

(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  
2018年10月4日(04.10.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/180944 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 231/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/011583

(22) 国際出願日: 2018年3月23日(23.03.2018)

(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 2017-061336 2017年3月27日(27.03.2017) JP

(71) 出願人: A G C 株式会社 (AGC INC.) [JP/JP]; 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 清水 翔太 (SHIMIZU, Shota); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 旭硝子株式会社内 Tokyo (JP). 澤口 正紀 (SAWAGUCHI, Masanori); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 旭硝子株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一, 外 (TAKASHIMA, Hajime et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (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, 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, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

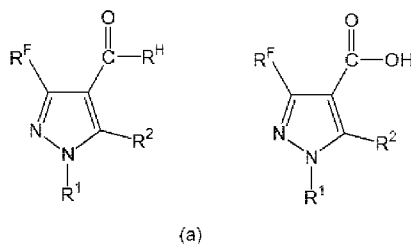
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR HALOGENATED PYRAZOLECARBOXYLIC ACID

(54) 発明の名称: ハロゲン含有ピラゾールカルボン酸の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides an industrially excellent production method by which a halogenated pyrazolecarboxylic acid useful as an intermediate for medicines and agricultural chemicals can be more easily and efficiently produced. The present invention relates to a method for producing a compound represented by formula (b), the method comprising reacting a compound represented by formula (a) with oxygen in the presence of a compound containing a transition metal atom to thereby obtain the compound represented by formula (b). (The symbols in the formulae are as described in the description.)

(57) 要約: 本発明は、医農薬中間体として有用なハロゲン含有ピラゾールカルボン酸をより簡便に効率よく製造でき、工業的に優れる製造方法を提供する。本発明は、遷移金属原子を含む化合物の存在下、式(a)で表される化合物と酸素とを反応させて、式(b)で表される化合物を得る、式(b)で表される化合物の製造方法に関する。(式中の各記号は明細書に記載の通りである。)



WO 2018/180944 A1



間がかかり、工業的な観点からは望ましくない。

本発明は、医農薬中間体として有用なハロゲン含有ピラゾールカルボン酸をより簡便に効率よく製造でき、工業的に優れる製造方法の提供を課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、鋭意検討した結果、所定の化合物の存在下にて酸素を用いると、上記課題が解決できることを知見した。

すなわち、本発明は以下の発明を包含するものである。

[0007] (1) 遷移金属原子を含む化合物の存在下、後述する式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させて、後述する式 (b) で表される化合物を得ることを特徴とする、式 (b) で表される化合物の製造方法。

(2) 遷移金属原子を含む化合物が、Mn、Co、Fe、Cu、又は、Niを含む化合物である、(1)に記載の製造方法。

(3) 遷移金属原子を含む化合物が、遷移金属の硝酸塩、遷移金属の硫酸塩、遷移金属の酢酸塩、遷移金属の炭酸塩、又は、遷移金属のリン酸塩である、(1)又は(2)に記載の製造方法。

(4) さらに、カルボン酸の存在下にて、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させる、(1)～(3)のいずれかに記載の製造方法。

(5) さらに、硝酸、硝酸のアルカリ金属塩又は硝酸のアルカリ土類金属塩のいずれかの存在下にて、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させる、(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法。

(6) アルカリの存在下、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させて、式 (b) で表される化合物を得ることを特徴とする、式 (b) で表される化合物の製造方法。

(7) 式 (a) で表される化合物と酸素との反応後、さらに、酸を作用させる、(6)に記載の製造方法。

(8) さらに、有機溶媒の存在下にて、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させる、(6)又は(7)に記載の製造方法。

(9) さらに、水の存在下にて、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させる、(6) ~ (8) のいずれかに記載の製造方法。

(10) アルカリが、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである、(6) ~ (9) のいずれかに記載の製造方法。

### 発明の効果

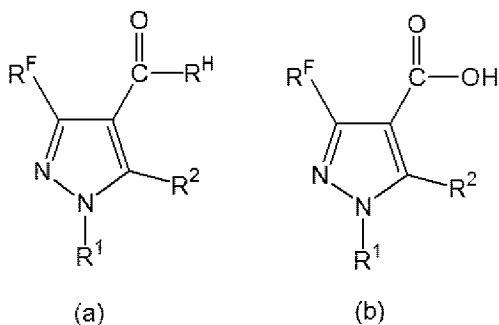
[0008] 本発明によれば、医農薬中間体として有用なハロゲン含有ピラゾールカルボン酸をより簡便に効率よく製造でき、工業的に優れる製造方法を提供できる。

### 発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明について詳細に説明する。なお、本明細書において「~」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。

