(19)日本国特許庁(JP)　(12)**公開特許公報(A)**　(11)特許出願公開番号

特開2005-41802

(P2005-41802A)

(43)公開日　**平成17年2月17日(2005.2.17)**

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 401/14	C07D 401/14	4C063

審査請求 未請求　請求項の数 3　OL　（全 10 頁）

(21)出願番号　特願2003-201480(P2003-201480)

(22)出願日　平成15年7月25日(2003.7.25)

(71)出願人　592197599
株式会社富士薬品
埼玉県さいたま市大宮区桜木町４丁目３８３番地

(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所

(74)代理人　100068700
弁理士　有賀　三幸

(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄

(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫

(74)代理人　100089048
弁理士　浅野　康隆

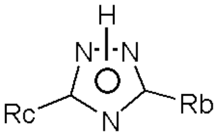
最終頁に続く

(54)【発明の名称】１，２，４－トリアゾール化合物の製造方法

(57)【要約】

【解決手段】一般式（１）

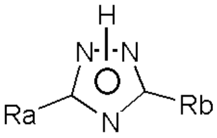
【化８】



(1)

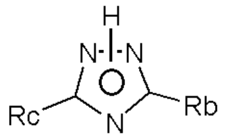
（式中Ｒｃは２位以外に置換基を有していてもよいピリジンＮ－オキシド基を表し、Ｒｂは置換基を示す）で表わされる１，２，４－トリアゾール化合物に、ニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式（２）

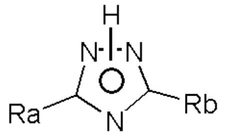
【化９】



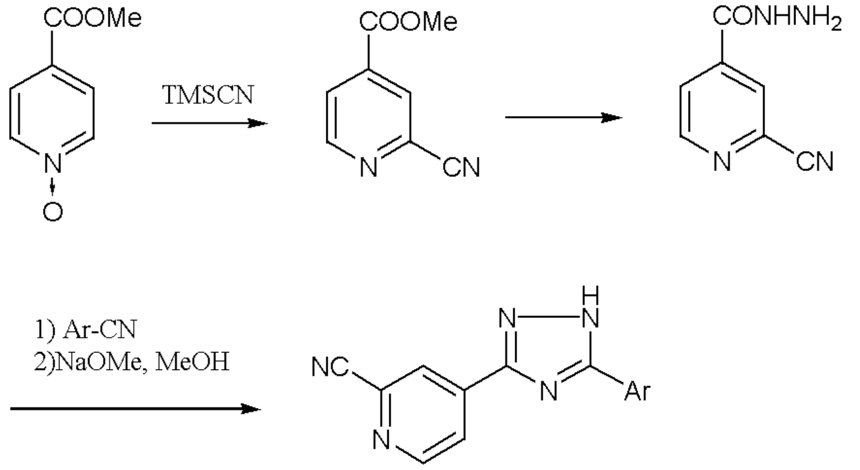
(2)

（式中、Ｒａは置換基を有していてもよい２－シアノピリジル基を示し、Ｒｂは前記と同じものを示す）で表わされる１，２，４－トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法。

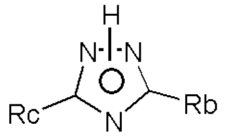
【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（１）
【化１】

(1)

（式中、Ｒｃは、２位以外に置換基を有していてもよいピリジンＮ－オキシド－４－イル基を示し、Ｒｂは、置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の窒素原子の何れかに結合している）で表わされる化合物に、ニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式（２）
【化２】

(2)

