

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3866323号

(P3866323)

(45) 発行日 平成19年1月10日(2007. 1. 10)

(24) 登録日 平成18年10月13日(2006. 10. 13)

(51) Int. Cl.

C07C 233/65 (2006.01)

F I

C07C 233/65

請求項の数 1 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平8-97572	(73) 特許権者	000113470
(22) 出願日	平成8年3月27日(1996. 3. 27)		ポーラ化成工業株式会社
(65) 公開番号	特開平9-255643		静岡県静岡市駿河区弥生町6番48号
(43) 公開日	平成9年9月30日(1997. 9. 30)	(74) 代理人	110000084
審査請求日	平成14年12月5日(2002. 12. 5)		特許業務法人アルガ特許事務所
		(72) 発明者	中島 琢自
			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
		(72) 発明者	伊藤 隆男
			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
		(72) 発明者	河津 幸雄
			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

最終頁に続く

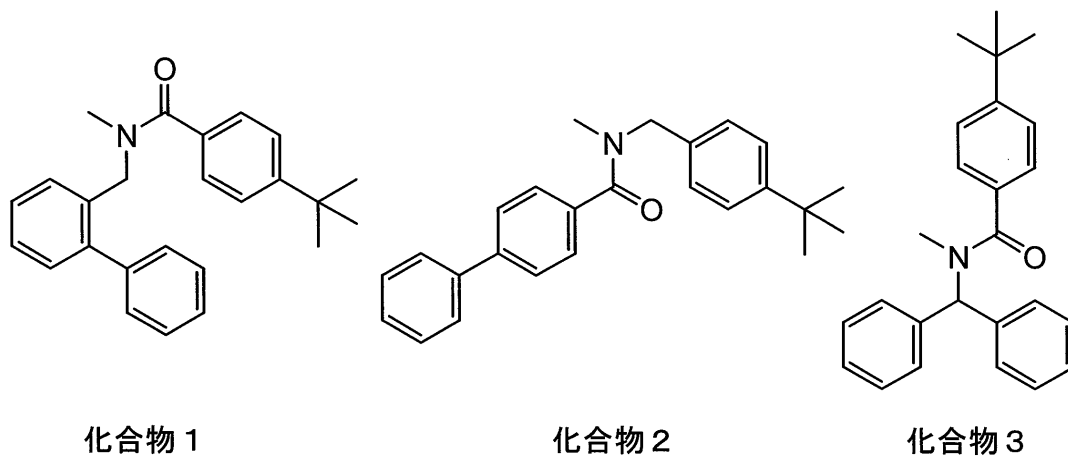
(54) 【発明の名称】 新規N-ベンジルベンズアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式で表されるN-メチル-N-(2-フェニルベンジル)-4-ターシャリーブチル安息香酸アミド(化合物1)、N-(4-ターシャリーブチルベンジル)-N-メチル-4-フェニル安息香酸アミド(化合物2)及びN-(ジフェニルメチル)-N-メチル-4-ターシャリーブチル安息香酸アミド(化合物3)から選ばれるN-ベンジルベンズアミド誘導体。

【化1】



10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は抗真菌剤の合成原料として有用な、新規N-ベンジルベンズアミド誘導体に関する。

