(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年12月1日(01.12.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/249994 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 231/02 (2006.01) *C07C 303/40* (2006.01)
C07C 233/09 (2006.01) *C07C 311/39* (2006.01)
C07C 233/15 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)
C07C 233/33 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/021000

(22) 国際出願日： 2022年5月20日(20.05.2022)

(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 2021-089874 2021年5月28日(28.05.2021) JP
特願 2021-188898 2021年11月19日(19.11.2021) JP
特願 2022-046961 2022年3月23日(23.03.2022) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (**FUJIFILM CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布２丁目２６番３０号 Tokyo (JP).

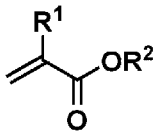
(72) 発明者: 田▲崎▼ 靖崇 (**TASAKI, Yasutaka**); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 和田 健二 (**WADA, Kenji**); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人イイダアンドパートナーズ，外 (**IIDA & PARTNERS** et al.); 〒1050004 東京都港区新橋３丁目１番１０号 石井ビル３階 Tokyo (JP).

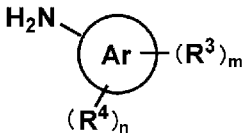
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING N-(HETERO)ARYL(METH)ACRYLAMIDE COMPOUNDS

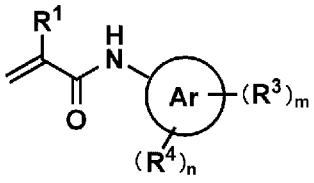
(54) 発明の名称： Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法



（１）



（２）



（３）

(57) **Abstract:** This method for producing N-(hetero)aryl(meth)acrylamide compounds comprises obtaining a compound given by general formula (3) by carrying out an amidation reaction, at a temperature above 120°C, between a compound given by general formula (1) and a compound given by general formula (2) below. R^1 represents a hydrogen atom or aliphatic group; R^2 and R^4 represent a hydrogen atom, chain aliphatic group, aliphatic hydrocarbon ring group, aryl group, or heterocyclic group; Ar represents an aromatic ring; R^3 represents an electron-withdrawing group; m represents an integer greater than or equal to 1; and n represents an integer greater than or equal to 0. R^4 is not the α-hydroxybenzyl group.

WO 2022/249994 A1

［続葉有］

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：下記一般式（１）で表される化合物と下記一般式（２）で表される化合物とを１２０℃を越える温度で反応させてアミド化し、下記一般式（３）で表される化合物を得ることを含む、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法。R^1は水素原子又は脂肪族基を、R^2及びR^4は水素原子、鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を、Ａｒは芳香族環を、R^3は電子求引性基を、ｍは１以上の整数を、ｎは０以上の整数を示す。R^4はα－ヒドロキシベンジル基ではない。

明　細　書

発明の名称 ：

Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法

技術分野

[0001]　本発明は、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002]　Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物は高機能性ポリマーとして種々の分野で使用されている。例えば、４－スルファモイルフェニルメタクリルアミドは医療用途においてドラッグデリバリーシステムに用いられ、また、平板印刷版において耐溶剤性、耐アルカリ性などを高めるためにも用いられている。

[0003]　Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物は、（メタ）アクリル酸化合物とＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物とを反応（アミド化反応）させて得ることができる。このアミド化反応それ自体はすでに種々の方法が提案されており、例えば、対称酸無水物法、混合酸無水物法、酸塩化物法、縮合剤法、アミン活性化法などが知られている。

[0004]　対称酸無水物法では、（メタ）アクリル酸を無水物にして活性化し、この（メタ）アクリル酸無水物とＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物とを反応させてＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を得る（例えば特許文献１）。この反応で用いる（メタ）アクリル酸無水物は、この無水物を構成する２つの（メタ）アクリル酸成分の一方は副生物たる（メタ）アクリル酸となる。そのため、多量に副生する（メタ）アクリル酸を分離し、除去することが必要となり、環境負荷が大きい。また、（メタ）アクリル酸無水物は比較的高価な試薬であり、コスト面でも制約がある。

[0005]　混合酸無水物法では、（メタ）アクリル酸と、例えばクロロギ酸エステルとを反応させて、（メタ）アクリル酸の活性化体である混合酸無水物を調製

する。この混合酸無水物とＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物とを反応させることにより、Ｎ－アリール（メタ）アクリルアミド化合物が得られる（例えば特許文献２）。この混合酸無水物法において上記クロロギ酸エステルは副生物となる。そのため、反応後、多量の副生物を分離し、除去することが必要であり、やはり環境負荷の大きい手法である。

[0006] 酸塩化物法では、（メタ）アクリル酸の活性化体である塩化（メタ）アクリロイルとＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物とを反応させて、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を得る（例えば特許文献３）。塩化（メタ）アクリロイルは高価であり、酸塩化物法はコスト面において制約がある。

[0007] 縮合剤法では、（メタ）アクリル酸を縮合剤により活性化し、Ｎ－（ヘテロ）アリールアミン化合物と反応させてＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を得る（例えば特許文献４）。縮合剤は一般に高価な試薬であり、また、反応後、縮合剤の残留物を分離し、除去することが必要となる。結果、操作が煩雑となり、環境負荷も大きくなってしまう。

[0008] アミン活性化法は、ｎ－ブチルリチウムなどの有機金属試薬などを用いてＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物のアミノ基上にアニオンを発生させて活性化し、次いで（メタ）アクリル酸化合物と反応させることによりＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を得る。有機金属試薬の多くは禁水性で発火のおそれがあり、この反応は極低温下で行う必要がある。それゆえこの方法は、工業的な生産レベルへとスケールアップすることが難しい。

[0009] また、（メタ）アクリル酸化合物とＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物との反応では、上記の問題に加えて次のような問題も生じる。すなわち、目的のＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物（１，２－付加体）の他にも、（メタ）アクリル酸化合物の二重結合部位にＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物が反応してなる副生物（１，４－付加体）が多量に生成する問題である。この問題を解決するには、（メタ）アクリル酸化合物と

Ｎ－（ヘテロ）アリールアミン化合物との反応の位置選択性を高めることが必要となる。この問題に対処すべく特許文献５では、ジアルキル酸スズの触媒量の存在下で反応を行うことが提案されている。

また、特許文献６では、ルイス酸により（メタ）アクリル酸エステルを活性化し、Ｎ－アリール（メタ）アクリルアミド化合物を合成することも提案されている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：中国特許第１０３４６７３４６号明細書

特許文献2：特開２００８－１５１９２９号公報

特許文献3：特公昭４９－０１０４９９号公報

特許文献4：米国特許出願公開第２００５／０１０７３４１号明細書

特許文献5：特開昭５４－１３８５１３号公報

特許文献6：中国特許第１０９６０８３６７号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 上記の通り、（メタ）アクリル酸化合物と、Ｎ－（ヘテロ）アリールアミン化合物との反応によりＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を高効率に得るためには、副生物たる１，４－付加体の生成を抑えることが重要となる。本発明者らが検討したところ、Ｎ－（ヘテロ）アリールアミン化合物が、芳香族環の環構成原子が置換基として電子求引性基を有する構造（例えばスルファニルアミド）であると、反応の位置選択性の問題がより顕在化し、目的の１，２－付加体の生成量をはるかに凌駕する量の１，４－付加体が生成することがわかってきた。このような電子求引性基を有するＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物から得られるＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物は、上述の４－スルファモイルフェニルメタクリルアミドのように、工業的に重要な化合物が知られている。

[0012] 本発明は、（メタ）アクリル酸化合物と、Ｎ－（ヘテロ）アリールアミン化合物とを反応させることを含むＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造において、原料のＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物として、芳香族環の環構成原子が置換基として電子求引性基を有するものを用いながら、副生物たる１，４－付加体の生成を十分に抑え、目的のＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を高い選択性で得ることができ、また、原料ないし試薬に起因するコストと環境負荷も適宜に抑えることが可能なＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

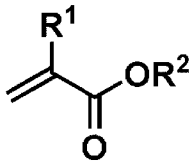
[0013] 本発明者らは上記課題に鑑み鋭意検討を重ねた結果、（メタ）アクリル酸化合物と、上記の電子求引性基を有するＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物とを反応させてＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を得るに当たり、反応温度を、１２０℃を越える高温域に制御することにより、上記課題を解決できることを見出した。すなわち、化学反応においては反応の位置選択性を高めるために反応温度を低温域に制御することが一般的であるところ、この反応温度を、１２０℃を越える高温に制御することにより、原料として上述した高価な活性化体を用いずとも、また、縮合剤のような特別な試薬を用いずとも、反応の位置選択性を劇的に高めることができることを見出した。本発明はこれらの知見に基づきさらに検討を重ね、完成させるに至ったものである。

すなわち、本発明の課題は下記の手段により解決された。

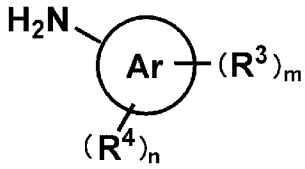
[0014] 〔１〕

下記一般式（１）で表される化合物と下記一般式（２）で表される化合物とを１２０℃を越える温度で反応させてアミド化し、下記一般式（３）で表される化合物を得ることを含む、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法。

[化1]

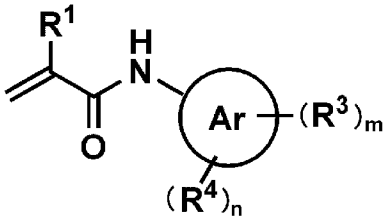


一般式（１）



一般式（２）

[化2]



一般式（３）

各式中、Ｒ[1]は水素原子又は脂肪族基を示す。Ｒ[2]は水素原子、鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を示す。Ａｒは芳香族環を示す。Ｒ[3]は電子求引性基を示し、ｍは１以上の整数である。Ｒ[4]は鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を示し、ｎは０以上の整数である。但し、Ｒ[4]がα－ヒドロキシベンジル基となることはない。ｍ＋ｎの最大値は、Ａｒの環構成原子が有し得る置換基の数の最大値である。

