(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年12 月2 日 (02.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/103979 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 239/48

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007224

(22) 国際出願日: 2004 年5 月20 日 (20.05.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-148358 2003 年5 月26 日 (26.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学工業株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 林 健人 (HAYASHI, Taketo) [JP/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目１番２１号 住友化学工業株式会社内 Osaka (JP). 熊澤 洋治 (KUMAZAWA, Hiroharu) [JP/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目１番２１号 住友化学工業株式会社内 Osaka (JP). 川上 武彦 (KAWAKAMI, Takehiko) [JP/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目１番２１号 住友化学工業株式会社内 Osaka (JP). 西川 淳一 (NISHIKAWA, Junichi) [JP/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目１番２１号 住友化学工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目２番１４号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

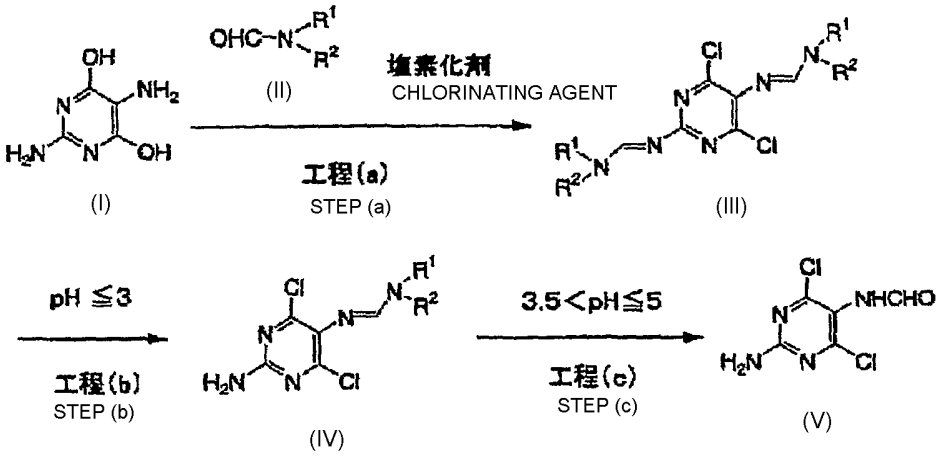
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING N-(2-AMINO-4,6-DICHLOROPYRIMIDINE-5-YL)FORMAMIDE

(54) 発明の名称: Ｎ－（２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル）ホルムアミドの製造方法



(57) Abstract: A method for producing a compound (V) [N-(2-amino-4,6-dichloropyrimidine-5-yl)formamide] or a salt thereof, which comprises (a) a step of reacting a compound (I) or a salt thereof or a hydrate thereof with a compound (II) and a chlorinating agent to prepare a compound (III), (b) a step of reacting the compound (III) at a pH of 3 or less, to prepare a compound (IV), and (c) a step of reacting the compound (IV) at a pH of higher than 3.5 and 5 or less. The method can be employed for producing the compound (V), which is a useful intermediate for synthesizing an antiviral agent, or a salt thereof, with simplicity and ease, with good yield, advantageously from a commercial view point. A...step (a) B...step (b) C...step (c) D...chlorinating agent

[続葉有]

WO 2004/103979 A1

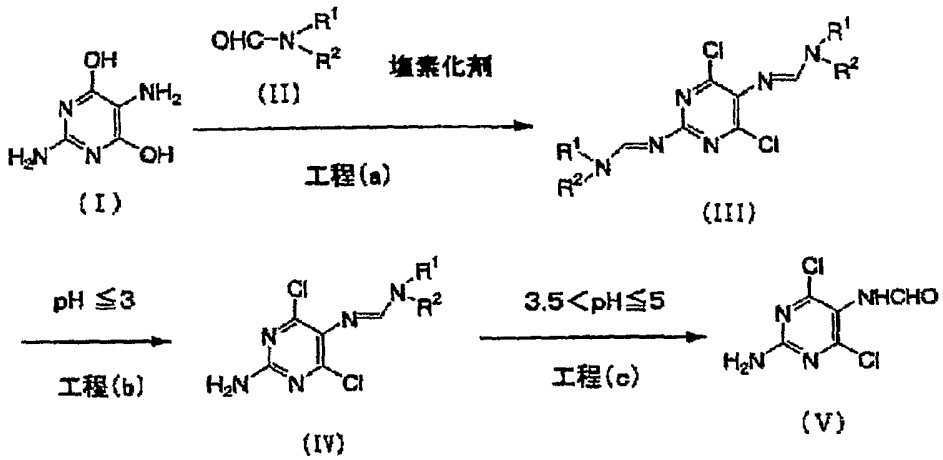
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約:

