

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4336913号  
(P4336913)

(45) 発行日 平成21年9月30日(2009.9.30)

(24) 登録日 平成21年7月10日(2009.7.10)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C O 7 C 231/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 231/06	
<b>B O 1 J 31/02</b>	<b>(2006.01)</b>	B O 1 J 31/02	1 O 3 X
<b>C O 7 C 233/65</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 233/65	
<b>C O 7 C 327/48</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 327/48	
<b>C O 7 B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 B 61/00	3 O O

請求項の数 8 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平11-33725	(73) 特許権者	000206956
(22) 出願日	平成11年2月12日(1999.2.12)		大塚製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2000-229920(P2000-229920A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公開日	平成12年8月22日(2000.8.22)	(74) 代理人	100065215
審査請求日	平成18年1月16日(2006.1.16)		弁理士 三枝 英二
		(74) 代理人	100076510
			弁理士 掛樋 悠路
		(74) 代理人	100086427
			弁理士 小原 健志
		(74) 代理人	100090066
			弁理士 中川 博司
		(74) 代理人	100094101
			弁理士 舘 泰光
		(74) 代理人	100099988
			弁理士 斎藤 健治

最終頁に続く

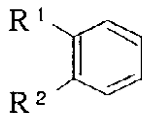
(54) 【発明の名称】 アミド誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルコキシ基を示す。またこのR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。〕

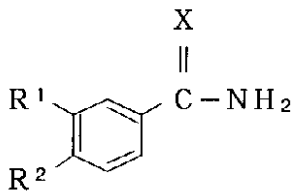
で表されるベンゼン誘導体をスルホン酸の存在下に一般式

M X C N

〔式中、Mはアルカリ金属原子、Xは硫黄原子又は酸素原子を示す。〕

で表されるシアン化合物と反応させて、一般式

## 【化 2】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $X$ は前記に同じ。〕

10

で表されるアミド誘導体を得ることを特徴とするアミド誘導体の製造方法。

## 【請求項 2】

$X$ が硫黄原子である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 3】

$R^1$ 及び $R^2$ が共にエトキシ基である請求項 2 に記載の製造方法。

## 【請求項 4】

ベンゼン誘導体に対してスルホン酸を等モル～30倍モル量使用する請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 5】

ベンゼン誘導体に対してシアン化合物を少なくとも等モル量使用する請求項 1 に記載の製造方法。

20

## 【請求項 6】

$M$ がカリウム原子である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 7】

反応温度が0～100 である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 8】

反応時間が1～24時間である請求項 1 に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

30

本発明は、アミド誘導体の製造方法に関する。

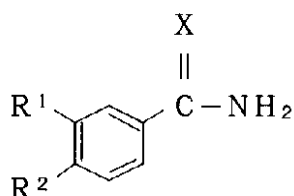
## 【0002】

## 【従来の技術】

一般式

## 【0003】

## 【化 3】



40

## 【0004】

〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルコキシ基を示す。またこの $R^1$ 及び $R^2$ は互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。 $X$ は硫黄原子又は酸素原子を示す。〕

で表されるアミド誘導体は、例えば特開平5-51318号公報に記載の活性酸素抑制剤を製造するための中間体として有用な化合物である。

50

## 【 0 0 0 5 】

従来、上記アミド誘導体は、例えば上記特許公報、Indian J. Chem. Sect (B), 18B(5), p455, 1979 及び J. Org. Chem., 41(1), p148, 1976 等に記載の方法で製造されている。

## 【 0 0 0 6 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

しかしながら、これらの方法は、アミド基の導入される位置（立体配向性）、目的物の収率、操作性等の点で問題点を有している。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 課題を解決するための手段 】

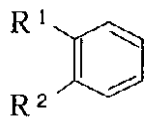
本発明者は、上記一般式（1）のアミド誘導体の製造方法につき鋭意研究を重ねた結果、スルホン酸の存在下、下記一般式（2）のベンゼン誘導体にシアン化合物を反応させた場合に、簡便な操作で、位置選択的に（立体配向性よく）、従って高純度且つ高収率で、所望のアミド誘導体が製造されることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

## 【 0 0 0 8 】

即ち、本発明は、一般式

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 4 】



(2)

## 【 0 0 1 0 】

〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記に同じ。〕

で表されるベンゼン誘導体をスルホン酸の存在下に一般式

M X C N (3)

〔式中、Mはアルカリ金属原子を示す。Xは前記に同じ。〕

で表されるシアン化合物と反応させて、一般式（1）で表されるアミド誘導体を得ることを特徴とするアミド誘導体の製造方法に係る。

## 【 0 0 1 1 】

## 【 発明の実施の形態 】

本明細書において示される各基は、より具体的には次の通りである。

## 【 0 0 1 2 】

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基が挙げられる。

## 【 0 0 1 3 】

低級アルケレンジオキシ基としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ等の炭素数1～3のアルケレンジオキシ基が挙げられる。

