

(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 12 月 29 日(29.12.2016)

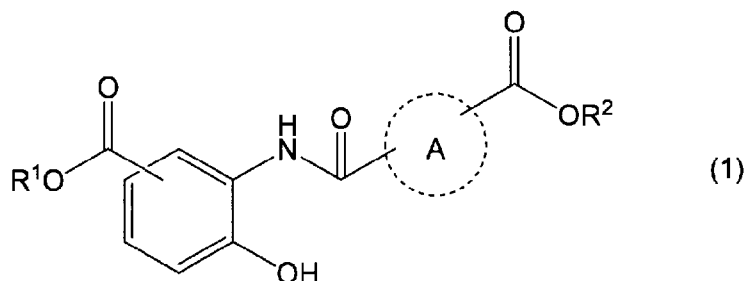


(10) 国際公開番号
WO 2016/208682 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 233/81 (2006.01) C07C 231/24 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01) C07D 263/57 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/068710
- (22) 国際出願日: 2016 年 6 月 23 日(23.06.2016)
- (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 2015-126853 2015 年 6 月 24 日(24.06.2015) JP
- (71) 出願人: 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)
[JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目 1 5
番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 中沢 正和(NAKAZAWA, Masakazu); 〒
2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 田中 聡
(TANAKA, Satoshi); 〒2108681 神奈川県川崎市川
崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa
(JP). 畑田 紀子(HATADA, Noriko); 〒2108681 神奈
川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会
社内 Kanagawa (JP). 森 健一(MORI, Kenichi); 〒
2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 岩崎 恵理子
(IWASAKI, Eriko); 〒2108681 神奈川県川崎市川
崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa
(JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人酒井国際特許事務所
(SAKAI INTERNATIONAL PATENT OFFICE); 〒
1000013 東京都千代田区霞が関 3 丁目 8 番 1 号
虎の門三井ビルディング 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, 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
ロピア (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: METHOD FOR PRODUCING OXAZOLEDICARBOXYLIC ACID COMPOUND

(54) 発明の名称: オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法



(57) Abstract: Provided are: a compound which makes it possible to produce an oxazoledicarboxylic acid compound on an industrial scale at low cost; a method for producing the compound; and a method for producing an oxazoledicarboxylic acid compound using the aforementioned compound. A compound represented by general formula (1). In general formula (1), R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, a lithium atom, a sodium atom or a potassium atom; and the ring A represents a bivalent aromatic hydrocarbon group which may have a substituent.

(57) 要約: オキサゾールジカルボン酸化合物を工業的に安価で製造することが可能となる化合物、その化合物の製造方法、及びその化合物を用いた、オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法の提供。下記一般式(1)の化合物。一般式(1)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。



WO 2016/208682 A1

明 細 書

発明の名称：オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、新規化合物、その化合物の製造方法、及びその化合物を用いた、オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法に関する。

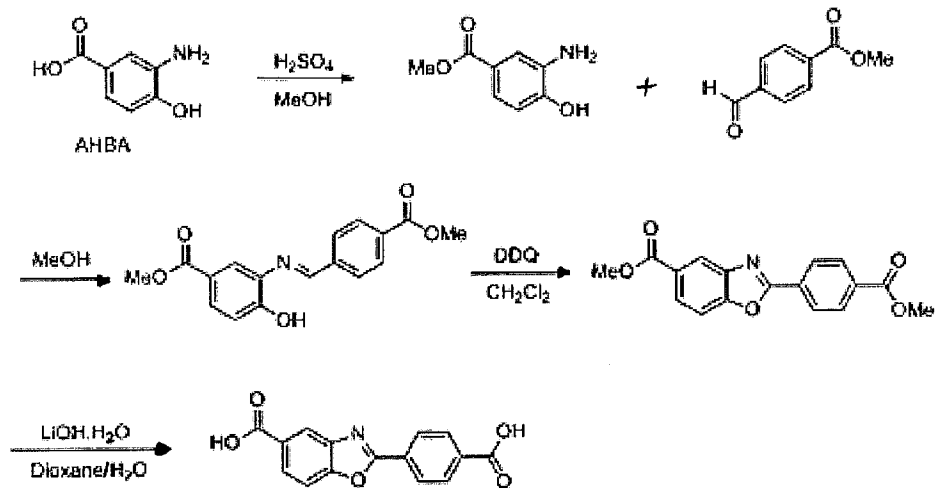
背景技術

[0002] ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）等のポリエステル化合物は、柔軟性に富み、ガスバリア性や耐薬品性に優れるため、包装用フィルム、磁気テープ、容器、衣料用繊維等の分野において使用されている。

