

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年8月3日 (03.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/080256 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/50 (2006.01) C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/55 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/300869
- (22) 国際出願日: 2006年1月20日 (20.01.2006)
- (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2005-018423 2005年1月26日 (26.01.2005) JP
特願2005-018424 2005年1月26日 (26.01.2005) JP
特願2005-018425 2005年1月26日 (26.01.2005) JP
特願2005-138740 2005年5月11日 (11.05.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友精化株式会社 (SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6750145 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 Hyogo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤田 浩司 (FUJITA, Koji) [JP/JP]; 〒6750145 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 坂上 茂樹 (SAKAUE, Shigeki) [JP/JP]; 〒6750145 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 澤田 嘉嗣 (SAWADA, Yoshitsugu) [JP/JP]; 〒6750145 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 山本 幹生
- (55) (YAMAMOTO, Mikio) [JP/JP]; 〒6750145 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESSES FOR PRODUCING 1-(6-METHYLPYRIDIN-3-YL)-2-[4-(METHYLSULFONYL)PHENYL]ETHANONE AND INTERMEDIATE FOR PRODUCTION

(54) 発明の名称: 1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法および製造中間体

(57) Abstract: Processes by which 1-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethanone can be safely, easily, and efficiently produced. One of the processes for producing 1-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethanone is characterized by reacting a phenylacetic acid ester with phenyl 6-methylnicotinate in the presence of a base and hydrolyzing and decarboxylating the resultant 2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(6-methylpyridin-3-yl)-3-oxopropionic acid ester. The other process for producing 1-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethanone is characterized by reacting a phenylacetic acid ester with phenyl 6-methylnicotinate in the presence of a base and hydrolyzing, decarboxylating, and oxidizing the resultant 2-[4-(methylthio)phenyl]-3-(6-methylpyridin-3-yl)-3-oxopropionic acid ester.

(57) 要約: 1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを、安全で容易且つ効率よく製造することのできる方法を提供する。本発明は、フェニル酢酸エステルと6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することを特徴とする1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法; ならびに、フェニル酢酸エステルと6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することを特徴とする1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法を提供する。

WO 2006/080256 A1

明 細 書

1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法および製造中間体

技術分野

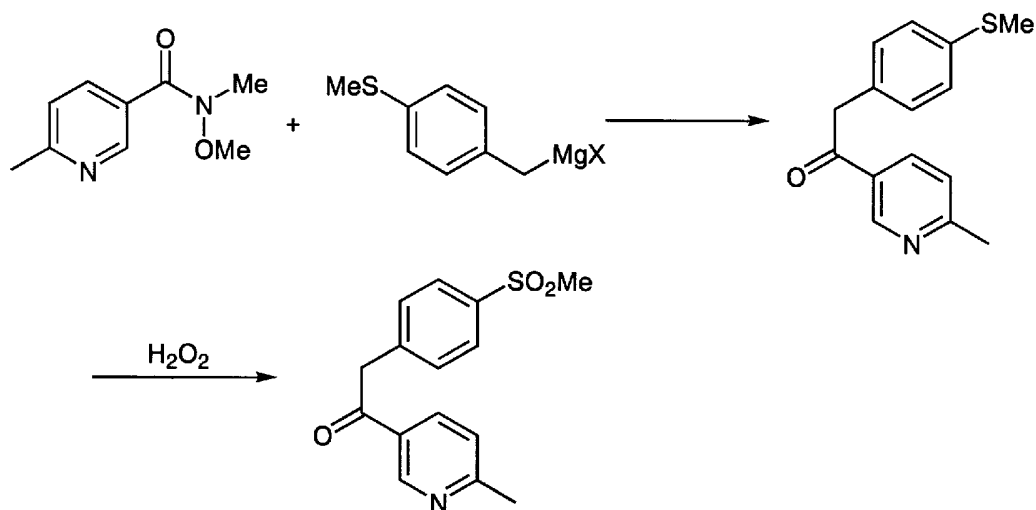
[0001] 本発明は、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法および製造中間体に関する。

背景技術

[0002] 1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンは、医薬中間体として有用である。1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法として、以下のような方法が知られている。

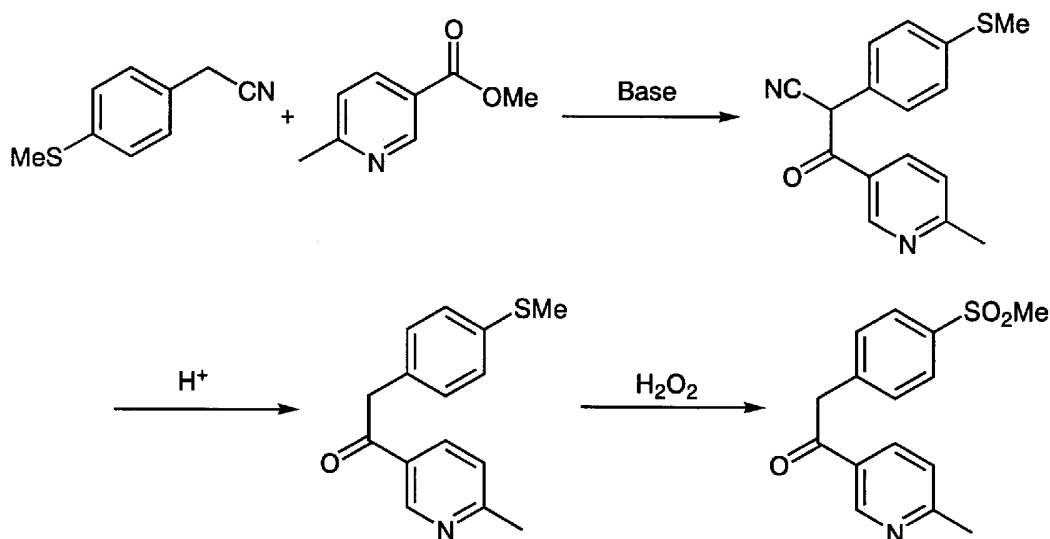
[0003] (1)6-メチルニコチンアミド化合物と(4-メチルチオ)ベンジルマグネシウムハライドとを反応させる方法(WO99/15503)；

[0004] [化1]



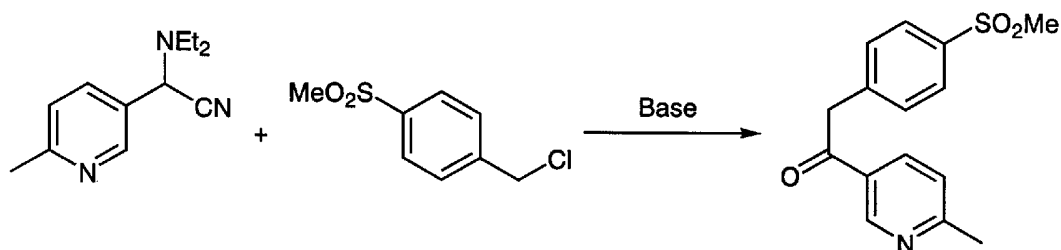
[0005] (2) (4-メチルチオフェニル)アセトニトリルと6-メチルニコチン酸エステルとを用いて得られる3-[2-(4-(メチルチオ)フェニル)-2-シアノアセチル](6-メチル)ピリジンを、加水分解して脱炭酸した後、酸化させる方法(WO01/07410)；

[0006] [化2]



[0007] (3) N, N-ジアルキルアミノ-(6-メチルピリジン-3-イル)アセトニトリルと4-(メチルスルホニル)ベンジルハロゲン化物とを反応させる方法 (CA2359958A1);

[0008] [化3]



[0009] しかしながら、これらの製造方法には種々の不具合な点がある。例えば、上記(1)の製造方法には、原料である6-メチルニコチンアミド化合物を製造するために用いるアミン化合物およびそのアミン化合物をアミド化するために用いるグリニャール試薬が高価であり、さらにはその製造に多数の工程を必要とすること、並びに(4-メチルチオ)ベンジルマグネシウムハライドが高価であることから、生産性が悪く、高コストになるという問題がある。また、上記(2)の製造方法には、(4-メチルチオフェニル)アセトニトリルを製造する際に毒性の強い青酸ソーダ等を使用すること、および収率が不十分であるといった問題がある。さらに、上記(3)の製造方法には、原料であるN, N-ジアルキルアミノ-(6-メチルピリジン-3-イル)アセトニトリルを製造するに際して、メチルビニルピリジンのオゾン酸化という特殊な設備を要する工程があることや、毒性の強い青酸化合物を使用する必要がある、といった問題がある。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

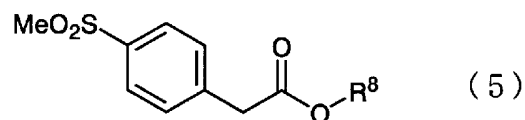
[0010] 本発明の課題は、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを、安全で容易且つ効率よく製造することのできる製造方法およびその製造中間体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明は、下記に示すとおり1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法および製造中間体を提供するものである。

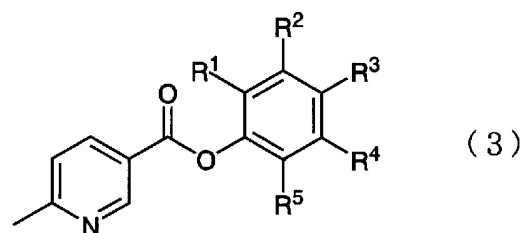
[0012] 1. 式(5);

[0013] [化4]



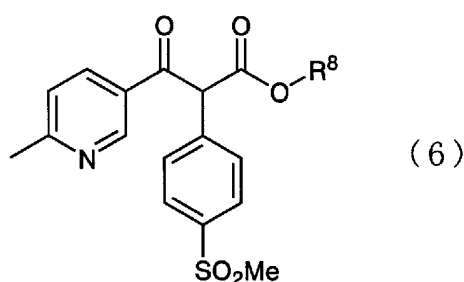
[0014] (式中、 R^8 は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[0015] [化5]



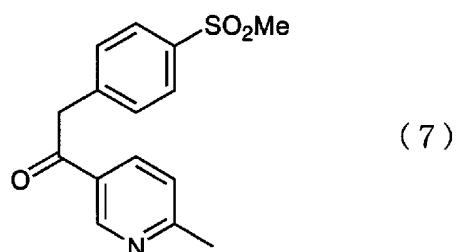
[0016] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた式(6);

[0017] [化6]



[0018] (式中、 R^8 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することを特徴とする式(7);

[0019] [化7]

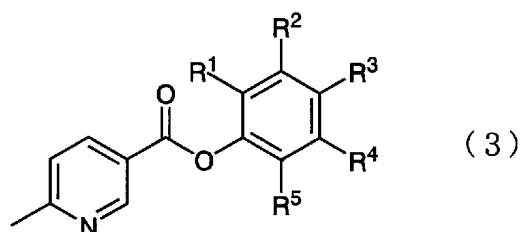


[0020] (式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

[0021] 2. 塩基が、アルカリ金属ヒドライドおよびアルカリ土類金属ヒドライドからなる群より選択される少なくとも1種である上記項1に記載の方法。

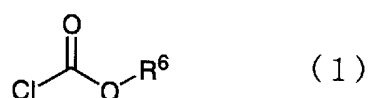
[0022] 3. 式(3);

[0023] [化8]



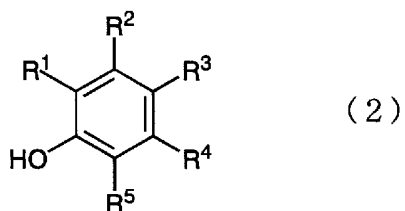
[0024] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(1);

[0025] [化9]



[0026] (式中、 R^6 は炭素数1～4のアルキル基またはアリアル基を示す。)で表されるクロロギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2)；

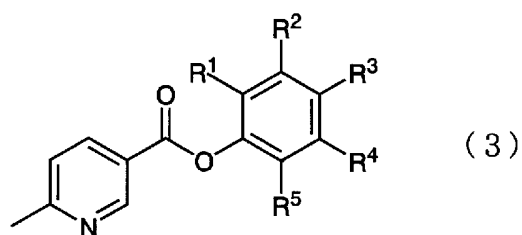
[0027] [化10]



