

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3959178号

(P3959178)

(45) 発行日 平成19年8月15日(2007.8.15)

(24) 登録日 平成19年5月18日(2007.5.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/53 (2006.01)

C O 7 D 213/53

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

C O 7 D 213/42 (2006.01)

C O 7 D 213/42

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-224790
 (22) 出願日 平成10年8月7日(1998.8.7)
 (65) 公開番号 特開2000-53645(P2000-53645A)
 (43) 公開日 平成12年2月22日(2000.2.22)
 審査請求日 平成15年10月1日(2003.10.1)

(73) 特許権者 000002093
 住友化学株式会社
 東京都中央区新川二丁目27番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 松井 浩三
 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住
 化ファインケム株式会社 総合研究所内
 (72) 発明者 杉 潔
 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住
 化ファインケム株式会社 総合研究所内
 (72) 発明者 梅本 欣秀
 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住
 化ファインケム株式会社 総合研究所内

最終頁に続く

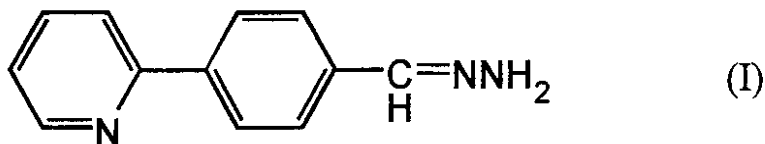
(54) 【発明の名称】 ヒドラジン誘導体の製造方法、その中間体および中間体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

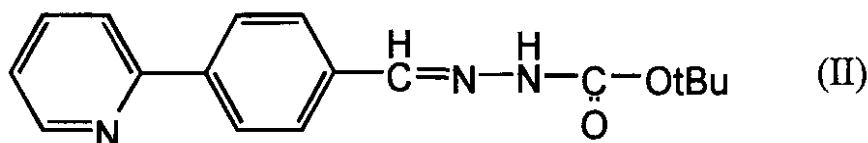
式(I)

【化1】



で表される4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾンと式[〔t-BuOC(=O)〕₂O]で表されるジ-tert-ブチルジカーボネートとを反応させることを特徴とする、式(II)

【化2】

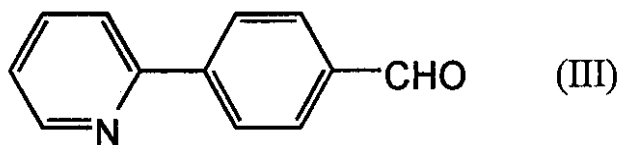


で表されるN-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンの製造方法。

【請求項2】

4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾンが、式(III)

【化3】



10

で表される4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドとヒドラジンとを反応させて得られたものである請求項1記載のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンの製造方法。

【請求項3】

4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾン。

【請求項4】

4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドとヒドラジンとを反応させることを特徴とする4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗HIV薬である後述の化合物(A)の中間体として有用な、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンの製造方法、該化合物を製造するための新規な合成中間体、および該中間体の製造方法に関する。

【0002】

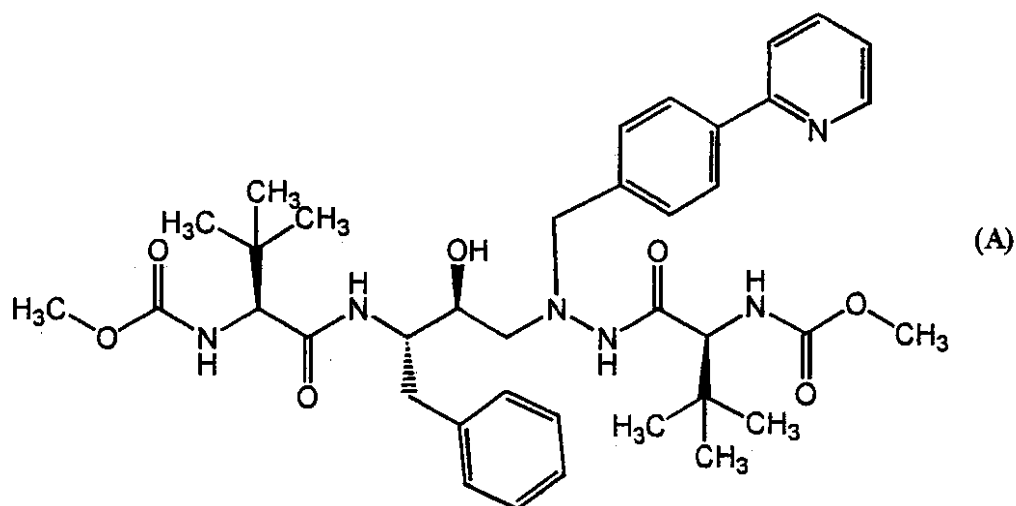
【従来の技術】

本発明の目的物であるN-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジン(以下、単に化合物(II)ともいう)は、抗HIV薬である下式

