

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7702969号
(P7702969)

(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2022-570159(P2022-570159)	(73)特許権者	503385923
(86)(22)出願日	令和3年5月18日(2021.5.18)		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
(65)公表番号	特表2023-526353(P2023-526353 A)		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
(43)公表日	令和5年6月21日(2023.6.21)	(74)代理人	100094569
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/063090		弁理士 田中 伸一郎
(87)国際公開番号	WO2021/233884	(74)代理人	100103610
(87)国際公開日	令和3年11月25日(2021.11.25)		弁理士 吉 田 和彦
審査請求日	令和6年3月15日(2024.3.15)	(74)代理人	100109070
(31)優先権主張番号	20176117.8		弁理士 須田 洋之
(32)優先日	令和2年5月22日(2020.5.22)	(74)代理人	100119013
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

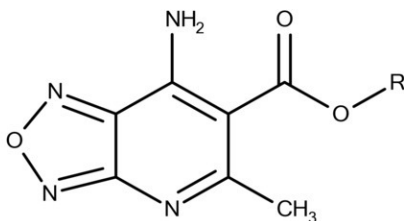
(54)【発明の名称】 アルキル7 - アミノ - 5 - メチル - [1 , 2 , 5] オキサジアゾロ [3 , 4 - b] ピリジ
ンカルボキシレートの連続製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

過圧下の一体型連続フローシステムをバッチ反応器と組み合わせることによって、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5

【化1】



5

(式中、RはC₁₋₃-アルキルである)

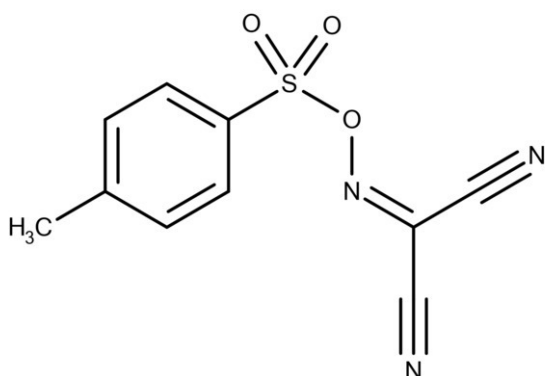
を製造するための方法であって、

(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反応
させるステップ；

(b)ステップ(a)によって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 2

【化 2】



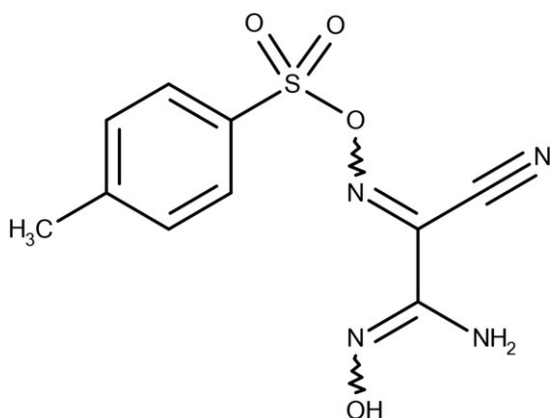
10

2

を得るステップ；

(c) 適切な溶媒中、化合物 2 をヒドロキシルアミンまたは適切なヒドロキシルアミン塩と反応させて化合物 3

【化 3】



20

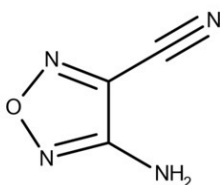
30

3

を得るステップ；

(d) 適切な溶媒中、塩基の存在下で約 120 に加熱しながら化合物 3 を環化して、オキサジアゾール 4

【化 4】



40

4

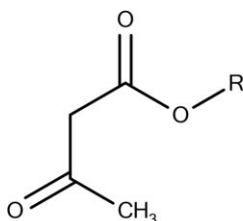
を得るステップ；

(e) 相分離により、反応混合物から水を除去するステップ；

(f) ステップ (e) の後に得られた反応混合物中の化合物 4 を、バッチ反応器中、適切な溶媒中、ルイス酸の存在下で、式

50

【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；および

(g) 前記バッチ反応器から化合物5を単離するステップを含む方法。

【請求項2】

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に記載の方法。

【請求項3】

ステップ(a)が、少なくとも2 barの過圧下で、20～40の温度で15秒～5分間実施されることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