(a)化合物(I)若しくはその塩またはそれらの水和物を、化合物(II)および塩素化剤と反応させて、化合物(III)を製造する工程；
(b)化合物(III)をｐＨ３以下で反応させて、化合物(IV)を製造する工程；および、
(c)化合物(IV)をｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下で反応させる工程を含む本発明の製造方法は、抗ウイルス剤の有用な合成中間体である化合物(V)〔Ｎ－（２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル）ホルムアミド〕またはその塩を、簡便かつ収率よく、工業的に有利に製造できる方法である。



明細書

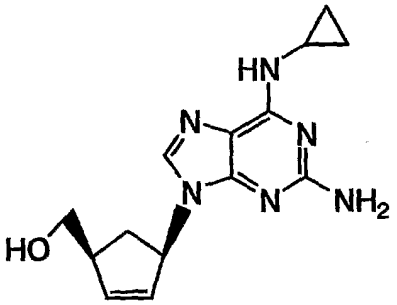
N－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造方法

技術分野

本発明は、抗ウィルス剤の合成中間体として有用な、N－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造方法に関する。

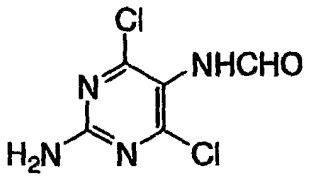
背景技術

式（VI）：



(VI)

で表される化合物〔以下、化合物（VI）ともいう〕に代表される一連のプリンヌクレオシド誘導体は、抗ウィルス剤として有用であることが知られている（Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids，２０００年，第１９巻（１＆２），ｐ．２９７－３２７参照）。これらプリンヌクレオシド誘導体の有用な合成中間体として、式（Ｖ）：

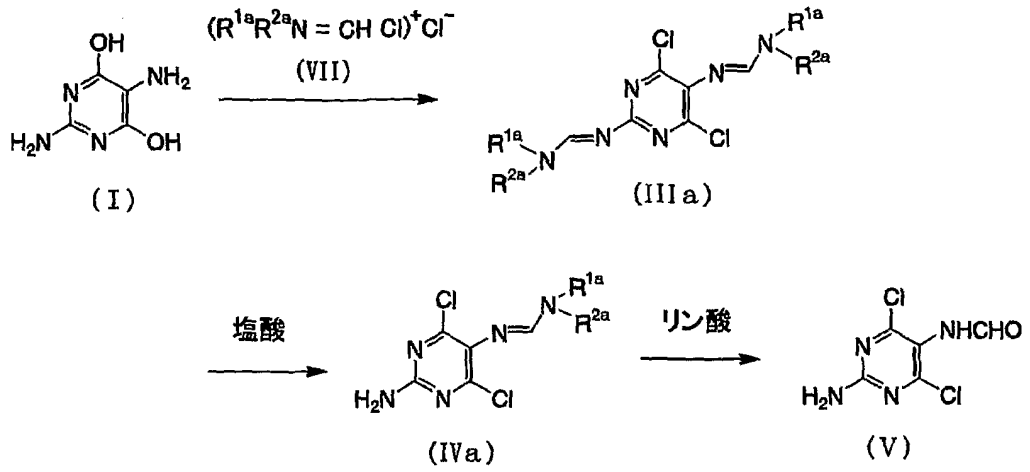


(V)

で表されるＮ－（２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル）ホルムアミドが知られている（特許文献１および２参照）。

Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造方法として、特表平９－５０８４１２号公報では下図スキームに示すように、式（Ｉ）で表される化合物を式（VII）で表されるビルスマイヤー試薬と反応さ

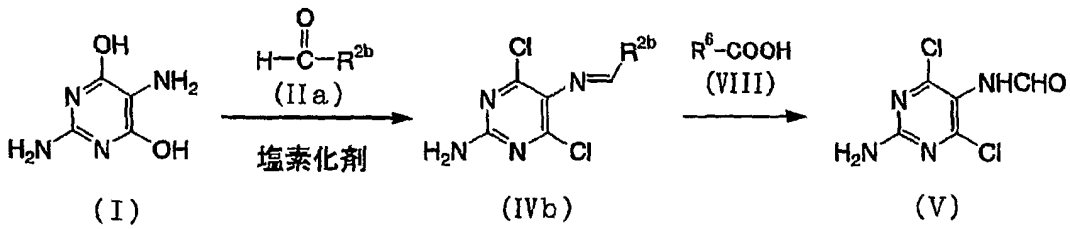
せて式（IIIa）で表される化合物を製造し、式（IIIa）で表される化合物を塩酸で加水分解し、式（IVa）で表される化合物を製造した後、これをリン酸で加水分解して、Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドを製造する方法が開示されている。



（式中、Ｒ^{1a}およびＲ^{2a}は、同一であるか、または異なっていてもよく、Ｃ$_{1-8}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、および置換されていてもよいアリールから選択される）

しかしながら、この方法では、式（Ｉ）で表される化合物から３工程を要するため工程数が長くなるという問題があり、また、収率も式（Ｉ）で表される化合物から５０％程度であり、満足できるものではなかった。

