

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4268871号
(P4268871)

(45) 発行日 平成21年5月27日 (2009. 5. 27)

(24) 登録日 平成21年2月27日 (2009. 2. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/06 (2006. 01)

C O 7 D 403/06

A 6 1 K 31/513 (2006. 01)

A 6 1 K 31/513

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 O 1

請求項の数 10 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2003-528803 (P2003-528803)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月21日 (2001. 9. 21)
 (65) 公表番号 特表2005-504800 (P2005-504800A)
 (43) 公表日 平成17年2月17日 (2005. 2. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2001/001583
 (87) 国際公開番号 W02003/024956
 (87) 国際公開日 平成15年3月27日 (2003. 3. 27)
 審査請求日 平成16年3月19日 (2004. 3. 19)

(73) 特許権者 504110085
 ボリョン ファーマシューティカル カン
 パニー リミテッド
 大韓民国、110-450 ソウル、チョ
 ンロク、ウォンナムドン 66-21
 (74) 代理人 100064012
 弁理士 浜田 治雄
 (72) 発明者 キム サンリン
 大韓民国、139-050 ソウル、ノウ
 オング、ウォルケドン 436、ドンシン
 アpartment 4-1008
 (72) 発明者 キム チハン
 大韓民国、150-072 ソウル、ヨン
 ドウンボグ、テリム 2ドン 990-6
 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミジノン化合物及びその薬剤として許容される塩の製造方法

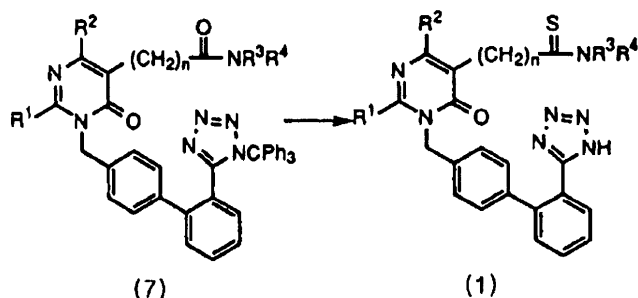
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の反応スキーム 2 に示される式 (1) の化合物及びそれらの塩の調整方法であって

反応スキーム 2

【化 1】



ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル又はシクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ アルキルメルカプトであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル又はアリールアルキルであり；

R^3 及び R^4 は、互いに同一であっても、異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒド

ロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ（各アルキル残基が $C_1 \sim C_5$ を有する）、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル又はカルボキシで任意に置換されている水素、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル、シクロアルキル、炭素環アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルを表し、又は、

R^3 及び R^4 は、窒素原子と共に 4 ～ 8 員の複素環を形成し、これは更にシクロアルキル、炭素環アリール又はアリールアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ（各アルキル残基が $C_1 \sim C_5$ を有する）、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルボキシ又はアミノカルボニル、及び $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキルよりなるグループから選択された 1 又は 2 個の置換体により置換されることができ、ここにおいて、前記複素環として更に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $>N-R^5$ が挙げられ；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、炭素環アリール、アリールアルキル、置換されたアルケニル、ピリジル、ピリミジル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はアリールカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 CN 又は $SO_2NR^3R^4$ であり；

n は 1, 2, 3, 4, 5 及び 6 から選択される整数である、

式 (7) の化合物に Lawesson 試薬を使ってチオアミド化反応を実施し、そして次にアルコール類試薬で生成物进行处理する段階を含む、式 (1) のピリミジノン化合物及びその塩の調整方法。

【請求項 2】

前記 Lawesson 試薬を 0.5 ～ 2.0 当量の量で使用する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

