

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3751041号

(P3751041)

(45) 発行日 平成18年3月1日(2006.3.1)

(24) 登録日 平成17年12月16日(2005.12.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/90 (2006.01)

C O 7 D 211/90

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

A 6 1 K 31/455

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 5 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-329819
 (22) 出願日 平成6年12月6日(1994.12.6)
 (65) 公開番号 特開平7-242632
 (43) 公開日 平成7年9月19日(1995.9.19)
 審査請求日 平成13年12月3日(2001.12.3)
 (31) 優先権主張番号 P4342194.6
 (32) 優先日 平成5年12月10日(1993.12.10)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)
 (31) 優先権主張番号 P4424677.3
 (32) 優先日 平成6年7月13日(1994.7.13)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591063187
 バイエル アクチエンゲゼルシャフト
 Bayer Aktiengesellschaft
 ドイツ連邦共和国 レーフェルクーゼン (番地なし)
 D-51368 Leverkusen, Germany
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 ハインリヒ・マイヤー
 兵庫県神戸市東灘区向洋町5-15ジェンテント616

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル

(57) 【特許請求の範囲】

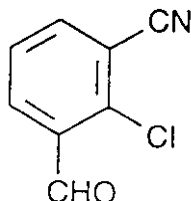
【請求項1】

ラセミ体又はそのエナンチオマー形態としての 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル。

【請求項2】

【A】式(II)

【化1】



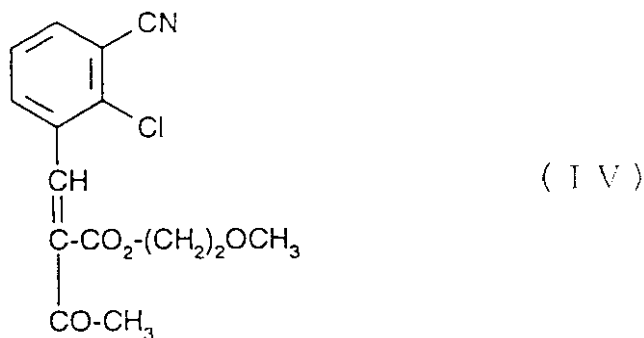
(II)

の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドを最初に式(III)

$\text{H}_3\text{C} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ (III)

のアセト酢酸 2 - メトキシエチルと反応させ、適宜式(IV)

【化 2】



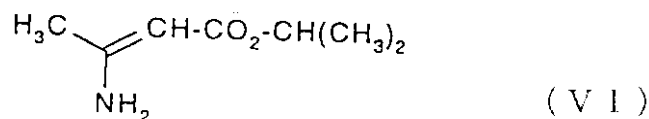
10

の対応するイリデン化合物を単離し、続いて式 (V)



のアセト酢酸イソプロピル及びアンモニア又はアンモニウム塩と反応させるか、又はアンモニア及び式 (V) の化合物から製造することができる式 (V I)

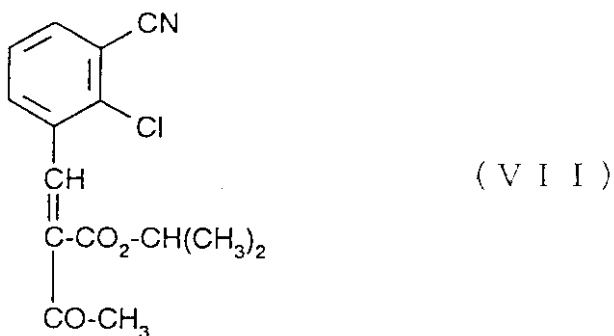
【化 3】



20

のアミノ - 2 - ブテン酸イソプロピルと不活性溶媒中で直接反応させるか、あるいは、
[B] 式 (I I) の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドを最初に式 (V) の化合物と反応させ、適宜式 (V I I)

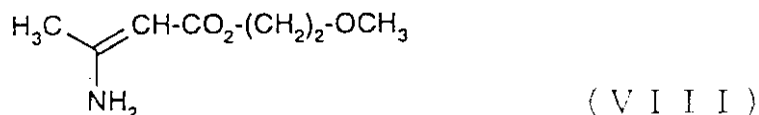
【化 4】



30

のイリデン化合物を単離し、次の段階で式 (I I I) の化合物及びアンモニア又はアンモニウム塩と反応させるか、又はアンモニア及び式 (I I I) の化合物から製造することができる式 (V I I I)

【化 5】

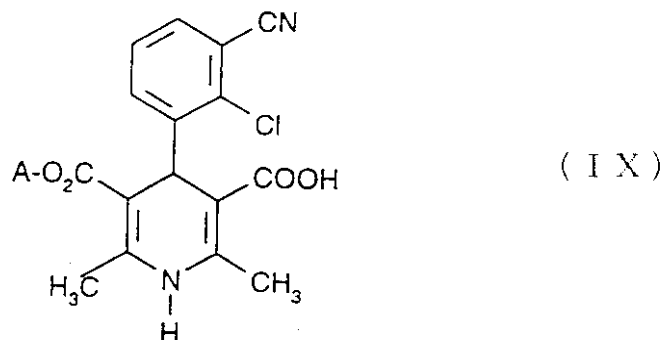


40

のアミノ - 2 - ブテン酸 2 - メトキシエチルと不活性溶媒中で直接反応させるか、あるいは

[C] 一般式 (I X)

【化 6】



10

【式中、

Aは $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 又は $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ の基を示す]

の化合物を不活性溶媒中で、適宜塩基の存在下に助剤と反応させ、活性化カルボン酸誘導体を得、場合によりそれを単離し、次いで式(X)



【式中、

Eは置換基Aの定義に依存して $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -又は $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ -の基を示す]

20

のアルコールと、適宜無機塩基を用いてアルコキシドに変換した後に反応させ、そしてエナンチオマーを製造するために適当な光学活性カルボン酸誘導体を適当なアルコールと反応させるか、あるいはキラル固定相上のクロマトグラフィーによりラセミ体を分離することを特徴とする請求項1に記載の化合物の製造法。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物を有効成分として含むことを特徴とする神経及び脳疾患の抑止のための薬剤。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物をヒト以外の患者に投与することを特徴とするヒト以外の患者における神経及び脳疾患の抑止方法。

