

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7702968号
(P7702968)

(45)発行日 令和7年7月4日(2025.7.4)

(24)登録日 令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類 F I
C 0 7 D 498/04 (2006.01) C 0 7 D 498/04 1 0 1

請求項の数 19 (全16頁)

(21)出願番号	特願2022-570155(P2022-570155)	(73)特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ピンガー シュトラ ーセ 1 7 3
(86)(22)出願日	令和3年5月18日(2021.5.18)	(74)代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(65)公表番号	特表2023-526351(P2023-526351 A)	(74)代理人	100103610 弁理士 吉 田 和彦
(43)公表日	令和5年6月21日(2023.6.21)	(74)代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/063088	(74)代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫
(87)国際公開番号	WO2021/233882		
(87)国際公開日	令和3年11月25日(2021.11.25)		
審査請求日	令和6年3月15日(2024.3.15)		
(31)優先権主張番号	20176112.9		
(32)優先日	令和2年5月22日(2020.5.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

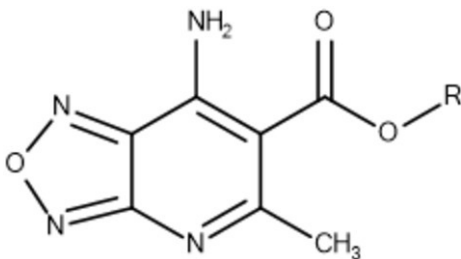
(54)【発明の名称】 アルキル7 - アミノ - 5 - メチル - [1 , 2 , 5] オキサジアゾロ [3 , 4 - b] ピリジンカルボキシレートの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

アルキル7 - アミノ - 5 - メチル - [1 , 2 , 5] - オキサジアゾロ [3 , 4 - b] ピリジンカルボキシレート 4

【化1】



4

(式中、RはC₁₋₃アルキルである)

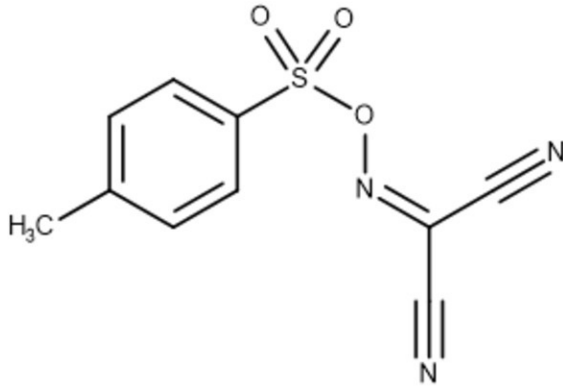
を製造するための方法であって、

(a) 適切な溶媒中、適切な酸の存在下で、マロノニトリルを亜硝酸ナトリウムとわずかな過圧下に反応させるステップ；

(b) ステップ(a)で得られた反応混合物を適切なトルエンスルホン酸誘導体と反応

させて化合物 1

【化 2】



10

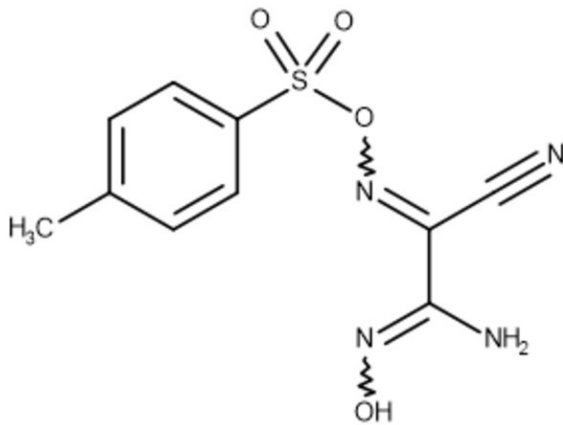
1

を得るステップ；

(c) 化合物 1 を単離するか又は化合物 1 を単離しない、ステップ；

(d) 適切な溶媒中で、化合物 1 をヒドロキシルアミンと反応させて化合物 2：

【化 3】



20

30

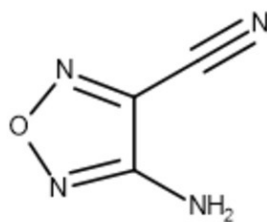
2

を得るステップ；

(e) 化合物 2 を単離するか又は化合物 2 を単離しない、ステップ、

(f) 適切な溶媒中、塩基の存在下で約 70 °C に加熱しながら化合物 2 を環化して、オキサジアゾール 3

【化 4】



40

3

を得るステップ；

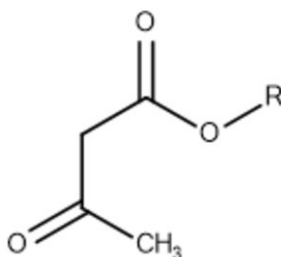
(g) 減圧下で蒸発させることにより、反応混合物から水を除去するステップ；

(h) ろ過により p - トルエンスルホン酸塩を除去するステップ；

50

(i) ステップ (h) の後に得られた反応混合物中の化合物 3 を、適切な溶媒中、ルイス酸の存在下で、式

【化 5】



10

(式中、R は C₁₋₃ アルキルである)

