

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-193584

(P2017-193584A)

(43) 公開日 平成29年10月26日(2017.10.26)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 319/20	(2006.01)	C O 7 C 319/20	4 H O O 6
C O 7 C 323/60	(2006.01)	C O 7 C 323/60	
C O 7 C 319/06	(2006.01)	C O 7 C 319/06	
C O 7 B 51/00	(2006.01)	C O 7 B 51/00	F

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2017-150482 (P2017-150482)	(71) 出願人	309040701
(22) 出願日	平成29年8月3日 (2017.8.3)		ワイス・エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2015-218118 (P2015-218118)		アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨーク州
	の分割		ニューヨーク市 イースト・フォーティー
原出願日	平成20年5月20日 (2008.5.20)		セカンド・ストリート 2 3 5
(31) 優先権主張番号	60/939, 529	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成19年5月22日 (2007.5.22)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ジョージ エー. チアレツロ
			アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 2 9 6
			2, モリソンビル, ティンバーライン
			ドライブ 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドラジドを製造するための改善されたプロセス

(57) 【要約】

【課題】ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製するための改善された合成方法を提供すること。

【解決手段】(a) 低温で、ヒドラジンおよび不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製するステップと、(b) 前記スラリーに塩化アシルを連続的に添加するステップとを含む、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法が開示されている。この方法は、望ましくないビス-ヒドラジド副生成物の生成を回避しまたは制限する。この方法は、カリケアマイシンをモノクローナル抗体に結合するのに使用される分子である、3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジドを調製するのに使用される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒドラジドを製造するための改善されたプロセスなど。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製するための、改善された合成方法に関する。ヒドラジド生成物は、カリケアマイシンをモノクローナル抗体に結合するのに使用される、保護されたチオール基を有する。

【背景技術】

10

【0002】

CMA-676または単にCMAとも呼ばれるMYLOTARG（登録商標）（ゲムツズマブオゾガマイシン）は、酸加水分解性リンカーを用いてカリケアマイシンに結合されたCD33に対する、モノクローナル抗体からなる。誘導体化したカリケアマイシンは、DNA副溝に結合するときに、DNAの進行を妨げ、最終的に癌細胞死を引き起こす。この商品は、最初の抗体標的化学療法薬として、MYLOTARG（登録商標）の名称で販売され、現在では、高齢患者の急性骨髄性白血病（AML）の治療用として認可されている。

【0003】

まとめてカリケアマイシンまたはLL-E33288複合体として知られている抗菌薬および抗腫瘍薬の強力なファミリーのメンバーは、特許文献1；特許文献2；および特許文献3に記載されている。このファミリーのメンバーは、担体としてのモノクローナル抗体と共に治療上有用な免疫複合体を形成するのに使用することができる。抗体は、抗CD33抗体（例えば、hp67.6）、抗CD22抗体（例えば、G544）、抗ルイスY抗体（例えば、G193）、抗5T4抗体（例えば、H8）、または抗-CD20抗体（例えば、リツキシマブ）であってもよい。カリケアマイシンファミリーのメンバーは、N-アシルカリケアマイシンであることが好ましく、N-アセチルカリケアマイシンが有利である。カリケアマイシンファミリーのメンバーには、適切なチオールと反応してジスルフィドを形成することができ、それと同時にカリケアマイシン誘導体を担体に結合するのに有用なヒドラジド官能基を導入することができる、メチルトリスルフィドが含有される。カリケアマイシンとのこの反応の例は、特許文献4に示されている。カリケアマイシンヒドラジド誘導体は、ヒドラゾン形成を介してモノクローナル抗体に結合する。例えば、薬物のヒドラジド誘導体を、酸化した抗体に結合するための一般的な方法が、T. J. McKeearnらの特許文献5に記載されている。特許文献6は、LL-E33288複合体のジスルフィド化合物の、目標とする形態を調製するためのプロセスを対象とする。

20

リンカーである4-（4-アセチル-フェノキシ）ブタン酸を、カリケアマイシンヒドラジド誘導体と、好ましくはカリケアマイシンN-アセチルジメチルヒドラジドと縮合することにより、カルボン酸-ヒドラゾンが得られ、これをさらにN-ヒドロキシスクシンイミドで処理することにより、OSuエステル（N-スクシンイミジルオキシ）が得られ、選択された生体高分子と複合する準備が整う。カリケアマイシンは、二本鎖DNAの破断を引き起こす-S-S-結合の還元によって活性化されるエンジーン頭部を含有する。このように、アシル基がメルカプト官能基を含有するモノアシル化ヒドラジンは、カリケアマイシンをモノクローナル抗体に結合するのに有用である。DMHリンカーまたはCL-332258とも呼ばれる3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジドは、例えばゲムツズマブオゾガマイシンまたはイノツズマブオゾガマイシン（inotuzumab ozogamicin）を作製するために、カリケアマイシンをモノクローナル抗体に結合する目的で、好ましいメルカプト含有N-アシルヒドラジンである。次いで誘導体化カリケアマイシンを、ヒト化モノクローナル抗体と結合させるために活性化することにより、CMA-676が得られる。現在、DMHリンカーは、中間体であるp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドを介して、5段階反応プロセスを通して調製することが

30

40

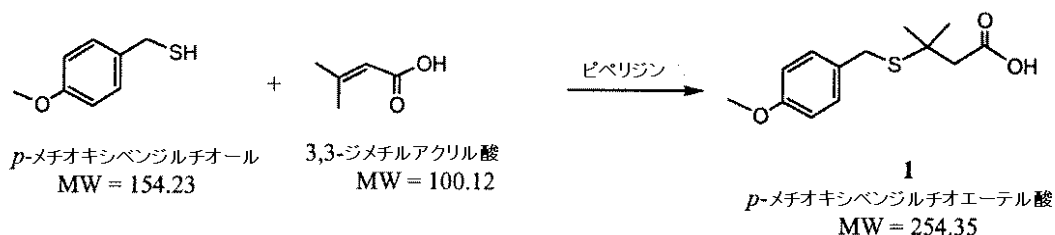
50

できる 5. (反応式 I ~ V)。米国で実施される現在の製造プロセスでは、p - メトキシ - ベンジルチオールと 3, 3 - ジメチルアクリル酸とのマイケル付加が、ピペリジンによって補助される (反応式 I)。

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】

反応式 I



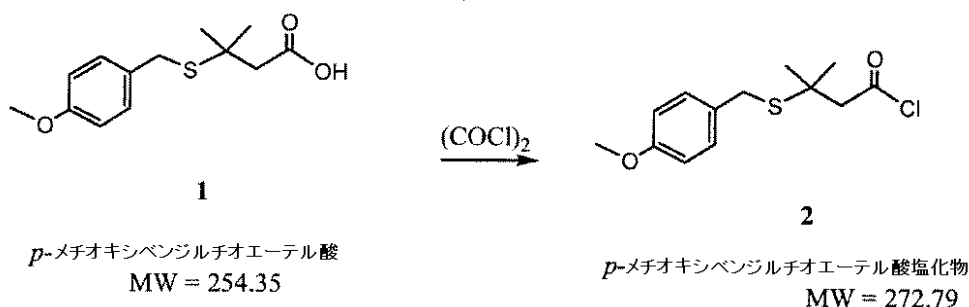
10

得られたチオエーテル酸 (1) は、塩化メチレン中で塩化オキシアリルと反応して、p - メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物 (2) を形成する (反応式 II)。

【 0 0 0 5 】

【 化 2 】

反応式 II



20

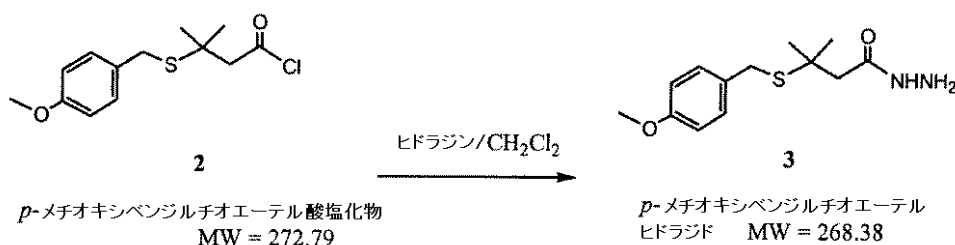
酸塩化物 (2) を、ヒドラジン / 塩化メチレンの混合物 (約 2 8 % v / v の比) に、低温 (- 7 0) でゆっくり添加する。対応する p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) が、約 7 4 % の収率で形成される (反応式 III)。

30

【 0 0 0 6 】

【 化 3 】

反応式 III



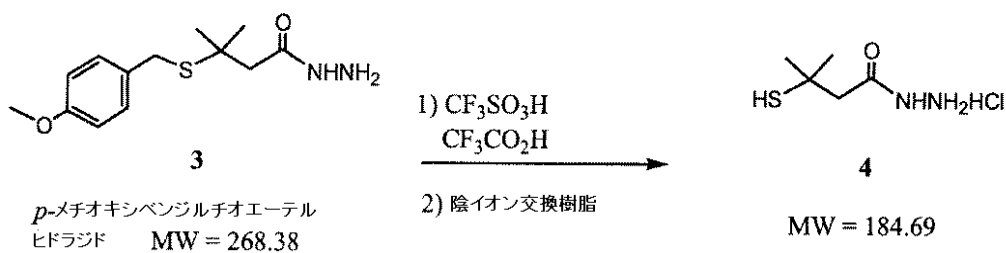
40

しかし、所望の生成物 p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) は、典型的には約 2 0 % の望ましくない副生成物、ビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドを含有する (以下の反応式 VI 参照)。酸性条件下でベンジル保護基を除去し (反応式 (IV))、その後、酸塩の中和および精製を行うことにより (反応式 V)、3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジド (5) が 4 5 % の収率で得られる。

【 0 0 0 7 】

【化 4】

反応式 IV



10

【 0 0 0 8 】

【化 5】

反応式 V



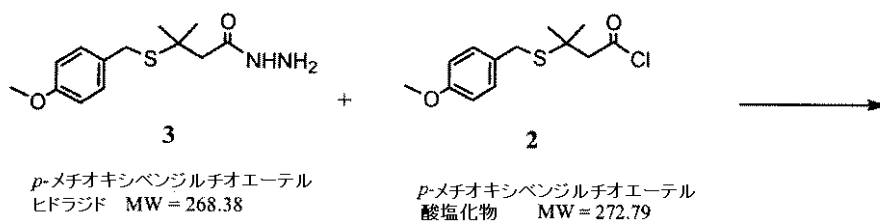
20

望ましくない副生成物、ビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) は、生成物 *p* - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドと出発材料 *p* - メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物との反応から発生する (反応式 V I)。この副生成物の発生は、より低い収率および品質をもたらす。

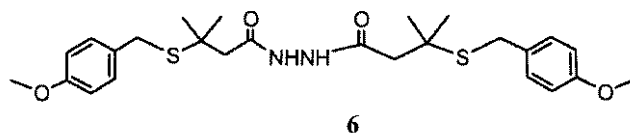
【 0 0 0 9 】

【化 6】

反応式 VI



30

ビス*p*-メチオキシベンジルチオエーテルヒドラジド

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 0 】

【特許文献 1】米国特許第 4, 9 7 0, 1 9 8 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 4, 9 3 9, 2 4 4 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 5, 0 7 9, 2 3 3 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 5, 0 5 3, 3 9 4 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 4, 6 7 1, 9 5 8 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 5, 7 7 0, 7 0 1 号明細書

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

当初のプロセス手順を使用すると、ビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) が約 20 % の量で発生する。反応式 I I I からの望ましくない副生成物が、このレベル以上存在することは、明らかに望ましくない。本発明は、この問題を克服しかつ望ましくない副生成物の収率を低下させる技法について記述する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の、ある実施形態は、副生成物であるビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (例えば、(6)) のレベルを約 20 % から約 3 ~ 5 % に低下させながら、ヒドラジド (例えば、3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジド (4)) を合成するためのプロセスを提供する。本発明の実施形態では、メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物 (2) 溶液を、当初のプロセスの場合よりも希薄な攪拌したヒドラジン / 塩化メチレンの混合物 (例えば、体積比 = 14 % 対 当初のプロセスでは約 24 % から 32 % v / v) に添加する。希釈に好ましい体積比は、約 14 % v / v である。任意選択でかつ限定することなく、塩化メチレンの代わりにまたは塩化メチレンと組み合わせたその他の非反応性 (または不活性な) ハロゲン化溶媒を、本明細書に記述される本発明の実施形態で使用して、ヒドラジン混合物を形成し、そこに酸塩化物を添加することができる。そのようなその他の溶媒の好ましい例には、四塩化炭素、クロロホルム、二塩化エチレン、およびクロロベンゼンが含まれる。ある実施形態では、塩化メチレン (または対応する不活性溶媒) の量が 2 倍であり、望ましくないビス - ヒドラジド副生成物の量を著しく低下させる。ある実施形態では、メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物溶液を、ヒドラジン / 塩化メチレンのスラリーに、少量ずつではなく安定した速度で連続的に添加する。ある実施形態では、添加速度を、- 68 から - 75 の反応温度が維持されるように調節する。ある実施形態では、丸底フラスコでは 300 から 400 r p m の間、またはモートン型フラスコでは 270 r p m の攪拌速度を使用する。本発明の、ある方法は、p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) を強度 91 . 1 % で、85 % の収率で提供し、このとき約 4 . 7 % のビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) が形成された。