## 【 0 0 1 4 】

アルカリ金属原子としては、例えばカリウム、ナトリウム等が挙げられる。

## 【 0 0 1 5 】

本発明において、出発原料として用いられる一般式（2）のベンゼン誘導体及び一般式（3）のシアン化合物は、いずれも入手容易な公知の化合物である。

## 【 0 0 1 6 】

本発明によれば、一般式（2）のベンゼン誘導体と一般式（3）のシアン化合物との反応は、スルホン酸の存在下に行われる。スルホン酸としては、従来公知のものを広く使用で

10

20

30

40

50

き、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のアルカンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等のアレンスルホン酸等を挙げることができる。本発明では、これらスルホン酸は、1種単独で又は2種以上混合して使用できる。スルホン酸の使用量としては、特に限定されるものではないが、通常一般式(2)のベンゼン誘導体に対して等モル~30倍モル量、好ましくは3~25倍モル量とするのがよい。

**【0017】**

本発明では、一般式(2)のベンゼン誘導体と一般式(3)のシアン化合物との反応は、適当な溶媒の存在下又は不存在下にて、好ましくは溶媒の不存在下にて行われる。用いられる溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族ハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ニトロメタン等の非プロトン性極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

10

**【0018】**

一般式(2)のベンゼン誘導体と一般式(3)のシアン化合物との反応において、両者の使用割合としては、特に制限されるものではなく、広い範囲内から適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量、好ましくは等モル~3倍モル量使用するのがよい。

**【0019】**

本発明の反応は、冷却下、室温下及び加温下のいずれでも進行するが、通常0~100程度、好ましくは0~50程度で反応を行うのがよく、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

20

**【0020】****【発明の効果】**

本発明の方法によれば、簡便な操作で、位置選択的に(立体配向性よく)、従って高純度且つ高収率で、一般式(1)のアミド誘導体が製造され得る。本発明で製造される一般式(1)のアミド誘導体は、後記参考例に示す方法に従って活性酸素抑制剤として重要な2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール等の2-(置換フェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールに誘導され得る。

30

**【0021】****【実施例】**

以下に実施例及び参考例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

**【0022】**

## 実施例1

## 4-メトキシベンズチオアミドの製造

アニソール7.60gに氷冷下メタンスルホン酸87ml、次いでロダンカリ(チオシアン酸カリウム)7.85gを加えた。氷浴を外し、室温で5時間攪拌した。氷水300mlを注入し、析出晶を濾取した。60℃で終夜乾燥し、酢酸エチル/n-ヘキサンにより再結晶して7.63gの4-メトキシベンズチオアミドを得た。再結晶母液と濾取時の水層からの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-メトキシベンズチオアミド0.82gを得、トータルとして8.45gの4-メトキシベンズチオアミドを黄色針状結晶として得た。

40

**【0023】**

融点：151.5-152.0

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm; 3.86 (3H, s), 6.89 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.30 (1H, br. s), 7.55-7.80 (1H, br. s), 7.90 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

**【0024】**

## 実施例2

50

## 3, 4 - ジエトキシベンズチオアミドの製造

o - ジエトキシベンゼン 50.00 g に氷冷下メタンスルホン酸 371 ml、次いでロダンカリ (チオシアン酸カリウム) 33.60 g を加えた。氷浴を外し、室温で4時間20分攪拌した。氷水1リットルを注入し、析出晶を濾取した。60 で終夜乾燥し、酢酸エチル/n - ヘキサンにより再結晶して57.53 g の3, 4 - ジエトキシベンズチオアミドを得た。再結晶母液と濾取時の水層からの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3, 4 - ジエトキシベンズチオアミド 5.39 g を得、トータルとして62.92 g (収率92.8%) の3, 4 - ジエトキシベンズチオアミドを黄色針状結晶として得た。

【0025】

10

融点: 151.5 - 153.0

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm; 1.46 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.47 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.10 - 7.40 (1H, br. s), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.6 Hz), 7.55 - 7.80 (1H, br. s), 7.60 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz)。

【0026】

## 実施例 3

## 3, 4 - ジメトキシベンズチオアミドの製造

20

ペラトロール (1, 2 - ジメトキシベンゼン) 5.00 g を用い、実施例 1 と同様にして黄色顆粒状の3, 4 - ジメトキシベンズチオアミド 5.92 g を得た。

【0027】

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm; 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 2.2$  Hz, 8.0 Hz), 9.33 (1H, br. s), 9.65 (1H, br. s)。

