

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2014 年 5 月 1 日(01.05.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/065122 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 215/20 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)  
C07C 217/76 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/077490
- (22) 国際出願日: 2013 年 10 月 9 日(09.10.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2012-232767 2012 年 10 月 22 日(22.10.2012) JP
- (71) 出願人: 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008165 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 伊藤 芳和(ITO Yoshikazu); 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 山口 正男(YAMAGUCHI Masao); 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 志賀 正武, 外(SHIGA Masatake et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 2 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NOVEL METHOD FOR SYNTHESIZING 3-HYDROXYQUINOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 3-ヒドロキシキノリン誘導体の新規合成法

(57) Abstract: An aniline compound such as aniline, 2,3-difluoroaniline, or 3-fluoroaniline; and a halo-oxirane compound such as 2-chloro-2-(diethoxymethyl)-3-methyloxirane and the like are caused to react in the presence of a base such as sodium bicarbonate to obtain an N-substituted aniline compound such as 2-chloro-1,1-diethoxy-3-(phenylamino)butan-2-ol, 2-chloro-3-(2,3-difluoroamino)-1,1-diethoxybutan-2-ol, or 2-chloro-1,1-diethoxy-3-(3-fluorophenylamino)butan-2-ol; and then causing the N-substituted aniline compound to react in the presence of an acid such as hydrochloric acid to obtain a 3-hydroxyquinoline derivative such as 2-methylquinolin-3-ol, 7,8-difluoro-2-methylquinolin-3-ol, or 7-fluoro-2-methylquinolin-3-ol, 5-fluoro-2-methylquinolin-3-ol.

(57) 要約: アニリン、2, 3-ジフルオロアニリン、3-フルオロアニリンなどのアニリン化合物と、2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシランなどのハロオキシラン化合物と、を重曹などの塩基の存在下に反応させて、2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール、2-クロロ-3-(2, 3-ジフルオロアミノ)-1, 1-ジエトキシブタン-2-オール、2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(3-フルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オールなどのN-置換アニリン化合物を得、次いでこれを塩酸などの酸の存在下に反応させて、2-メチルキノリン-3-オール、7, 8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オール、7-フルオロ-2-メチルキノリン-3-オール、5-フルオロ-2-メチルキノリン-3-オールなどの3-ヒドロキシキノリン誘導体を得る。

WO 2014/065122 A1

## 明 細 書

発明の名称： 3-ヒドロキシキノリン誘導体の新規合成法

### 技術分野

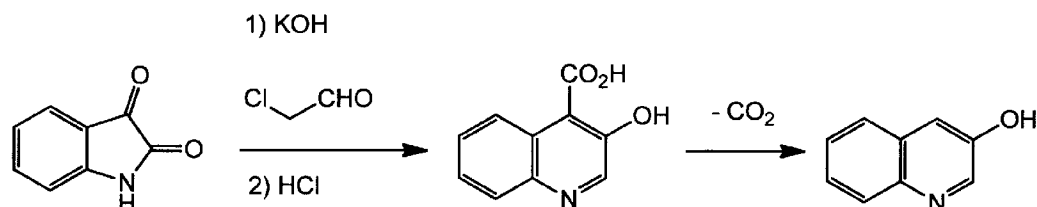
[0001] 本発明は、農医薬などの製造中間体として有用な3-ヒドロキシキノリン誘導体を工業的規模で大量に製造するのに適した方法に関する。

本願は、2012年10月22日に、日本に出願された特願2012-232767号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

### 背景技術

[0002] 3-ヒドロキシキノリン誘導体は、医薬、農薬などの製造中間体として有用な化合物である（特許文献1～4）。3-ヒドロキシキノリンの合成方法としては、イサチンを用いる方法が知られている（非特許文献1）。

[0003] [化1]



[0004] しかし、工業規模の大量生産の観点からすると、上記の方法は、以下のような問題点を有する。

1) イサチン類は結晶性が高く、液相での反応に制限がある。

2) 脱炭酸を高温で行う必要があり熱効率が悪い。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0005] 特許文献1：特表2002-508740号公報

特許文献2：US2010/0022587

特許文献3：US5922735

特許文献4：US5892045

## 非特許文献

[0006] 非特許文献1 : Organic Syntheses collective volume V (1973), 635

非特許文献2 : Russian J. Org. Chem., 1995, 1028.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

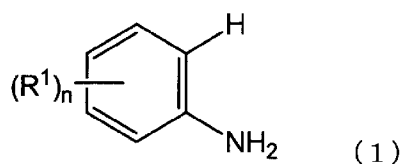
[0007] 本発明の課題は、農医薬などの製造中間体として有用な 3-ヒドロキシキノリン誘導体を工業的規模で大量に製造するのに適した方法を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために検討した結果、以下の形態の本発明を完成するに至った。

[0009] [1] 式(1)で表されるアニリン化合物と、式(2)で表されるハロオキシラン化合物とを反応させる工程を含む 式(3)で表される 3-ヒドロキシキノリン誘導体の製造方法。

[0010] [化2]

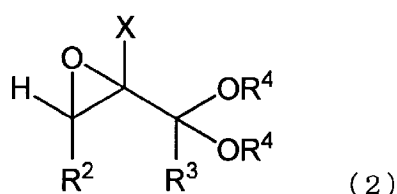


式(1)中、R<sup>1</sup>は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～7アシル基、C 1～6アルコキシ基、C 1～6ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメ

ルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

$n$  は、 $R^1$  の個数を示し且つ 0～4 のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する 2 つの  $R^1$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

[0011] [化3]



式 (2) 中、 $R^2$  は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

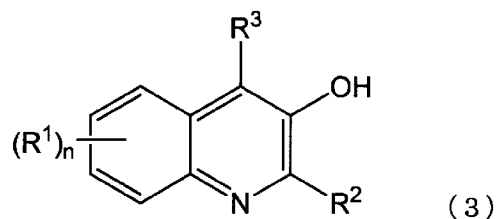
$R^3$  は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

$R^4$  は、それぞれ独立に、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基を示す。2 つの  $OR^4$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

$X$  は、ハロゲノ基を示す。

[0012]

[化4]



式(3)中、 $R^1 \sim R^3$ 、および  $n$  は、上記と同じ意味を示す。

すなわち、式(3)中、 $R^1$ は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～7アシル基、C 1～6アルコキシ基、C 1～6ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

$n$ は、 $R^1$ の個数を示し且つ0～4のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する2つの $R^1$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。

$R^2$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6ハロアルキル基を示す。

$R^3$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6ハロアルキル基を示す。

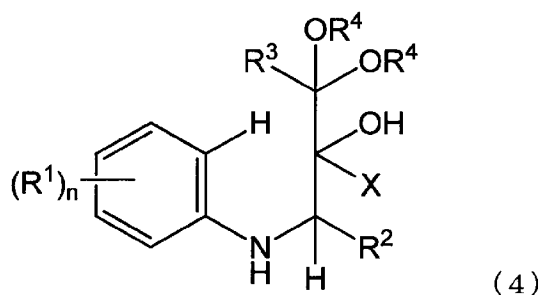
置換基を有するC 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6 ハロアルキル基を示す。

[0013] [2] 式(1)で表されるアニリン化合物と、式(2)で表されるハロオキシラン化合物とを反応させる工程を含む、式(4)で表されるN-置換アニリン化合物の製造方法。

[3] 式(4)で表されるN-置換アニリン化合物を、酸の存在下に反応させる工程を含む、式(3)で表される3-ヒドロキシキノリン誘導体の製造方法。

[4] 式(4)で表されるN-置換アニリン化合物。

[0014] [化5]



式(4)中、 $R^1 \sim R^4$ 、X、およびnは、上記と同じ意味を示す。

すなわち、式(4)中、 $R^1$ は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～7 アシル基、C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、または二

