

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4875278号  
(P4875278)

(45) 発行日 平成24年2月15日 (2012. 2. 15)

(24) 登録日 平成23年12月2日 (2011. 12. 2)

(51) Int. Cl.

F I

|                       |                   |                |       |
|-----------------------|-------------------|----------------|-------|
| <b>C O 7 C 311/06</b> | <b>(2006. 01)</b> | C O 7 C 311/06 | C S P |
| <b>C O 7 C 303/38</b> | <b>(2006. 01)</b> | C O 7 C 303/38 |       |
| <b>C O 7 C 303/40</b> | <b>(2006. 01)</b> | C O 7 C 303/40 |       |
| <b>C O 7 D 239/42</b> | <b>(2006. 01)</b> | C O 7 D 239/42 | Z     |
| <b>C O 7 B 61/00</b>  | <b>(2006. 01)</b> | C O 7 B 61/00  | 3 O O |

請求項の数 14 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2002-514085 (P2002-514085)  
 (86) (22) 出願日 平成13年7月13日 (2001. 7. 13)  
 (65) 公表番号 特表2004-504374 (P2004-504374A)  
 (43) 公表日 平成16年2月12日 (2004. 2. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/008111  
 (87) 国際公開番号 W02002/008176  
 (87) 国際公開日 平成14年1月31日 (2002. 1. 31)  
 審査請求日 平成20年6月11日 (2008. 6. 11)  
 (31) 優先権主張番号 100 36 184.6  
 (32) 優先日 平成12年7月24日 (2000. 7. 24)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 507203353  
 バイエル・クロップサイエンス・アーゲー  
 BAYER CROPSCIENCE A  
 G  
 ドイツ国、40789・モンハイム、アル  
 フレートーノベルーシュトラッセ・50  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100080355  
 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

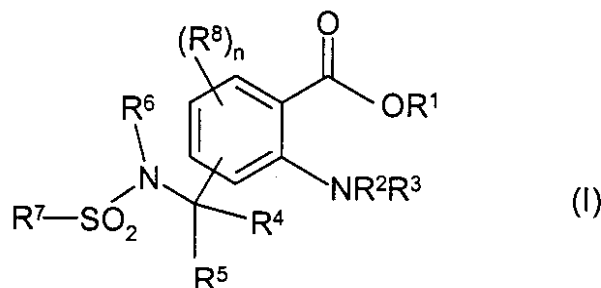
(54) 【発明の名称】 置換スルホニルアミノメチル安息香酸（誘導体）およびその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔式中、R<sup>1</sup>はHまたは(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はHであり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はHであり、R<sup>6</sup>はHであり、R<sup>7</sup>は(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルであり、R<sup>8</sup>基は同一または異なって未置換またはハロゲン、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルチオ、[(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル]カルボニルおよび[(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルコキシ]カルボニルからな

20

る群より選択される 1 個以上の基により置換された ( $C_1-C_4$ ) アルキル、( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、[( $C_1-C_4$ ) アルキル]カルボニルまたは[( $C_1-C_4$ ) アルコキシ]カルボニルであり、あるいは  $R^8$  はハロゲン、 $NO_2$  または  $CN$  であり、そして

$n$  は 0 である] の化合物。

【請求項 2】

$R^1$  は ( $C_1-C_4$ ) アルキルである請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

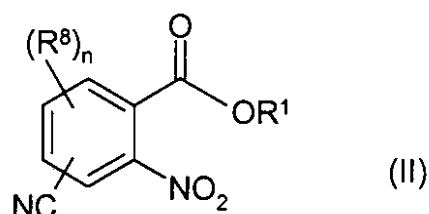
【請求項 3】

$-CR^4R^5-NR^6-SO_2-R^7$  基が  $-CO-OR^1$  基のパラ位にある請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

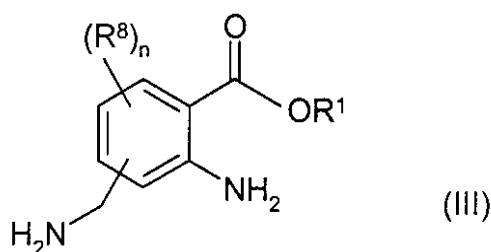
1a) 式 (II)

【化 2】



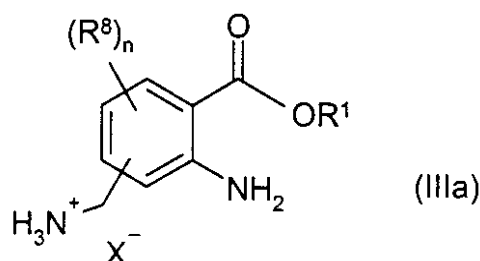
の化合物を酸の不在下で接触水素添加により反応させて式 (III)

【化 3】



の化合物を得るか、または酸  $H^+X^-$  (ここで  $X^-$  は酸アニオンの等価物である) の存在下で接触水素添加により反応させて式 (III a)

【化 4】



(式中、 $X^-$  は酸アニオンの等価物である) の化合物を得、次に

1b) 式 (III) または (III a) の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式 (I) (式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^6$  は H である) の化合物を得る工程；あるいは

2a) α) 式 (II)

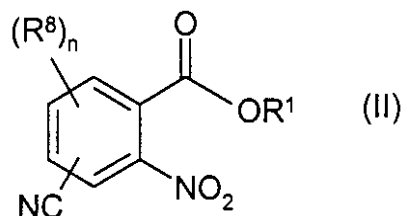
10

20

30

40

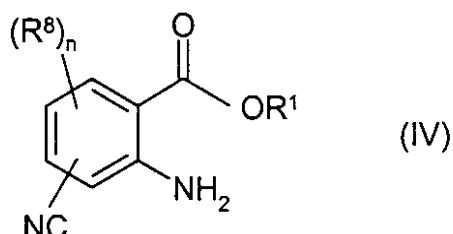
【化 5】



の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により反応させて式(IV)

【化 6】

10



の化合物を得、次に

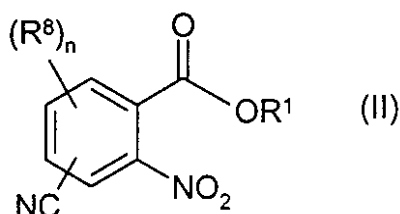
β) 式(IV)の化合物を接触水素添加により、またはニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(III)または(III a)の化合物を得、次に

20

2b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I) (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである) の化合物を得る工程；あるいは

3a) α) 式(II)

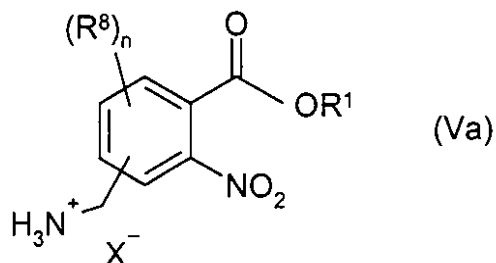
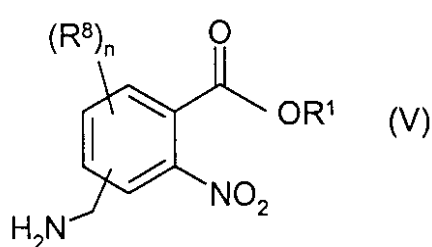
【化 7】



30

の化合物をニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(V)または(V a)

【化 8】



40

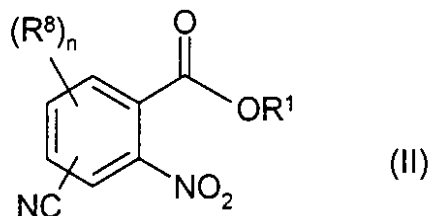
(式中、X<sup>-</sup>は式(III a)で定義された通りである) の化合物を得、次に

β) 式(V)または(V a)の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により、または接触水素添加により反応させて式(III)または(III a)の化合物を得、次に

3b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I) (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである) の化合物を得る工程；あるいは

4a) α) 式(II)

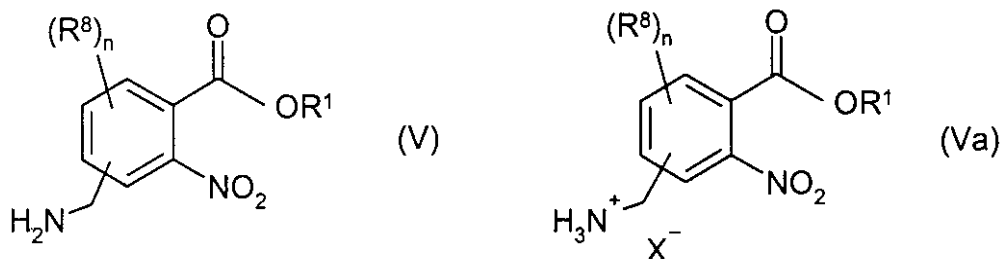
【化 9】



の化合物をニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(V)または(Va)

【化 10】

10

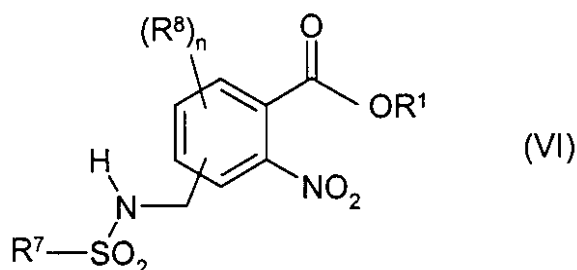


(式中、X<sup>-</sup>は式(III a)で定義された通りである) の化合物を得、次に

β) 式(V)または(Va)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(VI)

20

【化 11】



の化合物を得、次に

30

4b) 式(VI)の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により、または接触水素添加により反応させて式(I) (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである) の化合物を得る工程 (上記式(II)、(III)、(III a)、(IV)、(V)、(Va)および(VI)のR<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびnは請求項1または2の式(I)で定義された通りである) ; および場合により、次に

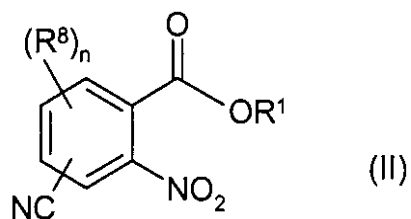
5) 工程1)~4)の何れかで得られた式(I)の化合物をアルキル化剤または還元的アミノ化により反応させて式(I) (式中、R<sup>6</sup>は未置換またはハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル、[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル]カルボニルおよびCNからなる群より選択される1個以上の基により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルである) の化合物を得、あるいはアシル化剤と反応させて式(I) (式中、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>はアシルであり、ここでアシルはホルミル、ハロアルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルボニル、フェニル環が置換可能なフェニルカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>(アルキルスルフィニル)およびN-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-1-イミノ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群より選ばれる基である) の化合物を得る工程からなる請求項1~3の何れかの項記載の式(I)の化合物の製造法。

40

【請求項 5】

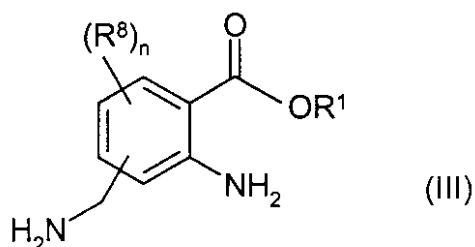
A) 1a) 式(II)

【化 1 2】



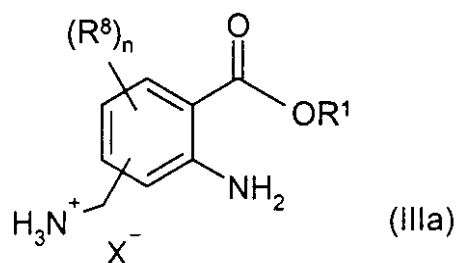
の化合物を酸の不在下で接触水素添加により反応させて式(III)

【化 1 3】



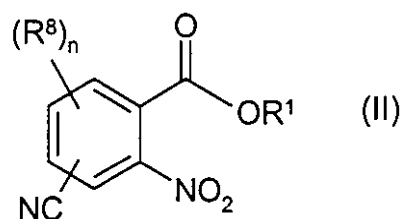
の化合物を得るか、または酸 $H^+X^-$ （ここで $X^-$ は酸アニオンの等価物である）の存在下で接触水素添加により反応させて式(III a)

【化 1 4】



（式中、 $X^-$ は酸アニオンの等価物である）の化合物を得、次に  
1b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I)（式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ はHである）の化合物を得；あるいは  
2a) α) 式(II)