〔２〕

上記アミド化反応を、少なくとも１種の反応触媒の存在下で行う、〔１〕に記載の製造方法。

〔３〕

上記反応触媒が、ルイス酸、ブレンステッド酸、金属酸化物、及び酸化リン化合物の少なくとも１種である、〔２〕に記載の製造方法。

〔４〕

上記反応触媒としてルイス酸、ブレンステッド酸及び酸化リン化合物の少なくとも１種を用いる、〔２〕に記載の製造方法。

〔５〕

上記アミド化反応の反応温度を１３０℃以上とする、〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の製造方法。

〔６〕

上記アミド化反応の反応温度を１４０℃以上とする、〔５〕に記載の製造方法。

〔７〕

上記Ａｒがベンゼン環を示す、〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の製造方法。

〔８〕

上記R^1が水素原子又は炭素数１～５のアルキル基を示す、〔７〕に記載の製造方法。

〔９〕

上記ｍが１～３の整数であり、上記ｎが０～４の整数である、〔７〕又は〔８〕に記載の製造方法。

〔１０〕

上記アミド化反応の反応温度をマイクロ波照射により制御する、〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の製造方法。

〔１１〕

上記アミド化反応をフロー式反応で行う、〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の製造方法。

[0015] 本発明ないし明細書において「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載される数値を下限値及び上限値として含む範囲を意味する。

本発明ないし明細書において置換又は無置換を明記していない置換基については、所望の効果を損なわない範囲で、その基に任意の置換基を有していてもよい意味である。これは置換又は無置換を明記していない化合物につい

ても同義である。

本発明ないし明細書において、単に「置換基」という場合、好ましくは後述する置換基群Ｚから選ばれる基を適用し得るものである。また、各々の基の名称が記載されているだけのとき（例えば、「アルキル基」と記載されているだけのとき）は、その好ましい形態として、置換基群Ｚの対応する基（上記の場合はアルキル基）における好ましい範囲と具体例が適用される。

本発明ないし明細書において、ある基の炭素数を規定する場合、この炭素数は、基全体の炭素数を意味する。つまり、この基がさらに置換基を有する場合、この置換基を含めた全体の炭素数を意味する。

本明細書において「～化合物」という場合、共通の基本骨格を有しながら、目的の効果を奏する範囲で構造の一部を変化させたもの（例えば、一部の水素原子を置換基に置き換えたもの）を含む意味である。例えば、「（メタ）アクリル酸化合物」という場合、（メタ）アクリル酸に加え、目的の効果を奏する範囲で、（メタ）アクリル酸から導かれる化合物を包含する意味であり、また、「Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物」という場合、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミドに加え、目的の効果を奏する範囲で、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミドから導かれる化合物を包含する意味である。

本発明ないし明細書において「（メタ）アクリル」とは、メタクリルとアクリルの両構造を包含する意味である。例えば、「（メタ）アクリル酸化合物」はメタクリル酸化合物及び／又はアクリル酸化合物を意味する。また、「メタクリル」との用語は、通常よりも広義の意味に用いている。すなわち、一般式（１）の規定のように、「CH_2＝Ｃ（R^1）ＣＯ－」構造においてR^1がメチルの形態に留まらず、R^1が脂肪族基の形態すべてを指す用語として「メタクリル」（メタクリロイル）との用語を用いている。なお、上記の「～化合物」との用語の解釈によれば、メタクリル酸化合物はアクリル酸化合物に包含されるものと捉えることができるが、「（メタ）アクリル」が化学分野における慣用表現であることを考慮し、「（メタ）アクリル」との表

現を用いている。

本発明ないし明細書において「（ヘテロ）アリール」とは、ヘテロアリール（芳香族性の複素環基）とアリール（芳香族性の炭化水素環基）の両構造を包含する意味である。

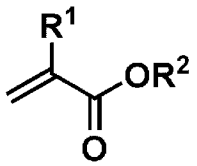
発明の効果

[0016] 本発明によれば、原料のＮ－（ヘテロ）アリールアミン化合物として、芳香族環の環構成原子が置換基として電子求引性基を有するものを用いながら、副生物たる１，４－付加体の生成を十分に抑え、目的のＮ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物を高い選択性で得ることができる。本発明により、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造において、高価な活性化体ないし特別な試薬を用いる必要がないため、原料ないし試薬に起因するコスト及び環境負荷も適宜に低減することができる。

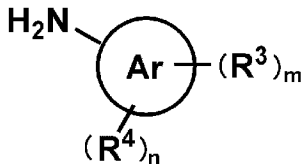
発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、下記一般式（１）で表される化合物［（メタ）アクリル酸化合物］と下記一般式（２）で表される化合物［Ｎ－（ヘテロ）アリールアミン化合物］とを１２０℃を越える温度で反応させてアミド化し、下記一般式（３）で表される化合物［Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物］を得ることを含む、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法（以下、本発明の製造方法とも称す。）を提供するものである。

[0018] [化3]

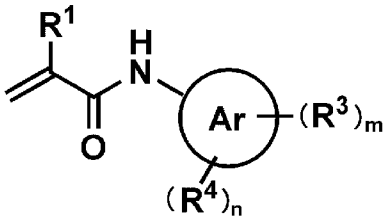


一般式（１）



一般式（２）

[0019] [化4]



一般式（３）

[0020] 一般式（１）中、Ｒ[1]は水素原子又は脂肪族基を示す。Ｒ[1]として採り得る脂肪族基は、飽和脂肪族基であってもよく、不飽和脂肪族基であってもよい。Ｒ[1]として採り得る脂肪族基の炭素数は１～２０が好ましく、１～１８がより好ましく、１～１５がさらに好ましく、１～１２がさらに好ましく、１～１０がさらに好ましく、１～８がさらに好ましく、１～６がさらに好ましく、１～５がさらに好ましい。Ｒ[1]として採り得る脂肪族基は脂肪族炭化水素基が好ましい。この脂肪族炭化水素基は、より好ましくはアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基である。

[0021] Ｒ[1]として採り得るアルキル基は直鎖でも分岐を有していてもよく、また環を形成していてもよい。このアルキル基の炭素数は１～２０が好ましく（アルキル基が環構造（シクロアルキル基）の場合の炭素数の下限値は３であり、好ましくは４、より好ましくは５である。以下同様。）、１～１８がより好ましく、１～１５がさらに好ましく、１～１２がさらに好ましく、１～１０がさらに好ましく、１～８がさらに好ましく、１～６がさらに好ましく、１～５であることも好ましい。Ｒ[1]として採り得るアルキル基は無置換アルキル基又はトリフルオロメチルが好ましい。Ｒ[1]として採り得るアルキル基は、より好ましくはメチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル又はブチルであり、さらに好ましくはメチル、トリフルオロメチル又はエチルであり、特に好ましくはメチルである。

[0022] Ｒ[1]として採り得るアルケニル基は直鎖でも分岐を有していてもよく、また環を形成していてもよい。このアルケニル基の炭素数は２～２０が好ましく

（アルケニル基が環構造（シクロアルケニル基）の場合の炭素数の下限値は３であり、好ましくは４、より好ましくは５である。以下同様。）、２～１８がより好ましく、２～１５がさらに好ましく、２～１２がさらに好ましく、２～１０がさらに好ましく、２～８がさらに好ましく、２～６がさらに好ましく、２～５であることも好ましい。R^1として採り得るアルケニル基は無置換アルケニル基が好ましい。R^1として採り得るアルケニル基は、より好ましくはビニル、アリル又はジメチルアリルである。

[0023] R^1として採り得るアルキニル基は直鎖でも分岐を有していてもよく、また環を形成していてもよい。このアルキニル基の炭素数は２～２０が好ましく（アルキニル基が環構造（シクロアルキニル基）の場合の炭素数の下限値は３であり、好ましくは４、より好ましくは５である。以下同様。）、２～１８がより好ましく、２～１５がさらに好ましく、２～１２がさらに好ましく、２～１０がさらに好ましく、２～８がさらに好ましく、２～６がさらに好ましく、２～５であることも好ましい。R^1として採り得るアルキニル基は無置換アルキニル基が好ましい。R^1として採り得るアルキニル基は、より好ましくは、エチニル又はプロピニルである。

[0024] なかでも、R^1は水素原子又はメチルが好ましい。

[0025] 一般式（１）中、R^2は水素原子、鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を示す。

[0026] R^2として採り得る鎖状脂肪族基は、鎖状飽和脂肪族基であってもよく、鎖状不飽和脂肪族基であってもよい。R^2として採り得る鎖状脂肪族基の炭素数は１～２０が好ましく、１～１８がより好ましく、１～１５がさらに好ましく、１～１２がさらに好ましく、１～１０がさらに好ましく、１～８がさらに好ましく、１～６がさらに好ましく、１～５がさらに好ましい。R^2として採り得る鎖状脂肪族基は鎖状脂肪族炭化水素基が好ましい。この鎖状脂肪族炭化水素基は、より好ましくはアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基である。R^2として採り得るアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基の好ましい形態は、それぞれ、上記のR^1として採り得るアルキル基、アルケニル

基及びアルキニル基の好ましい形態と同じである。

[0027] R^2として採り得る脂肪族炭化水素環基は、飽和脂肪族炭化水素環基であってもよく、不飽和脂肪族炭化水素環基であってもよい。また、縮合環であってもよい。R^2として採り得る脂肪族炭化水素環基の炭素数は３～２０が好ましく、４～１８がより好ましく、５～１５がさらに好ましく、６～１２がさらに好ましく、６～１０がさらに好ましい。R^2として採り得る飽和脂肪族炭化水素環基はシクロアルキル基であることが好ましい。また、R^2として採り得る不飽和脂肪族炭化水素環基はシクロアルケニル基又はシクロアルキニル基が好ましい。R^2として採り得るシクロアルキル基、シクロアルケニル基及びシクロアルキニル基の環構成炭素原子数は４～１０が好ましく、５～８がより好ましい。

