

(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  
2010年9月16日(16.09.2010)

PCT

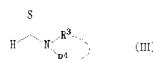
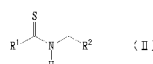
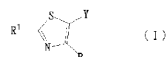
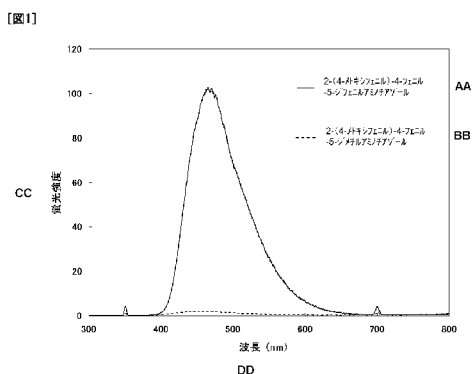
(10) 国際公開番号  
WO 2010/104027 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 277/18 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/053765
- (22) 国際出願日: 2010年3月8日(08.03.2010)
- (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 2009-055787 2009年3月10日(10.03.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人岐阜大学(GIFU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5011193 岐阜県岐阜市柳戸1番1 Gifu (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村井 利昭 (MURAI Toshiaki) [JP/JP]; 〒5011193 岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐阜大学 Gifu (JP).
- (74) 代理人: 神谷 英昭(KAMIYA Hideaki); 〒5020803 岐阜県岐阜市上土居2丁目11-8 Gifu (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: チアゾール誘導体およびその製造方法



(57) Abstract: A thiazole derivative is produced from easily available starting materials by a simplified process. The process is for producing a novel thiazole derivative represented by general formula (I), and is characterized by adding a strong base to a thioamide represented by general formula (II) and reacting the mixture with a thioformamide represented by general formula (III).

(57) 要約: 入手容易な原材料を用いて、簡略化された製造方法によりチアゾール誘導体を提供することを目的とする。一般式 (II) で表されるチオアミドに強塩基を添加して、一般式 (III) で示されるチオホルムアミドを反応させることを特徴とする一般式 (I) で表される新規なチアゾール誘導体の製造方法および、新規なチアゾール誘導体。

AA 2-(4-METHOXYPHENYL)-4-PHENYL-5-DIPHENYLAMINOTHIAZOLE  
 BB 2-(4-METHOXYPHENYL)-4-PHENYL-5-DIMETHYLAMINOTHIAZOLE  
 CC FLUORESCENT INTENSITY  
 DD WAVELENGTH (nm)

WO 2010/104027 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称**：チアゾール誘導体およびその製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、チアゾール誘導体およびその製造方法に関するものである。さらに詳しくは、ピリジルチアゾール系化合物またはジヒドロチアゾール系化合物を高収率、安価、簡便かつ選択的に製造する方法に関する。

### 背景技術

[0002] チアゾール誘導体は、農薬（殺虫剤など）、医薬品、殺菌剤や染料、電子材料などの機能性化合物（或いはその合成中間体）として有用な化合物である。例えば、チアゾール骨格を有する化合物をインターロイキン6生産抑制剤・骨吸収抑制剤・抗骨粗鬆症剤として使用するもの（特許文献1）、骨形成促進剤として使用するもの（特許文献2）、プロテインキナーゼC阻害剤として使用するもの（特許文献3）、農薬中間体として使用するもの（特許文献4）、ニューロペプチドYアンタゴニストとして使用するもの（特許文献5）などである。

[0003] これらの文献には、チアゾール誘導体の合成例として各種の方法が開示されている。例えば4'-クロロプロピオフェノンのジクロロメタン溶液に臭素を滴下して作用させたのち、チオ尿素を反応させる方法（特許文献1、2）や、チオウレアのエタノール溶液に3-クロロアセチルアセトンを加えて加熱反応させたのち貧溶媒を加えて冷却析出させる方法（特許文献3）、水中でジフルオロフェナシルブロマイドとシアノチオアセトアミドを混合して加熱反応させる方法（特許文献4）、 $\beta$ -アセトナフトンとチオ尿素、臭化テトラブチルアンモニウムとを酢酸エチル中で混合し、これに臭素を滴下して反応させる方法（特許文献6）などである。これらの方法では刺激臭のある臭素を使用する点、特別な試薬を調達する必要がある点などそれぞれに改良すべき余地を残している。

[0004] 一方チアゾール誘導体の一つであるピリジルチアゾール系化合物は殺菌剤

組成物として有用であり、その製造法については以下の文献（特許文献7）がある。該文献によると、2, 6-ジブロムピリジンをアルキルリチウムで処理しついでN, N-ジメチルアセトアミドを添加する。これに酸の存在下、臭素化剤で臭素化したのちチオアセトアミドと反応させて、最後にアルキルハロゲンとのカップリング反応により目的とするピリジルチアゾール系化合物を得る。この工程は多段階のステップがあり、操作方法が多少煩雑となる点に課題がある。

[0005] また、チアゾール誘導体の一つであるジヒドロチアゾール（IUPACではチアゾリンという。本発明では、チアゾールとの差異を明確にするためにジヒドロチアゾールという）の調製方法として、例えばメチル 2-（ジフルオロメチル）-5-（（（2-クロロエチル）アミノ）カルボニル）-4-（2-メチルプロピル）-6-トリフルオロメチル）-3-ピリジンカルボキシレートと5硫化2リンを混合加熱して脱ガスすることにより製造する方法（特許文献8）が提案されている。この方法では2位にピリジル基を有する4, 5ジヒドロチアゾール化合物を得るために、特殊な出発物質を必要としている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：特開平10-87490号公報  
特許文献2：特開平11-209284号公報  
特許文献3：特開2002-53566号公報  
特許文献4：再表WO2002/094798号公報  
特許文献5：特表2006-502131号公報  
特許文献6：特開2006-225334号公報  
特許文献7：特開平5-194506号公報  
特許文献8：特開平11-269174号公報

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 上述の通りチアゾール誘導体は薬剤組成物や染料、電子材料などの機能性材料の中間体として非常に有用であるものの、従来の合成法においては、使用される原材料の特殊性、多段階の製造工程を必要とするなどの改善すべき余地があったと思われる。従って、本発明では、入手容易な原材料を用いて、簡略化された製造方法を提案することを目的とする。

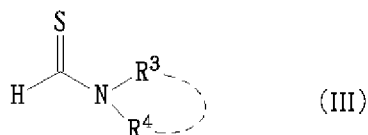
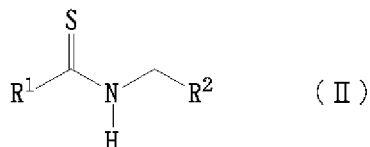
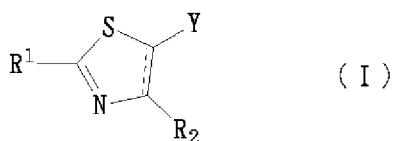
### 課題を解決するための手段

[0008] 前記課題を解決し、所期の目的を達成するために鋭意検討を行った結果、本発明においてはチオアミドを合成したのち、チオアミドジアニオンを経由してチオホルムアミドを作用させたところ、チオアミドの置換基によって、チアゾールまたはジヒドロチアゾールを選択的に合成可能であることを見いだした。

[0009] すなわち、本発明は、下記一般式（II）で表されるチオアミドに強塩基を添加し、次いで一般式（III）で示されるチオホルムアミドを反応させることを特徴とする一般式（I）で表されるチアゾール誘導体の製造方法に関するものである。

[0010]

[化1]



[0011] 前記式中、

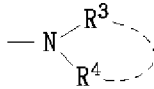
-----

は、単結合または二重結合を示し、R<sup>1</sup>は炭素数3～12の分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基を示し、前記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。

[0012] また、R<sup>2</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いアリール基または、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いピリジル基を示す。

[0013] R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、炭素数1～12の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基（但し、前

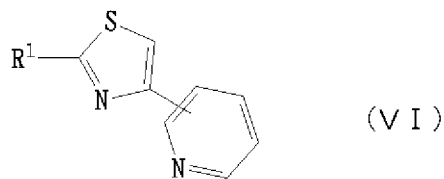
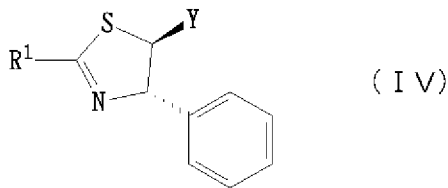
記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。)、あるいはR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒に5員ないし7員の複素環を示し、Yは、水素原子または、



を示す。

[0014] 前記R<sup>2</sup>が、アリール基の場合には下記一般式(IV)で表されるジヒドロチアゾールが、ピリジル基の場合には下記一般式(VI)で表されるチアゾールがそれぞれ選択的に得られることが特徴である。