ステップ(a)において、約30の温度で15秒～5分間、前記適切な酸として酢酸が使用され、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(b)において、前記トルエンスルホン酸誘導体がトルエンスルホン酸無水物またはトルエンスルホン酸クロリドであり、前記反応が、20～40の温度で15秒～5分間実施されることを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

ステップ(b)において、前記トルエンスルホン酸誘導体がトルエンスルホン酸クロリドであり、前記反応が、約30の温度で15秒～5分間実施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。

【請求項7】

ステップ(c)において、溶媒としてエーテル、水またはそれらの混合物が使用され、前記反応が、20～40の温度で15秒～5分間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(c)において、前記適切な溶媒として2-メチル-テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水、またはそれらの混合物が使用され、前記適切なヒドロキシルアミン塩として塩化ヒドロキシルアミンアンモニウムが使用され、前記反応が、約30の温度で15秒～5分間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。

【請求項9】

ステップ(d)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が使用され、トリエチルアミン、酢酸アルカリ、炭酸アルカリまたは炭酸水素アルカリの存在下で、少なくとも2 barの圧力下、110～130の温度で15秒～5分間実施され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10】

ステップ(d)において、前記酢酸アルカリが、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、および酢酸カリウムからなる群から選択され；前記炭酸アルカリが、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、炭酸水素ナトリウムおよび

10

20

30

40

50

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-ジオキサンまたは2-メチルテトラヒドロフランであることを特徴とする、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

ステップ(e)において、トルエン、メチルtert-ブチルエーテル、ヘプタン、及び酢酸イソプロピルからなる群より選択される非極性抽出溶媒を使用して約20~45で抽出することにより水を除去することを特徴とする、請求項1~10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

ステップ(e)において、抽出溶媒としてトルエンまたはメチルtert-ブチルエーテルを使用して約20~45で抽出することにより、水を連続的に除去す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。

10

【請求項13】

ステップ(e)において、抽出溶媒としてメチルtert-ブチルエーテルを使用して約30で抽出することにより、水を連続的に除去す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(e)において、抽出溶媒としてメチルtert-ブチルエーテルを使用して約20でバッチプロセスで水を除去す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、前記その場での縮合が、エーテル、アルコール、非極性溶媒、またはそれらの混合物からなる群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、60~100の温度で2~24時間実施されることを特徴とする、請求項1~14のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項16】

ステップ(f)において、前記その場での縮合が、1,4-ジオキサン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、およびエタノール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中、前記ルイス酸としての酢酸亜鉛の存在下、60~100の温度で2~24時間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。

30

【請求項17】

ステップ(g)において、抗溶媒の添加により化合物5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1~16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

ステップ(g)において、化合物5を沈殿させる前に、前記反応溶媒を、留去することを特徴とする、請求項17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】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、連続流反応条件を用いたアルキル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5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5は、WO2018/024653、WO2019/149657、WO2019/149658およびWO2019/149659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】

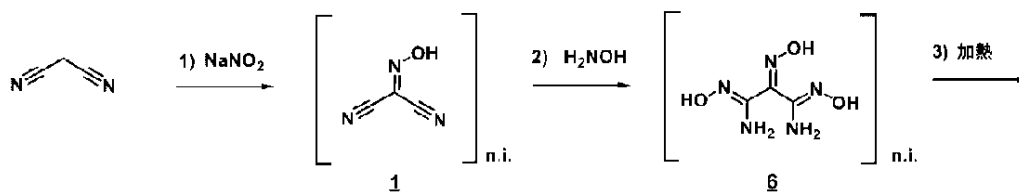
50

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 4 の合成は、T. Ichikawa et al. (J. Heterocycl. Chem. 1965, 253) に記載されている。

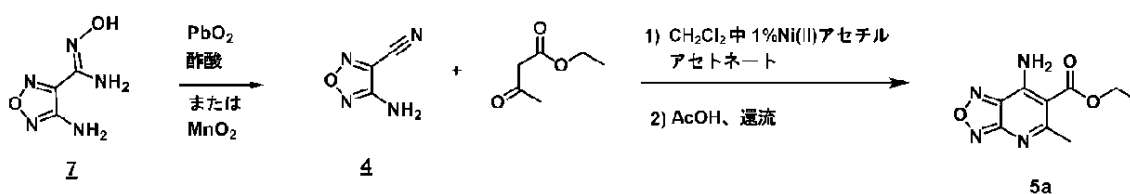
スキーム 1

【0003】

【化1】



10



20

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)。

【0004】

4 - アミノ - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボニトリル 4 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 4 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。

