

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-508695  
(P2012-508695A)

(43) 公表日 平成24年4月12日(2012.4.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 233/64</b> (2006.01)	C07D 233/64 106	4C050
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H039
C07D 491/048 (2006.01)	C07D 491/048	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2011-535852 (P2011-535852)  
 (86) (22) 出願日 平成20年11月17日 (2008.11.17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成23年6月21日 (2011.6.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2008/073081  
 (87) 国際公開番号 W02010/054515  
 (87) 国際公開日 平成22年5月20日 (2010.5.20)

(71) 出願人 510116819  
 浙江海正薬業股▲ふん▼有限公司  
 Zhejiang Hisun Pharmaceutical CO., LTD.  
 中華人民共和国318000浙江省台州市椒江区外沙路46号  
 46 Waisha Road, Jiaojiang District, Taizhou City, Zhejiang, 318000, P. R. China

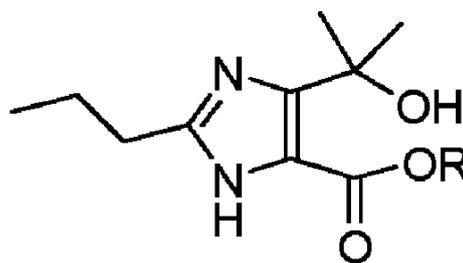
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エステル  
 テルの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、4, 4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4, 6 - ジヒドロフロ [ 3, 4 - d ] イミダゾール (式IIの化合物)、その加水分解生成物、又はその開環生成物のいずれかを、所定の触媒条件下でアルコールと反応させることで、4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エステル (式I) を得る方法に関する。また、高純度の4, 4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4, 6 - ジヒドロフロ [ 3, 4 - d ] イミダゾール (式II) を得て、精製した式Iの化合物を得る方法を提供する。本発明により、高純度のオルメサルタンメドキシミルの入手が可能となる。式Iの化合物において、Rは炭素原子を1 ~ 6個有するアルキル基から選ばれる。

【化1】



式 I

AA

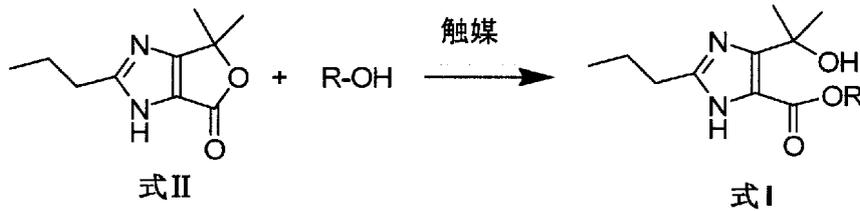
AA Formula I

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式IIの化合物、その加水分解生成物、又はその開環生成物のいずれかを、アルコールであるR-OHと混合して式Iの化合物を得る工程

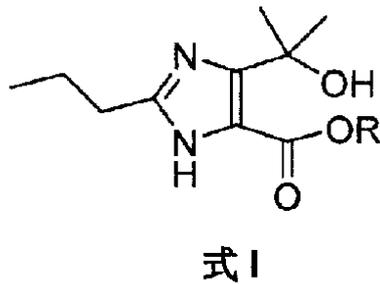
## 【数 1】



10

を含むことを特徴とする式Iの化合物

## 【化 1】



20

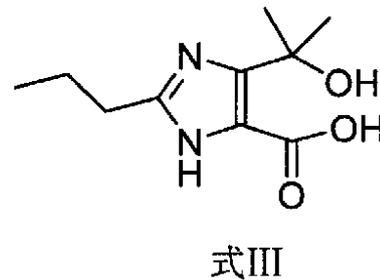
の製造方法。

( R は炭素原子を 1 ~ 6 個有するアルキル基から選ばれる。 )

## 【請求項 2】

加水分解生成物又は開環生成物は、式IIIの化合物から選ばれる請求項 1 に記載の製造方法。

## 【化 2】



30

## 【請求項 3】

式Iの化合物を得る工程における触媒は、エステル交換反応に作用する触媒、又は酸素によるアシル化反応の縮合剤である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 4】

式Iの化合物を得る工程における反応温度は、-20 以上、アルコールであるR-OHの還流温度以下である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 5】

式Iの化合物を得る工程における反応時間は、30分~72時間である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 6】

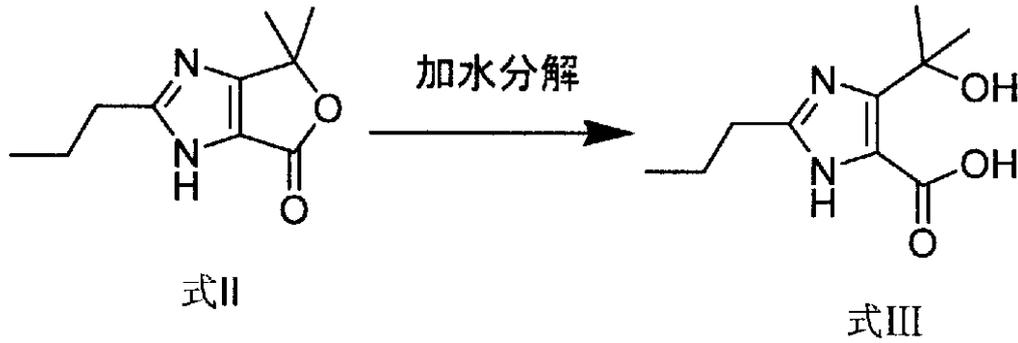
R は炭素原子を 1 ~ 3 個有するアルキル基から選ばれる請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 7】

