

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4633123号
(P4633123)

(45) 発行日 平成23年2月16日(2011.2.16)

(24) 登録日 平成22年11月26日(2010.11.26)

(51) Int.Cl.
C07D 213/79 (2006.01)

F I
C07D 213/79

請求項の数 15 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2007-539508 (P2007-539508)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成17年10月27日 (2005.10.27)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2008-518991 (P2008-518991A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成20年6月5日 (2008.6.5)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/011491		T
(87) 国際公開番号	W02006/048172		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成18年5月11日 (2006.5.11)		グレンツァーヘルストラッセ124
審査請求日	平成19年6月26日 (2007.6.26)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	04105554.2		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成16年11月5日 (2004.11.5)	(74) 代理人	100113653
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

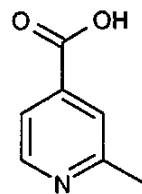
(54) 【発明の名称】 イソニコチン酸誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

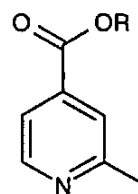
式 I a または I b

【化1】



Ia

又は



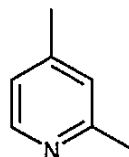
Ib

(式中、Rは低級アルキルである)

の化合物、およびその薬学的に許容される付加塩の製造方法であって、

a) 式II

【化2】

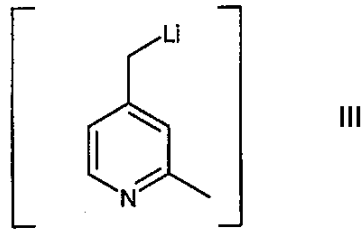


II

の化合物を、リチウム化剤でリチウム化し、

式III

【化3】

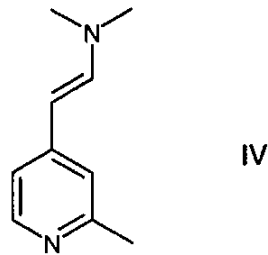


のリチウム化合物にする工程、

b) 式IIIの化合物をDMFと反応させ、

式IV

【化4】

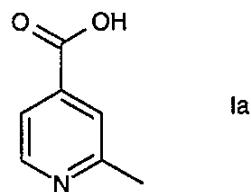


の化合物を生成する工程、

c) 式IVの化合物をO₃およびH₂O₂で酸化し、

式Ia

【化5】

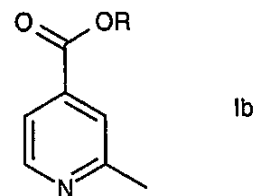


の化合物を生成する工程、

d) 必要であれば、式Iaの化合物を式ROHのアルコールでエステル化し、

式Ib

【化6】



(式中、Rは上記で定義されたとおりである)

の化合物を生成する工程、

を含む方法。

【請求項2】

Rがメチルであることを特徴とする、請求項1の方法。

【請求項3】

リチウム化剤がリチウムジエチルアミドであることを特徴とする、請求項1の方法。

【請求項4】

工程a)を有機溶媒中で-70 ~ 0の温度で実施することを特徴とする、請求項1

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 5】

有機溶媒が THF であり、温度が $-70 \sim -50$ であることを特徴とする、請求項 4 の方法。

【請求項 6】

工程 b) が、式 II の化合物を DMF と $-70 \sim 0$ の温度で反応させることを含むことを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 7】

温度が $-60 \sim -40$ であることを特徴とする、請求項 6 の方法。

【請求項 8】

工程 c) において、オゾン分解を水 $1 \sim 10\%$ を含む有機溶媒中で $0 \sim 50$ の温度で実施することを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 9】

有機溶媒が酢酸であり、水含有量が 5% であり、温度が $15 \sim 20$ であることを特徴とする、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

工程 c) において、 H_2O_2 を用いる酸化を追加の酸の非存在下で $30 \sim 100$ の温度で実施することを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 11】

温度が $40 \sim 60$ であることを特徴とする、請求項 10 の方法。

【請求項 12】

工程 c) において、 H_2O_2 を用いる酸化を追加の酸の存在下で周囲温度で実施することを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 13】

追加の酸が、塩酸、硫酸またはギ酸であることを特徴とする、請求項 12 の方法。

【請求項 14】

工程 d) を、アルコール中で鉍酸または鉍酸を発生する物質の存在下、 $60 \sim 150$ の温度で実施することを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 15】