[0015] [化2]



[0016] 前記式中のR<sup>1</sup>は、一般式(I)及び一般式(II)に示される基と同様であり、Yは、一般式(I)に示される基と同様である。

[0017] このような選択的反応についてはこれまでに全く知られていないところであり、その反応機構については後に詳述する。この選択性によって所望のチアゾール誘導体を合成することができるので、医薬分野、基礎材料分野の用

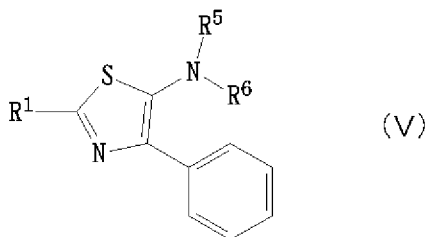
途・機能を含めた幅広い候補化合物を簡単な方法により得ることが可能となった。

[0018] 前記一般式 (II) で表されるチオアミドに添加する強塩基としては、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *t*-ブトキシド、水素化カルシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどがある。これらの強塩基はチオアミドの窒素原子の隣の炭素に作用して水素を引き抜きチオアミドジアニオンを形成する。強塩基としては *n*-ブチルリチウムが好ましく使用される。

[0019] さらに、一般式 (IV) で表されるようなジヒドロチアゾールは、チアゾリン環の 5 位にアミノ基が結合した全く新規な化合物である。チアゾリンは医薬・農薬の中間体として知られているが、本発明では、従来の水素原子の代わりにアミノ基およびフェニル基がそれぞれ結合して 4, 5 位が不斉炭素となるため、光学活性についても新たな可能性を探索することが可能となる。

[0020] また、一般式 (III) で表されるチオホルムアミドを反応させた後、さらにヨウ素を添加して反応させることによって、一般式 (IV) で表されるジヒドロチアゾールの他に、下記一般式 (V) で表されるチアゾール誘導体を得ることができる。

[0021] [化3]



[0022] 式中、R<sup>1</sup>は一般式 (I) に示される基と同様である。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって、炭素数 1 ~ 12 の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基 (但し、前記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから



選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。)を示し、 $R^5$ 及び $R^6$ のうち少なくとも一方は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いアリール基または、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いヘテロ芳香族基を示す。

[0023] 前記一般式(V)で表されるチアゾール誘導体は、特に $R^5$ 及び $R^6$ がアリール基、すなわちチアゾール環の5位がジアリールアミノ基である場合の蛍光発光性が強く、有機エレクトロルミネッセンス素子(以下エレクトロルミネッセンスを「EL」と略記する)における電子輸送層などへ展開できる化合物である。

### 発明の効果

[0024] 本発明のチアゾール誘導体の製造方法は、入手容易でかつ安価な原料から、複雑な合成経路を経ることなく簡易に製造することができるので、合成コストの低減を図ることができる。また、合成物についてはチオアミドの置換基を特定することで、選択的に生成物を得ることができ、しかも、これまでにない全く新規な化合物を容易に得られるところから、医薬・農薬等として有用な新規化合物の創成に多大な寄与・貢献をもたらす。

[0025] さらに、反応系にヨウ素を追加することで、共役系に広がりをもつチアゾール誘導体を得られ、新たな電子材料の開発へ向けて幅広く活用が見込まれる。

### 図面の簡単な説明

[0026] [図1]図1は本発明のチアゾール誘導体の一例について、蛍光スペクトルを示した図である。(実施例6)

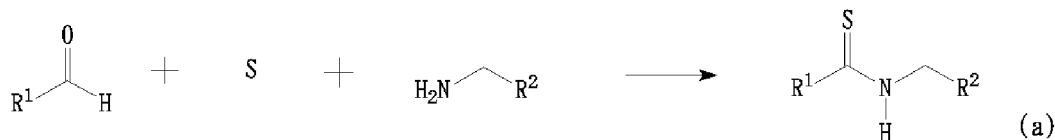
### 発明を実施するための形態

[0027] 以下、本発明の製造方法についてさらに詳細に説明する。

本発明は、チオアミドに強塩基を添加し、次いでチオホルムアミドを反応させることを特徴とするが、このチオアミドの合成方法としては一例として

以下の反応式 (a) を利用することができる。

[0028] [化4]



[0029] 式中のR<sup>1</sup>は炭素数3～12の分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基を示し、前記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。このような分岐状アルキル基としては、イソプロピル、イソブチル、t-ブチルなどが、また環状アルキル基としてはシクロプロピル、シクロヘキシルなどが、またアリール基としてはベンジル、トルイル、キシリルなど、ヘテロ芳香族基としてはピリジル、フリル、チエニルなどが挙げられる。これらは、強塩基との反応によりチオアミドジアニオンを形成する上で高収率であるために好ましい。

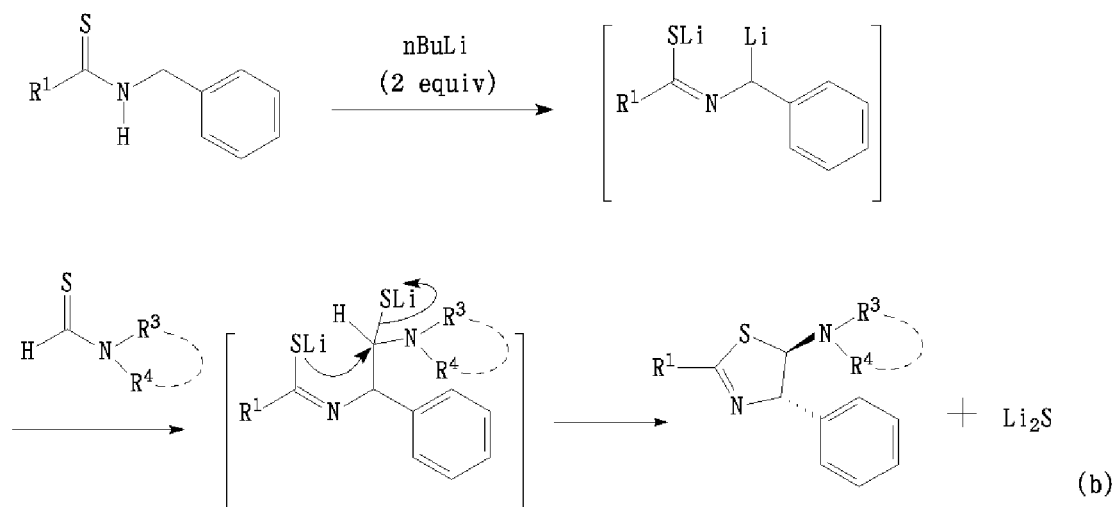
[0030] また、式中のR<sup>2</sup>は、一種以上の置換基で置換されていても良いアリール基または、一種以上の置換基で置換されていても良いピリジル基を示す。より具体的には、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基および炭素数1～6のアルコキシカルボニル基から選ばれる1または2個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、または、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基および炭素数1～6のアルコキシカルボニル基から選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいピリジル基から選択される基であり、本発明のチアゾール誘導体を選択的に合成する鍵となる基である。

[0031] 前記反応式 (a) は、本発明の出発物質であるチオアミドの合成法として従来公知の方法である。この方法の特徴はいずれの原料 (式左側の化合物) も容易かつ安価に入手できること、その結果としてチオアミドの構造設計が自由に行いうることなどである。但し、本発明では目的とするチアゾール誘

導体合成のためR<sup>2</sup>については選択的に用いている。

- [0032] この反応は、有機溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Nメチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。これらのうち、チオアミドを一旦精製して単離・保管などを行う場合には、反応系を水洗する過程で生成物を分離することが容易である観点から、ジメチルホルムアミドが好適である。
- [0033] また、この反応は、60～110℃、好ましくは80～90℃で行われる。前記温度よりも低い場合には、反応速度が低下して収率が低下する傾向があり、また、より高温である場合には、副反応が起こりやすく、精製に手間がかかるおそれがある。
- [0034] 上記反応は、アルデヒド基含有化合物：硫黄：アミノ基含有化合物＝1：1：1～1：1.2：1.2のモル比の範囲で行うことができる。この比率のうち最も好ましいのは、1：1.1：1.1であり、アルデヒド基含有化合物を完全に反応させ、チオアミドの精製を効率よく進めるためである。なお、この反応はWillgerodt-Kindler反応と呼ばれ、文献（Brown, E. V. *Synthesis* 1975, 358）に詳説されている。
- [0035] 前記アミノ基含有化合物としてR<sup>2</sup>がフェニル基の化合物を用いた場合のジヒドロチアゾールの合成経路について以下に示す。
- [0036]