[0003] これらポリエステル化合物の中でも、例えば、特許文献1には、オキサゾールジカルボン酸化合物と、特定の構造を有するジオールとを反応させて得たポリエステル化合物は、耐熱性に優れることが記載されている。

[0004] このオキサゾールジカルボン酸化合物は、下記に示したように、AHBA（3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸）をメチルエステル体とした後に、テレフタルアルデヒド酸メチルと反応させイミン体とし、このイミン体を2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）により酸化環化することによりオキサゾール環を構築し、最後にエステル加水分解することで得られることが特許文献1に記載されている。

[化1]



先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2014／163096号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献1に記載のオキサゾールジカルボン酸化合物を工業的に製造するために用いるテレフタルアルデヒド酸メチルは高価であり、大量入手が困難であった。また、環化に使用するDDQも高価なうえに1mol当量必要であり、さらに1mol当量副生するDDQの還元体はシアノ基を含むため廃棄コストが高くなる可能性があった。

[0007] 本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、オキサゾールジカルボン酸化合物を工業的に安価で製造することが可能となる化合物、その化合物の製造方法、及びその化合物を用いた、オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法を提供することを課題とする。

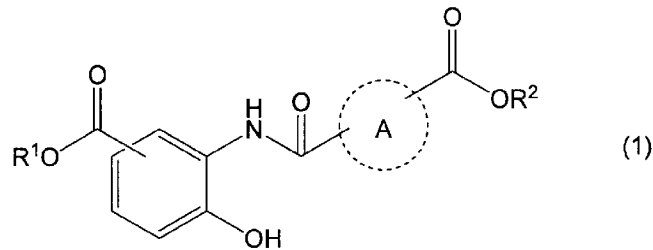
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題につき鋭意検討した結果、新規中間体を介する新規反応経路によりオキサゾールジカルボン酸化合物を工業的に安価で製造することが可能となることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明は以下の内容を含む。

[1] 下記一般式(1)の化合物。

[化2]



(一般式(1)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。)

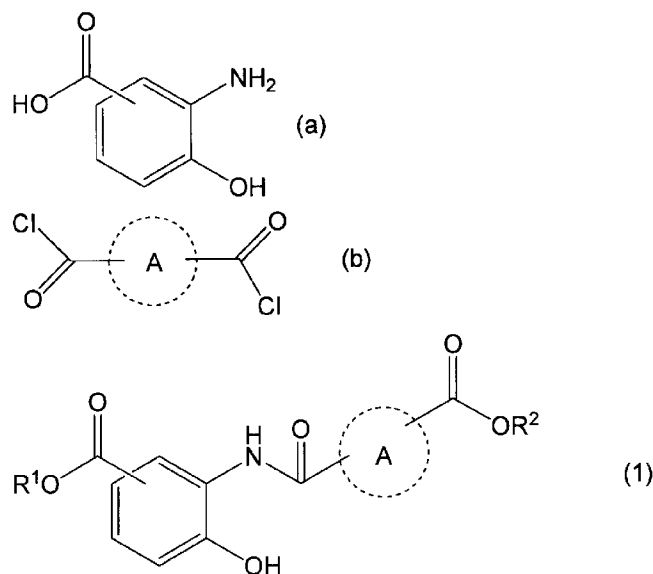
[2] 一般式(1)の R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子又はナトリウム原子を表す、[1]に記載の化合物。

[3] 一般式(1)の R^1 及び R^2 の一方がナトリウム原子を表し、他方が水素原子を表す、[1]又は[2]に記載の化合物。

[4] 一般式(1)の環Aは、置換基を有していてもよいフェニレン基を表す、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物。

[5] 下記一般式(a)の化合物及び下記一般式(b)の化合物を反応させ、下記一般式(1)の化合物を得る工程を含む、一般式(1)の化合物の製造方法。

[化3]



(一般式(1)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。一般式(b)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[6] 一般式(1)の化合物を得る工程で得られた反応混合物から一般式(1)の化合物を晶析処理し分離する工程をさらに含む、[5]に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

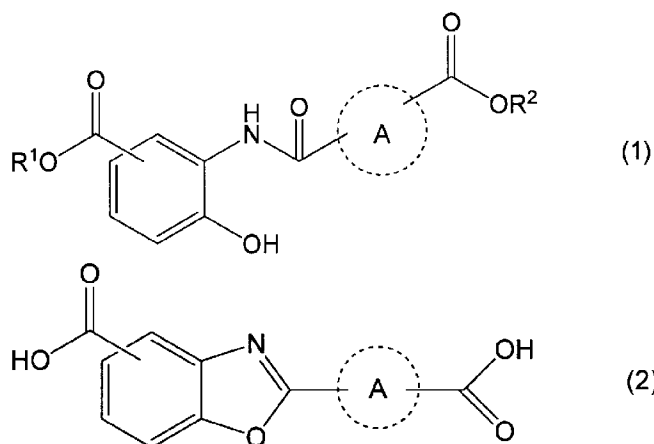
[7] 晶析温度が、0℃～100℃である、[6]に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