アルコールがメタノールであり、鉍酸を発生させる物質が $SOCl_2$ であり、温度が $60 \sim 70$ であることを特徴とする、請求項 14 の方法。

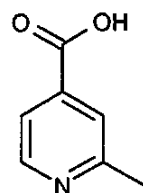
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

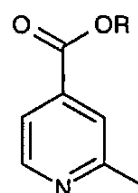
本発明は、式 I a または I b

【化 7】



Ia

又は



Ib

10

20

30

40

【0002】

(式中、R は低級アルキルである)

の化合物、およびその薬学的に許容される付加塩の製造方法に関する。

【0003】

式 I a または I b の化合物は、アデノシン A_{2a} 受容体の拮抗剤または代謝型グルタミン酸受容体 2 の拮抗剤としての薬学的に活性な化合物を製造するための有用な中間体生成物である。これらは、細胞代謝の様々な局面での制御および種々の中枢神経系作用の調節において重要である (WO 01/97786、WO 03/043636、および WO 02/083665)。

50

【 0 0 0 4 】

本発明の目的は、式 I a または I b のイソニコチン酸誘導体を安価な出発化合物から製造する新規な方法を提供することである。

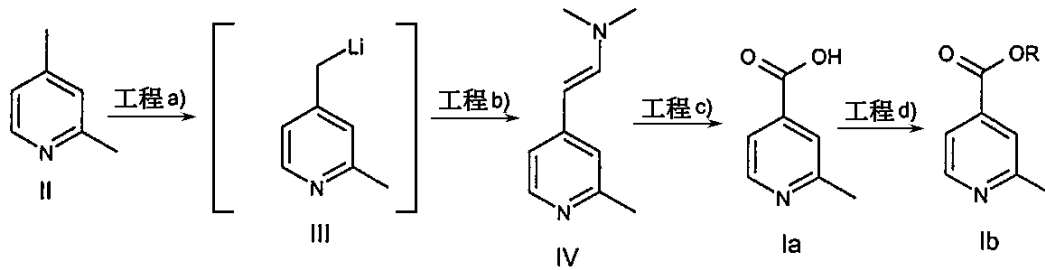
【 0 0 0 5 】

驚くべきことに、本目的は、スキーム 1 に示す方法により達成される：

【 0 0 0 6 】

【 化 8 】

スキーム 1



【 0 0 0 7 】

新規な方法は、当該技術において既知の方法 (R. Johnson, T. Lovet and T. Stevens, Journal of the Chemical Society 796, 1970; J. Bardhan, Journal of the Chemical Society 2223, 1929; J. LoCicero and R. Johnson, Journal of the American Chemical Society, 74, 2094-7; 1952) と比較し、容易で、安価でかつ効率が良いという利点を有する。

20

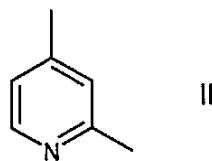
【 0 0 0 8 】

新規な方法は、

a) 式 II

【 0 0 0 9 】

【 化 9 】

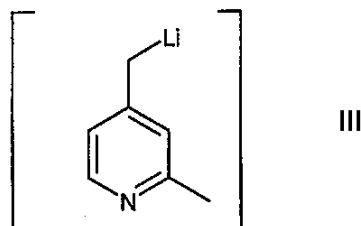


【 0 0 1 0 】

の化合物を、リチウムジエチルアミドでリチウム化し、式 III

【 0 0 1 1 】

【 化 1 0 】



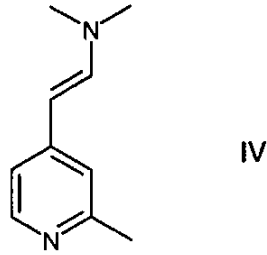
【 0 0 1 2 】

のリチウム化合物にする工程、

b) 式 III の化合物を DMF と反応させ、式 IV

【 0 0 1 3 】

【化 1 1】



【0014】

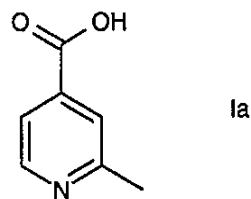
10

の化合物を生成する工程、

c) 式IVの化合物を O_3 および H_2O_2 で酸化し、式I a

【0015】

【化 1 2】



20

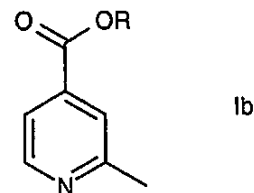
【0016】

の化合物を生成する工程、

d) 必要であれば、式I aの化合物を式ROHのアルコールでエステル化し、式I b

【0017】

【化 1 3】



30

【0018】

(式中、Rは上記に定義されたとおりである)