[0028] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする上記項1に記載の方法。

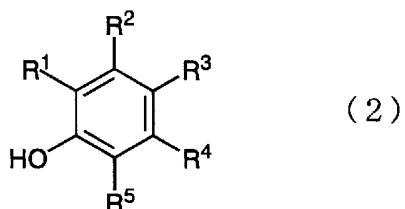
[0029] 4. 式(3)；

[0030] [化11]



[0031] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(2)；

[0032] [化12]



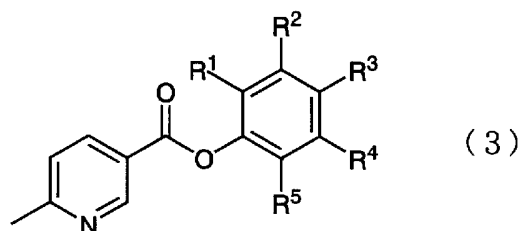
[0033] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物とを、式(4)；



(式中、 R^7 は炭素数1～4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることにより得られることを特徴とする上記項1に記載の方法。

[0034] 5. 式(3);

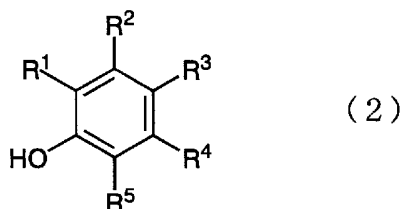
[0035] [化13]



[0036] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)

;

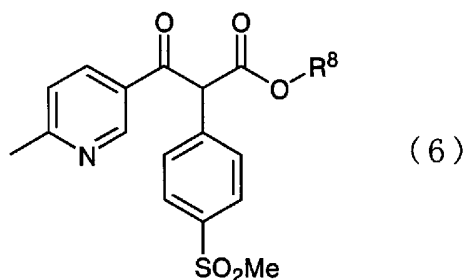
[0037] [化14]



[0038] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする上記項1に記載の方法。

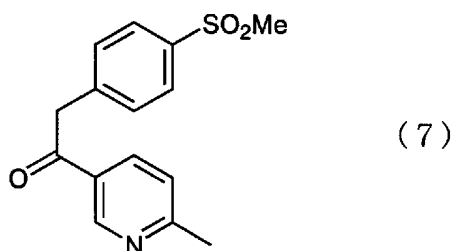
[0039] 6. 式(6);

[0040] [化15]



[0041] (式中、 R^8 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することを特徴とする式(7);

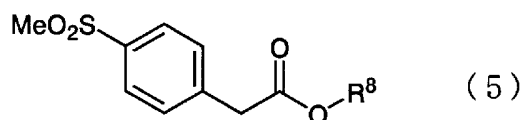
[0042] [化16]



[0043] (式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

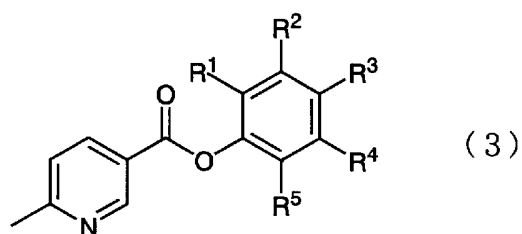
[0044] 7. 式(5);

[0045] [化17]



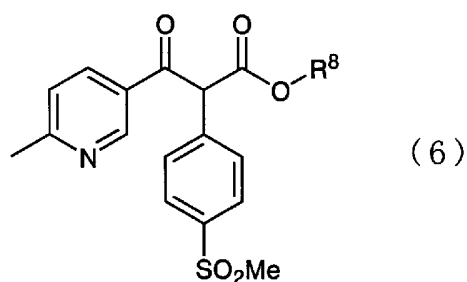
[0046] (式中、 R^8 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[0047] [化18]



[0048] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする式(6);

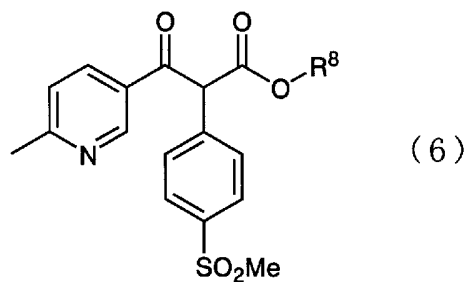
[0049] [化19]



[0050] (式中、 R^8 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル
の製造方法。

[0051] 8. 式(6);

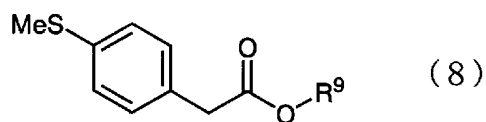
[0052] [化20]



[0053] (式中、 R^8 は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル。

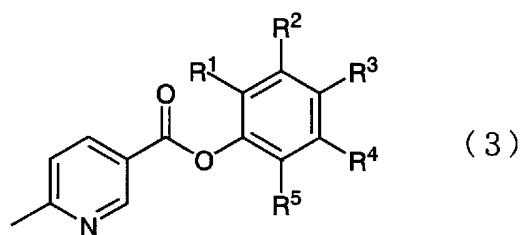
[0054] 9. 式(8);

[0055] [化21]



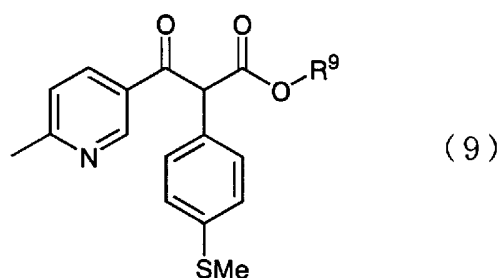
[0056] (式中、 R^9 は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[0057] [化22]



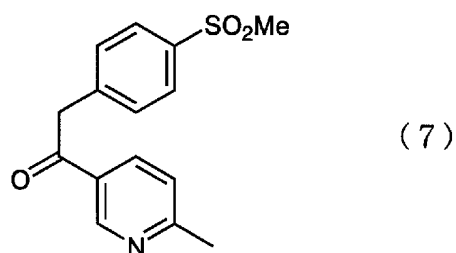
[0058] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた式(9)；

[0059] [化23]



[0060] (式中、 R^9 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することを特徴とする式(7)；

[0061] [化24]

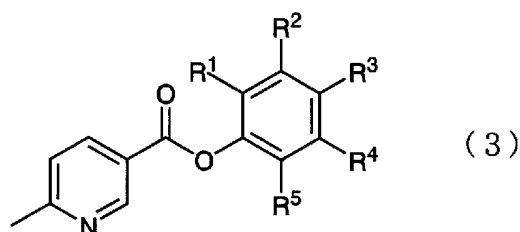


[0062] (式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

[0063] 10. 塩基が、アルカリ金属ハイドライドおよびアルカリ土類金属ハイドライドからなる群より選択される少なくとも1種である上記項9に記載の方法。

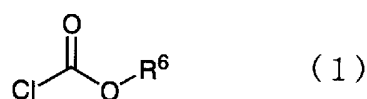
[0064] 11. 式(3)；

[0065] [化25]



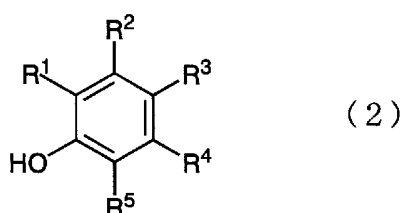
[0066] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(1)；

[0067] [化26]



[0068] (式中、 R^6 は炭素数1～4のアルキル基またはアリール基を示す。)で表されるクロロギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2)；

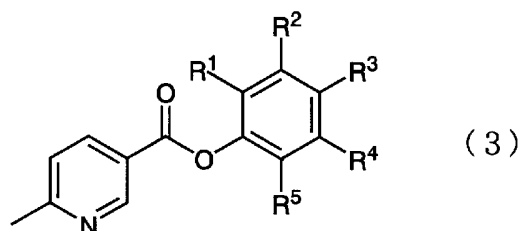
[0069] [化27]



[0070] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする上記項9に記載の方法。

[0071] 12. 式(3)；

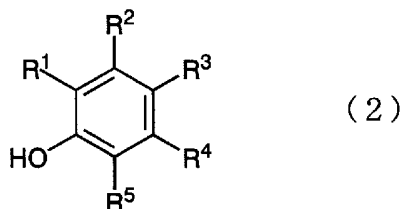
[0072] [化28]



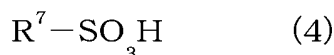
[0073] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチ

ルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(2)；

[0074] [化29]



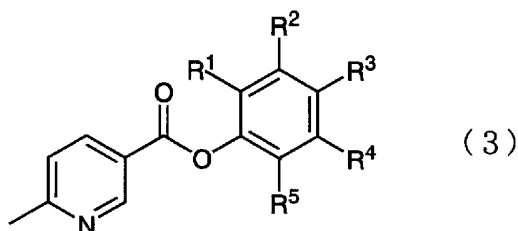
[0075] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物とを、式(4)；



(式中、 R^7 は炭素数1~4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることにより得られることを特徴とする上記項9に記載の方法。

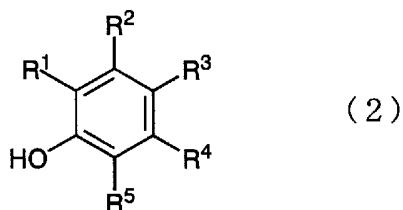
[0076] 13. 式(3)；

[0077] [化30]



[0078] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)；

[0079] [化31]

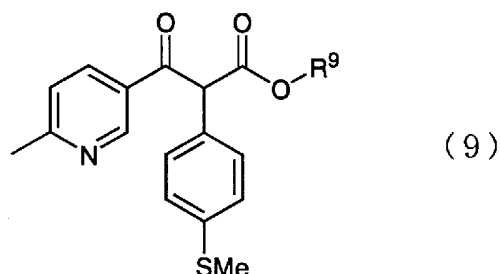


[0080] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させること

により得られることを特徴とする上記項9に記載の方法。

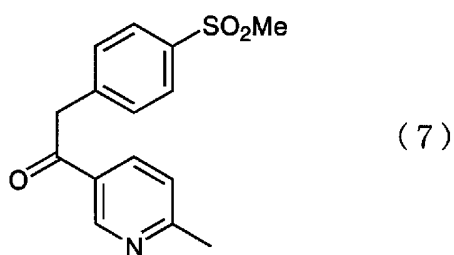
[0081] 14. 式(9);

[0082] [化32]



[0083] (式中、R⁹は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することを特徴とする式(7);

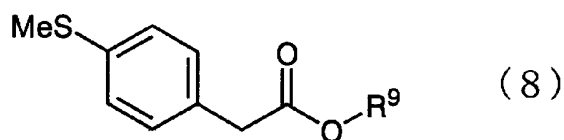
[0084] [化33]



[0085] (式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

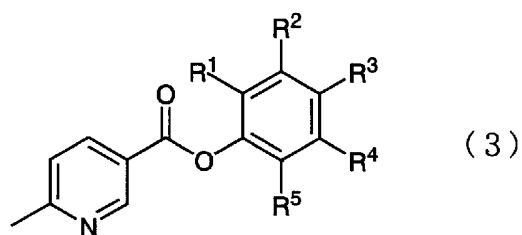
[0086] 15. 式(8);

[0087] [化34]



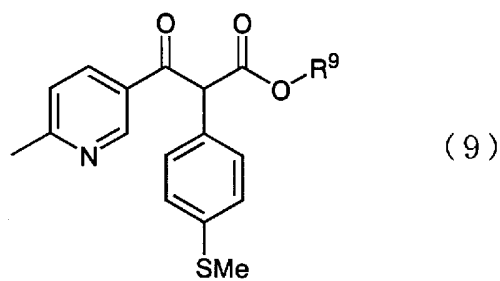
[0088] (式中、R⁹は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[0089] [化35]



[0090] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする式(9);

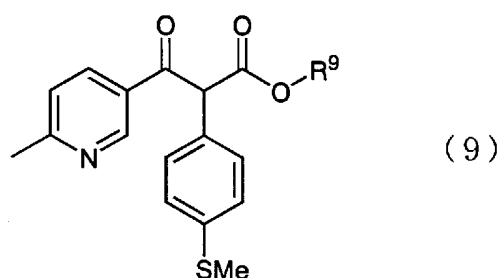
[0091] [化36]



[0092] (式中、 R^9 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルの製造方法。

[0093] 16. 式(9);