30

【請求項5】

2-クロロ-3-シアノ-ベンズアルデヒド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規化合物ラセミ-4-(2-クロロ-3-シアノ-フェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸イソプロピル 2-メトキシエチル、及びその純粋なエナンチオマー、それらの製造法、ならびに薬剤として、特に脳及び神経疾患の処置のための薬剤としてのそれらの利用、ならびにそれらの製造のための新規中間体に関する。

【0002】

40

いくつかの1,4-ジヒドロピリジン、例えばニモジピン(nimodipine)が脳における活性を有することはすでに開示されている[ドイツ特許公開第2 815578号を参照]。場合によりハロゲン及び/又はシアノにより置換されていることができるフェニル環を4位に有するジヒドロピリジン誘導体は同様に一般的定義において、又ある場合には特定の各化合物としても記載されている(ドイツ特許公開第1 963 188号、ドイツ特許公開第2 117 573号及びEP-A-026 317を参照)。しかし既知のジヒドロピリジンのいずれの場合も4位における特定の2-クロロ-3-シアノ-フェニル基は言及されていない。4位におけるこの特定の置換基は、同様に新規な2-クロロ-3-シアノ-ベンズアルデヒドを用いて適当な閉環反応を介して導入され、本発明の必須要素である。

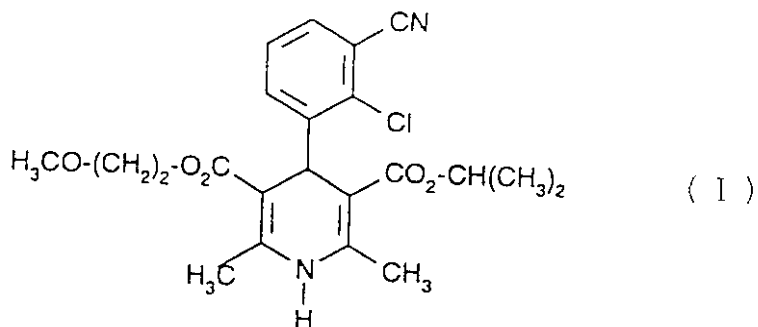
50

【 0 0 0 3 】

本発明は式 (I)

【 0 0 0 4 】

【 化 7 】



10

【 0 0 0 5 】

の化合物ラセミ - 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル及びそのエナンチオマーに関する。

【 0 0 0 6 】

本発明はまた、[A] 式 (I I)

20

【 0 0 0 7 】

【 化 8 】



【 0 0 0 8 】

の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドを最初に式 (I I I)

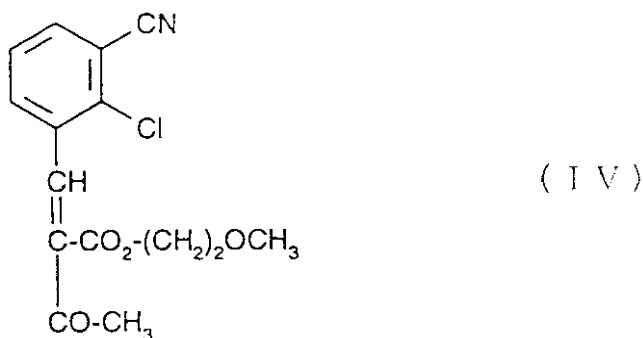
30



のアセト酢酸 2 - メトキシエチルと反応させ、適宜式 (I V)

【 0 0 0 9 】

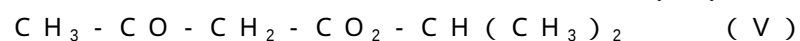
【 化 9 】



40

【 0 0 1 0 】

の対応するイリデン化合物を単離し、続いて式 (V)

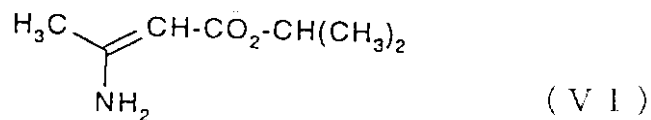


のアセト酢酸イソプロピル及びアンモニア又はアンモニウム塩と反応させるか、又はアンモニア及び式 (V) の化合物から製造することができる式 (V I)

【 0 0 1 1 】

50

【化 1 0】



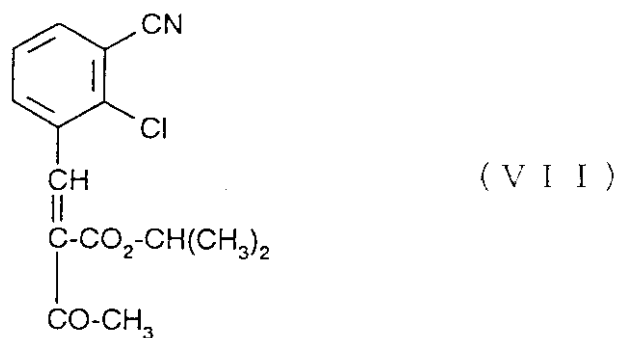
【 0 0 1 2】

のアミノ - 2 - ブテン酸イソプロピルと不活性溶媒中で直接反応させるか、あるいは、
[B] 式 (I I) の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドを最初に式 (V) の化合物と反応させ、適宜式 (V I I)

10

【 0 0 1 3】

【化 1 1】



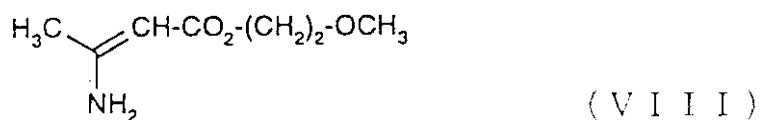
20

【 0 0 1 4】

のイリデン化合物を単離し、次の段階で式 (I I I) の化合物及びアンモニア又はアンモニウム塩と反応させるか、又はアンモニア及び式 (I I I) の化合物から製造することができる式 (V I I I)