トロ基を示す。

$n$ は、 $R^1$ の個数を示し且つ0～4のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する2つの $R^1$ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。

$R^2$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6ハロアルキル基を示す。

$R^3$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6ハロアルキル基を示す。

$R^4$ は、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基を示す。2つのOR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。

Xは、ハロゲノ基を示す。

## 発明の効果

[0015] 本発明の製造方法によれば、農医薬などの製造中間体として有用な3-ヒドロキシキノリン誘導体を温和な条件下で高収率で得ることができる。本発明の製造方法は工業的規模での大量生産に適している。

## 発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明の好ましい例を説明するが、本発明はこれら例に限定されることはない。本発明の趣旨を逸脱しない範囲で、構成の付加、省略、置換、およびその他の変更が可能である。

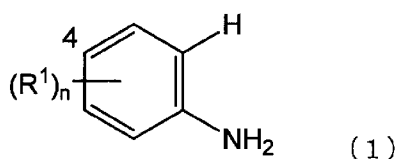
本発明に係る式（３）で表される３－ヒドロキシキノリン誘導体（以下、単に「キノリン誘導体（３）」ということがある。）の製造方法は、式（１）で表されるアニリン化合物（以下、単に「アニリン化合物（１）」ということがある。）と、式（２）で表されるハロオキシラン化合物（以下、単に「ハロオキシラン化合物（２）」ということがある。）とを反応させる工程を含む。

また、本発明に係るキノリン誘導体（３）の製造方法は、式（４）で表されるＮ－置換アニリン化合物（以下、単に「Ｎ－置換アニリン化合物（４）」ということがある。）を、酸の存在下に反応させる工程を含む。

Ｎ－置換アニリン化合物（４）は、アニリン化合物（１）と、ハロオキシラン化合物（２）とを反応させる工程を含む、本発明に係る製造方法によって得ることができる。本発明に係るＮ－置換アニリン化合物（４）は、本発明に係るキノリン誘導体（３）の製造中間体として有用な新規化合物である。

[0017] 本発明に用いられるアニリン化合物（１）は式（１）で表される。

[0018] [化6]



[0019] 式（１）中、 $R^1$ は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するＣ１～６アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するＣ２～６アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するＣ２～６アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するＣ３～６シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するＣ６～１０アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するＣ１～７アシル基、Ｃ１～６アルコキシ基、Ｃ１～６ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメ

ルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

R<sup>1</sup>となり得る好ましい例示としては、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、C 1～6アルコキシ基、C 1～6ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基を挙げることができる。

R<sup>1</sup>となり得るより好ましい例示としては、ハロゲノ基、無置換のC 1～6アルキル基、C 1～6アルコキシ基を挙げることができる。

nは、R<sup>1</sup>の個数を示し且つ0～4のいずれかの整数である。好ましくは、nは0～2のいずれかの整数である。なお、ベンゼン環上の隣接する2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒になって無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。

[0020] 本明細書における、「無置換の」の用語は、母核となる基のみであることを意味する。なお、本明細書において、「置換基を有する」との記載がなく母核となる基の名称のみで記載しているときは、別段の断りがない限り「無置換の」意味である。

一方、「置換基を有する」の用語は、母核となる基の中のいずれかの水素原子が、母核と同一又は異なる構造の基で置換されていることを意味する。置換基は1つであってもよいし、2つ以上であってもよい。2つ以上の置換基は同一であってもよいし、異なるものであってもよい。

「C 1～6」などの用語は、母核となる基の炭素原子数が1～6個などであることを示している。この炭素原子数には、置換基の中に在る炭素原子の数を含まない。例えば、エトキシ基を置換基として有するブチル基は、C 2アルコキシC 4アルキル基に分類する。

[0021] 「置換基」は化学的に許容され、本発明の効果を有する限りにおいて特に制限されない。以下に「置換基」となり得る基を例示する。

フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、イオド基などのハロゲノ基；

メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシ

ル基などのC 1～6アルキル基；

ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基などのC 2～6アルケニル基；

エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基などのC 2～6アルキニル基；

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのC 3～6シクロアルキル基；

2-シクロペンテニル基、3-シクロヘキセニル基、4-シクロオクテニル基などのC 4～8シクロアルケニル基；

フェニル基、ナフチル基などのC 6～10アリール基；

ベンジル基、フェネチル基などのC 7～11アラルキル基；

[0022] 水酸基；

メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、s-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基などのC 1～6アルコキシ基；

ビニルオキシ基、アリルオキシ基、プロペニルオキシ基、ブテニルオキシ基などのC 2～6アルケニルオキシ基；

エチニルオキシ基、プロパルギルオキシ基などのC 2～6アルキニルオキシ基；

フェノキシ基、1-ナフトキシ基などのC 6～10アリールオキシ基；

ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基などのC 7～11アラルキルオキシ基；

[0023] ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、シクロヘキシルカルボニル基などのC 1～7アシル基；

ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基などのC 1～7アシルオキシ基；

シ基；

メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などのC 1～6アルコキシカルボニル基；

カルボキシル基；

[0024] クロロメチル基、クロロエチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジクロロ-*n*-プロピル基、1-フルオロ-*n*-ブチル基、パーフルオロ-*n*-ペンチル基などのC 1～6ハロアルキル基；

2-クロロ-1-プロペニル基、2-フルオロ-1-ブテニル基などのC 2～6ハロアルケニル基；

4, 4-ジクロロ-1-ブチニル基、4-フルオロ-1-ペンチニル基、5-ブロモ-2-ペンチニル基などのC 2～6ハロアルキニル基；

4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基などのC 6～10ハロアリール基；

トリフルオロメトキシ基、2-クロロ-*n*-プロポキシ基、2, 3-ジクロロブトキシ基などのC 1～6ハロアルコキシ基；

2-クロロプロペニルオキシ基、3-ブロモブテニルオキシ基などのC 2～6ハロアルケニルオキシ基；

4-フルオロフェニルオキシ基、4-クロロ-1-ナフトキシ基などのC 6～10ハロアリールオキシ基；

クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、4-クロロベンゾイル基などのC 1～7ハロアシル基；

[0025] アミノ基；

メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのC 1～6アルキルアミノ基；

アニリノ基、ナフチルアミノ基などのC 6～10アリールアミノ基；

ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基などのC 7～11アラルキルアミノ基；

ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブチルアミノ基、*i*-プロピルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのC 1～7アシルアミノ基；

メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*n*-プロポキシカルボニルアミノ基、*i*-プロポキシカルボニルアミノ基などのC 1～6アルコキシカルボニルアミノ基；

アミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、*N*-フェニル-*N*-メチルアミノカルボニル基などの無置換若しくは置換基を有するアミノカルボニル基；

イミノメチル基、(1-イミノ)エチル基、(1-イミノ)-*n*-プロピル基などのイミノ基で置換されたC 1～6アルキル基；

ヒドロキシイミノメチル基、(1-ヒドロキシイミノ)エチル基、(1-ヒドロキシイミノ)プロピル基、メトキシイミノメチル基、(1-メトキシイミノ)エチル基などの無置換の若しくは置換基を有するヒドロキシイミノ基で置換されたC 1～6アルキル基；

[0026] メルカプト基；

メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*s*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基などのC 1～6アルキルチオ基；

フェニルチオ基、ナフチルチオ基などのC 6～10アリールチオ基；

チアゾリルチオ基、ピリジルチオ基などのヘテロアリールチオ基；

ベンジルチオ基、フェネチルチオ基などのC 7～11アラルキルチオ基；

メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*t*-ブチルスルホニル基などのC 1～6アルキルスルホニル基；

フェニルスルホニル基などのC 6～10アリールスルホニル基；

チアゾリルスルホニル基、ピリジルスルホニル基などのヘテロアリールスルホニル基；

ベンジルスルホニル基、フェネチルスルホニル基などのC 7～11アラル

キルスルホニル基；

[0027] ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基などの5員環のヘテロアリール基；

ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダニジル基、トリアジニル基などの6員環のヘテロアリール基；