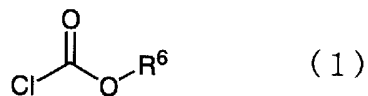
[0094] [化37]



[0095] (式中、 R^9 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル。

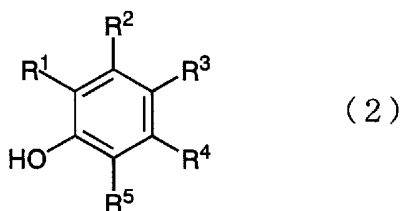
[0096] 17. 6-メチルニコチン酸と、式(1);

[0097] [化38]



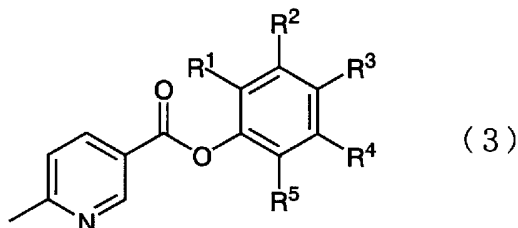
[0098] (式中、 R^6 は炭素数1～4のアルキル基またはアリアル基を示す。)で表されるクロロギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2)；

[0099] [化39]



[0100] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表されるフェノール化合物と反応させることを特徴とする式(3)；

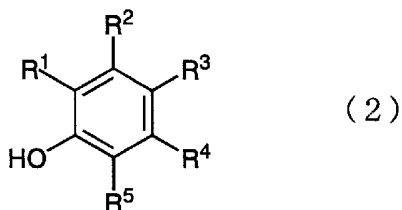
[0101] [化40]



[0102] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は前記と同様である。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルの製造方法。

[0103] 18. 6-メチルニコチン酸と、式(2)；

[0104] [化41]



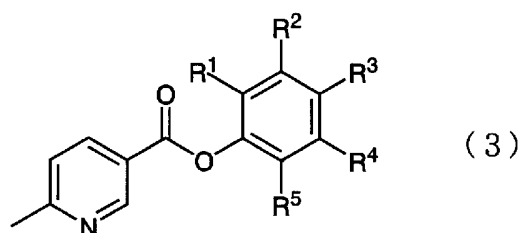
[0105] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表されるフェノール

ル化合物とを、式(4)；



(式中、 R^7 は炭素数1～4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることを特徴とする式(3)；

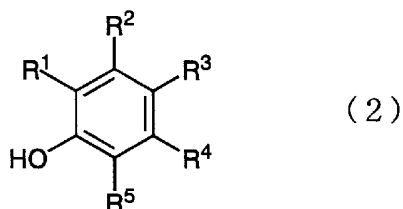
[0106] [化42]



[0107] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルの製造方法。

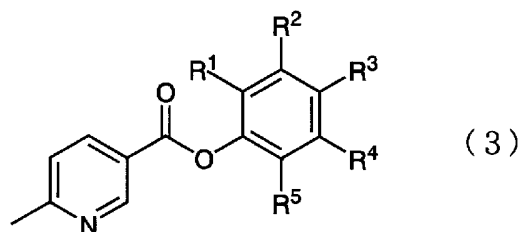
[0108] 19. 5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)；

[0109] [化43]



[0110] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表されるフェノール化合物と反応させることを特徴とする式(3)；

[0111] [化44]

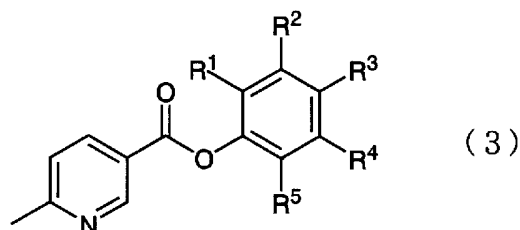


[0112] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエス

テルの製造方法。

[0113] 20. 式(3);

[0114] [化45]



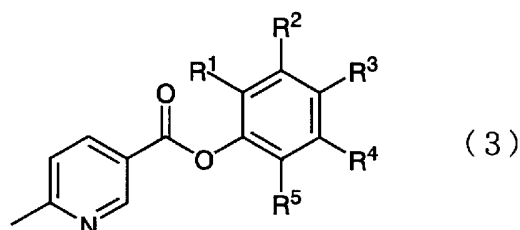
[0115] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステル。

[0116] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0117] 6-メチルニコチン酸フェニルエステル

下記式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルは、医薬等の製造中間体として有用な新規物質である。

[0118] [化46]



[0119] 式(3)中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。

[0120] ハロゲン原子としては、例えば、塩素原子および臭素原子等を挙げることができる。

[0121] 炭素数1～4のアルキル基としては、例えば、メチル基、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*-ブチル基および*tert*-ブチル基等を挙げることができる。

[0122] 炭素数1～4のアルコキシル基としては、例えば、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基およびブトキシ基等を挙げることができる。

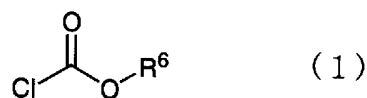
- [0123] これらの中で、 $R^1 \sim R^5$ の好ましい例としては、水素原子、塩素原子およびメチル基を挙げることができる。
- [0124] 式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルの具体例としては、例えば、6-メチルニコチン酸フェニルエステル、6-メチルニコチン酸(2-クロロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(4-クロロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3-クロロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2-ニトロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(4-ニトロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3-ニトロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(4-メチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3-メチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,3-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,4-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,5-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,6-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3,4-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3,5-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2-メトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(4-メトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3-メトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,3-ジメトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,4-ジメトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,5-ジメトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,6-ジメトキシフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3,4-ジメトキシフェニル)エステルおよび6-メチルニコチン酸(3,5-ジメトキシフェニル)エステル等を挙げることができる。これらの中で、工業的生産性の観点から、6-メチルニコチン酸フェニルエステル、6-メチルニコチン酸(2-クロロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(4-クロロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3-クロロフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(4-メチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3-メチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,3-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,4-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,5-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(2,6-ジメチルフェニル)エステル、6-メチルニコチン酸(3,4-ジメチルフェニル)エ

テルおよび6-メチルニコチン酸(3,5-ジメチルフェニル)エステルが好ましい。

[0125] 6-メチルニコチン酸フェニルエステルの製造

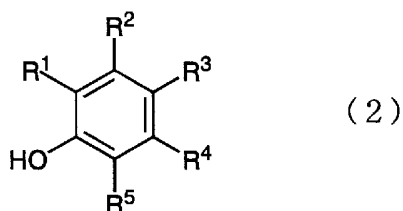
式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルは、例えば、以下のよう
して製造できる。すなわち、6-メチルニコチン酸と、式(1)；

[0126] [化47]



[0127] (式中、 R^6 は炭素数1~4のアルキル基またはアリアル基を示す。)で表されるクロロ
ギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2)；

[0128] [化48]



[0129] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は式(3)における $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ と同様である。)で表されるフェノール化合
物と反応させることにより、目的とする6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得るこ
とができる(以下、「第1の製造方法」ということがある)。

[0130] 式(1)で表されるクロロギ酸エステルにおいて、 R^6 で示される炭素数1~4のアルキ
ル基としては、例えば、メチル基、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-ブチル基およびtert-ブチル基等を挙げることができる。

[0131] R^6 で示されるアリアル基としては、例えば、フェニル基、4-メチルフェニル基、2-
クロロフェニル基および4-クロロフェニル基等を挙げることができる。

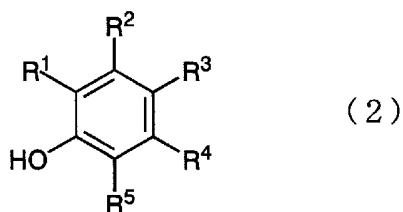
[0132] 式(1)で表されるクロロギ酸エステルの具体例としては、例えば、クロロギ酸メチル、
クロロギ酸エチル、クロロギ酸n-プロピル、クロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸n-ブ
チル、クロロギ酸イソブチルおよびクロロギ酸フェニル等を挙げることができる。

[0133] クロロギ酸エステルの使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、
6-メチルニコチン酸1モルに対して、1~4モルであることが好ましい。

- [0134] 前記反応に用いる塩基としては、特に限定されないが、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミンおよびピリジン等を挙げることができる。
- [0135] 塩基の使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、6-メチルニコチン酸1モルに対して、1~10モルであることが好ましい。
- [0136] 第1の製造方法において、6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得るためのフェノール化合物を用いる反応は、例えば、6-メチルニコチン酸とクロロギ酸エステルとの反応溶液にフェノール化合物を加えることで実施することができる。このとき、フェノール化合物と未反応のクロロギ酸エステルとが反応することによる、6-メチルニコチン酸とクロロギ酸エステルとの反応率の低下を防ぐために、6-メチルニコチン酸とクロロギ酸エステルとの反応が終了したことを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等で確認した後、該反応溶液にフェノール化合物を加えることが好ましい。
- [0137] 式(2)で表されるフェノール化合物における $R^1 \sim R^5$ は、式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルにおける $R^1 \sim R^5$ と同様である。
- [0138] フェノール化合物の具体例としては、例えば、フェノール、2-クロロフェノール、4-クロロフェノール、2-メチルフェノール、2,3-ジメチルフェノール、2-メトキシフェノールおよび2,3-ジメトキシフェノール等を挙げることができる。
- [0139] フェノール化合物の使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、6-メチルニコチン酸1モルに対して、0.5~10モルであることが好ましい。
- [0140] 第1の製造方法に用いられる溶媒は、当該反応に対して不活性な溶媒であるなら特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロロベンゼンおよびジクロロベンゼン等を挙げることができる。
- [0141] 溶媒の使用量は、操作性を向上させる観点および経済性の観点から、6-メチルニコチン酸100重量部に対して、300~10000重量部であることが好ましい。
- [0142] 反応温度は、特に限定はないが、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ であるのが好ましい。反応温度が 80°C を超えると、副反応が問題となり、一方、 -20°C 未満であると、反応速度が実用上遅過ぎるので好ましくない。反応時間は、反応温度により異なるために一概には言えないが、1~24時間であるのが好ましい。
- [0143] また、式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルは、以下のようにして

製造することができる。すなわち、6-メチルニコチン酸と、式(2)；

[0144] [化49]



[0145] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は式(3)における $R^1 \sim R^5$ と同様である。)で表されるフェノール化合物とを、式(4)；



(式中、 R^7 は炭素数1～4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることにより、目的とする6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得ることができる(以下、「第2の製造方法」ということがある)。

[0146] この第2の製造方法によれば、高価なクロロギ酸エステルを用いることなく、また反応工程が短縮されることから、第1の製造方法に較べてより安価で容易に6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得ることができる。

[0147] 第2の製造方法に用いられるフェノール化合物としては、第1の製造方法に用いられるフェノール化合物と同じものを用いることができる。

[0148] 第2の製造方法において、フェノール化合物の使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、6-メチルニコチン酸1モルに対して、1～25モルであることが好ましい。

[0149] 式(4)で表されるスルホン酸において、 R^7 で示される炭素数1～4のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および*n*-ブチル基等を挙げることができる。

[0150] また、 R^7 で示される置換されていてもよいフェニル基における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルキル基および炭素数1～4のアルコキシ基等を挙げることができる。

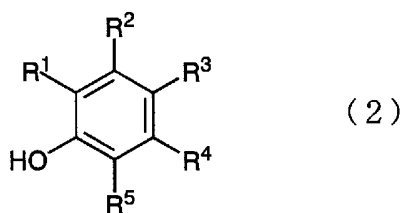
[0151] ハロゲン原子としては、例えば、塩素原子および臭素原子等を挙げることができる。