[0010] 本発明の第1実施形態は、遷移金属原子を含む化合物（以下、「化合物M」という。）の存在下、式 (a) で表される化合物（以下、「化合物 (a)」という。）と酸素とを反応させて、式 (b) で表される化合物（以下、「化合物 (b)」という。）を得る、化合物 (b) の製造方法を提供する。

[0011] [化2]



[0012] 式中、 $R^1$ は炭素数1~3のアルキル基であり、メチル基が好ましい。

[0013]  $R^2$ は水素原子又はハロゲン原子である。ハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。 $R^2$ は、水素原子が好ましい。

[0014]  $R^F$ は炭素数1~3のハロアルキル基である。ハロアルキル基とは、アルキ

ル基の水素原子の1個以上がハロゲン原子で置換された基を意味する。ハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

$R^F$ の具体例としては、モノハロメチル基（例、フルオロメチル基、クロロメチル基）、ジハロメチル基（例、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基）、トリハロメチル基（例、トリフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、クロロジフルオロメチル基）、モノハロエチル基（例、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基）及びジハロエチル基（例、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基）が挙げられる。

$R^F$ は、モノハロメチル基、ジハロメチル基又はトリハロメチル基が好ましく、ジハロメチル基又はトリハロメチル基がより好ましく、ジフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基又はクロロジフルオロメチル基がさらに好ましく、ジフルオロメチル基が特に好ましい。

[0015]  $R^H$ は $C_m H_{2m+1}$ であり、 $m$ は1~3の整数である。

$m$ は1又は2が好ましく、1がより好ましい。つまり、 $R^H$ は、 $CH_3$ 又は $C_2H_5$ が好ましく、 $CH_3$ がより好ましい。

[0016] 化合物Mとしては、Mn、Co、Fe、Cu、又は、Niを含む化合物が好ましく、Mnを含む化合物がより好ましい。

化合物Mの形態としては、遷移金属の硝酸塩、遷移金属の硫酸塩、遷移金属の酢酸塩、遷移金属の炭酸塩、遷移金属のリン酸塩、遷移金属の水酸化物、遷移金属のハロゲン化物（塩化物、臭化物、フッ化物等）、及び、遷移金属の酸化物が挙げられる。なお、化合物Mは、遷移金属イオンを含むイオン化合物とも言える。中でも、反応の転化率がより優れる観点から、遷移金属の硝酸塩、遷移金属の硫酸塩、遷移金属の酢酸塩、遷移金属の炭酸塩、又は、遷移金属のリン酸塩が好ましく、遷移金属の硝酸塩がより好ましく、 $Mn(NO_3)_2$ 、 $Co(NO_3)_2$ 、 $Fe(NO_3)_3$ 、 $Cu(NO_3)_2$ 、又は、 $Ni(NO_3)_2$ がさらに好ましく、 $Mn(NO_3)_2$ が特に好ましい。化合物Mは、水和物の形態で使用してもよい。

[0017] 化合物Mの使用量は、反応の転化率の観点から、化合物（a）に対して0.001モル当量以上が好ましく、副反応を抑制する観点から、2モル当量以下が好ましく、0.001～2.0モル当量がより好ましく、0.01～1.2モル当量がさらに好ましい。

また、化合物Mは、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせで使用してもよい。

[0018] 上記反応は、化合物（a）と化合物Mとの混合物に、酸素を供給することにより実施するのがよい。

化合物（a）と化合物Mとを混合する際には、両者を一括して混合してもよいし、化合物（a）及び化合物Mの一方を、他方に対して、分割して加えて、両者を混合してもよい。

[0019] 第1実施形態において、上記反応は、さらに、カルボン酸の存在下で実施するのが好ましい。つまり、上記反応は、化合物M及びカルボン酸の存在下で実施するのが好ましい。カルボン酸を用いると、反応の転化率がより向上する。

カルボン酸は、カルボキシ基を1つ以上有するアルキルカルボン酸が好ましい。アルキルカルボン酸は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよく、環状であってもよい。

アルキルカルボン酸は、炭素数1～10のアルキルカルボン酸が好ましい。

アルキルカルボン酸の具体例としては、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ピバル酸、3-メチルブタン酸及びシクロヘキサンカルボン酸が挙げられる。反応の収率が良好である点で、酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸又はオクタン酸がより好ましい。

[0020] 化合物M及びカルボン酸の組み合わせとしては、 $Mn(NO_3)_2$ 、 $Co(NO_3)_2$ 、 $Fe(NO_3)_3$ 、 $Cu(NO_3)_2$ 、及び $Ni(NO_3)_2$ からなる群より選ばれる1種の化合物M、及び酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸及びオクタン酸からなる群より選ばれる1種のカルボン酸の組み合わせが好ましく