[8] 晶析処理を行う際のpHが、2～7である、[6]又は[7]に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

[9] 晶析時間が、0.5時間～3時間である、[6]～[8]のいずれかに記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

[10] 下記一般式(1)の化合物を反応させ、下記一般式(2)の化合物を得る工程を含む、一般式(2)の化合物の製造方法。

[化4]



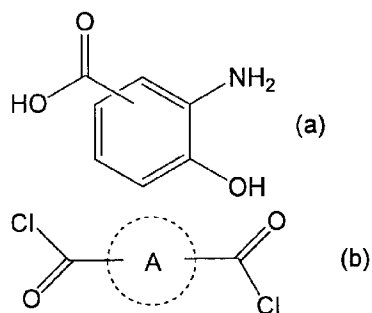
(一般式(1)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。一般式(2)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[11] 酸触媒を使用する、[10]に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[12] 一般式(2)の化合物を得た後、一般式(2)の化合物を非プロトン性極性溶媒で再結晶する、[10]又は[11]に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[13] 下記一般式(a)の化合物及び下記一般式(b)の化合物を反応させ、一般式(1)の化合物を得る工程をさらに含む、[10]～[12]のいずれかに記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[化5]



(一般式(b)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[14] 一般式(1)の化合物を得る工程で得られた反応混合物から一般式(1)の化合物を晶析処理し分離する工程をさらに含む、[13]に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[15] 晶析温度が、0℃～100℃である、[14]に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[16] 晶析処理を行う際のpHが、2～7である、[14]又は[15]に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[17] 晶析時間が、0.5時間～3時間である、[14]～[16]のいずれかに記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、オキサゾールジカルボン酸化合物を工業的に安価で製造することが可能となる化合物、その化合物の製造方法、及びその化合物を用いた、オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法を提供することが可能となった。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の化合物、その化合物の製造方法、及びその化合物を用いた、オキサゾールジカルボン酸化合物の製造方法について詳細に説明する。

[0012] 本明細書において、基の直前に付されている「置換基を有していてもよい」という用語は、該基の水素原子が置換基で置換されていない場合、及び、該基の水素原子の一部又は全部が置換基で置換されている場合の双方を意味する。

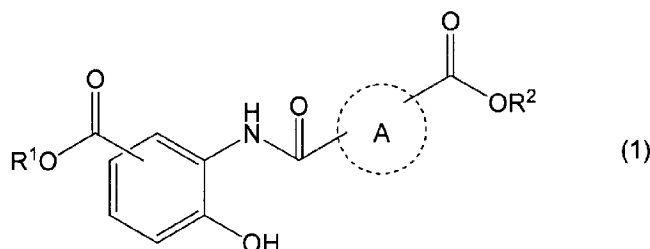
[0013] 本明細書において、「C_p～C_q」（p及びqは正の整数であり、p<qを満たす。）という用語は、この用語の直後に記載された有機基の炭素原子数がp～qであることを表す。例えば、「C₁～C₁₀アルキル基」という表現は、炭素原子数1～10のアルキル基を示し、「C₁～C₁₀アルキルエステル」という表現は、炭素原子数1～10のアルキル基とのエステルを示す。

[0014] [オキサゾールジカルボン酸化合物の中間体となり得る化合物]

本発明のオキサゾールジカルボン酸化合物の中間体となり得る化合物は、

下記一般式（１）の化合物である。

[化6]



（一般式（１）中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい２価の芳香族炭化水素基を表す。）

[0015] R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表す。 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子又はナトリウム原子を表すことが好ましく、 R^1 及び R^2 の一方がナトリウム原子を表し、他方が水素原子を表すことがより好ましい。すなわち、一般式（１）の化合物は、モノナトリウム塩であることが好ましい。

[0016] $COOR^1$ のベンゼン環との結合部位は特に限定されないが、ベンゼン環と結合しているOH基が４位となる位置（OH基に対してパラ位の位置）に結合していることが好ましい。

[0017] 環Aは、置換基を有していてもよい２価の芳香族炭化水素基を表す。環Aが表す２価の芳香族炭化水素基は、芳香族環構造を含む２価の炭化水素基であれば特に限定されないが、炭素原子数６～２４が好ましく、炭素原子数６～１４がより好ましく、炭素原子数６～１０がさらに好ましい。芳香族環構造は、単環、縮合環であってもよく、２つ以上の芳香族環を有していてもよい。２価の芳香族炭化水素基としては、例えば、フェニレン基、ナフチレン基、ビフェニレン基、アントラセニレン基、ターフェニレン基、フェナントレンジイル基、トリフェニレンジイル基、ピレンジイル基、フルオレンジイル基、ビフェニルフルオレンジイル基等が挙げられ、フェニレン基、ナフチレン基、ビフェニレン基が好ましく、フェニレン基がさらに好ましい。フェニレン基の中でも、１，４－フェニレン基、１，３－フェニレン基、１，２

