

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年1 月24 日 (24.01.2002)

PCT

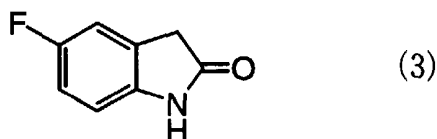
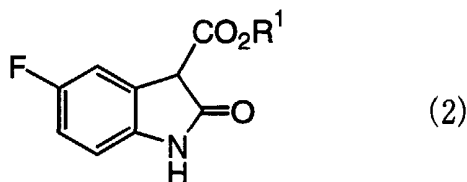
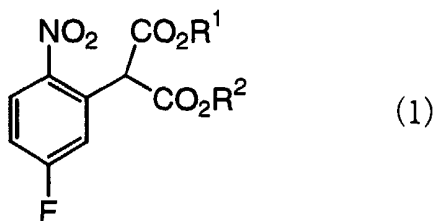
(10) 国際公開番号
WO 02/06228 A1

- (51) 国際特許分類: **C07D 209/34**, 209/42, 8633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
C07C 201/12, 205/26, 253/30, 255/41
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06260 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原田勝正 (HARADA, Katsumasa) [JP/JP]. 西野繁栄 (NISHINO, Shigeyoshi) [JP/JP]. 弘津健二 (HIROTSU, Kenji) [JP/JP]. 横山修司 (YOKOYAMA, Shuji) [JP/JP]. 高橋毅 (TAKAHASHI, Takeshi) [JP/JP]. 小田広行 (ODA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).
- (22) 国際出願日: 2001 年7 月19 日 (19.07.2001)
- (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2000-219161 2000 年7 月19 日 (19.07.2000) JP
特願2000-239655 2000 年8 月8 日 (08.08.2000) JP
特願2000-327345 2000 年10 月26 日 (26.10.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-
- (74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 5-FLUOROXYINDOLE AND FOR PRODUCING INTERMEDIATE THEREFOR

(54) 発明の名称: 5-フルオロオキシインドール及びその製造中間体の製造方法



(57) Abstract: A process for producing 5-fluorooxyindole, represented by the formula (3) characterized by comprising (A) a first step in which a 2-(5-fluoro-2-nitrophenyl)malonic diester represented by the general formula (1) (wherein R¹ and R² may be the same or different and each represents a group not participating in reactions) is cyclized under reduction conditions to generate a 5-fluorooxyindole-3-carboxylic ester represented by the general formula (2) (wherein R¹ is the same as defined above) and (B) a second step in which the 5-fluorooxyindole-3-carboxylic ester is decarboxylated.

[続葉有]



WO 02/06228 A1



MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ,
VN, YU, ZA.

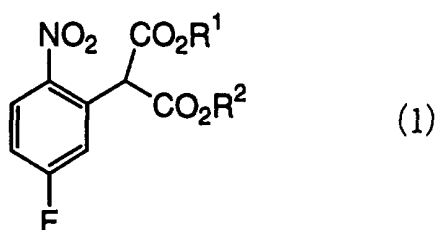
添付公開書類：
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

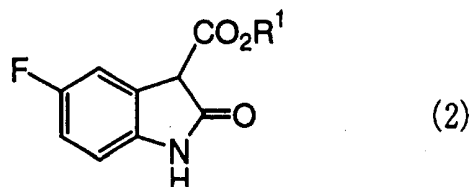
(57) 要約:

本発明は、(A) 一般式 (1) :



式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっていても良く、反応に関与しない基を示す、

で示される 2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルを還元条件下で環化させて、一般式 (2) :

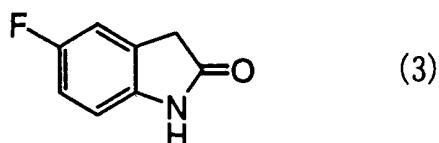


式中、 R^1 は、前記と同義である、

で示される 5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを生成させる第一工程、

(B) 次いで、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを脱炭酸させる第二工程、

を含んでなることを特徴とする、式 (3) :



で示される 5-フルオロオキシインドールの製造方法及びその合成中間体の製造方法を開示する。

明 細 書

5-フルオロオキシインドール及びその製造中間体の製造方法

5 技術分野

本発明は、5-フルオロオキシインドールの製造方法及びその製造中間体の製造方法に関し、更に詳しくは、抗癌剤や消炎鎮痛剤等の医薬品の合成中間体として有用な5-フルオロオキシインドールの製造方法及びその製造中間体である2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステルの簡便な製造方法に関する。

10

背景技術

従来、2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物から2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物を製造する方法としては、水素化ナトリウムの存在下、ジメチルスルホキシド中で、2, 4-ジハロゲノニトロベンゼンにマロン酸ジメチルを反応させて2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチルを合成する方法が知られている (Synthesis, 1993, 51)。しかしながら、この方法では、発火性が高い水素化ナトリウムを用いていることや反応により水素ガスが発生するため、煩雑な操作が必要となり、工業的製法としては問題があった。

また、前記2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステルの一種である2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルから5-フルオロオキシインドールを製造する方法としては、Synthesis, 1993, 51 に、水とジメチルスルホキシドの混合溶媒中で、2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチルに塩化リチウムを作用させて、一旦、5-フルオロ-2-ニトロフェニル酢酸メチルを生成させた後、次いで、鉄の存在下、酢酸中で還元後、環化させて5-フルオロオキシインドールを製造する方法が記載されている。しかしながら、この方法では、反応系が複雑な上に、目的物の合計収率が49%と低いという問題があった。

本発明の目的は、上記問題点を解決し、簡便な方法にて、入手が容易な2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルから5-フルオロオキシインドールを高収率で得る、工業的に好適な製造方法を提供することである。

30 本発明の更なる目的は、上記問題点を解決し、簡便な方法にて2, 4-ジハロゲノ

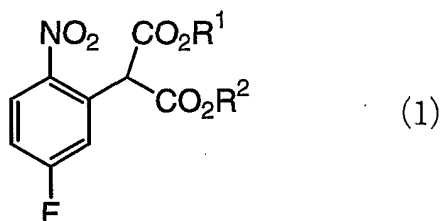
ニトロベンゼン化合物から 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステル化合物を製造することが出来る、工業的に好適な製造方法を提供することである。

本発明の更に別の目的は、上記製造方法の合成中間体として有用な、新規 5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステル及び 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物を提供することである。

