

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 12 月 22 日(22.12.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/204096 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/71 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/067433
- (22) 国際出願日: 2016 年 6 月 10 日(10.06.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-122836 2015 年 6 月 18 日(18.06.2015) JP
- (71) 出願人: タマ化学工業株式会社(TAMA KAGAKU KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3400807 埼玉県八潮市大字新町 2 9 番地 Saitama (JP).
- (72) 発明者: 延嶋 浩文(NOESHIMA, Hirobumi); 〒3400807 埼玉県八潮市大字新町 2 9 番地 タマ化学工業株式会社内 Saitama (JP). 小林 仁(KOBAYASHI, Hitoshi); 〒3400807 埼玉県八潮市大字新町 2 9 番地 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 近藤 利英子, 外(KONDO Rieko et al.); 〒1010024 東京都千代田区神田和泉町 1-13-1 水戸部ビル 5 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PYRIDINE-3-SULFONYL CHLORIDE PRODUCTION METHOD

(54) 発明の名称: ピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法

(57) Abstract: Provided is a pyridine-3-sulfonyl chloride production method which can be applied to industrial processes readily, undergoes the production of a byproduct in a reduced amount, and makes it possible to produce pyridine-3-sulfonyl chloride with higher yield compared with the conventional methods. A pyridine-3-sulfonyl chloride production method comprising the steps of: adding phosphorus pentachloride to a reaction solution containing pyridine-3-sulfonic acid in an amount of less than 1 molar equivalent relative to the amount of pyridine-3-sulfonic acid in multiple divided portions (i) stepwise or (ii) continuously, thereby causing the sequential reaction of pyridine-3-sulfonic acid with phosphorus pentachloride to produce pyridine-3-sulfonyl chloride; and subjecting the reaction solution to distillation under a reduced pressure to purify pyridine-3-sulfonyl chloride.

(57) 要約: 工業的プロセスに容易に適用可能であるとともに、副生成物の生成量が少なく、従来よりも高収率でピリジン-3-スルホニルクロリドを得ることが可能なピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法を提供する。ピリジン-3-スルホン酸を含む反応液に、ピリジン-3-スルホン酸に対して 1 モル当量未満の五塩化リンを、(i) 複数に分割して段階的に添加する、又は (ii) 連続的に添加し、ピリジン-3-スルホン酸と五塩化リンを逐次反応させてピリジン-3-スルホニルクロリドを生成させる工程と、反応液を減圧蒸留してピリジン-3-スルホニルクロリドを精製する工程と、を有するピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法である。



WO 2016/204096 A1

明 細 書

発明の名称：ピリジン－３－スルホニルクロリドの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品の合成原料・合成中間体等として有用なピリジン－３－スルホニルクロリドの製造方法に関する。

背景技術

[0002] ピリジン－３－スルホニルクロリドは医薬品を製造するための原料や中間体として有用な化合物である。このようなピリジン－３－スルホニルクロリド等のピリジン環の３位にクロロスルホニル基を有する化合物を製造する方法としては、例えば、３－アミノピリジンのジアゾニウム塩を、銅触媒の存在下、塩化チオニル及び水の混合物で処理してピリジン－３－スルホニルクロリドを製造する方法が知られている（特許文献１）。

[0003] また、Ｎ－メチル－２－ピリドン－５－スルホン酸と、五塩化リン（ PCl_5 ）及びオキシ塩化リン（ POCl_3 ）とを反応させて２－クロロピリジン－５－スルホニルクロリドを製造する方法（特許文献２）や、クロロベンゼン等の溶媒中、五塩化リン（ PCl_5 ）を用いて３－ピリジンスルホン酸をクロロ化する方法（特許文献３）が知られている。さらに、ヒドロキシピリジンスルホン酸と、三塩化リン（ PCl_3 ）及び塩素（ Cl_2 ）ガスとを反応させて塩素化されたピリジンスルホン酸クロリドを製造する方法が知られている（特許文献４）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献１：特許第４０４６３６０号公報

