

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第6722365号
(P6722365)

(45) 発行日 令和2年7月15日(2020.7.15)

(24) 登録日 令和2年6月23日(2020.6.23)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 D 239/47 (2006.01) C O 7 D 239/47 Z

請求項の数 10 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2019-568101 (P2019-568101)	(73) 特許権者	391003864
(86) (22) 出願日	平成30年7月16日 (2018.7.16)		ロンザ リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/069193		LONZA LIMITED
(87) 国際公開番号	W02019/016111		スイス国、3930 フィスプ、ロンザシ ェトラーセ (番地なし)
(87) 国際公開日	平成31年1月24日 (2019.1.24)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	令和2年1月23日 (2020.1.23)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	17181961.8	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成29年7月18日 (2017.7.18)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	ミヒャエル・ベルジエ
(31) 優先権主張番号	62/533,838		スイス国3938アウッサーベルク、ハウ ス・ヴィルディ
(32) 優先日	平成29年7月18日 (2017.7.18)	(72) 発明者	パウル・ハンゼルマン
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		スイス国3902ブリーク・グリース、ホ ルツァッハラ25
早期審査対象出願			最終頁に続く

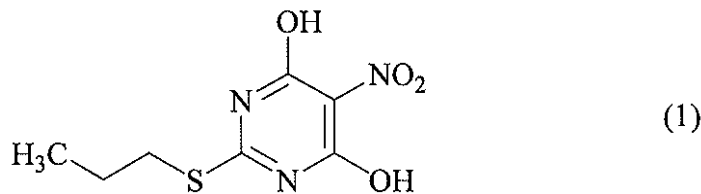
(54) 【発明の名称】 塩素化S-プロピルチオバルビツル酸の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

DMFの存在下における、式(1)

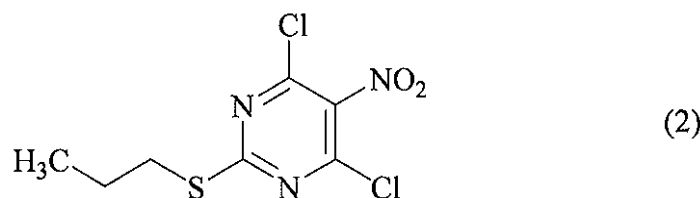
【化1】



10

の化合物と化合物PHOSとの反応REAC1による、式(2)

【化2】



20

の化合物の製造方法であって；

PHOSは、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンおよびこれらの混合物からなる群から選択される、
前記方法。

【請求項2】

PHOSが、ホスゲンである、
請求項1に記載の方法。

【請求項3】

PHOSのモル量が、式(1)の化合物のモル量の2～5倍である、
請求項1または2に記載の方法。

10

【請求項4】

DMFの量が、PHOSの重量の10～100倍である、
請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

REAC1の反応温度TEMP1が、-10～50である、
請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

REAC1の反応時間TIME1が、5時間～48時間である、
請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項7】

式(1)の化合物がDMF中に溶解して溶液SOL-1をもたらし、PHOSがDMF中に溶解して溶液SOL-PHOSをもたらし；SOL-1とSOL-PHOSが互いに混合されてREAC1に用いられる、
請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

SOL-1とSOL-PHOSの混合のために、SOL-1がSOL-PHOSに添加される、
請求項7に記載の方法。

【請求項9】

REAC1の後、トルエンおよび水が、反応混合物に添加される、
請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項10】

トルエンおよび水の添加が、-10～30の温度で行われる、
請求項1～9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、DMFの存在下でホスゲンにより5-ニトロ-2-プロピルチオピリミジン-4,6-ジオールを変換することによる、4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-(プロピルチオ)ピリミジンの製造方法を開示する。

40

【背景技術】

【0002】

特許文献1は、4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-(プロピルチオ)ピリミジンの製造方法およびチカグレロルの製造のための中間体としてのその使用を開示している。

実施例10は、純度99.45%の4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-(プロピルチオ)ピリミジン(MW266g/mol)の収量233.5gを開示している；基質5-ニトロ-2-プロピルチオピリミジン-4,6-ジオールの229g/molのMWおよび200gの開始量では、収率は99.9%であり、この値は明らかに非常に高い。

