

(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  
2016 年 9 月 15 日(15.09.2016)



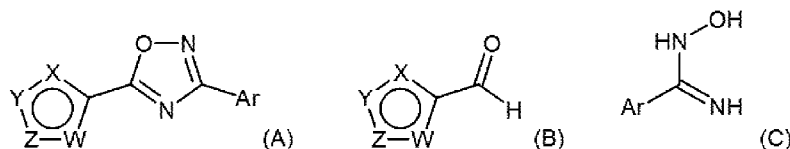
(10) 国際公開番号

WO 2016/143654 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 413/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/056552
- (22) 国際出願日: 2016 年 3 月 3 日(03.03.2016)
- (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 2015-044489 2015 年 3 月 6 日(06.03.2015) JP  
特願 2016-012795 2016 年 1 月 26 日(26.01.2016) JP
- (71) 出願人: 旭硝子株式会社 (ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED) [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: 市野川 直輝 (ICHINOKAWA, Naoki); 〒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). 小野崎 祐 (ONOZAKI, Yu); 〒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 (TAKASHIMA, Hajime); 〒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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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 1,2,4-OXADIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法



(57) Abstract: Provided is a production method for a 1,2,4-oxadiazole derivative, said production method being simple and exhibiting excellent production efficiency. The production method for a 1,2,4-oxadiazole derivative represented by formula (A) is characterized by the reaction of a compound represented by formula (B) and a compound represented by formula (C). (In the formulae, Ar represents an aromatic group or an aromatic group having a substituent group. W, X, Y and Z independently represent -S-, -N=, -CH= or -CR=, with one of W, X, Y and Z representing -S-. R represents a C1-5 alkyl group, a C1-3 alkoxy group, a C1-3 haloalkyl group, a C1-3 haloalkoxy group or a halogen atom.)

(57) 要約: 簡便で生産効率に優れる 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法を提供する。下式 (B) で表される化合物と下式 (C) で表される化合物とを反応させることを特徴とする下式 (A) で表される 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法である。(式中、Ar は芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。W、X、Y 及び Z はそれぞれ独立して、-S-、-N=、-CH= 又は -CR= を表し、かつ W、X、Y 及び Z から選ばれる 1 つは -S- を表す。R は、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のハロアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。)

WO 2016/143654 A1

## 明 細 書

発明の名称 : 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法  
技術分野

[0001] 本発明は、1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] 3位及び5位に芳香族基が置換した1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体は、薬学及び農学分野において生理活性物質として知られている。該誘導体の製造方法としては、アシルクロリドと芳香族N-ヒドロキシアミジンとを、水と混和しない有機溶剤と水性塩基との存在下で反応させる方法が知られている（例えば、特許文献1参照）。

また、チオフェン-2-カルボアルデヒドとベンズアミドオキシムとを、トルエン、モレキュラーシーブおよびピペリジンの存在下に反応させて、3-フェニル-5-(チオフェン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾールを得たことが記載されている（特許文献2参照）。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2014/008257号

特許文献2：国際公開第2014/127195号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 前記方法は、原料のアシルクロリドの製造に多くの段階を要し、また、化学的に不安定なアシルクロリドを原料とする方法であった。本発明は、簡便な操作方法で実施でき、かつ生産効率にも優れる1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法の提供を課題とする。

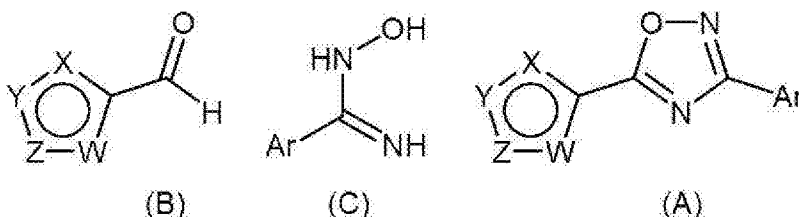
#### 課題を解決するための手段

[0005] 前記課題を解決するための本発明は以下の発明である。

[1] 下式(B)で表される化合物と下式(C)で表される化合物とを反

応させることを特徴とする、下式（A）で表される 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

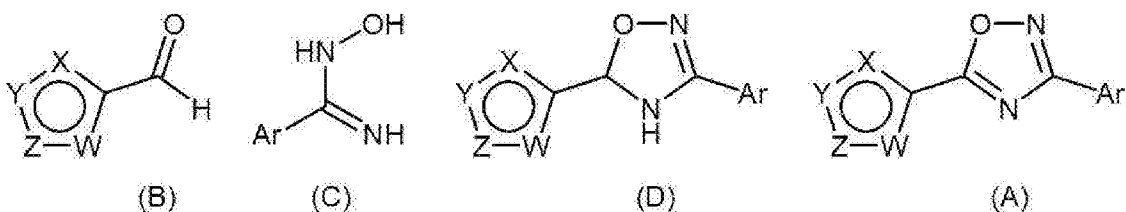
[0006] [化1]



[0007]（式中、Arは芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。W、X、Y及びZはそれぞれ独立して、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 、又は $-CR=$ を表し、かつW、X、Y及びZから選ばれる1つは $-S-$ を表す。Rは、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。）

[2] 下式（B）で表される化合物と下式（C）で表される化合物とを反応させて、下式（D）で表される化合物を含む中間生成物を得て、つぎに当該中間生成物を酸化反応に供することにより、式（D）で表される化合物を酸化して下式（A）で表される 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体に変換することを特徴とする、下式（A）で表される 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[0008] [化2]



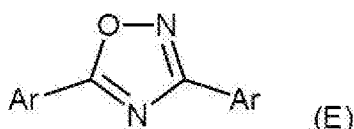
[0009]（式中、Arは芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。W、X、Y及びZはそれぞれ独立して、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 、又は $-CR=$ を表し、かつW、X、Y及びZから選ばれる1つは $-S-$ を表す。Rは、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。）

[3] 中間生成物を精製した後に、酸化反応を行う、[2]に記載の1,

2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[4] 中間生成物が下式(E)で表される化合物を含み、かつ精製処理により当該化合物の少なくとも一部を除去する、[3]に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[0010] [化3]



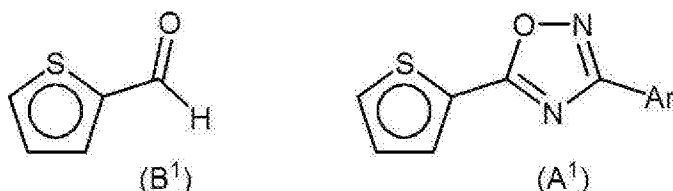
[0011] (式中、Arは[1]と同じ意味を表わす。)

[5] 精製処理後の中間生成物中の式(E)で表される化合物の含有量が、式(D)で表される化合物に対して1質量%以下である、[4]に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[6] 酸化反応を、酸化剤の存在下に行う、[2]～[5]のいずれか1項に記載の製造方法。

[7] 式(B)で表される化合物が下式(B<sup>1</sup>)で表される化合物であり、かつ式(A)で表される1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体が下式(A<sup>1</sup>)で表される化合物である、[1]～[6]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[0012] [化4]



[0013] (式中、Arは[1]と同じ意味を表わす。)

[8] Arが、フェニル基又は置換基を有するフェニル基である、[1]～[7]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[9] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物との反応を、溶媒の存在下に行う、[1]～[8]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-

ーオキサジアゾール誘導体の製造方法。

[10] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物との反応を、酸性化合物の存在下に行う、[1]～[9]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[11] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物との反応を、脱水しながら行う、[1]～[10]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[12] 下式(F)で表される化合物とヒドロキシルアミンとの反応により式(C)で表される化合物を得た後に、当該化合物を式(B)で表される化合物と反応させる、[1]～[11]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[0014] [化5]