【0013】

本発明の別の実施形態では、より希薄な塩化メチレン系を使用することによって得られた改善にもかかわらず、依然として、反応容器の底面および側面から凍結した結晶化ヒドラジンを擦り落とす必要があることがわかった。標準的な実施では、先に、塩化メチレン / ヒドラジン溶液と一緒に約 - 70 に冷却した。この結果、ヒドラジンのかなりの部分が結晶化し、容器の側面に析出した。すべてのヒドラジンを、反応に確実に利用できるようにするには、攪拌可能なスラリーの形成を可能にするために容器の壁面から材料を擦り取る必要があった。この状況を回避するために、本発明のある実施形態の一部として、代替の手順が考え出された。この代替の手順では、塩化メチレンを - 68 から - 75 に、好ましくは - 70 に冷やし、その後、冷やした塩化メチレンにヒドラジンをゆっくりと 1 滴ずつ添加して、均一なスラリーを形成する。この新しい手順は、さらにより均一なヒドラジンスラリーの形成を実現し、フラスコ内壁での結晶化ヒドラジンの形成を最小限に抑え、フラスコから擦り取る必要を低減させまたはなくす。これにより、所望の量のヒドラジンを反応用を得ることが可能になり、ビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) の形成を減少させるのを助ける。

【0014】

本発明のある実施形態は、比較的希薄で (従来のプロセスの観点からすれば) 攪拌可能な冷えたヒドラジン / 塩化メチレン不均一混合物 (好ましくは、約 14 % のヒドラジン濃度を有する) への、メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物 (2) 溶液の連続添加を含む方法を提供する。メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物溶液を、ヒドラジン / 塩化メチレンのスラリーに、少量ずつではなくほぼ安定した速度で連続して添加する。添加速度は

、好ましくは - 68 から - 75 の反応温度が維持されるように調節される。丸底フラスコでは 300 ~ 400 rpm の間、またはモートン型フラスコでは 270 rpm の攪拌速度が好ましい。本発明のある実施形態の、改善されたプロセスは、副生成物であるビス-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) のレベルを、以前実現された約 20 % から約 3 ~ 5 % 以下のレベルに低下させる。中間体 1 の、改善された合成は、ゲムツズマブオゾガマイシンを合成するプロセス全体の効率を改善する。

【0015】

本発明のある実施形態は：(a) ヒドラジンおよび不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製するステップと；(b) 前記スラリーに塩化アシルを連続して添加するステップとを含む、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法を提供する。この実施形態の別の態様では、塩化アシルを、添加ステップ (b) においてスラリーに実質的に 1 滴ずつ添加する。

10

【0016】

本発明のある実施形態は、アシルハロゲン化物およびヒドラジンからヒドラジドを調製する方法を提供する。一実施形態では、調製は、塩化アシルの求電子アシルカルボニルとヒドラジンの求核窒素との間の化学反応を介して実現される。本発明に適したアシルカルボニルに結合された特定の置換基は、ヒドラジド結合の形成が妨げられるのを防止するために保護基を組み込んだ部分を含む、ヒドラジド結合の形成を妨げない任意の部分にすることができる。保護基の使用および除去は、McOmie、Protecting Groups in Organic Chemistry、Plenum Press、NY、1973 年と、Greene および Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第 4 版、John Wiley & Sons、NY、2006 年に記載されている。例えば、本発明のある実施形態では、アシルハロゲン化物は、保護されたチオールを含む。保護されたチオールの例には、限定するものではないがベンジルチオエーテルが含まれる。

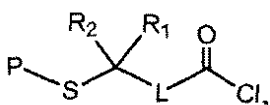
20

【0017】

本発明の別の態様では、塩化アシルは、下記の構造を有する：

【0018】

【化 7】



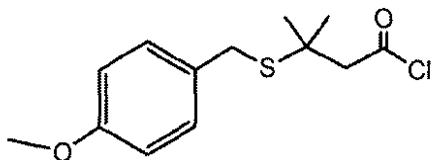
30

(式中、P はチオール保護基であり、R₁ および R₂ はそれぞれ、C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、L はアルキレンリンカーである)。アルキレンリンカー L の例には、限定するものではないが、L が -(CH₂)_n- であることが含まれ、但し n は、1 から 5 の整数である。ある実施形態では、R₁ および R₂ は同じであり、例えば、R₁ および R₂ が共に同じ C₁ ~ C₅ アルキルである場合である。C₁ ~ C₅ アルキルの例には、限定するものではないがメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルが含まれ、それらの直鎖状および分岐状の異性体も含まれる。チオール保護基の例には、限定するものではないがベンジル基が含まれ、但しフェニル部分は任意選択で置換されている。任意選択の置換基の例には、限定するものではないが、メトキシおよびエトキシなどのアルコキシが含まれる。したがって、本発明の一実施形態では、塩化アシルは下記の構造を有する。

40

【0019】

【化 8】



50

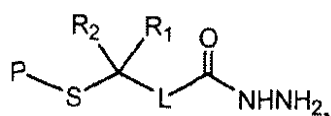
本発明の別の実施形態は、ヒドラジンおよび不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製する第1のステップを含む、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法である。この実施形態の別の態様では、不活性溶媒は塩化メチレンである。

【0020】

本発明の別の実施形態は、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法である。この実施形態の別の態様では、ヒドラジド生成物が下記の構造を有する：

【0021】

【化9】



10

(式中、Pはチオール保護基であり、LおよびR₁およびR₂は上述の通りであってもよい)。この実施形態のさらに別の態様では、Pは、フェニル環上で任意選択で置換されたベンジル基である。この実施形態の別の態様では、Pがp-メトキシベンジル基であり、R₁およびR₂はそれぞれ、C₁~C₅アルキルからなる群から選択され、Lはアルキレンリンカーである。アルキレンリンカーの例には、限定するものではないが、Lが-CH₂-であることが含まれる。一実施形態では、R₁およびR₂はそれぞれ独立して、メチルである。

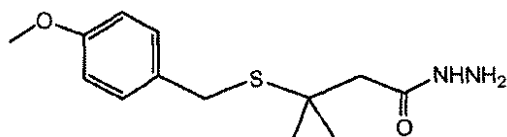
20

【0022】

本発明の別の実施形態は、本発明の方法により調製されたヒドラジド生成物である。一実施形態では、所望のヒドラジドは下記の構造

【0023】

【化10】



30

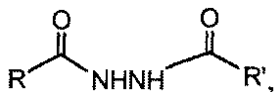
またはその塩を有する。さらに本発明の別の実施形態では、ヒドラジドは、3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジドである。

【0024】

本発明の別の態様では、所望のヒドラジド生成物は、下記の構造を有するビス-ヒドラジド副生成物を5%未満含有する：

【0025】

【化11】



40

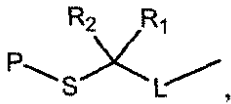
(式中、RおよびR'は、任意選択で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアルカリール基である)。

【0026】

この実施形態の別の態様では、ビス-ヒドラジド副生成物中のRおよびR'部分はそれぞれ、下式の通りであり、

【0027】

【化 1 2】



但し P はチオール保護基であり、 R_1 および R_2 はそれぞれ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、L はアルキレンリンカーである。アルキレンリンカー L の例には、限定するものではないが $-CH_2-$ が含まれる。この実施形態の別の態様では、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立してメチルである。この実施形態の別の態様では、P は、フェニル環上で任意選択で置換されたベンジル基であり、その例には、限定するものではないが、P が p - メトキシベンジル基であることが含まれる。

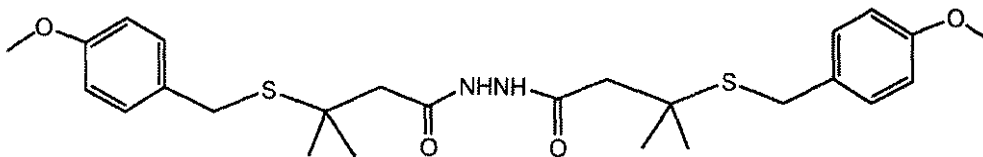
10

【0028】

本発明の別の実施形態は、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法であって、ヒドラジド生成物が下記の構造を有するビス - ヒドラジド副生成物を 5 % 未満含有する方法である。

【0029】

【化 1 3】



20

本発明の別の実施形態は、ヒドラジンおよび不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製する第 1 のステップと、次いでスラリーに塩化アシルを連続して添加する第 2 のステップとを含む、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法である。この実施形態の別の態様では、酸塩化物溶液の連続添加は、約 - 6 8 から約 - 7 5 の反応温度を維持するために調節される。この実施形態のさらに別の態様では、ヒドラジンスラリーは実質的に均一である。

【0030】

30

本発明の別の実施形態では、ヒドラジド結合は：(a) 攪拌した不活性溶媒を含む反応容器を所望の低温まで冷却するステップ；(b) ヒドラジンを前記反応容器に連続的に添加し、それによって、ヒドラジンおよび不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製するステップ；(c) 酸塩化物を前記スラリーに連続的に添加し、それによって、ヒドラジド結合を形成するステップを含む方法により調製される。この実施形態の別の態様では、不活性溶媒が塩化メチレンである。

【0031】

本発明の別の実施形態では、ヒドラジンスラリーは：(a) 不活性溶媒を、約 - 6 8 から約 - 7 5 の温度まで冷やすステップ；および (b) 不活性溶媒に溶解したヒドラジンを 1 滴ずつ、低温の不活性溶媒に添加するステップを含む方法によって調製される。この実施形態の別の態様では、不活性溶媒が塩化メチレンである。この実施形態のさらに別の態様では、ヒドラジンスラリーは、約 2 7 0 から約 4 0 0 r p m の速度で攪拌する。

40

【0032】

本発明の別の実施形態は、カリケアマイシンのファミリーのメンバーの免疫複合体を、担体としてのモノクローナル抗体と共に調製する方法であって、本発明の方法によりアシル基が S - 保護メルカプト官能基を含有しているモノアシル化ヒドラジンを調製するステップ、保護基を除去するステップ、および得られたヒドラジドを、前記免疫複合体の調製に使用するステップを含む方法である。本発明の別の実施形態は、本発明の方法によりリンカー - 3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジドを調製するステップと、前記リンカーを使用してゲムツズマブオゾガマイシンまたはイノツズマブオゾガマイシンを作製す

50

るステップを含む、ゲムツズマブオゾガマイシンまたはイノツズマブオゾガマイシンを調製する方法である。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

(a) ヒドラジンおよび不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製するステップと、

(b) 該スラリーに塩化アシルを連続的に添加するステップとを含む、ヒドラジンおよび塩化アシルからヒドラジドを調製する方法。

(項目 2)

前記塩化アシルが、前記スラリーに実質的に 1 滴ずつ添加される、請求項 1 に記載の方法。

10

(項目 3)

前記塩化アシルが、保護されたチオールをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

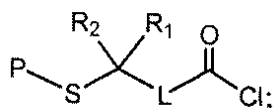
前記塩化アシルがベンジルチオエーテルを含む、請求項 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記塩化アシルが構造：

【化 1 6】

20



を有し、式中、P はチオール保護基であり；

R₁ および R₂ はそれぞれ、C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され；

L は、アルキレンリンカーである、

請求項 1 または 2 に記載の方法。

(項目 6)

L が -CH₂- である、請求項 5 に記載の方法。

30

(項目 7)

R₁ および R₂ がそれぞれ独立してメチルである、請求項 5 または 6 に記載の方法。

(項目 8)

P が、フェニル環上で任意選択で置換されたベンジル基である、項目 5、6、または 7 に記載の方法。

(項目 9)

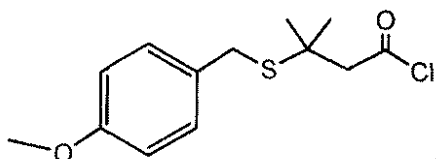
P が p - メトキシベンジル基である、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記塩化アシルが構造：

【化 1 7】

40



を有する、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 11)

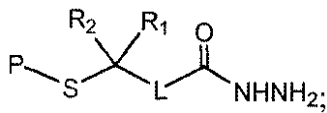
前記不活性溶媒が塩化メチレンである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

50

前記ヒドラジド生成物が構造：

【化 1 8】



を有し、式中、P はチオール保護基であり；

R₁ および R₂ はそれぞれ、C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され；

L は、アルキレンリンカーである、

項目 1、2、または 11 に記載の方法。

(項目 13)

