

PCT

世界知的所有権
国際事務



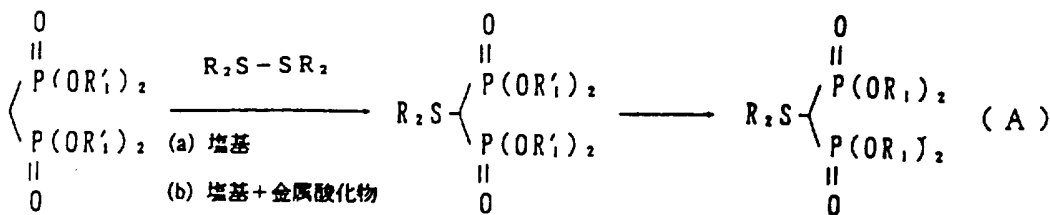
特許協力条約に基づいて公

WO 9606100A1

<p>(51) 国際特許分類6 C07F 9/38, 9/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/06100</p> <p>(43) 国際公開日 1996年2月29日(29.02.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01683 (22) 国際出願日 1995年8月24日(24.08.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/199443 1994年8月24日(24.08.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川辺紀雄(KAWABE, Norio)(JP/JP) 〒251 神奈川県藤沢市渡内1丁目2番14号 Kanagawa, (JP) 高西慶次郎(TAKANISHI, Keijiro)(JP/JP) 〒520 滋賀県大津市園山2丁目10 A1-16 Shiga, (JP) 内呂拓実(UCHIRO, Hiromi)(JP/JP) 〒162 東京都新宿区赤城下町51-6 Tokyo, (JP) 鶴田康一(TSURUTA, Kouichi)(JP/JP) 〒248 神奈川県鎌倉市手広1111番地 Kanagawa, (JP) 春田隆一(HARUTA, Rymichi)(JP/JP) 〒411 静岡県三島市川原ケ谷459番2号 Shizuoka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, FI, JP, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING METHANEDIPHOSPHONIC ACID COMPOUND

(54) 発明の名称 メタンジホスホン酸化合物の製造法



(a) base

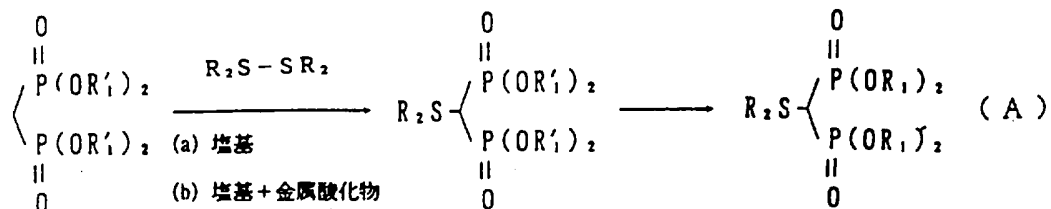
(b) base and metal oxide

(57) Abstract

A process for producing a 1-alkylthiomethanediphosphonic acid compound or a 1-arylthiomethanediphosphonic acid compound by the condensation reaction represented by formula (A), wherein the thiolate as the by-product is removed in the form of an insoluble salt (wherein R₁ represents C₁-C₆ linear or branched alkyl; R₂ represents alkyl or aryl; and R₁ represents a pharmacologically acceptable cation, hydrogen, or C₁-C₆ linear or branched alkyl). As compared with the conventional processes, this process is so improved in the yield that the product can readily be purified, thus being useful from the economic and industrial viewpoints.

(57) 要約

下記式により代表される縮合反応を行なうに際し、副生するチオラートを不溶性塩として除去することを特徴とする1-アルキルチオメタンジホスホン酸化合物あるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸化合物の製造法



(ここでR'₁は炭素数1~6の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基、R₂はアルキルあるいはアリール基、R₁は薬理学的に許容できる陽イオン、水素または炭素数1~6の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基を意味する。)に関するものであり、従来の方法に比して収率が著しく向上し、それに伴ないその精製法がより簡便なものになり、経済的および工業的観点において極めて有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
		LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