の適切なベータ - ケトエステルとその場で縮合させるステップ ;

(j) 化合物 4 を単離するステップ

を含む方法。

【請求項 2】

ステップ (c) が、化合物 1 を単離するステップである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ (e) が、化合物 2 を単離するステップである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

ステップ (a) において、前記適切な酸として塩酸、臭化水素酸または酢酸が使用され、前記溶媒として水が使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (a) が、最大 0 . 3 b a r の過圧下で、0 ~ 2 5 の温度で実施されることを特徴とする、1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ (a) において、前記適切な酸として臭化水素酸が使用され、前記溶媒として水が 0 ~ 2 0 の温度で使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 7】

ステップ (b) において、前記トルエンシルホン酸誘導体がトルエンシルホン酸無水物またはトルエンシルホン酸クロリドであり、前記反応が、1 0 ~ 3 0 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ (b) において、前記トルエンシルホン酸誘導体がトルエンシルホン酸クロリドであり、前記反応が、約 2 0 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 9】

ステップ (c) において、抗溶媒の添加により化合物 1 を沈殿させ、次いでろ過により単離すること、前記抗溶媒はアルコールであること、を特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 0】

ステップ (c) のアルコールが、2 - プロパノールであることを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

ステップ (d) において、前記反応が、溶媒としてエーテル、アルコール、水、またはそれらの混合物を使用して 1 0 ~ 3 0 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1

50

～ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ (d) において、前記反応が、溶媒としてテトラヒドロフラン、2 - プロパノール、水、またはそれらの混合物を使用して 20 ~ 25 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (e) において、抗溶媒の添加により化合物 2 を沈殿させ、次いでろ過により単離すること、前記抗溶媒は水であること、を特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

ステップ (f) において、前記環化が、前記溶媒としてエーテル、水またはそれらの混合物を使用して、トリエチルアミン、炭酸アルカリまたは炭酸水素アルカリの存在下、20 ~ 100 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

ステップ (f) において、前記炭酸アルカリが、炭酸リチウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムからなる群から選択され、前記炭酸水素アルカリが、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウムからなる群から選択され、前記エーテルが、1, 4 ジオキサンであり、前記温度が 60 ~ 80 であることを特徴とする、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ステップ (i) において、前記その場での縮合が、エーテル、アルコール、水、またはそれらの混合物から選択される溶媒中、ルイス酸としての亜鉛塩の存在下、20 ~ 100 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (i) において、前記その場での縮合が、前記溶媒として 1, 4 - ジオキサン中、ルイス酸としての二塩化亜鉛の存在下、60 ~ 80 の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

ステップ (j) において、抗溶媒の添加により化合物 4 を沈殿させ、次いでろ過により単離すること、前記抗溶媒は水であること、を特徴とする、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

R がエチルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルキル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1, 2, 5] - オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピリジンカルボキシレート 4 を作製するための、新規な技術規模の方法に関する。アルキル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピリジンカルボキシレート 4 は、WO 2018 / 024653、WO 2019 / 149657、WO 2019 / 149658 および WO 2019 / 149659 に記載の化合物を調製するための主要中間体である。

【背景技術】

【0002】

中間体 6 および 7 を介した 4 - アミノ - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボニトリル 3 の合成は、T. Ichikawa et al. (J. Heterocycl. Chem. 1965, 253) に記載されている。

スキーム 1

10

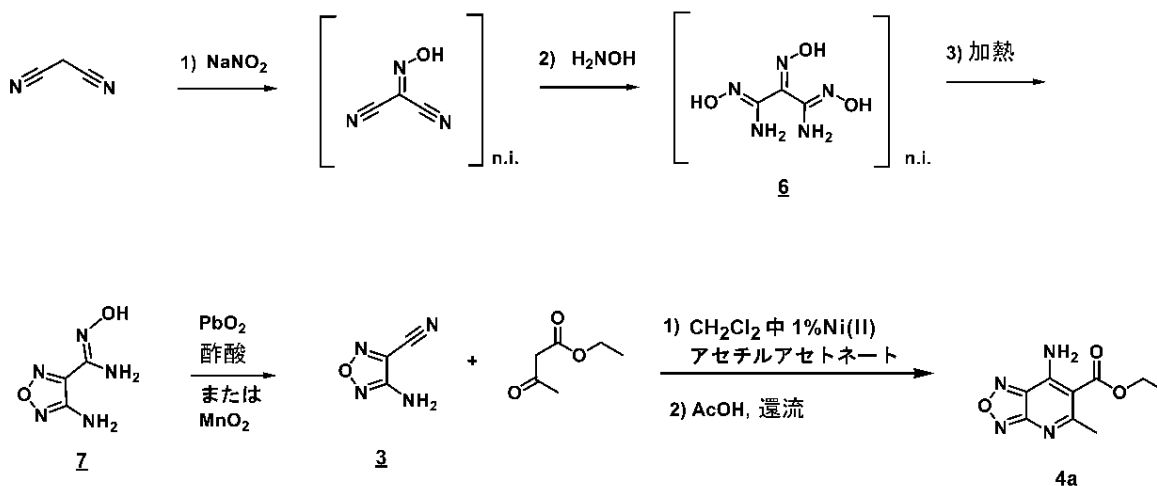
20

30

40

50

【化1】



n.i. = 単離せず

2017年、P. F. Pagoriaらは、収率および純度を向上させた、Ichikawa経路の改良を発表した (Chem. Heterocycl. Compounds 2017, 53, 760)。