[0028] R^2として採り得るアリール基は、炭素数が６～４０が好ましく、６～３０がより好ましく、６～２０がさらに好ましく、６～１５がさらに好ましく、６～１２がさらに好ましい。R^2として採り得るアリール基は、より好ましくはフェニル又はナフチルであり、フェニルが特に好ましい。

[0029] R^2として採り得る複素環基は、環構成原子数が３～２０が好ましく、４～１５がより好ましく、５～１０がより好ましい。この複素環は、脂肪族性でもよく、芳香族性でもよい。また、縮合環構造を有していてもよい。R^2として採り得る複素環基が単環の場合、環構成原子数は５又は６が好ましい。複素環の環構成ヘテロ原子（炭素原子以外の原子）として、例えば、ホウ素（Ｂ）、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、硫黄（Ｓ）、セレン（Ｓｅ）及びテルル（Ｔｅ）が挙げられ、窒素、酸素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を有することが好ましい。R^2として採り得る複素環基を構成する複素環の好ましい具体例として、飽和複素環としてはピロリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、２－ボラ－１，３－ジオキソラン環、及び１，３－チアゾリジン環などが挙げられる。また、不飽和複素環としては、ピロール環、イミダゾール環、チオフェン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、トリアゾー

ル環、テトラゾール環、フラン環、ベンゾチアゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾトリアゾール環、ベンゾセレナゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、キノリン環、イソキノリン環、及びキノキサリン環、２－ピロリン環、２－イミダゾリン環、３－ピラゾリン環などが挙げられる。

[0030] 一般式（１）で表される化合物の好ましい具体例として、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸フェニル、メタクリル酸フェニル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、メタクリル酸イソブチル、アクリル酸ビニル、メタクリル酸ビニル、アクリル酸アリル、メタクリル酸アリル、アクリル酸イソプロピル、メタクリル酸イソプロピル、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル、メタクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸ヘキシル、メタクリル酸ヘキシル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸ステアリル、２－（クロロメチル）アクリル酸エチル、２－（クロロメチル）アクリル酸メチル、２－（クロロメチル）アクリル酸、イタコン酸、イタコン酸ジエチル、イタコン酸β－メチル、イタコン酸ジメチル、２－（トリフルオロメチル）アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。

[0031] 一般式（２）中、環Ａｒは芳香族環を示す。

環Ａｒとして採り得る芳香族環が芳香族炭化水素環の場合、この芳香族炭化水素環は炭素数が６～４０が好ましく、６～３０がより好ましく、６～２０がさらに好ましく、６～１５がさらに好ましく、６～１２がさらに好ましい。環Ａｒとして採り得る芳香族炭化水素環は単環でもよく縮合環でもよい。芳香族炭化水素環の好ましい具体例として、ベンゼン環及びナフタレン環を挙げることができ、なかでもベンゼン環が好ましい。

[0032] 環Ａｒとして採り得る芳香族環が芳香族複素環の場合、この芳香族複素環は単環でもよく縮合環でもよい。芳香族複素環の環構成原子数は５～２０が好ましく、５～１５がより好ましく、５～１０がさらに好ましい。また、芳

香族複素環が単環の場合、環構成原子数は５又は６が好ましい。芳香族複素環の環構成ヘテロ原子（炭素原子以外の原子）として、例えば、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、硫黄（Ｓ）及びセレン（Ｓｅ）が挙げられ、窒素、酸素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を有することが好ましい。環Ａｒとして採り得る芳香族複素環の具体例として、ピロール環、イミダゾール環、チオフェン環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、フラン環、ベンゾチアゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾトリアゾール環、ベンゾセレナゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、キノリン環、イソキノリン環、及びキノキサリン環などが挙げられる。

[0033] Ｒ^{3}は電子求引性基を示す。電子求引性基とは、通常はハメットのσ値が正である置換基を指す。ハメット則はベンゼン誘導体の反応又は平衡に及ぼす置換基の影響を定量的に論ずるために１９３５年Ｌ．Ｐ．Ｈａｍｍｅｔｔにより提唱された経験則であるが、これは今日広く妥当性が認められている。ハメット則による置換基定数は一般的な成書に見出すことができ、例えば、Ｊ．Ａ．Ｄｅａｎ編、「Ｌａｎｇｅ’ｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」第１２版、１９７９年（Ｍｃ Ｇｒａｗ－Ｈｉｌｌ）や「化学の領域」増刊、１２２号、９６～１０３頁、１９７９年（南光堂）を参照することができる。

[0034] Ｒ^{3}として採り得る電子求引性基として、例えば、アシル基（好ましくは炭素数２～２０、より好ましくは炭素数２～１０、さらに好ましくは炭素数２～５）、アルコシキカルボニル基（好ましくは炭素数２～２０、より好ましくは炭素数２～１０、さらに好ましくは炭素数２～５）、アリールオキシカルボニル基（好ましくは炭素数７～２０、より好ましくは炭素数７～１０）、カルバモイル基、アルキルスルホニル基（好ましくは炭素数１～２０、より好ましくは炭素数１～１０、さらに好ましくは炭素数２～５）、アリールスルホニル基（好ましくは炭素数６～２０、より好ましくは炭素数６～１０

）、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子）等が挙げられる。好ましくはアシル基、アルコシキカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、スルファモイル基、シアノ基、ニトロ基及びハロゲン原子から選ばれる基であり、より好ましくはアシル基、アルコシキカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、シアノ基及びハロゲン原子から選ばれる基であり、更に好ましくはアシル基、スルファモイル基及びハロゲン原子から選ばれる基である。

R^3の数を示すｍは１以上の整数である。すなわち、一般式（２）で表される化合物において、環Ａｒは置換基として１つ又は２つ以上の電子求引性基を有する。環Ａｒが電子求引性基R^3を２つ以上有する場合、２つ以上の電子求引性基R^3は互いに同じでもよく、異なっていてもよい。

[0035] R^4は鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を示す。

R^4として採り得る鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基及び複素環基は、それぞれ、上記R^2として採り得る鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基及び複素環基と同義であり、好ましい形態も同じである。ただし、R^4がα－ヒドロキシベンジル基となることはない。R^4がα－ヒドロキシベンジル基であると副反応が特に進行しやすく、多くの副生成物を与える。同様の観点から、R^4はヒドロキシ基を有しないことがより好ましい。さらに、一般式（２）で表される化合物は、置換基としてヒドロキシ基を有しない化合物であることが好ましい。

R^4の数を示すｎは０以上の整数である。環ＡｒがR^4を２つ以上有する場合、２つ以上のR^4は互いに同じでもよく、異なっていてもよい。

[0036] ｍとｎの数の合計（ｍ＋ｎ）の最大値（上限）は、環Ａｒの環構成原子が有し得る置換基の数の最大値である。例えば、一般式（２）において環Ａｒがベンゼン環の場合、環Ａｒは置換基として既にアミノ基（－NH_2）を有し

ているため、環Ａｒの環構成原子が有し得る置換基の最大値は５となる。

一般式（２）において、ｍが１～３の整数（好ましくは１又は２、より好ましくは１）であり、ｎが０～４の整数（好ましくは０～３の整数、より好ましくは０～２の整数、さらに好ましくは０又は１）であることが好ましい。この場合、環Ａｒは５員環又は６員環が好ましく、より好ましくはベンゼン環である。

[0037] 一般式（２）で表される化合物の好ましい具体例として、スルファニルアミド、４－フルオロアニリン、４－アミノアセトフェノン、２，４－ジフルオロアニリン、４－クロロアニリン、２－メチル－４－フルオロアニリン、４－ブロモアニリン、２，４－ジブロモアニリン、２，４－ジクロロアニリン、２，４，６－トリフルオロアニリン、２－フルオロアニリン、ペンタフルオロアニリン、３－クロロ－４－フルオロアニリン、４－トリフルオロメチルアニリン、４－ニトロアニリン、２－フルオロ－５－メチルアニリン、４－アミノベンゾフェノン、２’－アミノアセトフェノン、４’－アミノ－３’，５’－ジクロロアセトフェノン、２－トリフルオロメチルアニリン、２－ヨード－４－（トリフルオロメチル）アニリン、４－アミノ－３－クロロベンゾトリフルオリド、４－アミノ－３－ブロモベンゾトリフルオリド、４－アミノ－３，５－ジクロロベンゾトリフルオリド、２－ニトロアニリン、１－アミノ－４－フルオロナフタレン、１－アミノ－４－ブロモナフタレン、１－アミノ－４－クロロナフタレン、１－アミノ－４－ニトロナフタレン、３－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン等が挙げられる。

[0038] 一般式（３）において、R^1、Ａｒ、R^3、R^4、ｍ及びｎは、それぞれ一般式（１）ないし一般式（２）において説明したR^1、Ａｒ、R^3、R^4、ｍ及びｎと同義であり、好ましい形態も同じである。

[0039] ＜置換基群Ｚ＞

ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、アルキル基［直鎖、分岐、環状の置換もしくは無置換のアルキル基を表す。それらは、アルキル基（好ましくは炭素数１～３０のアルキル基、例えば

メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔ－ブチル、ｎ－オクチル、エイコシル、２－クロロエチル、２－シアノエチル、２－エチルヘキシル）、シクロアルキル基（好ましくは、炭素数３～３０の置換または無置換のシクロアルキル基、例えば、シクロヘキシル、シクロペンチル、４－ｎ－ドデシルシクロヘキシル）、ビシクロアルキル基（好ましくは、炭素数５～３０の置換もしくは無置換のビシクロアルキル基、つまり、炭素数５～３０のビシクロアルカンから水素原子を一個取り去った一価の基である。例えば、ビシクロ［１，２，２］ヘプタン－２－イル、ビシクロ［２，２，２］オクタン－３－イル）、更に環構造が多いトリシクロ構造なども包含するものである。以下に説明する置換基の中のアルキル基（例えばアルキルチオ基のアルキル基）もこのような概念のアルキル基を表す。］、

[0040] アルケニル基［直鎖、分岐、環状の置換もしくは無置換のアルケニル基を表す。それらは、アルケニル基（好ましくは炭素数２～３０の置換または無置換のアルケニル基、例えば、ビニル、アリル、プレニル、ゲラニル、オレイル）、シクロアルケニル基（好ましくは、炭素数３～３０の置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、つまり、炭素数３～３０のシクロアルケンの水素原子を一個取り去った一価の基である。例えば、２－シクロペンテン－１－イル、２－シクロヘキセン－１－イル）、ビシクロアルケニル基（置換もしくは無置換のビシクロアルケニル基、好ましくは、炭素数５～３０の置換もしくは無置換のビシクロアルケニル基、つまり二重結合を一個持つビシクロアルケンの水素原子を一個取り去った一価の基である。例えば、ビシクロ［２，２，１］ヘプト－２－エン－１－イル、ビシクロ［２，２，２］オクト－２－エン－４－イル）を包含するものである。］、アルキニル基（好ましくは、炭素数２～３０の置換または無置換のアルキニル基、例えば、エチニル、プロパルギル、トリメチルシリルエチニル基）、

[0041] アリール基（好ましくは炭素数６～３０の置換もしくは無置換のアリール基、例えばフェニル、ｐ－トリル、ナフチル、ｍ－クロロフェニル、ｏ－ヘキサデカノイルアミノフェニル）、ヘテロ環基（好ましくは５または６員の置

換もしくは無置換の、芳香族もしくは非芳香族のヘテロ環化合物から一個の水素原子を取り除いた一価の基であり、更に好ましくは、炭素数３～３０の５もしくは６員の芳香族のヘテロ環基である。例えば、２－フリル、２－チエニル、２－ピリミジニル、２－ベンゾチアゾリル）、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシ基（好ましくは、炭素数１～３０の置換もしくは無置換のアルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－オクチルオキシ、２－メトキシエトキシ）、アリールオキシ基（好ましくは、炭素数６～３０の置換もしくは無置換のアリールオキシ基、例えば、フェノキシ、２－メチルフェノキシ、４－ｔ－ブチルフェノキシ、３－ニトロフェノキシ、２－テトラデカノイルアミノフェノキシ）、

[0042] シリルオキシ基（好ましくは、炭素数３～２０のシリルオキシ基、例えば、トリメチルシリルオキシ、ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）、ヘテロ環オキシ基（好ましくは、炭素数２～３０の置換もしくは無置換のヘテロ環オキシ基、１－フェニルテトラゾール－５－オキシ、２－テトラヒドロピラニルオキシ）、アシルオキシ基（好ましくはホルミルオキシ基、炭素数２～３０の置換もしくは無置換のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数６～３０の置換もしくは無置換のアリールカルボニルオキシ基、例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、ピバロイルオキシ、ステアロイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ｐ－メトキシフェニルカルボニルオキシ）、カルバモイルオキシ基（好ましくは、炭素数１～３０の置換もしくは無置換のカルバモイルオキシ基、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルオキシ、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－ｎ－オクチルアミノカルボニルオキシ、Ｎ－ｎ－オクチルカルバモイルオキシ）、アシル基（好ましくはホルミル基、炭素数２～３０の置換または無置換のアルキルカルボニル基、炭素数７～３０の置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、炭素数４～３０の置換もしくは無置換の炭素原子でカルボニル基と結合しているヘテロ環カルボニル基、例えば、アセチル、ピバロイル、２－クロロ

アセチル、ステアロイル、ベンゾイル、ｐ－ｎ－オクチルオキシフェニルカルボニル、２－ピリジルカルボニル、２－フリルカルボニル）、アリールオキシカルボニル基（好ましくは、炭素数７～３０の置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基、例えば、フェノキシカルボニル、ｏ－クロロフェノキシカルボニル、ｍ－ニトロフェノキシカルボニル、ｐ－ｔ－ブチルフェノキシカルボニル）、アルコキシカルボニル基（好ましくは、炭素数２～３０の置換もしくは無置換アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、ｎ－オクタデシルオキシカルボニル）、カルバモイル基（好ましくは、炭素数１～３０の置換もしくは無置換のカルバモイル、例えば、カルバモイル、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－ｎ－オクチルカルバモイル、Ｎ－（メチルスルホニル）カルバモイル）、

[0043] アリール又はヘテロ環アゾ基（好ましくは炭素数６～３０の置換もしくは無置換のアリールアゾ基、炭素数３～３０の置換もしくは無置換のヘテロ環アゾ基、例えば、フェニルアゾ、ｐ－クロロフェニルアゾ、５－エチルチオ－１，３，４－チアジアゾール－２－イルアゾ）、イミド基（好ましくは、Ｎ－スクシンイミド、Ｎ－フタルイミド）、ホスフィノ基（好ましくは、炭素数２～３０の置換もしくは無置換のホスフィノ基、例えば、ジメチルホスフィノ、ジフェニルホスフィノ、メチルフェノキシホスフィノ）、ホスフィニル基（好ましくは、炭素数２～３０の置換もしくは無置換のホスフィニル基、例えば、ホスフィニル、ジオクチルオキシホスフィニル、ジエトキシホスフィニル）、ホスフィニルオキシ基（好ましくは、炭素数２～３０の置換もしくは無置換のホスフィニルオキシ基、例えば、ジフェノキシホスフィニルオキシ、ジオクチルオキシホスフィニルオキシ）、ホスフィニルアミノ基（好ましくは、炭素数２～３０の置換もしくは無置換のホスフィニルアミノ基、例えば、ジメトキシホスフィニルアミノ、ジメチルアミノホスフィニルアミノ）、シリル基（好ましくは、炭素数３～３０の置換もしくは無置換のシリル基、例えば、トリメチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、フェニル

ジメチルシリル）を表す。

[0044] 上記の官能基の中で、水素原子を有するものは、これを取り去り更に上記置換基群Ｚから選ばれる基で置換されていても良い。

[0045] 本発明の製造方法では、上記一般式（１）で表される化合物と上記一般式（２）で表される化合物とを１２０℃を越える温度で反応させてアミド化することを特徴とする。このアミド化反応を、１２０℃を越える高温に制御して行うことにより、副生物である１，４－付加体の生成を効果的に抑えることができ、目的の１，２－付加体である一般式（３）で表される化合物を高効率に得ることが可能となる。

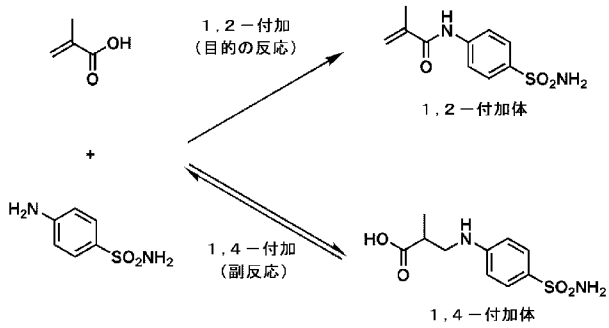
ここで、原料アミン化合物として、一般式（２）において電子求引性基R^3を有しない化合物を用いた場合には、反応の位置選択性の問題は顕在化しない。すなわち、敢えて高温に制御しなくても、目的の１，２－付加体を、ある程度効率的に得ることができる。他方、本発明者らの検討により、原料アミン化合物である一般式（２）で表される化合物は、環Ａｒが電子求引性基を有し、副生物である１，４－付加体が生成しやすいものであることがわかってきた。例えば、一般式（２）で表される化合物として、電子求引性基R^3としてスルファモイル基を有するスルファニルアミドを用いた場合、１００℃程度の高温で反応させた場合でも、後述する比較例に示すように、目的の１，２－付加体の生成量に対し、モル比で１０倍程度あるいはそれ以上の１，４－付加体が生成してしまうことがわかってきた。本発明は、この新たな問題に対処すべく成されたものである。

本発明の製造方法では、反応温度を、１２０℃を越える高温領域に制御する。この反応温度の制御により、高価な原料活性化体を用いずに、また縮合剤のような試薬を用いずとも、目的の１，２－付加体の生成効率を劇的に高めることが可能となる。この理由は定かではないが、次のように考えている。

一般式（１）で表される化合物と一般式（２）で表される化合物とを反応させた場合には、主に次のような２つの反応が生じると考えられる。下記ス

キームでは、一般式（１）で表される化合物としてメタクリル酸、一般式（２）で表される化合物としてスルファニルアミドを適用した場合を示す。

[0046] [化5]



[0047] １，４－付加反応は可逆的であり、特定の高温域で反応を行わせることにより、１，４－付加反応の逆反応（レトロマイケル反応）が促進され、１，２－付加体の生成に収束していくものと考えられる。このレトロマイケル反応がどのような温度域で生じるのか、これまで知られておらず、また、高温反応とすれば通常は副反応が生じやすいことが知られている状況において、本発明で規定する高温反応がアミド化反応にどのように影響するのか、本願出願時においては皆目不明であった。本発明は、アミド化反応の反応温度を特定の高温域に制御することにより、他に特別な工夫を要さず、また安価な原料を使用しながらも、目的の１，２－付加体の生成効率を格段に高めることを可能とする。