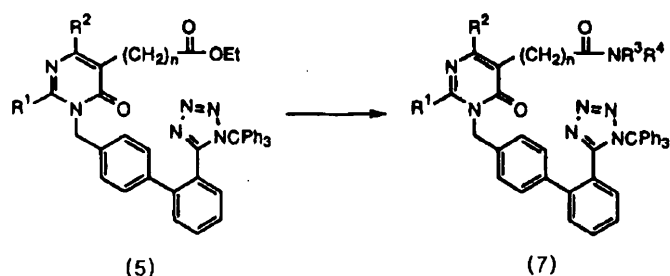
前記アルコール類試薬がメタノール、エタノール、プロパノール及びそれらの混合物よりなるグループから選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記式 (7) の化合物が式 (5) の化合物に対して下記の反応スキーム 3：

反応スキーム 3

【化 2】



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は請求項 1 に定義されている通りである、

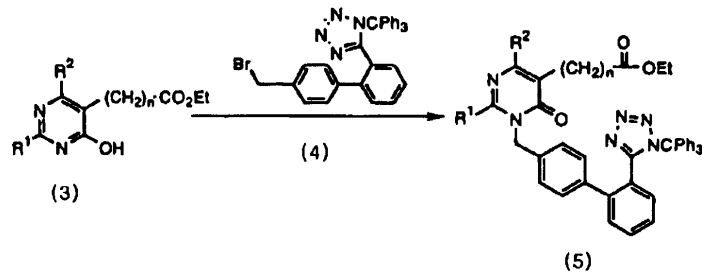
に示される加水分解及びアミド化反応を行うことによって得られる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

式 (5) の化合物が下記の反応スキーム 4：

反応スキーム 4

【化 3】



10

に示される混合有機溶媒中で式(3)の化合物と式(4)の化合物に塩基を加えることによって得られる請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記混合有機溶媒がジメチルホルムアミドと酢酸エチルの混合溶媒である請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記塩基が水素化アルカリ金属又はアルカリ金属の有機塩である請求項5に記載の方法。

【請求項8】

前記水素化アルカリ金属が水素化リチウムである請求項7に記載の方法。

20

【請求項9】

前記塩がカリウム塩又はナトリウム塩である請求項1乃至8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

請求項1の方法によって生成された式(1)で示されるピリミジノン化合物の三水和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

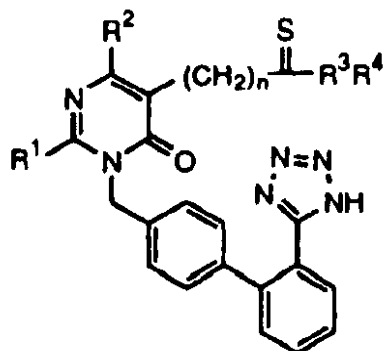
本発明は、ピリミジノン化合物及びその薬剤として許容される塩の製造方法に関する。さらに詳細には、本発明は下記の式(1)のピリミジノン化合物及びその薬剤として許容される塩の便利で高収率な製造方法に関し、この化合物はアンジオテンシンII受容体に対する拮抗作用を通じてアンジオテンシンIIをその受容体に結合させることに起因した心臓循環系疾患の治療に有用である。

30

【0002】

式(1)

【化 4】



40

【0003】

ここで、R¹はC₁～C₄直鎖又は側鎖アルキル、シクロアルキル、C₁～C₄アルキ

50

ルアルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ アルキルメルカプトであり；

R^2 は水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル又はアリールアルキルであり；

R^3 、 R^4 は互いに同一であっても、異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ(各アルキル残基が $C_1 \sim C_5$ を有する)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル又はカルボキシで任意に置換されている水素、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル、シクロアルキル、炭素環アリール(carbocyclic aryl)、アリールアルキル、アリールカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルを表し、

