

(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8月16日(16.08.2018)



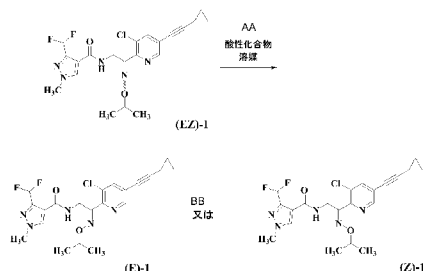
(10) 国際公開番号

WO 2018/147368 A1

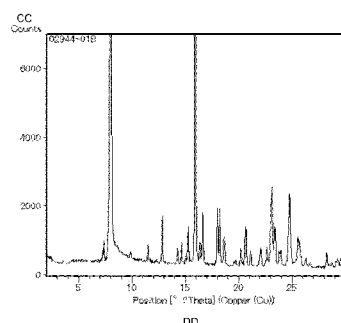
- (51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/004391
- (22) 国際出願日: 2018年2月8日(08.02.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2017-021298 2017年2月8日(08.02.2017) JP
特願 2017-241013 2017年12月15日(15.12.2017) JP
- (71) 出願人: 日産化学株式会社(NISSAN CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1036119 東京都中央区日本橋二丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 谷 間 大 輔 (TANIMA Daisuke); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西2丁目10番1号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 楠岡 義之(KUSUOKA Yoshiyuki); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西2丁目10番1号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 辻 敬介(TSUJI Keisuke); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西2丁目10番1号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 泉 名 謙 治, 外 (SENMYO Kenji et al.); 〒1010048 東京都千代田区神田司町二丁目8番地1 PMO 神田司町3階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING GEOMETRIC ISOMER OF OXIMINO COMPOUND

(54) 発明の名称: オキシイミノ化合物の幾何異性体の製造方法



【図1】



AA Acidic compound solvent
BB Or
CC Counts
DD Position [$^{\circ}$ 2Theta] (Copper (Cu))

(57) Abstract: Provided is a novel method for selectively producing E-form and Z-form geometric isomers of an oximino compound, which are useful as drugs and agrochemicals. In this method, a mixture of geometric isomers of an oximino compound represented by formula (EZ)-1 is mixed with an acidic compound to produce the E-form of an oximo compound represented by formula (E)-1 or Z form of an oximino compound represented by formula (Z)-1 at a high yield and at a high three-dimensional selectivity.

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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約: 医薬・農薬として有用なオキシイミノ化合物のE体及びZ体の幾何異性体を作り分ける新規な製造方法の提供。式(EZ)-1で表されるオキシイミノ化合物の幾何異性体の混合物及び酸性化合物を混合することにより、式(E)-1で表されるオキシイミノ化合物のE体、又は式(Z)-1で表されるオキシイミノ化合物のZ体を高収率かつ高立体選択的に製造する方法。

明 細 書

発明の名称： オキシミノ化合物の幾何異性体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医農薬として有用なオキシミノ化合物の幾何異性体を製造する方法に関するものである。

背景技術

[0002] ある種のオキシミノ化合物は農薬や医薬として有用な化合物であることが知られている（特許文献1乃至5参照）。一般的にオキシミノ化合物は、オキシミノ基を有することから、Eの立体配置の化合物〔以下、E体と略称する。〕とZの立体配置の化合物〔以下、Z体と略称する。〕の2種類の幾何異性体が存在し、E体からZ体へ、Z体からE体へ又はそれぞれよりE体とZ体の混合物へ変換する方法が知られている。例えば、光を照射することによるE体よりZ体を製造する方法（特許文献1及び2参照。）、酸性化合物を用いることによるE体よりZ体を製造する方法（特許文献6参照。）、酸性化合物を用いることによるZ体よりE体を製造する方法（特許文献4、5、7及び8参照。）及び、光を照射することによるE体よりE体及びZ体の混合物を製造する方法（特許文献3参照。）が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2014／010737号

特許文献2：特開2016－011286号公報

特許文献3：国際公開第2013／137075号

特許文献4：特開平06－219986号公報

特許文献5：欧州特許出願公開第0435687号明細書

特許文献6：特開平10－195064号公報

特許文献7：特開平09－143138号公報

特許文献8：国際公開第2011／093423号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 通常オキシミノ化合物を製造する場合、E体及びZ体との混合物として得られる。E体及びZ体は、お互いに非常に近い構造である為、例えばカラムクロマトグラフィーなどの通常の精製操作により、E体及びZ体の混合物から、E体のみ又はZ体のみを選択的に低減することは非常に困難である。また、一方の幾何異性体を医薬、農薬等として使用する場合、もう一方の幾何異性体は不純物として製品に混入することとなり、製品の品質及び性能に悪影響を及ぼす原因となる。

従って、望まない幾何異性体から望む幾何異性体を製造する新規なオキシミノ化合物を製造する方法の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

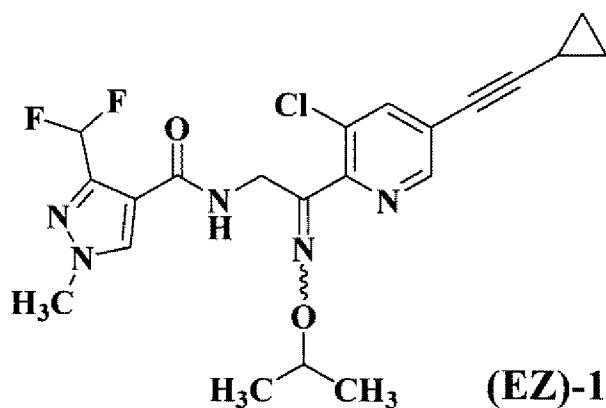
[0005] 本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、E体及びZ体の混合物である式(EZ)-1で表されるオキシミノ化合物に、酸性化合物を作用させ異性化反応を行う際、用いる酸性化合物の添加量を制御することにより、E体及びZ体を作り分けられることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は下記〔1〕乃至〔11〕に記載の発明である。

[0006] 〔1〕

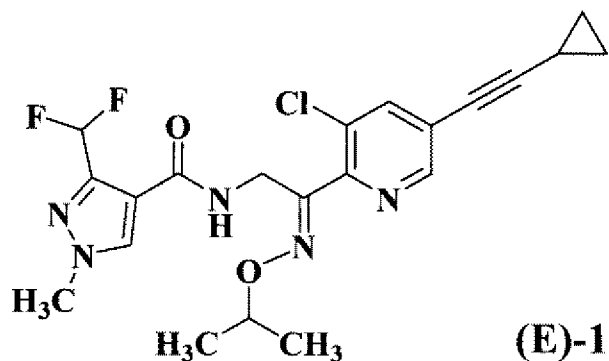
式(EZ)-1；

[化1]



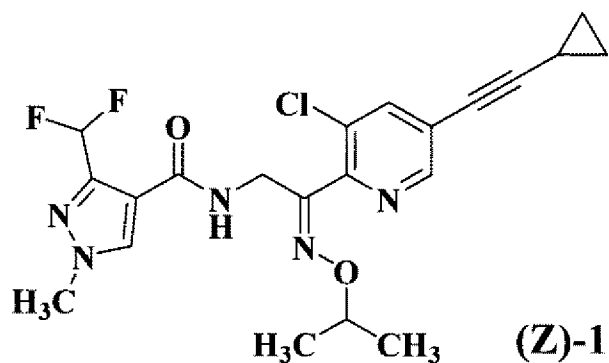
で表されるオキシイミノ化合物の幾何異性体の混合物を出発物質として式 (E) - 1 ;

[化2]



で表されるオキシイミノ化合物のE体若しくは式 (Z) - 1 ;

[化3]



で表されるオキシイミノ化合物のZ体を製造する、上記式 (E) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のE体を出発物質として上記式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を製造する、又は、上記式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を出発物質として上記式 (E) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のE体を製造する、オキシイミノ化合物の立体選択的な製造方法であって、

(i) 式 (E Z) - 1 で表される化合物の幾何異性体の混合物又は式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を出発物質とし、溶媒中で該出発物質及び該出発物質に対して0.1当量以下の酸性化合物を混合して、式 (

E) - 1 で表されるオキシミノ化合物の E 体を製造するか、又は
(i i) 式 (E Z) - 1 で表される化合物の幾何異性体の混合物又は式 (E)
- 1 で表されるオキシミノ化合物の E 体を出発物質とし、溶媒中で該出
発物質及び該出発物質に対して 0.7 当量以上の酸性化合物を混合して、式
(Z) - 1 で表されるオキシミノ化合物の Z 体を製造する、
ことを特徴とするオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[0007] [2]

出発物質が、式 (E Z) - 1 で表される化合物の幾何異性体の混合物であ
る、上記 [1] に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[3]

出発物質を溶媒に溶解させた後、酸性化合物を添加する、上記 [1] 又は
[2] に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[4]

出発物質に対して 0.01 当量以上 0.07 当量以下の酸性化合物を用い
て、式 (E) - 1 で表されるオキシミノ化合物の E 体を製造する、上記 [1]
乃至 [3] のいずれか 1 項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な
製造方法。

[5]

出発物質に対して 1.0 当量以上 2.0 当量以下の酸性化合物を用いて、
式 (Z) - 1 で表されるオキシミノ化合物の Z 体を製造する、上記 [1]
乃至 [3] のいずれか 1 項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造
方法。

[0008] [6]

酸性化合物が、ハロゲン化水素、硫酸又はメタンスルホン酸である、上記
[1] 乃至 [5] のいずれか 1 項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的
な製造方法。

[7]

溶媒として、芳香族炭化水素溶媒、エーテル溶媒、ケトン溶媒、エステル

溶媒及びハロゲン化炭化水素溶媒からなる群から選ばれる１種以上での溶媒を用いる、上記〔１〕乃至〔６〕のいずれか１項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

〔８〕

溶媒として、トルエン、オルトキシレン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、酢酸エチル及び１，２－ジクロロエタンからなる群から選ばれる１種以上の溶媒を用いる、上記〔７〕に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

〔９〕

出発物質及び酸性化合物を溶媒中で混合した後、脂肪族炭化水素溶媒から選ばれる１種以上の溶媒を添加する工程を含む、上記〔１〕乃至〔８〕のいずれか１項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

〔１０〕

脂肪族炭化水素溶媒がノルマルヘプタンである、上記〔９〕に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

〔１１〕

析出した、結晶、塩若しくはその溶媒和物、又は溶媒和物を反応系から分離する、上記〔１〕乃至〔１０〕のいずれか１項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、医薬・農薬として有用なオキシミノ化合物を、高収率且つ高立体選択的に製造することができ、工業的生産に有益な製造方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施例1-1で得られた(E)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの粉末X線回折チャート

[図2]実施例1-2で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩0.5(1,2-ジクロロエタン)和物の粉末X線回折チャート

[図3]実施例11で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の粉末X線回折チャート

[図4]実施例12で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの粉末X線回折チャート

[図5]参考例4で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド硫酸塩の粉末X線回折チャート

[図6]参考例5で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩の粉末X線回折チャート

[図7]参考例6で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドのp-トルエンスルホン酸塩の粉末X線回折チャート

[図8]参考例7で得られた(Z)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドのシュウ酸塩の粉末X線回折チャート

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明について詳細に説明する。

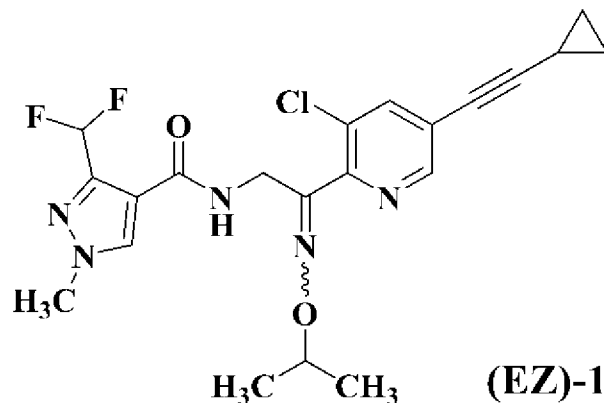
本発明に包含されるオキシイミノ化合物には、オキシイミノ基の存在に起

因する2種類の立体配置を有する異性体が存在する。本明細書においては2種類の異性体を各々、オキシイミノ基がEの立体配置を有する異性体をE体、オキシイミノ基がZの立体配置を有する異性体をZ体と表す。

また、本発明に包含される前記E体の幾何異性体の混合比は、E体/Z体＝90/10～100/0であり、本発明に包含される前記Z体の幾何異性体の混合比は、E体/Z体＝10/90～0/100であり、本発明に包含される前記E体と前記Z体の混合物はE体/Z体＝10/90を超えかつ90/10未満である。E体及びZ体の混合比は、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、核磁気共鳴スペクトル等の任意の測定方法によって定性分析、算出することができる。

[0012] 本明細書における式〔例えば、式(EZ)-1〕の記載においては、オキシイミノ基の波線の結合は、E体及びZ体の幾何異性体の混合物であることを意味する。

[化4]



[0013] 本明細書において、n-はノルマル、i-はイソ、s-はセカンダリー、及びtert-又はt-はターシャリーを各々意味し、o-はオルト、m-はメタ、p-はパラを各々意味する。

本明細書において、塩基性化合物としては、無機塩基や有機塩基が挙げられる。

無機塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム

、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、酢酸カルシウム、酢酸バリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられる。

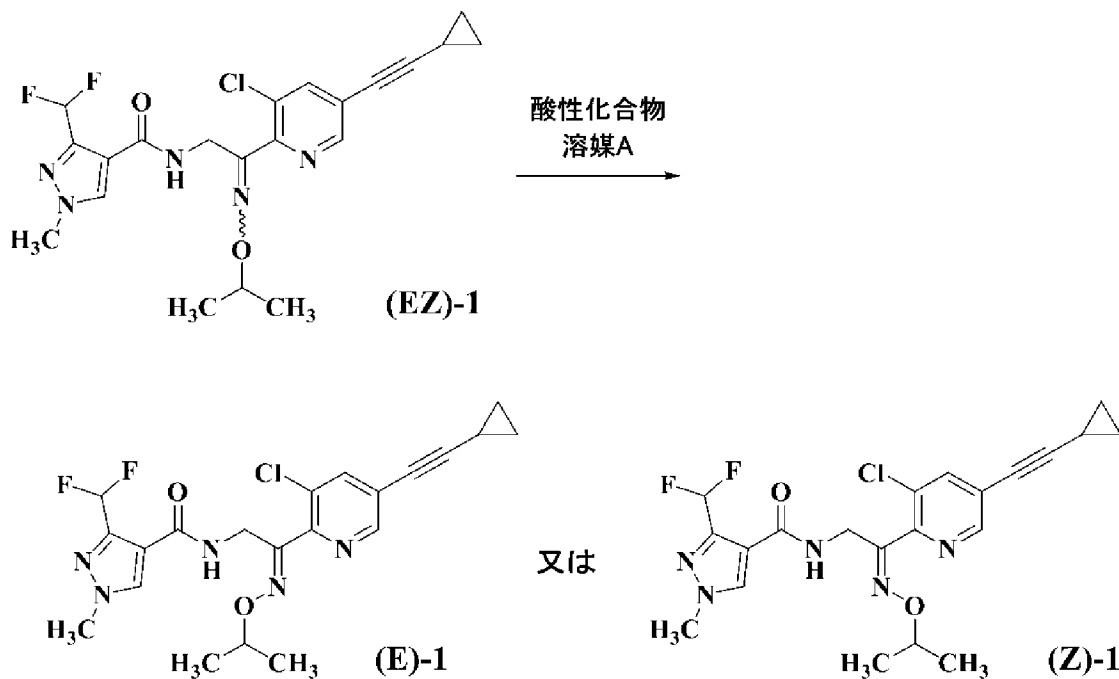
有機塩基としては、例えば、アンモニア、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、4-メチルピリジン、2,3-ルチジン、2,4-ルチジン、2,6-ルチジン、3,5-ルチジン、ジアザビシクロウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン等が挙げられる。