【化 1 5】



の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により反応させて式(IV)

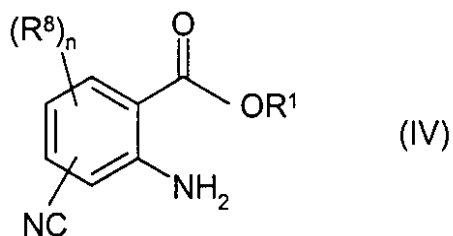
10

20

30

40

【化 1 6】



の化合物を得、次に

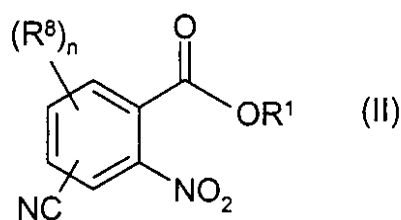
10

β) 式(IV)の化合物を接触水素添加により、またはニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(III)または(III a)の化合物を得、次に

2b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I) (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである) の化合物を得；あるいは

3a) α) 式(II)

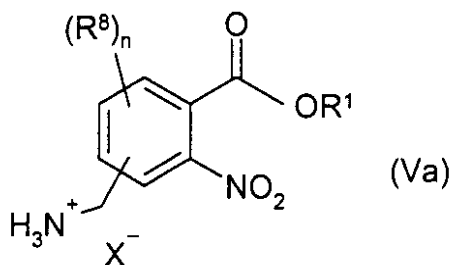
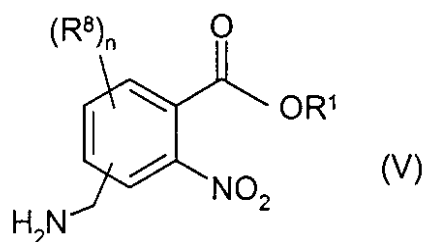
【化 1 7】



20

の化合物をニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(V)または(V a)

【化 1 8】



30

(式中、X<sup>-</sup>は式(III a)で定義された通りである) の化合物を得、次に

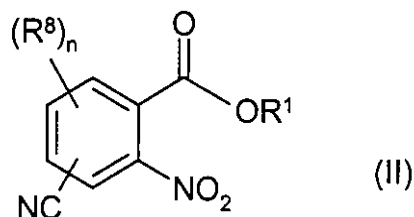
β) 式(V)または(V a)の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により、または接触水素添加により反応させて式(III)または(III a)の化合物を得、次に

3b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I) (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである) の化合物を得；あるいは

4a) α) 式(II)

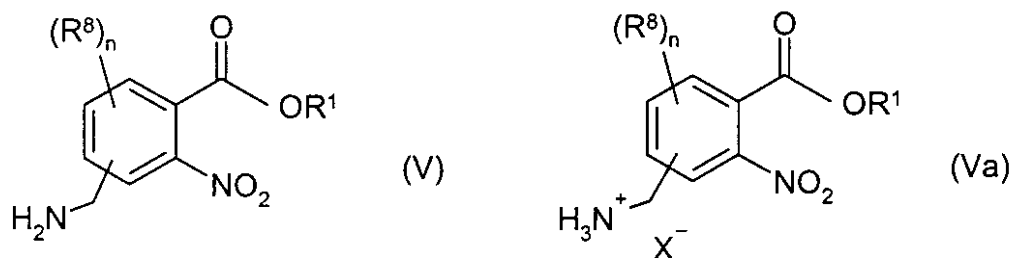
【化 1 9】

40



の化合物をニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(V)または(V a)

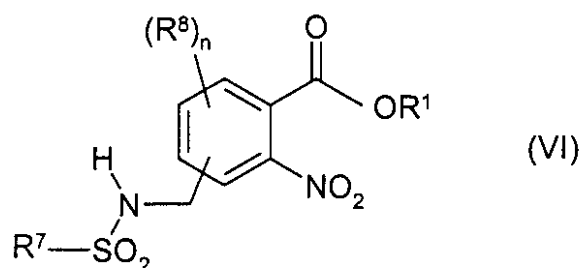
## 【化 2 0】



(式中、 $X^-$ は式(III a)で定義された通りである)の化合物を得、次に

β) 式(V)または(V a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(VI)

## 【化 2 1】



の化合物を得、次に

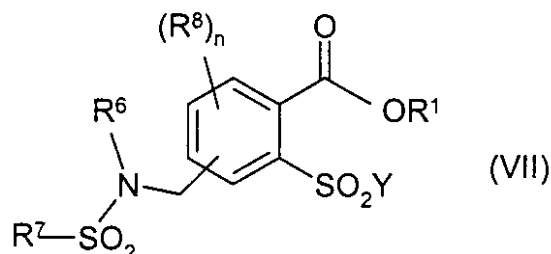
4b) 式(VI)の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により、または接触水素添加により反応させて式(I) (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ はHである)の化合物を得(上記式(II)、(III)、(III a)、(IV)、(V)、(V a)および(VI)の $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ およびnは請求項1または2の式(I)で定義された通りである)；そして次に場合により

5) 工程A1)~A4)の何れかで得られた式(I)の化合物をアルキル化剤または還元的アミノ化により反応させて式(I) (式中、 $R^6$ は未置換またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、 $[(C_1-C_4)$ アルキル]カルボニルおよびCNからなる群より選択される1個以上の基により置換された $C_1-C_8$ -アルキルである)の化合物を得る

ことにより請求項1または2に記載の式(I) (式中、 $R^2$ および $R^3$ はHである)の化合物を製造し；次に

B) 6) 工程A)で得られた式(I)の化合物を反応させて式(VII)

## 【化 2 2】



の化合物を得、すなわち式(I)の化合物を酸の存在下でジアゾ化剤と、続いて銅触媒および酸の存在下で $SO_2$ 源と反応させることにより式(VII) (式中、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ およびnは請求項1または2の式(I)で定義された通りであり、そしてYはハロゲンである)の化合物を製造し；次に

C) C1) 工程B6)で得られた式(VII)の化合物をMOCN (ここでMはアンモニウムイオンまたはアルカリ金属イオンである)の存在下で式(XII)

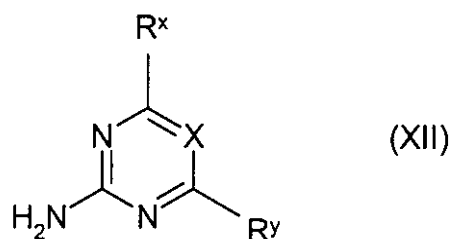
10

20

30

40

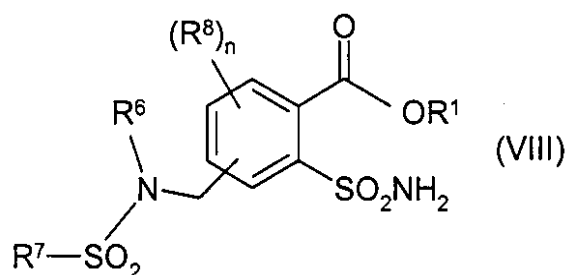
【化 2 3】



のアミンと反応させて式(XIII)の化合物を得ることにより式(XIII)の化合物を製造し；または

C2.1) 7) 工程B6)で得られた式(VII)の化合物を反応させて式(VIII)

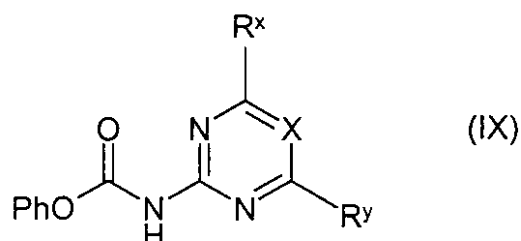
【化 2 4】



の化合物を得、すなわち式(VII)の化合物を適当な溶媒中でアンモニアによるアミノ分解に付して式(VIII)（式中、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $n$ は請求項1または2の式(I)で定義された通りである）の化合物を製造し；次に

C2.2) 9) 式(VIII)の化合物を式(IX)

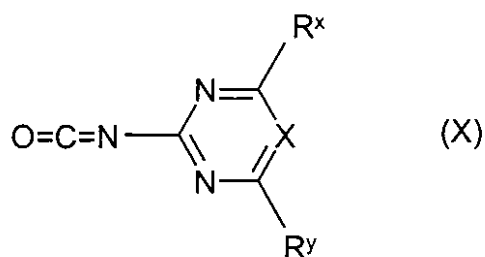
【化 2 5】



の化合物と反応させて式(XIII)の化合物を得る；または

10) 式(VIII)の化合物を式(X)

【化 2 6】

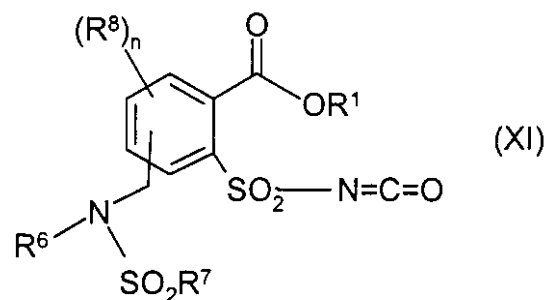


のイソシアネートと反応させて式(XIII)の化合物を得る；または

11) 式(VIII)の化合物をアルキルイソシアネートおよびホスゲンと反応させて式(XI)



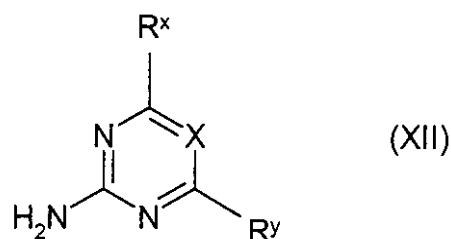
【化 2 7】



10

の化合物を得、次にそれを式(XII)

【化 2 8】

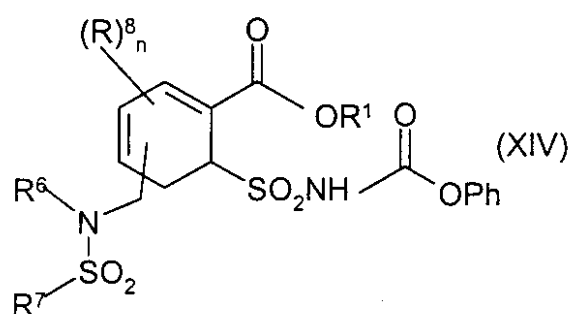


のアミンと反応させて式(XIII)の化合物を得る；または

20

12) 式(VIII)の化合物をカルボン酸誘導体 $R-CO-OPh$ （ここでPhは未置換またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1-C_4)$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群より選択される同一または異なる基により一置換または三置換まで多置換されたフェニルであり、そしてRはハロゲン、あるいは未置換またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1-C_4)$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群より選択される同一または異なる基により一置換または三置換まで多置換されたフェノキシである）と反応させて式(XIV)

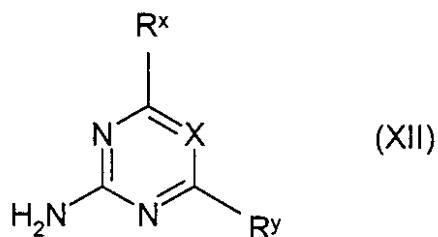
【化 2 9】



30

の化合物を得、次にそれを式(XII)

【化 3 0】



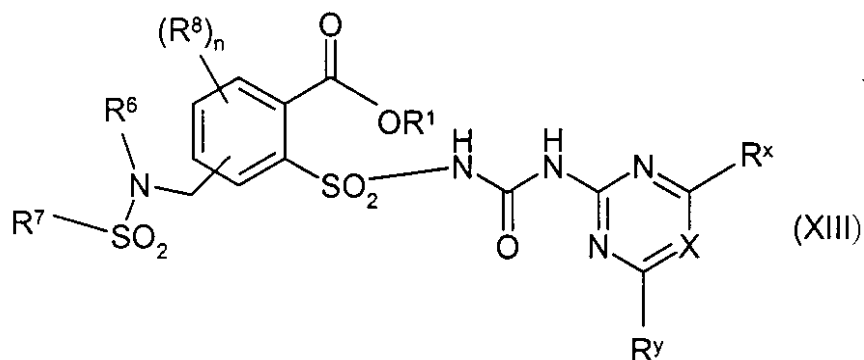
40

のアミンと反応させて式(XIII)の化合物を得る（上記式(XI)および(XIV)の $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ およびnは請求項1または2の式(I)で定義された通りであり、上記式(IX)、(X)および(XII)の $R^x$ 、 $R^y$ およびXは本請求項の式(XIII)で定義された通りであり、そして上記式(

