

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4805809号
(P4805809)

(45) 発行日 平成23年11月2日(2011.11.2)

(24) 登録日 平成23年8月19日(2011.8.19)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 239/26 (2006.01) C O 7 D 239/26 C S P
C O 7 D 213/55 (2006.01) C O 7 D 213/55

請求項の数 9 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2006-504814 (P2006-504814)	(73) 特許権者	399050909
(86) (22) 出願日	平成16年3月5日(2004.3.5)		サノフィーアベンティス
(65) 公表番号	特表2006-519815 (P2006-519815A)		フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ ・フランス 174番
(43) 公表日	平成18年8月31日(2006.8.31)	(74) 代理人	100065248
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/003052		弁理士 野河 信太郎
(87) 国際公開番号	W02004/078725	(72) 発明者	フロスト, ジョナサン
(87) 国際公開日	平成16年9月16日(2004.9.16)		フランス、エフ-91320 ウィツウ スリュドゥ パルク、12
審査請求日	平成19年2月1日(2007.2.1)		
(31) 優先権主張番号	03290568.9	審査官	安居 拓哉
(32) 優先日	平成15年3月7日(2003.3.7)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

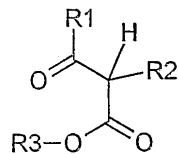
(54) 【発明の名称】 ピリジニル及びピリミジニルモノフッ素化βケトエステルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)

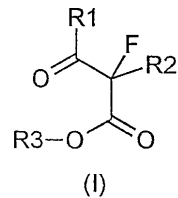
【化1】



(II)

(式中、R1は、環が任意にC₁~₂アルキル基により置換されていてもよい、3若しくは4 - ピリジニル又は4 - 若しくは5 - ピリミジニルを表し；R2は水素原子又はC₁~₃アルキル基を表し；R3はC₁~₃アルキル基を表す)の化合物をフッ素ガスと反応させることによる、式(I)：

【化 2】



(式中、R1、R2及びR3は上記定義と同じ意味を有する)のピリジニル及びピリミジニルモノフッ素化ケトエステルの製造方法。

【請求項 2】

反応が、ギ酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸及びフッ化水素酸から選択される1又はそれ以上の酸の存在下で実施される請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

反応が溶媒の不在下で実施される請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

反応が不活性溶媒たるアセトニトリル又はクロロホルムの存在下で実施される請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 5】

反応が、溶媒の不在下にてフッ化水素酸の存在下で実施される請求項2又は3に記載の方法。

【請求項 6】

反応が化合物(I)：エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエート又はエチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリミジン-4-イルプロパノエートのために実施される請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7】

請求項1に規定の式(I)の化合物(ただし、化合物(I)はエチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエートではない)。

【請求項 8】

エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリミジン-4-イルプロパノエートからなる請求項1に規定の式(I)の化合物。

【請求項 9】

R1が、環が任意にC₁～₂アルキル基により置換されていてもよい4-若しくは5-ピリミジニルを表す請求項1に規定の式(I)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬化合物の中間体として有用であるピリジニルモノフッ素化ケトエステル及びピリミジニルモノフッ素化ケトエステルの製造方法に関する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0002】

したがって、本発明の目的は、式(I)：

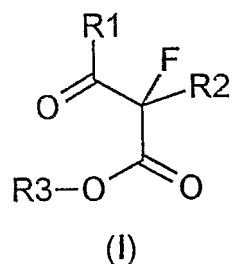
10

20

30

40

【化1】

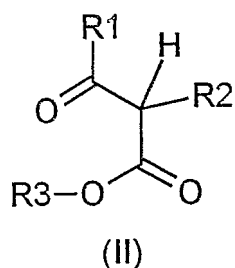


(式中、R1は、環が任意にC₃~₆シクロアルキル基、C₁~₄アルキル基、C₁~₄アルコキシ基、ベンジル基又はハロゲン原子により置換されていてもよい、ピリジン環又はピリミジン環を表し；R2は水素原子、C₁~₆アルキル基又はハロゲン原子を表し；R3はC₁~₆アルキル基を表す)のピリジニル及びピリミジニルモノフッ素化ケトエステルを、

10

フッ素ガスと、式(II)の化合物

【化2】



20

(式中、R1、R2及びR3は上記定義と同じ意味を有する)とを反応させることによって、製造する方法を提供することである。

【0003】

本発明の更なる目的として、式(I)の化合物(式中、R1、R2及びR3は上記定義と同じ意味を有するが、ただし、式(I)の化合物は、エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエートではない)が提供される。