30

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 4 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。

40

【0005】

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 4 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 5a が得られる (Mendelev Communication 1994, 4, 57; Russian Chemical Bulletin, Int

50

. Ed., 2001, 50, 1280)。

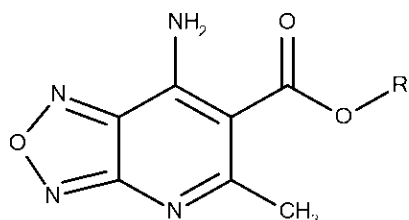
【発明の概要】

【0006】

本発明は、過圧下の一体型連続フローシステムをバッチ反応器と組み合わせることによって、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5

【0007】

【化2】



10

5

(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、

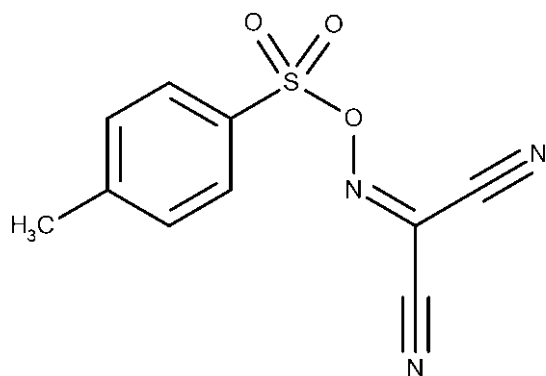
(a) 適切な溶媒中、適切な酸の存在下、好ましくは酢酸の存在下で、マロノニトリルを亜硝酸ナトリウムと反応させるステップ；

20

(b) ステップ(a)によって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-トルエンスルホンクロリドと反応させて化合物2