[0015] (式中、Arは[1]と同じ意味を表す。)

[13] 式(C)で表される化合物を脱水処理した後に、式(B)で表される化合物と反応させる、[1]～[12]のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[14] 式(F)で表される化合物とヒドロキシルアミンとを溶媒中で反応させて、式(C)で表される化合物と溶媒の混合物を得て、当該混合物を式(B)で表される化合物と反応させる[12]または[13]に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[15] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物とを反応させる際に、式(B)で表される化合物に式(C)で表される化合物を連続添加または逐次添加する、[1]～[14]のいずれか一項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[16] 3, 5-ジフェニル-1, 2, 4-オキサジアゾールの含有量が1質量%以下である3-フェニル-5-(チオフェン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール。

## 発明の効果

[0016] 本発明によれば、簡便な操作方法で実施でき、かつ生産効率にも優れる 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法が提供される。

## 発明を実施するための形態

[0017] 本明細書において、下式（A）で表される 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体は、オキサジアゾール誘導体 A とも記す。下式（B）で表される化合物は、化合物 B と記し、他の式で表される化合物についても同様に記す。

本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。

[0018] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書において、「炭素数 1～5 のアルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の 1～5 個の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル等が挙げられる。

本明細書において、「炭素数 1～3 のアルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の 1～3 個の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルが挙げられる。

[0019] 本明細書において、「炭素数 2～5 のアルケニル基」とは、少なくとも 1 個の二重結合を有し、かつ 2～5 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル等が挙げられる。

本明細書において、「炭素数 2～5 のアルキニル基」とは、少なくとも 1 個の三重結合を有し、かつ 2～5 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-

プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル等が挙げられる。

[0020] 本明細書において、「炭素数1～5のアルコキシ基」とは、「炭素数1～5のアルキル基」で置換されたオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピルオキシ等が挙げられる。

本明細書において、「炭素数1～3のアルコキシ基」とは、「炭素数1～3のアルキル基」で置換されたオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシが挙げられる。

[0021] 本明細書において、「炭素数1～5のハロアルキル基」とは、1個以上（好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個）の「ハロゲン原子」で置換された「炭素数1～5のアルキル基」を意味し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロプロピル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、クロロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、ブロモメチル、4-フルオロブチル、5-フルオロペンチル等が挙げられる。

本明細書において、「炭素数1～3のハロアルキル基」とは、1個以上（好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個）の「ハロゲン原子」で置換された「炭素数1～3のアルキル基」を意味し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロプロピル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、クロロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、ブロモメチル等が挙げられる。

[0022] 本明細書において、「炭素数1～5のハロアルコキシ基」とは、1個以上（好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個）の「ハロゲン原

子」で置換された「炭素数 1～5 のアルコキシ基」を意味し、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-フルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロプロポキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、クロロメトキシ、2-クロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、ブロモメトキシ、4-フルオロブトキシ、5-フルオロペンチルオキシ等が挙げられる。

本明細書において、「炭素数 1～3 のハロアルコキシ基」とは、1 個以上（好ましくは 1 ないし 5 個、より好ましくは 1 ないし 3 個）の「ハロゲン原子」で置換された「炭素数 1～3 のアルコキシ基」を意味し、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-フルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロプロポキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、クロロメトキシ、2-クロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、ブロモメトキシ等が挙げられる。

[0023] 本明細書において、「炭素数 1～5 のアルキルスルホニル基」とは、「炭素数 1～5 のアルキル基」が結合したスルホニル基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル等が挙げられる。

[0024] 本明細書において、「炭素数 6～14 のアリール基」とは、6～14 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、9-フェナントリル等が挙げられる。中でも、「炭素数 6～10 のアリール基」が好ましい。

本明細書において、「炭素数 6～10 のアリール基」とは、6～10 個の

炭素原子を有する芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

[0025] 本明細書において、「炭素数2～6のアシル基」とは、「炭素数1～5のアルキル基」または「炭素数1～5のアルコキシ基」が結合したカルボニル基を意味し、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル等の炭素数1～5のアルキル-カルボニル基；およびメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル等の炭素数1～5のアルコキシ-カルボニル基が挙げられる。

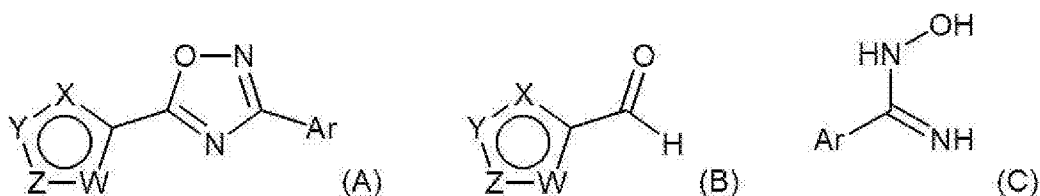
[0026] 本明細書において、「芳香族基」とは、炭素数6～14のアリール基またはヘテロアリール基を意味する。

本明細書において、「ヘテロアリール基」とは、環形成原子として、炭素原子以外に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択される少なくとも1つ（好ましくは1ないし4個）のヘテロ原子を有する5ないし12員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環基を意味する。当該「ヘテロアリール基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等の5ないし6員単環式芳香族複素環基；ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チ

アゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト〔2, 3-*b*〕チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1*H*-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル等の8ないし12員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0027] 本発明では、オキサジアゾール誘導体Aの製造を、原料として化合物B及び化合物Cを選択し、これらを反応させることにより実施する。

[0028] [化6]



[0029] 式中、Arは芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。W、X、Y及びZはそれぞれ独立して、-S-、-N=、-CH=又は-CR=を表し、かつW、X、Y及びZから選ばれる1つは-S-を表す。Rは、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。

[0030] 化合物Bは、化学的に安定であることから取扱い性に優れ、容易に製造又は入手することができる化合物である。すなわち、本発明の製造方法は、化学的に安定で入手容易な化合物を原料とする方法であり、かつ、従来方法よりも短い製造工程で目的化合物を得ることができる方法である。

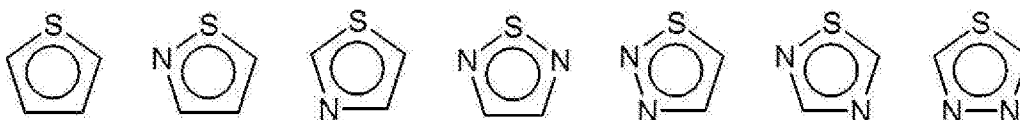
[0031] [化合物B]

式(B)において、W、X、Y及びZはそれぞれ独立して、-S-、-N=、-CH=、又は-CR=を表し、かつW、X、Y及びZから選ばれる1つは-S-を表す。即ち、化合物Bにおける5員環部分は、環形成原子として、少なくとも1個の炭素原子及び1個の硫黄原子を必須とし、かつ任意に

窒素原子を含んでもよい5員芳香族性ヘテロ環である。化合物Bは、当該5員芳香族性ヘテロ環の環形成炭素原子の1つにホルミル基が結合した構造を有する。また、5員芳香族性ヘテロ環の他の環形成炭素原子には、水素原子又は置換基（R）が結合しており、水素原子が結合するのが好ましい。化合物Bにおいては、X又はWが－S－であることが好ましい。

[0032] 当該5員環芳香族性ヘテロ環の具体例としては、以下の例が挙げられる。

[0033] [化7]