特許文献２：独国特許発明第６７８１４８号明細書

特許文献３：国際公開第２０１４／１３３０５９号

特許文献４：特許第４６９５７４２号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] しかしながら、本発明者らが特許文献1で開示された方法にしたがってピリジン-3-スルホニルクロリドを製造しようとしたところ、目的物がほとんど得られないことが判明した。また、特許文献2には、目的物である2-クロロピリジン-5-スルホニルクロリドがほぼ定量的に得られることが記載されている。しかしながら、ピリジン-3-スルホニルクロリドを製造することについては記載されていない。
- [0006] 一方、特許文献3には、ピリジン-3-スルホニルクロリドを87.9%の収率で製造したことが記載されている。しかしながら、本発明者らが、特許文献3で開示された方法にしたがってピリジン-3-スルホニルクロリドを製造したところ、その収率はより低く、しかも、副生成物である5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが最終物に相当量含まれていることが判明した。
- [0007] さらに、特許文献4に記載の方法では、ベンゼン環に塩素原子が導入された相当量の副生成物が得られてしまう。また、特許文献4には、ピリジン-3-スルホニルクロリドを製造することについて記載されていない。
- [0008] 本発明は、このような従来技術の有する問題点に鑑みてなされたものであり、その課題とするところは、工業的プロセスに容易に適用可能であるとともに、副生成物の生成量が少なく、従来よりも高収率でピリジン-3-スルホニルクロリドを得ることが可能なピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、以下の構成とすることによって、上記課題を解決することが可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明によれば、以下に示すピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法が提供される。

[1] ピリジン-3-スルホン酸を含む反応液に、前記ピリジン-3-スルホン酸に対して1モル当量未満の五塩化リンを、(i)複数に分割して段

階的に添加する、又は (ii) 連続的に添加し、前記ピリジン-3-スルホン酸と前記五塩化リンを逐次反応させてピリジン-3-スルホニルクロリドを生成させる工程と、前記反応液を減圧蒸留して前記ピリジン-3-スルホニルクロリドを精製する工程と、を有するピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

[2] 前記五塩化リンを5以上に分割し、1時間以上かけて前記反応液に段階的に添加する前記[1]に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

[3] 前記五塩化リンを、1時間以上かけて前記反応液に連続的に添加する前記[1]に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

[4] 前記ピリジン-3-スルホン酸と前記五塩化リンを100～140℃で反応させる前記[1]～[3]のいずれかに記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

[5] 前記ピリジン-3-スルホン酸に対して、前記五塩化リンを0.4モル当量以上用いる前記[1]～[4]のいずれかに記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

[6] 前記反応液が、モノクロロベンゼン及びジクロロベンゼンの少なくともいずれかの溶媒をさらに含む前記[1]～[5]のいずれかに記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法によれば、副生成物の生成量が少なく、従来よりも高収率でピリジン-3-スルホニルクロリドを製造することができる。このため、本発明のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法は、精製に要する負荷等も少なく、工業的プロセスに容易に適用することができる。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の実施の形態について説明するが、本発明は以下の実施の形態に限定されるものではない。本発明のピリジン-3-スルホニルクロリド

の製造方法は、ピリジン-3-スルホン酸と五塩化リンを逐次反応させてピリジン-3-スルホニルクロリドを生成させる工程と、反応液を減圧蒸留してピリジン-3-スルホニルクロリドを精製する工程とを有する。以下、本発明のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法を、単に「本発明の製造方法」とも記す。

[0012] [工程1]

本発明の製造方法は、ピリジン-3-スルホン酸を含む反応液に、ピリジン-3-スルホン酸に対して1モル当量未満の五塩化リンを、(i)複数に分割して段階的に添加する、又は(ii)連続的に添加し、ピリジン-3-スルホン酸と五塩化リンを逐次反応させてピリジン-3-スルホニルクロリドを生成させる工程（以下、「工程1」とも記す）を有する。