発明の要旨

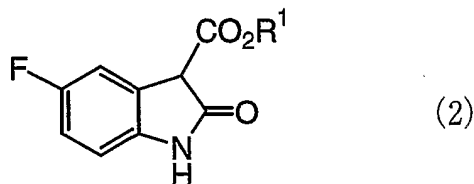
本発明は、

(A) 一般式 (1) :



式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基を示す、

で示される 2- (5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルを還元条件下で環化させて、一般式 (2) :

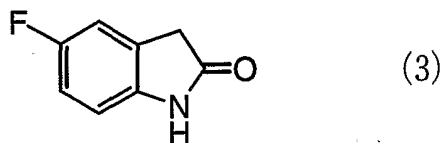


式中、 R^1 は、前記と同義である、

で示される 5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを生成させる第一工程、

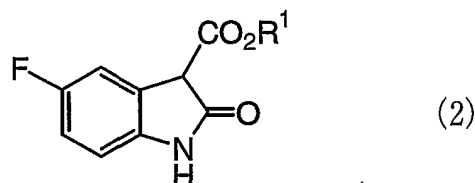
(B) 次いで、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを脱炭酸させる第二工程、

を含んでなることを特徴とする、式 (3) :



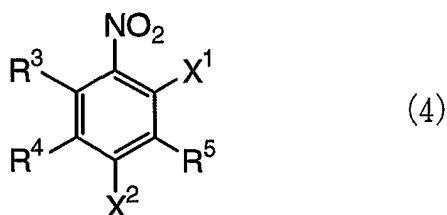
で示される 5-フルオロオキシインドールの製造方法を提供する。

本発明は、また、一般式 (2) :



式中、R¹は反応に関与しない基を示す、
で示される、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルに関する。

5 本発明は、また、金属アルコキシド又は金属無機酸塩の存在下、一般式 (4) :



式中、R³、R⁴及びR⁵は、反応に関与しない基を示し、X¹及びX²は、ハロゲン原子を示す、

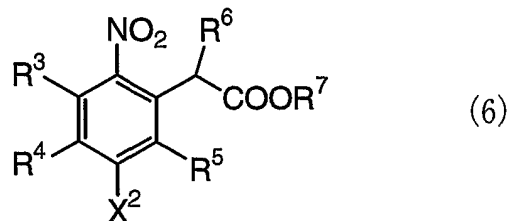
で示される 2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物に、一般式 (5) :



10 式中、R⁶は、アルコシカルボニル基、アラルキルオシカルボニル基、アリールオシカルボニル基、アシル基又はシアノ基を示し、R⁷は、反応に関与しない基を示す、

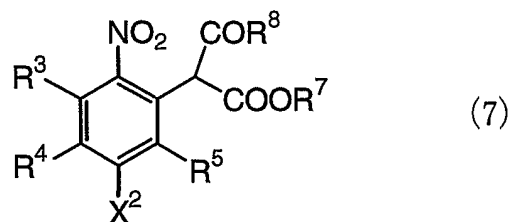
で示される 2-モノ置換酢酸エステル化合物を有機溶媒中で反応させることを特徴と

15 する、一般式 (6) :

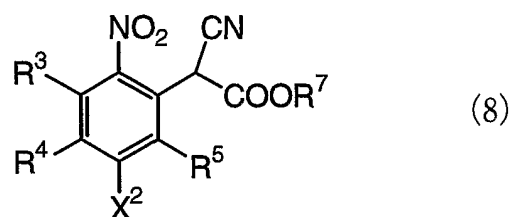


式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びX²は、前記と同義である、
で示される 2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物
の製造方法を提供する。

20 本発明は、更に、一般式 (7) :



式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び X^2 は、前記と同義であり、 R^8 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す、
 5 物及び一般式 (8)：



式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び X^2 は、前記と同義である、
 10 物で示される 2- (5-ハロゲン-2-ニトロフェニル)-2-シアノ酢酸エステル化合物を提供するものである。

10 発明を実施するための最良の形態

本発明の 5-フルオロオキシインドールの製造方法は、

(A) 一般式 (1) で示される 2- (5-フルオロ-2-ニトロフェニル) マロン酸ジ
 15 エステルを還元条件下で環化させて、一般式 (2) で示される 5-フルオロオキシ
 インドール-3-カルボン酸エステルを生成させる第一工程、

(B) 次に、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを脱炭酸さ
 せる第二工程、

を含んでなる二つの工程によって 5-フルオロオキシインドールを反応生成物として
 得るものである。

20 引き続き、前記の二つの工程を順次説明する。

(A) 第一工程

本発明の第一工程は、一般式 (1) で示される 2- (5-フルオロ-2-ニトロフ
 エニル) マロン酸ジエステルを還元条件下で環化させて、一般式 (2) で示される 5-
 フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを得る工程である。

本発明の第一工程において使用する 2- (5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルは、前記の一般式 (1) で示される。その一般式 (1) において、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基であり、具体的には、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。

- 5 前記アルキル基としては、特に炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体も含む。

- 10 前記シクロアルキル基としては、特に炭素原子数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体も含む。

前記アラルキル基としては、特に炭素原子数 7 ~ 10 のアラルキル基が好ましく、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基が挙げられる。これらの基は、各種異性体も含む。

- 15 前記アリール基としては、特に炭素原子数 6 ~ 14 のアリール基が好ましく、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体も含む。

本発明の第一工程は、一般的に行われる還元方法であれば特に限定されないが、触媒の存在下、水素雰囲気で行うのが好ましい。

- 20 前記触媒としては、パラジウム、白金、ニッケルからなる群から選ばれる少なくとも一つの金属原子を含むものであり、具体的には、例えば、パラジウム/炭素、パラジウム/硫酸バリウム、水酸化パラジウム/炭素、白金/炭素、パラジウム-白金/炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられるが、好ましくはパラジウム/炭素が使用される。

- 25 前記触媒の使用量は、2- (5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルに対して、金属原子換算で、好ましくは 0.01 ~ 1.0 重量%、更に好ましくは 0.05 ~ 0.5 重量%である。なお、これらの触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- 30 本発明の第一工程は、溶媒の存在中で反応させるのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；ベンゼン、トルエン等の