メタンジホスホン酸化合物の製造法

技術分野

この発明は金属キレート剤あるいは抗炎症剤、抗リウマチ剤、骨代謝疾患剤等の医薬品として有用な、メタンジホスホン酸化合物の製造法に関する。

背景技術

従来の1-アルキルチオあるいは1-アリアルチオメタンジホスホン酸の合成法は、例えば特公平4-29676号公報に記載されている。ここに示されている方法はメタンジホスホン酸テトラアルキルを水素化ナトリウム等により対応する金属誘導体に変換した後、各種ジスルフィドを作用させることにより、目的の1-アルキルチオあるいは1-アリアルチオメタンジホスホン酸テトラアルキルを合成するものである。この合成法は収率が低いため、反応粗生成物中に目的物の他に大量の未反応ジスルフィドならびにメタンジホスホン酸テトラアルキルと、反応における副生成物であるチオールが混入しており、これらの除去にはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の工業的には非常に高コストな精製操作が必要であった。目的物であるメタンジホスホン酸化合物が医薬品等の分野において極めて有用であることを考慮すると、化合物の大量供給という点で満足のいく製造法とは言い難く、より簡便で低コストの製造法が望まれていた。

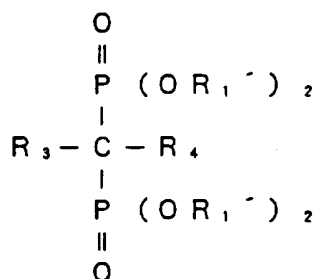
特公平4-29676号公報記載の合成法における最大の問題点は、原料であるメタンジホスホン酸テトラアルキルが大量に残ることであり、

この原料と目的物の分離精製に非常な労力を要する点である。従って反応混合物に残存するメタンジホスホン酸テトラアルキルを少なくすることができれば、1-アルキルチオあるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸化合物の優れた製造法となる。本発明者らはメタンジホスホン酸テトラアルキルとジスルフィドの縮合反応を詳細に検討した結果、この縮合反応によって目的物である1-アルキルチオメタンジホスホン酸テトラアルキルあるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸テトラアルキルが生成する際に等モル副生するアルキルチオラートまたはアリールチオラートを除去することによって目的物が極めて高収率で得られることを見出した。さらにこの縮合反応に酸化マグネシウムなどの金属酸化物を添加することにより目的物である1-アルキルチオメタンジホスホン酸テトラアルキルあるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸テトラアルキルが同様に高収率で得られることを見出した。

すなわち本発明の目的は医薬品として極めて有用な1-アルキルチオメタンジホスホン酸化合物または1-アリールチオメタンジホスホン酸化合物の新規製造法を提供するものである。

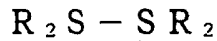
発明の開示

本発明は、下記メタンジホスホン酸テトラアルキル

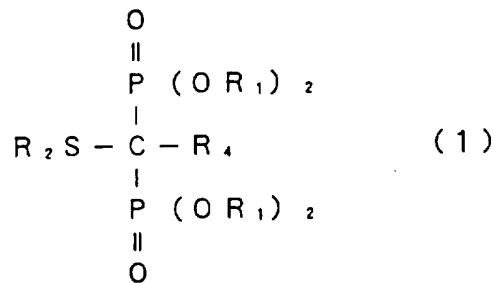


[式中、R'₁ は炭素数1～6の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基であり、同一または異なってもよい、R₃ は水素、ナトリウム、カリウムまたはリチウムを表し、R₄ は水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖ア

ルキルを表す] と下記のジアルキルジスルフィドあるいはジアリールジスルフィド



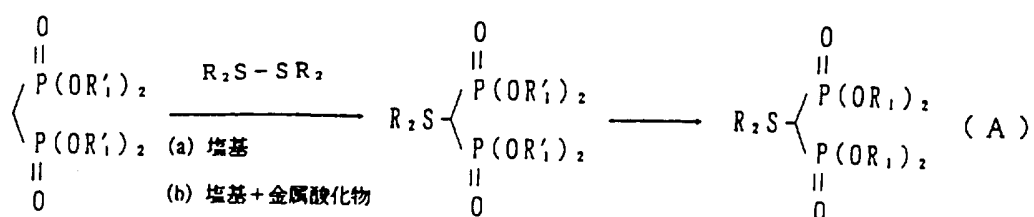
[式中、 R_2 は炭素数 1 ~ 20 のアルキルあるいは炭素数 3 ~ 20 のアリール基である] を反応させてから、アルキルチオラートまたはアリールチオラートを不溶性物質または不溶性の塩として除去することを特徴とする一般式 (1) で示されるメタンジホスホン酸化合物



