

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3824643号

(P3824643)

(45) 発行日 平成18年9月20日(2006.9.20)

(24) 登録日 平成18年7月7日(2006.7.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 275/06 (2006.01)

C O 7 D 275/06

C O 7 D 275/04 (2006.01)

C O 7 D 275/04

請求項の数 10 (全 10 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平8-528152 | (73) 特許権者 | アーチ・ユーケイ・バイオサイズ・リミテッド |
| (86) (22) 出願日 | 平成8年2月26日(1996.2.26) | | イギリス国ウエスト・ヨークシャー ダブリューエフ10・2ジェイティー, キャッスルフォード, ウェルドン・ロード |
| (65) 公表番号 | 特表平11-502218 | (74) 代理人 | 弁理士 社本 一夫 |
| (43) 公表日 | 平成11年2月23日(1999.2.23) | | |
| (86) 国際出願番号 | PCT/GB1996/000427 | (74) 代理人 | 弁理士 増井 忠式 |
| (87) 国際公開番号 | W01996/029320 | | |
| (87) 国際公開日 | 平成8年9月26日(1996.9.26) | (74) 代理人 | 弁理士 小林 泰 |
| 審査請求日 | 平成14年12月18日(2002.12.18) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 9505377.3 | (74) 代理人 | 弁理士 千葉 昭男 |
| (32) 優先日 | 平成7年3月17日(1995.3.17) | | |
| (33) 優先権主張国 | 英国(GB) | | |

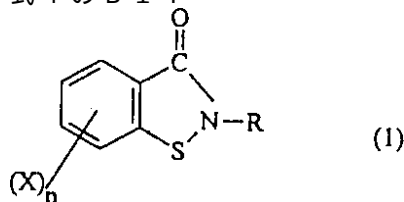
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 方法

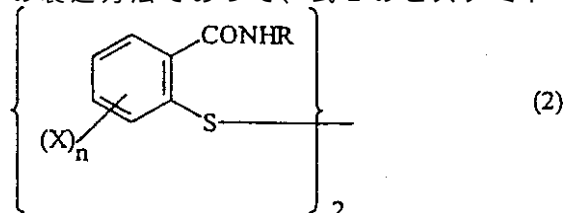
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1のBIT



の製造方法であって、式2のビスアミド



を、水中または水を含有する有機液体中でビスルファイトもしくはビスルファイト放出剤またはその混合物と反応させることを含む方法

【これらの式中、

Rは最大8個の炭素原子を含むシクロアルキル、またはフェニルで所望により置換された

C_{1-20} アルキルであり；

X はハロゲン、ニトロ、アルコキシまたはニトリルであり；そして

n は 0 - 4 である]。

【請求項 2】

n がゼロである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

R がフェニルで所望により置換された C_{1-12} - アルキルである、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

R がメチル、n - ブチル、n - ヘキシル、n - オクチル、2 - エチルブチル、2 - エチルヘキシル、イソヘキシルまたは 2 - フェニルエチルである、請求項 3 記載の方法。 10

【請求項 5】

ビスルファイト放出剤がメタビスルファイトである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

ビスルファイトまたはビスルファイト放出剤が固体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

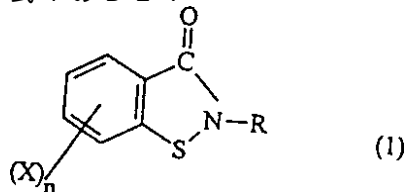
有機液体が親水性である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