アジリジニル基、エポキシ基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ジオキソラン環、ジオキサン環などの飽和ヘテロ環基；

[0028] シアノ基；ニトロ基；

トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのトリC 1～6アルキル置換シリル基；

トリフェニルシリル基などのトリアリール置換シリル基；

[0029] また、これらの「置換基」は、その中の少なくとも1つの水素原子が同一または異なる構造の基で置換されていてもよい。例えば、アルキル基中の水素原子がアルコキシ基で置換されたもの、すなわちアルコキシアルキル基などを挙げることができる。

上記の「置換基」の中でも、「置換基」となり得る好ましい基は、ハロゲノ基、C 1～6アルキル基、C 3～6シクロアルキル基、C 1～6アルコキシ基、水酸基、C 1～6ハロアルキル基、C 1～6ハロアルコキシ基、シアノ基、またはニトロ基である。

[0030] R<sup>1</sup>において、ハロゲノ基としては、上記の「置換基」におけるハロゲノ基として例示したものと同一ものを挙げることができる。ハロゲノ基の好ましい例としては、フルオロ基を挙げることができる。

[0031] R<sup>1</sup>において、無置換のC 1～6アルキル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6アルキル基として例示したものと同一ものを挙げることができる。無置換のC 1～6アルキル基の好ましい例としては、メチル基を挙げ

ることができる。置換基を有するC 1～6アルキル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6ハロアルキル基、C 7～11アラルキル基などを、具体的に挙げることができる。

[0032] R<sup>1</sup>において、無置換のC 2～6アルケニル基としては、上記の「置換基」におけるC 2～6アルケニル基として例示したものと同一ものを挙げるることができる。置換基を有するC 2～6アルケニル基としては、上記の「置換基」におけるC 2～6ハロアルケニル基などを、具体的に挙げることができる。

[0033] R<sup>1</sup>において、無置換のC 2～6アルキニル基としては、上記の「置換基」におけるC 2～6アルキニル基として例示したものと同一ものを挙げるることができる。置換基を有するC 2～6アルキニル基としては、上記の「置換基」におけるC 2～6ハロアルキニル基などを、具体的に挙げることができる。

[0034] R<sup>1</sup>において、無置換のC 3～6シクロアルキル基としては、上記の「置換基」におけるC 3～6シクロアルキル基として例示したものと同一ものを挙げるることができる。

[0035] R<sup>1</sup>において、無置換のC 6～10アリール基としては、上記の「置換基」におけるC 6～10アリール基として例示したものと同一ものを挙げるることができる。置換基を有するC 6～10アリール基において、置換基となり得る好ましい基としては、ハロゲノ基、C 1～6アルキル基、C 3～6シクロアルキル基、C 1～6アルコキシ基、水酸基、C 1～6ハロアルキル基、C 1～6ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基などを挙げるることができる。

[0036] R<sup>1</sup>において、無置換のヘテロ環基としては、上記の「置換基」における5員環のヘテロアリール基、6員環のヘテロアリール基、飽和ヘテロ環基として例示したものと同一ものを挙げるることができる。置換基を有するヘテロ環基において、置換基となり得る好ましい基としては、ハロゲノ基、C 1～6アルキル基、C 3～6シクロアルキル基、C 1～6アルコキシ基、水酸基、C 1～6ハロアルキル基、C 1～6ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基

などを挙げることができる。

[0037] R<sup>1</sup>において、無置換のC 1～7 アシル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～7 アシル基として例示したものと同一ものを挙げることができる。置換基を有するC 1～7 アシル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～7 ハロアシル基などを、具体的に挙げることができる。

[0038] R<sup>1</sup>において、C 1～6 アルコキシ基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6 アルコキシ基として例示したものと同一ものを挙げることができる。C 1～6 アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基を挙げることができる。

R<sup>1</sup>において、C 1～6 ハロアルキル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6 ハロアルキル基として例示したものと同一ものを挙げることができる。C 1～6 ハロアルキル基の好ましい例としては、トリフルオロメチル基を挙げることができる。

R<sup>1</sup>において、置換基を有するカルボキシル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6 アルコキシカルボニル基などを、具体的に挙げることができる。

[0039] R<sup>1</sup>において、置換基を有するアミノカルボニル基としては、上記の「置換基」における置換基を有するアミノカルボニル基として例示したものと同一ものを挙げることができる。

[0040] R<sup>1</sup>において、置換基を有する水酸基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6 アルコキシ基、C 2～6 アルケニルオキシ基、C 2～6 アルキニルオキシ基、C 6～10 アリールオキシ基、C 7～11 アラルキルオキシ基、C 1～7 アシルオキシ基、C 1～6 ハロアルコキシ基、C 2～6 ハロアルケニルオキシ基などを、具体的に挙げることができる。

[0041] R<sup>1</sup>において、置換基を有するメルカプト基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6 アルキルチオ基、C 6～10 アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、C 7～11 アラルキルチオ基などを、具体的に挙げることができる。

[0042]  $R^1$ において、置換基を有するスルホニル基としては、上記の「置換基」におけるC 1～6アルキルスルホニル基、C 6～10アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、C 7～11アラールキルスルホニル基などを、具体的に挙げることができる。

[0043] ベンゼン環上の隣接する2つの $R^1$ がそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する無置換の若しくは置換基を有する5～7員環としては、ベンゼン環などの芳香族炭化水素環；シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環などのC 5～7シクロアルケン環；フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、アゼピン環、ジアゼピン環などの芳香族5～7員ヘテロ環；ジヒドロ-2H-ピラン環、ジヒドロ-2H-チオピラン環、テトラヒドロピリジン環などの不飽和5～7員ヘテロ環；などが挙げることができる。

[0044] アニリン化合物(1)の具体例を表1に示す。なお、表1中の $(R^1)_n$ はアニリン化合物(1)中の $(R^1)_n$ である。 $R^1$ の置換位置は式(1)中のベンゼン環の脇に示した数字の位置である。

[0045]

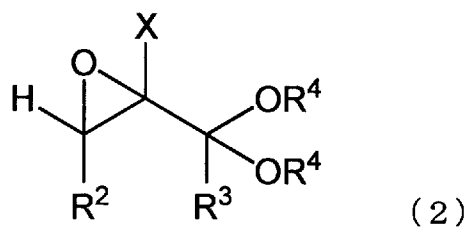
[表1]

第1表

| 化合物番号 | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>      |
|-------|-------------------------------------|
| 1-1   | —                                   |
| 1-2   | 2-F                                 |
| 1-3   | 3-F                                 |
| 1-4   | 4-F                                 |
| 1-5   | 2,3-F <sub>2</sub>                  |
| 1-6   | 2-Cl                                |
| 1-7   | 3-Cl                                |
| 1-8   | 4-Cl                                |
| 1-9   | 2,3-Cl <sub>2</sub>                 |
| 1-10  | 4-CH <sub>3</sub>                   |
| 1-11  | 2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 1-12  | 4-CF <sub>3</sub>                   |
| 1-13  | 2-OCH <sub>3</sub>                  |
| 1-14  | 4-OCH <sub>3</sub>                  |
| 1-15  | 4-CN                                |
| 1-16  | 4-NO <sub>2</sub>                   |

[0046] 本発明に用いられるハロオキシラン化合物(2)は、式(2)で表される。

[0047] [化7]



[0048] ここで、式(2)中、R<sup>2</sup>は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する

C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

R<sup>3</sup>は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

R<sup>4</sup>は、それぞれ独立に無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基を示す。2つの O R<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

Xは、ハロゲノ基を示す。

[0049] R<sup>2</sup>において、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、C 1～6 ハロアルキル基としては、それぞれ上記の R<sup>1</sup>において例示したものと同一ものを挙げる事ができる。