【0004】

30

式(I)の化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素原子を有することができる。したがって、これらは、エナンチオマー又はジアステレオ異性体の形態で存在することができる。これらのエナンチオマー及びジアステレオ異性体並びにこれらの混合物(ラセミ混合物を包含する)は、本発明の部分を構成する。

【0005】

式(I)の化合物は、遊離塩基の形態又は酸との付加塩の形態で提供することができ、これらもまた、本発明の部分を構成する。これらの塩は、当該分野における周知方法に従って製造され得る。

【0006】

式(I)の化合物は、例えばPCT/EP02/11127及びPCT/EP02/11128に記載のような医薬化合物の中間体として有用であり得る。

40

【0007】

本発明によれば、下記の用語は以下の意味を有する：

- ピリジン環は、2、3又は4-ピリジニル基を表し；
- ピリミジン環は、2、4又は5-ピリミジニル基を表し；
- ハロゲン原子は、塩素、臭素又はヨウ素原子に対応し；
- C₁~₆アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基など)を表し；

50

- C₃~₆シクロアルキル基は、3~6個の炭素原子を有する環式アルキルに対応し、以下の例：シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチルが挙げられ、そして

- アルコキシ基は、-O-アルキル基(アルキル基は上記のとおりである)に対応する。
【0008】

本発明の別の目的によれば、本発明の方法は、
式中、

R1は、環が任意にC₁~₂アルキル基で置換されていてもよい、3若しくは4-ピリジニル基(より好ましくは4-ピリジニル基)又は4-又は5-ピリミジニル基(より好ましくは4-ピリミジニル基)を表し、及び/又は

R2は水素原子又はC₁~₃アルキル基を表し、及び/又は

R3はC1~3アルキル基を表す式(I)の化合物のため、より好ましくは、
式中、

R1は未置換の4-ピリジニル基又は4-ピリミジニル基を表し、及び/又は

R2は水素原子を表し、及び/又は

R3はメチル基を表す式(I)の化合物のために実施される。

【0009】

更なる目的によれば、本発明の方法は、式(I)の化合物：

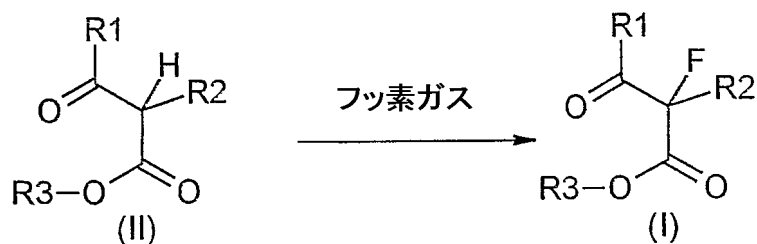
- エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエート及び
- エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリミジン-4-イルプロパノエート
のために実施される。

【0010】

本発明に従えば、フッ素化の方法は、以下のスキーム1に従って実施できる。

スキーム1：

【化3】



【0011】

スキーム1において、出発化合物(II)及び反応物質は、特に示されない限り、市販されているか若しくは文献に記載され、又は、文献に記載の方法若しくは当業者に公知の方法に従って製造することができる。

【0012】

例えば、式(II)の化合物は、PCT/EP02/11127及びPCT/EP02/11128に記載された方法に従って製造できる。

【0013】

スキーム1によれば、式(II)の化合物(式中、R1、R2及びR3は式(I)の化合物について定義したとおりである)は、1又はそれ以上の酸の存在下でフッ素ガスを使用してフッ素化し得る。酸は、ギ酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸及びフッ化水素酸から最適に選択される。反応は、不活性溶媒(例えばアセトニトリル又はクロロホルム)の不在下又は存在下で実施できる。好ましくは、反応は、溶媒の不在下にてフッ化水素酸の存在下で実施される。

【0014】

本発明において使用されるフッ素ガスは、好ましくは、不活性ガス(例えば窒素又はヘリウム)で希釈される。不活性ガス中のフッ素濃度は、1~50容量%、好ましくは2~25容量%、より好ましくは5~15容量%の範囲である。化合物(II)に対するフッ素の比は、

10

20

30

40

50

実験条件に依存する。モル比は、例えば、0.5～2、より好ましくは0.7～1.5の範囲であり得る(フッ素：化合物(II))。

【0015】

反応は、-78～50、好ましくは-50～0、より好ましくは-25～-7の範囲の温度にて実施できる。

【0016】

式(I)の化合物は、当該分野における周知方法に従って単離及び精製し得る。例えばフッ化水素酸を使用する場合、過剰の酸は蒸発によって除去され得る。過剰の酸を中和し、続いて抽出及び蒸留してもよい。