（式中、Ｒａは、置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を示し、Ｒｂは前記と同じものを示し、水素原子はトリアゾール環の窒素原子の何れかに結合している）で表わされる１，２，４－トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法。
【請求項２】
ニトリル化剤が、トリアルキルシリルニトリル、シアン化カリウム又はシアン化ナトリウムである請求項１記載の製造方法。
【請求項３】
塩が、無機酸塩又は有機酸塩である請求項１又は２項記載の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有し、高尿酸血症、痛風等の治療に有用である３及び５位に芳香族の置換基を有する新規１，２，４－トリアゾール化合物の製造方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
高尿酸血症による痛風の治療には非ステロイド系又はステロイド系の抗炎症剤による薬物治療により発作を沈静化後、生活慣習改善による治療が行われる。しかし、痛風関節炎を繰り返す症例、痛風結節を認める症例、更には無症候性高尿酸血症でも血清尿酸値が８ｍｇ／ｄＬ以上の場合には血清尿酸値を低下させる薬剤の適応になり、患者の病態（尿酸排泄低下型か、尿酸産生亢進型か、尿路結石の危険があるか等）に応じた投薬が行なわれる。血清尿酸値を低下させる手段としてキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する薬剤が使われているが、同薬剤で臨床上使用されているのはアロプリノールのみである。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】
かかる実情において種々検討した結果、本発明者等は、置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を３位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を５位に有する新規な１，２，４－トリアゾール化合物が、キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有効であることを見出し、先に特許出願した（特願２００２－０１７８２５号）。そして、この化合物は次の反応式に示す方法により製造されていた。
【０００４】
【化３】

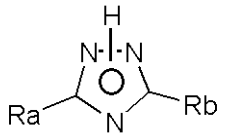


【０００５】
（式中、ＴＭＳはトリメチルシリル基を示し、Ａｒは芳香族基を示す）
【０００６】
この方法は、少量の製造においては充分目的を達し得る方法であったが、置換又は非置換の２－シアノイソニコチン酸ヒドラジドの製造が煩雑である上、各工程で生成化合物の物性に合わせて反応溶媒を選択する必要があって、工程毎の単離を必要とする等の問題があった。更に、全体としての収率が充分高くないため工業的に生産するには問題があった。
【０００７】
本発明の目的は、痛風、高尿酸血症の治療に有用な置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を３位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を５位に有する１，２，４－トリアゾール化合物の大量製造に適した製造方法を提供することにある。
【０００８】
【課題を解決するための手段】
本発明者は、一般式（１）で表される化合物のピリジンＮ－オキシド－４－イル基を、直接ニトリル化することにより、置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を３位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を５位に有する１，２，４－トリアゾール化合物が、簡便な工程で、極めて高い収率で得られることを見出し、本発明を完成した。
【０００９】
すなわち、本発明は、一般式（１）
【００１０】
【化４】

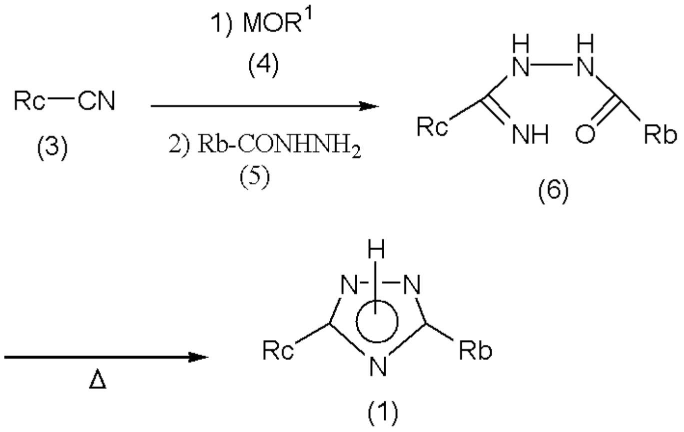


(1)

【００１１】
（式中、Ｒｃは、２位以外に置換基を有していてもよいピリジンＮ－オキシド－４－イル基を示し、Ｒｂは、置換基を有していてもよいピリジル基又はフェニル基を示し、水素原子はトリアゾール環の窒素原子の何れかに結合している）で表わされる化合物に、ニトリル化剤を反応させることを特徴とする一般式（２）
【００１２】
【化５】