【0028】

## 実施例 4

## 4 - メトキシベンズアミドの製造

30

アニソール 5.00 g に氷冷下メタンスルホン酸 57 ml、次いでシアン酸カリウム 4.31 g を加えた。室温で4時間30分攪拌した。更にシアン酸カリウム 4.31 g を追加し、室温で更に19時間攪拌した。氷水200 ml を注入し、析出晶を濾取した。60 で終夜乾燥し、3.67 g の4 - メトキシベンズアミドを得た。濾取時の水層は塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、2位及び4位の混合物としてメトキシベンズアミド (2位: 4位 = 1: 2) を2.06 g を得、トータルとして5.73 g の2位及び4位の混合物 (2位: 4位 = 1: 7) を酢酸エチルで再結晶して3.99 g の無色柱状の4 - メトキシベンズアミドを得た。

【0029】

融点: 166.5 - 167.0

40

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm; 3.86 (3H, s), 5.80 - 6.15 (2H, br. s), 6.93 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz)。

【0030】

## 参考例 1

6 - カルボキシ - 2 - メトキシカルボニルピリジン 180 g をジクロロメタンに懸濁させた。この懸濁液に室温でN, N - ジメチルホルムアミド (0.3等量)、次いで塩化チオニル (1.0等量) を加えた。4時間加熱還流後、室温に冷却して6 - メトキシカルボニル - 2 - ピリジニカルボニルクロライドの塩化メチレン溶液を得た。

【0031】

50

マロン酸モノエチルエステルカリウム塩（1.4 等量）をアセトニトリルに懸濁させた。この懸濁液に氷冷下トリエチルアミン（3.0 等量）、次いで塩化マグネシウム（3.0 等量）を加えた。30 前後で3時間30分攪拌後、氷冷下、この反応液に、上記で得られた6-メトキシカルボニル-2-ピリジンカルボニルクロライドの塩化メチレン溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、氷冷下希塩酸を加えクエンチした。常法に従い抽出及び洗浄処理し、エチル 3-オキソ-3-(6-メトキシカルボニル-2-ピリジル)プロピオネート210 gを得た。

【0032】

上記で得られたエチル 3-オキソ-3-(6-メトキシカルボニル-2-ピリジル)プロピオネートをジクロロメタンに溶解し、氷冷下に塩化スルフリル（1.05 等量）のジクロロメタン溶液を滴下した。20分攪拌後、氷水（3.6 倍容量）及び濃塩酸（4.2 等量）を反応液に加えた。加熱してジクロロメタンを除去した後、更に90 で3時間30分間攪拌した。室温でエチレングリコールジメチルエーテル及び上記実施例2で得られた3,4-ジエトキシベンズチオアミド（1.0 等量）を加えた後、2時間還流した。氷冷し、析出した結晶を濾取して、2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールの粗結晶を得た。これを精製し、60 で乾燥して、2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール174 gを得た。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100105821  
弁理士 藤井 淳
- (74)代理人 100099911  
弁理士 関 仁士
- (74)代理人 100108084  
弁理士 中野 睦子
- (74)代理人 100109438  
弁理士 大月 伸介
- (74)代理人 100109427  
弁理士 鈴木 活人
- (72)発明者 安藝 晋治  
徳島県板野郡藍住町徳命字前須東 6 番地の 1 アメニティハイツ小川 2 0 1 号
- (72)発明者 石上 正嗣  
福岡県久留米市篠原町 4 番地の 1 0 トーカンマンション久留米駅東 5 0 3 号
- (72)発明者 藤岡 孝文  
福岡県久留米市津福本町 1 8 1 8 番地 パークアベニュー A - 2 0 2
- (72)発明者 南川 純一  
徳島県鳴門市撫養町大桑島字蛭子山 8 8 番地の 3

審査官 森 健一

- (56)参考文献 特開平 0 5 - 0 5 1 3 1 8 ( J P , A )  
特開平 0 5 - 3 2 0 1 2 6 ( J P , A )  
特公昭 4 0 - 0 1 8 0 9 4 ( J P , B 1 )  
特表平 0 6 - 5 0 4 7 8 2 ( J P , A )  
特開平 0 6 - 3 4 5 7 2 4 ( J P , A )  
特開昭 5 1 - 0 0 4 1 3 0 ( J P , A )  
特開平 1 1 - 1 7 1 8 4 4 ( J P , A )  
Indian Journal of Chemistry, Section B , 1979, Vol.18B, No.5, P.455

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07B31/00-61/00  
C07C1/00-409/44  
CAplus(STN)  
CASREACT(STN)  
REGISTRY(STN)