- [0152] 炭素数1～4のアルキル基としては、例えば、メチル基、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*-ブチル基および*tert*-ブチル基等を挙げることができる。
- [0153] 炭素数1～4のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基およびブトキシ基等を挙げることができる。
- [0154] 式(4)で表されるスルホン酸の具体例としては、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸、4-ヒドロキシ-3-メチルベンゼンスルホン酸および4-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸等を挙げることができる。
- [0155] スルホン酸は、市販されているものをそのまま使用してもよい。また、スルホン酸が、式(4)におけるR⁷が置換されていてもよいフェニル基であって、その置換基の一つが水酸基である場合には、式(2)で表されるフェノール化合物と硫酸とより調製したものを使用してもよい。
- [0156] スルホン酸の使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、6-メチルニコチン酸1モルに対して、0.5～5モルであることが好ましい。
- [0157] 第2の製造方法において、必ずしも溶媒を用いる必要はないが、用いる際の溶媒としては、当該反応に対して不活性な溶媒であるなら特に限定されず、例えば、イソプロピルエーテル等のエーテル、トルエンおよびモノクロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、ならびに、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、*N*-メチルピロリドン(NMP)およびスルホラン等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。これらの中で、6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得る反応において副生する水を共沸脱水により除去し易いといった観点から、芳香族炭化水素が好ましく用いられる。
- [0158] 溶媒の使用量は、操作性を向上させる観点および経済性の観点から、6-メチルニコチン酸100重量部に対して、10～3000重量部であることが好ましい。
- [0159] 反応温度は、特に限定はないが、40℃～300℃であるのが好ましく、80℃～200℃であるのがより好ましい。反応温度が300℃を超えると、副反応が問題となり、一方、40℃未満であると、反応速度が実用上遅過ぎるので好ましくない。反応時間は、反

応温度により異なるために一概には言えないが、1～40時間であるのが好ましい。

[0160] また、式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルは、以下のようにして製造することができる。すなわち、5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)；

[0161] [化50]



[0162] (式中、 $R^1 \sim R^5$ は式(3)における $R^1 \sim R^5$ と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより、目的とする6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得ることができる(以下、「第3の製造方法」ということがある)。

[0163] この第3の製造方法によれば、高価な6-メチルニコチン酸やクロロギ酸エステルを用いる必要がないこと、また生成した6-メチルニコチン酸を単離することなく、反応溶液のままで6-メチルニコチン酸フェニルエステルの合成反応に供することができることなどから、極めて安価で容易に6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得ることができる。

[0164] 通常、5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを用いて6-メチルニコチン酸を製造する際には、反応性が高く危険な5-エチル-2-メチルピリジンの硝酸塩が副生するのを防ぐために、硫酸の存在下で反応させる方法が用いられる。例えば、特開2002-3476号には、5-エチル-2-メチルピリジン1モルに対して1～5モルの硫酸と、必要に応じて硝酸バナジウム、硫酸バナジウム、塩化亜鉛、硝酸銅等の酸化触媒を添加した後、130℃～140℃での精留により気相部の硝酸濃度を調整しながら、20～80重量%の硝酸水溶液を用いて、5-エチル-2-メチルピリジン1モルに対して3～10モルの硝酸を滴下する6-メチルニコチン酸の製造方法が開示されている。この方法によると、安全に高収率で6-メチルニコチン酸を得ることができる。

[0165] 第3の製造方法においては、このようにして6-メチルニコチン酸を製造し、反応液

から未反応の硝酸および水を留去した後、残留している硫酸と式(2)で表されるフェノール化合物とを反応させることにより、ヒドロキシベンゼンスルホン酸を生じせしめる。このヒドロキシベンゼンスルホン酸は、第2の製造方法において使用されるスルホン酸のうち、式(4)におけるR⁷が置換されていてもよいフェニル基であって、その置換基のうちの一つが水酸基であるものに相当する。引き続き、このヒドロキシベンゼンスルホン酸の存在下で、6-メチルニコチン酸と式(2)で表されるフェノール化合物とを反応させることにより、6-メチルニコチン酸フェニルエステルを製造することができる。

- [0166] 第3の製造方法に用いられるフェノール化合物としては、第1の製造方法に用いられるフェノール化合物と同じものを用いることができる。
- [0167] フェノール化合物の使用量は、5-エチル-2-メチルピリジン1モルに対して、1~30モルであることが好ましい。
- [0168] 硫酸とフェノール化合物とからヒドロキシベンゼンスルホン酸を得る反応、および引き続き行われる6-メチルニコチン酸とフェノール化合物とから6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得る反応において、必ずしも溶媒を用いる必要はないが、用いる場合の溶媒としては、当該反応に対して不活性な溶媒であるなら特に限定されず、例えば、イソプロピルエーテル等のエーテル、トルエンおよびモノクロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、ならびに、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)およびスルホラン等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。これらの中で、6-メチルニコチン酸とフェノール化合物とから6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得る反応において副生する水を共沸脱水により除去し易いといった観点から、芳香族炭化水素が好ましく用いられる。
- [0169] 溶媒の使用量は、操作性を向上させる観点および経済性の観点から、5-エチル-2-メチルピリジン100重量部に対して、10~3000重量部であることが好ましい。
- [0170] 硫酸とフェノール化合物とからヒドロキシベンゼンスルホン酸を得る反応における反応温度は、特に限定はないが、0℃~300℃であるのが好ましく、40℃~180℃であるのがより好ましい。反応温度が300℃を超えると、副反応が問題となり、一方、0℃

未満であると、反応速度が実用上遅過ぎるので好ましくない。反応時間は、反応温度により異なるために一概には言えないが、1～20時間であるのが好ましい。

[0171] 6-メチルニコチン酸とフェノール化合物とから6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得る反応における反応温度は、特に限定はないが、40℃～300℃であるのが好ましく、80℃～200℃であるのがより好ましい。反応温度が300℃を超えると、副反応が問題となり、一方、40℃未満であると、反応速度が実用上遅過ぎるので好ましくない。反応時間は、反応温度により異なるために一概には言えないが、1～40時間であるのが好ましい。

[0172] なお、第3の製造方法において、硫酸とフェノール化合物とからヒドロキシベンゼンスルホン酸を得る反応、および6-メチルニコチン酸とフェノール化合物とから6-メチルニコチン酸フェニルエステルを得る反応は、両反応において同じフェノール化合物を用いる場合には、必ずしも明確に反応工程を分ける必要はない。

[0173] 第2および第3の製造方法において、反応系内に存在するスルホン酸は、酸触媒として反応に寄与しているものと考えられる。

[0174] 上記のようにして、各種の製造方法により得られる反応混合物から、目的とする6-メチルニコチン酸フェニルエステルを単離および精製する方法としては、特に限定されるものではなく、常法通り、該6-メチルニコチン酸フェニルエステルが液体の場合は、減圧蒸留する方法等を、また固体の場合は、そのまま晶析させる方法や抽出して再結晶させる方法等を挙げることができる。

[0175] 1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造

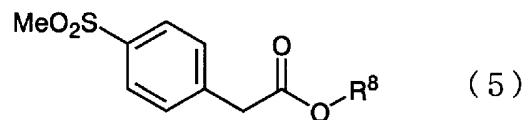
上記のようにして得られた6-メチルニコチン酸フェニルエステルから、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを製造するには、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを製造中間体として経由する方法と、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを製造中間体として経由する方法とがある。

[0176] 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-

オキソープロピオン酸エステルを製造中間体として経由する方法

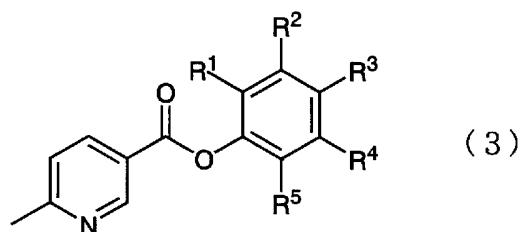
式(5);

[0177] [化51]



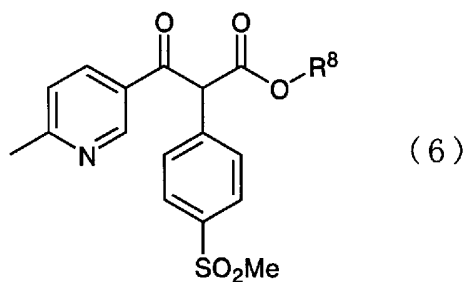
[0178] (式中、 R^8 は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[0179] [化52]



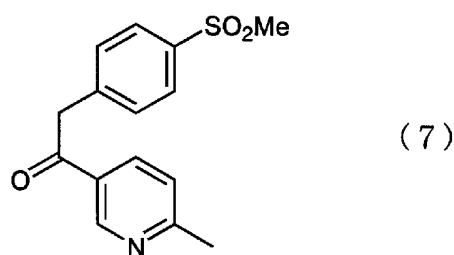
[0180] (式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた式(6);

[0181] [化53]



[0182] (式中、 R^8 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソープロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することにより、目的の式(7);

[0183] [化54]



[0184] (式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを得ることができる。

[0185] 式(6)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルは、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造中間体として有用な新規物質である。

[0186] 式(6)中、R⁸は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。

[0187] R⁸で示される炭素数1~4のアルキル基としては、例えば、メチル基、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-ブチル基およびtert-ブチル基等を挙げることができる。これらの中で、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造における工業的生産性の観点から、メチル基、エチル基、イソプロピル基およびtert-ブチル基が好ましい。

[0188] 式(6)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルは、式(5)で表されるフェニル酢酸エステルと式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることにより、製造することができる。

[0189] 式(5)中、R⁸は式(6)におけるR⁸と同様である。

[0190] 式(5)で表されるフェニル酢酸エステルは、公知の方法により製造することができる。例えば、米国特許第6127545号に記載のチオアニソールとエチルオキサリルクロライドを出発原料とする方法等により、容易に得ることができる。

[0191] 式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルは、上述した6-メチルニコチン酸フェニルエステルと同じものを用いることができる。

[0192] フェニル酢酸エステルと6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを反応させて2-[

4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-プロピオン酸エステルを得る際に用いられる6-メチルニコチン酸フェニルエステルの使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、フェニル酢酸エステル1モルに対して、0.5~2.0モルであることが好ましい。

- [0193] 前記反応に用いられる塩基としては、特に限定されないが、例えば、リチウムヒドライド、ナトリウムヒドライドおよびカリウムヒドライド等のアルカリ金属ヒドライド；カルシウムヒドライド等のアルカリ土類金属ヒドライド；並びにナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムブトキシドおよびカリウムブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等を挙げるることができる。これらの中で、工業的生産性の観点から、アルカリ金属ヒドライドおよびアルカリ土類金属ヒドライドが好ましく、中でもナトリウムヒドライドが特に好ましい。なお、これら塩基は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせて用いてもよい。
- [0194] 塩基の使用量は、使用量に見合うだけの効果を得る観点から、フェニル酢酸エステル1モルに対して、1~8モルであることが好ましく、1~4モルであることがより好ましい。
- [0195] 前記反応に用いられる溶媒は、当該反応に対して不活性であるなら特に限定されず、例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素；1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール；およびジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジオキサン等のエーテル等を挙げるることができる。これらの中では、工業的生産性の観点から、炭化水素およびエーテルが好ましい。
- [0196] 溶媒の使用量は、反応操作の容易性の観点から、フェニル酢酸エステル100重量部に対して、300~5000重量部であることが好ましく、500~2000重量部であることがより好ましい。
- [0197] 前記反応の温度は、反応速度の低下を防ぐ観点および副反応を抑える観点から、-20℃~100℃であるのが好ましく、0℃~50℃であるのがより好ましい。反応時間は、反応温度により異なるために一概には言えないが、0.5~24時間であるのが好

ましい。

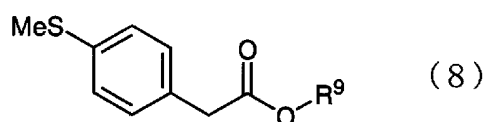
- [0198] 上記のようにして得られる反応混合物から、目的とする2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを単離および精製する方法としては、特に限定されるものではなく、常法通り、そのまま晶析させる方法や抽出して再結晶させる方法等を挙げることができる。
- [0199] 式(7)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンは、上述した反応により得られる式(6)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することにより、製造することができる。
- [0200] 加水分解する方法としては、常法通り、中性水を用いる方法、アルカリ水を用いる方法および酸性水を用いる方法等が挙げられるが、工業的生産性の観点から、酸性水を用いる方法が好ましい。
- [0201] 酸性水に用いる酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；酢酸、シュウ酸、マロン酸、安息香酸、フタル酸等の有機カルボン酸；およびメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸等；並びにそれらの塩等が挙げられる。
- [0202] 酸の使用量は、特に限定はされないが、収率を向上させる観点および経済性の観点から、通常、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル1モルに対して、1~30モルであるのが好ましく、1~20モルであるのがより好ましい。
- [0203] 加水分解および脱炭酸する温度としては、特に限定されないが、操作性の観点や反応速度の低下を防ぐ観点、および副反応の発生を防ぎ、収率の低下を抑制する観点から、0℃~150℃であるのが好ましく、20℃~100℃であるのがより好ましい。
- [0204] 脱炭酸は、通常、加水分解した際に速やかに実現されるが、必要に応じて、銅およびキノリン等を適量加えることにより、反応を促進させることができる。
- [0205] 上記のようにして得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンは、濾過等の常法により単離することができる。
- [0206] 本発明においては、式(5)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることにより、式