[0013] 本発明者らは、副生成物である5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが生成するメカニズムについて検討した。その結果、反応系内に過剰に存在する五塩化リンがピリジン-3-スルホン酸と想定外の反応を起こし、ピリジン環の5位にクロロ基を導入して5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが生成することが判明した。この結果を踏まえ、本発明者らは、基質であるピリジン-3-スルホン酸に対する、五塩化リンの使用量を1モル当量未満にするとともに、反応系内（反応液中）に、ピリジン-3-スルホン酸に対して五塩化リンが過剰に存在しない状態とすることによって、副生成物の生成を抑制し、高純度のピリジン-3-スルホニルクロリドを高収率で得られることを見出した。

[0014] 工程1では、ピリジン-3-スルホン酸を含む反応液に、ピリジン-3-スルホン酸に対して1モル当量未満の五塩化リンを、(i)複数に分割して段階的に添加する、又は(ii)連続的に添加する。これにより、添加された五塩化リンがピリジン-3-スルホン酸と逐次反応し、反応液中の五塩化リンが、ピリジン-3-スルホン酸に対して過剰に存在しない状態とすることができる。

[0015] 反応液には溶媒を含有させてもよい。用いることができる溶媒としては、

例えば、モノクロロベンゼン、及びジクロロベンゼンなどを挙げることができる。これらの溶媒は、一種単独で又は二種以上を組み合わせる用いることができる。

[0016] 上記 (i) の場合、五塩化リンを 5 以上に分割し、1 時間以上かけて反応液に段階的に添加することが好ましく、10～40 に分割し、1.5～5 時間かけて反応液に段階的に添加することがさらに好ましく、15～30 に分割し、2～4 時間かけて反応液に段階的に添加することが特に好ましい。このように五塩化リンを反応液に段階的に添加することで、副生成物の生成をさらに抑制し、より高純度のピリジン-3-スルホニルクロリドを得ることができる。

[0017] また、上記 (ii) の場合、五塩化リンを 1 時間以上かけて反応液に連続的に添加することが好ましく、1.5～5 時間かけて反応液に連続的に添加することがさらに好ましく、2～4 時間かけて反応液に連続的に添加することが特に好ましい。このように五塩化リンを反応液に連続的に添加することで、副生成物の生成をさらに抑制し、より高純度のピリジン-3-スルホニルクロリドを得ることができる。

[0018] ピリジン-3-スルホン酸に対して、五塩化リンを、通常、0.4 モル当量以上、好ましくは 0.6 モル当量以上、さらに好ましくは 0.8 モル当量以上、特に好ましくは 0.85 モル当量以上用いる。ピリジン-3-スルホン酸に対する五塩化リンの量を 1 モル当量未満にすれば、副生成物の生成を抑制することができる。一方、0.8 モル当量未満とすると反応系内に残存する未反応のピリジン-3-スルホン酸の量が多くなる傾向にある。

[0019] 但し、ピリジン-3-スルホン酸に対する五塩化リンの量が少なくても、好ましくは 0.3 モル当量以上、さらに好ましくは 0.4 モル当量以上であれば、未反応のピリジン-3-スルホン酸を反応系から回収するとともに、回収したピリジン-3-スルホン酸を五塩化リンと再度反応させる（「工程 1」を繰り返す）、といったサイクルを繰り返すことによって、副生成物の生成量をさらに抑え、より高純度のピリジン-3-スルホニルクロリドを得

ることができる。なお、反応系を、例えば90℃以下、好ましくは85℃以下、さらに好ましくは80℃以下まで冷却すれば、未反応のピリジン-3-スルホン酸が析出するため、ろ過等することによって反応系から容易に回収することができる。

[0020] ピリジン-3-スルホン酸と五塩化リンとの反応温度は、100～140℃とすることが好ましく、105～135℃とすることがさらに好ましく、110～130℃とすることが特に好ましい。上記の温度範囲とすることで、副生成物の生成を抑制しながら、速やかに反応を進行させることができる。

[0021] 五塩化リンの添加後には、必要に応じて熟成させてもよい。熟成時の温度は、例えば、反応時の温度と同程度（100～140℃程度）とすればよい。また、熟成時間は、例えば15分～2時間程度とすればよい。