【0003】

4 - アミノ - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボニトリル 3 の文献による合成の主な欠点は、中間化合物 6 および 7 (化合物 3 と同様に) が高エネルギー物質であることである。D. S. Bohleらは、化合物 6 が「DSC 実験の際に約 130 で爆発し、サンプルカップを粉砕する」と記載している (J. Org. Chem 2000, 65, 1139)。さらに、化合物 6 のオキサジアゾール 7 への環化を誘導するために、水性反応混合物を還流下で加熱する必要がある。このことは、特にこの変換をスケールアップする際に、安全性の問題を引き起こす可能性がある。

文献による合成の別の重要な欠点は、オキサジアゾール 7 からオキサジアゾール 3 への脱オキシム化のために鉛化合物を使用することである。医薬品の調製時に毒性のある鉛を使用することは、いずれにせよ疑問が残る。しかし、大部分の文献の記載では、鉛は化学量論的量がそれ以上の量で使用されているほどである。したがって、基質に対する鉛化合物の重量負荷は大きい。その結果、大量の有毒な鉛廃棄物が発生する。

鉛含有試薬の他の選択肢として、WO 2018 / 44663 には、穏やかな酸化剤としての酸化マンガン (IV) の使用が記載されている。しかし、副産物としてアミドがかなりの量で形成されるため、粗生成物はカラムクロマトグラフィーで精製した。これは技術的なスケールには厳しい欠点であり、大規模な場合、カラムクロマトグラフィーは非常に時間および費用がかかってしまう。さらに、高エネルギー中間体のリスクは、この方法では克服できない。

【0004】

A. B. Sheremetev および V. A. Dorokhov らは、塩化メチレン中、触媒量のニッケル (II) アセチルアセトネートの存在下で、アセト酢酸エチルが 4 - アミノ - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボニトリル 3 のニトリル基に付加することを示した。酢酸を加えて加熱すると、分子内環化を介してエチル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピリジンカルボキシレート 4a が得られる (Mendelev Communication 1994, 4, 57; Russian Chemical Bulletin, Int. Ed., 2001, 50, 1280)。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、アルキル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1, 2, 5] - オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピリジンカルボキシレート 4

10

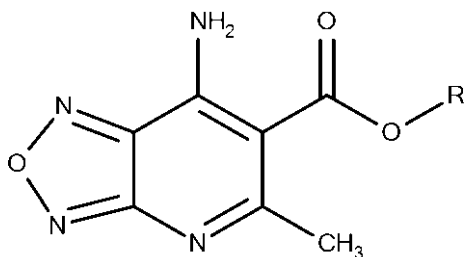
20

30

40

50

【化2】



10

4

(式中、RはC₁₋₃-アルキルである)