[0014] 次に本発明の、式(E)-1で表される化合物〔以下、化合物(E)-1と略称する。〕を式(EZ)-1で表される化合物〔以下、混合物(EZ)-1と略称する。〕より製造する方法、式(Z)-1で表される化合物〔以下、化合物(Z)-1と略称する。〕を混合物(EZ)-1より製造する方法、化合物(E)-1を化合物(Z)-1より製造する方法、及び、化合物(Z)-1を化合物(E)-1より製造する方法について詳細に説明する。

[0015] 〔製造方法1〕

反応式1

[化5]



[0016] 混合物(EZ)-1と酸性化合物とを溶媒（以下、溶媒Aと略称する。）中で混合し、反応させた後、目的物を結晶として析出させることにより得ることができる。この際、使用する酸性化合物の量を制御することにより、化合物(E)-1又は化合物(Z)-1のいずれか一方の幾何異性体を選択的に製造することができる。同様に、使用する酸性化合物の量を制御することにより、化合物(Z)-1から化合物(E)-1を選択的に製造することができ、また、化合物(E)-1から化合物(Z)-1を選択的に製造することができる。

化合物(E)-1を製造する場合に使用する酸性化合物の量は、出発物質〔混合物(EZ)-1又は化合物(Z)-1〕に対して0.00001～0.1当量を用いることができ、好ましくは0.001～0.1当量を用いることができ、より好ましくは0.01～0.07当量を用いることができる。

化合物(Z)-1を製造する場合に使用する酸性化合物の量は、出発物質〔混合物(EZ)-1又は化合物(E)-1〕に対して0.7～10当量を用いることができ、好ましくは0.7～5当量を用いることができ、より好ましくは0.7～2当量を用いることができる。

[0017] 使用する酸性化合物としては、ハロゲン化水素、無機酸、カルボン酸、ス

ルホン酸等が挙げられる。

ハロゲン化水素としては、例えば、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等が挙げられる。

無機酸としては、例えば、硝酸、硫酸、リン酸、塩素酸、ホウ酸、過塩素酸等が挙げられる。

カルボン酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、ピバル酸、イソ吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリル酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アクリル酸、メタクリル酸、チグリリン酸、オレイン酸、リノレン酸、リノール酸、アラキドン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、乳酸、アスコルビン酸、クエン酸、マンデル酸、酒石酸、ピルビン酸、安息香酸、*o*-メチル安息香酸、*m*-メチル安息香酸、*p*-メチル安息香酸、*o*-トリフルオロメチル安息香酸、*m*-トリフルオロメチル安息香酸、*p*-トリフルオロメチル安息香酸、*o*-クロロ安息香酸、*m*-クロロ安息香酸、*p*-クロロ安息香酸、*o*-ニトロ安息香酸、*m*-ニトロ安息香酸、*p*-ニトロ安息香酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、サリチル酸、没食子酸、メリト酸、ケイ皮酸等が挙げられる。

スルホン酸としては、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*o*-トルエンスルホン酸、*m*-トルエンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、*o*-トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸、*m*-トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸、*p*-トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸、*o*-クロロベンゼンスルホン酸、*m*-クロロベンゼンスルホン酸、*p*-クロロベンゼンスルホン酸、*o*-ニトロベンゼンスルホン酸、*m*-ニトロベンゼンスルホン酸、*p*-ニトロベンゼンスルホン酸等が挙げられる。

酸性化合物としては、好ましくはハロゲン化水素、硫酸及びメタンスルホン酸が挙げられ、より好ましくは塩化水素、臭化水素及び硫酸が挙げられる。

。

これらの酸性化合物は水を含んでいてもよい。また、これらの酸性化合物は2種以上を混合して使用することもできる。

[0018] 本発明で使用する混合物(EZ)-1は、特開2016-011286号(JP2016-011286)に記載の既知の方法に準じて合成することができ、E体とZ体との混合比は前記の比率の範囲であればよい。

[0019] 溶媒Aとして使用する溶媒としては、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、アルコール溶媒、エーテル溶媒、エステル溶媒、アミド溶媒、ニトリル溶媒、ケトン溶媒、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

芳香族炭化水素溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、1,3-ジクロロベンゼン、1,4-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等が挙げられる。ハロゲン化炭化水素溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられる。アルコール溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、*t*-ブチルアルコール等が挙げられる。エーテル溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等が挙げられる。エステル溶媒としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル等が挙げられる。アミド溶媒としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等が挙げられる。ニトリル溶媒としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられ、ケトン溶媒としては、例えば、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等が挙げられる。

溶媒Aとしては、好ましくは、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル溶媒、エステル溶媒、ケトン溶媒が挙げられる。より好ましくは、トルエン、*o*-キシレン、1,2-ジクロロエタン、シクロペンチルメチルエ

ーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、酢酸エチル、メチルエチルケトンが挙げられる。さらに好ましくは1,2-ジクロロエタン、酢酸エチルが挙げられる。

これらの溶媒は1種で使用するだけでなく、2種以上を混合して使用することもできる。

[0020] 使用する溶媒の量（溶媒を2種以上を混合して使用する場合はそれらの総和量）は、出発物質に対して0.01～100質量部を用いることができ、好ましくは0.1～50質量部を用いることができ、より好ましくは0.5～20質量部を用いることができ、更に好ましくは1～10質量部を用いることができる。

出発物質及び酸性化合物を溶媒中で混合し、反応させる時の反応温度は、通常-20～150℃であり、好ましくは0～100℃、より好ましくは10～60℃である。また、結晶を析出させる時の温度は、通常-20～150℃であり、好ましくは-10～80℃、より好ましくは10～50℃である。

出発物質及び酸性化合物を溶媒中で混合し、反応させる時の反応時間は、1分～1000時間、好ましくは5分～100時間、より好ましくは10分～48時間である。また、結晶を析出させる時の時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常1分～1000時間、好ましくは5分～500時間、より好ましくは10分～100時間である。

[0021] 反応後の処理方法は特に制限はないが、析出した結晶をろ過することにより反応系から目的物を分離して、目的物を得ることができる。得られたろ液中のオキシミノ化合物は、必要に応じて濃縮した後、本発明の製造方法の出発物質として使用することができる。得られた結晶は、必要に応じて再結晶等の任意の精製方法によって精製することにより、より高い純度の目的物を得ることができる。

反応により生成した目的物は、場合によっては反応に用いた酸性化合物との塩として得られる。塩として得られた場合にも、上記と同様の方法により得ることができるが、必要に応じて水、次いで有機溶媒を添加し、必要に応じて有機溶媒に溶解させた後、例えば水酸化ナトリウム又はその水溶液等の

塩基性化合物を添加することにより中和してもよい。中和後、必要に応じて水を添加、分液、必要に応じて濃縮等の通常の後処理を行ない、目的物を得ることができる。

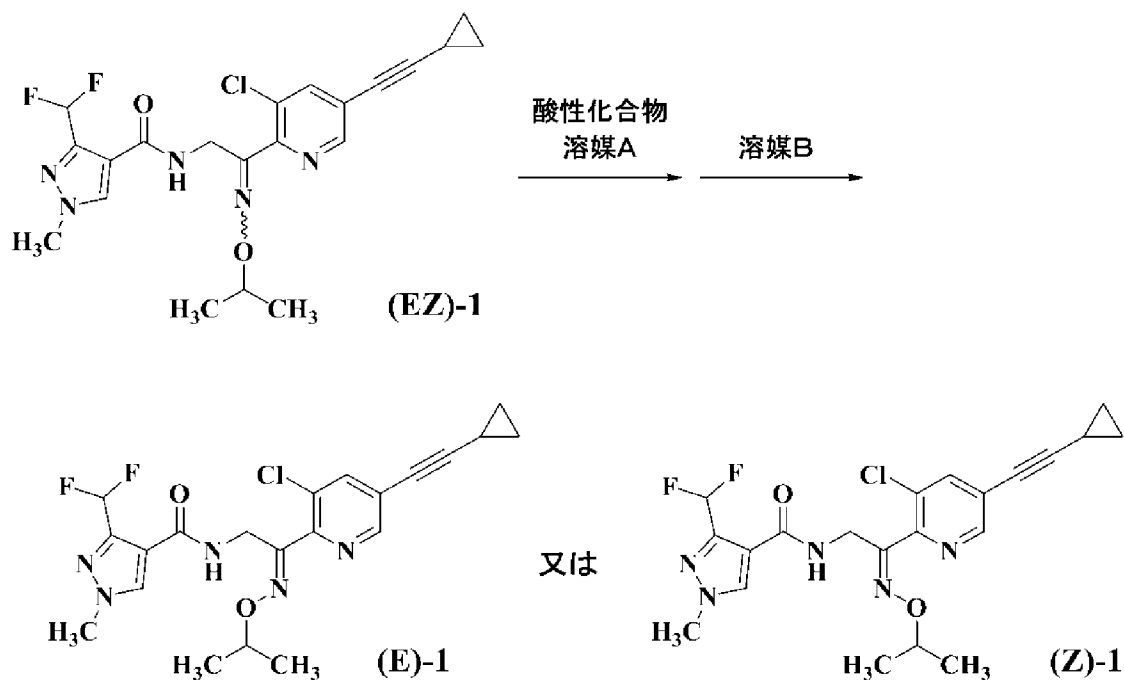
反応により生成した目的物は、場合によっては反応に用いた溶媒と溶媒和することにより、溶媒を含む和物（以下、溶媒和物と略称する。）として得られる。溶媒和物として得られた場合にも、上記と同様の方法により得ることができるが、必要に応じて得られた溶媒和物を溶媒和しない溶媒に溶解又は懸濁させた後、必要に応じて水を添加、分液、必要に応じて濃縮等の通常の後処理を行ない、目的物を得ることができる。

反応により生成した目的物は、場合によっては反応に用いた酸性化合物及び溶媒により、目的物の塩の溶媒和物として得られる。この場合にも、上記と同様の方法により得ることができるが、必要に応じて上記の後処理を組み合わせることにより、目的物を得ることができる。

[0022] 〔製造方法2〕

反応式2

[化6]



[0023] 混合物(EZ)-1を溶媒（以下、溶媒Aと略称する。）中、酸性化合物の存在下

で反応させた後、更に溶媒（以下、溶媒Bと略称する。）を添加することにより、目的物を結晶として得ることができる。この際、使用する酸性化合物の量を制御することにより、化合物(E)-1又は化合物(Z)-1のいずれか一方の幾何異性体を選択的に製造することができる。同様に、使用する酸性化合物の量を制御することにより、化合物(Z)-1から化合物(E)-1を選択的に製造することができ、また、化合物(E)-1から化合物(Z)-1を選択的に製造することができる。

使用する酸性化合物の量及び種類としては、製造方法1の記載と同様である。

[0024] 溶媒Aとして使用する溶媒としては、例えば、製造方法1に記載した溶媒が挙げられる。これらの溶媒は1種で使用するだけでなく、2種以上を混合して使用することもできる。また、使用する溶媒の量は製造方法1の記載と同様である。

溶媒Bとして使用する溶媒は、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、i-オクタン等の脂肪族炭化水素溶媒が挙げられる。好ましくはn-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタンが挙げられる。より好ましくはn-ヘプタンが挙げられる。これらの溶媒は1種で使用するだけでなく、2種以上を混合して使用することもできる。

溶媒Bの量（溶媒を2種以上を混合して使用する場合はそれらの総和量）は、出発物質に対して0.01～1000質量部を用いることができ、好ましくは0.1～100質量部を用いることができ、より好ましくは0.5～30質量部を用いることができ、更に好ましくは1～10質量部を用いることができる。

溶媒Bの添加方法としては、滴下する方法が望ましい。出発物質に対して1時間あたり0.001質量部～100質量部の速度で添加することができ、好ましくは1時間あたり0.01質量部～10質量部の速度で滴下することができ、より好ましくは1時間あたり0.1質量部～3質量部の速度で滴下することができる。

[0025] 反応後の処理方法は特に制限はなく、製造方法1に記載した処理方法により、より高い純度の目的物を得ることができる。

反応により生成した目的物は、製造方法1の記載と同様に、場合によっては反応に用いた酸性化合物との塩として、場合によっては反応に用いた溶媒との溶媒和物として、場合によっては反応に用いた酸性化合物及び溶媒により塩の溶媒和物として得られる。必要に応じて、製造方法1に記載の後処理を行うことにより、目的物を得ることができる。

本発明の製造法を用いることにより、オキシミノ化合物の工業的生産に有益な製造方法を提供することができる。工業的生産の観点では高収率や高立体選択的の観点は重要であるが、例えば副生物の低減、反応時間の短縮、ろ過などの簡便な操作で目的物が得られるなどの観点も重要である。

実施例

[0026] 以下に本発明の合成例を実施例として具体的に述べることで、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実施例及び参考例に記載の¹H-NMRとの表記はプロトン核磁気共鳴スペクトルを表し、以下同様に、HPLCは高速液体クロマトグラフィーを、LC/MSは液体クロマトグラフィー質量分析計を、ICはイオンクロマトグラフィーを、Rtは保持時間を表す。

¹H-NMRは、基準物質としてテトラメチルシランを用い、重ジメチルスルフィド溶媒中で、300MHzにて測定した。また、後述の¹H-NMRデータの記号は、下記の意味を表す。

s : シングレット、d : ダブルット、t : トリプレット、sep : セプテット、m : マルチプレット。

[0027] [定性分析]

HPLCを用いた定性分析は、以下に記載する測定条件を用いて実施した。

カラム : Inertsil ODS-SP 250mm 4.6mmφ 5μm (ジーエルサイエンス社製)

流速 : 1.0mL/min

カラム温度 : 40℃

検出波長 : UV 254nm

溶離液 : アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸 = 600／400／1 (体積比)

サンプル溶解液：アセトニトリル／トリエチルアミン＝98／2（体積比）

[0028] 〔定量分析〕

HPLCを用いた定量分析には、4-メチルビフェニルを内標準物質とした内部標準法を用い、測定は定性分析と同様の測定条件で実施した。測定用のサンプルは、サンプルが塩基性になるように2.0体積%トリエチルアミン／アセトニトリル溶液を添加し、調整した。

特に記載がない限り、製造により得られた結晶中のZ体及びE体の含有量は、目的物については上記の定量分析により算出し、逆の幾何異性体については、前記の目的物の含有量及びHPLC測定結果のピーク面積の比率により算出した。このとき、Z体及びE体のUV吸収の感度（Z体/E体＝1.097）を考慮した。また、実施例に記載の「定量収率」との表記は上記Z体及びE体の含有量の和より算出し、「Z体/E体含有比率」との表記も上記Z体及びE体の含有量より算出した。

[0029] 〔質量分析〕

LC/MSによる質量分析の条件を以下に記載する。

カラム：SunFire C18 50mm 2.1mmφ 2.5μm（Waters社製）

流速：0.3mL/min

カラム温度：40℃

検出波長：UV 254nm

溶離液：

[表1]

時間（分）	A液：B液（体積比）
0	90：10
0～5	90：10から5：95のグラジエント
5～8	5：95

A液：0.1体積%ギ酸水溶液

B液：アセトニトリル

[0030] 〔X線回折〕

粉末X線結晶回析は以下に記載する測定条件で実施した。

測定装置：X' pert Pro MPD (PANalytical社製)

X線源：Cu

電圧：45kV

電流：40mA

データ範囲：2.0191～39.7471° 2Th.

