

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/097850

発行日 平成29年3月23日(2017.3.23)

(43) 国際公開日 平成27年7月2日(2015.7.2)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C O 7 D 213/803 (2006.01) C O 7 D 213/803 4 C O 5 5

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

出願番号	特願2015-554434 (P2015-554434)	(71) 出願人	000101123
(21) 国際出願番号	PCT/JP2013/085073		アグロカネショウ株式会社
(22) 国際出願日	平成25年12月27日(2013.12.27)		東京都港区赤坂四丁目2番19号
(81) 指定国	AP (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US	(74) 代理人	100086771
			弁理士 西島 孝喜
		(74) 代理人	100088694
			弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100094569
			弁理士 田中 伸一郎
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法

(57) 【要約】

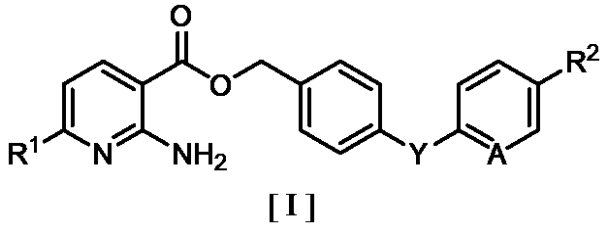
本発明は、2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を高収率かつ高純度で製造する方法を提供する。ベンジルハライド誘導体を、2-アミノニコチン酸誘導体と所定の塩基存在下の極性溶媒中で反応させることで、高収率でかつ高純度の2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式 [I] :

【化 1】



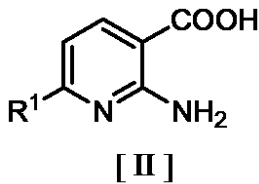
10

(式中、 R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基または $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を表し、Aは窒素原子またはメチン基(CH)を表し、Yは酸素原子、メチレン基(CH_2)またはメチレンオキシ基(OCH_2)を表す。)

で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法であって、

(a) 下式 [II] :

【化 2】

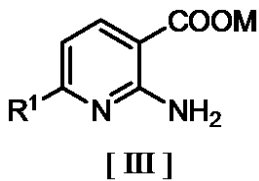


20

(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりである。)

で表される2-アミノニコチン酸誘導体を、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩と反応させて、下式 [III] :

【化 3】



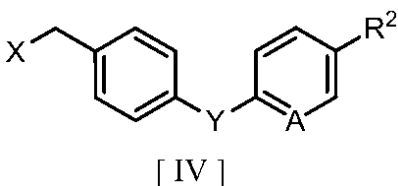
30

(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりであり、Mはアルカリ金属を表す。)

で表される化合物を得ること、及び

(b) 上記 (a) で得られた上記式 [III] で表される化合物を、下式 [IV] :

【化 4】



40

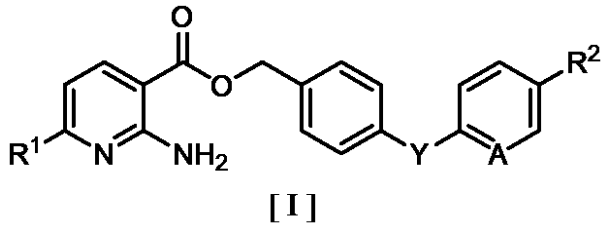
(式中、 R^2 、A及びYは上記式 [I] で定義したとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるベンジルハライド誘導体と極性溶媒中で反応させて、上記式 [I] で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を製造することを含む、2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法。

【請求項 2】

下式 [I] :

【化5】

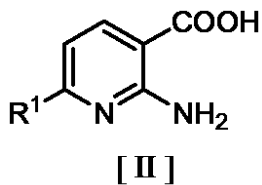


(式中、 R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基または $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を表し、Aは窒素原子またはメチン基(CH)を表し、Yは酸素原子、メチレン基(CH₂)またはメチレンオキシ基(OCH₂)を表す。)

で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法であって、

(a) 下式 [II] :