(6)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを得て、これを単離および精製することなく、反応液のまま加水分解および脱炭酸することにより、式(7)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを、ワンポットで製造することができる。この方法によると、きわめて効率的に1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを製造することができる。

[0207] 2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを製造中間体として経由する方法

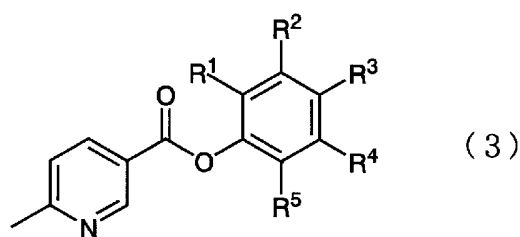
式(8)；

[0208] [化55]



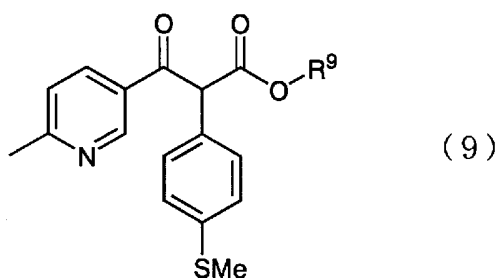
[0209] (式中、R⁹は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3)；

[0210] [化56]



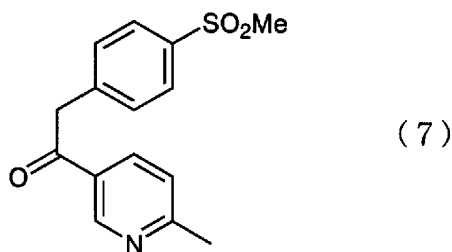
[0211] (式中、R¹~R⁵はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた式(9)；

[0212] [化57]



[0213] (式中、 R^9 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することにより、目的の式(7)；

[0214] [化58]



[0215] (式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを得ることができる。

[0216] 式(9)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルは、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造中間体として有用な新規物質である。

[0217] 式(9)中、 R^9 は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。

[0218] R^9 で示される炭素数1~4のアルキル基としては、例えば、メチル基、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*-ブチル基および*tert*-ブチル基等を挙げることができる。これらの中で、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造における工業的生産性の観点から、メチル基、エチル基、イソプロピル基および*tert*-ブチル基が好ましい。

[0219] 式(9)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-

イル)−3−オキソ−プロピオン酸エステルは、式(8)で表されるフェニル酢酸エステルと式(3)で表される6−メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることにより、製造することができる。

- [0220] 式(8)中、R⁹は式(9)におけるR⁹と同様である。
- [0221] 式(8)で表されるフェニル酢酸エステルは、公知の方法により製造することができる。例えば、米国特許第6127545号に記載のチオアニソールとエチルオキサリルクロライドを出発原料とする方法等により、容易に得ることができる。
- [0222] 式(3)で表される6−メチルニコチン酸フェニルエステルは、上述した6−メチルニコチン酸フェニルエステルと同じものを用いることができる。
- [0223] フェニル酢酸エステルと6−メチルニコチン酸フェニルエステルとを反応させて2−[4−(メチルチオ)フェニル]−3−(6−メチルピリジン−3−イル)−3−オキソ−プロピオン酸エステルを得る際に用いられる6−メチルニコチン酸フェニルエステルの使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、フェニル酢酸エステル1モルに対して、0.5〜2.0モルであることが好ましい。
- [0224] 前記反応に用いられる塩基としては、特に限定されないが、例えば、リチウムハイドライド、ナトリウムハイドライドおよびカリウムハイドライド等のアルカリ金属ハイドライド；カルシウムハイドライド等のアルカリ土類金属ハイドライド；並びにナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムブトキシドおよびカリウムブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等を挙げることができる。これらの中で、工業的生産性の観点から、アルカリ金属ハイドライドおよびアルカリ土類金属ハイドライドが好ましく、中でもナトリウムハイドライドが特に好ましい。なお、これら塩基は、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせて用いてもよい。
- [0225] 塩基の使用量は、使用量に見合うだけの効果を得る観点から、フェニル酢酸エステル1モルに対して、1〜8モルであることが好ましく、1〜4モルであることがより好ましい。
- [0226] 前記反応に用いられる溶媒は、当該反応に対して不活性であるなら特に限定されず、例えば、n−ヘキサン、n−ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素；1,2−ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベン

ゼン等のハロゲン化炭化水素;メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール;およびジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジオキサン等のエーテル等を挙げることができる。これらの中では、工業的生産性の観点から、炭化水素およびエーテルが好ましい。

[0227] 溶媒の使用量は、反応操作の容易性の観点から、フェニル酢酸エステル100重量部に対して、300~5000重量部であることが好ましく、500~2000重量部であることがより好ましい。

[0228] 前記反応の温度は、反応速度の低下を防ぐ観点および副反応を抑える観点から、-20℃~150℃であるのが好ましく、0℃~100℃であるのがより好ましい。反応時間は、反応温度により異なるために一概には言えないが、0.5~24時間であるのが好ましい。

[0229] 上記のようにして得られる反応混合物から、目的とする2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを単離および精製する方法としては、特に限定されるものではなく、常法通り、そのまま晶析させる方法や抽出して再結晶させる方法等を挙げることができる。

[0230] 式(7)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンは、上述した反応により得られる式(9)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することにより、製造することができる。

[0231] 加水分解する方法としては、常法通り、中性水を用いる方法、アルカリ水を用いる方法および酸性水を用いる方法等が挙げられるが、工業的生産性の観点から、酸性水を用いる方法が好ましい。

[0232] 酸性水に用いる酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸等の鉱酸;酢酸、シュウ酸、マロン酸、安息香酸、フタル酸等の有機カルボン酸;およびメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸等;並びにそれらの塩等が挙げられる。

[0233] 酸の使用量は、特に限定はされないが、収率を向上させる観点および経済性の観点から、通常、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル1モルに対して、1~30モルであるのが好ましく

- 、1～20モルであるのがより好ましい。
- [0234] 加水分解および脱炭酸する温度としては、特に限定されないが、操作性の観点や反応速度の低下を防ぐ観点、および副反応の発生を防ぎ、収率の低下を抑制する観点から、0℃～150℃であるのが好ましく、20℃～120℃であるのがより好ましい。
- [0235] 脱炭酸は、通常、加水分解した際に速やかに実現されるが、必要に応じて、銅およびキノリン等を適量加えることにより、反応を促進させることができる。
- [0236] 酸化する方法としては、特に限定はされないが、例えば、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸および過酢酸等の酸化剤と反応させる方法を挙げることができる。
- [0237] 酸化剤の使用量は、収率を向上させる観点および経済性の観点から、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル1モルに対して、1～10モルであるのが好ましく、1～4モルであるのがより好ましい。
- [0238] 酸化反応に用いられる溶媒は、当該反応に対して不活性であるなら特に限定されず、例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素；1, 2-ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール；およびアセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン等を挙げることができる。これらの中では、工業的生産性の観点から、アルコールおよびケトンが好ましい。
- [0239] 酸化反応に用いられる溶媒の使用量は、反応操作の容易性の観点から、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル100重量部に対して、300～5000重量部であることが好ましく、500～2000重量部であることがより好ましい。
- [0240] 酸化反応の温度は、特に限定されないが、操作性の観点や反応速度の低下を防ぐ観点、および副反応の発生を防いで収率の低下を抑制する観点から、0℃～100℃であるのが好ましく、20℃～70℃であるのがより好ましい。
- [0241] 酸化反応において、より反応を促進させることを目的として、タングステン酸ナトリウム等の触媒を用いることができる。触媒の使用量は、2-[4-(メチルチオ)フェニル]

−3−(6−メチルピリジン−3−イル)−3−オキソ−プロピオン酸エステル100重量部に対して、0.1~10重量部であることが好ましい。

[0242] 加水分解および脱炭酸と酸化とは、どちらを先に実施してもよい。すなわち、式(9)で表される2−[4−(メチルチオ)フェニル]−3−(6−メチルピリジン−3−イル)−3−オキソ−プロピオン酸エステルを加水分解および脱炭酸した後に酸化してもよいし、2−[4−(メチルチオ)フェニル]−3−(6−メチルピリジン−3−イル)−3−オキソ−プロピオン酸エステルを酸化した後に加水分解および脱炭酸してもよい。

[0243] 上記のようにして得られた1−(6−メチルピリジン−3−イル)−2−[4−(メチルスルホニル)フェニル]エタノンは、濾過等の常法により単離することができる。

[0244] 本発明においては、式(8)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3)で表される6−メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることにより、式(9)で表される2−[4−(メチルチオ)フェニル]−3−(6−メチルピリジン−3−イル)−3−オキソ−プロピオン酸エステルを得て、これを単離および精製することなく、反応液のままで加水分解、脱炭酸および酸化することにより、式(7)で表される1−(6−メチルピリジン−3−イル)−2−[4−(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを、ワンポットで製造することができる。この方法によると、きわめて効率的に1−(6−メチルピリジン−3−イル)−2−[4−(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを製造することができる。

発明の効果

[0245] 本発明によれば、医薬等の中間体として有用な1−(6−メチルピリジン−3−イル)−2−[4−(メチルスルホニル)フェニル]エタノンを、安全で容易且つ効率よく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

[0246] 以下に実施例を挙げ、本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例によってなんら限定されるものではない。

[0247] 実施例I−1

攪拌機、温度計および冷却管を備えた300ml容の四つ口フラスコに、6−メチルニコチン酸13.7g(0.10モル)、トリエチルアミン14.2g(0.14モル)およびモノクロロ

ベンゼン200gを仕込み、5°Cに維持して、攪拌しながらクロロギ酸イソブチル16.4g (0.12モル)を1時間かけて滴下した後、さらに同温度で2時間攪拌した。続いて、フェノール11.3g (0.12モル)およびモノクロロベンゼン12gからなる混合溶液を5°Cで1時間かけて滴下した後、15°Cに昇温して2時間攪拌して反応させた。この反応液に水70gを添加して分液し、得られた有機層からモノクロロベンゼンを留去した後、冷却することにより6-メチルニコチン酸フェニルエステルの白色結晶13.8gを得た。得られた6-メチルニコチン酸フェニルエステルの収率は、6-メチルニコチン酸に対して50%であった。

[0248] この白色結晶が6-メチルニコチン酸フェニルエステルであることを、下記の分析結果により確認した。

融点:53~54°C

元素分析:C73.2;H5.4;N6.5(計算値 C73.2;H5.2;N6.6)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1732, 1593, 1485, 1269, 1190, 1086, 1018 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm):2.68(3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.20-7.48(6H, m, 芳香環), 8.33(1H, dd, J^1 8Hz, J^2 2Hz, 芳香環), 9.28(1H, d, J 2Hz, 芳香環)。

[0249] 実施例I-2

実施例I-1において、フェノール11.3g (0.12モル)に代えて、*o*-クレゾール13.0g (0.12モル)を用いた以外は実施例I-1と同様にして、6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステルの白色結晶10.9gを得た。得られた6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステルの収率は、6-メチルニコチン酸に対して48%であった。

[0250] この白色結晶が6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステルであることを、下記の分析結果により確認した。

融点:77~78°C

元素分析:C73.9;H5.7;N6.2(計算値 C74.0;H5.8;N6.2)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1726, 1595, 1489, 1281, 1172, 1115, 10

88cm⁻¹

¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃ 溶媒、TMS基準) δ (ppm): 2. 23(3H, s, -CH₃), 2. 68(3H, s, -CH₃), 7. 13-7. 34(5H, m, 芳香環), 8. 34(1H, dd, J¹8Hz, J²2Hz, 芳香環), 9. 30(1H, d, J2Hz, 芳香環)。

