシベンジルであってよく、より好ましい一実施形態においてはメチル又はエチルであってよく、最も好ましい一実施形態においてはメチルであってよい。

[0023] 上記式 (I V) 中の X は Cl、Br、I 又は OTf ($\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$) であり、好ましい一実施形態においては Cl、Br 又は I であってよく、より好ましい一実施形態においては Cl 又は Br であってよく、最も好ましい一実施形態においては Br であってよい。

[0024] 最も好ましい一実施形態において、上記式 (I V) で表される化合物は、下記式 (I V') :

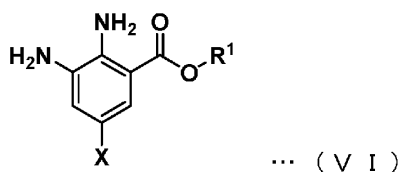
[化45]



で表される 6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルであってよい。第1工程で得られる上記式 (I V') の形態は特に限定されないが、一実施形態においてはフリー体として得てもよい。

[0025] 一実施形態において、第1工程は、下記式 (V I) :

[化46]



(式中、R' 及び X は式 (I V) における R' 及び X と同一である。)

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、上記式 (I V) で表される化合物を得ることを含む工程であってよい。

[0026] 上記式 (V I) で表される化合物とメトキシ酢酸との接触における温度は、上記式 (I V) で表される化合物のイミダゾール環が形成される温度であ

れば特に限定されず、例えば50℃～150℃、60℃～120℃、70℃～105℃又は80℃～95℃であってよい。また、上記式(VI)で表される化合物とメトキシ酢酸を接触させる場合、その接触は溶媒中で行ってよく、また、高効率に反応を生じさせる観点から、好ましい一実施形態においては溶媒を用いずに上記式(VI)で表される化合物をメトキシ酢酸に溶解させることによって行ってもよい。また、溶媒を用いる場合、その溶媒としては、上記式(VI)で表される化合物とメトキシ酢酸が溶解し、かつ沸点が上記温度領域以上である溶媒が適当であり、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)及びN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)等が好適である。

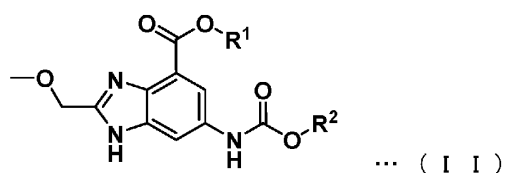
[0027] 上記式(VI)で表される化合物とメトキシ酢酸との接触における反応時間は、上記式(IV)で表される化合物を得ることができる時間であれば特に限定されず、例えば5時間～20時間であってよい。また、この間において、反応容器内は窒素又はアルゴン等の不活性ガスで置換されていてよい。

[0028] 上記式(VI)で表される化合物とメトキシ酢酸との接触における両者の当量関係は、上記式(IV)で表される化合物を原料の上記式(VI)で表される化合物に対して高収率(例えば収率75%以上)で得ることができるものであれば特に限定されないが、一実施形態においては、メトキシ酢酸の当量が、上記式(VI)で表される化合物の1当量に対して、例えば1当量～100当量、2当量～50当量又は4当量～25当量であってよく、具体的な一例としては10当量であってよい。

[0029] <第2／3工程>

第2／3工程は、下記式(II)：

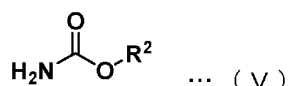
[化47]



(式中、R¹は上記式(VI)におけるR¹と同一であり、R²は-O-C(=

○) ーと一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。) で表される化合物を得る工程である。第2／3工程は、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物又はその保護体と、下記式(V)：

[化48]



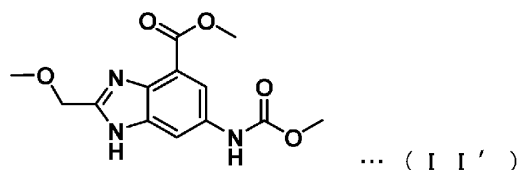
(式中、R²は上記式(ⅠⅠ)におけるR²と同一である。)

で表される化合物とを接触させて、上記式(ⅠⅠ)で表される化合物又はその保護体を得ることを含む。

[0030] 上記式(ⅠⅠ)におけるR²はーOーC(=O)ーと一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。この場合におけるアニリン性アミノ基の保護基は、後述する第4工程において上記式(ⅠⅠ)中のR¹を除去することによってR¹をHに変換する過程において除去されない保護基であれば特に限定されない。このようなアニリン性アミノ基の保護基を形成するR²としては、例えばアルキル、シクロアルキル、アルケニル、又は芳香環を1つ以上有する炭化水素基であってよく、一実施形態においてはC₁～C₆アルキル、C₄～C₆シクロアルキル、C₁～C₆アルケニル、ベンジル、フェネチル、パラメトキシベンジル又は9-フルオレニルメチルであってよく、好ましい一実施形態においてはC₁～C₆アルキルであってよく、他の好ましい一実施形態においてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビニル、アリル、ベンジル、フェネチル又は9-フルオレニルメチルであってよく、より好ましい一実施形態においてはメチル又はエチルであってよく、最も好ましい一実施形態においてはメチルであってよい。

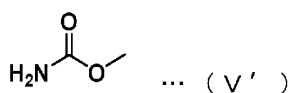
[0031] 最も好ましい一実施形態において、上記式(ⅠⅠ)で表される化合物は、下記式(ⅠⅠ')：

[化49]



で表される、6-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルであってよい。第2/3工程において得られる上記式(I I')で表される化合物の形態は特に限定されるものではないが、一実施形態においては、後述する1位の2級アミノ基の脱保護において用いた酸の塩の形態であってよく、例えば塩酸塩の形態であってよい。また、上記の最も好ましい一実施形態において、上記式(V)で表される化合物は、下記式(V'):

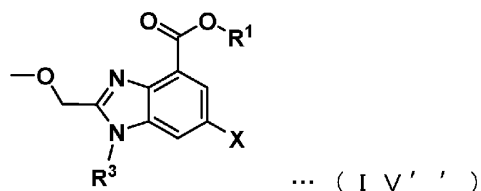
[化50]



で表されるカルバミン酸メチルである。

[0032] 上記式(I V)で表される化合物の保護体とは、下記式(I V''):

[化51]



(式中、R¹及びXは上記式(V I)におけるR¹及びXと同一であり、R³はアミノ基の保護基を表し、例えばt-ブトキシカルボニル(Boc)基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基、トリメチルシリル(TMS)基又はベンジル基を表す。)

で表される化合物を意味する。

[0033] 第2/3工程は、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、上

記式 (V) で表される化合物を接触させて、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることを含む。いかなる理論に拘束されることも望むものではないが、この反応においては、バックワルド・ハートウィグ・クロスカップリングによって、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の X で表される官能基が、上記式 (V) で表される化合物の末端アミド中の窒素原子に置換されることによって、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体が得られる。

[0034] 上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる際の温度は、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されないが、例えば 60℃～120℃、70℃～110℃、80～105℃又は 88℃～97℃であってよい。この時、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる際の溶媒としては、沸点が上記温度領域以上である又は上記温度領域で加熱還流 (R e f l u x) が可能な溶媒であって、反応系中において上記式 (I V) で表される化合物及びその保護体並びに上記式 (V) で表される化合物のいずれとも反応性を有しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばトルエン又は 1, 4-ジオキサンを好適に用いることができ、好ましい一実施形態においてはトルエンであってよい。また、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる時間としては特に限定されず、例えば 10 分～168 時間であってよい。また、この間において、反応容器内は窒素又はアルゴン等の不活性ガスで置換されていてよい。

[0035] 上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる際の当量関係は、出発物である上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体に対して上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を高収率 (例えば収率 85% 以上) で得ることができるものであれば特に限定されず、例えば上記式 (V) で表される化合物が、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して 1 当量～5 当量、1

、2当量～4当量又は1.5当量～3当量であってよく、具体的な一例としては2当量であってよい。

[0036] 一実施形態において、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、上記式(V)で表される化合物とを接触させることは、パラジウム触媒の存在下で行われる。パラジウム触媒は、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、上記式(V)で表される化合物を接触させて、上記式(I I)で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば0価のパラジウム(Pd(0))を含むパラジウム触媒又は2価のパラジウム(Pd(2))を含むパラジウム触媒であってよく、一実施形態においては0価のパラジウム(Pd(0))を含むパラジウム触媒であってもよい。パラジウム触媒の具体例としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(Pd(dba)₂)、酢酸パラジウム(2)及び塩化パラジウム(2)等を挙げることができ、好ましい一実施形態においてはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)であってもよい。上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、上記式(V)で表される化合物とを接触させることにおけるパラジウム触媒の当量は、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体の1当量に対して例えば0.0005当量～0.2当量、0.001～0.1当量又は0.003～0.05当量であってよい。

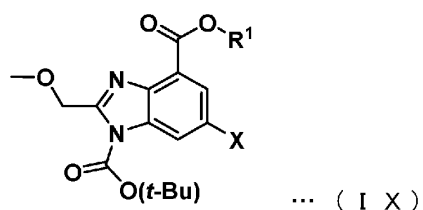
[0037] 一実施形態において、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、上記式(V)で表される化合物とを接触させることは、パラジウム触媒に加えて、配位子の存在下で行われる。配位子としては、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、上記式(V)で表される化合物を接触させて、上記式(I I)で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル(XPhos)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)、2, 2'-ビス(ジ

フェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (Xantphos) 及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシビフェニル (RuPhos) 等を挙げることができ、好ましい一実施形態においては 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (XPPhos) であってもよい。上記式 (IV) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることにおける配位子の当量は、上記式 (IV) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して例えば 0.005 当量 ~ 0.08 当量、0.008 当量 ~ 0.05 当量又は 0.01 当量 ~ 0.04 当量であってよい。

[0038] 一実施形態において、上記式 (IV) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることは、パラジウム触媒及び配位子に加えて、塩基の存在下で行われる。塩基としては、上記式 (IV) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させて、上記式 (II) で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムターシャリーブトキシド又はナトリウムメトキシドであってよい。上記式 (IV) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることにおける塩基の当量は、上記式 (IV) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して例えば 1.5 当量 ~ 20 当量、2.0 当量 ~ 10 当量又は 3.0 当量 ~ 7.0 当量であってよい。

[0039] 第 2 / 3 工程は、一実施形態において、上記式 (IV) で表される化合物を下記式 (IX) :

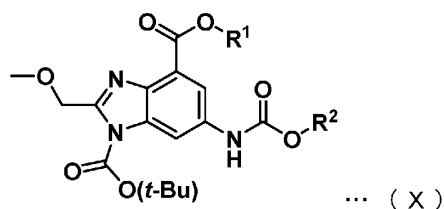
[化52]



(式中、 R^1 は上記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、 X は上記式(ⅠⅤ)における X と同一である。)

で表される化合物に変換すること、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて下記式(X)：

[化53]



(式中、 R^1 は上記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、 R^2 は上記式(V)における R^2 と同一である。)

で表される化合物を得ること、及び上記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ることをこの順で含む。

[0040] この場合において、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物を上記式(ⅠⅤ)で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えばトルエン等の有機溶媒中に溶解した状態の上記式(ⅠⅤ)で表される化合物の1当量に対して、室温～60℃程度の温度条件において、例えば1.1～3当量程度の、二炭酸ジ-tert-ブチル($(Boc)_2O$)を接触させることによって行っていく、この際1.2～5当量程度の塩基(例えば炭酸カリウム)が系中にさらに存在してよい。

[0041] 一実施形態において、第2／3工程における、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物を上記式(ⅠⅤ)で表される化合物に変換すること及び上記式(ⅠⅤ)

)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて上記式(X)で表される化合物を得ることは、1つの反応容器中(ワンポッド)で行われてよい。具体的な例としては、塩基が溶解されていてもよいトルエン等の有機溶媒中において上記式(ⅠV)で表される化合物と二炭酸ジ-tert-ブチルとを接触させた後、さらに反応容器に対して上記式(V)で表される化合物、パラジウム触媒、配位子及び塩基を添加し、反応液を昇温させて上記式(X)で表される化合物を得る場合を挙げることができる。

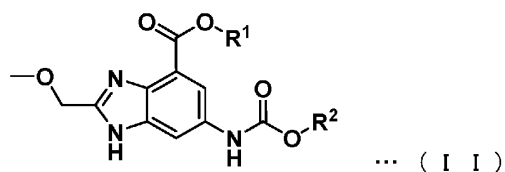
[0042] 上記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ることは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えばイソプロパノール(2-プロパノール)、メタノール又はアセトニトリル中において、上記式(X)に対して過剰量の濃塩酸又はトリフルオロ酢酸等の酸を接触させることによって行うことができ、この際必要に応じて反応液を50~60℃程度まで昇温してもよい。

[0043] 一実施形態において、上記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ることは、上記式(ⅠX)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて上記式(X)で表される化合物を得ることの後に、精製を行わずに行ってもよい。この場合、上記式(ⅠX)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて上記式(X)で表される化合物を得た後の反応溶液を濾過して不溶物として炭酸カリウム等の塩基等を除き、必要に応じて減圧留去して溶媒を減少又は乾固させた後に、酸の存在下で加水分解することに用いる溶媒及び酸を添加してインキュベートすることによって行うことができる。

[0044] <第4工程>

第4工程は、下記式(ⅠⅠ)：

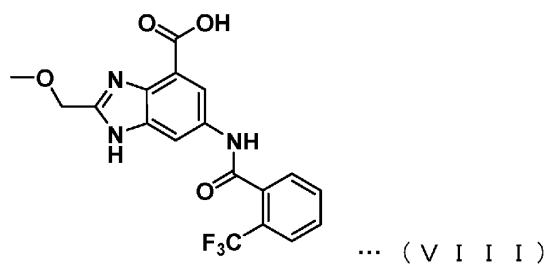
[化54]



(式中、 R^1 はカルボキシル基の保護基又はHを表し、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物を、下記式(VIII)：

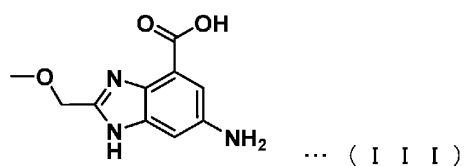
[化55]



で表される化合物に変換する工程である。

[0045] 一実施形態において、上記式(II)で表される化合物を上記式(VIII)で表される化合物に変換する工程は、上記式(II)で表される化合物を下記式(III)：

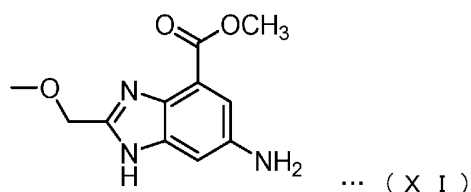
[化56]



で表される化合物に変換することを含む。好ましい一実施形態において、上記式(II)で表される化合物を上記式(VIII)で表される化合物に変換する工程は、上記式(II)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して上記式(III)で表される化合物を得ることを含む。

[0046] 上記式(II)で表される化合物を上記式(III)で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法によって行うことができる。このような工程を含む方法によると、変異原性の懸念がある下記式(XI)：

[化57]



で表される化合物（化合物C）を粉体として単離することを回避できるため、粉体として単離された化合物Cの飛散等による変異原性のリスクを回避することができるとともに、作業者防護や環境対策（封じ込め）のための時間的及び費用的なコストを低減することができる。一実施形態において、上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を上記式（ⅤⅠⅠⅠ）で表される化合物に変換する工程は、上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を、上記式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物に変換することを含み、ここで該式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物はその溶液として得る。一実施形態において、上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を上記式（ⅤⅠⅠⅠ）で表される化合物に変換する工程は、上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して、上記式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物をその溶液として得ることを含む。一実施形態において、上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を上記式（ⅤⅠⅠⅠ）で表される化合物に変換する工程は、上記式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物を粉体として単離することを含まない。一実施形態において、上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を上記式（ⅤⅠⅠⅠ）で表される化合物に変換する工程は、上記式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物をその溶液以外の状態で取り扱うことを含まない。

[0047] 上記式（ⅠⅠ）で表される化合物を塩基によって加水分解することは、当業者が通常行う条件によって行うことができ、例えば5～30質量%又は10～25質量%程度の濃度の水酸化ナトリウム水溶液に対して上記式（ⅠⅠ）で表される化合物又はその塩（例えば塩酸塩）を添加し、40～70℃又は50～60℃程度の温度条件中で攪拌することが挙げられる。その反応時間としては特に限定されず、例えば10分～72時間、1時間～24時間又は2時間～12時間であってよく、一例としては6時間であってよい。

[0048] 本開示の一実施形態においては、上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換する工程は、上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することの後に、上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することを含む。上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えば2-(トリフルオロメチル)安息香酸の酸塩化物又は酸臭化物等の酸ハロゲン化物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に接触させて、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物におけるアニリン性アミノ基をアミド化する方法によって行ってもよく、また2-(トリフルオロメチル)安息香酸と上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物をHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート)等の縮合剤の存在下で接触させることによって、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物におけるアニリン性アミノ基をアミド化する方法によって行ってもよい。このうち、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物のカルボキシル基がアミド形成に関与することによって副生成物が生じて収量が低下することを回避する観点から、上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することは、2-(トリフルオロメチル)安息香酸の酸塩化物又は酸臭化物等の酸ハロゲン化物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に接触させて、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物におけるアニリン性アミノ基をアミド化する方法によって行うことが好ましく、例えば上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物と、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを接触させることによって行ってもよい。

[0049] 上記の場合において、2-(トリフルオロメチル)安息香酸の酸ハロゲン化物を上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物に接触させることにおける溶媒は、当業者が通常選択するものを用いることができ、例えばアセトニトリル、又はアセトニトリルと水の混合溶媒であってよい。また、反応における温度