また、特開平７－３００４６６号公報では下図スキームに示すように、式（Ｉ）で表される化合物を式（IIa）で表されるアミドの存在下において塩素化剤を用いて塩素化し、式（IVb）で表される化合物を製造し、これをプロピオン酸などの式（VIII）で表される脂肪族カルボン酸と反応させて、Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドを製造する方法が開示されている。



〔式中、R^{2b}は５員または６員環のヘテロシクロアルキル基であって、場合によってはヘテロ原子上に置換基を有するものを表すか、または－NR^3R^4（R^3およびR^4は同一または異なるものであって、それぞれC_1～C_6アルキル基またはベンジル基である。）を表し、R^6はC_1～C_6アルキル基であって分岐したものまたは分岐していないものを表すか、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。〕

この方法においても、式（Ｉ）で表される化合物から２工程を要し、総収率も５５％と低い。さらには式（VIII）で表される脂肪族カルボン酸を多量に使用しているためコスト高になり、工業的に有利な方法とはいえなかった。

発明の開示

本発明は、上記課題を解決するためになされたものであって、その目的は、抗ウィルス剤の有用な合成中間体であるＮ－（２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル）ホルムアミドを簡便かつ収率よく、工業的に有利に製造できる方法を提供することである。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った。その結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下のとおりである。

（１）（ａ）式（Ｉ）：



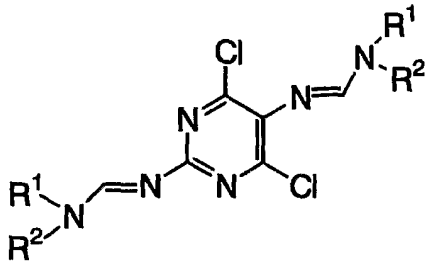
（Ｉ）

で表される化合物〔以下、化合物（Ｉ）ともいう〕若しくはその塩またはそれらの水和物を、式（II）：

R^1R^2NCHO (II)

（式中、R^1およびR^2は、同一または異なって、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアラルキル基を示すか、あるいはR^1およびR^2が結合する窒

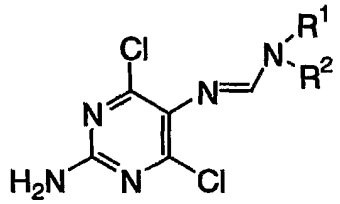
素原子と一緒になって、置換されてもよい脂肪族ヘテロ環を形成してもよい。）で表される化合物〔以下、化合物（II）ともいう〕および塩素化剤と反応させて、式（III）：



(III)

（式中、各記号は前記と同義を示す。）で表される化合物〔以下、化合物（III）ともいう〕を製造する工程〔以下、工程（a）ともいう〕；

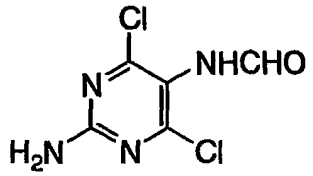
（b）化合物（III）をｐＨ３以下で反応させて、式（IV）：



(IV)

（式中、各記号は前記と同義を示す。）で表される化合物〔以下、化合物（IV）ともいう〕を製造する工程〔以下、工程（b）ともいう〕；および、

（c）化合物（IV）をｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下で反応させる工程〔以下、工程（c）ともいう〕を含む、式（V）：



(V)

で表される化合物〔以下、化合物（V）ともいう〕またはその塩の製造方法。

（２）工程（b）において、工程（a）の反応混合物と水を混合することによりｐＨ３以下として、反応させることを特徴とする、上記（１）記載の製造方法。

（３）工程（b）において、さらに塩基を添加することによりｐＨを調整することを特徴とする、上記（２）記載の製造方法。

（４）工程（ｂ）において添加される塩基が、アンモニア水、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの塩基である、上記（３）記載の製造方法。

（５）工程（ｃ）において、工程（ｂ）の反応混合物に塩基を添加することによりｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下に調整することを特徴とする、上記（１）～（４）のいずれかに記載の製造方法。

（６）工程（ｃ）において添加される塩基が、アンモニア水、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの塩基である、上記（５）記載の製造方法。

（７）工程（ａ）と工程（ｂ）、および／または工程（ｂ）と工程（ｃ）を、ワンポット反応で行うことを特徴とする、上記（１）～（６）のいずれかに記載の製造方法。

本発明の製造方法は、中間生成物を取り出すことなく、原料の化合物（Ｉ）（２，５－ジアミノ－４，６－ジヒドロキシピリミジン）からワンポット反応で化合物（Ｖ）まで製造できるため、工程数を短縮することができ、簡便である。また、収率も従来より飛躍的に向上する。

さらには、リン酸や脂肪族カルボン酸等を用いる必要がないため、経済的に有利である。

発明の詳細な説明

以下、本発明を詳細に説明する。

まず、本明細書で使用している各記号の定義を行う。

R^1およびR^2で示される「置換されてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、炭素数１～８の直鎖状または分枝鎖状のアルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられ、好ましく