20

【0002】

【従来の技術】

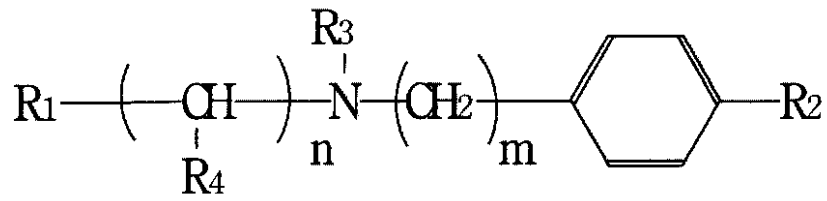
水虫に代表される表在性真菌症は、生活が西洋化して靴の着用時間が増加したのに相まって、未だに確実な治療法及び治療薬が見いだされていないこともあり、現代に於ける克服されていない疾病の一つに数えられている。その為、抗真菌作用について、多くの化合物がスクリーニングにかけられた。しかしながら、*in vitro* 或いは動物レベルに於いて活性が見いだされた物質でも、実際の臨床段階においてはドロップアウトするものが少なくなく、満足いく結果は今のところ得られたものは極めて少ない。即ち、新規の抗真菌作用を有する母核の発見が待たれていた。このような状況下本発明者等は一般式(II)に示される化合物が優れた抗真菌作用を有することを見いだした。例えば、一般式(II)に表される化合物の内、4-ターシャリーブチル-N-メチル-N-(2-フェニルベンジル)ベンジルアミン(抗真菌剤1)、4-ターシャリーブチル-N-メチル-N-(3-フェニルベンジル)ベンジルアミン(抗真菌剤2)、4-ターシャリーブチル-N-メチル-N-(4-フェニルベンジル)ベンジルアミン(抗真菌剤3)、4-ターシャリーブチル-N-ジフェニルメチル-N-メチルベンジルアミン(抗真菌剤4)は、表1に示す様にトリコフィトン・メンタグラファイトに対して優れた抗真菌作用を示す。一般式(II)に表される化合物は新規化合物であり、従ってその製造方法は知られていない。又、本発明の化合物である、一般式(I)に表される化合物も文献未記載の新規化合物である。

30

【0003】

【化5】

40



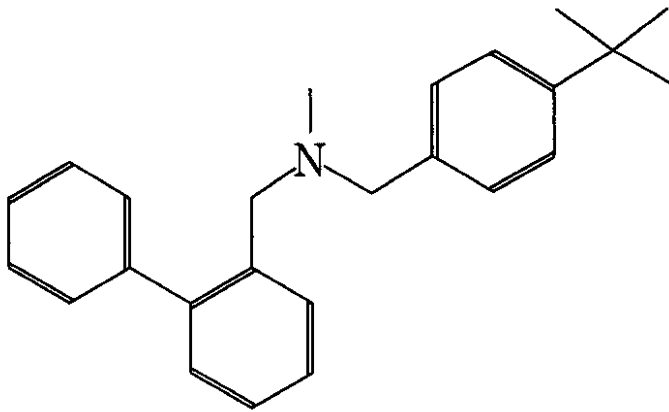
10

一般式 (I I)

(但し、式中 R 1、R 4 はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していても良い炭素数 6 ~ 18 の芳香族炭化水素を表し、R 2、R 3 はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、m、n はそれぞれ独立に 1 ~ 4 の整数を表す。)

【 0 0 0 4 】

【 化 6 】



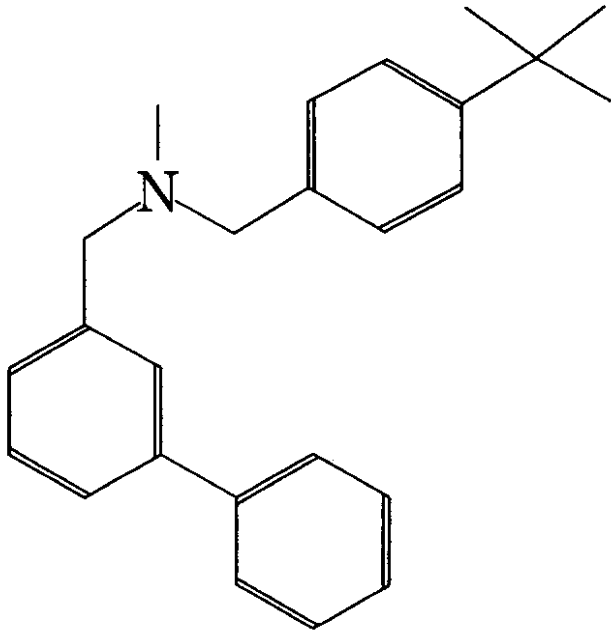
20

(抗真菌剤 1)