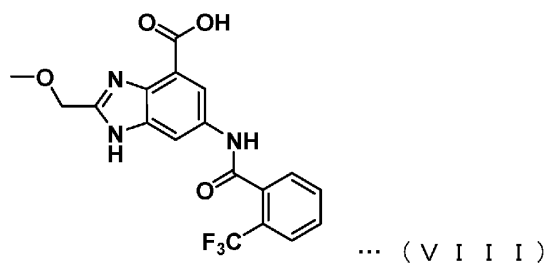
としては、上記式 (V I I I) で表される化合物が生成する温度であれば特に限定されず、例えば $-10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 又は $-5^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ であってよく、また反応時間も上記式 (V I I I) で表される化合物が生成する時間であれば特に限定されず、例えば 1 分 $\sim$ 3 時間、5 分 $\sim$ 1 時間又は 10 分 $\sim$ 30 分であってよい。また、副生成物である 2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物が複数反応した化合物 (イミダゾール環の NH 又はベンゾイミダゾールに結合しているカルボン酸の OH と 2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物が反応したアシル化体) を分解して収率を高める観点から、反応液は、上記の条件での反応後に、さらに例えば $50 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 又は $60 \sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で、例えば 5 分 $\sim$ 12 時間、15 分 $\sim$ 6 時間又は 30 分 $\sim$ 4 時間インキュベートしてもよい。また、2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物と上記式 (I I I) で表される化合物との当量関係は、上記式 (I I I) で表される化合物に対して上記式 (V I I I) で表される化合物が高収率 (例えば収率 80% 以上) で得られるものであれば特に限定されず、例えば上記式 (I I I) で表される化合物の 1 当量に対して 0.90 当量 $\sim$ 1.50 当量、0.95 当量 $\sim$ 1.30 当量又は 0.97 当量 $\sim$ 1.10 当量又は 0.99 $\sim$ 1.01 当量であってよい。また、反応系中には、さらに上記式 (I I I) で表される化合物に対して 1 当量程度 (例えば 0.7 当量 $\sim$ 1.5 当量又は 0.9 当量 $\sim$ 1.1 当量) の酢酸等の、カルボキシル基を有する化合物が存在していてもよい。

[0050] 一実施形態において、上記式 (I I) で表される化合物を上記式 (I I I) で表される化合物に変換すること及び上記式 (I I I) で表される化合物を上記式 (V I I I) で表される化合物に変換することは、1つの反応容器中 (ワンポット) で行ってよい。この場合には、例えば、上記式 (I I) で表される化合物を上記式 (I I I) で表される化合物に変換した後に、反応溶液に対してさらにアセトニトリル、水、酢酸及び 2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物を添加してもよい。

[0051] <第 5 工程>

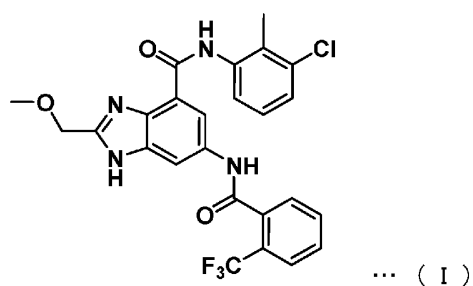
第5工程は、下記式（V I I I）：

[化58]



で表される化合物を、下記式（I）：

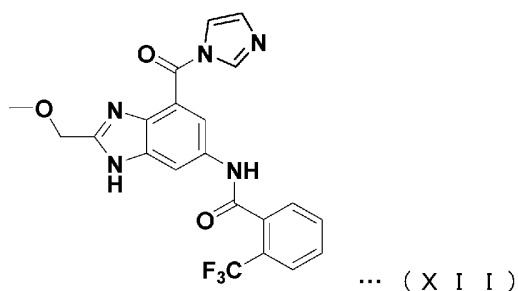
[化59]



で表される化合物（化合物A）のN，N－ジメチルアセトアミド和物に変換する工程である。一実施形態において、第5工程は、上記式（V I I I）で表される化合物を上記式（I）で表される化合物（化合物A）に変換すること、及び上記式（I）で表される化合物（化合物A）をN，N－ジメチルアセトアミドに接触させて上記式（I）で表される化合物（化合物A）のN，N－ジメチルアセトアミド和物を得ることを含む。

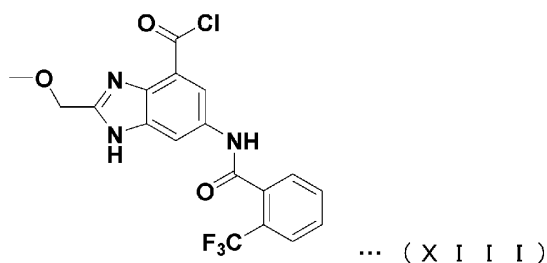
[0052] 上記式（V I I I）で表される化合物を上記式（I）で表される化合物（化合物A）に変換することは、当業者が通常行う方法に従って行うことができ、例えば上記式（V I I I）で表される化合物を1，1'－カルボニルジイミダゾール（C D I）等に接触させて得られる下記式（X I I）：

[化60]



で表される化合物、又は上記式 (V I I I) で表される化合物を塩化チオニル等に接触させて得られる下記式 (X I I I) :

[化61]



で表される化合物等の酸ハロゲン化物誘導体と、3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることによって行うことができ、また例えば上記式 (V I I I) で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとをHATU又はDMTMM (4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド)等の縮合剤の存在下で接触されることによって行うことができ、好ましい一実施形態においては上記式 (V I I I) で表される化合物をCDIに接触させて得られる上記式 (X I I I) で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることによって行うことができる。

[0053] 上記式 (V I I I) で表される化合物とCDIとを接触させることにおける溶媒は、上記式 (V I I I) で表される化合物及びCDIとの反応性を有しない溶媒として、例えばN,N-ジメチルホルムアミド及びN,N-ジメチルアセトアミド等を好適に用いることができる。また、上記式 (V I I I

)で表される化合物とCDIとを接触させることにおける温度及び時間は、上記式(XII)で表される化合物を得ることができるものであれば特に限定されるものでなく、例えば5～50℃、10～40℃又は20～30℃程度の温度条件で10分～24時間、20分～6時間又は30分～2時間反応させてもよい。また、上記式(VIII)で表される化合物とCDIとを接触させることにおける当量関係は、上記式(VIII)で表される化合物から上記式(XII)で表される化合物を高収率(例えば収率90%以上)で得ることができるものであれば特に限定されず、上記式(VIII)で表される化合物の1当量に対して、CDIが例えば1.00当量～2.00当量、1.05当量～1.40当量又は1.10当量～1.20当量であってよい。

[0054] 上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることにおける溶媒は、上記式(XII)で表される化合物及び3-クロロ-2-メチルアニリンとの反応性を有しない溶媒として、例えばN,N-ジメチルホルムアミド及びN,N-ジメチルアセトアミド等を好適に用いることができる。また、上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることにおける温度及び時間は、上記式(I)で表される化合物(化合物A)を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば40～70℃又は50～60℃程度の温度において10分～168時間、1時間～72時間又は6時間～30時間反応させてよい。また、上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることにおける当量関係は、上記式(XII)で表される化合物に対して上記式(I)で表される化合物(化合物A)を高収率(例えば収率90%以上)で得ることができるものであれば特に限定されず、上記式(XII)で表される化合物の1当量に対して、3-クロロ-2-メチルアニリンが例えば1.1当量～10当量、1.5当量～5.0当量又は2.0当量～3.0当量であってよい。また、上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることは、安息香酸等

の、カルボキシル基を有する化合物の存在下で行ってもよい。

[0055] 上記式 (V I I I) で表される化合物と C D I とを接触させること及び上記式 (X I I) で表される化合物と 3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることは、1つの反応容器中 (ワンポット) で行われてよい。この場合には、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中で上記式 (V I I I) で表される化合物と C D I とを接触させた後に、該反応溶液に 3-クロロ-2-メチルアニリン及び安息香酸を添加することによって行ってもよい。

[0056] 上記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) を N, N-ジメチルアセトアミドに接触させて上記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物を得ることは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えば任意の形態の上記式 (I) で表される化合物 (例えば上記式 (I) で表される化合物のフリー体) が溶解している溶媒に対して DMA 又は DMA を含む混合液 (例えば DMA と水の混合液) を添加してインキュベートすることによって行うことができる。一実施形態においては、上記式 (X I I) で表される化合物及び 3-クロロ-2-メチルアニリンを接触させた後の溶液に対して DMA と水の混合液を添加することによって行ってもよく、この際の温度条件としては例えば 40~70℃又は 50~60℃であってよく、インキュベート時間は例えば 10分~24時間であってよい。

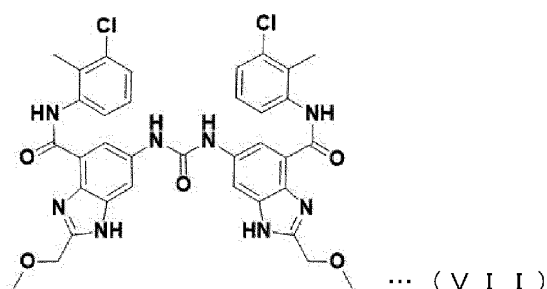
[0057] 以上で説明した第4工程及び第5工程によって、上記式 (I I) で表される化合物を出発原料として、上記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物が得られる。すなわち、一実施形態においては、第4工程と第5工程を合わせて、上記式 (I I) で表される化合物を、上記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程を行ったということもできる。

[0058] <第6工程>

第6工程は、上記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物の粗生成物を再結晶によって精製する工程であり、一実施形態においては第5工程で得られた上記式 (I) で表される化合物 (化

化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を再結晶によって精製する工程である。上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物の粗生成物の再結晶は、N,N-ジメチルアセトアミド又はそれを含む混合溶媒中で行われてよく、一実施形態においてはN,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒中で行われてよい。また、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物の粗生成物の再結晶は、好ましい一実施形態においては、N,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N,N-ジメチルアセトアミドの含有量が50体積%以上、60体積%以上、70体積%以上、75体積%以上又は78体積%以上、かつ99体積%以下、95体積%以下、90体積%以下又は80体積%以下の混合溶媒中で行われてよく、例えばN,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N,N-ジメチルアセトアミドの含有量が75体積%以上、又は75体積%以上99体積%以下の混合溶媒中に行ってもよい。このような溶媒中で再結晶を行うと、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を高収率かつ高純度で得ることができる。また、このような溶媒中で再結晶を行うと、製造の過程で生じ、変異原性に関与するおそれがある下記式(VII)：