スキャン軸：Gonio

ステップサイズ：0.0260° 2Th.

スキャンステップ時間：47.9400sec

スキャンの種類：Continuous

PSDモード：Scanning

PSD距離：3.35° 2Th.

発散スリットタイプ：自動

輻射幅：10.00mm

試料幅：10.00mm

測定温度：25.00°C

K-Alpha1：1.54060Å

K-Alpha2：1.54443Å

K-Beta：1.39225Å

K-A2/K-A1比：0.50000

ゴニオメーター半径：240.00mm

フォーカス-DS間の距離：100.00mm

[0031] 実施例に記載した「質量部」との記載は、特に記載のない限り原料に対する質量部であり、「当量」との記載は、特に記載のない限り原料に対する当量である。

実施例に記載した「4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液」との記載は塩化水素を4.5質量%含む酢酸エチルの溶液を表し、富士純薬製又は東京化成工業製を使用した。同様に「4.4質量%塩化水素/酢酸エチル溶液」は塩化水素を4.4

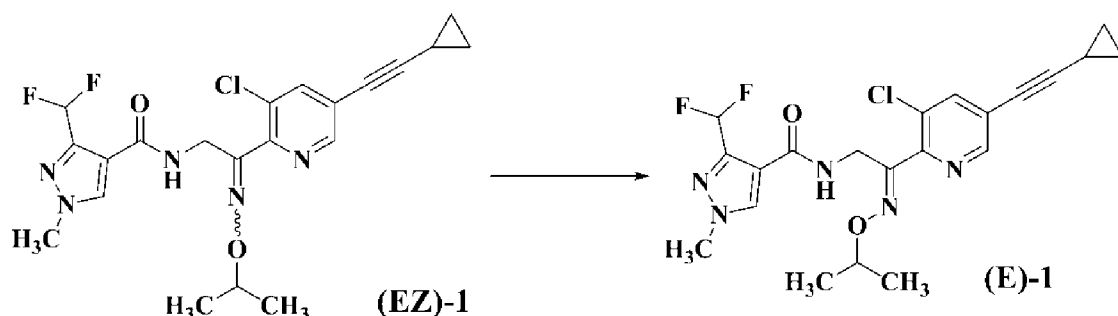
質量%含む酢酸エチルの溶液（富士純薬製）であり、「15.5質量%塩化水素/シクロペンチルメチルエーテル溶液」又は「15.5質量%塩化水素/CPME溶液」は塩化水素を15.5質量%含むシクロペンチルメチルエーテル溶液（渡辺化学工業製）である。

[0032] 〔実施例1〕

前記の製造方法2に記載した方法に準じて、酸性化合物として塩化水素を用い、塩化水素の当量を変更した。

〔実施例1-1〕

(E)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド [以下、化合物(E)-1と略称する。] の製造方法
[化7]



(EZ)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド [以下、化合物(EZ)-1と略称する。] (Z体/E体=51.7/48.3) 5.40g、原料に対して1質量部の1,2-ジクロロエタン5.40g、4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液0.243g（塩化水素として0.025当量）及び原料に対して2.5質量部となるように酢酸エチル13.7gを、25℃にて混合した。該混合溶液を同温度にて30分間攪拌した。該反応溶液にn-ヘプタン27.0gを10時間かけて滴下すると、結晶が析出した。該懸濁液を25℃にて8時間攪拌した。該懸濁液を5℃に冷却し、同温度にて3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をn-ヘプタン10.8g及び酢酸エチル2.7gの混合溶液で洗浄することにより、目的物4.02gを淡黄色結晶として得た [化合物(E)-1として定量収率7

量収率95.3%]。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が98.0/2.0 ($R_t=10.8$ 分/12.1分)であり、2つのピークの相対面積百分率の和は99.2パーセントであった。得られた結晶を、下記の解析条件にて単結晶X線構造解析を行った結果、オキシミノ基の立体配置はZであり、前記の結晶は化合物(Z)-2であることを確認した。

化合物(Z)-2の ^1H -NMRを以下に記す。

^1H -NMR: δ 8.52(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.14(s, 1H), 7.88(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.11(t, $J=54.3\text{Hz}$, 1H), 4.35–4.05(m, 6H), 3.85(s, 2H, 0.5分子の1,2-ジクロロエタン), 1.60–1.50(m, 1H), 1.05(d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.95–0.85(m, 2H), 0.75–0.70(m, 2H).

[解析条件]

装置: SMART APEXII ULTRA (ブルカーエイエックスエス社製)

X線: $\text{CuK}\alpha$ (50kV, 50mA)

測定温度: -50°C

[0034] [実施例1-3～1-9]

実施例1-1及び1-2に記載した方法に準じて、4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液の使用量を変更して反応を行った。尚、酢酸エチルは原料に対して2.5質量部となるように使用量を調整した。

塩化水素の当量(表中、「HCl当量」と記載する。)、得られた結晶中に含まれる化合物(Z)-1又は化合物(E)-1の定量収率(表中、「定量収率」と記載する。)、HPLCを用いた定性分析で確認したZ体及びE体の合わせた純度(表中、純度と記載する。)、HPLCを用いた定性分析の結果より算出したZ体及びE体の比(表中、「Z体/E体比」と記載する)を以下の表2に記載する。

[0035]

[表2]

実施例	HCl 当量 (eq.)	定量収率 (%)	純度 (%)	Z体 / E体比
1-1	0.025	74.5	99.6	0.6 / 99.4
1-3	0.05	78.0	99.6	5.7 / 94.3
1-4	0.10	76.8	99.7	12.1 / 87.9
1-5	0.25	77.6	99.3	31.3 / 68.7
1-6	0.50	77.4	99.1	66.3 / 33.7
1-7	0.75	71.8	99.4	97.7 / 2.3
1-8	1.00	93.2	98.9	98.2 / 1.8
1-9	1.25	95.2	99.2	98.2 / 1.8
1-2	1.50	95.3	99.1	98.0 / 2.0

[0036] [実施例2]

前記の製造方法1に記載した方法に準じて、溶媒の種類、酸性化合物の種類及び当量を変更した。

[実施例2-1]

溶媒としてシクロペンチルメチルエーテルを、酸性化合物としてメタンスルホン酸を用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g及び3質量部のシクロペンチルメチルエーテル (以下、CPMEと略称する。) を40℃にて混合した。該混合溶液に0.02当量のメタンスルホン酸 (85mg) を添加した後、20℃にて60時間撹拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液を5℃に冷却した後、5時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を、反応溶媒と同じであるCPMEを1質量部用いて洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は73.1%、Z体及びE体含有比率はZ/E=0.4/99.6であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.9%であった。

[0037] [実施例2-6]

溶媒としてシクロペンチルメチルエーテルを、酸性化合物として硫酸を用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 2.0g及び4質量部のCPMEを40℃にて混

合した。該混合溶液に0.5当量の濃硫酸（218mg）を添加した後、同温度にて1.5時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液に0.6当量の濃硫酸（264mg）を添加し、更に20時間攪拌した。該懸濁液を5℃に冷却した後、3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を、反応溶媒と同じであるC PME（2mL）で洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は87.9%、Z体及びE体含有比率はZ/E=94.6/5.4であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.8%であった。

[0038] [実施例2-7]

溶媒としてトルエンを、酸性化合物として硫酸を用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1（Z体/E体=48.8/51.2）1.5g及び4質量部のトルエンを30℃にて混合した。該混合溶液に0.55当量の75質量%硫酸水溶液（240mg）を添加した後、同温度にて2時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液に同温度にて0.55当量の75質量%硫酸水溶液（240mg）を添加し、更に16時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却した後、3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を、反応溶媒と同じであるトルエンを2質量部用いて洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は80.4%、Z体及びE体含有比率はZ/E=95.1/4.9であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は97.9%であった。

[0039] [実施例2-2～2-5]

実施例2-1に記載した方法に準じて、溶媒及び酸性化合物の種類を変更して反応を行った。反応条件と結果を表3に記載する。表中、「溶媒」には溶媒の種類を記載し、溶媒の質量部を括弧内に記載した。また、「酸性化合物」には酸性化合物の種類を記載し、酸性化合物の当量を括弧内に記載した。

[0040]

[表3]

実施例	溶媒 (質量部)	混合 温度 (°C)	酸性化合物 (当量)	撹拌 温度 (°C)	時間 (hr)	ろ過 温度 (°C)	定量 収率 (%)	Z体/E体 含有比率	純度 (%)
2-1	CPME (3)	40	メタンスルホン酸 (0.02)	20	60	5	73.1	0.4 / 99.6	99.9
2-2	CPME (2)	50	15.5質量% 塩化水素 /CPME溶液 (0.05)	25	24	15	75.0	1.5 / 98.5	99.3
2-3	CPME (3)	40	濃硫酸 (0.02)	20	60	5	71.1	2.7 / 97.3	99.9
2-4	トルエン (2)	50	75質量% 硫酸水溶液 (0.03)	20	62	5	81.4	4.0 / 96.0	99.9
2-5	トルエン (1)	60	メタンスルホン酸 (0.05)	15	18	15	72.3	1.6 / 98.4	99.2
2-6	CPME (4)	40	濃硫酸 (1.1)	40	20	5	87.9	94.6 / 5.4	98.8
2-7	トルエン (4)	30	75質量% 硫酸水溶液 (1.1)	30	16	0	80.4	95.1 / 4.9	97.9

[0041] [実施例3]

前記の製造方法1に記載に準じて、溶媒として2種類の溶媒を用い、酸性化合物として濃硫酸を用いた。下記、実施例3-1～3-8において第一の溶媒Aとしてはトルエンを用いた。

[実施例3-1]

第二の溶媒Aにt-ブチルメチルエーテルを用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g、2質量部のトルエン及び3質量部のt-ブチルメチルエーテル（以下、TBMEと略称する。）を40°Cにて混合した。該混合溶液に0.05当量の濃硫酸（22mg）を添加した後、15°Cで20時間撹拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液を5°Cに冷却し、24時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をトルエン及びn-ヘプタンの混合溶液（体積比1:1）を2mL用いて洗浄することにより、白色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は70.0%、Z体及びE体含有比率はZ/E=6.2/93.8であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.9%であった。

[0042] [実施例3-2]

第二の溶媒Aにシクロペンチルメチルエーテルを用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g、1質量部のトルエン及び0.05質量部のCPMEを40℃にて混合した。該混合溶液に0.025当量の濃硫酸(11mg)を添加した後、20℃で24時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液を10℃に冷却し、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をトルエン及びn-ヘプタンの混合溶液(体積比1:1)を2mL用いて洗浄することにより、白色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は83.6%、Z体及びE体含有比率はZ/E=0/100であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.7%であった。

[0043] 〔実施例3-5〕

第二の溶媒Aに1,2-ジメトキシエタンを用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 1.5g、3質量部のトルエン及び0.5質量部の1,2-ジメトキシエタン(以下、DMEと略称する。)を30℃にて混合した。該混合溶液に0.5当量の濃硫酸(172mg)を添加した後、4時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液に0.6当量の濃硫酸(207mg)を添加し、72時間攪拌した。該懸濁液を5℃に冷却した後、3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部のトルエンで洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は87.3%、Z体及びE体含有比率はZ/E=93.5/6.5であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は96.7%であった。

[0044] 〔実施例3-7〕

第二の溶媒Aにt-ブチルメチルエーテルを用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 1.5g、3質量部のトルエン及び3質量部のTBMEを40℃にて混合した。該混合溶液に1.1当量の濃硫酸(379mg)を添加し、30℃で42時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液を20℃に冷却し、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過した後、得られた結晶を2質量部のトルエンで洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶と

して得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率81.5%、Z体及びE体含有比率はZ/E=96.0/4.0であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は96.5%であった。

[0045] [実施例3-8]

第二の溶媒Aにシクロペンチルメチルエーテルを用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 3.0g、2質量部のトルエン及び4.1質量部のCPMEを40℃にて混合した。該混合溶液に0.5当量の濃硫酸(344mg)を添加し、8時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液に0.8当量の濃硫酸(551mg)を添加した後、30℃で40時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却し、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部のトルエン及び2質量部のCPMEの混合溶液で洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率89.0%、Z体及びE体含有比率はZ/E=93.7/6.3であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.4%であった。

[0046] [実施例3-3、3-4及び3-6]

実施例3-2に記載した方法に準じて実施例3-3及び実施例3-4を、実施例3-5に記載した方法に準じて実施例3-6を、第二の溶媒Aの種類を変更して反応を行った。反応条件と結果を表4に記載する。表中、「第二溶媒」に第二の溶媒Aの種類を記載した。「Diglyme」との記載はジエチレングリコールジメチルエーテルを表す(以下、同じである。)

[0047]

[表4]

実施例	第二の溶媒A	濃硫酸当量	定量収率 (%)	Z体/E体含有比率	純度 (%)
3-1	TBME	0.05	70.0	6.2 / 93.8	98.9
3-2	CPME	0.025	83.6	0 / 100	98.7
3-3	DME	0.025	67.6	2.6 / 97.4	97.7
3-4	Diglyme	0.025	70.4	3.4 / 96.6	98.7
3-5	DME	1.1	87.3	93.5 / 6.5	96.7
3-6	Diglyme	1.1	84.6	93.7 / 6.3	95.3
3-7	TBME	1.1	81.5	96.0 / 4.0	96.5
3-8	CPME	1.3	89.0	93.7 / 6.3	98.4

[0048] 下記、実施例3-9及び実施例3-10においては第一の溶媒Aとしては α -キシレンを、第二の溶媒Aとしてはシクロペンチルメチルエーテルを用い、用いる濃硫酸の当量を変更した。

〔実施例3-9〕

化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g、1質量部の α -キシレン及び0.5質量部のCPMEを50℃にて混合した。該混合溶液に0.025当量の濃硫酸 (11mg) を添加し、20℃で24時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液を5℃に冷却し、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を1質量部のCPMEで洗浄することにより、白色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率80.7%、Z体及びE体含有比率はZ/E=1.2/98.8であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.9%であった。

[0049] 〔実施例3-10〕

化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 1.5g、3質量部の α -キシレン及び1質量部のCPMEを30℃にて混合した。該混合溶液に0.5当量の濃硫酸 (172mg) を添加し、14時間攪拌し結晶を析出させた。結晶析出後、該懸濁液に0.6当量の濃硫酸 (207mg) を添加し、44時間攪拌した。該懸濁液を20℃に冷却した後、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部の α -キシレ

ンで洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率82.7%、Z体及びE体含有比率はZ/E=93.1/6.9であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は95.8%であった。

上記、実施例3-9及び実施例3-10の反応条件及び結果を表5に記載する。表中、「o-キシレン/CPME質量部」との記載は、o-キシレン及びCPMEの質量部を表し、例えば、「1/0.5」との記載は、o-キシレンを1質量部、CPMEを0.5質量部用いたことを表す。

[表5]

実施例	o-キシレン/CPME 質量部	濃硫酸当量	定量収率 (%)	Z体/E体 含有比率	純度 (%)
3-9	1 / 0.5	0.025	80.7	1.2 / 98.8	99.9
3-10	3 / 1	1.1	82.7	93.1 / 6.9	95.8