R<sup>2</sup>となり得る好ましい例示としては、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、C 1～6 ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基を挙げる事ができる。これらのうち、無置換の C 1～6 アルキル基がより好ましい。無置換の C 1～6 アルキル基の好ましい例としては、メチル基を挙げる事ができる。

[0050] R<sup>3</sup>において、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置

換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、C 1～6 ハロアルキル基としては、それぞれ上記のR<sup>1</sup>において例示したものと同一ものを挙げることができる。

R<sup>3</sup>となり得る好ましい例示としては、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6 アルキル基、C 1～6 ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10 アリール基を挙げることができる。これらのうち、水素原子がより好ましい。

[0051] R<sup>4</sup>において、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6 アルキル基としては、上記のR<sup>1</sup>において例示したものと同一ものを挙げることができる。

R<sup>4</sup>となり得る好ましい例示としては、無置換のC 1～6 アルキル基を挙げることができる。無置換のC 1～6 アルキル基の好ましい例としては、エチル基を挙げることができる。2つのOR<sup>4</sup>が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成する無置換の若しくは置換基を有する5～7員環としては、ジオキソラン環、ジオキサン環などが挙げることができる。

[0052] Xにおいて、ハロゲノ基としては、上記の「置換基」におけるハロゲノ基として例示したものと同一ものを挙げることができる。ハロゲノ基の好ましい例としては、クロロ基を挙げることができる。

[0053] ハロオキシラン化合物(2)は、非特許文献2に記載の方法により調製することができる。ハロオキシラン化合物(2)の具体例を表2に示す。なお、表2中のX、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>はハロオキシラン化合物(2)中のX、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>である。

[0054]

[表2]

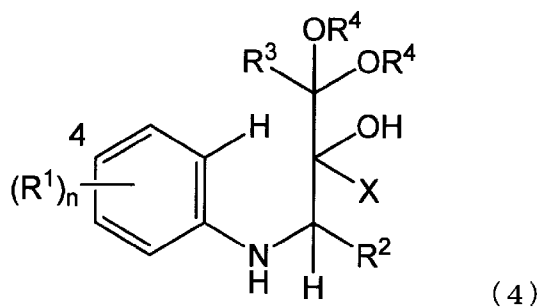
第2表

| 化合物番号 | X  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  |
|-------|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| 2-1   | Cl | H               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2-2   | Cl | H               | H               | Et              |
| 2-3   | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2-4   | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 2-5   | Cl | Et              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2-6   | Cl | Et              | H               | Et              |
| 2-7   | Br | H               | H               | Et              |
| 2-8   | Br | H               | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 2-9   | Br | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 2-10  | Cl | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 2-11  | Cl | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> | Et              |
| 2-12  | Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Et              |

[0055] アニリン化合物（1）とハロオキシラン化合物（2）との反応においては、スキーム（1）に示すように、アニリン環上のアミノ基由来の孤立電子対がオキシラン環上の $\alpha$ 炭素へ求核的に作用して、オキシラン環の開環を伴う求核置換が進行する。その結果、N-置換アニリン化合物（4）が生成する。この反応は、塩基の存在下で行うことが好ましい。N-置換アニリン化合物（4）は、単離することもできるし、また単離せずに次工程の反応に用いることもできる。

[0056]

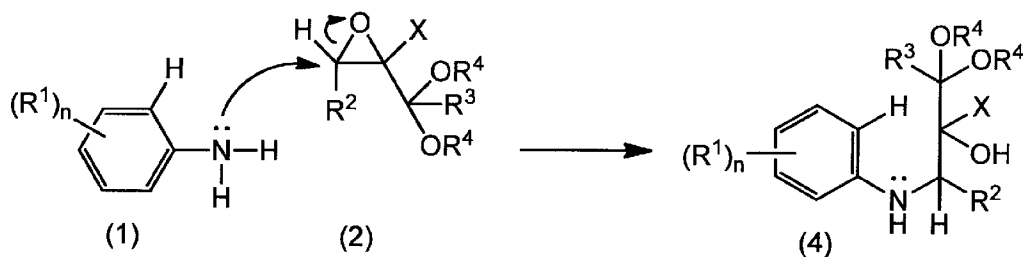
[化8]



式(4)中の、 $R^1 \sim R^4$ 、 $X$ 、および $n$ は、上記と同じ意味を示す。

[0057] [化9]

スキーム(1)



なお、スキーム(1)において、 $R^1 \sim R^4$ 、 $X$ 、および $n$ は、上記と同じ意味を示す。なお、スキーム(1)には、窒素原子に不対電子が存在することを強調するために不対電子を示す記号「 $\cdot\cdot$ 」を表記している。

[0058] N-置換アニリン化合物(4)は、キノリン誘導体(3)の反応前駆体として、有用である。

[0059] N-置換アニリン化合物(4)の具体例を表3に示す。なお、表3中の( $R^1$ )<sub>n</sub>、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $X$ は化合物(4)中の( $R^1$ )<sub>n</sub>、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $X$ である。 $R^1$ の置換位置は式(4)中のベンゼン環の脇に示した数字の位置である。

[0060]

[表3]

第3表

| 化合物番号 | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> | X  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  |
|-------|--------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| 4-1   | -                              | Cl | H               | H               | Et              |
| 4-2   | -                              | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 4-3   | -                              | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-4   | -                              | Cl | Et              | H               | Et              |
| 4-5   | -                              | Br | H               | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 4-6   | -                              | Br | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-7   | -                              | Cl | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 4-8   | -                              | Cl | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> | Et              |
| 4-9   | -                              | Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 4-10  | 2-F                            | Cl | H               | H               | Et              |
| 4-11  | 2-F                            | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 4-12  | 2-F                            | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-13  | 2-F                            | Cl | Et              | H               | Et              |
| 4-14  | 2-F                            | Br | H               | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 4-15  | 2-F                            | Br | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-16  | 2-F                            | Cl | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Et              |
| 4-17  | 2-OCH <sub>3</sub>             | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-18  | 3-F                            | Cl | H               | H               | Et              |
| 4-19  | 3-F                            | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 4-20  | 3-F                            | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-21  | 3-F                            | Cl | Et              | H               | Et              |
| 4-22  | 3-F                            | Br | CH <sub>3</sub> | H               | Et              |
| 4-23  | 2,3-F <sub>2</sub>             | Cl | H               | H               | Et              |
| 4-24  | 2,3-F <sub>2</sub>             | Cl | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |

[0061]

[表4]

第3表(続き)

| 化合物番号 | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>      | X  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>  |
|-------|-------------------------------------|----|-----------------|----------------|-----------------|
| 4-25  | 2,3-F <sub>2</sub>                  | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-26  | 2,3-F <sub>2</sub>                  | Cl | Et              | H              | Et              |
| 4-27  | 2,3-F <sub>2</sub>                  | Br | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-28  | 2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-29  | 4-Cl                                | Cl | H               | H              | Et              |
| 4-30  | 4-Cl                                | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |
| 4-31  | 4-Cl                                | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-32  | 4-Cl                                | Cl | Et              | H              | Et              |
| 4-33  | 4-CH <sub>3</sub>                   | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-34  | 4-CF <sub>3</sub>                   | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-35  | 4-OCH <sub>3</sub>                  | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-36  | 4-CN                                | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |
| 4-37  | 4-NO <sub>2</sub>                   | Cl | CH <sub>3</sub> | H              | Et              |

[0062] スキーム(1)に記載の反応において用いる塩基は、反応を阻害しないものであれば特に制限はない。具体的には、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン(DBU)、ピリジン、*t*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミンなどのアミン化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシドなどの4級アンモニウム塩；ポタシウム*t*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムフェノキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；*n*-ブチルリチウム、エチルマグネシウムクロリド、ジエチル亜鉛などの有機金属化合物；などが挙