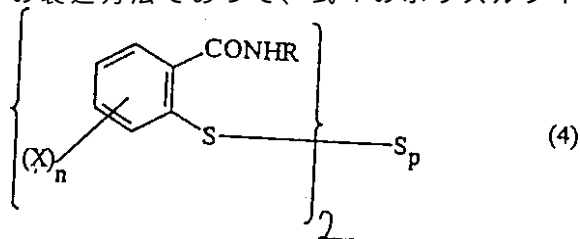
有機液体がメタノールである、請求項 7 記載の方法。 20

【請求項 9】

式 1 の B I T



の製造方法であって、式 4 のポリスルフィド：



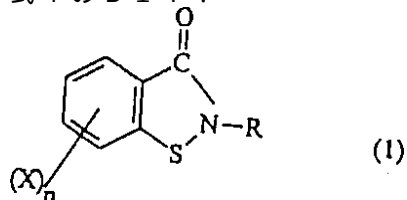
または式 4 のポリスルフィドを含有する式 2 のビスアミドを、水中または水を含有する有機液体中においてビスルファイトまたはビスルファイト放出剤あるいはその混合物と反応させることを含む方法 30

[式中、

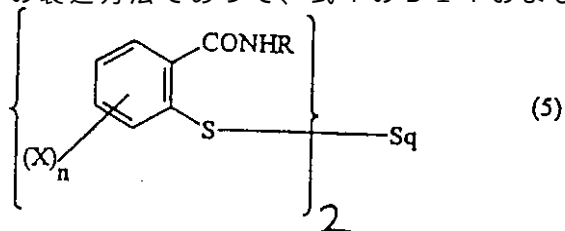
R、X および n は請求項 1 に定義したものであり；そして p は 1 または 2 である]。 40

【請求項 10】

式 1 の B I T：



の製造方法であって、式 1 の B I T および式 5 のビスアミドの混合物：



[これらの式中、

X、R および n は請求項 1 に定義したものであり；そして

q は 0、1 または 2 である]

を、水中または水を含有する有機液体中においてビスルファイトもしくはビスルファイト放出剤またはその混合物で処理することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、1, 2 - ベンゾイソチアゾリン - 3 - オンの製造方法、およびそれにより製造された化合物を工業用の生物致死薬として使用することに関する。

1, 2 - ベンゾイソチアゾリン - 3 - オン（以下“B I T”）は、工業用の生物致死薬としてそれらを使用することを含めて、以前から知られていた。

英国特許第 8 4 8, 1 3 0 号に示されるように、B I T を製造するには 3 つの一般的方法がある。

第 1 の方法は、ハロゲン化 2 - ハロゲノチオベンゾイルを製造し、これを第一級アミンと反応させて N - 置換 B I T を得るものである。ハロゲン化 2 - ハロゲノチオベンゾイルは、一般に 2, 2 - ジチオ - ビス - 安息香酸のジスルフィド結合をハロゲンで開裂し、同時に、または次いで、そのカルボン酸基を酸ハロゲン化物に転化することにより製造される。

第 2 の方法は、2 - ハロゲノチオベンズアミドを製造し、この化合物を酸またはアルカリの存在下で環化するものである。2 - ハロゲノチオベンズアミドは、一般に 2, 2 - ジチオ - ビス - 安息香酸をビスアミドに転化し、次いでジスルフィド結合をハロゲンで開裂させることにより製造される。ハロゲンは塩化スルフリルにより供給される塩素である場合が多い。

第 3 の方法は、2, 2 - ジチオ - ビス - ベンズアミドを水酸化ナトリウム溶液の存在下での加熱により不均化することを伴う。

環境に対する要求が高まったため、B I T の製造に際してビスアミド前駆体のジスルフィド結合をハロゲンで開裂させる方法を避けることが次第に要望されてきている。これらはペンタハロフェノール、特にペンタクロロフェノール類を生成する可能性があるからである。したがってハロゲンによらない環化法で 2, 2 - ジチオビスアミド（以下“ビスアミド”）を B I T に転化する代替法が求められている。

そのような方法の 1 つは、欧州特許 E P 1 8 7, 3 4 9 号に開示されるようにビスアミドをアルカリ中で酸素または酸素放出剤の存在下に不均化するものである。この方法は高い収率の B I T 自身および 6 - クロロ - B I T を与える。N - アルキル - B I T 誘導体の例は記録がない。