はメチルまたはエチル等が挙げられる。

R^1およびR^2で示される「置換されてもよい低級シクロアルキル基」の「低級シクロアルキル基」としては、炭素数3～8のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられ、好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

R^1およびR^2で示される「置換されてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、1－ナフチル、2－ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニル等が挙げられる。

R^1およびR^2で示される「置換されてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であり、アリール部分が上記で例示された「アリール基」であるアラルキル基が挙げられ、例えばベンジル、1－フェネチル、2－フェネチル、3－フェニルプロピル、1－ナフチルメチル等が挙げられ、好ましくはベンジル等が挙げられる。

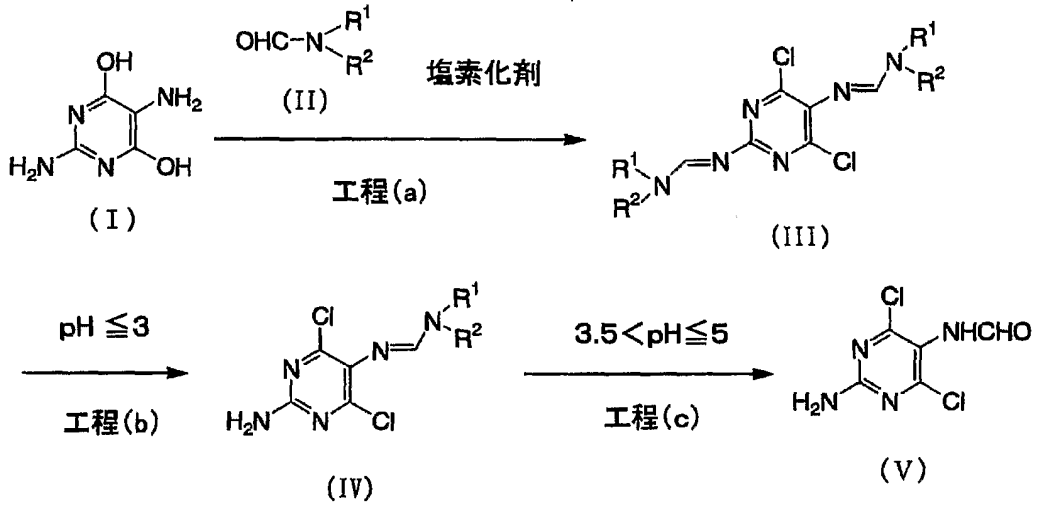
R^1およびR^2が結合する窒素原子と一緒になって形成してもよい「脂肪族ヘテロ環」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～2個含む5または6員の脂肪族ヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等が挙げられ、好ましくはピペリジン等が挙げられる。

上記の「低級アルキル基」、「低級シクロアルキル基」、「アリール基」、「アラルキル基」および「脂肪族ヘテロ環」に置換してもよい置換基としては、例えば低級アルキル基（上記で定義されたものと同様のものが例示される。但し、低級アルキル基の置換基とはならない。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、塩素原子等が挙げられる。該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

R^1およびR^2の好ましい例としては、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、ピペリジン等が挙げられ、特にメチルが好ましい。

化合物（Ｉ）および化合物（Ｖ）は、塩の形態であってもよい。そのような塩としては、例えば、鉱酸類（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等）、有機酸類（例えば、酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、フタル酸、テレフタル酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸等）との塩が挙げられる。また、化合物（Ｉ）またはその塩は、水和物であってもよい。

本発明の製造方法は、以下のスキームに示される。



（式中、各記号は前記と同義を示す。）

すなわち本発明の製造方法は、化合物（Ｉ）を化合物（II）および塩素化剤と反応させて、化合物（III）を製造する工程（ａ）；化合物（III）をｐＨ３以下で反応させて、化合物（IV）を製造する工程（ｂ）；および、化合物（IV）をｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下で反応させる工程（ｃ）を含む、化合物（Ｖ）の製造方法である。

本発明の製造方法においては、工程（ａ）と工程（ｂ）および／または工程（ｂ）と工程（ｃ）をワンポット反応で行うことができ、工程数の短縮が図れるため、簡便に行えるという利点がある。ここでワンポット反応とは、連続する複数の化学反応を、中間体を単離することなく、同一の反応容器で行う反応をいう。

さらには、工程（ｂ）および工程（ｃ）において段階的に反応のｐＨを調整して反応することによって、化合物（III）から化合物（Ｖ）に、収率よく導くこ

とができるという利点がある。その理由として、本発明者等は以下のように考えている。

本発明者等は鋭意研究した結果、化合物（III）のピリミジン環の２位の式（IX）：－Ｎ＝ＣＨＮＲ^{1}Ｒ^{2}（IX）（式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は前記と同義を示す。）で表される置換基〔以下、置換基（IX）ともいう〕のアミノ基への脱保護反応と５位の置換基（IX）のホルミルアミノ基への脱保護反応の至適ｐＨに相違があるという結論に達した。