L が -CH₂- である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

R₁ および R₂ がそれぞれ独立してメチルである、項目 12 に記載の方法。

(項目 15)

P が、フェニル環上で任意選択で置換されたベンジル基である、項目 12 に記載の方法

。

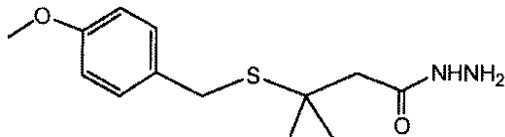
(項目 16)

P が p -メトキシベンジル基である、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

所望のヒドラジドが、

【化 1 9】



であるか、またはその塩である、項目 12 に記載の方法。

(項目 18)

前記ヒドラジドが、構造：

【化 2 0】



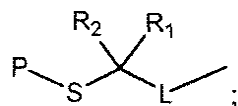
を有するビス - ヒドラジド副生成物を 5 % 未満含有し、式中、R および R' は、任意選択で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアルカリール基である、

項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

R および R' が、

【化 2 1】



であり、式中、P はチオール保護基であり；

R₁ および R₂ はそれぞれ、C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され；

L はアルキレンリンカーである、
項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

L が $-CH_2-$ である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

R_1 および R_2 がそれぞれ独立してメチルである、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

P が、フェニル環上で任意選択で置換されたベンジル基である、項目 19 に記載の方法。

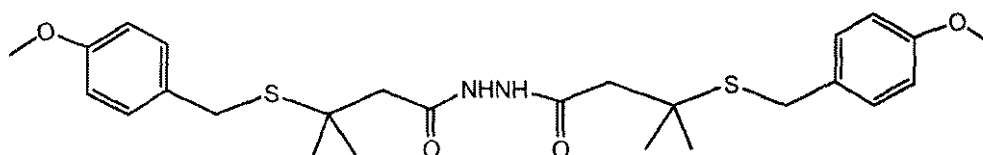
(項目 23)

P が p - メトキシベンジル基である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記ビス - ヒドラジド副生成物が構造：

【化 22】



10

20

を有する、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

酸塩化物溶液の前記連続的な添加が、約 - 68 から約 - 75 の反応温度を維持するように調節される、項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記ヒドラジンスラリーが実質的に均一である、項目 1 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

(a) 攪拌された不活性溶媒を含む反応容器を、所望の低温に冷却するステップ、

30

(b) 該反応容器に連続的な様式でヒドラジンを添加し、それによって、該ヒドラジンおよび該不活性溶媒を含む攪拌された実質的に均一なスラリーを調製するステップ、

(c) 該スラリーに連続的な様式で酸塩化物を添加し、それによって、ヒドラジド結合を形成するステップ

を含む、ヒドラジド結合を含有する化合物を調製する方法。

(項目 28)

前記不活性溶媒が塩化メチレンである、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

(a) 約 - 68 から約 - 75 の温度に不活性溶媒を冷却するステップと、

(b) 不活性溶媒に溶解したヒドラジンを、該冷却した不活性溶媒に 1 滴ずつ添加するステップと

40

を含む、ヒドラジンスラリーを調製する方法。

(項目 30)

前記不活性溶媒が塩化メチレンである、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

前記ヒドラジンスラリーが、約 270 から約 400 rpm の速度で攪拌される、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 32)

項目 16 に記載の方法にしたがってヒドラジドを調製するステップを含む、3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジドを調製する方法。

50

(項目 3 3)

担体としてのモノクローナル抗体を含むカリケアマイシンのファミリーのメンバーの免疫複合体を調製する方法であって、該方法は、項目 3 に記載の方法にしたがって、アシル基が S 保護メルカプト官能基を含有しているモノアシル化ヒドラジンを調製するステップと、該 S 保護メルカプト官能基の保護基を除去するステップと、得られたヒドラジドを、該免疫複合体を調製するために使用するステップとを含む、方法。

(項目 3 4)

前記得られたヒドラジドが 3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジドである、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジドがリンカーとして使用されて、ゲムツズマブオゾガマイシンまたはイノツズマブオゾガマイシンを作製する、項目 3 4 に記載の方法。

10

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図 1】 p - メトキシベンジルチオエーテル酸 (1) を調製するためのプロセスの概略図である。

【図 2】 p - メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物 (2) および p - メトキシベンジルチオエーテル酸ヒドラジド (3) を調製するためのプロセスの概略図である。

【図 3】 DMH リンカー (5) を調製するためのプロセスの概略図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0034】

p - メトキシベンジルチオールは、ピペリジン中の 3 , 3 - ジメチルアクリル酸によりマイケル付加を受ける。試薬の量は、反応の結果に影響を及ぼす。一実施形態では、p - メトキシベンジルチオールの量が、3 , 3 - ジメチルアクリル酸よりもわずかなモル数だけ過剰であり、例えば 0 . 3 5 4 (2 . 3 モル) から 0 . 3 6 2 k g (2 . 3 5 モル) の間の範囲である。量がこの範囲よりも少ない場合、後続の反応は不完全になる可能性がある。量がこの範囲を超える場合、過剰な試薬は処理が複雑になり得る。過剰な不純物の形成を避けるため、反応混合物を、約 9 8 °C を超えないように慎重に、最短で約 1 5 時間加熱する。ピペリジンを、塩化メチレンで希釈することによって除去し、塩酸水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄する。温度を 5 0 °C よりも高くかつ 9 0 °C 未満に保持することは、反応生成物の沈殿を避けるために、HCl の添加前および間に必要である。反応をさらに冷却し、次いで実験セクションで指示されるように塩化メチレンで抽出する。

30

【0035】

使用される溶媒の量は、最適な結果および精製のため、反応の規模に比例する。得られる CH_2Cl_2 生成物溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、透明にし、真空中で濃縮し、次いでヘプタンで希釈して、粗製中間体を沈殿させ、これを濾過し、ヘプタンで洗浄する。精製は、粗製材料を塩化メチレンに再溶解し、ヘプタンで再び沈殿させることによって実現される。精製された p - メトキシベンジルチオエーテル酸 (1) を濾過によって単離し、ヘプタンで洗浄し、真空乾燥する。

40

【0036】

p - メトキシベンジルチオエーテル酸 (1) を、溶媒としての塩化メチレンと共に塩化オキサリルを使用して、対応する酸塩化物に変換する。塩化オキサリルは、完全な反応のために、p - メトキシベンジルチオエーテル酸よりも過剰なモル数で存在すべきである。酸塩化物生成物を、真空中で濃縮することにより単離して、塩化メチレン / 過剰な塩化オキサリルを除去して油にする。得られた油を塩化メチレンで希釈し、6 5 から 7 5 °C の温度範囲で約 3 から 5 時間にわたりゆっくりと、ヒドラジンおよび塩化メチレンの希釈混合物に添加する。

【0037】

本発明の一態様は、ヒドラジンおよび塩化メチレンなどの不活性溶媒を含む均一なスラ

50

リーの形成である。本発明の一実施形態によれば、均一なスラリーは、液体ヒドラジンを、約 68 から - 75 に、好ましくは - 70 に予備冷却してある塩化メチレンにゆっくりと滴下し、その後、ヒドラジンの添加を開始することによって調製される。これとは対照的に、ヒドラジンを塩化メチレンに予備混合した溶液を同じ温度まで冷却する結果、あまり好ましくない結晶ヒドラジンが形成され、反応容器の側面にたまる。理論に拘泥するものではないが、予備冷却した塩化メチレンにヒドラジンをゆっくりと滴下し、塩化メチレン中のヒドラジンの最大濃度を制御することによって、より小さく、より均一なヒドラジンの結晶が形成され、その結晶は、攪拌した塩化メチレンの混合物中に懸濁したままになり、容器の壁面で実質的に凍結しないと考えられる。実質的に均一なスラリーを形成することによって、ヒドラジンが確実に、攪拌した塩化メチレンに接触したままになり、かつ流入する酸塩化物溶液との反応に利用できるようにするのを助ける。均一なスラリーの形成は、従来のプロセスで必要とされたような、反応フラスコの内側の擦り取りの必要性をなくす。さらに、このようにすることによって、所望量のヒドラジンを反応に利用できるようにすることが確実になり、これは、形成されるビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) の量も減少させる。

10

20

30

40

50

【0038】

塩化メチレン中のヒドラジンの濃度は、副生成物として形成されるビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) の量に影響を及ぼす。従来のプロセスでは、ヒドラジン / 塩化メチレンの濃度は約 24 から 32 % v / v であった。ヒドラジン / 塩化メチレンの比を、約 12 から 16 % v / v、好ましくは約 14 % v / v まで半分にすることによって (より希薄なヒドラジン)、形成される望ましくないビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) の量に減少をもたらす (表 1 参照)。

【0039】

【表 1】

表1 改善後のプロセスの結果

実験No.	ヒドラジドの強度* (%)	ビス-ヒドラジド副生成物 (%)	補正されたヒドラジド収率 (%)
1.1	91.61	9.69	85.4
1.2	95.08	5.76	87.7
1.3	96.16	4.13	89.6
1.4	93.76	7.36	85.7

*高圧液体クロマトグラフィによって決定された

本発明のある実施形態では、酸塩化物溶液を、ヒドラジン / 塩化メチレンのスラリーに、少量ずつではなく安定した速度で連続して添加する。添加された酸塩化物の量およびその添加速度は共に、所望のメトキシベンジルチオエーテル (3) の収率に影響を及ぼす。添加される酸塩化物が少なすぎる場合、過剰な量のビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) 副生成物が形成され得る。また、酸塩化物の添加時間が短すぎ、3 時間未満である場合、過剰な量のビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) 副生成物が形成される可能性がある。添加速度は、- 68 から - 75 の反応温度が維持されるように調節する。反応温度がより高い温度に上昇した場合にも、過剰な量のビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) が形成される可能性がある。丸底フラスコでの 300 から 400 rpm の間の攪拌速度、またはモートン型フラスコでの 270 rpm の攪拌速度が、ヒドラジンスラッシュを攪拌するのに好ましく使用される。改善されたプロセスの両方の態様、即ち、より希薄なヒドラジン / 塩化メチレン混合物の使用と均一なスラリーの形成は、副生成物であるビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) のレベルを約 20 % から約 3 ~ 5 % に低下させる。ヒドラジンを形成する、改善されたプロセスステップは、リンカー 3 - メチル - 3 - メルカプトブタン酸ヒドラジドを合成する全体的効率を改善し、したがって、MYLOTARG (登録商標) (ゲムツズマブオゾガマイシン) を調製する全体的効率も改善する。

【0040】

反応が終了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をメタノール系水酸化ナトリウム（約4から5%）で処理する。この溶液を真空中で濃縮し、塩化メチレンで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、透明化し、真空濃縮することにより、濃縮物を得た。生成物を完全に乾燥するのに十分な硫酸マグネシウムを使用するには、注意が払われるべきであり、したがって次の合成ステップでは、生成物の分解または結晶化の妨害がなくなる。最終的な濃縮物は、p-メトキシベンジルチオエーテル酸（1）の重量の1.33倍の量で、塩化メチレンで希釈され、この溶液を、p-メトキシベンジルチオエーテル酸（1）の重量の7.6倍の量で、ジエチルエーテルに添加する。ヘプタン、ヘキサン、オクタン、またはイソヘキサンなどの脂肪族炭化水素溶媒、好ましくはヘプタンを、p-メトキシベンジルチオエーテル酸（1）の重量の1.83倍の量で、得られたスラリーに添加して、沈殿を終了させる。p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド（6）を、濾過によって単離し、ヘプタンで洗浄し、真空乾燥する。

10

【0041】

p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド（3）を、溶媒としてトリフルオロ酢酸を使用して、アニソールの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸で処理する。添加中および後続の反応時間中は、望ましくない不純物の形成を避けるために、約20の反応温度を超えないよう注意を払わなければならない。p-メトキシベンジル保護基の切断が終了した後、反応混合物をメタノール中でクエンチ処理し、濾過することにより、固体副生成物を除去する。濾液を真空中で濃縮し、水に溶解し、塩化メチレンで洗浄し、陰イオン交換樹脂で処理することにより、3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジド（5）が得られる。樹脂を濾過によって除去し、次いで塩酸水溶液を粗製生成物溶液に添加することにより、HCl塩が形成される。パッチを真空中で濃縮し、エタノールに溶解し、濾過によって透明化し、真空中で濃縮する。この濃縮物を酢酸エチルで希釈し、真空中で濃縮する。再び、残留物を酢酸エチルで希釈し、次いで濾過によって単離する。湿潤ケーキを酢酸エチルと共に約48から55に加熱し、冷却し、濾過し、吸引乾燥する。乾燥したHCl塩を、水に加えた陰イオン交換樹脂での処理によって遊離塩基に変換する。樹脂を濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮する。濃縮物をエタノールに溶解し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルでスラリー化し、真空中で濃縮する。最終の精製として、3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジド（5）を塩化メチレンに溶解し、濾過によって透明化し、シリカで処理し、次いでこれを濾過によって除去する。精製された溶液中の生成物を、真空中で濃縮することによって単離する。実施例15で実証された好ましい精製方法では、3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジド（5）を、20 ± 3で塩化メチレン50部（v/w）中に溶解し、30分間攪拌し、濾過する。得られた溶液を、0.7 ~ 1部（w/w、粗製リンカーに対する）のシリカゲルで処理し、30分間攪拌し、濾過し、ロータリーエバポレータで濃縮乾固する。得られた固体を、n-ヘプタンで摩砕する。単離および真空乾燥後、3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジド（5）は、約76%の収率で、自由に流れる固体として得られる。