[化62]



で表される化合物(以下では「化合物B」とも記載する。)の含有量が低減された、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物の精製品を得ることができ、特にN,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N,N-ジメチルアセトアミドの含有量が7

0体積%以上、75体積%以上又は78体積%以上の混合溶媒を用いると、化合物Bの含有量がより低減された、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物の精製品を得ることができる。これらの場合における、化合物Bの含有量が低減されているとは、再結晶によって得られた精製品(結晶)に占める化合物Bの含有量が例えば 1800×10^{-4} 質量%以下、 1000×10^{-4} 質量%以下、 500×10^{-4} 質量%以下、 400×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 200×10^{-4} 質量%以下又は 170×10^{-4} 質量%以下であることであってよく、特にN,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N,N-ジメチルアセトアミドの含有量が70体積%以上、75体積%以上又は78体積%以上の混合溶媒を用いると、化合物Bの含有量が例えば 1000×10^{-4} 質量%以下、 500×10^{-4} 質量%以下、 400×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 200×10^{-4} 質量%以下又は 170×10^{-4} 質量%以下である精製品(結晶)を得ることができる。

[0059] <第7工程>

第7工程は、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程である。一実施形態において、第7工程は、第6工程で得られた上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物の精製品(結晶)を、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程である。第7工程は、通常、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を、p-トルエンスルホン酸(トシル酸、4-メチルベンゼンスルホン酸)に接触させることによって行われる。上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物をp-トルエンスルホン酸に接触させる条件は、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物が上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩に変換されるもので

あれば特に限定されず、溶媒としては例えばN，N－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はそれらの混合溶媒であってよく、具体的な一例としてはN，N－ジメチルホルムアミドとアセトニトリルの混合溶媒（例えば質量比で約1：6の混合溶媒）であってよい。また、接触させる温度としては、例えば30～70℃又は45～60℃であってよい。また、接触させる時間としては、例えば10分～24時間又は1時間～12時間であってよい。また、添加されるp－トルエンスルホン酸の形態は特に限定されず、溶媒に対して例えば水和物として添加されてもよい。また反応系中における当量関係は、上記式（I）で表される化合物（化合物A）のN，N－ジメチルアセトアミド和物の1当量に対して、p－トルエンスルホン酸又はその水和物が例えば1.01当量～2.00当量、1.03当量～1.50当量又は1.05当量～1.20当量であってよい。

[0060] <第8工程>

第8工程は、上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩の粗生成物を精製する工程である。一実施形態において、第8工程は、第7工程で得られた上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩の粗生成物を精製する工程である。第8工程は、上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製すること、及び活性炭に接触した後の上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩を再結晶によって精製することをこの順で含む。

[0061] 上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製することは、上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩の溶液に対して、活性炭を添加して、インキュベートした後に、ろ過等によって活性炭を除去することによって行われる。溶媒は、上記式（I）で表される化合物（化合物A）のp－トルエンスルホン酸塩が溶解し、かつ塩の形態が維持される溶媒であれば特に限定されず、例えばN，N－ジメチルホルムアミドを好適に用いることができる。

。また、接触は、例えば30～60℃又は40～50℃程度の温度条件において、5分～24時間又は10分～6時間程度行ってよく、具体的な一例としては1時間を挙げることができる。また、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩に対して接触させる活性炭の量としては、例えば化合物のp-トルエンスルホン酸塩の質量の0.04倍以上、0.05倍以上、0.08倍以上、0.09倍以上、0.10倍以上、0.14倍以上又は0.15倍以上の質量であってよく、1.00倍以下、0.50倍以下又は0.20倍以下の質量であってもよく、好ましい一実施形態においては0.08倍以上の質量であってもよい。上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩に対して接触させる活性炭の量が上記下限以上であると、変異原性に関与するおそれがある不純物である化合物Bを効率的に除去することができる。

[0062] 活性炭に接触した後の上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を再結晶によって精製することは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、一実施形態においては、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製した後にろ過によって活性炭を除去したろ液に対して、必要に応じて上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の種結晶を添加した後に、ろ液を昇温及び冷却することによって行ってもよい。

[0063] 第8工程が上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製すること、及び活性炭に接触した後の上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を再結晶によって精製することをこの順で含むと、再結晶のみで精製した場合と比較して、再結晶によって得られる精製品(結晶)における変異原性に関与するおそれがある不純物である化合物Bの含有量を顕著に低減することができる。より具体的には、再結晶によって得られる精製品(結晶)における化合物Bの含有量を、 100×10^{-4} 質量%以下、 70×10^{-4} 質量%以下、 50×10^{-4} 質量%以下、 40×10^{-4} 質量%以下、 30×10^{-4} 質量%

以下、 2.0×10^{-4} 質量%以下、 1.5×10^{-4} 質量%以下、 1.2×10^{-4} 質量%以下又は 1.0×10^{-4} 質量%以下まで低減することができる。

[0064] <第一側面に係る製造方法の実施形態>

本開示の第一側面の一実施形態は、以上で説明した工程の少なくとも一つを含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。具体的な本開示の第一側面の一実施形態は、第7工程を含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、第4工程及び第7工程をこの順で含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、第2/3工程、第4工程及び第7工程をこの順で含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、第4工程、第5工程及び第7工程をこの順で含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、第2/3工程、第4工程、第5工程及び第7工程をこの順で含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、第1工程、第2/3工程、第4工程、第5工程及び第7工程をこの順で含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、これらの実施形態における第7工程の直前に第6工程をさらに含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。本開示の第一側面の一実施形態は、これらの実施形態における第7工程の直後に第8工程をさらに含む、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であり得る。

[0065] <第二側面：化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物>

本開示の第二側面の一実施形態は、化合物AのN，N-ジメチルアセトア

ミド和物である。また、本開示の第二側面の一実施形態は、化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物を含む組成物であって、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN，N-ジメチルアセトアミド和物の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、化合物Bの含有量が所定の上限以下である組成物でもありうる。本開示の第二側面における組成物とは、化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物を調製する過程で使用した任意の材料に含まれる1つ又は複数の成分及びそれら同士の1段階又は多段階の反応の生成物からなる組成物を意味する。

[0066] 上記式(VIII)で表される化合物から上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を製造する方法としては、例えば、本願のように上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN，N-ジメチルアセトアミド和物を経て上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を製造する方法(化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物を経る方法)や、特許文献1の実施例239に記載のように上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN，N-ジメチルアセトアミド和物を経ずに上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を製造する方法等を挙げることができる。

上記式(VIII)で表される化合物から上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を製造する方法に関し、特許文献1の実施例239に記載の方法では、本願で示すところの上記式(1)で表される化合物(化合物A)を精製するためにクロマトグラフィーによる精製工程(例えばシリカゲルカラムによる精製工程)が必要となるが、化合物AのN，N-ジメチルアセトアミド和物を経る方法によれば、例えば、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN，N-ジメチルアセトアミド和物の再結晶工程を経ることでクロマトグラフィーによる精製を行うことなく、高純度の上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を得ることができる。

[0067] また、上記式(VIII)で表される化合物を得る工程は、以上で説明し

た方法に限定されるものではなく、例えば特許文献1に記載の方法を使用することもできる。すなわち、上記式(VIII)で表される化合物を得る工程として、例えば、以上で説明した方法を用いることができるし、特許文献1に記載の方法を用いることもできる。そして、上記式(VIII)で表される化合物が上記いずれの方法で得られた場合であっても、上記式(I)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を経て上記式(I)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を得ることで、クロマトグラフィーによる精製を行うことなく、不純物含有量の少ない上記式(I)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を得ることができる。

以上より、上記式(I)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を経て上記式(I)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を得ることで、クロマトグラフィーによる精製を行う手間とコストを削減することができるため、いかなる方法で製造される上記式(I)で表される化合物(化合物A)中に含まれる不純物を効率的に除去することができる。

さらに、上記式(I)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を製造する工程において、上記式(I)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を経ることで、不純物含有量の少ない上記式(I)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩を得ることができる。

[0068] 本開示の第二側面の一実施形態に係る組成物における化合物Bの含有量は、フリー体換算で組成物全体の例えば 1800×10^{-4} 質量%以下、 1000×10^{-4} 質量%以下、 500×10^{-4} 質量%以下、 400×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 200×10^{-4} 質量%以下又は 170×10^{-4} 質量%以下であることであってよく、好ましい一実施形態においては 200×10^{-4} 質量%以下であってよい。また、本開示の第二側面の一実施形態に係る組成物における化合物AのN,N-ジメチルアセトアミド和物の

含有量は、組成物全体の 95 質量%以上、96 質量%以上、97 質量%以上、98 質量%以上又は 99 質量%以上であってよい。

[0069] 本開示の第二側面の一実施形態に係る塩又は組成物は、本開示の第一側面の第 6 工程を含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第 5 工程及び第 6 工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第 4 工程、第 5 工程及び第 6 工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第 2 / 3 工程、第 4 工程、第 5 工程及び第 6 工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第 1 工程、第 2 / 3 工程、第 4 工程、第 5 工程及び第 6 工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよい。本開示の第二側面の一実施形態に係る塩又は組成物は、N, N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒を用いて再結晶されたものであってよく、好ましい一実施形態においては N, N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N, N-ジメチルアセトアミドの含有量が 75 体積%以上の混合溶媒を用いて再結晶されたものであってよい。