[0034] 5員芳香族性ヘテロ環基としては、前記の5員芳香族性ヘテロ環から環形成炭素原子に結合した水素原子1個を除いた基が挙げられる。結合手の位置は環形成炭素原子上であれば特に限定されない。5員芳香族性ヘテロ環基としては、チエニル基が好ましい。チエニル基は、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基のいずれであってもよく、オキサジアゾール誘導体Aの生理活性等の有用性の観点からチオフェン-2-イル基が好ましい。

[0035] 式（B）において、Rは、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。Rは、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子が好ましく、メチル基、トリフルオロメトキシ基またはハロゲン原子が更に好ましい。化合物B中にRが2個以上存在する場合、Rは、同一であっても異なってもよい。

[0036] 化合物Bの好ましい例としては、チオフェン-2-カルボアルデヒド、チオフェン-3-カルボアルデヒド、チアゾール-2-カルボアルデヒド、チアゾール-4-カルボアルデヒド、チアゾール-5-カルボアルデヒド、2, 1, 3-チアジアゾール-4-カルボアルデヒド、1, 2, 3-チアジアゾール-4-カルボアルデヒド、1, 2, 3-チアジアゾール-5-カルボアルデヒド、1, 2, 4-チアジアゾール-3-カルボアルデヒド、1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボアルデヒド、1, 3, 4-チアジアゾール-

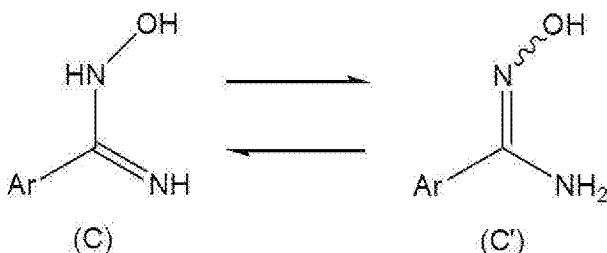
ルー 2-カルボアルデヒド等が挙げられ、中でも、チオフェン-2-カルボアルデヒドが特に好ましい。

[0037] 化合物 B は、公知の化合物から公知の方法で容易に製造できる。また、工業的に容易に入手することができる。

[0038] [化合物 C]

化合物 C は、以下に示す式 (C') で表される化合物と平衡状態であるが、本明細書では、以下、これらをまとめて化合物 C と記す。なお、式 (C') 中の波線は、OH の二重結合に関する立体配置が E であっても Z であってもよいことを示す。

[0039] [化 8]



[0040] また、「化合物 B と化合物 C との反応」、「化合物 B と化合物 C' との反応」および「化合物 B と化合物 C 及び化合物 C' の混合物との反応」も、本明細書では、以下、これらをまとめて「化合物 B と化合物 C との反応」という。

[0041] 式 (C) において、Ar は芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。

「置換基を有する芳香族基」における置換基は、本発明の反応に影響を与えない 1 価の基であれば特に限定されない。置換基としては、例えば、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 2～5 のアルケニル基、炭素数 2～5 のアルキニル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 1～5 のハロアルキル基、炭素数 1～5 のハロアルコキシ基、炭素数 2～6 のアシル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、炭素数 1～5 のアルキルスルホニル基等が挙げられる。好ましい置換基としては、炭素数 1～3 のアルキル基、炭素数 1～3 のアルコキシ基、炭素数

1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基、ハロゲン原子及びシアノ基が挙げられ、メチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基及びホルミル基がより好ましく、メチル基及びハロゲン原子が特に好ましい。

[0042] A<sub>r</sub>中の置換基の数が2以上の場合、これらは同一であっても異なってもよい。置換基の数は、1～5が好ましく、1～3がより好ましい。また置換位置は特に制限されない。

[0043] A<sub>r</sub>が置換基を2つ有する場合、2つの置換基が互いに連結してA<sub>r</sub>とともに縮合環を形成していてもよい。2つの置換基が互いに連結して形成する環は、芳香環であっても非芳香環であってもよく、また、炭素環であっても、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有する複素環であってもよい。このようなA<sub>r</sub>の具体例としては、ベンゾフリル等が挙げられる。

[0044] A<sub>r</sub>としては、炭素数6～14のアリール基又は置換基を有する炭素数6～14のアリール基が好ましく、炭素数6～10のアリール基又は置換基を有する炭素数6～10のアリール基がより好ましく、フェニル基又は置換基を有するフェニル基が更に好ましく、フェニル基、又は炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基、ハロゲン原子及びシアノ基から選択される置換基を有するフェニル基がさらにより好ましく、フェニル基、又はメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基及びホルミル基から選択される置換基を有するフェニル基がさらに一層より好ましい。このような置換基を有するフェニル基の好適な具体例としては、o-、m-またはp-フルオロフェニル基、o-、m-またはp-クロロフェニル基、o-、m-またはp-トリル基、o-、m-またはp-フルオロメチルフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロフェニル基が挙げられる。A<sub>r</sub>としては、オキサジアゾール誘導体Aの生理活性等の有用性の観点からフェニル基が最も好ましい。

[0045] 化合物Bとの反応に用いる化合物Cは、脱水処理を行った化合物Cであることが好ましい。脱水処理は、例えば共沸脱水処理、モレキュラーシーブ等の脱水剤を用いる脱水処理等の公知の方法に従って行うことができる。化合物Bとの反応に用いる化合物Cの水分含有率は、5質量%以下が好ましく、1質量%以下がより好ましい。

[0046] 化合物Cは工業的に入手することが容易である。また、化合物Cは、下式(F)で表される化合物とヒドロキシルアミンとを反応させる方法により製造できる。式中のArは前記と同じ基を表す。

[0047] [化9]



[0048] 当該反応は、溶媒の存在下に実施するのが好ましく、文献（例えばOrganic Letters, -16(3), 892-895; 2014）記載方法に従って実施できる。ヒドロキシルアミンは水溶液の状態で使用してもよい。溶媒としては、エタノール、t-ブタノール、t-アミルアルコール等のアルコール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン等のエーテル、水等を挙げることができる。溶媒の量は、化合物Fの体積に対して、1～5倍量が好ましく、特に1～3倍量が好ましい。反応温度の下限は20℃が好ましく、30℃がより好ましい。また反応温度の上限は、100℃が好ましく、80℃がより好ましい。反応温度が下限以上であれば反応が速やかに反応しやすく、反応温度が上限以下であれば副生成物の生成を抑制しやすい。反応時間は、反応温度や反応圧力に依存するが、1～10時間が好ましい。反応圧力は、常圧、加圧、減圧のいずれでもよいが、常圧または加圧が好ましい。反応圧力は、0.01～0.5MPa（ゲージ圧）が好ましい。反応雰囲気は、大気雰囲気でも、窒素等の不活性ガス雰囲気でもよい。

[0049] 本発明における化合物Bと化合物Cとの反応は、後述する理由により、反応系中の水の量ができるだけ少ない条件で実施するのが好ましいことから、化合物Fとヒドロキシルアミンとの反応後に水を除去する操作を行い、できるだけ含水量の少ない化合物Cを得るのが好ましい。

水の除去は、反応後に化合物Cを単離する方法、反応後に脱水処理を行う方法が挙げられる。

[0050] たとえば、化合物Fとヒドロキシルアミンとの反応を、溶媒に水を用いて行った場合は、水と化合物Cの混合物から水を除去して化合物Cを得て、該化合物Cを化合物Bと反応させるのが好ましい。ここで、水除去後の化合物Cの水分含有率は、5質量%以下が好ましく、1質量%以下がより好ましい。水の除去は分液操作により行うことができ、さらに、脱水処理を行うことが好ましい。