20

30

【0042】

本発明の一態様は、望ましくない副生成物であるビス-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド（6）が5%未満の状態の、p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドを提供するプロセスである。この改善されたプロセスは、チオエーテル酸塩化物とヒドラジンとを結合させてp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドを形成するための修正方法を含む。プロセスステップを、反応式1で概略的に示す。望ましくない副生成物であるビス-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド（6）は、生成物であるp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド（3）と、出発材料であるp-メトキシ-ベンジルチオエーテル酸塩化物（2）とを結合させることから発生する。望ましくないビス-メトキシベンジルチオチオエーテルヒドラジド（6）の発生は、より低い品質および収率をもたらす。

40

【0043】

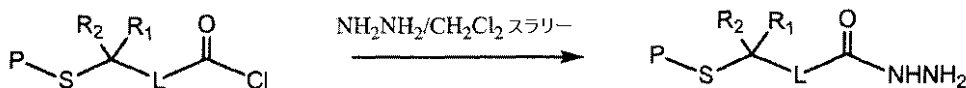
50

本発明の別の態様では、プロセスの開示は、より広範な適用例を包含するよう概念的に理解することができる。特定の反応シーケンス（反応式ⅠⅠⅠ）は、反応式ⅤⅠⅠにより一般化することができる。

【0044】

【化14】

反応式Ⅶ



Pはチオール保護基である

R₁, R₂ はアルキルである

Lはアルキレンリンカーである

10

材料が、プロセスステップで連続して添加されると記述される場合、そのような添加は、少量ずつでも一度にでもなくある時間にわたって安定して生じるものとする。液体の1滴ずつの添加、または定常流による液体の添加は、連続添加の例である。ある実施形態では、連続添加は、ある温度範囲内に反応物の温度が維持されるよう十分遅い速度で、発熱反応する材料の添加速度を制御することによって実現される。

【0045】

本明細書で使用されるスラリーは、密接に一緒に混合されかつ典型的には固相および液相の両方の存在を支持する温度にまで冷却された、固相および液相の組合せを指し、それに対して混合物は、周囲温度では純粋な液体になる。スラリーは、氷が比較的微細に粉碎されており液体の水と密接に混合されている、氷/水の混合物などの同じ物質の、固体/液体混合物の混合物を指すのに時々使用される。本発明の文脈において、スラリーは、ヒドラジンと塩化メチレンなどの溶媒など、2種の材料の組合せから形成された、固体/液体混合物を指すことができる。冷却されたヒドラジン/塩化メチレンスラリーで、液相は、塩化メチレンとヒドラジンの混合物を含有すると考えられ、一方、固相は、主にヒドラジンであると考えられる。

20

【0046】

「アルキル」という用語には、1から10個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルが含まれ、1から5個の炭素原子を有する低級アルキルが好ましい。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、2-メチルブチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、およびデシルなどが含まれる。「アルキレン」という用語には、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン、ブチレン、およびペンチレンなど、1から10個の炭素を有するアルカンの直鎖および分岐鎖ジラジカルが含まれる。

30

【0047】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で定義されたアルキル基を指し、1個または複数の炭素原子がヘテロ原子（酸素、硫黄、窒素、またはリン原子）によって置換されており、任意選択で追加のヘテロ原子を含有していてもよい。ヘテロアルキルという用語は、上述のような、しかしアリアル部分でさらに置換されているヘテロアルキル部分を指し、但しそのようなアリアル部分は、任意選択で置換されていてもよいものである。任意選択で置換されたアリアルには、フェニルおよび置換フェニルが含まれる。置換フェニルでは、1、2、または3個の任意選択の置換基を、フェニル環上の水素と置換してもよく、ベンジル炭素のメチレン基に対してオルト、メタ、および/またはパラに位置してもよい（またはその他の結合点）。実施例1では、メトキシ基は、メチレン基に対してパラ位にある。任意選択のアリアル置換基の非限定的な例には、C₁~C₅アルキル、C₁~C₅アルコキシ、C₁~C₅ハロアルキル、C₁~C₅ハロアルコキシが含まれ、但し

40

50

アルキルまたはアルコキシ炭素に結合した水素原子は、例えば - C F₃ および - O C F₃ の場合のように、ハロゲン原子によって置換されていてもよい。

【 0 0 4 8 】

以下の非限定的な実施例は、本発明を例示する。

【実施例】

【 0 0 4 9 】

(実施例 1)

p - メトキシベンジルチオエーテル酸 (1) の最初の調製

反応式 I を参照すると、熱電対、機械式攪拌子、N₂ 入口を上部に備えた還流冷却器、および 250 mL の均圧添加漏斗を備えた 5 L の丸底フラスコに、400 g、465 mL、4.70 モルのピペリジンを投入した。3,3 - ジメチルアクリル酸 (215 g、2.15 モル) を少量ずつ、攪拌した 5 L 反応フラスコに添加した。反応を、N₂ 中で激しく攪拌した。反応温度は、添加中は 35 から 40 未満に維持した (注記: 強力な発熱、即ち、ガス放出)。p - メトキシベンジルチオール (386 g、323 mL、2.32 モル) を、(5 L) 反応フラスコに、15 分にわたり均圧添加漏斗を介して投入した。混合物を、N₂ 中で攪拌しながら 82 から 88 に加熱した。反応温度を、この範囲内で 15 分間維持した。注記: 発熱。透明な黄色の混合物を、最短でも 15 時間、N₂ 中で攪拌しながら 92 から 95 に加熱した。1 mL のサンプルを、HPLC 分析のために取り出した。反応は、3,3 - ジメチルアクリル酸の 3 面積% 未満が残ったときに終了したと見なした。反応を、加熱マントルを除去することによって 70 から 75 に冷却した。

【 0 0 5 0 】

温度を 90 未満に維持しながら、攪拌した黄色の溶液に、1 L の均圧添加漏斗を介して 3 M 塩酸溶液 (1900 mL、2090 g) を添加した。最終温度は 70 から 75 であった。混合物を、冷水浴を利用することによって 20 から 25 に冷却した。塩化メチレン (1600 g、1210 mL) を、不均一混合物に投入した。混合物を 5 分間攪拌した。フラスコ上方の水層の pH をチェックし、水層が 2 未満の pH を有するまで、3 M HCl を必要に応じて添加した。5 L 反応フラスコの全内容物を、4 L の分液漏斗に移した。2 層を、最短でも 10 分間で分離させた。有機 (底部) 層を、分液漏斗から元の 5 L 反応フラスコに移した。水 (上) 層を、分液漏斗から (4 L) エルレンマイヤーフラスコに移した。3 M 塩酸溶液 (1050 mL、1154 g) を、10 分間にわたり、5 L 容器に入っている塩化メチレン溶液に、1000 mL 均圧添加漏斗を介して投入した。フラスコ内の上方の水層の pH をチェックし、水層の pH が 2 未満になるまで 3 M HCl を必要に応じて添加した。5 L 反応フラスコの全内容物を、4 L の分液漏斗に移した。合わせた体積を記録した。2 層を、最短でも 10 分間で分離させた。有機 (底部) 層を、分液漏斗から清浄な 4 L エルレンマイヤーフラスコに移した。水 (上) 層を分液漏斗から 4 L エルレンマイヤーフラスコに移した。水層を、5 L 反応フラスコ内で合わせた。

【 0 0 5 1 】

塩化メチレン (305 mL、400 g) を、先のステップで得られた水溶液に投入した。混合物を、最短でも 5 分間攪拌した。5 L フラスコの全内容物を、6 L 分液漏斗に移し、合わせた体積を記録した。2 層を、少なくとも 5 分間沈降させた。有機 (底部) 層を、分液漏斗から 4 L エルレンマイヤーフラスコに移した。塩化メチレン溶液を、水 1000 mL で洗浄した。混合物を 1 から 2 分間完全に攪拌し、次いで最短でも 10 分間沈降させた。水層を分離した。フラスコ内の水層の pH を測定した。水層を合わせ、廃棄した。無水硫酸マグネシウム (110 g) を塩化メチレン溶液に添加し、少なくとも 15 分間攪拌した。(5 L) 反応フラスコに、800、900、および 1000 mL のレベルで予めマークを付けた。吸引を使用して、黄色の混合物を、濾紙 (Whatman #1) を備えた 15 cm プフナー漏斗に通し、5 L 反応フラスコへと濾過した。フラスコおよびフィルターケーキを、300 mL、400 g の塩化メチレンで濯いだ。塩化メチレン溶液を、下記の通り濃縮した: 5 L の丸底フラスコに、機械式攪拌子と、熱電対を備えた Claisen スティルヘッドを設けた。スティルヘッドを、30 cm の単純な冷却器に接続し、こ

の冷却器を、氷浴で冷却した 1 L フラスコを備えたレシーバアダプタに取付した。レシーバアダプタを、氷冷トラップに接続した。この冷トラップを真空ポンプに接続した。

【 0 0 5 2 】

5 L フラスコ内の溶液からの塩化メチレンを、約 9 0 0 m L のポット体積が得られるまで、真空中で 1 5 から 3 5 の温度で蒸留した。留出物を廃棄した。5 L 反応フラスコの内容物の温度を、1 5 から 2 0 に調節した。ヘプタン (2 4 4 2 m L 、 1 6 7 0 g) を、最短でも約 1 0 分間にわたり、攪拌した濃縮溶液に均圧添加漏斗を介して投入した。約 1 0 0 0 m l 、 6 8 4 g のヘプタンを添加した後に、沈殿物が形成された。不均一混合物を、最短でも 2 0 分間にわたり 0 から 5 の温度まで攪拌しながら冷却し、その温度で、最短でも 3 0 分間保持した。5 L 反応フラスコの内容物を、Whatman # 1 の濾紙を備えた 3 0 c m プフナー漏斗に通して濾過した。濾液を、4 L の吸引フラスコに収集した。5 L 反応フラスコを、2 x 3 1 0 m L 、 2 x 2 1 2 g のヘプタンで、フィルターケーキに濯いだ。本質的に濾液がそれ以上収集されなくなるまで、また最短でも 2 5 分間にわたり、フィルターケーキを吸引して乾燥した。フィルターケーキの高さは約 2 0 m m であった。フィルターケーキの重量は約 6 0 1 g であった。濾液を廃棄した。ケーキを、熱電対、機械式攪拌子、N₂ 入口、および 1 L の均圧添加漏斗を備えた 5 L の丸底フラスコに移した。塩化メチレン (7 5 0 m L 、 9 9 0 g) を 5 L の反応フラスコに投入し、すべての固形分が溶解するまで攪拌した (約 1 0 分) 。ヘプタン (1 0 6 0 m L 、 7 2 5 g) を 5 L の反応フラスコに投入した。不均一溶液を、最短でも 1 5 分間、氷浴を使用して 0 から 5 に冷却し、次いで少なくとも 3 0 分間攪拌した。濃厚な不均一溶液が観察された。5 L 反応フラスコの内容物を、Whatman # 1 濾紙を備えた 3 0 c m のプフナー漏斗で濾過した。濾液を 4 L の吸引フラスコに収集した。5 L 反応フラスコを、2 x 3 1 0 m L 、 2 x 2 1 2 g のヘプタンで、フィルターケーキに濯いだ。濾液が本質的にそれ以上収集されなくなるまで、フィルターケーキを吸引乾燥した (最短でも 2 0 分) 。フィルターケーキの高さは約 2 0 m m であった。フィルターケーキの重量は、約 6 3 2 g であった。濾液を廃棄した。湿潤ケーキを乾燥皿に移した。p - メトキシベンジルチオエーテル酸が入っている乾燥皿を、清浄な濾紙で覆った。生成物を、3 8 から 4 0 および 2 8 から 3 0 インチ H g の真空度で、約 2 0 時間真空炉内で乾燥した。