それにもかかわらず、この方法では、OH残留物をClに対して交換するためのCl源として、オキシ塩化リン(MW153g/mol)を使用する。所与の425.6gのオ

50

キシ塩化リンは、反応によって、最終的に 271 g のリン酸 H_3PO_4 (MW 100) に変換される。そのため、生成物の重量の 1.16 倍のリン酸を廃棄する必要がある。この廃棄物は、深刻な環境問題であると同時にコスト要因でもある。

【0003】

上記の H_3PO_4 の形態の廃棄物問題を引き起こさないプロセスが必要であった。

【0004】

触媒不使用、各種触媒使用、各種溶媒使用での代替 C1 源としてのホスゲンの広範なスクリーニングは成功せず、収率は 32% 以下であり、代わりに、本明細書の比較例 1~60 に記載するように、著しい量の好ましくない副生物を示した。1つの組み合わせ、すなわち、ホスゲンと DMF の組み合わせのみが、驚くほど満足のいく収率を示した。

10

【0005】

この方法には、廃棄物としての H_3PO_4 の生成の問題がなく、収率が比較的高いという利点がある。

【0006】

特に断りのない限り、以下の略語が使用される：

式(1)の化合物 5-ニトロ-2-プロピルチオピリミジン-4,6-ジオール(5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,6-ジオールとも称する)

式(2)の化合物 4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-(プロピルチオ)ピリミジン
DMF ジメチルホルムアミド

e q 当量

20

R T 室温

MW 分子量

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2013/0030176(A1)号

【発明の概要】

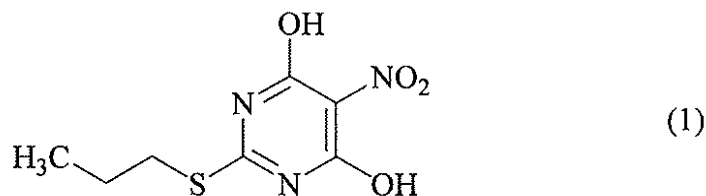
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の主題は、DMF の存在下における、式(1)

30

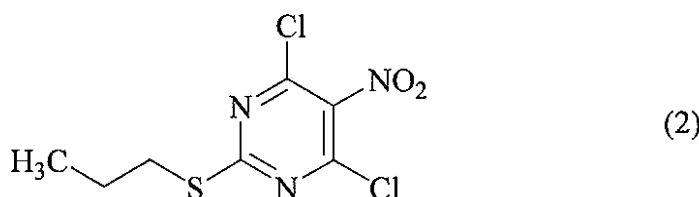
【化1】



の化合物と化合物 PHOS との反応 REAC 1 による、式(2)

【化2】

40



の化合物の製造方法であって；

PHOS は、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンおよびこれらの混合物からなる群が

50

ら選択される、方法である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

式(1)の化合物は既知の化合物であり、既知の方法により製造することができる。

【0010】

好ましくは、PHOSはホスゲンである。

【0011】

好ましくは、PHOSのモル量は、式(1)の化合物のモル量の2~5倍、より好ましくは2~4倍、さらにより好ましくは2~3倍である。

【0012】

好ましくは、DMFの量は、PHOSの重量の10~100倍、より好ましくは15~75倍、さらにより好ましくは15~50倍、特に15~40倍、より特別には20~30倍である。

【0013】

好ましくは、REAC1の反応温度TEMP1は、-10~50、より好ましくは-5~40、さらにより好ましくは-5~30、特に-2.5~25である。

【0014】

好ましくは、REAC1の反応時間TIME1は5時間~48時間、より好ましくは10時間~24時間、さらにより好ましくは12時間~20時間である。

【0015】

一実施形態において、REAC1は、TIME1の終了時よりも低い温度で行われるTIME1の開始時であり；

好ましくは、REAC1は、最初に-10~9で4.5時間~41時間、その後10~50で30分~7時間、行われ；

より好ましくは、REAC1は、最初に-5~7で9時間~21時間、その後12~40で1時間~3時間、行われ；

さらにより好ましくは、REAC1は、最初に-5~5で10.5時間~19.5時間、その後15~30で1.5時間~2.5時間、行われる。

【0016】

好ましくは、DMFはREAC1の溶媒としても作用する。

【0017】

より好ましくは、式(1)の化合物がDMFに溶解して溶液SOL-1をもたらし、PHOSがDMFに溶解して溶液SOL-PHOSをもたらし；SOL-1とSOL-PHOSが互いに混合されてREAC1に用いられる；好ましくは、SOL-1とSOL-PHOSが混合される際に、SOL-1がSOL-PHOSに添加される。