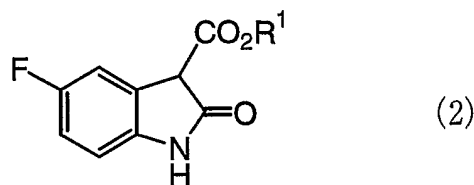
芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくは、水、アルコール類及び／又はエステル類、更に好ましくは、水、メタノール、エタノール及び／又は酢酸エチルが使用される。

前記溶媒の使用量は、溶液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジエステルに対して、好ましくは3～50重量倍、更に好ましくは5～30重量倍である。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の第一工程は、例えば、水素雰囲気にて、2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジエステル、触媒及び溶媒を混合して、攪拌する等の方法によって行われる。その際の反応圧力は、好ましくは0.1～5MPa、更に好ましくは0.1～2MPaであり、反応温度は、好ましくは20～80℃、更に好ましくは30～60℃である。

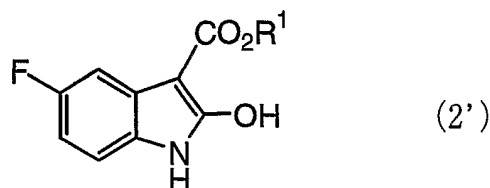
本発明の第一工程では、主な生成物として5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを含んだ溶液が得られるが、本発明においては、通常、必要ならば触媒を分離後、該溶液をそのまま又は濃縮した後に次の工程を行う。しかし、場合によっては、生成した5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを、例えば、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって、一旦、単離した後に次の工程を行っても良い。

また、本発明の第一工程で得られる、一般式（2）



式中、R¹は、前記と同義である、

で示される5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステル（ケト型）は、5-フルオロオキシインドールの中間体として有用な新規化合物である。なお、溶液中では、一般式（2'）



式中、 R^1 は、前記と同義である、
で示されるエノール型との平衡になる場合がある。

(B) 第二工程

本発明の第二工程は、第一工程で得られた一般式(2)で示される5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルを脱炭酸させて、5-フルオロオキシインドールを得る工程である。

本発明の第二工程は、一般的に行われる脱炭酸方法であれば特に限定されないが、酸の存在下で行うのが好ましい。

前記酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、酢酸等が挙げられるが、
10 好ましくは塩酸、硫酸が使用される。

前記酸の使用量は、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルに対して、好ましくは1~10倍モル、更に好ましくは2~5倍モルである。なお、これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の第二工程は、溶媒の存在中で反応させるのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、水；メタノール、エタノール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；シクロヘキサン、トルエン等の炭化水素類が挙げられるが、
15 好ましくは水、アルコール類、エーテル類、更に好ましくは水、メタノール、エタノールが使用される。

前記溶媒の使用量は、溶液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステルに対して、好ましくは2~20重量倍、更に好ましくは4~10重量倍である。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の第二工程は、例えば、不活性ガス雰囲気にて、第一工程で得られた5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステル又はこれを含む反応液、酸及び溶媒を混合して、攪拌する等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~110℃、更に好ましくは50~90℃であり、反応圧力は特に限定されない。

本発明の第二工程で得られた5-フルオロオキシインドールは、例えば、再結晶、
30 蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって分離・精製される。

次に、本発明における上記反応における原料化合物である 2- (5-ハロゲン-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステル化合物の製造方法について説明する。

本発明の反応において使用する 2, 4-ジハロゲンニトロベンゼン化合物は、前記の一般式 (4) で示される。その一般式 (4) において、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、反応
5 に関与しない基であり、具体的には、水素原子；ハロゲン原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基を示す。

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

10 前記アルキル基としては、特に炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。これらのアルキル基は、各種異性体を含む。

前記シクロアルキル基としては、特に炭素原子数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が好ま
15 しく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。これらのシクロアルキル基は、各種異性体も含む。

前記アラルキル基としては、特に炭素原子数 7 ~ 10 のアラルキル基が好ましく、
例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等が挙
20 げられる。これらのアラルキル基は、各種異性体を含む。

前記アリール基としては、特に炭素原子数 6 ~ 14 のアリール基が好ましく、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。これらのアリール基は、各種異性体を含む。

前記アルコキシ基としては、特に炭素原子数 1 ~ 12 のアルコキシ基が好ましく、
25 例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンジルオキシ基等が挙げられる。これらのアルコキシ基は、各種異性体を含む。

前記アリールオキシ基としては、特に炭素原子数 6 ~ 14 のアリールオキシ基が好ましく、例えば、フェノキシ基、トリルオキシ基等が挙げられる。これらのアリールオキシ基は、各種異性体を含む。

30 前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基

又はアリールオキシ基は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロ
5 ピル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基等のアリール基；シアノ基が挙げられる。

前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基；フェノキシ基等のアリールオキシ基が挙げられる。

10 前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ニトロ基；アミノ基が挙げられる。

又、一般式（1）において、 X^1 及び X^2 は、ハロゲン原子を示し、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本発明の反応において使用する2-モノ置換酢酸エステル化合物は、前記の一般式
15 （5）で示される。その一般式（5）において、 R^6 は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等のアシル基；シアノ基が挙げられる。これらの基は、各種異性体
20 も含む。 R^7 は、反応に関与しない基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素原子数1～4のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基等のアリール基が挙げられる。これらの基は各種異性体も含む。

前記2-モノ置換酢酸エステル化合物の使用量は、2，4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物に対して、好ましくは1.0～5.0倍モル、更に好ましくは1.2～3.0倍モルである。
25

本発明の反応において使用する金属アルコキシドの金属原子としては、例えば、理化学辞典第4版（岩波書店出版）に記載されている、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子等の1A族原子（1族原子）；マグネシウム原子、カルシウム原子等の2A族原子（2族原子）；アルミニウム等の3B族原子（13族原子）が挙げられる。

30 前記金属アルコキシドとしては、例えば、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキ

シド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム
t-ブトキシド等の1 A族金属（1族金属）アルコキシド；マグネシウムメトキシド、
カルシウムメトキシド等の2 A族金属（2族金属）アルコキシド；アルミニウムイソ
プロポキシド等の3 B族金属（13族金属）アルコキシドが使用される。

- 5 また、本発明の反応において使用する金属無機酸塩の金属原子としては、例えば、
リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子等のアルカリ金属原子；マグネシウム
原子、カルシウム原子等のアルカリ土類金属原子が挙げられるが、好ましくはアルカ
リ金属原子、更に好ましくはナトリウム原子、カリウム原子である。