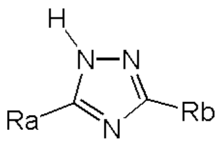

(2)

【００１３】
（式中、Ｒａは、置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を示し、Ｒｂは前記と同じものを示し、水素原子はトリアゾール環の窒素原子の何れかに結合している）で表わされる１，２，４－トリアゾール化合物、その塩又はその水和物の製造方法を提供するものである。
【００１４】
【発明の実施の形態】
一般式（１）のＲｃで示されるピリジンＮ－オキシド－４－イル基及び一般式（２）のＲａで示される２－シアノピリジン－４－イル基に置換し得る基としてはニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基及びフェニル基から選ばれる１～３個が挙げられる。
【００１５】
一般式（１）及び（２）のＲｂで示されるピリジル基及びフェニル基に置換し得る基としては、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換又は非置換の低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、Ｎ－低級アルキルピペラジノ基、低級アルキルアミノ基、フェニル基及びフェニルチオ基から選ばれる１～４個が挙げられる。
【００１６】
ここで、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。低級アルキル基としては炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基等が挙げられる。置換又は非置換の低級アルコキシ基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖の置換又は非置換のアルコキシ基が挙げられ、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、メトキシエチルオキシ基、メトキシエトキシエチルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基等が挙げられる。低級アルキルチオ基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキルチオ基が挙げられ、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。Ｎ－低級アルキルピペラジノ基及び低級アルキルアミノ基の低級アルキル基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。
【００１７】
原料である一般式（１）で表される化合物は、例えば、特開昭４７－７１２０号公報、特開昭６１－１５２６６１号公報、特開昭６２－１４９６７３号公報、特開２００２－５２８４４７号公報、欧州特許出願公開第５５９３６３号明細書等に記載の方法によって製造することができるが、次の反応式に従って製造するのが好ましい。
【００１８】
【化６】

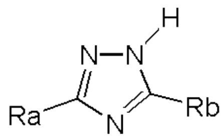


【００１９】
（式中、Ｍはアルカリ金属原子を示し、$Ｒ^1$は低級アルキル基を示し、Ｒｂ及びＲｃは前記と同じものを示す）
【００２０】
すなわち、４－シアノピリジンＮ－オキシド類（３）にアルカリ金属アルコキシド（４）を反応後、次いでヒドラジド類（５）を反応させて化合物（６）を得、これを加熱閉環することにより一般式（１）の原料化合物が得られる。
【００２１】
ここで、アルカリ金属アルコキシドとしては、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。４－シアノピリジンＮ－オキシド類（３）とアルカリ金属アルコキシド（４）との反応は、アルコール中で室温～８０℃で数時間行うのがよい。また、ヒドラジド類（５）との反応は、５０～１００℃で３０分～数時間行えばよく、更にその後の加熱閉環反応は、１００～１５０℃程度の加熱で充分である。
【００２２】
４－シアノピリジンＮ－オキシド類（３）から一般式（１）の化合物までの反応は、中間体を何ら単離せず、１ポットで行うことができる。また、その反応収率は８０％以上にもなる。
【００２３】
化合物（１）のニトリル化反応は、有機溶媒中、トリメチルシリルニトリル、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のニトリル化剤と、以下に示す試薬との組み合わせによって行われる（ただし、ニトリル化剤がシアン化カリウム及びシアン化ナトリウムの場合には、トリエチルアミン及びジイソプロピルアミンとの組み合わせは除く）。Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミン酸クロリド、４－モルホリニルカルボニルクロリド、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、ｐ－トルエンスルホニルクロリド、クロロ炭酸エチル、メトキシメチルクロリド、硫酸ジメチル、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン。
このうち、トリメチルシリルニトリルとＮ，Ｎ－ジメチルカルバミン酸クロリド及びトリメチルシリルニトリルとトリエチルアミンの組み合わせが好ましい。
【００２４】
反応溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド等が使用できるが、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドが好ましい。
【００２５】
反応温度及び時間は、５～２５℃、好ましくは室温近傍でニトリル化剤を加え、１～３０分攪拌後、５５～１５０℃、好ましくは６０～１３０℃で３～２０時間、好ましくは５～１５時間攪拌する。
【００２６】
反応終了後、反応生成物の単離は、常法によって行うことができる。例えば、無機塩基類で反応停止後、反応液に有機溶媒を加えて生成物を抽出し、溶媒を留去することにより１，２，４－トリアゾール化合物を得ることができる。また、低級アルコールで反応停止後、塩酸が発生する場合、反応生成物を１，２，４－トリアゾール化合物塩酸塩として単離できる。抽出に用いる有機溶媒としてはｎ－ブタノール、２－ブタノールが好ましい。低級アルコールとしては炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、２－ブタノール等が挙げられ、２－ブタノールが好ましい。
１，２，４－トリアゾール化合物の精製は、常法により行うことができる。例えば、カラムクロマトグラフィー法、再結晶法等の方法が挙げられる。
【００２７】
得られた１，２，４－トリアゾール化合物は、酸処理して酸付加塩とすることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有