、 $Mn(NO_3)_2$ 及び酢酸の組み合わせ、 $Mn(NO_3)_2$ 及びペンタン酸の組み合わせ、 $Mn(NO_3)_2$ 及びヘキサン酸の組み合わせ、又は $Mn(NO_3)_2$ 及びオクタン酸の組み合わせが、収率の観点からより好ましい。

カルボン酸の使用量は、反応の転化率の観点から、化合物(a)に対して1～1000質量倍が好ましく、副反応を抑制する観点から、1.2～100質量倍がより好ましく、2.0～30質量倍がより好ましい。

また、カルボン酸は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

上記反応を、化合物M及びカルボン酸の存在下で実施する場合は、化合物(a)、化合物M及びカルボン酸の混合物に、酸素を供給することにより実施するのがよい。

[0021] 第1実施形態において、上記反応は、さらに、硝酸、硝酸のアルカリ金属塩又は硝酸のアルカリ土類金属塩のいずれかの存在下で実施することが、反応が加速されやすく、短時間で反応が進行しやすい点で、好ましい。化合物M、カルボン酸及び硝酸の存在下、化合物M、カルボン酸及び硝酸のアルカリ金属塩の存在下、又は化合物M、カルボン酸及び硝酸のアルカリ土類金属塩の存在下で実施することがより好ましく、反応がより加速されやすい点で、化合物M、カルボン酸及び硝酸の存在下で実施することがさらに好ましい。

硝酸のアルカリ金属塩を形成するアルカリ金属イオンとしては、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Rb^+$ 又は $Cs^+$ が好ましく、反応性が良好であり、入手が容易である点から、 $Na^+$ または $K^+$ がより好ましい。

硝酸のアルカリ金属塩の具体例としては、 $Li(NO_3)$ 、 $Na(NO_3)$ 、 $K(NO_3)$ 、 $Rb(NO_3)$ 及び $Cs(NO_3)$ が挙げられる。

硝酸のアルカリ土類金属塩を形成するアルカリ土類金属イオンとしては、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 又は $Ba^{2+}$ が好ましく、反応性が良好であり、入手が容易である点から、 $Ca^{2+}$ がより好ましい。

硝酸のアルカリ土類金属塩の具体例としては、 $Mg(NO_3)_2$ 、 $Ca(N$

$\text{O}_3)_2$ 及び $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ が挙げられる。

[0022] 硝酸の使用量は、反応の転化率の観点から、化合物(a)に対して0.001モル当量～1.0モル当量が好ましく、副反応を抑制する観点から、0.002モル当量～0.5モル当量がより好ましい。

硝酸のアルカリ金属塩又は硝酸のアルカリ土類金属塩の使用量は、反応の転化率の観点から、化合物(a)に対して0.001モル当量～1.0モル当量が好ましく、副反応を抑制する観点から、0.002モル当量～0.5モル当量がより好ましい。

[0023] 化合物M、カルボン酸及び硝酸の組み合わせとしては、 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 、及び $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ からなる群より選ばれる1種の化合物M、酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸及びオクタン酸からなる群より選ばれる1種のカルボン酸、及び硝酸の組み合わせが好ましく、 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ 、酢酸及び硝酸の組み合わせ、 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ 、ペンタン酸及び硝酸の組み合わせ、 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ 、ヘキサン酸及び硝酸の組み合わせ、 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ 、オクタン酸及び硝酸の組み合わせが収率の観点からより好ましい。

上記反応を、化合物M、カルボン酸、及び硝酸、硝酸のアルカリ金属塩又は硝酸のアルカリ土類金属塩のいずれかの存在下で実施する場合は、化合物(a)、化合物M、カルボン酸、及び硝酸、硝酸のアルカリ金属塩又は硝酸のアルカリ土類金属塩のいずれかの混合物に、酸素を供給することにより実施するのがよい。

[0024] 第1実施形態において、酸素は、他のガスとの混合ガスとして供給されてもよい。

酸素の供給量は、化合物(a)1molに対して、反応の転化率の観点から、0.1ml/min以上が好ましく、経済性の観点から、300ml/min以下が好ましい。

[0025] 第1実施形態における反応温度は、副反応を抑制して、効率よく反応を進行させる観点から、 $-20^\circ\text{C}$ ～ $+200^\circ\text{C}$ が好ましく、 $0^\circ\text{C}$ ～ $160^\circ\text{C}$ がよ

り好ましい。

反応後の系から化合物（b）を単離する方法としては、例えば、溶媒抽出及び晶析が挙げられる。

[0026] 本発明の第2実施形態は、アルカリの存在下、化合物（a）と酸素とを反応させて、化合物（b）を得る、化合物（b）の製造方法を提供する。

[0027] アルカリの具体例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド及びカリウム-tert-ブトキシドが挙げられ、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムが好ましく、水酸化ナトリウムが特に好ましい。