【 0 0 1 5】

【化 1 2】



30

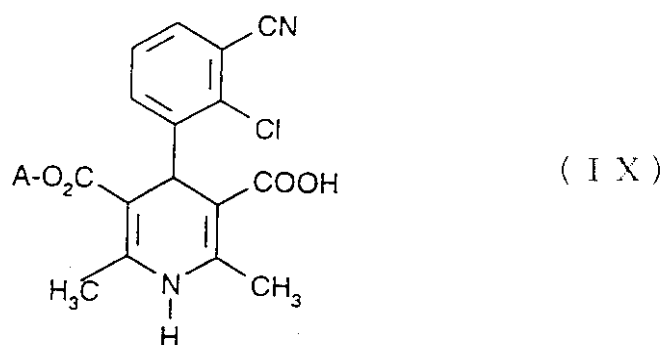
【 0 0 1 6】

のアミノ - 2 - ブテン酸 2 - メトキシエチルと不活性溶媒中で直接反応させるか、あるいは

[C] 一般式 (I X)

【 0 0 1 7】

【化 1 3】



40

【 0 0 1 8】

50

[式中、

A は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 又は $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ の基を示す]

の化合物を不活性溶媒中で、適宜塩基の存在下に助剤(auxiliaries)と反応させ、活性化カルボン酸誘導体を得、場合によりそれを単離し、次いで式 (X)

E - OH (X)

[式中、

E は置換基 A の定義に依存して $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ - 又は $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ - の基を示す]

のアルコールと、適宜無機塩基を用いてアルコキシドに変換した後に反応させ、そしてエナンチオマーの製造の場合は適当な光学活性カルボン酸誘導体を適当なアルコールと反応させるか、あるいはキラル固定相(chiral stationary phases)上のクロマトグラフィーによりラセミ体を分離することを特徴とする、本発明の式 (I) の化合物の複数の製造法にも関する。

10

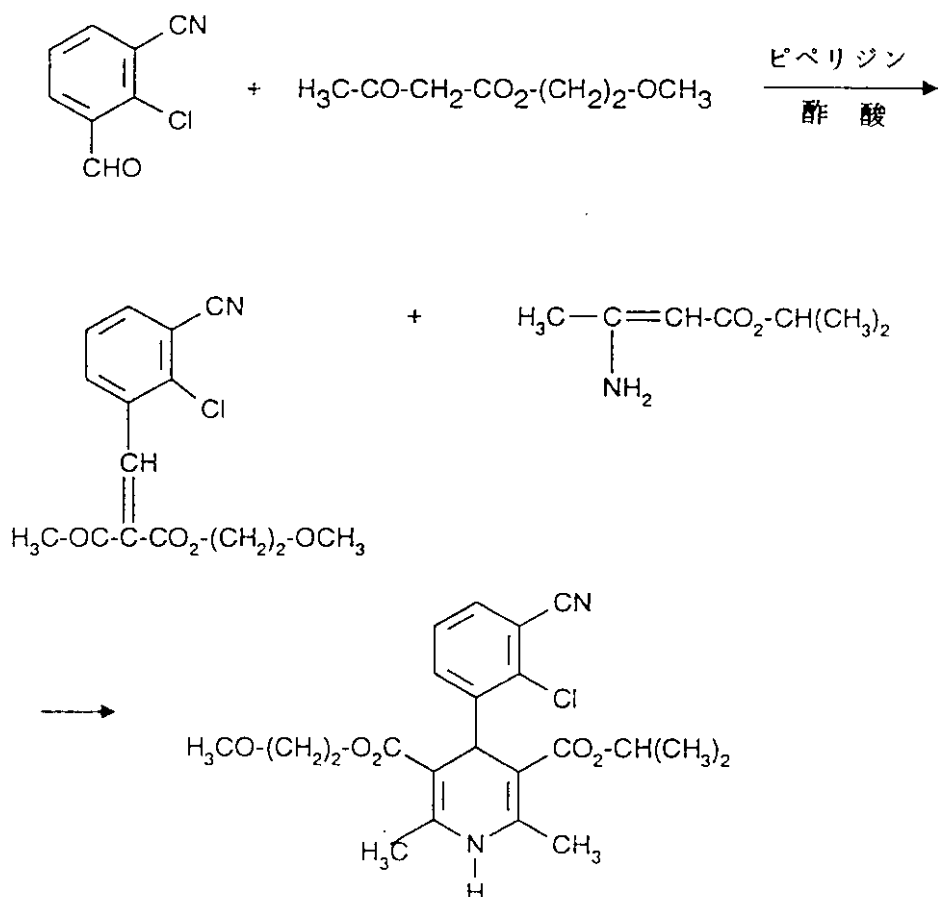
【 0 0 1 9 】

本発明の方法は以下の反応式を例として示すことができる：

【 0 0 2 0 】

【 化 1 4 】

[A]