R^3 及び R^4 は、窒素原子と共に4乃至8員の複素環を形成し、これは更にシクロアルキル、炭素環アリール又はアリールアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ(各アルキル残基が $C_1 \sim C_5$ を有する)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルボキシ又はアミノカルボニル、及び $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキルよりなるグループから選択された1又は2個の置換体により置換されることができ、ここにおいて、前記複素環として更に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $>N-R^5$ が挙げられ；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、炭素環アリール、アリールアルキル、置換されたアルケニル、ピリジル、ピリミジル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はアリールカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、CN又は $SO_2NR^3R^4$ であり；

nは1, 2, 3, 4, 5 及び6 から選択される整数である。

【背景技術】

【0004】

近来、非ペプチド性アンジオテンシンII拮抗剤に対する多くの研究が実施されている(米国特許第4,207,324号；第4,340,598号；第4,576,958号；第4,582,847号及び第4,880,804号明細書；欧州特許出願公開第028,834号；第245,637号；第253,310号、第291,969号、第323,841号及び第324,377号明細書など)。この中でも、；欧州特許出願公開第028,834号及び第253,310号にはピフェニル基が置換されているイミダゾール誘導体(例；ロサルタン)が、欧州特許出願公開第245,637号にはイミダゾールピリジン誘導体(例；L158,809)が開示されている。これらの化合物は強いアンジオテンシンII拮抗効果を示すものとされている。この他にも、欧州特許出願公開第407,342号、第419,048号及び第445,811号にはピリミジノン化合物が開示されているが、これは、上記の5員イミダゾール誘導体に比べて更に一つの窒素原子を含んだ6員の複素環化合物である。しかしながら、これらのピリミジノン化合物はイミダゾール誘導体に比べて低い活性を示している。