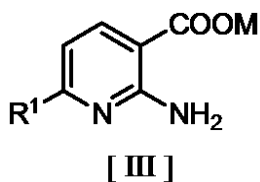
【化6】



(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりである。)

で表される2-アミノニコチン酸誘導体を、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩と反応させて、下式 [III] :

【化7】

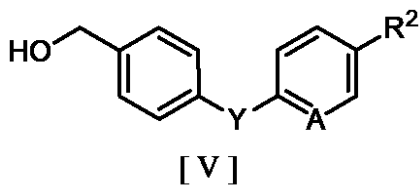


(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりであり、Mはアルカリ金属を表す。)

で表される化合物を得ること、

(b) 下式 [V] :

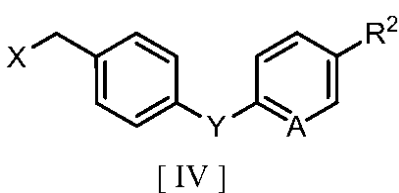
【化8】



(上記式中、 R^2 、A及びYは上記式 [I] で定義したとおりである。)

で表されるベンジルアルコール誘導体をハロゲン化剤と反応させて、下式 [IV] :

【化9】



(式中、 R^2 、A及びYは上記式 [I] で定義したとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。) で表されるベンジルハライド誘導体を得ること、及び

10

20

30

40

50

(c) 上記 (b) で得られた上記式 [IV] で表されるベンジルハライド誘導体を単離することなく、上記 (a) で得られた上記式 [III] で表される化合物と極性溶媒中で反応させて、上記式 [I] で表される 2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を製造することを含む、2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は 2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法に関する。詳しくは、本発明は農業用殺菌剤の有効成分として有用な化合物である 2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を高収率かつ高純度で製造する方法に関する。

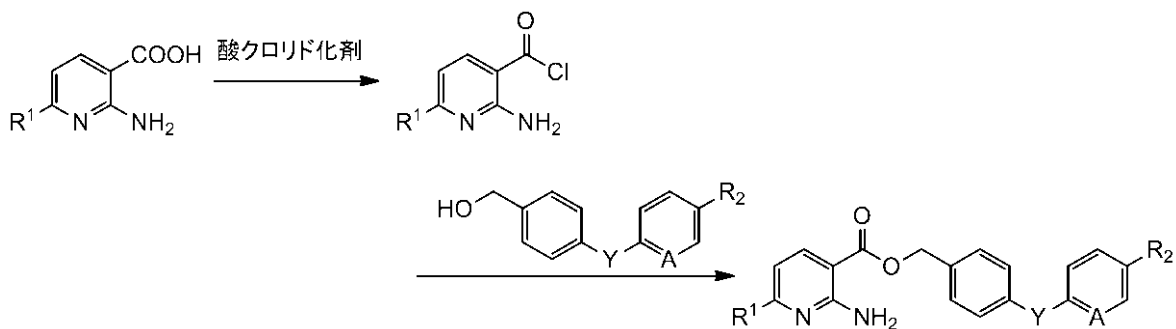
10

【背景技術】

【0002】

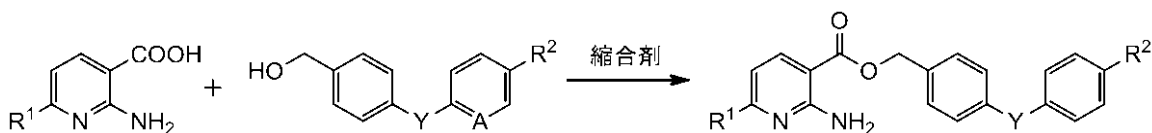
2 - アミノニコチン酸エステル誘導体を製造する方法としては、2 - アミノニコチン酸誘導体を、ハロゲン化剤を用いて酸クロリド化し、ベンジルアルコール誘導体と塩基存在下の有機溶媒中で反応させる方法や、2 - アミノニコチン酸誘導体とベンジルアルコール誘導体を有機溶媒中で縮合剤を用いて反応させる方法等が知られている。

