

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4061018号
(P4061018)

(45) 発行日 平成20年3月12日 (2008. 3. 12)

(24) 登録日 平成19年12月28日 (2007. 12. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 231/08 (2006. 01)

C O 7 C 231/08

A 6 1 K 31/515 (2006. 01)

A 6 1 K 31/515

A 6 1 P 25/08 (2006. 01)

A 6 1 P 25/08

C O 7 C 233/90 (2006. 01)

C O 7 C 233/90

C O 7 C 273/18 (2006. 01)

C O 7 C 273/18

請求項の数 33 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-514895 (P2000-514895)
 (86) (22) 出願日 平成10年10月2日 (1998. 10. 2)
 (65) 公表番号 特表2001-519334 (P2001-519334A)
 (43) 公表日 平成13年10月23日 (2001. 10. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/020665
 (87) 国際公開番号 W01999/018084
 (87) 国際公開日 平成11年4月15日 (1999. 4. 15)
 審査請求日 平成16年4月9日 (2004. 4. 9)
 (31) 優先権主張番号 08/942, 636
 (32) 優先日 平成9年10月2日 (1997. 10. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500143184
 タロ ファーマシューティカル インダス
 トリーズ リミテッド
 イスラエル 4 6 1 2 0 ヘルズリア ピ
 テュアッチ ビーオーボックス 2 0 4 3
 (74) 代理人 100059959
 弁理士 中村 稔
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 宍戸 嘉一
 (74) 代理人 100096194
 弁理士 竹内 英人

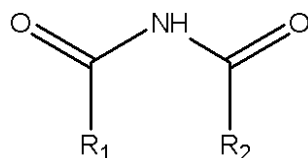
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウレイドのN-アルキル化のための方法及び試薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記に示す式 I、



I

(式中、 R_1 及び R_2 は、アルキル、アリール又はアリールアルキルであり、若しくは、 R_1 及び R_2 は、互いに結合して環を形成する)

で示されるウレイドと、メトキシメチルメタンスルホネート、エトキシメチルメタンスルホネート、ベンジルオキシメチルメタンスルホネート、メトキシメチルエタンスルホネート、メトキシメチルベンゼンスルホネート、メトキシメチルp-トルエンスルホネート、メトキシベンジリデンメタンスルホネート、及びメトキシエチリデンメタンスルホネートから選択されるアルキル化剤とを、非水性塩基触媒の存在下で、双極性非プロトン性反応媒体の溶液中で反応させ、対応するアルキル化ウレイドを得ることを特徴とする、ウレイドのN-アルコキシアリル化方法。

【請求項 2】

前記ウレイドが、5,5-ジフェニルバルビツール酸であり、スルホン酸エステルが、メト

10

20

キシメチルメタンスルホネート、メトキシメチルエタンスルホネート、メトキシメチルベンゼンスルホネート、及びメトキシメチルp-トルエンスルホネートであり、前記塩基が、ジイソプロピルエチルアミンであり、及び生成するウレイドが、N,N'-ビスメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記ウレイドが、5,5-ジフェニルバルビツール酸、フェニトイン、グルテチミド、エトスクシミド、5-フェニル-5-エチルバルビツール酸、及び5,5-ジエチルバルビツール酸からなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記ウレイドが、アセカルブロマル、アプロナリド、ブロムイソバルム、カプリド、カルブロマル、エクチルウレア、ヒダントイン、グルタルイミド、オキサゾリジンジオン、スクシンイミド、及びバルビツレートからなる群より選ばれる、請求項1に記載の方法。

10

【請求項5】

スルホン酸エステルが、メトキシメチルメタンスルホネートである、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記塩基が、第三アミンである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記塩基が、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、トリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、及びジイソプロピルエチルアミンからなる群より選ばれる、請求項1に記載の方法。

20

【請求項8】

スルホン酸エステルが、その場で生成され、及びスルホン酸エステルを単離せずに前記ウレイドと直接結合させる、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