[0070] <第三側面：化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩を含む組成物>

本開示の第三側面の一実施形態は、化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩を含む組成物であって、化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩の含有量が組成物全体の 95 質量%以上であり、化合物 B の含有量が所定の上限以下である、組成物である。本開示の第三側面の一実施形態は、化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩及び化合物 B を含む組成物であって、化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩の含有量が組成物全体の 95 質量%以上であり、化合物 B の含有量が所定の上限以下である、組成物である。本開示の第三側面における組成物とは、化合物 A の p-トルエンスルホン酸塩を調製する過程で使用した任意の材料に含まれる 1 つ又は複数の成分及びそれら同士の 1 段階又は多段階の反応の生成物からなる組成物を意味する。

[0071] 本開示の第三側面の一実施形態に係る組成物における化合物 B の含有量は

、フリー体換算で組成物全体の例えば 1000×10^{-4} 質量%以下、 600×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 100×10^{-4} 質量%以下、 50×10^{-4} 質量%以下又は 20×10^{-4} 質量%以下であってよく、具体的な一例としては化合物Bの含有量がフリー体換算で 100×10^{-4} 質量%以下であってもよい。また、本開示の第三側面の一実施形態に係る組成物における化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩の含有量は、組成物全体の95質量%以上、96質量%以上、97質量%以上、98質量%以上又は99質量%以上であってよい。

[0072] 本開示の第三側面の一実施形態に係る組成物は、本開示の第一側面の第8工程を含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第7工程及び第8工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第6工程、第7工程及び第8工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第5工程、第6工程、第7工程及び第8工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第4工程、第5工程、第6工程、第7工程及び第8工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第2／3工程、第4工程、第5工程、第6工程、第7工程及び第8工程をこの順で含む製造方法によって製造されたものであってよく、本開示の第一側面の第1工程、第2／3工程、第4工程、第5工程、第6工程、第7工程及び第8工程を含む製造方法によって製造されたものであってよい。本開示の第三側面の一実施形態に係る組成物は、活性炭に接触させて精製された後、再結晶によって精製されたものであってよく、例えば上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の質量の0.04倍以上の質量の活性炭に接触させて精製された後、再結晶によって精製されたものであってよく、好ましい一実施形態においては上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の質量の0.08倍以上の質量の活性炭に接触させて精製された後、再結晶によって精製されたものであってよい。

実施例

[0073] 以下、実施例を用いて本開示をより具体的に説明するが、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。

[0074] 以降の実施例では、以下の略称を使用する。

I P C = I n - P r o c e s s C o n t r o l 工程内試験

d b a = ジベンジリデンアセトン

X P h o s = 2 - D i c y c l o h e x y l p h o s p h i n o - 2 ' , 4 ' , 6 ' - t r i i s o p r o p y l b i p h e n y l

I P A = 2 - プロパノール

C D I = 1 , 1 ' - C a r b o n y l d i i m i d a z o l e

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M A c 、 D M A = N , N - ジメチルアセトアミド

p T s O H - H ₂ O = p - トルエンスルホン酸・一水和物

M e C N = アセトニトリル

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

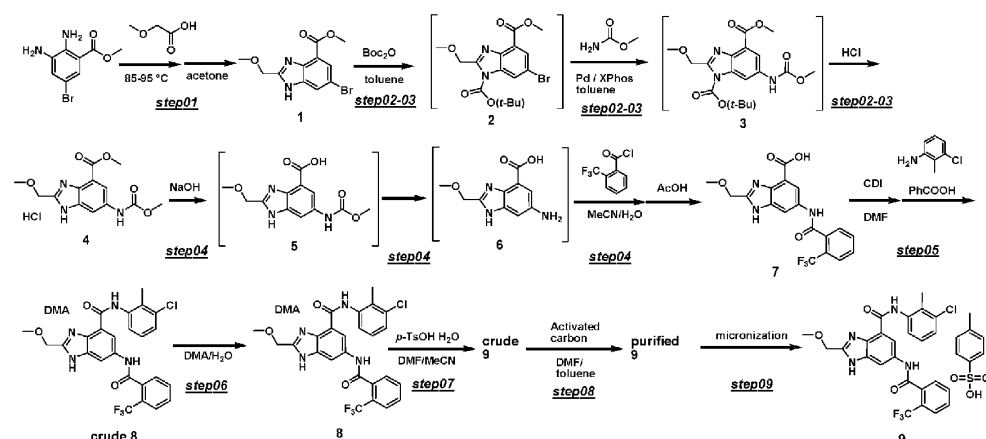
[0075] 実施例における¹H-NMRスペクトルは、J N M - E C S 4 0 0 型核磁気共鳴装置（株式会社J E O L R E S O N A N C E 製）により測定した。観測されたピークを化学シフト値δ（p p m）で表す（s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、b r s = ブロードシングレット、m = マルチプレット、d d = ダブルダブルレット、d t = ダブルトリプレット）。

[0076] 実施例における粉末X線回折スペクトルは、M i n i F l e x 6 0 0（（株）リガク製）（電圧：4 0 k v、電流：1 5 m A、波長：C u K α、ソーラースリット：5. 0 度、走査範囲：4 ~ 4 0 度：スキャンスピード／計数時間：2 0. 0）により測定した。

[0077] <実施例1：化合物9（化合物Aのp - トルエンスルホン酸塩）の製造>

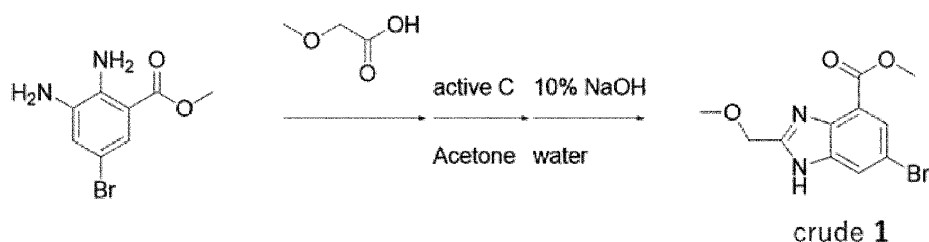
以下に概略を示す製造方法によって、化合物9を製造した。

[化63]



[0078] [ステップ1：6-ブromo-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル（化合物1）の合成]

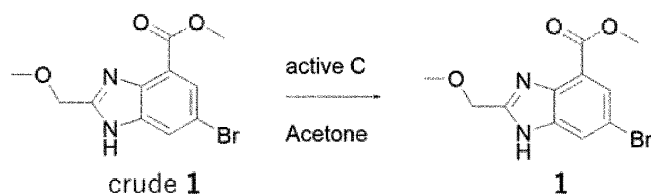
[化64]



窒素置換を施した攪拌槽に、80.0kgのメチル 2,3-ジアミノ 5-ブromobenzoエート (methyl 2,3-diamino-5-bromobenzoate) 及びメトキシ酢酸 (294kg) を加えた。攪拌槽内の温度を85℃以上に加熱し、内部の温度を80℃～95℃に保ちながら、10時間反応させた。HPLCによって、原料である2,3-ジアミノ 5-ブromo安息香酸メチルのピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を20～30℃まで冷却した。そこに、アセトン (506kg) を加え攪拌した後、珪藻土 (8.0kg)、活性炭 (16.0kg) 及びアセトン (129kg) を加え、さらに反応液の温度を20～30℃に保ちながら1時間以上攪拌した。不溶物をろ過し、トラップされた不溶物をアセトン (378kg) で洗いこんだ後、回収

したろ液について容器外部の温度を50℃以下に保ちながら溶媒を減圧留去し、390Lまで濃縮した。そこに、反応液の温度を20～50℃に保ちながら水(800L)を添加した後、反応液の温度を15℃以下まで冷却した後、温度を20℃以下に保ちながら、溶液のpHが5.5～7.5になるように10%水酸化ナトリウム水溶液を約1100kg加えた。反応液の温度を20～30℃に保ちながらその溶液を30分以上攪拌した後、スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物を水(602kg)で洗浄した後、回収した不溶物について容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥し、目的物である6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル(methyl 6-bromo-2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate、化合物1)の粗生成物(crude)を91.6kgの粉体(収率94%)として得た。

[0079] [化65]



窒素置換を施した攪拌槽に、得られた化合物1の粗生成物(91.5kg)及びアセトン(1011kg)を添加した。攪拌槽内の温度を35～45℃まで昇温し、化合物1をアセトンに溶解させた。そこに、活性炭(9.2kg)及びアセトン(73.2kg)を添加した後、反応液の温度を35～45℃に保ちながら1時間以上攪拌した。活性炭を含む不溶物をろ過によって除去し、トラップされた不溶物をアセトン(434kg)で洗いこんだ後、昇温させながら溶媒を留去し、ろ液を640Lまで濃縮した。得られた溶液を20～30℃まで冷却し、20～30℃に保ちながら12時間以上攪拌した。その後、その溶液を1時間以上かけて10℃以下まで冷却し、0～10℃に保ちながら1時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物(ケーキ)を冷却したアセトン(73.1kg)で洗浄し

た。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を 60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル(化合物1)を79.3kgの粉体(収率87%)として得た。

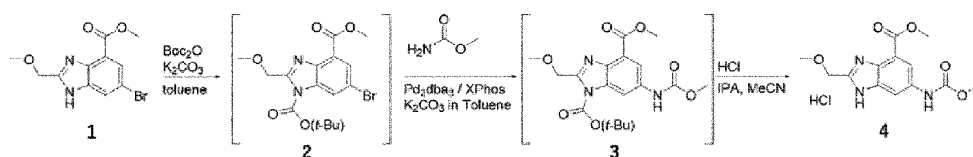
[0080] 得られた化合物1のスペクトルデータは以下のとおりであった。

ESI-MS (-): 計算値297.0、測定値297.0 (M-H)