【化 1】



20

【化 2】



30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従来の技術では、収率が低く、未反応の原料である 2 - アミノニコチン酸誘導体が残る等の原因でシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製を余儀なくされていた。従って、目的物を高収率かつ高純度で得ることができる工業的製造法の開発が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、2 - アミノニコチン酸誘導体を酸クロリド化すると反応溶液が茶褐色になり、目的の反応が進行しにくく、副生成物が多くなることがわかった。また、縮合剤を用いた反応においても完結しないことが判明した。よって、従来の技術では、2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造には精製工程が必要であり、収率も低かった。

40

そこで、ベンジルハライド誘導体を、2 - アミノニコチン酸誘導体と所定の塩基存在下の極性溶媒中で反応させることで、高収率でかつ高純度の 2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体が見出し、本発明に到達した。

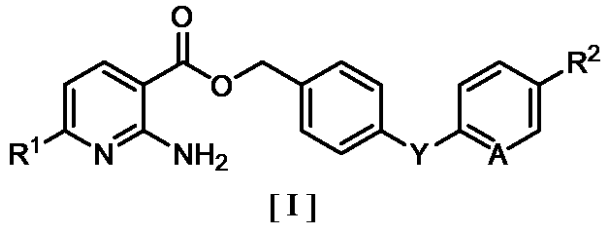
【0005】

すなわち、本発明の一態様において、

下式 [I] :

50

【化 3】



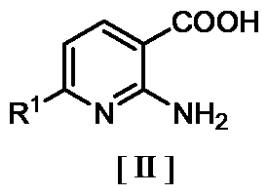
(式中、 R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基または $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を表し、Aは窒素原子またはメチン基(CH)を表し、Yは酸素原子、メチレン基(CH₂)またはメチレンオキシ基(OCH₂)を表す。)

10

で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法であって、

(a) 下式 [II] :

【化 4】

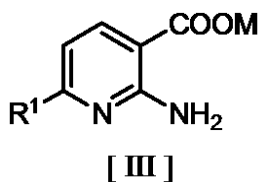


20

(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりである。)

で表される2-アミノニコチン酸誘導体を、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩と反応させて、下式 [III] :

【化 5】



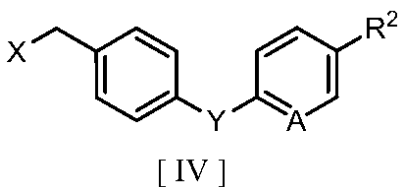
30

(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりであり、Mはアルカリ金属を表す。)

で表される化合物を得ること、及び

(b) 上記 (a) で得られた上記式 [III] で表される化合物を、下式 [IV] :

【化 6】



(式中、 R^2 、A及びYは上記式 [I] で定義したとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。)

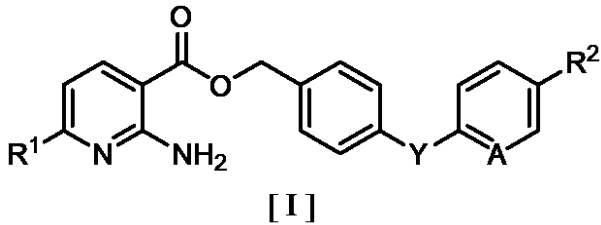
40

で表されるベンジルハライド誘導体と極性溶媒中で反応させて、上記式 [I] で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を製造することを含む、2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法が提供される。

【0006】

また、本発明の別の態様として、下式 [I] :

【化 7】

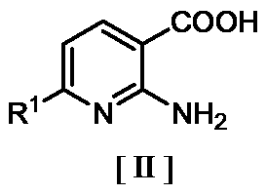


(式中、 R^1 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基または $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基を表し、Aは窒素原子またはメチン基(CH)を表し、Yは酸素原子、メチレン基(CH₂)またはメチレンオキシ基(OCH₂)を表す。)

で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法であって、

(a) 下式 [II] :