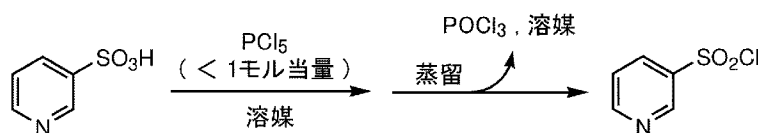
[0022] [工程2]

本発明の製造方法は、上記の工程1で得られた反応液を減圧蒸留してピリジン-3-スルホニルクロリドを精製する工程（以下、[工程2]とも記す）を有する。検討の結果、本発明者らは、目的物であるピリジン-3-スルホニルクロリドは水中で不安定であり、加水分解されやすいことを見出した。このため、反応後の反応液と、非水溶性有機溶媒（有機層）及び水（水層）とを混合し、分液することによってピリジン-3-スルホニルクロリドを単離及び精製しようとする、分液操作中にピリジン-3-スルホニルクロリドが加水分解して収率が低下してしまう。そこで、本発明の製造方法の工程2では、反応液に非水溶性有機溶媒や水を添加することなく、反応後の反応液をそのまま減圧蒸留して、ピリジン-3-スルホニルクロリドを精製する。これにより、加水分解等によるピリジン-3-スルホニルクロリドの損失を抑制し、収率を向上させることができる。

[0023] 反応液の蒸留は、常法にしたがって実施すればよい。具体的には、まず、溶媒や反応により生じたオキシ塩化リン等の初留分を一定の加熱及び減圧条件で流出させる。次いで、加熱及び減圧条件を適宜変更してさらに蒸留すれ

ば、目的物であるピリジン－３－スルホニルクロリドを本留分として高い収率（例えば、蒸留収率 90%（実施例 1））で得ることができる。初留分を流出させる際の加熱及び減圧条件の一例は、温度：88～92℃、圧力：2.5～4.5 kPa などである。また、本留分を流出させる際の加熱及び減圧条件の一例は、温度：92～98℃、圧力：0.2～1.2 kPa などである。なお、本発明の製造方法における反応式の一例を以下に示す。

[0024]



実施例

[0025] 以下、本発明を実施例に基づいて具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0026]（実施例 1）

〔工程 1〕

100 mL 四つ口フラスコに、ピリジン－３－スルホン酸 15.9 g（0.100 モル）及びモノクロロベンゼン 23.9 g を入れ、攪拌しながら 120℃ に加熱した。内温を 119～122℃ に保持しながら、五塩化リン 20.4 g（0.098 モル）を 20 分割して 15 分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに 1 時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー（GC）分析を行ったところ、ピリジン－３－スルホニルクロリドの濃度は 30.0 質量％であった。また、反応液の量（54.3 g）より算出した、反応液中でのピリジン－３－スルホニルクロリドの収率は 91.7％であり、副生した 5－クロロピリジン－３－スルホニルクロリドの GC 分析による面積比率（5－クロロピリジン－３－スルホニルクロリド／ピリジン－３－スルホニルクロリド）は 0.02％であった。

[0027]〔工程 2〕

反応液を 90℃ で 3.6 kPa まで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び

副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4 kPaの条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド14.7 gを得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は82.8%であった。また、GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが99.99%であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが0.01%であった。

[0028] (実施例2)

[工程1]

100 mL四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸15.9 g (0.100 mol) 及びモノクロロベンゼン23.9 gを入れ、攪拌しながら120℃に加熱した。内温を119~122℃に保持しながら、五塩化リン18.7 g (0.09 mol) を20分割して15分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー (GC) 分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は28.7質量%であった。また、反応液の量 (52.0 g) より算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は84.0%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率 (5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド/ピリジン-3-スルホニルクロリド) は0.01%であった。

[0029] [工程2]

反応液を90℃で3.6 kPaまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4 kPaの条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド13.3 gを得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は74.9%であった。また、GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが99.99%であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが0.01%であった。

[0030] (実施例3)

[工程 1]