- 10 本発明の反応において使用する金属無機酸塩の無機酸としては、例えば、炭酸、燐
酸等が挙げられるが、好ましくは炭酸である。

前記金属無機酸塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸
カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸ナトリウ
ム、リン酸水素ナトリウムが挙げられるが、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウ
ムが使用される。

- 15 前記金属アルコキシド又は金属無機酸塩の使用量は、2，4-ジハロゲノニトロベ
ンゼン化合物に対して、好ましくは1.0～5.0倍モル、更に好ましくは1.2～
3.0倍モルである。これら金属アルコキシド又は金属無機酸塩は、単独又は二種以
上を混合して使用しても良い。

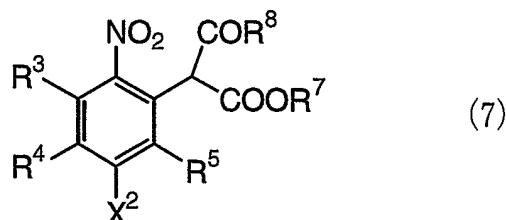
- 20 本発明の反応で使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定
されず、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、
ジオキサン等のエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベン
ゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、
N，N'-ジメチルイミダゾリジノン等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニト
25 リル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド等が挙げられるが、好ましくは、金属ア
ルコキシドを使用する場合、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ジメ
チルスルホキシドが、金属無機酸塩を使用する場合、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化
水素類、アミド類、ニトリル類、ジメチルスルホキシドが、更に好ましくは金属アル
30 コキシドを使用する場合、シクロヘキサン、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミ
ド、ジメチルスルホキシドが、金属無機酸塩を使用する場合、シクロヘキサン、トル
エン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミドが使用される。

前記有機溶媒の使用量は、反応溶液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物に対して、好ましくは1~50重量倍、更に好ましくは1.5~20重量倍である。これら有機溶媒は、単独で又は二種以上を混合して使用しても良い。

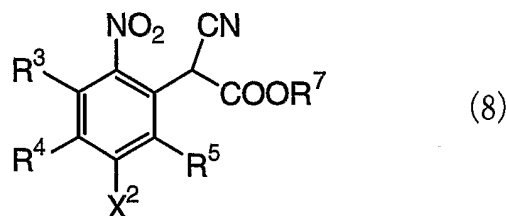
- 5 本発明の反応は、例えば、2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物、2-モノ置換酢酸エステル化合物、金属アルコキシド又は金属無機酸塩の少なくとも1種及び有機溶媒を混合して反応させる。本発明の好ましい態様としては、2-モノ置換酢酸エステル化合物、金属アルコキシド又は金属無機酸塩の少なくとも1種及び有機溶媒を混合し、好ましくは20~140℃、更に好ましくは30~120℃にて（必要ならば、0.001~0.1MPaの圧力下で生成するアルコールを、単蒸留又は共沸蒸留によって除去した後、又は除去しつつ）、2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物を添加して反応させるものである。また、金属無機酸塩を使用する場合、クラウンエーテルやポリエチレングリコール等を添加して、反応を促進させることも出来る。

- 15 本発明の反応によって得られた目的とする2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物は、例えば、反応終了後に、カラムクロマトグラフィー、蒸留、再結晶等の一般的な方法によって分離・精製される。

なお、一般式(7)



- 20 式中、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸及びX²は、前記と同義である、
で示される2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-アシル酢酸エステル化合物、及び一般式(8)



- 式中、R³、R⁴、R⁵、R⁷及びX²は、前記と同義である、
で示される2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-シアノ酢酸エステル化合物

物は新規な化合物である。

実施例

- 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定
5 されない。

実施例 1

- 攪拌装置、温度計、蒸留装置及び滴下漏斗を備えた内容積 200ml のガラス製フラス
コに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド 3.40g(62.9mmol)及びジメチルスル
ホキシド 30ml を加え、次いで、室温で攪拌しながら、純度 98%のマロン酸ジメチル
10 8.48g(62.9mmol)を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。更に、シクロヘキサン 10ml を
加え、100～105℃まで昇温後、生成するメタノールをシクロヘキサンと共に共沸蒸留
(留去)した。この操作(メタノールの留去)を 2 回繰り返した後、70℃まで冷却し、
純度 98%の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.10g(31.4mmol)を 10 分間かけてゆる
やかに滴下し、70～80℃にて 1 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、
15 トルエン 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 5.25ml(31.4mmol)をゆるやかに滴
下した。次いで、有機層を分離し、水 50ml、飽和食塩水 50ml の順で洗浄し、無水硫
酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤:Daisogel 1002W、展開溶媒:ヘキサン:酢
酸エチル=9:1(容量比))で精製し、白色結晶として、純度 98%(高速液体クロマトグ
20 ラフィーの面積百分率)の 2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチ
ル 5.60g を得た(単離収率 64%)。

2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチルの物性値は以下の通り
であった。

EI-MS(m/e); 225(M-NO₂), CI-MS(m/e); 272(M+1)

- 25 ¹H-NMR(CDCl₃, δ(ppm)); 3.82(6H, s), 5.40(1H, s), 7.20～7.35(2H, m), 8.1～8.2(1H, m)

実施例 2

- 攪拌装置、温度計、蒸留装置及び滴下漏斗を備えた内容積 500ml のガラス製フラス
コに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド 11.0g(0.2mol)及びジメチルスルホ
キシド 30ml を加え、攪拌しながら 110～120℃まで昇温し、次いで、純度 98%のマロ
ン酸ジメチル 27.0g(0.2mol)を 30 分間かけてゆるやかに滴下し、0.010～0.013MPa の
30

- 減圧下でメタノールを除去しながら 2 時間攪拌した。引き続き、同圧力下で 100℃ まで冷却し、純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 16.2g (0.1mol) を 30 分間かけてゆるやかに滴下し、更に、同圧力、同温度にて 1 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、トルエン 100ml を加え、攪拌しながら 5mol/l 塩酸 40ml (0.2mol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 50ml、飽和食塩水 50ml の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を高速液体クロマトグラフィーで分析（絶対定量法）したところ、2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチルが 20.6g (収率 76%) 生成していた。

実施例 3

- 10 攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 100ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド 3.40g (62.9mmol) 及びジメチルスルホキシド 20ml を加え、次いで、室温で攪拌しながら、純度 99% のマロン酸ジメチル 8.31g (62.3mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。20℃ まで冷却した後、2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.10g (31.4mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下し、
- 15 80℃ まで昇温して 1 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 5.25ml (31.4mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 30ml、飽和食塩水 30ml の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル
- 20 =9:1 (容量比)）で精製し、白色結晶として、純度 97.2%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチル 6.55g を得た（単離収率 75%）。