式IIIの化合物は以下のように得られたものである請求項 2 に記載の製造方法。

40

【数2】



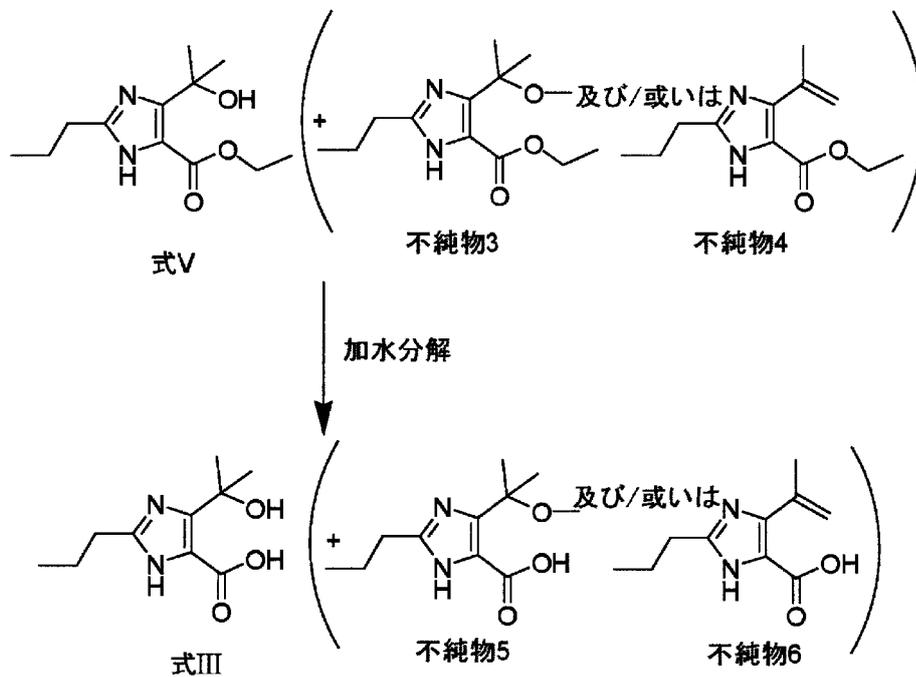
10

【請求項8】

式Iの化合物を得る工程の前には、更に、

(1) 不純物3及び/又は不純物4を含む式Vの化合物を加水分解し、式IIIの化合物を得るとともに、不純物3及び/又は不純物4を不純物5及び/又は不純物6に加水分解する工程と、

【数3】

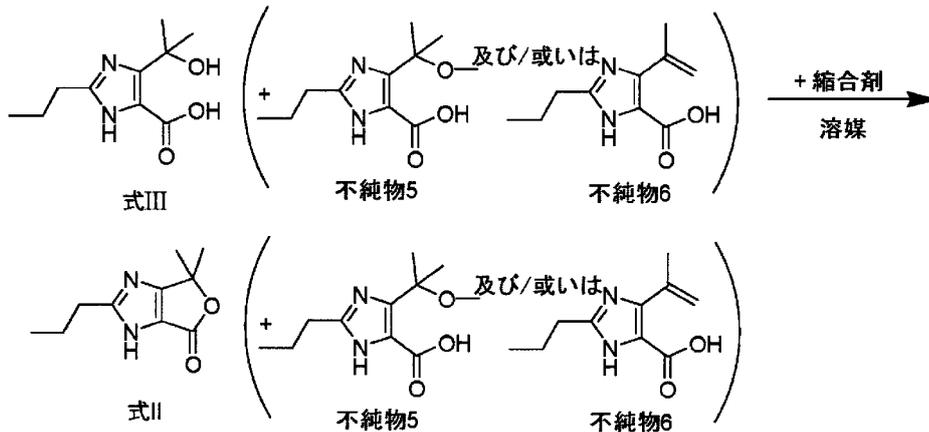


20

30

(2) 式IIIの化合物を溶媒中で縮合剤と混合し、式IIの化合物を得る工程と、

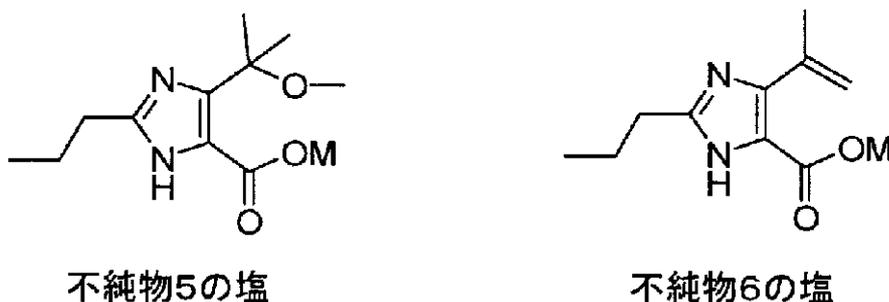
## 【数4】



10

(3) 式IIの化合物を有機溶媒及びアルカリ性水溶液と混合して、水層に含まれる不純物5の塩及び/又は不純物6の塩

## 【化3】



20

(Mはカルボキシ基と水溶性塩を形成できる基、好ましくはアルカリ金属。)を除去し、有機層より式IIの化合物を得る工程と、を含む請求項1に記載の製造方法。

## 【請求項9】

工程(3)の後、更に、

(3') 有機溶媒で水層を1~5回抽出する工程、及び/又は

(3'') 有機層を飽和食塩水溶液で1~5回洗浄する工程、

を含む請求項8に記載の製造方法。

30

## 【請求項10】

工程(2)における縮合剤は、エステル化反応又は酸素によるアシル化反応に触媒作用を示す縮合剤、又はエステル化反応に使用される脱水剤を含む請求項8に記載の製造方法。

## 【請求項11】

工程(2)における反応温度は-20~100 であり、反応時間は1~56時間である請求項8に記載の製造方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は医薬品合成分野に関し、特に高純度の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エステルを製造する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル(式Vの化合物)はオルメサルタンメドキシミルを合成するための重要な中間体であり、非特許文献1には、2-プロピルイミダゾール-4,5-ジカルボン酸エチルを原料としてメチルマグネシウムプロミドと反応させた後、飽和塩化アンモニウム溶液で

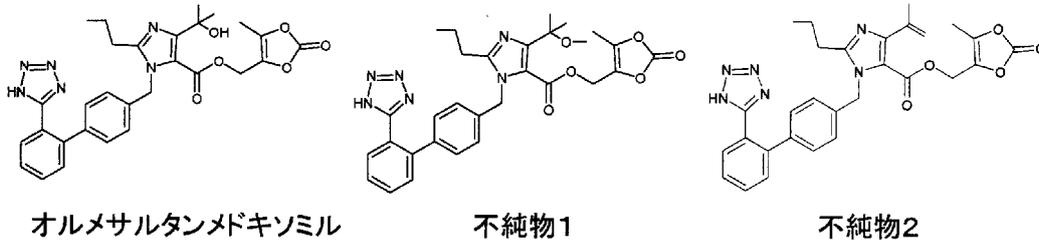
50

酸化することにより得られることが開示されている。

【0003】

尚、特許文献1には、オルメサルタンメドキシミルの二つの主な不純物は、オルメサルタンメドキシミルのヒドロキシ基のメチル化生成物（不純物1）と、オルメサルタンメドキシミルのヒドロキシ基の脱離生成物（不純物2）であることが開示されている。