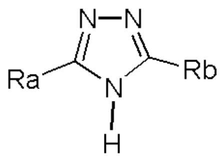
機酸が挙げられる。
【００２８】
本発明が基本骨格とする１，２，４−トリアゾール化合物には以下の如き異性体（Ａ）（Ｂ）（Ｃ）が存在するが、本発明においてはこれらを全て１，２，４−トリアゾールと表記し、一般式として表示した。
【００２９】
【化７】
異性体（Ａ）



異性体（Ｂ）



異性体（Ｃ）



【００３０】
（式中、Ｒａ及びＲｂは前記と同じものを示す）
【００３１】
【実施例】
以下に本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
【００３２】
参考例１
５−（１−オキシ−４−ピリジル）−３−（４−ピリジル）−１，２，４−トリアゾールの製造
アルゴン雰囲気下、４−シアノピリジンＮ−オキシド（１３０．０ｇ）のメタノール（１０４０ｍＬ）懸濁液にナトリウムメトキシド（５．８５ｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。次にイソニコチン酸ヒドラジド（１４８．４３ｇ）を加え、１時間還流した。この反応溶液を室温に戻し、Ｎ，Ｎ−ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ・９１０ｍＬ）を加え、反応液中のメタノールを留去し、内温１０５℃で８時間加熱した。反応後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、ＤＭＦ（１３０ｍＬ）、メタノール（１３０ｍＬ×２）で洗浄した。この結晶を６０℃で１５時間減圧乾燥し、黄色結晶の標記化合物２３４．３２ｇを得た。
【００３３】
^{1}Ｈ−ＮＭＲ（ＤＭＳＯ−ｄ$_{6}$）　δ（ｐｐｍ）：　７．９８−８．０３（ｍ，　４Ｈ），　８．３６（ｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝７．０２Ｈｚ），　８．７５−８．７７（ｍ，２Ｈ）