酢酸とスルホン酸との無水物と、ジアルコキシメタンとを反応させて、スルホン酸エステルをその場で生産し、該スルホン酸エステルを単離せずに該ウレイドと結合させることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

30

前記ウレイドが、5,5-二置換バルビツール酸であり、該バルビツール酸を強塩基とのジアニオン塩に転換し、1当量のスルホン酸エステルを添加して、対応するモノアルキル化バルビツール酸を得る、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

双極性溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、スルホラン、及びN-メチルピロリドンからなる群より選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記ウレイドが、5,5-ジフェニルバルビツール酸であり、前記塩基が、水素化物又はアミンから選ばれる非水性塩基であり、及び生成するアルコキシアルキル化5,5-ジフェニルバルビツール酸を単離することを更に含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項13】

前記ウレイドを、N-モノ-アルコキシアルキル化5,5-ジフェニルバルビツール酸にアルコキシアルキル化する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記エステルが、メトキシメチルエステルであり、前記塩基が過剰に存在し、及び単離された化合物が、N-メトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

N-メトキシメチルエトスクシミド、N-メトキシメチルグルテチミド、及び医薬上効果的

50

なその塩からなる群より選択されることを特徴とする、アルコシアルキル化ウレイド化合物。

【請求項 1 6】

前記化合物が、N-メトキシメチルエトスクシミド又は医薬上効果的なその塩である、請求項 1 5 に記載の化合物。

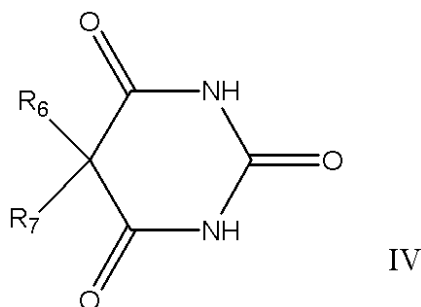
【請求項 1 7】

前記化合物が、N-メトキシメチルグルテチミド又は医薬上効果的なその塩である、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

前記式 I のウレイドが、下記式 I V の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

10



(式中、 R_6 及び R_7 は、同一又は異なる、アルキル、アリール又はフェニル基である。)

【請求項 1 9】

20

前記式 I のウレイドが、5,5-ジフェニルバルビツール酸であり、アルキル化剤が、メトキシメチルメタンスルホネート、メトキシメチルエタンスルホネート、メトキシメチルベンゼンスルホネート及びメトキシメチルp-トルエンスルホネートから選択され、非水性塩基触媒が、水素化物又はアミンから選ばれ、及び、N-メトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸を単離することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記非水性塩基触媒が、水素化ナトリウムである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記アルキル化剤が、メトキシメチルメタンスルホネートである、請求項 2 0 に記載の方法。

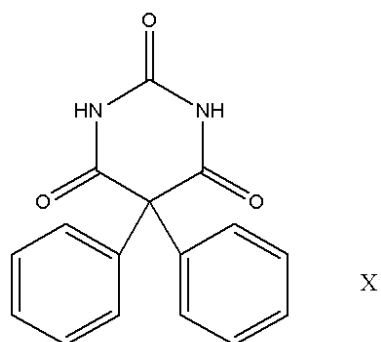
30

【請求項 2 2】

前記メトキシメチルメタンスルホネートがその場で生成され、及びメトキシメチルメタンスルホネートを単離せずに式 I のウレイドと直接結合させる、請求項 2 1 に記載の方法。

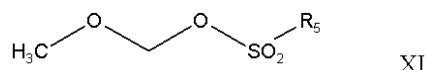
【請求項 2 3】

下記式 X のウレイドと、



40

下記式 X I のアルキル化剤とを、



(式中、 R_5 は、低級アルキル、フェニル、又はアルキル置換フェニルである。)

