(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4275748号
(P4275748)

(45)発行日　平成21年6月10日(2009.6.10)　(24)登録日　平成21年3月13日(2009.3.13)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	144
C07C 205/12	(2006.01)	C07C 205/12	
C07C 201/08	(2006.01)	C07C 201/08	
C07C 227/14	(2006.01)	C07C 227/14	
C07C 229/36	(2006.01)	C07C 229/36	

請求項の数 3　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平8-63071
(22)出願日　平成8年3月19日(1996.3.19)
(65)公開番号　特開平9-157227
(43)公開日　平成9年6月17日(1997.6.17)
審査請求日　平成15年1月27日(2003.1.27)
(31)優先権主張番号　566862
(32)優先日　平成7年12月4日(1995.12.4)
(33)優先権主張国　米国(US)

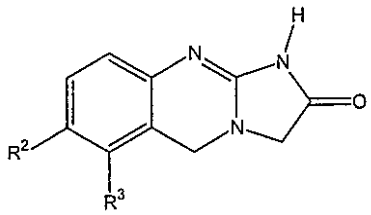
前置審査

(73)特許権者　507055017
シャイア　エルエルシー
アメリカ合衆国　ケンタッキー　４１０４２，　フローレンス，ブルックフィールド　コート　９２００
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

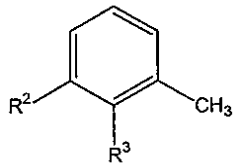
(54)【発明の名称】エチル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンの製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



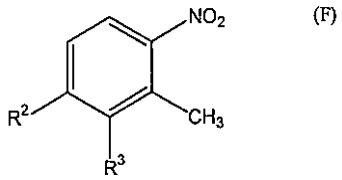
(C)

（式中、R^2およびR^3は共にＣｌである）の化合物（Ｃ）およびその薬学的に許容される酸付加塩の製造方法であって、
（ａ）式：
【化２】



の２，３－トルエン化合物をニトロ化して式：

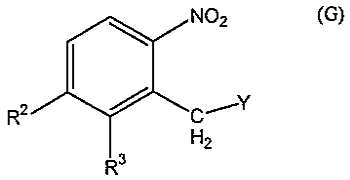
【化３】



の化合物（Ｆ）を形成し；

（ｂ） 化合物（Ｆ）および過酸化物および塩素または臭素の混合物と反応させ、そして上記混合物を石英容器中でハロゲンランプで照射することにより化合物（Ｆ）を反応させて式：

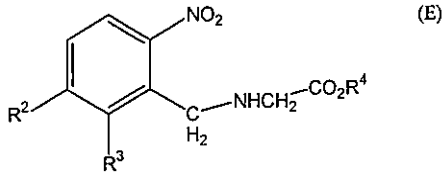
【化４】



（式中、ＹはＣｌまたはＢｒである）の化合物（Ｇ）を形成し；

（ｃ） 化合物（Ｇ）を式：$H_2NCH_2CO_2R^4$（R^4は低級アルキルまたはＨ）の化合物と反応させて、式：

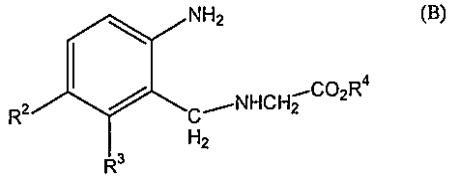
【化５】



の化合物（Ｅ）を形成し；

（ｄ）化合物（Ｅ）を還元条件下で反応させることにより化合物（Ｂ）：

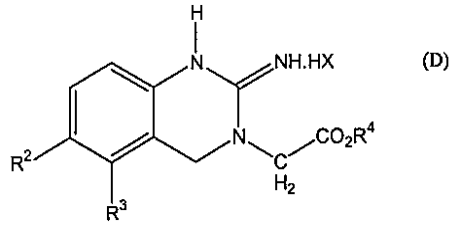
【化６】



を形成し；

（ｅ）化合物（Ｂ）をＣＮＢｒ，ＣＮＣｌまたはＣＮＩと反応させることにより、化合物（Ｄ）：

【化７】



（式中、ＸはＣｌ，ＢｒまたはＩ）を形成し；そして

（ｆ）化合物（Ｄ）をアルカリ条件下で反応させることにより化合物（Ｃ）を形成することを含む、上記の方法。

【請求項２】

工程（ａ）の化合物のニトロ化を、濃硝酸および濃硫酸の周囲温度混合物をゆっくりと撹拌しながら氷水浴中に保持されたトルエン化合物に加え、そして混合物を上昇温度に

おいて反応させることにより化合物（Ｆ）を形成させることにより実施し、化合物（Ｆ）を他の反応物から分離して回収する、請求項１の方法。

【請求項３】

無水テトラヒドロフランを溶剤として用いることにより工程（Ｃ）を実施する、請求項１の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