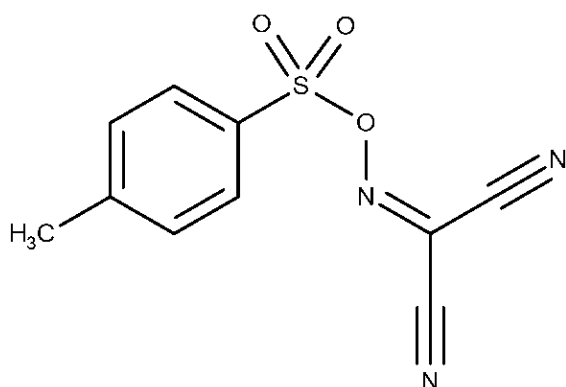
を製造するための方法であって、

(a) 適切な溶媒中、適切な酸の存在下、好ましくは臭化水素酸の存在下で、マロノニトリルを亜硝酸ナトリウムとわずかな過圧下に反応させるステップ；

(b) ステップ(a)で得られた反応混合物を適切なトルエンスルホン酸誘導体、好ましくはp-トルエンスルホニルクロリドと反応させて化合物1

【0006】

【化3】



20

30

1

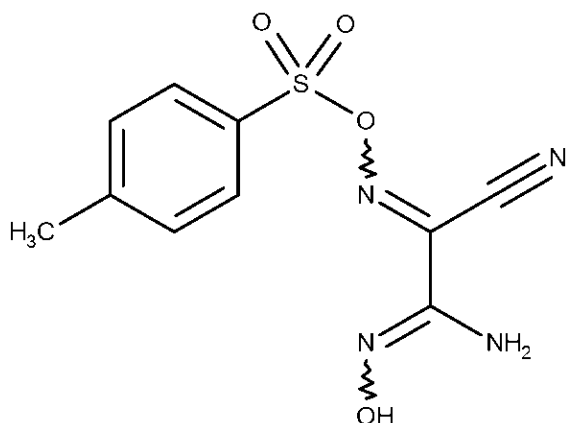
を得るステップ；

(c) 任意に、化合物1を単離するステップ；

(d) 適切な溶媒中で、化合物1をヒドロキシルアミンと反応させて化合物2；

【0007】

【化4】



40

50

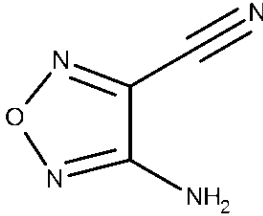
2

を得るステップ；

(e) 任意に、化合物 2 を単離するステップ、(f) 適切な溶媒中、塩基の存在下で約 70 °C に加熱しながら化合物 2 を環化して、オキサジアゾール 3

【 0 0 0 8 】

【 化 5 】



10

3

を得るステップ；

(g) 減圧下で蒸発させることにより、反応混合物から水を除去するステップ；

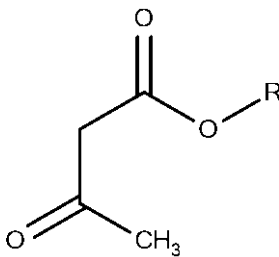
(h) 過剰により p - トルエン sulfonate を除去するステップ；

(i) ステップ (h) の後に得られた反応混合物中の化合物 3 を、適切な溶媒中、ルイス酸、例えば二塩化亜鉛の存在下で、式

20

【 0 0 0 9 】

【 化 6 】



30

(式中、R は C₁₋₃ アルキルである)

の適切なベータ - ケトエステルとその場で縮合させるステップ；および

(j) 化合物 4 を単離するステップ

を含む方法を提供する。

上記方法において、ベータ - ケトエステルは、C₁₋₃ - アルキルベータ - ケトエステルである。好ましくは、エチルベータ - ケトエステルが使用される。これに対応して、下記スキーム 2 において、R は C₁₋₃ - アルキルである。好ましくは、R はエチルである。

【 0 0 1 0 】

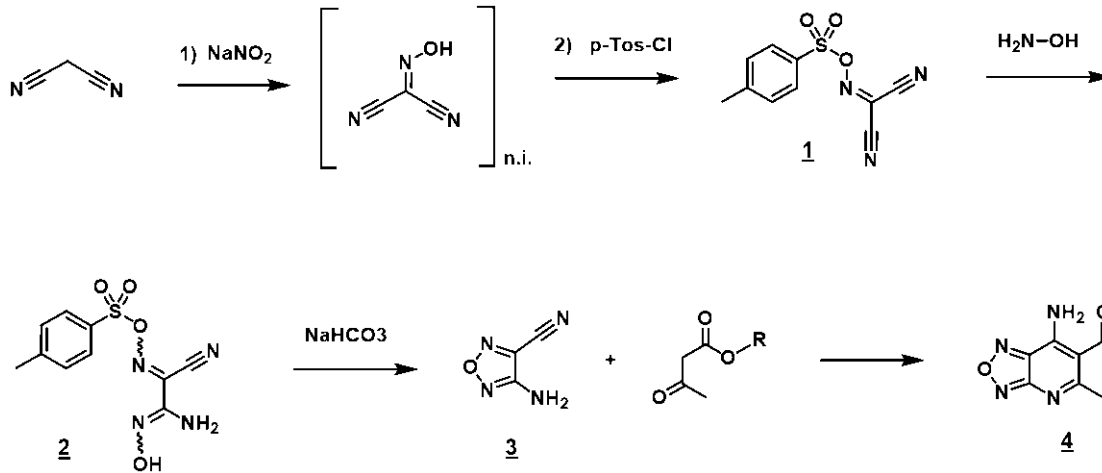
40

本発明による方法は、技術規模で使用し得る。

スキーム 2 (n . i . = 単離せず)

50

【化 7】



10

【0011】

本発明による方法は、以下の特徴を有することにより、先行技術の方法の欠点を克服している。

- 1) 高エネルギーの中間体 6 および 7 を回避する。
- 2) 安価で容易に入手可能な出発物質および試薬を利用する。
- 3) 2つの中間体および最終生成物のみ単離が必要であり、これらは全て技術規模で容易に実施可能である。
- 4) アルキル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1 , 2 , 5] - オキサジアゾロ [3 , 4 - b] ピリジンカルボキシレート 4 を高純度で、高い全収率で得ることができる。

20

本発明による方法の追加の利点は、以下の通りである。

i) 中間体 2 からオキサジアゾール 3 への環化は、酸化試薬を必要とせず、穏やかな反応条件 (70 で数時間) で実施し得る。これにより、高エネルギー化合物 3 に関するリスクを低減し得る。

ii) 中間体 2 からオキサジアゾール 3 への分子内環化を促進する良好な脱離基としてトシル酸基を使用するため、穏やかな環化条件が可能になった。

iii) 中間体 1 および 2 は高結晶性化合物であるため、単離および精製が容易である。

30

iv) その場での形成後の高エネルギーオキサジアゾール化合物 3 の単離の必要がない。水を部分的に除去し、p - トルエンスルホン酸塩を除去した後、反応溶液をさらに適当なベータ - ケトエステルとシクロ縮合することにより、全体として良好な収率および純度で二環式オキサジアゾール化合物 4 を得ることが可能である。