100 mL 四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸 15.9 g (0.100 モル) 及びジクロロベンゼン 23.9 g を入れ、攪拌しながら 120℃ に加熱した。内温を 119~122℃ に保持しながら、五塩化リン 18.7 g (0.09 モル) を 20 分割して 15 分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに 1 時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー (GC) 分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は 28.9 質量% であった。また、反応液の量 (52.0 g) より算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は 84.6% であり、副生した 5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドの GC 分析による面積比率 (5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド/ピリジン-3-スルホニルクロリド) は 0.03% であった。

[0031] [工程 2]

反応液を 90℃ で 3.6 kPa まで減圧濃縮し、ジクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4 kPa の条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド 13.4 g を得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は 75.5% であった。また、GC 分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが 99.98% であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが 0.02% であった。

[0032] (比較例 1)

[工程 1]

100 mL 四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸 15.9 g (0.100 モル) 及びモノクロロベンゼン 23.9 g を入れ、攪拌しながら 120℃ に加熱した。内温を 119~122℃ に保持しながら、五塩化リン 25.0 g (0.12 モル) を 20 分割して 15 分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに 1 時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー (GC) 分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は 26.0 質量% であった。また、反応液の量 (60.0 g) より算出し

た、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は87.8%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率（5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド／ピリジン-3-スルホニルクロリド）は0.32%であった。

[0033] [工程2]

反応液を90℃で3.6kPaまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4kPaの条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド13.7gを得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は77.1%であった。また、GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが99.69%であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが0.31%であった。

[0034] (比較例2)

[工程1]

100mL四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸15.9g（0.100mol）及びモノクロロベンゼン23.9gを入れ、攪拌しながら五塩化リン25.0g（0.12mol）を一括で投入した。その後、120℃に加熱して1時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー（GC）分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は26.9質量%であった。また、反応液の量（54.3g）より算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は82.2%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率（5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド／ピリジン-3-スルホニルクロリド）は0.98%であった。

[0035] [工程2]

反応液を90℃で3.6kPaまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4kPaの条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド12.8gを得た。ピリ

ジーン-3-スルホニルクロリドの収率は72.1質量%であった。また、GC分析による面積比率は、ピリジーン-3-スルホニルクロリドが99.00%であり、5-クロロピリジーン-3-スルホニルクロリドが1.00%であった。

[0036] (比較例3)

100mL四つ口フラスコに、ピリジーン-3-スルホン酸15.9g(0.100mol)、五塩化リン22.9g(0.110mol)、及びモノクロロベンゼン23.9gを入れ、105℃に加熱して3時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー(GC)分析を行ったところ、ピリジーン-3-スルホニルクロリドの濃度は23.5質量%であった。また、反応液の量(56.8g)より算出した、反応液中でのピリジーン-3-スルホニルクロリドの収率は75.2%であり、副生した5-クロロピリジーン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率(5-クロロピリジーン-3-スルホニルクロリド/ピリジーン-3-スルホニルクロリド)は0.09%であった。

[0037] 別の300mL四つ口フラスコにトルエン65g及び水45gを入れ、5℃に冷却した後、内温を15℃以下に保持しながら反応液を滴下した。5℃に冷却した後、内温を20℃以下に保持しながら50質量%炭酸カリウム水溶液を添加してpH7.5に調整した。室温で分液した後、有機相についてGC分析を行ったところ、ピリジーン-3-スルホニルクロリドの濃度は4.6質量%であった。有機相(抽出相)の量(93.2g)より算出したピリジーン-3-スルホニルクロリドの収率は24.0%であり、副生した5-クロロピリジーン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率(5-クロロピリジーン-3-スルホニルクロリド/ピリジーン-3-スルホニルクロリド)は0.27%であった。一方、分液した水相(73.1g)をHPLC分析したところ、ピリジーン-3-スルホン酸が13.4質量%(0.616mol、収率換算で61.6%)検出された。このことから、生成したピリジーン-3-スルホニルクロリドが、反応液の後処理、抽出、及び洗浄操作によ