[0051] 化合物Fとヒドロキシルアミンとの反応を、溶媒の存在下に実施した場合には、化合物Cと溶媒とを含む混合物が得られる。該混合物は、化合物Cが溶媒に溶解する場合は、化合物Cを含む溶媒溶液になる。ここで、水除去後の混合物の含水量は、混合物の総質量に対して、5質量%以下が好ましく、1質量%以下がより好ましい。水を除去する方法としては、該混合物から化合物Cを単離する方法、該混合物の脱水処理を行う方法が挙げられ、後者の方法が好ましい。後者の方法である場合、化合物Cと溶媒を含む混合物から、化合物Cを単離することなく、混合物の状態で化合物Bと反応させることができ、効率的な製造方法になりうる。すなわち、化合物Fとヒドロキシルアミンとを溶媒中で反応させて化合物Cと溶媒との混合物を得て、得られた化合物Cを溶媒との混合物のまま、化合物Bと反応させることが好ましく、化合物Cの溶媒との混合物の脱水処理を行った後に、化合物Cを溶媒との混合物のまま、化合物Bと反応させるのがより好ましい。当該製造方法によれば、混合物の状態、同じ反応装置を用いて次の工程の反応を実施でき、製造工程を大幅に効率化できる。

[0052] 脱水処理は、共沸脱水処理、またはモレキュラーシーブ等の脱水剤を用いる脱水処理により行うことができる。脱水処理を共沸脱水処理で行う場合に備えて、化合物Fとヒドロキシルアミンとの反応に用いる溶媒は、共沸脱水可能な溶媒、すなわち水と共沸混合物を形成できる溶媒が好ましい。該溶媒としては、エタノール、*t*-ブタノール及び*t*-アミルアルコール等が挙げ

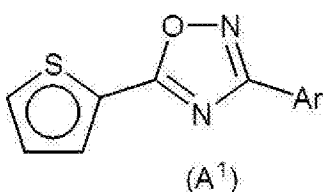
られる。

[0053] [オキサジアゾール誘導体 A]

本発明の製造方法の目的化合物であるオキサジアゾール誘導体 A は、式 (A) で表される化合物である。式中の Ar、W、X、Y 及び Z の意味は前記と同じ意味であり、好ましい態様も前記と同様である。

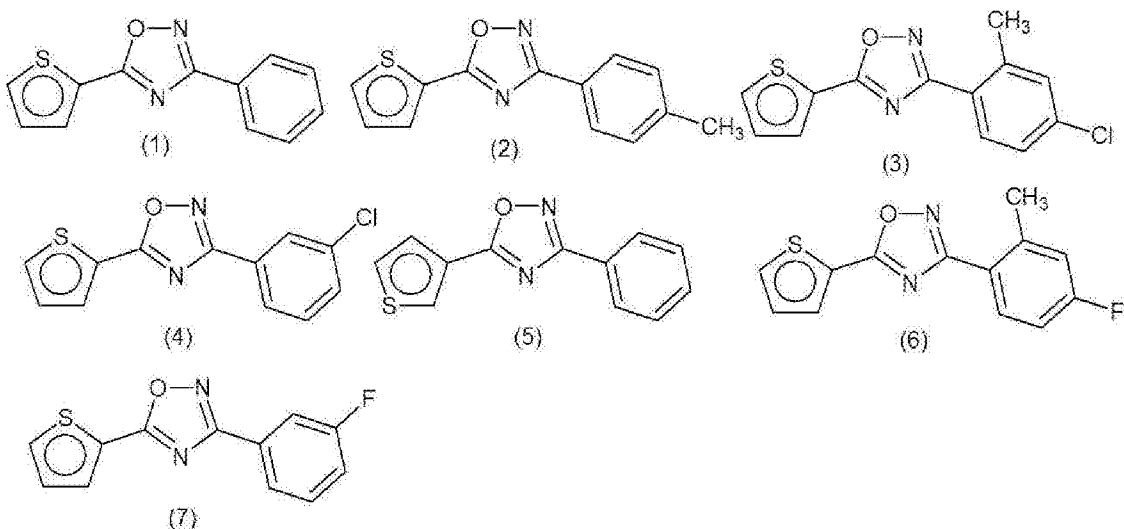
オキサジアゾール誘導体 A は、下式 (A<sup>1</sup>) で表される化合物が好ましい。式中の Ar は前記と同じ意味である。

[0054] [化10]



[0055] また、オキサジアゾール誘導体 A の具体例としては、下記化合物が挙げられる。

[0056] [化11]

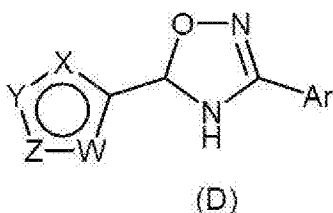


[0057] [本発明の製造方法]

本発明の製造方法は、化合物 B と化合物 C とを反応させてオキサジアゾール誘導体 A を製造する。あるいは、化合物 B と化合物 C を反応させて、下式 (D) で表される化合物を含む中間生成物を得て、さらに当該中間生成物を酸化反応に供することにより、化合物 D を酸化してオキサジアゾール誘導体

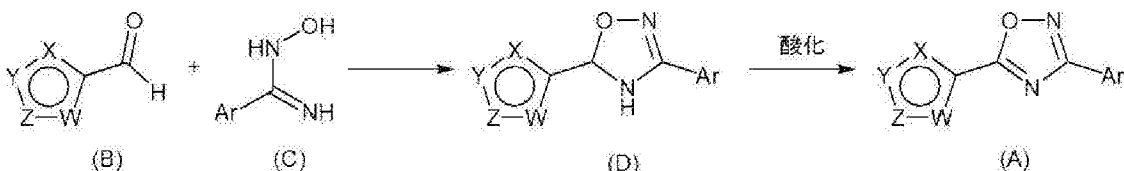
Aを得てもよい。当該酸化反応は、中間生成物を精製することなく行ってもよい（以下、「１段階反応」とも記載する。）が、中間生成物を精製した後に行う（以下、「２段階反応」とも記載する。）ことが好ましい。２段階反応とすることで、中間生成物に含まれる分離が困難な不純物（例えば後述する化合物E等）の含有量を非常に効率よく低減することができる。当該２段階反応は、化合物Bと化合物Cとの反応を、酸性条件下または中性条件下（特に酸性条件下）で行う場合に有効である。

[0058] [化12]



[0059] 以下の本発明のオキサジアゾール誘導体Aの反応の概念を示す。化合物Dは、化合物Dを含有する中間生成物として得られる。

[0060] [化13]



[0061] 化合物Dは、化合物Bと化合物Cの縮合閉環反応により生成する。化合物Dを酸化することで、目的とするオキサジアゾール誘導体Aが得られる。

[0062] 化合物Bと化合物Cとを反応させてオキサジアゾール誘導体Aを得る反応は、化合物Bと化合物Cとを接触させることで行うことができる。接触は、一方の化合物を溶媒中に溶解させ、もう一方の化合物に添加する方法、溶媒中に化合物Bと化合物Cを添加して攪拌する方法等が挙げられる。また反応はバッチ式で行ってもよく、連続式で行ってもよい。また、１段階反応で行ってもよく、２段階反応で行ってもよい。