¹H NMR (Chloroform-d, δ in ppm) 10.47 (br, 1H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)

[0081] [ステップ2/3: 6-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル塩酸塩(化合物4)の合成]

[化66]



窒素ガス置換を実施した攪拌槽に、ステップ1で得た化合物1(79.2kg)、炭酸カリウム(54.9kg)及びトルエン(688kg)を添加した。そこに、二炭酸ジ-*t*-ブチル(86.8kg)を温度15~30℃で添加した後、反応液の温度を40~50℃まで昇温し、20時間以上反応させた。HPLCによって、原料である化合物1のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の0.6%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を30℃以下まで冷却し、化合物2を含む溶液(化合物2溶液)を得た。

窒素ガス置換を実施した別の攪拌槽に、カルバミン酸メチル(39.8kg)、炭酸カリウム(73.3kg)及びトルエン(138kg)を加え、減圧脱気を行った。そこに、化合物2溶液及びトルエン(550kg)を加え、減圧脱気を行った。そこに、64.7%-Pd₂(dba)₃(1.88

kg) 及び X P h o s (2.54 kg) を加え、減圧脱気を行った。反応液を 88～97℃まで昇温し、88～97℃で4時間反応させた。H P L Cによって、原料である化合物2のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を20～30℃まで冷却した。不溶物をろ過して除去し、トラップされた不溶物をアセトニトリル(437 kg)で洗いこんだ後、回収された化合物3を含むろ液に2-プロパノール(310 kg)を加え、溶液の温度を30℃以下に保ちながらさらに濃塩酸(81.6 kg)を加えた。反応液の温度を50～60℃まで昇温し、50～60℃に保ちながら1時間以上反応させた。H P L Cによって、原料である化合物3のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の0.1%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を25℃以下まで冷却し、15～25℃で1時間インキュベートした。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物(ケーキ)をアセトニトリル(683 kg)で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、6-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル塩酸塩(Methyl 6-[(methoxycarbonyl)amino]-2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate hydrochloride、化合物4)を76.0 kgの粉体(収率87%)として得た。

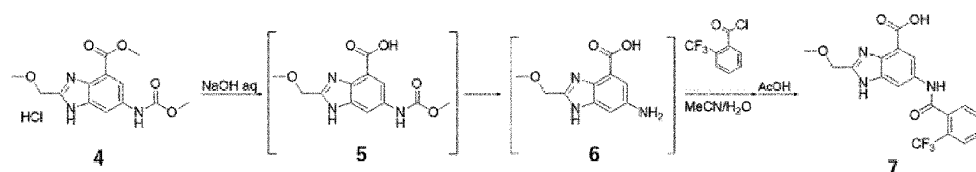
[0082] 得られた化合物4のスペクトルデータは以下のとおりであった。

E S I - M S (+) : 計算値294.1、測定値294.0 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ in ppm) 10.19 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (s, 3H)

[0083] [ステップ4 : 2-(メトキシメチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(化合物7)の合成]

[化67]



窒素ガス置換を実施した攪拌槽に、水（76.2 kg）と30%水酸化ナトリウム水溶液（153 kg）を加え、混合した。そこに、ステップ2／3で得た化合物4（75.6 kg）を加え、窒素ガスによる脱気を行った。反応液を加熱して50～60℃まで昇温させ、50～60℃に保ちながら6時間以上反応させた。HPLCによって、反応中間体である化合物5のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を30℃以下まで冷却し、水（756 L）と酢酸（13.7 kg）を添加した。そこに、アセトニトリル（356 kg）を添加し、溶液を0℃以下まで冷却した。そこに、47.9 kgの2-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド（2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride）を－5～5℃で滴下し、温度を－5～5℃に保ちながら15分以上反応させた。HPLCによって、反応中間体である化合物6のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液を加熱して60℃以上まで昇温させ、60～70℃に保ちながら2時間以上反応させた。HPLCによって、前の反応の副生成物である、2-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリドが化合物6に対して2つ又は3つ反応して得られる化合物のピーク面積の合計が、検出されたピーク全ての面積の合計の0.1%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、70℃以下の温度においてアセトニトリル（238 kg）を添加し、さらに60～70℃に保ちながら30分以上かけて酢酸（55.0 kg）を添加した。反応液を60～70℃に保ちながら1時間以上攪拌した後、30℃以下まで冷却し、20～30℃に保ちながらさらに1時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、

回収した不溶物（ケーキ）をMeCN（142kg）と水（182kg）との混合液、水（183kg）及び2-プロパノール（144kg）を順に用いて洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、2-（メトキシメチル）-6-（2-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸（2-(methoxymethyl)-6-(2-(trifluoromethyl)benzamido)-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid、化合物7）を85.1kgの粉体（収率94%）として得た。

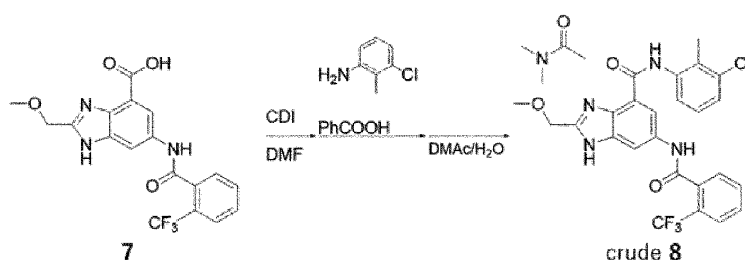
[0084] 得られた化合物7のスペクトルデータは以下のとおりであった。

ESI-MS (+) : 計算値394.1、測定値394.0 (M+H)

¹H NMR (Methanol-d₄, δ in ppm) 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64-7.81 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)

[0085] [ステップ5 : N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドDMA溶媒和物（化合物8）の合成]

[化68]

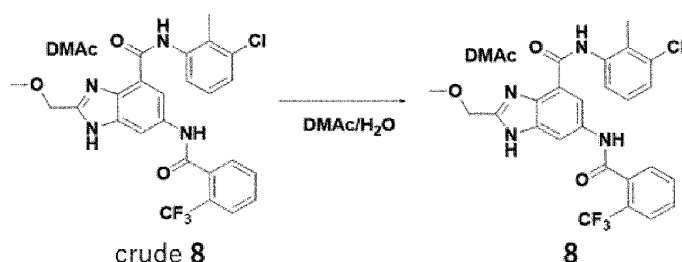


窒素ガス置換を実施した攪拌槽に、ステップ4で得た化合物7（82.8kg）とDMF（235kg）を添加した。その溶液を30℃以下で攪拌しながら、1,1'-カルボニルジイミダゾール（38.8kg）を添加し、反応液の温度を20～30℃に保ちながら1時間以上反応させた。HPLCによって、出発物である化合物7のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後

、反応液を20～30℃まで冷却し、3-クロロ-2-メチルアニリン (3-chloro-2-methylaniline) の74.3kg及び安息香酸 (1.28kg) を添加した。反応液を加熱して昇温させ、50～60℃において20時間以上反応させた。HPLCによって、カルボニルイミダゾール構造を有する反応中間体のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の2.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、50～60℃の反応液に対してDMAc (465kg) を添加した。反応液の温度を50～60℃に保ちながら水 (331kg) を滴下した後、50～60℃で1時間以上攪拌した。反応液を25℃以下に冷却し、反応液の温度を20～25℃に保ちながら2時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物 (ケーキ) をDMAc (183kg) と水 (195kg) との混合液、及び水 (293kg) を順に用いて洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドDMA溶媒和物 (N-(3-Chloro-2-methylphenyl)-2-(methoxymethyl)-6-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazole-4-carboxamide DMA solvate、化合物8) の粗生成物を115kgの粉体 (収率91%) として得た。

[0086] [ステップ6 : N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ) -1 H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドDMA溶媒和物 (化合物8) の精製]

[化69]



攪拌槽に、ステップ5で得た、化合物8の粗生成物（105kg）及びDMAc（322kg）を添加した。混合液を加熱して70～80℃まで昇温させ、70～80℃の溶液に対して水（90.3kg）を添加した。90分以上かけて混合液を25℃以下に冷却し、20～30℃で混合液を30分以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をDMAc（98.4kg）と水（105kg）との混合液、次いで水（211kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドDMA溶媒和物（化合物8）を98.7kgの粉体（収率94%）として得た。

[0087] 得られた化合物8のスペクトルデータは以下のとおりであった。

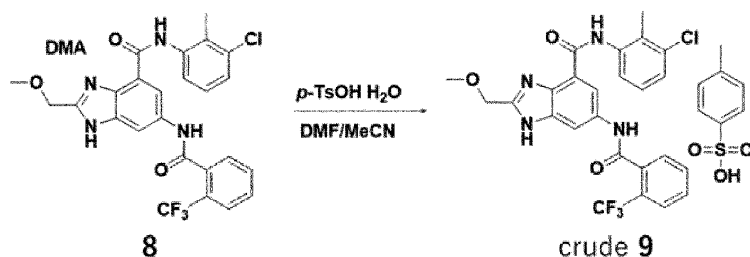
ESI-MS（+）：脱溶媒されたフリー体の計算値517.1、測定値517.0（M+H）