上記反応は、化合物（a）とアルカリとの混合物に、酸素を供給することにより実施するのがよい。

化合物（a）とアルカリとを混合する際には、両者を一括して混合してもよいし、化合物（a）及びアルカリの一方を、他方に対して、分割して加えて、両者を混合してもよい。

[0028] アルカリの使用量は、反応の転化率の観点から、化合物（a）に対して、0.8モル当量以上が好ましく、副反応を抑制する観点から、10モル当量以下が好ましく、0.8～10モル当量がより好ましく、0.9～5.0モル当量がさらに好ましい。

また、アルカリは、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0029] 第2実施形態において、上記反応は、さらに、水の存在下で実施するのが好ましい。つまり、上記反応は、アルカリ及び水の存在下で実施するのが好ましい。水を用いると、反応の転化率がより向上する。

水の使用量は、反応の転化率の観点から、化合物（a）に対して、0.01モル当量以上が好ましく、副反応を抑制する観点から、500モル当量以下が好ましく、0.01～500モル当量がより好ましく、0.1～100モル当量がさらに好ましい。

上記反応を、アルカリ及び水の存在下で実施する場合は、化合物（a）、アルカリ及び水の混合物に、酸素を供給することにより実施するのがよい。

[0030] 第2実施形態においては、上記反応は、さらに、有機溶媒の存在下にて実施してもよい。

有機溶媒としては、極性有機溶媒が挙げられ、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N, N'-ジメチルプロピレン尿素、スルホラン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン又はN-メチル-2-ピロリドンが好ましく、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド又はN-メチル-2-ピロリドンがさらに好ましく、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はN-メチル-2-ピロリドンが特に好ましい。この場合、化合物（a）の溶解性が向上し、効率的に反応が進行しやすい。

上記反応を、アルカリ及び有機溶媒の存在下で実施する場合は、化合物（a）、アルカリ及び有機溶媒の混合物に、酸素を供給することにより実施するのがよい。

[0031] 第2実施形態において、酸素は、他のガスとの混合ガスとして供給されてもよい。

酸素の供給量は、化合物（a）1 mol に対して、反応の転化率の観点から、0.1 ml/min 以上が好ましく、経済性の観点から、300 ml/min 以下が好ましい。

[0032] 第2実施形態における反応温度は、副反応を抑制して、効率よく反応を進行させる観点から、-20℃～+200℃が好ましく、0℃～160℃がより好ましい。

[0033] 第2実施形態においては、反応終了後、上記反応により得られた生成物に酸を作用させるのが好ましい。

当該生成物は単離してから酸を作用させてもよいが、簡便性の観点から、単離せずに反応混合物をそのまま酸を作用させるのが好ましい。

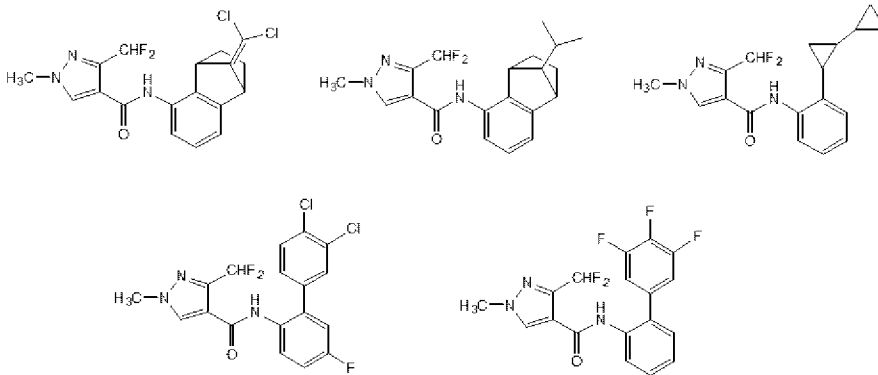
上記酸の具体例としては、硫酸、塩化水素、塩酸及び硝酸が挙げられる。

生成物に上記酸を作用させる方法としては、生成物と上記酸とを混合する方法が挙げられる。

[0034] 反応後の系から化合物 (b) を単離する方法としては、例えば、溶媒抽出及び晶析が挙げられる。

[0035] 化合物 (b) は、抗菌剤、殺菌剤又は医農薬原体の、中間体として有用であり、例えば、以下の抗菌剤、殺菌剤又は医農薬原体の、中間体として有用である。

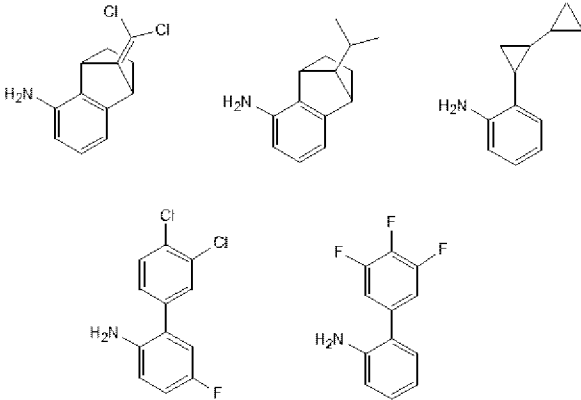
[0036] [化3]