[式中、 R_1 は薬理学的に許容できる陽イオン、水素または炭素数 1 ~ 6 の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基であり、同一または異なっているもよい、 R_2 、 R_4 は前記に同じ] の製造法に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の 1-アルキルチオメタンジホスホン酸化合物あるいは 1-アリールチオメタンジホスホン酸化合物の製造法は、次の反応式 (A) で例示される。なお、本方法における反応温度および反応時間は使用される溶媒、試薬、原料によって異なるので下記の条件は好ましい条件を示したにすぎない。



(ここで R'_1 は炭素数1～6の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基、 R_2 はアルキルあるいはアリアル基、 R_1 は薬理学的に許容できる陽イオン、水素または炭素数1～6の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基を意味する。)

反応式Aに示す通り、本発明はメタンジホスホン酸テトラアルキルとジスルフィドの反応を、(a)塩基の存在下、もしくは(b)塩基および金属酸化物の存在下行い、副生するチオラートを不溶性の塩として除去しメタンジホスホン酸化合物を得るものである。

すなわち、本発明の一方法としては、塩基の存在下メタンジホスホン酸テトラアルキルとジスルフィドを反応させた後、副生するチオラートを不溶性物質あるいは不溶性の塩として除去することにより1-アルキルチオあるいは1-アリアルチオメタンジホスホン酸テトラアルキルが得られる。チオラートを除去しない場合、目的の1-アルキルチオあるいは1-アリアルチオメタンジホスホン酸テトラアルキルの収量は著しく低下し、そのかわり原料のメタンジホスホン酸テトラアルキルならびにジスルフィドが大量に回収される。チオラートを不溶性物質あるいは不溶性の塩として反応混合物あるいは反応系から除去することが重要である。チオラートの不溶性(溶解度)は、チオラートが副生するときの溶媒と副生チオラート自身の性質、およびチオラートと塩を形成する陽イオンの種類などによって支配される。

チオラートの陽イオンは、アルカリ金属類例えばナトリウム、カリウム、リチウムなどのイオン性の強い元素が好ましい。これらは、縮合反応に用いた塩基から由来するものか、別に後からまたはあらかじめ添加されたものである。

溶媒はかかるチオラートの塩に対し非極性または低極性の非プロトン性溶媒が好ましい。かかる溶媒としてベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、ペンタンなどの炭化水素系溶媒が挙げられ

る。特にトルエン、キシレンのような高沸点、低極性溶媒が好ましい。

このような反応系においては副生するチオラートの塩は、不溶性の塩として折出してくるので、ろ過などによって反応系（反応混合物）から副生チオレートがほぼ完全に除去される。しかる後通常の抽出あるいは蒸留などの後処理を行えば収率よく目的物が得られる。

また本発明で用いられる塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のヒドリド、アミド、アルキルおよびアルコレートからなる群より選ばれた少なくとも1種であることが好ましい。中でも好ましくはナトリウム、リチウム、カリウムのヒドリド、アミド、アルキルあるいはアルコレートなどが用いられる。アルコレートとしては、メチレート、エチレート、プロピレート、ブチレートなどが挙げられるが、この時、副生するアルコールは反応系からあらかじめ除去しても良い。アルコレートとして特に好ましいのはカリウム *t*-ブトキシドのようにエステル交換反応を起こさない塩基である。用いる塩基としてより具体的には、ナトリウムヒドリド、ナトリウムアミド、リチウムアミド、メチルリチウム、ブチルリチウム、カリウム *t*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミドなどが挙げられる。

塩基のメタンジホスホン酸テトラアルキルに対する等量は2～5等量が好ましく、ジスルフィドのメタンジホスホン酸テトラアルキルに対する当量は、1～5当量が好ましく、反応温度、反応時間は、好ましくは-20℃から用いる溶媒の沸点、1～5時間である。

本発明において R_1 、 R_1' 、 R_4 で示される炭素数1～6の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基とは特に限定されるものではないが、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。二重結合を含有するも