非水性塩基の存在下で反応させることを含む、N-メトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビ

50

ツール酸の製造方法。

【請求項 2 4】

前記塩基が過剰である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記塩基が NaH であり、ウレイドのモルに対して 2 モル当量より多い量で存在する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記塩基が、非水性で、水素化ナトリウムと第三アミンとの間の強さを有する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記塩基が、水素化カリウム及び水素化リチウムからなる群より選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記アルキル化剤が、その場で生成されたスルホン酸エステルであり、スルホン酸エステルを単離せずに前記ウレイドと直接結合させる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記アルキル化剤が、酢酸とスルホン酸との混合無水物と、ジアルコキシメタンとの反応によって生成される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記ウレイドが、5,5-二置換バルビツール酸であり、該バルビツール酸を強塩基とのジアニオン塩に転換し、1 当量のアルキル化剤を添加して、対応するモノアルキル化バルビツール酸を得る、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 1】

反応が、双極性溶媒中で行われる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記双極性溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、スルホラン、及び N-メチルピロリドンからなる群より選ばれる、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

N-メトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸を分離することを更に含む、請求項 2 3 に記載の方法。

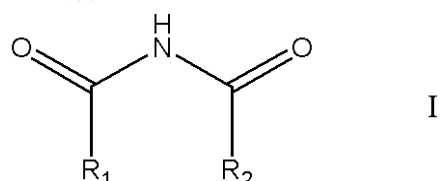
【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、ウレイドの N-アルキル化に対する新規方法であって、従来行われてきた技術よりも高収率で、より好都合で、かつ安全な方法に関する。このアプローチは、特に N-(アルコキシアルキレン)ウレイドの調製に好適であり、このウレイドは、N-置換バルビツール酸級の抗けいれん薬を含む。

ウレイドの語は、例えば、Foye, Principles of Medical Chemistry、第 3 版 (1990)、164、179 頁で使用されており、これはここで参考として取り入れる。ウレイドは、式 I のイミド類である：



【0002】

例示には、催眠薬、例えば、アセカルプロマル、アプロナリド(apronalide)、ブロマイソバルム、カプリド、カルプロマル、及びエクチルウレア；及び、抗けいれん薬、例えば、ヒダントイン、グルタルイミド、オキサゾリジンジオン、スクシンイミド、及びバル

10

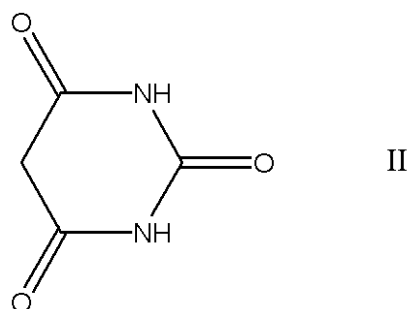
20

30

40

50

ビツレート、例えばバルビツール酸(構造II)が含まれる。



米国特許第4,628,056号明細書は、1,3ビス(メトキシメチル)-5,5-ジフェニルバルビツール酸(N,N'-ビス(メトキシメチル)-5,5-ジフェニルバルビツール酸とも称される)を、ジフェニルバルビツール酸を冷ジメチルホルムアミド中に溶解し、水素化ナトリウムを添加し、その後クロロメチルメチルエーテルを添加することによって製造する方法を教示する。クロロメチルメチルエーテルは、メトキシメチレン官能基でアルキル化するために広く使用されている。しかしながら、これは、毒性が高く、発癌物質として制限されている。これは、発熱反応条件下で極めて揮発性でかつ可燃性であり、これとは別にその使用は、強く望まれている。

【0003】

約30年前、メトキシメチルメタンスルホネートは、アルコール及びアミンを自己触媒反応でアルキル化するための薬剤として同定された(Kargerら、J.A.C.S.91:5663(1969年))。アミンでは、反応が複雑で、塩、二量体、及び他の副生物が形成された。この方法は、ウレイド、又はイミドのアルキル化には適用されなかった。これは、窒素原子における電子利用性(electron availability)が大きく異なるからである。