ーフェニレン基が好ましく、1, 4-フェニレン基、1, 3-フェニレン基がより好ましく、1, 4-フェニレン基がさらに好ましい。

[0018] 環Aが表す2価の芳香族炭化水素基は置換基を有していてもよい。置換基としては、特に制限はなく、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルキル基、アリールアルコキシ基、1価の複素環基、アルキリデン基、アミノ基、シリル基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、オキソ基等が挙げられる。

[0019] 置換基として用いられるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0020] 置換基として用いられるアルキル基は、直鎖状、又は分岐状のいずれであってもよい。該アルキル基の炭素原子数は、好ましくは1~12、より好ましくは1~6、より好ましくは1~3である。該アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、及びデシル基が挙げられる。

[0021] 置換基として用いられるシクロアルキル基の炭素原子数は、好ましくは3~12、より好ましくは3~6である。該シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

[0022] 置換基として用いられるアルコキシ基は、直鎖状又は分岐状のいずれであってもよい。該アルコキシ基の炭素原子数は、好ましくは1~20、より好ましくは1~12、さらに好ましくは1~6である。該アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、s-ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、及びデシルオキシ基が挙げられる。

- [0023] 置換基として用いられるシクロアルキルオキシ基の炭素原子数は、好ましくは3～20、より好ましくは3～12、さらに好ましくは3～6である。該シクロアルキルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。
- [0024] 置換基として用いられるアリール基は、芳香族炭化水素から芳香環上の水素原子を1個除いた基である。置換基として用いられるアリール基の炭素原子数は、好ましくは6～24、より好ましくは6～18、さらに好ましくは6～14、さらにより好ましくは6～10である。該アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、及びアントラセニル基が挙げられる。
- [0025] 置換基として用いられるアリールオキシ基の炭素原子数は、好ましくは6～24、より好ましくは6～18、さらに好ましくは6～14、さらにより好ましくは6～10である。置換基として用いられるアリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、及び2-ナフチルオキシ基が挙げられる。
- [0026] 置換基として用いられるアリールアルキル基の炭素原子数は、好ましくは7～25、より好ましくは7～19、さらに好ましくは7～15、さらにより好ましくは7～11である。該アリールアルキル基としては、例えば、フェニル-C₁～C₁₂アルキル基、ナフチル-C₁～C₁₂アルキル基、及びアントラセニル-C₁～C₁₂アルキル基が挙げられる。
- [0027] 置換基として用いられるアリールアルコキシ基の炭素原子数は、好ましくは7～25、より好ましくは7～19、さらに好ましくは7～15、さらにより好ましくは7～11である。該アリールアルコキシ基としては、例えば、フェニル-C₁～C₁₂アルコキシ基、及びナフチル-C₁～C₁₂アルコキシ基が挙げられる。
- [0028] 置換基として用いられる1価の複素環基とは、複素環式化合物の複素環から水素原子1個を除いた基をいう。該1価の複素環基の炭素原子数は、好ましくは3～21、より好ましくは3～15、さらに好ましくは3～9である。

。該1価の複素環基には、1価の芳香族複素環基（ヘテロアリール基）も含まれる。該1価の複素環としては、例えば、チエニル基、ピロリル基、フランニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ピロリジル基、ピペリジル基、キノリル基、及びイソキノリル基が挙げられる。

[0029] 置換基として用いられるアルキリデン基とは、アルカンの同一の炭素原子から水素原子を2個除いた基をいう。該アルキリデン基の炭素原子数は、好ましくは1～20、より好ましくは1～14、さらに好ましくは1～12、さらにより好ましくは1～6、特に好ましくは1～3である。該アルキリデン基としては、例えば、メチリデン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、s-ブチリデン基、イソブチリデン基、t-ブチリデン基、ペンチリデン基、ヘキシリデン基、ヘプチリデン基、オクチリデン基、ノニリデン基、及びデシリデン基が挙げられる。

[0030] 置換基として用いられるアシル基は、式： $-C(=O)-R$ で表される基（式中、Rはアルキル基又はアリール基）をいう。Rで表されるアルキル基は直鎖状又は分岐状のいずれであってもよい。Rで表されるアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、及びアントラセニル基が挙げられる。該アシル基の炭素原子数は、好ましくは2～20、より好ましくは2～13、さらに好ましくは2～7である。該アシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、及びベンゾイル基が挙げられる。