【化4】



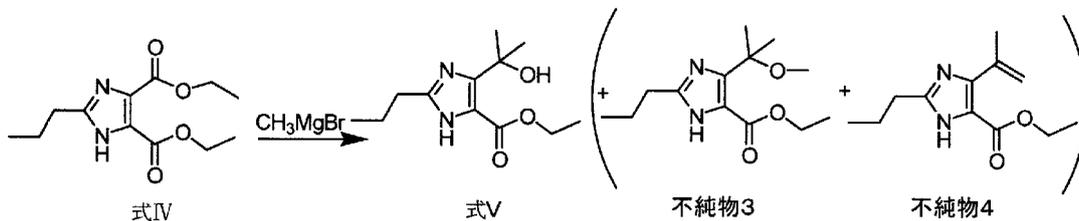
10

【0004】

特許文献1に開示されているように、オルメサルタンメドキシミルに不純物1及び不純物2が含まれる主な原因は、式IVの化合物がメチルマグネシウムブロミドと反応するとき、主生成物である式Vの化合物のほかに、ヒドロキシ基のメチル化生成物（不純物3）及びヒドロキシ基の脱離生成物（不純物4）も生成するためである。不純物3及び不純物4を含有する式Vの化合物は、その後の反応により、不純物1及び不純物2を含有するオルメサルタンメドキシミルとなる。

20

【数5】



【0005】

このため、本分野では、より高純度の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル（式V）を得て、高純度のオルメサルタンメドキシミルを得ることができる、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル（式V）の製造方法であり、より効率的で新規な方法の提供が切望されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2006/0258727号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 323-338

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エステル（式I）を得る方法の提供を目的とする。

【0009】

本発明のもう一つの目的は、高純度の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エステル（式I）を得る方法を提供することに

50

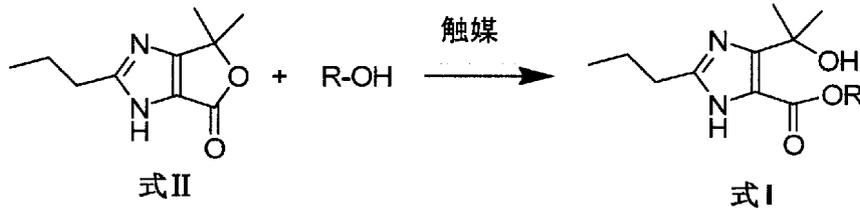
ある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

第一に、本発明は、式IIの化合物、その加水分解生成物、又はその開環生成物のいずれかを、アルコールであるR-OHと混合して式Iの化合物を得る工程

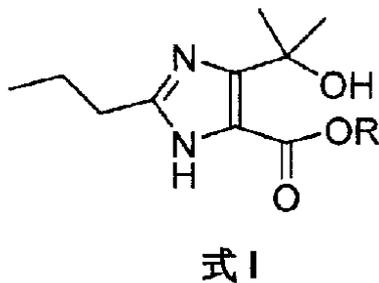
【数1】



10

を含む、式Iの化合物

【化1】



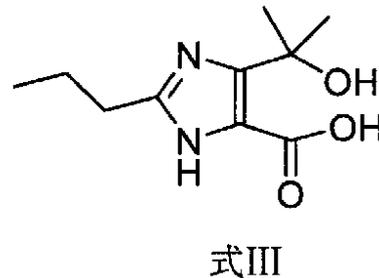
20

の製造方法を提供する。(Rは炭素原子を1~6個有するアルキル基から選ばれる。)

【0011】

加水分解生成物又は開環生成物は、式IIIの化合物から選ばれることが好ましい。

【化2】



30

【0012】

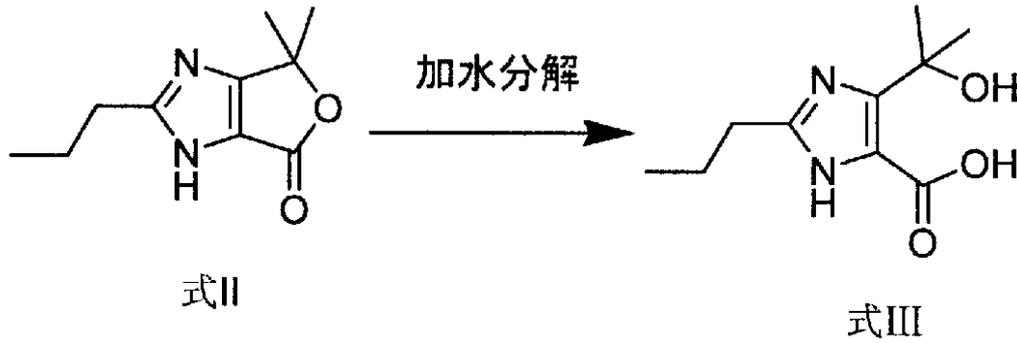
式Iの化合物を得る工程において、触媒は、エステル交換反応に作用する触媒、又は酸素によるアシル化反応の縮合剤であると好ましい。かかる工程における反応温度は、-20以上、アルコールであるR-OHの還流温度以下であると好ましい。反応時間は、30分~72時間が好ましい。

40

【0013】

Rは、炭素原子を1~3個有するアルキル基から選ばれることが好ましい。式IIIの化合物は、以下のように得られたものであると好ましい。

【数2】



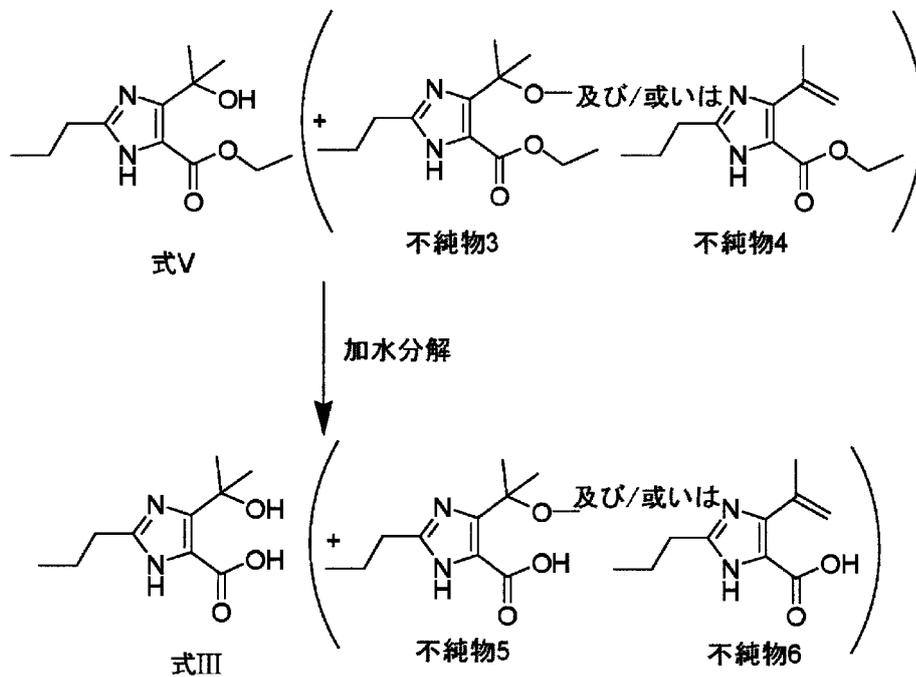
10

【0014】

第二に、本発明は、式Iの化合物を得る工程の前に、更に、

(1) 不純物3及び/又は不純物4を含む式Vの化合物を加水分解し、式IIIの化合物を得るとともに、不純物3及び/又は不純物4を不純物5及び/又は不純物6に加水分解する工程と、