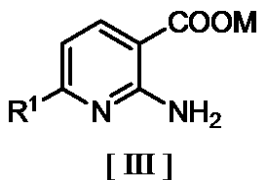
【化 8】



(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりである。)

で表される2-アミノニコチン酸誘導体を、アルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩と反応させて、下式 [III] :

【化 9】

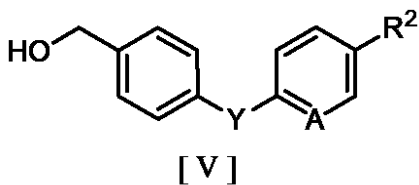


(式中、 R^1 は上記式 [I] で定義したとおりであり、Mはアルカリ金属を表す。)

で表される化合物を得ること、

(b) 下式 [V] :

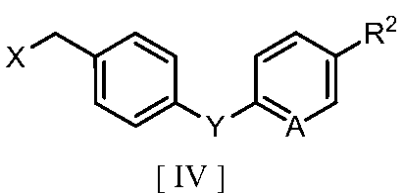
【化 10】



(上記式中、 R^2 、A及びYは上記式 [I] で定義したとおりである。)

で表されるベンジルアルコール誘導体をハロゲン化剤と反応させて、下式 [IV] :

【化 11】



(式中、 R^2 、A及びYは上記式 [I] で定義したとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるベンジルハライド誘導体を得ること、及び

(c) 上記(b)で得られた上記式[IV]で表されるベンジルハライド誘導体を単離することなく、上記(a)で得られた上記式[III]で表される化合物と極性溶媒中で反応させて、上記式[I]で表される2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を製造することを含む、2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の製造方法が提供される。

【発明の効果】

【0007】

本発明の製造方法によれば、2-アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体を従来よりも高収率かつ高純度で得ることができる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

以下、本発明を詳細に説明する。

上記式[I]、[II]、[III]、[IV]および[V]において、 R^1 および R^2 で示される $C_1 \sim C_4$ のアルキル基としては、例えば、メチル基や、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などが挙げられ、 R^2 で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子や、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、 R^2 で示される $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基や、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基が挙げられ、Mで示されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムが挙げられる。

【0009】

本発明の製造方法の一態様では、上記式[II]の化合物を、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等の極性溶媒中に加え、更に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基を、上記式[II]の化合物に対して1.0倍モル~3.0倍モル、好ましくは1.5倍モル~2.0倍モルの当該極性溶媒中に加えて、0~60 で5分間~2時間、好ましくは30~50 で10分~30分攪拌し、上記式[III]の化合物の懸濁液(以下、懸濁液1と呼ぶ)を得る工程を含み得る。一方で、上記式[V]の化合物を、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等の極性溶媒中に加え、塩化チオニル、臭化チオニルまたはオキシ塩化リン等のハロゲン化剤を、上記式[V]の化合物に対して1.0倍モル~1.5倍モル、好ましくは1.0倍モル~1.1倍モル当該極性溶媒中に加えて、-5~30 で5分間~1時間、好ましくは0~10 で20分~40分反応させることで上記式[IV]の溶液を得る工程を含み得る。その得られた溶液を、懸濁液1に滴下し、0~100 で1~20時間、好ましくは60~80 で2~16時間加熱攪拌して反応させ、上記式[I]の化合物を製造する工程を含み得る。反応後、反応液を減圧蒸留することで有機溶媒を50~95%留去し、反応溶液中に氷水を注ぎ、5~30分間、好ましくは10~20分間攪拌し、析出した結晶をろ取することができる。ろ取した結晶を水洗浄後、乾燥することにより、極めて容易に目的化合物である上記式[I]の化合物を高収率かつ高純度で得ることができる。

【0010】

本発明の製造方法の別の態様では、上記式[II]の化合物を、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等の極性溶媒中に加え、更に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基を、上記式[II]の化合物に対して1.0倍モル~3.0倍モル、好ましくは1.5倍モル~2.0倍モル当該極性溶媒中に加えて、0~60 で5分間~2時間、好ましくは30~50 で10分~30分攪拌して得られた懸濁液に、上記式[IV]の化合物を滴下し、0~100 で1~20時間、好ましくは60~80 で2~16時間加熱攪拌して反応させ、上記式[I]の化合物を製造する工程を含み得る。反応後、反応液を減圧蒸留することで有機溶媒を50