[化5]



[0037] 前記反応のうち上段の反応はチオアミドジアニオンを生成させるものである。具体的には、文献 (Murai, T. et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 8153) 等に開示されている反応である。この反応の開始における留意点は、脱水条件下、窒素またはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行う必要があることである。強塩基と反応させて得られるチオアミドジアニオンは、水または酸素の存在により容易に分解するおそれがあり、安定に存在させて次の反応へと移行させるためである。なお、他の強塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *t*-ブトキシド、水素化カルシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドなどを用いることも可能であるが、反応性・価格・入手容易などの点でブチルリチウム (nBuLi) が好ましい。また、ブチルリチウムを使用すれば、反応後にブタンガスとして分離が容易であるという利点もある。

[0038] 前記反応には、溶媒としてテトラヒドロフランを用いている。他の溶媒としてトルエン、ジエチルエーテルなども用いることが可能であるが、前者はわずかに副反応が進行するおそれがあり、後者は反応中間体が溶解せずに沈殿し反応収率が低下おそれがあるため、テトラヒドロフランが好適である。

このときの反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ~室温の範囲で実施することが可能であるが、副反応を抑えかつ効率を考慮して $0^{\circ}\text{C}$ 前後が適当である。

[0039] 反応させる各化合物の混合比率は、用いる化合物により一概には決せられないが、一般的にはチオアミドに対して約2当量の $n\text{BuLi}$ を加え、ついで約1当量のチオホルムアミドを添加する。チオアミドと $n\text{BuLi}$ とは1:2の反応にてジアニオンを生成し、ほぼ100%の収率にて反応が進行する。また、生成したジアニオンも活性が高いためにチオホルムアミドとほぼ100%の反応が起こる。従って、それぞれの化合物のモル比は基本的にはチオアミド: $n\text{BuLi}$ :チオホルムアミド=1:2:1である。

[0040] 前記反応式の下段では、分子内の環化反応によりチアゾール骨格が形成される。しかもこのとき使用したチオホルムアミドによって、従来では全く知られていない5位にアミノ基が導入されたジヒドロチアゾールが得られるのである。このアミノ基が結合した5位炭素及び、フェニル基が結合した4位炭素はいずれも不斉炭素であり、光学活性を含めて各種の用途開発に用いることができる。

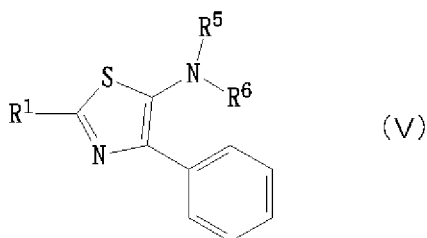
[0041] 前記下段の反応に際して有機マグネシウム化合物（Grignard試薬）として例えば、 $\text{PhMgBr}$ や、 $n\text{BuMgBr}$ を適量添加することにより環化反応を促進することもできる。

[0042] ところで、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール類は以前から知られている材料であり、中でも農薬及び製薬工業におけるジヒドロチアゾール及びチアゾールに基づく活性化合物の合成のための重要中間体として用いられている（参考ドイツ国特許 DE10142749など）。本発明では、5位にアミノ基が導入されていることから、これまで用いられているジヒドロチアゾールと同様の用途の他に、新たな用途開発の原材料として十分に期待されるものである。

[0043] 上記反応過程において、チオホルムアミドを反応させた後、さらにヨウ素を添加して反応させると、一般式(V)で示すチアゾール誘導体を得られる。上述のように4位にアリール基（一般式(V)ではフェニル基）が存在す

ると、基本的にはジヒドロチアゾールが生成するが、反応系にヨウ素を添加することによって、脱プロトン化が進行すると考えられる。このようにして得られるチアゾール誘導体の中でも一般式（V）で示すR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>のうち少なくとも一方が、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いアリール基または前記同様の置換基で置換されていても良いヘテロ芳香族基であることによって、当該誘導体が蛍光発光性を示すのである。

[0044] [化6]



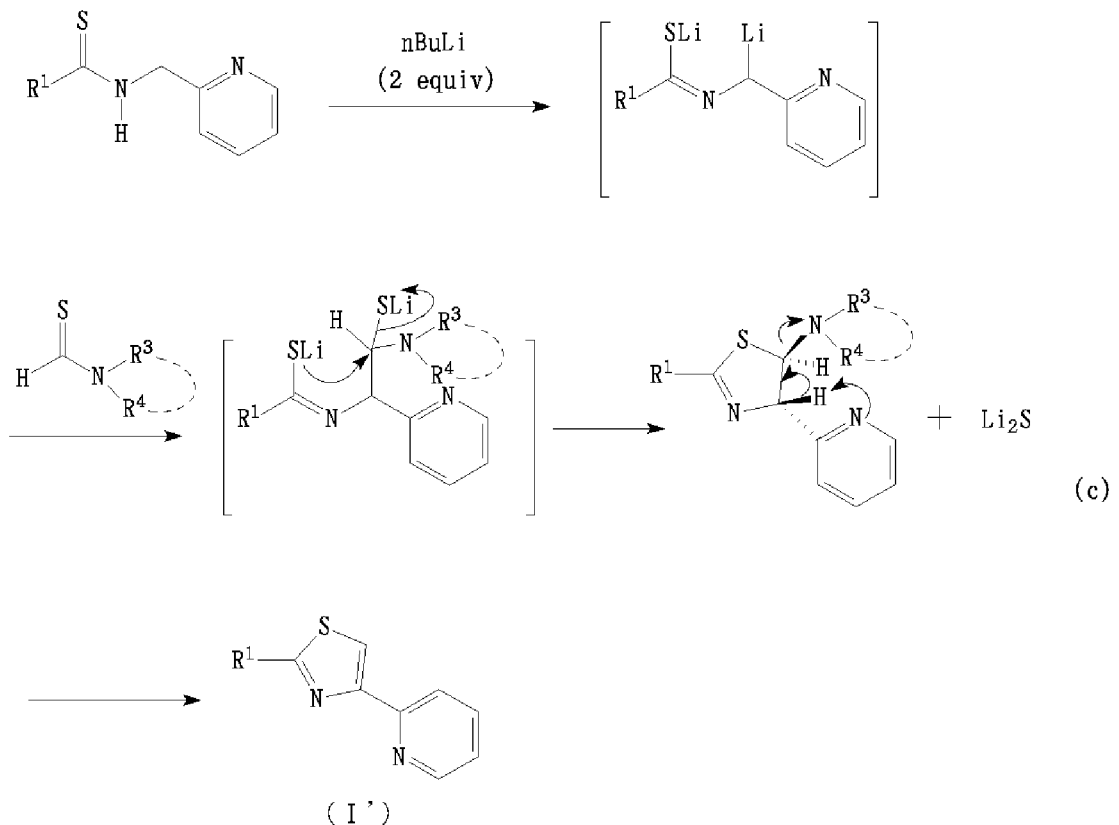
[0045] ヨウ素添加時の反応条件としては、チオホルムアミドを前記反応温度（ $-78^{\circ}\text{C}$ ～室温）で加えて数分から数時間程度混合しながら反応させたのち、反応温度を維持したまま、ヨウ素をチオホルムアミドに対して等モル～3倍モル、このましくは1.5～2.5倍のモル濃度になるように添加する。ヨウ素の添加に際しては、固体ヨウ素をそのまま添加するか、反応溶媒（例えばテトラヒドロフランなど）に一旦溶解させて反応系に添加することもできる。なお、添加後に攪拌などしながら数分から数時間程度反応させれば、目的とする4位にアリール基を有する一般式（V）で表されるチアゾール誘導体が得られるのである。

[0046] ところで、電界発光を利用したEL素子は、自己発光のために視認性が高く、かつ完全固体素子であるため、耐衝撃性に優れるなどの特徴を有することから、各種表示装置における発光素子としての利用が注目されている。特に有機EL素子は印加電圧を大幅に低くしうる上、小型化が容易であって、消費電力が小さいなどの特徴がある。これまでジアリールアミノ基を有する

膨大な化合物群が報告され、有機EL素子としての利用が広く検討されているところである。前記一般式(V)で表されるチアゾール誘導体は、特にR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>がジアリールアミノ基である場合の蛍光発光性が強い。すなわち、この化合物は、ジアリールアミノ基の共役系がチアゾール環、置換基フェニルにまで拡がり、全く新たな電子材料として、例えば有機EL素子における電子輸送層などに利用できる基盤化合物を創成することができるのである。

[0047] 次に、前記アミノ基含有化合物としてR<sup>2</sup>がピリジル基の化合物を用いた場合のチアゾールの合成経路について示す。

[0048] [化7]



