



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201113244 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：099118746

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl. : **C07C327/48 (2006.01)**

(30)優先權：2009/06/09 日本

2009-138049

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：杉浦聰 SUGIURA, SATOSHI (JP)

(74)代理人：林志剛

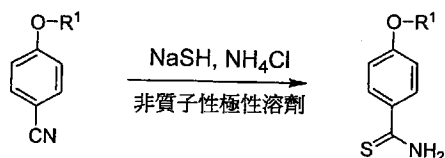
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 19 頁

(54)名稱

4-經取代之苯并硫醯胺衍生物 (4-substituted benzo-thioamide derivatives) 的製造方法

(57)摘要

本發明之課題為提供一種適合於安全、低價、容易且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之方法，該衍生物係作為痛風治療藥所使用之 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物有效的製造中間體。本發明關於下述式所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201113244 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：099118746

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl. : **C07C327/48 (2006.01)**

(30)優先權：2009/06/09 日本

2009-138049

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：杉浦聰 SUGIURA, SATOSHI (JP)

(74)代理人：林志剛

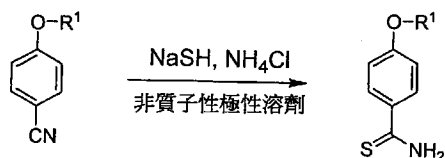
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 19 頁

(54)名稱

4-經取代之苯并硫醯胺衍生物 (4-substituted benzo-thioamide derivatives) 的製造方法

(57)摘要

本發明之課題為提供一種適合於安全、低價、容易且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之方法，該衍生物係作為痛風治療藥所使用之 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物有效的製造中間體。本發明關於下述式所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法。



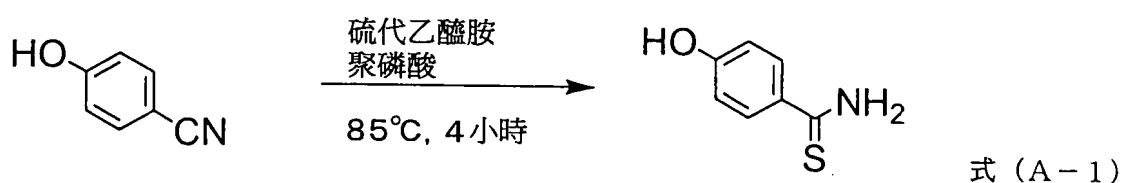
六、發明說明：

【發明所屬技術領域】

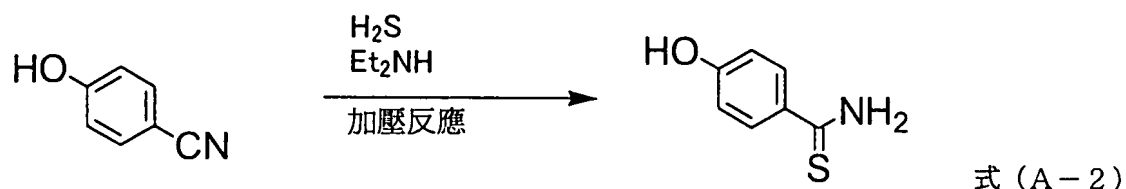
本發明關於一種 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，該衍生物係有效的醫藥品 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物之重要的製造中間體。進一步詳細而言，關於一種 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，該衍生物係使用作為有效的痛風或高尿酸血症治療藥等黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase) 阻礙劑的 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物之製造中間體。

【先前技術】

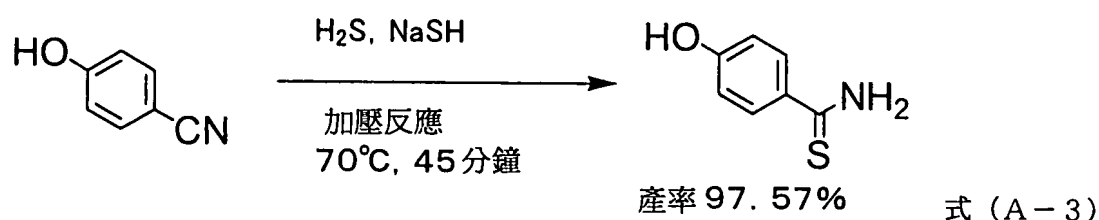
從過去以來，就由苯并腈化合物製造苯并硫醯胺化合物的方法而言，已知有例如專利文獻 1 所記載的一種方法，如下述式 (A-1) 所表示，使用了硫代乙醯胺及聚磷酸。



