

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-503065

(P2006-503065A)

(43) 公表日 平成18年1月26日(2006.1.26)

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01) C O 7 D 471/04 1 O 7 Z 4 C O 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2004-539327 (P2004-539327)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク
(86) (22) 出願日	平成15年9月18日 (2003. 9. 18)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月30日 (2005. 3. 30)		イースタン・ポイント・ロード
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/004100	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02004/029052	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(87) 国際公開日	平成16年4月8日 (2004. 4. 8)	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(31) 優先権主張番号	60/415, 130	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(32) 優先日	平成14年9月30日 (2002. 9. 30)	(74) 代理人	100108903 弁理士 中村 和広
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハロアルキルピリミチンの製造方法

(57) 【要約】

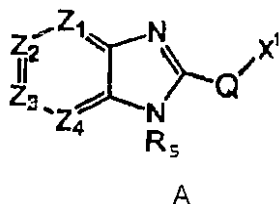
本発明は G A B A_A 受容体のベンゾチアゼピン部位に対して高い選択性及び / 又は高いアフィニティを有するベンズイミダゾール及び / 又はピリチルイミダゾール誘導体の製造における中間体としてのハロアルキルピリミチンの製造方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 A :

【化 1】



10

{ 式中 :

Z₁は窒素又はC R₁である ;Z₂は窒素又はC R₂である ;Z₃は窒素又はC R₃である ;Z₄は窒素又はC R₄である ;ここで、Z₁、Z₂、Z₃、及びZ₄のうちの2又はそれ以下は窒素である ;

20

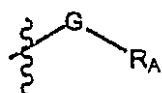
R₁、R₂、R₃、及びR₄は、

i) 水素又はハロゲン、

i i) そのそれぞれは1、2、3又は4のR₂₀で場合により置換され、R₁₀及びR₁₁はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から独立に選ばれる、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、(シクロアルキル)アルキル、-N(R₁₀)(R₁₁)、(R₁₀)(R₁₁)Nアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール ; 及び

i i i) 以下の式 :

【化 2】



30

(式中、Gは結合、アルキル、-O-である、及び

R_Aは、1環又は2の融合した、ペンダント又はスピロ環から成る、飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の炭素環であり、それぞれの環はN、S、及びOから独立に選ばれる0、1又は2のヘテロ原子を含み、前記飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の炭素環は1、2、3又は4のR₂₀で場合により置換される、及び

40

R₂₀は : ハロゲン ; シアノ ; アルキル ; チアルキルアミノで場合により置換されるアルコキシ ; シクロアルキル ; シクロアルキルアルキル ; シクロアルキルアルコキシ ; アルケニル ; アルキニル ; チアルキルアミノ ; 及びチアルキルアミノアルキルから成る群からそれぞれの存在で独立に選ばれる。) で表される基 ;

から独立に選ばれる ;

R₅は水素を示す ; 又はR₅はアルキル、シクロアルキル又は(シクロアルキル)アルキルを示し、そのそれぞ

50

れは1以上の二重又は三重結合を含みうる、及びそのそれぞれは1、2又は3のR₃₀で場合により置換される；

R₃₀はアルキル、チアルキルアミノで場合により置換されるアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、チアルキルアミノ、アミノアルキル、及びチアルキルアミノアルキルからそれぞれの存在で独立に選ばれる；

X¹はハロゲンである；

Qは-CH(R₆)であり、ここで、R₆は水素又はC₁-C₆アルキルを独立に示す。}により表される化合物の製造方法であって、以下のステップ：

チアミノ化合物をアシル化剤と反応させ；

上記生ずる化合物又はその塩を還元剤と反応させ；そして

上記還元された生ずる化合物又はその塩をハロアルカン酸無水物と反応させて、式Aの化合物又はその塩を製造する；

を含む前記方法。

【請求項2】

上記還元された生ずる化合物はハロアルカン酸無水物でアシル化され、及び酸の存在下で溶媒中で環状化され、式Aの化合物を提供する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

上記アシル化剤はR₅COXであり、及びXはハライド又は-OCOR₅である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

上記アシル化段階は約-20 ~ 約60 の温度で1 ~ 48時間行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

上記温度は約20 であり、及び上記時間は約16時間である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

上記還元剤はリチウムアルミニウム水素化物、ボロン水素化物、アルミニウム水素化物、ナトリウムアルミニウム水素化物、ジイソブチル水素化物及びそれらの組み合わせから成る群から選ばれる水素化物還元剤である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

上記生ずる化合物を溶媒中で上記還元剤と反応させることをさらに含む、請求項1に記載の方法であって、上記溶媒はテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル及びそれらの組み合わせから成る群から選ばれる、前記方法。

【請求項8】

得られた化合物を約-78 ~ 約60 の温度で1 ~ 30時間上記還元剤と反応させることを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

上記還元された得られた化合物を溶媒中で上記ハロアルカン酸無水物と反応させることをさらに含む、請求項1に記載の方法であって、上記溶媒は酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、トルエン及びそれらの組み合わせから成る群から選ばれる、前記方法。

【請求項10】

上記還元された得られた化合物を約0 ~ 約50 の温度で10分間 ~ 24時間上記ハロアルカン酸無水物と反応させることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

上記チアミノ化合物はチアミノピリジンである、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

上記ハロアルカン酸無水物は以下の式：

10

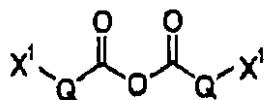
20

30

40

50

【化 3】



{ 式中、

10

X^1 は水素又はハロゲンであり、 X^1 の少なくとも 1 はハロゲンであり、上記ハロゲンはプロモ、クロロ、ヨード又はフルオロから独立に選ばれ、 Q は $-CH(R_6)$ であり、ここで、 R_6 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルを独立に示す。}

を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

上記ハロアルカン酸無水物はクロロ酢酸無水物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

Z_1 は CR_1 であり、 Z_2 は CR_2 であり、 Z_3 は N であり、 Z_4 は CR_4 であり、

R_1 、 R_2 、及び R_4 は水素、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル($C_1 - C_6$) アルキルから独立に選ばれる；

20

R_5 は ($C_1 - C_6$) アルキルである；及び、

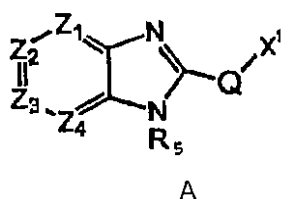
Q は $-CH_2$ である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

以下の式 A：

【化 4】



30

{ 式中：

Z_1 は窒素又は CR_1 である；

Z_2 は窒素又は CR_2 である；

40

Z_3 は窒素又は CR_3 である；

Z_4 は窒素又は CR_4 である；

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 のうちの 2 又はそれ以下は窒素である；

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は

i) 水素又はハロゲン、

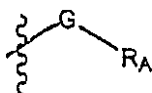
ii) そのそれぞれは 1、2、3 又は 4 の R_{20} で場合により置換され、 R_{10} 及び R_{11} はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から独立に選ばれる、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、(シクロアルキル)アルキル、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $(R_{10})(R_{11})N$ -アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル

50

、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール；及び

i i i) 式：

【化5】



10

(式中、Gは結合、アルキル、-O-である、及び

R_A は、1環又は2の融合した、ペンダント又はスピロ環から成る、飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の置換される又は置換されない炭素環であり、それぞれの環はN、S、及びOから独立に選ばれる0、1又は2のヘテロ原子を含み、前記飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の炭素環は1、2、3又は4の R_{20} で場合により置換される、及び

R_{20} はハロゲン；シアノ；アルキル；チアルキルアミノで場合により置換されるアルコキシ；シクロアルキル；シクロアルキルアルキル；シクロアルキルアルコキシ；アルケニル；アルキニル；チアルキルアミノ；及びチアルキルアミノアルキルから成る群からそれぞれの存在で独立に選ばれる。)で表される基；

20

から独立に選ばれる；

R_5 は水素である；又は

R_5 はアルキル、シクロアルキル又は(シクロアルキル)アルキルを示し、そのそれぞれは1以上の二重又は三重結合を含みうる、及びそのそれぞれは1、2又は3の R_{30} で場合により置換される；

R_{30} はアルキル、チアルキルアミノで場合により置換されるアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、チアルキルアミノ、アミノアルキル、及びチアルキルアミノアルキルからそれぞれの存在で独立に選ばれる；

X^1 はハロゲンである；

30

Qは-CH(R_6)であり、ここで、 R_6 は水素又は C_1 - C_6 アルキルを独立に示す。}で表される化合物の製造方法であって、以下のステップ：

チアミノ化合物を、保護基を含む化合物と反応させ；

上記生ずる化合物又はその塩をアルデヒドと反応させて、イミン化合物又はその塩を形成させ；

上記イミン化合物又はその塩を還元剤と反応させ；そして

上記還元されたイミン化合物又はその塩をハロアルカン酸無水物と反応させて、式Aの化合物又はその塩を製造する；

を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明はGABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位に対して高い選択性及び/又は高いアフィニティを有するベンズイミダゾール及び/又はピリジルイミダゾール誘導体の製造における中間体としてのハロアルキルピリミジンの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

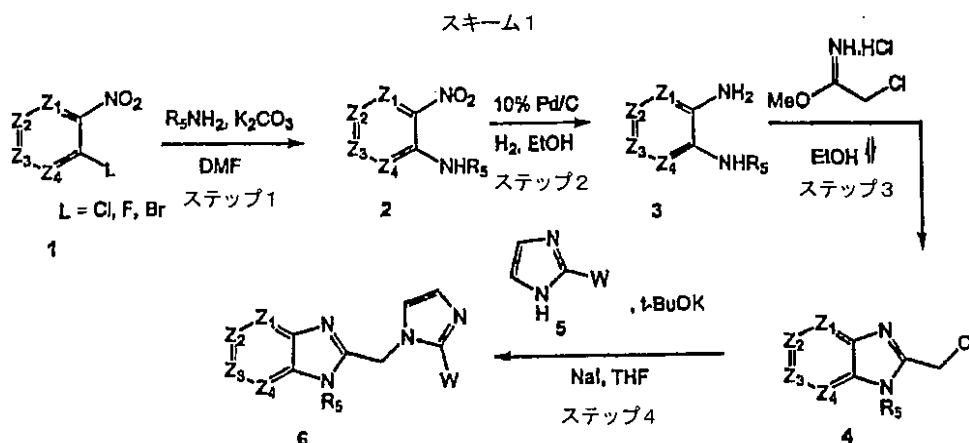
背景

ヒトGABA_A受容体を含む、GABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位に結合するさま

50

さまざまなベンズイミダゾール及びピリチルイミダゾール誘導体は国際公開公報第W O 0 2 / 5 0 0 6 2 A 2 中に示される。これらの化合物のさまざまな製造方法は以下のスキーム I :

【化 1】



の如き、上記公開公報中で議論される。

20

【0003】

スキーム I はクロロメチル化合物 4 及びアリアルイミダゾール 5 のカップリングを介する式 6 の選択された化合物への経路を例示する。ステップ 1 において、式 1 のアリアル及びヘテロアリアルハライドは式 2 のアミノ付加物を得るために塩基の存在下で適切なアミンと反応される。ステップ 2 において、式 2 の化合物中のニトロ基の還元はジアミン 3 を産出する。ステップ 3 において、式 3 のジアミンは塩酸 2 - クロロ - アセトイミジン酸メチルエステル又は 2 - クロロ - 1, 1, 1 - トリメトキシ - エタン若しくはクロロ酢酸無水物の如き同様の求電子体と反応される。ステップ 4 において、式 4 のクロロメチル化合物は式 6 の化合物を得るために塩基及び溶媒の存在下で式 5 のアリアル及びヘテロアリアルイミダゾールと反応される。5 の特別な性質に因り、より強い又はより弱い塩基はステップ 4 における反応を促進するために選択されうる。

30

【0004】

スキーム 5、7 及び 8 の如き、W O 公開公報中のいくつかの他のスキームは、本明細書中の記述にしたがって有用な、広い範囲のベンズイミダゾール及び/又はピリチルイミダゾール化合物の作出用プロセスにおける中間体として式 4 のクロロメチル化合物を利用する。

【0005】

中間体式 4 のハロアルキルピリミジンの作出用プロセスはスキーム I のプロセスにしたがって示されるが、選択された N - オキシド反応体、及び中間体 N - オキシド化合物、並びに反応条件のために、上記プロセスは有用な生産容積にまでスケールアップするには非効率的な、コストがかかる、及び困難なものである。上記中間体 N - オキシドは比較的不安定であり、及びこのことは収率に不利益に影響する。N - オキシド化合物 (1) はまた商業的に入手可能でなく、スキーム I のプロセスが始まりうる前に最初のプロセッシングを必要とする。その結果、製造におけるより低いコストでの、よりよい簡易性での、及び改善された生産性での上記中間体の代替の作出方法は探され続けている。

40

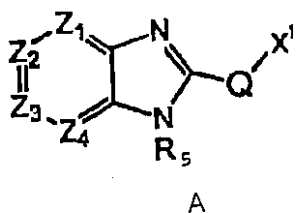
【発明の開示】

【0006】

発明の要約

本発明は以下の式 A :

【化2】



10

{ 式中 :