50

IX)および(XIV)のPhは未置換またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1-C_4)$ ハロアルコキシおよびニトロからなる群より選択される同一または異なる基により一置換または三置換まで多置換されたフェニルである) ことにより式(XIII)の化合物を製造する工程からなる式(XIII)

【化 3 1】



10

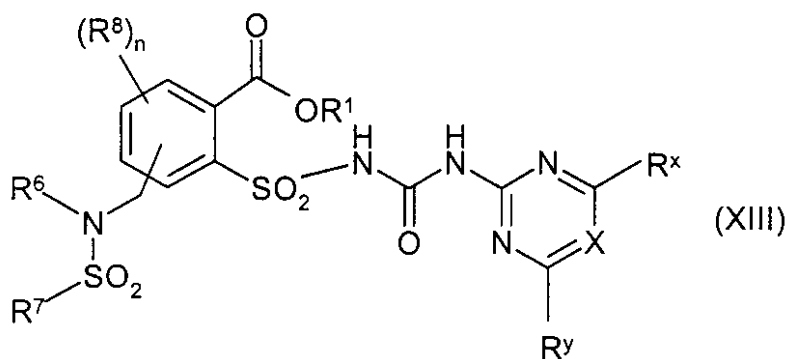
(式中、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $n$ は請求項1または2の式(I)で定義された通りであり、 $R^x$ 、 $R^y$ は互いに独立して水素原子、ハロゲン、それぞれ未置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシおよび $(C_1-C_4)$ アルキルチオからなる群より選択される1個以上の基により置換された $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ；あるいはモノーまたはジ $[(C_1-C_4)$ アルキル]アミノ、 $(C_2-C_6)$ アルケニル、 $(C_2-C_6)$ アルキニル、 $(C_3-C_6)$ アルケニルオキシまたは $(C_3-C_6)$ アルキニルオキシであり、そしてXはCHまたはNである)の化合物の製造法。

20

【請求項6】

請求項5で定義された工程B)およびC1)またはB)、C2.1)およびC2.2)からなる請求項5記載の式(XIII)

【化 3 2】



30

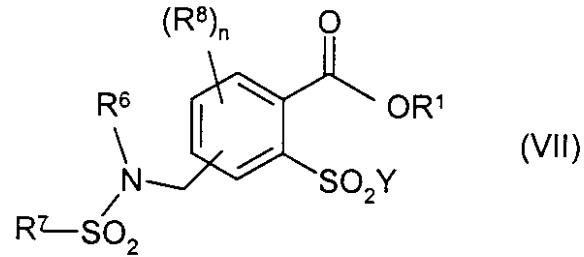
の化合物の製造法。

【請求項7】

$R^2$ 、 $R^3$ がHである請求項1または2記載の式(I)の化合物を酸の存在下でジアゾ化し、次に銅触媒および酸の存在下で $SO_2$ 源と反応させる請求項5記載の式(VII)

40

【化 3 3】



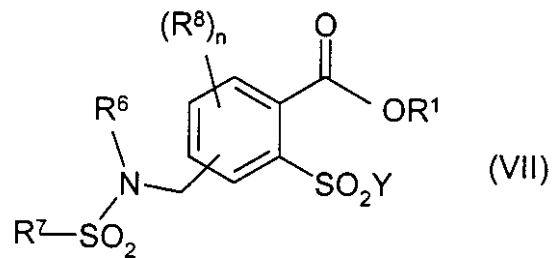
の化合物の製造法。

10

【請求項 8】

A)  $R^2$ 、 $R^3$ がHである請求項 1 記載の式 (I) の化合物を反応させて式 (VII)

【化 3 4】

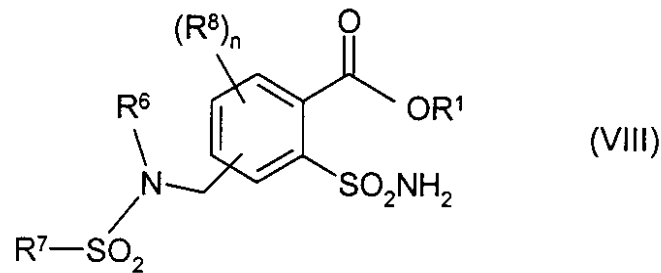


20

の化合物を得、すなわち式 (I) の化合物を酸の存在下でジアゾ化し、次に銅触媒および酸の存在下で  $SO_2$  源と反応させ、次に

B) 式 (VII) の化合物を反応させて式 (VIII)

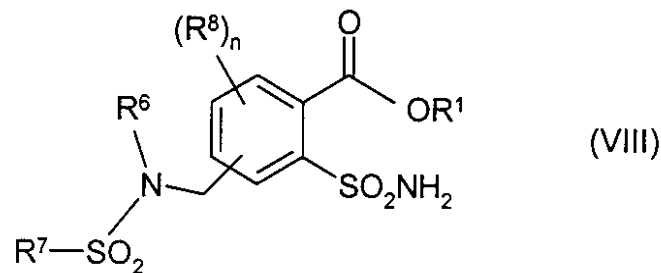
【化 3 5】



30

の化合物を得、すなわち式 (VII) の化合物を適当な溶媒中でアンモニアによるアミノ分解に付す工程からなる請求項 5 記載の式 (VIII)

【化 3 6】



40

の化合物の製造法。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物の製造における請求項 4 記載の式 (II)、(III)、(III a)、(IV)、(V) または (V a) の化合物の使用。

50

## 【請求項 10】

スルホニル尿素の製造における請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物の使用。

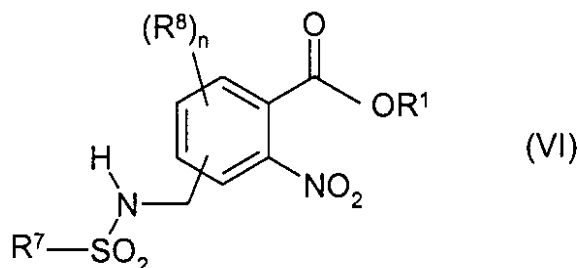
## 【請求項 11】

請求項 5 記載の式 (VII)、(VIII) または (XIII) の化合物の製造における請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物の使用。

## 【請求項 12】

式 (VI)

## 【化 37】



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $n$  は請求項 1 または 2 の式 (I) で定義された通りである) の化合物。

## 【請求項 13】

スルホニル尿素の製造における請求項 12 記載の式 (VI) の化合物の使用。

20

## 【請求項 14】

請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物、あるいは請求項 5 記載の式 (VII)、(VIII) または (XIII) の化合物の製造における請求項 12 記載の式 (VI) の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は活性物質、特に除草活性スルホニル尿素の製造における中間体の技術分野に関する。

芳香族アミンを反応させてスルホクロリドのようなスルホン酸誘導体、さらにスルホンアミドを得ることができ、それは除草活性スルホニル尿素の製造において使用できることが知られている (Meerwein らの Chem. Berichte 90, 841~852 (1957 年) および EP-A-574418)。

30

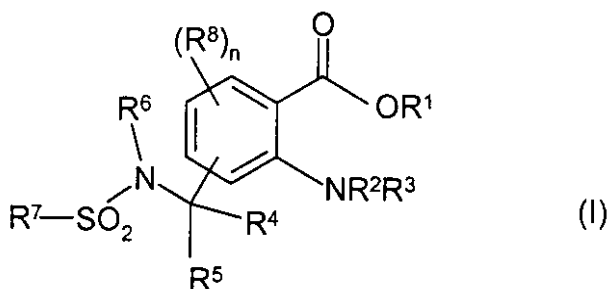
## 【0002】

置換アントラニル酸は J. Med. Chem. 第 29 巻, No. 4, 第 585 頁 (1986 年) からトリプシンのような酵素を不活性化するのに適した特定の酸無水物の製造における中間体として知られている。

## 【0003】

本発明は除草活性スルホニル尿素の製造に適した新規な化合物を提供することを目的とする。驚くべきことに、本目的は式 (I)

## 【化 39】



40

[式中、 $R^1$  は H、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_3-C_8)$  アルケニルまたは  $(C_3-C_8)$  アルキニルであり、最後の 3 個の基は未置換であるか、または例えばハロゲン、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、(C

50

$_1-C_4)$ アルキルチオ、 $[(C_1-C_4)$ アルキル]カルボニルおよび $[(C_1-C_4)$ アルコキシ]カルボニルからなる群より選択される1個以上の基により置換されており、

$R^2$ 、 $R^3$ は互いに独立してHまたはアシル、好ましくはHであり、

$R^4$ 、 $R^5$ はHであり、

【0004】

$R^6$ はH、あるいは未置換または例えばハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、 $[(C_1-C_4)$ アルキル]カルボニルおよびCNからなる群より選択される1個以上の基により置換された $(C_1-C_8)$ アルキル、好ましくはHであり、

$R^7$ は未置換または例えばハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシおよび $(C_1-C_4)$ アルキルチオからなる群より選択される1個以上の基により置換された $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ アルケニルまたは $(C_3-C_8)$ アルキニルであり、あるいは $R^7$ は未置換または例えばハロゲン、 $NO_2$ 、CN、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ ハロアルキルおよび $(C_1-C_4)$ アルコキシからなる群より選択される1個以上の基により置換された $(C_6-C_{14})$ アリール(例えばフェニル)であり、あるいは $R^7$ は未置換または例えばハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、 $[(C_1-C_4)$ アルキル]カルボニル、 $[(C_1-C_4)$ アルコキシ]カルボニルおよびCNからなる群より選択される1個以上の基により置換されたモノーまたはジ- $(C_1-C_8)$ アルキルアミノであり、あるいは

【0005】

$R^6$ および $R^7$ は一緒になって未置換または例えば1個以上の $(C_1-C_4)$ アルキル基により置換された式 $-(CH_2)_mB_m^1-$ (式中、 $m$ は2、3または4であり、 $m^1$ は0または1であり、そして $B$ はCOまたは $SO_2$ である)の炭素鎖を形成し、

$R^8$ 基は同一または異なって未置換または例えばハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $[(C_1-C_4)$ アルキル]カルボニルおよび $[(C_1-C_4)$ アルコキシ]カルボニルからなる群より選択される1個以上の基により置換された $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $[(C_1-C_4)$ アルキル]カルボニルまたは $[(C_1-C_4)$ アルコキシ]カルボニルであり、あるいは $R^8$ はハロゲンまたは $NH_2$ であり、そして

$n$ は0、1、2または3、好ましくは0である]の化合物により達成される。

【0006】

好ましい式(I)の化合物は、 $R^1$ がHまたは $(C_1-C_4)$ アルキル、好ましくは $(C_1-C_4)$ アルキルであり、

$R^2$ および $R^3$ がHであり、

$R^4$ および $R^5$ がHであり、

$R^6$ がHであり、

$R^7$ が $(C_1-C_4)$ アルキルであり、そして

$n$ が0である化合物である。

【0007】

特に重要な式(I)の化合物は、 $CR^4R^5-NR^6-SO_2-R^7$ 基が $-CO-OR^1$ 基のパラ位にある化合物である。 $R^6$ および $R^7$ が一緒になって式 $-(CH_2)_mB_m^1-$ (式中、 $m^1$ は1である)の炭素鎖を形成する場合、 $B$ はそれに結合した $R^6$ を有する窒素原子と結合していることが好ましい。

【0008】

式(I)の化合物の例を下記の表1に挙げる：

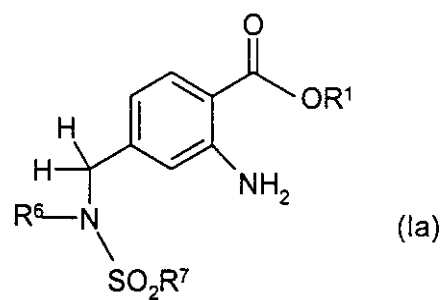
【化40】

10

20

30

40



【表 1】

表 1

| 化 合 物 | R <sup>1</sup> | R <sup>6</sup>                                                        | R <sup>7</sup>     |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1     | Me             | H                                                                     | Me                 |
| 2     | Me             | Me                                                                    | Me                 |
| 3     | Me             | H                                                                     | NHMe               |
| 4     | Me             | Me                                                                    | NHMe               |
| 5     | Me             | H                                                                     | N(Me) <sub>2</sub> |
| 6     | Me             | Me                                                                    | N(Me) <sub>2</sub> |
| 7     | Me             | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                  |                    |
| 8     | Me             | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |                    |
| 9     | Me             | H                                                                     | Phe                |
| 10    | Me             | Me                                                                    | Phe                |
| 11    | Me             | H                                                                     | CH <sub>2</sub> F  |
| 12    | Me             | Me                                                                    | CH <sub>2</sub> F  |
| 13    | Me             | H                                                                     | CF <sub>3</sub>    |