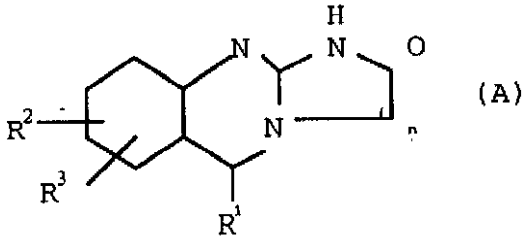
本発明は、新規な中間体２，３－ジクロロ－６－ニトロトルエンおよび２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジルハライドによって製造される公知のグリシン中間体化合物であるアルキル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンおよびその塩により、公知の血小板減少性化合物である６，７－ジクロロ－１，５－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］キナゾリン－２（３Ｈ）－オンを製造する新規なかつ改良された方法に関する。

【０００２】

【従来の技術】

米国特許第３，９３２，４０７号およびその再発行特許Ｒｅ．３１，６１７号（これらは参照することによってここに記載されたものとする）には、式：

【化２３】

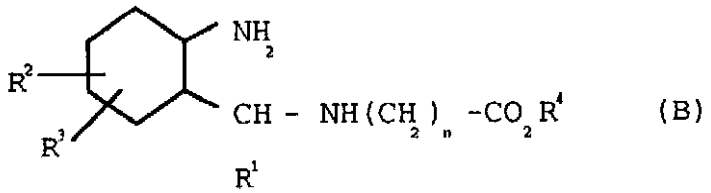


(A)

（式中、R^1はＨ、フェニルまたは低級アルキルであり、R^2およびR^3は同じときはＨ、クロロ、ブロモ、フルオロ、低級アルキル、ヒドロキシまた低級アルコキシであり、R^2およびR^3は異なるときはＨ，クロロ、ブロモ、フルオロ、SO_3H、CF_3、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、フェニル、炭素原子数１－３の低級アルキルまたは炭素原子数１－３の低級アルコキシであり、あるいはR^2およびR^3は一緒になったときはメチレンジオキシまたはフェニル環残基であり、そしてｎは１または２の整数である）

の化合物；およびその薬学的に許容される酸付加塩が記載されている。低血圧性血小板減少性薬および／または気管支拡張薬として記載されているこれらの化合物は、特に、ＣＮＢｒと式：

【化２４】



(B)

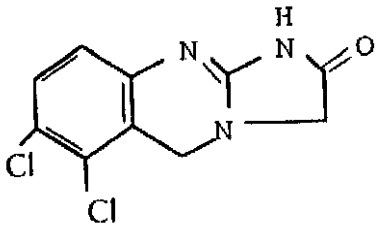
（式中、R^1、R^2、R^3およびｎは上記定義通りであり、R^4は低級アルキルである）

の化合物のエタノール溶液との反応で終わる多工程法によって製造される。

【０００３】

構造式：

【化２５】


(C)

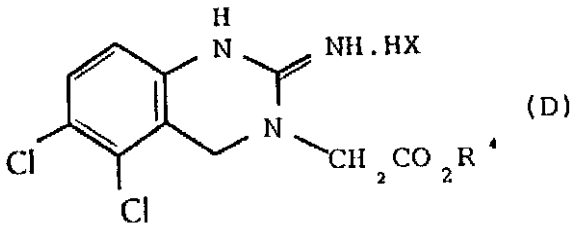
を有する化学名６，７－ジクロロ－１，５－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］キナゾリン－２［３Ｈ］－オンのアナグレライド（Ａｎａｇｒｅｌｉｄｅ）は、各種凝集剤によって引き起こされる有効な血小板数減少性薬として知られているので、特に関心がもたれているものである。