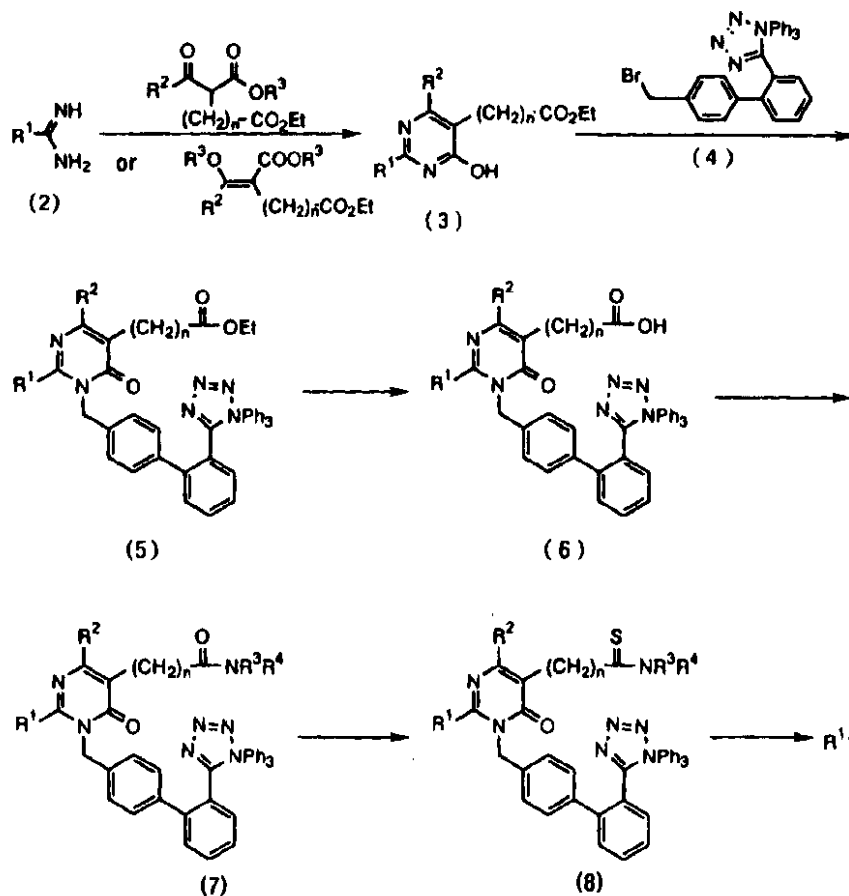
【0005】

本発明者らは、ピリミジノン化合物に対する徹底的な研究の結果、上記ピリミジノン化合物と比較して根本的に異なる構造を有する新規なピリミジノン化合物、つまり著しく優れた活性、すなわち、前述のイミダゾール誘導体の50倍以上[生体外で(ウサギの大動脈)、 $10^{-8} \sim 10^{-9}$ モル濃度で60~70%の阻害率]を持つピリミジノン化合物を開発し、その結果特許出願を出願した(1995年9月15日に出願された国際出願PCT/KR95/00121；及び1999年4月26日に提出された国際出願PCT/KR99/00198)。この開発された式(1)のピリミジノン化合物は、上記の両出願に開示されているとおり、一般的に下記の反応スキーム(1)に表されたように製造されている。

【0006】

反応スキーム1

【化 5】



【 0 0 0 7 】

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は、上記において規定されたとおりである。）

しかし、上述の工程は多段階からなるのでいささか非常に複雑であり、N、O - アルキル化合物の非選択的な反応により式 (5) の化合物を分離することも非常に困難であり、これはカラム精製と関連した不都合及び非常に低い収率 (1 . 2 8 %) という問題点を必然的に伴う。

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

本発明は式 (1) のピリミジノン化合物を調整する新規な方法を提供することにより前述の従来技術の問題点を解決するものであり、本方法は、混合有機溶媒中の式 (3) 及び式 (4) の化合物に塩基を加えることにより選択的に N - アルキル化反応を誘導し上記の式 (5) の化合物を得；式 (5) の化合物に加水分解及びアミド化反応を同時に行い式 (7) の化合物を得；式 (7) の化合物に酸処理工程を行うことなく Lawesson 試薬 (Lawesson's reagent) を使用することによりチオアミド化反応を実施し；そして、得られた生成物をアルコール類試薬で処理する手段からなる。

【 0 0 0 9 】

従って、本発明の目的は比較的単純で高収率な方法でピリミジノン化合物及びその塩を製造する方法を提供することである。

【 0 0 1 0 】

また、本発明の他の目的は、上記製造方法により生成されたピリミジノン化合物の水和物及びその薬剤として許容される塩を提供することにある。

【 0 0 1 1 】

本発明のその他の目的は、下記の詳細な説明を考慮して明らかに理解されるであろう。

10

20

30

40

50

【発明についての開示】

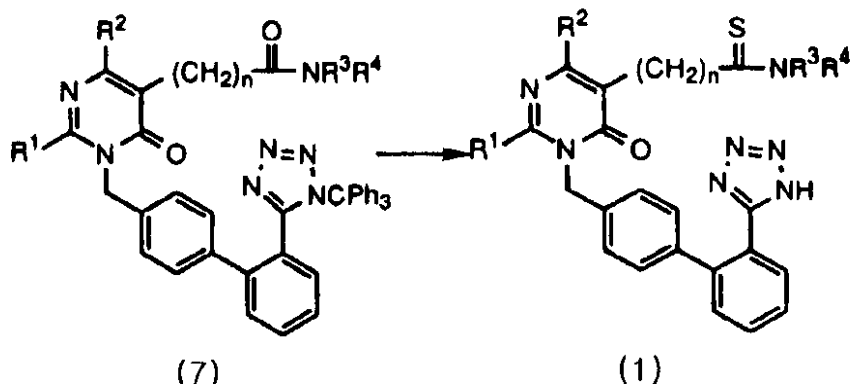
【0012】

本発明は、下記の反応スキーム2に示されるような式(1)の化合物及びそれらの塩の調整方法に関し、これは式(7)の化合物にLawesson試薬を使ってチオアミド化反応を実施し、そして次にアルコール類試薬で生成物を処理する段階を含む。

【0013】

反応スキーム2

【化6】



10

【0014】

ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル、シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ アルキルメルカプトであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル又はアリールアルキルであり；