【0018】

したがって、一実施形態において、SOL-1の製造のためのDMFの量は、式(1)の化合物の重量の1~10倍、より好ましくは1.5~7.5倍、さらにより好ましくは2.5~7.5倍であり；SOL-PHOSの製造のためのDMFの量は、PHOSの重量の10~90倍、より好ましくは10~50倍、さらにより好ましくは15~40倍、特に15~30倍である。

【0019】

REAC1の後、式(2)の化合物は、当業者に公知の従来の方法により単離および精製することができる。これらの従来的方法としては、REAC1からの反応混合物を水、溶媒、または水と溶媒の両方でクエンチすること、抽出、蒸留、好ましくは、減圧下で行うことができる分別蒸留、結晶化、クロマトグラフィー、ろ過、洗浄またはこれらの方法の任意の組み合わせが挙げられる。

【0020】

好ましくは、反応混合物をクエンチするために使用される溶媒は、好ましくは有機溶媒であり、より好ましくはトルエンである；好ましくは、クエンチは水およびトルエンを用

10

20

30

40

50

いて行われ、それにより2つの相が生成される；次に、これらの相を分離し、有機相を蒸発させて式(2)の化合物を得る。

【0021】

好ましくは、REAC1の後、トルエンおよび水を反応混合物に添加する。

【0022】

好ましくは、水の量は、式(1)の化合物の重量の5~15倍、より好ましくは7.5~12.5倍である。

【0023】

好ましくは、トルエンの量は、式(1)の化合物の重量の4~14倍、より好ましくは6.5~11倍である。

10

【0024】

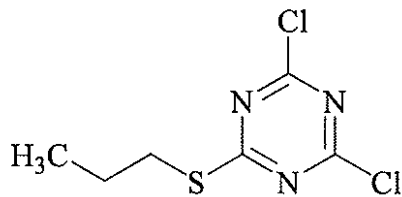
好ましくは、トルエンおよび水の添加は、-10~30℃、より好ましくは-5~20℃、さらにより好ましくは-5~15℃、特に-5~10℃、より具体的には-5~5℃、さらに具体的には-2.5~2.5℃の温度で行われる。

【0025】

〔実施例〕

式(3)の化合物：

【化3】

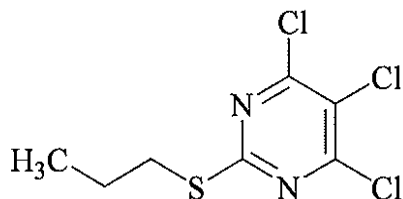


(3)

20

式(4)の化合物：

【化4】

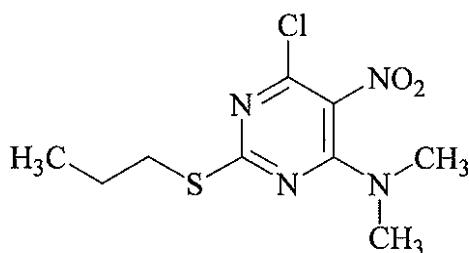


(4)

30

式(5)の化合物：

【化5】



(5)

40

【0026】

GC法

計測器：

スプリットインジェクター(split injector)とフレイムイオン化検出器(flame ionisation detector)を備えたHewlett Packard製のGas Chromatograph 6890、または対応する性

50

能および品質を備えた計測器。

カラム：

HP - 1 (SIMDIST)、15 m × 0.53 mm、フィルム厚 0.15 マイクロメートル、ポリジメチルシロキサン (または同等のカラム)。

計測器： 設定：

オープン：

初期温度 50

保持 2分

勾配 1 20 /分

次の温度 320

保持 10分

【0027】

インジェクター：

注入量 1マイクロリットル

自動インジェクターのパラメーターを確認する。

【0028】

注入口：

注入モード スプリット

注入温度 250

スプリット流量 200 ml /分

スプリット比 25 : 1

モード 定流量 8.0 ml /分

【0029】

検出器：

検出温度 300

FIDガス流量を確認する。

【0030】

GCの結果は面積%で示される。

【0031】

比較例 1 ~ 42 (塩基あり)