[0050] [実施例4]

前記の製造方法2に記載した方法に準じて、溶媒Aの種類及び酸性化合物の種類を変更した。

[実施例4-1]

溶媒Aとしてシクロペンチルメチルエーテルを、酸性化合物として塩化水素を用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 2.0g及び3質量部のCPMEを45℃にて混合した。該混合溶液に0.05当量の15.5質量%塩化水素/CPME溶液(0.054g)を添加した。該混合溶液を25℃に冷却し、2質量部のn-ヘプタンを2時間かけて滴下すると結晶が析出した。該懸濁液を同温度で24時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をCPME及びn-ヘプタンの混合溶液(体積比1:1)を2mL用いて洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は67.7%、Z体及びE体含有比率はZ/E=0.4/99.6であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.3%であった。

[0051] [実施例4-2]

溶媒Aとしてトルエンを、酸性化合物として硫酸を用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g及び2質量部のトルエンを50℃にて混合した。該混合溶液に0.03当量の85質量%硫酸水溶液(15mg)を添加した。該混合溶液を20℃で14時間攪拌すると結晶が析出した。該懸濁液に同温度にて1質量部のn-ヘプタンを1時間かけて滴下した後、22時間攪拌した。該懸濁液を5℃に冷却した後、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し2質量部のトルエン及び1質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は90.1%、Z体及びE体含有比率はZ/E=7.1/92.9であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.9%であった。

[0052] 〔実施例4-3〕

溶媒Aとしてトルエンを、酸性化合物としてp-トルエンスルホン酸を用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 2.0g及び4質量部のトルエンを40℃にて混合した。該混合溶液に0.05当量のp-トルエンスルホン酸1水和物(42mg)を添加した。該反応溶液を15℃に冷却した後、20時間攪拌すると、結晶が析出した。該懸濁液に20℃で1質量部のn-ヘプタンを1時間かけて滴下し、同温度で24時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、トルエン及びn-ヘプタンの混合溶液(体積比1:1)を2mL用いて洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は75.6%、Z体及びE体含有比率はZ/E=1.8/98.2であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.5%であった。

[0053] 〔実施例4-4〕

溶媒Aとしてトルエンを、酸性化合物として硫酸を用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 1.5g及び4質量部のトルエンを30℃にて混合した。該混合溶液に1.1当量の85質量%硫酸水溶液(423mg)を添加した

後、16時間攪拌すると、結晶が析出した。該懸濁液に同温度で2質量部のn-ヘプタンを3時間かけて滴下した後、16時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却した後、3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、2質量部のトルエン及び1質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は82.4%、Z体及びE体含有比率はZ/E=96.6/3.4であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.4%であった。

[0054] 上記、実施例4-1～4-4の反応条件と結果を表6に記載する。表中、「酸性化合物」に酸性化合物の種類を記載し、酸性化合物の当量は「当量」に記載する。

[表6]

実施例	酸性化合物	当量	定量収率 (%)	Z体/E体含有比率	純度 (%)
4-1	15.5質量% 塩化水素/CPME溶液	0.05	67.7	0.4 / 99.6	99.3
4-2	85質量% 硫酸水溶液	0.03	90.1	7.1 / 92.9	99.9
4-3	p-トルエンスルホン酸1水和物	0.05	75.6	1.8 / 98.2	98.5
4-4	85質量% 硫酸水溶液	1.1	82.4	96.6 / 3.4	98.4

[0055] [実施例5]

前記の製造方法2に記載した方法に準じて、溶媒Aとして2種の溶媒を用い、酸性化合物の当量を変更した。下記、実施例5-1～5-8は、溶媒Aのうち1種はトルエンを用い、溶媒Bとしてはn-ヘプタンを用い、酸性化合物としては濃硫酸を用いた。

[実施例5-1]

第二の溶媒Aとして酢酸エチルを用いた化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g、1質量部のトルエン及び0.5質量部の酢酸エチルを40℃にて混合した。該混合溶液に0.025当量の濃硫酸 (12 mg) を添加した。該混合溶液を20℃で24時間攪拌し結晶を析出させた。該懸濁液に同温度で3質量部のn-ヘプタンを6時間かけて滴下した後、12時間攪拌した。該懸濁液を5℃に冷却した後、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、2質量部のトルエン及び1質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、

より、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は90.5%、Z体及びE体含有比率はZ/E=3.5/96.5であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.9%であった。

[0056] 〔実施例5-5〕

第二の溶媒Aとしてシクロペンチルメチルエーテルを用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 1.5g、3質量部のトルエン及び3質量部のCPMEを30℃にて混合した。該混合溶液に1.1当量の濃硫酸(379mg)を添加し、14時間攪拌し結晶を析出させた。該懸濁液に同温度で1質量部のn-ヘプタンを2時間かけて滴下した後、22時間攪拌した。該懸濁液を15℃に冷却した後、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部のトルエン及び1質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、化合物(Z)-1の硫酸塩を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は89.3%、Z体及びE体含有比率はZ/E=93.6/6.4であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.2%であった。

[0057] 〔実施例5-2～5-4、5-6～5-8〕

実施例5-1に記載した方法に準じて実施例5-2～5-4を、実施例5-5に記載した方法に準じて実施例5-6～5-8を行い、溶媒の種類及び硫酸の当量を変更した。反応条件と結果を表7に記載する。表中、「第二溶媒」に溶媒Aとして用いた2種の溶媒のうち第二の溶媒Aの種類を記載し、溶媒の質量部を括弧内に記載した。表中、「AcOEt」との記載は酢酸エチルを表し（以下、同様である。）、「MEK」との記載はメチルエチルケトンを表す。

[0058]

[表7]

実施例	トルエン 質量部	第二の 溶媒A (質量部)	濃硫酸 当量	析出 温度 (°C)	攪拌 時間 (hr)	n-ヘプタン 質量部	滴下後 攪拌 時間 (hr)	ろ過 温度 (°C)	定量 収率 (%)	Z体/E体 含有比率	純度 (%)
5-1	1	AcOEt (0.5)	0.025	20	24	3	12	5	90.5	3.5 / 96.5	99.9
5-2	2	CPME (0.1)	0.025	15	20	2	18	15	87.4	3.5 / 96.5	98.5
5-3	2	MEK (0.1)	0.025	20	20	1	1	20	79.9	3.6 / 96.4	98.7
5-4	2	DME (0.1)	0.025	20	20	1	3	20	74.5	3.2 / 96.8	98.5
5-5	3	CPME (3)	1.1	30	14	1	22	15	89.3	93.6 / 6.4	98.2
5-6	3	MEK (1)	1.1	30	14	1	22	15	90.7	96.0 / 4.0	99.5
5-7	3	DME (1)	1.1	30	14	1	22	15	91.4	96.7 / 3.3	99.8
5-8	3	Diglyme (1)	1.1	30	14	1	22	15	90.1	96.5 / 3.5	99.0

[0059] 下記、実施例5-9及び実施例5-10は、溶媒Aとして1,2-ジクロロエタン及び酢酸エチルを用い、溶媒Bとしてはn-ヘプタンを用い、酸性化合物としては塩化水素を用い、塩化水素の当量を変更した。

[実施例5-9]

化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 100g、0.5質量部の1,2-ジクロロエタン及び2.0質量部の酢酸エチルを25°Cにて混合した。該混合溶液に0.042当量の塩化水素ガス (340mg) を吹き込み、同温度で1時間攪拌した。該混合溶液に同温度で5質量部のn-ヘプタンを12時間かけて滴下すると、結晶が析出した。該懸濁液を同温度で16時間攪拌した。該懸濁液を5°Cに冷却した後、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を3質量部のn-ヘプタン及び1質量部の酢酸エチルの混合溶液で洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は90.5%、Z体及びE体含有比率はZ/E=1.1/98.9であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.8%であった。

[0060] [実施例5-10]

化合物(Z)-2の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 5.0g、0.5質量部の1,2-ジクロロエタ

ン及び2.0質量部の酢酸エチルを25℃にて混合した。該混合溶液に1.17当量の塩化水素ガス（475mg）を吹き込み、同温度で5時間攪拌すると結晶が析出した。該懸濁液に同温度で5質量部のn-ヘプタンを8時間かけて滴下した後、8時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却した後、5時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を3質量部のn-ヘプタン及び1質量部の酢酸エチルの混合溶液で洗浄することにより、化合物(Z)-2を淡黄色結晶として得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は94.4%、Z体及びE体含有比率はZ/E=97.6/2.4であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.6%であった。

[0061] 上記、実施例5-9及び実施例5-10の反応条件と結果を表8に記載する。表中、「溶媒」に溶媒Aの種類を記載し、溶媒の質量部を括弧内に記載した。

[表8]

実施例	溶媒 (質量部)		HCl 当量	n-ヘプタン 質量部	定量収率 (%)	Z体/E体 含有比率	純度 (%)
5-9	AcOEt (2)	EDC (0.5)	0.042	5	90.5	1.1 / 98.9	99.8
5-10	AcOEt (2)	EDC (0.5)	1.17	5	94.4	97.6 / 2.4	99.6

[0062] [実施例5-11]

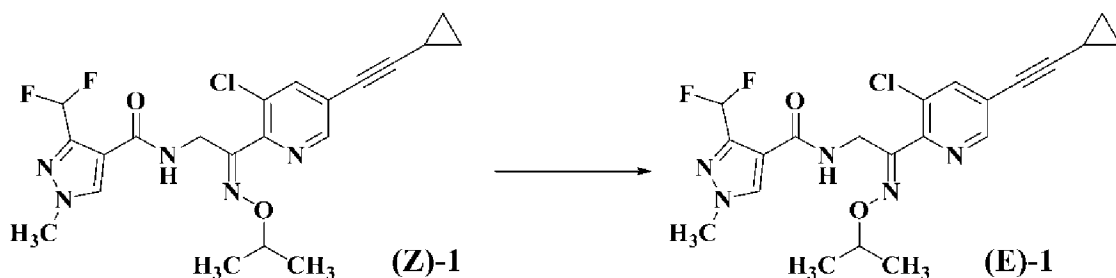
化合物(E)-1の製造方法

化合物(EZ)-1（Z体/E体=50.4/49.6）2.0g、2質量部のトルエン及び0.1質量部のDiglymeを40℃にて混合した。該混合溶液に0.025当量の濃硫酸（11mg）を添加した後、20℃で20時間攪拌すると結晶が析出した。該懸濁液に同温度で1質量部のn-ヘプタンを1時間かけて滴下し、30℃で100時間攪拌した。該懸濁液を20℃に冷却した後、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をトルエン及びn-ヘプタンの混合溶液（体積比1:1）を2mL用いて洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は74.5%、Z体及びE体含有比率はZ/E=4.0/96.0であった。定性分析の結果、Z体とE体のピークの相対面積百分率の和は98.4%であった。

[0063] [実施例6]

化合物(Z)-1を原料とした化合物(E)-1の製造方法

[化9]

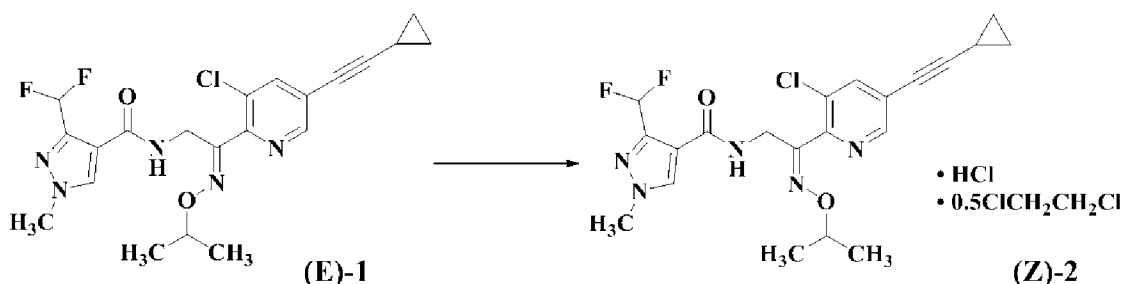


参考例1で得られた化合物(Z)-1 (Z体/E体=99.7/0.3) 50g及び酢酸エチル75gを室温にて混合し、該混合溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液2.25g (塩化水素として0.025当量) を室温にて添加した。該混合溶液を40℃にて24時間攪拌した後、同温度にてn-ヘプタン250gを5時間かけて滴下した。この際、n-ヘプタン100gを滴下した段階で結晶の析出が認められた。n-ヘプタン滴下終了後、該反応混合物を40℃にて4時間攪拌し、次いで室温にて16時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をn-ヘプタン40g及び酢酸エチル10gの混合溶液で洗浄することにより、目的物46.7gを淡黄色結晶として得た [化合物(E)-1として定量収率93.4%]。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が6.8/93.2 (Rt=10.8分/12.1分) であり、2つのピークの相対面積百分率の和は97.6パーセントであった。

[0064] [実施例7]

化合物(E)-1を原料とした化合物(Z)-2の製造方法

[化10]



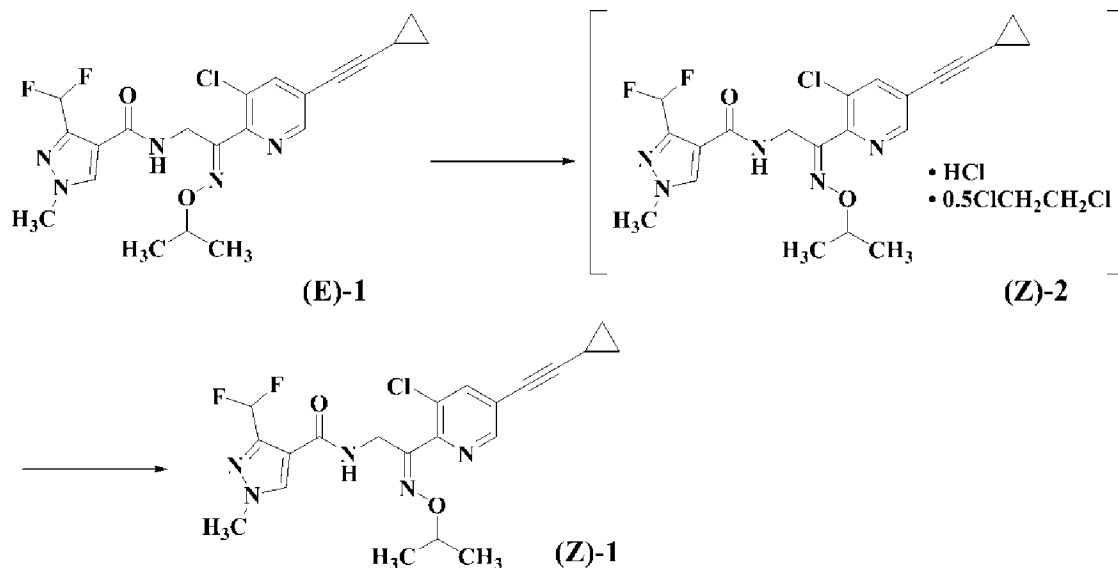
(E)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール

ル-4-カルボキサミド（Z体/E体＝6.4/93.6）3.60g及び1,2-ジクロロエタン7.20gを30℃にて混合した。該混合溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液7.22g（塩化水素として1.11当量）を添加した後、同温度にて6時間攪拌すると、結晶が析出した。該懸濁液にn-ヘプタン14.4gを16時間かけて滴下し、30℃にて16時間攪拌した。該懸濁液を15℃に冷却し、同温度にて3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をn-ヘプタン7.20g及び酢酸エチル1.80gの混合溶液で洗浄することにより、目的物3.97gを淡黄色結晶として得た〔化合物(Z)-1として定量収率89.4%〕。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が98.1/1.9（Rt＝10.8分/12.1分）であり、2つのピークの相対面積百分率の和は97.5パーセントであった。