[0063] 化合物Bと化合物Cとの反応には、化合物B及び化合物Cの種類に応じて最適な条件を適用するのが好ましい。

反応時のpH条件は、酸性条件、塩基性条件及び中性条件のいずれであってもよいが、酸性条件または中性条件が好ましく、酸性条件がより好ましい。中性条件にする場合、例えば、酸性化合物又は塩基性化合物の非存在下で反応を行えばよく、緩衝液中で行ってもよい。酸性条件にする場合、酸性化合物を反応系中に存在させるのが好ましい。酸性化合物としては、有機酸であっても無機酸であってもよく、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、硫酸、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化鉄等の無機酸等を挙げることができる。酸性化合物の使用量の上限は、化合物Bの1モルに対して2モルが好ましく、1.5モルがより好ましく、1.2モルがさらに好ましく、1.0モルが特に好ましい。酸性化合物の使用量の下限は、化合物Bの1モルに対して0.01モルが好ましく、0.05モルがより好ましく、0.1モルがさらに好ましい。酸性化合物の使用量が上記範囲であれば、副反応が進行しにくく、また効率的に反応が進行しやすい。

[0064] 塩基性条件にする場合、塩基性化合物を反応系中に存在させるのが好ましい。塩基性化合物としては、有機塩基であっても無機塩基であってもよく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン等の低級アミン、ピリジン等の塩基性芳香族複素環化合物等を挙げることができる。塩基性化合物の使用量の上限は、化合物Bの1モルに対して2モルが好ましく、1.5モルがより好ましく、1.2モルがさらに好ましく、1.0モルが特に好ましい。塩基性化合物の使用量の下限は、化合物Bの1モルに対して0.01モルが好ましく、0.05モルがより好ましく、0.1モルがさらに好ましい。塩基性化合物の使用量が上記範囲であれば、副反応が進行しにくく、また効率的に反応が進行しやすい。

塩基性化合物として1級アミンまたは2級アミンを選択した場合は、化合物Bと反応して活性イミンとなって、化合物Cと反応する。1級アミンまたは2級アミンとしては、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン等が好ましい。

。

[0065] 酸性化合物又は塩基性化合物は、そのままを用いてもよく、溶媒に溶解させて用いてもよい。該溶媒としては、後述する反応溶媒から選ばれる 1 又は 2 種以上の溶媒が挙げられる。

[0066] 化合物 B と化合物 C との反応は、溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としてはエタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*t*-ブタノール、アミルアルコール、*t*-アミルアルコール、ヘキサノール、オクタノール等のアルコール；トルエン、無水トルエン等の芳香族炭化水素；酢酸；ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサン等の非プロトン性極性溶剤等が好ましく挙げられる。溶媒としては、アルコール、芳香族炭化水素および非プロトン性極性溶剤からなる群から選択される少なくとも 1 種がより好ましく、アルコールが特に好ましい。

化合物 B と化合物 C との反応で生成する水は、後述する理由から除去することが好ましいため、溶媒は水と共沸混合物を形成できる溶媒であることが好ましく、水と共沸混合物を形成できるアルコールであることがより好ましい。

また、後述する化合物 B H の酸化工程に、化合物 B と化合物 C との反応で使用する溶媒が混入する可能性があるが、当該酸化工程での副反応を抑制する観点から、3 級アルコールがより好ましい。

溶媒の量は、例えば、化合物 B の体積に対して、0.2 ～ 1.5 倍量が好ましい。また化合物 C の体積に対して 0.2 ～ 1.5 倍量が好ましく、1 ～ 10 倍量が特に好ましい。化合物 B と化合物 C の体積が異なる場合には、溶媒の量は化合物 C の量を基準に決定することが好ましい。

[0067] 化合物 B と化合物 C との反応における反応温度、反応時間、反応圧力、反応雰囲気等の反応条件は、化合物 B、化合物 C、酸性化合物もしくは塩基性化合物及び溶媒の種類等により適宜変更されうる。通常の場合、反応温度の下限は 40℃ が好ましく、50℃ がより好ましく、90℃ が更に好ましく、100℃ が特に好ましい。また反応温度の上限は 160℃ が好ましく、14

0℃がより好ましく、120℃が特に好ましい。

反応温度の下限が上記であれば、反応が速やかに進行しやすい。また、反応温度の上限が上記であれば、副生成物が生じにくい。

反応時間は、反応温度や反応圧力に依存するが、1～30時間が好ましい。反応圧力は、常圧、加圧、減圧のいずれでもよい。反応雰囲気は、大気雰囲気でも、窒素等の不活性ガス雰囲気でもよい。

[0068] 化合物Bと化合物Cとの反応では、水が生成する。生成した水を除去すると、反応の平衡を生成物側に移動させることができる。また、生成した水を除去すると、後述する中間生成物である化合物Dの加水分解反応等を抑制する効果もある。従って、本発明では、化合物Bと化合物Cとの反応を脱水しながら行うことが好ましい。脱水方法としては、公知ないしは周知の方法が採用でき、脱水剤を存在させる方法、共沸等により水を留去する方法が挙げられる。脱水剤としては、モレキュラーシーブ等を挙げることができる。また、化合物Bと化合物Cの反応において存在させる酸性化合物又は塩基性化合物が脱水作用を有する化合物である場合には、脱水剤を用いずとも脱水を行える。

[0069] オキサジアゾール誘導体Aは、化合物Dが酸化されることにより得られると考えられるので、本発明のオキサジアゾール誘導体Aの製造工程において酸化剤を用いることが好ましい。この場合、化合物Bと化合物Cとの反応を、酸化剤の存在下に行ってもよく、化合物Bと化合物Cを反応させた後、化合物Dを含む中間生成物を酸化剤と反応させてもよい。中間生成物を酸化剤と反応させる場合には、2段階反応において中間生成物を精製した後に酸化剤と反応させることが好ましい。酸化剤としては、過酸化水素、二酸化マンガ、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)、次亜塩素酸、ペルオキソ二硫酸カリウム、酸素、塩素等を挙げることができる。酸化剤の添加時期は限定されず、酸化剤が存在する系中に、化合物Bと化合物Cとを添加してもよく、化合物Bと化合物Cとが存在する反応系中に酸化剤を添加してもよい。2段階反応の場合には、精製した中間生成物に

酸化剤を加えることが好ましい。

反応に用いる化合物Bも酸化剤として作用しうる。しかし、化合物Bのみの酸化剤では酸化作用が不十分である場合もあるため、化合物B以外の酸化剤を使用することがより好ましい。

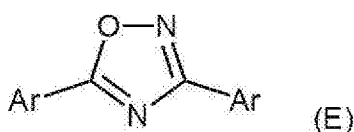
酸化剤の量は、酸化剤の種類等に応じて適宜変更でき、化合物Cの1モルに対して1モル以上が好ましく、1.5モル以上が好ましい。酸化剤の量の上限は、化合物Cの1モルに対して10モルが好ましく、5モルが特に好ましく、2モルがより好ましい。

また、空気中の酸素や反応系中の他の化合物が酸化剤として作用する場合などには、特段酸化剤を使用しなくても酸化が進行する場合がある。

[0070] 中間生成物は化合物Dを含むが、さらに、反応の原料、及び反応の副生物が含まれうる。また、溶媒（例えば、化合物Bと化合物Cの反応に使用した溶媒等）が含まれていてもよい。

[0071] 副生物としては、例えば、下式（E）で表される化合物等を挙げることができる。該化合物Eは、化合物Cの分解物と化合物Cが縮合して生成すると考えられる。

[0072] [化14]



[0073] オキサジアゾール誘導体Aの収率を高くするためには、化合物Dの生成量を多く、副生成物の量が少なくなるように、反応条件を設定するのが好ましい。特に副生成物のうち化合物Eはその物理化学的特性（例えば結晶性等）がオキサジアゾール誘導体Aと類似しているため、オキサジアゾール誘導体Aから除去することが容易ではないので、中間生成物中の化合物Eの含有量を抑制することが好ましい。

