

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3858876号

(P3858876)

(45) 発行日 平成18年12月20日(2006.12.20)

(24) 登録日 平成18年9月29日(2006.9.29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/803 (2006.01)

C O 7 D 213/803

C O 7 D 215/50 (2006.01)

C O 7 D 215/50

C O 7 D 241/24 (2006.01)

C O 7 D 241/24

C O 7 D 213/81 (2006.01)

C O 7 D 213/81

C O 7 D 213/84 (2006.01)

C O 7 D 213/84

Z

請求項の数 10 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-310018 (P2003-310018)
 (22) 出願日 平成15年9月2日(2003.9.2)
 (62) 分割の表示 特願平6-116562の分割
 原出願日 平成6年5月30日(1994.5.30)
 (65) 公開番号 特開2004-43491 (P2004-43491A)
 (43) 公開日 平成16年2月12日(2004.2.12)
 審査請求日 平成15年9月2日(2003.9.2)
 (31) 優先権主張番号 1630/93-0
 (32) 優先日 平成5年6月1日(1993.6.1)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

(73) 特許権者 391003864
 ロンザ リミテッド
 LONZA LIMITED
 スイス国 バーゼル ミュンヒェンシュタ
 イナーシュトラッセ 38
 (74) 代理人 100070161
 弁理士 須賀 総夫
 (72) 発明者 ジャンーポール ロデュイ
 スイス国 カントン・ヴァリス シュール
 ボア・ド・ファンジュ 4
 (72) 発明者 アラン ヴェリッヒ
 スイス国 カントン・ヴァリス リート・
 バイ・メレル ヴィル (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 窒素含有芳香族ヘテロ環化合物カルボキサミドから対応するカルボン酸を製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

窒素含有芳香族ヘテロ環化合物から対応するカルボン酸を製造する方法であって、窒素含有芳香族ヘテロ環化合物を、強酸およびペルオキシ二硫酸またはその塩の存在下にフォルムアミドと反応させてカルボキサミドを製造し、このカルボキサミドをアルカリにより加水分解することからなる窒素含有芳香族ヘテロ環化合物カルボン酸の製造方法。

【請求項 2】

ペルオキシ二硫酸塩を使用して実施する請求項 2 の製造方法。

【請求項 3】

ペルオキシ二硫酸アンモニウムを使用して実施する請求項 2 の製造方法。

【請求項 4】

ペルオキシ二硫酸またはその塩を、N-ヘテロ環化合物 1 モルに対し 1. 1 ～ 3. 0 モルの量で使用する請求項 1 ～ 3 のいずれかの製造方法。

【請求項 5】

フォルムアミドを、N-ヘテロ環化合物 1 モルあたり 3 ～ 3. 5 モルの量で使用する請求項 1 ～ 4 のいずれかの製造方法。

【請求項 6】

強酸として硫酸を使用する請求項 1 ～ 5 のいずれかの製造方法。

【請求項 7】

反応を 20℃ ～ 80℃ の温度で実施する請求項 1 ～ 6 のいずれかの製造方法。

10

20

【請求項 8】

カルボキサミドをアルカリ加水分解に先だって単離する請求項 1～7 のいずれかの製造方法。

【請求項 9】

カルボキサミドを単離することなく実施する請求項 1～7 のいずれかの製造方法。

【請求項 10】

4-シアノピリジンまたはイソニコチン酸から、ピリジン-2, 4-ジカルボン酸を製造する請求項 1 ないし 9 のいずれかのカルボン酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、窒素含有芳香族ヘテロ環化合物（N-ヘテロ環化合物）のカルボキサミドを製造する新規な方法、および得られたカルボキサミドをアルカリ加水分解により対応するカルボン酸の製造のために使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

N-ヘテロ環化合物のカルボン酸およびカルボキサミドは、どちらも医薬の製造のための重要な中間体である。N-ヘテロ環化合物のためのカルバモイル化法は、ドイツ特許 2 0 5 6 4 3 3 により知られている。この方法は、 $R-OOH$ + 鉄（第二）のレドックスシステムを、カルバモイル基の形成のために使用するということが特徴である。ここで R は、

20

【0003】

第二鉄は、この方法では化学量論的量で、または過剰量を使用しなければならず、それは、工業的規模の合成を行なう場合には、大量の廃水と廃棄物の問題を招く。使用されるアルキルヒドロペルオキシドは高価で、さらには爆発性であるため、取扱いが危険である。

【0004】

上記したこれらの不利益ゆえに、工業的規模で採用でき、こうした欠点なしに機能し得るカルバモイル化法を開発するという目的が存在していた。発明者らは、そのようなカルバモイル化は、窒素含有芳香族ヘテロ環化合物をペルオキシ二硫酸またはその塩の存在下にフォルムアミドと反応させることによって、驚くほど簡単に達成できることを見出した。この方法による窒素含有芳香族ヘテロ環化合物カルボキサミドの製造は、すでに開示した（特許文献 1）。