【数3】

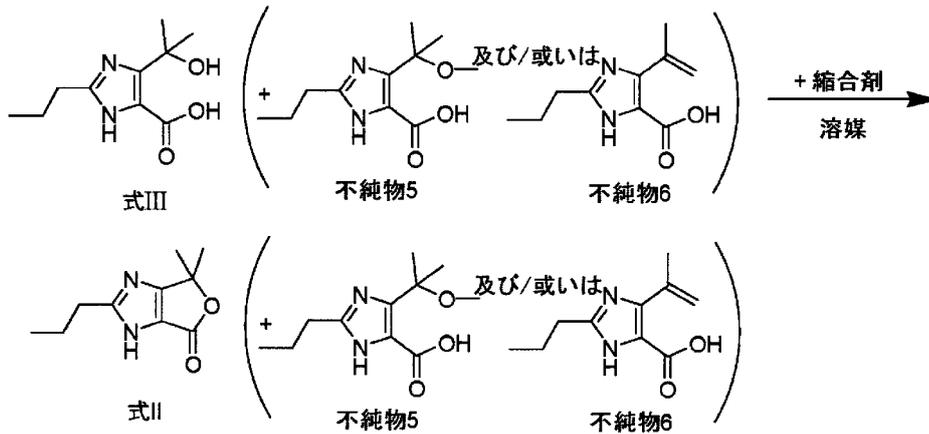


20

30

(2) 式IIIの化合物を溶媒中で縮合剤と混合し、式IIの化合物を得る工程と、

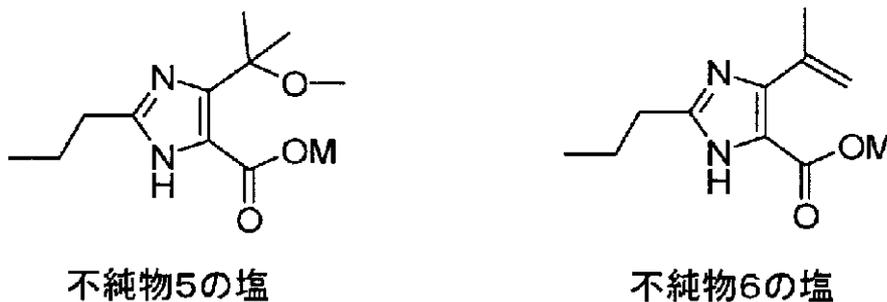
## 【数4】



10

(3) 式IIの化合物を有機溶媒及びアルカリ性水溶液と混合して、水層に含まれる不純物5の塩及び/或いは不純物6の塩

## 【化3】



20

(Mはカルボキシ基と水溶性塩を形成できる基、好ましくはアルカリ金属。)を除去し、有機層より式IIの化合物を得る工程と、を含み、高純度の式Iの化合物を得る方法を提供する。

30

## 【0015】

工程(3)の後、更に、

(3') 有機溶媒で水層を1~5回抽出する工程、及び/又は

(3'') 有機層を飽和食塩水溶液で1~5回洗浄する工程を含むことが好ましい。

抽出又は洗浄の回数は1~3回であると、より好ましい。

工程(3)の後、更に、有機層を乾燥、ろ過し、且つ溶媒を蒸留除去し、再結晶させ、式IIの化合物を得る工程を含むことが好ましい。

## 【0016】

有機溶媒は特に限定されるものではなく、式IIの化合物を溶解でき、且つ水と層分離できるものであればよく、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類からなる群から選ばれるものが好ましい。

40

## 【0017】

工程(2)における縮合剤は、エステル化反応又は酸素によるアシル化反応に触媒作用を示す縮合剤、又はエステル化反応に使用される脱水剤を含むことが好ましい。

工程(2)における反応温度は-20~100であり、反応時間は1~56時間であると好ましい。

## 【発明の効果】

## 【0018】

本発明によれば、より高純度の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル(式V)を得て、高純度のオルメサルタンメドキシミルを得ることができる。また、本発明により、4-(1-ヒドロキシ-1-メチル

50

エチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (式V) の、より効率的で新規な製造方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0019】