[0037] 化合物 (b) を用いて、抗菌剤、殺菌剤又は医農薬原体である化合物を製造する方法としては、*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 24 (2016), p. 317–341、*Chem. Rev.* 114 (2014), p. 7079に記載される方法が例示できる。具体的には、例えば、化合物 (b) と塩化チオニルを反応させて、化合物 (b) のカルボキシ基が酸クロリド基に変換された化合物を得て、次に、該化合物と、以下で例示するアミン化合物のそれぞれとを反応させる方法が挙げられる。

[0038]

## [化4]



[0039] 本発明の製造方法によれば、従来技術よりも廃液量を削減して、効率的に化合物 (b) を製造できる。つまり、従来技術で開示される次亜塩素酸ナトリウムによる酸化反応で副生するクロロアルカン (クロロホルム等) は、本発明では実質的に副生しない。そのため、本発明の製造方法によれば、従来技術よりも効率的に、抗菌剤、殺菌剤又は医農薬原体を製造できる。

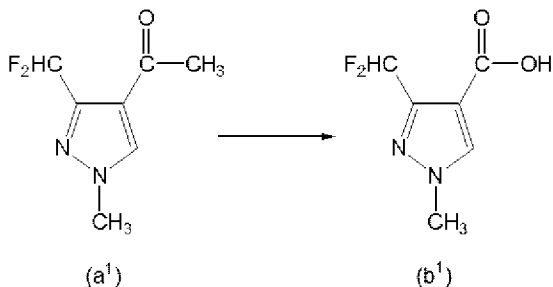
## 実施例

[0040] 以下、実施例により、本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

例 1 ~ 13 は実施例であり、例 14 は比較例である。結果を表 1 に示す。

[0041] [例 1]

[0042] [化5]



[0043] 化合物 (a<sup>1</sup>) (1.0 g)、硝酸マンガン (II) 6水和物 (0.30 g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して 20 mol%)、ヘキサン酸 (10 g) の混合液を 100°C に加熱し、混合液中に酸素と窒素との混合ガス (酸素濃度: 21%) を 10 ml/min で吹き込んだ。HPLC による反応追跡で目的物であ

る化合物 (b<sup>1</sup>) の生成を確認した。混合液を 100℃で 8 時間加熱した後、HPLC による定量分析をした結果、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は 95%であった。また、反応粗液を 25℃まで冷却し、析出した固形物をろ過により回収した。得られた固形物をクロロホルム及び水で洗浄して、純度 99% (HPLC 分析) の化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。

[0044] [例 2]

硝酸マンガンを (11) 6 水和物を硝酸鉄 (111) 9 水和物 (0.44 g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して 20 mol%) に変更した以外、実施例 1 と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。

[0045] [例 3]

硝酸マンガンを (11) 6 水和物を硝酸コバルト (11) 6 水和物 (0.32 g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して 20 mol%) に変更した以外、実施例 1 と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。

[0046] [例 4]

硝酸マンガンを (11) 6 水和物を硝酸ニッケル (11) 6 水和物 (0.31 g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して 20 mol%) に変更した以外、実施例 1 と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。

[0047] [例 5]

硝酸マンガンを (11) 6 水和物を硝酸銅 (11) 3 水和物 (0.27 g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して 20 mol%) に変更した以外、実施例 1 と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。

[0048] [例 6]

ヘキサン酸を酢酸に変更した以外、実施例 1 と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。なお、HPLC による定量分析より、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は 97%であった。

[0049] [例 7]

ヘキサン酸をペンタン酸に変更し、8 時間の加熱時間を 6 時間に変更した以外、実施例 1 と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。なお、HPLC

Cによる定量分析より、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は97%であった。

[0050] [例8]

ヘキサン酸をオクタン酸とし、混合液の加熱温度を100℃から110℃とし、8時間の加熱時間を10時間に変更する以外は、例1と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。HPLCによる定量分析をした結果、化合物 (a<sup>1</sup>) の転化率は52%であり、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は51%であった。

[0051] [例9]

化合物 (a<sup>1</sup>) (5.0g)、硝酸マンガン (II) 6水和物 (1.98g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して20mol%)、オクタン酸 (44g) とし、8時間の加熱時間を27時間に変更する以外は、例1と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。HPLCによる定量分析をした結果、化合物 (a<sup>1</sup>) の転化率は98%であり、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は90%であった。

[0052] [例10]