10

20

30

40

50

～ 95% 留去し、反応溶液中に氷水を注ぎ、5～30分間、好ましくは10～20分間攪拌し、析出した結晶をろ取することができる。ろ取した結晶を水洗浄後、乾燥することにより、極めて容易に目的化合物である上記式 [I] の化合物を高収率かつ高純度で得ることができる。

【 0 0 1 1 】

本発明の製造方法において、上記式 [II] の化合物と反応するアルカリ金属水素化物としては、特に限定されないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び水素化セシウムが挙げられる。

本発明の製造方法において、上記式 [II] の化合物と反応するアルカリ金属炭酸塩としては、特に限定されないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。

本発明の製造方法において、上記式 [II] の化合物と反応するアルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩は、特に限定されないが、例えば、上記式 [II] の化合物に対して1.0倍モル～3.0倍モル、好ましくは1.5倍モル～2.0倍モル使用される。

本発明の製造方法において、上記式 [II] の化合物とアルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩との反応は、特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等の極性溶媒中で、例えば、0～60 で5分間～2時間、好ましくは30～50 で10分～30分攪拌することにより行われる。

【 0 0 1 2 】

本発明の製造方法において、上記式 [III] の化合物と上記式 [IV] の化合物との反応は、特に限定されないが、例えば、上記式 [IV] の化合物の溶液を、上記式 [III] の化合物の懸濁液に滴下し、例えば、0～100 で1～20時間、好ましくは60～80 で2～16時間加熱攪拌することにより行われる。

本発明の製造方法において、上記式 [V] の化合物と反応するハロゲン化剤としては、特に限定されないが、例えば、塩化チオニル、臭化チオニルまたはオキシ塩化リンが用いられ、上記式 [V] の化合物に対して、例えば、1.0倍モル～1.5倍モル、好ましくは1.0倍モル～1.1倍モル使用される。

本発明の製造方法において、上記式 [V] の化合物とハロゲン化剤との反応は、特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等の極性溶媒中で、例えば、-5～30 で5分間～1時間、好ましくは0～10 で20分～40分反応させることにより行われる。

本発明の製造方法において、上記式 [V] の化合物とハロゲン化剤との反応により製造される上記式 [IV] の化合物は、単離されることなく、上記式 [III] の化合物と反応し得る。

本発明の製造方法において、上記式 [II] の化合物とアルカリ金属水素化物またはアルカリ金属炭酸塩との反応で用いられる極性溶媒と、上記式 [V] の化合物とハロゲン化剤との反応で用いられる極性溶媒は、同じでも異なってもよいが、同じであることが好ましい。

【 0 0 1 3 】

本発明の製造方法において使用される上記式 [II] で表されるニコチン酸誘導体は、例えば、特開2010-083861号公報に記載された方法に準じて公知化合物から直ちに合成することができる。

本発明の製造方法において使用される上記式 [V] で表されるアルコール誘導体は、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 43巻, 1826頁(2000)に記載された方法に準じて、公知化合物から直ちに合成することができる。

本発明の製造方法において製造される上記式 [I] の化合物は、農業用殺菌剤として有用である。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0014】

以下に、実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲は、これらの実施例によって何ら限定されるものではない。

【0015】

実施例 1

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェノキシベンジルの合成

4 - フェノキシベンジルアルコール (4.00 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、5 に冷却した。この溶液に塩化チオニル (1.45 mL) を滴下した後、30 分間攪拌して溶液 (I) とした。