【0017】

本発明の更なる目的として、式(I)の化合物(式中、R1、R2及びR3は上記の定義と同じ意味を有するが、ただし、式(I)の化合物は、エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエートではない)が提供される。より詳細には、式(I)の化合物は、エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリミジン-4-イルプロパノエートである。これら化合物は、医薬化合物(例えば、PCT/EP02/11127及びPCT/EP02/11128に記載のGSK3阻害剤)を製造するための中間体として有用である。

【実施例】

【0018】

以下の実施例は本発明に従う方法を記載する。これら実施例は、本発明を制限することを意図するものではなく、単なる本発明の例示である。

【0019】

実施例1：エチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエート

1.1. 手順A

エチル3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエート(49.13g、0.25モル)を、冷却しながら無水フッ化水素(AHF)(440g)に供給(charge)した。窒素中のフッ素(10%)(67リットル、0.28モル、1.12当量)を、-20の氷浴中の上記混合物に325分間にわたって通した。AHFを、蒸発に続く吸引によりほとんど除去した。この結果、褐色の半固体が生じた。この粗製混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液(800ml)に加え、必要に応じて更に固体の炭酸塩を加えた。この溶液を塩化メチレン(4×500ml)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させた(MgSO₄)。減圧下での溶媒の除去により、褐色の油(45g)が得られた。

ガスクロマトグラフィーは、90%のエチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエートを示す。

【0020】

1.2. 手順B

エチル3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエート(340.1g、1.76モル)を、冷却及び撹拌をしながら無水フッ化水素(AHF)(7.0kg)に供給した。窒素中のフッ素(10%)(420リットル、1.75モル、1.0当量)を、-9に冷却した撹拌された混合物に130分間にわたって通した。サンプルを反応器から採取し、仕上し(work up)、分析した。これにより、出発材料の完全な変換が示された。

【0021】

AHFを蒸発により除去した。得られる液体(613g)を容器中に取り出した。溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。残存生成物の中和にこれら洗浄液を用いた。粗製生成物を窒素中に更に一晩蒸発させることにより、60gのHFを蒸発させた。生成物の混合物を、炭酸ナトリウム及び水で中和した。更に水を加えて、容量を9リットルにした。この混合物を塩化メチレン(効果的には5×2リットル)で複数部分(in portions)に抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を除去して、褐色の液体(218.5g)が得られた。

ガスクロマトグラフィー分析は、88%のエチル2-フルオロ-3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロパノエートを示す。

【0022】

1.3. 粗製生成物の蒸留

エチル 2 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 - ピリジン - 4 - イルプロパノエート (397.6g、
いくらかの溶媒を含有する)を合わせ、真空下で蒸留した(125 ℃ヘッド温度、0.12ミリバ
ール~0.4ミリバール)。回収した生成物の重量は258.4 gである。

ガスクロマトグラフィー分析は、83%のエチル 2 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 - ピリジ
ン - 4 - イルプロパノエートを示す。静置すると、混合物は結晶化し始める。

【 0 0 2 3 】

実施例 2 : エチル 2 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 - ピリミジン - 4 - イルプロパノエート
エチル 3 - オキソ - 3 - ピリミジン - 4 - イルプロパノエート (9.98g、0.051モル)を、
冷却しながら無水フッ化水素(AHF) (130g)に供給した。窒素中のフッ素(10%) (19リットル
、0.079モル、1.54当量)を、-20 ℃の氷浴中の上記混合物に1.5時間にわたって通した。
フッ素化をこの時間で停止した。なぜならば、サンプル分析により反応が完全であること
が示されたからである(仕上げたサンプルのガスクロマトグラフィー分析は、72%のエチ
ル 2 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 - ピリミジン - 4 - イルプロパノエートを示す)。蒸発
に続く吸引によりAHFをほとんど除去した。この結果、褐色の固体が生じた(13.9g)。水を
加え、続いて炭酸ナトリウムを加えて、冷却しながら中和した。この溶液を塩化メチレン
(3 × 250ml)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させた(MgSO₄)。減圧下での溶媒の除去に
より、褐色の油(3.35g)が得られた。

最終生成物を、実施例1.3に記載の方法に従って回収した。

フロントページの続き

(56)参考文献 特表2001-131110(JP,A)

特表2001-510173(JP,A)

LINDERMAN,R.J. et al ,Oxidation of fluoroalkyl-substituted carbinols by the Dess-Martin reagent , Journal of Organic Chemistry , 1989年 , Vol.54, No.3 , p.661-8

KOSARY,J. et al , Synthesis of thiazole derivatives with positive inotropic effect , Pharmazie , 1987年 , Vol.42, No.6 , p.373-5

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 213/00-213/90

C07D 239/00-239/96