

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3777407号

(P3777407)

(45) 発行日 平成18年5月24日(2006.5.24)

(24) 登録日 平成18年3月10日(2006.3.10)

(51) Int. Cl.

C07D 333/34 (2006.01)

F I

C07D 333/34

請求項の数 10 (全 8 頁)

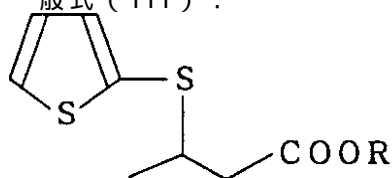
(21) 出願番号	特願平8-520357	(73) 特許権者	株式会社カネカ
(86) (22) 出願日	平成7年12月25日(1995.12.25)		大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(86) 国際出願番号	PCT/JP1995/002673	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 宗太
(87) 国際公開番号	W01996/020188	(74) 代理人	弁理士 佐木 啓二
(87) 国際公開日	平成8年7月4日(1996.7.4)	(72) 発明者	狩野 文彦
審査請求日	平成13年10月3日(2001.10.3)		兵庫県姫路市栗山町53 ロイヤルコーポ
(31) 優先権主張番号	特願平6-329089	(72) 発明者	栗山町1004
(32) 優先日	平成6年12月28日(1994.12.28)	(72) 発明者	武田 俊弘
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		兵庫県神戸市垂水区塩屋北町3丁目10-8
		(72) 発明者	森 夏樹
			兵庫県高砂市西畑3丁目4-18
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルボン酸誘導体の製造法

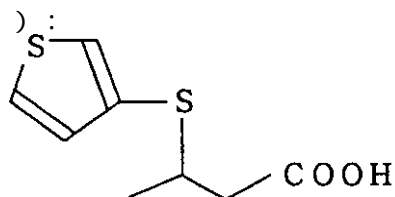
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

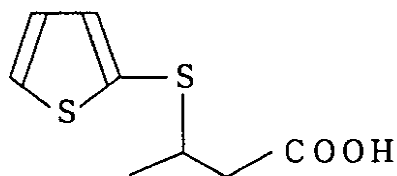
一般式(III)：



(式中、Rは炭素数1～4の直鎖ないし分岐したアルキル基を表す)で示される化合物と、酸水溶液との反応において、有機溶媒または有機酸を添加することにより、構造式(II)



を有する化合物の副生を0.1モル%以下に抑えることを特徴とする、構造式(I)：



(I)

を有する化合物の製造法。

【請求項 2】

一般式 (III) において R がメチル基である請求の範囲第 1 項記載の方法。

【請求項 3】

反応中に生成する一般式 (IV) :



(式中、R は炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐したアルキル基を表し、X は水素または C O R (式中、R は水素、炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分岐したアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を表す) で示される基を表す) で示されるアルコールまたはアルコール誘導体を留去することを特徴とする請求の範囲第 1 項または第 2 項記載の方法。

【請求項 4】

有機溶媒または有機酸がカルボン酸である請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3 項記載の方法。

【請求項 5】

カルボン酸が酢酸である請求の範囲第 4 項記載の方法。

【請求項 6】

カルボン酸がギ酸である請求の範囲第 4 項記載の方法。

【請求項 7】

酸水溶液の酸が塩酸、硫酸、リン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロボラン - エーテル錯体である請求の範囲第 1 項、第 2 項、第 3 項、第 4 項、第 5 項または第 6 項記載の方法。

【請求項 8】

酸水溶液の酸が塩酸である請求の範囲第 7 項記載の方法。

【請求項 9】

酸水溶液の酸が硫酸である請求の範囲第 7 項記載の方法。

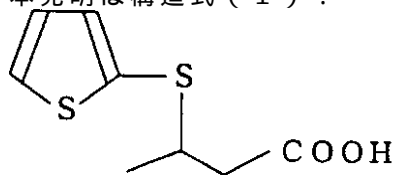
【請求項 10】

添加するカルボン酸の量が一般式 (III) で示される化合物に対し 4 ~ 10 モル当量である請求の範囲第 4 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は構造式 (I) :



(I)

で示される 3 - (2 - チエニルチオ) 酪酸の製造法に関する。

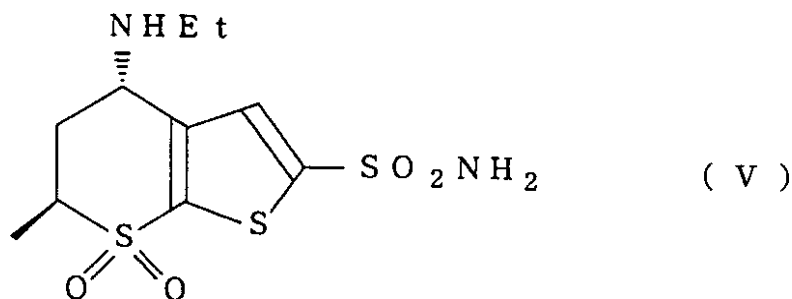
本化合物は、構造式 (V) :