5.0 g (21.62 mmol、1当量)の式(1)の化合物を25 mLの溶媒SOLVに溶解させ、塩基を添加した。100 mLのSOLVを、0 で4.7 gのホスゲン(47.56 mmol、2.2当量)と混合した。式(1)の化合物と塩基の溶液を、0 でSOLVとホスゲンの混合物に添加した。0 で5時間、次にRTで2時間攪拌した後、反応混合物から試料を採取し、GCで分析した。結果を以下の略語と共に表1に示す：

【0032】

CE 比較例

DPA - 2.2 ジイソプロピルアミン、2.2当量

DPA - 2.5 ジイソプロピルアミン、2.5当量

EMP - 2.2 5-エチル-2-メチルピリジン、2.2当量

NMM - 2.2 N-メチルモルホリン、2.2当量

TEA - 2.2 トリエチルアミン(2.2当量)

(2) 式(2)の化合物

(3) 式(3)の化合物

(4) 式(4)の化合物

【0033】

10

20

30

40

【表 1】

	表 1				
CE	塩基	SOLV	GC 結果		
			(2)	(3)	(4)
1	DPA-2.2	ジクロロメタン	20%	15%	10%
2	DPA-2.2	トルエン	25%	12%	8%
3	DPA-2.2	アセトニトリル	30%	17%	12%
4	DPA-2.2	クロロベンゼン	10%	18%	9%
5	DPA-2.2	スルホラン	32%	12%	14%
6	DPA-2.2	ジメチルカーボネート	12%	19%	5%
7	DPA-2.5	ジクロロメタン	20%	15%	10%
8	DPA-2.5	トルエン	25%	12%	8%
9	DPA-2.5	アセトニトリル	30%	17%	12%
10	DPA-2.5	クロロベンゼン	10%	18%	9%
11	DPA-2.5	スルホラン	32%	12%	14%
12	DPA-2.5	ジメチルカーボネート	12%	19%	5%
13	3-ピコリン(2.2 当量)	ジクロロメタン	21%	18%	11%
14	3-ピコリン(2.2 当量)	トルエン	28%	13%	8%
15	3-ピコリン(2.2 当量)	アセトニトリル	31%	12%	7%
16	3-ピコリン(2.2 当量)	クロロベンゼン	17%	22%	15%
17	3-ピコリン(2.2 当量)	スルホラン	22%	18%	10%
18	3-ピコリン(2.2 当量)	ジメチルカーボネート	28%	11%	15%
19	TEA-2.2	ジクロロメタン	20%	14%	8%
20	TEA-2.2	トルエン	25%	12%	8%
21	TEA-2.2	アセトニトリル	30%	17%	12%
22	TEA-2.2	クロロベンゼン	10%	18%	9%
23	TEA-2.2	スルホラン	32%	12%	14%
24	TEA-2.2	ジメチルカーボネート	12%	19%	5%
25	ピリジン(2.2 当量)	ジクロロメタン	20%	15%	10%
26	ピリジン(2.2 当量)	トルエン	25%	12%	8%
27	ピリジン(2.2 当量)	アセトニトリル	30%	17%	12%

10

20

30

40

【表 2】

28	ピリジン(2.2 当量)	クロロベンゼン	12%	19%	5%
29	ピリジン(2.2 当量)	スルホラン	20%	15%	10%
30	ピリジン(2.2 当量)	ジメチルカーボネート	25%	12%	8%
31	EMP-2.2	ジクロロメタン	30%	17%	12%
32	EMP-2.2	トルエン	10%	18%	9%
33	EMP-2.2	アセトニトリル	32%	12%	14%
34	EMP-2.2	クロロベンゼン	12%	19%	5%
35	EMP-2.2	スルホラン	21%	18%	11%
36	EMP-2.2	ジメチルカーボネート	28%	13%	8%
37	NMM-2.2	ジクロロメタン	16%	15%	8%
38	NMM-2.2	トルエン	20%	15%	15%
39	NMM-2.2	アセトニトリル	18%	15%	5%
40	NMM-2.2	クロロベンゼン	20%	18%	10%
41	NMM-2.2	スルホラン	22%	18%	10%
42	NMM-2.2	ジメチルカーボネート	28%	15%	8%

10

20

【0034】

比較例 43 ~ 60 (塩基なし)