実施例 4

- 実施例 1 と同様な装置に、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド 3.40g (62.9mmol) 及びジメチルスルホキシド 30ml を加え、次いで、室温で攪拌しながら、純度 99% のシアノ酢酸メチル 6.30g (62.9mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。更に、シクロヘキサン 10ml を加え、100~105℃ まで昇温後、生成するメタノールをシクロヘキサンと共に留去（共沸蒸留）した。この操作（メタノールの留去）を 2 回繰り返した後、室温まで冷却し、純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.10g (41.9mmol) を、
- 30 30~40℃ に保ちながら 10 分間かけてゆるやかに滴下し、75℃ まで昇温し 1 時間反応さ

せた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 5.25ml (31.4mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 50ml、飽和食塩水 50ml の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤:Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン:酢酸エチル=9:1(容量比)）で精製し、黄色油状物として、純度 97%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-2-シアノ酢酸メチル 5.48g を得た（単離収率 71%）。

2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-2-シアノ酢酸メチルは、以下の物性値を有する新規な化合物である。

- 10 EI-MS(m/e) ; 192 (M-NO₂)、CI-MS(m/e) ; 239 (M+1)
FT-IR(液膜法、cm⁻¹) ; 3300~2800、2255、1758、1594、1533、1347、1262、1222
¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm)) ; 3.88(3H, s)、5.71(1H, s)、7.3~7.4(1H, m)、7.45~7.55(1H, m)、8.3~8.4(1H, m)

実施例 5

- 15 実施例 3 と同様な装置に、アルゴン雰囲気下、カリウム *t*-ブトキシド 6.98g (62.2 mmol) 及びジメチルスルホキシド 15ml を加え、次いで、氷冷下で攪拌しながら、純度 99% のアセト酢酸メチル 7.30ml (62.2mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。25~30℃ まで昇温し、15 分間攪拌した後、純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.00g (30.8mmol) を 10 分間かけてゆるやかに滴下し、40~45℃ にて 15 分間、更に、50~55℃ に昇温して 1.5 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 5.13ml (30.7mmol) 及び水 20ml をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、飽和食塩水 30ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤:Daisogel 1002W、展開溶媒：トルエン）で精製し、黄色油状物として、純度 92%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-2-アセト酢酸メチル 6.40g を得た（単離収率 75%、ケト型:エノール型=1:6.5）。

2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-2-アセト酢酸メチルは、以下の物性値を有する新規な化合物である。

- 30 EI-MS(m/e) ; 213 (M-CH₂CO)、CI-MS(m/e) ; 256 (M+1)

FT-IR(液膜法、 cm^{-1}) ; 3400~2300、1736、1655、1619、1527、1445、1347、1280、1250、1066、884、836

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta (\text{ppm}))$;

ケト型 : 2.42(3H, s)、3.81(3H, s)、5.43(1H, s)、7.10~8.25(3H, m)

- 5 エノール型 : 1.87(3H, s)、3.65(3H, s)、6.95~7.05(1H, m)、7.10~7.25(1H, m)、8.05~8.20(1H, m)、12.90(1H, s)

実施例 6

- 攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 200ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、ナトリウムメトキシド 2.79g(51.6mmol)及びジメチルスルホキシド 15ml を加え、次いで、室温で攪拌しながら、純度 99%のシアノ酢酸メチル 5.16g(51.6mmol)を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。更に、室温で、純度 98%の 2, 4-ジクロロニトロベンゼン 5.00g(25.8mmol)をゆるやかに滴下し、40~48℃で 10 分間、65℃で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 4.30ml(25.7mmol)及び水 20ml をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、飽和食塩水 50ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤:Daisogel 1002W、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=9:1(容量比))で精製し、帯黄色結晶として、純度 99%(高速液体クロマトグラフィーの面積百分率)の 2-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-シアノ酢酸メチル 6.11g を得た(単離収率 92%)。
- 15 20

2-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-シアノ酢酸メチルは、以下の物性値を有する新規な化合物である。

融点 ; 98~100℃

EI-MS(m/e) ; 210, 208(M-NO₂)、CI-MS(m/e) ; 257, 255(M+1)

- 25 元素分析 ; 炭素 47.17%、水素 2.73%、窒素 10.98%

(理論値(C₁₀H₇N₂O₄Cl) ; 炭素 47.17%、水素 2.77%、窒素 11.00%)

FT-IR(KBr 法、 cm^{-1}) ; 3200~2800、2247、1764、1575、1524、1342、1270、1220、850

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta (\text{ppm}))$; 3.88(3H, s)、5.68(1H, s)、7.62(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz)、

7.77(1H, d, J=2.2Hz)、8.21(1H, d, J=8.8Hz)

- 30 実施例 7

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 100ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、カリウム *t*-ブトキシド 6.98g(62.2mmol) 及びジメチルスルホキシド 15ml を加え、次いで、氷冷下で攪拌しながら、純度 99% のアセト酢酸メチル 7.30g(62.2mmol) を 5 分間かけてゆるやかに滴下した。25~30℃ まで昇温し、15 分間攪拌した後、純度 99% の 2, 4-ジクロロニトロベンゼン 5.97g(30.8mmol) を加え、65~70℃ にて 3 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 5.13ml(30.7mmol) 及び水 20ml をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 20ml、飽和食塩水 30ml の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：トルエン）で精製し、黄色油状物として、純度 95%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-クロロ-2-ニトロフェニル）-2-アセト酢酸メチル 6.40g を得た（単離収率 73%、ケト型：エノール型=1:8.5）。

2-（5-クロロ-2-ニトロフェニル）-2-アセト酢酸メチルは、以下の物性値を有する新規な化合物である。

EI-MS(m/e) ; 231 (M-CH₂CO)、CI-MS(m/e) ; 274, 272 (M+1)

FT-IR(液膜法、cm⁻¹) ; 3400~2500、1659、1618、1526、1444、1346、1266、1227、858、836

¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm)) ;

ケト型 : 2.42(3H, s)、3.81(3H, s)、5.34(1H, s)、7.4~8.2(3H, m)