の、ハロゲン、アルコキシ、ニトリル、アミノ、エステル、ベンゼン環などを置換基として有するものも含まれる。

本発明で用いるジアルキルジスルフィドあるいはジアリールジスルフィドのアルキル部、アリアル部は特に限定されるものではなく、適宜選択できるが、アルキルとしては、炭素数1～20の直鎖または分岐鎖または(ヘテロ)環状のもので、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。これらのアルキルに二重結合を含有するもの、ハロゲン、アルコキシ、ニトリル、アミノ、エステル、ベンゼン環などを置換基として有するものも含まれる。アリアルとしては炭素数3～20のものであり、さらに、窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子を各々1～3個有していても構わない。炭素数3, 4, 5からなるアリアルとはヘテロ原子1～3個含むことを意味する。例えばピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。炭素数6～20からなるアリアルとは炭素のみからなるものおよび炭素とヘテロ原子からなるものを意味する。例えばフェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、インドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールなどが挙げられる。またこれらのアリアルは無置換のもの、置換されているものが挙げられるが、置換基としてはハロゲン、アルキル、アルコキシ、シロキシ、アルキルチオ、ニトロ、アミノなどを含む。

なお塩基および溶媒の好ましい組合せとしては、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムヒドリドまたはn-ブチルリチウムとベンゼン、トルエン、ヘキサンまたはシクロヘキサンなどの組合わせが挙げられる。

本発明のもう一つの製造法としては、反応式A (b) に示されるように、塩基および金属酸化物の存在下メタンジホスホン酸テトラアルキルとジスルフィドを反応させた後、金属酸化物チオラート塩および／またはチオラート塩などの不溶性物として除去し、1-アルキルチオあるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸テトラアルキルが得られるものである。チオラートを不溶性の塩として除去しない場合、目的物の収量は著しく低下する。

ここで用いられる金属酸化物としては好ましくは酸化マグネシウム、酸化亜鉛、酸化銅が挙げられ、二種以上用いても構わない。中でも酸化マグネシウムが好ましく用いられる。金属酸化物はメタンジホスホン酸テトラアルキルに対する当量は1～5当量である。

なお上記反応式A (b) で用いられるメタンジホスホン酸テトラアルキル、ジアルキルジスルフィドあるいはジアリールジスルフィド、溶媒、塩基および反応条件は上記反応式A (a) で示される製造法で使用されるものが好ましく用いられる。

塩基、金属酸化物および溶媒の好ましい組み合わせとしては、塩基としてカリウムt-ブトキシド、ナトリウムヒドリドまたはn-ブチルリチウム、金属酸化物として酸化マグネシウム、酸化亜鉛または酸化銅、溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサンまたはシクロヘキサンの組み合わせが挙げられる。

上記A (a)、A (b) の2方法のうち、A (a) の方法がより好ましく用いられる。

かくして得られた1-アルキルチオメタンジホスホン酸テトラアルキルあるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸テトラアルキルから対応するジホスホン酸が加水分解することによって得られる。これは一般的な公知の方法によって可能であるが、例えばジホスホン酸エステルを

塩酸で通常は室温から100℃で処理することによって行なうことができる。このときジホスホン酸エステルは上記の反応で得られたジスルフィドとの混合物を用いても加水分解後、抽出操作あるいはろ過によって容易にジホスホン酸が分離できる。またこの様にして得られたジホスホン酸はその塩の1種に公知の方法により転化される。

また本発明の R_1 として許容される陽イオンとは、金属陽イオン、アンモニウム $N(R_3)_4$ を表わし（ただし R_3 は水素または炭素数1～7の直鎖または分岐鎖アルキル基である。）、特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどおよびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウムなどの陽イオンが挙げられる。しかし他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄などの陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムとしては、アンモニア、一級アミン、二級アミン、三級アミンのアンモニウムおよび四級アンモニウムである。これらとしてはアンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ジプロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、*t*-ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどが挙げられる。中でもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。

以上のように、副生するアルキルチオラートまたはアリールチオラートを不溶性の塩として除去することを特徴とする1-アルキルチオあるいは1-アリールチオメタンジホスホン酸化合物の製造法は、従来の方法に比して収率が著しく向上し、それに伴ないその精製法がより簡便なものになり、経済的および工業的観点において極めて有用である。

[実施例]

次の実施例は、本発明を説明するために挙げるものであって、本発明を制限するものではない。

実施例 1

(4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸(一般式(1))
中、 $R_1=H$ 、 $R_2=4-MeSPh$ 、 $R_4=H$)