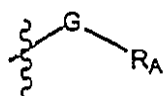
Z₁は窒素又はC R₁である ;Z₂は窒素又はC R₂である ;Z₃は窒素又はC R₃である ;Z₄は窒素又はC R₄である ;ここで、Z₁、Z₂、Z₃、及びZ₄のうちの2以下は窒素である ;R₁、R₂、R₃、及びR₄は

i) 水素又はハロゲン、

i i) そのそれぞれは1、2、3又は4のR₂₀で場合により置換され、R₁₀及びR₁₁はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から独立に選ばれる、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、(シクロアルキル)アルキル、-N(R₁₀)(R₁₁)、(R₁₀)(R₁₁)N-アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール ; 及び

i i i) 式 :

【化3】



30

(式中、Gは結合、アルキル、-O-である、及び

R_Aは、1環又は2の融合した、ペンダント又はスピロ環から成る、飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の置換される又は置換されない炭素環であり、それぞれの環はN、S、及びOから独立に選ばれる0、1又は2のヘテロ原子を含み、前記飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の炭素環は1、2、3又は4のR₂₀で場合により置換される、及び

R₂₀は : ハロゲン ; シアノ ; アルキル ; dialkylamino で場合により置換されるアルコキシ ; シクロアルキル ; シクロアルキルアルキル ; シクロアルキルアルコキシ ; アルケニル ; アルキニル ; dialkylamino ; dialkylaminoアルキルから成る群からそれぞれの存在で独立に選ばれる。) で表される基 ;

から独立に選ばれる ;

R₅は水素である ; 又は

R₅はアルキル、シクロアルキル又は(シクロアルキル)アルキルであり、そのそれぞれは1以上の二重又は三重結合を場合により含む、及びそのそれぞれは1、2又は3のR₃₀で場合により置換される ;

R₃₀はアルキル、dialkylamino で場合により置換されるアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アル

50

ケニル、アルキニル、チアルキルアミノ、アミノアルキル、及びチアルキルアミノアルキルからそれぞれの存在で独立に選ばれる；

X^1 はハロゲンである；

Q は $-CH(R_6)$ であり、ここで、 R_6 は水素又は $(C_1 - C_6)$ アルキルを独立に示す } で表される化合物の製造方法であって、以下のステップ：

チアミノ化合物をアシル化剤と反応させ；

上記生ずる化合物又はその塩を還元剤と反応させ；そして

上記還元された生ずる化合物又はその塩をハロアルキルアン酸無水物と反応させるを含む。

あるいは、上記還元された生ずる化合物はハロアルキルアン酸無水物でアシル化され、及び酸の存在下で溶媒中で環状化され、式 A の化合物を提供する。

10

【0007】

本発明の他の態様においては、上記プロセスはアルデヒドとの反応により保護基を有するチアミノ化合物を反応させ、及び結果としてのイミンを形成し、その後上記イミンを還元剤で処理し及びその後ハロアルキルアン酸無水物と反応させることにより還元することにより式 A の化合物を製造することを含む。

【0008】

上記製造方法は好ましくは：

Z_1 は CR_1 であり、 Z_2 は CR_2 であり、 Z_3 は N であり、 Z_4 は CR_4 であり、

R_1 、 R_2 、及び R_4 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル $(C_1 - C_6)$ アルキル、チ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、チ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキルから独立に選ばれる；

20

R_5 は $(C_1 - C_6)$ アルキルを示す；及び

Q は $-CH_2$ を示す、

式 A の化合物を製造するために使用される。

【0009】

上記にしたがう製造方法はより好ましくは、 R_1 及び R_4 が水素である又は R_5 はエチル又は n - プロピルである又は R_2 は：

i) 水素、ハロゲン、シアノ又は

30

ii) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、及び $(R_{10})(R_{11})N(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる、

式 A の化合物を製造するために使用される。

【0010】

チアミノ化合物は一般的に商業的に入手可能であるので、開始の反応体としてチアミノ化合物を利用することにより、N - オキシド不安定性は避けられ、及び上記プロセッシング条件は顕著に改善され、より低いコストで改善された収率、より高い生産性を提供する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

発明の詳細な説明

本発明は $GAB A_A$ 受容体のベンゾチアゼピン部位に対して高い選択性及び / 又は高いアフィニティを有するベンズイミダゾール及び / 又はピリヂルイミダゾール誘導体の製造における中間体として上記に示される式 A のハロアルキルピリミジン、及びその塩の製造方法である。

【0012】

この適用について、有機合成における当業者は容易に理解するであろうように、上記用語「塩（単数）」又は「塩（複数）」はその酸性又は塩基性塩を製造することにより改変

50

された同定された化合物の誘導体をいう。

【0013】

また、本明細書中に示される化合物は1以上の不斉中心又は面を有しうる、及び上記化合物はクロマトグラフィー又は結晶化の如き、さまざまな既知の手順を用いて光学的に活性な又はラセミ体形で単離されうる。

【0014】

さまざまな変形体はさまざまな化合物の式で1回超起こりうる、及びそれぞれの存在での定義はどの他の存在でのその定義からも独立であることが理解されるべきである。

上記用語「1以上の置換基により場合により置換される」は、基が置換されない又は置換される基の原子の原子価を超えることなしに許容されうる1～最大数の置換基を有しうることを意味する。好ましくは、上記基は1～4の置換基で置換されない又は置換される、及びより好ましくは、上記基は1～3の置換基で置換されない又は置換される。

10

【0015】

上記用語「アルキル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に特定の数の炭素原子を有する、有枝の及び直鎖の脂肪族炭化水素基を含む。C₁-C₆アルキル基の如きアルキル又は他の基についての引用がある場合、上記用語「C₁-C₆」は1～6の炭素原子を有する基を意味する。2以上の炭素原子のアルキル基は二重又は三重結合を含みうる。アルキルの例は、非限定的に、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、及びs-ペンチルを含む。

【0016】

上記用語「アルコキシ」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に、数ある中で、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、2-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシの如き、酸素架橋をとおして結合される示される数の炭素原子を有する上記に定義されるアルキル基を含む。上記のように、「C₁-C₆」アルコキシの如き用語は1～6の炭素原子を有するアルコキシ基を示す。

20

【0017】

上記用語「アルケニル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に、典型的に2～約8の炭素原子、より典型的には2～約6の炭素原子を有する、エテニル及びプロペニルの如き、鎖に沿った安定な位置で起こる1以上の不飽和の炭素-炭素結合を含む直鎖の又は有枝鎖の配置の炭化水素鎖を含む。

30

【0018】

上記用語「アルキニル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に、典型的に2～約8の炭素原子、より典型的には2～約6の炭素原子を有する、エチニル及びプロピニルの如き、鎖に沿って安定な位置で起こる1以上の三重炭素-炭素結合を含む直鎖の又は有枝鎖の配置の炭化水素鎖を含む。

【0019】

上記用語「アリアル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に1以上の環を有する芳香族基を含み、上記芳香環(単数)又は環(複数)のメンバーは炭素である。上記基は置換されうる、例は場合により置換されるフェニル及び場合により置換されるナフチルである。

40

【0020】

上記用語「シクロアルキル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に、典型的に3～約8の環員を有する、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルの如き、特定の数の炭素原子を有する飽和環基を含む。