R^3 、 R^4 は互いに同一であっても、異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ(各アルキル残基が $C_1 \sim C_5$ を有する)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル又はカルボキシで任意に置換されている水素、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキル、シクロアルキル、炭素環アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルを表し、

30

R^3 及び R^4 は、窒素原子と共に4乃至8員の複素環を形成し、これは更にシクロアルキル、炭素環アリール又はアリールアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ(各アルキル残基が $C_1 \sim C_5$ を有する)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルボキシ又はアミノカルボニル、及び $C_1 \sim C_4$ 直鎖又は側鎖アルキルよりなるグループから選択された1又は2個の置換体により置換されることができ、ここにおいて、前記複素環として更に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $>N-R^5$ が挙げられ；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、炭素環アリール、アリールアルキル、置換されたアルケニル、ピリジル、ピリミジル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はアリールカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、CN又は $SO_2NR^3R^4$ であり；

40

n は1, 2, 3, 4, 5及び6から選択される整数である。

【0015】

以下、本発明による製造方法をさらに具体的に説明する。

【0016】

本発明は式(7)の化合物にLawesson試薬を使ってチオアミド化反応を実施し、次にアルコール類試薬で生成物を処理する段階を含む式(1)のピリミジノン化合物及びその塩の製造方法を提供する。本発明の方法によると、チオアミド化反応を実施することにより式(1)のピリミジノン化合物を高収率の単一ステップで便利に取得することが可能である。その薬剤として許容される塩は従来の方法に従って収得されたピリミジノン

50

化合物に塩を添加することにより生成される。チオアミド化反応時、Lawesson試薬は0.5～2.0当量の量で、望ましくは1.0当量の量で使用する。その後、保護基はアルコール類試薬、望ましくはメタノール、エタノール、プロパノール及びそれらの混合物から選択されたもので処理される。塩としては、カリウム塩又はナトリウム塩が望ましくは使用される。

【0017】

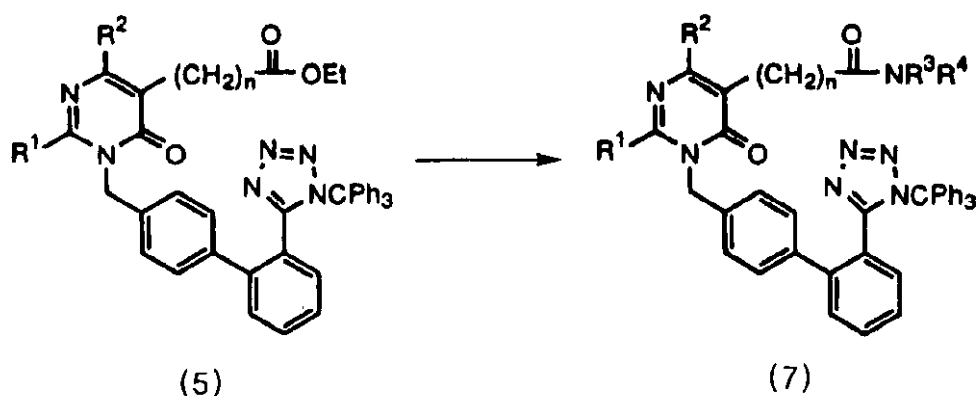
式(7)の化合物は、下記の反応スキーム3に示すように、式(5)の化合物に加水分解及びアミド化反応を同時に行うことによって調整され、この時、加水分解は水酸化ナトリウムを使用することにより実施され、アミド化反応はアミンとN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-メチルモルフォリン及びジシクロヘキシルカルボジイミドをクロロホルム中で1当量の量を使用することにより実施される。