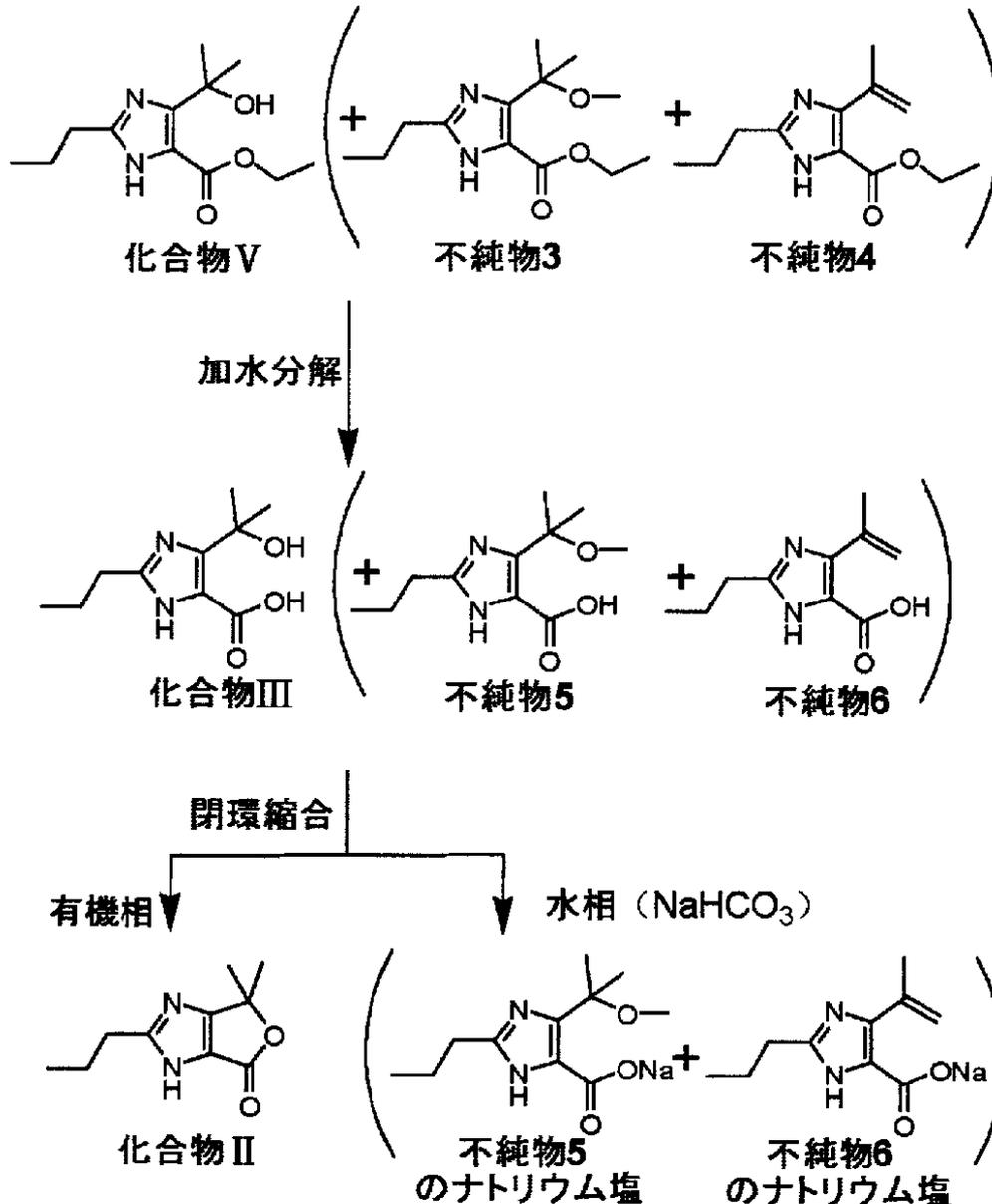
発明者らは、幅広く深く研究したところ、式IIの化合物、その加水分解生成物、又はその開環生成物を、所定の触媒条件下でアルコールと反応させることで、式Iの化合物が得られることを見出した。

【0020】

さらに、発明者らは下記のことも見出した。

【数6】

10



20

30

40

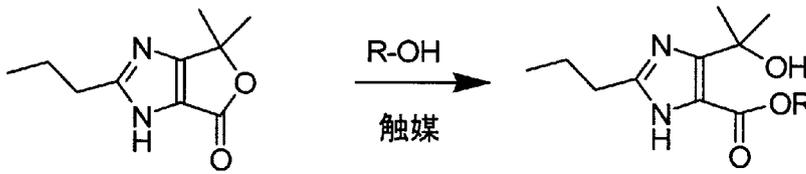
50

【0021】

式Vの化合物を原料として式IIIの化合物に加水分解し、更に、分子内閉環縮合して式IIの化合物を得る。この反応に伴い、式Vの化合物に含まれる不純物3、不純物4は、不純物5、不純物6に加水分解される。式IIIの化合物を分子内閉環縮合し、式IIのラクトン化合物とした後、不純物5、不純物6を含有する式IIの化合物を有機溶媒 (例えば酢酸エチル) に溶解させる。その後、アルカリ性水溶液 (例えば、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液) で洗浄することで、不純物5、不純物6を除去して高純度の式IIの化合物を得ること

ができ、高純度の式Iの化合物を得ることが可能となる。

【数7】



式II、その加水分解生成物またはその開環生成物

式I

Rは炭素原子を1 - 6個有するアルキル基から選ばれるものである。

10

【0022】

上記のように、式Iの化合物は、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エステルであり、式IIの化合物は、4,4-ジメチル-2-プロピル-4,6-ジヒドロフロ[3,4-d]イミダゾールであり、式IIIの化合物は、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸であり、式IVの化合物は、2-プロピルイミダゾール-4,5-ジカルボン酸エチルであり、式Vの化合物は、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルである。

【0023】

本発明により提供される方法は、式IIの化合物、その加水分解生成物、又はその開環生成物のいずれかを、アルコールであるR-OHと反応させることで式Iの化合物を得るものである。式IIの化合物を加水分解して式IIIの化合物とし、式IIIの化合物をアルコールであるR-OHと混合して式Iの化合物を得ることが好ましい。

20

【0024】

本発明の方法において、エステル交換反応に用いられる触媒は特に限定されるものではなく、エステル交換反応に作用するものであればよく、例えば塩酸、塩化水素ガス、硫酸、リン酸、臭化水素酸、臭化水素ガス、ヨウ化水素酸からなる群から選ばれる無機酸や、トリフルオロメタンスルホン酸、パラトルエンルホン酸、トリフルオロスルホン酸希土類金属塩、強酸性イオン交換樹脂、超酸、からなる群から選ばれる有機酸がある。

【0025】

本発明に係る式IIの化合物を加水分解して式IIIの化合物を得るために用いられる加水分解触媒は本分野で知られているものであり、加水分解反応に触媒作用を示すものであればよく、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物がある。

30

【0026】

本発明に係る式IIIの化合物はアルコール(R-OH)の中でエステル化されて化合物Iとなる過程では、本分野でよく知られる触媒が使用可能であり、エステル化反応に触媒作用を及ぼす触媒、又は酸素によるアシル化反応の縮合剤であれば、いずれも反応触媒として用いることができる。例えば塩酸、塩化水素ガス、硫酸、リン酸、臭化水素酸、臭化水素ガス、ヨウ化水素酸からなる群から選ばれる無機酸や、トリフルオロメタンスルホン酸、パラトルエンルホン酸、トリフルオロスルホン酸希土類金属塩、強酸性イオン交換樹脂、超酸、塩化チオニルからなる群から選ばれる有機酸がある。

40

【0027】

本発明により提供される方法において、反応温度は-20以上であり、溶媒の還流温度以下が好ましく、室温以上、溶媒の還流温度以下が、より好ましい。反応時間は、反応の終了を基準として、通常は30分~72時間が好ましく、30分~48時間がより好ましい。