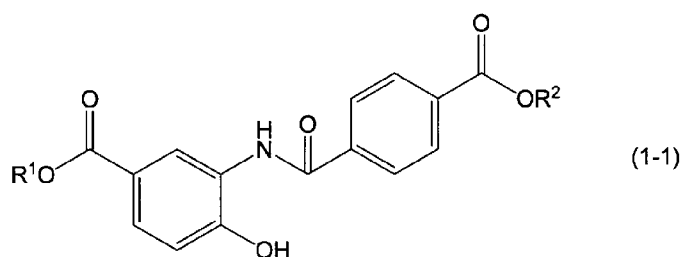
[0031] 置換基として用いられるアシルオキシ基は、式： $-O-C(=O)-R$ で表される基（式中、Rはアルキル基又はアリール基）をいう。Rで表されるアルキル基は直鎖状又は分岐状のいずれであってもよい。Rで表されるアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、及びアントラセニル基が挙げられる。該アシルオキシ基の炭素原子数は、好ましくは2～20、より好ましくは2～13、さらに好ましくは2～7である。該アシルオキシ基としては、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ

基、イソブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、及びベンゾイルオキシ基が挙げられる。

[0032] 上述の置換基は、さらに置換基（以下、「二次置換基」という場合がある。）を有していてもよい。二次置換基としては、特に記載のない限り、上述の置換基と同じものを用いてよい。

[0033] 一般式（１）の化合物は、一般式（１－１）の化合物であることが好ましい。

[化7]

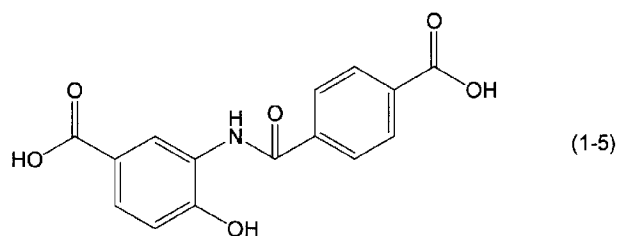
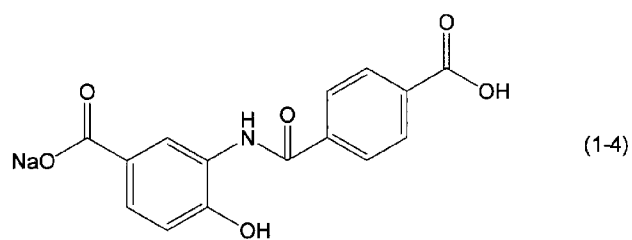
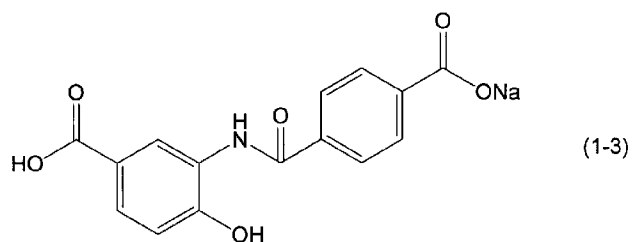
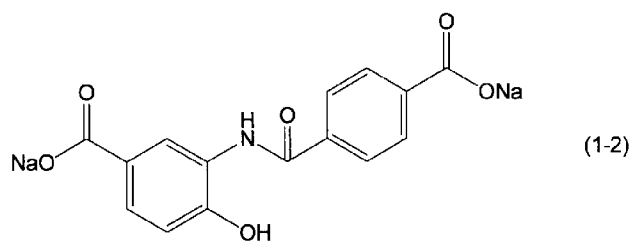


（一般式（１－１）中、 R^1 及び R^2 は、一般式（１）のものと同じでよい。）

[0034] R^1 及び R^2 は、一般式（１）中の R^1 及び R^2 と同義であり、好ましい範囲も同様である。

[0035] 好適な一実施形態において、一般式（１）の化合物は、下記式（１－２）～（１－５）で表される化合物であり、下記式（１－３）～（１－５）で表される化合物がより好ましく、下記式（１－３）～（１－４）で表される化合物がさらに好ましい。