ビスアミドのジスルフィド結合はビスルファイトを用いて開裂させることもでき、これによりブンテ（Bunte）塩が生成し、次いでこれをアルカリ性条件下で環化して B I T を得ることができる。ブンテ塩および B I T を製造するためのこのような一般的反応は Tyrrell（Tetrahedron Letters 26 1753（1985））により示され、その際アミド基中にアミノ置換基を含むビスアミド前駆物質を使用する。この文献には、アミド置換基中にピペリジニル基をもつビスアミドから収率 47% のブンテ塩を得た 1 例が示されているにすぎない。N - エチル - ピペリジニル基および N - エチル - ピロリジニル基を含む他の 2 種の B I T 誘導体の製造も Baggalet al., J. Med. Chem. 28 1661 - 1667, 1985 に示され、これはブンテ塩を中間体として用いているが、この場合もビスアミドからの B I T の全収率はそ

10

20

30

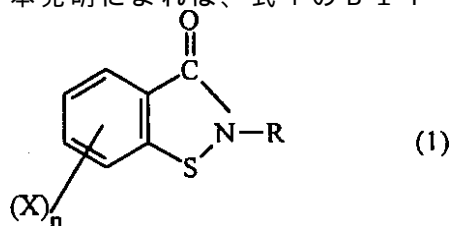
40

50

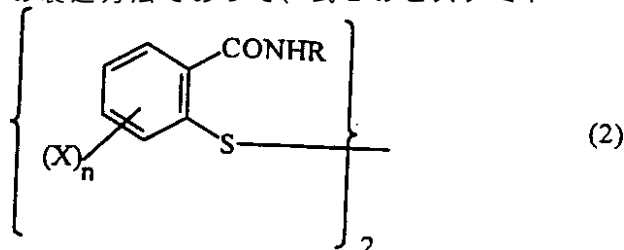
れぞれ 22% および 21% と低い。この製造方法は、Lecher らが J. O. C. 20475 (1955) に示したジフェニルジスルフィドの場合に見られるように、置換基に対して敏感な可能性があるため、それ以上は追求されなかったと思われる。そこには、ビス-(3-ニトロフェニル)ジスルフィド、ビス-(2-アミノフェニル)ジスルフィド、ビス-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ジスルフィドの場合には良好な収率のブンテ塩が得られ、ジフェニルジスルフィドからの収率は低かったと示されている。ビス-(2-ニトロフェニル)ジスルフィド、ビス-(2-メトキシフェニル)ジスルフィドおよび 2,2'-ジチオビスベンゾチアゾールからはブンテ塩が確認されなかった。ジフェニルジスルフィドからのブンテ塩の収率は明らかに特に 2-置換基の性質によって影響されるので、ビスアミドの場合のように 2-カルボンアミド基の存在が高収率のブンテ塩を与えるか否かは Lecher の文献に示されていない。

本発明者らは、ある種のビスアミドをビスルファイトおよび特にビスルファイト放出剤との反応によって高収率でブンテ塩に転化でき、こうして得たブンテ塩を容易に BIT に転化できることを今回見出した。この方法を用いて得た N-アルキル-BIT の収率は、欧州特許 EP 187,349 号に開示される方法を用いて得たものより高い。

本発明によれば、式 1 の BIT



の製造方法であって、式 2 のビスアミド



を、水中または水を含有する有機液体中でビスルファイトもしくはビスルファイト放出剤またはその混合物と反応させることを含む方法

[これらの式中、

R は水素、シクロアルキル、アルキル、下記のもので置換されたアルキル：ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、カルボキシ、カルボンアミド、スルホンアミド、ニトリルもしくはアリール；または所望により置換されたアリールであり；

X はハロゲン、ニトロ、アルコキシまたはニトリルであり；そして

n は 0 - 4 である]

が提供される。

R がアルキルである場合、それは直鎖であっても、分枝鎖であってもよく、好ましくは C_{1-20} -アルキル、より好ましくは C_{1-12} -アルキル、特に C_{1-8} -アルキルである。そのような基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、アミル、イソアミル、n-ヘキシル、イソヘキシル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル、n-デシルおよび n-ドデシルである。