【0021】

基が「(シクロアルキル)アルキル」のように共に同定される場合、上記用語は、この場合はアルキル基上の如き同定される結合点と共に、上記のように定義され、それは、例えば、非限定的に、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル又はシクロヘキシルメ

50

チルを含む。

【0022】

上記用語「ハロアルキル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に1以上のハロゲン原子で置換される、特定の数の炭素原子を有する有枝の及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含む。ハロアルキルの例は、非限定的に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、及びペンタクロロエチルを含む。

【0023】

上記用語「ハロアルコキシ」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に酸素架橋をとおして結合される示される数の炭素原子を有する上記に定義されるハロアルキル基を示す。ハロアルコキシ基の例は、非限定的に、トリフルオロメトキシ及びトリクロロメトキシを含む。

10

【0024】

上記用語「ヘテロアリアル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に炭素原子及びN、O及びSから成る群から独立に選ばれる1~4のヘテロ原子から成る、安定な5~7-員の単環の又は7~10-員の二環のヘテロ環状芳香環を含み、上記ヘテロアリアル基におけるS及びO原子の総数は好ましくは1又はそれ以下である。

【0025】

上記ヘテロアリアル基は、非限定的に、ピリミチニル、ピリヂル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイソキサリル、ジヒドロベンゾチオキシニル、フラニル、ピローリル、オキサチアゾリル、チアチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリヂニル、イミダゾピリヂニル、イソチアゾリル、ナフチリヂニル、シンノリニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、イソクロマニル、クロマノニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ピリドピリヂニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾチオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリヂニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリヂニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、I Eジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾチオキサニル、ベンゾキサゾリノニル、ピローリルN-オキシド、ピリミチニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピローリルN-オキシド、オキサチアゾリルN-オキシド、チアチアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、及びベンゾチオピラニルS, S-チオキシド、好ましくは、イミダゾリル、ピローリル、ピリヂル、チアゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサチアゾリル、ピリミチニル、及びオキサゾリルを含みうる。

20

30

40

【0026】

上記用語「ヘテロシクロアルキル」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特に、モルフォリニル、ピペリヂニル、ピペラジニル、チオモルフォリニル、及びピローリヂニルの如き、ヘテロ原子はN、S及びOから選ばれ、及び残りの環原子は炭素である、典型的

50

に 3 ~ 8 の環原子、好ましくは 5 ~ 7 の環原子を有する、少なくとも 1 のヘテロ原子を有する飽和環基を含む。

【 0 0 2 7 】

上記用語「単環状又は二環状環」は、飽和の及び部分的に不飽和の環又は環系の如き、N、S、及びOから独立に選ばれる 1 ~ 4 のヘテロ原子を場合により含み、及び残りの環員は炭素である、N - オキシドを含むもの以外の、飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の環又は環系をいう。

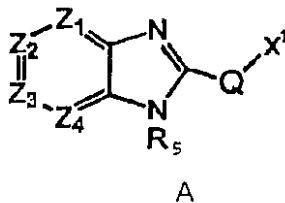
【 0 0 2 8 】

上記用語「オキソ」はその普通の及び慣用の意味を有し、及び特にカルボニル基を意味する。

10

本発明の製造方法は以下の式 A :

【 化 4 】



20

{ 式中 :

Z₁ は窒素又は C R₁ である ;

Z₂ は窒素又は C R₂ である ;

Z₃ は窒素又は C R₃ である ;

Z₄ は窒素又は C R₄ である ;

ここで、Z₁、Z₂、Z₃、及び Z₄ のうちの 2 又はそれ以下は窒素である ;

R₁、R₂、R₃、及び R₄ は

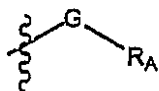
i) 水素又はハロゲン、

ii) そのそれぞれは 1、2、3 又は 4 の R₂₀ で場合により置換され、R₁₀ 及び R₁₁ はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から独立に選ばれる、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、(シクロアルキル)アルキル、- N (R₁₀) (R₁₁)、(R₁₀) (R₁₁) N アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール ; 及び

30

iii) 式 :

【 化 5 】



40

(式中、G は結合、アルキル、- O - である、及び

R_A は、1 環又は 2 の融合した、ペンダント又はスピロ環から成る、飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の炭素環であり、それぞれの環は N、S、及び O から独立に選ばれる 0、1 又は 2 のヘテロ原子を含み、前記飽和の、部分的に不飽和の又は芳香族の炭素環は 1、2、3 又は 4 の R₂₀ で場合により置換される、及び

R₂₀ は : ハロゲン ; シアノ ; アルキル ; チアルキルアミノで場合により置換されるアル

50

コキシ；シクロアルキル；シクロアルキルアルキル；シクロアルキルアルコキシ；アルケニル；アルキニル；チアルキルアミノ；及びチアルキルアミノアルキルから成る群からそれぞれの存在で独立に選ばれる。)で表される基；

から独立に選ばれる；

R₅は水素を示す；又は

R₅はアルキル、シクロアルキル又は(シクロアルキル)アルキルを示し、そのそれぞれは1以上の二重又は三重結合を含みうる、及びそのそれぞれは1、2又は3のR₃₀で場合により置換される；

R₃₀はアルキル、チアルキルアミノで場合により置換されるアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、チアルキルアミノ、アミノアルキル、及びチアルキルアミノアルキルからそれぞれの存在で独立に選ばれる；

X¹はハロゲンである；

Qは-CH(R₆)であり、ここで、R₆は水素又は(C₁-C₆)アルキルを独立に示す}で表される化合物又はその塩を製造するために使用される。

【0029】

好ましくは、上記製造方法は、

Z₁はCR₁であり、Z₂はCR₂であり、Z₃はNであり、Z₄はCR₄であり、

R₁、R₂、及びR₄は水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₈)シクロアルキル、(C₃-C₈)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキルから独立に選ばれる；

R₅は(C₁-C₆)アルキルである；及び

Qは-CH₂である、

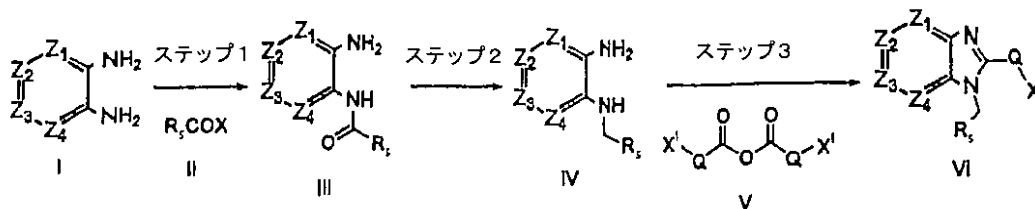
式Aの化合物を製造するために使用される。

【0030】

本発明の製造方法は以下のスキーム2、2A及び3にしたがって進み、それらは例示の目的のためにのみ提示され、及び本発明はそれに限定されない。

【化6】

スキーム2



【0031】

スキーム2のステップ1はアシル化反応である。式Iのジアミノ化合物は、Xがハライド(クロロ、フルオロ、プロモ又はヨード)又はOCOR₅である式IIの酸ハライド又は酸無水物でありうるアシル化剤と反応されるが、他のアシル化剤は使用されうる。上記反応は約-20 ~ 60の温度で、好ましくは室温、約21で1~48時間、好ましくは16時間進み、遊離塩基として又は塩として作出される式IIIの生成物を提供する。

