

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4457496号
(P4457496)

(45) 発行日 平成22年4月28日 (2010. 4. 28)

(24) 登録日 平成22年2月19日 (2010. 2. 19)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 239/50

(2006. 01)

F I

C O 7 D 239/50

請求項の数 3 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2000-579582 (P2000-579582)	(73) 特許権者	398075600
(86) (22) 出願日	平成11年10月29日 (1999. 10. 29)		ロンザ アーゲー
(65) 公表番号	特表2003-500333 (P2003-500333A)		スイス国、シーエイチー 4 0 5 2 パーゼ
(43) 公表日	平成15年1月7日 (2003. 1. 7)		ル、ミュンヘンシュタイナーシュトラッセ
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/008270		3 8
(87) 国際公開番号	W02000/026193	(74) 代理人	100070161
(87) 国際公開日	平成12年5月11日 (2000. 5. 11)		弁理士 須賀 総夫
審査請求日	平成18年10月24日 (2006. 10. 24)	(72) 発明者	ブリーデン、ヴァルター
(31) 優先権主張番号	98120529. 7		スイス国 CH-3902 ブリクーグリ
(32) 優先日	平成10年10月30日 (1998. 10. 30)		ス グルントビールシュトラッセ 9
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	サイカリ、エリー
(31) 優先権主張番号	60/146, 105		アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 1
(32) 優先日	平成11年7月29日 (1999. 7. 29)		9 4 2 3 セダース ピーオーボックス
(33) 優先権主張国	米国 (US)		4 9 シュロッサー ロード 2 2 9 5

最終頁に続く

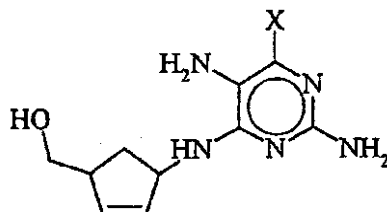
(54) 【発明の名称】 4 - [(2 ' , 5 ' - ジアミノ - 6 ' - ハロゲンピリミジン - 4 ' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の 4 - [(2 ' , 5 ' - ジアミノ - 6 - ハロゲンピリミジン - 4 ' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールを製造する方法であって、

【化 1】



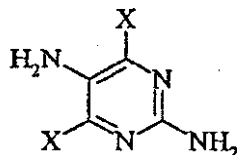
I

10

(式中、X はハロゲン原子を表す。)

一般式 (II) の 2 , 5 - ジアミノ - 4 , 6 - ジハロゲンピリミジンを、

【化 2】



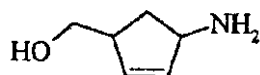
II

(式中、X は上記した意義を有する。)

式 (III) の 4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノール、またはその塩と、

20

【化 3】



III

アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸水素塩の存在下に、極性でプロテックな溶媒中で反応させ、一般式 (I) の目的生成物に転化させることを特徴とする製造方法。

【請求項 2】

極性でプロテックな溶媒として、C₁ - C₄ アルコールを使用して反応を行なうことを特徴とする請求項 1 の製造方法。

【請求項 3】

反応を、20 から使用した溶媒の還流温度までの温度において実施することを特徴とする請求項 1 または 2 の製造方法。

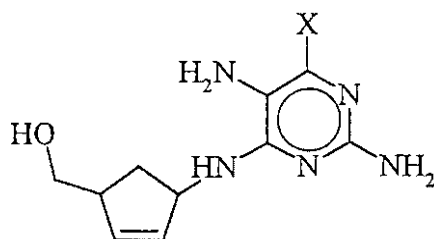
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般式 (I) の 4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - ハロゲンピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールの、新規な製造方法に関する。

【化 4】



I

【0002】

4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - ハロゲンピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールは、抗ウイルス性ヌクレオチド誘導体を製造するための、重要な中間体である (WO 91 / 01310)。

【0003】

【従来の技術】

4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - クロロピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールを、4 - アセトアミドシクロペント - 2 - エンイルメタノールから出発して、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジンと、ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用し、ブタノール媒体中で反応させて製造する、3 段階の合成法が知られている。この方法によるときは、まず [(2' - アミノ - 6' - クロロピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールが生成し、これがつぎの工程でジアゾ化反応によって対応するアミンに誘導され、ついでそれが加水分解されて、目的生成物に至るのである (J. Chem. Soc. Perkin. Trans., 1, 1992)。この方法は、あまりにコスト高であることと、所望する目的生成物が、あまりよくない収率でしか取得できないという欠点がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、一段階法であって、それゆえコスト的に有利な 4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - ハロゲンピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールの製造方法を確立し、それによって所望する目的生成物を良好な収率で取得できるようにすることにある。

【 0 0 0 5 】

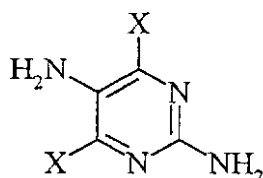
【課題を解決するための手段】

この課題は、本発明の請求項 1 の方法によって解決される。

【 0 0 0 6 】

驚くべきことに、2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジンに代えて、出発物質として一般式 (II) の 2 , 5 - ジアミノ - 4 , 6 - ジハロゲンピリミジン

【化 5】

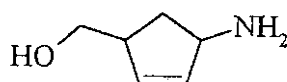


II

10

を使用し、これを、塩基の存在下に、極性でプロテックな溶媒中で、式 (III) の 4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノール

【化 6】

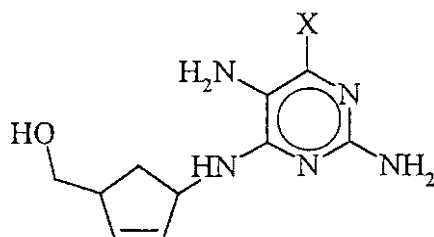


III

20

またはその塩と反応させることにより、一般式 (I) の所望する目的生成物が、

【化 7】



I

30

従来の何倍にも達するコスト的に有利な、良好な収率で取得できることが見出された。

【 0 0 0 7 】

上式において、置換基 X は、F , Cl , Br または I のようなハロゲン原子である。

【 0 0 0 8 】

2 , 5 - ジアミノ - 4 , 6 - ジハロゲンピリミジンたとえば 2 , 5 - ジアミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジンは、EP - A - 0 6 8 4 3 2 6 に従って製造することができる。

【 0 0 0 9 】

4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノールとしては、ラセミ体でも、また (1R , 4S) - 、(1S , 4R) - 、(1R , 4R) - または (1S , 4S) - のような光学活性体の 4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノールでも、使用することができる。その適切な塩は、酸付加塩、とりわけハロゲン化水素酸塩、例を挙げれば、塩化水素酸塩または臭化水素酸塩である。4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノールの、ことに (1R , 4S) - または (1S , 4R) - エナンチオマーは、WO 9 7 / 4 5 5 2 9 に従って製造することができる。

50

【0010】

反応は、塩基としてのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸水素塩の存在下、または窒素含有塩基たとえば四級アミンの存在下を実施することが好ましい。アルカリ金属の炭酸塩ないし炭酸水素塩としては、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、または炭酸水素ナトリウムもしくはカリウムが使用できる。アルカリ土類金属の炭酸塩ないし炭酸水素塩としては、炭酸カルシウムもしくはマグネシウム、または炭酸水素カルシウムもしくはマグネシウムが使用できる。四級アミンとしては、たとえばトリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンが適切である。炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩の存在下に、またはジイソプロピルエチルアミンのような四級アミンの存在下に、反応を行なうことが好ましい。

10

【0011】

塩基は、2, 5 - ジアミノ - 4, 6 - ジハロゲンピリミジンに対して過剰量を使用することが好ましい。好適には、2, 5 - ジアミノ - 4, 6 - ジハロゲンピリミジン 1 モルに対して、1 ~ 4 モルの塩基を使用する。

【0012】

極性でプロティックな溶媒としては、とりわけ C_{1-4} アルコール、たとえばメタノール、エタノール、プロパノールおよびその異性体、ならびにブタノールおよびその異性体を使用される。

【0013】

反応は、20 から使用した溶媒の還流温度まで、とりわけ 50 から還流温度までの範囲の温度において実施することが好ましい。4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノールおよび 2, 5 - ジアミノ - 4, 6 - ジハロゲンピリミジンの等モルずつを反応させることが好ましい。

20

【0014】

2 ~ 20 時間にわたる通常の反応時間の後、一般式 (I) の目的生成物、好ましくは (1S, 4R) - 4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - ハロゲンピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールが、常用の仕上げ工程をへて得られる。

【0015】

【実施例】

[実施例 1] 炭酸水素ナトリウムの存在下における、4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - クロロピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールの製造

30

(1S, 4R) - 4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノール・ハイドロクロライド (0.14 モル、23.25 g)、エタノール (3 モル、138.12 g、176 mL)、2, 5 - ジアミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (0.14 モル、25 g) および炭酸水素ナトリウム (0.34 モル、28.68 g) を、乾燥した反応器に装入した。この混合物を還流温度 (約 80) に、16 時間加熱した。反応速度は、メチレンクロライド：メタノール = 13 : 1 の混合液を溶離剤とする TLC により測定した。反応混合物を室温まで冷却し、45 分間にわたって攪拌した。生成した塩を濾過により分離し、フィルターケーキを 2 回、エタノール (0.86 モル、39.5 g、50 mL) で洗浄した。

40

【0016】

減圧蒸留により有機相の 2 / 3 を除去した後、ヘキサン (150 mL) を滴下して加えた。懸濁液を 10 以下に冷却した。濾過の後、減圧下に 50 で乾燥した。

【0017】

目的生成物が 21.5 g (0.08 モル) 得られ、これは収率 60 % に相当する。

【0018】

[実施例 2] ジイソプロピルエチルアミンの存在下における、4 - [(2', 5' - ジアミノ - 6' - クロロピリミジン - 4' - イル) アミノ] シクロペント - 2 - エンイルメタノールの製造

(1S, 4R) - 4 - アミノシクロペント - 2 - エンイルメタノール・ハイドロクロライ

50

ド (0 . 1 4 モル、 2 3 . 1 8 g)、ブタノール (1 . 2 6 モル、 9 3 . 3 9 g、 1 1 5 . 3 mL)、2, 5 - ジアミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (0 . 1 4 モル、 2 5 . 6 7 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 9 モル、 3 7 . 0 9 g、 4 9 . 9 9 mL) を、乾燥した反応器に装入した。この混合物を還流温度 (約 1 1 5) に、一夜加熱した。反応速度は、メチレンクロライド : メタノール = 1 3 : 1 の混合液を溶離剤とする TLC により測定した。反応混合物を室温まで冷却した。ついで水を加え、最終的には酢酸エチルで 2 回抽出した。

【 0 0 1 9 】

有機相を 2 回、水で洗浄し、ついで有機相をセライト上で濾過した。減圧蒸留により有機相の 2 / 3 を除去した後、ヘキサンを滴下して加えた。懸濁液を、1 0 以下に冷却した。濾過の後、減圧下に 5 0 で乾燥した。

10

【 0 0 2 0 】

目的生成物が 2 1 . 4 7 g (0 . 0 8 モル) 得られ、これは収率 6 0 % に相当する。

フロントページの続き

審査官 大野 晃

(56)参考文献 米国特許第4931559(US,A)
米国特許第4916224(US,A)
特開平5-178746(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 239/50
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)