げられる。

これら塩基は、1種単独でまたは2種以上を組み合わせる用いることができる。塩基はアニリン化合物(1) 1モルに対して、1～100モル、好ましくは1～10モル用いられる。

[0063] スキーム(1)に記載の反応においては、溶媒を用いることができる。場合によっては無溶媒とすることもできる。溶媒としては、反応を阻害しなければ特に制限はない。具体的には、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテルなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどの非プロトン性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルイソブチルケトン(MIBK)などのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類；1-エチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなどのイオン性液体；水；などが挙げられる。

これらの溶媒は、1種単独でまたは2種以上を組み合わせる用いることができる。用いられる溶媒の容積(L)は、アニリン化合物(1)の重量(kg)に対して、好ましくは1L/kg～100L/kg、より好ましくは3L/kg～30L/kgである。

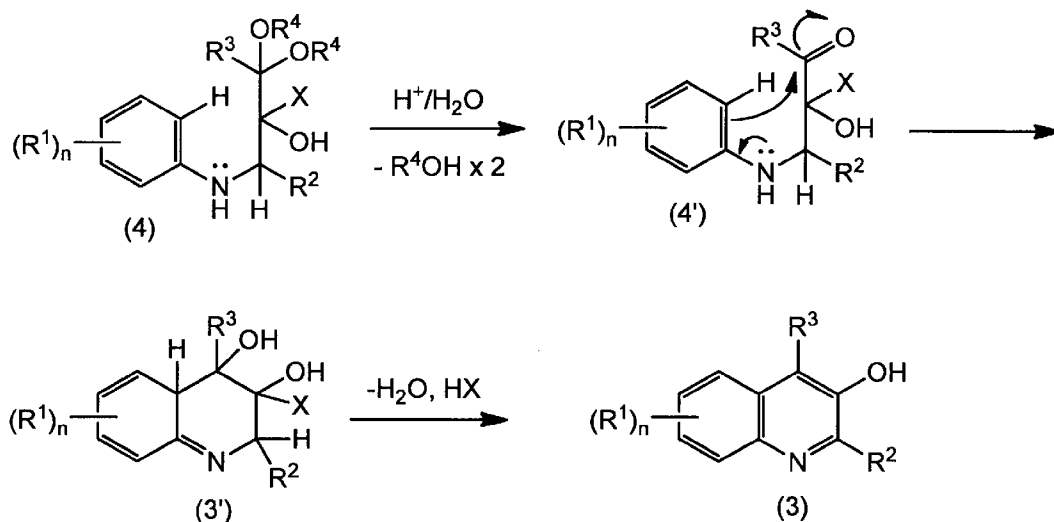
[0064] 反応は攪拌下において行われる。反応時の温度は、溶媒の融点から溶媒の沸点まで間の適宜な温度、好ましくは-80℃～150℃の範囲の温度である。反応時間は反応速度に応じて適宜に設定できるが、好ましくは3～50時間、より好ましくは6～24時間である。

[0065] 本発明に係る 3-ヒドロキシキノリン誘導体の製造方法は、スキーム（2）に示すように、N-置換アニリン化合物（4）を酸の存在下で反応させることを含む。スキーム（2）に示す反応では、アセタールをカルボニルへと変換する反応が進行して、式（4'）で表されるカルボニル化合物（以下、単に「カルボニル化合物（4'）」ということがある。）が生成する。反応により形成したカルボニル炭素に、アニリン環上のアミノ基由来の孤立電子対で活性化されたベンゼン環上の電子リッチな o-位炭素が求核攻撃して、部分不飽和ピリジン環の閉環を伴う求核置換反応が進行して、式（3'）で表される縮合環化合物（以下、単に「縮合環化合物（3'）」ということがある。）が生成する。最後に、芳香環化反応が進行して、キノリン誘導体（3）が生成する。

なお、スキーム（2）において、 $R^1 \sim R^4$ 、X、および n は、上記と同じ意味を示す。なお、スキーム（2）には、窒素原子に不対電子が存在することを強調するために不対電子を示す記号「 $\cdot\cdot$ 」を表記している。

[0066] [化10]

スキーム(2)



[0067] スキーム（2）に記載の反応において用いる酸は、反応を阻害しないものであれば特に制限はない。好ましくはプロトン酸を挙げることができる。具体的には、塩酸、硝酸、硫酸、発煙硫酸、サルファン、リン酸、ホウ酸などの無機酸；蟻酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、安息香酸、p-トルエンスル

ホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの有機酸；陽イオン交換樹脂などを挙げることができる。プロトン酸は、1種単独でまたは2種以上を組み合わせ用いても良い。

その他に、物性的に安定なルイス酸を用いることができる。具体的には、銅(II)トリフラート、ランタン(III)トリフラート、亜鉛(II)トリフラート、銀トリフラート、イッテルビウム(III)トリフラート、スカンジウム(III)トリフラート、ハフニウム(IV)トリフラート、セリウム(III)トリフラート、ネオジム(III)トリフラート、ツリウム(III)トリフラート、イットリウム(III)トリフラートなどの金属トリフルオロメタンスルホン酸塩；インジウム(III)クロライド；などを挙げることができる。

これらの酸は、1種単独でまたは2種以上を組み合わせ用いることができる。酸のうちでも、溶液状のプロトン酸の場合は溶媒として用いても良い。酸は、N-置換アニリン化合物(4) 1モルに対して、好ましくは1~100モル、より好ましくは1~10モル用いられる。

[0068] スキーム(2)に記載の反応においては、溶媒を用いることができる。場合によっては無溶媒とすることもできる。反応に用いることができる溶媒としては、反応を阻害しなければ特に制限はない。具体的には、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、t-ブチルメチルエーテルなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどの非プロトン性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルイソブチルケトン(MIBK)などのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類；1-エチル-3-メチル

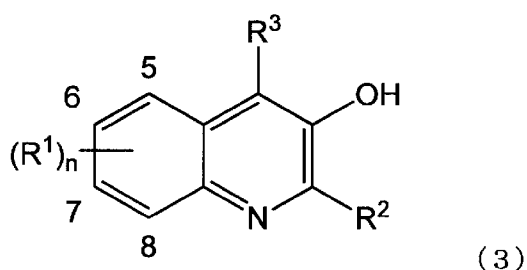
イミダゾリウムテトラフルオロボレートなどのイオン性液体；水；などが挙げられる。

これらの溶媒は、1種単独でまたは2種以上を組み合わせる用いることができる。用いられる溶媒の容積（L）は、N-置換アニリン化合物（4）の重量（kg）に対して好ましくは1.0 L/kg～100 L/kg、より好ましくは3 L/kg～30 L/kgである。

[0069] 反応は攪拌下に行われる。反応時の温度は、溶媒の融点から溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度である。反応時間は反応速度に応じて適宜に設定できるが、好ましくは3～50時間、より好ましくは6～24時間である。

[0070] 本発明に係る製造方法で得られる3-ヒドロキシキノリン誘導体は、式（3）で表される。

[0071] [化11]



なお、式（3）中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $n$ は、上記と同じ意味である。

[0072] 3-ヒドロキシキノリン誘導体（3）の具体例を表4に示す。表4中の（ $R^1$ ）<sub>n</sub>、 $R^2$ および $R^3$ は、式（3）中の（ $R^1$ ）<sub>n</sub>、 $R^2$ および $R^3$ を示す。 $R^1$ の置換位置は式（3）中のベンゼン環の脇に示した数字の位置である。

[0073]

[表5]