[0049] 前記反応の上段、中段までは、既に述べた反応と変わるところはないので、ここでは下段のみについて説明する。ピリジル基を有するチオアミドにnBuLiを作用させることによりジアニオンを形成し、これにチオホルムアミドを反応させると、一旦ジヒドロチアゾールを生成するものの、ピリジル

基の窒素原子によって脱プロトン化が進行し、脱水素により4-(2-ピリジル)チアゾールが生成する。このようなチアゾールは、農薬、医薬品、殺菌剤や染料、電子材料などの機能性化合物（或いはその合成中間体）として有用であり、近年では有機ELの高輝度化、カラー化（特に赤色発光可能化）の発光材料としても注目されつつある。

[0050] 前記反応式(c)では、ピリジル基の2位に結合するチオアミドを用いた例を示したが、3位または4位に結合するチオアミドを用いてもよい。但し、2位に結合するチオアミドを用いた方が最終生成物（一般式(I')）として最も高い収率で得られるので好ましい。

[0051] 以下本発明をより具体的に明らかにするために、本発明に係る幾つかの実施例を示す。

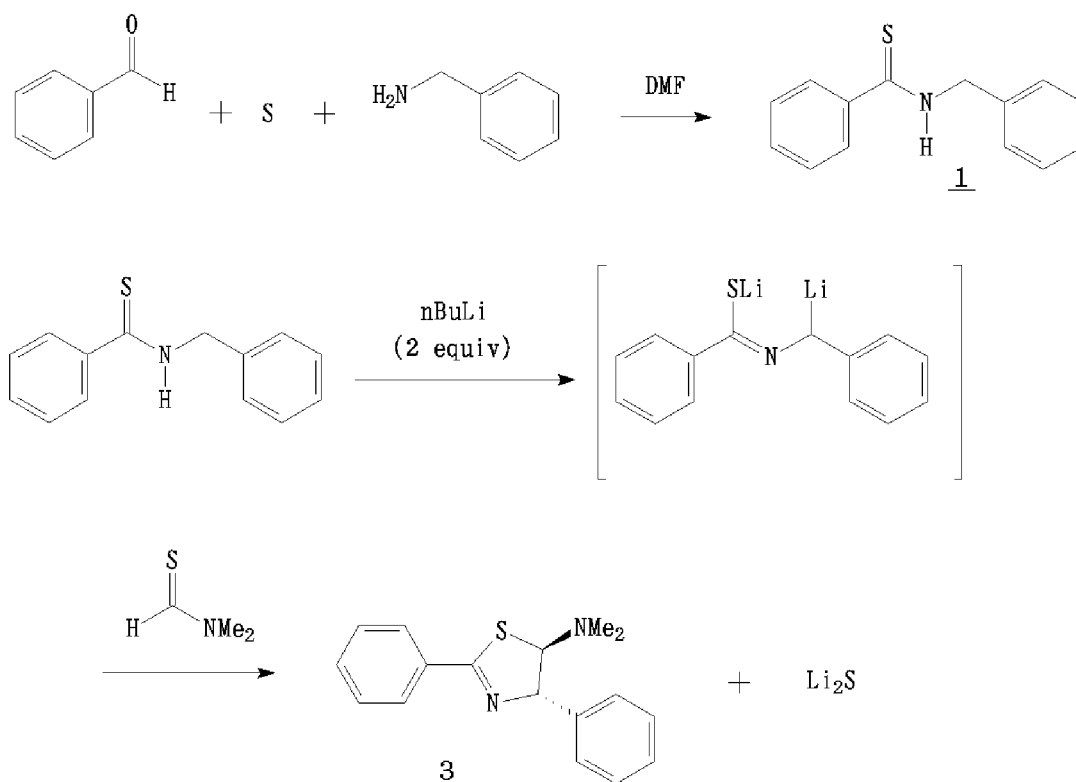
### 実施例 1

[0052] 化合物3（4,5-ジヒドロ-2,4-ジフェニル-5-ジメチルアミノチアゾール）の合成方法について、全体のスキームは下記に示すとおりである。

[0053]



[化8]



[0054] ー化合物 1 (N-フェニルメチルベンゼンカルボチオアミド) の合成ー  
 ベンジルアミン (12.0 mL, 0.11 mol) のジメチルホルムアミド (DMF: 50 mL) 溶液にベンズアルデヒド (10.1 mL, 0.1 mol) を室温で加えた。ついで、硫黄 (3.52 g, 0.11 mol) を加え 80~90°C で 6 時間攪拌しながら加熱した。反応混合液をエチルエーテル (50 mL) に注ぎ、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、塩酸 (35%, 10 mL) で洗浄した。さらに有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮し、残渣をヘキサン/塩化メチレン (1:1, 30 mL) で再結晶して、化合物 1 を黄色固体として 21.3 g (収率: 94%) を得た。

[0055] ー化合物 3 の合成ー  
 化合物 1 (0.227 g, 1.0 mmol) を THF (2.0 mL) に溶

解し、この溶液にn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(1.3 mL, 2.0 mmol)を0°Cで徐々に加えた。5分攪拌を行ったのち、N,N-ジメチルチオホルムアミドを同じ温度で加え、さらに2.5時間攪拌を続けた。反応混合液に水(10 mL)を加え、有機相をジエチルエーテル(10 mL)で抽出した。該有機相を水(10 mL)で二回洗浄し、さらに水槽をジエチルエーテル(5 mL)で再抽出した。集めた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; Hexane:EtOAc:Et<sub>2</sub>N=5:1:0.01)で精製し、トランス-4,5-ジヒドロ-2,4-ジフェニル-5-ジメチルアミノチアゾール(0.14 g, 50%)を薄黄色固体として得た。

融点 89-91°C

[0056] 化合物3の<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトルおよび<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトルは、日本電子製JNMα-400型式を用い、重水素化クロロホルム中、25°Cで、<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトルは積算回数8回、<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトルは積算回数100-200回で測定した。その結果は次に示す通りである。

[0057] (トランス-4,5-ジヒドロ-2,4-ジフェニル-5-ジメチルアミノチアゾール)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 5.11 (d, J=2.0 Hz, 1H, SCH), 5.6 (d, J=2.0 Hz, 1H, C=NCH), 7.08-7.19 (m, 5H, Ar), 7.27-7.35 (m, 3H, Ar), 7.90-7.92 (m, 2H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 40.0 (NMe<sub>2</sub>), 84.2 (SCH), 90.5 (C=NCH), 126.0, 127.6, 128.4, 128.5, 131.1, 133.5, 139.7, 168.7 (SCN)

また、IRやMSのデータについても合わせて下記に示す。

IR (KBr) 2947, 1597, 1450, 1355, 1265, 1229, 1051, 1027, 834, 754, 687, 651, 566, 521 cm<sup>-1</sup>; MS (EI) m/z 282 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 282.1191. found: 282.1177.

## 実施例 2

[0058] 各化合物の混合比、温度、時間などは実施例1と同様の操作であるが、N

、N-ジメチルチオホルムアミドを同じ温度で加えた後に、2.5時間攪拌を続ける代わりに、「30分間攪拌を続け、フェニルマグネシウムブロミド (PhMgBr) THF溶液(1.09M, 1.83mL, 2.0mmol)を室温で加え、2時間攪拌」した。以後実施例1と同様にして操作し、トランス-4,5-ジヒドロ-2,4-ジフェニル-5-ジメチルアミノチアゾール(0.235g, 83%)を薄黄色固体として得た。この例に示すようにPhMgBrの添加により環化反応を促進させることができる。

### 実施例 3

[0059] 次に表1に示す各ジヒドロチアゾール(3b~3g)の合成例について、使用した化合物1およびチオホルムアミドとともに収率について同表に示す。なお、各化合物の使用量(モル比)、温度、時間などの諸条件は実施例2と同様である。

[0060]

[表1]

| 1(チオアミド) | チオホルムアミド | 3(チアゾール誘導体) | 収率  |
|----------|----------|-------------|-----|
|          |          |             | 73% |
|          |          |             | 24% |
|          |          |             | 19% |
|          |          |             | 60% |
|          |          |             | 36% |
|          |          |             | 38% |

[0061] 表1に示す各ジヒドロチアゾールについての核磁気共鳴スペクトル等の計測結果を以下に示す。

[0062] (トランス-4, 5-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-ジメチルアミノチアゾール (3b) ; 黄色オイル)

IR(neat) 2951, 2833, 2786, 1605, 1508, 1254, 1170, 1031, 948, 837, 698, 657, 566  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.19 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.77 (s, 3H, OMe), 5.16 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, SCH), 5.61 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, C=NCH), 6.88–6.90 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, Ar), 7.19–7.26 (m, 5H, Ar), 7.92–7.94 (m, 2H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.0 ( $\text{NMe}_2$ ), 55.2 (OMe), 84.2 (SCH), 90.4 (C=NCH), 113.6, 126.1, 126.2, 127.5, 128.5, 130.1, 140.0, 162.0, 168.0 (SCN); M

S(EI)m/z 312(M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS(M<sup>+</sup>) 312.1296. found: 312.1292.