【0009】

【表 2】

表 1 続き

| 化 合 物 | R <sup>1</sup> | R <sup>6</sup>                                                        | R <sup>7</sup>     |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 14    | Me             | Me                                                                    | CF <sub>3</sub>    |
| 15    | Me             | H                                                                     | Et                 |
| 16    | Me             | Me                                                                    | Et                 |
| 17    | Me             | H                                                                     | nPr                |
| 18    | Me             | Me                                                                    | nPr                |
| 19    | Me             | H                                                                     | iPr                |
| 20    | Me             | Me                                                                    | iPr                |
| 21    | Me             | H                                                                     | nBu                |
| 22    | Me             | Me                                                                    | nBu                |
| 23    | Me             | Et                                                                    | Me                 |
| 24    | Me             | Et                                                                    | Et                 |
| 25    | Me             | Et                                                                    | NHMe               |
| 26    | Me             | Et                                                                    | N(Me) <sub>2</sub> |
| 27    | Me             | Et                                                                    | Phe                |
| 28    | Me             | Et                                                                    | CH <sub>2</sub> F  |
| 29    | Me             | Et                                                                    | CF <sub>3</sub>    |
| 30    | Me             | Et                                                                    | nPr                |
| 31    | Me             | Et                                                                    | iPr                |
| 32    | Me             | Et                                                                    | nBu                |
| 33    | Et             | H                                                                     | Me                 |
| 34    | Et             | Me                                                                    | Me                 |
| 35    | Et             | H                                                                     | NHMe               |
| 36    | Et             | Me                                                                    | NHMe               |
| 37    | Et             | H                                                                     | N(Me) <sub>2</sub> |
| 38    | Et             | Me                                                                    | N(Me) <sub>2</sub> |
| 39    | Et             | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                  |                    |
| 40    | Et             | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |                    |
| 41    | Et             | H                                                                     | Phe                |
| 42    | Et             | Me                                                                    | Phe                |
| 43    | Et             | H                                                                     | CH <sub>2</sub> F  |

【 0 0 1 0 】

【表 3】

表 1 続き

| 化 合 物 | R <sup>1</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>     |
|-------|----------------|----------------|--------------------|
| 44    | Et             | Me             | CH <sub>2</sub> F  |
| 45    | Et             | H              | CF <sub>3</sub>    |
| 46    | Et             | Me             | CF <sub>3</sub>    |
| 47    | Et             | H              | Et                 |
| 48    | Et             | Me             | Et                 |
| 49    | Et             | H              | nPr                |
| 50    | Et             | Me             | nPr                |
| 51    | Et             | H              | iPr                |
| 52    | Et             | Me             | iPr                |
| 53    | Et             | H              | nBu                |
| 54    | Et             | Me             | nBu                |
| 55    | Et             | Et             | Me                 |
| 56    | Et             | Et             | Et                 |
| 57    | Et             | Et             | NHMe               |
| 58    | Et             | Et             | N(Me) <sub>2</sub> |
| 59    | Et             | Et             | Phe                |
| 60    | Et             | Et             | CH <sub>2</sub> F  |
| 61    | Et             | Et             | CF <sub>3</sub>    |
| 62    | Et             | Et             | nPr                |
| 63    | Et             | Et             | iPr                |
| 64    | Et             | Et             | nBu                |

表 1 中、Me=メチル、Et=エチル、nPr=n-プロピル、iPr=イソプロピル、nBu=n-ブチル、Phe=フェニルである。

#### 【0011】

「アシル」なる用語が本明細書で使用される場合、それは形式的に有機酸からOH基を除去することにより生じる有機酸の基、例えばカルボン酸の基およびチオカルボン酸、場合によりN-置換されたイミノカルボン酸のようなカルボン酸から誘導される酸の基、またはカルボン酸モノエステル、場合によりN-置換されたカルバミン酸、スルホン酸、スルフィン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸の基を意味する。

#### 【0012】

アシル基は好ましくはホルミル、またはCO-R<sup>x</sup>、CS-R<sup>x</sup>、CO-OR<sup>x</sup>、CS-OR<sup>x</sup>、CS-SR<sup>x</sup>、C R<sup>x</sup>=NR<sup>y</sup>、SOR<sup>y</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>からなる群より選択されるアシルであり、ここでR<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>はそれぞれ未置換または例えばF、Cl、Br、Iのようなハロゲン、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノおよびアルキルチオからなる群より選択される1個以上の置換基により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>-アルキルまたはC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-アリールのようなC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>-炭化水素基であり、あるいはアシルは未置換または例えばアルキルおよびアリールからなる群より選択される置換基によりN-置換またはN,N-二置換されたアミノカルボニルまたはアミノスルホニルである。アシルは例えばホルミル、ハロアルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルボニルのようなアルキルカルボニル、フェニル環が置換可能なフェニルカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルのようなアルコキシカルボニ



ル、フェニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニルのようなアルキルスルホニル、 $C_1-C_4$ (アルキルスルフィニル)のようなアルキルスルフィニル、 $N-(C_1-C_4)-1$ -イミノ- $(C_1-C_4)$ アルキルのような $N$ -アルキル-1-イミノアルキル、および他の有機酸の基である。

#### 【0013】

式(I)および下記で使用される一般式において、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルキルチオ基とその相当する置換された基はそれぞれ直鎖状または分枝状の炭素骨格を有する。特に断りがなければ、これらの基の中で低級炭素骨格、例えば1~4個の炭素原子を有するものが好ましい。アルコキシ、ハロアルキルなどのような合成用語にも存在するアルキル基は例えばメチル、エチル、 $n$ -または $i$ -プロピル、 $n$ -、 $i$ -、 $t$ -または2-ブチル、ペンチル、 $n$ -ヘキシル、 $i$ -ヘキシルおよび1,3-ジメチルブチルのようなヘキシル、 $n$ -ヘプチル、1-メチルヘキシルおよび1,4-ジメチルペンチルのようなヘプチルであり；アルケニルおよびアルキニル基はアルキル基に対応する可能な不飽和基を意味する；例えばアルケニルはアリル、1-メチルプロパー-2-エン-1-イル、2-メチルプロパー-2-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-3-エン-1-イル、1-メチルブター-3-エン-1-イルおよび1-メチルブター-2-エン-1-イルであり；アルキニルは例えばプロパルギル、ブター-2-イン-1-イル、ブター-3-イン-1-イル、1-メチルブター-3-イン-1-イルである。

10

#### 【0014】

例えば「 $(C_3-C_8)$ アルケニル」形態のアルケニルは好ましくは3~8個の炭素原子を有し、二重結合が化合物(I)の残りの部分に結合する炭素原子(“イル”位)に存在しないアルケニル基である。これはアルキニル基にもあてはまる。

20

#### 【0015】

ハロゲンは例えばフッ素、塩素、臭素または沃素である。ハロアルキル、ハロアルケニルおよびハロアルキニルはそれぞれハロゲン、好ましくはフッ素、塩素および/または臭素、特にフッ素または塩素により部分的にまたは完全に置換されたアルキル、アルケニルまたはアルキニル、例えば $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CF_3CF_2$ 、 $CH_2FCHCl_2$ 、 $CCl_3$ 、 $CHCl_2$ 、 $CH_2CH_2Cl$ であり；ハロアルコキシは例えば $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2F$ 、 $CF_3CF_2O$ 、 $OCH_2CF_3$ および $OCH_2CH_2Cl$ である；これはハロアルケニルオキシおよび他のハロゲン置換された基にもあてはまる。

30

#### 【0016】

置換炭化水素基、例えば置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、例えばフェニルのような置換された基は例えば未置換の炭素骨格から誘導される置換された基であり、その置換基は例えばハロゲン、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、カルボキシル、シアノ、アジド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ホルミル、カルバモイル、モノーおよびジアルキルアミノカルボニル、置換アミノ、例えばアシルアミノ、モノーおよびジアルキルアミノ、アルキルスルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、環状基の場合はさらにアルキルおよびハロアルキル、上記の飽和炭化水素を含有する基に対応する不飽和脂肪族基、例えばアルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシなどからなる群より選択される1個以上、好ましくは1、2または3個の基である。炭素原子を有する基の場合、1~4個の炭素原子、特に1または2個の炭素原子を有するものが好ましい。一般に、ハロゲン、例えばフッ素および塩素、 $(C_1-C_4)$ アルキル、好ましくはメチルまたはエチル、 $(C_1-C_4)$ ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシ、 $(C_1-C_4)$ ハロアルコキシ、ニトロおよびシアノからなる群より選択される置換基が好ましい。特に好ましい置換基はメチル、メトキシおよび塩素である。

40

#### 【0017】

場合により置換されるフェニルまたはフェノキシは好ましくはそれぞれ未置換またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1-C_4)$ ハロア

50

ルコキシおよびニトロからなる群より選択される同一または異なる基により一置換または好ましくは三置換まで多置換されたフェニルまたはフェノキシ、例えばo-、m-およびp-トリフルオロフェニル、2-、3-および4-クロロフェニル、2-、3-および4-トリクロロフェニル、2,4-、3,5-、2,5-および2,3-ジクロロフェニル、o-、m-およびp-メトキシフェニルである。

#### 【0018】

置換が一群の基から選択される1個以上の基により行なわれる場合、これは1個以上の同一基による置換および異なる基による一置換または多置換を包含する。

#### 【0019】

本発明はまた、式(I)に包含されるすべての立体異性体およびそれらの混合物に関する。このような式(I)の化合物は式(I)で特に表示されていない1個以上の不斉炭素原子を含有する。それらの特定の空間的配置により定められる可能な立体異性体、例えばエナンチオマーまたはジアステレオマーはすべて式(I)に包含され、立体異性体混合物から慣用的方法により、または立体化学的に純粋な出発物質を使用する立体選択的反応により得られる。式(I)はまた、それらがプロトン移動により生成し、化学的に安定ならば上記化合物の互変異性体を包含する。

10

#### 【0020】

式(I)の化合物は酸性水素原子が適当なカチオンにより置換された塩を生成することができる。これらの塩は例えば金属塩、好ましくはアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩およびカリウム塩、あるいはアンモニウム塩または有機アミンの塩である。また、塩の生成はアミノのような塩基性基と酸の付加反応により行なうことができる。この目的に適した酸は強力な無機酸および有機酸、例えばHCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HNO<sub>3</sub>またはギ酸である。

20

#### 【0021】

式(I)の化合物は下記の式(II)の化合物から出発して非常に良好な収率および純度で首尾よく合成される。

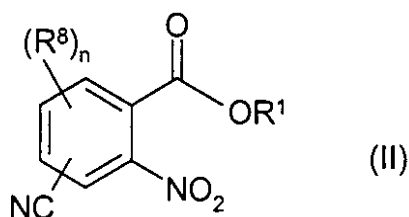
#### 【0022】

したがって、本発明はまた、

1a) 式(II)

#### 【化41】

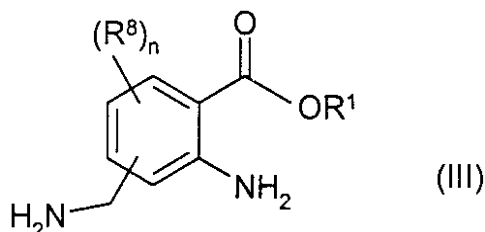
30



の化合物を酸の不在下で接触水素添加により反応させて式(III)

#### 【化42】

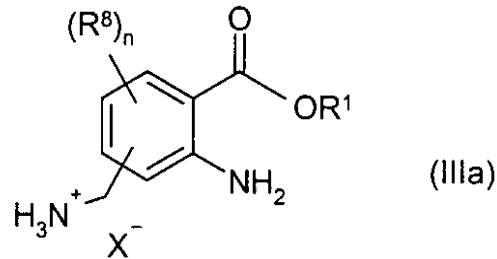
40



の化合物を得るか、または酸、例えばH<sup>+</sup>X<sup>-</sup>（ここでX<sup>-</sup>は酸アニオンの等価物、例えばCl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>またはI<sup>-</sup>のようなハロゲン、あるいはHSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、1/2 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、1/2 HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、1/3 PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>または<sup>-</sup>OCOR（ここでRはHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルである）である）の存在下で接触水素添加により反応させて式(III a)