化合物Eの生成量を低減する方法としては、化合物Bと化合物Cを反応させる際に、化合物Cを化合物Bを含む反応系に連続添加または逐次添加するのが好ましい。

[0074] 反応における化合物Eの生成量は、化合物Bと化合物Cを反応させる際に、当量、反応触媒、温度、溶媒、反応系の酸性度（塩基性度）等の反応条件により変化する。よって、これらの反応条件を適宜調整することで、化合物Eの生成量を減少させうる。中間生成物における化合物Eの含有量は、化合物Dに対して10質量%以下が好ましく、5質量%以下がより好ましく、1質量%以下が更に好ましく、0.1質量%以下が特に好ましい。

[0075] 1段階反応によりオキサジアゾール誘導体Aを製造する場合、酸化剤の存在下に化合物Bと化合物Cとを反応させてもよく、化合物Bと化合物Cを反応させて、得られた中間生成物を精製せずに酸化剤と反応させてもよい。1段階反応では、中間生成物には精製処理等が行われることなく、連続的に酸化処理が行われ、製造方法の操作上は実質的に原料化合物の混合のみで実施されることが好ましい。

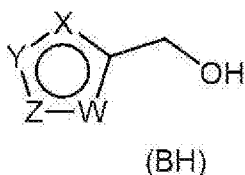
1段階反応は、中間生成物をそのまま酸化するため、工程が省略でき、所望のオキサジアゾール誘導体Aを効率的に製造することができる。より効率的に行うには、化合物Bと化合物Cとの反応から酸化反応までを1つの反応容器内で行うのが好ましい。

[0076] 1段階反応を行う場合において、化合物Cに対して過剰量の化合物Bを反応させると、過剰量の化合物Bが酸化剤として作用することから好ましい。さらに、過剰量の化合物Bを用い、かつ（化合物B以外の）酸化剤を存在させずに反応をさせるのが好ましい。この場合の化合物Bの量は、化合物Cの1モルに対して1.5モル以上が好ましく、1.8モル以上が好ましく、2モル以上が好ましい。またその上限は、10モルが好ましく、5モルが特に好ましく、3モル以下がさらに好ましい。

[0077] 化合物Bが酸化剤として作用した場合は、化合物Bの還元体が生成する。該還元体としては、下式（BH）で表される化合物が挙げられる。式中のW、X、Y及びZは、前記と同じ意味である。化合物BHは、酸化して化合物Bとして、再び化合物Bと化合物Cとの反応に用いるのが好ましい。

[0078]

[化15]



[0079] 化合物BHの酸化反応は、例えばOrganic Process Reserch & Development, 16(5), 1082-1089, 2012を参照することができる。化合物BHの酸化反応は、化合物BHと酸化剤とを接触させることで行うことができる。具体的に酸化剤としては、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム等の次亜塩素酸塩、オキシソ、過酸化水素、酸素等を挙げることができる。化合物BHの酸化反応は、酸化鉄、硫酸鉄やロジウム触媒等の触媒の存在下で行なってもよい。化合物BHの酸化反応は、溶媒の存在下で行なってもよい。酸化剤の量は、酸化剤の種類等に応じて適宜変更でき、化合物BHの1モルに対して1モル以上が好ましく、1.1モル以上がより好ましく、1.2モル以上がさらに好ましい。酸化剤の量の上限は、化合物BHの1モルに対して10モルが好ましく、5モルがより好ましく、2モルがさらに好ましい。化合物BHの酸化反応は溶媒の存在下で行なうことができる。溶媒としては、水、酢酸エチル、クロロホルム等を挙げることができる。溶媒量は、化合物BHの体積に対して1～10倍量が好ましく、特に3～8倍量が好ましい。反応温度は0℃以上が好ましく、10℃以上がより好ましい。また30℃以下が好ましく、20℃以下がより好ましい。反応時間は、反応温度や反応圧力に依存するが、1～5時間が好ましい。反応圧力は、0.01～0.5MPa（ゲージ圧）が好ましい。反応雰囲気は、大気雰囲気でも、窒素等の不活性ガス雰囲気でもよい。

[0080] 2段階反応によりオキサジアゾール誘導体Aを製造する場合、化合物Bと化合物Cとを反応させて中間生成物を得て、次に、該中間生成物を精製処理して、精製後の中間生成物を酸化する。

2段階反応において、化合物Bの1モルに対して化合物Cの量の下限は0.2モルが好ましく、0.5モルがより好ましく、0.8モルがさらに好ま

しい。化合物Bの1モルに対して化合物Cの量の上限は2モルが好ましく、1.5モルがより好ましく、1.2モルがさらに好ましい。

[0081] 2段階反応においては、中間生成物を精製処理することにより、反応の原料、及び反応の副生物が除去され、化合物Dの含有割合が高い精製後の中間生成物を得ることができ、次いで当該中間生成物に酸化反応を行うことにより、より高い純度でオキサジアゾール誘導体Aを得ることができる。中間生成物の精製方法は特に制限されず、通常用いられる精製方法が適用できる。精製方法としては、分液、濾別、蒸留、再結晶、再沈殿、クロマト処理等の方法が好ましい。精製後の中間生成物には、化合物Dに加えて、溶媒（例えば、化合物Bと化合物Cの反応に使用した溶媒等）が含まれていてもよい。

[0082] 精製後の中間生成物中に含まれる化合物Dの収率は、化合物Bを基準とした理論生成量に対して、50質量%以上が好ましく、70質量%以上が好ましく、特に90質量%以上が好ましい。副生成物である化合物Eは、オキサジアゾール誘導体Aからの分離が困難であり、化合物Dからの分離が比較的容易であるため、中間生成物の精製時に極力除去して、精製後の中間生成物中の化合物Eの含有量を少なくしておくことが非常に重要である。オキサジアゾール誘導体Aに化合物Eが多く含まれていると、化合物Eを除去してオキサジアゾール誘導体Aを精製する際のロスが多くなり、オキサジアゾール誘導体Aの収率が大きく低下する原因となる。

精製後の中間生成物においては、化合物Dに対する化合物Eの含有量は、5質量%以下がより好ましく、1質量%以下がさらに好ましく、0.1質量%以下が特に好ましい。

化合物E等の副生成物は、中間生成物中の析出物を濾過により除去される。また、中間生成物をクロマト処理して除去してもよい。

[0083] 2段階反応においては、精製後の中間生成物を酸化することで、分離が困難な不純物である化合物Eの含有量が非常に少ないオキサジアゾール誘導体Aが得られる。精製後の中間生成物の酸化は公知の方法により行うことができる。酸化反応に使用する酸化剤は、前述の酸化剤と同様のものを使用する

ことができる。酸化剤の使用量は、化合物Dの生成量1モルに対して0.2～2モルが好ましく、1～1.5モルがより好ましい。例えば、精製後の中間生成物から化合物Dを単離することなく当該中間生成物のまま酸化反応を行う場合など、精製後の中間生成物中の化合物Dの含有量が不明な場合は、化合物Dの理論生成量に対応する酸化剤を使用すればよい。反応温度、反応時間、反応圧力、反応雰囲気は、適宜変更されうるが、反応温度は40～160℃が好ましい。反応時間は、反応温度や反応圧力に依存するが、1～30時間が好ましい。反応圧力は、0.01～0.5MPa（ゲージ圧）が好ましい。反応雰囲気は、大気雰囲気でも、窒素等の不活性ガス雰囲気でもよい。