[0063] (トランス-2, 4-ジヒドロ-2-イソプロピル-4-フェニル-5-ジメチルアミノチアゾール (3 c) ; 黄色液体)

IR(neat) 2966, 1614, 1454, 1287, 1044, 873, 835, 753, 699, 598 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28(dd, J=6.8 Hz, 2.0 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.13 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), (sept, J=6.8 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.99(d, J=2.0 Hz, 1H, SCH), 5.33-5.34 (d, J=2.0 Hz, 1H, C=NCH), 7.16-7.27 (m, 5H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.0 (NMe<sub>2</sub>), 83.5 (SCH), 89.7(C=NCH), 126.0, 127.6, 128.6, 140.0, 178.6 (SCN); MS(EI)m/z 248(M<sup>+</sup>); HRMS(EI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S(M<sup>+</sup>) 248.1347. found: 248.1354.

[0064] (トランス-2, 4-ジヒドロ-2-(2-ピリジル)-4-フェニル-5-ジメチルアミノチアゾール (3 d) ; 橙色オイル)

IR (neat) 3290, 3059, 2951, 2788, 1599, 1494, 1467, 1435, 1296, 1280, 1176, 1149, 1045, 1025, 996, 958, 836, 789, 743, 698, 537cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 5.14-5.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H, SCH), 5.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=NCH), 7.18-7.22 (m, 2H, Ar), 7.24-7.25 (m, 2H, Ar), 7.30-7.37 (m, 2H, Ar) 7.68-7.73 (td, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H, Ar), 8.11-8.13 (d, J = 8.29 Hz, 1H, Ar), 8.64-8.66 (d, J = 8.29 Hz, 1H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 40.1 (NMe<sub>2</sub>), 84.9 (SCH), 88.9 (C=NCH), 121.9, 125.6, 126.2, 127.8, 128.7, 136.6, 139.6, 149.4, 151.3, 170.9 (SCN); MS (EI) m/z 283 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 283.1143. found: 283.1170.

[0065] (トランス-4, 5-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-5-ジメチルアミノチアゾール (3 e) ; 橙色オイル)

IR (neat) 3062, 2949, 1603, 1506, 1451, 1234, 1154, 1028, 949, 842, 753, 698, 657, 562 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 5.22 (d, J= 2.0 Hz, 1H, SCH), 5.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=NCH), 7.05-7.10 (t, J

= 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.23–7.31 (m, 5H, Ar), 7.95–8.00 (m, 2H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.1 ( $\text{NMe}_2$ ), 84.3 (SCH), 91.1 ( $\text{C}=\text{NCH}$ ), 126.0, 127.6, 128.4, 128.5, 131.1, 133.5, 139.7, 168.7 (SCN);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -108.8; MS (EI)  $m/z$  300 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 300.1096. found: 300.1120.

[0066] (トランス-2, 4-ジヒドロ-2-ターシャリーブチル-4-フェニル-5-ジメチルアミノチアゾール (3 f) ; 黄色液体)

IR (neat) 2965, 2360, 1611, 1451, 1362, 1042, 1002, 751, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.21 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 5.02–5.03 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, SCH), 5.46–5.47 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H,  $\text{C}=\text{NCH}$ ), 7.22–7.35 (m, 5H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 40.0 ( $\text{NMe}_2$ ), 83.8 (SCH), 89.5 ( $\text{C}=\text{NCH}$ ), 125.9, 127.5, 128.5, 139.9, 181.5 (SCN); MS (EI)  $m/z$  262 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 262.1504. found: 262.1500.

[0067] (トランス-4, 5-ジヒドロ-2, 4-ジフェニル-5-モルホリノチアゾール (3 g) )

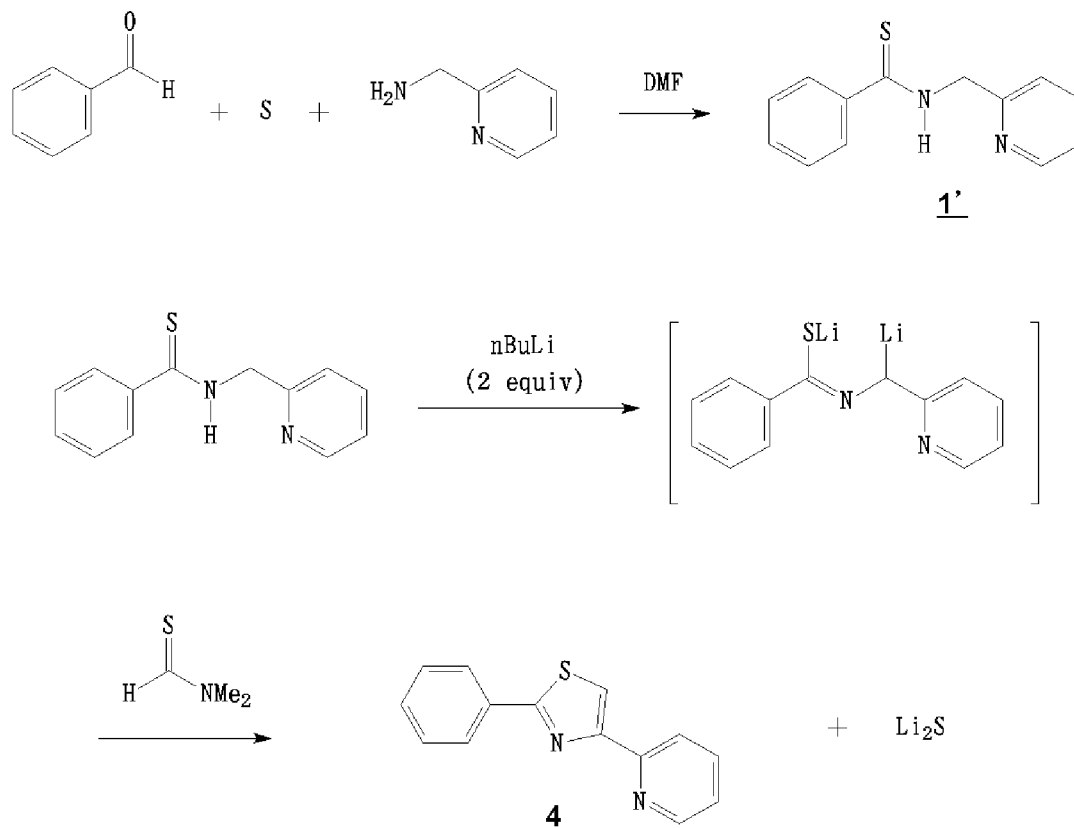
(m.p. 92–94 °C): IR (KBr) 2854, 1598, 1450, 1269, 1231, 1137, 1113, 945, 752, 565  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47–2.52 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.67–3.69 (m, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.08–5.09 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, SCH), 5.68 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{C}=\text{NCH}$ ), 7.18–7.29 (m, 5H, Ar), 7.36–7.41 (m, 3H, Ar), 7.95–7.98 (m, 2H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  47.9 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 66.3 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 83.6 (SCH), 89.1 ( $\text{C}=\text{NCH}$ ), 126.2, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 131.4, 133.3, 139.4, 168.8 (SCN); MS (EI)  $m/z$  324 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ) 324.1296. found: 324.1269.