[0251] 実施例I-3

実施例I-1において、フェノール11. 3g(0. 12モル)に代えて、4-クロロフェノール15. 4g(0. 12モル)を用いた以外は実施例I-1と同様にして、6-メチルニコチン酸(4-クロロフェニル)エステルの白色結晶14. 8gを得た。得られた6-メチルニコチン酸(4-クロロフェニル)エステルの収率は、6-メチルニコチン酸に対して61%であった。

[0252] この白色結晶が6-メチルニコチン酸(4-クロロフェニル)エステルであることを、下記の分析結果により確認した。

融点: 71~72°C

元素分析: C63. 2; H4. 0; N5. 5(計算値 C63. 0; H4. 1; N5. 7)

赤外吸収スペクトル(ATRcm⁻¹): 1741, 1598, 1487, 1288, 1269, 1205, 1086cm⁻¹

¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃ 溶媒、TMS基準) δ (ppm): 2. 68(3H, s, -CH₃), 7. 14-7. 43(5H, m, 芳香環), 8. 31(1H, dd, J¹8Hz, J²2Hz, 芳香環), 9. 26(1H, d, J2Hz, 芳香環)。

[0253] 実施例I-4

攪拌機および温度計を備えた3L容の四つ口フラスコに、6-メチルニコチン酸137. 1g(1モル)、メタンスルホン酸192. 2g(2モル)、フェノール752. 9g(8モル)およびトルエン200gを仕込んだ後、ディーンスターク脱水装置を用いて発生する水を除去しながら120°Cで24時間攪拌した。反応終了後、減圧蒸留により未反応のフェノールを留去した後、トルエンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して分液し、得られた有機層の溶媒を留去した後、さらに単蒸留により精製することにより、6-メチルニコチン酸フェニルエステルの白色結晶185. 5gを得た。得られた6-メチルニコチン酸フェニルエステルの収率は、6-メチルニコチン酸に対して87%であった。

[0254] 実施例I-5

攪拌機および温度計を備えた3L容の四つ口フラスコに、6-メチルニコチン酸137.1g(1モル)、硫酸204.2g(2モル)、フェノール941.1g(10モル)およびトルエン200gを仕込んだ後、ディーンスターク脱水装置を用いて発生する水を除去しながら120℃で24時間攪拌した。反応終了後、減圧蒸留により未反応のフェノールを留去した後、トルエンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して分液し、得られた有機層の溶媒を留去した後、さらに単蒸留により精製することにより、6-メチルニコチン酸フェニルエステルの白色結晶181.2gを得た。得られた6-メチルニコチン酸フェニルエステルの収率は、6-メチルニコチン酸に対して85%であった。

[0255] 実施例I-6

攪拌機、温度計、滴下ロートおよび段数5段の精留装置を備えた3L容の四つ口フラスコに、硫酸204.2g(2モル)および硫酸バナジウム3.6g(0.031モル)を仕込んだ後、5-エチル-2-メチルピリジン121.2g(1モル)を20℃で0.5時間を要して滴下した。滴下後、130℃に昇温し、同温度で68重量%硝酸水溶液365.2g(4モル)を1g/分の速度で滴下した。滴下開始後、反応容器内の気相中の硝酸濃度が95重量%に到達した後、51重量%に低下した時点で、還流比3で精留を開始し、精留により系内の水および硝酸を留去しながら68重量%硝酸水溶液の滴下を続けた。滴下終了後、同温度でさらに1時間反応させた。反応終了後、減圧蒸留により未反応の硝酸および水を留去し、6-メチルニコチン酸の硫酸塩溶液349.6gを得た。高速液体クロマトグラフィーにより測定したところ、得られた6-メチルニコチン酸の収率は、5-エチル-2-メチルピリジンに対して79%であった。

[0256] 引き続き、フェノール188.2g(2モル)を添加し、80℃で2時間攪拌した。さらに、フェノール752.9g(8モル)およびトルエン200gを添加した後、ディーンスターク脱水装置を用いて発生する水を除去しながら120℃で24時間攪拌した。反応終了後、減圧蒸留により未反応のフェノールを留去した後、トルエンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して分液し、得られた有機層の溶媒を留去した後、さらに単蒸留により精製することにより、6-メチルニコチン酸フェニルエステルの白色結晶139.8gを得た。得られた6-メチルニコチン酸フェニルエステルの収率は、6-メチルニコチン酸

に対して83%であった。

[0257] 実施例I-7

実施例I-6において、フェノール188.2g(2モル)に代えてo-クレゾール216.3g(2モル)を、また、フェノール752.9g(8モル)に代えてo-クレゾール865.1g(8モル)を用いた以外は実施例I-6と同様にして、反応を実施した。反応終了後、減圧蒸留により未反応のo-クレゾールを留去した後、トルエンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して分液し、得られた有機層の溶媒を留去した後、反応生成物をエタノール水溶液により再結晶することにより、6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステルの白色結晶145.4gを得た。得られた6-メチルニコチン酸(2-メチルフェニル)エステルの収率は、6-メチルニコチン酸に対して81%であった。

[0258] 実施例II-1

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体33.6g(0.84モル)およびテトラヒドロフラン500gを仕込み、0°Cに保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル44.8g(0.21モル)と4-メタンスルホニルフェニル酢酸メチル45.6g(0.20モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で2時間攪拌した。得られた反応液を常法により処理することにより、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル45.1gを得た。得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの収率は、4-メタンスルホニルフェニル酢酸メチルに対して65%であった。

[0259] 得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルは、下記の物性により同定した。

融点:139~140°C

元素分析:C58.9;H4.9;N4.0(計算値 C58.8;H4.9;N4.0)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1730, 1689, 1591, 1294, 1149, 773 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm):2.62(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.05(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.80(3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.68(1H, s, $-\text{CH}-$)

, 7. 26–8. 14 (6H, m, 芳香環), 9. 05 (1H, d, J2Hz, 芳香環)。

[0260] 実施例II-2

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体33. 6g (0. 84モル) およびテトラヒドロフラン500gを仕込み、5°Cに保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル44. 8g (0. 21モル)と4-メタンスルホニルフェニル酢酸エチル48. 4g (0. 20モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で1時間攪拌した。得られた反応液を常法により処理することにより、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-プロピオン酸エチル44. 8gを得た。得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルの収率は、4-メタンスルホニルフェニル酢酸エチルに対して62%であった。

[0261] 得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルは、下記の物性により同定した。

融点: 36~37°C

元素分析: C60. 0; H5. 4; N3. 8 (計算値 C59. 8; H5. 3; N3. 9)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}): 1735, 1684, 1591, 1304, 1146 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm): 1. 26 (3H, t, J7 Hz, $-\text{CH}_3$), 2. 63 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3. 05 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4. 25 (2H, q, J7 Hz, $-\text{CH}_2-$), 5. 65 (1H, s, $-\text{CH}-$), 7. 16–8. 15 (6H, m, 芳香環), 9. 07 (1H, d, J2Hz, 芳香環)。

[0262] 実施例II-3

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体16. 8g (0. 42モル) およびテトラヒドロフラン300gを仕込み、0°Cに保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル44. 8g (0. 21モル)と4-メタンスルホニルフェニル酢酸イソプロピル51. 2g (0. 20モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で6時間攪拌した。得られた反応液を常法により処理することにより、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチ

ルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピル48.8gを得た。得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピルの収率は、4-メタンスルホニルフェニル酢酸イソプロピルに対して65%であった。

[0263] 得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピルは、下記の物性により同定した。

融点:101°C

元素分析:C60.9;H5.4;N3.8(計算値 C60.8;H5.6;N3.7)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1730, 1674, 1593, 1304, 1149 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm):1.23(6H, m, J6 Hz, $-\text{CH}_3$), 2.63(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.05(3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.09(1H, m, J6 Hz, $-\text{CH}-$), 5.60(1H, s, CH), 7.16-8.15(6H, m, 芳香環), 9.06(1H, d, J2Hz, 芳香環)。

[0264] 実施例II-4

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、実施例II-3で得られた2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピル48.8g(0.13モル)、水700gおよび硫酸63.7g(0.65モル)を仕込み、100°Cに加熱した。得られた反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥することにより、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン31.8gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピルに対して85%であった。

[0265] 実施例II-5

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体50.4g(1.26モル)およびテトラヒドロフラン300gを仕込み、0°Cに保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル67.2g(0.32モル)と4-メタンスルホニルフェニル酢酸メチル68.5g(0.30モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2

時間かけて滴下した後、さらに同温度で2時間攪拌した。得られた反応液を酸を用いて酸性化した後、95℃に加熱し、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥して1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン69.5gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、4-メタンズルホニルフェニル酢酸メチルに対して80%であった。

[0266] 実施例II-6

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体25.2g(0.63モル)およびテトラヒドロフラン500gを仕込み、5℃に保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル67.2g(0.32モル)と4-メタンズルホニルフェニル酢酸エチル72.3g(0.30モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で5時間攪拌した。得られた反応液を酸を用いて酸性化した後、さらに銅およびキノリンを加えて100℃に加熱し、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥して1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン56.4gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、4-メタンズルホニルフェニル酢酸エチルに対して65%であった。

[0267] 実施例II-7

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体50.4g(1.26モル)およびテトラヒドロフラン500gを仕込み、0℃に保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル67.2g(0.32モル)と4-メタンズルホニルフェニル酢酸イソプロピル76.9g(0.30モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で1時間攪拌した。得られた反応液を酸を用いて酸性化した後、95℃に加熱し、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥して1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン68.6gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、4-メタンズルホニルフェニル酢酸イソプロピルに対して79%であった。

[0268] 実施例III-1

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体32.0g(0.8モル)およびテトラヒドロフラン800gを仕込み、60°Cに昇温保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル44.8g(0.21モル)と4-メチルチオフェニル酢酸メチル39.3g(0.20モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で2時間攪拌した。得られた反応液を常法により処理することにより、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル49.2gを得た。得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの収率は、4-メチルチオフェニル酢酸メチルに対して78%であった。

[0269] 得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルは、下記の物性により同定した。

融点:88°C

元素分析:C64.8;H5.3;N4.5(計算値 C64.7;H5.4;N4.4)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1735, 1677, 1590, 1299, 1143 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm):2.45(3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.60(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.75(3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.41(1H, s, $-\text{CH}-$), 7.22-7.33(5H, m, 芳香環), 8.10(1H, dd, $J^18\text{Hz}$, $J^22\text{Hz}$, 芳香環), 9.05(1H, d, $J2\text{Hz}$, 芳香環)。

[0270] 実施例III-2

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉱油分散体32.0g(0.8モル)およびテトラヒドロフラン800gを仕込み、60°Cに昇温保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル44.8g(0.21モル)と4-メチルチオフェニル酢酸イソプロピル44.9g(0.20モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で1時間攪拌した。得られた反応液を常法により処理することにより、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピル54.9gを得た。得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロ

ピオン酸イソプロピルの収率は、4-メチルチオフェニル酢酸イソプロピルに対して80%であった。

[0271] 得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸イソプロピルは、下記の物性により同定した。

融点:110°C

元素分析:C66.5;H6.1;N4.0(計算値 C66.5;H6.2;N4.1)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1735, 1670, 1591, 1309, 1143 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm):1.23(6H, m, J6 Hz, $-\text{CH}_3$), 2.44(3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.60(3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.09(1H, m, J6 Hz, $-\text{CH}-$), 5.38(1H, s, $-\text{CH}-$), 7.20-7.32(5H, m, 芳香環), 8.11(1H, dd, $J^18\text{Hz}$, $J^22\text{Hz}$, 芳香環)、9.06(1H, d, $J2\text{Hz}$, 芳香環)。

[0272] 実施例III-3

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鈹油分散体32.0g(0.8モル)およびテトラヒドロフラン800gを仕込み、60°Cに昇温保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル44.8g(0.21モル)と4-メチルチオフェニル酢酸tert-ブチル47.7g(0.20モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で6時間攪拌した。得られた反応液を常法により処理することにより、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸tert-ブチル60.7gを得た。得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸tert-ブチルの収率は、4-メチルチオフェニル酢酸tert-ブチルに対して85%であった。

[0273] 得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸tert-ブチルは、下記の物性により同定した。