【０００４】

アナグレライドは、式（Ｂ）の低級アルキル－Ｎ－（６－アミノ－２，３－ジクロロベンジル）グリシンから、アルコール溶液中でのＣＮＢｒとの反応によって直接製造しうる。米国特許第４，１４６，７１８号（参照することによってここに記載されたものとする）には、より高い収量のアナグレライドが、式（Ｂ）の化合物を不活性非プロトン性有機溶媒中、例えばＣＮＢｒ、ＣＮＣｌまたはＣＮＩと反応させ、そして次式Ｄの新規中間体を単離することによって得られる改良法が記載されている。

【０００５】

【化２６】


(D)

（式中、R^4は（低級）アルキルであり、Ｘはクロロ、ブロモまたはヨードである）

好ましい具体例では、Ｘはブロモであり、R^4はメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルまたはｎ－ブチルである。より好ましい具体例では、Ｘはブロモであり、R^4はメチル、エチルまたはｎ－プロピルである。最も好ましい具体例では、Ｘはブロモであり、R^4はエチルである。

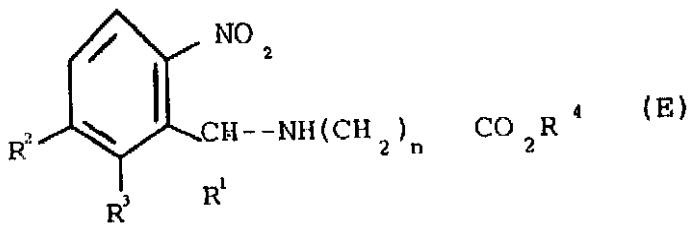
【０００６】

次に、中間体化合物（Ｄ）を塩基と反応させると、好ましい化合物（Ｃ）アナグレライドを含む式Ａの化合物が生成される。この２工程法で得られる化合物Ａの収量は一般に、１工程法で得られる収量の約４倍以上である。

【０００７】

しかしながら、用いる方法に関係なく、化合物（Ｂ）はアナグレライド法における重要な中間体であり、化合物（Ｂ）は$SnCl_2$およびHClと式：

【化２７】


(E)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびｎは上記定義通りであり、好ましい化合物（Ｂ）の場合、R^2およびR^3は共にＣｌであり、R^1はＨであり、そしてR^4はC_2H_5である）

のアルキル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンとを反応させるこ

とによって一般に製造される。

【０００８】

商業的には、化合物（Ｅ）は（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジルアミン）から製造されるのが一般的であったが、この材料はその先駆体（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンゾニトリル）が毒性でありそして極めて皮膚刺激性であるためもはや市販されていない。化合物（Ｂ）およびその先駆体化合物（Ｅ）を１，２，３－トリクロロベンゼンから製造する一般的な合成ルートは米国特許第４，１４６，７１８に示されている。

【０００９】

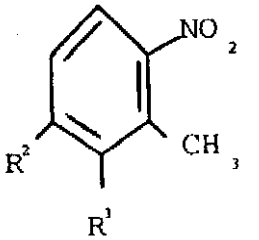
【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、これらの問題および従来法の欠点に留意しながら、化合物（Ｂ）およびその先駆体化合物（Ｅ）を市販の出発材料および反応体を用いて製造する、環境的に許容される合成ルートを提供することである。

【００１０】

本発明の別の目的は、新規な合成方法および式：

【化２８】



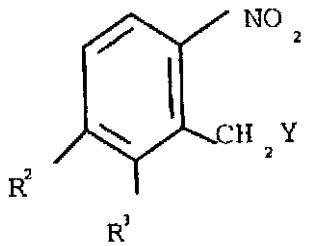
(F)

の中間体化合物を提供することである。

【００１１】

本発明のさらに別の目的は、新規な合成方法および式：

【化２９】



(G)

の中間体化合物を提供することである。

【００１２】

上記式（Ｆ）および（Ｇ）中、R^2およびR^3は上記定義通りであり、ＹはＢｒ、ＣｌまたはＩであるのが好ましい。

【００１３】

本発明のさらに別の目的は、１，２－ジクロロトルエンのような市販の反応体で出発する、好ましいアナグレライドのような式Ａの化合物を製造する合成ルートを提供することである。