エノール型 : 1.87(3H, s)、3.65(3H, s)、7.30(1H, d, J=2.2Hz)、7.46(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz)、7.98(1H, d, J=8.8Hz)、12.90(1H, s)

実施例 8

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 200ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 6.51g(47.2mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 20ml、純度 99% のマロン酸ジメチル 6.24g(46.7mmol) 及び純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.00g(30.8mmol) を加え、攪拌しながら、室温にて 1 時間、更に 70℃ まで昇温して 5 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 10.5ml(62.8mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、水 50ml を加えた後に有機層を分離し、水 20ml、飽和食塩水 20ml の

- 順で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=9:1（容量比））で精製し、白色結晶として、純度 98%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチル 6.22g を得た（単離収率 73%）。

実施例 9

- 攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 100ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 8.29g(60.0mmol)、アセトニトリル 30ml、純度 99% のマロン酸ジメチル 8.09g(60.0mmol) 及び純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.00g(30.0mmol) を加え、攪拌しながら、70℃で 10 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、トルエン 50ml を加え、攪拌しながら 12mol/l 塩酸 7.5ml(90mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 20ml、飽和食塩水 20ml の順で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、この有機層を高速液体クロマトグラフィーで分析（絶対定量法）したところ、2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチルが 6.61g(反応収率 81%) 生成していた。

実施例 10

実施例 9 において、有機溶媒をテトラヒドロフランに変えたこと以外は、実施例 9 と同様に反応を行った。その結果、2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチルが 6.65g(反応収率 82%) 生成していた。

実施例 11

- 攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 500ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 55.3g(0.40mol)、N, N-ジメチルホルムアミド 200ml、純度 98% のマロン酸ジメチル 54.0g(0.40mol) 及び純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 32.5g(0.20mmol) を加え、攪拌しながら、70℃で 3 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、トルエン 160ml を加え、攪拌しながら 12mol/l 塩酸 50ml(0.60mol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 50ml、飽和食塩水 50ml の順で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、この有機層を高速液体クロマトグラフィーで分析（絶対定量法）したところ、2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチルが 45.3g(反応収率 84%) 生成していた。

実施例 1 2

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 100ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 3.03g(21.9mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 5.0ml、純度 99% のシアノ酢酸メチル 2.17g(21.7mmol) 及び純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 1.45g(8.94mmol) を加え、攪拌しながら、60℃ で 6 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 50ml を加え、攪拌しながら 12mol/l 塩酸 2.9ml(34.8mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、有機層を分離し、水 20ml、飽和食塩水 30ml の順で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：トルエン）で精製し、黄色油状物として、純度 99%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-2-シアノ酢酸メチル 1.81g を得た（単離収率 84%）。

実施例 1 3

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 100ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 8.68g(62.9mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 20ml、純度 99% のアセト酢酸メチル 7.30g(62.2mmol) 及び純度 98% の 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 5.00g(30.8mmol) を加え、攪拌しながら、25℃ で 5 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 15.7ml(94.2mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、水 50ml を加えた後に有機層を分離し、水 20ml、飽和食塩水 30ml の順で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=9:1（容量比））で精製し、黄色油状物として、純度 98%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-2-アセト酢酸メチル 6.08g を得た（単離収率 76%）。

実施例 1 4

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 200ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 7.13g(51.6mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 20ml、純度 99% のシアノ酢酸メチル 5.06g(50.6mmol) 及び純度 99% の 2, 4-ジクロロニトロベンゼン 5.00g(25.8mmol) を加え、攪拌しながら、45℃ で 4 時間反応さ

せた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 12.9ml (77.4mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、水 50ml を加えた後に有機層を分離し、飽和食塩水 50ml で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=20:1(容量比)）で精製し、白色結晶として、純度 95%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-クロロ-2-ニトロフェニル）-2-シアノ酢酸メチル 5.76g を得た（単離収率 83%）。

実施例 15

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積 200ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム 7.13g (51.6mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 20ml、純度 99% のアセト酢酸メチル 6.05g (51.6mmol) 及び純度 99% の 2, 4-ジクロロニトロベンゼン 5.00g (25.8mmol) を加え、攪拌しながら、70℃で 3 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後、酢酸エチル 100ml を加え、攪拌しながら 6mol/l 塩酸 12.9ml (77.4mmol) をゆるやかに滴下した。次いで、水 30ml を加えた後に有機層を分離し、飽和食塩水 30ml で洗浄して、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。濾過後、減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=40:1(容量比)）で精製し、黄色油状物として、純度 98%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 2-（5-クロロ-2-ニトロフェニル）-2-アセト酢酸メチル 4.33g を得た（単離収率 61%）。

実施例 16

攪拌装置、温度計及びガス導入管を備えた内容積 100ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、実施例 1 に準じて合成した純度 98% の 2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチル 3.93g (14.2mmol)、5 重量%パラジウム/炭素(49%含水品) 0.5g (パラジウム原子として 0.12mmol) 及び酢酸エチル 50ml を加えた。次いで、系内を水素で置換し、0.15MPa の水素圧力下、20℃で 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過して触媒を除いた後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Daisogel 1002W、展開溶媒：クロロホルム）で精製し、白色結晶として、純度 99%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 5-フルオロ-3-メトキシカルボニルオキシインドール 2.76g を得た（単離収率 92%）。

5-フルオロ-3-メトキシカルボニルオキシインドールは、以下の物性値を有する新規な化合物である。なお、¹H-NMR の積分値より、重クロロホルム中では、ケト型とエノール型が1:2.2の割合で存在していた。

融点; 142~143°C

5 EI-MS(m/e); 209(M⁺)、CI-MS(m/e); 210(M+1)

FT-IR(KBr 法, cm⁻¹); 3300~2600、1647、1569、1481、1204、1160、1108

¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm));

ケト型: 3.82(3H, s)、4.48(1H, s)、6.81~6.88(1H, m)、6.99(1H, ddd, J=2.7, 8.5, 8.5Hz)、7.08~7.13(1H, m)、8.18(1H, s)

10 エノール型: 3.97(3H, s)、6.81~6.88(1H, m)、6.96~7.02(1H, m)、7.39(1H, dd, J=2.3, 9.4Hz)、8.24(1H, s)