融点:122°C

元素分析:C67.3;H6.6;N3.8(計算値 C67.2;H6.5;N3.9)

赤外吸収スペクトル(ATR cm^{-1}):1738, 1672, 1591, 1309, 1143 cm^{-1}

^1H -核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3 溶媒、TMS基準) δ (ppm):1.44(9H, s, $-\text{CH}_3$)

CH₃), 2.45 (3H, s, -CH₃), 2.60 (3H, s, -CH₃), 5.38 (1H, s, -CH-), 7.21-7.31 (5H, m, 芳香環), 8.11 (1H, dd, J¹8Hz, J²2Hz, 芳香環), 9.05 (1H, d, J2Hz, 芳香環)。

[0274] 実施例III-4

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、実施例III-3で得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸tert-ブチル35.7g(0.10モル)、水1000gおよび硫酸98.0g(1.00モル)を仕込み、100℃に加熱した。引き続き、メタノール1000gおよびタングステン酸ナトリウム0.5gを添加し、50℃に保持して、過酸化水素水19.4g(0.2モル)を2時間かけて滴下した後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥することにより、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン26.6gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸tert-ブチルに対して92%であった。

[0275] 実施例III-5

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、実施例III-1で得られた2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル31.5g(0.10モル)、水1000gおよび硫酸98.0g(1.00モル)を仕込み、50℃に加熱した。引き続き、メタノール1000gおよびタングステン酸ナトリウム0.5gを添加し、50℃に保持して、過酸化水素水19.4g(0.2モル)を2時間かけて滴下した後、100℃に加熱して同温度で2時間攪拌した。その後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥することにより、1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン23.7gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルに対して82%であった。

[0276] 実施例III-6

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉍油分散体48.0g(1.20モル)およびテトラヒドロフラン1200gを仕込み、60℃に昇温保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル67.2g(0.32モル)と4-メチルチオフェニル酢酸メチル59.0g(0.30モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で5時間攪拌した。得られた反応液を酸を用いて酸性化した後、95℃に加熱してメタノール3000gおよびタングステン酸ナトリウム1.5gを添加し、50℃に保持して、過酸化水素水58.2(0.6モル)を2時間かけて滴下した後、同温度で2時間攪拌した。その後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥して1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン34.7gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、4-メチルチオフェニル酢酸メチルに対して40%であった。

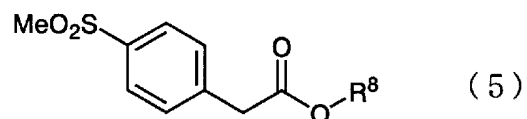
[0277] 実施例III-7

攪拌機、温度計および冷却管を備えた四つ口フラスコに、60重量%ナトリウムハイドライド鉍油分散体48.0g(1.20モル)およびテトラヒドロフラン1200gを仕込み、60℃に昇温保持して、攪拌しながら6-メチルニコチン酸フェニル67.2g(0.32モル)と4-メチルチオフェニル酢酸イソプロピル67.3g(0.30モル)とのテトラヒドロフラン溶液を2時間かけて滴下した後、さらに同温度で6時間攪拌した。得られた反応液に水3000gおよび硫酸294.6g(3.0モル)を加えて酸性化した。引き続き、テトラヒドロフランを留去した後、メタノール3000gおよびタングステン酸ナトリウム1.5gを添加し、50℃に保持して、過酸化水素水58.2g(0.6モル)を2時間かけて滴下した後、同温度で2時間攪拌し、次いで100℃に加熱した。その後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾過、乾燥して1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノン57.3gを得た。得られた1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの収率は、4-メチルチオフェニル酢酸イソプロピルに対して66%であった。

請求の範囲

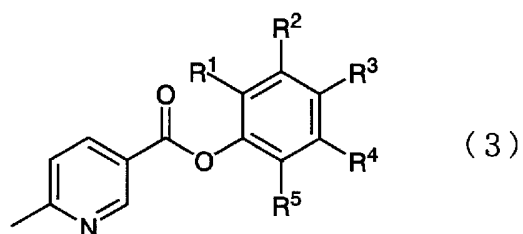
[1] 式(5);

[化1]



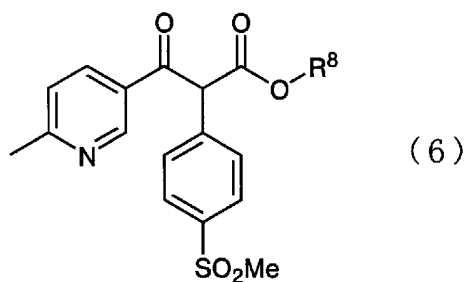
(式中、 R^8 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[化2]



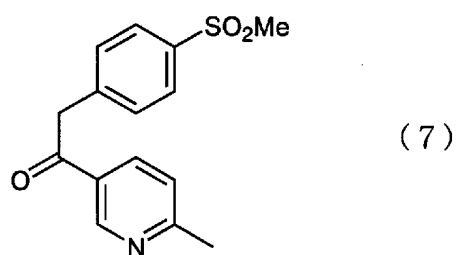
(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた式(6);

[化3]



(式中、 R^8 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することを特徴とする式(7);

[化4]

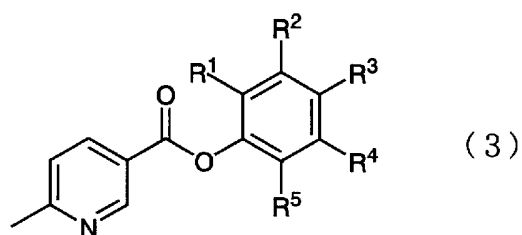


(式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

[2] 塩基が、アルカリ金属ヒドライドおよびアルカリ土類金属ヒドライドからなる群より選択される少なくとも1種である請求項1に記載の方法。

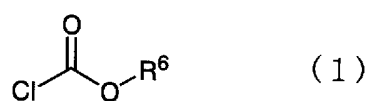
[3] 式(3)；

[化5]



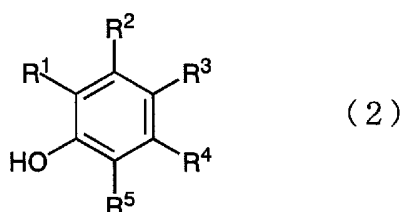
(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(1)；

[化6]



(式中、 R^6 は炭素数1～4のアルキル基またはアリール基を示す。)で表されるクロロギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2)；

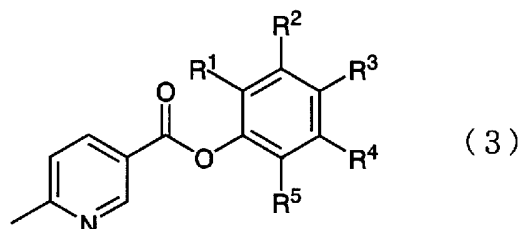
[化7]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする請求項1に記載の方法。

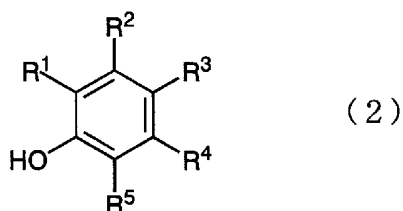
[4] 式(3);

[化8]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(2);

[化9]



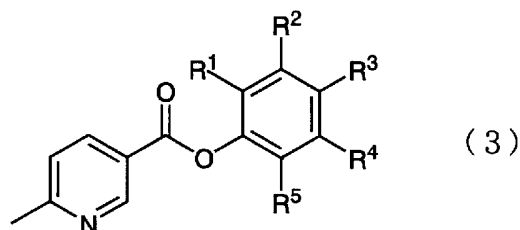
(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物とを、式(4);



(式中、 R^7 は炭素数1～4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることにより得られることを特徴とする請求項1に記載の方法。

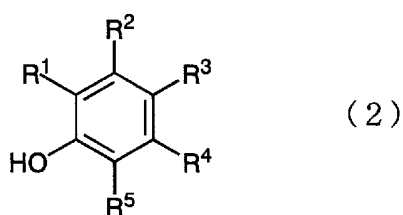
[5] 式(3);

[化10]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシ基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)

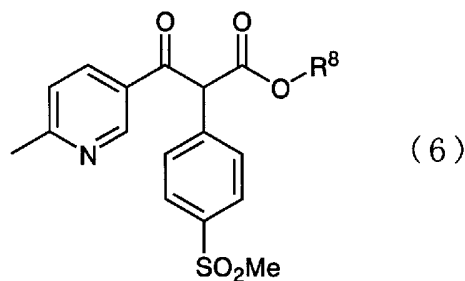
[化11]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする請求項1に記載の方法。

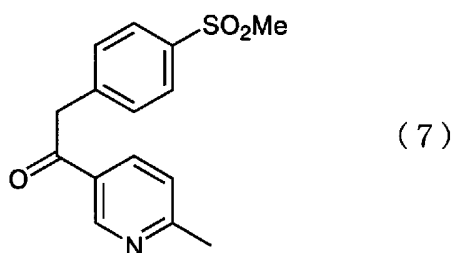
[6] 式(6);

[化12]



(式中、 R^8 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解および脱炭酸することを特徴とする式(7);

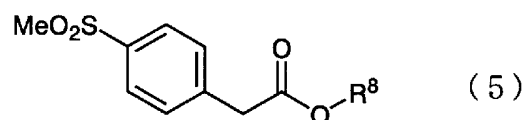
[化13]



(式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

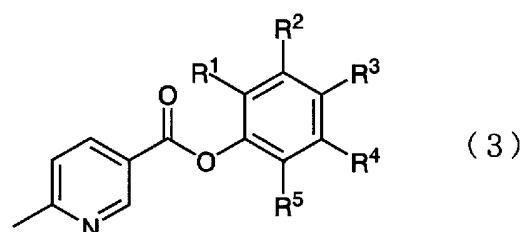
[7] 式(5);

[化14]



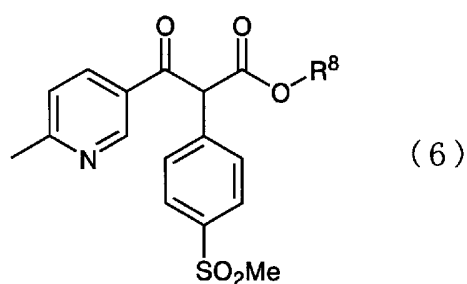
(式中、R⁸は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[化15]



(式中、R¹~R⁵はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする式(6);

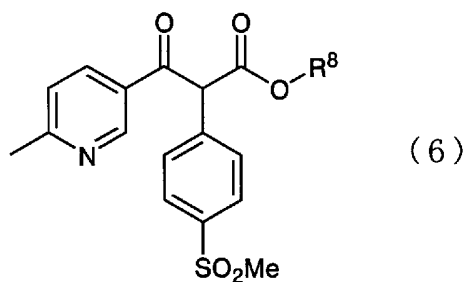
[化16]



(式中、R⁸およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルの製造方法。

[8] 式(6);

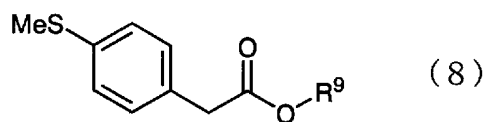
[化17]



(式中、 R^8 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル。

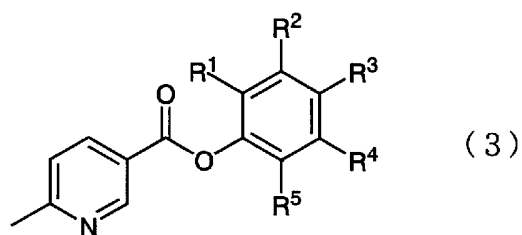
[9] 式(8)；

[化18]



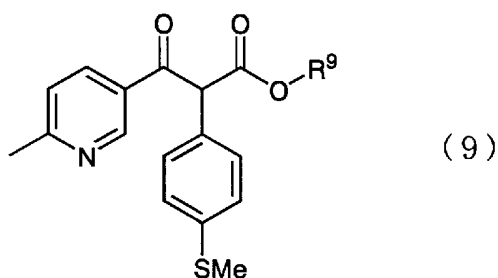
(式中、 R^9 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3)；

[化19]