すなわち、化合物（III）の脱保護反応において、ｐＨ３以下で反応を行うと、２位の置換基（IX）の脱保護は速やかに進行するが、５位の置換基（IX）の脱保護はほとんど進行せず、反応温度を高くするとピリミジン環のクロル基の加水分解等が進行し、化合物（Ｖ）はほとんど得られない。

一方、最初からｐＨが３．５より高く５以下の範囲で反応を行うと、５位の置換基（IX）の脱保護は進行するようになるが、２位の置換基（IX）の脱保護が上記の場合（ｐＨ３以下）に比べ遅くなるため、副生成物が多くなって化合物（Ｖ）の収率が悪くなる。

したがって、本発明の方法では、工程（ｂ）においてｐＨ３以下で反応することにより、化合物（III）の２位の置換基（IX）の脱保護が速やかに進行し、化合物（III）は化合物（IV）に移行し、その後工程（ｃ）において、ｐＨが３．５より高く５以下の範囲に調整して反応することにより、化合物（IV）の５位の置換基（IX）の脱保護反応が進行し、化合物（Ｖ）を高収率で製造することができると考えられる。

以下、工程（ａ）～（ｃ）を詳細に説明する。

１．工程（ａ）

工程（ａ）は、例えば、溶媒中、化合物（Ｉ）を化合物（II）及び塩素化剤と反応させて、化合物（III）を製造する工程である。

工程（ａ）において、試薬の添加の順序は特に限定はなく、例えば、溶媒中に予め仕込んだ化合物（Ｉ）と塩素化剤との混合物に、化合物（II）を添加する；溶媒中に予め仕込んだ化合物（Ｉ）と化合物（II）との混合物に、塩素化剤を添

加する；または、溶媒中で化合物（II）と塩素化剤を反応させ、ビルスマイヤー試薬を調製後、溶媒中に仕込んだ化合物（Ｉ）に添加する等でもよい。

工程（ａ）に使用される化合物（II）としては、上記R^1およびR^2で定義され得るホルムアミド類であれば特に限定はなく、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルホルムアミド、Ｎ－ホルミルピペリジン等が挙げられ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが好ましい。

工程（ａ）において、化合物（II）の使用量は、化合物（Ｉ）１モルに対して２モル～１０モルが好ましく、２モル～５モルがより好ましい。化合物（II）の使用量がこの範囲より少ないと、反応効率が低下する傾向があり、この範囲を越えて使用しても、更なる効果は得られず、経済的に不利となる傾向があるため好ましくない。

工程（ａ）に使用される塩素化剤としては特に限定はなく、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられ、好ましくはオキシ塩化リンが挙げられる。

工程（ａ）において、塩素化剤の使用量は、化合物（Ｉ）１モルに対して２モル～１０モルが好ましく、４モル～５．５モルがより好ましい。塩素化剤の使用量がこの範囲より少ないと反応効率が低下する傾向があり、この範囲を越えて使用しても更なる効果は得られず、経済的に不利となる傾向があるため好ましくない。

工程（ａ）に使用される溶媒としては、当該反応を阻害しないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘプタン、ヘキサン、オクタン等の脂肪族炭化水素類等、ジクロロメタン、クロロホルム、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類を単独または混合して使用することができる。混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

溶媒の使用量としては、化合物（Ｉ）１ｋｇに対して通常１Ｌ～２０Ｌであり、より好ましくは５Ｌ～１０Ｌである。

工程（ａ）の反応温度は、通常５０℃～１２０℃、好ましくは８０℃～１００℃の範囲で行われる。反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常５時間～１５時間で終了する。

工程（ａ）で製造される化合物（III）は常法により単離、精製することができるが、工程短縮のため、通常単離することなく、工程（ａ）終了後の化合物（III）を含む反応混合物を直接、工程（ｂ）に付して、いわゆるワンポット反応で行う。

２．工程（ｂ）

工程（ｂ）は、化合物（III）をｐＨ３以下で反応させて、化合物（IV）を製造する工程である。

工程（ｂ）において反応液をｐＨ３以下にする方法は特に限定はなく、例えば、化合物（III）をｐＨ３以下に調整した酸性水溶液（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、カルボン酸類等）と反応させる方法等が挙げられるが、ワンポット反応で行えることから、化合物（III）を含む工程（ａ）の反応混合物と水を混合して塩素化剤が分解することによりｐＨ０程度の強酸性となった混合物に、必要に応じて塩基を添加し、反応液をｐＨ３以下に調整する方法が好ましい。