実施例 17

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積 500ml のガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、実施例 1 に準じて合成した純度 98% の 2-(5-フル
15 オロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル 60.0g(0.22mol) 及びメタノール 228g を加えた。攪拌下、液温を 40~45°C に維持しながら、5 重量%パラジウム/炭素(49%含水品)3.0g(パラジウム原子として 0.72mmol)を加えた。次いで、常圧で水素を 123ml/min. の流速で吹き込みながら、同温度で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過して触媒を除いた後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた濃縮液にメタノール 80ml 及び水
20 240ml を加えて 10°C に冷却した。次いで、析出した結晶を濾過後、乾燥させて、白色の粗結晶として純度 80% (高速液体クロマトグラフィーによる分析値) の 5-フルオロ-3-メトキシカルボニルオキシインドール 54.5g を得た(単離収率 94%)。

実施例 18

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積 500ml のガラス製フラスコに、実施例 17 で合成した純度 80% (高速液体クロマトグラフィーによる分析値) の 5-フルオロ-3-メトキシカルボニルオキシインドールの粗結晶 26.5g(0.10mol)、
25 メタノール 66.9g 及び 6mol/l 塩酸 52.0ml(0.31mol)を加え、70~80°C で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、8mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 55.0ml(0.44mol)を加えた後、40°C で 30 分間攪拌した。次いで、12mol/l 塩酸 8.3ml(0.10mol)を加えた。
30 減圧下でメタノールを留去した後、反応液を 0~5°C まで冷却すると固体が析出してき

たので濾別した。得られた固体をイソプロピルアルコール/水で再結晶し、白色結晶として純度 99%（高速液体クロマトグラフィーの面積百分率）の 5-フルオロオキシインドール 12.6g を得た（単離収率 80%）。

5-フルオロオキシインドールの物性値は以下の通りであった。

5 融点；141～142℃

EI-MS(m/e)；151(M⁺)、CI-MS(m/e)；152(M+1)

元素分析；炭素 63.56%、水素 4.02%、窒素 9.29%

（理論値(C₈H₆NOF)；炭素 63.57%、水素 4.00%、窒素 9.27%)

FT-IR(KBr 法、cm⁻¹)；3400～2500、1700、1633、1485、1317、1195、745、673、591

10 ¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm))；3.56(2H, s)、6.75～6.85(1H, m)、6.85～7.00(2H, m)、9.03(1H, brs)

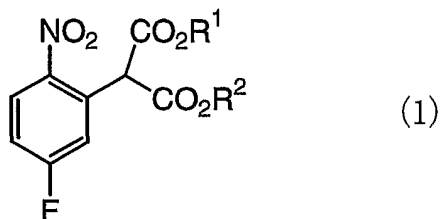
産業上の利用可能性

本発明により、簡便な方法にて 2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物から 2-
15 (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物を製造することが出来、工業的に好適な 2-(5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物の製造方法を提供することが出来る。

更に、本発明により、簡便な方法にて、入手が容易な 2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジエステルから 5-フルオロオキシインドールを高収率で得る、
20 工業的に好適な 5-フルオロオキシインドールの製造方法を提供することが出来る。

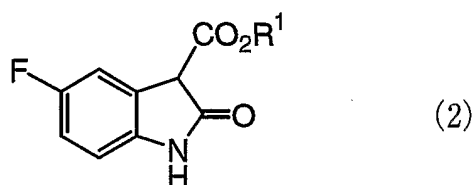
請 求 の 範 囲

1. (A) 一般式 (1):



5 式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基を示す、

で示される 2 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) マロン酸ジエステルを還元条件下で環化させて、一般式 (2):

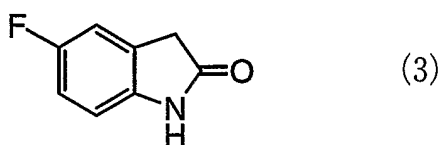


10 式中、 R^1 は、前記と同義である、

で示される 5 - フルオロオキシインドール - 3 - カルボン酸エステルを生成させる第一工程、

(B) 次いで、5 - フルオロオキシインドール - 3 - カルボン酸エステルを脱炭酸させる第二工程、

15 を含んでなることを特徴とする、式 (3):



で示される 5 - フルオロオキシインドールの製造方法。

2. 第一工程の還元条件下での環化を、触媒の存在下、水素雰囲気で行う請求の範囲第 1 項記載の 5 - フルオロオキシインドールの製造方法。

20 3. 触媒が、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくとも一つの金属原子を含むものである請求の範囲第 2 項記載の 5 - フルオロオキシインドールの製造方法。

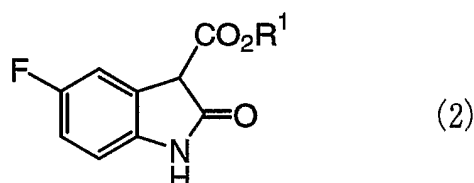
4. 第二工程の脱炭酸を、酸の存在下で行う請求の範囲第 1 項記載の 5 - フルオロオ

キシインドールの製造方法。

5. R^1 及び R^2 が炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素原子数 3 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素原子数 7 ～ 10 のアラルキル基又は炭素原子数 6 ～ 14 のアリール基である請求の範囲第 1 ～ 4 項のいずれかに記載の 5-フルオロオキシインドールの製造

5 方法。

6. 一般式 (2) :

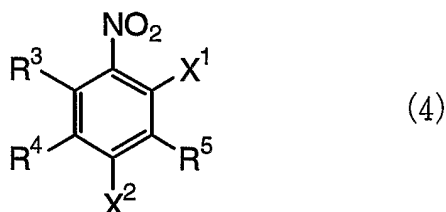


式中、 R^1 は反応に関与しない基を示す、

で示される、5-フルオロオキシインドール-3-カルボン酸エステル。

10 7. R^1 が炭素原子数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素原子数 3 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素原子数 7 ～ 10 のアラルキル基又は炭素原子数 6 ～ 14 のアリール基である請求の範囲第 6 項に記載の 5-フルオロオキシインドールの製造方法。

8. 金属アルコキシド又は金属無機酸塩の存在下、一般式 (4) :



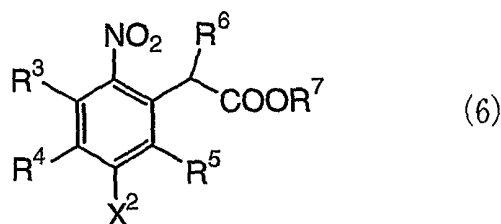
15 式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、反応に関与しない基を示し、 X^1 及び X^2 は、ハロゲン原子を示す、

で示される 2, 4-ジハロゲノニトロベンゼン化合物に、一般式 (5) :