って加水分解され、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率が拡大していたことから、副生成物である5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドは、目的化合物であるピリジン-3-スルホニルクロリドよりも加水分解しにくく濃縮されたことがわかる。

[0038] (比較例4)

[工程1]

100 mL四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸15.9 g (0.100 mol) 及びモノクロロベンゼン23.9 g を入れ、攪拌しながら120℃に加熱し五塩化リン20.4 g (0.098 mol) を投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー (GC) 分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は27.6質量%であった。また、反応液の量 (54.2 g) より算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は84.2%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率 (5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド/ピリジン-3-スルホニルクロリド) は0.11%であった。

[0039] [工程2]

反応液を90℃で3.6 kPaまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4 kPaの条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド13.1 gを得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は73.8%であった。また、GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが99.68%であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが0.12%であった。

[0040] (実施例4)

[工程1]

100 mL四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸15.9 g (0.100 mol) 及びモノクロロベンゼン23.9 g を入れ、攪拌しながら1

20℃に加熱した。内温を119～122℃に保持しながら、五塩化リン19.7g(0.095モル)を5時間かけて連続的に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー(GC)分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は29.2質量%であった。反応液の量(53.0)gより算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は87.1%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率(5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド/ピリジン-3-スルホニルクロリド)は0.01%であった。

[0041] [工程2]

反応液を90℃で3.6kPaまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4kPaの条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド14.0gを得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は78.8%であった。また、GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが99.9%であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが0.01%であった。

[0042] (比較例5)

100mL四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸15.9g(0.100モル)及びモノクロロベンゼン23.9gを入れ、攪拌しながら120℃に加熱した。内温を119～122℃に保持しながら、五塩化リン20.4g(0.098モル)を20分割して15分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー(GC)分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は29.4質量%であった。また、反応液の量(54.3g)より算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は89.9%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率(5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド/ピリジン-3-スルホニルクロリド)は0.02%であった。

[0043] 別の300 mL四つ口フラスコにトルエン65 g及び水45 gを入れ、5℃に冷却した後、内温を15℃以下に保持しながら反応液を滴下した。5℃に冷却した後、内温を20℃以下に保持しながら50質量%炭酸カリウム水溶液を添加してpH7.5に調整した。室温で分液した後、有機相についてGC分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は4.1質量%であった。有機相（抽出相）の量（92.7 g）より算出したピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は21.4%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率（5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド／ピリジン-3-スルホニルクロリド）は0.08%であった。一方、分液した水相（70.8 g）をHPLC分析したところ、ピリジン-3-スルホン酸が15.8質量%（0.0704モル、収率換算で70.4%）検出された。このことから、生成したピリジン-3-スルホニルクロリドが、反応液の後処理、抽出、及び洗浄操作によって加水分解され、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面積比率が拡大していたことから、副生成物である5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドは、目的化合物であるピリジン-3-スルホニルクロリドよりも加水分解しにくく濃縮されたことがわかる。

[0044]（実施例5）

[工程1]

100 mL四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸15.9 g（0.100モル）及びモノクロロベンゼン23.9 gを入れ、攪拌しながら120℃に加熱した。内温を119～122℃に保持しながら、五塩化リン20.4 g（0.098モル）を5分割して15分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー（GC）分析を行ったところ、ピリジン-3-スルホニルクロリドの濃度は29.4質量%であった。反応液の量（54.4 g）より算出した、反応液中でのピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は90.0%であり、副生した5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドのGC分析による面

積比率（５クロロピリジン－３－スルホニルクロリド／ピリジン－３－スルホニルクロリド）は０．０２％であった。

[0045] [工程２]

反応液を９０℃で３．６ｋＰａまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、９４℃、０．４ｋＰａの条件で減圧蒸留し、ピリジン－３－スルホニルクロリド１４．７ｇを得た。ピリジン－３－スルホニルクロリドの収率は８２．８％であった。また、ＧＣ分析による面積比率は、ピリジン－３－スルホニルクロリドが９９．９８％であり、５クロロピリジン－３－スルホニルクロリドが０．０２％であった。