50

【化 4 3】



(式中、X<sup>-</sup>は酸アニオンの等価物、例えばCl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>またはI<sup>-</sup>のようなハロゲン、あるいはHSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、1/2 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、1/2 HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、1/3 PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>または<sup>-</sup>OCOR(ここでRはHまたは(C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>)アルキルである)である)の化合物を得、次に

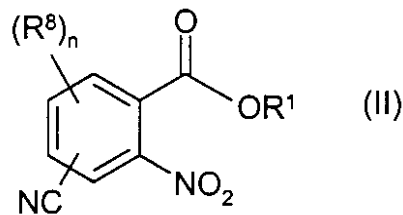
【0023】

1b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I)(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである)の化合物を得る工程；あるいは

【0024】

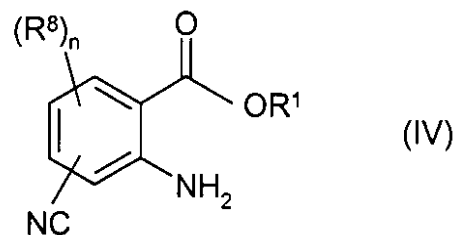
2a) α) 式(II)

【化 4 4】



の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により反応させて式(IV)

【化 4 5】



の化合物を得、次に

β) 式(IV)の化合物を接触水素添加により、またはニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(III)または(III a)の化合物を得、次に

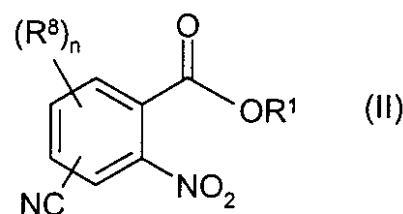
【0025】

2b) 式(III)または(III a)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I)(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>はHである)の化合物を得る工程；あるいは

【0026】

3a) α) 式(II)

【化 4 6】



10

20

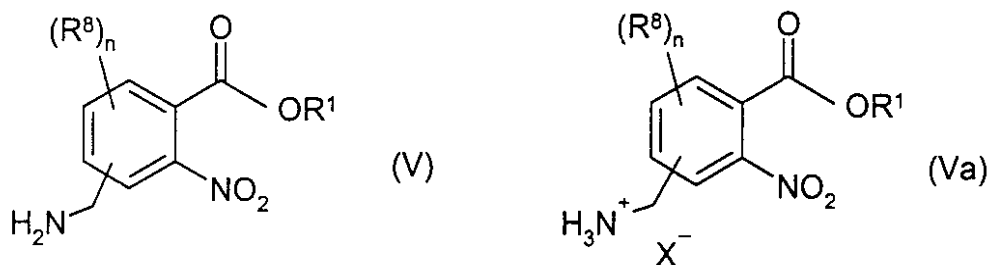
30

40

50

の化合物をニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(V)または(Va)

【化47】



10

(式中、 $X^-$ は式(IIIa)で定義された通りである)の化合物を得、次に  
 $\beta$ ) 式(V)または(Va)の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により、または接触水素添加により反応させて式(III)または(IIIa)の化合物を得、次に

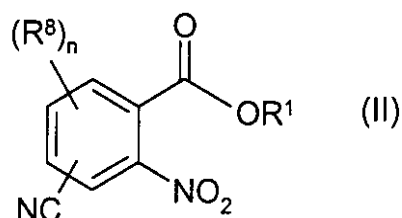
【0027】

3b) 式(III)または(IIIa)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(I)(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ はHである)の化合物を得る工程；あるいは

【0028】

4a)  $\alpha$ ) 式(II)

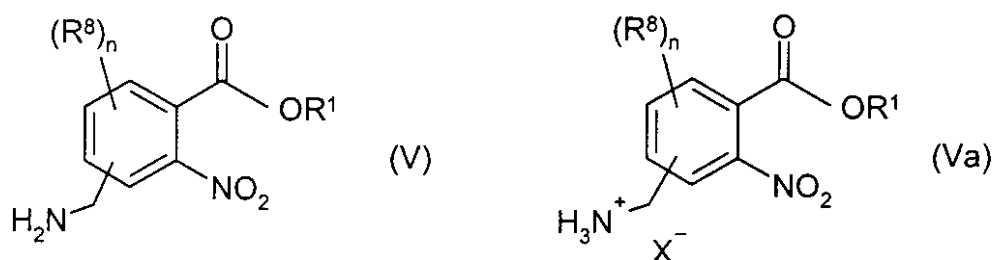
【化48】



20

の化合物をニトリルに関する慣用の還元法により反応させて式(V)または(Va)

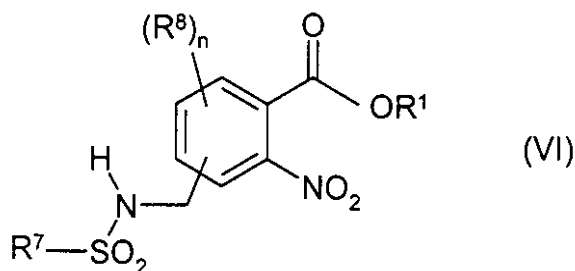
【化49】



30

(式中、 $X^-$ は式(IIIa)で定義された通りである)の化合物を得、次に  
 $\beta$ ) 式(V)または(Va)の化合物をスルホン酸誘導体と反応させて式(VI)

【化50】



40

の化合物を得、次に

【0029】

50

4b) 式(VI)の化合物をニトロ化合物に関する慣用の還元法により、または接触水素添加により反応させて式(I) (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ はHである) の化合物を得る工程からなる式(I)の化合物の製造法に関する。

式(III)、(III a)、(V)、(V a)および(VI)の化合物は新規であり、本発明の対象である。

#### 【0030】

式(I) (式中、 $R^2$ および/または $R^3$ はアシルである) の化合物は式(I) (式中、 $R^2$ および $R^3$ はHである) の化合物を慣用の方法によりアシル化剤、例えばハロゲン化カルボニル、ハロゲン化スルホニルおよびハロゲン化カルバモイル、無水カルボン酸、無水スルホン酸、ハロギ酸エステルまたはイソシアネートでアシル化することにより得られる (例えばL. F. Tietze, Th. Eicherの *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme Verlag Stuttgart/New York, 第131, 316, 318, 345頁(1981年); R. C. Larockの *Comprehensive Organic Transformations*, 第979, 981頁(1989年)を参照)。適当な溶媒の例はジクロロメタン、アセトニトリル、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはクロロベンゼンのような非プロトン性溶媒であり、好ましくは温度は0℃～溶媒の沸点である。

10

#### 【0031】

式(I) (式中、 $R^6$ は未置換または置換された $C_1-C_8$ -アルキルである) の化合物は例えば式(I) (式中、 $R^6$ はHである) の化合物を慣用の方法によりアルキル化剤、例えばハロゲン化アルキル、硫酸ジメチルのような硫酸アルキルまたはアルキルトシレートでアルキル化することにより得られる。適当な溶媒の例はアセトンおよびジメチルホルムアミドである (例えばR. C. Larockの *Comprehensive Organic Transformations*, 第398頁(1989年); L. F. Tietze, Th. Eicherの *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme Verlag Stuttgart/New York, 第75頁(1981年); *Organikum der Organisch-chemischen Grundpraktikum*, VEB, Berlin(1981年)を参照)。アルキル化は $K_2CO_3$ 、NaHまたはアルコキシド、例えばナトリウムアルコキシドのような塩基の存在下で行なうことができる。出発物質は好ましくは式(I) (式中、 $R^2$ および $R^3$ はアシルである) の化合物である。

20

#### 【0032】

式(I) (式中、 $R^6$ は未置換または置換された $C_1-C_8$ -アルキルである) の化合物はまた、例えば還元的アミノ化により、例えば $H_2$ /触媒、ギ酸、亜鉛/HCl、ホウ水素化ナトリウムまたはシアノホウ水素化ナトリウムのような還元剤の存在下でアルデヒドまたはケトンを使用して得ることができる。1つの例はホルムアルデヒドおよびギ酸を使用するLeuckart-Wallach反応である。

30

#### 【0033】

好ましい方法は式(II)の化合物のニトロおよびニトリル基を変法1a)に従って接触水素添加により1つの工程で一緒に還元して式(III)または(III a)の化合物を得る方法である。本発明の方法において中間体として得られる式(III)および(V)のアミノ化合物はそれらの塩(III a)および(V a)の形態でも生成することができ、反応または後処理が酸性媒質中で行なわれる場合、さらに反応させることができる。

40

#### 【0034】

式(II)、(III)、(III a)、(IV)、(V)、(V a)および(VI)に記載の記号はそのために挙げた好ましい範囲を含む式(I)と同じ定義を有する。好ましい式(II)、(III)、(III a)、(IV)、(V)、(V a)および(VI)の化合物は $-CN$ (式(II)および(IV))、 $-CH_2-NH_2$ (式(III)および(V))、 $-CH_2-NH_3^+X^-$ (式(III a)および(V a))および $-CH_2-NR^6-SO_2-R^7$ (式(VI))基が $-CO-OR^1$ 基のパラ位にある化合物である。

#### 【0035】

さらに、本発明の方法の各工程もまた本発明の対象である。

式(II)の化合物は知られている (例えばDE2239799C3または *Journal of American Chemical Society*, 99, 6721(1977年)を参照)。

#### 【0036】

50

変法1a)による式(II)の化合物、変法2aβ)による式(IV)の化合物、変法3aβ)による式(V)または(Va)の化合物、あるいは変法4b)による式(VI)の化合物の接触水素添加は慣用の水素添加法により首尾よく行なわれる。使用することができる水素源の例は水素気体、ヒドラジンまたはHN=NHである。特に好適な水素化触媒は貴金属触媒、例えばPd、Pt、Rh、Ir、NiまたはCo触媒である。貴金属は元素形態、あるいは酸化物またはハロゲン化物の形態でを使用することができる。貴金属触媒は必要に応じて活性炭、けいそう土、ケイ酸塩のような担体材料なしで、または好ましくはそれを用いて使用することができる。

#### 【0037】

水素化は大気圧により、または一般に1~100バール、好ましくは1~50バールの過水素圧を加えることにより行なうことができる。一般に、好適な温度は-20~150℃、好ましくは0~120℃の範囲である。

10

水素化に適した溶媒の例は水、メタノールまたはエタノールのようなアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドのようなアミド、酢酸エチルのようなエステル、ギ酸または酢酸のような有機カルボン酸、トルエン、キシレンおよびクロロベンゼンのような芳香族炭化水素、あるいはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のようなハロゲン化脂肪族炭化水素からなる群の溶媒であり、これらの溶媒は純粋な形態で、または混合物として使用することができる。

#### 【0038】

変法1a)による式(II)の化合物または変法2aβ)による式(IV)の化合物の接触水素添加は好ましくは1~10モル当量の酸の存在下で行なわれる。好ましく使用される溶媒はメタノールまたはエタノールのようなアルコール、あるいは水である。好適な酸の例は無機酸またはカルボン酸である。好ましくは、式H<sup>+</sup>X<sup>-</sup>(ここでX<sup>-</sup>は酸部分の等価物、例えばCl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>またはI<sup>-</sup>のようなハロゲン、あるいはHSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、1/2 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、1/2 HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、1/3 PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>または<sup>-</sup>OCOR(ここでRはHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルである)の酸、例えば塩酸または臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸、ギ酸または酢酸である。例えば最後に挙げた2つの酸が使用される場合、その酸は完全に溶媒の役割を担うこともできる。

20

#### 【0039】

式(IV)の化合物の接触水素添加はまた、1~10モル当量のアンモニアを使用して行なうことができ、好ましくはラネーニッケルまたはラネーコバルトのようなニッケルまたはコバルト触媒が使用される。これに関して好ましく使用される溶媒はメタノールまたはエタノールのようなアルコールである。