【0004】

(発明の概要)

本発明の方法は、揮発性で発癌性のクロロメチルメチルエーテルの使用を回避し、より反応性で、揮発性が少なく、従来と違ってその場で(オペレーターの危険性なく)産生されてもよい試薬に取って代わるものである。

本発明は、アルコール及びアミンに対するメトキシメタンスルホネートのアルキル化の適用性を制限するような、以前には認識されていない問題を解決する。ウレイドは、アミンよりさらに塩基性が低いので、オキシアルキル化のための異なる方法が要求される。本発明は、Kargerらのウレイド、非水性塩基触媒、及び非プロトン溶媒を使用する方法とは異なり、以前から知られ又は示唆されていない改良法である。本発明の方法は、数多くのスルホネートを使用して広く数多くのオキシアルキル化ウレイドを調製でき、これは以前には知られていない。本発明の単純さ及び好都合さは、以前には認められていない利点を提供する。

【0005】

本発明のウレイドのN-アルコキシアルキル化方法は、構造Iのウレイドと構造IIIのアルキル化剤とを、塩基触媒の存在下で非プロトン性反応媒体中で反応させることを含む。アルキル化剤IIIは、ウレイドと直接結合させるか、又は、本方法が、酢酸とスルホン酸との混合無水物と、ジアルコキシメタンとをその場で反応し、アルキル化剤IIIを生産することを含んでもよい。本方法は、好ましくは、得られたN-アルコキシアルキル化ウレイドを単離することを含む。

好ましくは、前記ウレイドは、5,5-二置換バルビツール酸、フェニトイン、グルテチミド又はエトスクシミドである。アルキル化剤は、メトキシメチルメタンスルホネート、メトキシメチルベンゼンスルホネート、又はメトキシメチル p-トルエンスルホネートであっても良い。前記塩基は、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、又はジイソプロピルエチルアミンから選択されても良い。

【0006】

該方法が、ジアルコキシメタンと混合酢酸スルホン酸無水物とを反応させて得られるスル

10

20

30

40

50

ホン酸のエステルを生産する工程を含んでもよい場合、該反応は、以下のウレイドとの反応(経時的に行われる)と同様の容器で行ってもよい。

好適な方法は、5,5-ジフェニル-バルビツール酸と、メトキシメチルメタンスルホネート、メトキシメチルベンゼンスルホネート、及びメトキシメチル p-トルエンスルホネートからなる群より選ばれた試薬とを、ジイソプロピルエチルアミンの存在下でN-アルキル化し、得られたN,N'-ビスメトキシメチル-5,5-ジフェニル-バルビツール酸を単離することを含む。

【0007】

本発明は、また、新規化合物 N-メトキシメチル-5,5-ジフェニル-バルビツール酸、N-メトキシメチルエトスクシミド及びN-メトキシメチルグルテチミドを考慮し、これらを製造する方法を考慮し、かつN-メトキシメチル-5,5-ジフェニル-バルビツール酸、N-メトキシメチルエトスクシミド及びN-メトキシメチルグルテチミドからなる群より選ばれる効果的な量の医薬を患者に投与することを含む方法を考慮する。

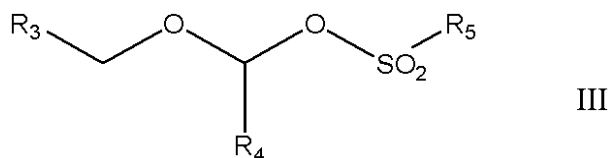
更なる目的及び利点は、説明及び実施例の考慮から明らかになるだろう。

【0008】

(好ましい態様の詳細な説明)

図示した本発明の好ましい態様の説明において、特定の技術を明瞭性のために使用した。しかしながら、本発明は、そのように選択された特定の技術に限定されることを意図するものではなく、各特定の要素は、同様の方法で操作して同様の目的を達成するような全ての技術的均等物を含むと理解される。