#### 実施例 4

[0068] 化合物 4 (2-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール) の合成方法について、全体のスキームは下記に示すとおりである。

[0069]

[化9]



[0070] ー化合物 1' (N-(2-ピリジルメチル)ベンゼンカルボチオアミド)の合成ー

ピリジルメチルアミン (2.22 mL, 0.022 mol) のジメチルホルムアミド (DMF : 8 mL) 溶液にベンズアルデヒド (2.03 mL, 0.02 mol) を室温に加えた。ついで、硫黄 (0.71 g, 0.022 mol) を加え 80~90°C で 6 時間攪拌しながら加熱した。反応混合液をエチルエーテル (20 mL) に注ぎ、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。さらに有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮し、残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; Hexane : EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 2) で精製し、化合物 1 を黄色固体として 3.33 g (収率 : 73%) を得た。

[0071] ー化合物 4 の合成ー

化合物 1' (0.228 g, 1.0 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解し、この溶液に *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.3 mL, 2.0 mmol) を 0°C で徐々に加えた。5 分攪拌を行ったのち、*N,N*-ジメチルチオホルムアミドを同じ温度で加え、さらに 3 時間攪拌を続けた。反応混合液に水 (10 mL) を加え、有機相をジエチルエーテル (10 mL) で抽出した。該有機相を水 (10 mL) で二回洗浄し、さらに水槽をジエチルエーテル (5 mL) で再抽出した。集めた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; Hexane : EtOAc : Et<sub>2</sub>N = 5 : 1 : 0.01) で精製し、2-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾール (0.149 g, 62%) を薄橙色固体として得た。

融点 107–109°C

[0072] 得られた 2-フェニル-4-(2-ピリジル)チアゾールについても前記実施例と同様の各種測定を行いその結果を下記に示す。

IR (KBr) 2362, 1587, 1474, 1420, 1057, 991, 754, 684, 667, 591 cm<sup>-1</sup>;  
1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07–7.11 (m, 1H, Ar), 7.28–7.35 (m, 3H, Ar), 7.62–7.66 (td, J = 7.6 Hz, 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.91–7.93 (m, 2H, Ar), 7.97 (s, 1H, SCH), 8.14–8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.50–8.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H, Ar); 13C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 116.8, 121.2, 122.7, 126.5, 128.8, 130.0, 133.5, 136.8, 149.3, 152.5, 156.0, 167.9 (SCN); MS (EI) m/z 238 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 238.0565. found: 238.0572.

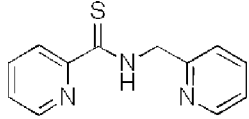
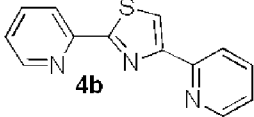
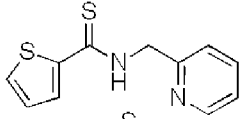
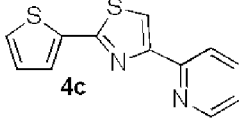
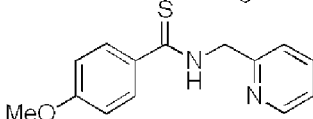
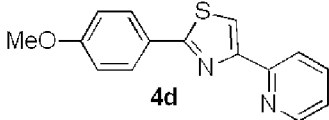
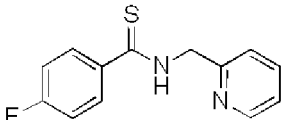
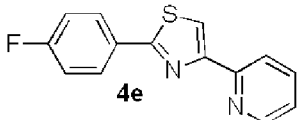
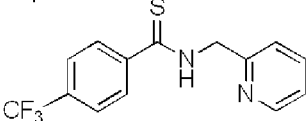
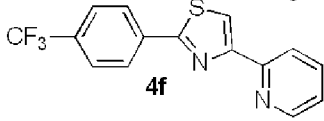
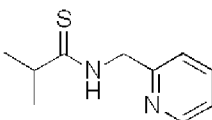
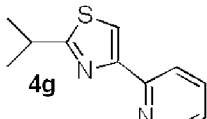
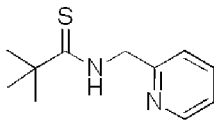
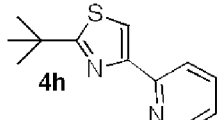
## 実施例 5

[0073] 次に表 2 に示す各ピリジルチアゾール (4b~4h) の合成例について、使用した化合物 1 とともに収率について同表に示す。なお、各化合物の使用量 (モル比)、温度、時間などの諸条件は実施例 4 と同様である。

[0074]



[表2]

| 1' (チオアミド)  | 4 (チアゾール誘導体)   | 収率  |
|---|--|-----|
|    |    | 46% |
|    |    | 38% |
|    |    | 85% |
|   |   | 46% |
|  |  | 37% |
|  |  | 64% |
|  |  | 24% |

[0075] 表2に示す各ピリジルチアゾールについての核磁気共鳴スペクトル等の計測結果を以下に示す。

[0076] (2, 4-ジ(2-ピリジル)チアゾール(4b))

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.12-7.16(m, 1H, Ar), 7.20-7.24 (m, 1H, Ar), 7.67-7.72 (m, 2H, Ar), 8.11-8.16 (m, 2H, Ar), 8.20-8.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 8.52-8.55 (m, 2H, Ar).

[0077] (2-チオフエン-4-(2-ピリジル)チアゾール(4c))

(m.p. 114-115 °C) : IR (KBr) 3126, 1587, 1473, 1424, 1227, 1052, 83

0, 767, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09–7.10 (m, 1H, Ar), 7.22–7.25 (m, 1H, Ar), 7.42–7.43 (dd,  $J = 4.9 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$ , 1H, Ar), 7.56–7.58 (dd,  $J = 3.9 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$ , 1H, Ar), 7.76–7.80 (m, 1H, Ar), 8.04 (s, 1H, SCH), 8.23–8.25 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, ), 8.63–8.64 (m, 1H, Ar);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.0, 121.3, 122.8, 126.6, 127.6, 127.7, 136.8, 137.2, 149.3, 152.2, 155.6, 161.5 (SCN); MS (EI)  $m/z$  244 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 244.0129. found: 244.0105.

[0078] (2-(4-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)チアゾール (4 d))

(m. p. 100–103 °C): IR (KBr) 3085, 2836, 1605, 1476, 1306, 1247, 1180, 1026, 834, 776, 713  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (s, 1H, OMe), 6.85–6.89 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H, Ar), 7.11–7.17 (m, 1H, Ar), 7.66–7.70 (td,  $J = 7.8 \text{ Hz}, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, Ar), 7.86–7.90 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H, Ar), 7.93 (s, 1H, SCH), 8.15–8.17 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , ;1H, Ar), 8.52–8.54 (m, 1H, Ar);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 114.2, 116.0, 121.2, 122.7, 126.5, 128.0, 136.9, 149.3, 152.6, 155.7, 161.1, 167.9 (SCN); MS (EI)  $m/z$  268 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ) 268.0670. found: 268.0663.

[0079] (2-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ピリジル)チアゾール (4 e))

(m. p. 140–144 °C): IR (KBr) 3103, 1588, 1519, 1477, 1229, 1060, 994, 832, 751, 581, 505  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12–7.18 (t,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H, Ar), 7.22–7.25 (m, 1H, Ar), 7.76–7.81 (td,  $J = 7.82 \text{ Hz}$ , 1H, Ar), 7.99–8.04 (m, 2H, Ar), 8.08 (s, 1H, SCH), 8.23–8.25 (d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ , 1H, Ar), 8.63–8.64 (m, 1H, Ar);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  115.8, 116.0, 116.8, 121.2, 122.8, 129.9, 129.9, 136.9, 149.3, 152.4, 156.0, 162.6, 165.1, 166.8 (SCN);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -20.0; MS (EI)  $m/z$  256 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 256.0470. found: 256.0474.

[0080] (2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(2-ピリジル)チアゾール

ール (4 f) )

(m. p. 123–127 °C): IR (KBr) 2361, 1588, 1475, 1407, 1327, 1162, 1110, 1068, 846, 764, 673, 608  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13–7.17 (m, 1H, Ar), 7.59–7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 7.66–7.71 (td,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 8.01–8.03 (m, 3H, Ar), 8.13–8.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 8.52–8.54 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  117.8, 121.3, 122.5, 123.0, 125.8, 125.9, 126.7, 131.4, 131.7, 136.6, 136.9, 149.4, 152.2, 156.6, 166.0 (SCN);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.1; MS (EI)  $m/z$  306 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{S}(\text{M}^+)$  306.0439. found: 306.0428.

[0081] (2-イソプロピル-4-(2-ピリジル)チアゾール (4 g) )

橙色液体: IR (neat) 2967, 1588, 1496, 1420, 1331, 1051, 754, 621  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35–1.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 3.25–3.35 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 7.08–7.11 (m, 1H, Ar), 7.62–7.67 (td,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 7.84 (s, 1H, SCH), 8.02–8.04 (d,  $J = 7.84$  Hz, 1H, Ar), 8.51–8.52 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 33.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 115.6, 121.1, 122.4, 136.8, 149.3, 152.8, 154.5, 178.0 (SCN); MS (EI)  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}(\text{M}^+)$  204.0721. found: 204.0691.