また、精製後の中間生成物の酸化反応は溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒の例は、前述の1段階反応時の化合物Bと化合物Cの反応に使用する溶媒と同様の例が挙げられる。また溶媒の量は、化合物Dに対して2～10倍量が好ましい。精製後の中間生成物から化合物Dを単離することなく当該中間生成物のまま酸化反応を行う際、精製後の中間生成物に溶媒（例えば、化合物Bと化合物Cの反応に使用した溶媒等）が含まれている場合は、新たな溶媒の添加なしでそのまま酸化反応に供することもできる。

[0084] 前記反応により生成したオキサジアゾール誘導体Aは、さらに精製処理して目的に応じた純度のオキサジアゾール誘導体Aとすることができる。該精製処理の手法としては、公知ないしは周知の精製方法が適用でき、たとえば、既述の中間生成物の精製方法と同様の方法が挙げられる。

2段階反応による製造方法で得られたオキサジアゾール誘導体A中の化合物Eの含有量は、オキサジアゾール誘導体Aに対して、1質量%以下が好ましく、0.1質量%以下がより好ましい。化合物Eの含有量の下限值は、特に限定されず、0質量%以上、もしくは0.01質量%以上である。2段階反応による製造方法によれば、分離が困難な不純物である化合物Eの含有量を非常に効率よく低減することができ、純度の高いオキサジアゾール誘導体Aを製造することができる。本発明の製造方法により得られるオキサジアゾ

ール誘導体は、純度が高く、薬学及び農学分野における生理活性物質として特に有用である。

[0085] 本発明の製造方法で得られるオキサジアゾール誘導体Aは、分離が困難な不純物の含有量が少なく、生理活性が高く、医薬、農薬分野において有用な化合物である。

## 実施例

[0086] 以下、本発明を実施例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例中の％は、特に記載のない限り、mol％を意味する。

[0087] [定量方法]

各実施例において、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた分析は、以下の条件により行った。

HPLCによる定量は以下の条件で行った。

装置：Agilent Technologies 1260 Infinity

カラム：YMC-Pack ODS-AM AM12S05-1546WT (150×4.6mm I.D., S-5 $\mu$ m, 12nm)

流量：0.6ml/min

溶離液：0.1％リン酸緩衝液（0.1％NEt<sub>3</sub>+H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> aq）：CH<sub>3</sub>CN=50：50～20：80（0～20min）、20：80（20～30min）

検出器：ダイオードアレイ検出器、測定波長：254nm

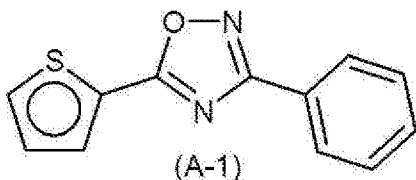
以下では、ベンズアミドオキシムの量を基準として収率を求めた。

[0088] [実施例1] 1段階反応の例

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド（2-ホルミルチオフェン：1.02g、9.1mmol）及びエタノール（14mL）を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム（1.25g、9.2mmol）及び炭酸カリウム（0.13g、0.94mmol）を加え

、攪拌しながら30.5時間加熱還流した。析出した固体を濾取し、エタノールと水で洗浄することで、下式で表される3-フェニル-5-(チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(以下、化合物A-1と記す。)を収率33%で得た。

[0089] [化16]



[0090] [実施例2]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド(1.02g、9.1mmol)及び無水トルエン(14mL)を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム(1.27g、9.4mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.17g、0.89mmol)を加え、攪拌しながら6.5時間加熱還流した。HPLCにより、化合物A-1の生成を確認した。

[0091] [実施例3]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド(1.01g、9.0mmol)及びエタノール(7mL)を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム(1.27g、9.4mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.17g、0.89mmol)を加え、攪拌しながら15時間加熱還流した。HPLCにより、化合物A-1の生成を確認した。

[0092] [実施例4]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド(1.00g、8.9mmol)及び酢酸(7mL)を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム(1.27g、9.4mmol)を入れ、攪拌しながら15時間加熱還流した。HPLCにより、化合物A-1の生成を確認した。

## [0093] [実施例 5]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (1.01 g、9.0 mmol) 及びエタノール (7 mL) を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム (1.27 g、9.4 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.17 g、0.89 mmol) を加え、攪拌しながら 40℃ で 15 時間加熱した。HPLC により、化合物 A-1 を得た。

## [0094] [実施例 6]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (1.01 g、9.0 mmol) 及び無水トルエン (7 mL) を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム (1.27 g、9.4 mmol) を入れ、攪拌しながら 14 時間加熱還流した。HPLC により、化合物 A-1 の生成を確認した。

## [0095] [実施例 7]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (1.01 g、9.0 mmol) 及びエタノール (7 mL) を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム (1.28 g、9.4 mmol) 及び酢酸 (0.054 g、0.90 mmol) を加え、攪拌しながら 15 時間加熱還流した。HPLC により、化合物 A-1 の生成を確認した。

## [0096] [実施例 8]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (10.0 g、89.2 mmol) 及び無水トルエン (70 mL) を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム (12.8 g、93.6 mmol) を入れ、攪拌しながら 30 時間加熱還流した。その際、Dean-Stark 装置による共沸脱水を行った。HPLC により、化合物 A-1 の生成を確認した。

## [0097] [実施例 9]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (1.02 g、9.1 mmol) 及び無水トルエン (14 mL) を入れて混合液を得た。

。混合液にベンズアミドオキシム（1.27 g、9.4 mmol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（0.17 g、0.89 mmol）を加え、攪拌しながら6.5時間加熱還流した。HPLCによる定量の結果、3-フェニル-5-（チオフェン-2-イル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾールが収率35%で得られた。

得られた3-フェニル-5-（チオフェン-2-イル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾールに含まれる3,5-ジフェニル-1,2,4-オキサジアゾールの含有率は31%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行い、3,5-ジフェニル-1,2,4-オキサジアゾールの含有量を0.1質量%以下まで減らした。

ガラス製ナス型フラスコに得られた3-フェニル-5-（チオフェン-2-イル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール（0.23 g、0.99 mmol）及びエタノール（2.8 mL）を入れて混合液を得た。混合液にチオフェン-2-カルボアルデヒド（0.13 g、1.13 mmol、酸化剤）及び炭酸カリウム（0.14 g、1.0 mmol）を加え、攪拌しながら7.5時間加熱還流した。HPLCによる定量の結果、化合物A-1を収率63%で得た。

[0098] [実施例10]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド（1.02 g、9.1 mmol）及び無水トルエン（14 mL）を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム（1.27 g、9.4 mmol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（0.17 g、0.89 mmol）を加え、攪拌しながら6.5時間加熱還流した。副生物として生じた3,5-ジフェニル-1,2,4-オキサジアゾールを濾別し、溶媒を留去して3-フェニル-5-（チオフェン-2-イル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾールを得た。得られた3-フェニル-5-（チオフェン-2-イル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾールにDDQ（2.48 g、10.9 mmol）を作用させることで、化合物A-1を得た。

## [0099] [実施例 1 1]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (2.12 g、18.9 mmol) 及びジメチルスルホキシド (9 mL) を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム (1.23 g、9.03 mmol) 及び水酸化カリウム (0.058 g、1.03 mmol) を加え、攪拌しながら 78℃ で 30 時間加熱した。HPLC による定量の結果、化合物 A-1 が収率 66% で得られた。得られた化合物 A-1 中に 3,5-ジフェニル-1,2,4-オキサジアゾール (化合物 E に相当) は検出されなかった。