所望のN-アルキル化特性を有する試薬級は、構造IIIの化合物として特徴づけられる。



式中、R基は、好ましくは以下の通りである：

R₃ = H、低級アルキル、フェニル、又は置換フェニル

R₄ = H、低級アルキル、フェニル、又は置換フェニル

R₅ = 低級アルキル、フェニル、又は置換フェニル

この類に属する構造の特別な実施例を表1に示す。

【表1】

表1

10

20

30

	化合物 III	R ₃	R ₄	R ₅
1	メトキシメチルメタンスルホネート	H	H	CH ₃
2	エトキシメチルメタンスルホネート	CH ₃	H	CH ₃
3	ベンジルオキシメチルメタンスルホネート	フェニル	H	CH ₃
4	メトキシメチルエタンスルホネート	H	H	C ₂ H ₅
5	メトキシメチルベンゼンスルホネート	H	H	フェニル
6	メトキシメチル p-トルエンスルホネート	H	H	トリル
7	メトキシルベンジリデンメタンスルホネート	H	フェニル	CH ₃
8	メトキシエチリデンメタンスルホネート	H	CH ₃	CH ₃

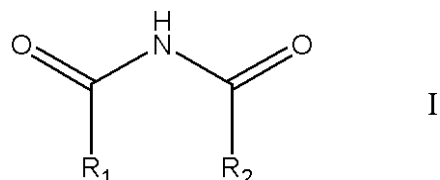
10

【0009】

20

特に好ましい試薬は、メトキシメチルメタンスルホネートである。

アルキル化されて示されている該ウレイドは、以下の構造 I を有する化合物の系統に属する：



これは、線状 (R₁ 及び R₂ がアルキル、アリール又はアリールアルキルである)、又は環状 (R₁ 及び R₂ が結合して環を形成する) であってもよい。これらウレイドの例は、上記に挙げたもの及び：

30

グルテチミド (3-エチル-3-フェニル-ピペリジン-2,6-ジオン)

フェニトイン (5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン)

エトスクシミド (3-エチル-3-メチル-2,5-ピロリジンジオン)

5,5-ジフェニルバルビツール酸

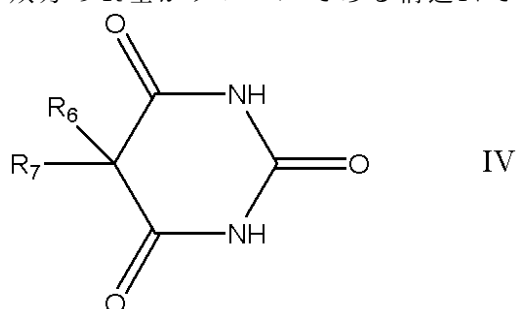
5-フェニル-5-エチルバルビツール酸

5,5-ジエチルバルビツール酸

【0010】

反応物 (reactant) ウレイドの好ましい系統は、5 位で二置換されたバルビツール酸、例えば、R 基が好ましくは同一又は異なるアルキル又はアリール基であり、最も好ましくは、双方の R 基がフェニルである構造 IV である。