の化合物を生成する工程、

を含む。

【0019】

用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖状又は分岐鎖状飽和アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等である。好ましい低級アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。より好ましい低級アルキル基は、メチルである。

40

【0020】

用語「薬学的に許容される酸付加塩」は、無機および有機酸、例えば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン-スルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩を包含する。

【0021】

工程 a)

工程 a) は、式IIの2,4-ジメチル-ピリジンを、リチウム化剤、例えばリチウムジエチルアミドでリチウム化して、式IIIのリチウム化化合物にすることを含む。

【0022】

通常、反応を、有機溶媒中、例えばエーテル、炭化水素またはTHF中で、好ましくは

50

THF中で実施する。

【0023】

反応温度は、通常 - 70 ~ 0、好ましくは - 70 ~ - 50 の範囲内である。

【0024】

反応時間は、一般には0.5 ~ 3時間、好ましくは1時間である。

【0025】

工程 b)

工程 b) は、式IIIの化合物をDMFと反応させ、式IVの化合物を生成することを含む。

【0026】

通常、反応を式IIIの化合物の有機溶液中で実施し、DMFを加える。

【0027】

反応温度は、通常 - 70 ~ 0、好ましくは - 60 ~ - 40 の範囲内である。

【0028】

反応は、一般には0.5 ~ 3時間後、好ましくは1時間後に終了する。

【0029】

反応工程 a) および b) の一般原則は、J. Ragan, B. Jones, C. Meltz and J. Teixeira, Synthesis, 483 (4) 2002に記載されている。

【0030】

工程 c)

工程 c) は、式IVの化合物をO₃およびH₂O₂で酸化し、式I aの化合物を生成することを含む。

【0031】

工程 c) の反応を、通常、1 ~ 10%程度の少量の水を含む、有機溶媒中、例えば有機酸、アルコール、塩素化炭化水素またはエステル中で、好ましくは5%の水を含む酢酸中で実施する。水を含有することで、特にプロトン性溶媒の存在下で、反応混合物中の危険な過酸化物の蓄積を防ぐ。オゾン分解を、0 ~ 50、好ましくは15 ~ 20の温度範囲で、通常0.5 ~ 3時間、好ましくは1時間実施する。

【0032】

反応混合物を更にH₂O₂で、通常0.5 ~ 3時間の時間範囲で酸化させる。

【0033】

付加的な酸の非存在下において、H₂O₂を用いる酸化は30 ~ 100の温度範囲で、好ましくは50の加熱を必要とする。

【0034】

追加の酸、例えば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、好ましくは塩酸、硫酸またはギ酸の存在下において、続くH₂O₂を用いる酸化を周囲温度で行ってもよい。H₂O₂を最初から、または、オゾン分解反応の後で加えてもよい。これにより、加えた水がH₂O₂水溶液(好ましくは~5%の水含有量を同様に構成する約1当量)により置き換えられ、最初から水の存在および第2段階の追加の酸化剤の両方を提供する。

【0035】

工程 d)

工程 d) は、式I aの化合物を式ROHのアルコールでエステル化し、式I bの化合物を生成することを含む。

【0036】

式ROHのアルコールでエステル化し、式I bの化合物を生成するのは、通常、鉱酸または鉱酸をその場で発生させる物質、例えばSOCl₂の存在下で、アルコール中で、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、2-ブタノールまたはt-ブタノール中で、好ましくはメタノール中で実施される。