【００３４】
参考例２
５－（１－オキシ－４－ピリジル）－３－（２－メチル－４－ピリジル）－１，２，４－トリアゾールの製造
アルゴン雰囲気下、４－シアノピリジン－１－オキシド（０．９９ｇ）のメタノール（８．０ｍＬ）懸濁液にナトリウムメトキシド（０．０４５ｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。次に２－メチル－イソニコチン酸ヒドラジド（１．２５ｇ）を加え、１時間還流した。この反応溶液を室温に戻し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ・１４．０ｍＬ）を加え、反応液中のメタノールを留去し、外温１１０℃で２３時間加熱した。反応後室温に戻し、析出した黄色結晶を濾取し、ＤＭＦ（３．０ｍＬ×６）、メタノール（３．０ｍＬ×３）で洗浄した。この結晶を８０℃で４．５時間減圧乾燥し、黄色結晶の標記化合物１．７５ｇを得た。
【００３５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ（ｐｐｍ）：　２．５８（ｓ，　３Ｈ），　７．６４（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．１３Ｈｚ），　７．８８（ｓ，　１Ｈ），　７．９９－８．０３（ｍ，　２Ｈ），　８．３６（ｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝７．２９Ｈｚ），　８．６２（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．１３Ｈｚ）
【００３６】
実施例１
５－（２－シアノ－４－ピリジル）－３－（４－ピリジル）－１，２，４－トリアゾール塩酸塩の製造
アルゴン雰囲気下、参考例１で得られた黄色結晶（１．０１ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１０．０ｍＬ）懸濁液に、室温でトリメチルシリルニトリル（０．９ｍＬ）を滴下し、１０分間攪拌後、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミン酸クロリド（１．２４ｍＬ）を滴下し、外温６０℃で６時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、２－ブタノール（１０．０ｍＬ）を加え結晶を濾取し、２－ブタノール（９．０ｍＬ）で洗浄後、８０℃で減圧乾燥し、標記化合物１．１３ｇを得た。この乾燥した標記化合物（１．００ｇ）に２－ブタノール（０．５５ｍＬ）と水（５．４５ｍＬ）の混合溶液を加え、外温９０℃で１時間加熱後、反応液を室温に戻し、結晶を濾取した。得られた結晶は２－ブタノール－水（１：１０）の混合液（３．０ｍＬ×３）で洗浄後、８０℃で４時間乾燥し、灰色結晶の標記化合物０．７９ｇを得た。
【００３７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ（ｐｐｍ）：８．３３－８．３７（ｍ，３Ｈ），８．６０（ｓ，　１Ｈ），　８．９２－８．９７（ｍ，　３Ｈ）
【００３８】
実施例２
５－（２－シアノ－４－ピリジル）－３－（４－ピリジル）－１，２，４－トリアゾールの製造
実施例１で得られた結晶（０．７３ｇ）の２－ブタノール（３．６ｍＬ）と水（３．６ｍＬ）の懸濁液に、０．５３ｍｏｌ／Ｌ炭酸水素ナトリウム水溶液（５．４ｍＬ）を滴下し、室温で２時間攪拌した。結晶を濾取し、水（２．２ｍＬ×３）、２－ブタノール（１．３５ｍＬ×３）で洗浄した。この結晶を８０℃で３時間減圧乾燥し、淡灰色結晶の標記化合物０．６０ｇを得た。
【００３９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ：　８．０２（ｄｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝４．３２，　１．６２Ｈｚ），　８．３２（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．１３，　１．６２Ｈｚ），　８．５５（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝１．６２，　１．０８Ｈｚ），　８．８０（ｄｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝４．３２，　１．６２Ｈｚ），８．９３（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．１３，　１．０８Ｈｚ）
【００４０】