R がシクロアルキルである場合、この脂環は好ましくは最高 8 個の炭素原子を含み、たとえばシクロプロピル、特にシクロヘキシルである。

R がアリールである場合、それは好ましくは最高 10 個の炭素原子を含み、特にフェニルである。

R が置換アリールである場合、置換基は置換アルキルにつき述べたものであってよい。

R がアリールで置換されたアルキルである場合、アリール基は好ましくはフェニルであり、特にベンジル、殊に 2 - フェニルエチルである。これらの置換アルキル基中のフェニル環はそれ自体がさらに置換アリールにつき述べたように置換されていてもよいが、好ましくは置換されていない。

ハロゲンはフッ素、ヨウ素、臭素、特に塩素を意味する。

好ましくは n はゼロである。

ビスルファイト放出剤は水性媒質中でビスルファイトイオンを生じるいかなる物質であってもよく、好ましくは水性アルカリ性媒質中の二酸化硫黄、特にメタビスルファイトである。

ビスアミドとビスルファイトまたはビスルファイト放出剤との反応は、酸素または金属、たとえば銅、鉄およびコバルト（これらは塩として存在してもよい）により触媒することができる。

10

式 1 の B I T 中の R が H である場合、B I T はそれとアルカリ金属またはアンモニアとの塩の形で製造できる。アルカリ金属の例はカリウム、および特にリチウムまたはナトリウムである。

R が非置換アルキルまたは 2 - フェニルエチルであることが特に好ましい。

R がメチル、n - ブチル、n - ヘキシル、イソヘキシル、n - オクチル、2 - フェニルエチル、2 - エチルブチルおよび 2 - エチルヘキシルである場合に良好な結果が得られた。ビスルファイトまたはメタビスルファイトは好ましくは水溶性塩、たとえばアルカリ金属塩またはアンモニウム塩の形で存在する。好ましいアルカリ金属はリチウム、カリウム、および特にナトリウムである。

20

メタビスルファイトは多くの場合、より高い収率のブンテ塩、したがって B I T を与えるので好ましい。

ビスルファイトまたはビスルファイト放出剤の量は、ビスアミド 1 モルにつき好ましくは少なくとも 1 モル、より好ましくは少なくとも 2 モルである。一般に大過剰のビスルファイトまたはビスルファイト放出剤の使用には利点はない。したがってメタビスルファイトの量は、ビスアミド 1 モルにつき好ましくは 8 モル未満、特に 5 モル未満のメタビスルファイトである。ビスアミド 1 モルにつき 2 . 5 ~ 3 モル、たとえば 2 . 75 モルのメタビスルファイトを用いて、より高い N - アルキル - B I T の収率が得られた。ビスルファイトの場合、ビスルファイトの量はビスアミド 1 モルにつき好ましくは 10 モル未満、特に 8 モル未満のビスルファイトである。

30

前記のように、ビスアミドをビスルファイトまたはビスルファイト放出剤と反応させる際の媒質は水であってもよく、これは B I T 自身（式 1、R が H である）および N - C₁₋₂ - アルキル - B I T に有効な反応媒質であることが見出された。しかし N - 置換 - B I T については、反応媒質は好ましくは有機液体である。

有機液体は親水性または疎水性のいずれであってもよいが、好ましくは親水性である。

有機液体が疎水性である場合、それは好ましくはビスアミドに対する溶剤であり、脂肪族炭化水素、塩素化脂肪族炭化水素、エーテル類、エステルまたは芳香族炭化水素であってもよい。疎水性有機液体の例は、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、パークロロエチレン、トリクロロエタン、n - ヘプタン、石油エーテル、ジエチルエーテル、酢酸エチルおよびトルエンである。

40

有機液体が疎水性である場合、ビスルファイトまたはビスルファイト放出剤を水に溶解し、そして 2 層の混合によりビスアミドをブンテ塩に転化させてもよい。ブンテ塩は水溶性であり、水層中に保持され、そこから簡単な相分離により容易に分離できる。