30

【0003】

【化4】



40

【0004】

で表される化合物(A)の合成中間体として有用であり、例えば化合物(II)はWO97/40029号に記載の方法により医薬化合物(A)へと導くことができる。

50

【0005】

WO97/40029号には化合物(II)の製造方法として、4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(以下、単に化合物(III)ともいう)とtert-ブチルカルバゼート[$t\text{BuO}-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$]とを反応させることによる製造方法が記載されている。

しかしながら、前記製造方法においては、試薬として用いられているtert-ブチルカルバゼートが高価であることから、工業的に安価に本発明の目的化合物(II)を製造する方法の開発が望まれていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、より安価に、且つ容易に目的化合物(II)を製造する方法を提供することである。また、本発明の他の目的は化合物(II)を製造するために有用な中間体であり、且つ新規な化合物である4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾン(以下、単に化合物(I)ともいう)、および該中間体化合物(I)の製造方法を提供することである。

【0007】

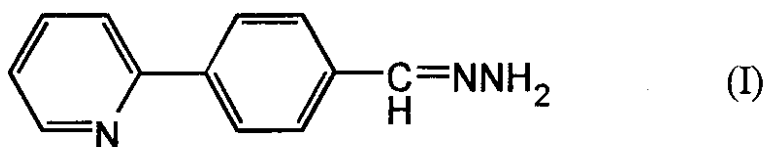
【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、

(1) 式(I)

【0008】

【化5】

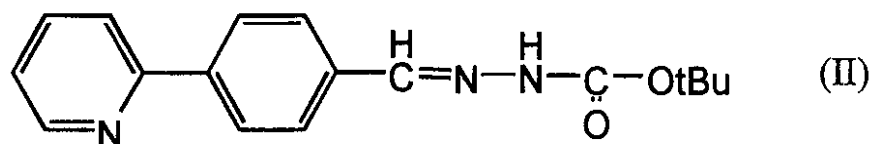


【0009】

で表される4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾンと式[$t\text{-BuO}-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$]で表されるtert-ブチルジカルボネートとを反応させることを特徴とする、式(II)

【0010】

【化6】



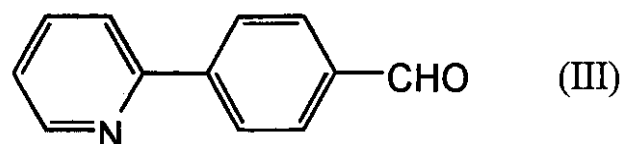
【0011】

で表されるN-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンの製造方法、

(2) 4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾンが、式(III)

【0012】

【化7】



10

20

30

40

50

【0013】

で表される4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドとヒドラジンとを反応させて得られたものである上記(1)のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンの製造方法、

(3) 4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾン、および

(4) 4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドとヒドラジンとを反応させることを特徴とする4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾンの製造方法に関する。

【0014】

【発明の実施の形態】

10

化合物(I I)の製造方法

本発明の目的化合物(I I)は、4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾン(I)とジ-tert-ブチルジカーボネート[$[(t-BuOC(=O))]_2O$]とを反応させることによって製造することができる。

【0015】

化合物(I I)の製造は、下記溶媒中、必要に応じて有機塩基または無機塩基の存在下で、化合物(I)をジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させることにより行うことができる。有機塩基または無機塩基を反応系に添加することにより、反応速度を速めることができる。また、ジ-tert-ブチルジカーボネートは、下記溶媒の溶液として反応系に滴下するのが好ましい。

20

【0016】

この反応で用いられる溶媒として、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、水、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい。

【0017】

該溶媒の使用量は、反応系の攪拌を容易にする量であれば特に限定はなく、例えば化合物(I)に対して1~10倍重量が好ましい。

【0018】

ジ-tert-ブチルジカーボネートの使用量は、化合物(I)1モルに対して1~1.5倍モルが好ましい。

【0019】

30

この反応において用いる有機塩基または無機塩基は、触媒量から化合物(I)に対して3倍モルの量で用いることができる。該有機塩基としては、例えばトリエチルアミン等の第3級アミンが、該無機塩基としては、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、および炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、並びに炭酸水素ナトリウム、および炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムが挙げられる。

【0020】

反応温度は、常温から溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは常温から60℃である。

【0021】

反応時間は、30分間から12時間であり、好ましくは1~2時間である。

40

【0022】

得られたN-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジン(I I)は、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの公知の方法により単離、精製することができる。例えば反応液を濃縮後、洗浄することにより精製することができ、また洗浄後、適当な有機溶媒(例えば、トルエンなど)を用いて再結晶をすることにより、さらに精製することができる。

【0023】

化合物(I)の製造

化合物(I I)の製造における原料化合物(I)は、新規化合物であり、例えば4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(I I I)とヒドラジンとを反応させて製造するこ