20

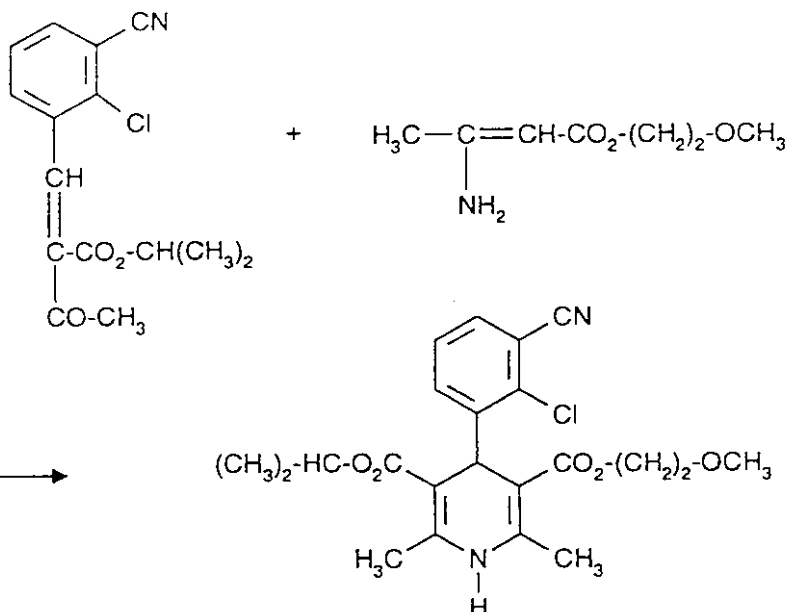
30

40

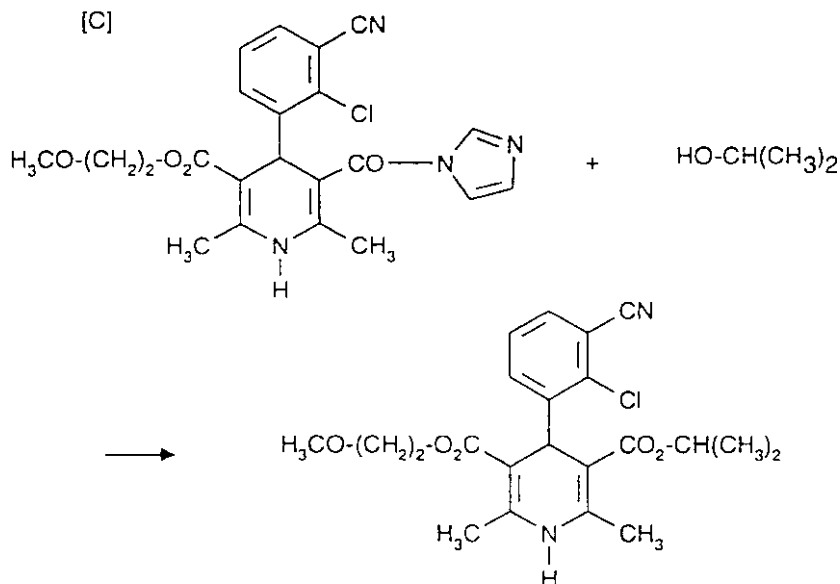
【 0 0 2 1 】

【 化 1 5 】

[B]



[C]



【 0 0 2 2 】

この場合の方法 [A] 及び [B] に適した溶媒は、反応条件下で変化しないすべての不活性有機溶媒である。これらには好ましくはアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノール、あるいはエーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル又はアミド、例えばヘキサメチルホスホルアミド又はジメチルホルムアミド、あるいは酢酸又はハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロリド、四塩化炭素、あるいは炭化水素、例えばベンゼン又はトルエンが含まれる。上記の溶媒の混合物を用いることもできる。イソプロパノール、テトラヒドロフラン、メタノール、ジオキサン及びジメチルホルムアミドが特に好ましい。

40

【 0 0 2 3 】

方法 [C] に適した溶媒はアルコール及び酢酸を除いた上記の溶媒である。

【 0 0 2 4 】

方法 [A] 及び [B] に適した塩基は好ましくは環状アミン、例えばピペリジン、 $C_1 -$

50

C₃-トリ-及びジアルキルアミン、例えばジ-及びトリエチルアミン、あるいはピリジン又はジメチルアミノピリジン、特にピペリジン、ジメチルアミノピリジン及びピリジンである。

【0025】

カルボン酸(IX)の活性化のための助剤として縮合剤を用いるのが好ましい。この場合、通常の縮合剤、例えばカーボジイミド、例えばN,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル及びN,N'-ジシクロヘキシルカーボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカーボジイミドヒドロクロリド又はカルボニル化合物、例えばカルボニルジイミダゾール、又は1,2-オキサゾリウム化合物、例えば2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-スルホネート又は2-tert-ブチル-5-メチル-イソオキサゾリウムパークロレート、あるいはアシルアミノ化合物、例えば2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、又はプロパンホスホン酸無水物又はイソブチルクロロホルメート、又はベンゾトリアゾリルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスホネートが好ましい。N,N'-ジシクロヘキシルカーボジイミド及びカルボニルジイミダゾールが好ましい。

10

【0026】

変法[C]のために適した塩基はアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、あるいはトリアルキルアミンなどの有機塩基、例えばトリエチルアミン、N-エチルモルホリン、N-メチルピペリジン又はジイソプロピルエチルアミン又はジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)又は1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン(DBN)である。ジメチルアミノピリジンが好ましい。

20

【0027】

一般に塩基はそれぞれ式(IX)の化合物の1モルに対して0.01モル~1モル、好ましくは0.05モル~0.1モルの量で用いられる。

【0028】

変法[C]の助剤は一般にそれぞれ式(IX)の化合物の1モルに対して1モル~3モル、好ましくは1モル~1.5モルの量で用いられる。

【0029】

[C]で用いられる無機塩基はアルカリ金属又はそれらの水素化物である。ナトリウム及び水素化ナトリウムが好ましい。方法[C]の無機塩基は一般に式IVの化合物の1モルに対して0.1~10モル、好ましくは0.2~2モルの量で用いられる。

30

【0030】

方法[A]、[B]及び[C]反応温度は比較的広範囲内で変えることができる。一般に反応は-20 ~ 200、好ましくは0 ~ 110の範囲で行われる。

【0031】

方法は常圧、高圧又は減圧下で行うことができ(例えば0.5~5バール)、常圧が好ましい。

【0032】

本発明の方法を行う場合、反応に関与する物質の比率は任意である。しかし一般にモル量の反応物を用いて反応が行われる。

40

【0033】

さらに、例えばキラル固定相を有するクロマトグラフィーカラム上のラセミ体の分離により、エナンチオマー的に純粋な形態が得られる。

【0034】

一般式(IX)の活性酸誘導体は、ある場合には既知であるか、又は新規化合物であり、通常の方法に従って製造することができる。

【0035】

一般式(X)の化合物は既知である。

50

【 0 0 3 6 】

式 (I V) のイリデン化合物は新規化合物であり、例えば上記の通りにして製造することができる。

【 0 0 3 7 】

式 (V I I) のイリデン化合物は新規化合物であり、例えば [A] に記載の通り式 (V) の化合物と式 (I I) の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドの反応により製造することができる。