工程（ａ）の反応混合物と水を混合する場合には、工程（ａ）の反応終了後、塩素化剤が激しく分解し過ぎないように、水を反応混合物に１５℃～４０℃で滴下するか、または、反応混合物を水に１５℃～４０℃で滴下するのが好ましい。また、塩素化剤を充分に分解するため、混合後、１５℃～３５℃の温度で、０．５時間～２時間程度攪拌するのが好ましい。

混合する水の量は特に限定はないが、工程（ａ）で使用した塩素化剤１モルに対し、２００ｍＬ～４００ｍＬの範囲が好ましい。

工程（ｂ）においては、化合物（III）のピリミジン環に存在するクロル基の加水分解を抑制するために、適量の塩基を添加することにより反応中のｐＨを調整するのが好ましい。そのような塩基としては、例えばアンモニア水、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の少なくとも１つが挙げられ、

良好な収率が得られることから、炭酸アンモニウムまたはアンモニア水が好ましい。

工程（ｂ）において塩基を添加して反応中のｐＨを調整する場合は、反応中のｐＨの範囲としては、通常ｐＨ３以下であり、ｐＨ２以下が好ましい。工程（ｂ）における反応中のｐＨが、ｐＨ３より高い場合、化合物（III）におけるピリミジン環の２位の置換基（IX）の脱保護が遅くなり、副生成物が増えて収率が低下する傾向があるため好ましくない。ｐＨの下限は特に限定されないが、ｐＨ０．５以上が好ましく、ｐＨ１．０以上がより好ましい。ｐＨ０．５より低い場合、化合物（III）のピリミジン環に存在するクロル基が加水分解される等の副反応が進行しやすくなるため好ましくない。

工程（ｂ）の反応温度は、通常２０℃～１００℃、好ましくは４０℃～６０℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度等にも依存するが、通常０．５時間～３時間である。

工程（ｂ）により製造される化合物（IV）は常法により単離、精製することができるが、工程短縮のため、通常単離することなく、工程（ｂ）終了後の化合物（IV）を含む反応混合物を直接、工程（ｃ）に付して、いわゆるワンポット反応で行う。

３．工程（ｃ）

工程（ｃ）は、例えば、工程（ｂ）の後、化合物（IV）をｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下で反応させることにより、化合物（Ｖ）を製造する工程である。

工程（ｃ）において、反応中のｐＨをｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下とする方法としては特に限定はなく、例えば、化合物（IV）をｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下に調整した酸性水溶液（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、カルボン酸類等）と反応させる方法等が挙げられるが、ワンポット反応で行えることから、化合物（IV）を含む工程（ｂ）の反応混合物に適量の塩基を添加することによりｐＨを調整する方法が好ましい。

工程（ｃ）において使用する塩基としては、工程（ｂ）において例示された塩基と同じものが挙げられ、良好な収率が得られることから、炭酸アンモニウムま

たはアンモニア水が好ましい。なお、工程（ｃ）において使用する塩基は、工程（ｂ）において使用する塩基と同じ塩基を用いてもよいし、異なる塩基を用いてもよい。

工程（ｃ）における反応中のｐＨの下限としては、ｐＨ３．５より高いのが好ましく、ｐＨ３．８以上がより好ましい。また、上限としては、ｐＨ５以下が好ましく、ｐＨ４．２以下がより好ましい。工程（ｃ）における反応中のｐＨが、ｐＨ３．５以下であると５位の置換基（IX）の脱保護反応が進行しにくくなると共に、ピリミジン環に存在するクロル基が加水分解される等の副反応がおこりやすくなり収率が低下する傾向があるため好ましくない。またｐＨ５を越える場合、ピリミジン環に存在するクロル基と、脱保護反応で副生するR^1R^2NH（式中、各記号は前記と同義を示す）で表されるアミンとの置換反応等の副反応が進行しやすくなり収率が低下する傾向があるため好ましくない。

工程（ｃ）の反応温度は、通常５０℃～１００℃、好ましくは７０℃～９０℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度等にも依存するが、通常５時間～１０時間で終了する。

工程（ｃ）で製造される化合物（Ｖ）は、常法によって単離、精製することができ、特に限定はないが、以下の方法によって行うことが好ましい。

すなわち、反応終了後、必要により冷却することによって析出する沈殿をろ過し、水等で洗浄することにより、沈殿物を得ることができる。該沈殿物は、化合物（Ｖ）の酸付加塩であると考えられる。

次いで、該沈殿物をアルカリ性水溶液（例えば、アンモニア水、炭酸カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、炭酸アンモニウム水溶液等）に懸濁させ、攪拌後、ろ過、水等で洗浄することにより、化合物（Ｖ）を単離、精製することができる。

また、反応液に塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム等）または上記アルカリ性水溶液を加え、反応液を塩基性とした後、ろ過、水等で洗浄することにより、化合物（Ｖ）を単離、精製してもよい。