5.0 g (21.62 mmol、1 当量) の式 (1) の化合物を、125 mL の溶媒 SOLV に溶解させ、触媒を添加した。4.7 g のホスゲン (47.56 mmol、2.2 当量) を 0 で添加した。0 で 5 時間、RT で 2 時間、次に 40 で 2 時間の後、反応混合物から試料を採取し、GC で分析した。

30

【0035】

結果を以下の略語と共に表 2 に示す：

(2) 式 (2) の化合物

CE 比較例

TPP - 0.1 トリフェニルホスフィン、0.1 当量

TPP - 0.3 トリフェニルホスフィン、0.3 当量

【0036】

【表 3】

CE	表 2		
	触媒	SOLV	所見
43	TPP-0.1	ジクロロメタン	(2)の 0.5%未満
44	TPP-0.1	トルエン	(2)の 0.5%未満
45	TPP-0.1	アセトニトリル	(2)の 0.5%未満
46	TPP-0.1	クロロベンゼン	(2)の 0.5%未満
47	TPP-0.1	スルホラン	(2)の 0.5%未満
48	TPP-0.1	ジメチルカーボネート	(2)の 0.5%未満
49	TPP-0.3	ジクロロメタン	(2)の 0.5%未満
50	TPP-0.3	トルエン	(2)の 0.5%未満
51	TPP-0.3	アセトニトリル	(2)の 0.5%未満
52	TPP-0.3	クロロベンゼン	(2)の 0.5%未満
53	TPP-0.3	スルホラン	(2)の 0.5%未満
54	TPP-0.3	ジメチルカーボネート	(2)の 0.5%未満
55	触媒なし	ジクロロメタン	(2)の 0.5%未満
56	触媒なし	トルエン	(2)の 0.5%未満
57	触媒なし	アセトニトリル	(2)の 0.5%未満
58	触媒なし	クロロベンゼン	(2)の 0.5%未満
59	触媒なし	スルホラン	(2)の 0.5%未満
60	触媒なし	ジメチルカーボネート	2 の 0.5%未満

10

20

30

【実施例 1】

【0037】

(DMFあり)

5.0 g (21.62 mmol、1当量)の式(1)の化合物を、25 mLのDMFに溶解させた。100 mLのDMFを、0 で4.7 gのホスゲン(47.56 mmol、2.2当量)と混合した。式(1)の化合物の溶液を、0 でDMFとホスゲンの混合物に添加した。0 で14時間、次にRTで2時間攪拌した後、0 で50 mLの水および50 mLのトルエンを添加した。混合物を15分間攪拌し、相を分離した。有機相を真空下で蒸発させた。5 gの式(2)の化合物を単離した(収率83%、純度98.2%、GC分析は1.1%の式(3)の化合物、0.32%の式(4)の化合物および0.35%の式(5)の化合物を示した)。

40

【実施例 2】

【0038】

(DMFあり)

50 g (216.2 mmol、1当量)の式(1)の化合物を、250 mLのDMFに溶解させた。1000 mLのDMFを、0 で47 gのホスゲン(475.6 mmol、2.2当量)と混合した。式(1)の化合物の溶液を、0 でDMFとホスゲンの混合物

50

に添加した。0 で 1 4 時間、次に R T で 2 時間攪拌した後、0 で 5 0 0 m L の水および 5 0 0 m L のトルエンを添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、相を分離した。有機相を真空下で蒸発させた。5 4 g の式 (2) の化合物を単離した (収率 9 3 % 、純度 9 8 . 4 % 、 G C 分析は 1 . 1 % の式 (3) の化合物、0 . 2 6 % の式 (4) の化合物および 0 . 2 4 % の式 (5) の化合物を示した) 。

【要約】

本発明は、D M F の存在下でホスゲンにより 5 - ニトロ - 2 - プロピルチオピリミジン - 4 , 6 - ジオールを変換することによる、4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジンの製造方法を開示する。

フロントページの続き

(72)発明者 カンディッド・ストッフエル
スイス国3932 ヴィスペルターミーネン . カペレンヴェーク47

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2004-535447 (JP, A)
米国特許第8859769 (US, B1)
LI, Z. et al, Design, synthesis and biological evaluation of [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives possessing a hydrazone moiety as antiproliferative agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, Vol.124, pp.967-980

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D201/00 - 519/00
CAplus/CASREACT/REGISTRY (STN)