【 0 0 3 8 】

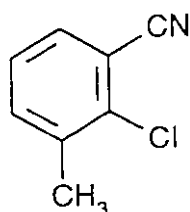
式 (I I I) 、 (V) 、 (V I) 及び (V I I I) の化合物はそれ自体既知である。

【 0 0 3 9 】

式 (I I) の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドは新規化合物であり、例えば式 (X I)

【 0 0 4 0 】

【 化 1 6 】



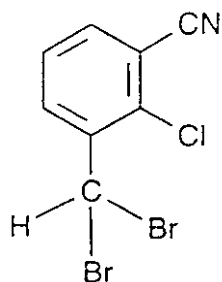
(X I)

【 0 0 4 1 】

の 2 - クロロ - 3 - シアノ - トルエンを、不活性溶媒中の触媒の存在下、及び保護気体雰囲気下及び光照射下で最初に臭素化して式 (X I I)

【 0 0 4 2 】

【 化 1 7 】



(X I I)

【 0 0 4 3 】

の化合物 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンザルブロミドに変換し、第 2 段階でアルコール性溶液中で粗生成物を銀塩で処理して反応させ、アルデヒドを得ることにより製造することができる。

【 0 0 4 4 】

反応の第 1 段階に適した溶媒は上記のハロゲン炭化水素、例えばジクロロメタン又は四塩化炭素が好ましい。四塩化炭素が特に好ましい。

【 0 0 4 5 】

適した臭素化剤は N - ブロモコハク酸イミド又は臭素が好ましい。N - ブロモコハク酸イミドが特に好ましい。

【 0 0 4 6 】

方法の第 2 段階に適した溶媒は水又は上記のアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノール、あるいはそれらの混合物である。エタノールが好ましい。

【 0 0 4 7 】

10

20

30

40

50

適した触媒は、例えばアゾビスイソブチロニトリル又はビスベンゾイルパーオキシドである。アゾビスイソブチロニトリルが好ましい。

【0048】

一般に触媒は式(XI)の化合物の1モルに対して0.0005モル～0.05モル、好ましくは0.005モル～0.02モルの量で用いられる。

【0049】

N-プロモコハク酸イミドは式(XI)の化合物の1モルに対して2モル～5モル、好ましくは2.2モル～3モルの量で用いられる。

【0050】

臭素化は40 から溶媒のそれぞれの還流温度までの温度範囲で、好ましくは還流温度で行われる。 10

【0051】

アルデヒドへの変換は20 ～100、好ましくは40 ～70 の温度範囲で行われる。

【0052】

反応は一般に常圧で行われる。しかし高圧又は減圧で行うこともできる(例えば0.5～5バールの範囲)。

【0053】

適した銀塩は一般に硝酸銀、炭酸銀又は銀テトラフルオロボレートなどの塩である。硝酸銀が好ましい。 20

【0054】

式(XI)の2-クロロ-3-シアノ-トルエンは既知である(CAS 15015-71-5)。

【0055】

式(XII)の2-クロロ-3-シアノ-ベンザルプロミドは新規化合物であり、例えば上記の通りにして製造することができる。

【0056】

上記の製造法は単に明確にするために示すものである。一般式(I)の化合物及びそのエナンチオマーの製造はこれらの方法に制限されず、これらの方法のいずれの修正及び通常の代替え法を同様に、本発明の化合物の製造に適用することができる。 30

【0057】

本発明の化合物及びその純粋なエナンチオマーは予想外の、有用な範囲の薬理学的活性を示す。それらは水迷路(water maze)、受動性回避(passive avoidance)又は自動化スキナー箱における記憶試験などの典型的学習及び記憶モデルにおけるその記憶-増進効果が示す通り、学習及び記憶力に正の効果を有する。それらはPorsoltに従うラット水泳試験(rat swimming test)におけるその活性が確認する通り、抗うつ力を有する。

【0058】

結合アッセイ:

ラット脳又はラット心臓におけるPN 200-110結合部位への結合親和力をRam 40
p D. R., Muttledge A., Janis R. A., Triggle D. J.: Can. Journ. Physiol. Pharmacol. 65, (1987) 1452に従って決定した。

【0059】

水迷路:

老ウィスター(Wistar)ラットを、冷水を満たしたプラスチックの槽の出発位置に置き、垂直な障壁で細分する。動物が水から逃げることができるはしごに達するために、彼らはこれらの障壁の回りを泳がねばならない。出口を見つけるのに要した時間及び途中の間違いの数を記録する。この場合間違いは、行き止まりの路を泳ぐこと、又は槽が細分されている想像上の四角の境界上を出口から離れる方向で泳ぐこととして定義する。 50

【 0 0 6 0 】

ラットは出口を見つけるまで迷路に止まるが、最長で 3 0 0 秒である。その後ラットを取り出し、乾燥し、赤い光の下で暖める。続いてラットをそれが住んでいるカゴに戻す。

【 0 0 6 1 】

典型的な実験の場合、2つの同等の動物群（ブラシーボ、試験物質、それぞれ $n = 15$ ）を予備実験を用いて決定する。続いて動物に6試験セッションを1日当たり2回行う。試験物質又はブラシーボは、実験の30分前に経口的に投与する。ブラシーボと比較した試験化合物の学習 - 及び記憶 - 増進効果の尺度は、出口に達するまでの時間の短縮、間違いの数の減少、及び出口を見つける動物の全体としての数の増加である。

【 0 0 6 2 】

P o r s o l t に従うラット水泳試験

予備試験の間に、25 で 17 cm の高さに水を入れたガラスのシリンダー（高さ 40 cm、直径 20 cm）に若いラットを置く。水中で20分後、動物を取り出し、ランプの下で30分間暖める。この予備試験において、すべてのラットは約15分後までシリンダーから出ようとし、その後ラットは静止したままとなる（“行動絶望（*behavioural despair*）”、諦め行動（*giving-up behaviour*））。24時間後、試験セッションを開始し、ラットを前日のようにガラスシリンダーに入れるが、今回は5分間だけである。この5分の間に静止したままである時間を記録する。この場合、水中で直立して浮遊し、頭を水上に保つために最小の動きのみを行っているラットを静止とみなす。試験化合物の抗うつ効果は、ブラシーボ値と比較した静止の期間の短縮に見られる。