【0028】

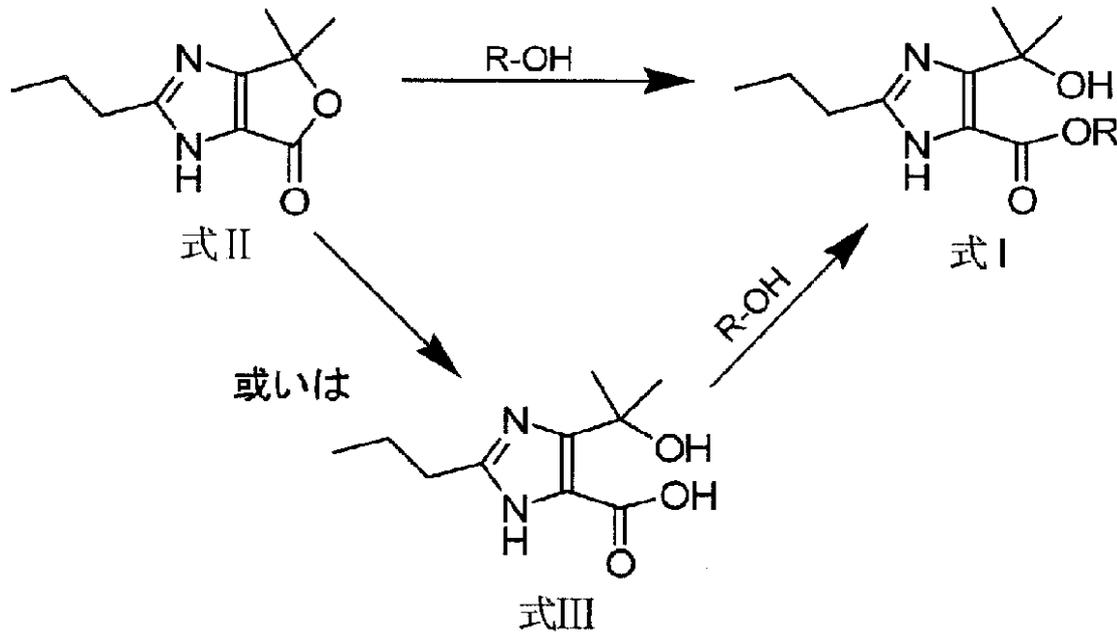
使用するアルコールR-OHは、Rが炭素原子を1~6個有するアルキル基から選ばれるものであり、エタノールであることが好ましい。

50

## 【0029】

さらに、本発明によれば、不純物 5、不純物 6 を含まない、又は少量含有する式 II の化合物を得て、アルコール (R-OH) 中でのエステル交換反応により式 I の化合物を得る、又は、式 II の化合物を加水分解して式 III の化合物を得てから、アルコール (R-OH) 中でエステル化して、式 I の化合物を得ることができる。得られる式 I の化合物は、不純物含量が少ない。

## 【数 8】



10

20

## 【0030】

エタノール中におけるエステル交換反応により、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルを得て、又は式 II の化合物を加水分解して式 III の化合物を得てから、エタノール中でエステル化して 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル (式 V の化合物) を得ることが好ましい。高純度の式 V の化合物を用いた反応を経て、不純物含有量が低く、精製が簡単なオルメサルタンメドキシミルを得ることができる。

30

## 【0031】

不純物 5 の塩や不純物 6 の塩は、本分野でよく知られる技術で再利用してもよい。

## 【0032】

本発明により提供される製造方法の一つの好ましい例において、

(1) 式 IV の化合物をメチルマグネシウムブロミドと反応させ、式 V の化合物を得る工程と、

(2) 式 V の化合物を加水分解して、式 III の化合物を得る工程と、

(3) 式 III の化合物を溶媒中で縮合剤と混合し、式 II の化合物を得る工程と、

(4) 式 II の化合物を有機溶媒及びアルカリ性水溶液と混合し、有機層中で式 II の化合物を得る工程と、

40

(5) 得られた式 II の化合物を、アルコールである R-OH と混合し、式 I の化合物を得る工程、又は

得られた式 II の化合物を加水分解して式 III の化合物を得てから、式 III の化合物をアルコールである R-OH と混合し、式 I の化合物を得る工程と、を含む。

## 【0033】

工程 (1) における反応条件は本分野における通常のものであってもよく、例えばエーテル系溶媒の中でメチルマグネシウムブロミドと反応させた後、酸化、抽出させる。

## 【0034】

工程 (2) における加水分解反応は本分野における通常のものであってもよく、エステ

50

ルの加水分解反応を完成させることができるものであればよい。例えば、式Vの化合物を溶解させてから、水酸化ナトリウム水溶液を加え、還流下で加水分解してもよい。

【0035】

工程(3)は通常有機溶媒の中で行われ、本分野における通常の溶媒を使用することができ、反応又は使用される試薬に悪影響を与えなければよい。使用可能な溶媒としては、反応物を溶解又はある程度溶解できるものであり、例えば炭化水素類、エーテル類、ケトン類、スルホキシド類、アミド類、ピリジン又はシアン類があるが、これらに限定されるものではない。炭化水素類は、アルカン、ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンを含むが、これらに限定されるものではない。エーテル類は、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソを含むが、これらに限定されるものではない。ケトン類は、アセトン、メチルエチルケトンを含むが、これらに限定されるものではない。スルホキシド類は、ジメチルスルホキシドを含むが、これらに限定されるものではない。アミド類は、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジエチルホルムアミド、N-ジメチルアセチルアミドを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0036】

工程(3)に使用される縮合剤としては、本分野において一般的であり、エステル化反応又は酸素によるアシル化反応に触媒作用を示す縮合剤であれば使用できる。エステル化反応に使用される脱水剤も使用できる。また、5位のカルボキシ基は、活性エステル又は酸無水物を形成した後、4位の1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基におけるヒドロキシ基と縮合させてラクトンとしてもよい。好ましい試薬は、無機酸、カルボジイミド、酸及び酸無水物類、塩化チオニルを含む。無機酸は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸を含むが、これらに限定されるものではない。カルボジイミドはジシクロヘキシルカルボジイミドを含むが、これらに限定されるものではない。酸及び酸無水物類は、トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0037】

工程(3)において、反応温度は特に限定されるものでないが、通常は-20~100が好ましく、0~50がより好ましい。反応時間は、溶媒や反応温度にもよるが、通常は1~56時間が好ましい。

【0038】

工程(4)における有機溶媒は、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類からなる群から選ばれるものであり、炭化水素類としては、トルエン、パラキシレンが好ましく、ハロゲン化炭化水素類としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムが好ましく、エーテル類としては、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、メチルtert-ブチルエーテルが好ましく、エステル類としては、酢酸エチル、酢酸ブチルが好ましい。