10

【0018】

反応スキーム3

【化6】



20

【0019】

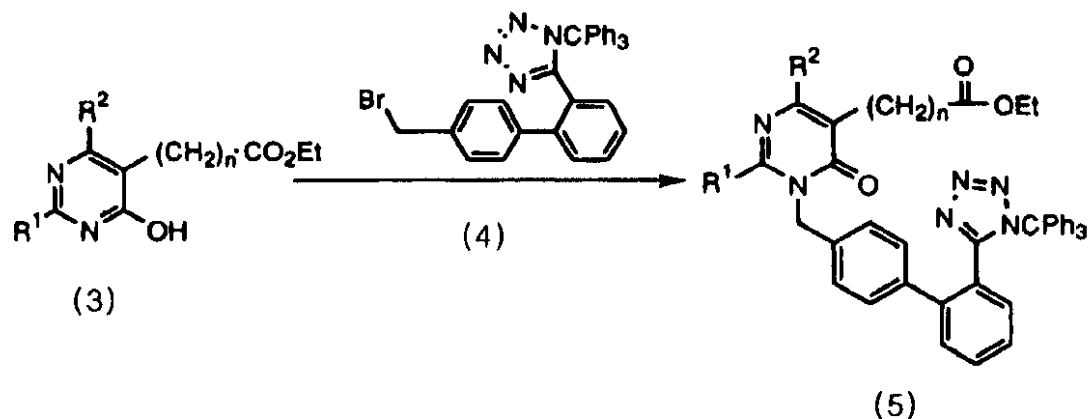
式(5)の化合物は、下記の反応スキーム4に示すように、混合有機溶媒中の式(3)及び式(4)の化合物中へ塩基を加えることによりN-アルキル化化合物を選択的に形成することで容易に得ることが可能である。

【0020】

30

反応スキーム4

【化7】



40

【0021】

混合有機溶媒として、ジメチルホルムアミドと酢酸エチルとの混合溶媒が使用され、望ましくは1～50：50～1、より好ましくは1～10：10～1の混合比率で使用される。更に、塩基として、水素化アルカリ金属又はアルカリ金属の有機塩を挙げることが可能であるが、特に、水素化アルカリ金属のうち水素化リチウムを使用することが最も好ましい。

50

【 0 0 2 2 】

従って、本発明の上記製造方法によれば、式(5)のN-アルキル化化合物を非常に選択的に調整することができ、分離精製において更に便利な操作を可能とする。更に、著しく優れた高収率(28.2%)で式(1)のピリミジノン化合物を製造することができる。

【 0 0 2 3 】

また、本発明は、前述の製造方法により生成されたピリミジノン化合物の水和物及びその薬剤として許容される塩を提供する。上述の如く、式(1)のピリミジノン化合物は、1995年9月15日に出願された国際出願PCT/KR95/00121及び1999年4月26日に出願された国際出願PCT/KR99/00198に開示されている。しかしながら、上記化合物が無水物の形態で存在する場合には、空気からの水分を吸収する性質がある。従って、前記ピリミジノン化合物の無水物で薬品を製造する場合、空気中の水分で不安定となる。

【 0 0 2 4 】

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明する。下記の実施例は本発明をより詳細に説明するためにのみ特定されたものであることは当業者に明らかであり、しかし本発明はこの特定された実施例によって限定されない。

【発明の実施の形態】

【 0 0 2 5 】

製造例1: 2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルメチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピリミジンの製造

バレロアミジン(Valeroamidine) 1.41kgとアセチルコハク酸ジエチル 1.41kgをメタノール 4.5Lに溶解し、水酸化カリウム 1.16kgをそこへ加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、次に水 14Lを加えて攪拌した。得られた固体を濾過、乾燥し、エタノール 6Lに溶解した。次に、塩化チオニル 840gを2時間にかけて滴下し、60℃で12時間攪拌した。この混合溶液に、15Lの水に溶解した重炭酸ナトリウム 1.22kgを加え、生成された固体を濾過及び乾燥して表題の化合物 1.35kg(47.8%)を収得した。

【 0 0 2 6 】

IR(KBr)cm⁻¹: 1740、1665、1620.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.89(t, 3H)、1.12(t, 3H)、1.20~1.40(m, 2H)、1.52~1.70(m, 2H)、2.18(s, 3H)、2.50(t, 2H)、3.45(s, 2H)、4.08(q, 2H)、12.38(brs, 1H).