有機液体が親水性である場合、それは好ましくはグリコール類、ケトン類、カルピトール、アミド、スルホキシド、特にアルコール類である。それらの溶剤の例は、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルおよびエチルカルピトール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノールおよび t - ブタノールであり、その混合物も含まれる。メタノー

50

ル、エタノールおよびエチレングリコールが特に好ましく、殊にメタノールが好ましい。親水性液体がビスルファイトまたはビスルファイト放出剤を溶解するのに十分な水を含むことも好ましい。ビスルファイトの場合、水の量は有機液体の量に対して好ましくは5%より多く、より好ましくは10%より多く、特に20%より多い。水の量は有機液体の重量に対して100%未満、より好ましくは70%未満、特に50%未満であることも好ましい。

メタビスルファイトの場合、水の量は有機液体の重量に対して好ましくは少なくとも1%、より好ましくは少なくとも2%、特に少なくとも4%である。水の量は有機液体の重量に対して好ましくは20%未満、より好ましくは15%未満、特に12%未満である。有機液体に対する水の量が6~10%、特に約8%である場合に良好な結果が得られた。

10

ビスルファイトまたはメタビスルファイトを有機液体に水溶液または水性スラリーとして添加してもよいが、好ましくは固体状で有機液体中のビスアミドに添加する。これはメタビスルファイトの場合に特に有利である。

ブンテ塩の形成はきわめて容易であり、ビスアミド、ビスルファイトおよび/またはビスルファイト放出剤を有機液体中で100より低い温度に加熱することにより実施できる。簡便には、反応を水、有機液体または有機液体/水混合物中で還流下を実施することが好ましい。

ブンテ塩は当技術分野で既知のいずれかの方法、たとえば濾過、または水、有機液体もしくは有機液体/水混合物の蒸発により単離できる。好ましい1方法においては、ブンテ塩に対する非溶剤である疎水性液体を添加して、親水性液体または親水性液体/水混合物を共沸混合物として除去する。有機液体が親水性である場合に他の好ましい方法は、ブンテ塩を分離/沈降させるより多量の水を添加することである。この後者の方法はアルキル鎖中に3個より多い炭素原子を含むN-アルキル-BITに特に有効であることが見出された。

20

水および/または親水性液体と共沸混合物を形成する好ましい疎水性液体の例は、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンおよびメチルシクロヘキサンである。

共沸混合物を形成する好ましい疎水性液体はトルエンである。

こうして得たブンテ塩は、ブンテ塩をアルカリ、特にアルカリ水溶液で処理することにより高収率で転化することができ、これは大部分の場合定量的である。好ましくはアルカリはアルカリ金属またはアンモニアの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩である。水酸化物が好ましい。好ましいアルカリ金属はリチウム、カリウム、特にナトリウムである。

30

アルカリの量はさほど重要ではないが、一般にブンテ塩の量に対して大過剰である。アルカリ水溶液中のアルカリの量は9を越える、より好ましくは11を越える、特に13を越えるpHを与えるのに十分であることが好ましい。

BITを形成するブンテ塩の環化はアルカリの存在下に速やかに起こり、一般にこの反応は20-30で行うことができる。これより高い温度は普通は必要ない。

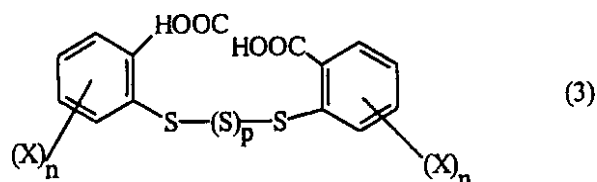
ブンテ塩を単離した時点でこれをそのままアルカリ水溶液で処理すると、N-置換-BITが油または固体として分離する。

ブンテ塩が疎水性液体中に分散液として存在する場合、この分散液をアルカリ水溶液で処理することができ、その結果BITは生成した時点でこの疎水性液体に溶解する。次いでいずれか好都合な方法、たとえば蒸発または液体の水蒸気ストリッピングにより疎水性液体を除去することによって、BITを単離できる。