本発明の製造方法の原料である化合物（Ｉ）は、公知の方法、例えば、上記特

許文献２記載の方法の方法に従って製造したものを用いることができ、また市販のものを用いることもできる。

化合物（Ｖ）は、例えば上記非特許文献１記載の方法に従って、抗ウィルス剤として有用な化合物（VI）に誘導することができる。

実施例

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例１：Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造

（ａ）１，２－ジクロロベンゼン（５０ｍｌ）に２，５－ジアミノ－４，６－ジヒドロキシピリミジン塩酸塩１水和物（１０．０ｇ，０．０５１ｍｏｌ）とオキシ塩化リン（３９．１ｇ，０．２５５ｍｏｌ）を入れ撹拌した。７０℃に昇温後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１．１８ｇ，０．１５３ｍｏｌ）を７０～８０℃で滴下した。滴下終了後、温度を９０～９５℃へ上げ、約６～７時間反応を行った。反応終了後、反応液の一部をサンプリングし、ＬＣ／ＭＳにより分析したところ、４，６－ジクロロ－２，５－ビス｛［（ジメチルアミノ）メチレン］アミノ｝ピリミジン〔化合物（III）；R^1，R^2＝Ｍｅ〕が含まれていることを確認した。

ＬＣ／ＭＳ（＋ｃ，ＥＳＩ）２８９，２９１，２９３（M^{+1}）

（ｂ）実施例１（ａ）の反応混合物を１５～２０℃まで冷却し、水（１００ｍｌ）を１５～４０℃の間で滴下した。滴下後、０．５～１時間、２０～２５℃で撹拌し、静置分液を行った。２８％アンモニア水（約３０ｇ）により水層のｐＨを約１へと調整し、５０～５５℃へ昇温後、約３時間反応した。反応終了後、反応混合物の一部をサンプリングし、ＬＣ／ＭＳにより分析したところ、２－アミノ－４，６－ジクロロ－５－｛［（ジメチルアミノ）メチレン］アミノ｝ピリミジン〔化合物（IV）；R^1，R^2＝Ｍｅ〕が含まれていることを確認した。

ＬＣ／ＭＳ（＋ｃ，ＥＳＩ）２３４，２３６，２８３（M^{+1}）

（ｃ）実施例１（ｂ）の反応混合物に２８％アンモニア水（約１０ｇ）を添加す

ることにより反応マスｐＨを約４～４．５へと調整した。調整後、８０～８５℃へと昇温し、昇温後約６～７時間反応を行った。反応終了後、５～１５℃へと冷却し１時間攪拌した。攪拌終了後、濾過し、濾過残渣を２８％アンモニア水（約１７ｇ）と水（約４０ｍｌ）に懸濁し、２０～２５℃で約０．５時間攪拌した。攪拌終了後、濾過し、水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥する事により、表題化合物（７．４２ｇ，収率７０．５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)：δ ９．７８ および ９．４４（ｓ および ｄ，Ｊ=１１．４Ｈｚ，計１Ｈ），８．２２および ７．９８（ｓ および ｄ，Ｊ=１１．４Ｈｚ，計１Ｈ)、７．６６ および ７．６０（双方ｓ，計２Ｈ).

実施例２：Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造

２，５－ジアミノ－４，６－ジヒドロキシピリミジン塩酸塩１水和物（５．０ｇ，０．０２５５ｍｏｌ）を用い、実施例１と同様な条件において反応を行った。反応終了後冷却し、濾過した。濾過残渣を１０％炭酸カリウム水溶液へ懸濁し、２０～２５℃で約０．５時間攪拌した。攪拌終了後、濾過し、水（５０ｍｌ）で洗浄し乾燥する事により表題化合物（３．７２ｇ，収率７０．７％）を得た。

実施例３：Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造

実施例１と同様にして、反応を行った。反応終了後、５～１５℃へと冷却し、２８％アンモニア水（約２０ｇ）により反応マスｐＨを約８～９へと調整した。４０～４５℃へと昇温し、１時間攪拌した。沈殿物を濾過後、水（１２０ｍｌ）で洗浄し、水浴７０℃にて減圧乾燥することにより表題化合物（７．５８ｇ，収率７０．７％）を得た。

実施例４：Ｎ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミドの製造

２，５－ジアミノ－４，６－ジヒドロキシピリミジン塩酸塩１水和物を５．００ｇ使用し、実施例１（ａ）および（ｂ）と同様に行った。その後、５０％ＫＯ

Ｈ水溶液によりｐＨ０．９７に調整した。調整後、５０～５５℃に昇温し約２時間反応した。反応終了後、冷却し反応マスを５０％ＫＯＨ水溶液によりｐＨ４．０２に調整した。調整後、８０～８５℃で２３時間反応し、反応終了後冷却し、濾過した。濾過残渣を１０％炭酸カリウム水溶液へ懸濁し、２０～２５℃で約１．５時間攪拌した。攪拌終了後、濾過し、水（５０ｍｌ）で洗浄し乾燥する事により表題化合物（２．５１ｇ，収率４７．７％）を得た。