【 0 0 5 3 】

(実施例 2)

p - メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物 (2) の最初の調製

反応式 I I を参照すると、p - メトキシベンジルチオエーテル酸 (4 0 0 g 、 1 . 5 7 モル) を、熱電対、機械式攪拌子、N₂ 入口が上部にある還流冷却器、および 0 . 5 L の均圧添加漏斗を備えた 5 L の丸底フラスコに投入した。塩化メチレン (1 6 0 0 g 、 1 2 1 2 m L) を 5 L 反応フラスコに投入した。透明な溶液を 2 0 から 2 5 に加熱した。塩化メチレン (3 0 0 g) および塩化オキサリル (1 1 0 g 、 7 8 m L) を 0 . 5 L 均圧添加漏斗に投入した。反応温度を 2 0 から 3 0 に維持しながら、塩化オキサリル / 塩化メチレンの溶液 3 5 0 m L を、添加漏斗を介して添加した。透明な黄色の溶液を、バブリングが収まるまで最短でも 3 0 分間、2 0 から 2 5 で攪拌した。塩化オキサリルの添加を繰り返した。反応温度を 2 0 から 3 0 に維持しながら、塩化オキサリル / 塩化メチレンの溶液 3 5 0 m l を、均圧添加漏斗を介して反応フラスコに添加した (添加時間約 4 5 分) 。反応混合物を、約 3 2 から 3 8 に加熱した。攪拌した溶液を、この温度範囲に最短でも 1 時間保持した。1 m L のサンプルを、H P L C 分析用に取り出した。反応は、メトキシベンジルチオエーテル酸出発材料の 3 面積 % 未満残存したときに、終了したと見なした。反応を、最短でも 5 分間、2 3 から 2 8 に冷却した。溶液を、風袋計量済みの 3 L 丸底フラスコに移した。反応フラスコを、1 0 0 m l 、 1 3 2 g の塩化メチレンで 3 L のフラスコに濯いだ。反応溶液は、揮発物質が残存しなくなるまで 3 3 から 3 6 に設定された浴温度および 2 5 から 2 8 インチ H g の圧力でロータリーエバポレータによって、真空中で濃縮した。最終重量は 1 3 6 7 g であり、正味の重量は、p - メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物が 5 0 0 . 3 g であった。留出物を廃棄した。

【 0 0 5 4 】

(実施例 3)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の最初の調製

反応式 I I I を参照すると、5 L のモートン型丸底フラスコは、熱電対、機械式攪拌子、 N_2 入口が上部にある還流冷却器、および 0 . 5 L 均圧添加漏斗を備えていた。p - メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物を、5 0 0 m l、6 6 0 g の塩化メチレンに溶解した。溶液を、2 L のエルレンマイヤーフラスコに移した。5 0 0 m l の塩化メチレンを添加して、全体積が 1 3 0 0 m l の溶液を構成した。

【 0 0 5 5 】

5 L のモートン型丸底フラスコ (R B F) では、モートン型に、2 4 0 0 g、1 8 1 8 m l の塩化メチレンと、2 5 6 g、2 4 5 m l、@ 9 8 % 強度、7 . 8 モルの無水ヒドラジンを投入した。機械式攪拌子の速度は、2 5 5 ~ 2 7 0 r p m に設定された。濁ったスラリーを、ドライアイス / アセトンを使用して - 6 9 から - 7 2 に冷却した。

10

【 0 0 5 6 】

反応温度を - 6 8 から - 7 2 に維持しながら、酸塩化物溶液を、0 . 5 L 均圧添加漏斗を介して 5 L 反応フラスコに 1 滴ずつ添加した。攪拌したヒドラジン / 塩化メチレンのスラリーに対する、メチルベンジルチオエーテル酸塩化物溶液の添加速度は、- 6 7 未満の反応速度が確実になる速度に調節することが重要であった。添加は、約 3 時間後に終了した。攪拌した反応を、最短でも 3 0 分間、- 6 8 から - 7 2 に保持した。1 m l のサンプルを、H P L C 分析用に取り出した。溶液を、氷浴を取外すことによって室温 (2 0 から 3 0) に温めた。

20

【 0 0 5 7 】

反応混合物を、風袋計量済みの 3 L 丸底フラスコに移した。反応溶液を、ロータリーエバポレータによって真空濃縮した。浴の温度を 3 2 から 3 6 に設定し、圧力を 2 5 から 2 8 インチ H g にした。すべての揮発物質を除去した。最終重量は 1 4 9 0 . 7 g であり、正味の重量は、粗製の固体の p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドが 6 3 0 g であった。留出物を廃棄した。

【 0 0 5 8 】

メタノール (1 2 5 0 g、1 5 8 0 m l) を、粗製の p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの固体に添加し、透明な溶液が得られるまで、不均一混合物を、3 3 から 3 6 で最短でも 5 分間、5 L 丸底フラスコ内で混合した。粗製の p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド / メタノール溶液を、5 L 反応フラスコに移した。

30

【 0 0 5 9 】

4 % の水酸化ナトリウム / メタノール溶液 1 3 1 2 g を、5 L 反応フラスコに、2 8 から 3 4 で 8 分間にわたり投入した。透明な混合物を、3 3 から 3 6 で 2 0 分間攪拌した。軽い沈殿物が形成された。

【 0 0 6 0 】

5 L 反応フラスコの内容物を、濾紙 (W h a t m a n # 1) を備えた 3 0 c m ブフナー漏斗に濾過した。(5 L) 反応フラスコを、2 0 0 m l、1 5 8 g のメタノールで濯いだ。濾液を、風袋計量済みの 3 L 丸底フラスコに移した。反応溶液を、ロータリーエバポレータによって真空濃縮した。浴の温度を 3 6 から 4 0 に設定し、圧力は 2 5 から 2 8 インチ H g にした。すべての揮発物質を除去した。最終重量は 1 4 8 4 g であり、正味の重量は、粗製の p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの固体が 6 2 2 . 7 g であった。留出物を廃棄した。固体を、7 0 0 g、5 3 0 m l の塩化メチレンに溶解した。不均一混合物を、ロータリーエバポレータ (真空ではない) で、3 3 から 3 6 で最短でも 1 0 分間、透明な溶液が得られるまで混合した。

40

【 0 0 6 1 】

溶液を、ロータリーエバポレータによって真空濃縮した。浴の温度を 3 6 から 4 0 に設定し、圧力を 2 8 から 3 0 インチ H g にした。すべての揮発物質を除去した。最終重量が 1 4 9 4 . 2 g であり、正味の重量は、粗製の p - メトキシベンジルチオエーテルヒド

50

ラジドの固体が 632.5 g であった。留出物を廃棄した。固体を、2100 mL、277.2 g の塩化メチレンに溶解した。不均一混合物を、透明な溶液が得られるまで最短でも 5 分間、20 から 25 で混合した。無水硫酸マグネシウム 110 g を塩化メチレン溶液に添加し、混合物を 1 時間攪拌した。吸引を使用し、黄色の混合物を、濾紙 (Whatman #1) を備えた 15 cm のブフナー漏斗に通して、5 L 反応フラスコに濾過した。フラスコおよびフィルターケーキを、500 mL、660 g の塩化メチレンで濯いだ。濾液を、風袋計量済みの 3 L 丸底フラスコに移した。溶液を、ロータリーエバポレータによって真空濃縮した。浴の温度を 32 から 35 に設定し、圧力を 20 から 25 インチ Hg にした。すべての揮発物質を除去した。最終重量は 1090 g であり、正味の重量は、粗製の p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの固体が 643 g であった。留出物を廃棄した。

10

【0062】

固体を、400 mL、528 g の塩化メチレンで溶解した。不均一混合物を、透明な黄色の溶液が得られるまで最短でも 5 分間、35 から 40 で混合した。4260 mL、3040 g のエーテルを、熱電対、機械式攪拌子、N₂ 入口、および 2 L の均圧添加漏斗を備えた 12 L の丸底フラスコに投入した。エーテルを、ブラインおよび氷を使用して 0 から -10 に 12 L フラスコ内で冷却した。温度を 0 から -10 に維持しながら、黄色の p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド / 塩化メチレンの溶液 (上記にて調製された) を、均圧添加漏斗を介して、素早く攪拌した 300 ~ 400 rpm エーテルに添加した。1070 mL、732 g のヘプタンを投入した。不均一混合物を、0 から -5 で 20 分間攪拌した。(12 L) 反応フラスコの内容物を、濾紙 (Whatman #1) を備えた 30 cm ブフナー漏斗に通して濾過した。濾液を、4 L 吸引フラスコに収集した。5 L 反応フラスコを、1070 mL、732 g のヘプタンを用いて、ケーキに濯いだ。濾液を廃棄した。フィルターケーキを、濾液が本質的にそれ以上収集されなくなるまで最短でも 50 分間、吸引乾燥した。フィルターケーキの高さが 15 mm であった。フィルターケーキの重量は 429 g であった。湿潤ケーキを乾燥皿に移した。メトキシベンジルチオエーテル酸が入っている乾燥皿を、清浄な濾紙で覆った。生成物を、38 から 40 および 28 から 30 インチ Hg の真空度の真空炉内で、少なくとも 18 時間乾燥した。

20

【0063】

実施例 1 ~ 3 の方法を使用した、典型的なバッチ反応の結果を、表 2 にまとめる。

30

【0064】

【表 2】

表2 プロセス改善を高める前の典型的なバッチ

バッチNo	ヒドラジドの強度 (%)	ビス-ヒドラジド副生成物 (%)	補正されたヒドラジド収率 (%)
2.1	78.5	22.1	67.8
2.2	78.4	19.3	74.8

(実施例 4)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の修正された調製

40

副生成物であるビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (6) のレベルを低下させるため、単離された生成物である p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド中のこの副生成物の形成に影響を及ぼす (1 つまたは複数の) 反応パラメータについて、調査した。実施例 3 の手順を繰り返した。-78 で、ヒドラジン / CH₂Cl₂ 溶液は、非攪拌性の凍結混合物である。ゴム状の塊が反応フラスコに粘着し、それと共に攪拌翼は、空中で回転した。チオエーテル酸塩化物 / CH₂Cl₂ の溶液を、ヒドラジン / CH₂Cl₂ (28 % v/v) のこの凍結混合物に 1 滴ずつ添加し、それと共に温度を約 -72 に保持した。添加の終わり (温度は -72 であった) の HPLC 分析は、反応をほとんど示さなかった。これは、迅速な反応であるという予測に反していた。これは、反応における適正な混合が不十分であることに、起因していると考えられる。大部分が未反応の反

50

応混合物を、そのままにして温めた。温度が約 - 5 0 に達したとき、攪拌可能な不均一混合物が生じ、その後、素早い発熱が生じて、温度を即座に - 2 8 に押し上げ、反応の色が黄色からオフホワイトに変化した。これは、効果的ではない混合によって、ビス - ヒドラジドの発生を促す局所反応をもたらす可能性があるという仮説をもたらす。室温に温め、実施例 3 に示されるような反応の後処理によって、主な生成物 (8 2 %、HPLC 面積 %) としてビス - ヒドラジドを提供する。これは、典型的な望ましくない 2 0 % というレベルよりも、はるかに高い。添加されたチオエーテル酸塩化物 (2) / CH_2Cl_2 の溶液は、ヒドラジンの凍結した塊と効果的に混合しないと結論付けた。

【 0 0 6 5 】

(実施例 5)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の調製に対する温度の影響

実施例 5 は、実施例 4 と同じ反応を繰り返したが、約 - 7 2 ではなく 0 で実施した。チオエーテル酸塩化物 / CH_2Cl_2 の溶液を、ヒドラジン / CH_2Cl_2 (2 8 % v / v) の攪拌可能な均質溶液に 1 滴ずつ添加した。この場合、3 9 % (HPLC 面積 %) のビス - ヒドラジドが形成された。これらの条件は、より低い温度および攪拌が、望ましくない副生成物の形成に影響を及ぼす因子であることを示唆している。実施例 3 . 1 および 3 . 2 の結果を、表 3 にまとめる。

【 0 0 6 6 】

【 表 3 】

表 3 温度の関数としての p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの調製

実施例No.	ヒドラジン (当量)	ヒドラジン/ CH_2Cl_2 (v/v) (%)	温度 (°C)	ビス-ヒドラジド (%)	コメント
3.1	5	28	約-72	82	不十分な攪拌
3.2	5	28	約0	39	攪拌した スラリー

a. 酸塩化物を、0.25mL/分の速度で、ヒドラジン/ CH_2Cl_2 混合物に添加した。

(実施例 6)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の調製に対するヒドラジン濃度の影響

次いで、低温でより低い濃度のヒドラジンを使用した影響について、試験をした。結果を、以下の表 4 にまとめる。 - 6 5 から - 7 2 での、ヒドラジン / CH_2Cl_2 の攪拌可能な不均一混合物は、2 8 % (v / v) に対して 5 % および 1 9 % の濃度まで、ヒドラジン / CH_2Cl_2 を希釈することによって調製した。ヒドラジン / CH_2Cl_2 濃度を 1 9 % および 5 % として実施された表 4 の実験 4 . 1 および 4 . 2 は、それぞれ、チオエーテル酸塩化物と反応する攪拌可能な不均一混合物を提供し、それによって、ビス - ヒドラジド副生成物のレベルがそれぞれ 3 % および 5 % である所望の生成物をもたらした。少量のヒドラジンを使用して同じ反応を繰り返すことにより (5 対 1 0 モル当量を使用した表 4 の実験 4 . 3)、ビス - ヒドラジドは 3 % しか発生しなかった。ヒドラジンの典型的な量は、チオエーテル酸に対して 5 モル当量である。ヒドラジンの量を 2 倍にして 1 0 モル当量にした場合 (表 4 : 実験 4 . 1 および 4 . 2)、最終生成物中のビス - ヒドラジドのレベルに著しい影響を与えなかった。