30

#### 【0040】

変法2aα)による式(II)の化合物、変法3aβ)による式(V)および(Va)の化合物、または変法4b)による式(VI)の化合物のニトロ基の還元は芳香族ニトロ化合物に関する慣用の還元剤を使用して行なうことができる。このような還元剤および反応条件は例えばR.C.Larockの Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 第411~415頁(1989年)およびその中で引用された文献に記載されている。好ましい還元剤の例はFe、Zn、Snまたはそれらの塩、例えばFeSO<sub>4</sub>またはSn-II塩、例えばSnCl<sub>2</sub>である。好適な溶媒の例は有機カルボン酸、アルコールおよび/または鉱酸である。一般に、反応温度は0℃~溶媒の沸点である。

40

#### 【0041】

変法2aβ)による式(IV)の化合物と変法3aα)および4aα)による式(II)の化合物のニトリル基の還元はニトリルに関する慣用の還元剤により行なうことができる。このような還元剤および反応条件は例えばR.C.Larockの Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 第437~438頁(1989年)およびその中で引用された文献に記載されている。好ましい還元剤の例は水素化ホウ素化合物または水素化アルミニウム化合物、例えばBH<sub>3</sub>/THF、BH<sub>3</sub>/DMSおよびそれらの塩、例えばNaBH<sub>4</sub>である。好適な溶媒の例はジオキサンまたはテトラヒドロフランのようなエーテルである。反応温度は一般に0℃~溶媒の沸点である。還元生成物が続いて酸性媒質、例えばメタノール/HCl中で後処理される場合、式(III)の化合物(変法2aβ)または式(V)の化合物(変法3aαおよび4aα)はそれぞれ式(

50

III a)または(V a)の塩の形態で得ることができ、それぞれ化合物(III)または化合物(V)と同様にさらに反応させることができる。

#### 【0042】

スルホン酸誘導体を使用する変法1b)、2b)または3b)による式(III)または(III a)の化合物、あるいは変法4aβ)による式(V)または(V a)の化合物のアシル化はアシル化反応において慣用の条件下で行なうことができ、式(V)または(V a)の化合物の場合は式(VI)の化合物が得られ、あるいは式(III)または(III a)の化合物の場合は本発明の式(I)の化合物が得られる。

#### 【0043】

例えば、式(III)または(III a)、あるいは式(V)または(V a)の化合物を適当な溶媒中、酸受容体のような塩基の存在下でスルホン酸誘導体と反応させると、それぞれ式(I)または(VI)の化合物が得られる。アシル化に適した溶媒の例は水、メタノールまたはエタノールのようなアルコール、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のようなハロゲン化脂肪族炭化水素、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレンのような芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、アセトンまたはメチルイソブチルケトンのようなケトン、酢酸エチルのようなエステル、およびアセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドのような非プロトン性溶媒からなる群の溶媒であり、これらの溶媒は純粋な形態で、または混合物として使用することができる。好ましくは、水、水と上記群から選択される水溶性有機溶媒の混合物である。

#### 【0044】

適当な塩基は無機または有機塩基、例えば $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ または $\text{NaHCO}_3$ のような炭酸塩、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{KOH}$ または $\text{Ca}(\text{OH})_2$ のようなアルカリ金属水酸化物およびアルカリ土類金属水酸化物、あるいはトリエチルアミンのようなアミンである。一般に、塩基は式(III)または(V)の化合物の1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量で使用される；式(III a)または(V a)の化合物が使用される場合、使用する塩基の最小量は少なくとも2モル当量である。

#### 【0045】

適当なスルホン酸誘導体の例はフッ化物、塩化物、臭化物または沃化物のようなハロゲン化スルホニル、および無水スルホン酸である。好ましくは、式 $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{Z}$ （式中、 $\text{R}^7$ は式(I)で定義された通りであり、そしてZはハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素または沃素）または $\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^z$ （ここで $\text{R}^z$ は式(I)の $\text{R}^7$ で定義された通りである）のような脱離基である）のスルホン酸誘導体である。アシル化は例えば式(III)または(III a)、あるいは式(V)または(V a)の化合物を一般に $-20\sim 100^\circ\text{C}$ の温度において適当な溶媒中、適当な塩基の存在下でスルホン酸誘導体と反応させるような方法で行なわれる。好ましくは、 $-10\sim 50^\circ\text{C}$ の温度である。スルホン酸誘導体の量は一般に式(III)または(III a)、あるいは式(V)または(V a)の化合物の1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。

#### 【0046】

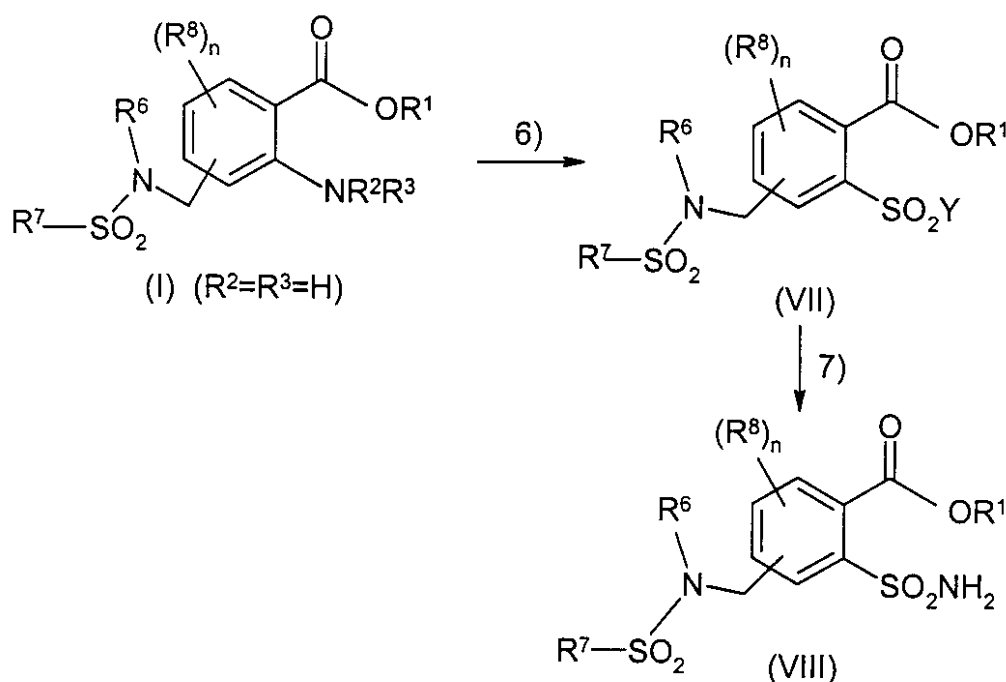
式(I)の化合物およびそれらの製造の他に、本発明はまた、式(VII)および(VIII)の化合物を得る反応に関する。このために、式(I)（式中、 $\text{R}^2$ および／または $\text{R}^3$ はアシルである）の化合物を最初に慣用の方法により式(I)（式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はHである）の化合物に変換する必要がある、これらをさらに反応させて式(VII)および(VIII)の化合物を得る。式(VII)および(VIII)で使用される記号はそのために挙げた好ましい範囲を含む式(I)と同じ定義を有し、式(VII)のYはフッ素、塩素、臭素または沃素のようなハロゲンである。好ましい式(VII)および(VIII)の化合物は $-\text{CH}_2-\text{NR}^6-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 基が $-\text{CO}-\text{OR}^1$ 基のパラ位にある化合物である。

#### 【0047】

EP-A-723534に記載のように、式(VII)および式(VIII)の化合物は強力な除草性スルホニル尿素の製造に適した前駆物質であり、式(VII)および式(VIII)の化合物の製造は特に本発明の工程に従えば効果的であり、式(VII)および式(VIII)の化合物は非常に良い収率および純度で得られる。

【0048】

【化51】



10

20

【0049】

アニリンをハロゲン化スルホニルに変換する方法6)は知られている（例えばH. MeerweinらのChem. Berichte 90,841～852（1957年）を参照）。驚くべきことに、式(I)（式中、 $R^2$ および $R^3$ はHである）の化合物を文献記載の手順に従って反応させて式(VII)の化合物を得る。したがって、式(I)（式中、 $R^2$ および $R^3$ はHである）の化合物を適当な条件下でジアゾ化し、次に酸、例えば酢酸のようなカルボン酸、または無機酸、例えばHClまたはHBrのようなハロゲン化水素酸HYと触媒、例えばCu(I)および／またはCu(II)塩に基づく銅触媒の存在下で適当な $SO_2$ 源、例えば $SO_2$ 気体、 $Na_2S_2O_5$ または $NaHSO_3$ と結合させて式(VII)のハロゲン化スルホニルを得ることができる。

30

【0050】

ジアゾ化は酸、例えば無機酸、好ましくはHClまたはHBrのようなハロゲン化水素酸HYの存在下で $NaNO_2$ のような適当なジアゾ化剤を使用して行なうことができる。使用される溶媒は好ましくは水／酸混合物、特に水／カルボン酸（例えば酢酸）または水／鉱酸（例えばHClまたはHBrのようなハロゲン化水素酸HY）の混合物である。一般に、反応温度は $-20\sim 50^\circ C$ 、好ましくは $-10\sim 20^\circ C$ である。

【0051】

引き続き結合反応の溶媒として使用できる例は次の通りである：水、酢酸のようなカルボン酸、酢酸エチルのようなカルボン酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、 $CH_2Cl_2$ またはジクロロエタンのようなハロゲン化脂肪族炭化水素、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレンのような芳香族炭化水素、あるいはアセトンまたはメチルイソブチルケトンのようなケトン。さらに、反応混合物は酸、例えば酢酸のようなカルボン酸、またはハロゲン化水素酸HYのような鉱酸、例えばHClまたはHBrを含有し、それらは何れもジアゾ化反応から存在しており、そして／または結合反応が行なわれる時に加えられる。使用できる $SO_2$ 源の例は触媒、例えばCuCl（1～20モル％）、 $CuCl_2$ （1～20モル％）、CuBr（1～20モル％）または $CuBr_2$ （1～20モル％）のような銅触媒の存在下、例えば $SO_2$ 気体（1～10当量）、 $Na_2S_2O_5$ （1～10当量）または $NaHSO_3$ （1～10当量）である。

40

【0052】

式(VII)のハロゲン化スルホニルから出発して式(VIII)のスルホン酸アミドを生成するア

50



ミノ分解7)は驚くべきことに式(VII)の化合物を例えば適当な溶媒中でアンモニアと反応させることにより高い効率および高い収率で首尾よく行なわれる。

【0053】

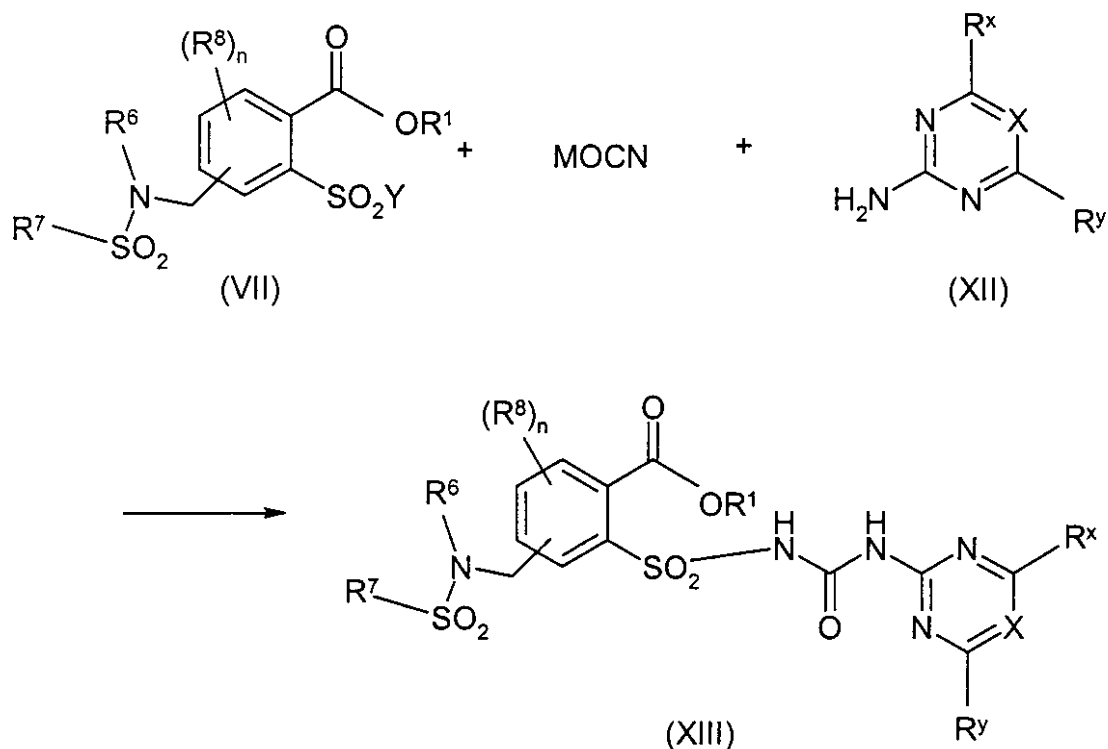
アミノ分解は溶媒、例えばアセトンまたはメチルイソブチルケトンのようなケトン、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のようなハロゲン化脂肪族炭化水素、キシレン、トルエンまたはクロロベンゼンのような芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、酢酸エチルのようなエステル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはアセトニトリルのような非プロトン性溶媒、あるいはこれらの溶媒の混合物の存在下で適当な試薬、例えば2~10モル当量のアンモニア水溶液または $\text{NH}_3$ 気体を使用して行なうことができる。一般に、反応温度は $-10\sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 40^\circ\text{C}$ 、特に好ましくは $-10\sim 20^\circ\text{C}$ である。