【0008】

【化3】



30

2

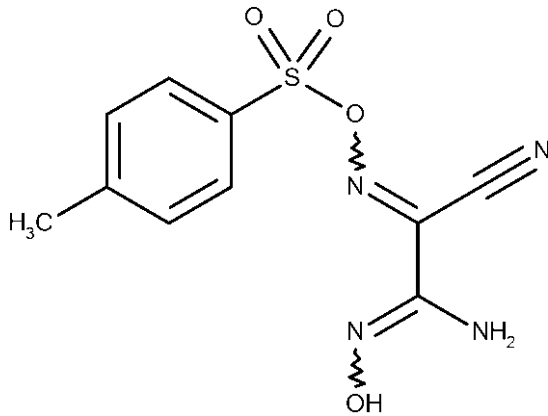
を得るステップ；

(c) 適切な溶媒中、化合物2をヒドロキシルアミンまたは適切なヒドロキシルアミン塩と反応させて化合物3

40

【0009】

【化4】



10

3

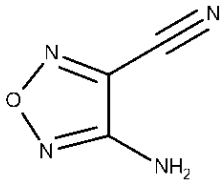
を得るステップ；

(d) 適切な溶媒中、塩基の存在下で約 120 に加熱しながら化合物 3 を環化して、オキサジアゾール 4

【0010】

【化5】

20



4

【0011】

を得るステップ；

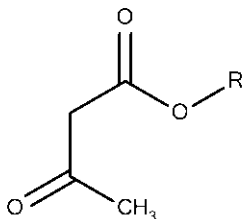
(e) 相分離により、反応混合物から水を除去するステップ；

(f) ステップ (e) の後に得られた反応混合物中の化合物 4 を、バッチ反応器中、適切な溶媒中、酢酸亜鉛等のルイス酸の存在下で、式

【0012】

【化6】

30



40

(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

(g) バッチ反応器から化合物 5 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。

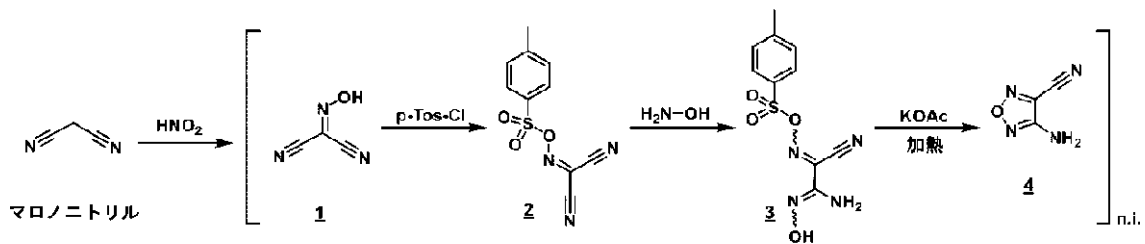
50

本発明による方法は、工業的規模での使用に適している。

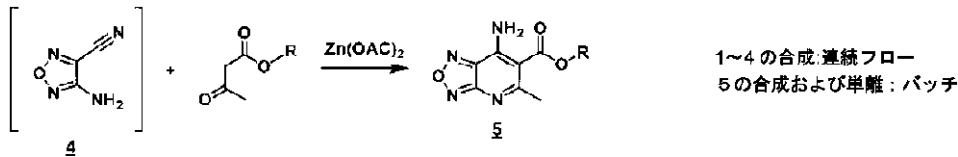
スキーム 2 (n . i = 単離せず)

【 0 0 1 3 】

【 化 7 】



10



【 0 0 1 4 】

本発明によるフロープロセスは、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。

20

- 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) 最終生成物を単離するだけ済むように、あらゆる中間体の単離を回避する。
- 4) 4 を除く全ての中間体の蓄積を排除する。
- 5) 高エネルギーの中間体 4 を含む溶液の蒸留を回避する。
- 6) 各ステップについて高い平均収率で、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] ピリジんカルボキシレート 5 を高純度で得る。
- 7) 5 回全てのステップで必要な溶媒を、類似のバッチプロセスと比べて約 6 0 % 削減する。

30

【 0 0 1 5 】

ステップ (a)

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、または酢等の有機酸が挙げられる。好ましくは、酢酸が使用される。

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 2 0 ~ 4 0 の温度で 1 5 秒 ~ 5 分間、好ましくは約 3 0 の温度で実施される。

連続フロープロセス全体は、好ましくは、少なくとも 2 b a r の過圧下のシステムで実施される。過圧は、ステップ (a) における化学反応によるガス発生およびステップ (d) における溶媒の過熱によって引き起こされ、反応器の末端付近の背圧調整器によって維持される。好ましくは、過圧は 2 ~ 1 5 b a r の間、より好ましくは 6 ~ 1 0 b a r の間である。

40

【 0 0 1 6 】

ステップ (b)

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、2 - メチル - テトラヒドロフラン (2 - M e T H F) および 1 , 4 - ジオキサン等のエーテル系溶媒、水、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

50

ステップ (b) は、好ましくは 20 ~ 40 の温度で 15 秒 ~ 5 分間、より好ましくは約 30 の温度で実施される。

【 0017 】

ステップ (c)

ステップ (c) に適した溶媒としては、2 - メチル - テトラヒドロフラン (2 - Me T H F) および 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 (c) は、好ましくは 20 ~ 40 の温度で 15 秒 ~ 5 分間、より好ましくは約 30 の温度で実施される。

好適なヒドロキシルアミン塩としては、塩化ヒドロキシルアンモニウムおよび硫酸ヒドロキシルアンモニウムが挙げられる。塩化ヒドロキシルアンモニウムが好ましい。ステップ (c) に適した塩基としては、トリエチルアミン等の有機塩基、または酢酸アルカリ、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。好適な酢酸塩の例は、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、および酢酸カリウムである。好適な炭酸塩の例は、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムである。好適な炭酸水素塩の例は、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、酢酸カリウムが使用される。

10

【 0018 】

ステップ (d)

ステップ (d) に適した塩基としては、トリエチルアミン等の有機塩基、または酢酸アルカリ、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。好適な酢酸塩の例は、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、および酢酸カリウムである。好適な炭酸塩の例は、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムである。好適な炭酸水素塩の例は、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、酢酸カリウムが使用される。