[0048] 本発明の製造方法において、一般式（１）で表される化合物と下記一般式（２）で表される化合物との反応（アミド化反応）は、１２０℃を越える温度に反応温度を制御すればよく、バッチ式反応でもよいし、流路内に原料混合液（反応開始前の反応液を意味し、原料の他に溶媒、触媒、添加剤等を用いる場合はこれらを含む混合液である。）を流通させながら反応させるフロー式（流通式）反応を適用してもよい。フロー式反応それ自体は公知であり、例えば、国際公開第２０２０／０６６５６１号、国際公開第２０１９／１８８７４９号、国際公開第２０１８／１８０４５６号、特開２０１６－１６

０１２４号公報等を適宜に参照することができる。

１２０℃を越える反応温度に制御する方法も特に制限されず、例えば、恒温槽を用いて制御することができる。また、マイクロ波照射により原料混合液を加熱して温度制御することも好ましい。マイクロ波加熱を適用することにより、原料混合液を、非接触で瞬時に目的の高温に加熱することができ、アミド化反応の反応条件の精密制御が可能になる。本発明の製造方法は、アミド化反応をフロー式反応で行い、かつ、フロー式反応における温度制御をマイクロ波照射により行う形態とすることも好ましい。

上記アミド化反応の反応温度は、１２１℃以上が好ましく、１２２℃以上がより好ましく、１２３℃以上がさらに好ましく、１２４℃以上がさらに好ましく、１２５℃以上がさらに好ましい。また、上記反応温度は１３０℃以上とすることも好ましく、１４０℃以上とすることも好ましく、１５０℃以上とすることも好ましく、１６０℃以上とすることも好ましく、１８０℃以上とすることも好ましく、２００℃以上とすることも好ましく、２０５℃以上とすることも好ましく、２１０℃以上とすることも好ましく、２２０℃以上とすることも好ましい。温度を高めた方がレトロマイケル反応をより促進できる傾向にある。また、上記アミド化反応の反応温度は、反応系内の過剰な圧力上昇を防ぐ観点から通常は５００℃以下であり、４００℃以下とすることが好ましく、３５０℃以下とすることも好ましく、３００℃以下とすることも好ましく、２８０℃以下とすることも好ましい。

[0049] 本発明の製造方法において、上記アミド化反応をバッチ式で行う場合、原料混合液は通常、十分に撹拌した後に加熱処理に付される。また、原料混合液を撹拌しながら加熱処理に付すことも好ましい。

上記アミド化反応をフロー式反応で行う場合には、原料混合液を流路内に流通させながら加熱してアミド化反応を生じさせる。フロー式反応では、原料を連続的に供給しながら、反応生成物を連続的に得ることができる利点がある。例えば、原料混合液は容器内で混合し、この混合液を流路内に導入して混合液が下流へと流通中に加熱しアミド化反応を生じさせることができる

。また、一般式（１）で表される化合物を含む液と、一般式（２）で表される化合物を含む液とを、それぞれ異なる流路内に流通させ、これらの流路を合流して、合流液が下流へと流通中に加熱し、アミド化反応を行わせることもできる。

[0050] 上記アミド化反応において、一般式（１）で表される化合物と一般式（２）で表される化合物の使用量は、目的の１，２－付加体である一般式（３）で表される化合物を得ることができれば特に制限されない。一般式（２）で表される化合物の使用量が多いと、副生物である１，４－付加体の生成量が多くなる傾向があるため、通常は、一般式（１）で表される化合物を、一般式（２）で表される化合物よりもモル基準で過剰量として反応させる。例えば、

１．２≦［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化合物のモル量］

とすることが好ましく、

１．５≦［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化合物のモル量］

とすることがより好ましく、

１．８≦［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化合物のモル量］

とすることがさらに好ましく、

２．０≦［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化合物のモル量］

とすることがさらに好ましい。

また、得量の観点からは、

［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化合物のモル量］≦１０．０

とすることが好ましく、

［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化

合物のモル量］≦８．０

とすることがより好ましく、

［一般式（１）で表される化合物のモル量］／［一般式（２）で表される化合物のモル量］≦７．０

とすることも好ましい。

[0051] 上記アミド化反応には、溶媒を用いることも好ましい。溶媒を用いることにより、原料混合液の粘度を低下させることができ、混合効率の向上等に伴い副反応の生成をより効果的に抑えることができると考えられる。溶媒としては通常、反応原料を溶解可能な有機溶媒が用いられる。上記溶媒は、圧力上昇を抑える観点から、沸点１００℃以上のものが好ましく、沸点１５０℃以上のものがより好ましい。この沸点は、０．１ＭＰａにおける沸点である。上記溶媒としてアルコール系溶媒、エステル系溶媒、又はウレア結合を有しない非環状アミド系溶媒を用いると、上記アミド化反応の進行を妨げる場合があるため、これらの溶媒以外の溶媒を用いることが好ましい。好ましい溶媒の例として、ニトリル系溶媒（ニトリル基を有する化合物からなる溶媒）、エーテル系溶媒（エーテル結合を有する化合物からなる溶媒）、脂肪族炭化水素系溶媒（脂肪族炭化水素化合物からなる溶媒）、芳香族炭化水素系溶媒（芳香族炭化水素化合物からなる溶媒）、炭酸エステル系溶媒（炭酸エステル化合物からなる溶媒）、ケトン系溶媒（ケトン化合物からなる溶媒）、スルホキシド系溶媒（スルホキシド化合物からなる溶媒）、スルホン系溶媒（スルホン化合物からなる溶媒）、環状アミド系溶媒（環状アミド化合物からなる溶媒）及び尿素系溶媒（ウレア結合を有する化合物からなる溶媒）が挙げられる。

[0052] ニトリル系溶媒の例としては、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。

エーテル系溶媒の例としては、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、４－メチ

ルテトラヒドロピラン、１，４－ジオキサンなどが挙げられる。

脂肪族炭化水素系溶媒の例としては、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカンなどが挙げられる。

芳香族炭化水素系溶媒の例としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド、ニトロベンゼンなどが挙げられる。

炭酸エステル系溶媒の例としては、炭酸エチレン、炭酸プロピレンなどが挙げられる。

スルホキシド系溶媒の例としては、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。

スルホン系溶媒の例としては、３－メチルスルホラン、スルホランなどが挙げられる。

環状アミド系溶媒の例としては、Ｎ－メチル－２－ピロリドンなどが挙げられる。

尿素系溶媒の例としては、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル尿素などが挙げられる。

[0053] 上記アミド化反応において溶媒を使用する場合、溶媒の使用量は、原料混合液の粘度、反応生成物の濃度等を考慮して適宜に設定することができる。例えば、一般式（１）で表される化合物と一般式（２）で表される化合物との合計量１００質量部に対し、溶媒の使用量を１～１００質量部とすることができ、５～６０質量部とすることも好ましく、１０～３０質量部とすることも好ましい。

[0054] 上記アミド化反応には、触媒を用いることも好ましい。触媒を用いることにより、反応の位置選択性をより高めることが可能になる。好ましくはルイス酸、ブレンステッド酸、金属酸化物、及び酸化リン化合物の少なくとも１種を反応触媒として用いることが好ましい。

[0055] ルイス酸は、電子対を受け取ることができる物質である。上記アミド化反

応に用い得るルイス酸触媒として、例えば、BF_3・OEt_2、$AlBr_3$、$AlCl_3$、ZnI_2、$MgCl_2$、$TiCl_4$、$TiCl_3(OiPr)$、$TiCl_2(OiPr)_2$、$TiCl(OiPr)_3$、$Ti(OiPr)_4$、$SnCl_4$、$SnCl_3$、$EtAlCl_2$、$FeCl_3$、$ZnCl_2$、TMSOTf、$FeBr_3$、BBr_3、$Sc(OTf)_2$、$Zn(OTf)_2$、$La(OTf)_3$、$Yb(OTf)_3$、$Hf(OTf)_4$、$BeCl_2$、$CdCl_2$、$GaCl_3$、$SbCl_5$等が挙げられる。中でもチタン化合物が好ましく、$TiCl_4$がより好ましい。上記式中、Ｅｔはエチル、ｉＰｒはイソプロピル、Ｔｆはトリフルオロメチルスルホニル、ＴＭＳはトリメチルシリルを示す。

本発明では、反応触媒としてルイス酸を用いる場合、上記ルイス酸の１種又は２種以上を用いることができる。

[0056] ブレンステッド酸とは、プロトンを有し、かつ、このプロトンを放出または解離できる酸である。ブレンステッド酸触媒の具体例としては、塩酸、硝酸、硫酸、フッ化水素酸、ホウ酸、蟻酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、１０－カンファースルホン酸、Ａｍｂｅｒｌｙｓｔ（登録商標）１５ｈｙｄｒｏｇｅｎ　ｆｏｒｍが挙げられる。中でもスルホン酸化合物が好ましい。

本発明では、反応触媒としてブレンステッド酸を用いる場合、上記ブレンステッド酸の１種又は２種以上を用いることができる。

[0057] 金属酸化物は、金属の酸化物であれば特に制限されない。例えば、SiO_2、SiO、MgO、Al_2O_3、GeO、NiO、SrO、Y_2O_3、ZrO_2、CeO_2、Fe_2O_3、Rb_2O、Sc_2O_3、La_2O_3、Nd_2O_3、Sm_2O_3、Gd_2O_3、Dy_2O_3、Er_2O_3、Yb_2O_3、Ta_2O_3、Ta_2O_5、Nb_2O_5、HfO_2、Ga_2O_3、TiO_2などが挙げられる。また、ゼオライトや粘土鉱物など金属酸化物を含む混合物を用いることもできる。なかでもTiO_2が好ましい。