【0012】

ステップ (a) に適した酸としては、塩酸および臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、または酢酸等の有機酸が挙げられる。好ましくは、臭化水素酸が使用される。

ステップ (a) に適した溶媒は水である。

ステップ (a) は、好ましくは 0 ~ 25 の温度、好ましくは 2 ~ 20 の温度で、0 . 3 バールまでのわずかな過圧下で実施される。この過圧は、窒素酸化物の生成に起因する反応自体によるものであり、良好な収率を得るためには、ある程度まで維持すべきである。

40

ステップ (b) の試薬として有用なトルエンスルホン酸誘導体としては、p - トルエンスルホン酸無水物および p - トルエンスルホン酸クロリドが挙げられる。好ましくは、p - トルエンスルホン酸クロリドが使用される。

ステップ (b) に適した溶媒としては、トルエン等の親油性溶媒、水、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

ステップ (b) は、好ましくは 10 ~ 30 の温度で、より好ましくは約 20 の温度で実施される。

【0013】

50

ステップ(c)では、好ましくは、2-プロパノール等のアルコール等の抗溶媒の添加を介して化合物1を沈殿させ、ろ過により単離する。

ステップ(d)に適した溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル、2-プロパノール等のアルコール、水、およびそれらの混合物が挙げられる。

ステップ(d)は、好ましくは10~30、より好ましくは20~25の温度で実施される。

ステップ(e)では、好ましくは、水等の抗溶媒の添加を介して化合物2を沈殿させ、ろ過により単離する。

【0014】

ステップ(f)に適した塩基としては、トリエチルアミン等の有機塩基、または炭酸アルカリおよび炭酸水素アルカリ等の無機塩基が挙げられる。適切な炭酸塩の例は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムである。適切な炭酸水素塩の例は、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、および炭酸水素カリウムである。好ましくは、得られるp-トルエンスルホン酸カリウム塩が、使用する溶媒に対する溶解度が低く、そのためろ過により容易に除去できることから、炭酸水素カリウムが使用される。

10

ステップ(f)に適した溶媒としては、1,4-ジオキサン等のエーテル、水、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

ステップ(f)は、好ましくは20~100の温度で、より好ましくは60~80の温度で実施される。

【0015】

20

ステップ(i)に適したベータ-ケトエステルは、C₁₋₃-アルキルベータ-ケトエステルからなる群から選択される。好ましくは、エチルベータ-ケトエステルが使用される。

ステップ(i)に適したルイス酸としては、二酢酸亜鉛または二塩化亜鉛等の亜鉛塩が挙げられる。好ましくは、二塩化亜鉛がルイス酸として使用される。

ステップ(i)に適した溶媒としては、1,4-ジオキサン等のエーテル(反応ステップ(i)をその場で実施する場合に好ましい)またはエタノール等のアルコール(化合物3の付加分離ステップを実施する場合に好ましい)、またはそれらの混合物が挙げられる。

ステップ(i)は、好ましくは20~100、より好ましくは60~80の温度で実施する。

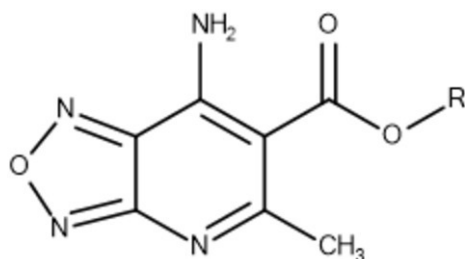
ステップ(i)においては、化合物4を、好ましくは、水等の抗溶媒の添加により沈殿させ、ろ過により単離する。

30

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

[1] アルキル7-アミノ-5-メチル-[1,2,5]-オキサジアゾロ[3,4-b]ピリジンカルボキシレート4

【化1】



40

4

(式中、RはC₁₋₃アルキルである)

を製造するための方法であって、

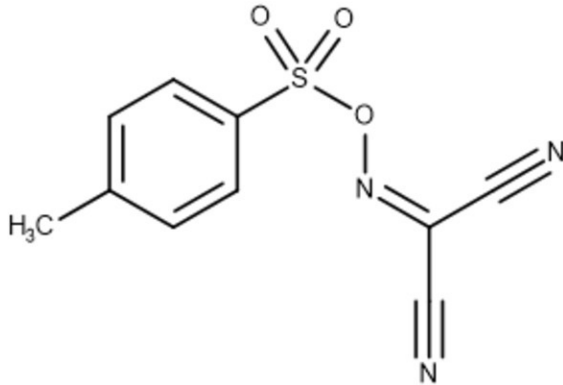
(a)適切な溶媒中、適切な酸の存在下で、マロノニトリルを亜硝酸ナトリウムとわずかな過圧下に反応させるステップ；

