

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6477187号
(P6477187)

(45) 発行日 平成31年3月6日(2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(51) Int.Cl. F 1
 C O 7 D 213/803 (2006.01) C O 7 D 213/803
 C O 7 D 213/80 (2006.01) C O 7 D 213/80

請求項の数 1 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2015-79949 (P2015-79949)	(73) 特許権者	000101123
(22) 出願日	平成27年4月9日(2015.4.9)		アグロカネショウ株式会社
(65) 公開番号	特開2016-199489 (P2016-199489A)		東京都港区赤坂四丁目2番19号
(43) 公開日	平成28年12月1日(2016.12.1)	(74) 代理人	100092093
審査請求日	平成30年1月23日(2018.1.23)		弁理士 辻居 幸一
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
		(74) 代理人	100123777
			弁理士 市川 さつき

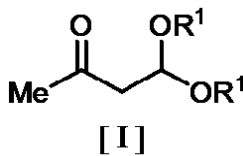
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アミノ-6-メチルニコチン酸エステルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

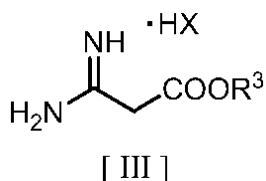
【請求項 1】

下記式 [I]、



(式中、R¹は、独立に、C₁~C₄のアルキル基を示し、Meは、メチル基を示す。) 10
 で表されるジアルコキシブタノン誘導体と、

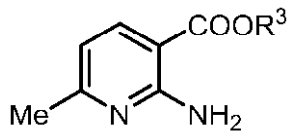
下記式 [III] :



(式中、R³は、C₁~C₄のアルキル基を示し、Xは、ハロゲン原子を示す。) 20

で表されるアミジン誘導体のハロゲン化水素酸塩とを、塩基の存在下において、有機溶媒

中で反応させて、下記式 [IV] :



[IV]

(式中、R³は、上記式 [III] で定義した通りであり、Me は、メチル基を示す。) で表される 2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エステルを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エステルの製造方法に関する。詳しくは、本発明は、医薬農薬の有効成分として有用な中間体化合物である 2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸の前駆体となり得る 2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エステルを簡便に製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸またはその誘導体が、抗菌剤などの医薬や、植物病原菌による植物病害の防除または予防のための農薬などを製造する際の中間体として使用されていることは公知である (特許文献 1 ~ 3)。

20

【0003】

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸を製造する方法としては、以下の非特許文献 1 及び 2 並びに出願時における当業者の技術水準を考慮すると、以下のスキーム 1 で示されるように、例えば、アセトン、蟻酸エステル及びシアノ酢酸アミドを塩基存在下で縮環反応し、得られた 3 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジン をオキシ塩化リン等の塩素化剤を用いて塩素化反応し、得られた 2 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - メチルピリジン を、酸性条件下または塩基性条件下で加水分解反応し、得られた 2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸を高压条件下でアンモニアと反応させる方法が知られていると見ることができる。

また、特許文献 2 では、参考製造例 69 において、2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸から 2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸を製造する例が記載されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2005 / 33079 号パンフレット

【特許文献 2】特開 2010 - 083861 号公報

【特許文献 3】国際公開第 2014 / 006945 号パンフレット

【非特許文献】

【0005】

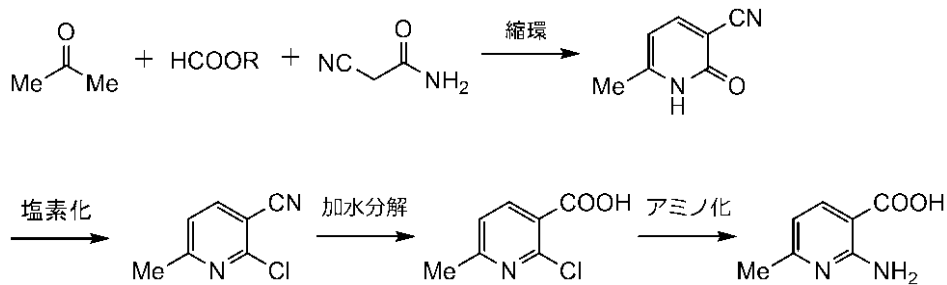
【非特許文献 1】Journal of American Chemical Society、69 巻、2574 頁 (1947)

40

【非特許文献 2】Heterocycles、41 巻、6 号、1307 頁 (1995)

【0006】

スキーム 1



【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0007】

しかしながら、従来の方法は、容易に入手可能な原料から縮環、塩素化、加水分解及びアンモノリシスの4工程からなり、多工程の製造方法であった。加えて、アンモノリシスでは高温高压条件が必須であり、厳しい反応条件が不可欠であった。特許文献2の例で開示されている方法では、2-クロロ-6-メチルニコチン酸をアンモニア水溶液中、高温高压条件下で2-アミノ-6-メチルニコチン酸が製造されている。

本発明は、2-アミノ-6-メチルニコチン酸またはその誘導体を、より短い工程でかつ温和な条件で得ることができる簡便な工業的製造法を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

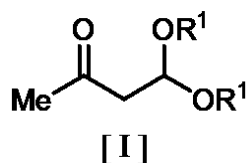
【0008】

20

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、ジアルコキシブタノン誘導体 [I] またはブテノン誘導体 [II] と、アミジン誘導体 [III] とを、塩基存在下において、有機溶媒中で反応させることにより、2-アミノ-6-メチルニコチン酸エステル [IV] が得られることを見出し、本発明に到達した。なお、得られた2-アミノ-6-メチルニコチン酸エステルは、当事者であれば加水分解反応を行うことで容易に2-アミノ-6-メチルニコチン酸を製造することができる。