【００１４】

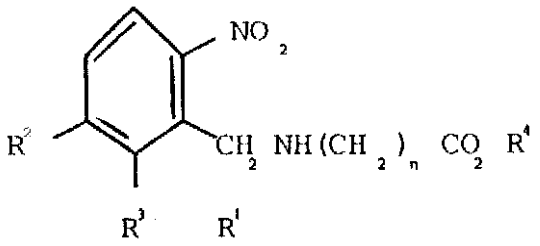
本発明のさらに別の目的および利点は本明細書から明らかになるであろう。

【００１５】

【課題を解決するための手段】

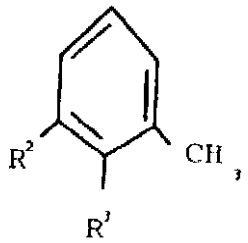
当業者には明らかな上記のおよび他の目的および利点は、下記の本発明で達成される。本発明は、式（Ａ）のアナグレライドおよび他の化合物の製造に用いられる、式：

【化３０】

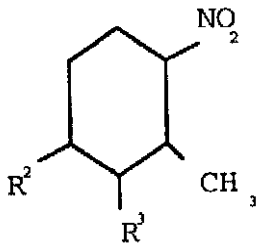


(E)

（式中、R^2およびR^3は各々独立してＨ、Ｂｒ、Ｃｌおよびよりなる群から選択され、R^4は低級アルキル、例えばC_1－C_5アルキル、またはＨであり、そしてR^1はＨまたは低級アルキル、例えばCH_3であり、そしてｎは１または２の整数である）
の先駆体化合物（Ｅ）の製造方法であって、
（ａ）　式：
【化３１】

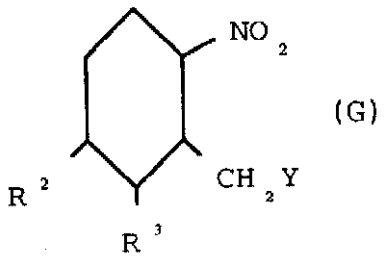


の化合物をニトロ化して式：
【化３２】



(F)

の化合物を形成し；
（ｂ）　化合物（Ｆ）を遊離基条件下で反応させて式：
【化３３】



(G)

（式中、ＹはＢｒ、ＣｌまたはＩである）
の化合物を形成し；そして
（ｃ）　化合物（Ｇ）を式：
$H_2NCH_2CO_2R^4$
の化合物と反応させて化合物（Ｅ）を形成する
ことを含む、上記の方法に関するものである。
【００１６】
ここで使用される「低級アルキル」という用語は、炭素原子数１－６の直鎖または分枝鎖

アルキル基を意味する。芳香族環に付いたCH_3のようなアルキル基のハロゲン化の説明に用いられる「遊離基条件」という用語が、紫外線および／または過酸化ベンゾイル、および／または過酢酸のようなペルオキシ酸を用いて反応を開始することを意味することは、当業界で一般に公知である。反応体にはSO_2Cl、SO_2Br_2、Cl_2、Br_2、I_2およびＮ－ブロモスクシンイミドが般に含まれる。不活性非プロトン性有機溶媒の例は、四塩化炭素、ベンゼン、クロロベンゼンおよびシクロヘキサンである。

【００１７】

【実施例】

実施例１

２，３－ジクロロ－６－ニトロトルエンの製造

２０８ミリモルの濃硝酸および２７０ミリモルの濃硫酸を混合し、周囲温度に冷却した。２００ミリモルの２，３－ジクロロトルエンを反応フラスコに加え、氷水浴中で冷却した。酸混合物を撹拌しながら、氷水浴中に保ったジクロロトルエンに加えた。全ての酸を加えた後、氷水浴中の混合物を約１０分間撹拌した。乾燥管を反応フラスコに取り付け、そして反応混合物を周囲温度に温めた。反応混合物を撹拌しながら３時間、５０℃で加熱した。

【００１８】

反応混合物を分液漏斗に移し、酸をドレインした。有機層は水で洗浄し、廃棄した。１％炭酸ナトリウムを加えて酸を中和した。酢酸エチルを加え、生成物を有機相へ分配した。有機相が透明になるまで、酢酸エチルを加えた。有機相を水で洗浄し、次に半飽和水性ブライン溶液で洗浄し、そして飽和水性ブライン溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