10

20

30

40

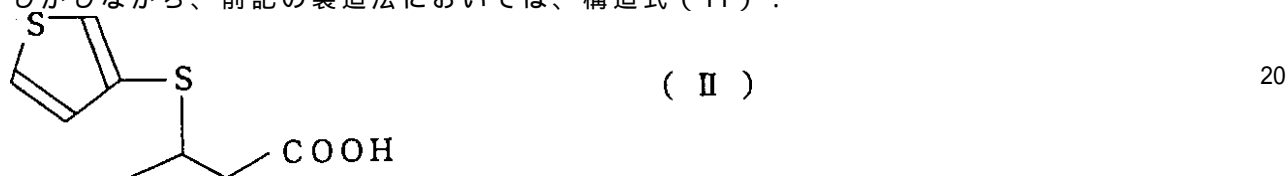


で示される緑内障治療薬MK-507（フォルトシュリッテ・デア・オフトモロギー（Fortschritte der Ophthalmologie）88巻、513頁、1991年参照）の製造において重要な鍵中間体である。 10

背景技術

3-（2-チエニルチオ）酪酸の製造法としては、約6規定の塩酸水を用い、還流条件で3-（2-チエニルチオ）酪酸メチルエステルを加水分解する方法が知られている（ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（Journal of Organic Chemistry）58巻、7号、1672頁、1993年、米国特許第4,968,814号明細書、特開平4-224576号公報参照）。

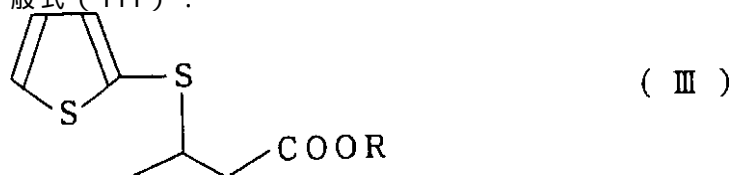
しかしながら、前記の製造法においては、構造式（II）：



で示される3-（3-チエニルチオ）酪酸の副生が避けられない。またこの副生物は以後の構造式（V）で示される緑内障治療薬の合成過程において3-（2-チエニルチオ）酪酸と同様に化学変換を受けるため極めて除去しにくい。そこで、医薬中間体として用いるために、3-（3-チエニルチオ）酪酸の含有を0.1モル%以下に抑えた3-（2-チエニルチオ）酪酸の製造法の開発が望まれていた。

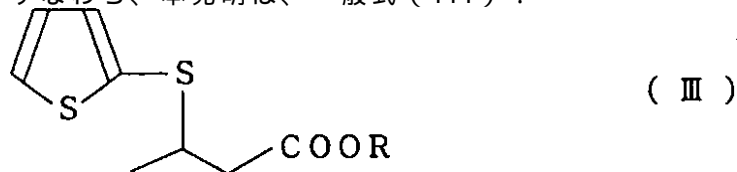
発明の開示

本発明者らは、3-（3-チエニルチオ）酪酸の副生を抑えるべく鋭意検討した結果、一般式（III）： 30

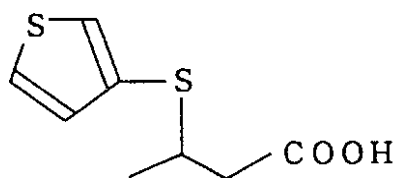


（式中、Rは炭素数1～4の直鎖ないし分岐したアルキル基を表す）で示される化合物と酸水溶液とを接触反応させる際に、有機溶媒または有機酸を添加することにより、3-（3-チエニルチオ）酪酸の副生を0.1モル%以下と劇的に抑制することができることを見出し本発明を完成するに至った。 40

すなわち、本発明は、一般式（III）：

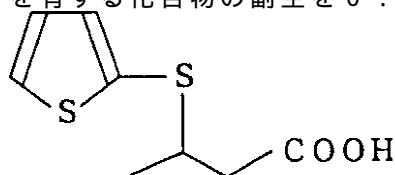


（式中、Rは炭素数1～4の直鎖ないし分岐したアルキル基を表す）で示される化合物と、酸水溶液との反応において、有機溶媒または有機酸を添加することにより、構造式（II）：



(II)