化合物 (a<sup>1</sup>) (6.0g)、硝酸マンガン (II) 6水和物 (1.65g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して20mol%)、オクタン酸 (53g)、70%硝酸 (0.24g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して20mol%) の混合液を100℃に加熱し、混合液中に酸素と窒素との混合ガス (酸素濃度: 21%) を10ml/minで吹き込んだ。混合液を100℃で15時間加熱した後、HPLCによる定量分析をした結果、化合物 (a<sup>1</sup>) の転化率は97%であり、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は94%であった。

[0053] [例11]

化合物 (a<sup>1</sup>) (8.0g)、硝酸マンガン (II) 6水和物 (0.52g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して4mol%)、オクタン酸 (70g)、70%硝酸 (0.63g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して6mol%) とし、15時間の加熱時間を17時間に変更する以外は、例10と同様の手順に従って、化合物 (b<sup>1</sup>) を得た。HPLCによる定量分析をした結果、化合物 (a<sup>1</sup>) の転化率は97%であり、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は97%であった。

[0054] [例12]

化合物 (a<sup>1</sup>) (1.0 g)、水酸化ナトリウム (1.1 g)、N-メチル-2-ピロリドン (135 g) の混合液を 40℃ に加熱し、混合液中に酸素と窒素との混合ガス (酸素濃度 : 21%) を 1500 ml/min で吹き込んだ。HPLC による反応追跡で目的物である化合物 (b<sup>1</sup>) の生成を確認した。混合液を 40℃ で 14 時間加熱した後、HPLC による定量分析をした結果、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は 69% であった。また、反応液から N-メチル-2-ピロリドンを減圧蒸留によって留去し、そこに水を加えて固体を溶解させ、さらにクロロホルムを加えて分液した。分液後の水層に、硫酸を加え、固体を析出させた後、ろ過し、固形分を回収した。固形分を水洗し、分析した結果、HPLC 純度 99% の化合物 (b<sup>1</sup>) であることを確認した。

[0055] [例 13]

化合物 (a<sup>1</sup>) (1.0 g)、水酸化ナトリウム (0.92 g)、N-メチル-2-ピロリドン (135 g)、水 (0.38 g、化合物 (a<sup>1</sup>) に対して 4 モル当量) の混合液を 40℃ に加熱し、混合液中に酸素と窒素との混合ガス (酸素濃度 : 21%) を 100 ml/min で吹き込んだ。HPLC による反応追跡で目的物である化合物 (b<sup>1</sup>) の生成を確認した。混合液を 40℃ で 23 時間加熱した後、HPLC による定量分析をした結果、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は 80% であった。さらに、混合液を 70℃ で 3 時間加熱した後、HPLC による定量分析をした結果、化合物 (b<sup>1</sup>) の収率は 83% であった。

[0056] [例 14]

化合物 (a<sup>1</sup>) 及びヘキサノ酸の混合液を 100℃ に加熱し、混合液中に酸素と窒素との混合ガス (酸素濃度 : 21%) を 10 ml/min で吹き込んだ。HPLC による反応追跡の結果、目的物である化合物 (b<sup>1</sup>) の生成は検出限界以下のため観測されなかった。

[0057]

[表1]

	化合物 M		酸又はアルカリ	温度	加熱時間	収率
	種類	[mol%]	種類	[°C]	[hr]	[%]
例 1	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	ヘキサン酸	100	8	95
例 2	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	20	ヘキサン酸	100	8	検出
例 3	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	ヘキサン酸	100	8	
例 4	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	ヘキサン酸	100	8	
例 5	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	ヘキサン酸	100	8	
例 6	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	酢酸	100	8	
例 7	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	ペンタン酸	100	6	97
例 8	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	オクタン酸	110	10	51
例 9	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	オクタン酸	100	27	90
例 10	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	オクタン酸 硝酸	100	15	94
例 11	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4	オクタン酸 硝酸	100	17	97
例 12	-	-	NaOH	40	14	69
例 13	-	-	NaOH	40	23	80
例 14	-	-	ヘキサン酸	100	-	非検出

### 産業上の利用可能性

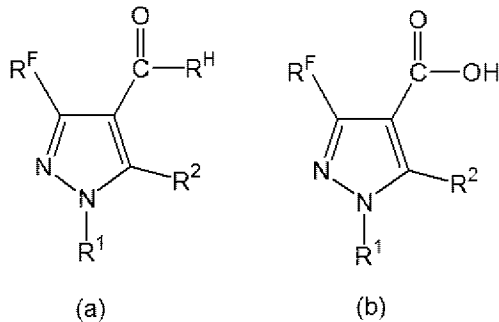
[0058] 以上の結果から明らかであるように、本発明の製造方法によれば、医農薬中間体として有用なハロゲン含有ピラゾールカルボン酸をより簡便に効率よく製造できる。