実施例３
５－（２－シアノ－４－ピリジル）－３－（４－ピリジル）－１，２，４－トリアゾールの製造
アルゴン雰囲気下、参考例１で得られた黄色結晶（１．０１ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１０．０ｍＬ）懸濁液に、室温でトリエチルアミン（０．８８ｍＬ）を滴下し、１０分間攪拌後、トリメチルシリルニトリル（１．４ｍＬ）を滴下し、外温を１１０℃に上げ１０時間攪拌した。この反応液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、２－ブタノールで二回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：クロロホルム：メタノール＝１０：１０：１→クロロホルム：メタノール＝１０：１）で精製し、淡黄色結晶の標記化合物０．８４ｇを得た。
【００４１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ（ｐｐｍ）：　８．０２（ｄｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝４．３２，　１．６２Ｈｚ），　８．３２（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．００，　１．６２Ｈｚ），　８．５５（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝１．６２，　１．０８Ｈｚ），　８．８０（ｄｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝４．３２，　１．６２Ｈｚ），８．９２　（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．００，　１．０８Ｈｚ）
【００４２】
実施例４
５－（２－シアノ－４－ピリジル）－３－（２－メチル－４－ピリジル）－１，２，４－トリアゾール　塩酸塩の製造
アルゴン雰囲気下、参考例２で得られた黄色結晶（０．５２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５．２ｍＬ）懸濁液に、室温でトリメチルシリルニトリル（０．４３ｍＬ）を滴下し、１０分間攪拌後、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミン酸クロリド　（０．６０ｍＬ）を滴下し、外温６０℃で８時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、２－ブタノール（５．０ｍＬ）を加え結晶を濾取し、２－ブタノール（４．５ｍＬ）で洗浄後、８０℃で減圧乾燥し、標記化合物０．４６ｇを得た。この乾燥した標記化合物（０．４１ｇ）に２－ブタノール（０．２３ｍＬ）と水（２．２７ｍＬ）の混合溶液を加え、外温９０℃で１時間加熱後、反応液を室温に戻し、結晶を濾取した。得られた結晶は２－ブタノール一水（１：１０）の混合液（１．２ｍＬ×２）で洗浄後、８０℃で３時間乾燥し、淡灰色結晶の標記化合物を結晶として０．３０ｇ得た。
【００４３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ-ｄ$_{6}$）　δｐｐｍ：　２．７３（ｓ，　３Ｈ），　８．１９（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．２９（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．３４－８．３７（ｍ，　１Ｈ），　８．６０（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝０．２７Ｈｚ），　８．８２（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．４０Ｈｚ），　８．９７（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝５．１３Ｈｚ）
【００４４】
試験例
血清尿酸低下作用
７週齢の雄性ウイスター系ラット（１群４匹）に、０．５％メチルセルロース（ＭＣ）水溶液に懸濁した被験物質を、投与量が０．３ｍｇ／５ｍＬ／Ｋｇとなるように胃ゾンデを用いて強制経口投与した。被験物質投与６時間後に眼窩静脈より採血し、血液を室温で１時間放置した後２０００×ｇで１０分間遠心分離して血清を採取した。血清尿酸値は尿酸測定用キット（和光純薬・リンタングステン酸法）にて測定し、以下の式により血清尿酸低下率を算出したところ、実施例２で得た化合物は５１．１％の値を得た。
【００４５】
血清尿酸低下率（％）
＝（１－被験物質投与群の平均血清尿酸値／ＭＣ投与群の平均血清尿酸値）
×１００
【００４６】

【発明の効果】
キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用である置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を３位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を５位に有する１，２，４－トリアゾール化合物（２）を、簡便な工程で、高収率で大量製造することができる。

フロントページの続き

(74)代理人　100101317
弁理士　的場　ひろみ
(74)代理人　100117156
弁理士　村田　正樹
(74)代理人　100111028
弁理士　山本　博人
(72)発明者　中村　洋
埼玉県さいたま市西区指扇３９３６－２　株式会社富士薬品第一研究所内
(72)発明者　大野　敦嗣
埼玉県さいたま市西区指扇３９３６－２　株式会社富士薬品第一研究所内
(72)発明者　佐藤　隆弘
埼玉県さいたま市西区指扇３９３６－２　株式会社富士薬品第一研究所内
(72)発明者　金田　宗一
埼玉県さいたま市西区指扇３９３６－２　株式会社富士薬品第一研究所内
Ｆターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC41 DD12 EE01

【要約の続き】
【効果】キサンチンオキシダーゼを阻害し、痛風、高尿酸血症の治療に有用である置換基を有していてもよい２－シアノピリジン－４－イル基を３位に有し、かつ置換基を有していてもよい芳香族基を５位に有する１，２，４－トリアゾール化合物（２）を、簡便な工程で、高収率で大量製造することができる。
【選択図】　なし