[0082] (2-ターシャリーブチル-4-(2-ピリジル)チアゾール (4 h) )

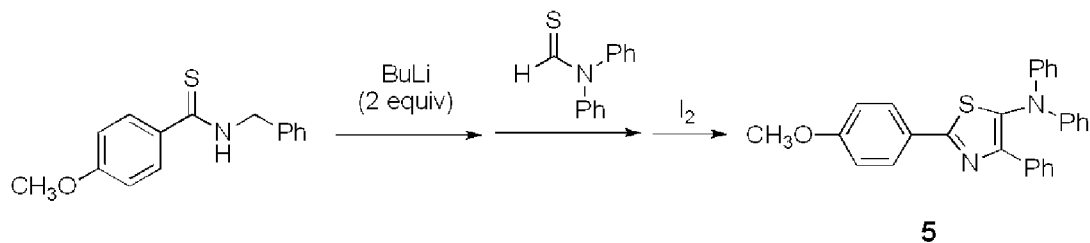
橙色オイル: IR (neat) 2961, 2925, 1588, 1495, 1463, 1065, 994, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (s, 9H,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 7.10–7.19 (m, 1H, Ar), 7.65–7.69 (td,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.85 (s, 1H, SCH), 8.08–8.10 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar), 8.51–8.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.9 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 37.8 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 115.6, 121.3, 122.4, 136.8, 149.3, 153.0, 154.4, 181.1 (SCN); MS (EI)  $m/z$  218 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}(\text{M}^+)$  218.0878. found: 218.0857.

## 実施例 6

[0083] 次にヨウ素を添加する反応による化合物 5 (2-(4-メトキシフェニ

ル) -4-フェニル-5-ジフェニルアミノチアゾール) の合成方法について、全体のスキームは下記に示すとおりである。

[0084] [化10]



[0085] 具体的には、実施例1で示す化合物1を合成した後、化合物1 (0.257 g, 1.0 mmol) をTHF (2.0 mL) に溶解し、この溶液にBuLiヘキサン溶液 (1.43 M, 1.40 mL, 2.0 mmol) を0°Cで加え、5分間攪拌を行った。その溶液にN,N-ジフェニルチオホルムアミド (0.213 g, 1.0 mmol) を0°Cで加え30分攪拌した。これにヨウ素 (0.512 g, 2.0 mmol) を0°Cで加え2時間攪拌を続けた。反応混合液を塩化アンモニウム飽和溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-ジフェニルアミノチアゾールを収率26%で黄色固体として得た。

[0086] この化合物5について核磁気共鳴スペクトル等の計測結果を以下に示す。また、同化合物の蛍光分光光度計による蛍光スペクトル (実線) を図1に示す。図において蛍光強度はローダミンBを100としたときの値である。この図には比較として2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-ジメチルアミノチアゾールの蛍光スペクトル (点線) が示されており、置換基としてジフェニルアミノ基にした場合の効果が顕著に示されている。

[0087] (2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-ジフェニルアミノチアゾール)

mp.: 152-155°C; IR (KBr) 3064, 2926, 2839, 1602, 1515, 1490, 1415, 1341

, 1290, 1245, 1173, 1029, 975, 838, 748, 514  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75 (s, 3H, OMe), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ar), 6.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ar), 7.05–7.07 (m, 4H, Ar), 7.10–7.20 (m, 7H, Ar), 7.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ar), 7.85–7.88 (m, 2H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.4 (OMe), 114.1, 121.3, 122.9, 127.0, 127.4, 127.7, 127.9, 128.2, 129.2, 133.4, 138.9, 146.5, 148.6, 161.2, 163.6 (SC=N); MS (EI)  $m/z$  434 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}(\text{M}^+)$  434.1453. found: 434.1437.

## 実施例 7

[0088] 実施例 6 において、N, N-ジフェニルチオホルムアミドの代わりに、N-フェニル-N-メチルチオホルムアミド (0.119 g, 1.0 mmol) を用いた他は、同様の操作を行い、2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-(N-フェニル-N-メチルアミノ)チアゾールを収率 19% で黄色固体として得た。

[0089] (2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-(N-フェニル-N-メチルアミノ)チアゾール)  
mp.: 100–101°C; IR (KBr) 2939, 1904, 1596, 1491, 1298, 1258, 1221, 1168, 1136, 1111, 1028, 977, 833, 751, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.10 (s, 3H, NMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 6.76–6.87 (m, 5H, Ar), 7.12–7.21 (m, 3H, Ar), 7.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ar), 7.83 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H, Ar), 7.90 (d,  $J = 7.32$  Hz, 2H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.3 (NMe), 55.3 (OMe), 114.1, 114.2, 119.3, 127.1, 127.3, 127.7, 127.9, 128.5, 129.1, 133.8, 141.0, 148.3, 148.4, 161.1, 163.2 (SC=N); MS (EI)  $m/z$  372 ( $\text{M}^+$ ).

## 産業上の利用可能性

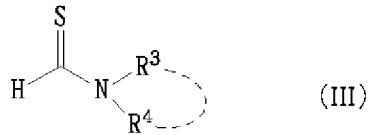
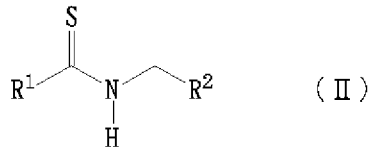
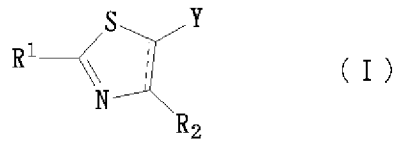
[0090] 本発明のチアゾール誘導体は、本発明の製造方法によって、入手容易かつ安価な原料から、複雑な合成経路を経ることなく簡易に製造することができる。また、合成物については出発物質の置換基を特定することで、選択的に生成物を得ることができ、しかも、これまでにない全く新規な化合物を容易に得られる。従って、得られたチアゾール誘導体を、医薬・農薬等として

有用な新規化合物の素材（および中間体）として利用することができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) で表されるチオアミドに強塩基を添加して、一般式 (II) で示されるチオホルムアミドを反応させることを特徴とする一般式 (I) で表されるチアゾール誘導体の製造方法。

[化1]



[式中、

-----

は、単結合または二重結合を示し、

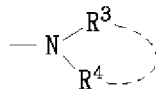
R<sup>1</sup>は炭素数3～12の分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基を示し、各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良く、

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いアリール基または、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低

級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いピリジル基を示し、

$R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、炭素数1~12の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基（但し、前記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。）、あるいは $R^3$ 及び $R^4$ はそれらが結合する窒素原子と一緒に5員ないし7員の複素環を示し、

Yは、水素原子または、



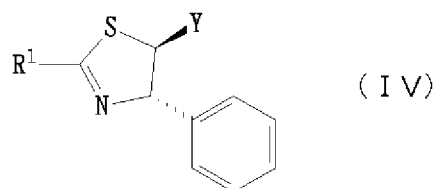
を示す。]

[請求項2] 前記強塩基が、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム*t*-ブトキシド、水素化カルシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミドから選択される一種以上である請求項1記載のチアゾール誘導体の製造方法。

[請求項3] 前記チオホルムアミドを反応させた後、さらにヨウ素を添加して反応させることを特徴とする請求項1または2に記載のチアゾール誘導体の製造方法。

[請求項4] 一般式 (IV)

[化2]

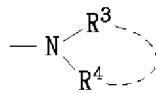




[式中、

R<sup>1</sup>は炭素数3～12の分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基を示し、各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良く、

Yは、水素原子または、



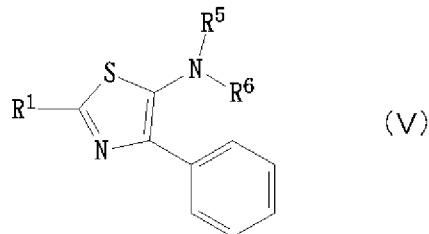
[R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、炭素数1～12の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基（但し、前記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。）、あるいはR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒になって5員ないし7員の複素環を示す]を示す]

で表されるチアゾール誘導体。

[請求項5]

一般式 (V)

[化3]