[0059] 本出願は、日本で2017年3月27日に出願された特願2017-061336号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

## 請求の範囲

[請求項1] 遷移金属原子を含む化合物の存在下、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させて、式 (b) で表される化合物を得ることを特徴とする、式 (b) で表される化合物の製造方法。

[化1]



(式中、 $R^1$ は炭素数1～3のアルキル基であり、 $R^2$ は水素原子又はハロゲン原子であり、 $R^F$ は炭素数1～3のハロアルキル基であり、 $R^H$ は $C_mH_{2m+1}$ であり、 $m$ は1～3の整数である。)

[請求項2] 前記遷移金属原子を含む化合物が、Mn、Co、Fe、Cu、又はNiを含む化合物である、請求項1に記載の製造方法。

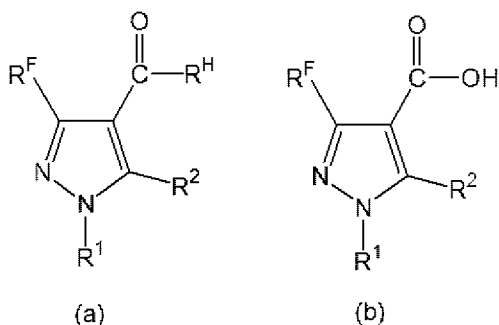
[請求項3] 前記遷移金属原子を含む化合物が、遷移金属の硝酸塩、遷移金属の硫酸塩、遷移金属の酢酸塩、遷移金属の炭酸塩、又は、遷移金属のリン酸塩である、請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項4] さらに、カルボン酸の存在下にて、前記式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させる、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項5] さらに、硝酸、硝酸のアルカリ金属塩又は硝酸のアルカリ土類金属塩のいずれかの存在下にて、前記式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させる、請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項6] アルカリの存在下、式 (a) で表される化合物と酸素とを反応させて、式 (b) で表される化合物を得ることを特徴とする、式 (b) で表される化合物の製造方法。

[化2]



(式中、 $R^1$ は炭素数1～3のアルキル基であり、 $R^2$ は水素原子又はハロゲン原子であり、 $R^F$ は炭素数1～3のハロアルキル基であり、 $R^H$ は $C_mH_{2m+1}$ であり、 $m$ は1～3の整数である。)

[請求項7] 式(a)で表される化合物と酸素との反応後、さらに、酸を作用させる、請求項6に記載の製造方法。

[請求項8] さらに、有機溶媒の存在下にて、式(a)で表される化合物と酸素とを反応させる、請求項6又は7に記載の製造方法。

[請求項9] さらに、水の存在下にて、式(a)で表される化合物と酸素とを反応させる、請求項6～8のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項10] 前記アルカリが、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである、請求項6～9のいずれか一項に記載の製造方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2018/011583

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl. C07D231/14 (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)  
 Int.Cl. C07D231/14

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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/152886 A1 (ASAHI GLASS CO., LTD.) 29	6-10
Y	September 2016, claims 1-2, paragraphs [0124]-[0133], examples 3-4 & EP 3275868 A1, claims 1-2, paragraphs [0103]-[0121], examples 3-4 & KR 10-2017-0090500 A & CN 105541716 A	1-10
Y	WO 01/58845 A1 (LONZA S.P.A.) 16 August 2001, claims, page 3, line 25 to page 4, line 4, examples & AU 3374001 A	1-5
Y	JP 4-217639 A (IWAKI SEIYAKU CO., LTD.) 07 August 1992, claims, paragraphs [0015]-[0018], examples (Family: none)	1-5
Y	WO 2013/036911 A1 (UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION) 14 March 2013, claims, page 5, line 19 to page 6, line 12, examples, table 1 & US 2014/0249300 A1	1-5

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

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

Date of the actual completion of the international search 07 June 2018 (07.06.2018)	Date of mailing of the international search report 19 June 2018 (19.06.2018)
----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/011583