30

【0039】

工程(4)におけるアルカリ性水溶液は、本分野で通常用いられるアルカリ性水溶液であればよく、アルカリとしては、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属の炭酸水素塩、有機塩基を含むが、これらに限定されるものではない。好ましくは、アルカリ金属の炭酸水素塩、アルカリ金属の炭酸塩である。アルカリ性水溶液の濃度は、特に限定されるものではないが、飽和溶液が好ましい。

40

【0040】

工程(4)の一つの好ましい形態では、式IIの化合物を有機溶媒と十分に混合して完全に溶解させ、さらにアルカリ性水溶液を加えて十分に混合した後、有機層を分離する。より好ましくは、有機層を分離した後、水層をさらに有機溶媒で1~5回、好ましくは1~3回抽出し、有機層を合わせ、得られた有機層は、さらに飽和食塩水溶液で1~5回、好ましくは1~3回洗浄する。

【0041】

本発明で述べられた上述の特徴、或は実施例で述べられる特徴は、任意に組み合わせてもよい。

50

## 【0042】

本発明の主な利点は、以下の通りである。

1、本発明における式Iの化合物を製造する方法は、簡単で低コストである。

2、本分野の従業者らの懸案事項であった、オルメサルタンメドキシミルの合成中間体である4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル(式Vの化合物)において、不純物を除去できなかった問題を解決した。

## 【0043】

以下、具体的な実施例によって、さらに本発明を説明する。これらの実施例は本発明を説明するために用いるもので、本発明の範囲の制限にはならないと理解されるものである。以下の実施例において、特に具体的な条件を説明しない実験方法は、通常の方法、或いはメーカーの薦めの条件で行われる。特に説明しない限り、すべての百分率及び部は、重量基準である。

10

## 【0044】

別途に定義しない限り、文中に使用されるすべての専門・科学用語は、本分野の熟練者によく知られる意味と同じである。また、記載される内容に類似或は同等の方法及び材料はいずれも本発明に使用することができる。文中に記載の好ましい実施形態及び材料は例示だけのためである。

## 【0045】

[実施例1: 4,4-ジメチル-2-プロピル-4,6-ジヒドロフロ[3,4-d]イミダゾール(式II)の精製]

20

100mlの三口フラスコに4,4-ジメチル-2-プロピル-4,6-ジヒドロフロ[3,4-d]イミダゾール(式IIの化合物)3.0gと、酢酸エチル30mlと、を加え、完全に溶解するまで攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、30分攪拌した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル10ml×3で抽出した。有機層を飽和食塩水30mlで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、式IIの化合物を3.0g得た。収率は97%であった。

## 【0046】

[実施例2: 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル(式I、Rはエチル基)の製造]

30

100mlの三口フラスコに実施例1で製造した4,4-ジメチル-2-プロピル-4,6-ジヒドロフロ[3,4-d]イミダゾール(式IIの化合物)3.0gと、エタノール30mlと、を加え、完全に溶解するまで攪拌し、乾燥した塩化水素ガスを導入し、10~20に保温し、原料の反応が終了するまで反応させた。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル30ml及び水30mlを加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル10ml×3で抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルを2.8g得た。収率は75%であった。

## 【0047】

$^1\text{H}$  NMR(CDC $_3$ ,400MHz): 10.4-8.9(1H,広幅線,重水素交換後に消失),5.99(1H,一重線,重水素交換後に消失),4.34(2H,四重線),2.66(2H,三重線),1.75(2H,多重線),1.62(6H,一重線),1.31(3H,三重線),0.94(3H,三重線);MS(Q-Tof micro,ESI $^+$ ):241.10(M+1)

40

## 【0048】

[実施例3: 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチル(式I、Rはエチル基)の製造]

100mlの三口フラスコに実施例1で製造した4,4-ジメチル-2-プロピル-4,6-ジヒドロフロ[3,4-d]イミダゾール(式IIの化合物)3.0gと、エタノール30mlと、濃硫酸0.1mlとを加え、完全に溶解するまで攪拌し、40~50に昇温させ、原料の反応が終了するまで反応系を保温した。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル30ml及び水30mlを加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に

50

調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル 10 ml × 3 で抽出し、有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを 3.4 g 得た。収率は 92% であった。

【0049】

[ 実施例 4 : 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸 (式 III) の製造 ]

250 ml のナスフラスコに実施例 1 で製造した 4,4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4,6 - ジヒドロフロ [3,4 - d] イミダゾール (式 II の化合物) 5.0 g と、アセトン 30 ml と、10% 水酸化ナトリウム溶液 50 ml と、を加えた。原料の反応が終了するまで還流下で反応させた。溶媒を一部蒸留除去し、酸性になるまで濃塩酸を滴下し、固体を析出させてろ過し、乾燥して、式 III の化合物である 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸を 5.3 g 得た。収率は 96% であった。

【0050】

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 2.60(2H, 三重線), 1.65(2H, 六重線), 1.48(6H, 一重線), 0.86(3H, 三重線); MS(Q-Tofmicro, ESI<sup>+</sup>): 213.12(M+1)

【0051】

[ 実施例 5 : 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (式 I、R はエチル基) の製造 ]

100 ml の三口フラスコに実施例 4 で製造した式 III の化合物である 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸 3.0 g と、エタノール 30 ml と、を加え、乾燥した塩化水素ガスを導入し、30 ~ 40 °C に保温し、原料の反応が終了するまで反応させた。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル 30 ml 及び水 30 ml を加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル 10 ml × 3 で抽出し、有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを 2.8 g 得た。収率は 82% であった。

【0052】

[ 実施例 6 : 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (式 I、R はエチル基) の製造 ]

100 ml の三口フラスコに、実施例 4 で製造した式 III の化合物である 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸 3.0 g と、エタノール 30 ml と、濃硫酸 0.3 ml とを加え、原料の反応が終了するまで還流下で反応させた。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル 30 ml 及び水 30 ml を加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル 10 ml × 3 で抽出し、有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを 2.5 g 得た。収率は 74% であった。

【0053】

[ 実施例 7 : 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (式 I、R はエチル基) の製造 ]

100 ml の三口フラスコに、実施例 4 で製造した式 III の化合物である 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸 3.0 g と、エタノール 30 ml と、塩化チオニル 3.36 g と、を加え、原料の反応が終了するまで還流下で反応させた。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル 30 ml 及び水 30 ml を加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル 10 ml × 3 で抽出し、有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸

10

20

30

40

50

マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを2.9 g 得た。収率は85%であった。

【0054】

[実施例8：4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル(式I、Rはメチル基)の製造]