10

【0054】

次に、式(VII)および(VIII)の化合物を様々な方法で反応させてスルホニル尿素、好ましくは式(XIII)のスルホニル尿素および／またはそれらの塩を得ることができる：例えば8) 式(VII)のハロゲン化スルホニルを塩基の存在下でシアネート $\text{MOCN}$ （ここでMはアンモニウムイオンまたはアルカリ金属イオン、例えばLi、NaまたはKである）および式(XII)のアミノ複素環と反応させてスルホニル尿素を得る；

【化52】



20

30

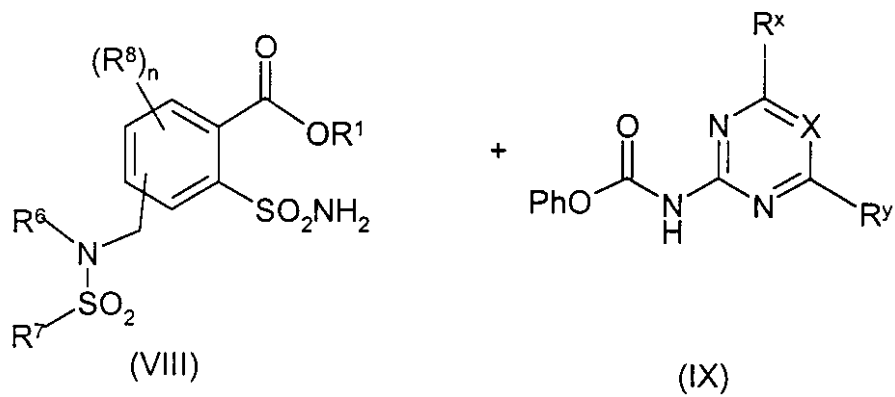
あるいは

40

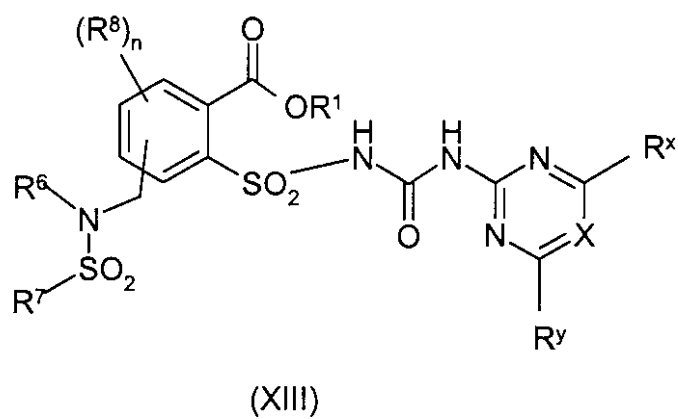
【0055】

9) 式(VIII)の化合物を式(IX)（式中、Phは未置換または置換フェニルである）の複素環式カルバメートと反応させてスルホニル尿素を得る；

【化53】



10



20

あるいは

【0056】

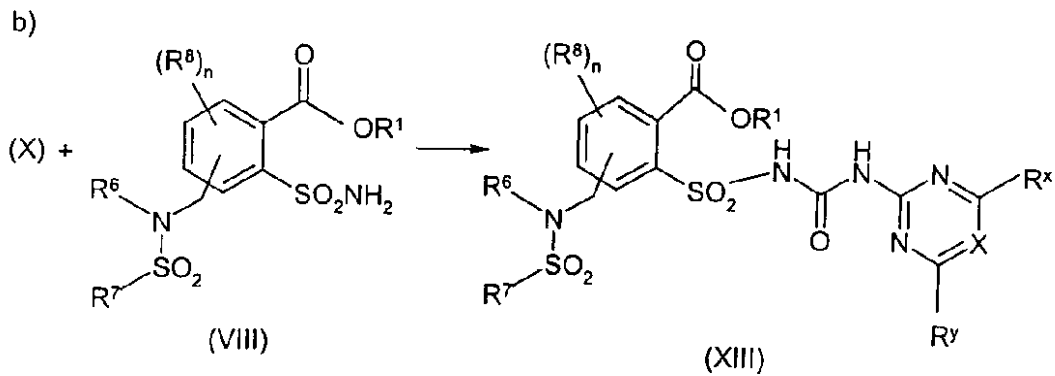
10) a) 最初に式(XII)のアミノ複素環をトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下でホスゲンと反応させて式(X)のヘテロシクリルイソシアネートを得、そしてb) 生成した式(X)のヘテロシクリルイソシアネートを式(VIII)のフェニルスルホンアミドと反応させてスルホニル尿素を得る；

【化54】

30



10



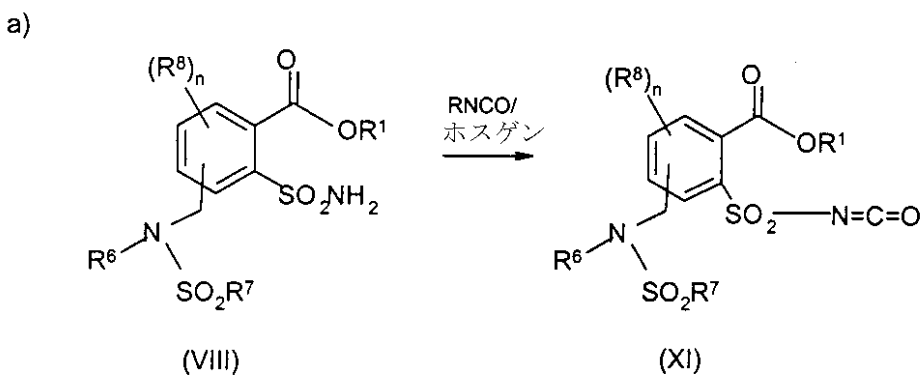
20

あるいは

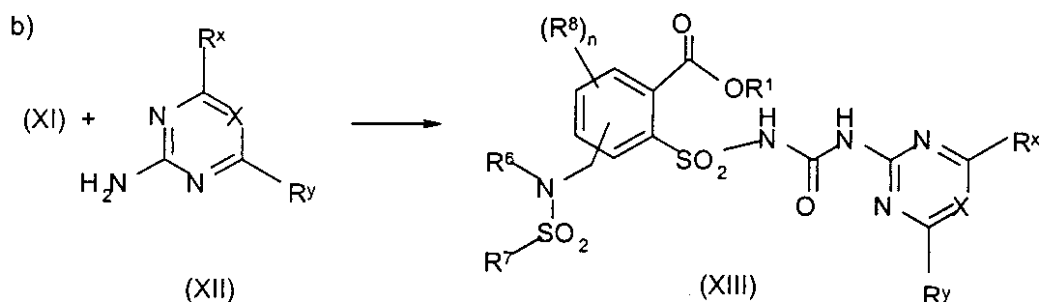
【0057】

11) a) 式(VIII)の化合物をアルキルイソシアネート、例えばRNCO（ここでRはC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>ーアルキルである）およびホスゲンと反応させて式(XI)のスルホニルイソシアネートを得、そしてb) 生成した式(XI)のスルホニルイソシアネートを式(XII)のアミノ複素環と反応させてスルホニル尿素を得る；

【化55】



30



40

あるいは

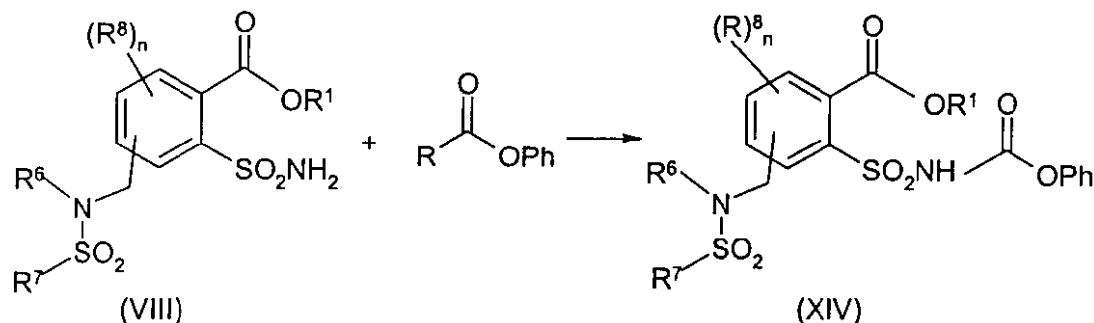
50

## 【0058】

12) 式(VIII)の化合物を $R-CO-OPh$ （ここでPhは未置換または置換フェニルであり、Rはハロゲン、あるいは未置換または置換フェノキシである）のようなカルボン酸誘導体と反応させて式(XIV)のフェニルスルホニルカルバメートを得、そしてb) 生成した式(XIV)（式中、Phは未置換または置換フェニルである）のフェニルスルホニルカルバメートを式(XII)のアミノ複素環と反応させてスルホニル尿素を得る。

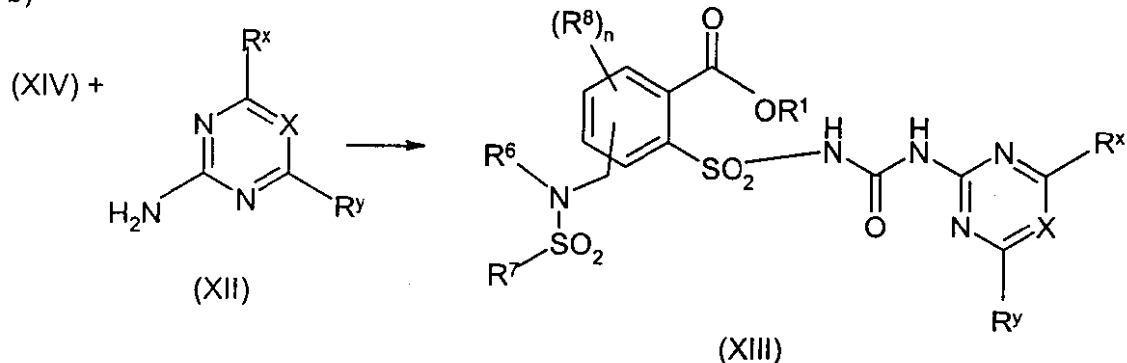
## 【化56】

a)



10

b)



20

## 【0059】

式(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)および(XIV)で使用される記号はそのために挙げた好ましい範囲を含む式(I)と同じ定義を有する；さらに、次の意味もまたその中で使用される：

$R^x$ 、 $R^y$ は互いに独立して水素原子、ハロゲン、それぞれ未置換またはハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルコキシおよび $(C_1-C_4)$ アルキルチオからなる群より選択される1個以上の基により置換された $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ；あるいはモノ-またはジ[( $C_1-C_4$ )アルキル]アミノ、 $(C_2-C_6)$ アルケニル、 $(C_2-C_6)$ アルキニル、 $(C_3-C_6)$ アルケニルオキシまたは $(C_3-C_6)$ アルキニルオキシであり、

XはCHまたはNであり、そして

Yはハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素または沃素、好ましくは塩素である。

30

40

## 【0060】

好ましい式(XI)、(XIII)および(XIV)の化合物は $-CH_2-NR^6-SO_2-R^7$ 基が $-CO-OR^1$ 基のパラ位にある化合物である。