第4表

| 化合物番号 | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  |
|-------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 3-1   | —                                   | H               | H               |
| 3-2   | —                                   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-3   | —                                   | Et              | H               |
| 3-4   | —                                   | H               | CH <sub>3</sub> |
| 3-5   | —                                   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-6   | —                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 3-7   | —                                   | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 3-8   | —                                   | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 3-9   | 8-F                                 | H               | H               |
| 3-10  | 8-F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-11  | 8-F                                 | Et              | H               |
| 3-12  | 8-F                                 | H               | CH <sub>3</sub> |
| 3-13  | 8-F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 3-14  | 8-OCH <sub>3</sub>                  | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-15  | 7-F                                 | H               | H               |
| 3-16  | 7-F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-17  | 7-F                                 | Et              | H               |
| 3-18  | 7,8-F <sub>2</sub>                  | H               | H               |
| 3-19  | 7,8-F <sub>2</sub>                  | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-20  | 7,8-F <sub>2</sub>                  | Et              | H               |
| 3-21  | 7,8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-22  | 6-Cl                                | H               | H               |
| 3-23  | 6-Cl                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| 3-24  | 6-Cl                                | Et              | H               |

[0074] [表6]

第4表(続き)

| 化合物番号 | (R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> |
|-------|--------------------------------|-----------------|----------------|
| 3-25  | 6-CH <sub>3</sub>              | H               | H              |
| 3-26  | 6-CH <sub>3</sub>              | CH <sub>3</sub> | H              |
| 3-27  | 6-CH <sub>3</sub>              | Et              | H              |
| 3-28  | 6-CF <sub>3</sub>              | H               | H              |
| 3-29  | 6-CF <sub>3</sub>              | CH <sub>3</sub> | H              |
| 3-30  | 6-CF <sub>3</sub>              | Et              | H              |
| 3-31  | 6-OCH <sub>3</sub>             | H               | H              |
| 3-32  | 6-OCH <sub>3</sub>             | CH <sub>3</sub> | H              |
| 3-33  | 6-OCH <sub>3</sub>             | Et              | H              |
| 3-34  | 6-CN                           | CH <sub>3</sub> | H              |
| 3-35  | 6-NO <sub>2</sub>              | CH <sub>3</sub> | H              |

## 実施例

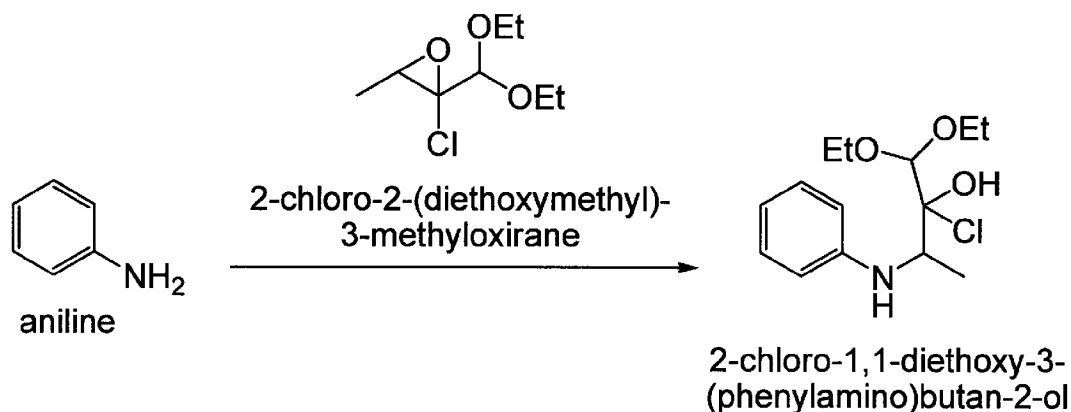
[0075] 次に、実施例を示して、本発明をより具体的に説明する。なお、本発明の技術的範囲は下記の実施例によって限定されるものではない。

[0076] [実施例1] 2-メチルキノリン-3-オール

(工程1) 2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール

[0077]

[化12]



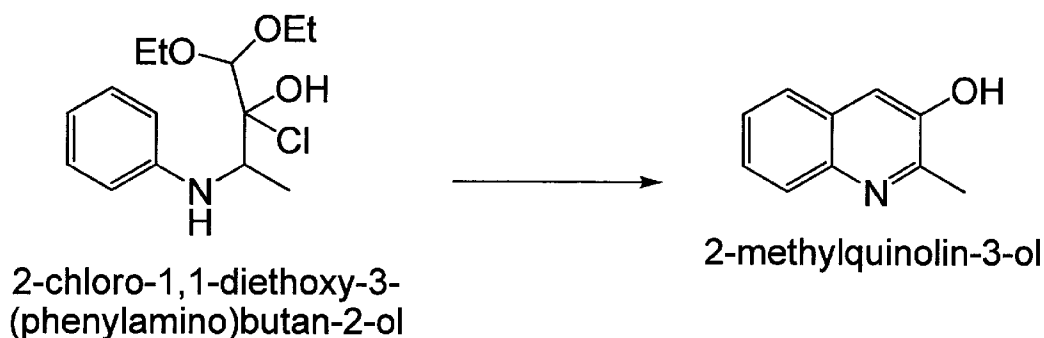
[0078] アニリン 186 mg (2 mmol) をトルエン 2 ml に溶解させた。この溶液に飽和重曹水 3 ml (重曹 3.2 mmol 相当) を加えて攪拌した。これに 2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシラン 584 mg (3 mmol) を添加し、室温で 18 時間攪拌した。その後、水相を分離してトルエンで生成物を複数回抽出した。有機相を集め合せて水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール 480 mg (1.67 mmol、収率 84%) が得られた。

得られた化合物の  $^1\text{H}$ -NMR 分析結果は以下の通りであった。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18–7.14 (m, 2H), 6.73–6.64 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.29 (br, 1H), 3.76–3.51 (m, 4H), 1.43 (d, 3H), 1.25 (m, 6H).

[0079] (工程 2) 2-メチルキノリン-3-オールの製造

[化13]



[0080] 2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(フェニルアミノ)ブタン-2-オール480mg(1.67mmol)をエタノール5mlに溶解させた。この溶液に6N塩酸1.66ml(塩化水素10mmol相当)を添加し、3時間還流させた。その後、室温に冷却し、飽和重曹水でpHを7に調整した。得られた生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサン：酢酸エチル=9：1の混合溶媒2mlで3回洗浄した。次いで減圧乾燥して2-メチルキノリン-3-オール234mg(1.47mmol、収率89%)を得た。

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 2.51 (s, 3H).

[0081]〔実施例2〕 7, 8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

(工程1) 2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(2, 3-ジフルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オールの製造

2, 3-ジフルオロアニリン258mg(2mmol)をトルエン2mlに溶解させた。この溶液に飽和重曹水3ml(重曹3.2mmol相当)を加えて攪拌した。これに2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシラン584mg(3mmol)を添加し、40℃で36時間攪拌した。その後、水相を分離してトルエンで生成物を複数回抽出した。有機相を

集め合せて水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(2, 3-ジフルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オール 570 mg (1.76 mmol、収率 88%) が得られた。

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR 分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (m, 1H), 6.55-6.40 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.60 (br, 2H), 3.80-3.50 (m, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.29-1.23 (m, 6H).