[式中、

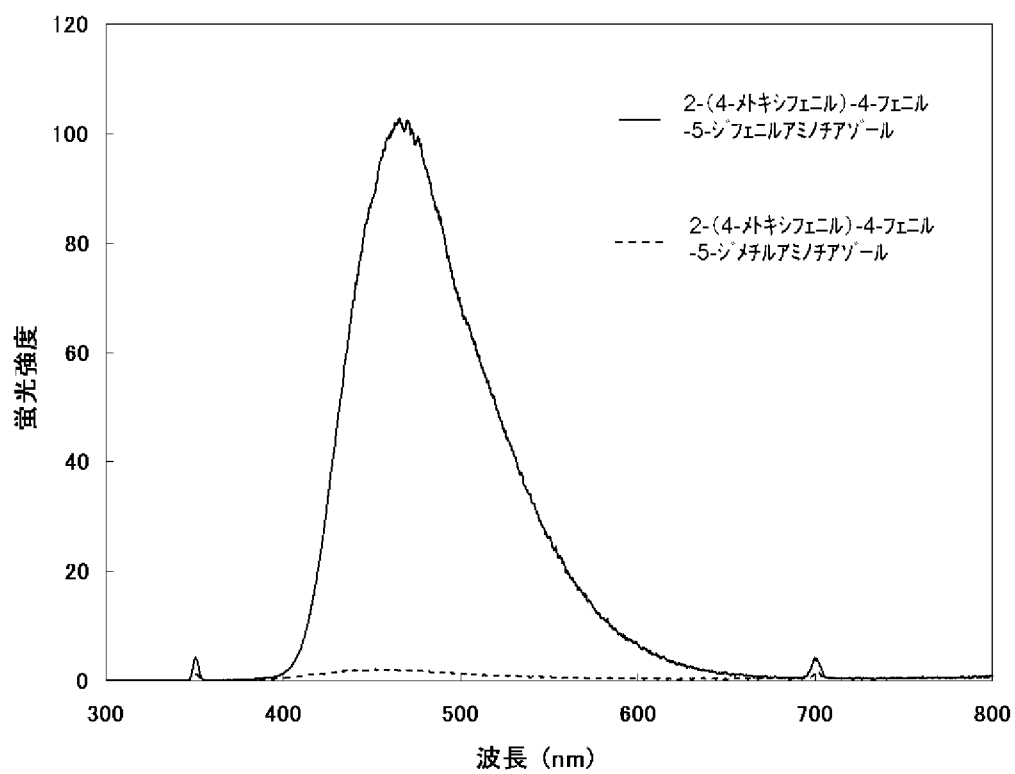
R<sup>1</sup>は炭素数3～12の分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基を示し、各基はさらに、ハロゲン

ン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良く、

$R^5$ 及び $R^6$ は同一又は異なって、炭素数1～12の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基、アリール基、ヘテロ芳香族基から選択される基（但し、前記各基はさらに、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良い。）を示し、 $R^5$ 及び $R^6$ のうち少なくとも一方は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いアリール基または、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキルから選択される一種以上の置換基で置換されていても良いヘテロ芳香族基を示す]

で表されるチアゾール誘導体。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/053765

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/18(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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)

C07D277/18, C07D417/04, C07D417/14

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

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2010 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2010 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2010 |

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

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X<br>A    | Liu, L., Synthesis and biological activity of 2-indolyl oxazoline and thiazoline derivatives, Youji Huaxue, 2008, 28(10), p. 1841-1845, Scheme 1, 2f, 2g | 4<br>1-3, 5           |
| X<br>A    | CN 101265257 A (China Agricultural University), 17 September 2008 (17.09.2008), table 1; compound nos. 5, 10, 15 (Family: none)                          | 4<br>1-3, 5           |
| X<br>A    | ABRUNHOSA, I., Chiral thiazoline ligands: application in Pd-catalysed allylic substitution, Tetrahedron, 2004, 60(41), p. 9263-9272, Compound 5f         | 4<br>1-3, 5           |

 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 April, 2010 (27.04.10)Date of mailing of the international search report  
18 May, 2010 (18.05.10)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/053765

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X<br>A     | SUZUKI, J., Synthesis and Activity of Novel Acaricidal/Insecticidal 2,4-Diphenyl-1,3-oxazolines, Nippon Noyakugaku Zasshi, 2002, 27(1), p. 1-8, Table 5, Compound No. 119   | 4<br>1-3,5            |
| X<br>A     | JP 11-222483 A (Yashima Chemical Industrial Co., Ltd.),<br>17 August 1999 (17.08.1999),<br>table 1; compound nos. 4, 11, 13<br>(Family: none)   | 4<br>1-3,5            |
| X<br>A     | JP 6-145169 A (Nippon Soda Co., Ltd.),<br>24 May 1994 (24.05.1994),<br>table 1; compound no.232<br>(Family: none)   | 4<br>1-3,5            |
| X<br>A     | JP 6-48907 A (Yashima Chemical Industrial Co., Ltd.),<br>22 February 1994 (22.02.1994),<br>table 12; compound no.310<br>& US 5578625 A & EP 645085 A1<br>& WO 1993/025079 A1 & DE 69313449 D<br>& DE 69313449 T & AU 4355493 A<br>& ES 2105275 T & BR 9306541 A<br>& AT 157221 T & CA 2137694 A<br>& RU 2113120 C | 4<br>1-3,5            |
| A          | TIECCO, M., Asymmetric synthesis of thioamido selenides. A simple synthetic route to enantiopure thiazolines, Tetrahedron: Asymmetry, 2002, 13(4), p. 429-435   | 1-5                   |
| A          | KATRITZKY, A. R., Convenient Synthesis of Novel N-Substituted-5-aminothiazole Derivatives, Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(23), p. 8077-8079   | 1-5                   |
| A          | JP 2003-212863 A (Daito Chemical Co., Ltd.),<br>30 July 2003 (30.07.2003),<br>entire text<br>(Family: none)   | 1-5                   |
| P,X<br>P,A | McKeon, S. C., New Thiazoline-Oxazoline Ligands and Their Application in the Asymmetric Friesel-Crafts Reaction, European Journal of Organic Chemistry, 2009, (28), p. 4833-4841, Scheme 1, compound 6c   | 4<br>1-3,5            |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07D277/18(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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))  
 Int.Cl. C07D277/18, C07D417/04, C07D417/14

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 | 1971-2010年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2010年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2010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(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|--|----------------|
| X<br>A          | Liu, L., Synthesis and biological activity of 2-indolyl oxazoline and thiazoline derivatives, Youji Huaxue, 2008, 28(10), p. 1841-1845<br>Scheme 1, 2f, 2g | 4<br>1-3, 5    |
| X<br>A          | CN 101265257 A (China Agricultural University) 2008.09.17, 表 1、化合物番号 5, 10, 15 (ファミリーなし)   | 4<br>1-3, 5    |
| X               | ABRUNHOSA, I., Chiral thiazoline ligands: application in   | 4              |

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

国際調査を完了した日  
 27.04.2010

国際調査報告の発送日  
 18.05.2010

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 早乙女 智美  
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                |
|-----------------------|--|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| A                     | Pd-catalysed allylic substitution, Tetrahedron, 2004, 60(41),<br>p. 9263-9272<br>Compound 5f   | 1-3, 5         |
| X                     | SUZUKI, J., Synthesis and Activity of Novel  | 4              |
| A                     | Acaricidal/Insecticidal 2,4-Diphenyl-1,3-oxazolines, 日本農薬<br>学雑誌, 2002, 27(1), p. 1-8<br>Table 5, Compound No. 119   | 1-3, 5         |
| X                     | JP 11-222483 A (八洲化学工業株式会社) 1999.08.17, 表1、化合<br>物No. 4, 11, 13 (ファミリーなし)  | 4              |
| A                     |  | 1-3, 5         |
| X                     | JP 6-145169 A (日本曹達株式会社) 1994.05.24, 第1表、化合物番<br>号232 (ファミリーなし)  | 4              |
| A                     |  | 1-3, 5         |
| X                     | JP 6-48907 A (八洲化学工業株式会社) 1994.02.22, 表1 2、化合<br>物番号310 & US 5578625 A & EP 645085 A1 & WO 1993/025079 A1 &<br>DE 69313449 D & DE 69313449 T & AU 4355493 A & ES 2105275 T &<br>BR 9306541 A & AT 157221 T & CA 2137694 A & RU 2113120 C | 4              |
| A                     |  | 1-3, 5         |
| A                     | TIECCO, M., Asymmetric synthesis of thioamido selenides. A<br>simple synthetic route to enantiopure thiazolines, Tetrahedron:<br>Asymmetry, 2002, 13(4), p. 429-435  | 1-5            |
| A                     | KATRITZKY, A. R., Convenient Synthesis of Novel<br>N-Substituted-5-aminothiazole Derivatives, Journal of Organic<br>Chemistry, 2000, 65(23), p. 8077-8079  | 1-5            |
| A                     | JP 2003-212863 A (大東化学株式会社) 2003.07.30, 全文参照 (フ<br>ファミリーなし)  | 1-5            |
| P X                   | McKeon, S. C., New Thiazoline-Oxazoline Ligands and Their  | 4              |
| P A                   | Application in the Asymmetric Friesel-Crafts Reaction, European<br>Journal of Organic Chemistry, 2009, (28), p. 4833-4841<br>Scheme 1, compound 6c   | 1-3, 5         |