40



【0011】

50

本発明の方法から得られる類似の生成物は、ここで5,5-ジフェニルバルビツール酸が基材となつて、以下を含む：

表1の試薬2を使用するN,N'-ビスエトキシメチル誘導体

表1の試薬7を使用するN,N'-ビスメトキシベンジリデン誘導体

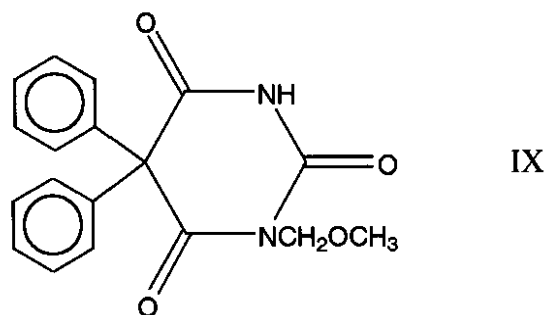
表1の試薬8を使用するN,N'-ビスメトキシエチリデン誘導体

表1の試薬3を使用するN,N'-ビスベンジルオキシメチル誘導体

【0012】

5,5-ジフェニルバルビツール酸のN-メトキシメチル誘導体(式IX)は、本発明の方法によって調製されてもよい。

【化1】



基材5,5-ジフェニルバルビツール酸は、非常に強い塩基（水素化物、例えばNaHと同程度の強さ）とのジアニオン塩に転換され、その後、1当量のアルコキシアルキル化剤、つまり表1の試薬1を添加した。N-メトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸は、一置換を助けるための反応を最適化することによって得られる。例えば、非常に強い塩基NaHの過剰量は、ウレイドのモルに対して2モル当量より多く使用される。一置換生産物は、クロマトグラフィ又は他の従来方法によって分離され、融点及び核磁気共鳴によって特徴づけられてもよい。

アルキル化ウレイドの医薬上効果的な塩は、本発明の範囲内で考慮し得る。

【0013】

一般的に、化学量論的な量の成分が使用される。即ち、モノアルキル化に対し、ウレイド：アルキル化剤：塩基の比は、約1：1：2であり；二置換に対し、該比は、1：2：2等々である。異なる比は、好適に反応条件に依存してもよい。通常の技術を有する者であれば、これらの比を変化することによって、反応が早く進行したり遅く進行したり、及び最終生成物が高収率になったり低収率になったりすることを認めるだろう。例えば、上述のように、バルビツール酸系統のウレイドの一置換は、過剰塩基を使用することによって助けられる。

【0014】

反応を進めるために、非水塩基触媒が要求される。該塩基は、水素化ナトリウム程度に強くてもよく、第三アミン程度に弱くてもよい。二置換生成物に対しては、塩基触媒は、基質のウレイド(又はイミド)と競合しないアミンが好ましい。このため、第一及び第二アミンは除外される。第三アミンは、より緩やかにアルキル化種と反応し、立体障害(アミン置換基が分岐している)を通じて競合反応を最小限にするため好ましい。この特質に対して特に好ましくは、より高度に障害されたアミン、例えば容易に利用できるアミンとして、エチルジイソプロピルアミンがある。この障害は、ウレイド基材と競合するが、塩基として働く(プロトンを受容する)アミンの能力と有意に干渉することなく、アルキル化剤によって触媒アミンの4級化を阻害する。有用な塩基は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、トリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、及びジイソプロピルエチルアミンを含む。

【0015】

溶媒は、該基材と競合しないように、かつアルキル化率を最大にするように選択される。双極性非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメ

10

20

30

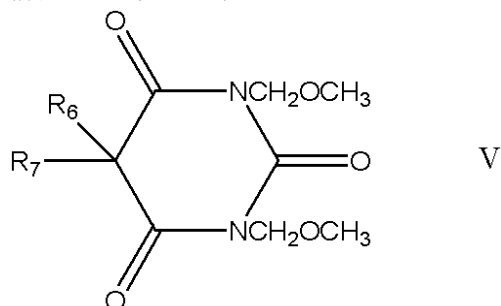
40

50

チルアセトアミド、スルホラン、N-メチルピロリドン等を使用すると、これらの特質を最適化ようになる。一方、双極性非プロトン性溶媒は、該溶媒が反応物を溶液中に導き得るものであれば、通常の技術を有する者によって選択されてもよい。アルキル化方法における好適な温度範囲は、周囲温度又はその近く（ $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ）である。より高い温度は、アルキル化剤と第三アミン触媒（後者は使用されている）との競合する副反応を刺激するようになる。

