

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4123770号  
(P4123770)

(45) 発行日 平成20年7月23日(2008.7.23)

(24) 登録日 平成20年5月16日(2008.5.16)

(51) Int.Cl.  
C07D 239/88 (2006.01)F1  
C07D 239/88

請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2001-385593 (P2001-385593)  
 (22) 出願日 平成13年12月19日(2001.12.19)  
 (65) 公開番号 特開2003-183262 (P2003-183262A)  
 (43) 公開日 平成15年7月3日(2003.7.3)  
 審査請求日 平成16年2月2日(2004.2.2)

(73) 特許権者 000000206  
 宇部興産株式会社  
 山口県宇部市大字小串1978番地の96  
 (74) 代理人 100074675  
 弁理士 柳川 泰男  
 (72) 発明者 西野 繁栄  
 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
 宇部興産株式会社  
 宇部研究所内  
 (72) 発明者 弘津 健二  
 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
 宇部興産株式会社  
 宇部研究所内

最終頁に続く

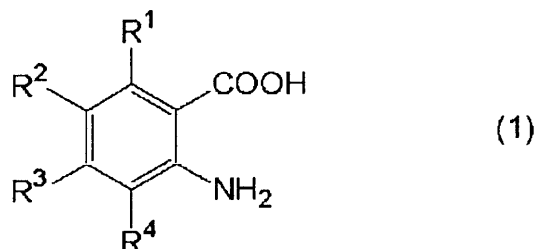
(54) 【発明の名称】 キナゾリン-4-オン誘導体の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

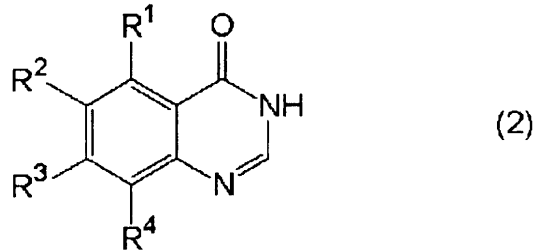
アンモニアの存在下、一般式(1)

【化1】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なっていても良く、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基又はアミノ基( $R^1$ を除く)を示す。なお、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体とギ酸エステルもしくはオルトギ酸エステルとを反応させることを特徴とする、一般式(2)

## 【化2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン - 4 - オン誘導体の製法。

10

## 【請求項2】

アントラニル酸誘導体と反応させるのがオルトギ酸エステルである請求項1記載のキナゾリン - 4 - オン誘導体の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、アントラニル酸誘導体からキナゾリン - 4 - オン誘導体を製造する方法に関する。キナゾリン - 4 - オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

## 【0002】

20

## 【従来の技術】

従来、アントラニル酸誘導体からキナゾリン - 4 - オン誘導体を製造する方法としては、以下の方法が知られている。

EP 1029853には、5 - ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6 - ヨードキナゾリン - 4 - オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、反応時間が長い上に、高価な酢酸ホルムアミジンを過剰に使用しなければならないという問題があった。

Chem.Pharm.Bull., 46, 1926(1998)には、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、キナゾリン - 4 - オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用しなければならないという問題があった。

30

以上、いずれの方法も種々の問題を含んでおり、キナゾリン - 4 - オン誘導体の工業的製法としては有効ではなかった。

## 【0003】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体からキナゾリン - 4 - オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン - 4 - オン誘導体の製法を提供するものである。

## 【0004】

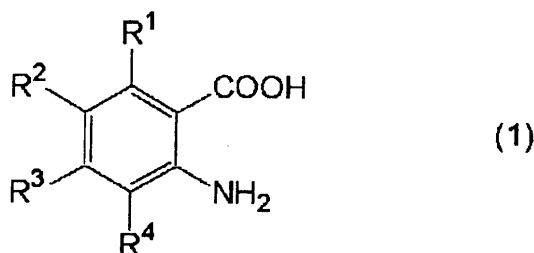
## 【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、アンモニアの存在下、一般式(1)

40

## 【0005】

## 【化3】



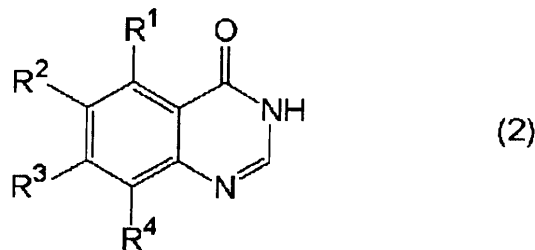
50

## 【 0 0 0 6 】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なっていても良く、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基又はアミノ基(  $R^1$ を除く)を示す。なお、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体とギ酸エステルもしくはオルトギ酸エステルとを反応させることを特徴とする、一般式(2)

## 【 0 0 0 7 】

## 【化4】



10

## 【 0 0 0 8 】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製法によって解決される。

## 【 0 0 0 9 】

## 【発明の実施の形態】

本発明において使用するアントラニル酸誘導体は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なっていても良い、反応に関与しない基であるが、具体的には、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基又はアミノ基( $R^1$ を除く)を示す。なお、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。