另外，例如在專利文獻 2 中記載了一種方法，如下述式 (A-2) 所表示，在甲苯中並在加壓下，使二乙胺以及硫化氫參與反應。

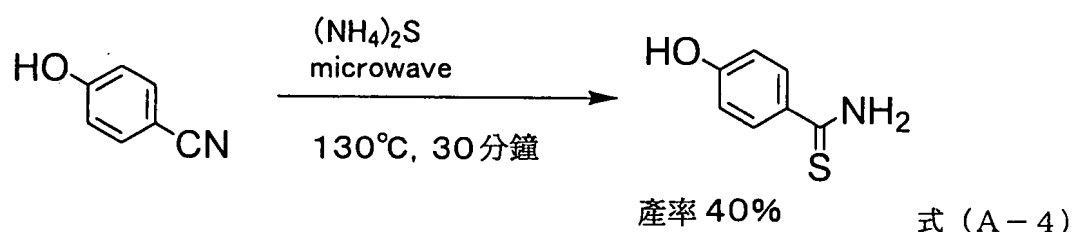


另外，在例如專利文獻 3 中記載了一種方法，如下述式 (A-3) 所表示，在水中並在加壓下，使硫化氫鈉以及硫化氫參與反應。



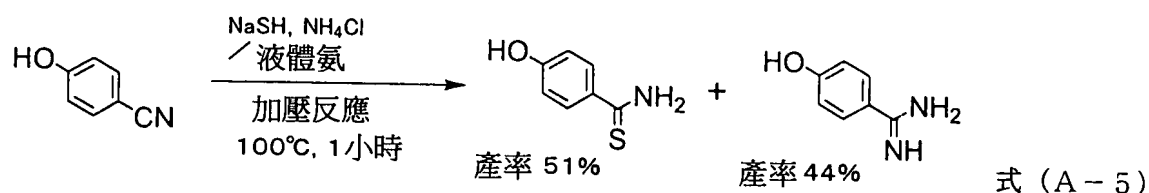
然而，硫化氫為毒性高的氣體，因此在安全性這點會有問題，另外，由於必須採用可在加壓下進行反應的設備，故為缺乏泛用性的製造方法。

另外，例如在非專利文獻 1 中記載了一種方法，如下述式 (A-4) 所表示，係使硫化銨參與反應。

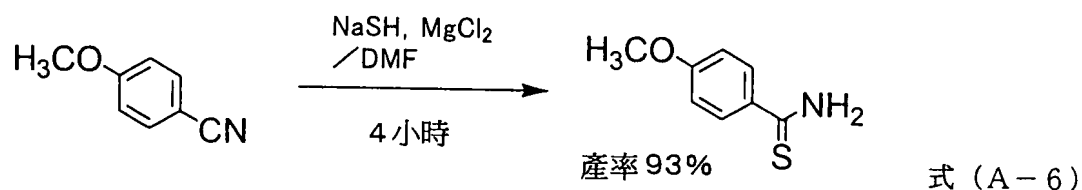


然而，由於硫化銨為高價物品，還加上使用了微波，因此只能少量製造，而且產率低，只有 40%。

另外，在非專利文獻 2 中記載了一種方法，如下述式 (A-5) 所表示，在液體氨中並在 100℃、加壓下，使硫化氫鈉參與反應，然而產率低，只有 51%，而且副產物多。



另外，在非專利文獻 3 中記載了一種方法，如下述式 (A-6) 所表示，在 N,N-二甲基甲醯胺中、氯化鎂存在下，藉由使 4-甲氧基苯并腈與硫化氫鈉進行反應，製造 4-甲氧基苯并硫醯胺，然而並沒有使用 4-羥基苯并腈及其他 4-烷氧基苯并腈的例示。



先前技術文獻

專利文獻

專利文獻 1：日本特開平 11-060552 號公報

專利文獻 2：日本特開 2002-53546 號公報

專利文獻 3：國際公開第 2005/012273 號

非專利文獻

非專利文獻 1：Mark C. Bagley et.al., Synlett, 2004,

2615-2617

非專利文獻 2：瀧川雄治及瀧澤三郎，日本化學會誌，1972, 766-770

非專利文獻 3：Akira Manaka and Masakaqzu Sato, Synthetic Communications, 35, 761-764, 2005