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3.04 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (60 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (5.53 g) を加えて 40 で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に溶液 (I) を滴下し、80 で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で N,N - ジメチルホルムアミド (40 mL, 57%) を留去した。残渣に氷水 (100 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して、目的物 (表 1 記載の化合物 2) 6.41 g (収率 96%) を得た。液体クロマトグラフィーにて純度分析を実施したところ 99.6% と高純度であった。融点は 122 - 124 であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.38 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.06-6.72 (2H, br), 6.44 (1H, d), 6.99-7.04 (4H, m), 7.12 (1H, t), 7.31-7.41 (4H, m), 8.04 (1H, d)

【0016】

実施例 2

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェノキシベンジルの合成

4 - フェノキシベンジルアルコール (4.00 g) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、5 に冷却した。この溶液に塩化チオニル (1.45 mL) を滴下した後、30 分間攪拌して溶液 (I) とした。

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3.04 g) をアセトニトリル (50 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (5.53 g) を加えて 40 で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に溶液 (I) を滴下し、16 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣に氷水 (200 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して、目的物 (表 1 記載の化合物 2) 6.05 g (収率 91%) を得た。液体クロマトグラフィーにて純度分析を実施したところ 98.9% と高純度であった。融点は 122 - 124 であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.38 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.06-6.72 (2H, br), 6.44 (1H, d), 6.99-7.04 (4H, m), 7.12 (1H, t), 7.31-7.41 (4H, m), 8.04 (1H, d)

【0017】

実施例 3

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェノキシベンジルの合成

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3.04 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (60 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (5.53 g) を加えて 40 で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に 4 - フェノキシベンジルクロリド (4.37 g) を滴下し、80 で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で N,N - ジメチルホルムアミド (35 mL, 58%) を留去した。残渣に氷水 (100 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して、目的物 (表 1 記載の化合物 2) 6.42 g (収率 96%) を得た。液体クロマトグラフィーにて純度分析を実施したところ 99.7% と高純度であった。融点は 122 - 124 であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.38 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.06-6.72 (2H, br), 6.44 (1H, d), 6.99-7.04 (4H, m), 7.12 (1H, t), 7.31-7.41 (4H, m), 8.04 (1H, d)

【0018】

参考例 1

10

20

30

40

50

実施例 3 で用いた 4 - フェノキシベンジルクロリドは以下の方法で合成した。

4 - フェノキシベンジルクロリドの合成

4 - フェノキシベンジルアルコール (20 . 0 g) をトルエン (100 mL) に溶解し、室温で塩化チオニル (13 . 1 g) を 30 分間で滴下した。2 時間後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を蒸留し、目的物 16 . 7 g (収率 76 %) を得た。沸点は 137 / 3 mmHg であった。

【 0019 】

実施例 4

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - (4 - メチルフェノキシ) ベンジルの合成

4 - (4 - メチルフェノキシ) ベンジルアルコール (4 . 26 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、5 に冷却した。この溶液に塩化チオニル (1 . 45 mL) を滴下した後、30 分間攪拌して溶液 (I) とした。

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3 . 04 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (60 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (5 . 53 g) を加えて 40 で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に溶液 (I) を滴下し、80 で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で N,N - ジメチルホルムアミド (45 mL , 64 %) を留去した。残渣に氷水 (100 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して、目的物 (表 1 記載の化合物 4) 6 . 42 g (収率 92 %) を得た。液体クロマトグラフィーにて純度分析を実施したところ 99 . 1 % と高純度であった。融点は 94 - 96 であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.33 (3H,s), 2.40 (3H,s), 5.27 (2H,s), 6.08-6.82 (2H,br), 6.44 (1H,d), 6.90-7.00 (5H,m), 7.14 (2H,d), 7.37 (2H,d), 8.02 (1H,d)

【 0020 】

実施例 5

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェニルメチルベンジルの合成

4 - フェニルメチルベンジルアルコール (3 . 96 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、5 に冷却した。この溶液に塩化チオニル (1 . 45 mL) を滴下した後、30 分間攪拌して溶液 (I) とした。