¹H NMR（DMSO-d₆, δ in ppm）11.88（s, 1H）, 10.80（s, 1H）, 8.35（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 8.24（dd, J = 6.9 and 2.3 Hz, 1H）, 8.13（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.67-7.84（m, 4H）, 7.21-7.27（m, 2H）, 4.75（s, 2H）, 3.40（s, 3H）, 2.90（s, 3H）, 2.74（s, 3H）, 2.53（s, 3H）, 1.92（s, 3H）

[0088] [ステップ7：N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベ

ンゼンスルホン酸（化合物 9）の合成]

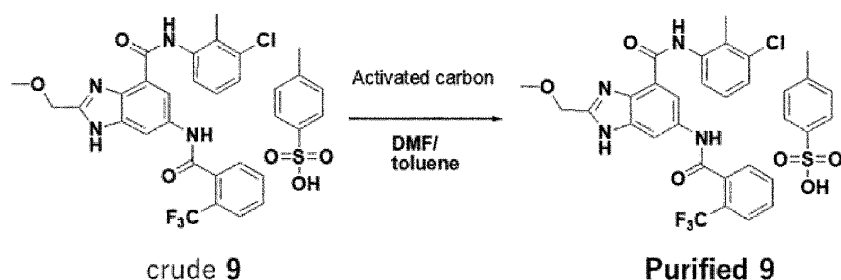
[化70]



攪拌槽に、ステップ 6 で得た化合物 8（98.0 kg）及び DMF（231 kg）を添加した。溶液を加熱して 50～60℃まで昇温し、化合物 8 を DMF に溶解させた。その後、45～60℃とした溶液に、MeCN（576 kg）を添加した。そこへ、45～60℃に維持した状態で、pTsOH-H₂O（33.9 kg）を MeCN（307 kg）に溶解させた溶液を滴下し、45～60℃に保ちながら MeCN（461 kg）をさらに添加した。その後、50～60℃に保ちながら反応液を 5 時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）を DMF（23.1 kg）と MeCN（134 kg）との混合液、次いで MeCN（230 kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を 60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸（N-(3-Chloro-2-methylphenyl)-2-(methoxymethyl)-6-([2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazole-4-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate、化合物 9）の粗生成物を 96.5 kg の粉体（収率 86%）として得た。

[0089] [ステップ 8：N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸（化合物 9）の精製]

[化71]



攪拌槽に、ステップ7で得た、化合物9の粗生成物（48.0kg）、及びDMF（113kg）を加え、攪拌槽内部の温度を35～40℃まで昇温し溶解させた。そこに、活性炭（4.8kg）を加えた後、反応液を加熱して40～50℃まで昇温させ、40～50℃に保ちながら1時間攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を除去し、トラップされた不溶物をDMF（22.6kg）とトルエン（41.5kg）との混合液で洗いこんだ。得られたろ液に対して、20～30℃の温度において、トルエン（208kg）を添加した。そこに、化合物9の種結晶（48.0g）を添加した後、20～30℃の温度においてトルエン（872kg）を滴下し、20～30℃に維持しながら5時間以上攪拌した。そこに、化合物9の種結晶（240g）を添加した後、溶液を加熱して50～60℃まで昇温し、50～60℃において5時間以上攪拌した。溶液を20～30℃まで冷却した後、20～30℃でさらに12時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をトルエン（125kg）、次いでMeCN（75.2kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸（化合物9）を44.9kgの粉体（収率94%）として得た。得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を図1に示す。図1によれば、 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 14.3° 、 15.8° 、及

び18.3°にピークを認められた。また、得られた粉体のDSCによる熱物性特性の測定結果を図2に示し、TG-DTAによる熱物性特性の測定結果を図3に示す。さらに、得られた粉体をHPLCによって分析したところ、その230nmにおけるピーク面積基準での化合物9の純度は99.95%であった。さらに、得られた化合物9における残留した溶媒であるトルエンの量は460ppm、N,N-ジメチルホルムアミドは514ppmであり、アセトニトリルは検出されなかった。

[0090] [ステップ9：N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸(化合物9)の粉体の粉碎]

ステップ8で得た化合物9の粉体(44.7kg)を、粉碎機(ジェットミル)を用いて微粉碎することによって、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸(化合物9)の微粉体を43.9kg(収率98%)で得た。

[0091] [種結晶を用いない化合物9の結晶の取得]

特許文献1の実施例11に記載の方法でN-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドを得ることができる。このN-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド80gにTHF480mlを加え、50℃で加温し溶解させた。p-トルエンスルホン酸1水和物32.4gを添加し、同温で1時間以上攪拌し、55℃で加温しながらアセトン960mlを加えた。さらに50℃で加温しながら2時間以上攪拌した後、室温まで冷却し、同温で30分攪拌した。

スラリーをろ過し、冷やしたアセトン 50 ml で洗浄した。外温 50℃以下で加温しながら減圧乾燥し、白色結晶 98.1 g を 92% の収率で得た。

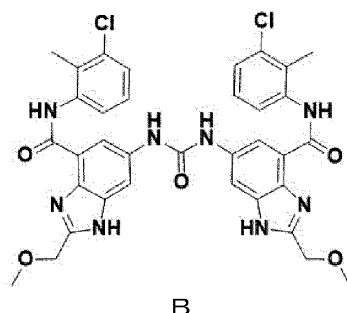
上記の取得法と同様にして得られた白色結晶の一部は化合物 9 の種結晶として利用することができる。

得られた化合物 9 の結晶の粉末 X 線回折の結果を図 9 に示す。得られた化合物 9 の結晶の示差走査熱量測定 (DSC) 及び熱重量分析 (TGA) による熱物性特性の測定結果を図 10 に示す。参考例 1 における粉末 X 線回折スペクトルは、RINT-Ultima III (株) リガク製 (ターゲット: Cu, 電圧: 40 kV, 電流: 40 mA, スキャンスピード: 4 度/分) により測定した。参考例 1 における DSC は、DSC-50 (株) 島津製作所製 (セル: アルミナ (オープン)、ガス: 窒素 (20.0 mL/分)、加熱速度: 10.0℃/分、ホールド温度: 400℃、ホールド時間: 0 分) により測定した。

[0092] <実施例 2: ステップ 6 における精製効率及び不純物除去効率>

ステップ 6 における精製を行う前、ステップ 6 における精製を DMA と H₂O の体積比が 79:21 の溶媒を用いて行った後、及びステップ 6 における精製を DMA と H₂O の体積比が 69:31 の溶媒で行った後の化合物 8 又はその粗生成物の粉体について、ppm オーダーでの含有量管理が必要となる不純物である、下記式で表される化合物 B の含有量を測定した。

[化72]



[0093] 結果を以下の表 1 に示す。表 1 によれば、いずれの溶媒条件において再結晶を行った場合にも、高収率に化合物 8 の精製品を得ることができ、かつ不純

物である化合物Bの含有量が低下した。さらに、溶媒条件を比較すると、DMAとH₂Oの体積比が79：21である条件において、化合物Bの含有量が顕著に低下した。すなわち、DMAとH₂Oの体積比が79：21である条件は、化合物Bの除去効率がより高かった。このことから、化合物9の合成中間体であるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドをDMA溶媒和物（化合物8）として取得することによれば、再結晶法によって、ppmオーダーでの管理を要する不純物を高効率に除去できることが示された。

[0094] [表1]

ステップ6の精製	DMA/H ₂ O 比 (v/v)	化合物B (ppm)	収率(%)
前	-	1855	-
後	3.27/0.86 (79:21)	158	96.7
後	3.27/1.47 (69:31)	1675	99.1

[0095] <実施例3：ステップ8における精製効率及び不純物除去効率>

ステップ8における精製の前、ステップ8において活性炭に対する接触を含まずに再結晶のみで精製した後、及びステップ8と同様に化合物8の粗生成物の質量に対して0.05倍、0.10倍若しくは0.15倍の質量の活性炭に接触させた後に再結晶によって精製した後に得られた化合物8について、不純物である化合物Bの含有量を測定した。

[0096] 結果を以下の表2に示す。予想外なことに、化合物8を再結晶するだけでは、化合物Bを有効に除去することができなかった。他方で、再結晶前に活性炭と接触させることを含むと、化合物Bを有効に除去することができ、特に接触させた活性炭の質量が化合物8の粗生成物の質量に対して0.10倍及び0.15倍である場合に、化合物Bをより効率的に除去することができた。

[0097]

[表2]

活性炭処理	再結晶	化合物 B (ppm)
無	無	112
無	有	108
有、5wt%	有	31.0
有、10wt%	有	13.8
有、15wt%	有	9.73

[0098] <実施例 4：ステップ 5～ステップ 7 の追試>

実施例 1 と同様の方法によって、ステップ 5～ステップ 7 を追試した。ステップ 5 の出発原料である化合物 7 としては、実施例 1 のステップ 1～4 に従って調製したものを使用した。

[0099] [ステップ 5]

窒素ガス置換した攪拌槽に、化合物 7 (58.8 kg) 及び DMF (167 kg) を加えた。その混合物を 30℃以下で攪拌しながら、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (26.3 kg) を加え、20℃～30℃の温度条件で 1 時間以上反応させた。HPLC によって反応液を分析し、出発物である化合物 7 のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の 1.0% 以下であることをもって反応の終了を確認した後に、温度が 20℃～30℃の状態、反応液に 3-クロロ-2-メチルアニリン (52.8 kg) 及び安息香酸 (0.91 kg) を添加した。反応液を 50～60℃まで昇温し、20 時間以上反応させた。HPLC によって反応液を分析し、カルボニルイミダゾール構造を有する反応中間体のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の 2.0% 以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液が 50～60℃の状態、DMAc (331 kg) を添加した。反応液の温度を 50～60℃に保ちながら水 (235 kg) を滴下した後、50～60℃の温度条件で 1 時間以上攪拌した。その後、反応液を 25℃以下に冷却し、温度 20～25℃でさらに 2 時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物 (ケーキ) を、DMAc (133 kg