(b)ステップ(a)で得られた反応混合物を適切なトルエンスルホン酸誘導体と反応

50

させて化合物 1

【化 2】



10

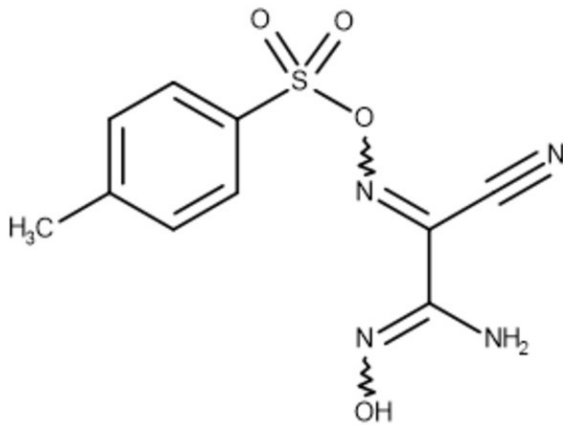
1

を得るステップ；

(c) 任意に、化合物 1 を単離するステップ；

(d) 適切な溶媒中で、化合物 1 をヒドロキシルアミンと反応させて化合物 2 ；

【化 3】



20

30

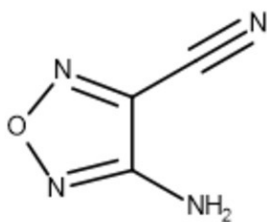
2

を得るステップ；

(e) 任意に、化合物 2 を単離するステップ、

(f) 適切な溶媒中、塩基の存在下で約 70 に加熱しながら化合物 2 を環化して、オキサジアゾール 3

【化 4】



40

3

を得るステップ；

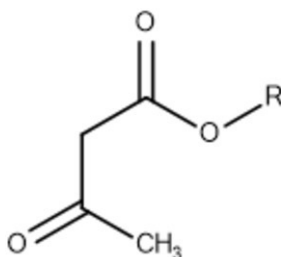
(g) 減圧下で蒸発させることにより、反応混合物から水を除去するステップ；

(h) ろ過により p - トルエンスルホン酸塩を除去するステップ；

50

(i) ステップ (h) の後に得られた反応混合物中の化合物 3 を、適切な溶媒中、ルイス酸の存在下で、式

【化 5】



(式中、R は C₁₋₃アルキルである)

の適切なベータ - ケトエステルとその場で縮合させるステップ ;

(j) 化合物 4 を単離するステップ

を含む方法。

〔 2 〕ステップ (d) における化合物 1 の前記反応の前に、単離ステップ (c) が実施されることを特徴とする、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 〕ステップ (f) における化合物 2 の前記環化の前に、ステップ (e) が実施されることを特徴とする、前記〔 1 〕または〔 2 〕に記載の方法。

〔 4 〕ステップ (a) において、前記適切な酸として塩酸、臭化水素酸または酢酸が使用され、前記溶媒として水が使用されることを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 3 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 5 〕ステップ (a) が、最大 0 . 3 bar の過圧下で、0 ~ 25 の温度で実施されることを特徴とする、1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 6 〕ステップ (a) において、前記適切な酸として臭化水素酸が使用され、前記溶媒として水が 0 ~ 20 の温度で使用されることを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 5 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 7 〕ステップ (b) において、前記トルエンシルホン酸誘導体がトルエンシルホン酸無水物またはトルエンシルホン酸クロリドであり、前記反応が、10 ~ 30 の温度で実施されることを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 6 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 8 〕ステップ (b) において、前記トルエンシルホン酸誘導体がトルエンシルホン酸クロリドであり、前記反応が、約 20 の温度で実施されることを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 7 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 9 〕ステップ (c) において、抗溶媒の添加により化合物 1 を沈殿させ、次いでろ過により単離することを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 10 〕ステップ (c) において、アルコールの添加により化合物 1 を沈殿させ、次いでろ過により単離することを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 11 〕ステップ (c) において、2 - プロパノールの添加により化合物 1 を沈殿させ、次いでろ過により単離することを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 10 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 12 〕ステップ (d) において、前記反応が、溶媒としてエーテル、アルコール、水、またはそれらの混合物を使用して 10 ~ 30 の温度で実施されることを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 11 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 13 〕ステップ (d) において、前記反応が、溶媒としてテトラヒドロフラン、2 - プロパノール、水、またはそれらの混合物を使用して 20 ~ 25 の温度で実施されることを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 12 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 14 〕ステップ (e) において、抗溶媒の添加により化合物 2 を沈殿させ、次いでろ過により単離することを特徴とする、前記〔 1 〕～〔 13 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 15 〕ステップ (e) において、水の添加により化合物 2 を沈殿させ、次いでろ過によ

10

20

30

40

50

り単離することを特徴とする、前記〔1〕～〔14〕のいずれか1項に記載の方法。

〔16〕ステップ(f)において、前記環化が、前記溶媒としてエーテル、水またはそれらの混合物を使用して、トリエチルアミン、炭酸アルカリまたは炭酸水素アルカリの存在下、20～100の温度で実施されることを特徴とする、前記〔1〕～〔15〕のいずれか1項に記載の方法。

〔17〕ステップ(f)において、前記炭酸アルカリが、炭酸リチウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムからなる群から選択され、前記炭酸水素アルカリが、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウムからなる群から選択され、前記エーテルが、1,4ジオキサンであり、前記温度が60～80であることを特徴とする、前記〔1〕～〔16〕のいずれか1項に記載の方法。