【 0 0 6 3 】

本発明の化合物及びその純粋なエナンチオマーは学習及び記憶へのその有効性において既知のジヒドロピリジンより優れている。かくして例えば水迷路動物モデル（老ラット）の場合（+）- 4 - （2 - クロロ - 3 - シアノフェニル）- 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチルは 0 . 1 ~ 1 . 0 mg / p . o . の範囲で獲得を有意に向上させるが、ニモジピンは 15 mg / kg p . o . で初めて作用する。同時に本発明の化合物は血圧の低下を示さないか、又は例えばニモジピンなどの既知の化合物より明確に弱い血圧の低下を示す。正常血圧（*normotensive*）ラット動物モデルにおいて、ニモジピンは 30 mg / kg p . o . において（+）- 4 - （2 - クロロ - 3 - シアノフェニル）- 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチルより約3倍強く血圧を低下させ、自然高血圧ラット動物モデルにおても同様のことが見いだされる（3及び10 mg / kg p . o . ）。従って本発明の化合物の場合、心循環器系へのより小さい - 望ましくない - 効果を伴う、より有力な特異的 CNS 効果が期待される。

【 0 0 6 4 】

その薬理的性質の結果として、化合物は例えば痴呆（多発梗塞性痴呆、M I D、原発性退化性痴呆 P D D、前 - 及び老年性アルツハイマー病、H I V 痴呆及び他の形態の痴呆）、パーキンソン病又は筋萎縮性側索硬化症に起こる中枢退化性疾患（*central degenerative disorder*）の処置のための薬剤の調製に用いることができる。

【 0 0 6 5 】

化合物はさらに老令における中枢機能障害、器質性精神病（O B S）及び年令性記憶障害（*age-associated memory impairment (AAMI)*）の処置に適している。

【 0 0 6 6 】

化合物は脳虚血、卒中などの脳循環器疾患及びクモ膜下出血の後遺症の予防及び抑制に有用である。

【 0 0 6 7 】

化合物はうつ病及び躁病の処置に適している。さらに別の適用領域は片頭痛、例えば糖尿

10

20

30

40

50

病などの代謝異常、外傷、中毒、微生物又は自己免疫疾患によって起こるニューロパシー、嗜癖異常及び離脱症状の処置である。

【0068】

本発明は不活性、無毒性の製薬学的に適した助剤及び賦形剤の他に一般式（I）の化合物を含む製薬学的組成物、及びこれらの組成物の製造法を含む。

【0069】

式（I）の活性化合物はこれらの組成物中において、混合物全体の0.1～99.5重量%、好ましくは0.5～95重量%の濃度で存在しなければならない。

【0070】

製薬学的組成物は、式（I）の活性化合物に加えて他の製薬学的活性化合物を含むこともできる。 10

【0071】

上記の製薬学的組成物は、例えば賦形剤又は助剤を用いた既知の方法により通常通りに調製することができる。

【0072】

一般に式（I）の活性化合物を、24時間毎に体重1kg当たり約0.01～約50mgの合計量、好ましくは約0.1mg～10mgの合計量で、適宜数個の個別の投薬量の形態で投与するのが所望の結果を得るために有利であることがわかった。

【0073】

しかし処置される患者の種類及び体重、薬剤に対する患者の挙動、疾患の性質及び重度、調製及び投与の種類、ならびに投与を行う時間及び間隔に依存して上記の量から変動させるのが有利であることもある。 20

【0074】

それぞれの場合に示される R_f 値は、他に記載がなければシリカゲル上の薄層クロマトグラフィー（アルミニウム箔、シリカゲル 60 F 254、E. Merck）により決定した。物質のスポットは、UV光下の観察により、及び/又は1%濃度の過マンガン酸カリウムもしくはモリブデートリン酸溶液（molybdic phosphoric acid solution）を噴霧することにより視覚化した。

【0075】

フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲル 60、0.040 - 0.064 mm、Merck上で行った。溶媒勾配を用いた溶離は、純粋な非極性溶媒混合物成分を用いて開始し、極性溶離剤成分を所望の生成物が溶離されるまで（TLC確認）量を増加させて混合することを意味する。すべての生成物の場合に、溶媒を最終的に約0.1 mmHgにおいて蒸留した。 30

【0076】

【実施例】

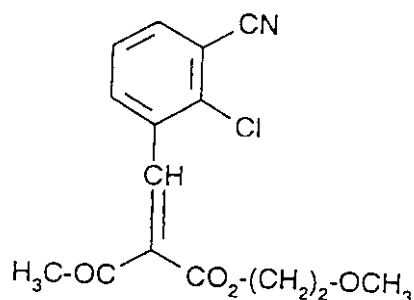
出発化合物

実施例 I

2 - アセチル - 3 - (2 - クロロ - 3 - シアノ) - 2 - プロペン酸 2 - メトキシエチル

【0077】

【化 18】



10

【 0 0 7 8 】

4 m l のイソプロパノールに溶解した 0 . 5 m l のピペリジン及び 0 . 3 m l の氷酢酸を 1 3 0 m l のイソプロパノール中の 1 3 . 0 g (7 8 . 5 ミリモル) の 2 - クロロ - 3 - シアノベンズアルデヒド及び 1 3 . 8 g (8 6 ミリモル) のアセト酢酸 2 - メトキシエチルに加える。4 0 ° で終夜撹拌した後、混合物を濃縮し、残留物をトルエン中に取り上げ、溶液をシリカゲル K₆₀を通して濾過する (溶媒 : トルエン / 酢酸エチル勾配 1 : 0 ~ 1 0 : 1) 。蒸発後、1 6 . 3 g の黄色っぽい油が得られ、これ以上精製せずにそれをさらに反応させる。