【 0 0 2 7 】

実施例1: 2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルメチル-6-メチル-3-[[2' - (N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル] -ピリミジン-4(3H)-オンの製造

製造例1の化合物 1.35kgを、ジメチルホルムアミドと酢酸エチルの混合溶液(1:8の混合比で混合) 18Lに溶解し、0℃に冷却した。これに対して、水素化リチウム 47gを加え、30分間攪拌した。次に、得られた混合溶液に4-[2' - (N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジルブロミド 4.26kgを加えて、55℃で90時間攪拌した。生成物を濾過及び乾燥してN-選択的アルキル化された表題の化合物 3.54kg(収量90%)を収得した。

【 0 0 2 8 】

IR(neat)cm⁻¹: 1740、1665、1600.

¹H NMR(CDCl₃): δ 0.86(t, 3H)、1.25(t, 3H)、1.52~1.70(m, 4H)、2.30(s, 3H)、2.52(t, 2H)、3.63(s, 2H)、4.18(q, 2H)、5.19(s, 2H)、6.85~6.98(m, 7H)、7.05~7.12(m, 3H)、7.20~7.40(m, 9H)、7.40~7.50(m, 3H)、7.90~7.95(dd, 1H).

【 0 0 2 9 】

実施例2: 2-n-ブチル-5-ジメチルアミノカルボニルメチル-6-メチル-3-[[2' - (N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル] -ピリミジン-4(3H)-オンの製造

実施例 1 の化合物 2 . 7 5 k g をメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液 8 L (1 : 3 の混合比で混合) に溶解して 0 ° に冷却した。これに対して、 1 0 % の水酸化ナトリウム水溶液 2 L を 2 時間にかけて加え、次に 4 時間撹拌した。 4 N 塩酸 1 . 2 L を加えて溶液を中和し、次に減圧濃縮してクロロホルム 1 0 L で抽出した。クロロホルムを 6 L になるまで濃縮し、そのジメチルアミン塩酸塩 3 3 0 g、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール 5 5 0 g、N - メチルモルフォリン 9 0 0 m l 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 9 2 0 g をそこへ 0 ° で順に加え、室温で 1 5 時間撹拌した。得られた固体を濾過し、この濾液を水 2 L と飽和重炭酸ナトリウム 2 L で洗浄し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 5 L に溶解し、ヘキサン 1 0 L を滴下して固体生成物を生成し、濾過及び乾燥して表題の化合物 1 . 9 7 k g (8 2 %) を収得した。

10

【 0 0 3 0 】

IR(KBr) cm^{-1} : 1660、1620、1555 .

^1H NMR(CDCl_3): δ 0.87(t, 3H)、1.25 ~ 1.40(m, 2H)、1.55 ~ 1.75(m, 2H)、2.20(s, 3H)、2.58(t, 2H)、2.87(s, 3H)、3.11(s, 3H)、3.56(s, 2H)、5.10(s, 2H)、6.85 ~ 6.98(m, 8H)、7.11(dd, 2H)、7.22 ~ 7.38(m, 10H)、7.48(m, 2H)、7.98(dd, 1H) .

【 0 0 3 1 】

実施例 3 : 2 - n - ブチル - 5 - ジメチルアミノチオカルボニルメチル - 6 - メチル - 3 - [[2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

実施例 2 の化合物 1 . 9 7 k g を 8 L のトルエンに溶解し、Lawesson 試薬 (1 . 1 k g) をそこへ室温で加えた。得られた混濁溶液を 8 0 ° で 6 時間反応させ、室温まで冷却して余分の固体物質を濾過した。減圧濃縮に続いて、残渣物にメタノール 6 L を加えて 3 時間還流し濃縮した。得られた濃縮物を酢酸エチル 4 . 5 L に溶解させた。水 4 . 5 L をそこへ加えて固体生成物を生成した。得られた固体生成物を濾過して水 1 L、酢酸エチル 1 L 及びイソプロピルエーテル 3 L で各々洗浄し、 6 0 ° で 2 4 時間乾燥して表題の化合物 1 . 1 k g (8 0 %) を収得した。