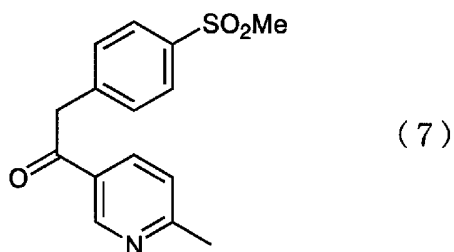
(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシ基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させ、得られた式(9)；

[化20]



(式中、 R^9 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することを特徴とする式(7)；

[化21]

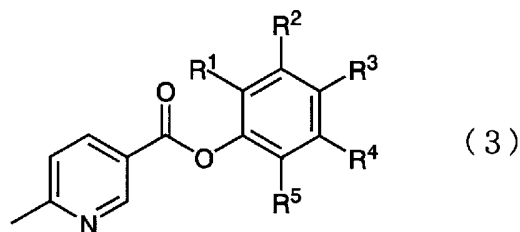


(式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

[10] 塩基が、アルカリ金属ヒドライドおよびアルカリ土類金属ヒドライドからなる群より選択される少なくとも1種である請求項9に記載の方法。

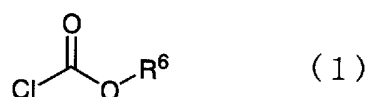
[11] 式(3)；

[化22]



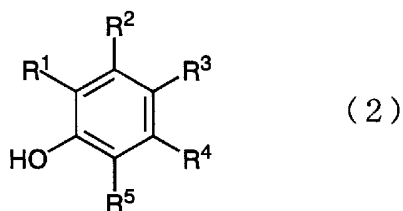
(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(1)；

[化23]



(式中、 R^6 は炭素数1～4のアルキル基またはアリアル基を示す。)で表されるクロロギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2);

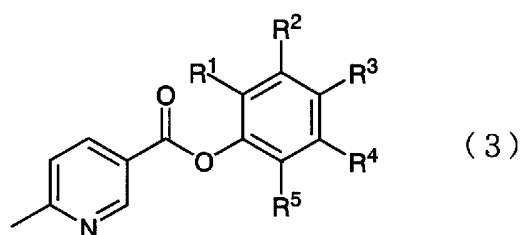
[化24]



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする請求項9に記載の方法。

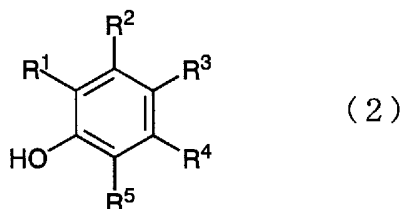
[12] 式(3);

[化25]



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、6-メチルニコチン酸と、式(2);

[化26]



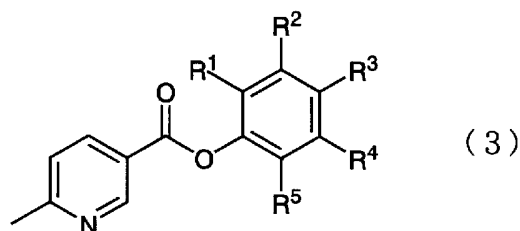
(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物とを、式(4);



(式中、 R^7 は炭素数1～4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることにより得られることを特徴とする請求項9に記載の方法。

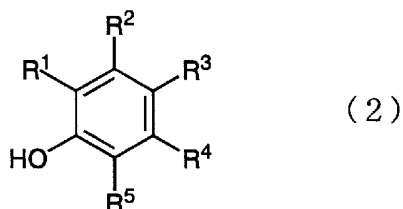
[13] 式(3);

[化27]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルが、5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)

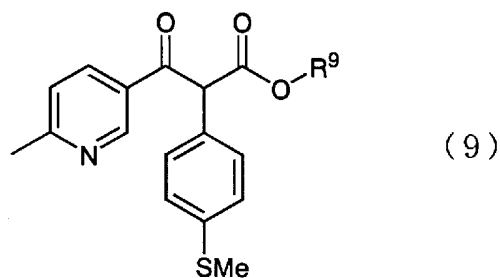
[化28]



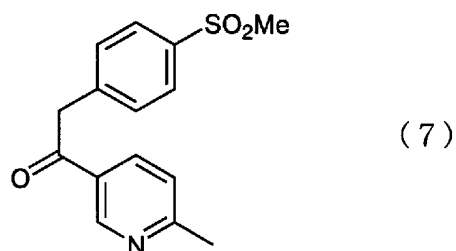
(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表されるフェノール化合物と反応させることにより得られることを特徴とする請求項9に記載の方法。

[14] 式(9);

[化29]



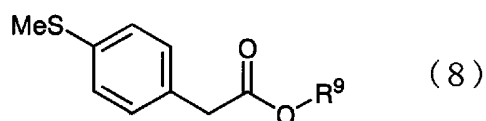
(式中、 R^9 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステルを、加水分解、脱炭酸および酸化することを特徴とする式(7);
[化30]



(式中、Meは前記と同様である。)で表される1-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エタノンの製造方法。

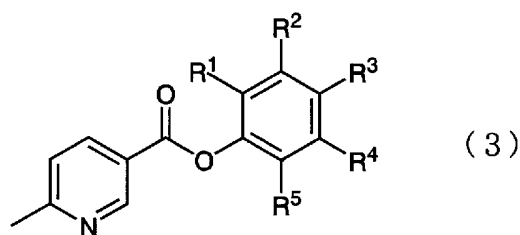
[15] 式(8);

[化31]



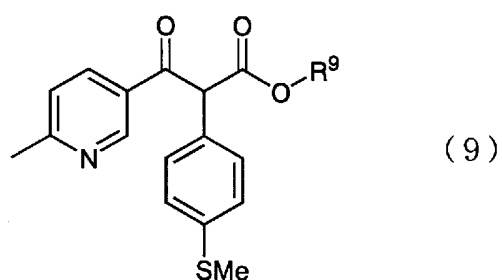
(式中、 R^9 は炭素数1～4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表されるフェニル酢酸エステルと、式(3);

[化32]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシ基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルとを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする式(9);

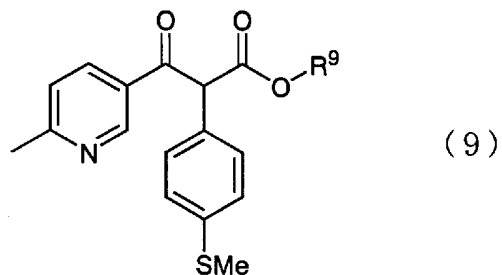
[化33]



(式中、 R^9 およびMeは前記と同様である。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル⁹の製造方法。

[16] 式(9);

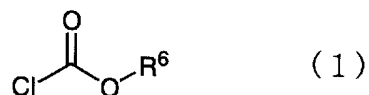
[化34]



(式中、 R^9 は炭素数1~4のアルキル基を示し、Meはメチル基を示す。)で表される2-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エステル⁹。

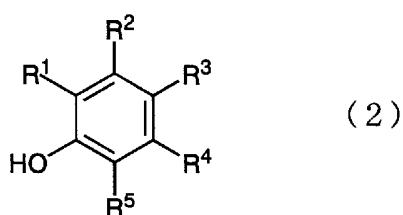
[17] 6-メチルニコチン酸と、式(1);

[化35]



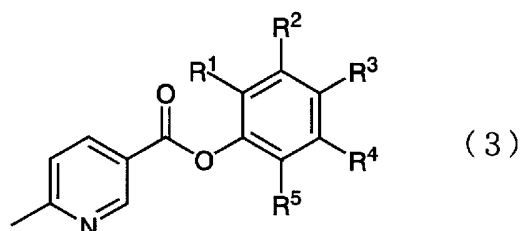
(式中、 R^6 は炭素数1~4のアルキル基またはアリール基を示す。)で表されるクロロギ酸エステルとを、塩基の存在下で反応させ、次いで式(2);

[化36]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表されるフェノール化合物と反応させることを特徴とする式(3)；

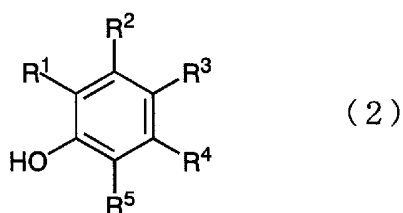
[化37]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルの製造方法。

[18] 6-メチルニコチン酸と、式(2)；

[化38]

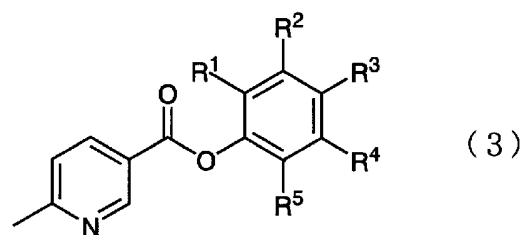


(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表されるフェノール化合物とを、式(4)；



(式中、 R^7 は炭素数1～4のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。)で表されるスルホン酸の存在下で反応させることを特徴とする式(3)；

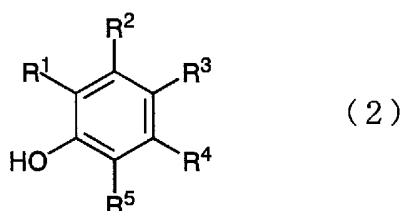
[化39]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルの製造方法。

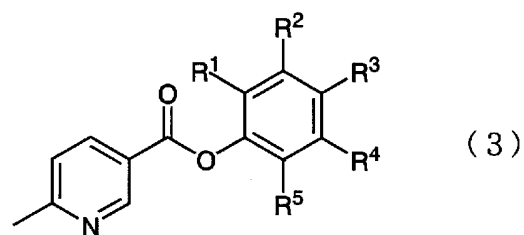
- [19] 5-エチル-2-メチルピリジンと硝酸とを硫酸の存在下で反応させ、得られた6-メチルニコチン酸を、前記硫酸の存在下で、式(2)；

[化40]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表されるフェノール化合物と反応させることを特徴とする式(3)；

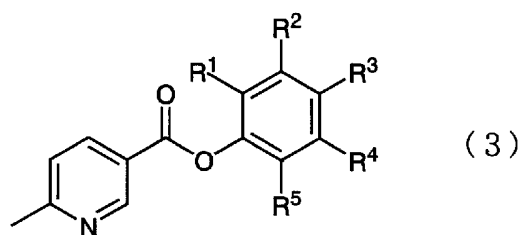
[化41]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同様である。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステルの製造方法。

- [20] 式(3)；

[化42]



(式中、 $R^1 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、または炭素数1～4のアルコキシル基を示す。)で表される6-メチルニコチン酸フェニルエステル。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300869

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/50 (2006.01), **C07D213/55** (2006.01), **C07D213/80** (2006.01)

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)
C07D213/50, C07D213/55, C07D213/80-C07D213/807

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-501969 A (Board of Regents, the University of Texas System), 09 May, 1991 (09.05.91), Page 11, lower right column & WO 89/01944 A1 & US 4935491 A & EP 377665 A1 & KR 135276 B	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
18 April, 2006 (18.04.06)

Date of mailing of the international search report
02 May, 2006 (02.05.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300869

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The final reaction product given in claims 1-6 and 9-14, the final reaction product given in claims 7 and 8, and the final reaction product given in claims 15 and 16 are not equal in main structural part to the final reaction product given in claims 17-20. There is hence no technical relationship between claims 1-16 and claims 17-20 which involves one or more identical or corresponding special technical features as provided for in Rule 13.2 of the Regulations under the PCT

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 - 16

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D213/50 (2006.01), C07D213/55 (2006.01), C07D213/80 (2006.01)

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. C07D213/50, C07D213/55, C07D213/80 - C07D213/807

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 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年
 日本国登録実用新案公報 1994-2006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/WPIDS (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 請求の範囲の番号
A	JP 3-501969 A (ホート オブ リージェンツ, サ エンバーシティ オブ テキサス システム) 1991.05.09、11 頁右下欄 & WO 89/01944 A1 & US 4935491 A & EP 377665 A1 & KR 135276 B	1 ~ 16

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 18.04.2006	国際調査報告の発送日 02.05.2006
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) 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1～6、9～14に記載された最終生成物、請求の範囲7～8に記載された最終生成物および請求の範囲15～16に記載された最終生成物と、請求の範囲17～20に記載された最終生成物は、主要な構造部分が同一でないので、請求の範囲1～16に係る発明と請求の範囲17～20に係る発明の間には、特許協力条約に基づく規則13.2に定める同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるということとはできない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1～16

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。