40

実際のBITおよびその後のその商業的用途によっては、その後その中にB-BITを配合する予定の疎水性液体を選ぶことが時に好都合である。これによりまずBITを単離する必要性が除かれるからである。

前記のように、ビスアミドは2,2-ジチオビス-安息香酸(以下、DTBA)から得られ、これにはしばしば式3のポリスルフィドが混入している：



式中、Xおよびnは前記に定義したものであり；そして

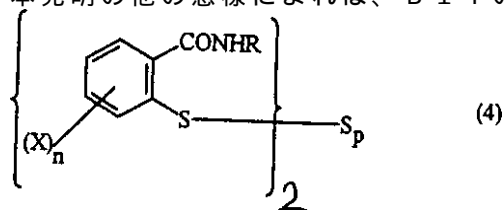
pは1または2である。

これらのポリスルフィドを含有するDTBAをビスアミドに転化すると、ビスアミドもこれらの混入物質ポリスルフィドを含有する。これらのビスアミドを、ジスルフィドを開裂させるハロゲンを用いてBITに転化する際、これらのポリスルフィドの存在はBITの

10

収率に不利な影響を及ぼす。ビスアミド中にポリスルフィドその他の混入物質が存在すると、許容し得ないほどBITが変色する可能性もある。これらのポリスルフィドもビスルファイトまたはビスルファイト放出剤と反応してブンテ塩を高収率で与えることができ、またこれらのポリスルフィドまたはポリスルフィド含有ビスアミドから得たBITはジスルフィド結合をハロゲンで開裂した場合に得られるより許容しうる色を示すことが今回見出された。

本発明の他の態様によれば、BITの製造方法であって、式4のポリスルフィド：



20

[式中、R、X、nおよびpは前記に定義したものである] または式4のポリスルフィドを含有する式2のビスアミドを、水中または水を含有する有機液体中においてビスルファイトおよび/またはメタビスルファイトあるいはその混合物と反応させることを含む方法が提供される。

式4のポリスルフィドがビスアミド中に混入物質として存在する場合、それはビスアミドの重量に対して好ましくは50%重量未満、より好ましくは20重量%未満、特に10重量%未満である。

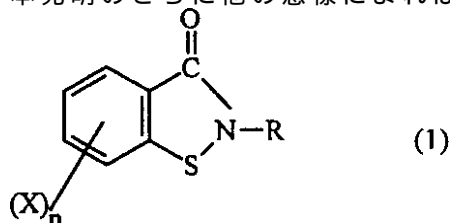
30

前記のように、BITを製造するための1方法はハロゲン化2-ハロゲノチオベンゾイルを第一級アミンまたはアンモニアと反応させることによるものである。ハロゲン化2-ハロゲノチオベンゾイルはDTBAのジスルフィド結合をハロゲンで開裂し、同時に、または次いで酸ハロゲン化物を形成することにより製造される。DTBAがポリスルフィドを含有する場合、第一級アミンまたはアンモニアとの反応生成物はBITならびに式2および4の混合ビスアミドである。これによってBITの収率は低下する。これらのBITと混合ビスアミドとの混合物をビスルファイトまたはビスルファイト放出剤で処理して、BITおよび混合ビスアミドをそれらのブンテ塩に転化し、次いでこのブンテ塩をアルカリで処理してBITとなすことによって、この混合物を高品質のBITに転化できることが

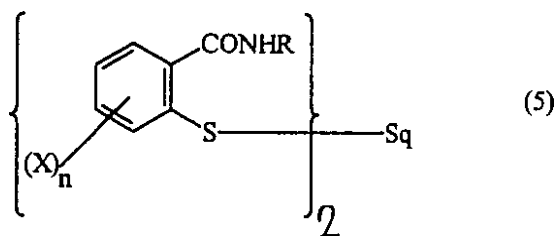
40

今回見出された。

本発明のさらに他の態様によれば、式1のBIT：



の製造方法であって、式1のBITおよび式5のビスアミドの混合物：



[これらの式中、

X、Rおよびnは前記に定義したものであり；そして

qは0、1または2である]