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3 . 04 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (60 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (5 . 53 g) を加えて 40 で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に溶液 (I) を滴下し、80 で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で N,N - ジメチルホルムアミド (40 mL , 57 %) を留去した。残渣に氷水 (100 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して、目的物 (表 1 記載の化合物 8) 6 . 08 g (収率 91 %) を得た。液体クロマトグラフィーにて純度分析を実施したところ 98 . 3 % と高純度であった。融点は 106 - 108 であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.40 (3H,s), 3.99 (2H,s), 5.25 (2H,s), 6.10-6.74 (2H,br), 6.43 (1H,d), 7.16-7.22 (4H,m), 7.24-7.34 (5H,m), 8.02 (1H,d)

【 0021 】

実施例 6

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - (2 - ピリジルオキシ) ベンジルの合成

4 - (2 - ピリジルオキシ) ベンジルアルコール (4 . 02 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、5 に冷却した。この溶液に塩化チオニル (1 . 45 mL) を滴下した後、30 分間攪拌して溶液 (I) とした。

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3 . 04 g) を N,N - ジメチルホルムアミド (60 mL) に懸濁し、炭酸カリウム (5 . 53 g) を加えて 40 で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に溶液 (I) を滴下し、80 で 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で N,N - ジメチルホルムアミド (50 mL , 71 %) を留去した。残渣に氷水 (100 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して、目的物 (表 1 記載の化合物 6) 6 . 13 g (収率 91 %) を得た。液体クロマトグラフィー

にて純度分析を実施したところ 98.5% と高純度であった。融点は 120 - 121 であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.40 (3H,s), 5.31 (2H,s), 6.10-6.91 (2H,br), 6.46 (1H,d), 6.89 (1H,d), 7.00 (1H,t), 7.16 (2H,d), 7.43 (2H,d), 7.67-7.72 (1H,t), 8.03 (1H,d), 8.20 (1H,d)

【0022】

比較例 1

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェノキシベンジルの合成

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3.04 g) と塩化チオニル (15 mL) を 85 で 1 時間加熱撹拌した。目的の酸クロリドが一部分解し反応液が褐色になった。反応液から過剰量の塩化チオニルを留去し、室温まで冷却し、テトラヒドロフラン (30 mL)、4 - フェノキシベンジルアルコール (4.00 g) 及びトリエチルアミン (6.06 g) を加えて室温で 1 時間撹拌した。水 (80 mL) を加えて不溶物をろ別し、ろ液を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物 1.23 g (収率 18%) を得た。融点は 122 - 124 であった。

【0023】

比較例 2

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェノキシベンジルの合成

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3.04 g) を塩化メチレン (100 mL) に懸濁し、5 に冷却した。この懸濁液に塩化オキサリル (2.58 mL) と N,N - ジメチルホルムアミド (数滴) を加えて、2 時間撹拌して溶液 (I) とした。4 - フェノキシベンジルアルコール (4.00 g) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン (3.36 g) を加えて、5 に冷却し、溶液 (I) を滴下して 1 時間撹拌した。反応液に水 (200 mL) を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物 2.47 g (収率 37%) を得た。融点は 122 - 124 であった。

【0024】

比較例 3

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 - 4 - フェノキシベンジルの合成

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸 (3.04 g) を 1, 2 - ジクロロエタン (50 mL) に懸濁し、4 - フェノキシベンジルアルコール (4.00 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (4.60 g) および 4 - ジメチルアミノピリジン (2.92 g) を加えて、70 で 12 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1, 2 - ジクロロエタン (100 mL) と水 (150 mL) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルの勾配) で精製し、目的物 3.87 g (収率 58%) を得た。融点は 121 - 123 であった。