[0082] (工程 2) 7, 8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(2, 3-ジフルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オール 971 mg (3 mmol) をエタノール 9 ml に溶解させた。この溶液に 6 N 塩酸 3 ml (塩化水素 18 mmol 相当) を添加し、3 時間還流させた。その後、室温に冷却し、飽和重曹水で pH を 7 に調整した。得られた生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 の混合溶媒 3 ml で 3 回洗浄し、次いで減圧乾燥した。7, 8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オール 486 mg (2.49 mmol、収率 83%) が得られた。

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR 分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

[0083] [実施例 3] 7, 8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

2, 3-ジフルオロアニリン 258 mg (2 mmol) をトルエン 1 ml に溶解させた。この溶液に飽和重曹水 3 ml (重曹 3.2 mmol 相当) を加えて攪拌した。これに 2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシラン 584 mg (3 mmol) を添加し、45℃で 20 時間攪拌し

た。2, 3-ジフルオロアニリンが反応によって消費された。その後、濃塩酸 1 ml (塩化水素 12 mmol 相当) を添加し、9 時間還流させた。その後、室温に冷却し、飽和重曹水で pH を 7 に調整した。得られた生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 の混合溶媒 2 ml で 3 回洗浄し、次いで減圧乾燥した。7, 8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オール 315 mg (1.61 mmol、アニリンに対する収率 81%) が得られた。

[0084] [実施例 4] 7-フルオロ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

(工程 1) 2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(3-フルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オールの製造

3-フルオロアニリン 222 mg (2 mmol) をトルエン 1 ml に溶解させた。この溶液に飽和重曹水 3 ml (重曹 3.2 mmol 相当) を加えて攪拌した。これに 2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシラン 584 mg (3 mmol) を添加し、室温で 24 時間攪拌した。その後、水相を分離してトルエンで生成物を複数回抽出した。有機相を集め合せて水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(3-フルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オール 483 mg (1.58 mmol、収率 79%) が得られた。

得られた化合物の  $^1\text{H-NMR}$  分析結果は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (m, 1H), 6.41-6.33 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.4-4.0 (br, 1H), 3.77-3.54 (m, 4H), 1.42 (d, 3H), 1.29-1.24 (m, 6H).

[0085] (工程 2) 7-フルオロ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(3-フルオロフェニルアミノ)

ブタン-2-オール 483 mg (1.58 mmol) をエタノール 4.8 ml に溶解させた。この溶液に 6 N 塩酸 1.6 ml (塩化水素 9.6 mmol 相当) を添加し、3 時間還流させた。その後、室温に冷却し、飽和重曹水で pH を 7 に調整した。得られた生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 の混合溶媒 3 ml で 2 回洗浄し、減圧乾燥した。7-フルオロ-2-メチルキノリン-3-オールを主成分とする結晶 260 mg が得られた。<sup>1</sup>H-NMR 解析より、この結晶には 5-フルオロ-2-メチルキノリン-3-オールが約 20% 含まれていた。

得られた 7-フルオロ体の <sup>1</sup>H-NMR 分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).

[0086] [実施例 5] 7,8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オールの製造  
2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)ブタン-2-オール 700 mg (2.13 mmol) をトルエン 3 ml に溶解させた。この溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 470 mg (2.42 mmol) を添加し、2 時間還流させた。その後、室温に冷却し、反応溶液を水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 の混合溶媒で洗浄し、乾燥した。7,8-ジフルオロ-2-メチルキノリン-3-オール 340 mg (1.74 mmol、収率 82%) が得られた。

[0087] [実施例 6] 2,7,8-トリメチルキノリン-3-オールの製造

(工程 1) 2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)ブタン-2-オールの製造

2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシラン 12.37 mmol を含むトルエン 12 ml に、2,3-ジメチルアニリン 1.00 g (8.25 mmol)、重曹 0.83 g (9.87 mmol)、および水 19

m l を順次加えた後、40～50℃で4時間攪拌した。実施例2工程1と同様の後処理を施し、2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)ブタン-2-オール2.25 g (7.12 mmol、収率86%) が得られた。

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.30-1.20 (m, 6H) .

[0088] (工程2) 2,7,8-トリメチルキノリン-3-オールの製造

2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)ブタン-2-オール2.20 g (6.97 mmol) をエタノール20 ml に溶解させた。この溶液に6 N 塩酸10 ml (塩化水素60 mmol 相当) を添加し、2時間還流させた。実施例2工程2と同様の後処理を施し、2,7,8-トリメチルキノリン-3-オール1.14 g (6.09 mmol、収率88%) が得られた。融点202-205℃

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.10 (m, 3H), 4.77 (bs, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) .

[0089] [実施例7] 8-メトキシ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

(工程1) 2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(2-メトキシフェニルアミノ)ブタン-2-オールの製造

2-クロロ-2-(ジエトキシメチル)-3-メチルオキシラン12.15 mmol を含むトルエン12 ml に2-メトキシアニリン1.00 g (8.12 mmol)、重曹0.82 g (9.76 mmol)、および水19 ml を順次加えた後、40～50℃で4時間攪拌した。実施例2工程1と同様の後処理を施し、2-クロロ-1,1-ジエトキシ-3-(2-メトキシフェニルアミノ)ブタン-2-オール2.04 g (6.42 mmol、収率79%) が得られた。

得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR分析結果は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85-6.55 (m, 4H), 4.81 (bs, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.45 (m, 4H), 1.43 (d, 3H), 1.35-1.20 (m, 6H) .

[0090] (工程2) 8-メトキシ-2-メチルキノリン-3-オールの製造

2-クロロ-1, 1-ジエトキシ-3-(2-メトキシフェニルアミノ)ブタン-2-オール 2.00 g (6.29 mmol) をエタノール 20 ml に溶解させた。この溶液に 6 N 塩酸 10 ml (塩化水素 60 mmol 相当) を添加し、2 時間還流させた。実施例 2 工程 2 と同様の後処理を施し、8-メトキシ-2-メチルキノリン-3-オール 1.16 g (6.13 mmol、収率 97%) が得られた。融点 222-225℃

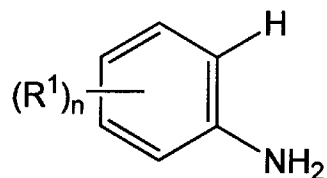
**産業上の利用可能性**

[0091] 本発明に係る製造方法は、農医薬などの製造中間体として有用な 3-ヒドロキシキノリン誘導体を工業的規模で大量に製造するのに適した方法である。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1)

[化1]

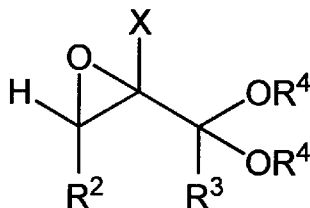


(式(1)中、R<sup>1</sup>は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～7 アシル基、C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

nは、R<sup>1</sup>の個数を示し且つ0～4のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。)で表されるアニリン化合物と、

式(2)

[化2]



(式(2)中、 $R^2$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6ハロアルキル基を示す。

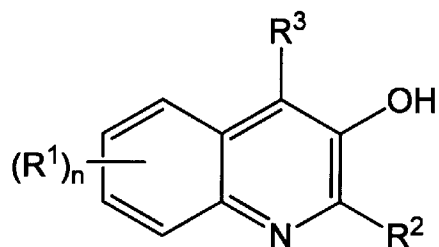
$R^3$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC 1～6ハロアルキル基を示す。

$R^4$ は、それぞれ独立に、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6アルキル基を示す。2つのOR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。

Xは、ハロゲノ基を示す。)で表されるハロオキシラン化合物とを反応させる工程を含む

式(3)

[化3]

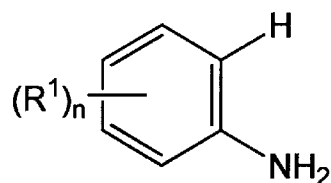


(式(3)中、 $R^1 \sim R^3$ 、および  $n$  は、上記と同じ意味を示す。) で表される 3-ヒドロキシキノリン誘導体の製造方法。

[請求項2]

式(1)

[化4]



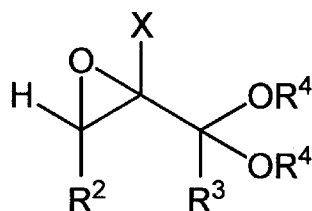
(式(1)中、 $R^1$ は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するC1～7アシル基、C1～6アルコキシ基、C1～6ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

$n$  は、 $R^1$ の個数を示し且つ0～4のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する2つの $R^1$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよ

い。)で表されるアニリン化合物と、

式(2)

[化5]



(式(2)中、 $R^2$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC1～6ハロアルキル基を示す。