[0065] 〔実施例8〕

化合物(E)-1を原料とした化合物(Z)-1の製造方法

[化11]



化合物(E)-1（Z体/E体＝0.1/99.9）3.60g及び1,2-ジクロロエタン7.20gを30℃にて混合した。該混合溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液7.22g（塩化水素として1.11当量）を添加した後、同温度にて4時間攪拌すると、結晶が析出した。該懸濁液にn-ヘプタン14.4gを8時間かけて滴下し、30℃にて8時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却し、同温度にて2時間攪拌した。該懸濁液に水10.8gを、0℃にて滴下した後、2.0mol/L炭酸カリウム水溶液6.0mLを滴下し

た。該反応液を0℃にて2時間攪拌した後、析出した結晶をろ過し、得られた結晶を水10.8g、次いで水2.40g及びエタノール4.80gの混合溶液で洗浄することにより、目的物2.93gを白色結晶として得た（収率79.6%）。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が99.0/1.0（ $R_t=10.8$ 分/12.1分）であり、2つのピークの相対面積百分率の和は98.5パーセントであった。

[0066] 〔実施例9〕

前記の製造方法1に記載した方法に準じて、溶媒の種類、酸性化合物の種類及び当量を変更し、結晶を析出させるために少量の化合物(Z)-1の塩を用いて反応を行った。

〔実施例9-1〕

溶媒としてCPMEを、酸性化合物として塩化水素を用いた化合物(Z)-1の塩酸塩〔以下、化合物(Z)-3と略称する。〕の製造方法

化合物(EZ)-1（Z体/E体=48.8/51.2）2.0g及び1.45質量部のCPMEを50℃にて混合した。該混合溶液に50℃にて1.2当量の15.5質量%塩化水素/CPME溶液（1.3g）を添加した。該混合溶液に同温度にて、参考例3で製造した化合物(Z)-3を2.0mg添加した後、20分間攪拌することにより結晶を析出させた。該懸濁液を25℃に冷却した後、20時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を反応溶媒と同じCPMEを2mL用いて洗浄することにより、薄赤色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は73.0%、Z体及びE体含有比率はZ/E=90.8/9.2であった。定性分析の結果、Z体とE体のピークの相対面積百分率の和は97.8%であった。

[0067] 〔実施例9-2、9-3〕

実施例9-1に記載した方法に準じて、溶媒の種類並びに酸性化合物の種類及び当量を変更して反応を行った。反応条件と結果を表9に記載する。表中、「溶媒」に溶媒の種類を記載し、溶媒の質量部を括弧内に記載した。「酸性化合物」に酸性化合物の種類を記載し、酸性化合物の当量を括弧内に記載した。

[表9]

実施例	溶媒 (質量部)	混合 温度 (°C)	酸性化合物 (当量)	時間 (hr)	ろ過 温度 (°C)	定量 収率 (%)	Z体/E体 含有比率	純度 (%)
9-1	CPME (2)	50	15.5質量%塩化水素 /CPME溶液 (1.2)	0.33	25	73.0	90.8 / 9.2	97.8
9-2	トルエン (6)	40	メタンスルホン酸 (1.1)	16	20	82.1	94.9 / 5.1	99.9
9-3	CPME (8)	50	メタンスルホン酸 (1.1)	16	30	89.1	94.8 / 5.2	99.9

[0068] [実施例10]

前記の製造方法2に記載した方法に準じて、溶媒の種類、酸性化合物の種類及び当量を変更し、結晶を析出させるために少量の化合物(Z)-1の塩を用いて反応を行った。

[実施例10-1]

溶媒AとしてCPMEを、酸性化合物として塩化水素を用いた化合物(Z)-3の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 2.0g及び原料に対して2.45質量部のCPMEを45°Cにて混合した。該混合溶液に1.2当量の15.5質量%塩化水素/CPME溶液(1.3g)を添加した。該混合溶液に同温度にて、参考例3で製造した化合物(Z)-3を2.0mg添加した後、20分間攪拌することにより結晶を析出させた。該懸濁液に2質量部のn-ヘプタンを2時間かけて滴下した後、24時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をCPME(2mL)で洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は79.1%、Z体及びE体含有比率はZ/E=95.6/4.4であった。定性分析の結果、Z体とE体のピークの相対面積百分率の和は99.2%であった。

[0069] [実施例10-2]

溶媒Aとしてトルエン及び酢酸エチルを、酸性化合物として濃硫酸を用いた化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 2.0g、2質量部のトルエン及び3質量部の酢酸エチルを30°Cにて混合した。該混合溶液に1.1当量の濃硫酸(507mg

）を添加した。混合溶液に同温度にて、参考例4で製造した化合物(Z)-1の硫酸塩を2.0mg添加した後、14時間攪拌することにより結晶を析出させた。該懸濁液に同温度で1質量部のn-ヘプタンを24時間かけて滴下した後、18時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却した後、4時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部のトルエン及び1質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、淡黄色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は88.3%、Z体及びE体含有比率はZ/E=97.0/3.0であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.8%であった。

[0070] 上記、実施例10-1及び実施例10-2の反応条件と結果を表10に記載する。表中、「溶媒」に溶媒Aの種類を記載し、溶媒の質量部を括弧内に記載した。用いた酸性化合物の種類を「酸性化合物」に記載し、酸性化合物の当量を括弧内に記載した。

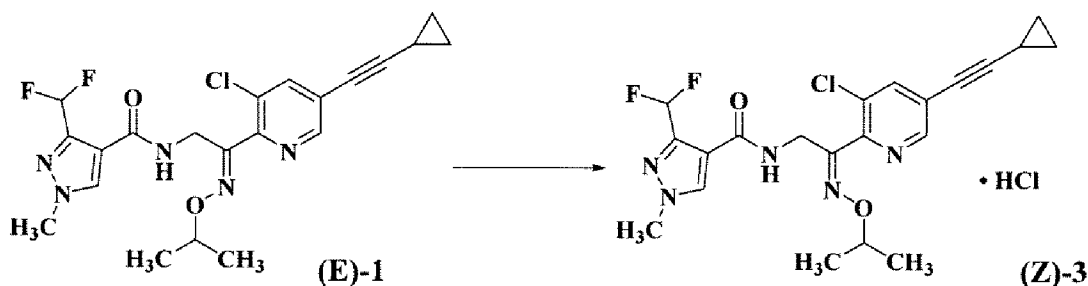
[表10]

実施例	溶媒 (質量部)		混合 温度 (℃)	酸性化合物 (当量)	n-ヘプタン 質量部	滴下後 攪拌 時間 (hr)	ろ過 温度 (℃)	定量 収率 (%)	Z体/E体 含有比率	純度 (%)
10-1	CPME (3)	-	45	15.5質量%塩化水素 /CPME溶液 (1.2)	2	24	45	79.1	95.6 / 4.4	99.2
10-2	トルエン (2)	AcOEt (3)	30	濃硫酸 (1.1)	4	18	0	88.3	97.0 / 3.0	99.8

[0071] [実施例11]

化合物(E)-1を原料とした化合物(Z)-3の製造方法

[化12]



化合物(E)-1 (Z体/E体=0.1/99.9) 3.60g及びトルエン7.20gを30℃にて混合した。該混合溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液7.39g (塩化水素と

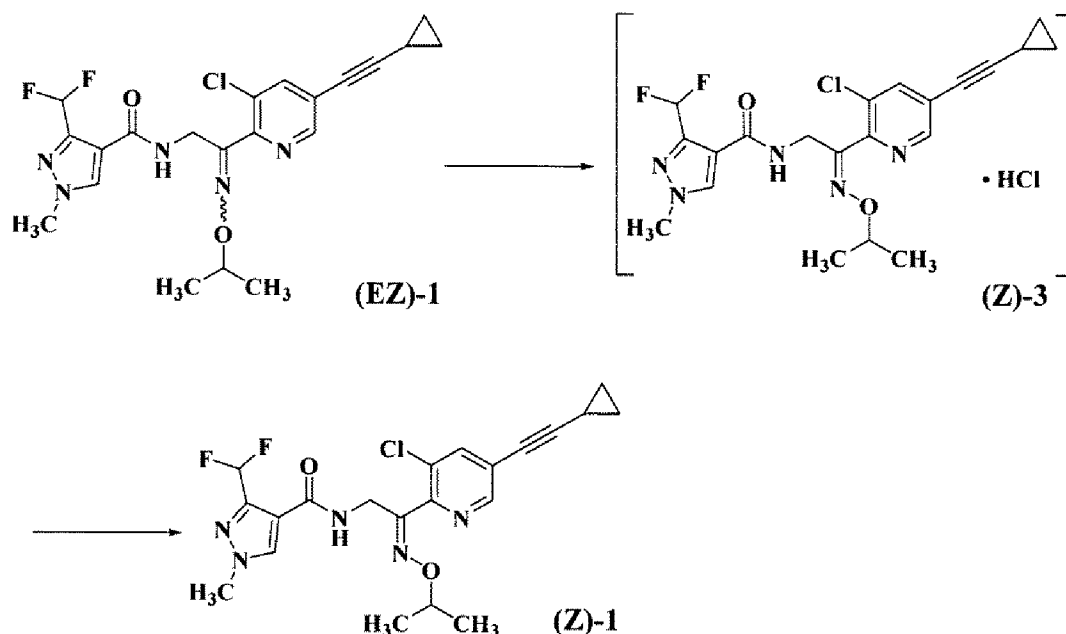
して1.14当量)を添加した後、同温度にて2時間攪拌した。該混合溶液に36mgの化合物(Z)-3を添加して2時間攪拌すると結晶が析出した。該懸濁液にn-ヘプタン14.4gを16時間かけて滴下し、30℃にて5時間攪拌した。該懸濁液を15℃に冷却し、3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をn-ヘプタン7.20g及び酢酸エチル1.80gの混合溶液で洗浄することにより、目的物3.72gを淡黄色結晶として得た〔化合物(Z)-1として定量収率92.2%〕。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が98.1/1.9 ($R_t = 10.8$ 分/12.1分)であり、2つのピークの相対面積百分率の和は97.6パーセントであった。

得られた結晶7.5mg及びトルエン5.0mLを室温にて混合し、0.005mol/L水酸化ナトリウム水溶液6.0mLを添加した。同温度にて30分間攪拌した後、水層と有機層を分離した。有機層に0.005mol/L水酸化ナトリウム水溶液3.0mLを添加し、30分間攪拌した後、水層と有機層を分離した。得られた水層を混合した。ICで分析した結果、塩化物イオンの含有量は7.1質量%であり、化合物(Z)-1と塩化水素のモル比が1:1であることを確認した。

[0072] 〔実施例12〕

化合物(EZ)-1を原料とした化合物(Z)-1の製造方法

[化13]



化合物(EZ)-1 (Z体/E体=42.4/57.6) 4.04g及びトルエン8.08gを25℃にて混合した。該混合溶液に4.4質量%塩化水素/酢酸エチル溶液8.93g (塩化水素として1.2当量) を添加した後、同温度にて30分間攪拌した。該混合溶液に2.0mgの化合物(Z)-3を添加して6時間攪拌すると結晶が析出した。該懸濁液にn-ヘプタン18.2gを8時間かけて滴下し、25℃にて9時間攪拌した。該懸濁液を0℃に冷却し、1時間攪拌した。該懸濁液に水20.2gを滴下した後、酢酸エチル18.2gを添加した。該反応液に0℃にて、8.0質量%水酸化ナトリウム水溶液6.74gを滴下し、同温度にて30分間攪拌した。攪拌終了後、25℃にて有機層を分液した。得られた有機層を水12.1gで洗浄し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物とトルエン12.1gとを混合した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物とトルエン16.16gとを室温にて混合した後、70℃に加熱した。該混合溶液にn-ヘプタン8.08gを添加した後、同温度にて30分間攪拌した。該混合溶液を40℃に冷却し、同温度にて4.0mgの化合物(Z)-1を添加した。該混合溶液を20℃に冷却すると結晶が析出した。該懸濁液を同温度にて12時間攪拌した後、0℃に冷却した。該懸濁液を同温度にて5時間攪拌した後、析出した結晶をろ過し、得られた結晶をトルエン4.04g及びn-ヘプタン2.02gの混合溶液で洗浄することにより、目的物3.36gを淡黄色結晶として得た (収率83.3%)。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が97.3/2.7 (Rt=10.8分/12.1分) であり、2つのピークの相対面積百分率の和は98.2パーセントであった。

[0073] 〔実施例13〕

化合物(EZ)-1を原料とした化合物(Z)-1の製造方法

化合物(EZ)-1 (Z体/E体=50.4/49.6) 5.04g、3質量部のトルエン及び1質量部のDMEを30℃にて混合した。該混合溶液に1.1当量の濃硫酸 (1.27g) を添加した後、同温度にて30分間攪拌した。該混合溶液に1.5mgの化合物(Z)-1の硫酸塩を添加して20.5時間攪拌すると結晶が析出した。該懸濁液を0℃に冷却し、2.5時間攪拌した。該懸濁液に5質量部の水を滴下した後、3質量部のトルエンを添加した。該反応液に0℃にて、2.2当量の8.0質量%水酸化ナトリウム水

溶液 (13.99g) を滴下し、同温度にて30分間攪拌した。攪拌終了後、25℃にて有機層を分液した後、得られた有機層を3質量部の水で2回洗浄した。得られた有機層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物、4質量部のトルエン及び2質量部のn-ヘプタンを70℃にて混合した。該混合溶液を40℃に冷却し、同温度にて5.0mgの化合物(Z)-1を添加し、30分間攪拌することにより結晶を析出させた。該懸濁液を0℃に冷却し、13時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を1質量部のトルエン及び0.5質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、3.96gの化合物(Z)-1を淡黄色結晶として得た (収率78.6%)。定性分析の結果、Z体とE体の面積比が97.1/2.9であり、2つのピークの相対面積百分率の和は99.2%であった。

[0074] 〔実施例14〕

実施例1に準じた方法により反応を行い、析出した結晶をろ過した後、得られたろ液中のオキシミノ化合物を出発物質として使用した。

〔実施例14-1〕

化合物(E)-1の製造方法

実施例1-1に準じた方法により、化合物(EZ)-1 (Z体/E体=48.8/51.2) 10g、1質量部の1,2-ジクロロエタン、0.025当量の4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液0.450g及び酢酸エチル25.4gを用い、実施例1-1に準じた操作を行うことにより、淡黄色結晶 (8.45g) を得た。定量分析の結果、化合物(E)-1の定量収率は82.8%であった。定性分析した結果、Z体とE体の面積比はZ/E=1.4/98.6であり、2つのピークの相対面積百分率の和は99.9%であった。一方、得られたろ液を、定量分析した結果、1.62gのZ体とE体の混合物 (Z体及びE体含有比率はZ/E=67.8/32.2) が含まれていた。

この化合物(EZ)-1 (Z体/E体=67.8/32.2) 1.62gを含むろ液を減圧下にて濃縮し、1質量部の1,2-ジクロロエタン、0.025当量の4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.073g) 及び酢酸エチル4.11gを用いて、再度上記に準じた操作を行うことにより1.31gの淡黄色結晶を得た。定量分析の結果化合物(E)-1の定量収率は12.5% [10gの化合物(EZ)-1より算出] であり、Z体及びE体含有比率

はZ/E=1.8/98.2であった。定性分析の結果、Z体とE体のピークの相対面積百分率の和は99.7パーセントであった。

以上のようにろ液を使用し反応を繰り返すことにより、合計収率95.3%で化合物(E)-1を得た。

[0075] 〔実施例14-2～14-3〕

実施例14-1に記載した方法に準じて、塩化水素/酢酸エチル溶液の使用量を変更して反応を行った。表中の表記表2と同様である。

[表11]

実施例		HCl 当量	定量 収率 (%)	Z体 / E体比	純度 (%)
14-1	-	0.025	82.8	1.4 / 98.6	99.9
	ろ液使用	0.025	12.5	1.8 / 98.2	99.7
	合計	-	95.3	1.5 / 98.5	99.9
14-2	-	0.05	81.1	5.4 / 94.6	99.7
	ろ液使用	0.05	12.6	2.8 / 97.8	98.5
	合計	-	93.7	5.1 / 94.9	99.5
14-3	-	0.75	73.3	97.1 / 2.9	99.9
	ろ液使用	0.75	17.8	96.5 / 3.5	99.9
	合計	-	91.1	96.9 / 3.1	99.9

[0076] 〔参考例1〕

化合物(Z)-1の製造方法

特開2016-011286号に記載の合成例27の方法により得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、保持時間10.8分のピークが観測された。

融点：105～107℃

¹H-NMR：δ 8.55-8.45(m, 2H), 8.14(s, 1H), 7.95-7.90(m, 1H), 7.16(t, J=5.4.3Hz, 1H), 4.26(d, J=6.0Hz, 2H), 4.30-4.20(m, 1H), 3.88(s, 3H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.23(d, J=6.6Hz, 6H), 0.95-0.85(m, 2H), 0.80-0.73(m, 2H).