を、水中または水を含有する有機液体中においてビスルファイトもしくはビスルファイト
放出剤またはその混合物で処理することを含む方法が提供される。

B I Tは既知の工業用の生物致死薬であり、したがって本発明の別の側面によれば、工業
用の生物致死薬、特に殺真菌薬、殊に塗膜用の殺真菌薬およびプラスチック材料用の殺真
菌薬としての、本発明方法により製造されたB I Tの使用が提供される。

本発明を以下の実施例に、より詳細に説明する。実施例中で述べた部は、別途指示しない
限りすべて重量部である。

実施例 1

メタビスルファイトを用いたN - n - ブチル - B I Tの製造

粗製ジチオ - 2, 2 - ビス(N - n - ブチルベンズアミド) (乾燥重量60%のビスア
ミドおよびポリスルフィド、13重量%のN - n - ブチルベンゾイソチアゾリン - 3 - オ
ン、残りは未確認) (12.8部)、メタ亜硫酸水素ナトリウム (11.4部)、メタノ
ール (59部) および水 (5部) の混合物を4時間、還流下に加熱および撹拌した。次い
で反応混合物を冷却し、脱色用カーボン (0.5部) と共に20 ~ 25 °Cで30分間撹拌
し、次いで濾過した。トルエン (65部) を濾液に添加し、大部分のメタノール/水を共
沸蒸留により除去すると、ブンテ塩がトルエン中の懸濁液として得られた。このトルエン
懸濁液に水 (100部) を添加し、47%水酸化ナトリウム溶液の添加により水相のpH
を13.25より高くした。20 ~ 25 °Cで30分間撹拌したのち、ブンテ塩は完全に環
化してN - n - ブチル - B I Tになり、トルエン相に溶解した。このトルエン相を分離し
、水で洗浄し (25部で2回)、トルエンを蒸発により除去した。N - n - ブチル - B I
Tを黄色の油 (10.8部) として得た。粗製ビスアミドを基準とした収率は理論値の9
5%である。

実施例 2

ビスルファイトを用いたN - n - ブチル - B I Tの製造

ジチオ - 2, 2 - ビス(N - n - ブチルベンズアミド) (乾燥重量86.5%、残りは
未確認) (4.0部)、メタノール (15.6部) および亜硫酸水素ナトリウム溶液 (5
8.5%のSO₂、4.93部の亜硫酸水素ナトリウム、13.2部の水) の混合物を2
時間、還流下に加熱および撹拌した。次いで反応体を冷却し、脱色用カーボン (0.1部
) と共に20 ~ 25 °Cで10分間撹拌し、濾過した。固体をメタノール/水 (2:1) (10部)
で洗浄し、洗液を濾液と、合わせた。47%水酸化ナトリウム液を濾液に添加し
てpHを13.5に高め、20 ~ 25 °Cで30分間撹拌を続けて、ブンテ塩をB I Tに転
化した。次いでB I Tをトルエン (50部) 中へ抽出し、トルエン相を分離し、水で洗浄
した (25部で2回)。最後にトルエンを蒸発により除去すると、N - n - ブチル - B I
Tが淡黄色の油 (2.42部) として回収された。ビスアミドを基準とした収率は理論値
の70%である。

比較例 A

酸素を用いたN - n - ブチル - B I Tの製造

ジチオ - 2, 2 - ビス(N - n - ブチルベンズアミド) (乾燥重量58.8%のビスア
ミド、9.2%のN - n - ブチル - B I T、残りは未確認) (20.5部)、水 (200部)、メタノール (20部) および水酸化ナトリウム水溶液 (47%水酸化ナトリウム；
12.8部) の混合物を55 °Cで24時間、反応混合物に酸素ガスをガス3ml/秒の速

10

20

30

40

50

度で吹き込みながら撹拌した。

次いで反応体を冷却し、N - n - ブチル - B I T をジクロロメタン (2 0 0 部) 中へ抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し (1 1 0 部で 2 回) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いでジクロロメタンを蒸発させると、N - n - ブチル - B I T が暗色の油 (9 . 4 部) として残留した。収率は 4 9 . 5 % である。これは実施例 2 の方法、特に実施例 1 の方法で得たものよりはるかに低い収率である。