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

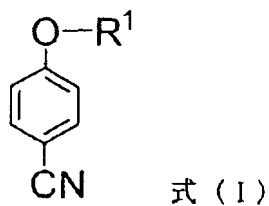
本發明之目的為提供一種方法，係適合於安全、低價、容易，且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物，係國際公開第 WO92/09279 號小冊子所揭示的，具有黃嘌呤氧化酶阻礙作用，被使用作為有效的痛風或高尿酸血症治療藥的 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物之製造中間體。

[用於解決課題之方法]

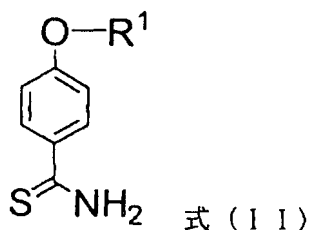
本發明人為了達成上述目的而潛心研究的結果，發現一種方法，比過去的方法更安全、低價、容易且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物。

亦即本發明關於以下項目。

(1)一種 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物的製造方法，係藉由在非質子性極性溶劑中、氯化銨存在下，使式(I)所表示之 4-取代苯并腈衍生物與硫化氫鈉反應，製造式(II)所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物，



[式 中 ， R^1 表示 氫 原子 或 碳 數 1 ～ 6 之 脂 肪 族 烴 基]



[式 中 ， R^1 係 與 式 (I) 之 定 義 相 同]。

(2)如 第 (1)項 所 記 載 之 4-經 取 代 之 苯 并 硫 醯 胺 衍 生 物 之 製 造 方 法 ， 其 中 ， R^1 係 氫 原 子 或 異 丁 基 。

(3)如 第 (1)項 所 記 載 之 4-經 取 代 之 苯 并 硫 醯 胺 衍 生 物 之 製 造 方 法 ， 其 中 ， R^1 係 氫 原 子 。

(4)如 第 (1)項 所 記 載 之 4-經 取 代 之 苯 并 硫 醯 胺 衍 生 物 之 製 造 方 法 ， 其 中 ， R^1 係 異 丁 基 。

(5)如 第 (1) ～ (4)項 中 任 一 項 所 記 載 之 4-經 取 代 之 苯 并 硫 醯 胺 衍 生 物 之 製 造 方 法 ， 其 中 ， 非 質 子 性 極 性 溶 劑 係 由 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 、 N-甲 基 吡 咯 烷 酮 、 二 甲 亞 砜 及 環 丁 砜 所 構 成 之 群 中 選 出 的 至 少 一 個 。

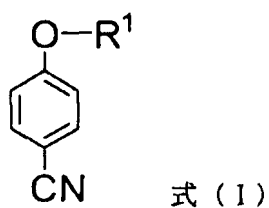
(6)如 第 (1) ～ (4)項 中 任 一 項 所 記 載 之 4-經 取 代 之 苯 并 硫 醯 胺 衍 生 物 之 製 造 方 法 ， 其 中 ， 非 質 子 性 極 性 溶 劑 係 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 。

[發明之效果]

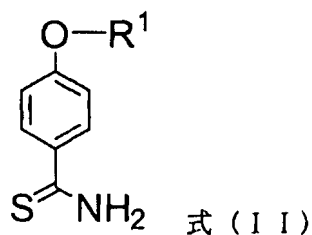
依據本發明，可安全、低價、容易且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物，該衍生物係有效的痛風或高尿酸血症治療藥 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物之製造中間體。

【實施方式】

本發明提供一種方法，藉由在非質子性極性溶劑中、氯化銨存在下，使式(I)所表示之 4-取代苯并腈衍生物與硫化氫鈉反應，製造式(II)所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物。



[式中，R¹ 表示氫原子或碳數 1～6 之脂肪族烴基]



[式中，R¹ 係與式(I)之定義相同]。

在本發明之製造方法之中，上述式(I)及上述式(II)中之 R^1 表示氫原子或碳數 1~6 之脂肪族烴基。該碳數 1~6 之脂肪族烴基，係意指碳數 1~6 之直鏈或分枝狀而為飽和或不飽和之脂肪族烴基。可列舉例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、第三戊基、異己基、2-甲基戊基及 1-乙基丁基等碳數 1~6 之烷基；及 2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基及 3-甲基-3-戊烯基等碳數 3~6 之烯基。就合適的 R^1 而言，可列舉氫原子、正丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-戊烯基及 2-甲基-2-丙烯基，特別以氫原子或異丁基為佳。