20

## 【 0 0 1 0 】

前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

30

## 【 0 0 1 1 】

前記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

## 【 0 0 1 2 】

前記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【 0 0 1 3 】

前記アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

40

## 【 0 0 1 4 】

前記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

## 【 0 0 1 5 】

前記アルコキシル基としては、例えば、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【 0 0 1 6 】

前記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

## 【 0 0 1 7 】

50

本発明の反応において使用するギ酸エステルとしては、例えば、ギ酸メチル、ギ酸エチル等が挙げられ、そしてオルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等が挙げられるが、好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

【0018】

ギ酸エステルとオルトギ酸エステルの使用量は、アントラニル酸誘導体 1 mol に対して、好ましくは 1.0 ~ 1.0 mol、更に好ましくは 1.1 ~ 3.0 mol である。

【0019】

本発明の反応において使用するアンモニアとしては、ガス状又は液状のアンモニアでも良いが、アンモニアをアルコール類（例えば、メタノール等）、エーテル類（例えば、ジオキサン等）等の有機溶媒に溶解させたものが好適に使用される。その際のアンモニア濃度は、好ましくは 1 ~ 90 質量%、更に好ましくは 3 ~ 30 質量% である。

【0020】

前記アンモニアの使用量は、アントラニル酸誘導体 1 mol に対して、好ましくは 1 ~ 60 mol、更に好ましくは 2 ~ 20 mol である。

【0021】

本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N, N'-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N, N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、更に好ましくはメタノール、エタノールが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0022】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アントラニル酸誘導体 1 g に対して、好ましくは 0 ~ 50 g、更に好ましくは 0 ~ 20 g、特に好ましくは 0 ~ 5 g である。

【0023】

本発明の反応は、例えば、アンモニアの存在下、アントラニル酸誘導体、ギ酸エステルもしくはオルトギ酸エステル及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 40 ~ 200、更に好ましくは 50 ~ 150 であり、反応圧力は特に制限されない。

【0024】

なお、最終生成物であるキナゾリン-4-オン誘導体は、反応終了後、例えば、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

【0025】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0026】

実施例 1 (キナゾリン-4-オンの合成)

内容積 2ml のステンレス製耐圧容器に、アントラニル酸 260mg (1.9mmol)、オルトギ酸メチル 403mg (3.8mmol) 及び 15 質量% アンモニアメタノール溶液 1.2ml (8.4mmol) を加え、120 で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、キナゾリン-4-オンが 278mg 生成していた (反応収率: 100%)。

10

20

30

40

50

## 【0027】

## 実施例2 (7-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、4-クロロアントラニル酸330mg(1.9mmol)、オルトギ酸メチル403mg(3.8mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml(8.4mmol)を加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析(絶対定量法)したところ、7-クロロキナゾリン-4-オンが343mg生成していた(反応収率:99%)。

## 【0028】

## 実施例3 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸500mg(1.9mmol)、オルトギ酸メチル403mg(3.8mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml(8.4mmol)を加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析(絶対定量法)したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが515mg生成していた(反応収率:99%)。

## 【0029】

## 実施例4 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例3において、反応温度を95℃に、反応時間を4時間に変えたこと以外は、実施例3と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが485mg生成していた(反応収率:93%)。

## 【0030】

## 実施例5 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例3において、オルトギ酸メチルの量を320mg(3.0mmol)に変えたこと以外は、実施例3と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが514mg生成していた(反応収率:99%)。

## 【0031】

## 実施例6 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

温度計、圧力ゲージ及び攪拌装置を備えた内容積200mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸25.0g(95mmol)、オルトギ酸メチル17.1g(162mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液50ml(349mmol)を加え、100~110℃、0.5MPa(ゲージ圧)で8時間反応させた。反応終了後、0~10℃まで冷却し、減圧下で反応液からアンモニアを留去した。次いで、0℃で1時間攪拌し、析出した固体を濾過して乾燥させ、薄灰色結晶として6-ヨードキナゾリン-4-オン24.3gを得た(単離収率:94%)。

## 【0032】

## 実施例7 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸500mg(1.9mmol)、ギ酸メチル342mg(5.7mmol)及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2ml(8.4mmol)を加え、150℃で4時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析(絶対定量法)したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが401mg生成していた(反応収率:77%)。

## 【0033】

## 実施例8 (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例7において、ギ酸メチルをギ酸263mg(5.7mmol)に変えたこと以外は、実施例7と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが302mg生成していた(反応収率:58%)。

## 【0034】

## 【発明の効果】

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-誘導体の製法を提供することが出来る。

10

20

30

40

## フロントページの続き

- (72)発明者 島 秀好  
山口県宇部市大字小串1978番地の5  
内 宇部興産株式会社 宇部研究所
- (72)発明者 原田 崇司  
山口県宇部市大字小串1978番地の5  
内 宇部興産株式会社 宇部研究所
- (72)発明者 小田 広行  
山口県宇部市大字小串1978番地の5  
内 宇部興産株式会社 宇部研究所

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 特表平09-508126(JP,A)  
SEGER, C. et al., Chem. Pharm. Bull., 1998年, Vol.46/No.12, p.1926-1928  
BAKER, B.R. et al., J. Org. Chem., 1953年, Vol.18/No.2, p.138-152

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/88  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)  
WPIDS(STN)  
CASREACT(STN)