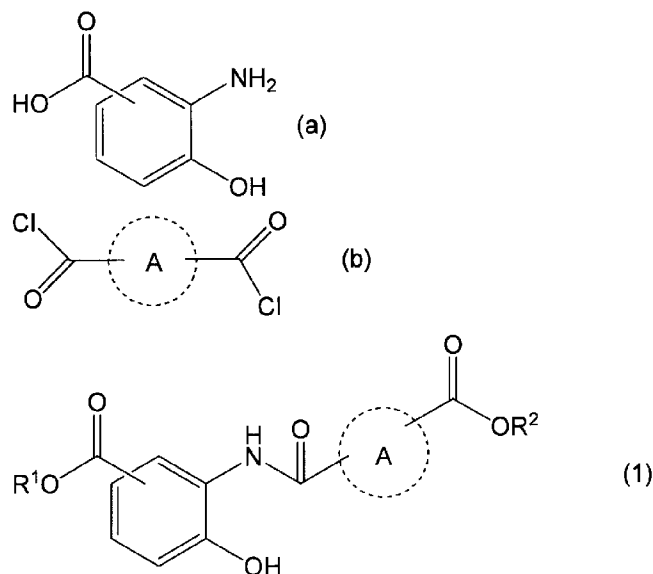
[化8]



[0036] [一般式（１）の化合物の製造方法]

本発明の一般式（１）の化合物の製造方法は、下記一般式（a）の化合物及び下記一般式（b）の化合物を反応させ、下記一般式（１）の化合物を得る工程を含むことを特徴とする。

[化9]

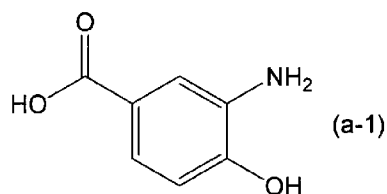


(一般式(1)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。一般式(b)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[0037] 一般式(1)の化合物は、上記「オキサゾールジカルボン酸化合物の中間体となり得る化合物」において説明したとおりである。

[0038] 一般式(a)中、COOHのベンゼン環との結合部位は特に限定されないが、ベンゼン環と結合しているOH基が4位となる位置(OH基に対してパラ位の位置)に結合していることが好ましい。一般式(a)の化合物の好適な一実施形態は、下記式(a-1)で表される、3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸である。

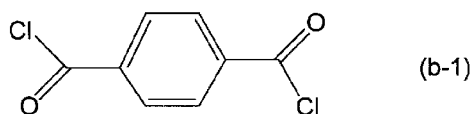
[化10]



[0039] 一般式(b)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよく、好ましい範囲も同様である。

[0040] 一般式 (b) の化合物の好適な一実施形態は、下記式 (b-1) で表される、テレフタル酸クロライド (以下、「TPC」ともいう) である。

[化11]



[0041] 本発明の一般式 (1) の化合物の製造方法の好適な一実施形態は、一般式 (a-1) で表される 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸及び一般式 (b-1) で表されるテレフタル酸クロライドを反応させ、一般式 (1-1) の化合物を得る工程を含む。

[0042] 一般式 (a) の化合物及び一般式 (b) の化合物は、市販品を用いてもよく、公知の合成方法を用いて合成してもよい。

[0043] 一般式 (a) の化合物と一般式 (b) の化合物とのモル比 (一般式 (a) の化合物 / 一般式 (b) の化合物) としては、一般式 (1) の R^1 、 R^2 、及び環 A の種類に応じて適宜変更することができ、特に限定されないが、 $1/1 \sim 1/5$ が好ましく、 $1/1 \sim 1/2$ がより好ましく、 $1/1.3 \sim 1/1.7$ 、 $1/1.4 \sim 1/1.6$ 、又は $1/1.5$ がさらに好ましい。

[0044] 反応雰囲気としては、特に限定されないが、大気圧 (常圧) 下、アルゴンや窒素などの不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで大気圧とは、1 気圧 (約 0.1 MPa) をいう。

[0045] 溶媒を使用する場合、使用する溶媒としては、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-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル等が挙げられ、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランが好ましい。溶媒は 1 種単独で使用してもよく、2 種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0046] 反応温度は、反応を効率的に進行させる観点から $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-40^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ がより好ましく、 $-30^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 、 $-25^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ 、又は -20°C がさらに好ましい。

[0047] 反応時間は、一般式 (1) の R^1 、 R^2 、及び環 A の種類に応じて適宜変更

することができ、特に限定されないが、0.1時間～12時間が好ましく、0.2時間～6時間がより好ましく、0.5時間～1時間がさらに好ましい。

[0048] 反応後、反応混合物を有機層及び水層に分液（例えば、反応混合物を水／酢酸エチルにより分液）し、塩基成分をさらに加えて処理し、一般式（1）のモノ金属塩及び／又はジ金属塩、すなわち一般式（1）の R^1 及び／又は R^2 がリチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子である化合物を得てもよい。この処理は複数回行ってもよい。

[0049] 塩基成分としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。塩基成分を水溶液として使用する場合、塩基成分の水溶液濃度としては、特に限定されないが10w/w%～48w/w%が好ましく、15w/v%～48w/w%がより好ましく、20w/v%～48w/w%がさらに好ましい。