在本發明之製造方法中，所使用的硫化氫鈉可使用無水物或水合物，而宜使用水合物。硫化氫鈉之使用量，通常是在相對於上述式(I)所表示之 4-取代苯并腈衍生物莫耳數而言的 0.9~50 倍之範圍，宜在 1~20 倍莫耳數之範圍。

在本發明之製造方法之中，可使用硫化氫鈉以及氯化

鉍。該氯化鉍之使用量，係在相對於所使用硫化氫鈉的莫耳數而言的 0.1~5 倍之範圍，宜在 0.1~2 倍莫耳數之範圍。

在本發明之製造方法中，作為反應溶劑，可單獨使用 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲亞砜、環丁砜及六甲基磷醯三胺等非質子性極性溶劑之任一者或混合使用，還可進一步在該等反應溶劑加水而使用。其中就適合的反應溶劑而言，可列舉 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亞砜及環丁砜，特別以 N,N-二甲基甲醯胺為佳。非質子性極性溶劑之使用量，係在相對於 4-取代苯并腈衍生物的體積而言的 2~50 倍之範圍，而宜為 3~20 倍體積。此時非質子性極性溶劑與水的體積比，宜在 1:0~1:1 之範圍。

在本發明之製造方法之中，反應溫度係 0~150℃，宜為 10~80℃。

在本發明之製造方法之中，反應壓力係在大氣壓~2 氣壓之範圍，而宜在大氣壓~1.2 氣壓之範圍。

在本發明之製造方法之中，反應時間會隨著 4-取代苯并腈之取代基、硫化氫鈉之使用量、反應溫度及反應壓力等而有所不同，而在 10 分鐘~10 天的範圍結束。

一般而言，由於 4-羥基苯并腈反應性低於 4-烷氧基苯并腈，因此在硫醯胺化反應之中，有必要利用高溫、加壓、超音波等嚴酷的反應條件。然而在本發明之製造方法中，即使是反應性低的 4-羥基苯并腈，在常溫下不需要加壓

，也能夠以適當的反應時間進行反應，可使反應條件緩和。

進一步而言，依照本發明之製造方法，不需要使用在處理過程中必須特別顧慮環保的試藥、毒性高的試藥等，而且不需要加壓而能夠以高產率製造目標之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物。

在本發明之製造方法中作為後處理方法，係藉由加入水或稀鹽酸或稀硫酸等酸性水溶液，對所析出的固體實施過濾操作而將其取出，或藉由萃取操作等分離，可得到目標之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物。

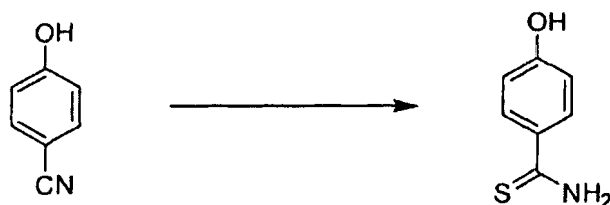
藉由上述方法所得到的上述式 (II) 所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物，依照例如特開平 6-329647 號公報記載之方法，可轉變為有效醫藥品的 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物。在此過程之中，並未暫時將藉由本發明之方法所得到的 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物 (II) 加以純化分離或精製，而使其與 2-鹵化醯基醋酸酯反應，藉此能夠以高產率製造 2-(4-取代苯基)噻唑衍生物。

[實施例]

以下藉由實施例等對本發明具體地說明。但是，本發明之範圍在任何方面的意義皆不受該等實施例限制。

[實施例 1]

4-羥基苯并硫醯胺之合成



將硫化氫鈉水合物 2.35 g、N,N-二甲基甲醯胺 3 ml 及水 0.5 ml 加以攪拌，同時加入 4-羥基苯并腈 1.0 g 及氯化銨 2.25 g。在 40℃ 攪拌 22 小時之後，加入 2N 鹽酸 9.5 ml，然後加水 2.0 ml。在冰冷的環境下攪拌，將所得到之固體過濾收集，並使其乾燥，得到 4-羥基苯并硫醯胺 1.21 g(產率 94%)。

[實施例 2]