10

20

30

40

50

【0037】

反応温度は主に、使用するアルコールの沸点に依存して、一般には60 ~ 150 の範囲内である。

【0038】

反応時間は、一般には1 ~ 24時間後、好ましくは1時間後に終了する。

【0039】

下記の実施例は、本発明を限定することなくより詳細に説明するものである。

【0040】

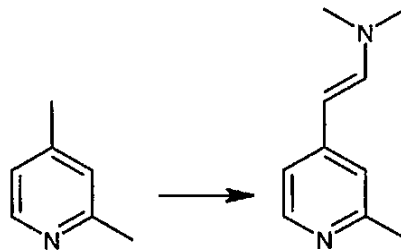
実施例1

ジメチル - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ビニル] - アミンの製造

10

【0041】

【化14】



20

【0042】

2,4-ルチジン11.05g(0.1mol)を、THF 50ml中に溶解した。溶液を冷却し、温度を-70~-50に維持しながら撹拌した。nBuLi 81.25ml(0.13mol)を0.25時間かけて加えた。暗赤色の溶液を更に0.5時間撹拌し、次にジエチルアミン15.14ml(0.145mol)を一度に加えて橙色の懸濁液を生成した。0.5時間後、DMF 15.5ml(0.2mol)を加えた。赤褐色の溶液を1時間撹拌し、次に50%飽和塩化アンモニウム水溶液50mlで急冷した。周囲温度まで加温し、反応混合物をtert-ブチルメチルエーテル(TBME)(3x100ml)で抽出し、合わせた有機相をH₂O 50mlで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下(45/450~20mbar)で濃縮して、赤橙色の油状物(14.8g、91%)を得たが、これは次の工程で直接使用するには十分に純粋(気液クロマトグラフィー(GLC)98面積%)であった。

30

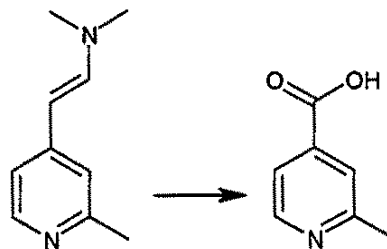
【0043】

実施例2

i) 2-メチル-イソニコチン酸の製造(酸添加無し、50)

【0044】

【化15】



40

【0045】

ジメチル - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ビニル] - アミン1.63g(10mmol)をH₂O 1mlを含む酢酸19mlに溶解した。約15~20に維持して撹拌した赤色の溶液に、O₃(~85mmol/時)を1時間通した。反応物は穏やかに発熱し、外見は橙色(10分)から黄色の溶液(15分)へ、次に黄色(20分)から白色の懸

50

濁液（30分）へと変化した。過酸化水素試験が実質的に陰性になるまで過剰量のオゾンアルゴンでパージした。30% H₂O₂ 水溶液 1.02 ml (10 mmol) を一度に加え、得られた黄色の懸濁液を 50 で 2 時間攪拌し、その間に白色の懸濁液を形成した。トルエンの助けを借りて、水性酢酸溶媒を減圧下（45 / 100 ~ 50 mbar）で除去した。白色の残渣を tert - ブチルメチルエーテル（TBME）25 ml 中に 40 でしばらくの間、次に周囲温度で 30 分間温浸した。生成物を濾過し、TBME で洗浄し、45 / 25 mbar で 2 時間乾燥した：ページュ色の結晶 1.17 g (85%) (GLC 98 面積%、トリメチルシリルエステルとして)。

【0046】

【表1】

10

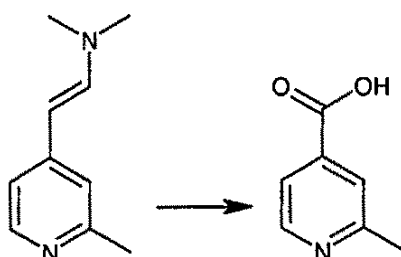
¹H-NMR: (400 MHz, D₆ DMSO): δ = 2.54 (s, 3H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H)

【0047】

ii) 2 - メチル - イソニコチン酸の製造（酸添加有り、周囲温度）

【0048】

【化16】



20

【0049】

反応手順を i) に従って実施した。アルゴンでパージした後、98% 酢酸水溶液 1.16 ml (30 mmol) 及び 30% H₂O₂ 水溶液 1.02 ml (10 mmol) を一度に加え、懸濁液を周囲温度で 3 時間攪拌した。溶媒をトルエンの助けを借りて減圧下（45 / 80 ~ 20 mbar）で除去した。残渣を tert - ブチルメチルエーテル（TBME）25 ml 中で 40 でしばらくの間、次に周囲温度で 30 分間温浸した。生成物を濾過し、TBME で洗浄し、45 / 25 mbar で 2 時間乾燥した：淡橙色の結晶 1.17 g (GLC 99 面積%、トリメチルシリルエステルとして)。