## 【0061】

式(XIII)の化合物のようなスルホニル尿素は $-SO_2-NH-$ 基の水素が農業的に適したカチオンにより置換される塩を生成することができる。これらの塩の例は金属塩、特にアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩およびカリウム塩、あるいはアンモニウム塩または有機アミンとの塩である。同様に、塩の生成は酸と塩基性基、例えばアミノおよびアルキルアミノとの付加反応により行なうことができる。この目的に適した酸は強い無機酸および有機酸、例えばHCl、HBr、 $H_2SO_4$ または $HNO_3$ である。本明細書におい

50

て式(XIII)の化合物のようなスルホニル尿素の記載がある場合、それぞれそれらの塩を含むものと理解される。

【0062】

変法8)において、ハロゲン化スルホニル(VII)の反応は式(XII)のアミノ複素環およびシアネートMOCNを使用し、好ましくは塩基触媒と共に不活性の非プロトン性有機溶媒、例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエンまたはアセトニトリル中、0℃～溶媒の沸点で行なわれる。適当な塩基の例は有機アミン塩基、特にピリジンまたは3-メチルピリジンのようなピリジンである。

【0063】

変法9)において、式(VIII)および(IX)の化合物の反応は好ましくは塩基触媒と共にジクロロメタン、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは酢酸エチルのような不活性有機溶媒中、0℃～溶媒の沸点で行なわれる。使用される塩基の例は $K_2CO_3$ または有機アミン塩基、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)である。

【0064】

変法10)において、式(X)のヘテロシクリルイソシアネートを得る式(XII)の化合物の反応は例えば酢酸エチル、ジオキサンのような不活性有機溶媒またはクロロベンゼンのような芳香族溶媒中でホスゲンを使用し、適当ならばトリエチルアミンのような有機アミン塩基を添加して、一般に0℃～溶媒の沸点で行なわれる。引き続く式(X)の化合物と式(VIII)の化合物との反応は例えば酢酸エチル、ジオキサンのような不活性溶媒またはクロロベンゼンのような芳香族溶媒中、好ましくは $K_2CO_3$ またはトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンまたはトリブチルアミンのような塩基の存在下、一般に-20℃～溶媒の沸点の温度で行なわれる(例えばEP-A-232 067またはEP-A-166516を参照)。

【0065】

変法11)において、式(XI)のフェニルスルホニルイソシアネートを得る式(VIII)の化合物の反応は例えばジクロロメタン、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはクロロベンゼンのような不活性溶媒中、アルキルイソシアネートおよびホスゲンを使用し、一般に20℃～溶媒の沸点の温度で行なわれる。引き続く式(XI)の化合物と式(XII)の複素環との反応は例えばジクロロメタン、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはクロロベンゼンのような不活性溶媒中、一般に0℃～溶媒の沸点の温度で行なわれる(例えばUS 4,481,029を参照)。

【0066】

変法12)において、式(XIV)のフェニルスルホニルカルバメートを得る式(VIII)の化合物とカルボン酸誘導体、例えばカルボン酸ジフェニルまたはクロロギ酸フェニルとの反応は例えばキシレン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはクロロベンゼンのような不活性溶媒中、好ましくは $K_2CO_3$ のような塩基またはトリエチルアミンのような有機アミン塩基の存在下、好ましくは20℃～溶媒の沸点の温度で行なわれる(例えばUS 4,684,393およびUS 4,743,290を参照)。引き続く式(XIV)の化合物と式(XII)のアミノ複素環との反応は例えばキシレン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはクロロベンゼンのような不活性溶媒中、一般に20℃～溶媒の沸点の温度で行なわれる。

【0067】

このように、本発明の式(I)の化合物は除草性スルホニル尿素および他の活性物質の有効な製造を可能にする。

【0068】

【実施例】

実施例1

a) 3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリド  
365mlの濃塩酸(4.37モル)および9 gの $PtO_2$ を加えた後、13.5 Lのメタノール中における900 g(4.37モル)のメチル4-シアノ-2-ニトロベンゾエートの懸濁液を最初に室温において1バールの水素圧で水素化した。水素の吸収がおさまった後、17バールまで加圧し、水

素の吸収が完了するまで水素化を続けた。後処理として、圧力を常圧に戻し、シリカゲルを通して触媒をろ過により除去し、ろ液を真空下で完全に濃縮した。残留物を酢酸エチルで蒸解して3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリドを得た。収量757 g (80%)、融点185~190℃(分解)。

【0069】

b) メチル2-アミノ-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエート

3 gの3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリド(18.8ミリモル)を50mlのジメチルアセトアミドに溶解し、トリエチルアミン(2.8 g、27.7ミリモル)を加え、次に混合物を0~10℃で20mlのジメチルアセトアミド中におけるメタンスルホニルクロリド(1.6 g、13.8ミリモル)の溶液と反応させた。1時間後、溶媒を真空下で除去し、残留物を水/ジクロロメタンで抽出することにより後処理した。合一した有機抽出物を水で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、回転エバポレーターで蒸発させた。得られた残留物を水から結晶させて3 g (84%)のメチル2-アミノ-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートを得た。融点120~121℃。

10

【0070】

c) メチル2-クロロスルホニル-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエート

5mlの水酢酸を加えた後、20mlの濃塩酸中における3 g (11.6ミリモル)のメチル2-アミノ-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートの溶液を0~5℃において0.5時間にわたって $\text{NaNO}_2$ 水溶液(0.81 g、11.7ミリモル、10mlの水)で処理し、攪拌を5℃で0.5時間続けた。同時に、0.34 g (3.5ミリモル)の $\text{CuCl}$ を予め $\text{SO}_2$ 気体で飽和させた30mlの水酢酸中で懸濁し、次に混合物を30mlのトルエンで処理した。この混合物に予め調製したジアゾニウム塩溶液を35℃で0.5時間にわたって滴加すると気体の発生が自然に始まった。1時間後、混合物を水で処理し、相を分離し、水相を再びジクロロメタンで抽出した。合一した有機相を洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、真空下で濃縮した。残留物をトルエンと一緒に攪拌することにより抽出して2.5 g (63%)のメチル2-クロロスルホニル-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートを得た。融点93~94℃。

20

【0071】

d) メチル2-スルファモイル-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエート

200mlのTHF中における11 g (32ミリモル)のメチル2-クロロスルホニル-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートの溶液を0℃において1.1 g (64ミリモル)の $\text{NH}_3$ 気体で処理した。後処理として、混合物を真空下で濃縮した。残留物を水と一緒に攪拌することにより抽出し、次にろ過し、真空下で乾燥して8.3 g (80%)のメチル2-スルファモイル-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートを得た。融点185~187℃。

30

【0072】

e) メチル2-[3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ウレイドスルホニル]-4-メタンスルホンアミノメチルベンゾエート

87.15 g (0.2677モル)のメチル2-スルファモイル-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートおよび74.42 g (0.2677モル)のN-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)フェニルカルバメートを5℃で氷冷しながら600mlのアセトニトリル中で懸濁し、混合物を0.5時間にわたって40.4ml (0.2677モル)の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンで処理した。室温で2時間後、約2/3の溶媒を真空下で除去し、残留物を600mlの2N HClおよび400mlのジイソプロピルエーテルと一緒に激しく攪拌した。沈殿した生成物を吸引ろ過し、水およびジイソプロピルエーテルで連続して(それぞれ2回)洗浄し、真空下で乾燥した。これにより融点191~193℃(分解)の125 gのメチル2-[3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ウレイドスルホニル]-4-メタンスルホンアミノメチルベンゾエートを得た。

40

【0073】

実施例 2

3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリド

18.5 g (0.09モル)のメチル4-シアノ-2-ニトロベンゾエートおよび0.93 gの水酸化バラ

50

ジウム(木炭上20%)をHastelloy攪拌オートクレーブにおいて8mlの濃塩酸(30%濃度)および315mlの水の混合物中で懸濁した。次に、混合物を水素の取り込みが完了するまで17バールの水素圧で水素化した。オートクレーブの圧力を開放し、触媒をろ去した後、ろ液を完全に蒸発させた。これにより19.5g(97%濃度)の3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリドを得た。融点200~205℃。

#### 【0074】

##### 実施例3

3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリド

ステンレス鋼オートクレーブ中で8.0gの水酸化パラジウム(木炭上20%)および100mlの酢酸をN<sub>2</sub>で不活性にした。次に、17バールの水素圧を加えた。2.6Lの酢酸中における300g(1.455モル)のメチル2-ニトロ-4-シアノベンゾエートの溶液を激しく攪拌した混合物に冷却しながら+20℃で3時間にわたって計量ポンプを使用して加えた。H<sub>2</sub>圧を17バールに維持した。オートクレーブの圧力を開放し、内容物をN<sub>2</sub>で不活性にした。触媒をろ去し、ろ液を蒸発させた。収率(酢酸塩の生成物):粘稠な残留物として理論値の91%。残留物をトルエンに溶解し、0~10℃でHCl気体(1当量)を通して定量的に3-アミノ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリドの沈殿を得、それを白色の結晶形態でろ過し、乾燥した(収率91%、融点204~206℃)。

#### 【0075】

##### 実施例4

a) 3-ニトロ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリド

THF(0.7モル)中の1M BH<sub>3</sub>溶液(700ml)を250mlのTHF中における144g(0.7モル)のメチル4-シアノ-2-ニトロベンゾエートの溶液に40~50℃で1時間にわたって計量して加え、次に混合物をさらに1.5時間還流した。次に、氷冷しながら反応混合物を塩化水素気体で飽和させた600mlのメタノールで処理し、1時間還流した。混合物を常圧で完全に濃縮し、700mlのメタノールで再び蒸発させた。残留物を500mlの酢酸エチルと一緒に攪拌し、ろ過し、生成物を乾燥した。これにより115g(67%)の3-ニトロ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリドを得た。融点247~248℃。

#### 【0076】

b) メチル4-メタンスルホニルアミノメチル-2-ニトロベンゾエート

9.4ml(0.244[脱落])の塩化メタンスルホニルを氷冷しながら30分にわたって300mlのジクロロメタン中における30.1g(0.122モル)の3-ニトロ-4-メトキシカルボニルベンジルアンモニウムクロリドおよび34ml(0.244[脱落])のトリエチルアミンの溶液に計量して加え、混合物の攪拌を1時間続けた。後処理として、反応混合物を氷水で処理し、相を分離し、水相を再びジクロロメタンでさらに2回抽出した。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、濃縮して31.3g(89%)のメチル4-メタンスルホニルアミノメチル-2-ニトロベンゾエートをシロップ状の油状物として得た。

#### 【0077】

c) メチル2-アミノ-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエート

13.25g(46ミリモル)のメチル4-メタンスルホニルアミノメチル-2-ニトロベンゾエートを200mlのメタノールに溶解した。1.4ml(46ミリモル)の濃塩酸および1gのPd触媒(活性炭上10%)を加えた後、混合物を常圧において水素の吸収が完了するまで水素で水素化した。ろ過により混合物から触媒を除去し、ろ液を完全に濃縮した。残留物を水から結晶させて10.4g(88%)のメチル2-アミノ-4-メタンスルホニルアミノメチルベンゾエートを得た。融点121~122℃。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 クラウス・ローレンツ  
ドイツ連邦共和国64331ヴァイターシュタット、アム・ヘルゲングラベン18
- (72)発明者 ハンスーヨーアヒム・レッセル  
ドイツ連邦共和国65795ハッテルスハイム、ジークフリートリンク3ペー
- (72)発明者 ロータール・ヴィルムス  
ドイツ連邦共和国65719ホーフハイム、ケーニヒシュタイナーシュトラッセ50

審査官 宮田 和彦

- (56)参考文献 特表平02-502996 (JP, A)  
特開平07-002855 (JP, A)  
特開平08-188563 (JP, A)  
特開昭61-000076 (JP, A)  
特開昭56-029563 (JP, A)  
特開昭57-112378 (JP, A)  
特開昭58-057369 (JP, A)  
特表平09-503772 (JP, A)  
特表2002-520342 (JP, A)  
GELB, M.H. et al, Substituted isatoic anhydrides: selective inactivators of trypsin-like serine proteases, Journal of Medicinal Chemistry, 1986年, Vol.29, No.4, p.585-9  
DANKWARDT, S.M. et al, Nonpeptide bradykinin antagonist analogs based on a model of a Sterling-Winthrop nonpeptide bradykinin antagonist overlapped with cyclic hexapeptide bradykinin antagonist peptide, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997年, Vol.7, No.14, p.1921-1926

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

CA/REGISTRY(STN)