20

【 0 0 3 2 】

融点: 9 6 . 8 ~ 1 0 1 . 8

TLC R_f ; 0 . 2 8 (CHCl_3 の中 5 % MeOH)

^1H NMR(CDCl_3): δ 0.89(t, 3H)、1.28 ~ 1.45(m, 2H)、1.58 ~ 1.74(m, 2H)、2.26(s, 3H)、2.63(t, 2H)、3.44(s, 3H)、3.46(s, 3H)、3.77(s, 2H)、5.22(s, 2H)、7.07(s, 5H)、7.33 ~ 7.60(m, 3H)、7.94(dd, 1H) .

30

【 0 0 3 3 】

実施例 4 : 2 - n - ブチル - 5 - ジメチルアミノチオカルボニルメチル - 6 - メチル - 3 - [[2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの安定性

【 0 0 3 4 】

【表 1】

表 1

時間 (時間)	条件		
	常温及び常湿	60% RH	75% RH
1	3.4%	6.2%	9.05%
2	5.6%	9.1%	9.1%
3	9.1%	9.15%	9.1%
4	9.2%	9.1%	9.15%
5	9.1%	9.2%	9.2%
6	9.1%	9.1%	9.1%

10

【0035】

表 1 に示すように、実施例 3 の化合物の水分含有量を時間ごとに測定した。この結果、時間の経過とともに水分含有量が増加した。しかし、一定時間が経過した後にはそれ以上含有量が増加しなかった。その結果から、ピリミジノン化合物の水和物は空気中の無水和物より安定であることがわかった。前述の水和物の元素分析データを下記の表 2 に示す。

20

【0036】

【表 2】

表 2

	理論値 (%) (分子式: $C_{27}H_{36}N_7OSK$)	実行値 (%)
C	54.61	54.82 ± 0.70
H	6.11	5.96 ± 0.20
N	16.51	17.47 ± 0.26
O	10.78	8.44 ± 0.14
S	5.40	5.46 ± 0.39

30

【0037】

上記の表に証明されているように、ピリミジノン化合物は水分を吸収し、三水和物の形態になるので、安定的であるといえる。

【産業上の利用可能性】

40

【0038】

上記のとおり、本発明は式 (7) の化合物に Lawesson 試薬を使ってチオアミド化反応を実施し、次にアルコール類試薬で生成物を処理する段階を含む式 (1) のピリミジノン化合物及びその塩の製造方法を提供する。前記実施例 1 に実証されているように、N-アルキル化反応だけを選択的に進行させることで式 (5) の化合物を製造することが可能であり、これは言い換えると全工程においてカラムを用いた精製工程を実施しなくて済む。従って、本発明の方法によると、ピリミジノン化合物及びその塩が従来の方法に比べて著しく優れた高収率で得られる。

フロントページの続き

(72)発明者 リ チョンボク

大韓民国、431-082 キョンギド、アニャンシ、ドンアング、ホケ 2ドン 923-29
、カンナム 2 アパートメント エイ-114

(72)発明者 ヨ ブョンウ

大韓民国、430-016 キョンギド、アニャンシ、マナング、アニャン 6ドン、437-3
、302

(72)発明者 タン ヒュンクワン

大韓民国、137-870 ソウル、ソチヨグ、ソチヨ 3ドン、1506-12

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特表2001-507469(JP,A)

特表平11-505508(JP,A)

Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2000年, Vol.167, p.117-132

Tetrahedron, 1999年, Vol.55, No.43, p.12615-12628

Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1987年, Vol.12, p.1655-1658

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 403/06

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)