を有する化合物の副生を 0.1 モル% 以下に抑えることを特徴とする、構造式 (I) :



(I)

10

を有する化合物の製造法に関する。

発明を実施するための最良の形態

出発化合物である、一般式 (III) で示される化合物は米国特許第 4,968,814 号明細書に記載の方法により製造が可能である。

具体的には 2 - チオフェンチオールアルカリ金属塩を 3 - トシルオキシ酪酸エステルと反応させることにより製造されうる。

一般式 (III) において R で示される基としては、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル基などがあげられる。これらのうち、反応中に生成するアルコールまたはアルコール誘導体を留去しやすい点でメチル基が好ましい。

20

用いる酸水溶液の酸の種類としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸、トリフルオロボラン - エーテル錯体、フッ化ホウ素などのルイス酸があげられるが、塩酸または硫酸を用いるのが廃棄物処理などにおいて工業的に取扱いやすいことから望ましい。

用いる酸水溶液の濃度は、任意に設定することができる。

添加する有機溶媒または有機酸としては、ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、ジメトキシエタンなどの有機溶媒、カルボン酸である酢酸、ギ酸、マロン酸、安息香酸、酒石酸などの有機酸があげられるが、とりわけ酢酸、ギ酸を用いれば、よい結果がえられる。

30

添加する有機溶媒または有機酸、たとえばカルボン酸、の使用量は、化合物 (III) に対し任意の量比で設定することができるが、とりわけ 4 ~ 10 モル当量を用いればよい結果がえられる。

一般式 (III) で示される化合物は、任意の仕込み濃度で反応させることができるが、反応総液量の 5 ~ 30 重量% すれば、良い結果がえられる。

反応中の温度は、反応液の沸点以下の任意の温度に設定できるが、許容できる反応時間を勘案して決定すればよい。

反応はそのままでは、一般式 (III) で示される化合物の仕込み量、使用する酸水溶液の酸の種類と量、使用水量、添加する有機溶媒または有機酸の種類と量に応じた変換率で平衡に達するが、生成する一般式 (IV) :

40



(式中、R は炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐したアルキル基を表し、X は水素または CO R (式中、R は水素、炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分岐したアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を表す) で示される基を表す) で示されるアルコールまたはアルコール誘導体を留去することにより、目的とする任意の変換率まで上昇させることができる。またこのときアルコールまたはアルコール誘導体とともに水分も留去されたばあい、留去された分の水分を反応系に添加してもよい。

一般式 (IV) において R で示される基としては、水素、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、フェニル、トルイルなどがあげられる。

えられた 3 - (2 - チエニルチオ) 酪酸は、通常用いられる溶剤抽出、濃縮、蒸留などの

50

処理方法により単離精製してもよく、そのまま使用してもよい。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、もとより本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例 1

濃塩酸 180 g (35%濃度)と水 146 g を混合し塩酸水溶液を調製した(5.8規定濃度)。

3-(2-チエニルチオ)酪酸メチルエステル 56 g (純分 54 g)に、室温攪拌下、塩酸水溶液を混合した。内容物が還流を始めるまで加温し、還流条件にて23時間反応させた。反応の進行は高圧液体クロマトグラフィーにてモニターした。変換率 99モル%、3-(3-チエニルチオ)酪酸生成量 0.82モル%(対3-(2-チエニルチオ)酪酸モル%)。 10

高圧液体クロマトグラフィーは以下の条件で行なった。

カラム：ファイナップック SIL C₁₈₋₅(4.6mm×25cm、日本分光製)

溶媒：アセトニトリル：水：リン酸 = 4：6：0.006(容量比)

流速：1.0ml/min

温度：40

検出条件：U.V.ディテクター、波長 230nm

3-(2-チエニルチオ)酪酸

¹H NMR(CDC1₃) 7.41(M, 1H)、7.17(M, 1H)、7.02(M, 1H)、3.37(M, 1H)、2.71(dd, 1H, J = 16.0, J = 6.4 Hz)、2.47(dd, 1H, J = 16.0, J = 8.0 Hz)、1.34(d, 3H, J = 6.8 Hz) 20

¹³C NMR(CDC1₃) 177.5(s)、136.4(s)、130.9(s)、130.5(s)、127.7(s)、41.4(s)、41.3(s)、20.6(s)

3-(3-チエニルチオ)酪酸

¹H NMR(CDC1₃) 7.35(M, 2H)、7.08(M, 1H)、3.45(M, 1H)、2.65(dd, 1H, J = 15.6, J = 6.4 Hz)、2.47(dd, 1H, J = 15.6, J = 8.4 Hz)、1.33(d, 3H, J = 7.6 Hz)