この結晶1mg及びクロロホルム1mLを混合し、n-ヘキサンを用いた蒸気拡散法にて柱状結晶を得た。得られた結晶を、下記の解析条件にて単結晶X線構造

解析を行った結果、オキシミノ基の立体配置はZであり、前記の結晶は化合物(Z)-1であることを確認した。

〔解析条件〕

装置：SMART APEXII ULTRA（ブルカーエイエックスエス社製）

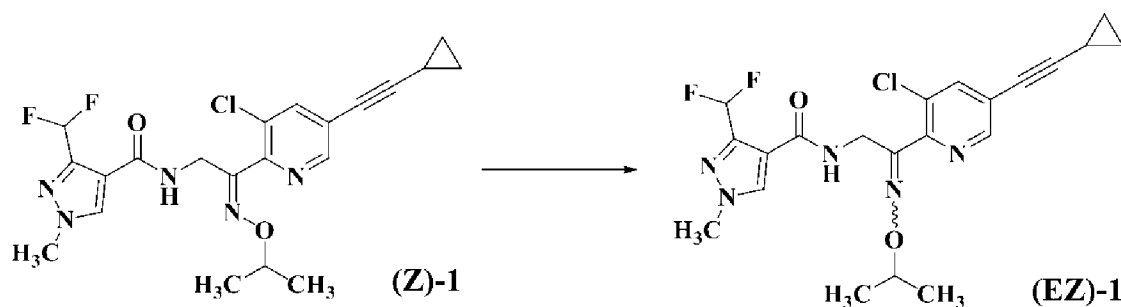
X線：CuK α （50kV, 24mA）

測定温度：-75℃

[0077] 〔参考例2〕

化合物(EZ)-1の製造方法

[化14]



参考例1で得られた化合物(Z)-1（Z体/E体＝99.7/0.3）120g及び酢酸エチル180gを室温にて混合した。該混合溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液5.40g（0.025当量）を室温にて添加した後、同温度にて48時間攪拌した。反応終了後、該反応溶液に室温にて水180g及び炭酸カリウム369g（0.1当量）を添加し、同温度にて30分間攪拌した。有機層を分離した後、飽和食塩水（100mL x2）次いで無水硫酸ナトリウムの順で脱水・乾燥、減圧下にて濃縮した。残留物にn-ヘプタン1800g及び酢酸エチル180gを室温にて添加し、同温度にて24時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、n-ヘプタン200g及び酢酸エチル20gの混合溶液で洗浄することにより、乳白色結晶を114.7g得た。得られた結晶を、LC/MSを用いて質量分析した結果、2つのピーク（保持時間3.5分及び4.0分）が観測され、2つのピークのMSが共にm/z：450（M⁺）であることを確認した。また、得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、2つのピークが観測され、2つのピークの相対面積百分率の和は99.8パーセントであった。また、2つのピークのうち、1つのピークは保持時間が10.8分（相対面積百分率51.

6%)であり、もう1つのピークは保持時間が12.1分（相対面積百分率48.2%）であった。保持時間10.8分のピークは原料として用いたZ体であり、保持時間12.1分のピークは、上記LC/MSによる質量分析の結果及び¹H-NMRの測定結果により、E体であることを確認した。以上によりHPLCを用いた定性分析において、Z体の保持時間は10.8分、E体の保持時間は12.1分であることが分かる。

(E)-N-[2-[3-クロロ-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル]-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの¹H-NMRを以下に記す。

¹H-NMR : δ 8.42(d, J=1.8Hz, 1H), 8.30(t, J=5.7Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.91(d, J=1.8Hz, 1H), 7.10(t, J=54.3Hz, 1H), 4.42(d, J=5.7Hz, 2H), 4.35(sep, J=6.6Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 1.60-1.50(m, 1H), 1.23(d, J=6.6Hz, 6H), 0.95-0.85(m, 2H), 0.80-0.73(m, 2H).

[0078] [参考例3]

化合物(Z)-1の塩酸塩 [化合物(Z)-3] の製造方法

化合物(Z)-1 (Z体/E体=99.7/0.3) 1.80g及びトルエン3.60gを25℃にて混合した。該混合溶液に塩化水素の酢酸エチル溶液（4.5質量%）3.61g（塩化水素として1.11当量）を添加した後、同温度にて30分間攪拌した。該混合溶液に化合物 (Z) -1の塩酸塩0.5 (1, 2-ジクロロエタン) 和物18mgを加えて16時間攪拌すると結晶の析出が認められた。該懸濁液を15℃に冷却し、4時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をn-ヘプタン2.70g及び酢酸エチル0.90gの混合溶液で洗浄することにより、目的物0.86gを淡黄色結晶として得た [化合物(Z)-1として定量収率40.7%]。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が98.4/1.6 (R_t=10.8分/12.1分)であり、2つのピークの相対面積百分率の和は96.3パーセントであった。

[0079] [参考例4]

化合物(Z)-1の硫酸塩の製造方法

化合物(Z)-1 (Z体/E体=99.7/0.3) 5.0g及び5質量部の酢酸エチルを0℃にて混合した。該混合溶液に1.0当量の濃硫酸（1.13g）を添加し、同温度にて3

0分間攪拌すると結晶が析出した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部の酢酸エチル及び2質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、白色結晶6.00gを得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率94.6%、Z体及びE体含有比率はZ/E=98.6/1.4であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.9%であった。

得られた結晶1.0mg及びトルエン2.0mLを室温にて混合し、0.005mol/L水酸化ナトリウム水溶液10mLを添加した。同温度にて30分間攪拌した後、水層と有機層を分離した。得られた水層をICで分析した結果、硫酸イオンの含有量は17.9質量%であり、化合物(Z)-1と硫酸のモル比が1:1であることを確認した。

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.51(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.50(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.16(s, 1H), 7.95(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.41(brs, 2H, 硫酸), 7.17(t, $J=54.6\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.20(m, 3H), 3.90(s, 3H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.10(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.00-0.90(m, 2H), 0.85-0.75(m, 2H).

[0080] 〔参考例5〕

化合物(Z)-1のメタンスルホン酸塩の製造方法

化合物(Z)-1 (Z体/E体=99.7/0.3) 20g及び3質量部の酢酸エチルを0℃にて混合した。該混合溶液に1.0当量のメタンスルホン酸 (4.27g) を添加し、同温度にて1時間攪拌すると、結晶が析出した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部の酢酸エチル及び2質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、白色結晶を得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は88.4%、Z体及びE体含有比率はZ/E=99.1/0.9であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.2%であった。

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.90(brs, 1H, メタンスルホン酸), 8.54(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.50(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.17(s, 1H), 7.96(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.17(t, $J=54.0\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.20(m, 3H), 3.90(s, 3H), 2.40(s, 3H, メタンスルホン酸), 1.65-1.55(m, 1H), 1.10(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.00-0.90(m, 2H), 0.85-0.75(m, 2H).

[0081] [参考例6]

化合物(Z)-1のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法

p-トルエンスルホン酸1水和物11.05g及び10質量部のトルエンを室温にて混合した。該混合溶液を還流下で2時間攪拌し、Dean-Stark装置を用いて共沸脱水した後、該混合溶液の重量が100gとなるようトルエンを添加した。

化合物(Z)-1 (Z体/E体=99.7/0.3) 3.0g及び2質量部の酢酸エチルを0℃して混合した。該混合溶液に、12.63gの上記混合溶液(1.1当量のp-トルエンスルホン酸を含む。)を添加し、同温度にて30分間攪拌すると、結晶が析出した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を2質量部の酢酸エチル及び2質量部のn-ヘプタンの混合溶液で洗浄することにより、淡黄色結晶2.15gを得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は45.0%、Z体及びE体含有比率はZ/E=95.5/4.5であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は98.7%であった。

¹H-NMR: δ 12.20(brs, 1H, p-トルエンスルホン酸), 8.54(d, J=6.0Hz, 1H), 8.50(t, J=1.5Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.96(t, J=1.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.1Hz, 2H, p-トルエンスルホン酸), 7.18(t, J=54.9Hz, 1H), 7.15(d, J=8.1Hz, 2H, p-トルエンスルホン酸), 4.30-4.20(m, 3H), 3.90(s, 3H), 2.30(s, 3H, p-トルエンスルホン酸), 1.65-1.55(m, 1H), 1.10(d, J=6.0Hz, 6H), 1.00-0.90(m, 2H), 0.85-0.75(m, 2H).

[0082] [参考例7]

化合物(Z)-1のシュウ酸塩の製造方法

化合物(Z)-1 (Z体/E体=99.7/0.3) 1.0g及び3質量部のトルエンを0℃にて混合した。該混合溶液に1.0当量のシュウ酸(200mg)を添加し、同温度にて20時間攪拌すると、結晶が析出した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を1質量部のトルエンで洗浄することにより、白色結晶989mgを得た。定量分析の結果、化合物(Z)-1の定量収率は80.0%、Z体及びE体含有比率はZ/E=99.3/0.7)であった。定性分析の結果、Z体及びE体のピークの相対面積百分率の和は99.8%であった。

得られた結晶50mg及びメタノール5.0mLを室温にて混合した。該混合溶液に、0.005mol/L水酸化ナトリウム水溶液を添加した。得られた混合溶液をICで分析した結果、シュウ酸イオンの含有量は17.5質量%であり、化合物(Z)-1と硫酸のモル比が1:1であることを確認した。

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.55-8.45(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.00-7.95(m, 1H), 7.18(t, $J=5$ 4.3Hz, 1H), 4.30-4.20(m, 3H), 3.90(s, 3H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.10(d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.00-0.90(m, 2H), 0.85-0.75(m, 2H).

[0083] 〔参考例8〕

化合物(E)-1の粉末X線回折

実施例1-1で得られた化合物(E)-1の粉末X線回折を行った。粉末X線回折スペクトルのチャートを図1に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常 ± 0.2 を取りえる。

回折角度 (2θ) : 7.35、8.00、12.83、14.62、15.26、15.93、16.35、16.64、18.00、18.22、18.61、20.66、22.07、22.64、23.15、23.40、23.96、24.77、25.55、25.75及び28.24。

[0084] 〔参考例9〕

化合物(Z)-2の粉末X線回折

実施例1-2で得られた化合物(Z)-2の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線回折スペクトルのチャートを図2に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常 ± 0.2 を取りえる。

回折角度 (2θ) : 7.02、8.85、13.96、15.39、15.71、17.45、18.00、18.34、20.03、20.62、20.83、21.05、21.67、22.66、22.86、23.40、23.61、23.86、25.13、25.98及び28.14。

[0085] 〔参考例10〕

化合物(Z)-3の粉末X線回折

実施例11で得られた化合物(Z)-3の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線

回折スペクトルのチャートを図3に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常 ± 0.2 を取りえる。

回折角度 (2θ) : 7.05、10.48、14.03、14.21、15.79、17.47、18.47、20.02、20.70、21.09、21.56、21.85、22.26、22.83、23.42、23.80、25.17及び25.76。

[0086] 〔参考例11〕

化合物(Z)-1の粉末X線回折

実施例12で得られた化合物(Z)-1の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線回折チャートを図4に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常 ± 0.2 を取りえる。

回折角度 (2θ) : 7.54、8.91、9.67、14.07、14.50、15.00、15.88、17.42、17.95、18.14、20.74、21.01、21.77、22.22、22.54、23.26、25.49、25.86及び26.70。

[0087] 〔参考例12〕

化合物(Z)-1の硫酸塩の粉末X線回折

参考例4で得られた化合物(Z)-1の硫酸塩の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線回折スペクトルのチャートを図5に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常 ± 0.2 を取りえる。

回折角度 (2θ) : 5.45、10.81、12.02、14.29、15.45、15.70、16.31、19.44、21.37、22.07、22.43、22.75、23.74、24.41、24.92及び25.59。

[0088] 〔参考例13〕

化合物(Z)-1のメタンスルホン酸塩の粉末X線回折

参考例5で得られた化合物(Z)-1のメタンスルホン酸塩の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線回折スペクトルのチャートを図6に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折の

ピーク値の誤差としては、通常±0.2を取りえる。

回折角度 (2θ) : 5.39、8.03、10.68、11.17、12.50、12.73、15.86、16.22、19.07、20.28、20.57、21.32、21.72、22.27、22.53、23.99、25.03、25.31、25.56及び25.79。

[0089] [参考例14]

化合物(Z)-1のp-トルエンスルホン酸塩の粉末X線回折

参考例6で得られた化合物(Z)-1のp-トルエンスルホン酸塩の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線回折スペクトルのチャートを図7に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常±0.2を取りえる。

回折角度 (2θ) : 7.56、9.99、11.64、12.37、14.54、15.04、15.24、17.14、18.55、19.97、20.42、22.04、22.61、22.84、23.34、24.15、25.26、26.52及び26.97。

[0090] [参考例15]

化合物(Z)-1のシュウ酸塩の粉末X線回折

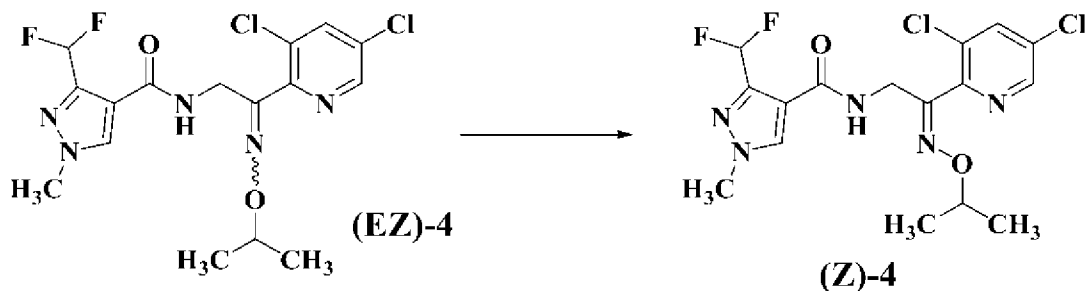
参考例7で得られた化合物(Z)-1のシュウ酸塩の粉末X線回折を行った。得られた粉末X線回折スペクトルのチャートを図8に示す。粉末X線回折において下記のピーク値が特徴的なピークとして得られた。尚、粉末X線回折のピーク値の誤差としては、通常±0.2を取りえる。