【0016】

本発明の収率は、少なくとも先行技術の方法と同程度の高さである。高収率は、本発明の方法の他の利点、つまり、より安全で、より都合がよく、かつ経済的であり、新規化合物のすばやい合成を可能にするという事実を含む利点で補完される。本発明のアルキル化方法の好ましい態様（これは、上述した好適な基材及び好適な試薬を使用する）は、以下の構造Vで示され、R基がフェニルである、N,N' 二置換バルビツール酸を提供する。



N,N'-ビスメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸

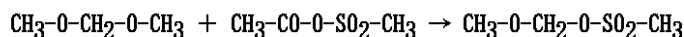
【0017】

アルキル化は、好ましくは、通常、N,N-ジアルキルアミドのような双極性非プロトン性溶媒の溶媒中に存在する。しかしながら、他のタイプの非プロトン性溶媒も、塩基と適合する限りにおいては、使用してもよい。このアルキル化技術は、活性アルキル化種も、その場で、スルホネート試薬自身の単離をせずに前駆体物質を使用することによって生成されてもよい点において、特に新規でありかつ好都合である。従って、ジメトキシメタン(構造VI)は、酢酸とメタンスルホン酸(構造VII)との混合無水物と反応されてもよく、得られたその場生産のスルホネートエステル、即ちメトキシメチルメタンスルホネート(構造VIII I、これは、構造IIIの $R_3 = \text{H}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、及び $R_5 = \text{CH}_3$ である)は、単離又は精製せずにバルビツール酸のN-アルキル化に適用されてもよい。

VI

VII

VIII



以下の実施例は、本発明の多様な態様を本発明の範囲を限定することなく示すものである。

【0018】

(実施例1) N,N'-ビスメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸

A. 障害された第三アミン触媒の使用

ジメトキシメタン(10.85 g)を 0°C でアセチルメタンスルホネート19.7 gに加える。反応を 25°C で2時間攪拌して行う。得られた溶液を徐々に45分間にわたって、5,5-ジフェニルバルビツール酸10 gとN,N-ジイソプロピルエチルアミン13.85 gとの混合物を乾燥ジメチルホルムアミド60 ml中に加えたものに添加した。得られた反応混合物を約15分間攪拌し、その後2 NのHClで希釈した後、酢酸エチル300 mlを加えた。相を分離し、酢酸エチル相を、まず飽和塩化ナトリウム水150 mlで、その後2 N NaOH水150 mlで洗浄した。有機(酢酸エチル)相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その乾燥物をろ過し、濃縮して、N,N'-ビスメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸12.2 gを得た。48 mlのトルエンからの結晶化により純粋生成物10.5 gを得た(収率79.6%)。

【0019】

B. トリエチルアミンの触媒としての使用

10

20

30

40

50

実施例 A の手順に従って、トリエチルアミン 10.84 g を（ジイソプロピルエチルアミン 13.85 g の代わりに）使用し、粗製のアルキル化生成物 10.62 g を得た。40 ml のトルエンからの結晶化により N,N'-ビスメトキシメチル 5,5-ジフェニルバルビツール酸 7.6 g（58.5%）を得た。

C. 水素化ナトリウムの触媒としての使用

実施例 A の手順に従って、水素化ナトリウム 3.57 g（鉱油中に 60% 分散）をアミン触媒の代わりに使用し、トルエンからの結晶化の後、N,N'-ビスメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸 5.0 g（38%）を得た。

【0020】

D. アセチルベンゼンスルホネートをアセチルメタンスルホネートの代わりに使用

実施例 A の手順に従って、アセチルベンゼンスルホネート 28.55 g をアセチルメタンスルホネート（19.7 g）の代わりに使用し、純粋なアルキル化生成物が 75.5% の収率で得られた。