【0032】

前のスキームのN-オキシド化合物及び関連するプロセッシング段階を避けることにより、収率は少なくとも10%改善される、及びよりよくあることには、作出のために選択された最終化合物に因り、70%まで改善されることができ、一方で材料及びプロセッシング装置のコストは減少される。

10

20

30

40

50

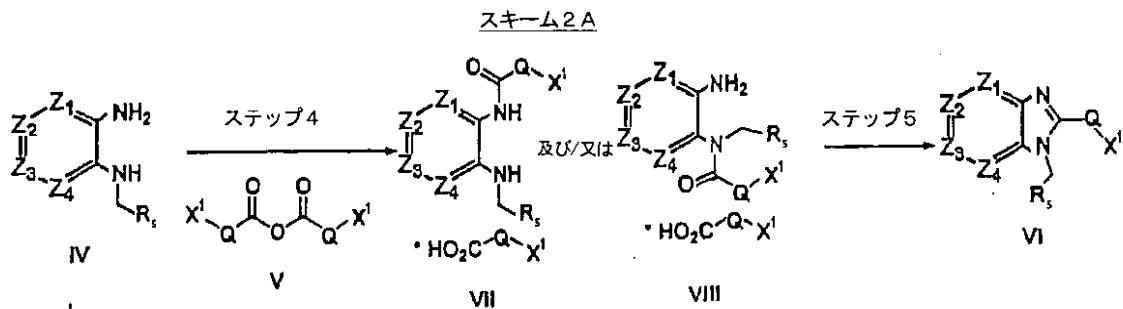
【0033】

スキーム2のステップ2は還元である。式IIIの化合物又は式IIIの化合物の塩は溶媒中で還元剤と反応される。上記還元剤は好ましくは水素化物還元剤である。使用されるさまざまな還元剤の中には、数ある中で、リチウムアルミニウム水素化物、ボロン水素化物（ボラン）、アルミニウム水素化物（アラン）、ナトリウムアルミニウム水素化物（Red-Al）、及びジソブチル水素化物（Dibal-H）がある。好ましくは、リチウムアルミニウム水素化物又はナトリウムアルミニウム水素化物が使用される。数ある中で、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジソプロピルエーテルの如き、さまざまな溶媒が使用されうる。好ましくは、テトラヒドロフランが使用される。上記反応は約-78 ~ 60の温度で、好ましくは約25未満で約1~30時間、好ましくは約16時間行われ、式IVの化合物を提供する。

【0034】

スキーム2のステップ3においては、式IVの化合物はハロアルカン酸無水物（V）と溶媒中で反応され、 X^1 は水素又はハロゲンであり、 X^1 の少なくとも1はハロゲンであり、上記ハロゲンはブromo、クロロ、ヨード又はフルオロから独立に選ばれ、Qは-CH(R_6)であり、ここで、 R_6 は水素又は C_1 - C_6 アルキルを独立に示す。したがって、さまざまなハロアルカン酸無水物を使用されうる。例は、非限定的に、クロロ酢酸無水物、フルオロヘキサン酸無水物、ジフルオロ酢酸無水物、クロロプロパン酸無水物等を含みうる。上記溶媒は、非限定的に、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン又はトルエンから選ばれうる。好ましくは、酢酸エチルが使用される。上記反応は約0 ~ 50の温度で、好ましくは室温で約10分間~24時間、好ましくは16時間行われ、中間体式VIのハロアルキルピリミジン化合物又はその塩を提供する。

【化7】



【0035】

あるいは、スキーム2のステップ3は2の別々の段階で行われる。スキーム2Aのステップ4は、化合物VII又はVIIのハロアルカン酸塩は式IVの化合物のハロアルカン酸無水物Vでのアシル化により製造され、及びスキーム2Aのステップ5で環化されることを示す。これは、非限定的に、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル又はテトラヒドロフランの如きアルコール及び酢酸塩から選ばれる溶媒中で行われる。好ましくは、イソプロピルアルコールが使用され、及び上記反応は塩酸、臭化水素酸又は硫酸の如き酸の存在下で行われる。好ましくは、塩酸が使用される。スキーム2aにしたがって、中間体式VIのハロアルキルピリミジン化合物又はその塩が製造される。

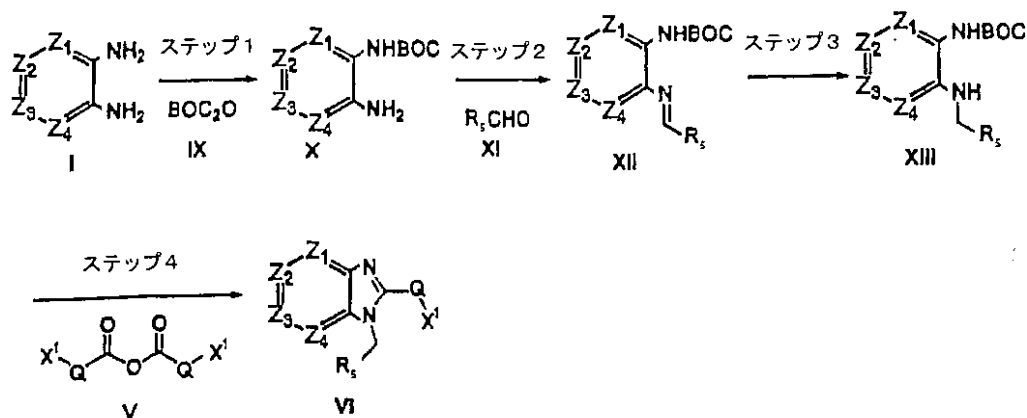
【0036】

本発明の他の代替のプロセスは、中間体式VIのハロアルキルピリミジン化合物を調製するために、スキーム3中に例示されるように保護基を利用する。上記保護基は本発明の化合物の合成における1以上の段階の間のさまざまな側鎖の形成を避けるためにアミン基を保護し、その後それは除去される。上記保護基の使用、並びに付着及び除去のための条

件は有機合成における当業者により理解されうる。一般的に、B o c (第三 - ブトキシカルボニル)、F m o c (9 - フルオレニルメトキシカルボニル) の如きさまざまなカルボニル化合物、その関連化合物及び誘導体は式 V I の化合物を製造するための環化のための製造において反応性アミン基を保護するために使用されうる。