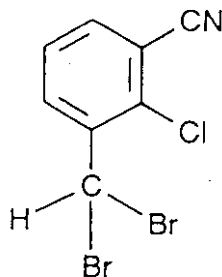
【 0 0 7 9 】

実施例 I I

2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンザルプロミド

【 0 0 8 0 】

【 化 1 9 】



30

【 0 0 8 1 】

1 0 0 g (0 . 6 6 モル) の 2 - クロロ - 3 - シアノ - トルエン (C A S 1 5 0 1 3 - 7 1 - 5) をアルゴン下で 1 . 0 l の四塩化炭素に溶解し、2 8 0 g (1 . 6 モル) の N - ブロモコハク酸イミド及び 0 . 6 5 g のアゾイソブチロニトリルで処理する。混合物を激しく撹拌しながら加熱還流し、その間にそれをランプ (3 0 0 W、O s r a m U l t r a - V i t a l u s[®]) で照射する。2 1 時間後、及び 3 6 時間後のそれぞれにさらに 5 0 g の N - ブロモコハク酸イミド及び 0 . 5 g のアゾイソブチロニトリルを加える。反応は合計 6 0 時間の後に完了する。冷却後、不溶性材料を濾過し、続いて沈澱を四塩化炭素で数回洗浄し、捨てる。濾液を濃縮した後、かくして 1 8 0 g の標題化合物が粗生成物として得られる (H P L C により約 2 % の対応するベンジルプロミド及び 1 . 2 % の対応するベンゾトリプロミドを含む) 。

40

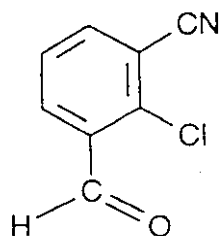
【 0 0 8 2 】

実施例 I I I

2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒド

【 0 0 8 3 】

【 化 2 0 】



【 0 0 8 4 】

実施例 I I からの化合物の粗生成物を 1 . 5 l の 9 5 % エタノールに溶解し、6 0 に加温する。この温度で、7 5 0 m l のエタノールと混合した 3 8 0 m l の水中の 1 8 6 g (1 . 1 モル) の硝酸銀の溶液をそこに急速に滴下する。添加の完了後、続いて混合物を 1 時間攪拌し、続いて 5 0 m l の飽和塩化ナトリウム溶液と混合する。冷却後、銀塩を濾過し、濾液を濃縮する。残留物をメチレンクロリド中に取り上げ、短シリカゲルカラムを通した濾過により精製する (溶離剤 : ジクロロメタン) 。生成物画分の濃縮後、8 8 g (8 1 %) の標題化合物が得られる。

【 0 0 8 5 】

融点 : 8 6 ~ 8 9

^1H - NMR (CHCl_3) : δ = 7 . 5 5 p p m (t , 1 H) ; 7 . 9 5 (d d , 1 H) ; 8 . 2 0 (d d , 1 H) ; 1 0 . 5 (s , 1 H)

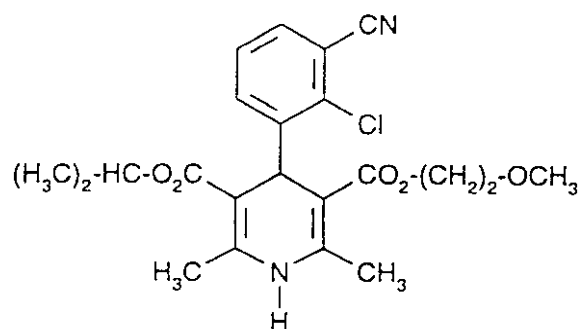
製造実施例

実施例 1

ラセミ - 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル

【 0 0 8 6 】

【 化 2 1 】



【 0 0 8 7 】

2 5 0 m l のイソプロパノール中の 1 8 . 6 g (6 0 . 5 ミリモル) の実施例 I からの化合物及び 8 . 7 g (6 0 . 5 ミリモル) のアミノ - 2 - ブテン酸イソプロピルを 4 時間加熱還流する。濃縮後、固体が得られ、それをエーテル (1 8 . 1 g) で蒸解 (d i g e s t) する。これを加熱煮沸させた 1 8 0 m l のトルエン中で同量のシクロヘキサンと混合する。室温に冷却した後、結晶が得られ、それを再循環空気乾燥炉中の 8 0 で乾燥する。

【 0 0 8 8 】

収量 : 1 7 . 6 g (6 7 %)

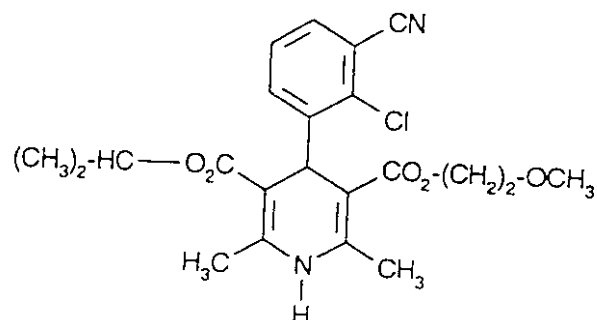
融点 : 1 4 8 ~ 1 4 9

実施例 2 及び実施例 3

(+) - ラセミ - 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル

(-) - ラセミ - 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 ,

6 - ジメチル - ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル
 【 0 0 8 9 】
 【 化 2 2 】



10

【 0 0 9 0 】

実施例 1 の純粋なエナンチオマーは、キラルカラム上のクロマトグラフィーにより（例えば Chiracel^R OD - H、溶離剤 95 % n - ヘプタン / 5 % エタノール中の 1 % 水 / 0 . 2 % 三フッ化酢酸の混合物）得ることができる。

【 0 0 9 1 】

実施例 2 :

融点 : 138 ~ 140

$[\alpha]^{20}_D = +13.9$ ($c = 1$, CHCl_3)

実施例 3 :

融点 : 138 ~ 140

$[\alpha]^{20}_D = -12.1$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

本発明の主たる特徴及び態様は以下の通りである。

【 0 0 9 2 】

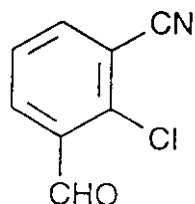
1 . ラセミ体及びそのエナンチオマー形態としての 4 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸イソプロピル 2 - メトキシエチル。