アルゴン気流下、カリウム-tert-ブトキシド1.00gのトルエン10ml懸濁液を加熱還流し、そこにメタンジホスホン酸テトライソプロピル1.32mlを加える。このとき共沸してくるtert-ブタノールは分留装置で除去し、減った溶媒量だけ新たにトルエンを加えることによって反応濃度を一定に保つ。30分この操作を行なった後、ビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド2.48gのトルエン10ml溶液を加える。引き続き、tert-ブタノールを共沸除去しながら4時間加熱還流する。その後、反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ別する。ろ液に1.5規定塩酸50mlを加え激しく攪拌する。有機層を分離し、水層をトルエン10mlで3回抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を留去すると表題のジホスホン酸のテトライソプロピルエステルがジスルフィドとの混合物として得られる。この粗生成物を20mlの濃塩酸中で5時間加熱還流した後、反応水溶液を1.5規定塩酸で2倍に希釈する。この水溶液をトルエン8mlで3回洗浄することによって残存するジスルフィドを除去し、水溶液を濃縮乾固すると白色固体が得られる。これをアセトン-ジクロロメタンで再結晶すると表題の化合物1.24gが得られる〔収率94%、m.p. 215~216°C(dec)〕。また得られた白色固体を水に溶解し炭酸ナトリウムにより二ナトリウム化し、活性炭処理、ろ過、濃縮した後、エタノール-水により再結晶すれば対応するジホスホン酸の二ナ

トリウム塩を調整できる（収率93%、m. p. 300℃以上）。

2Na塩 $^1\text{H NMR}$ (D_2O , ppm)

2.49 (s, 3H)、3.23 (t, $J=20\text{Hz}$, 1H)、7.25~7.32 (m, 2H)、7.51~7.58 (m, 2H)

2Na塩 IR (KBr, cm^{-1})

1479、1197、1158、1110、1071、928

2Na塩 MASS (FAB) m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{P}_2\text{Na}_2$ として

計算値: C 25.68% H 2.70%

実測値: C 25.81% H 2.75%

実施例2

(4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸テトライソプロピル [一般式(1)中、 $\text{R}_1=\text{iPr}$ 、 $\text{R}_2=4\text{-MeSPh}$ 、 $\text{R}_4=\text{H}$]

実施例1と同様の方法により、カリウム t-ブトキシド9.00g、メタンジホスホン酸テトライソプロピル13.5g、ビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド12.5gを用いて縮合反応を行い、不溶物をろ別後、ろ液を同様に処理して表題の化合物が粗生成物(黄色油状物)として19.5g得られた。HPLCによる純度分析では純度95%であり、表題化合物の収率は92.6%である。

実施例3

(4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸テトライソプロピル (一般式(1)中、 $\text{R}_1=\text{iPr}$ 、 $\text{R}_2=4\text{-MeSPh}$ 、 $\text{R}_4=\text{H}$)

アルゴン気相下、ビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド13.7g、カリウム t-ブトキシド9.43gのトルエン120ml懸濁液を50℃に加熱し、メタンジホスホン酸テトライソプロピル13.8gを添加し、70℃に加熱し1時間反応させた。反応液を常温に冷却後沈

殿をろ別し沈殿をトルエン100mlで洗浄し洗浄液をろ液に合わせ、ろ液を2N塩酸40mlで3回洗浄し、溶媒を留去すると表題の化合物が粗生成物として20.9g得られる。HPLC分析による純度89.4%、収率93.6%であった。

実施例4

(4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸テトライソプロピル(一般式(1)中、 $R_1=iPr$ 、 $R_2=4-MeSPh$ 、 $R_4=H$)

アルゴン気相下、メタンジホスホン酸テトライソプロピル13.8g、ビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド13.7gのトルエン120ml懸濁液を0-10°Cに冷却し、カリウムt-ブトキシド9.43gを添加し、1時間反応させた。以下反応液を実施例3と同様に処理すると表題の化合物が粗生成物として21.3g得られる。HPLC分析による純度91.5%、収率97.6%であった。

実施例5

(4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸(一般式(1)中、 $R_1=H$ 、 $R_2=4-MeSPh$ 、 $R_4=H$) [金属酸化物として酸化マグネシウムを用いる方法]