100 ml の三口フラスコに、実施例1で製造した4,4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4,6 - ジヒドロフロ[3,4 - d]イミダゾール(式IIの化合物)3.0 g と、メタノール30 ml と、を加え、完全に溶解するまで攪拌し、乾燥した塩化水素ガスを導入し、10~20 に保温し、原料の反応が終了するまで反応させた。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル30 ml 及び水30 ml を加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル10 ml × 3で抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルを2.1 g 得た。収率は60%であった。

10

【0055】

[実施例9：4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸ヘキシル(式I、Rはヘキシル基)の製造]

100 ml の三口フラスコに、実施例1で製造した4,4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4,6 - ジヒドロフロ[3,4 - d]イミダゾール(式IIの化合物)3.0 g と、ヘキサノール30 ml とを加え、完全に溶解するまで攪拌し、乾燥した塩化水素ガスを導入し、10~20 に保温し、原料の反応が終了するまで反応させた。室温まで冷却し、溶媒を蒸留除去し、酢酸エチル30 ml 及び水30 ml を加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性に調整した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル10 ml × 3で抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸ヘキシルを2.2 g 得た。収率は48%であった。

20

【0056】

[実施例10：4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸(式III)の製造]

化合物4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル20.0 g の200 ml アセトン溶液に、10%水酸化ナトリウム水溶液100 ml を加えた。還流下で3時間反応させた。10 まで冷却し、濃塩酸でpHを6.4に調整したところ、固体が析出した。ろ過後、水で洗浄し、乾燥して、近似白色の固体である4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸(式III)を16.7 g 得た。収率は95%であった。

30

【0057】

[実施例11：4,4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4,6 - ジヒドロフロ[3,4 - d]イミダゾール(式II)の製造]

化合物4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - プロピルイミダゾール - 5 - カルボン酸(式III)30.0 g の300 ml アセトン懸濁液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)33.0 g を加えた。室温で48時間反応させた。減圧ろ過し、洗浄した。ろ液を濃縮し、アセトンを回収した。残留液に酢酸エチル120 ml 及び水120 ml を加え、濃塩酸でpHを2~3に調整した後、減圧ろ過し、水層を分離し、有機層をさらに水20 ml × 2で抽出し、水層を合わせた。酢酸エチル150 ml を加え、30%水酸化ナトリウム溶液でpHを10に調整した。飽和になるまで食塩を加え、有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル30 ml × 2で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸留除去して、4,4 - ジメチル - 2 - プロピル - 4,6 - ジヒドロフロ[3,4 - d]イミダゾール(式II)を35.3 g 得た。収率は97%であった。

40

50

## 【 0 0 5 8 】

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の属する分野における技術者は、上記した本発明の内容を参照した後、本発明に各種の変動や修正を加えることが可能だが、本発明に等しい様態のものは、本発明の請求の範囲に含まれることを理解すべきである。

## 【 国际調查報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/CN2008/073081
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, STN(structure search): hydroxy methyl ethyl propyl imidazol+ ester 849206-4!-! 144689-93-0 144690-04-0		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1467209A(SHANGHAI PHARM IND INST STATE PHARM ADMI),14 Jan. 2004 (14.01.2004), see claims 1-29	1-11
E	CN101311168A(SHANGHAI PHARM IND INST STATE PHARM ADMI),26 Nov. 2008(26.11.2008), see claims 1-11	1-11
A	Hiroaki Yanagisawa et al: "Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: Synthesis, Biological Activities, and Structure-Activity Relationships of Imidazole-5-carboxylic Acids Bearing Alkyl, Alkenyl, and Hydroxyalkyl Substituents at the 4-Position and Their Related Compounds", J. Med. Chem. 1996, 39(1), pages 323-338, ISSN: 0022-2623 cited in the application, see Scheme 1, the preparation of compound 19 on page 332	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&"document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 July 2009 (07.07.2009)		Date of mailing of the international search report <b>20 Aug. 2009 (20.08.2009)</b>
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer <b>HE Xiaoping</b> Telephone No. (86-10)62084365

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/073081

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101311168A	26.11.2008	none	
CN1467209A	14.01.2004	WO2004083213A1	30.09.2004
		CN1197866C	20.04.2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2008/073081

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D233/90 (2006.01) i

C07D491/048 (2006.01) i

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/073081

<b>A. 主题的分类</b>		参见附加页
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, STN(结构式检索): 咪唑 羟基 甲基乙基 丙基 酯 849206-4!-! 144689-93-0 144690-04-0 hydroxy methyl ethyl propyl imidazol+ ester		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1467209A(上海医药工业研究院), 14.1 月 2004(14.01.2004), 参见权利要求 1-29	1-11
E	CN101311168A(上海医药工业研究院), 26.11 月 2008(26.11.2008), 参见权利要求 1-11	1-11
A	Hiroaki Yanagisawa 等 "Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: Synthesis, Biological Activities, and Structure-Activity Relationships of Imidazole-5-carboxylic Acids Bearing Alkyl, Alkenyl, and Hydroxyalkyl Substituents at the 4-Position and Their Related Compounds" J. Med. Chem. 1996, 39(1), 323-338, ISSN: 0022-2623 申请中引用, 参见流程图 1、第 332 页化合物 19 的制备	1-11
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件		"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		"&" 同族专利的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 07.7 月 2009 (07.07.2009)		国际检索报告邮寄日期 20.8 月 2009 (20.08.2009)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 何小平 电话号码: (86-10) 62084365

**国际检索报告**  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2008/073081**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101311168A	26.11.2008	无	
CN1467209A	14.01.2004	WO2004083213A1 CN1197866C	30.09.2004 20.04.2005

国际检索报告

国际申请号

**PCT/CN2008/073081**

主题的分类

C07D233/90 (2006.01) i

C07D491/048 (2006.01) i

## フロントページの続き

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

(71)出願人 510027560

上海医薬工業研究院

Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry

中国上海市北京西路1320号

No. 1320 West Beijing Road, 200040 Shanghai, China

(74)代理人 110000268

特許業務法人田中・岡崎アンドアソシエイツ

(72)発明者 張 福利

中国上海市北京西路1320号

(72)発明者 呉 泰志

中国上海市北京西路1320号

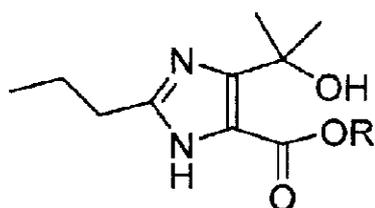
(72)発明者 謝 美華

中国上海市北京西路1320号

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC16 EE02 FF02 GG03 HH01

4H039 CA66 CH60 CH70

## 【要約の続き】



式I