10

〔18〕ステップ(i)において、前記その場での縮合が、エーテル、アルコール、水、またはそれらの混合物から選択される溶媒中、ルイス酸としての亜鉛塩の存在下、20～100の温度で実施されることを特徴とする、前記〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の方法。

〔19〕ステップ(i)において、前記その場での縮合が、前記溶媒として1,4-ジオキサン中、ルイス酸としての二塩化亜鉛の存在下、60～80の温度で実施されることを特徴とする、前記〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の方法。

〔20〕ステップ(j)において、抗溶媒の添加により化合物4を沈殿させ、次いでろ過により単離することを特徴とする、前記〔1〕～〔19〕のいずれか1項に記載の方法。

〔21〕ステップ(j)において、水の添加により化合物4を沈殿させ、次いでろ過により単離することを特徴とする、前記〔1〕～〔20〕のいずれか1項に記載の方法。

20

〔22〕Rがエチルである、前記〔1〕～〔21〕のいずれか1項に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0016】

全般的な定義

本明細書で明確に定義されていない用語は、本開示および文脈を考慮して当業者が示すであろう意味が付与されるべきである。

本発明の化合物が化学名および式で表されている場合、矛盾する場合は式を優先する。

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通じて、所定の化学式または名称は、互変異性体、回転体、および全ての立体、光学および幾何異性体（例えば、E/Z異性体等を含むエナンチオマー、ジアステレオマー）およびそのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの種々の割合の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそれらの異性体およびエナンチオマーが存在する前記形態のいずれかの混合物、ならびに例えば水和物等のそれらの溶媒和物を包含する。

30

実験の部

注：全ての中間体は高エネルギー化合物である。安全対策に特に注意が必要である。

【0017】

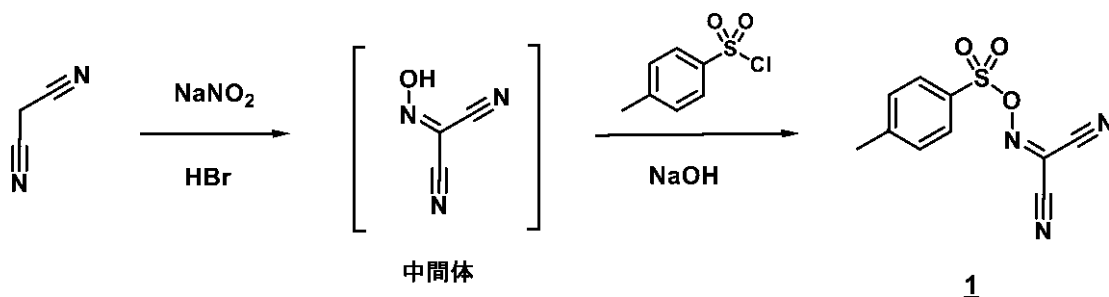
(実施例1)

(トシルオキシ)カルボニミドイルジシアニド1の合成

(全体の合成のステップ1)

40

【化8】



1

50

【0018】

38.3 kg (227.1 mol) の臭化水素酸 (48%)、およびそれに続く 7.5 L の精製水 (洗浄用) を、38 L の精製水中の 7.5 kg (113.5 mol) のマロニトリルの混合物に添加する。7 の温度で、26.5 L の精製水中の 15.7 kg (227.1 mol) の亜硝酸ナトリウムの溶液を 2 時間かけて添加する。供給タンクを 3.8 L の精製水で洗浄し、反応混合物を 7 で 30 分間攪拌する (わずかな過圧を伴う亜硝酸ガスが生成する)。1 時間の間に温度を 20 まで上昇させ、中間体への反応が完了するまで反応混合物を 20 で攪拌する (TLC による管理; 反応は約 30 分 ~ 1 時間で完了する)。反応混合物を、30 L のトルエン中の 22.7 kg (119.2 mol) の p - トルエンスルホニルクロリドおよび 0.63 kg (2.25 mol) のテトラ - n - ブチル - アンモニウムクロリドの混合物に添加する。供給タンクを 7.5 L の精製水で洗浄する。20 の温度で、25 L の精製水中の 9.55 kg (119.2 mol) の水酸化ナトリウム (水中 50%) の溶液を 45 分間かけて添加する。供給タンクを 3.5 L の精製水 (pH 値は 4 を超えるべきではない) で洗浄する。反応混合物を 20 で 18 時間攪拌する。反応完了後 (TLC による管理)、任意に 1 の種結晶 4 g (小規模実験から得た)、および続いて 30 L の 2 - プロパノールを添加する。混合物を 1 時間攪拌する。懸濁液を遠心分離し、フィルターケーキを 15 L の精製水で洗浄し、次いで、15 L の 2 - プロパノールで 2 回洗浄する。生成物を真空乾燥キャビネット中、30 の不活性化下で乾燥させる。

10

収量: 固体として 23.1 kg の 1 (理論値の 82%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7.91 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 2.51 (s, 3H)