本発明では、反応触媒として金属酸化物を用いる場合、上記金属酸化物の

１種又は２種以上を用いることができる。

[0058] 酸化リン化合物は、リン原子に直接結合した酸素原子を有する化合物である。なお、酸化リン化合物がリン酸、ポリリン酸等のように、プロトンを放出または解離できる酸である場合、この酸化リン化合物はブレンステッド酸である。しかし、本発明ないし明細書では、ブレンステッド酸であり、かつ酸化リン化合物であるものは、便宜上、上記ブレンステッド酸ではなく、酸化リン化合物として位置付けるものとする。酸化リン化合物の具体例として、五酸化二リン、次亜リン酸、亜リン酸、リン酸が挙げられる。また、ピロリン酸、トリリン酸、トリメタリン酸、及びテトラメタリン酸等の重合リン酸（ポリリン酸）も酸化リン化合物として好ましい。なかでも五酸化二リンは、高温反応における電子求引性基の脱離を抑える作用があり好ましい。これは、五酸化二リンが上記脱離反応の起点となる水分をトラップすることが一因と推定される。五酸化二リンとしてＥａｔｏｎ試薬を用いることもできる。

本発明では、反応触媒として酸化リン化合物を用いる場合、上記酸化リン化合物の１種又は２種以上を用いることができる。

[0059] 上記アミド化反応の反応時間（１２０℃越えの温度に晒す時間）は特に制限されず、目的の反応生成物を十分量得られる範囲で適宜に調整される。例えば、反応時間を１～３００分とすることができ、２～２４０分とすることも好ましく、３～１２０分とすることも好ましく、４～９０分とすることも好ましい。マイクロ波加熱のように精密な温度制御を行えば、反応時間をより短縮することが可能になる。反応の終了は、例えば、冷却等により行うことができる。

[0060] 本発明の製造方法では、一般式（１）で表される化合物が有する不飽和二重結合が付加重合反応を生じることを防ぐために、重合禁止剤を添加することも好ましい。一般的な重合禁止剤を用いることができ、例えば、ＴＥＭＰＯ、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯなどを適宜に用いることができる。

[0061] 本発明の製造方法では、アミド化反応により、目的の一般式（３）で表さ

れる化合物を主要な反応生成物として反応液中に生成することができる。アミド化反応終了後の反応液中（未精製の反応液中）において、一般式（３）で表される化合物（１，２－付加体）と、副生物たる１，４－付加体の量比は、モル比で、

０．３≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることが好ましく、

０．５≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがより好ましく、

０．８≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがより好ましく、

１．１≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがより好ましく、

１．２≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがより好ましく、

１．４≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがより好ましく、

１．７≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがより好ましく、

２．０≦［１，２－付加体］／［１，４－付加体］

とすることがさらに好ましい。

上記モル比の上限に制限はなく、通常は、

［１，２－付加体］／［１，４－付加体］≦１０．０

であり、

［１，２－付加体］／［１，４－付加体］≦８．０

でもよく、

［１，２－付加体］／［１，４－付加体］≦６．０

でもよく、

［１，２－付加体］／［１，４－付加体］≦５．０

でもよく、

［１，２－付加体］／［１，４－付加体］≦４．０

としてもよい。

[0062] アミド化反応終了後の反応液から、目的の１，２－付加体である一般式（３）で表される化合物を分離し、精製することもできる。この分離ないし精製方法としては、一般的な手法を適宜に適用することができる。例えば、フラッシュカラムクロマトグラフィー、薄層カラムクロマトグラフィー、晶析、再結晶、蒸留などを単独で、または組合せて適用することができる。

[0063] 本発明を実施例に基づき更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

実施例

[0064] ［実施例１］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを１０ｍｇ、スルファニルアミドを１．０ｇ（５．８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２５ｇ（１４．５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。この反応系では溶媒を使用していない。

＜反応条件＞

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0065] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から、目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．４／１．０（モル

比）であった。

[0066] ［実施例２］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．６２ｇ（７．３ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）、溶媒としてスルホランを０．６２ｍＬ入れて混合して反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：２０分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0067] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．４／１．０（モル比）であった。

[0068] ［実施例３］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２５ｇ（１４．５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）を入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0069] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１．２／１．０（モル比）であった。

[0070] ［実施例４］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．６２ｇ（７．３ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）、溶媒としてスルホランを０．６２ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0071] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝３．１／１．０（モル比）であった。

[0072] ［実施例５］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：１０分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0073] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝３．４／１．０（モル比）であった。

[0074] 反応終了後のバイアルにアセトニトリル／水＝１／２（モル比）を２ｍＬ添加し、室温で３０分撹拌した。生じた固体を吸引濾過にて濾取し、アセトニトリル／水＝１／２（モル比）の１ｍＬでかけ洗いした。得られた固体を減圧乾燥し、目的の１，２－付加体を０．２１ｇ、収率３０％で得た。

[0075] ［実施例６］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．６２ｇ（７．３ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）、溶媒として酢酸ブチルを０．６２ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液

とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0076] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１．２／１．０（モル比）であった。

[0077] ［実施例７］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、4’－アミノアセトフェノンを０．５ｇ（３．７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．６ｇ（１８ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７０ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0078] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られ

た反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．１／１．０（モル比）であった。

[0079] ［実施例８］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４－フルオロ－２－メチルアニリンを０．５ｇ（４．０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．７ｇ（２０ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７６ｍｇ（０．４０ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0080] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．７／１．０（モル比）であった。

[0081] ［実施例９］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸メチルを１．５ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入

れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0082] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．８／１．０（モル比）であった。

[0083] ［実施例１０］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸フェニルを２．４ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0084] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１．９／１．０（モル比）であった。

[0085] ［実施例１１］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４’－アミノアセトフェノンを０．５ｇ（３．７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．６ｇ（１８ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７０ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0086] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．８／１．０（モル比）であった。

[0087] ［実施例１２］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４－クロロアニリンを０．５ｇ（３．9ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．７ｇ（２０ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，

３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７４ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0088] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１．４／１．０（モル比）であった。

[0089] ［実施例１３］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４－フルオロ－２－メチルアニリンを０．５ｇ（４．０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．７ｇ（２０ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７６ｍｇ（０．４０ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝４．７／１．０（モル比）であった。

[0090] ［比較例１］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを１０ｍｇ、スルファニルアミドを１．０ｇ（５．８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２５ｇ（１４．５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。この反応系では溶媒を使用していない。

＜反応条件＞

設定温度：１１５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0091] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析したところ、目的物である１，２－付加体は観測されず、副生物である１，４－付加体のみが観測された。

[0092] ［比較例２］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸メチルを１．５ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９

ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１１５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0093] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析したところ目的物である１，２－付加体は観測されず、副生物である１，４－付加体のみが観測された。

[0094] ［比較例３］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸フェニルを２．４ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１１５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0095] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析したところ目的物である１，２－付加体は観測されず、副生物である１，４－付加体のみが観測された。

[0096] ［比較例４］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４’－アミノアセトフェノンを０．５ｇ（３．７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．６ｇ（１８ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７０ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１１５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0097] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．０１２／１．０（モル比）であった。

[0098] ［比較例５］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４－クロロアニリンを０．５ｇ（３．9ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．７ｇ（２０ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７４ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１１５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0099] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．０６３／１．０（モル比）であった。

[0100] ［比較例６］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、４－フルオロ－２－メチルアニリンを０．５ｇ（４．０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．７ｇ（２０ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７６ｍｇ（０．４０ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１１５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0101] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．１２／１．０（モル

比）であった。

[0102] ［比較例７］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、２－アミノベンズヒドロールを０．５ｇ（２．５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．１ｇ（１３　ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0103] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析したが副生成物が非常に多く、１，２－付加体と１，４－付加体の比率を求めることができなかった。

[0104] ［実施例１４］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．６２ｇ（７．３ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを４２ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２００℃

事前撹拌：０．５分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0105] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝２．１／１．０（モル比）であった。

[0106] ［実施例１５］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．６２ｇ（７．３ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを０．２１ｇ（１．４５ｍｍｏｌ、０．５ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２００℃

事前撹拌：０．５分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0107] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝７２／１．０（モル比）であった。

[0108] ［実施例１６］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを

５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．６２ｇ（７．３ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを０．１７ｇ（１．２ｍｍｏｌ、０．４ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２００℃

事前撹拌：０．５分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0109] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝３．９／１．０（モル比）であった。

[0110] 反応終了後のバイアルにアセトニトリル／水＝１／２（モル比）を２ｍＬ添加し、室温で３０分撹拌した。生じた固体を吸引濾過にて濾取し、アセトニトリル／水＝１／２（モル比）の１ｍＬでかけ洗いした。得られた固体を減圧乾燥し、目的の１，２－付加体を０．５０ｇ、収率７０％で得た。

[0111] ［実施例１７］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．２６ｇ（３．０ｍｍｏｌ、１．０５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを０．１７ｇ（１．２ｍｍｏｌ、０．４ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ

社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２００℃

事前撹拌：０．５分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0112] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１０／１．０（モル比）であった。

[0113] ［実施例１８］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．２６ｇ（３．０ｍｍｏｌ、１．０５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを０．１７ｇ（１．２ｍｍｏｌ、０．４ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２２５℃

事前撹拌：０．５分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0114] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加

体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１２／１．０（モル比）であった。

[0115] ［実施例１９］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．２６ｇ（３．０ｍｍｏｌ、１．０５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを０．１７ｇ（１．２ｍｍｏｌ、０．４ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１５０℃

事前撹拌：０．５分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0116] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１１／１．０（モル比）であった。

[0117] ［実施例２０］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．２６ｇ（３．０ｍｍｏｌ、１．０５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いで酸化リン化合物触媒として五酸化二リンを０．１７ｇ（１．２ｍｍｏｌ、０

．４ｅｑ．）入れて反応混合液とした。バイアルを密閉した後に２２５℃のオイルバス中で１０分間加熱撹拌した。

[0118] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１０／１．０（モル比）であった。

[0119] ［実施例２１］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでブレンステッド酸触媒としてメタンスルホン酸を２８ｍｇ（０．３ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0120] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝４．０／１．０（モル比）であった。