50

とができる。

【0024】

化合物（I）の製造は、例えば、ヒドラジンを低級アルコールと混合し、これに化合物（III）の低級アルコール溶液を攪拌下に滴下して反応することにより行うことができる。この反応は、均一系で、ヒドラジンを化合物（III）に対して過剰に用いて行うのが好ましい。

【0025】

ヒドラジンは、化合物（III）1モルに対して1～5倍モル、好ましくは1～3倍モル用いる。また、本発明においてヒドラジンはヒドラジンヒドラートを用いるのが、経済性および安全性の点から好ましい。

10

【0026】

この反応で用いる低級アルコールとして、炭素数1～3のアルコールが挙げられ、具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられる。該低級アルコールの使用量は特に限定はなく、反応後の液が均一系、または均一に近い系になる量であればよい。例えば、80%ヒドラジンヒドラートに対して、メタノールを1～10倍重量用いるとよい。

【0027】

反応温度は、常温から用いる溶媒の沸点の温度範囲であり、好ましくは常温から50℃である。

【0028】

反応は、化合物（III）の滴下終了と同時に、または滴下後3時間程度保温をすることにより完結する。反応の終了後、得られた化合物（I）は、例えばそのまま減圧下に濃縮することにより、または必要により低級アルコールを留去後抽出することにより取り出すことができる。抽出に用いる溶媒として、例えばエーテル系の溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）が挙げられる。抽出の際、化合物（I）の安定剤として少量のアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムなど）を加えてもよい。

20

【0029】

原料である化合物（III）は公知化合物であり、例えば特開平3-95157号公報およびWO97/40029号に記載の方法により得られる。即ち、4-ブロモベンズアルデヒドジメチルアセタールから調製されたグリニャール試薬と2-ブロモピリジンとをビス（1,3-ジフェニルホスフィノプロパン）ニッケル（II）クロライドの存在下、反応させて得られた4-（ピリジン-2-イル）ベンズアルデヒドジメチルアセタールを加水分解することにより得ることができる。

30

【0030】

本発明の方法により得られた化合物（I）は、前述の抗HIV薬である化合物（A）の合成中間体として有用であり、例えばWO97/40029号記載の方法により抗HIV薬（A）に誘導することができる。

【0031】

【実施例】

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はかかる実施例にのみ限定されるものではない。

40

実施例1

80%ヒドラジンヒドラート1.64g（26.2mmol）、メタノール5.0mlの混合液に、4-（ピリジン-2-イル）ベンズアルデヒド1.5g（8.2mmol）のメタノール（5.0ml）溶液を25℃で10分間かけて滴下した。滴下後30分間攪拌し、減圧下にメタノールおよび過剰のヒドラジンヒドラートを留去した。残渣は結晶化し、粗結晶として4-（ピリジン-2-イル）ベンズアルデヒドヒドラゾンが収量1.6g（収率：100%）で得られた。粗結晶中に含まれる4-（ピリジン-2-イル）ベンズアルデヒドヒドラゾンは、液体クロマトグラフィーの面積百分率で94.3%であった。粗結晶融点：65.7～67.8℃

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3700~3000, 1636, 1590, 1468, 1432, 1394, 1150, 1114, 924, 840, 778, 742, 726.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.60 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.69 (d, 1H)

【0032】

実施例 2

実施例 1 によって得られた 4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾン 1.6 g (8.1 mmol) をテトラヒドロフラン 5 g に溶解したのち、40%水酸化ナトリウム水溶液 0.1 g を添加した。これにジ-tert-ブチルジカーボネート 1.77 g (8.1 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を室温で、10 分間かけて滴下し、その後 55~60℃で 1 時間攪拌した。反応後の液体クロマトグラフィーの面積百分率において、目的物は 93.7% であった。濃縮後の結晶残留物を少量のメタノールによって洗浄精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジン 2.1 g (収率: 87%) を得た。得られた結晶を分析用として、さらにトルエンで再結晶により精製した。この時に含まれる N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンは、液体クロマトグラフィーの面積百分率で 99.3% であった。以下に、再結晶後の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジンの各種スペクトルデータを示す。

融点: 169.2~171.5℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1712, 1612, 1586, 1528, 1510, 1468, 1434, 1394, 1360, 1310, 1246, 1158, 780.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 9H), 7.24 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (m, 1H)

【0033】

【発明の効果】

本発明により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[4-(ピリジン-2-イル)フェニルメチリデン]ヒドラジン (II) を工業的に安価に製造することができる。さらに、化合物 (II) の合成中間体であり、且つ新規な化合物である 4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒドヒドラゾン (I) を、4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (III) とヒドラジンとを反応させることにより製造することができる。本発明により、得られた化合物 (II) は、例えば WO 97/40029 号記載の方法により、前記化合物 (A) に誘導でき、結果として安価に、且つ容易に抗 HIV 薬を提供することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 新宅 哲也

大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内

(72)発明者 板谷 信重

大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内

審査官 新留 素子

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/53

A61K 31/4418

A61P 31/18

C07D 213/42

CAplus(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)