[0046] （実施例６）

[工程１]

１００ｍＬ四つ口フラスコに、ピリジン－３－スルホン酸１５．９ｇ（０．１００モル）及びモノクロロベンゼン２３．９ｇを入れ、攪拌しながら１２０℃に加熱した。内温を１１９～１２２℃に保持しながら、五塩化リン２０．４ｇ（０．０９８モル）を２０分割して５分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに１時間攪拌した。反応液についてガスクロマトグラフィー（ＧＣ）分析を行ったところ、ピリジン－３－スルホニルクロリドの濃度は２９．５質量％であった。また、反応液の量（５４．３ｇ）より算出した、反応液中でのピリジン－３－スルホニルクロリドの収率は９０．２％であり、副生した５クロロピリジン－３－スルホニルクロリドのＧＣ分析による面積比率（５クロロピリジン－３－スルホニルクロリド／ピリジン－３－スルホニルクロリド）は０．０２％であった。

[0047] [工程２]

反応液を９０℃で３．６ｋＰａまで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、９４℃、０．４ｋＰａの条件で減圧蒸留し、ピリジン－３－スルホニルクロリド１４．９ｇを得た。ピリジン－３－スルホニルクロリドの収率は８３．９％であった。また、ＧＣ分

析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが99.99%であり、5-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドが0.01%であった。

[0048] (実施例7)

[工程1]

100 mL 四つ口フラスコに、ピリジン-3-スルホン酸31.8 g (0.200 mol) 及びモノクロロベンゼン47.7 g を入れ、攪拌しながら120℃に加熱した。内温を119~122℃に保持しながら、五塩化リン20.8 g (0.100 mol (0.5 mol 等量)) を10分割して15分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。内温が80℃になるまで冷却し、析出した未反応のピリジン-3-スルホン酸をろ過した。

[0049] [工程2]

ろ液を90℃で3.6 kPa まで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、94℃、0.4 kPa の条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド13.2 g を得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は37.2%であった。GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが100%であった。

[0050] [工程3]

一方、100 mL 四つ口フラスコに、上記「工程1」でろ過して得た未反応のピリジン-3-スルホン酸の湿体、ピリジン-3-スルホン酸15.9 g、及びモノクロロベンゼン45.5 g を入れ、攪拌しながら120℃に加熱した。内温を119~122℃に保持しながら、五塩化リン20.8 g (0.100 mol (0.5 mol 等量)) を10分割して15分毎に投入した。五塩化リンの投入終了後、さらに1時間攪拌した。内温が80℃になるまで冷却し、析出した未反応のピリジン-3-スルホン酸をろ過した。

[0051] [工程4]

ろ液を90℃で3.6 kPa まで減圧濃縮し、モノクロロベンゼン及び副

生したオキシ塩化リンを留去した。次いで、 94°C 、 0.4 kPa の条件で減圧蒸留し、ピリジン-3-スルホニルクロリド 16.4 g を得た。ピリジン-3-スルホニルクロリドの収率は 46.2% （五塩化リンの理論収率から 92.4% ）であった。GC分析による面積比率は、ピリジン-3-スルホニルクロリドが 100% であった。なお、上記「工程3」でろ過して得たピリジン-3-スルホン酸の湿体は、同様にして次の反応工程（工程5、6、…）に用いることができる。