【 0 0 0 5 】

【 化 7 】

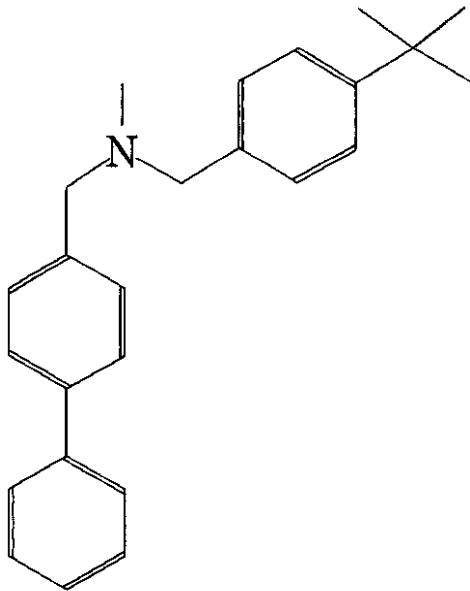
30



10

(抗真菌剤 2)
【 0 0 0 6 】
【 化 8 】

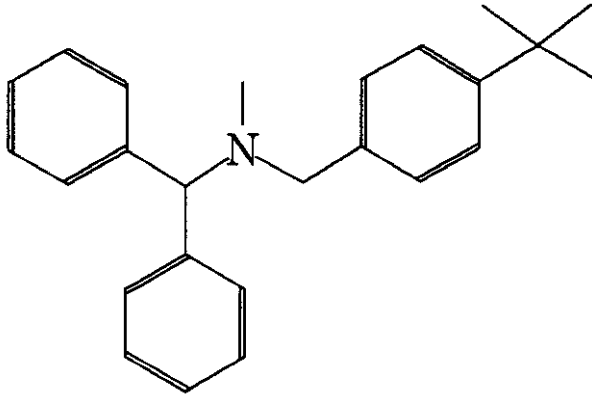
20



30

(抗真菌剤 3)
【 0 0 0 7 】
【 化 9 】

40



10

(抗真菌剤4)

【0008】

【表1】

サンプル	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
抗真菌剤1	12.5
抗真菌剤2	25
抗真菌剤3	12.5
抗真菌剤4	100

20

30

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、この様な状況下為されたものであり、抗真菌剤である、一般式(II)の化合物を合成するのに有用な原料を提供することを課題とする。

【0010】

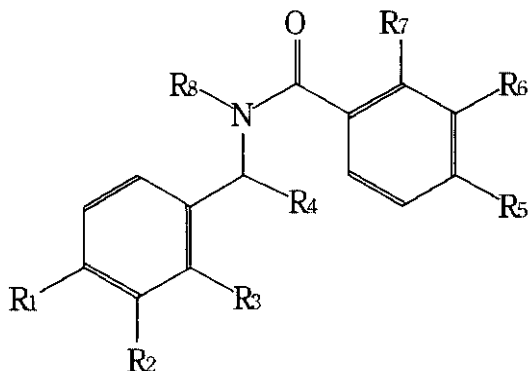
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、この様な状況に鑑み、一般式(II)の合成原料の開発研究について鋭意努力を重ねた結果、一般式(I)に示す化合物群が有用な原料になりうることを見だし、発明を完成させるに至った。以下、本発明について詳細に説明する。

【0011】

【化10】

40



10

一般式 (I)

(但し、式中 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又はフェニル基を表し、且つ、これらの置換の少なくとも 1 個はフェニル基であるものとする。)