【化 8】

スキーム 3



10

20

【0037】

スキーム 3 のステップ 1 において、カルバメートは式 I のジアミノ化合物を溶媒中で第三 - ブチルチカーボネート (IX) の如き保護基化合物と反応させることにより形成される。さまざまな溶媒が使用されることができ、及び 1 の溶媒はジクロロメタンである。上記反応は - 20 ~ 室温の温度で、好ましくは室温で行われ、式 X の化合物を提供する。

【0038】

スキーム 3 のステップ 2 はイミン形成である。式 X の化合物は溶媒中で、上記に定義される R₅ を有する式 XI のアルデヒドと反応される。再び、上記溶媒は、非限定的に、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル又はテトラヒドロフランの如き、アルコール及び酢酸塩から選ばれうる。好ましくは、エタノールが使用され、及び上記反応は - 50 ~ 60、好ましくは 0 ~ 室温の温度で行われ、式 XII のイミンを提供する。

30

【0039】

スキーム 3 のステップ 3 は、上記に議論される、式 V の還元剤との溶媒中での反応によるイミンの還元であり、式 V の還元剤は、例えば、ナトリウムボロ水素化物、ナトリウムトリアセトキシボロ水素化物、ナトリウムシアノボロ水素化物、リチウムアルミニウム水素化物等でありうる、及びナトリウムボロ水素化物が好ましい。上記溶媒は、非限定的に、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル又はテトラヒドロフランの如きアルコール及び酢酸塩から選ばれる。好ましくは、エタノールが使用され、及び上記反応は - 20 ~ 60、好ましくは、0 の温度で行われ、式 XIII の化合物を製造する。

40

【0040】

あるいは、スキーム 3 のステップ 2 及び 3 は結合され、及び上記還元剤が上記イミン形成の完了に際して上記反応混合物に添加され、式 XII のイミンの単離なしに式 XIII の化合物を提供する。

【0041】

スキーム 3 のステップ 4 において、式 XII の化合物は、数ある中で、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン又はトルエンから選ばれうる溶媒

50

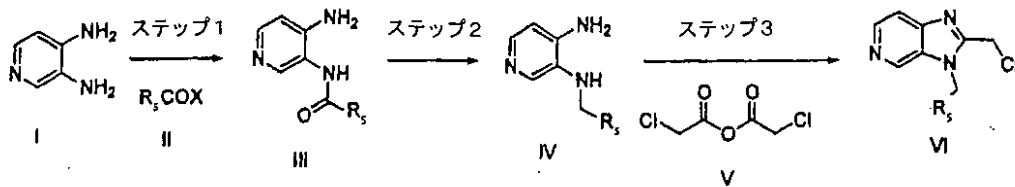
中でハロアルカン酸無水物 (V) と反応される。好ましくは、ジクロロメタンが使用され、及び上記反応は 0 ~ 80、好ましくは 30 の温度で、非限定的に、トリフルオロ酢酸、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の如き酸から選ばれうる酸の存在下で行われる。好ましくは、トリフルオロ酢酸が使用される。上記反応速度は選択される反応体に因り変化しうる、及び 1 時間 ~ 7 日間かかりうる。クロロ酢酸無水物を用いる 1 の例においては、上記反応は約 3 日間までかかり、中間体式 VI のハロアルキルピリミジン化合物を遊離塩基として又はその塩として提供しうる。

【0042】

本発明の製造方法の例においては、スキーム 2 を用いて、式 1 はジアミノピリジンであり、Q は CH_2 であり、及び X^1 は塩素であり、以下のものを産出する：