## [0100] [実施例 1 2]

ガラス製ナス型フラスコにチオフェン-2-カルボアルデヒド (10.0 g、89.2 mmol) 及び無水トルエン (70 mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.76 g、9.24 mmol) を入れて混合液を得た。混合液にベンズアミドオキシム (3.23 g、23.7 mmol) を入れ、攪拌しながら 1 時間加熱還流した。さらに混合液にベンズアミドオキシム (3.20 g、23.5 mmol) を入れ、攪拌しながら 3 時間加熱還流した。さらに混合液にベンズアミドオキシム (3.20 g、23.5 mmol) を入れ、攪拌しながら 2 時間加熱還流した。HPLC により、化合物 A-1 が収率 21% で得られた。

**産業上の利用可能性**

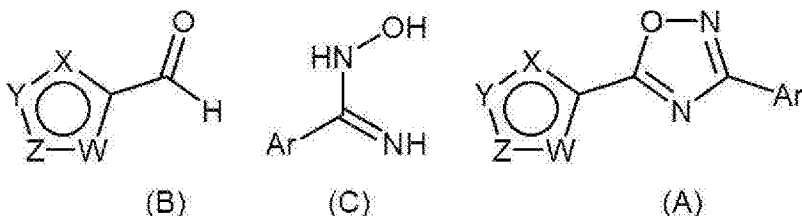
[0101] 本発明によれば、簡便な操作方法で実施でき、かつ生産効率にも優れる 1,2,4-オキサジアゾール誘導体の製造方法が提供される。

[0102] 本出願は、日本で 2015 年 3 月 6 日に出願された特願 2015-044489 号および 2016 年 1 月 26 日に出願された特願 2016-012795 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〕 下式（B）で表される化合物と下式（C）で表される化合物とを反応させることを特徴とする、下式（A）で表される1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

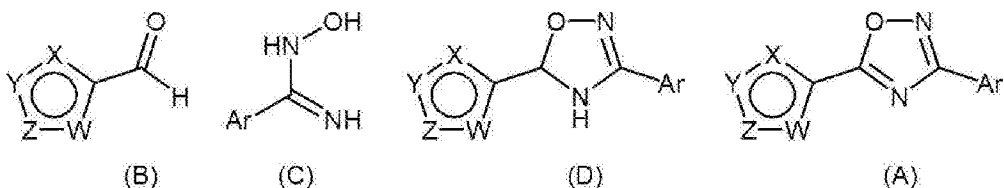
〔化1〕



（式中、Arは芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。W、X、Y及びZはそれぞれ独立して、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 、又は $-CR=$ を表し、かつW、X、Y及びZから選ばれる1つは $-S-$ を表す。Rは、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。）

〔請求項2〕 下式（B）で表される化合物と下式（C）で表される化合物とを反応させて、下式（D）で表される化合物を含む中間生成物を得て、つぎに当該中間生成物を酸化反応に供することにより、式（D）で表される化合物を酸化して下式（A）で表される1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体に変換することを特徴とする、下式（A）で表される1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

〔化2〕



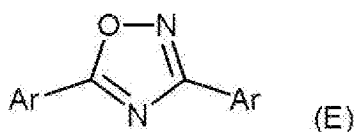
（式中、Arは芳香族基または置換基を有する芳香族基を表す。W、X、Y及びZはそれぞれ独立して、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 、又は $-CR=$ を表し、かつW、X、Y及びZから選ばれる1つは $-S-$ を

表す。Rは、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、炭素数1～3のハロアルキル基、炭素数1～3のハロアルコキシ基又はハロゲン原子を表す。)

[請求項3] 中間生成物を精製した後に、酸化反応を行う、請求項2に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項4] 中間生成物が下式(E)で表される化合物を含み、かつ精製処理により当該化合物の少なくとも一部を除去する、請求項3に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[化3]



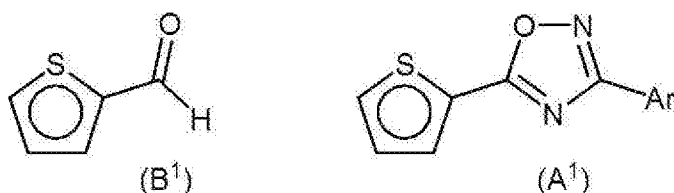
(式中、Arは請求項1と同じ意味を表わす。)

[請求項5] 精製処理後の中間生成物中の式(E)で表される化合物の含有量が、式(D)で表される化合物に対して1質量%以下である、請求項4に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項6] 酸化反応を、酸化剤の存在下に行う、請求項2～5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項7] 式(B)で表される化合物が下式(B<sup>1</sup>)で表される化合物であり、かつ式(A)で表される1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体が下式(A<sup>1</sup>)で表される化合物である、請求項1～6のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[化4]



(式中、Arは請求項1と同じ意味を表わす。)

[請求項8] Arが、フェニル基又は置換基を有するフェニル基である、請求項

1～7のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項9] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物との反応を、溶媒の存在下に行う、請求項1～8のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項10] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物との反応を、酸性化合物の存在下に行う、請求項1～9のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項11] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物との反応を、脱水しながら行う、請求項1～10のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項12] 下式(F)で表される化合物とヒドロキシルアミンとの反応により式(C)で表される化合物を得た後に、当該化合物を式(B)で表される化合物と反応させる、請求項1～11のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[化5]

Ar-CN (F)

(式中、Arは請求項1と同じ意味を表す。)

[請求項13] 式(C)で表される化合物を脱水処理した後に、式(B)で表される化合物と反応させる、請求項1～12のいずれか1項に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項14] 式(F)で表される化合物とヒドロキシルアミンとを溶媒中で反応させて、式(C)で表される化合物と溶媒の混合物を得て、当該混合物を式(B)で表される化合物と反応させる、請求項12または13に記載の1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項15] 式(B)で表される化合物と式(C)で表される化合物とを反応させる際に、式(B)で表される化合物に式(C)で表される化合物を連続添加または逐次添加する、請求項1～14のいずれか一項に記載

の 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体の製造方法。

[請求項16]        3, 5-ジフェニル-1, 2, 4-オキサジアゾールの含有量が 1 質量%以下である 3-フェニル-5-(チオフェン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/056552

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/04 (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)

C07D413/04

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 | 1996-2016 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2016 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2016 |

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), 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. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>Y    | WO 2014/008257 A2 (MONSANTO TECHNOLOGY LLC),<br>09 January 2014 (09.01.2014),<br>paragraphs [0029] to [0031], [0046]<br>& US 9040711 B2 & EP 2867230 A2<br>& CN 104428296 A                                                  | 16<br>1-15            |
| Y<br>A    | JP 56-65881 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.),<br>03 June 1981 (03.06.1981),<br>page 4, upper left column, line 6 to upper<br>right column, line 10; page 5, lower left<br>column, lines 11 to 17; example 8<br>(Family: none) | 1-15<br>16            |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 May 2016 (10.05.16)

Date of mailing of the international search report  
07 June 2016 (07.06.16)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D413/04(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. C07D413/04

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 | 1971-2016年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2016年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2016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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/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>Y          | WO 2014/008257 A2 (MONSANTO TECHNOLOGY LLC)<br>2014.01.09, 段落[0029]-[0031], [0046]<br>& US 9040711 B2 & EP 2867230 A2 & CN 104428296 A | 16<br>1-15     |
| Y<br>A          | JP 56-65881 A (住友化学工業株式会社)<br>1981.06.03, 第4頁左上欄第6行-右上欄第10行,<br>第5頁左下欄第11-17行, 実施例8<br>(ファミリーなし)                                       | 1-15<br>16     |

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

10.05.2016

国際調査報告の発送日

07.06.2016

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)

山本 昌広

4 P

6287

電話番号 03-3581-1101 内線 3492