20 式中、 R^6 は、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基又はシアノ基を示し、 R^7 は、反応に関与しない基を示す、

で示される 2-モノ置換酢酸エステル化合物を有機溶媒中で反応させることを特徴とする、一般式 (6) :



式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び X^2 は、前記と同義である、

で示される 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物の製造方法。

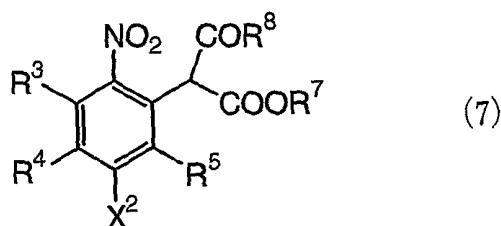
- 5 9. R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換又は非置換のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基又はアリールオキシ基である請求の範囲第 8 項記載の 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物の製造方法。

- 10 10. 金属アルコキシドの金属原子が、1 A 族原子、2 A 族原子又は 3 B 族原子である請求の範囲第 8 項記載の 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物の製造方法。

11. 金属無機酸塩の金属原子が、アルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子である請求の範囲第 8 項記載の 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物の製造方法。

- 15 12. 金属無機酸塩の無機酸が、炭酸である請求の範囲第 8 項記載の 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-置換酢酸エステル化合物の製造方法。

13. 一般式 (7) :

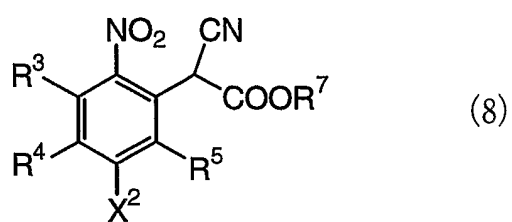


式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^7 は、反応に関与しない基を示し、 X^2 は、ハロ

- 20 ゲン原子を示し、 R^8 は、アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す、
で示される 2- (5-ハロゲノ-2-ニトロフェニル)-2-アシル酢酸エステル化合物。

14. 一般式 (8) :

25



式中、R³、R⁴、R⁵及びR⁷は、反応に関与しない基を示し、X²は、ハロゲン原子を示す、

5 物。で示される 2 - (5 - ハロゲン - 2 - ニトロフェニル) - 2 - シアノ酢酸エステル化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D209/34, 209/42, C07C201/12, 205/56, 253/30, 255/41

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)

Int.Cl.⁷ C07D209/34, 209/42

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

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	Tetrahedron Letters, (1998), 39(42), pages 7679 to 7682	1-5
Y	WO 96/23770 A1 (Catalytica Inc.), 08 August, 1996 (08.08.96), & CA 2210695 A & AU 9647673 A & EP 809631 A1 & CN 1177347 A & JP 10-513183 A	1-5
Y	JP 55-40616 A (Otsuka Pharm. Co., Ltd.), 22 March, 1980 (22.03.80), reference example 6 (Family: none)	1-7
Y	EP 208510 A2 (Pfizer Inc.), 14 January, 1987 (14.01.87), Preparation C etc. & US 4678802 A & CA 1286663 A & FI 8602882 A & DK 8603242 A & NO 8602750 A & JP 62-26269 A & AU 8659847 A & HU 41386 A & ES 2001855 A & IL 79356 A & CN 86105309 A & ES 2009227 A	1-7



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 document 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
03 October, 2001 (03.10.01)

Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06260

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject matter of claims 1-5 pertains to a process for producing 5-fluorooxyindole, represented by the formula (3). Claims 6 and 7 pertain to an invention relating to an intermediate in the production process (or an invention relating to a process for producing the compound; it should be noted that claim 7 is "a process for producing"). Claims 8-12 relate to a process for producing the compound represented by the formula (6), this process being different from that production process. Claims 13 and 14 relate to part of the target compounds represented by the formulae (7) and (8) in the production process of claims 8-12.

The production process of claims 8-12 is a process for producing part of the compounds which can be used as starting materials in the production process of claims 1-5. However, claims 8-12 differ from claims 1-5 in target compound and have no direct connection with the compound of claims 6 and 7. Consequently, these claims do not have a common special technical feature, and this application does not comply with the requirement of unity of invention.

This application includes two inventions, i.e., one disclosed in claims 1-7 and one disclosed in claims 8-14.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1 to 7

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/34, 209/42, C07C201/12, 205/56, 253/30, 255/41

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. Cl⁷ C07D209/34, 209/42

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

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 請求の範囲の番号
Y	Tetrahedron Letters, (1998), 39(42), p. 7679-82	1-5
Y	WO 96/23770 A1 (CATALYTICA INC.) 8. Aug. 1996 (08.08.96) & CA 2210695 A & AU 9647673 A & EP 809631 A1 & CN 1177347 A & JP 10-513183 A	1-5
Y	JP 55-40616 A (OTSUKA PHARM. CO., LTD.) 22. Mar. 1980 (22.03.80) 参考例 6 (ファミリーなし)	1-7

☒ 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
「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

03.10.01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 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 請求の範囲の番号
Y	EP 208510 A2(PFIZER INC.) 14. Jan. 1987(14. 01. 87) PREPARATION C等 & US 4678802 A & CA 1286663 A & FI 8602882 A & DK 8603242 A & NO 8602750 A & JP 62-26269 A & AU 8659847 A & HU 41386 A & ES 2001855 A & IL 79356 A & CN 86105309 A & ES 2009227 A	1-7

第II欄の続き

請求の範囲1-5に記載された発明は、式(3)で表される5-フルオロオキシンドールの製造方法、同6、7は上記製造方法における中間体化合物の発明（又は該化合物の製造方法の発明。なお、請求の範囲7は、「製造方法」とされている点に留意されたい。）、同8-12は上記製造方法とは異なる式(6)で表される化合物を製造する方法、同13、14は式(7)、(8)で表される上記請求の範囲8-12に記載された製造方法の目的化合物の一部である。

そして、上記請求の範囲8-12に記載された製造方法は、同1-5に記載された製造方法に用いられる出発物質のうちの一部の化合物についての製造方法に関するものであるが、目的化合物が異なるものであり、請求の範囲6、7に記載された化合物とは直接的に何ら関連しない以上、これらが特別の技術的特徴を共有するものではなく、本出願は単一性を有しない。

この出願は請求の範囲1-7と同8-14の2つの発明を包含する。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1 - 7

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。