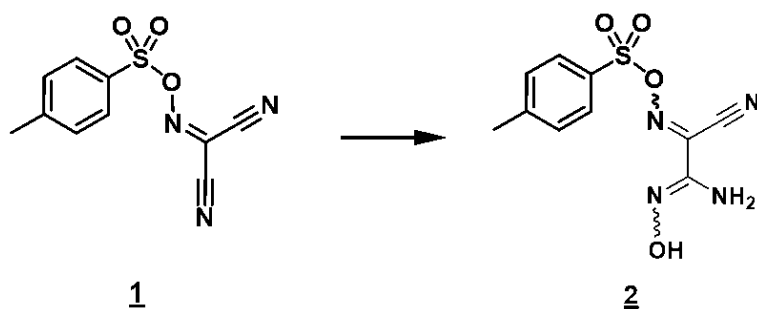
【0019】

(実施例 2)

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシイミノ) - N - (トシロキシ) アセトイミドイルシアニド 2 の合成

(全体の合成のステップ 2)

【化 9】



30

23.49 kg (94.24 mol) の 1 を 17 L のテトラヒドロフラン (安定化) および 47 L の 2 - プロパノールに溶解する。この溶液に、24 L の 2 - プロパノール中の 11.21 kg (127.28 mol) のヒドロキシルアミン (水中 37.6 w%) の溶液を、温度が 25 を超えないようにして添加する。供給タンクを 17 L の 2 - プロパノールで洗浄する。懸濁液を 20 で 2 時間攪拌する。反応完了後 (HPLC による管理)、106 L の精製水を 20 で 30 分かけて添加する。この懸濁液を 20 で 1 時間攪拌する。懸濁液を遠心分離し、フィルターケーキを 35 L の 2 - プロパノールで 2 回洗浄する。生成物を真空乾燥キャビネット中、30 未満の温度で乾燥させる。

40

収量: 固体として 20.36 kg の 2 (理論値の 76.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm) = 11.7 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.13 (bs, 2H), 2.45 (s, 3H)

【0020】

(実施例 3)

エチル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1, 2, 5] - オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピリ

50

に冷却し、10 mLの精製水を添加する。水相をトルエンで3回抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過後、溶媒を減圧下で除去する。260 mgの未精製の生成物が固体として得られる。

【0023】

未精製の生成物を、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(3:1)として使用するシリカゲルによるクロマトグラフィーで精製する。

収量：固体として200 mgの3(理論値の51%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) = 7.09 (bs, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d6) (ppm) = 156.9, 126.0, 108.2

$^{15}\text{N NMR}$ (40 MHz, DMSO-d6) (ppm) = -11.9, -334.4

10

収量：固体として22 mgの5(理論値の6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) = 8.67 (bs, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d6) (ppm) = 172.9, 147.3, 109.9

$^{15}\text{N NMR}$ (40 MHz, DMSO-d6) (ppm) = -191.6, -311.6

【0024】

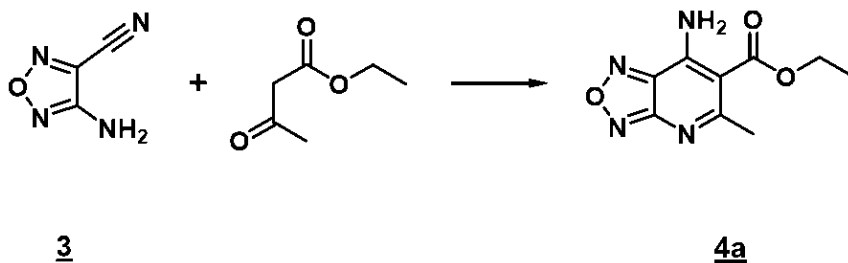
(実施例5)

エチル7-アミノ-5-メチル-[1,2,5]-オキサジアゾロ[3,4-b]ピリジンカルボキシレート4の合成

(全体の合成のステップ4)

【化12】

20



248 g (1.82 mol)の二塩化亜鉛、次いで230 mL (1.82 mol)のアセト酢酸エチルを1.6 Lのエタノール中の200 g (1.82 mol)の3の懸濁液に添加する。反応混合物を還流下で15時間加熱する。反応完了後(HPLCによる管理)、反応混合物を70 に冷却する。1.6 Lの精製水を添加する。この懸濁液を20 に冷却し、4時間攪拌する。懸濁液を吸引ろ過し、ろ過ケーキを500 mLのエタノール/精製水(1:1)で洗浄する。生成物を真空乾燥キャビネットにて40 に乾燥させる。

30

収量：固体として334 gの4(理論値の83%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) = 8.60 (bs, 2H), 4.35 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.32 (t, 3H)

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
- (74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
- (72)発明者 リンツ ギュンター
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 ドイブラー ユルゲン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 バンゲルル ミヒヤエル
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 シュミット ロルフ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテント内
- (72)発明者 ウンガー サラ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテント内
- 審査官 阿久津 江梨子
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 1 4 9 6 5 7 (W O , A 1)
特表 2 0 0 7 - 5 1 2 2 3 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 6 / 0 9 1 7 4 6 (W O , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 9 8 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
C A S R E A C T (S T N)