アルゴン気流下、カリウム-tert-ブトキシド0.99g、酸化マグネシウム0.48gのトルエン10ml懸濁液を加熱還流し、そこにメタンジホスホン酸テトライソプロピル1.32mlを加える。このとき共沸してくるtert-ブタノールは分留装置で除去し、減った溶媒量だけ新たにトルエンを加えることによって反応濃度を一定に保つ。30分この操作を行った後、ビス(4-メチルチオフェニル)ジスルフィド2.48gのトルエン10ml溶液を加える。引き続き、tert-ブタノールを共沸除去しながら4時間加熱還流する。その後、反応液を室温まで冷却し酸化マグネシウムを含む不溶性固体をろ過により除去

する。得られたろ液を1.5規定塩酸50mlを加え激しく攪拌する。有機層を分離し、水層からトルエン10mlで3回抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を留去すると表題のジホスホン酸のテトライソプロピルエステルがジスルフィドとの混合物として得られる。この粗生成物を20mlの濃塩酸中で5時間加熱還流した後、反応水溶液を1.5規定塩酸で2倍に希釈する。この水溶液をトルエン8mlで3回洗浄することによって残存するジスルフィドを除去し、水溶液を濃縮乾固すると白色固体が得られる。これをアセトン-ジクロロメタンで再結晶すると表題の化合物1.23gが得られる(収率93%、m. p. 215~216°C (dec))。また乾燥後に得られた白色固体を水中で炭酸ナトリウムにより2ナトリウム化し、活性炭処理、濾過、濃縮した後、エタノール-水により再結晶すれば対応するジホスホン酸の2ナトリウム塩を調整できる(収率93%、m. p. 300°C以上)。

2Na塩MASS (FAB) m/z 375 (M+H)⁺

元素分析: C₈H₁₀O₆S₂P₂Na₂として

計算値: C 25.68% H 2.70%

実測値: C 25.71% H 2.73%

実施例6 (4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸(一般式(1)中、R₁=H、R₂=4-MeSPh、R₄=H) [金属酸化物として酸化亜鉛を用いる方法]

実施例5における酸化マグネシウムの代わりに酸化亜鉛0.98gを用い、同様の操作を施すことにより表題の化合物が90%の収率で得られる。

実施例7 (4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸(一般式(1)中、R₁=H、R₂=4-MeSPh、R₄=H) [金属酸化物として酸化亜鉛を用いる方法]

物として酸化銅を用いる方法]

実施例 5 における酸化マグネシウムの代わりに酸化銅 0.95 g を用い、同様の操作を施すことにより表題の化合物が 85% の収率で得られる。

実施例 8 (4-クロロフェニル)チオメタンジホスホン酸 (一般式 (1) 中、 $R_1 = H$ 、 $R_2 = 4-Cl-Ph$ 、 $R_4 = H$)

原料のジスルフィドとして 4,4'-ジクロロジフェニルジスルフィドを用い、実施例 5 と同様の操作を施すことにより表題の化合物が 92% の収率で得られる。

元素分析: $C_7 H_7 O_6 Cl S P_2 Na_2$ として

計算値: C 23.19% H 1.95%

実測値: C 23.22% H 1.93%

比較例 1

(4-メチルチオフェニル)チオメタンジホスホン酸テトライソプロピル [一般式 (1) 中、 $R_1 = iPr$ 、 $R_2 = 4-MeSPh$ 、 $R_4 = H$]

チオラートを不溶物としてろ別しない以外は実施例 2 と全く同じ操作を施すことにより、標題化合物を含む反応粗生成物が得られた。これをカラムクロマトグラフィーで精製すると標題化合物が 13.20 g 黄色油状物として得られた。収率は 65% であった。

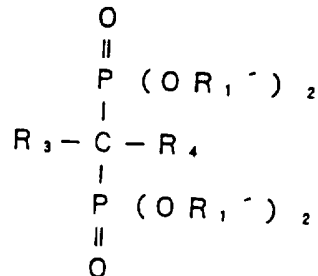
産業上の利用可能性

本発明の反応混合物あるいは反応系からアルキルチオラートまたはアリールチオラートを不溶性の塩として除去することを特徴とする 1-アルキルチオメタンジホスホン酸化合物あるいは 1-アリールチオメタンジホスホン酸化合物の製造法は、従来の方法に比して収率が著しく向上し、それに伴ないその精製法がより簡便なものになり、経済的および工