4-羥基苯并硫醯胺之合成

將硫化氫鈉水合物 2.35 g 及 N,N-二甲基甲醯胺 3 ml 加以攪拌，同時加入 4-羥基苯并腈 1.0 g 及氯化銨 2.25 g。在 40℃ 攪拌 22 小時之後，2N 加入鹽酸 7.5 ml，然後加水 4.5 ml。在冰冷的環境下攪拌，將所得到之固體過濾收集，並使其乾燥，得到 4-羥基苯并硫醯胺 1.21 g(產率 94%)。

[實施例 3]

4-羥基苯并硫醯胺之合成

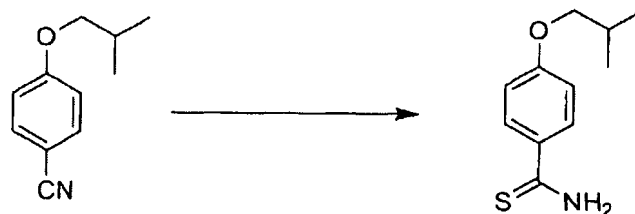
將硫化氫鈉水合物 4.71 g、水 2.5 ml 及二甲亞砜 10

ml 加以攪拌，同時加入 4-羥基苯并腈 1.0 g 及氯化銨 4.49 g。

在 40℃ 攪拌 13 小時之後，加水及鹽酸而調成酸性，然後攪拌，將所得之固體過濾收集，並使其乾燥，得到主要含 4-羥基苯并硫醯胺的固體 1.57 g。

[實施例 4]

4-異丁氧基苯并硫醯胺之合成



在 4-異丁氧基苯并腈 29.4 g 之 N,N-二甲基甲醯胺 100 ml 溶液加入硫化氫鈉水合物 47.06 g、水 30 ml 及氯化銨 44.9 g。在 40℃ 攪拌 4 小時之後，加水 210 ml。在冰冷的環境下攪拌，將析出的固體過濾收集，並使其乾燥，得到 4-異丁氧基苯并硫醯胺 34.14 g (產率 97%)。

產業上之可利用性

依據本發明，可使用安全而且低價的試藥，安全、低價、容易且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物，該衍生物係有效的痛風或高尿酸血症治療藥 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物之製造中間體。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099118746

※申請日：099 年 06 月 09 日

※IPC 分類：

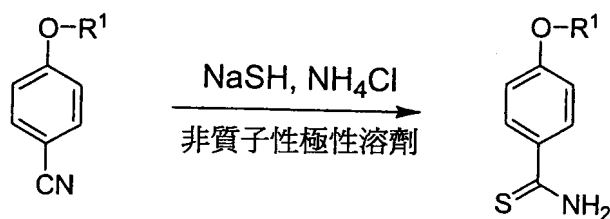
C07C 327/48 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

4-經取代之苯并硫醯胺衍生物 (4-substituted benzo-thioamide derivatives) 的製造方法

二、中文發明摘要：

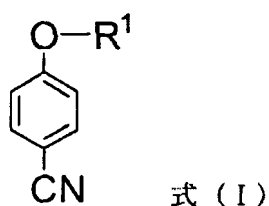
本發明之課題為提供一種適合於安全、低價、容易且高產率地製造 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之方法，該衍生物係作為痛風治療藥所使用之 2-(3-氰基苯基)噻唑衍生物有效的製造中間體。本發明關於下述式所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法。



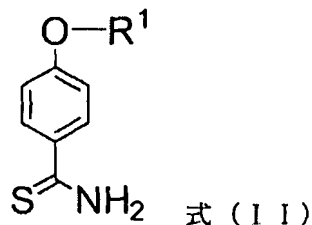
三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，其特徵為：藉由在非質子性極性溶劑中、氯化銨存在下，使式(I)所表示之 4-經取代苯并腈衍生物與硫化氫鈉反應，製造式(II)所表示之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物，



[式中，R¹ 表示氫原子或碳數 1～6 之脂肪族烴基]



[式中，R¹ 係與式(I)之定義相同]。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，其中，R¹ 係氫原子或異丁基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，其中，R¹ 係氫原子。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，其中，R¹ 係異丁基。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之 4-經取

代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，其中，非質子性極性溶劑係由 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亞砜及環丁砜所構成之群中選出的至少一個。

6.如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之 4-經取代之苯并硫醯胺衍生物之製造方法，其中，非質子性極性溶劑係 N,N-二甲基甲醯胺。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無