【 0 0 9 3 】

2 . [A] 式 (I I)

【 0 0 9 4 】

【 化 2 3 】



(I I)

【 0 0 9 5 】

の 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドを最初に式 (I I I)

$\text{H}_3\text{C} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ (I I I)

のアセト酢酸 2 - メトキシエチルと反応させ、適宜式 (I V)

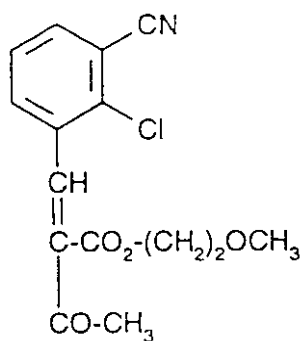
【 0 0 9 6 】

【 化 2 4 】

20

30

40



(IV)

10

【0097】

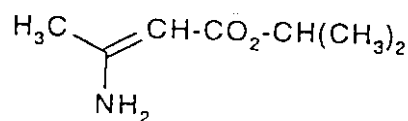
の対応するイリデン化合物を単離し、続いて式(V)



のアセト酢酸イソプロピル及びアンモニア又はアンモニウム塩と反応させるか、又はアンモニア及び式(V)の化合物から製造することができる式(VI)

【0098】

【化25】



(VI)

20

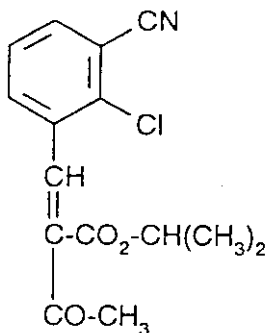
【0099】

のアミノ-2-ブテン酸イソプロピルと不活性溶媒中で直接反応させるか、あるいは、

[B]式(II)の2-クロロ-3-シアノ-ベンズアルデヒドを最初に式(V)の化合物と反応させ、適宜式(VII)

【0100】

【化26】



(VII)

30

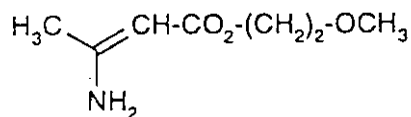
【0101】

のイリデン化合物を単離し、次の段階で式(III)の化合物及びアンモニア又はアンモニウム塩と反応させるか、又はアンモニア及び式(III)の化合物から製造することができる式(VIII)

40

【0102】

【化27】



(VIII)

【0103】

のアミノ-2-ブテン酸2-メトキシエチルと不活性溶媒中で直接反応させるか、あるいは

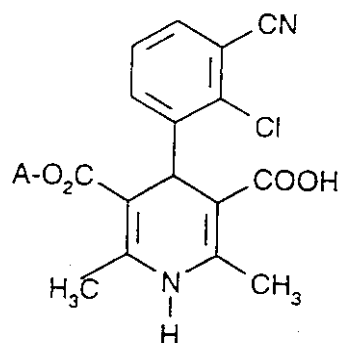
50

は

[C] 一般式 (I X)

【 0 1 0 4 】

【 化 2 8 】



(I X)

10

【 0 1 0 5 】

[式中、

A は - CH (CH₃)₂ 又は - (CH₂)₂ - OCH₃ の基を示す]

の化合物を不活性溶媒中で、適宜塩基の存在下に助剤 (auxiliaries) と反応させ、活性化カルボン酸誘導体を得、場合によりそれを単離し、続いて式 (X)

20

E - OH

(X)

[式中、

E は置換基 A の定義に依存して - CH (CH₃)₂ - 又は - (CH₂)₂ - OCH₃ - の基を示す]

のアルコールと、適宜無機塩基を用いてアルコキシドに変換した後に反応させ、そしてエナンチオマーを製造するために適当な光学活性カルボン酸誘導体を適当なアルコールと反応させるか、あるいはキラル固定相 (chiral stationary phases) 上のクロマトグラフィーによりラセミ体を分離することを特徴とする上記 1 項に記載の化合物の製造法。

【 0 1 0 6 】

3 . 上記 1 項に記載の化合物を含む薬剤。

30

【 0 1 0 7 】

4 . 上記 1 項に記載の化合物を適宜通常の助剤及び賦形剤を用いて適当な投与形態に変換することを特徴とする薬剤の製造法。

【 0 1 0 8 】

5 . 疾患の抑制における上記 1 項に記載の化合物の利用。

【 0 1 0 9 】

6 . 神経及び脳疾患の抑制のための薬剤の製造における上記 1 項に記載の化合物の利用。

【 0 1 1 0 】

7 . 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒド。

【 0 1 1 1 】

8 . 2 - クロロ - 3 - シアノ - トルエンを不活性溶媒中で触媒の存在下に反応させて対応するベンザルプロミドを得、これを溶媒中で銀塩の存在下に反応させてアルデヒドを得ることを特徴とする 2 - クロロ - 3 - シアノ - ベンズアルデヒドの製造法。

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 C 255/56 (2006.01) C 0 7 C 255/56

- (72)発明者 ボルフガング・ハルトビヒ
アメリカ合衆国コネチカット州06903スタンフォード・ロツキーラピッツロード62
- (72)発明者 ボド・ユンゲ
ドイツ42399ブツペルタル・シュピーケルン23
- (72)発明者 ルドルフ・シヨーエ - ローブ
ドイツ42327ブツペルタル・アルントシュトラッセ10アー
- (72)発明者 ザン・ガオ
中華人民共和国・北京100016・グアングミングアパートメント2 - 16
- (72)発明者 ベルナルト・シュミット
ドイツ51789リンドラー・インデルフル8
- (72)発明者 マールテン・デ・ヨンゲ
ドイツ51491オフエラート・アムクロイツベルク9
- (72)発明者 テウニス・シュールマン
ドイツ53797ローマー・ロールベルクシュトラッセ20

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特開平5 - 194395 (J P , A)
特開平4 - 234847 (J P , A)
特開平5 - 148231 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D
A61K
CA(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)