¹³C NMR(CDC1₃) 177.6(s)、132.2(s)、129.1(s)、128.3(s)、126.2(s)、41.6(s)、39.6(s)、20.9(s) 30

実施例 1

濃硫酸 13 g (97%濃度)と水 108 g を混合し、硫酸水溶液を調製した。この硫酸水溶液に酢酸 90 g (3-(2-チエニルチオ)酪酸メチルエステルに対し6モル当量)、3-(2-チエニルチオ)酪酸メチルエステル 56 g (純分 54 g)の順に加え混合して、還流下、24時間反応させた。反応の進行は高圧液体クロマトグラフィーにてモニターした。変換率 95モル%、3-(3-チエニルチオ)酪酸生成量 0.01モル%(対3-(2-チエニルチオ)酪酸モル%)。 40

高圧液体クロマトグラフィーは以下の条件で行なった。

カラム：ファイナップック SIL C₁₈₋₅(4.6mm×25cm、日本分光製)

溶媒：アセトニトリル：水：リン酸 = 4：6：0.006(容量比)

流速：1.0ml/min

温度：40

検出条件：U.V.ディテクター、波長 230nm

さらに反応を進行させるため、酢酸メチル、メタノール、酢酸、水の混合物 11 g を留去し、還流下、7時間反応させた。変換率 99モル%、3-(3-チエニルチオ)酪酸生成量 0.01モル%(対3-(2-チエニルチオ)酪酸モル%)。

えられた3-(2-チエニルチオ)酪酸および3-(3-チエニルチオ)酪酸のNMRのデータは参考例1のものと同じとした。 50

実施例 2 ~ 19

酸水溶液の酸の種類および量、使用水量、添加する有機溶媒または有機酸の種類および量ならびに反応時間を変え、実施例 1 と同様の操作手順で、3 - (2 - チエニルチオ) 酪酸を製造した。生成したアルコールまたはアルコール誘導体の留去の実施の有無は表 1 に示したとおりである。それらの結果を表 1 に示す。

表 1

実施例番号	3 - (2 - チエニルチオ) 酪酸メチルエステル(純分) (g)	有機溶媒または有機酸		酸水溶液中の酸		使用水量 (g)	反応時間 (Hr)	留去	変換率 (モル%)	異性体生成量 (モル%)
		種類	量 (g)	当量 (モル当量)	種類					
2	22	酢酸	36	10	塩酸	26	32	無し	100	0.01
3	54	酢酸	150	10	硫酸	12	30	実施	100	0.00
4	54	酢酸	90	6	硫酸	12	48	実施	100	0.01
5	54	酢酸	90	6	硫酸	13	31	実施	97	0.01
6	54	酢酸	60	4	硫酸	12	48	実施	100	0.01
7	54	酢酸	90	6	硫酸	6	28	実施	99	0.00
8	54	酢酸	90	6	硫酸	1.2	28	実施	94	0.00
9	54	酢酸	90	6	硫酸	0.12	28	無し	40	0.00
10	54	酢酸	90	6	リン酸	8	48	実施	96	0.00
11	54	ギ酸	123	10	硫酸	12	30	実施	100	0.01
12	22	マロン酸	63	6	硫酸	5	24	実施	100	0.00
13	22	安息香酸	73	6	硫酸	5	72	無し	86	0.02
14	22	酒石酸	90	6	硫酸	5	28	実施	82	0.02
15	54	酢酸	91	6	トリフルオロ酢酸	29	27	実施	98	0.00
16	54	酢酸	90	6	トルエンスルホン酸*1	48	28	実施	98	0.02
17	54	酢酸	90	6	メタンスルホン酸	24	28	実施	98	0.01
18	22	酢酸	36	6	トリフルオロポロタン*2	14	26	実施	98	0.01
19	54	ジオキサン	90	4	硫酸	12	48	無し	81	0.00

*1; トルエンスルホン酸1水和物 *2; トリフルオロポロタン-エーテル錯体

本発明によれば、緑内障治療薬MK-507の重要な中間体である3-(2-チエニルチオ)酪酸を、その位置異性体である3-(3-チエニルチオ)酪酸の混入量を0.1モル%以下に抑え製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 菅 和憲
兵庫県西宮市清水町1 - 6

審査官 荒木 英則

(56)参考文献 特開平4 - 2 2 4 5 7 6 (J P , A)
BLACKLOCK, T.J., et al., J. Org. Chem., 58, pp.1672-1679 (1993)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
C07D333/00 - 333/34
CA(STN)
CASREACT(STN)
REGISTRY(STN)