30

【特許文献 1】特開平 6-340632

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、この窒素含有芳香族ヘテロ環化合物からそのカルボキサミドを経由して、対応するカルボン酸を製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

40

本発明の窒素含有芳香族ヘテロ環化合物から対応するカルボン酸を製造する方法は、窒素含有芳香族ヘテロ環化合物を、強酸およびペルオキシ二硫酸またはその塩の存在下にフォルムアミドと反応させてカルボキサミドを製造し、このカルボキサミドをアルカリにより加水分解することからなる。

【発明の効果】

【0007】

本発明の製造方法は、大規模な生産を行なっても、廃水や廃棄物の問題がなく、かつ、高価で危険な原料を使用することなく実施できるから、本発明により工業的に有利に、各種カルボン酸、たとえばピリジン-2, 4-ジカルボン酸を製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【0008】

N-ヘテロ環化合物は、便宜上、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノキサリン、キナゾリン、アクリジンおよびベンゾイミダゾールの系統から成る化合物を意味するものとして理解される。

【0009】

これらの化合物は、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アリーラルキル、アリーロキシカルボニル、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノの系統から成る1個またはそれ以上の置換基を、任意に有することができる。

【0010】

上記した置換基中にあらわれるアルキル基は、直鎖でもよければ分岐鎖でもよく、便宜上1～6個、好ましくは1～4個のC原子を有するものである。

【0011】

アリール基は、便宜上、上記した置換基によって任意に置換されたフェニル基を意味するものとして理解される。

【0012】

ハロゲンは通常、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を表わす。

【0013】

フォルムアミドは使用するN-ヘテロ基化合物1モルにつき、総計で3～35モル、好ましくは総計で5～8モル加えるのがよい。

【0014】

ペルオキシ二硫酸またはペルオキシ二硫酸塩は、わずかに過剰な量を、混合物に対し同様に計量して加えることが好都合である。たとえば、1モルにつき1.1～3.0モルである。

【0015】

ペルオキシ二硫酸またはペルオキシ二硫酸塩は、塩の方を使用することが有利である。適切なペルオキシ二硫酸塩は、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムの、入手しやすいペルオキシ二硫酸塩である。

【0016】

カルバモイル化の選択率を改善するために、反応は、好ましくは強酸の存在下で、代表的には硫酸の存在下で実施するのが好都合である。

【0017】

溶媒の添加は必須ではない。というのは、原則として過剰に使用されたフォルムアミドがこの機能を果たすることができるからである。

【0018】

それにもかかわらず、極性の不活性の溶媒存在下に反応を実施することが可能である。アセトニトリルがとくに適していることが経験された。

【0019】

反応温度は、便宜上20℃～80℃の間で、好ましくは65℃～75℃の間である。

【0020】

ペルオキシ二硫酸またはペルオキシ二硫酸塩を添加してから、比較的短い時間の後、反応の結果生成するカルボキサミドは、反応混合物から、当業者に知られている方法で容易に単離できる。

【0021】

概して、カルボキサミドは80%より高い収率と、高い純度をもって得ることができる。

【0022】

使用したN-ヘテロ環化合物の置換基によって異なるが、本発明に従う反応において、二つのカルボキサミド官能基を導入することができる。このことは、とくに電子供与性の基たとえばアルキル基に関してそうである。

【0023】

10

20

30

40

50

4-メチルピリジンの本発明に従った反応から、このようにして4-メチルピリジン-2, 6-ジカルボキサミドが生じる。

【0024】

反応の結果生成したカルボキサミドは、単離してもよいし、あるいはアルカリ性条件下に直接加水分解して、対応するカルボン酸を与えることもできる。もし、本発明に従って調製されたカルボキサミドが置換基としてCN基を含むならば、それらは同様に加水分解すればカルボン酸になる。4-シアノピリジンから調製された2-ピリジンカルボキサミドのアルカリ加水分解の結果、このようにピリジン-2, 4-ジカルボン酸が生成し、この物質は医薬の中間体として重要なものである。

【実施例】

10

【0025】

〔実施例1〕

a) 4-シアノ-2-ピリジン-カルボキサミド

まず、4-シアノピリジンの85 g (0.82モル)を、室温でアセトニトリルの700 ml中に導入した。それから、98%の濃硫酸32.4 g (0.32モル)を加えた。その結果生じた白い懸濁液を60℃に加熱し、そのあとから水52 g中のフォルムアミド201.3 g (4.47モル)を加えた。透明になった溶液を70℃に加熱し、あとからペルオキシ二硫酸アンモニウム281.3 g (1.23モル)を、2時間かけて少量ずつ(発熱性なので)溶液中にはかり入れた。添加が終ったのち、74℃で攪拌を75分間続け、それから水880 mlを加えた。そして水/アセトニトリル共沸物を減圧蒸留した。黄白色の懸濁液を80℃で濾過し、濾過ケーキを80℃に加熱した水で洗浄してから、真空中に乾燥した。