20

ステップ (d) に適した溶媒としては、1 , 4 - ジオキサンおよび 2 - メチル - テトラヒドロフラン (2 - Me T H F) 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 (d) は、好ましくは 110 ~ 130 、より好ましくは約 120 の温度で 15 秒 ~ 5 分間、少なくとも 2 bar の圧力下で実施される。

【 0019 】

ステップ (e)

ステップ (e) は、連続式またはバッチ式で、好ましくは、遠心抽出器またはバッチ反応器を使用することにより、約 20 ~ 45 で、抽出溶媒として非極性溶媒を使用して実施され得る。ヘプタン、酢酸イソプロピル、メチル tert - ブチルエーテルおよびトルエンは、好適な非極性抽出溶媒である。連続抽出のためには、溶媒としてトルエンまたはメチル tert - ブチルエーテルを使用することが好ましい。連続抽出にとって最も好ましいのは、約 30 の温度で、溶媒としてメチル tert - ブチルエーテルを使用することである。バッチ抽出にとっては、メチル tert - ブチルエーテルが好ましい。

30

【 0020 】

ステップ (f)

ステップ (f) 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。

40

ステップ (f) に適したルイス酸としては、酢酸亜鉛等の亜鉛塩が挙げられる。酢酸亜鉛二水和物ならびに無水酢酸亜鉛をいずれも使用し得る。好ましくは、ルイス酸として酢酸亜鉛二水和物が使用される。

ステップ (f) に適した溶媒としては、1 , 4 - ジオキサン、2 - メチル - テトラヒドロフラン (2 - Me T H F) およびメチル tert - ブチルエーテル等のエーテル、エタノール等のアルコール、トルエン等の非極性溶媒、ならびにそれらのあらゆる混合物が挙げられる。好ましいエーテルは 1 , 4 - ジオキサンであり、好ましいアルコールはエタノールである。

ステップ (f) は、好ましくは 60 ~ 100 、より好ましくは約 70 の温度で、 2

50

～ 24 時間実施する。

ステップ (g)

ステップ (g) においては、化合物 5 を、好ましくは、蒸留により単離してトルエンおよび 2 - メチル - テトラヒドロフラン (2 - M e T H F) を除去し、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。

あるいは、4 の M T B E 抽出物をエタノール中で反応させて 5 を得ることにより、抗溶媒水の単純添加による 5 の結晶化および単離、または 5 への反応時間中の追加溶媒留去のいずれかを実施し、全収率の空時収率を増加させ得る。

装置

ステップ (a) ~ (d) のための適切なフロー反応器は、特にステップ (b) および (c) のために、混合を促進する設計上の特徴 (衝突点または静的混合器等) を備え、耐腐食性であり (例えば、ガラスまたはハステロイ (H a s t e l l o y))、最大 15 b a r の操作圧力に安全に抵抗性であり得、溶媒の沸騰を最小化または防止する背圧調整装置を備え、急速加熱および冷却 (選択性を維持するために約 50 W / k g / h = 180 k J / g) 可能で、反応が生じて完了するまで十分に長い滞留量を有することである。追加の安全機能 (例えば、安全弁、逆流防止弁) は必須ではない。ポンプは、必要な流量と圧力で、できれば脈動のない、少なくとも脈動の少ないポンプを選択する必要がある。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、特許請求された方法の全体的な反応器スキームを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

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。

略語

s 秒

min 分

A % 面積率

実験の部

注：全ての中間体は高エネルギー化合物であり、副生成物として有毒ガスが発生する。安全対策に特に注意が必要である。

【0023】

(実施例1)

連続抽出によるエチル 7 - アミノ - 5 - メチル - [1 , 2 , 5] - オキサジアゾロ [3 , 4 - b] ピリジんカルボキシレート 5 の合成。

(合成全体のステップ a ~ g)