[0121] ［実施例２２］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを

５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒としてキシレンを０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでブレンステッド酸触媒としてメタンスルホン酸を２８ｍｇ（０．３ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：２５０℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0122] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝１３／１．０（モル比）であった。

[0123] ［実施例２３］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを１０ｍｇ、スルファニルアミドを１．０ｇ（５．８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２５ｇ（１４．５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。この反応系では溶媒を使用していない。

＜反応条件＞

設定温度：１２５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0124] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から、目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．０４／１．０（モル比）であった。

[0125] ［実施例２４］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸メチルを１．５ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１２５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0126] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．２３／１．０（モル比）であった。

[0127] ［実施例２５］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを

５ｍｇ、スルファニルアミドを０．５ｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸フェニルを２．４ｇ（１５ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを５５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１２５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0128] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．２５／１．０（モル比）であった。

[0129] ［実施例２６］

マイクロウェーブ反応用２ｍＬバイアルに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５ｍｇ、4’－アミノアセトフェノンを０．５ｇ（３．７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．６ｇ（１８ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）を０．２５ｍＬ入れて混合し、次いでルイス酸触媒として四塩化チタンを７０ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ．）入れて反応混合液とし、バイアルを密閉した。ＢＩＯＴＡＧＥ社製マイクロウェーブ反応装置にバイアルをセットし、反応条件を下記の通り設定してアミド化反応を行った。

設定温度：１２５℃

事前撹拌：２分

反応時間：５分

撹拌速度：９００ｒｐｍ

吸収レベル：ｖｅｒｙ　ｈｉｇｈ

[0130] 反応終了後、注射針にて内圧を開放した後にバイアルを開封した。得られた反応液をＮＭＲにて分析し、積分値の比較から目的物である１，２－付加体の生成量と、副生物である１，４－付加体の生成量との比を求めた。その結果、［１，２－付加体］／［１，４－付加体］＝０．１／１．０（モル比）であった。

[0131] ［実施例２７］

３００ｍＬ三ツ口フラスコに、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５０．０ｍｇ、スルファニルアミドを１０．００ｇ（５８．０７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を８．７５ｇ（１０１．６３ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２０ｍＬ入れて８０℃で混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを５．９５ｇ（４０．６５ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて１２５℃で４時間加熱撹拌した。反応終了後、水／メタノール＝９／１（体積比）を３０ｍＬ加え、４０℃で３０分、０℃で３０分撹拌した。析出した固体を吸引濾過し、水／メタノール＝９／１（体積比）２０ｍＬで２回、かけ洗いした。得られた固体を４０℃で２時間減圧乾燥し、目的の１，２－付加体である４－スルファモイルフェニルメタクリルアミドを１１．７ｇ得た（収率８４％）。

[0132] ［実施例２８］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－ニトロアニリンを１．０ｇ（７．２４ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．０９ｇ（１２．６７ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．７４ｇ（５．１ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0133] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホ

キシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は７６．４４％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は２．２４％であった。

[0134] ［実施例２９］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、２，４－ジフルオロアニリンを１．０ｇ（７．７５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．１６ｇ（１３．５５ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．７９ｇ（５．４２ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0135] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は９５．９０％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は０．２９％であった。

[0136] ［実施例３０］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、２－フルオロアニリンを１．０ｇ（９．００ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．３６ｇ（１５．７５ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．９２ｇ（６．３０ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0137] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は９２．９５％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は１．２０％であった。

[0138] ［実施例３１］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－フルオロ－２－メチルアニリンを１．０ｇ（７．９９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．２０ｇ（１３．９８ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．８２ｇ（５．５９ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0139] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は７７．１７％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は１．３９％であった。

[0140] ［実施例３２］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－（トリフルオロメチル）アニリンを１．０ｇ（６．２１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．９４ｇ（１０．８６ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６４ｇ（４．３４ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0141] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は７０．５９％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

[0142] ［実施例３３］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－クロロアニリンを１．０ｇ（７．８４ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．１８ｇ（１３．７２ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチ

ルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．８０ｇ（５．４９ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0143] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は７１．２０％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は２．０２％であった。

[0144] ［実施例３４］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－アセチルアニリンを１．０ｇ（７．４０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．１１ｇ（１２．９５ｍｍｏｌ、 １．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．７６ｇ（５．１８ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で４時間加熱撹拌した。

[0145] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は２２．８６％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は１１．３９％であった。

[0146] ［実施例３５］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、３，５－ジメトキシカルボニルアニリンを１．０ｇ（４．７８ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．７２ｇ（８．３７ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．４９ｇ（３．３５ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0147] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホ

キシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は８２．３１％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

[0148] ［実施例３６］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを１０ｍｇ、２，２－ビス（トリフルオロメチル）ベンジジンを１．０ｇ（３．１２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．９４ｇ（１０．９３ｍｍｏｌ、３．５０ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を４．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６４ｇ（４．３７ｍｍｏｌ、１．４０ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0149] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は６６．０８％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

[0150] ［実施例３７］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－（トリフルオロメチル）アニリンを１．０ｇ（６．２１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．９４ｇ（１０．８６ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてジエチレングリコールジメチルエーテルを２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６４ｇ（４．３４ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0151] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は８５．４８％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

[0152] ［実施例３８］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４‐アミノ安息香酸メチルを１．０ｇ（６．６２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．００ｇ（１１．５８ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６８ｇ（４．６３ｍｍｏｌ、０．７０ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0153] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は４８．６６％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は２．１３％であった。

[0154] ［実施例３９］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４‐アミノ安息香酸メチルを１．０ｇ（６．６２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．００ｇ（１１．５８ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてジエチレングリコールジメチルエーテルを２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６８ｇ（４．６３ｍｍｏｌ、０．７０ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0155] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は５８．４０％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は１．６０％であった。

[0156] ［実施例４０］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４‐アミノ安息香酸メチルを１．０ｇ（６．６２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．００ｇ（１１．５８ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてスルホランを２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸

化リンを０．６８ｇ（４．６３ｍｍｏｌ、０．７０ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0157] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は４１．３９％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は３．１６％であった。

[0158] ［実施例４１］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４‐アミノ安息香酸メチルを１．０ｇ（６．６２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．００ｇ（１１．５８ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒として炭酸プロピレンを２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６８ｇ（４．６３ｍｍｏｌ、０．７０ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0159] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は３０．８３％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は１．３９％であった。

[0160] ［実施例４２］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４‐アミノ安息香酸メチルを１．０ｇ（６．６２ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を１．００ｇ（１１．５８ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒として１，３‐ジメチル－２‐イミダゾリノン（ＤＭＩ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６８ｇ（４．６３ｍｍｏｌ、０．７０ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0161] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマ

トグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は８８．４８％であり、副生物である１，４－付加体の面積％は３．８６％であった。

[0162] ［実施例４３］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、４－（トリフルオロメチル）アニリンを１．０ｇ（６．２１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、メタクリル酸を０．９４ｇ（１０．８６ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリノン（ＤＭＩ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．６４ｇ（４．３４ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0163] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の比率で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は９２．１２％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

[0164] ［実施例４４］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、２，４－ジフルオロアニリンを１．０ｇ（７．７５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、アクリル酸を０．９８ｇ（１３．５５ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒としてＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．７９ｇ（５．４２ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0165] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の体積比で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は７７．９１％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

[0166] ［実施例４５］

３０ｍＬ試験管に、４－ヒドロキシＴＥＭＰＯを５．０ｍｇ、２，４－ジ

フルオロアニリンを１．０ｇ（７．７５ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ．）、アクリル酸を０．９８ｇ（１３．５５ｍｍｏｌ、１．７５ｅｑ．）、溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリノン（ＤＭＩ）を２．０ｍＬ入れて混合した。試験管内を窒素置換したうえで五酸化リンを０．７９ｇ（５．４２ｍｍｏｌ、０．７ｅｑ．）入れて、１２５℃で１時間加熱撹拌した。

[0167] 反応終了後、得られた反応液１０ｍｇをアセトニトリル／ジメチルスルホキシド＝９／１の比率で混合した溶媒１０ｍＬで希釈し、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物である１，２－付加体の面積％は７１．４２％であり、副生物である１，４－付加体は観測されなかった。

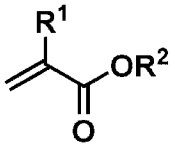
[0168] 本発明をその実施態様とともに説明したが、我々は特に指定しない限り我々の発明を説明のどの細部においても限定しようとするものではなく、添付の請求の範囲に示した発明の精神と範囲に反することなく幅広く解釈されるべきであると考える。

[0169] 本願は、２０２１年５月２８日に日本国で特許出願された特願２０２１－０８９８７４、２０２１年１１月１９日に日本国で特許出願された特願２０２１－１８８８９８、及び２０２２年３月２３日に日本国で特許出願された特願２０２２－０４６９６１に基づく優先権を主張するものであり、これはここに参照してその内容を本明細書の記載の一部として取り込む。

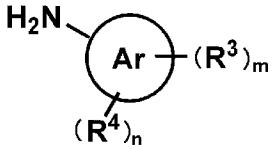
請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）で表される化合物と下記一般式（２）で表される化合物とを１２０℃を越える温度で反応させてアミド化し、下記一般式（３）で表される化合物を得ることを含む、Ｎ－（ヘテロ）アリール（メタ）アクリルアミド化合物の製造方法。

[化1]

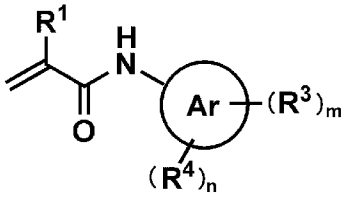


一般式（１）



一般式（２）

[化2]