【 0 0 1 2 】

一般式 (I) に示す化合物は、リチウムアルミニウムヒドライド等で還元することにより、一般式 (I I) の化合物へと導くことが出来る。一般式 (I) の化合物はアミンと酸クロライドの反応により、市販の試薬より容易に得ることが出来る。従って、一般式 (I) の化合物は一般式 (I I) の化合物の有用な合成原料であるといえる。

20

【 0 0 1 3 】

【 発明の実施の形態 】

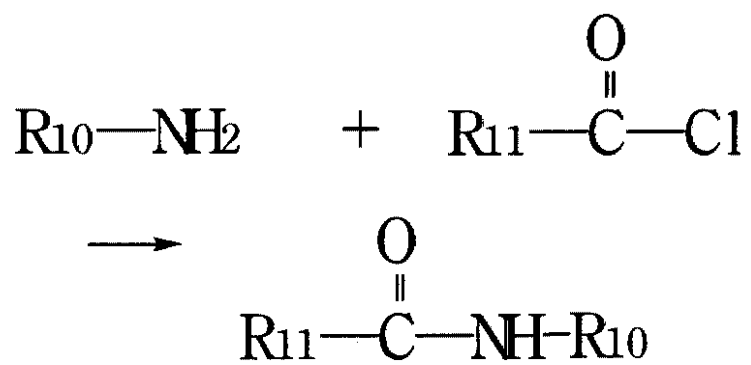
本発明の化合物は、一般式 (I) に表される N - ベンジルベンズアミド誘導体である。一般式 (I) に表される化合物は、次に示す反応式 1 に従って合成できる。即ち、安息香酸誘導体から導いた、N - メチルベンジルアミン誘導体に、対応するハロゲン化物をトリエチルアミン等の塩基存在下反応させればよい。かくして得られた化合物は、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶などの通常の精製手段で精製することが出来る。この様な一般式 (I) に表される化合物としては、例えば、N - メチル - N - (2 - フェニルベンジル) - 4 - ターシ

30

ャリーブチル安息香酸アミド (化合物 1)、N - (4 - ターシャリーブチルベンジル) - N - メチル - 4 - フェニル安息香酸アミド (化合物 2)、N - (ジフェニルメチル) - N - メチル - 4 - ターシャリーブチル安息香酸アミド (化合物 3) 等が好適に例示できる。これらの一般式 (I) に表される化合物は、リチウムアルミニウムヒドライドの様な還元剤をエーテル等の溶媒中で反応させることにより容易に一般式 (I I) に表される化合物へと導くことが可能である。