【００１９】

シリカゲル６０（粒度３５－７０ｕｍ）を５％生成物負荷で用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。溶離溶媒は１００％ヘキサンであった。未反応出発物質が最初に、次いでオルトニトロ生成物、その後にパラニトロ化合物と思われる物質が溶離した。２，３－ジクロロトルエンに基づいて約５０％の収率で淡黄色固体が得られた。

【００２０】

実施例２

２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジルブロマイドの製造

石英容器中で、２．４ミリモルの２，３－ジクロロ－６－ニトロトルエンおよび０．２ミリモルの再結晶過酸化ベンゾイルを６ｍｌの無水四塩化炭素に溶解した。３．０ミリモルの臭素（０．５ｇ／ｍｌで四塩化炭素に溶解した）を加え、水冷却器および乾燥管を反応容器に取り付けた。混合物をハロゲンランプで照射した。反応管をホイルでゆったりと覆って、熱を保持し、溶媒を還流させた。反応後、色は深紅色から橙黄色に変化し（約３時間）、出発物質はまだ存在した。別の同量の臭素（３．０ミリモル）を加え、混合物をさらに３時間照射した。次に、過剰の臭素およびHBrを減圧下で除いた。

【００２１】

シリカゲル６０（粒度３５－７０ｕｍ）を５％生成物負荷で用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。溶離溶媒はヘキサン中の２５％クロロホルムであった。不純物および未反応出発物質が最初に、次いで臭素化生成物が溶離した。２，３－ジクロロ－６－ニトロトルエンに基づいて約７０％の収率で生成物（液体催涙薬）が得られた。

【００２２】

実施例３

エチル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンHClの製造

１５ミリモルの２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジルブロマイドを乾燥エルレンマイヤーフラスコに加え、７５ｍｌの無水テトラヒドロフランと溶解した。１７ミリモルのグリシン，エチルエステル塩酸塩を加え、フラスコを窒素で満たした。３４ミリモルの無水ト

リエチルアミン（（ＫＯＨ）で乾燥）を加え、撹拌した。水冷却器および乾燥管をフラスコに取り付けた。混合物を１４時間還流し、濾過し、残留物を廃棄した。溶媒を濾液から減圧下で蒸発させた。２，３－ジクロロ－６－ベンジルブロマイドに基づいて９９％の収率で粗生成物が得られた。

【００２３】

シリカゲル６０（粒度３５－７０ｕｍ）を３．５％生成物負荷で用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。溶離溶媒はクロロホルム中の０．５％クロロホルムであった。不純物および未反応出発物質が最初に、次いで縮合生成物が溶離した。

【００２４】

粗生成物に基づいて約８７％の収率で純粋な固体のエチル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンＨＣｌ生成物が得られた。

【００２５】

上記のように製造されたエチル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンＨＣｌを用いて、公知の反応によってアナグレライドを製造した。まず、エチル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－ニトロベンジル）グリシンＨＣｌを$SnCl_2$／ＨＣｌと反応させてエチル－Ｎ－（２，３－ジクロロ－６－アミノベンジル）グリシンＨＣｌを形成した。次に、この物質をトルエンまたはクロロベンゼンのような不活性非プロトン性有機溶媒中でＣＮＢｒと反応させた。形成されたエチル－Ｎ－（５，６－ジクロロ－３．４－ジヒドロ－２（１Ｈ）イミノキナゾリン（ー３－アセテートＨＣｌを単離し、次にトリエタノールアミン（ＴＥＡ）のような塩基と反応させてアナグレライドを形成した。この合成法は上記米国特許第４，１４６，７１８号に示されている。生成されたアナグレライドは、例えば上記従来合成法を用いて製造された市販のアナグレライドの特徴的な医薬的性質を有していた。

【００２６】

本発明を特定の好ましい具体例と共に詳しく説明してきたが、上の記載に照らして多くの置き換えおよび変更を行うことができることは当業者に明らかなことである。従って、請求の範囲は、本発明の範囲および精神に含まれるような置き換えおよび変更を包含すると考えられる。

フロントページの続き

(72)発明者　フィリップ・シー・ラング
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８７５５，トムズ・リバー，エッジマー・ドライブ　２１６

審査官　山田　泰之

(56)参考文献　特開平０４－０４６１４０（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－００４７１９（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２２１２３３（ＪＰ，Ａ）
特開昭４８－０８６８９４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C 205/12
C07C 201/08
C07C 227/14
C07C 229/36
C07D 487/04