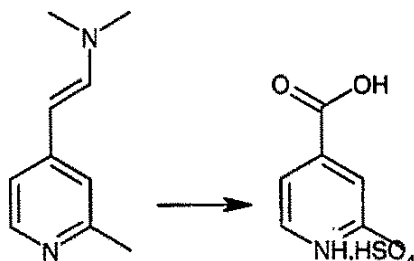
30

【0050】

iii) 2 - メチル - イソニコチン酸硫酸塩の製造

【0051】

【化17】



40

【0052】

オゾン分解手順を 2 mmol 規模で 30% H₂O₂ 水溶液 1 当量の存在下、i) に従って実施した。アルゴンでパージした後、濃硫酸 0.12 ml (2.1 mmol) を一度に加え、黄色の懸濁液を周囲温度で 1 時間攪拌した。溶媒をトルエンの助けを借りて減圧下（45 / 80 ~ 20 mbar）で除去した。残渣を THF 5 ml 中で 50 でしばらくの間、次に周囲

50

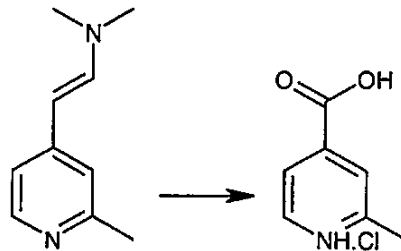
温度で30分間温浸した。生成物を濾過し、THFで洗浄し、45 / 20 mbarで1時間乾燥した：淡黄色の結晶0.43 g (92%) (HPLC 82面積%)。

【0053】

iv) 2-メチル-イソニコチン酸塩酸塩の製造

【0054】

【化18】



10

【0055】

反応手順を2mmol規模でiii)に従って実施した。アルゴンでパージした後、37%塩酸水溶液1.1ml(2当量)を一度に加え、懸濁液を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒をトルエンの助けを借りて減圧下(45 / 80 ~ 20 mbar)で除去した。残渣をTHF 5ml中で50 でしばらくの間、次に周囲温度で30分間温浸した。生成物を濾過し、THFで洗浄し、45 / 20 mbarで1時間乾燥した：ピンク色の結晶0.33 g (94%) (HPLC 88面積%、GLC 98面積%、トリメチルシリルエステルとして)。

20

【0056】

【表2】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_6 DMSO): $\delta = 2.77$ (s, 3H), 8.03 (dd, 1H), 8.017 (s, 1H), 8.83 (dd, 1H)

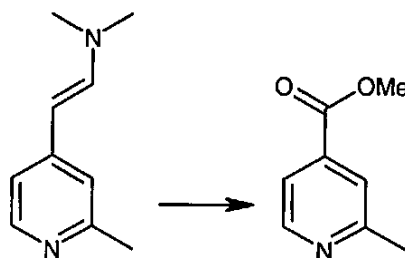
【0057】

実施例3

2-メチル-イソニコチン酸メチルの製造

【0058】

【化19】



30

【0059】

反応手順を10mmol規模で実施例2のiv)に従って実施したが、最初のオゾン分解工程の後に37%塩酸水溶液(2当量)および30% H_2O_2 水溶液(1当量)を加えた。粗生成物をMeOH 10mlに懸濁させ、懸濁液を約5まで冷却し、塩化チオニル(SOCl_2) 1.62ml(22mmol)を注意深く加えた。反応混合物を65で1時間加熱し、その間に黄色の懸濁液が橙色の溶液に変換された。溶媒を減圧下(45 / 200 ~ 20 mbar)で除去し、残渣を酢酸エチル(EtOAc) 20mlと飽和 NaHCO_3 水溶液20mlに分配した。水相を分離し、EtOAc(2 x 20ml)で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液20mlで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下(45 / 150 ~ 20 mbar)で濃縮して、赤橙色の油状物(1.19 g、79%、GLC 100面積%)を得た。

40

50

【 0 0 6 0 】

【 表 3 】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.63$ (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H)

MS: 151.0 (M^+)

フロントページの続き

(72)発明者 シュプール, ポール
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、グレンドルガッセ 7

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 J.A.RAGAN, SYNTHESIS, 2 0 0 2年, N4, P483-486

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 213/79
CAplus/CASREACT/REGISTRY(STN)