【 0 0 6 7 】

酸塩化物をより速い速度 (表 4 の実験 4 . 4 および 4 . 5 参照、1 v s 0 . 2 5 m L / 分を使用した) で希薄ヒドラジン / CH_2Cl_2 不均一混合物 (5 % および 1 9 %) に添加することにより、ビス - ヒドラジドがそれぞれ 3 % および 9 % のレベルで発生した。ビス - ヒドラジドのレベルの急激な降下 (8 2 % から 3 %、上記表 3 の実験 3 . 1 と表 4 の実験 4 . 4 参照) は、下記の因子の 1 つまたは複数に起因すると考えられる：温度、濃度、ヒドラジンの量、添加速度、および混合。表 4 の実験 4 . 5 から発生した 9 % のビス - ヒドラジドは、初期の効果のない攪拌によって引き起こされると考えられる。

【 0 0 6 8 】

【 表 4 】

表4 様々な希釈度のヒドラジン／CH₂Cl₂を使用したp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの調製

実験No. (5gの スケール)	ヒドラジン (当量)	添加速度 (mL/分)	ヒドラジン/ CH ₂ Cl ₂ (v/v) (%)	ビス- ヒドラジド (%)	コメント
4.1	10	0.25	19	4	撹拌したスラリー
4.2	10	0.25	5	5	撹拌したスラリー
4.3	5	0.25	5	3	撹拌したスラリー
4.4	5	1.0	5	3	撹拌したスラリー
4.5	5	1.0	19	9	撹拌しない スラリーとして開始

添加中の反応温度は、-68から-73℃に維持した。

10

(実施例 7)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の調製に対する温度の影響

20

生成物中のビス - ヒドラジドのレベルに対する温度の影響を、表 5 で試験した。チオエーテル酸塩化物を、ヒドラジン / C H ₂ C l ₂ (1 9 % v / v) の撹拌した混合物に - 2 0 および - 7 2 (表 5 : 実験 5 . 1 および 5 . 2) で添加した実験では、ビス - ヒドラジドがそれぞれ 2 8 % および 4 % のレベルで発生した。同様の結果が、実験 5 . 3 および 5 . 4 (表 5) で観察された。上述の結果は、より低いレベル (3 ~ 5 %) のビス - ヒドラジドを得るのにより低い反応温度 (約 - 7 0) が必要であることを示す。

【 0 0 6 9 】

【 表 5 】

表5 形成されたビス-ヒドラジドのレベルに対する温度の影響

実験 ^a (5gのスケール)	ヒドラジン/CH ₂ Cl ₂ (v/v) (%)	温度 (°C)	ビス-ヒドラジド (%)	コメント
5.1	19	-20	28	撹拌したスラリー
5.2	19	-72	4	撹拌したスラリー
5.3	5	-38	16	撹拌したスラリー
5.4	5	-72	3	撹拌したスラリー

a. 上述の実験は、5当量のヒドラジンを使用して実施した。

30

(実施例 8)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の調製に対するヒドラジン濃度の影響

40

表 4 の実験について試験すると、約 - 7 0 の添加温度および 1 9 % または 5 % (v / v) のヒドラジン / C H ₂ C l ₂ の濃度によって、同等の結果が得られたことが明らかにされた。この観察内容について、表 6 でさらに試験をした。チオエーテル酸塩化物が、1 9 % 、 1 4 % 、 および 1 0 % の濃度でヒドラジン / C H ₂ C l ₂ の不均一混合物に添加された表 6 の実験 6 . 1 、 6 . 2 、 および 6 . 4 では、ビス - ヒドラジドが、それぞれ 6 % 、 1 3 % 、 および 4 % のレベルで発生した。反応体積、フラスコのサイズ、および撹拌速度は一定に保持した。結果は、1 9 % のときに、反応が 1 0 % 濃度での結果と同等であることを示した。ヒドラジン / C H ₂ C l ₂ の濃度 1 4 % を、3 0 g のスケール (表 6 の実験 6 . 3) で繰り返した結果、わずか 3 % しかビス - ヒドラジドが混入していない所望の生成物が得られた。実験 6 . 2 におけるより高いレベルのビス - ヒドラジドは、素早く調

50

節する前に反応温度を - 5 7 に急上昇させた、酸塩化物の初期の素早い添加が原因である。

【 0 0 7 0 】

【表 6】

表6 形成されたビス-ヒドラジドのレベルに対するヒドラジン/CH₂Cl₂濃度の影響

実験No. ^a (スケール)	ヒドラジン/CH ₂ Cl ₂ (v/v) (%)	温度 (°C)	ビス-ヒドラジド (%)	コメント (液体体積/RBFサイズ)
6.1 (5g)	19	-68から-70	6	20 mL/100 ml
6.2 (4.2g)	14	-57から-65	13	(初期の素早い添加) 20 mL/100 ml
6.3 (30g)	14	-68から-71	3	140 mL/500 mL
6.4 (2.9g)	10	-61から-68	4	20 mL/100 ml
a. 上述の実験は、5当量のヒドラジンを使用して実施した。				

(実施例 9)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の調製に対する混合速度の影響

混合の影響について試験をした (表 7) 。実験 7 . 2 および 7 . 1 は、より速い混合 (4 0 0 r p m 対 2 0 0 r p m) が、より少ないビス - ヒドラジド (2 2 % 対 4 0 %) を生成したことを示した。両方の実験における、通常レベルよりも高いビス - ヒドラジドは、表 8 の 1 0 0 m L フラスコ内の 2 0 m L の液体に比べて 5 0 m L フラスコ内のヒドラジン / C H ₂ C l ₂ の初期液体レベル (3 6 m L) を考慮すると、効果的でない混合によって引き起こされたと考えられる。これは、混合速度の他に、反応器の幾何形状および液体レベルを考慮しなければならないことを意味する。

【 0 0 7 1 】

【表 7】

表7 形成されたビス-ヒドラジドのレベルに対する混合の影響

実験 (5gのスケール)	ヒドラジン/CH ₂ Cl ₂ (v/v) (%)	温度 (°C)	ビス-ヒドラジド (%)	添加速度 (mL/分)	混合速度 (rpm)
7.1	19	-60	40	1	200
7.1	19	-65	22	1	400
a. 最終液体体積/反応器サイズは72%であった。					

(実施例 1 0)

p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド (3) の調製に対するスケールアップの影響

ヒドラジン / C H ₂ C l ₂ の濃度 1 9 % または 5 % (v / v) で p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドを調製することにより、同等の結果が得られた。ヒドラジン / C H ₂ C l ₂ 濃度 1 9 % は、通常は - 7 0 で攪拌可能な混合物であるが、十分に混合されていない凍結混合物になる可能性があるという危険性がある。製造スケールのバッチ (4 0 0 g) を 5 % のヒドラジン / C H ₂ C l ₂ 濃度で実行した場合、より大きな反応器 (2 0 L モートン型) が必要になる。しかし、このプロセスをヒドラジン / C H ₂ C l ₂ 濃度 1 4 % で実行した場合、反応は、ガラス反応器、5 L モートン型丸底フラスコを使用して実施することができる。プロセスを、2 0 g スケール (表 8 の実験 8 . 1) で、ヒドラジン / C H ₂ C l ₂ 濃度 1 4 % v / v で実行した場合、単離した生成物 p - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドには、4 . 4 % (H P L C 面積 %) の副生成物であるビス - メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドが混入していた。上述の条件 (ヒドラジン / C H ₂ C l ₂ 濃度は 1 4 % であった) を、製造規模に拡大した条件で繰り返すことにより (表

8の実験8.2)、4.2%(HPLC面積%)の副生成物であるビス-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドが混入しているp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドが生成された。

【0072】

【表8】

表8 ヒドラジン/CH₂Cl₂濃度14%でのp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの調製

実験No. (スケール)	フラスコサイズ (mL)	初期液体レベル/反応器サイズ (%)	ビス-ヒドラジド HPLC面積% (%)
8.1 ^a (20g)	250	39 ^c	4.4
8.2 ^b (400g)	5000 (Morton)	39 ^c	4.2

a. ヒドラジン/CH₂Cl₂混合物の濃度は14%(v/v)である。
b. ヒドラジン/CH₂Cl₂混合物の濃度は14%(v/v)である。
c. 初期体積/反応器サイズ = 39%。最終液体体積/反応器サイズ = 64%。

10

当初のプロセス(表9、実験9.1)は、副生成物であるビス-ヒドラジドが19.3%混入している生成物p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドを、78.4%の強度で提供した。実験9.2、表9の修正プロセスは、より希薄で攪拌可能なヒドラジン/塩化メチレン不均一混合物(濃度は14%であった)への、メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物溶液の連続添加を使用した。生成物p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドは91.1%の強度で調製されたが、副生成物であるビスヒドラジドが4.7%混入していた。

20

【0073】

【表9】

表9 p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの調製に関する修正プロセスと先のプロセスとの間の比較

プロセス (スケール)	混合速度 (RPM)	フラスコサイズ (mL)	p-メトキシベンジル チオエーテルヒドラジド (強度%)	ビス-ヒドラジド (%)
9.1 ^a 400g	nd	5,000 ^c (Morton)	78.4	19.3
9.2 ^b 400g	270	5,000 ^d (Morton)	91.1	4.7

a. ヒドラジン/CH₂Cl₂混合物の濃度は28%(v/v)である。
b. ヒドラジン/CH₂Cl₂混合物の濃度は14%(v/v)である。
c. 初期体積/反応器サイズは21%であった。最終液体体積/反応器サイズは47%であった。
d. 初期体積/反応器サイズは39%であった。最終液体体積/反応器サイズは64%であった。

30

下記の条件は、低レベルのビス-ヒドラジド副生成物が形成されることを確実にし、p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの製造に推奨される。これらの反応条件は、本発明のある実施形態の態様と見なされる：

1. ヒドラジン/CH₂Cl₂混合物へのメトキシベンジルチオ酸塩化物溶液の添加速度は、反応温度が-68から-75に維持されるように調節した。

【0074】

2. 速い混合速度(300から400rpm)での、効果的な混合(反応器サイズに対して初期液体体積が30から40液体体積%)。混合は、5Lモートン型フラスコで260~270rpmの速度に維持した。

【0075】

40

50

3. 攪拌可能なヒドラジン / CH_2Cl_2 の均一混合物 (濃度は 5 から 19 % v / v) 。一実施例では、ヒドラジン / CH_2Cl_2 の比が 14 % v / v であった。

【0076】

4. 反応器サイズに対して初期液体体積が 30 から 40 液体体積 %。

【0077】

下記の実施例 11 ~ 15 を合わせて、本発明の好ましい実施形態を例示する。

【0078】

(実施例 11)

p - メトキシベンジルチオエーテル酸中間体 (1) の修正された調製

冷却器、 N_2 入口、攪拌子、および温度プローブ / 制御器を備えた 5 L の反応フラスコを、設定した。ピペリジン (0.402 kg) を、 N_2 雰囲気中で容器に投入した。3, 3 - ジメチルアクリル酸 (0.215 kg) を、攪拌しながら少量ずつ添加し、その後、p - メトキシベンジルチオール (0.358 g) を添加した。反応混合物を、最短でも 15 分間にわたって徐々に 82 から 88 に加熱し、その反応温度を、発熱が観察されるまで維持した。温度は、95 を超えることがなかった。発熱が終了したら、加熱を 92 から 98 まで継続し、最短でも 15 時間維持した。

10

【0079】

3 リットルの 3 M HCl 水溶液を調製した。加熱マントルを除去し、反応混合物をそのまま 70 から 75 に冷却した。 HCl 溶液 1.9 L を、ゆっくり添加した。冷却は、フラスコの内容物が 20 から 30 の温度に達するまで、水浴で継続した。 CH_2Cl_2 (1.64 kg) を添加し、フラスコ内容物を、最短でも 5 分間攪拌した。pH をチェックし、必要に応じて HCl 溶液を使用して < 2 に調節した。反応混合物を、分液漏斗に移し、相を分離させ、下部の有機生成物層を、元の反応フラスコ内に引き出した。上部の水層を別のフラスコに移した。残りの HCl 溶液を有機相に添加し、最短でも 5 分間攪拌した。pH をチェックし、必要に応じて、新しい 3 M HCl 溶液で < 2 に調節した。