回折角度 (2θ) : 6.60、9.26、10.76、13.17、14.55、14.78、15.67、18.97、19.75、20.02、21.37、22.92、23.82、25.45、27.09及び28.03。

[0091] [参考例16]

(Z)-N-[2-(3, 5-ジクロロピリジン-2-イル)-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造方法

[化15]



国際公開第2014/010737号 (W02014/010737) に記載の既知の方法に従って合成した(EZ)-N-[2-(3, 5-ジクロロピリジン-2-イル)-2-(イソプロポキシイミノ)エチル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (Z体/E体=15.2/84.8) 168g及び酢酸エチル672gを室温にて混合し、該混合溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液20mL (塩化水素として0.056当量) を35℃にて添加した。該混合溶液を同温度にて1時間攪拌した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを室温にて加え、酢酸エチル溶液420gを調整した。該酢酸エチル溶液に4.5質量%塩化水素/酢酸エチル溶液20mL (塩化水素として0.056当量) を35℃にて添加した。同温度にて該反応液にn-ヘプタン252gを1時間かけて滴下すると、結晶の析出が認められた。n-ヘプタン滴下終了後、該反応混合物を同温度にて1時間攪拌した。攪拌終了後、n-ヘプタン252gを1時間かけて滴下し、該反応混合物を1時間攪拌した。攪拌終了後、n-ヘプタン252gを1時間かけて滴下し、該反応混合物を1時間攪拌した。次いで、該反応混合物を室温にて24時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶をn-ヘプタン268.8g及び酢酸エチル67.2gの混合溶液で洗浄することにより、目的物144.5gを淡黄色結晶として得た (収率86.0%)。得られた結晶を、HPLCを用いて定性分析した結果、Z体とE体の面積比が98.2/1.8であり、2つのピークの相対面積百分率の和は98.6パーセントであった。

融点：126.0～127.0℃

¹H-NMR: δ 8.61(d, J=2.1Hz, 1H), 8.55(t, J=6.3Hz, 1H), 8.25(d, J=2.1Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.15(t, J=54.6Hz, 1H), 4.35-4.20(m, 3H), 3.89(s, 3H), 1.10(d, J=6.3Hz, 6H).

産業上の利用可能性

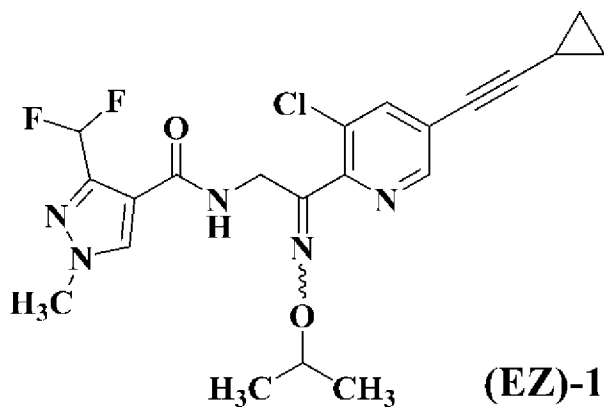
[0092] 本発明に係る幾何異性体の製造方法は、医薬・農薬として有用なオキシイミノ化合物の効率的な製造方法として極めて有用である。

なお、2017年02月08日に出願された日本特許出願2017-021298号及び2017年12月15日に出願された日本特許出願2017-241013号の明細書、特許請求の範囲及び要約書の全内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

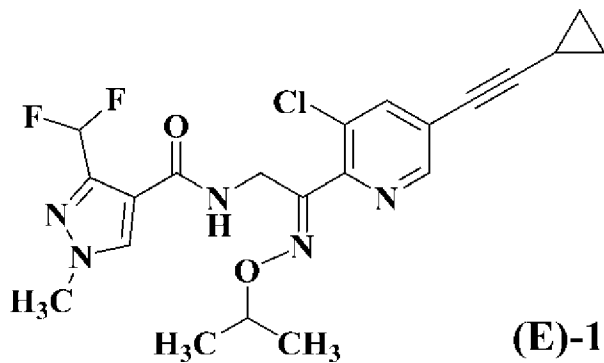
[請求項1] 式 (E Z) - 1 ;

[化1]



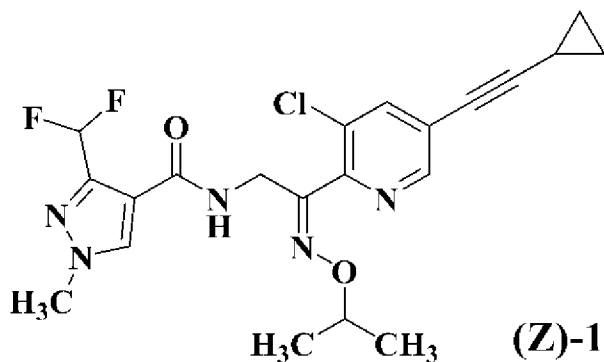
で表されるオキシイミノ化合物の幾何異性体の混合物を出発物質として式 (E) - 1 ;

[化2]



で表されるオキシイミノ化合物のE体若しくは式 (Z) - 1 ;

[化3]



で表されるオキシイミノ化合物のZ体を製造する、上記式 (E) - 1

で表されるオキシイミノ化合物のE体を出発物質として上記式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を製造する、又は、上記式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を出発物質として上記式 (E) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のE体を製造する、オキシイミノ化合物の立体選択的な製造方法であって、

(i) 式 (E Z) - 1 で表される化合物の幾何異性体の混合物又は式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を出発物質とし、溶媒中で該出発物質及び該出発物質に対して0.1当量以下の酸性化合物を混合して、式 (E) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のE体を製造するか、又は

(ii) 式 (E Z) - 1 で表される化合物の幾何異性体の混合物又は式 (E) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のE体を出発物質とし、溶媒中で該出発物質及び該出発物質に対して0.7当量以上の酸性化合物を混合して、式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を製造する、

ことを特徴とするオキシイミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項2] 出発物質が、式 (E Z) - 1 で表される化合物の幾何異性体の混合物である、請求項1に記載のオキシイミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項3] 出発物質を溶媒に溶解させた後、酸性化合物を添加する、請求項1又は請求項2に記載のオキシイミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項4] 出発物質に対して0.01当量以上0.07当量以下の酸性化合物を用いて、式 (E) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のE体を製造する、請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載のオキシイミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項5] 出発物質に対して1.0当量以上2.0当量以下の酸性化合物を用いて、式 (Z) - 1 で表されるオキシイミノ化合物のZ体を製造する、請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載のオキシイミノ化合物

の立体選択的な製造方法。

[請求項6] 酸性化合物が、ハロゲン化水素、硫酸又はメタンスルホン酸である、請求項1乃至請求項5のいずれか1項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項7] 溶媒として、芳香族炭化水素溶媒、エーテル溶媒、ケトン溶媒、エステル溶媒及びハロゲン化炭化水素溶媒からなる群から選ばれる1種以上の溶媒を用いる、請求項1乃至請求項6のいずれか1項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

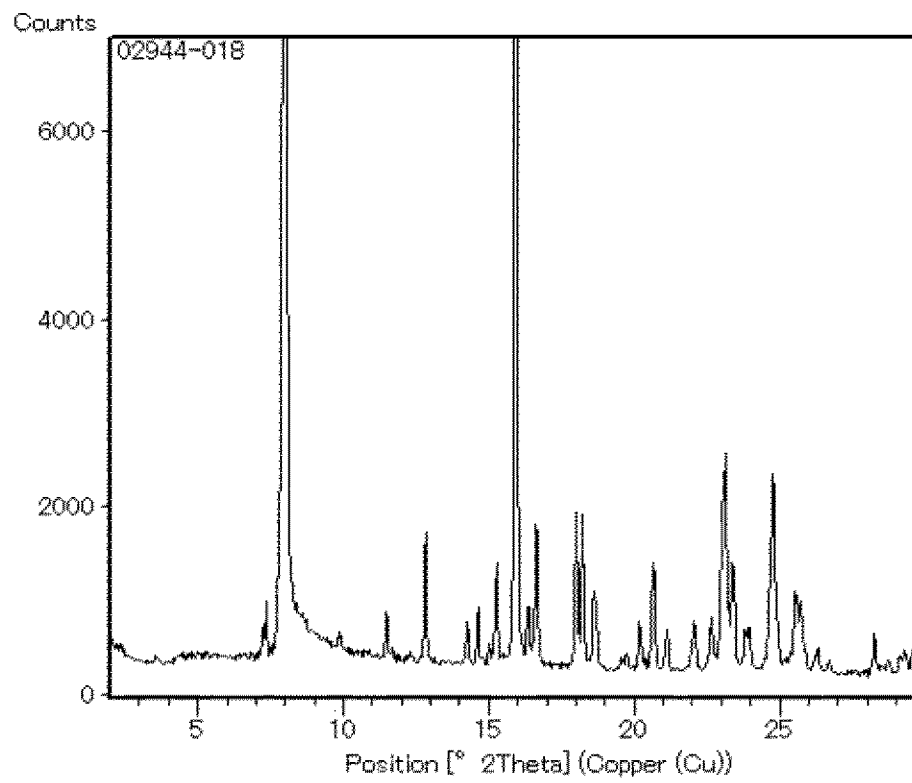
[請求項8] 溶媒として、トルエン、オルトキシレン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、酢酸エチル及び1, 2-ジクロロエタンからなる群から選ばれる1種以上の溶媒を用いる、請求項7に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項9] 出発物質及び酸性化合物を溶媒中で混合した後、脂肪族炭化水素溶媒から選ばれる1種以上の溶媒を添加する工程を含む、請求項1乃至請求項8のいずれか1項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

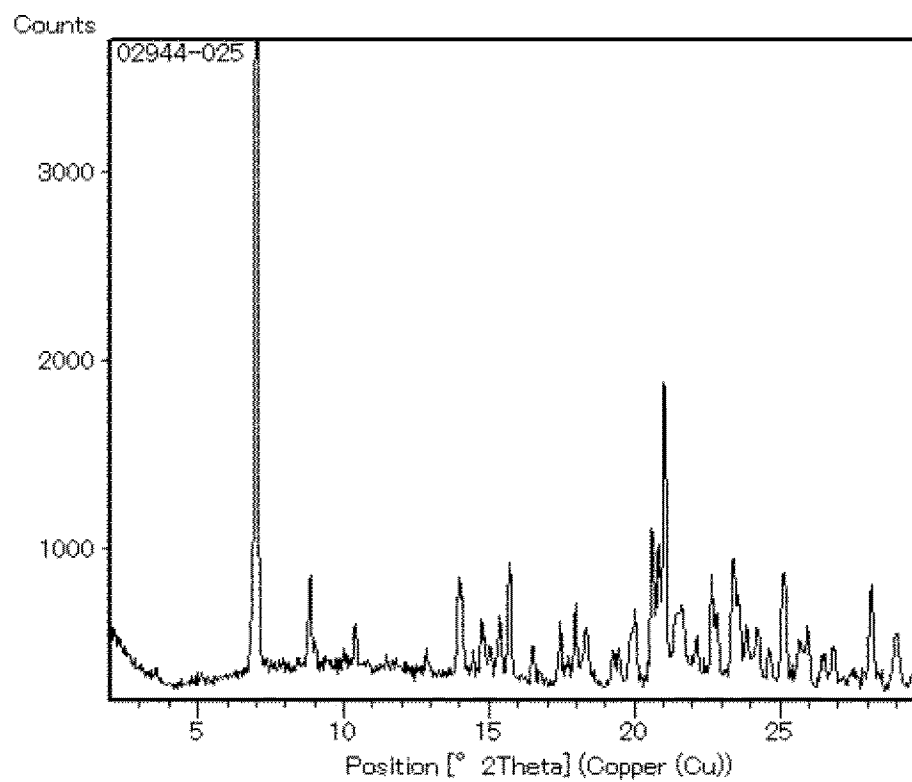
[請求項10] 脂肪族炭化水素溶媒がノルマルヘプタンである、請求項9に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

[請求項11] 析出した、結晶、塩若しくはその溶媒和物、又は溶媒和物を反応系から分離する、請求項1乃至請求項10のいずれか1項に記載のオキシミノ化合物の立体選択的な製造方法。

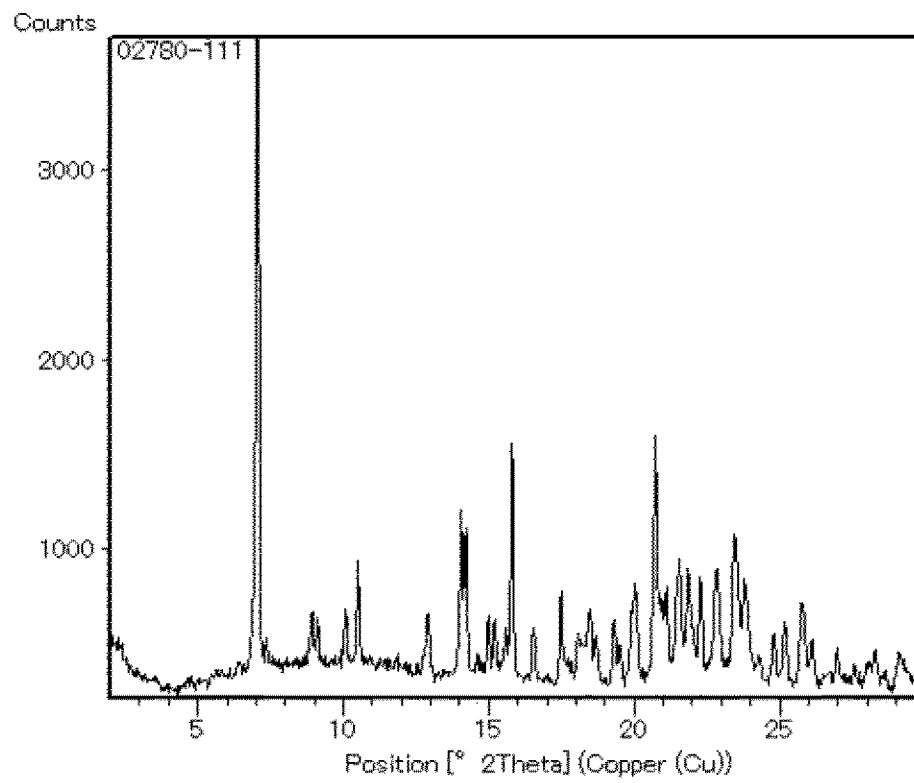
[図1]