【0025】

以下に、実施例 1 と同様の方法で製造された本発明の化合物を記載する。

【0026】

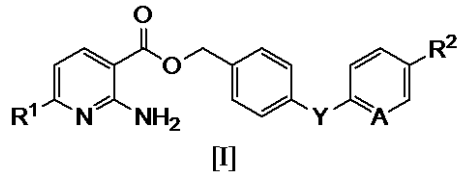
10

20

30

40

【表 1】



化合物No.	R ¹	R ²	A	Y	mp (°C)	収率 (%)	純度 (%)
1	H	H	CH	O	116-118	94	99.1
2	CH ₃	H	CH	O	122-124	96	99.6
3	CH ₃	F	CH	O	104-106	93	98.9
4	CH ₃	CH ₃	CH	O	94-96	92	99.1
5	CH ₃	OCH ₃	CH	O	107-109	94	99.2
6	CH ₃	H	N	O	120-121	91	98.5
7	CH ₃	H	CH	OCH ₂	140-142	96	99.4
8	CH ₃	H	CH	CH ₂	106-108	91	98.3

10

20

【 0 0 2 7 】

上記に示したとおり、本発明の製造方法は、農業用殺菌剤である 2 - アミノニコチン酸ベンジルエステル誘導体の工業的価値の高い製造法である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/085073
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D213/803(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D213/803 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPlus (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	WO 2014/006945 A1 (Agro-Kanesho Co., Ltd.), 09 January 2014 (09.01.2014), claims; paragraphs [0030] to [0034] (Family: none)	1-2
A	JP 2010-83861 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 15 April 2010 (15.04.2010), claims; paragraph [0128] & CN 101951771 A & EP 2248423 A1 & KR 10-2010-0125265 A & US 2011/0009454 A1 & WO 2009/107764 A1	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 March, 2014 (19.03.14)		Date of mailing of the international search report 01 April, 2014 (01.04.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/085073

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 63-264583 A (Agro-Kanesho Co., Ltd. et al.), 01 November 1988 (01.11.1988), claims & CN 88102313 A & EP 288275 A1 & JP 64-50881 A & US 4948421 A & US 5207819 A	1-2
A	JP 64-31768 A (Bayer AG.), 02 February 1989 (02.02.1989), claims & EP 302227 A2 & US 4895950 A	1-2
A	Sergio H. Szajnman et al., J. Med. Chem., 2000, Vol.43, p.1826-1840	1-2

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 8 5 0 7 3									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D213/803(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D213/803											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2014年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2014年	日本国実用新案登録公報	1996-2014年	日本国登録実用新案公報	1994-2014年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2014年										
日本国実用新案登録公報	1996-2014年										
日本国登録実用新案公報	1994-2014年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語) REGISTRY (STN) CAplus (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
E, A	WO 2014/006945 A1 (アグロカネショウ株式会社) 2014.01.09, 請求の範囲、段落[0030]-[0034] (ファミリーなし)	1-2									
A	JP 2010-83861 A (住友化学株式会社) 2010.04.15, 特許請求の範囲、段落[0128] & CN 101951771 A & EP 2248423 A1 & KR 10-2010-0125265 A & US 2011/0009454 A1 & WO 2009/107764 A1	1-2									
C欄の続きにも文献が列挙されている。		パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 19.03.2014		国際調査報告の発送日 01.04.2014									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 江間 正起	4 P 4048								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 8 5 0 7 3
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 63-264583 A (アグロカネショウ株式会社 et al.) 1988.11.01, 特許請求の範囲 & CN 88102313 A & EP 288275 A1 & JP 64-50881 A & US 4948421 A & US 5207819 A	1-2
A	JP 64-31768 A (バイエル・アクチエンゲゼルシヤフト) 1989.02.02, 特許請求の範囲 & EP 302227 A2 & US 4895950 A	1-2
A	Sergio H. Szajman et al., J. Med. Chem., 2000, Vol.43, p.1826-1840	1-2

フロントページの続き

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100162422

弁理士 志村 将

(72)発明者 相澤 亮

埼玉県所沢市下安松 8 5 2 アグロカネショウ株式会社 所沢研究所内

(72)発明者 岡田 至

埼玉県所沢市下安松 8 5 2 アグロカネショウ株式会社 所沢研究所内

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA42 BA52 BB04 BB08 CA01 CA02

CA57 CB02 CB08 DA01 EA01 FA11 FA15 FA32

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。