10

【化 9】

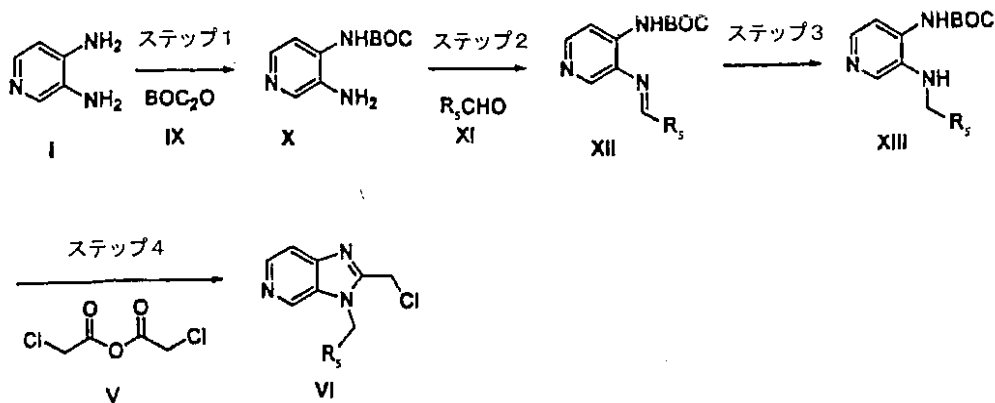


20

【0043】

スキーム 2 a の代替のプロセスにおいて、同じ例について保護基を用いて、以下のものが生ずる：

【化 10】



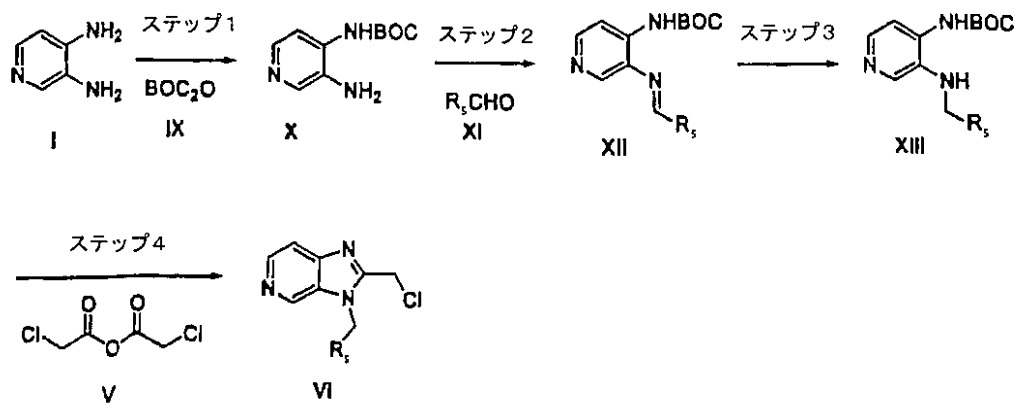
30

【0044】

スキーム 3 の代替のプロセスにおいて、同じパラメータを用いて、以下のものが生ずる：

40

【化 1 1】

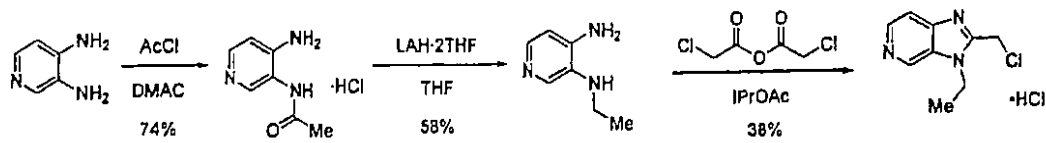


10

【 0 0 4 5】

R_5 がメチルである、スキーム 2 にしたがう第二の例及び上記に示される選択は以下のように進むであろう：

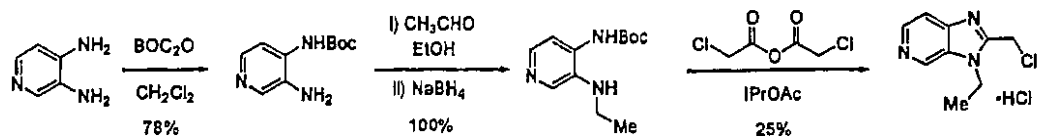
【化 1 2】



20

スキーム 2 a の保護基プロセスを用いて、同じ例は以下のように進むであろう：

【化 1 3】



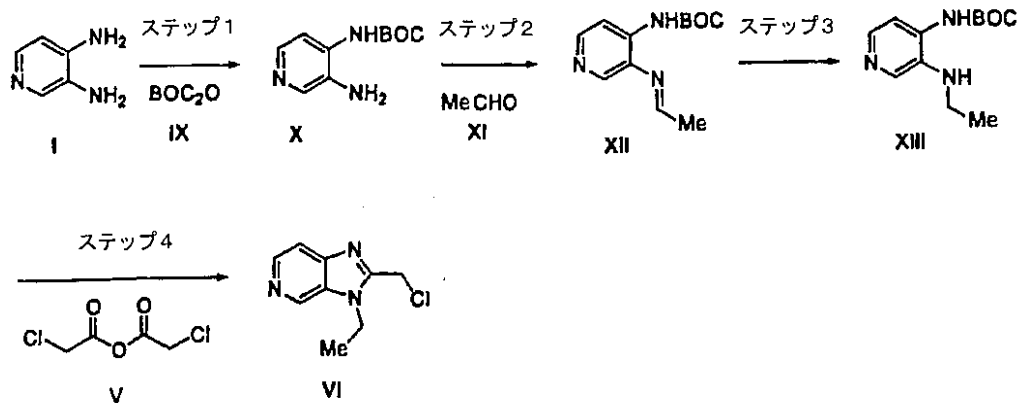
30

【 0 0 4 6】

R_5 がメチルである、スキーム 3 のプロセスを用いる同じ例において、以下のものが生ずる：

40

【化 1 4】



10

【0047】

以下のものは本発明のプロセスを用いるさらなる例示的な実施例であるが、本発明はその中の記述に限定されない。

【実施例】

【0048】

20

実施例

実施例 1

塩酸 N - (4 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセトアミド

ジメチルアセトアミド (100 ml) 中の 3 , 4 - ジアミノピリジン (10 . 53 g) の溶液に、温度を 22 未満に保ちながら、塩化アセチル (6 . 9 mL) をゆっくりと添加した。上記反応を室温で 16 時間攪拌し、その際クリーム固体が沈殿した。上記固体をろ過し、 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) で洗浄し、及び吸引下で乾燥させ、塩酸 N - (4 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセトアミド (13 . 803 g 、 76 %) を得た。M . p . = 232 ~ 234 decomp .

【化 1 5】

30

¹H

NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 13.56 (s, 1), 10.05 (s, 1), 8.52 (s, 1), 7.99 (d, 2, $J=6.6$ Hz), 6.9 (d, 1, $J=6.6$ Hz), 2.11 (s, 3). ¹³C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 24.01, 109.88, 120.83, 134.53, 137.09, 154.26. IR 3353, 3187, 2950, 2836, 1651, 1563, 1507, 1372, 1268, 1029, 817, 668, 577 cm^{-1} .

40

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ について計算された分析: C, 44.81; H, 5.37; N, 22.40. 発見: C, 44.80; H, 5.35; N, 22.18.

【0049】

実施例 2

N - 3 - エチル - ピリジン - 3 , 4 - ジアミン

N_2 下の THF (165 mL) 中の塩酸 N - (4 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - アセトアミド (16 . 27 g) のスラリーに、内部温度を 25 未満に維持しながら、THF (260 mL) 中のリチウムアルミニウム水素化物の 1 . 0 M 溶液を、添加漏斗を介して、ゆっくりと添加した。生ずる反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。生ずる反応混合物を 0 まで冷却し、及び固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (50 g) の添加により停止させ

50

た。生ずる混合物を室温まで温め、及び2.5時間攪拌した。上記反応混合物をCeliteをとおしてろ過し、及び酢酸エチル(2×50mL)で洗浄した。上記ろ過物を濃縮させ、及びトルエンから結晶化し、N-3-エチル-ピリジン-3,4-ジアミン(7.10g、60%)を得た。

【化16】

M.p. = 119-121°C. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ7.49 (d, 2, J = 5.0), 6.37 (d, 1, J = 5.0), 5.38 (s, 1), 4.34 (t, 1, J = 5.2), 3.34 (s, 1), 3.01 (qd, 2, J = 7.0 Hz, 5.4 Hz), 1.16 (t, 3, J = 7.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ15.16, 38.42, 108.41, 131.54, 135.96, 139.98, 142.28 cm⁻¹.

10

C₇H₁₁N₃について計算された分析: C, 61.29; H, 8.08; N, 30.63. 発見: C, 60.99; H, 8.05; N, 30.84.

【0050】

実施例3

塩酸2-クロロメチル-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

酢酸エチル(40mL)中のクロロ酢酸無水物(10.30g)の溶液に3,4-ジアミノピリジン(IV)(2.01g)を1度に添加した。約10分後、明るい黄色固体が沈殿した。上記スラリーをN₂下で室温で16時間攪拌した。上記反応スラリーを6N NaOH(mL)中に注いだ。上記層を分離し、及び上記有機層を1N NaOHで再び洗浄した。上記混合した水層を追加の酢酸エチル(20mL)で再び抽出した。上記混合した有機相をその後塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、及びろ過した。濃縮塩酸(2mL)を添加し、及び上記ろ過物をイソプロパノール(30mL)で希釈した。全ての溶媒を*in vacuo*で除去した。生ずる黄色の軟らかい固体をイソプロパノールから再結晶化し、2-クロロメチル-3-エチル3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(2.02g、59%)を得た。M.p. = 218~220 decomp.

20

【化17】

30

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ9.64 (s, 1), 8.59 (d, 1, J=6.6), 8.21 (d, 1, J=6.6), 5.24 (s, 1), 4.56 (q, 2, J=7.2), 1.41 (t, 3, J=7.2). ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ15.84, 36.34, 41.01, 117.36, 129.58, 133.20, 133.89, 151.66, 160.25. IR 3046, 2966, 2511, 1640, 1461, 1318, 848 cm⁻¹.