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	XU, W. et al., "Highly Linear Selective Cobalt-Catalyzed Addition of Aryl Imines to Styrenes: Reversing Intrinsic Regioselectivity by Ligand Elaboration", <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , 2014, vol. 53, no. 51, pp. 14166-14170, ISSN 1433-7851, scheme 3	1-5
Y	XU, B. et al., "C-Aryl glucosides substituted at the 4'-position as potent and selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes", <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> , 2011, vol. 21, no. 15, pp. 4465-4470, ISSN 0960-894X, scheme 4	1-5
Y	XU, W. et al., "Ortho-C-H Benzylation of Aryl Imines with Benzyl Phosphates under Cobalt-Pyphos Catalysis", <i>Organic Letters</i> , 2015, vol. 17, no. 17, pp. 4192-4195, ISSN 1523-7052, scheme 5	1-5
Y	NAKAMURA, R. et al., "Selective Oxidation of Acetophenones Bearing Various Functional Groups to Benzoic Acid Derivatives with Molecular Oxygen", <i>Advanced Synthesis &amp; Catalysis</i> , 2009, vol. 351, pp. 1677-1684, ISSN 1615-4169, table 3	1-5
Y	LIU, H. et al., "New protocol of copper-catalyzed oxidative C (CO)-C bond cleavage of aryl and aliphatic ketones to organic acids using O <sub>2</sub> as the terminal oxidant", <i>Journal of Catalysis</i> , 2017, vol. 346, pp. 170-179, ISSN 0021-9517, table 1	1-5
Y	JP 3-236344 A (SUMIKIN CHEMICAL CO., LTD.) 22 October 1991, claims, page 2, lower right column, line 14 to page 3, lower left column, line 19, examples (Family: none)	6-10
Y	JP 2015-160831 A (THE UNIVERSITY OF TOKYO) 07 September 2015, preparation example 16 (Family: none)	6-10
Y	BJORSVIK, H. et al., "Carboxylic acids from methyl aryl ketones by means of a new composite aerobic oxidation process", <i>Tetrahedron Letters</i> , 2002, vol. 43, no. 28, pp. 4985-4987, ISSN 0040-4039, page 1, schemes 1-4, table 1	6-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07D231/14(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. C07D231/14		
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 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018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） CPlus/REGISTRY (STN), CASREACT (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
X	WO 2016/152886 A1 (旭硝子株式会社)	6-10
Y	2016.09.29, 請求項1~2, 段落[0124]~[0133], 実施例3~4 & EP 3275868 A1, 請求項1~2, 段落[0103]~[0121], 実施例3~4 & KR 10-2017-0090500 A & CN 105541716 A	1-10
Y	WO 01/58845 A1 (LONZA S.P.A.) 2001.08.16, 請求の範囲, 第3頁第25行~第4頁第4行, 実施例 & AU 3374001 A	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>		
* 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 07.06.2018	国際調査報告の発送日 19.06.2018	
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） 神谷 昌克 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P   8379

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 請求項の番号
Y	JP 4-217639 A (岩城製薬株式会社) 1992.08.07, 特許請求の範囲, 段落[0015]~[0018], 実施例 (ファミリーなし)	1-5
Y	WO 2013/036911 A1 (UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION) 2013.03.14, 請求の範囲, 第5頁第19行~第6頁第12行, 実施 例, 表1 & US 2014/0249300 A1	1-5
Y	XU, W. et al., Highly Linear Selective Cobalt-Catalyzed Addition of Aryl Imines to Styrenes: Reversing Intrinsic Regioselectivity by Ligand Elaboration, <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , 2014, Vol. 53, No. 51, p. 14166-14170, ISSN 1433-7851, ス キーム3	1-5
Y	XU, B. et al., C-Aryl glucosides substituted at the 4'-position as potent and selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes, <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> , 2011, Vol. 21, No. 15, p. 4465-4470, ISSN 0960-894X, スキーム4	1-5
Y	XU, W. et al., Ortho-C-H Benzylolation of Aryl Imines with Benzyl Phosphates under Cobalt-Pyphos Catalysis, <i>Organic Letters</i> , 2015, Vol. 17, No. 17, p. 4192-4195, ISSN 1523-7052, スキーム5	1-5
Y	NAKAMURA, R. et al., Selective Oxidation of Acetophenones Bearing Various Functional Groups to Benzoic Acid Derivatives with Molecular Oxygen, <i>Advanced Synthesis &amp; Catalysis</i> , 2009, Vol. 351, p. 1677-1684, ISSN 1615-4169, 表3	1-5
Y	LIU, H. et al., New protocol of copper-catalyzed oxidative C(CO)-C bond cleavage of aryl and aliphatic ketones to organic acids using O <sub>2</sub> as the terminal oxidant, <i>Journal of Catalysis</i> , 2017, Vol. 346, p. 170-179, ISSN 0021-9517, 表1	1-5
Y	JP 3-236344 A (住金化工株式会社) 1991.10.22, 特許請求の範囲, 第2頁右下欄第14行~第3頁左下 欄第19行, 実施例 (ファミリーなし)	6-10

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 請求項の番号
Y	JP 2015-160831 A (国立大学法人 東京大学) 2015.09.07, 製造例16 (ファミリーなし)	6-10
Y	BJORSVIK, H. et al., Carboxylic acids from methyl aryl ketones by means of a new composite aerobic oxidation process, Tetrahedron Letters, 2002, Vol. 43, No. 28, p. 4985-4987, ISSN 0040-4039, 第1頁, スキーム1~4, 表1	6-10