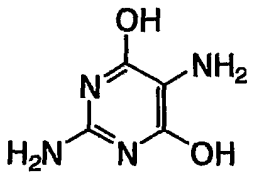
産業上の利用可能性

本発明の製造方法は、抗ウィルス剤の合成中間体であるＮ－(２－アミノ－４，６－ジクロロピリミジン－５－イル)ホルムアミド〔化合物（Ｖ）〕を、従来の方法より工業的に有利に製造できる方法である。

本出願は、日本で出願された特願２００３－１４８３５８を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. (a) 式 (I) :



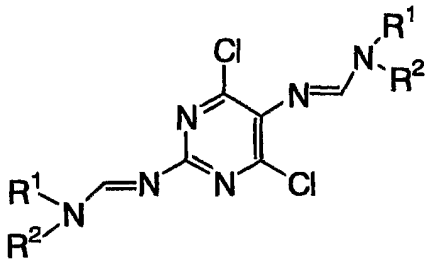
(I)

で表される化合物若しくはその塩またはそれらの水和物を、式 (II) :

R^1R^2NCHO (II)

(式中、R^1およびR^2は、同一または異なって、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアラルキル基を示すか、あるいはR^1およびR^2が結合する窒素原子と一緒になって、置換されてもよい脂肪族ヘテロ環を形成してもよい。)

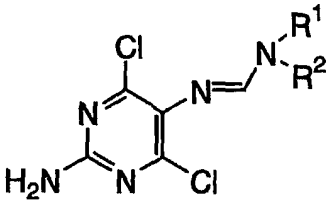
で表される化合物および塩素化剤と反応させて、式 (III) :



(III)

(式中、各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物を製造する工程;

(b) 式 (III) で表される化合物をpH3以下で反応させて、式 (IV) :

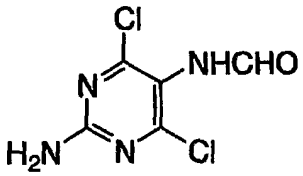


(IV)

(式中、各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物を製造する工程;および、

(c) 式 (IV) で表される化合物をpH3.5より高く、pH5以下で反応させ

る工程を含む、式（Ｖ）：



（Ｖ）

で表される化合物またはその塩の製造方法。

２．　（ｂ）に示される工程において、（ａ）に示される工程の反応混合物と水を混合することによりｐＨ３以下として、反応させることを特徴とする、請求項１記載の製造方法。

３．　（ｂ）に示される工程において、さらに塩基を添加することによりｐＨを調整することを特徴とする、請求項２記載の製造方法。

４．　（ｂ）に示される工程において添加される塩基が、アンモニア水、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの塩基である、請求項３記載の製造方法。

５．　（ｃ）に示される工程において、（ｂ）に示される工程の反応混合物に塩基を添加することによりｐＨ３．５より高く、ｐＨ５以下に調整することを特徴とする、請求項１～４のいずれかに記載の製造方法。

６．　（ｃ）に示される工程において添加される塩基が、アンモニア水、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの塩基である、請求項５記載の製造方法。

７．　（ａ）に示される工程と（ｂ）に示される工程、および／または（ｂ）に示される工程と（ｃ）に示される工程を、ワンポット反応で行うことを特徴とする、請求項１～６のいずれかに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/007224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D239/48

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)
Int.Cl[7] C07D239/48

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 practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-508412 A (The Wellcome Foundation Ltd.), 26 August, 1997 (26.08.97), Full text & WO 95/21161 A1 & EP 741710 A1 & US 2003/187263 A1	1-7
A	JP 7-300466 A (Lonza Ltd.), 14 November, 1995 (14.11.95), Full text & EP 684236 A2 & CA 2145928 A & US 5583226 A & US 5663340 A & US 5693800 A & US 5744601 A	1-7
A	JP 2000-191647 A (Lonza Ltd.), 11 July, 2000 (11.07.00), Full text & EP 1013647 A2 & US 2001/31868 A1	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent 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
05 August, 2004 (05.08.04)	24 August, 2004 (24.08.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP2004／007224

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl⁷　C07D239／48

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. Cl⁷　C07D239／48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAS ONLINE

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 9-508412 A（ザ、ウェルカム、ファンデーション、リミテッド）1997.08.26, 全文 & WO 95/21161 A1 & EP 741710 A1 & US 2003/187263 A1	1－7
A	JP 7-300466 A（ロンザ　リミテッド）1995.11.14, 全文 & EP 684236 A2 & CA 2145928 A & US 5583226 A & US 5663340 A & US 5693800 A & US 5744601 A	1－7
A	JP 2000-191647 A（ロンザ　リミテッド）2000.07.11, 全文 & EP 1013647 A2 & US 2001/31868 A1	1－7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05.08.2004	24.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	關　政立	4C　8619
	電話番号　03－3581－1101　内線　3452	

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（2004年1月）