【0024】

10

20

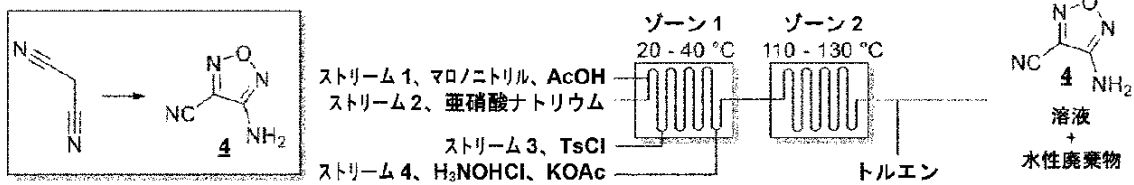
30

40

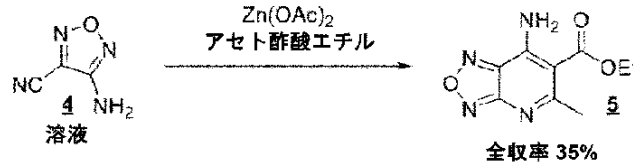
50

【化 8】

プロセスの連続フロー部分



プロセスのバッチ部分



【 0 0 2 5 】

1. 水 (7 . 2 2 k g) および酢酸 (0 . 9 5 5 k g) 中のマロノニトリル (1 . 0 0 k g) の溶液をステンレス製の混合タンク中で調製した。この懸濁液を、全ての固形物が溶解するまで攪拌した。得られた溶液をチャコールカートリッジに通し、ガラス瓶に回収すると、無色透明の溶液が得られた。(ストリーム 1)

2. 亜硝酸ナトリウム (1 . 0 9 7 k g) および水 (4 . 0 0 5 k g) をガラス瓶に添加し、固形物が溶解するまで攪拌した。(ストリーム 2)

3. トルエンスルホニルクロリド (3 . 0 8 8 k g) をカーボイに添加し、窒素ガスでブランケットングした。1, 4 - ジオキサン (1 8 . 2 2 k g) および 2 - メチルトetraヒドロフラン (6 . 2 9 0 k g) を添加し、懸濁液を攪拌して固体を溶解させた。(ストリーム 3)

4. 酢酸カリウム (5 . 0 6 7 k g)、水 (2 5 . 7 5 k g)、塩化ヒドロキシルアンモニウム (1 . 0 7 3 k g) および 1, 4 - ジオキサン (1 2 . 9 3 k g) をガラスカーボイに添加した。この懸濁液を、全ての固形物が溶解するまで攪拌した。(ストリーム 4)

5. それぞれの供給ストリームは、それを送り出すのに適したポンプに接続されていた。

【 0 0 2 6 】

6. ストリーム 1 (1 8 . 8 m L / 分)、ストリーム 2 (9 . 5 9 m L / 分)、ストリーム 3 (5 7 m L / 分)、ストリーム 4 (4 7 m L / 分) およびトルエン (2 0 m L / 分) のためのポンプ、ならびに第 1 の遠心分離および第 2 の遠心分離のためのモーターを始動させた。平均滞留時間は、ステップ a、b、c、および d でそれぞれ 1 . 7 5 分、1 . 7 5 分、0 . 3 8 分、および 1 . 8 9 分である。熱交換機能の電源を投入した。

7. 反応混合物は、HPLC で判定した場合に、フローの平衡化および全ての化学変換の完了が観察されるまで廃棄され、その時点で受け容器を交換し、反応混合物を収集した。これらの正確な条件下での典型的な変換は、210 nm で HPLC A % が 9 7 超である (A % 4 v s A % 2 + A % 3)。

8. 水層および有機層を、いずれかの出発物質溶液が消費されるまで、または所望の実行時間が達成されるまで収集した。各収集容器は、プロセスが正常に動作することを確認するために HPLC で測定された (典型的な水性濃度 = 0 . 1 ~ 0 . 2 質量% のオキサジアゾール 4、典型的な有機物濃度 = 2 . 2 ~ 2 . 4 質量%)。

9. 二酢酸亜鉛二水和物 (3 . 2 3 0 k g) を不活性化バッチ反応器に投入した。有機層を投入し、懸濁液を攪拌した。

【 0 0 2 7 】

10. バッチ反応器にアセト酢酸エチル (4 . 7 8 8 k g) を添加した。

11. このバッチを 7 0 に加熱して 2 4 時間置いた。

12. 目標の転化率を満たした後、懸濁液を蒸留し、2 - M e T H F およびトルエンが

10

20

30

40

50

除去されるまで 1, 4 - ジオキサンを添加した。

13. 水を添加し、バッチ内温度を 65 ~ 70 に維持した。

14. 結晶化が起こった後、バッチを 65 ~ 70 で 20 分間熟成させた。

15. 約 1 時間かけてバッチを室温まで冷却した。

16. バッチをろ過した。

17. ケーキを水 (4.000 kg) で洗浄した。

18. ケーキをトレーに移動し、窒素ガスパージ下、40 で 16 時間乾燥して、固体を得た (全収率 35%、1.170 kg)。

【0028】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm) = 8.61 (bs, 2H), 4.35 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