【 0 0 1 4 】

【 化 1 1 】

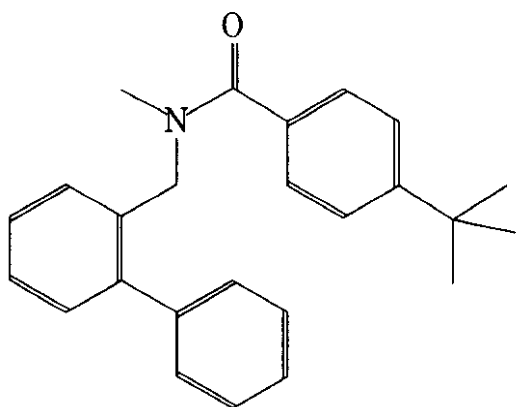


10

反応式 1

【0015】

【化12】

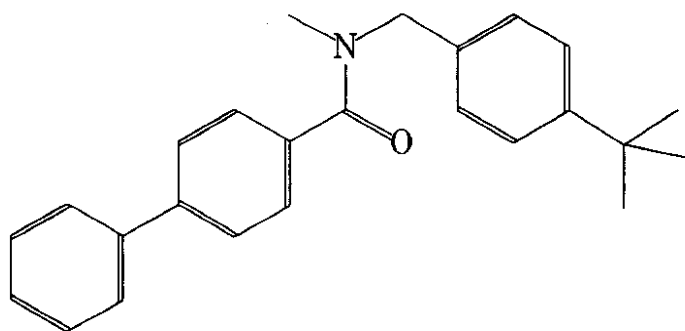


20

化合物 1

【0016】

【化13】

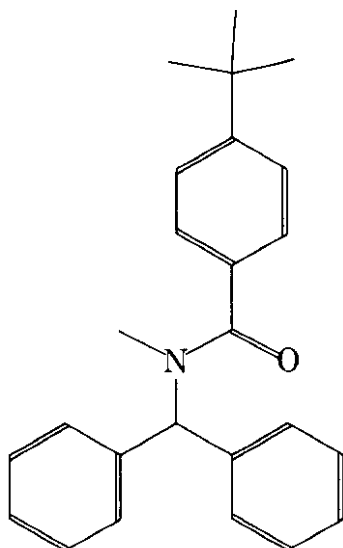


40

化合物 2

【0017】

【化14】



10

化合物 3

【0018】

【実施例】

20

実施例 1

製造例

クロロホルム 100 ml に *o*-フェニル安息香酸 10 g、塩化チオニル 18.7 g を混合し 4 時間加熱還流した。反応物を減圧濃縮し、これを氷冷下 40%メチルアミン水溶液 40 ml に滴下した。混合物を室温まで戻し、4 日間攪拌し反応させた。2 N 塩酸を加え反応を止め、クロロホルムで抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を取り溶媒を溜去し、*N*-メチル-2-フェニル安息香酸アミドを得た。これをエーテル中 0.54 g のリチウムアルミニウムヒドライドで還元し、1.46 g の *N*-メチル-2-フェニルベンジルアミンを得た。これと 1.45 g の *p*-ターシャリーブチル安息香酸から誘導した酸クロライドをベンゼン中でトリエチルアミンの存在下反応させ、反応

30

液に水とクロロホルムを加え抽出し、有機層を取り、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄した。溶媒を溜去し黄色結晶として、*N*-メチル-*N*-(2-フェニルベンジル)-4-ターシャリーブチル安息香酸アミド(化合物 1)を 2.42 g 得た。NMR (溶媒: 重クロロホルム) は次の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm); 1.31 (9H, s)、2.81 (3H, d)、4.63 (2H, d) 7.00 ~ 7.41 (13H, m)

【0019】

(例 2) 製造例

例 1 と同様に *p*-フェニル安息香酸 2.47 g より、4-ターシャリーブチル-*N*-メチル-*N*-(4-フェニルベンジル)安息香酸アミド(化合物 2)を白色結晶として 1.58 g 得た。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (ppm、重クロロホルム) は次に示すとおり。

40

(NMR)

1.26 (9H, s)、2.99 (3H, d)、4.65 (2H, d)、7.14 ~ 7.59 (13H, m)

【0020】

(例 3) 製造例

例 1 と同様に、4.06 g のクロロジフェニルメタンより、4-ターシャリーブチル-*N*-ジフェニルメチル-*N*-メチル安息香酸アミド(化合物 3)を白色結晶として 1.48 g 得た。(収率: 48.9%) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (ppm、重クロロホルム) は次に示す通り。

50

(N M R)

1 . 1 6 (9 H , s) 、 2 . 7 2 (3 H , s) 、 7 . 0 1 ~ 7 . 2 5 (1 4 H , m)

【 発 明 の 効 果 】

本発明によれば、抗真菌剤の原料として好適な新規 N - ベンジルアミド誘導体が提供できる。

フロントページの続き

- (72)発明者 鈴木 利光
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 馬島 敏郎
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 湯浅 雅之
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

審査官 小林 均

- (56)参考文献 特開昭63-023823(JP,A)
特開昭62-252755(JP,A)
特開昭56-161360(JP,A)
米国特許第03049564(US,A)
G. A. WHITE, PESTICIDE BIOCHEMISTRY and PHYSIOLOGY, 1989年, vol.34, no.3, 255-276

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C233/65
CA(STN)
REGISTRY(STN)