）と水（142kg）との混合液、及び水（212kg）を順に用いて洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、化合物8を79.8kgの粉体（収率89%）として得た。得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を図4に示す。

[0100] [ステップ6]

攪拌槽にステップ5で得られた化合物8の粗生成物（39.5kg）及びDMAc（122kg）を添加した。得られた溶液の温度を70～80℃まで昇温し、70～80℃で水（34.0kg）を添加した。90分以上かけて溶液の温度を25℃以下に冷却した後、20～30℃で30分以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、得られた不溶物（ケーキ）をDMAc（37.0kg）と水（39.5kg）との混合液、次いで水（79.0kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、化合物8の精製品を37.2kgの粉体（収率94%）として得た。得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を図5に示す。得られた粉体の示差走査熱量計（DSC）による熱物性特性の測定結果を図6に示す。図6に示したDSCは、DSC-60A（（株）島津製作所製）（セル：アルミナ（オープン）、ガス：窒素（20.0mL／分）、加熱速度：10.0℃／分、ホールド温度：300℃、ホールド時間：0分）により測定した。

[0101] [ステップ7]

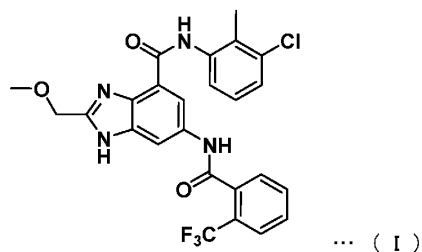
攪拌槽にステップ6で得られた化合物9の精製品（37.0kg）及びDMF（88.3kg）を加えた。混合液の温度を50～60℃まで昇温し、化合物9をDMFに溶解させた。45～60℃の状態で、溶液にアセトニトリル（218kg）を添加した。そこに、45～60℃の状態で、p-トルエンスルホン酸水和物（pTsOH-H₂O、12.8kg）をアセトニトリル（116kg）に溶かした溶液を滴下した。さらに、45～60℃の状態で、アセトニトリル（175kg）を添加した。その後、温度50～60℃で5時間以上攪拌した後、スラリーをろ過して不溶物を回収し、得られた不

溶物（ケーキ）をDMF（8.7 kg）とアセトニトリル（50.9 kg）との混合液、次いでアセトニトリル（87.2 kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、化合物9の粗生成物を39.0 kgの粉体（収率92%）として得た。得られた粉体の粉末X線結晶解析の結果を図7に示す。また、得られた粉体のTG-DTAによる熱物性特性の測定結果を図8に示す。図8に示したTG-DTAは、TG-8120（（株）リガク製）（セル：アルミナ（オープン）、ガス：窒素、加熱速度：10.0℃/分、ホールド温度：400℃、ホールド時間：0分）により測定した。また、得られた粉体における残留溶媒の含量は、アセトニトリルが22659 ppm、DMFが5824 ppmであった。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ⅰ）：

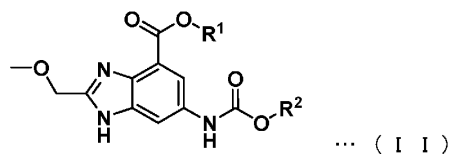
[化1]



で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であって、
前記式（Ⅰ）で表される化合物のN，N-ジメチルアセトアミド和物を
前記式（Ⅰ）で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に変換
する工程を含む、製造方法。

[請求項2] 下記式（ⅠⅠ）：

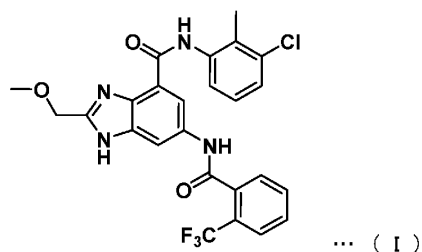
[化2]



（式中、R¹はカルボキシル基の保護基又はHを表し、R²は-O-C(=O)-と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。）

で表される化合物を、下記式（Ⅰ）：

[化3]

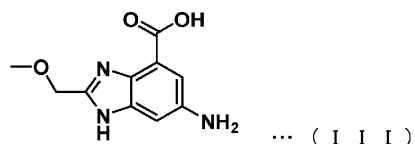


で表される化合物のN，N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工

程をさらに含む、請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項 3] 前記式 (I I) で表される化合物を式 (I) で表される化合物に変換する工程が、前記式 (I I) で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式 (I I I) :

[化 4]



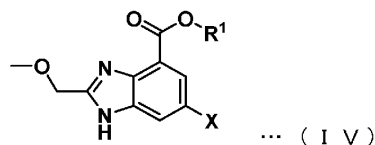
で表される化合物を得ることを含む、請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項 4] 前記式 (I I) における R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す、請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項 5] 前記式 (I I) における R^1 及び R^2 がメチルである、請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項 6] 下記式 (I V) :

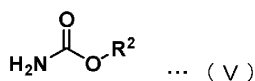
[化 5]



(式中、 R^1 は前記式 (I I) における R^1 と同一であり、X は C I、B r、I 又は O T f を表す。)

で表される化合物又はその保護体と、下記式 (V) :

[化 6]



(式中、 R^2 は前記式 (I I) における R^2 と同一である。)

で表される化合物とを接触させて前記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることを含む前記式 (I I) で表される化合物を得る工程をさらに含む、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の製造方法

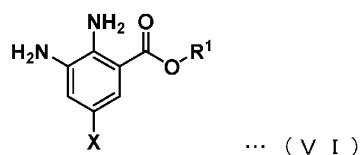
。

[請求項7] 前記式（ⅠⅠ）で表される化合物を得る工程における、前記式（ⅠⅤ）で表される化合物又はその保護体と、前記式（Ⅴ）で表される化合物とを接触させることが、パラジウム触媒の存在下で行われる、請求項6に記載の製造方法。

[請求項8] 前記式（ⅠⅤ）中のXがBrである、請求項6に記載の製造方法。

[請求項9] 下記式（ⅤⅠ）：

[化7]



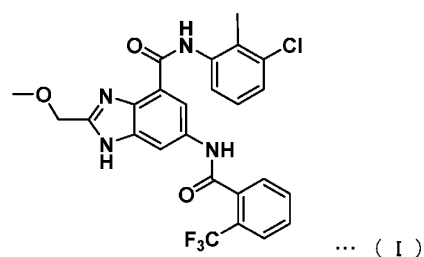
（式中、R¹は前記式（ⅠⅠ）におけるR¹と同一であり、Xは前記式（ⅠⅤ）におけるXと同一である。）

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、前記式（ⅠⅤ）で表される化合物を得る工程をさらに含む、請求項6に記載の製造方法。

[請求項10] 前記式（Ⅰ）で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物を、再結晶によって精製する工程をさらに含む、請求項1に記載の製造方法。

[請求項11] 下記式（Ⅰ）：

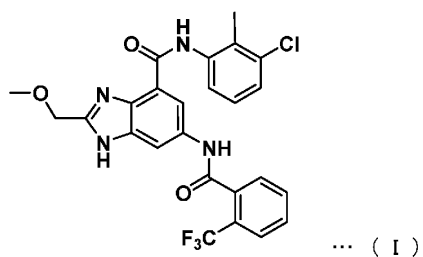
[化8]



で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物。

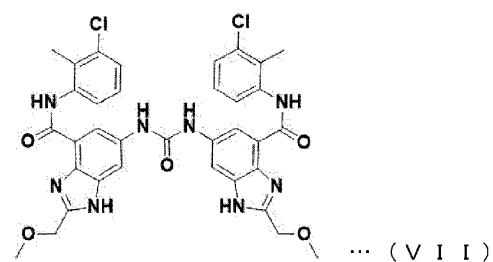
[請求項12] 下記式（Ⅰ）：

[化9]



で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物を含む組成物であって、前記式（I）で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、下記式（V I I）：

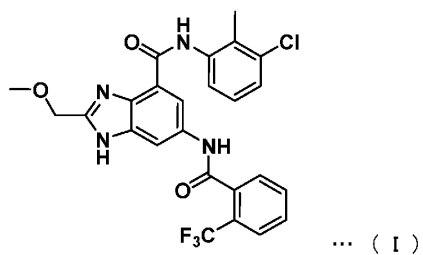
[化10]



で表される化合物の含有量が、フリー体換算で組成物全体の 1.800×10^{-4} 質量%以下である、組成物。

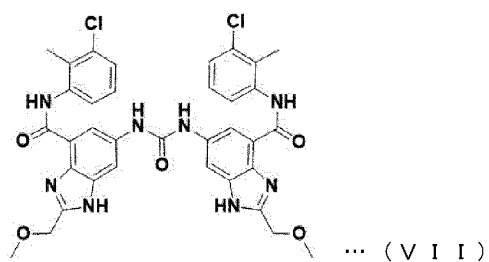
[請求項13] 下記式（I）：

[化11]



で表される化合物のp－トルエンスルホン酸塩及び下記式（V I I）：

[化12]



で表される化合物を含む組成物であって、前記式（I）で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、前記式（VII）で表される化合物の含有量が、フリー体換算で 100×10^{-4} 質量%以下である、組成物。