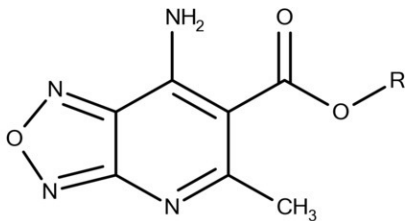
10

210 nm における HPLC 面積% > 98%。

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〕過圧下の一体型連続フローシステムをバッチ反応器と組み合わせることによって、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 5

【化 1】



20

5

(式中、RはC₁₋₃-アルキルである)

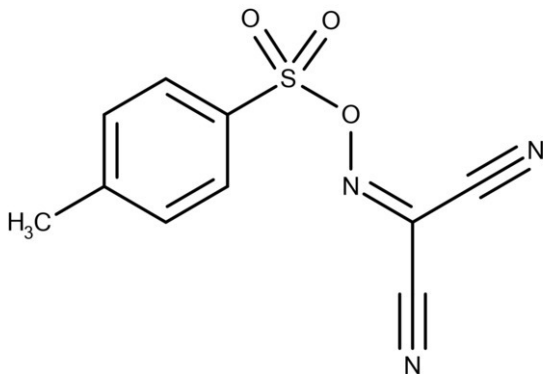
を製造するための方法であって、

(a)適切な溶媒中、適切な酸の存在下で、マロニトリルを亜硝酸ナトリウムと反応させるステップ;

30

(b)ステップ(a)によって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 2

【化 2】



40

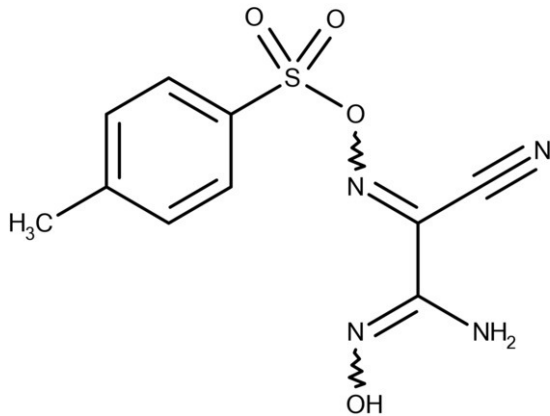
2

を得るステップ;

(c)適切な溶媒中、化合物 2 をヒドロキシルアミンまたは適切なヒドロキシルアミン塩と反応させて化合物 3

50

【化 3】



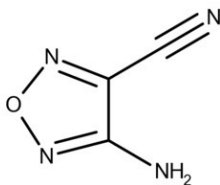
10

3

を得るステップ；

(d) 適切な溶媒中、塩基の存在下で約 120 に加熱しながら化合物 3 を環化して、
オキサジアゾール 4

【化 4】



20

4

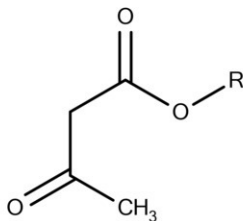
を得るステップ；

(e) 相分離により、反応混合物から水を除去するステップ；

(f) ステップ (e) の後に得られた反応混合物中の化合物 4 を、バッチ反応器中、適
切な溶媒中、ルイス酸の存在下で、式

30

【化 5】



40

(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

(g) 前記バッチ反応器から化合物 5 を単離するステップ

を含む方法。

〔2〕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〕に記載の方法。

〔3〕ステップ (a) が、少なくとも 2 bar の過圧下で、20 ~ 40 の温度で 1.5 秒 ~ 5 分間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、約 30 の温度で 1.5 秒 ~ 5 分間、前記好適な酸として酢酸が使用され、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〕