[0050] 塩基成分は、pHが8～14となるように添加することが好ましく、9～13となるように添加することがより好ましく、10～12となるように添加することがさらに好ましい。

[0051] 一般式（1）の化合物は、公知の種々の分離方法にしたがって反応混合物から精製され得る。これら分離方法の中でも、好適な一実施形態は、反応混合物から一般式（1）の化合物を晶析処理し分離する工程である。所定の晶析処理を行うことで結晶形が大きくなる。これにより、反応混合物を短時間で効率よく分離することができ、高純度で一般式（1）の化合物を単離することが可能となる。本発明の一般式（1）の化合物の製造方法においては、必要に応じて分離する工程を省略してもよく、一般式（1）の化合物を反応混合物から分離することなく後述する一般式（2）の化合物の製造方法に提供してもよい。

[0052] 晶析処理に用いる溶媒としては、特に限定されないが、水が好ましい。なお、水は、N，N－ジメチルアセトアミド（DMAc）、テトラヒドロフラン（THF）、メタノール、及び酢酸エチルのいずれかが5v/v%以下含

んでいてもよい。

[0053] 晶析処理は、一般式（１）の化合物の析出効率を高めるために、熟成操作を行うことが好ましい。

[0054] 晶析温度（熟成温度）としては、晶析処理に用いる溶媒の種類に応じて適宜変更することができ、特に限定されないが０℃～１００℃が好ましく、２５℃～８０℃がより好ましく、５０℃～７０℃、５５℃～６５℃、又は６０℃がさらに好ましい。

[0055] 晶析処理を行う際のｐＨとしては、２～７が好ましく、４～６がより好ましく、４．５～５．５、又は５がさらに好ましい。ｐＨを調製するには酸を添加すればよく、添加する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、リン酸が挙げられ、塩酸が好ましい。特に、ｐＨを４．５以上とすることで結晶形が大きいモノ金属塩を得ることができ、反応混合物と分離しやすくなり、ｐＨを５．５以下とすることでモノ金属塩の収率を向上させることができる。

[0056] 晶析時間（熟成時間）としては、特に限定されないが、０．５時間～３時間が好ましく、０．５時間～２時間がより好ましく、０．５時間～１．５時間、０．７５時間～１．２５時間、又は１時間がさらに好ましい。

[0057] 晶析時間終了後、一般式（１）の化合物と反応混合物との溶解度差を利用し、一般式（１）の化合物の回収効率を向上させる観点から、１０℃～３０℃（好ましくは室温（約２０℃））まで温度を低くすることが好ましい。温度を低くした後、濾過等の公知の分離手段により一般式（１）の化合物と反応混合物とを分離する。

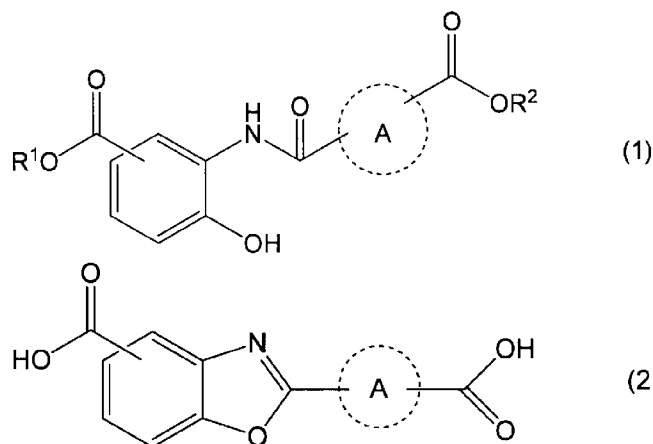
[0058] 一般式（１）の化合物の結晶形としては、特に限定されないが、副生成物等の反応混合物との分離性を向上させる観点から針状結晶が好ましい。針状結晶とは、幾何学的な形状が針のように先が尖った結晶のみならず、円柱状、角柱状及び楕円柱状の結晶も含むものとする。

[0059] [一般式（２）の化合物の製造方法]

本発明の一般式（２）の化合物（オキサゾールジカルボン酸化合物）の製造方法は、一般式（１）の化合物を反応させ、一般式（２）の化合物を得る

工程を含むことを特徴とする。

[化12]



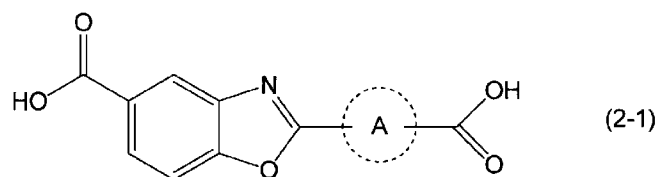
(一般式(1)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。一般式(2)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[0060] 一般式(1)の化合物は、上記「オキサゾールジカルボン酸化合物の中間体となり得る化合物」において説明したとおりである。