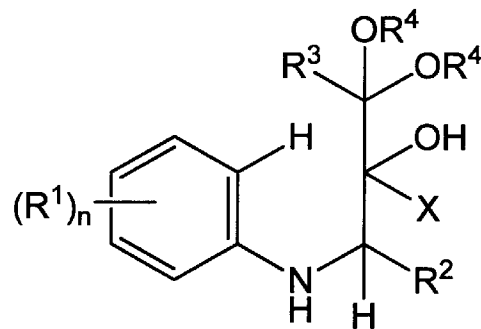
$R^3$ は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有するC1～6アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC2～6アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC2～6アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC3～6シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC6～10アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、またはC1～6ハロアルキル基を示す。

$R^4$ は、それぞれ独立に、無置換の若しくは置換基を有するC1～6アルキル基を示す。2つの $OR^4$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する5～7員環を形成してもよい。

Xは、ハロゲノ基を示す。)で表されるハロオキシラン化合物とを反応させる工程を含む、

式(4)

[化6]



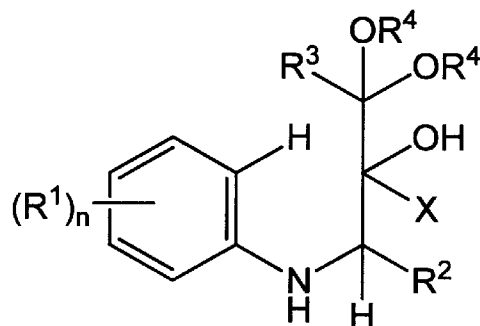
(式(4)中、 $R^1 \sim R^4$ 、 $X$ 、および  $n$  は、上記と同じ意味を示す。

) で表される  $N$ -置換アニリン化合物の製造方法。

[請求項3]

式(4)

[化7]



(式(4)中、 $R^1$ は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有する  $C1 \sim 6$  アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する  $C2 \sim 6$  アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する  $C2 \sim 6$  アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する  $C3 \sim 6$  シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する  $C6 \sim 10$  アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有する  $C1 \sim 7$  アシル基、 $C1 \sim 6$  アルコキシ基、 $C1 \sim 6$  ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメルカプ

ト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

$n$  は、 $R^1$  の個数を示し且つ 0～4 のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する 2 つの  $R^1$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

$R^2$  は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

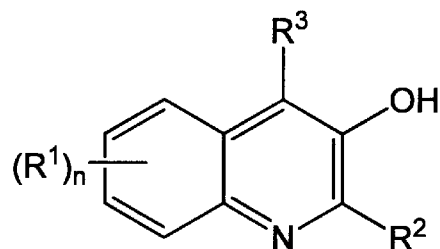
$R^3$  は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

$R^4$  は、それぞれ独立に、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基を示す。2 つの  $OR^4$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

X は、ハロゲノ基を示す。) で表される N-置換アニリン化合物を、  
酸の存在下に反応させる工程を含む、

式 (3)

[化8]

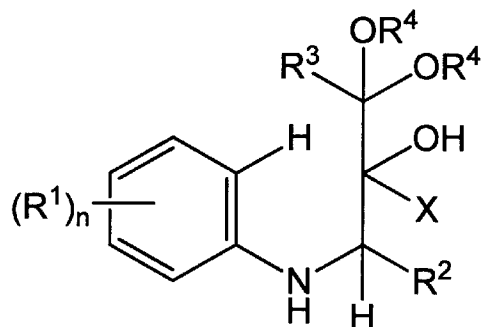


(式(3)中、 $R^1 \sim R^3$ 、および  $n$  は、上記と同じ意味を示す。) で表される 3-ヒドロキシキノリン誘導体の製造方法。

[請求項4]

式(4)

[化9]



(式(4)中、 $R^1$ は、それぞれ独立に、ハロゲノ基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有するC 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するC 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、無置換の若しくは置換基を有するC 1～7 アシル基、C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 ハロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有するカルボキシ基、無置換の若しくは置換基を有するアミノカルボニル基、無置換の若しくは置換基を有する水酸基、無置換の若しくは置換基を有するメルカプト基、置換基を有するスルホニル基、シアノ基、またはニトロ基を示す。

$n$  は、 $R^1$  の個数を示し且つ 0～4 のいずれかの整数である。ベンゼン環上の隣接する 2 つの  $R^1$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

$R^2$  は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

$R^3$  は、水素原子、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルケニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 2～6 アルキニル基、無置換の若しくは置換基を有する C 3～6 シクロアルキル基、無置換の若しくは置換基を有する C 6～10 アリール基、無置換の若しくは置換基を有するヘテロ環基、または C 1～6 ハロアルキル基を示す。

$R^4$  は、無置換の若しくは置換基を有する C 1～6 アルキル基を示す。2 つの  $OR^4$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に無置換の若しくは置換基を有する 5～7 員環を形成してもよい。

X は、ハロゲノ基を示す。) で表される N-置換アニリン化合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/077490

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D215/20(2006.01)i, C07C217/76(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07D215/20, C07C217/76, C07B61/00

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 | 1996-2013 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2013 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2013 |

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2011/81174 A1 (Nippon Soda Co., Ltd.),<br>07 July 2011 (07.07.2011),<br>examples 27, 28<br>& US 2012/0289702 A1 & EP 2522658 A1<br>& KR 10-2012-0088000 A | 1-4                   |
| A         | JP 54-14977 A (Bayer AG.),<br>03 February 1979 (03.02.1979),<br>entire text<br>& US 4220779 A & EP 343 A2<br>& DE 2730061 A1                                 | 1-4                   |
| A         | JP 12-1280 B1 (E.G. Farbenindustrie AG.),<br>05 April 1937 (05.04.1937),<br>entire text<br>(Family: none)                                                    | 1-4                   |

☒ 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 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  
14 November, 2013 (14.11.13)

Date of mailing of the international search report  
26 November, 2013 (26.11.13)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/077490

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 35-11035 B1 (Union Carbide Corp.),<br>12 August 1960 (12.08.1960),<br>entire text<br>(Family: none)                                                                                                      | 1-4                   |
| A         | GUSEINOV, F. I. et al., Functionally<br>substituted $\alpha$ -chlorooxiranes. Synthesis and<br>rearrangement, Zhurnal Organicheskoi Khimii,<br>1995, Vol.31, No.8, p.1131-1133, particularly,<br>formula II | 1-4                   |

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D215/20(2006.01)i, C07C217/76(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

## 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（I P C））

Int.Cl. C07D215/20, C07C217/76, C07B61/00

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

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 3 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 3 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 3 年 |

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）

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| A               | WO 2011/81174 A1（日本曹達株式会社）2011.07.07, 実施例 2 7,<br>2 8 & US 2012/0289702 A1 & EP 2522658 A1 & KR 10-2012-0088000<br>A | 1 - 4          |
| A               | JP 54-14977 A（バイエル・アクチエンゲゼルシャフト）<br>1979.02.03, 全文 & US 4220779 A & EP 343 A2 & DE 2730061 A1                        | 1 - 4          |
| A               | JP 12-1280 B1（イー、ゲー、ファルベンインヅストリー、アクチエ<br>ンゲセルシャフト）1937.04.05, 全文（ファミリーなし）                                            | 1 - 4          |

☒ 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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 4 . 1 1 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 6 . 1 1 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

井上 明子

4 P

3 2 3 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                         |                |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| A                     | JP 35-11035 B1 (ユニオン、カーバイド、コーポレーション)<br>1960.08.12, 全文 (ファミリーなし)                                                                                                                        | 1 - 4          |
| A                     | GUSEINOV, F. I. et al., Functionally substituted<br>$\alpha$ -chlorooxiranes. Synthesis and rearrangement, Zhurnal<br>Organicheskoi Khimii, 1995, Vol.31, No.8, p.1131-1133, 特に式<br>I I | 1 - 4          |