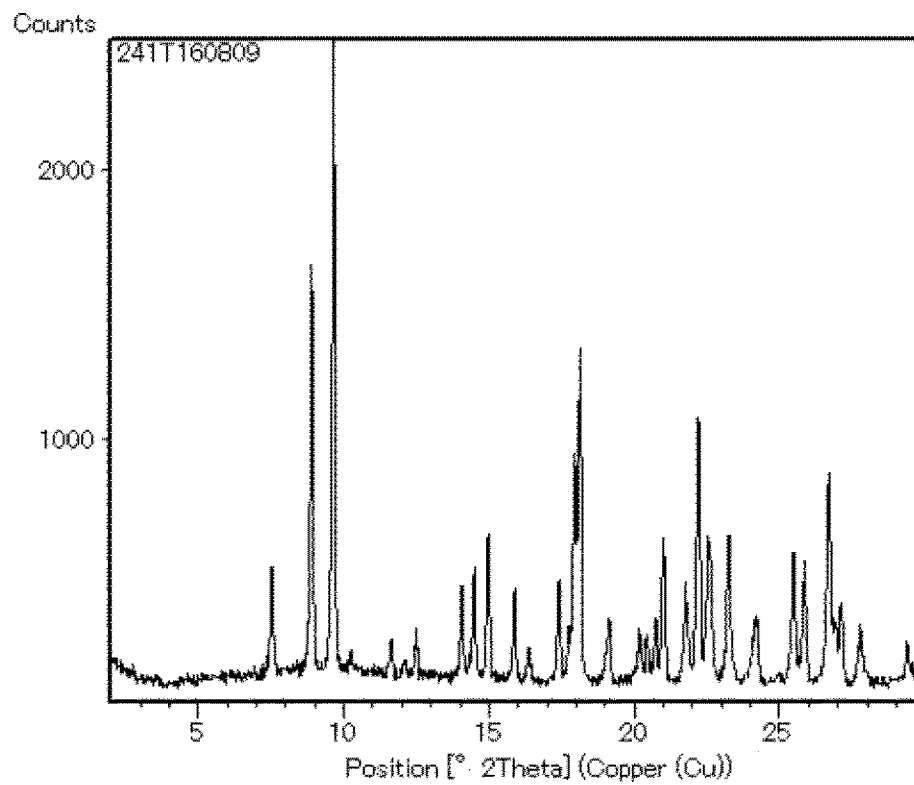
[図2]



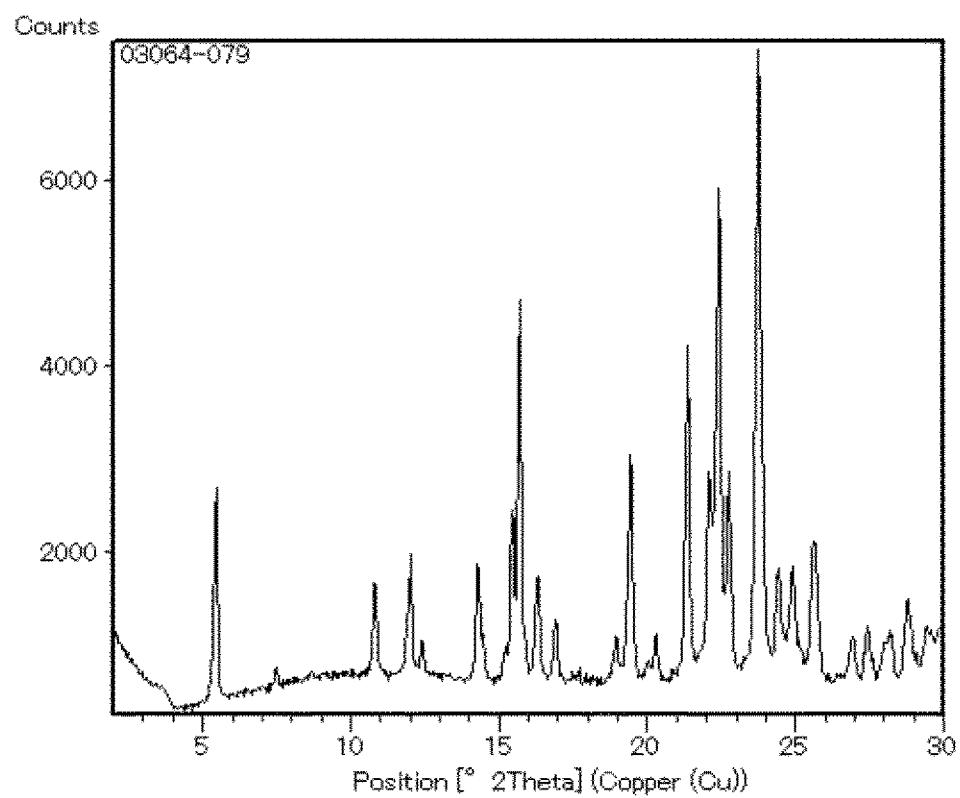
[図3]



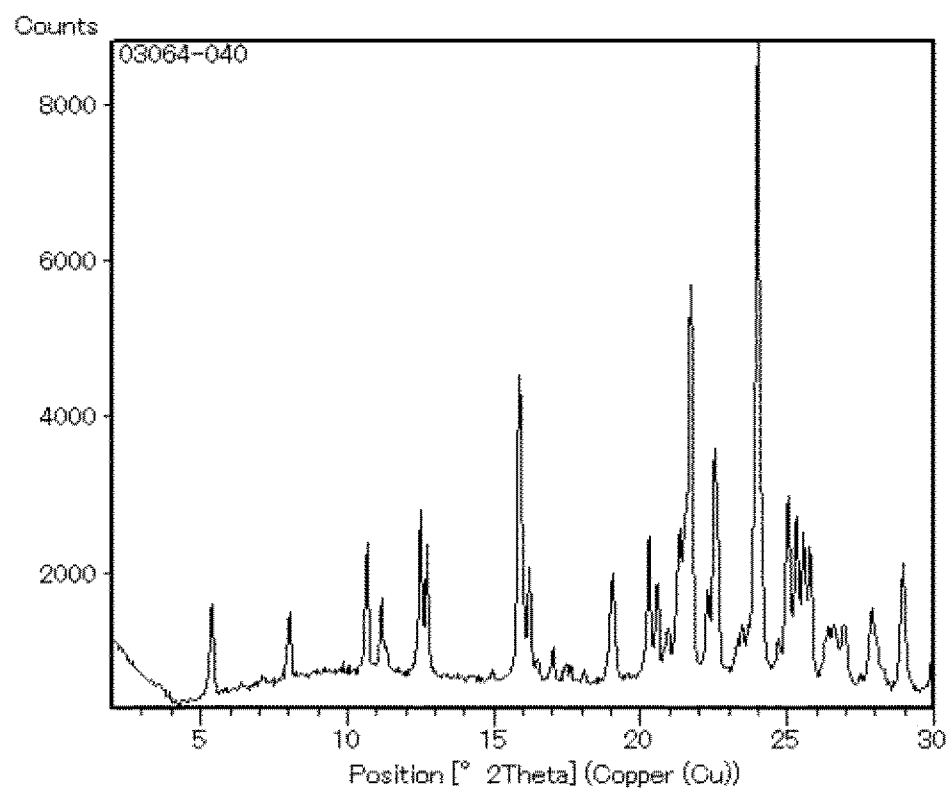
[図4]



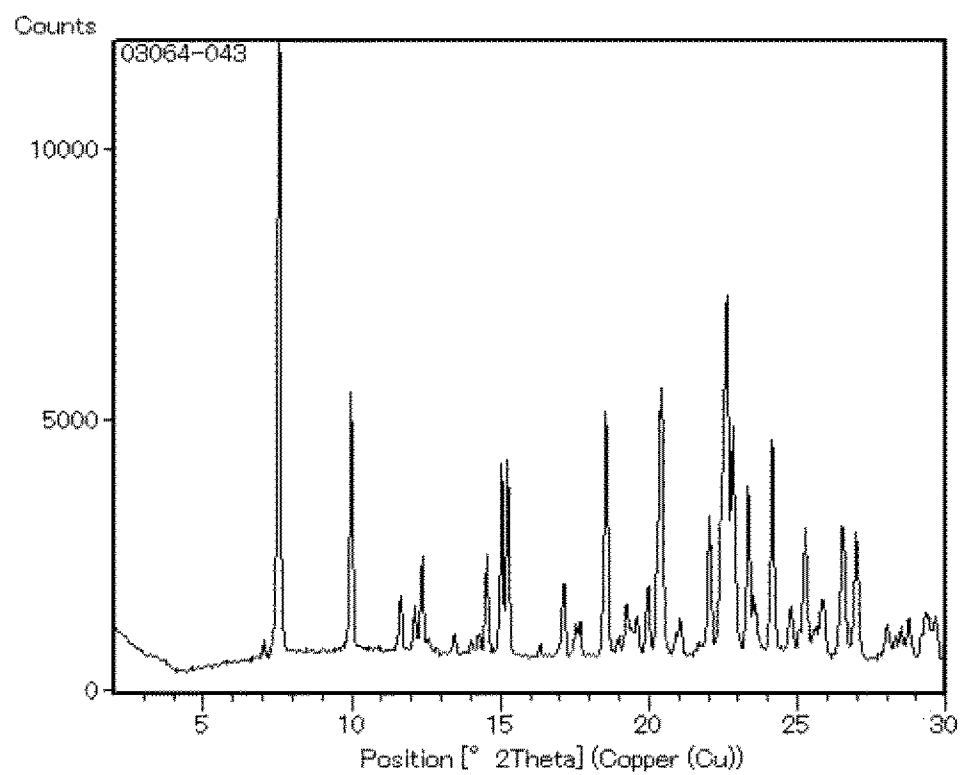
[図5]



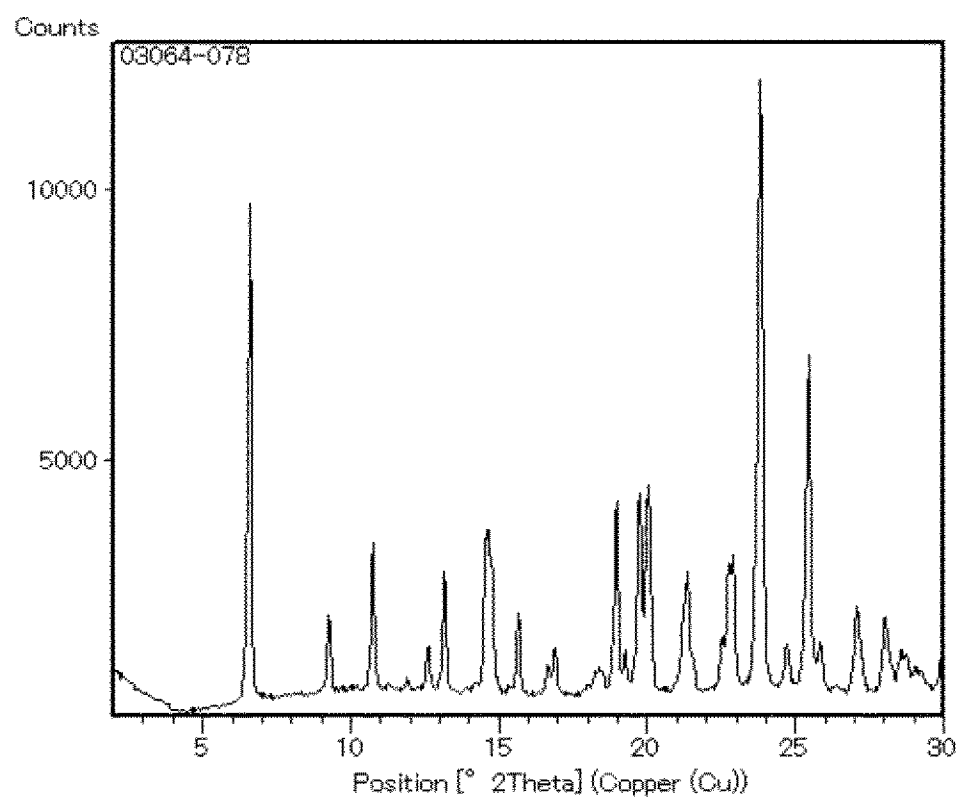
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/004391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. C07D401/12 (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. C07D401/12

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2017-100972 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 08 June 2017, entire text, (Family: none)	1-11
A	JP 2016-11286 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 21 January 2016, in particular, compounds 17-047, 17-048, 17-114 & TW 201620868 A & AR 99091 A	1-11
A	JP 55-51049 A (MOBIL OIL CORPORATION) 14 April 1980, entire text & US 4158015 A & US 4158015 A & EP 9865 A1 & DK 341779 A & ZA 7904299 A & DD 146592 A & IL 57990 D	1-11

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23.03.2018

Date of mailing of the international search report
10.04.2018

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/JP2018/004391

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	社団法人 日本化学会, 新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 III, 丸善株式会社, 20 February 1978, pp. 1331-1332 non-official translation (The Chemical Society of Japan, eds., Experimental Chemistry 14, Synthesis and Reactions of Organic Compounds III, Maruzen KK)	1-11
A	JP 6-219986 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 09 August 1994, entire text & US 5442063 A & US 5627284 A & EP 741125 A1 & EP 596692 A2 & DE 69311260 C & DE 69311260 T & AU 5037693 A & ES 2105130 T & AU 687692 B & BR 9304452 A & DK 596692 T & ZA 9308172 A & AT 154003 T & AU 7064796 A & CA 2102078 A & TW 412515 B & GR 3024325 T	1-11
A	JP 10-195064 A (KATAYAMA SEIYAKUSHIYO KK) 28 July 1998, entire text, (Family: none)	1-11
A	JP 9-143138 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 03 June 1997, entire text, (Family: none)	1-11
A	WO 2011/093423 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP.) 04 August 2011, entire text & CN 102712582 A & KR 10-2012-0108056 A	1-11
A	JP 3-200754 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 02 September 1991, entire text & US 5130486 A & EP 435687 A2 & DE 69018223 C & DE 69018223 D	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/12(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. C07D401/12

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)

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 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
P, A	JP 2017-100972 A (日産化学工業株式会社) 2017.06.08, 全文 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2016-11286 A (日産化学工業株式会社) 2016.01.21, 特に、化合物 17-047, 17-048, 17-114 & TW 201620868 A & AR 99091 A	1-11
A	JP 55-51049 A (モービル・オイル・コーポレーション) 1980.04.14, 全文 & US 4158015 A & US 4158015 A & EP 9865 A1 & DK 341779 A & ZA 7904299 A & DD 146592 A & IL 57990 D	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日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

23.03.2018

国際調査報告の発送日

10.04.2018

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)

伊藤 幸司

4 P

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の 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
A	社団法人 日本化学会, 新実験化学講座 1 4 有機化合物の合成と 反応 I I I, 丸善株式会社, 1978.02.20, 第 1 3 3 1 - 1 3 3 2 頁	1-11
A	JP 6-219986 A (塩野義製薬株式会社) 1994.08.09, 全文 & US 5442063 A & US 5627284 A & EP 741125 A1 & EP 596692 A2 & DE 69311260 C & DE 69311260 T & AU 5037693 A & ES 2105130 T & AU 687692 B & BR 9304452 A & DK 596692 T & ZA 9308172 A & AT 154003 T & AU 7064796 A & CA 2102078 A & TW 412515 B & GR 3024325 T	1-11
A	JP 10-195064 A (株式会社片山製薬所) 1998.07.28, 全文 (ファミ リーなし)	1-11
A	JP 9-143138 A (住友化学工業株式会社) 1997.06.03, 全文 (ファミ リーなし)	1-11
A	WO 2011/093423 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 2011.08.04, 全文 & CN 102712582 A & KR 10-2012-0108056 A	1-11
A	JP 3-200754 A (住友化学工業株式会社) 1991.09.02, 全文 & US 5130486 A & EP 435687 A2 & DE 69018223 C & DE 69018223 D	1-11