産業上の利用可能性

[0052] 本発明の製造方法は、医薬品を製造するための原料や中間体として有用なピリジン-3-スルホニルクロリドを工業的に製造する方法として好適である。

請求の範囲

- [請求項1] ピリジン-3-スルホン酸を含む反応液に、前記ピリジン-3-スルホン酸に対して1モル当量未満の五塩化リンを、(i)複数に分割して段階的に添加する、又は(ii)連続的に添加し、前記ピリジン-3-スルホン酸と前記五塩化リンを逐次反応させてピリジン-3-スルホニルクロリドを生成させる工程と、
- 前記反応液を減圧蒸留して前記ピリジン-3-スルホニルクロリドを精製する工程と、を有するピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。
- [請求項2] 前記五塩化リンを5以上に分割し、1時間以上かけて前記反応液に段階的に添加する請求項1に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。
- [請求項3] 前記五塩化リンを、1時間以上かけて前記反応液に連続的に添加する請求項1に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。
- [請求項4] 前記ピリジン-3-スルホン酸と前記五塩化リンを100～140℃で反応させる請求項1～3のいずれか一項に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。
- [請求項5] 前記ピリジン-3-スルホン酸に対して、前記五塩化リンを0.4モル当量以上用いる請求項1～4のいずれか一項に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。
- [請求項6] 前記反応液が、モノクロロベンゼン及びジクロロベンゼンの少なくともいずれかの溶媒をさらに含む請求項1～5のいずれか一項に記載のピリジン-3-スルホニルクロリドの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/067433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/71 (2006.01) i

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)

C07D213/71

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/133059 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 September 2014 (04.09.2014), entire text; particularly, preparation example 1; process (1); referential example 1; example 1 & CA 2902624 A & CN 105143187 A & EP 2963019 A1 & US 2016/0009646 A1	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
08 July 2016 (08.07.16)

Date of mailing of the international search report
19 July 2016 (19.07.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/067433

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-529148 A (Syngenta Ltd.), 29 September 2005 (29.09.2005), entire text; particularly, claims; paragraphs [0005], [0009]; examples 2 to 6, 10 & GB 210370 D & AU 2003219316 A & WO 2003/095442 A2 & CA 2485114 A & TW 200307677 A & KR 10-2004-0106464 A & EP 1506184 A1 & BR 309840 A & AR 39970 A & HU 500156 A & PL 372627 A & CN 1653058 A & IL 164788 D & ZA 200408508 A & US 2006/0163159 A1	1-6
A	JP 2002-527359 A (BASF AG.), 27 August 2002 (27.08.2002), entire text; particularly, paragraph [0281]; example 5 & WO 2000/017202 A1 & CA 2344262 A & AU 6047599 A & NO 20011357 A & ID 28362 A & EP 1114052 A1 & BG 105355 A & CZ 20010959 A & CN 1326457 A & BR 9913888 A & ZA 200102201 A & PL 347138 A & HU 200355 A & SK 3852001 A & US 2003/0187001 A1 & NZ 510587 A	1-6
A	WO 2013/047162 A1 (Toyobo Co., Ltd.), 04 April 2013 (04.04.2013), entire text; particularly, paragraph [0021] (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D213/71(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D213/71

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2014/133059 A1（武田薬品工業株式会社）2014.09.04, 全文、とくに製造例1、工程（1）、参考例1、実施例1 & CA 2902624 A & CN 105143187 A & EP 2963019 A1 & US 2016/0009646 A1	1-6
A	JP 2005-529148 A（シンジェンタ リミテッド）2005.09.29, 全文、とくに特許請求の範囲、段落0005、0009、実施例2～6、1 0 & GB 210370 D & AU 2003219316 A & WO 2003/095442 A2 & CA 2485114	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.07.2016

国際調査報告の発送日

19.07.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

東 裕子

4 P

9709

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	A & TW 200307677 A & KR 10-2004-0106464 A & EP 1506184 A1 & BR 309840 A & AR 39970 A & HU 500156 A & PL 372627 A & CN 1653058 A & IL 164788 D & ZA 200408508 A & US 2006/0163159 A1 JP 2002-527359 A (ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャフト) 2002. 08. 27, 全文、とくに段落 0281、実施例 5 & WO 2000/017202 A1 & CA 2344262 A & AU 6047599 A & NO 20011357 A & ID 28362 A & EP 1114052 A1 & BG 105355 A & CZ 20010959 A & CN 1326457 A & BR 9913888 A & ZA 200102201 A & PL 347138 A & HU 200355 A & SK 3852001 A & US 2003/0187001 A1 & NZ 510587 A	1-6
A	WO 2013/047162 A1 (東洋紡株式会社) 2013. 04. 04, 全文、とくに段落 0021 (ファミリーなし)	1-6