反応の終了を、従来の方法、たとえば TLC をシリカ上で使用して（移動相クロロホルム/メタノール 98:2）確認してもよい。反応混合物を水 360 ml で希釈し、酢酸エチル 480 ml で抽出した。該有機相を分離し、かつ 150 ml の水で 2 回洗浄した。溶媒を減圧蒸留によって除去して粗製の生成物を得た。該粗製の生成物を、4 部のトルエンから結晶化することによって精製してもよい。該混合物を加熱し、還流して溶解し、室温まで冷却した。HPLC により、本発明の方法の該生成物は、98~100% の純度を有し、かつ 60~80% の収率を有することが期待された。

【0021】

（実施例 2） N,N'-ビスエトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸

実施例 1 A の手順に従って、ジエトキシメタン（15.42 g）をジメトキシメタン（10.85 g）の代わりに使用し、68% の収率で純粋な N,N'-ビスエトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸を得た。

（実施例 3） 3-メトキシメチルフェニトイン

実施例 1 A の手順に従って、フェニトイン（18 g）を 5,5-ジフェニルバルビツール酸（10 g）の代わりに使用し、70% の収率で 3-メトキシメチルフェニトインを得た。

【0022】

（実施例 4） N-メトキシメチルグルテチミド

実施例 1 A の手順に従って、グルテチミド（15.5 g）を 5,5-ジフェニルバルビツール酸（10 g）の代わりに使用し、65% の収率で N-メトキシメチルグルテチミドを得た。

（実施例 5） N-メトキシメチルエトスクシミド

実施例 1 A の手順に従って、エトスクシミド（10 g）を 5,5-ジフェニルバルビツール酸（10 g）の代わりに使用し、60% の収率で N-メトキシメチルエトスクシミドを得た。

【0023】

（実施例 6） N-メトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツール酸

一置換メトキシメチル誘導体を、一置換を補助するために実施例 1 A の方法を最適化することによって得た。これは、ウレイドの当量に対して過剰 NaH 及び等量のアルキル化剤を使用することによる。該一置換生成物は、分離され、特徴づけられる。

実施例 2~6 の化合物は、持続時間について有利な医薬的性質を有する。これらを使用して、人を含む哺乳類を、けいれん、てんかん、筋肉硬直、神経緊張又は不安に対して、医薬的に許容されるキャリア中の効果的な量の該化合物を患者に投与することによって治療してもよい。

本明細書で説明しかつ議論された態様は、発明を作り及び使用するための当業者に発明者の知る最良の方法を教示することを意図するにすぎない。本明細書は、本発明の範囲を限定するものとして考慮してはならない。本発明の上記態様の改良及び変形は、上記教示を考慮して当業者によって理解されるように、本発明から逸脱することなくすることができ。従って、請求項の範囲及びこれと均等な範囲で、本発明は、具体的に記述したのと別の方法で実行されてもよいことが理解されるだろう。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 C 275/48	(2006.01)	C 0 7 C 275/48
C 0 7 D 207/40	(2006.01)	C 0 7 D 207/40
C 0 7 D 211/88	(2006.01)	C 0 7 D 211/88
C 0 7 D 239/62	(2006.01)	C 0 7 D 239/62
C 0 7 D 263/44	(2006.01)	C 0 7 D 263/44

(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫

(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤

(72)発明者 グトマン ダニエラ
イスラエル 7 5 4 2 1 リジョン リジオン ハーシュフィールド 1 2

(72)発明者 ハーゾグ ハーシェル
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 ターリータウン マートリング アベニュー 3
6 9

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 米国特許第0 3 9 1 9 4 2 7 (US, A)
米国特許第0 3 9 0 4 6 2 7 (US, A)
米国特許第0 3 9 0 0 4 7 5 (US, A)
英国特許第0 1 3 6 9 7 7 0 (GB, B)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C 231/00
A61K 31/00
C07C 233/00
C07C 273/00
C07C 275/00
C07D 207/00
C07D 211/00
C07D 239/00
C07D 263/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)