C₉H₁₁Cl₂N₃について計算された分析: C, 46.57; H, 4.77; N, 18.10. 発見: C, 46.79; H, 4.71; N, 17.93.

40

【0051】

実施例4

(3-アミノ-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸第三-ブチルエステル

ジクロロメタン(75mL)中の3,4-ジアミノピリジン(8.35g、75mmol)の懸濁物にジクロロメタン中のジ-第三-ブチルジカーボネート(X)(16.73g、mmol)を一滴ずつ添加した。上記反応を室温で一晩攪拌させた。1N塩酸(86.2mL)を一滴ずつ添加し、及び上記有機層を分離した。上記水層をジクロロメタン(75mL)で抽出し、及び上記有機抽出物を捨てた。上記水層にジクロロメタン(75mL)を添加した。上記混合物を攪拌し、及び炭酸カリウム(8.25g)を添加した。結果としての上記水層のpHは8~9であった。上記層を分離し、及び上記水層をジクロロ

50

メタン (2 × 75 mL) で抽出した。上記有機抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、及び濃縮させた。上記生成物を 0 でメチル第三 - ブチルエーテル及びヘキサンから結晶化し、(3 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - カルバミン酸第三 - ブチルエステルを薄黄色固体 (12.24 g、78%) として得た。

【化 18】

Mp=124-

126°C. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ1.46 (s, 9), 5.08 (bs, 2), 7.50 (d, 1, *J*=5.2), 7.68 (d, 1, *J*=5.4) 7.91 (s, 1), 8.61 (s, 1). ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ28.70, 80.47, 115.21, 131.28, 135.27, 138.41, 138.88, 153.37. IR 2978, 1716, 1588, 1515, 1249, 1154 cm⁻¹.

10

C₁₀H₁₅N₃O₂ について計算された分析: C, 57.40; H, 7.23; N, 20.08. 発見: C, 57.50; H, 7.29; N, 20.06.

【0052】

実施例 5

(3 - エチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - カルバミン酸第三 - ブチルエステル

0 のエタノール (119 mL) 中の (3 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - カルバミン酸第三 - ブチルエステル (5 g、23.89 mmol) の溶液にアセトアルデヒド (3.35 mL、58.72 mmol) を一滴ずつ添加した。上記混合物を室温で温め、及び一晩攪拌した。上記混合物を 0 まで冷却し、及びナトリウムボロ水素化物 (2.26 g、59.74 mmol) を、温度を 5 未満に保ちながら、3 つに分けて添加した。上記反応を室温まで温め、及び 10 時間攪拌した。上記混合物を 0 まで冷却し、及び水 (約 140 mL) を、温度を 5 未満に保ちながら、一滴ずつ添加した。ジクロロメタン (100 mL) を上記混合物に添加し、続いて 10% 水性クエン酸を、pH が中性になるまで一滴ずつ添加した。上記混合物をさらなる 30 分間攪拌し、及びジクロロメタン (100 mL) を添加した。上記層を分離し、及び上記水層をジクロロメタンで抽出した。上記混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、及び濃縮させ、(3 - エチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - カルバミン酸第三 - ブチルエステル (5.94 g の粗い物質、89% 純度、94% 収率) を得た。上記物質の少量を特徴づけの目的のためにシリカゲルクロマトグラフィー (25% MeOH / MTBE) により精製した。

20

30

【化 19】

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ1.20 (t, 3, *J*=7.1), 1.46 (s, 9), 3.04-3.11 (m, 2), 5.15 (t, 1, *J*=4.5), 7.54 (d, 1, *J*=5.2), 7.76 (d, 1, *J*=5.2), 7.83 (s, 1), 8.67 (s, 1). ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 14.89, 28.69, 38.30, 80.55, 115.05, 131.71, 133.53, 135.27, 138.84, 153.42. IR 2976, 1734, 1591, 1512, 1242, 1156 cm⁻¹.

40

C₁₂H₁₉N₃O₂ について計算された分析: C, 60.74; H, 8.07; N, 17.71. 発見: C, 60.85; H, 7.95; N, 17.61.

【0053】

実施例 6

塩酸 2 - クロロメチル - 3 - エチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン

ジクロロメタン (44 mL) 中のクロロ酢酸無水物 (9.80 g、57.3 mmol)

50

の溶液に(3-エチルアミノ-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸第三-ブチルエステルを前のステップからの粗い固体(3.39 g、14.3 mmol)として添加した。上記透明な明るい黄色溶液にトリフルオロ酢酸(0.21 mL、2.7 mmol)を添加した。上記反応を30℃で3日間攪拌し、分離用の漏斗に注ぎ、及び5N NaOH(32.5 mL)で洗浄した。上記層を分離し、及び上記有機抽出物を1N NaOH(22.5 mL)及び塩水(22.5 mL)で洗浄した。上記有機抽出物をイソプロパノール(22 mL)及び酢酸イソプロピル(74 mL)で希釈し、及び濃縮塩酸(2.2 mL)を添加した。上記混合物を減圧下で橙色固体になるまで濃縮させ、及び上記生成物をイソプロピルアルコールから結晶化し、塩酸2-クロロメチル-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(1.78 g、53%)を得た。この生成物は実施例3からの生成物と¹H NMRにより同一であった。

10

【0054】

本発明の好ましい態様が示され、及び記述されたが、さまざまな変更又は修正が本発明の範囲を変更することなしになされうることが当業者により理解されるであろう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/IB 03/04100		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/415 A61P25/00				
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) IPC 7 C07D A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 02 50062 A (MAYNARD GEORGE D;SINGH VINOD ; GUSTAVSON LINDA M (US); LEE KYUNGAE) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application Scheme I, page 52; Scheme III, page 54; Scheme IV, page 55; Scheme VI, page 57; Scheme IX, page 59;	1-15		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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 </td> <td style="vertical-align: top;"> *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 </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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		Date of mailing of the international search report		
12 January 2004		20/01/2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wolf, C		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/04100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250062	A	AU 3276802 A	01-07-2002
		CA 2431592 A1	27-06-2002
		EE 200300304 A	15-12-2003
		EP 1368342 A2	10-12-2003
		NO 20032834 A	08-08-2003
		WO 0250062 A2	27-06-2002
		US 2003069257 A1	10-04-2003

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 キャロン,ステファン

アメリカ合衆国,コネチカット 06340,グロトン,イースタン ポイント ロード,ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 ドウ,ンガ マイ

アメリカ合衆国,コネチカット 06340,グロトン,イースタン ポイント ロード,ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 マクダーモット,ルース エルスブリー

アメリカ合衆国,コネチカット 06340,グロトン,イースタン ポイント ロード,ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 シンガー,ロバート アラン

アメリカ合衆国,コネチカット 06340,グロトン,イースタン ポイント ロード,ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK09 PP01 QQ02