50

のいずれか1項に記載の方法。

〔5〕ステップ(b)において、前記トルエンスルホン酸誘導体がトルエンスルホン酸無水物またはトルエンスルホン酸クロリドであり、前記反応が、20～40の温度で15秒～5分間実施されることを特徴とする、前記〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の方法。

〔6〕ステップ(b)において、前記トルエンスルホン酸誘導体がトルエンスルホン酸クロリドであり、前記反応が、約30の温度で15秒～5分間実施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(c)において、溶媒としてエーテル、水またはそれらの混合物が使用され、前記反応が、20～40の温度で15秒～5分間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。

10

〔8〕ステップ(c)において、前記適切な溶媒として2-メチル-テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水、またはそれらの混合物が使用され、前記適切なヒドロキシルアミン塩として塩化ヒドロキシルアミンアンモニウムが使用され、前記反応が、約30の温度で15秒～5分間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(d)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が使用され、トリエチルアミン、酢酸アルカリ、炭酸アルカリまたは炭酸水素アルカリの存在下で、少なくとも2 barの圧力下、110～130の温度で15秒～5分間実施され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。

20

〔10〕ステップ(d)において、前記酢酸アルカリが、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、および酢酸カリウムからなる群から選択され；前記炭酸アルカリが、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-ジオキサンまたは2-メチルテトラヒドロフランであ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(e)において、トルエン、メチルtert-ブチルエーテル、ヘプタン、酢酸イソプロピル等の非極性抽出溶媒を使用して約20～45で抽出することにより水を除去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(e)において、抽出溶媒としてトルエンまたはメチルtert-ブチルエーテルを使用して約20～45で抽出することにより、水を連続的に除去す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。

30

〔13〕ステップ(e)において、抽出溶媒としてメチルtert-ブチルエーテルを使用して約30で抽出することにより、水を連続的に除去す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、抽出溶媒としてメチルtert-ブチルエーテルを使用して約20でバッチプロセスで水を除去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(f)において、前記その場での縮合が、エーテル、アルコール、非極性溶媒、またはそれらの混合物からなる群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、60～100の温度で2～24時間実施され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。

40

〔16〕ステップ(f)において、前記その場での縮合が、1,4-ジオキサン、2-メチル-テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、およびエタノール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中、前記ルイス酸としての酢酸亜鉛の存在下、60～100の温度で2～24時間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(g)において、抗溶媒の添加により化合物5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〕～〔16〕のいずれか1項に記載の方法。

〔18〕ステップ(g)において、水の添加により化合物5を沈殿させ、次いでろ過によ

50

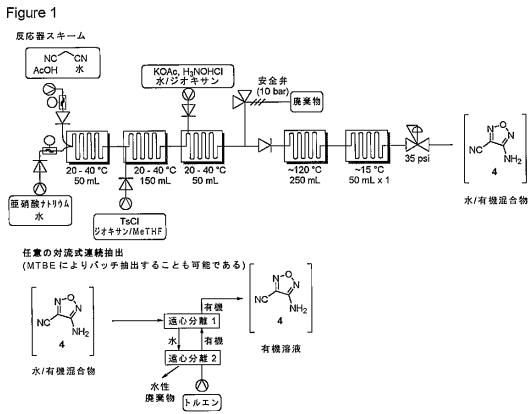
り単離することを特徴とする、前記〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の方法。

〔19〕ステップ(g)において、前記〔16〕または〔17〕のように化合物5を沈殿させる前に、前記反応溶媒を、好ましくは反応プロセスそれ自体の間に、留去す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〕Rがエチルである、前記〔1〕～〔19〕のいずれか1項に記載の方法。

【図面】

【図1】



10

20

30

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 ヴェルナー ベルト
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 ビンガー 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 パテンツ内
- (72)発明者 アルト トビアス
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 ビンガー 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 パテンツ内
- (72)発明者 ブルソー アンドリュウ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーएसエイ コーポレーション
ヴィピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ブオノ フレデリク ジェラルド
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーएसエイ コーポレーション
ヴィピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 クランブ ミハヤエル
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 ビンガー 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 パテンツ内
- (72)発明者 スタール ピョルン
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 ビンガー 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 パテンツ内
- (72)発明者 タンポネ トーマス
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーएसエイ コーポレーション
ヴィピー アイピー リーガル内
- 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)