【0009】

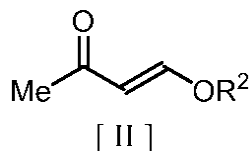
即ち、本発明は、下記式 [I] :



30

(式中、R¹は、独立して、C₁~C₄のアルキル基を示し、Meは、メチル基を示す。) で表されるジアルコキシブタノン誘導体、または、下記式 [II] :

【0010】

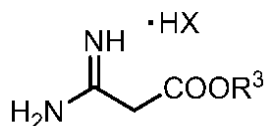


40

(式中、R²は、水素原子、アルカリ金属またはC₁~C₄のアルキル基を示し、Meは、メチル基を示す。)

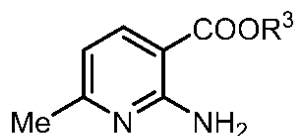
で表されるブテノン誘導体と、下記式 [III] :

【0011】



[III]

(式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示し、 X は、ハロゲン原子を示す。) で表されるアミジン誘導体のハロゲン化水素酸塩とを、塩基の存在下において、有機溶媒中で反応させて、下記式 [IV] :



[IV]

(式中、 R^3 は、上記式 [III] で定義した通りであり、 Me は、メチル基を示す。) で表される 2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エステルを製造する方法に関するものである。

【 0 0 1 2 】

以下、本発明について、詳細に説明する。

【 0 0 1 3 】

式 [I]、[II]、[III] 及び [IV] において、 R^1 、 R^2 及び R^3 で示される $C_1 \sim C_4$ 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*-ブチル基または *tert*-ブチル基などが挙げられる。 R^2 としてのアルキル金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムなどが挙げられる。また、 X で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

本発明は、上記式で示されるジアルコキシブタノン誘導体 [I] またはブテノン誘導体 [II] と、上記式で示されるアミジン誘導体 [III] のハロゲン化水素酸塩とを、塩基の存在下において、有機溶媒中で反応させるものである。

この反応で使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸物、例えば、水酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば、炭酸マグネシウムまたは炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸物、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたは 1,8-ジアザビシクロ [5,4,0] -7-ウンデセン等の第三級アミン類、例えば、ピリジンまたはジメチルアミノピリジン等の含窒素芳香族化合物等が挙げられる。

【 0 0 1 5 】

この反応で使用される有機溶媒としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミドや、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等が挙げられる。

この反応において、アミジン誘導体 [III] はジアルコキシブタノン誘導体 [I] またはブテノン誘導体 [II] に対して、例えば、1.0 倍モル ~ 10.0 倍モル、好ましくは、1.0 倍モル ~ 3.0 倍モルで使用することができる。

反応温度は、例えば、0 ~ 100、好ましくは、20 ~ 80 である。反応時間は、反応温度により変動し得るが、例えば、5 分間 ~ 10 時間、好ましくは、30 分 ~ 5 時間である。反応は攪拌下で行うことが好ましい。

【 0 0 1 6 】

反応後、式 [IV] で示される生成物は、反応液に水を加えて、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出した後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥し、減圧下で濃縮することが好ましい。また

10

20

30

40

50

、式 [IV] で示される生成物は、必要に応じてシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製してもよい。

【 0 0 1 7 】

また、式 [IV] で示される生成物は、例えば、水とエタノール等のアルコールとの混合溶媒中で、2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エステル [IV] に対して、水酸化ナトリウム等の塩基を、例えば、1 ~ 2 0 倍、好ましくは、1 ~ 2 倍加えて、例えば、0 ~ 1 0 0 で5分 ~ 5時間、好ましくは、2 5 ~ 9 0 で2 0 分 ~ 2 時間攪拌し、反応液を氷冷した後に塩酸等の酸で中和し、析出した結晶をろ取し、乾燥することにより、容易に2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸を製造することができる。

【 実施例 】

【 0 0 1 8 】

以下に、実施例によって本発明を更に説明するが、本発明の範囲は、これらの実施例によって何ら限定されるものではない。

【 0 0 1 9 】

実施例 1

2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エチルの合成

2 - エトキシカルボニルアセトアミジン塩酸塩 (8 3 3 m g) をアセトニトリル (1 0 m L) 中で1,8-ジアザピシクロ [5,4,0] -7-ウンデセン (1 . 4 9 m L) を加えて、室温で2 0 分間攪拌した。更に、1,1-ジメトキシ-3-ブタノン (0 . 7 4 m L) と1,8-ジアザピシクロ [5,4,0] -7-ウンデセン (0 . 7 5 m L) を加えて、8 0 で5時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 2 : 3 の勾配) で精製し、2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エチル 5 3 7 m g (収率 5 9 . 3 %) を得た。液体クロマトグラフィーにて純度分析を実施したところ 9 9 . 9 % と高純度であった。

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 1.39 (3H,t), 2.00 (3H,s), 4.32 (2H,q), 6.41 (2H,br), 6.48 (1H,d), 8.01(1H,d)

【 0 0 2 0 】

実施例 1 に確認した通り、本発明は医薬農薬の有効成分として有用な中間体化合物である2 - アミノ - 6 - メチルニコチン酸エチルを、一工程で簡便にかつ穏和な条件で製造することができる。

10

20

30

フロントページの続き

(72)発明者 相澤 亮

埼玉県所沢市下安松 8 5 2 アグロカネショウ株式会社 所沢研究所内

(72)発明者 荒木 恒一

埼玉県所沢市下安松 8 5 2 アグロカネショウ株式会社 所沢研究所内

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 特公昭 4 5 - 4 0 2 8 8 (J P , B 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0 - 2 1 3 / 9 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)