一般式（３）

各式中、Ｒ[1]は水素原子又は脂肪族基を示す。Ｒ[2]は水素原子、鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を示す。Ａｒは芳香族環を示す。Ｒ[3]は電子求引性基を示し、ｍは１以上の整数である。Ｒ[4]は鎖状脂肪族基、脂肪族炭化水素環基、アリール基又は複素環基を示し、ｎは０以上の整数である。但し、Ｒ[4]がα－ヒドロキシベンジル基となることはない。ｍ＋ｎの最大値は、Ａｒの環構成原子が有し得る置換基の数の最大値である。

[請求項2] 前記アミド化反応を、少なくとも１種の反応触媒の存在下で行う、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 前記反応触媒が、ルイス酸、ブレンステッド酸、金属酸化物、及び酸化リン化合物の少なくとも１種である、請求項２に記載の製造方法。

[請求項4] 前記反応触媒としてルイス酸、ブレンステッド酸、及び酸化リン化合物の少なくとも１種を用いる、請求項２に記載の製造方法。

[請求項5] 前記アミド化反応の反応温度を１３０℃以上とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項6] 前記アミド化反応の反応温度を１４０℃以上とする、請求項５に記載の製造方法。

[請求項7] 前記Ａｒがベンゼン環を示す、請求項１～６のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項8] 前記R^1が水素原子又は炭素数１～５のアルキル基を示す、請求項７に記載の製造方法。

[請求項9] 前記ｍが１～３の整数であり、前記ｎが０～４の整数である、請求項７又は８に記載の製造方法。

[請求項10] 前記アミド化反応の反応温度をマイクロ波照射により制御する、請求項１～９のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項11] 前記アミド化反応をフロー式反応で行う、請求項１～１０のいずれか１項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/021000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 231/02(2006.01)i; ***C07C 233/09***(2006.01)i; ***C07C 233/15***(2006.01)i; ***C07C 233/33***(2006.01)i; ***C07C 303/40***(2006.01)i; ***C07C 311/39***(2006.01)i; ***C07B 61/00***(2006.01)i
FI: C07C231/02; C07C233/09 A; C07B61/00 300; C07C303/40; C07C311/39; C07C233/33; C07C233/15; C07B61/00 C

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)

C07C231/02; C07C233/09; C07C233/15; C07C233/33; C07C303/40; C07C311/39; C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 58-026849 A (ROEHM GMBH) 17 February 1983 (1983-02-17) claims, example 4, tables	1-11
Y	JP 11-288093 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 19 October 1999 (1999-10-19) synthesis example 4	1-11
Y	WO 2005/014531 A1 (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 17 February 2005 (2005-02-17) scheme 2, example 1	1-11
Y	JP 2004-532745 A (KODAK POLYCHROME GRAPHICS LLC) 28 October 2004 (2004-10-28) paragraph [0187]	1-11
Y	US 2004/0023155 A1 (HAYAKAWA, Eiji) 05 February 2004 (2004-02-05) paragraph [0094]	1-11
Y	WO 02/083653 A1 (AMGEN INC.) 24 October 2002 (2002-10-24) scheme 1	1-11

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 July 2022	**26 July 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-195479 A (TOKYO UNIVERSITY) 06 October 2011 (2011-10-06) claim 1, paragraph [0036], example 1	2-4, 10
Y	JP 2018-517705 A (HOVIONE SCIENTIA LTD.) 05 July 2018 (2018-07-05) claims, fig. 2	11
Y	JP 2013-193975 A (MICROWAVE CHEMICAL CO., LTD.) 30 September 2013 (2013-09-30) claims, paragraph [0024]	11
Y	JP 2010-522166 A (RHODIA, INC.) 01 July 2010 (2010-07-01) claim 7, paragraph [0046]	1-9, 11
Y	JP 58-000949 A (ROEHM GMBH) 06 January 1983 (1983-01-06) claims, examples 12-14, table 3	1-9, 11
Y	CN 111087367 A (SUZHOU UUGENE BIOPHARMA CO., LTD.) 01 May 2020 (2020-05-01) example 1	1-9, 11
A	GB 2248234 A (ROEHM GMBH) 01 April 1992 (1992-04-01) entire text, all drawings	1-11
A	JP 55-004360 A (ROEHM GMBH) 12 January 1980 (1980-01-12) entire text, all drawings	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/021000

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 58-026849 A	17 February 1983	GB 2102426 A claims, example 4, table 1 DE 3130508 A FR 2510564 A	
JP 11-288093 A	19 October 1999	US 2002/0051929 A1 synthesis example 4d EP 949539 A2	
WO 2005/014531 A1	17 February 2005	JP 2005-60302 A	
JP 2004-532745 A	28 October 2004	US 2002/0150833 A1 paragraph [0199] WO 2002/053626 A1	
US 2004/0023155 A1	05 February 2004	(Family: none)	
WO 02/083653 A1	24 October 2002	US 2003/0139416 A1 scheme 1	
JP 2011-195479 A	06 October 2011	(Family: none)	
JP 2018-517705 A	05 July 2018	US 2018/0169607 A1 claims, fig. 2 WO 2016/193740 A1	
JP 2013-193975 A	30 September 2013	(Family: none)	
JP 2010-522166 A	01 July 2010	US 2008/0234515 A1 claim7, paragraph [0042] WO 2008/118312 A1	
JP 58-000949 A	06 January 1983	US 4675442 A claims, examples 12-14, table 3 GB 2100732 A	
CN 111087367 A	01 May 2020	(Family: none)	
GB 2248234 A	01 April 1992	DE 4027843 A FR 2666334 A	
JP 55-004360 A	12 January 1980	US 4228102 A entire text, all drawings GB 2017683 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/021000

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07C 231/02(2006.01)i; C07C 233/09(2006.01)i; C07C 233/15(2006.01)i; C07C 233/33(2006.01)i; C07C 303/40(2006.01)i; C07C 311/39(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i
FI: C07C231/02; C07C233/09 A; C07B61/00 300; C07C303/40; C07C311/39; C07C233/33; C07C233/15; C07B61/00 C

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））

C07C231/02; C07C233/09; C07C233/15; C07C233/33; C07C303/40; C07C311/39; C07B61/00

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	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２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/REGISTRY (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	関連する請求項の番号
Y	JP 58-026849 A (レーム・ゲゼルシヤフト・ミツト・ベシユレンクテル・ハフツング) 17.02.1983 (1983-02-17) 特許請求の範囲，例4，表	1-11
Y	JP 11-288093 A (富士写真フイルム株式会社) 19.10.1999 (1999-10-19) 合成例4	1-11
Y	WO 2005/014531 A1 (住友化学株式会社) 17.02.2005 (2005-02-17) SCHEME2，実施例1	1-11
Y	JP 2004-532745 A (コダック・ポリクローム・グラフィックス・エルエルシー) 28.10.2004 (2004-10-28) 段落0187	1-11
Y	US 2004/0023155 A1 (HAYAKAWA Eiji) 05.02.2004 (2004-02-05) 段落0094	1-11
Y	WO 02/083653 A1 (AMGEN INC.) 24.10.2002 (2002-10-24) Scheme 1	1-11

☑ 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
“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
“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
“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）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“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
“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
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
11.07.2022	26.07.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
鈴木　雅雄 4H 3493
電話番号 03-3581-1101 内線 3435

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	関連する請求項の番号
Y	JP 2011-195479 A (国立大学法人 東京大学) 06.10.2011 (2011-10-06) 請求項1, 段落0036, 実施例1	2-4,10
Y	JP 2018-517705 A (ホビオネ サイエンティア リミテッド) 05.07.2018 (2018-07-05) 特許請求の範囲, 図2	11
Y	JP 2013-193975 A (マイクロ波化学株式会社) 30.09.2013 (2013-09-30) 特許請求の範囲, 段落0024	11
Y	JP 2010-522166 A (ローディア インコーポレイティド) 01.07.2010 (2010-07-01) 請求項7, 段落0046等	1-9,11
Y	JP 58-000949 A (レーム・ゲゼルシヤフト・ミツト・ベシユレンクテル・ハフツング) 06.01.1983 (1983-01-06) 特許請求の範囲, 例12-14, 第3表	1-9,11
Y	CN 111087367 A (SUZHOU UUGENE BIOPHARMA CO., LTD.) 01.05.2020 (2020-05-01) 実施例1	1-9,11
A	GB 2248234 A (ROEHM GMBH) 01.04.1992 (1992-04-01) 全文全図	1-11
A	JP 55-004360 A (レーム・ゲゼルシヤフト・ミツト・ベシユレンクテル・ハフツング) 12.01.1980 (1980-01-12) 全文全図	1-11

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/021000

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 58-026849 A	17.02.1983	GB 2102426 A 特許請求の範囲，例4，表1 DE 3130508 A FR 2510564 A	
JP 11-288093 A	19.10.1999	US 2002/0051929 A1 合成例4d EP 949539 A2	
WO 2005/014531 A1	17.02.2005	JP 2005-60302 A	
JP 2004-532745 A	28.10.2004	US 2002/0150833 A1 段落0199 WO 2002/053626 A1	
US 2004/0023155 A1	05.02.2004	（ファミリーなし）	
WO 02/083653 A1	24.10.2002	US 2003/0139416 A1 Scheme 1	
JP 2011-195479 A	06.10.2011	（ファミリーなし）	
JP 2018-517705 A	05.07.2018	US 2018/0169607 A1 特許請求の範囲，図2 WO 2016/193740 A1	
JP 2013-193975 A	30.09.2013	（ファミリーなし）	
JP 2010-522166 A	01.07.2010	US 2008/0234515 A1 請求項7，段落0042等 WO 2008/118312 A1	
JP 58-000949 A	06.01.1983	US 4675442 A 特許請求の範囲，例12-14，第3表 GB 2100732 A	
CN 111087367 A	01.05.2020	（ファミリーなし）	
GB 2248234 A	01.04.1992	DE 4027843 A FR 2666334 A	
JP 55-004360 A	12.01.1980	US 4228102 A 全文全図 GB 2017683 A	