20

【0080】

反応フラスコの内容物を分液漏斗に戻し、層を、最短で 5 分間、分離させた。下部有機相を、清浄なエルレンマイヤーフラスコに排出し、水層を反応フラスコに排出した。先の抽出から得られた水相を、 CH_2Cl_2 (0.400 kg) と同様に反応フラスコに添加した。反応を最短でも 5 分間攪拌し、次いで反応フラスコの内容物を分液漏斗に移し、層を最短でも 5 分間で分離させた。下部の有機生成物相を先の有機生成物相と合わせ、反応フラスコに移した。合わせた水相を、廃棄物として廃棄した。水 (1.00 kg) を反応フラスコに投入し、最短でも 5 分間攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、相を、最短でも 5 分間分離させた。下部生成物有機相を、清浄なエルレンマイヤーフラスコに排出した。水相を廃棄物として廃棄した。有機生成物溶液を、無水 MgSO_4 で乾燥し、次いで 5 L の 4 つ口フラスコ内に吸引濾過した。

30

【0081】

エルレンマイヤーフラスコおよびフィルターケーキを、 CH_2Cl_2 (0.350 kg) で 5 L の 4 つ口フラスコ内に濯いだ。 CH_2Cl_2 を、 $900 \pm 50 \text{ mL}$ のボット体積に留去した。濃縮物の温度を 15 から 20 に調節し、次いでヘプタン (1.67 kg) を添加することによって沈殿させた。混合物を約 5 に冷却し、最短でも 30 分間攪拌し、次いでパッチを吸引濾過し、生成物ケーキをヘプタンで濯いだ ($2 \times 0.272 \text{ kg}$) 。生成物を、乾燥減量分析 (LOD) 用にサンプル採取し、濾液を、固形分含量投影用にサンプル採取した。濾液が > 0.110 kg 含有する場合、その濾液を濃縮し、ヘプタンで処理して、前述のように生成物の第 2 の塊を沈殿させる。湿り気のある (1 つまたは複数の) 生成物ケーキを計量し、乾燥重量を、LOD データを使用して計算した。生成物の乾燥質量は、定数 A (kg) と等しかった。湿り気のある生成物を 5 L フラスコに戻し、 CH_2Cl_2 に溶解した ($1.76 \times A \text{ kg}$ 最小、 $2.20 \times A \text{ kg}$ 最大)。ヘプタンをゆっくり添加し ($4.56 \times A \text{ kg}$)、沈殿を開始させた。スラリーを 0 から 5 に冷却し、次いで最短でも 30 分間寝かせた。パッチを吸引濾過し、生成物ケーキをヘプタ

40

50

ンで濯いだ（2回分、それぞれ0.272kg）。濾過は、濾液の流れが本質的に停止するまで継続させた。湿った生成物を、風袋計量済みの（1つまたは複数の）皿に移し、重量を得、次いで濾液を適切な廃棄物容器に移した。ケーキは、乾燥減量LOD仕様<1.0%を満たすまで、38以下の真空炉内で乾燥した。サンプルを、分析にかけた。

【0082】

（実施例12A）

p-メトキシベンジルチオエーテル酸塩化物（2）の調製

冷却器、水スクラバー、温度プローブ、1L添加漏斗、N₂入口、および攪拌子を備えた5L反応フラスコを、設定した。CH₂Cl₂（1.6kg）をN₂雰囲気中で投入し、その後、p-メトキシベンジルチオエーテル酸（0.400kg）を攪拌しながら投入した。塩化オキサリル（0.220kg）およびCH₂Cl₂（0.600kg）の溶液を添加漏斗内で調製した。塩化オキサリル溶液の約半分を添加し、それと共に温度範囲を20から30に維持した（発熱！）。最短でも30分間攪拌した状態でCO₂/COの発生が観察され、次いで温度を20から30の間に維持しながら、残りの塩化オキサリル溶液を添加した。気体の発生が弱まるまで（約30分）反応を攪拌し、次いで混合物を33から38に加熱した。この温度は、気体の発生が弱まるまで約60分間維持された。反応をサンプル採取し、HPLCを使用して、残りの酸の量を決定した。反応は、出発材料の量が5%以下であるときに終了したと判断した。反応が終了しなかった場合は、攪拌をさらに1時間、33から38で継続し、次いでサンプル採取し、再び試験をした。加熱マントルを除去し、反応混合物をそのまま20から30に冷却した。混合物を3Lの1つ口フラスコに移し、次いでCH₂Cl₂で濯いだ。バッチを、揮発物質のほとんどが除去されるまでロータリーエバポレータで濃縮した。

【0083】

（実施例12B）

p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド中間体（3）の調製

冷却器、N₂入口、熱電対、攪拌子、および2Lの添加漏斗を備えた5Lの4つ口モートン型反応フラスコを、設定した。CH₂Cl₂（2.40kg）をN₂雰囲気中で投入し、-75から-65に冷却した。無水ヒドラジン（0.252kg）を投入することにより、フラスコの側壁にヒドラジン結晶を形成することなく、ヒドラジン氷の均一なスラリーが得られた。チオエーテル酸塩化物溶液を添加漏斗に移し、必要に応じてCH₂Cl₂で濯ぐことにより、1.30Lの溶液体積が得られた。

【0084】

酸塩化物溶液を、-65から-75（好ましくは-70から-75）の間の温度に維持しながら、最短でも3時間にわたり一定速度で1滴ずつ添加した。添加終了後、反応を、-65から-75で最短でも30分間攪拌した。バッチを20から25に温めた。反応をHPLCによってサンプル採取し、残りの酸塩化物の量が5%以下の場合に反応が終了したと判断した。反応がこの時点で不完全である場合は、攪拌を20から25で最短でも1時間継続し、次いで再びサンプル採取した。3Lフラスコ内のバッチをロータリーエバポレータで濃縮した。バッチを、必要に応じてCH₂Cl₂でフラスコ内に濯いだ。濃縮物をMeOH（1.25kg）で希釈し、攪拌子、熱電対、およびN₂入口を備えた5L反応フラスコに移し、必要に応じてMeOHで濯いだ。

【0085】

NaOH（0.0640kg）をMeOH（1.25kg）に溶かした溶液を、N₂雰囲気中で添加し、最短でも20分間攪拌した。バッチを吸引濾過によって清澄化し、必要に応じてMeOHで濯いだ。濾液を、風袋計量済みの3Lフラスコ（必要に応じてMeOHで濯いだ）に移し、揮発物質のすべてが除去されるまでロータリーエバポレータで濃縮し、次いで真空中で最短でも30分間継続した。真空の印加を中止し、CH₂Cl₂（0.704kg）を添加した。回転は、濃縮物の分解が行われるように継続し、次いで真空の印加を再開し、濃縮して固体残渣にした。この残渣の重量を得、CH₂Cl₂（2.84kg）を使用して残渣を分液漏斗に移した。混合物を攪拌した結果、溶液が得られた。

【0086】

CH₂Cl₂ 溶液を、水で2回に分けて(それぞれ1.00kg)洗浄した。無水MgSO₄(0.300から0.420kg)をCH₂Cl₂ 溶液に添加し、溶液が透明になるまで約15分間回転させた。パッチを吸引濾過し、必要に応じてCH₂Cl₂ で濯いだ。濾液を、風袋計量済みの3Lフラスコに移し、ロータリーエバポレータで濃縮して、固体残渣を得た。残渣の重量を得、CH₂Cl₂(0.532kg以上)に溶解した。溶液を、攪拌子、熱電対、およびN₂ 入口を備えた12Lの4つ口反応フラスコに装着されている、1L添加漏斗に移した。エーテル(3.04kg)をN₂ 雰囲気中でフラスコに投入した。エーテルを0から-10 に冷却した。

【0087】

p-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジド溶液を、-10から0 の間の温度に維持しながら、素早く攪拌しているエーテル溶媒に添加した。追加の溶液を、CH₂Cl₂(0.0660kg)を使用してフラスコ内に濯いだ。ヘプタン(0.732kg)を添加漏斗に投入し、薄いスラリーにゆっくり添加し、再び同じ温度範囲を維持した。得られたスラリーを、同じ温度で最短でも60分間攪拌した。浴を、紙を通して吸引濾過した。生成物ケーキをヘプタンで濯ぎ(2回に分けて、それぞれ0.366kg)、ウェットケーキが形成されるまで吸引乾燥した。ウェットケーキを、風袋計量済みの皿に移し、ケーキの重量を得た。ケーキを、LODが2.0%以下になるまで真空炉(38 以下)で乾燥した。乾燥したp-メトキシベンジルチオエーテルヒドラジドの重量を得、サンプルを試験にかけた。

【0088】

(実施例13)

チオール脱保護中間体(4)の調製

Dowex SRB OH陰イオン交換樹脂を、樹脂2.4kgを大型ブフナー漏斗に添加し、水(4回に分けて、それぞれ2.40kg)で洗浄し、次いでMeOH(4回に分けて、それぞれ1.92kg)で洗浄することによって調製した。樹脂をビーカー内で水で覆い、最短でも1時間浸漬し、次いで水を濾別した。樹脂を適切な貯蔵容器に移した。攪拌子、熱電対、N₂ 入口、および250mLの添加漏斗を備えた5Lの反応フラスコを、設定した。トリフルオロ酢酸(2.80kg)をN₂ 雰囲気中で充填し、5から10 に冷却した。チオエーテルヒドラジド(0.380kg)を、温度を5から15 の間に維持しながら少量ずつ添加した(発熱!)。溶液を、0から5 に冷却した。

【0089】

トリフルオロメタンスルホン酸(0.243kg)を添加漏斗に充填し、反応混合物に添加し、それと共に温度を0から10 に維持した。添加終了後、アニソール(0.0152kg)を添加した。反応混合物を、最短でも2時間、または反応の色が深赤になりさらに変化しなくなるまで、10から15 で攪拌した。反応は、サンプル採取し、TLCによって試験をし、反応混合物が4%以下の出発材料を含有する場合に終了したと判断した。攪拌子、N₂ 入口、および2L添加漏斗を備えた12Lの反応フラスコを、設定した。MeOH(3.01kg)を充填した。容器を、N₂ 雰囲気中で0から5 に冷却した。反応混合物を添加漏斗に移し、次いで冷却したMeOHを中程度の速度で添加し、反応温度を0から5 に維持した。白色の沈殿物が得られた。反応フラスコを、追加のMeOH(0.0790g)で添加漏斗に濯いだ。白色スラリーを、0から5 で約15分間攪拌した。パッチを、紙を通して吸引濾過し、生成物ケーキをMeOH(2回に分け、それぞれ0.600kg)で濯いだ。ケーキ内の濾液の流れが本質的に停止した後、濾液を、風袋計量済みの3Lフラスコ(必要に応じてMeOHで濯いだ)に移し、ロータリーエバポレータで濃縮して、半固体残渣を得た。

【0090】

残渣をMeOH(0.600kg)に再溶解し、以前のように再び濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(0.600kg)に再溶解し、以前のように再び濃縮し、残渣の重量を得た。残渣を水(1.52kg)に溶解し、溶液を6L分液漏斗に移した。残渣をCH₂Cl

10

20

30

40

50

2 (3回に分け、それぞれ0.927 kg)で洗浄した。合わせた有機相を、適切な廃棄物容器に移した。生成物を含有する水相をビーカーに移し、pHを、膨潤した樹脂の添加によって6.5から7.5 pH単位に調節した。pHは、必要に応じてトリフルオロ酢酸で調節した。所望のpH範囲が実現したら、スラリーを約30分間攪拌し、pHを再びチェックし、必要に応じて調節した。パッチを吸引濾過し、樹脂を水で(2回に分け、それぞれ0.600 kg)濯いだ。37% HCl溶液(0.160 kg)を添加した。pHを測定して、 < 1.5 であることを確認した。追加のHClは、必要に応じて添加した。水溶液を、風袋計量済みの3 Lフラスコ(必要に応じて水で濯いだ)に移し、ロータリーエバポレータで固体残渣に濃縮した。残渣の重量を得た。残渣を無水EtOH(1.20 kg)に溶解し、再び濃縮した。残渣を無水EtOH(1.65から2.85 kg)に再び溶解し、50から65 に加熱した。温かい溶液を吸引濾過した。濾液を、風袋計量済みの3 Lフラスコに移し、エタノール溶液を、蒸留が本質的に終わるまでロータリーエバポレータで濃縮した。EtOAc(8.21 kg)を少量ずつ充填し、以前のように濃縮した。4回目のEtOAc(2.74 kg)を充填し、20から25 に冷却した。反応を約15分間攪拌した。パッチを吸引濾過し、EtOAcで濯いだ(2回に分け、それぞれ0.135 kg)。吸引は、濾液の流れが本質的に停止するまで継続した。ケーキを約60分間吸引乾燥した。濾液を廃棄した。