実施例 3

メタビスルファイトを用いた N - n - ヘキシル - B I T の製造

粗製ジチオ - 2 , 2 - ビス (N - n - ヘキシルベンズアミド) (9 9 % 濃度のもの 3 0 部、0 . 0 6 3 M) をメタノール (1 5 5 部) に溶解した。水 (1 3 . 1 部) およびメタ 10
亜硫酸水素ナトリウム (3 1 . 1 部) を添加し、反応体を 6 時間、還流下に撹拌した。次いで反応体を冷却し、トルエン (1 6 9 部) を添加し、大部分のメタノールおよび水を加熱により共沸混合物として除去すると、ブンテ塩がトルエン中の懸濁液として得られた。水 (1 5 5 部) を添加し、次いで苛性ソーダ液 (4 3 . 3 部、4 7 % (w / w) 濃度) を添加し、反応体を 4 0 ~ 4 5 で 1 時間撹拌すると、ブンテ塩は環化して N - n - ヘキシル - B I T となり、トルエン相に溶解した。

次いで水 (1 6 部) 中の活性炭 (1 . 1 3 部) を添加し、反応体を 4 0 ~ 4 5 でさらに 4 0 分間撹拌した。スクリーニング後、トルエン相を分離し、水で洗浄し、最後にトルエンを蒸留により除去した。

生成物を淡黄色の油 (9 6 . 8 % 濃度のもの 2 4 . 7 2 部 ; 理論値の 8 0 . 3 %) として 20
得た。

実施例 4

メタビスルファイトを用いた N - 2 - エチルヘキシル - B I T の製造

これは上記の実施例 3 に記載したものと同様な方法で、ジチオ - 2 , 2 - ビス (N - 2 - エチルヘキシルベンズアミド) (2 9 . 7 8 部、0 . 0 6 3 M) をブチル類似体の代わりに用いて製造された。生成物を淡色の油 (2 3 . 9 3 部 ; 理論値の 7 0 . 3 %) として得た。

実施例 5

メタビスルファイトを用いた N - 2 - エチルブチル - B I T の製造

これは上記の実施例 3 に記載したものと同様な方法で、ただしこの実施例ではジチオ - 2 , 2 - ビス (N - 2 - エチルブチルベンズアミド) (2 0 . 3 部、0 . 0 4 3 M) およ 30
びメタ亜硫酸水素ナトリウム (1 6 . 3 5 部) をブチル類似体および前記量の代わりに用いて製造された。生成物は暗黄色の油として得られ、これは放置すると凝固した (1 2 . 0 部 ; 理論値の 5 0 %) 。この実施例の B I T の収率は、前駆物質ベンズアミドを環化して B I T としたのちトルエン相を濾過したため生成物が除去されたことにより、低下した。

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 富田 博行

(74)代理人

弁理士 細川 伸哉

(74)代理人

弁理士 野矢 宏彰

(74)代理人

弁理士 松山 美奈子

(72)発明者 ジェイムズ, マーク・ロバート

イギリス国ローテンストール ビービー4 8ジェイワイ, コンステイブル・リー・パーク, ダウンハム・アベニュー 16

審査官 刈野 留香

(56)参考文献 特開昭61-161271(JP, A)

国際公開第94/20479(WO, A1)

TYRRELL, A. W. R., SYNTHESIS OF BULTS SALTS FROM 1,2-BENZISOTHIAZOL-3-ONES AND VICE VERSA, Tetrahedron Letters, 1985年, 26(14), pp. 1753-1756

BAGGALEY, K. H., et al., Inhibitors of Blood Platelet Aggregation. Effects of Some 1,2-Benzisothiazol-3-ones on Platelet Responsiveness to Adenosine Diphosphate and Collagen, J. Med. Chem., 1985年, 28, pp.1661-1667

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D275/04 - 275/06

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)

CASREACT(STN)