20

【0026】

標題の化合物117 g (87.4%)が、約90%(HPLC)の純度で得られた。

【0027】

b) ピリジン-2, 4-ジカルボン酸の製造方法

4-シアノ-2-ピリジンカルボキサミド80 g (0.5モル)を、水155 ml中に懸濁した。30%の水酸化ナトリウム溶液170.3 gを、30分間にわたり80℃で滴下して加えた。その後、黄色い溶液が形成された溶液を30分間攪拌したあと、濃塩酸でpH1.5にし、結果として生じた白い懸濁液を冷却して濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。その後、濾過ケーキを水中に再び懸濁させ、pHを塩酸で1にし、固体を95℃で溶した。続いて放冷したところ、ピリジン-2, 4-ジカルボン酸が二水化物として結晶した。115℃で真空乾燥ののち、無水の標題化合物75 g (83.1%)を、97%(HPLC)を超える純度で入手した。

30

【0028】

〔実施例2〕

表1に示す実施例を、実施例1a)と同様に実施した。

【0029】

〔実施例3〕

イソニコチン酸からピリジン-2, 4-ジカルボン酸の製造

40

イソニコチン酸80 g (0.65モル)を室温でアセトニトリル600 ml中に懸濁させた。98%の濃硫酸26 g (0.26モル)、フォルムアミド161 g (3.58モル)および水42.4 gを、それから加えた。

【0030】

その懸濁液を70℃に加熱し、ペルオキシ二硫酸アンモニウム208.7 g (0.91モル)を少量ずつ加え、温度が75℃を超えないようにした。混合物を90分間、73℃で攪拌したあとで、水650 mlを加えた。続いて懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水150 mlで洗浄した。結果として生じた2-カルバモイルピリジン-4-カルボン酸を水350 mlに懸濁させ、懸濁液を80℃に加熱した。30%の強い水酸化ナトリウム溶液208 g (1.56モル)を、15分間かけて加えた。混合物をNH₃の揮発が認められなくなるま

50

で攪拌した。残留した NH_3 は、溶液を 95°C に加熱することにより除去された。

【0031】

濃塩酸を用いて、溶液を注意深く酸性化して、 $\text{pH}1$ にしたのち、それに続く冷却をしたところ、標題の製品が晶出した。懸濁液を 5°C で濾過した。その結果生じた製品を沸騰水 800ml 中にとることにより再び溶解し、続いて濃塩酸を用いて $\text{pH}1$ にし、冷却することにより、再結晶した。濾過、濾過器上の物質を水で洗うこと、および真空下の乾燥ののち、標題の製品 81.5g (75%) が、HPLCによれば 98% を超える含有量をもって得られた。

【0032】

表1

No.	出発物質	製 品	収率
2	ピリジン-2, 3-ジカルボン酸	5-カルバモイルピリジン-2, 3-ジカルボン酸	70%
3	4-メチルピリジン	4-メチルピリジン-2, 6-ジカルボキサミド	81%
4	4-クロロピリジン	4-クロロピリジン-2-カルボキサミド	55%
5	2-メチル-5-エチルピリジン	6-メチル-3-エチルピリジン-2-カルボキサミド	40%
6	2, 5-ジメチル-ピラジン	3, 6-ジメチル-2, 5-ピラジン-ジカルボキサミド	15%
7	2-メチルキノリン	2-メチル-4-キノリンカルボキサミド	90%
8	6-メチル-2-ピリジンカルボニトリル	6-シアノ-2-メチル-3-ピリジンカルボキサミド	25%
9	6-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル	6-シアノ-2-クロロ-3-ピリジンカルボキサミド	30%

【産業上の利用可能性】

【0033】

本発明の方法により製造される窒素含有芳香族ヘテロ環化合物のカルボン酸、たとえば、ピリジン-2, 4-ジカルボン酸は、種々の医薬を製造するための中間体として有用である。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 カリン アマッカー
スイス国 カントン・ヴァリス アイショル (番地なし)

(72)発明者 マルティン アイアー
スイス国 カントン・ヴァリス ブリッケーグリス ヘンガート 1 5

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 米国特許第3781286 (US, A)
米国特許第2780624 (US, A)
特開昭54-32562 (JP, A)
特開平6-340632 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 1 3 / 0 - 8 4
C 0 7 D 2 1 5 / 0 0 - 5 0
C 0 7 D 2 4 1 / 0 0 - 2 4
CA (STN)