10

【0091】

湿った生成物ケーキの重量を得、その質量(kg)を、後で行われる計算で定数Bとして使用した。生成物を、冷却器、攪拌子、N₂入口、および熱電対を備えた12 L反応フラスコに移した。EtOAc(45.1 × B kg)をN₂中で充填し、スラリーを、攪拌しながら48から53 に加熱した。加熱は、50 に達するまで中止した。加熱マントルを除去し、スラリーを20から25 に冷却した。パッチを吸引濾過し、EtOAcで濯いだ(2回に分け、それぞれ0.270 kg)。吸引は、濾液の流れが本質的に停止するまで継続した。フィルターケーキを、最短でも12時間、38 以下の真空炉で乾燥した。フィルターケーキの重量を得、定数Cに等しい生成物の質量(kg)を、後で行われる計算で使用した。

20

【0092】

(実施例14)

遊離塩基ヒドラジド(5)の調製

30

粗製の塩酸塩生成物(4)を、12 Lの4つ口反応フラスコ内で水と混合し(20.2 × C kg)、攪拌することにより、溶液が得られた。溶液のpHを、6.5から7.5 pH単位の範囲が実現するまで、処理済みの樹脂で調節した。パッチを約15分間攪拌し、次いでpHを再びチェックし、必要に応じて調節することにより、6.5から7.5 pH単位の値が得られた。パッチを吸引濾過し、水で濯ぎ(3.00 × C kg)、次いで無水EtOH(2回に分け、それぞれ5.30 kg × C kg)で濯いだ。吸引濾過は、濾液の流れが本質的に停止するまで継続した。生成物の濾液を、風袋計量済みの3 Lフラスコに移し、必要に応じて無水EtOHで濯いだ。パッチを、蒸留が本質的に停止するまでロータリーエバポレータで濃縮した。生成物の残渣を無水EtOH(1.58 × C kg)に再び溶解し、以前のように濃縮した。生成物の残渣を無水エーテル(2.57 × C kg)に再び溶解し、以前のように濃縮した。蒸留が本質的に停止したら、乾燥を高真空で継続し、蒸発を最短でも2時間継続させた。残渣の正味の重量は、定数Dであった。濃縮物を、CH₂Cl₂(66.3 × D kg)を使用して、攪拌子アセンブリ、温度プローブ、および窒素入口を備えた12 L反応フラスコに移した。混合物を、15から30 で、最短でも30分間で攪拌した。パッチを濾過し、濾液を第2の12 L反応フラスコ内に収集した。第1のフラスコを、CH₂Cl₂(3.98 × D kg)を使用して、フィルタを通して第2のフラスコに濯いだ。パッチが入っている第2のフラスコは、攪拌子アセンブリ、温度プローブ、および窒素入口を備えていた。シリカゲル(0.700 × D kg)を攪拌しながら投入し、攪拌を約30分間継続する。パッチを吸引濾過し、シリカをCH₂Cl₂(2回に分け、それぞれ3.98 × D kg)で洗浄し、合わせた濾液を10 L吸引フラス

40

50

コに収集した。バッチをロータリーエバポレータで、1 Lのフラスコに約30 で濃縮した。10 Lのフラスコを、 CH_2Cl_2 で必要に応じて、エバポレータに濯いだ。蒸留は、本質的に停止するまで継続した。ロータリーエバポレータを高真空源に切り替え、蒸発を35から40 で約3時間継続した。

【0093】

生成物の油は、フラスコを最高速度で回転させながら、ロータリーエバポレータ浴0から5 に調節することによって結晶化させた。蒸発は、生成物が凝固した後に約30分間継続した。遊離塩基生成物(5)をサンプル採取し、残留する塩化メチレンに関して試験をし、残留溶媒に関する試験が許容可能になるまで乾燥した。最終重量を得、不活性ライナーを有するキャップを備えたアンバーガラスのボトルに生成物を包装し、サンプルを試験にかけた。

10

【0094】

収率

5ステッププロセスの全収率限界は、理論(0.105 kg)の33%以上であり、最高収率と最低収率との間の差は、15%以下でなければならない。先のプロセスの限界は理論の33から43%であったが、ヒドラジド形成反応における塩化メチレンの増加によってもたらされた副生成物の形成の減少が、高い収率を引き起こすことになると予測される。確認用バッチでの実際の収率を、生産バッチの収率範囲を画定するのに使用することになる。

20

【0095】

(実施例15)

3-メチル-3-メルカプトブタン酸ヒドラジド、 $\text{Cl}-332258$ (DMHリンカー)の最終精製

塩化メチレン(1000 mL、1325 g)を、機械式攪拌子、 N_2 入口、還流冷却器、および温度制御デバイスを備えた2 Lの4つ口反応フラスコに投入した。DMHリンカー(20 g)を反応フラスコに投入した。 N_2 中、スラリーを、 20 ± 3 で最短でも30分間攪拌した。得られたDMHリンカーの濁りのある溶液を、350 mLの中間焼結ガラスブフナー漏斗に通して濾過した。濾液を、機械式攪拌子、 N_2 入口、還流冷却器、および温度制御デバイスを備えた清浄な2 Lの4つ口丸底フラスコに収集した。反応フラスコを、20 mL、26.5 gの塩化メチレンで清浄な反応フラスコに濯いだ。シリカゲル(20 g)を、15~25 に温度を維持しながら反応フラスコ内の溶液に投入した。スラリーを、最短でも30分間、 20 ± 3 で N_2 中で攪拌した。不均一混合物を、(350 mL、中間)焼結ガラスブフナー漏斗に通して濾過した。濾液を、清浄な2 Lの1つ口丸底フラスコ内に収集した。反応フラスコを、塩化メチレン(50 mL、66.3 g)でフィルターケーキに濯ぎ、濾液を1つ口フラスコ内に収集した。濾液を、ロータリーエバポレータ(浴 = 35 ± 5) および機械式水流吸引器15~30 mmHgを使用して乾固濃縮し、その後、高真空(7~10 mmHg)にした。得られた白色固体を0~5 まで冷却し、7 mmHgの高真空中で2時間乾燥した。 n -ヘプタン(100 mL、68.4 g)を、硬質固体に投入し、均一な懸濁液が得られるまで室温で最短でも10分間攪拌した。

30

40

【0096】

生成物を、15 cmブフナー漏斗上の濾紙(#1 Whatman)を通した吸引濾過によって単離した。2 Lのフラスコを、 n -ヘプタン母液でフィルターケーキに濯ぎ、その後、 2×50 mL、 2×34.2 gの n -ヘプタンで洗浄した。フィルターケーキを、室温で最短でも5分間吸引して乾燥した。フィルターケーキを、真空デシケータ内に置いたアンバーボトルに移し、湿ったケーキを14.34 gから恒量に、20~25 で3時間、真空(<10 mmHg)乾燥した。収率: 14.21 g、75.9%、理論収量: 18.7 g。

【0097】

試験
強度
純度
最大单一不純物
融点

HPLC、L18284-154
HPLC、L18284-148
HPLC、L18284-148
USP

95%
5%
5%
TBD

102.8%
1.34%
1.03%
51.5~52°C

FIGURE 1

```

graph TD
    A[廃棄物] --> B[フラスコ  
ピペリン,  
3,3-ジメチルアクリル酸,  
p-メトキシベンジルアルコール  
を投入する]
    B --> C[95℃に加熱し、  
15時間撹拌する]
    C --> D[塩化メチレン  
を投入する]
    D --> E[分液漏斗]
    E --> F[3回に分けて1M HClで  
洗浄し、次いで水で  
洗浄する]
    F --> G[水溶液を廃棄する]
    F --> H[有機相を  
MgSO4上で乾燥する]
    H --> I[フナーフィルタ]
    I --> J[乾燥した溶液を濾過する]
    J --> K[固形分を廃棄する]
    J --> L[フナーフィルタ]
    L --> M[ヘプタンを投入して  
沈殿させる]
    M --> N[スラリーを濾過する]
    N --> O[濾液を廃棄する]
    N --> P[フラスコ]
    P --> Q[CH2Cl2を投入して  
生成物を溶解する]
    Q --> R[ヘプタンを投入して  
沈殿させる]
    R --> S[フナーフィルタ]
    S --> T[スラリーを濾過する]
    T --> U[濾液を廃棄する]
    T --> V[真空炉]
    V --> W[生成物を乾燥する]
  
```

廃棄物

フラスコ
ピペリン,
3,3-ジメチルアクリル酸,
p-メトキシベンジルアルコール
を投入する

95℃に加熱し、
15時間撹拌する

塩化メチレン
を投入する

分液漏斗

3回に分けて1M HClで
洗浄し、次いで水で
洗浄する

水溶液を廃棄する

有機相を
MgSO₄上で乾燥する

フナーフィルタ

乾燥した溶液を濾過する

固形分を廃棄する

フナーフィルタ

ヘプタンを投入して
沈殿させる

スラリーを濾過する

濾液を廃棄する

フラスコ

CH₂Cl₂を投入して
生成物を溶解する

ヘプタンを投入して
沈殿させる

フナーフィルタ

スラリーを濾過する

濾液を廃棄する

真空炉

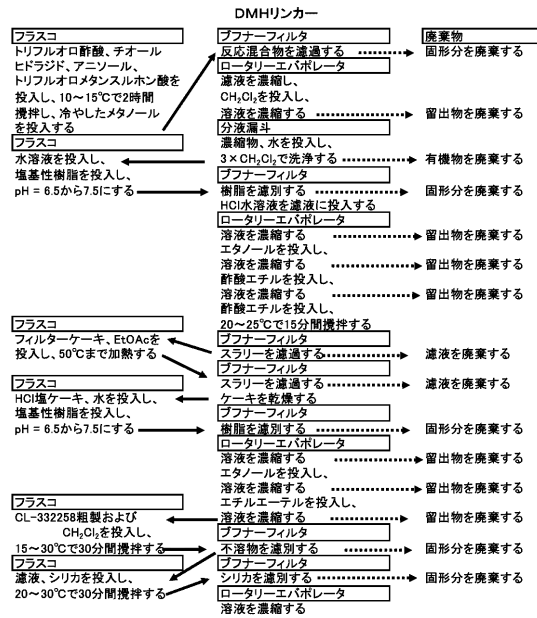
生成物を乾燥する

FIGURE 2

```

graph TD
    A[フラスコ  
テオエーテル酸、  
CH3Cl2  
を投入する] --> B[添加漏斗  
塩化オキシサル、CH3Cl2  
を投入する]
    B --> C[塩化オキシサル溶液  
を投入する]
    C --> D[35℃まで加熱し、  
1時間攪拌する]
    D --> E[ロータリーエボレータ  
を反応混合物を蒸餾する]
    E --> F[.....▶ 留出物を廃棄する]
    F --> G[フラスコ  
CH3Cl2を投入し、  
-76から-65℃まで冷却し、  
NH2NH2をゆっくり投入する]
    G --> H[酸塩化物溶液を  
投入し、  
30分間攪拌する]
    H --> I[冷却浴を除去すること  
によって反応混合物  
を温める]
    I --> J[ロータリーエボレータ  
を反応混合物を蒸餾する]
    J --> K[.....▶ 留出物を廃棄する]
    K --> L[フラスコ  
反応蒸餾物、  
メタノール、  
NaOH  
を投入する]
    L --> M[フッナーフィルタ  
を反応混合物を濾過する]
    M --> N[.....▶ 固形分を廃棄する]
    N --> O[分液漏斗  
CH3Cl2溶液  
.....▶ 水を廃棄する  
H2Oで洗浄する]
    O --> P[ロータリーエボレータ  
を反応混合物を蒸餾する]
    P --> Q[.....▶ 留出物を廃棄する]
    Q --> R[CH3Cl2、MgSO4を投入する]
    R --> S[フッナーフィルタ  
乾燥した溶液を濾過する]
    S --> T[.....▶ 固形分を廃棄する]
    T --> U[ロータリーエボレータ  
を濾液を蒸餾する]
    U --> V[.....▶ 留出物を廃棄する]
    V --> W[フラスコ  
粗製生成物  
CH3Cl2溶液、  
エーテル、  
ヘプタンを投入する]
    W --> X[フッナーフィルタ  
沈殿した生成物  
を濾過する]
    X --> Y[.....▶ 濾液を廃棄する]
    Y --> Z[真空炉  
精製した生成物を乾燥する]
  
```

FIGURE 3



フロントページの続き

(72)発明者 アイマン サーリ

ヨルダン ハシェミット王国 1 1 1 1 8 アンマン, ピー.オー. ボックス 1 8 2 4 0 0
ベイダー ワーディ サイール, ヒクマ

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC59 AC63 AC80 BB12 BC10 BC15 BC18 BD21 BD70
BE27 TA04 TB39 TB55

【外国語明細書】
2017193584000001.pdf