業的観点において極めて有用である。

請求の範囲

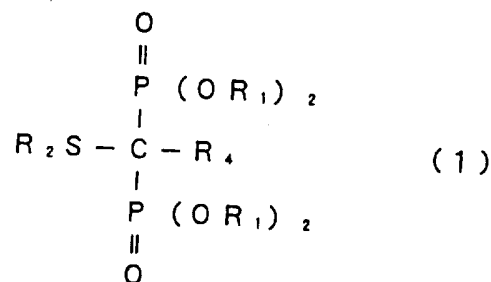
1. 下記メタンジホスホン酸テトラアルキル



[式中、R'₁ は炭素数 1～6 の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基であり、同一または異なっているもよい、R₃ は水素、ナトリウム、カリウムまたはリチウムを表し、R₄ は水素、炭素数 1～6 の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す] と下記のジアルキルジスルフィドあるいはジアリールジスルフィド



[式中、R₂ は炭素数 1～20 のアルキル基あるいは炭素数 3～20 のアリール基である] を反応させてから、アルキルチオラートまたはアリールチオラートを不溶性物質または不溶性の塩として除去することを特徴とする一般式 (1) で示されるメタンジホスホン酸化合物



[式中、R₁ は薬理的に許容できる陽イオン、水素または炭素数 1～6 の直鎖あるいは分岐鎖アルキル基であり、同一または異なっているもよい、R₂、R₄ は前記定義に同じ] の製造法。

2. R_3 、 R_4 が共に水素であり、反応を塩基の存在下行うことを特徴とする請求の範囲第1項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
3. 反応を塩基および金属酸化物の存在下行うことを特徴とする請求の範囲第2項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
4. 金属酸化物が酸化マグネシウム、酸化亜鉛および酸化銅からなる群より選ばれた少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第3項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
5. 金属酸化物をメタンジホスホン酸テトラアルキルに対し1-5等量用いることを特徴とする請求の範囲第3項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
6. 塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属のヒドリド、アミド、アルキルおよびアルコラートからなる群より選ばれた少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第2項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
7. 塩基をメタンジホスホン酸テトラアルキルに対し2-5等量用いることを特徴とする請求の範囲第2項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
8. 反応溶媒として非極性または低極性の非プロトン性溶媒を用いることを特徴とする請求の範囲第2項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。
9. 反応温度が -20°C 以上溶媒の沸点以下であることを特徴とする請求の範囲第2項記載のメタンジホスホン酸化合物の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07F9/38, C07F9/40

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)

Int. Cl⁶ C07F9/38, C07F9/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 59-42395, A (Sanofi), July 29, 1983 (29. 07. 83) & EP, 100718, A & FR, 2531088, A	1 - 9
A	JP, 2-22285, A (Symphar S.A.), January 25, 1990 (25. 01. 90) & EP, 339237, A & US, 5043330, A & FI, 8901538, A & NO, 8901317, A	1 - 9
A	JP, 5-194565, A (Toray Industries, Inc.), August 3, 1993 (03. 08. 93) & EO, 9401442, A1 & EP, 603401, A1 & TW, 232019, A	1 - 9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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 document 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

November 8, 1995 (08. 11. 95)

Date of mailing of the international search report

November 28, 1995 (28. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o C07F9/38, C07F9/40

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^o C07F9/38, C07F9/40

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

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

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 請求の範囲の番号
A	JP, 59-42395, A (サノフィ), 29. 7月. 1983 (29. 07. 83) &EP, 100718, A&FR, 2531088, A	1-9
A	JP, 2-22285, A (サンファール・ソシエア・アノニム), 25. 1月. 1990 (25. 01. 90) &EP, 339237, A&US, 5043330, A &FI, 8901538, A&NO, 8901317, A	1-9

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」 先行文献ではあるが、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

08. 11. 95

国際調査報告の発送日

28.11.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
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)

藤原 浩子

4 H 9 1 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3443

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 請求の範囲の番号
A	JP, 5-194565, A (東レ株式会社), 3. 8月. 1993 (03. 08. 93) &WO, 9401442, A1 & EP, 603401, A1 &TW, 232019, A	1-9