[0061] 一般式(2)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよく、好ましい範囲も同様である。

[0062] 一般式(2)中、 COOH のベンゼン環との結合部位は特に限定されないが、ベンゼン環と縮合しているオキサゾール環の酸素原子に対してパラ位の位置に結合していることが好ましい。すなわち、一般式(2)の化合物は、一般式(2-1)の化合物であることが好ましい。

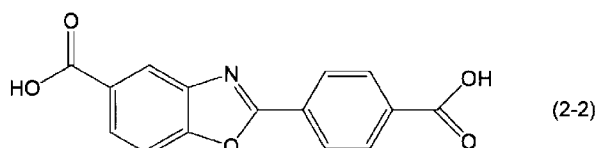
[化13]



[0063] 一般式(2)の化合物の好適な一実施形態は、下記式(2-2)で表される、2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カル

ボン酸である。したがって、本発明の一般式（２）の化合物の製造方法の好適な一実施形態は、一般式（１－１）の化合物を反応させ、一般式（２－２）で表される、２－（４－カルボキシフェニル）ベンゾ[d]オキサゾール－５－カルボン酸を得る工程を含む。

[化14]



[0064] 反応雰囲気としては、特に限定されないが、大気圧（常圧）下、アルゴンや窒素などの不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで大気圧とは、１気圧（約０．１ＭＰa）をいう。

[0065] 溶媒を使用する場合、使用する溶媒としては、例えば、トルエン、p-キシレン、o-キシレン、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン等が挙げられ、p-キシレン、o-キシレンが好ましい。溶媒は１種単独で使用してもよく、２種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0066] 本発明の一般式（２）の化合物の合成方法は、環形成（閉環）反応を促進させるために酸触媒を使用することが好ましい。酸触媒としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸とピリジンの混合物、硫酸等が挙げられ、メタンスルホン酸とピリジンの混合物が好ましい。酸触媒は１種単独で使用してもよく、２種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0067] 一般式（１）の化合物中の R^1 及び R^2 がともに水素原子を表す場合、酸触媒は、反応時間の短縮及び副生成物等の反応混合物の発生を低下させる観点から、１ｍｏｌの一般式（１）の化合物に対して０．１ｍｏｌ～２ｍｏｌ用いることが好ましく、０．２ｍｏｌ～１．５ｍｏｌ用いることがより好ましく、０．３ｍｏｌ～１ｍｏｌ用いることがさらに好ましい。２種以上の酸触媒を用いる場合や酸触媒が混合物である場合、各酸触媒のモル数の合計値が上記範囲内であればよい。

- [0068] 一般式（１）の化合物がモノ金属塩又はジ金属塩である場合、酸触媒は、反応時間の短縮及び副生成物等の反応混合物の発生を低下させる観点の他に、金属塩を中和する観点から、１ｍｏｌの一般式（１）の化合物に対して０．５ｍｏｌ～１０ｍｏｌ用いることが好ましく、０．５ｍｏｌ～８ｍｏｌ用いることがより好ましく、１ｍｏｌ～５ｍｏｌ用いることがさらに好ましい。２種以上の酸触媒を用いる場合や酸触媒が混合物である場合、各酸触媒のモル数の合計値が上記範囲内であればよい。
- [0069] 反応温度は、閉環反応を効率的に進行させる観点から５０℃～２５０℃が好ましく、１００℃～２００℃がより好ましく、１５０℃～１７０℃、１５５℃～１６５℃、又は１６０℃がさらに好ましい。
- [0070] 反応時間は、一般式（２）の環Ａの種類に応じて適宜変更することができ、特に限定されないが、６時間～４８時間が好ましく、１２時間～３６時間がより好ましく、１８時間～２４時間がさらに好ましい。
- [0071] 反応終了後、一般式（２）の化合物は、公知の種々の分離方法に従って反応混合物から単離され得る。例えば、一般式（２）の化合物は、必要に応じて濾過により不要物を濾去し、トルエン等の溶媒を加えて洗浄、抽出し、必要に応じて乾燥させることによって得られる。
- [0072] 本発明の一般式（２）の化合物の製造方法では、必要に応じて一般式（２）の化合物を非プロトン性極性溶媒で再結晶することが好ましい。非プロトン性極性溶媒で再結晶を行うことで反応混合物と分離、精製しやすくなるとともに分離時間を短縮することができる。また、本発明の一般式（２）の化合物の製造方法は、再結晶を行う前に再結晶溶媒で洗浄、濾過を行ってもよい。
- [0073] 再結晶溶媒は、非プロトン性極性溶媒であれば特に限定されないが、窒素原子を有する非プロトン性極性溶媒であることが好ましい。非プロトン性極性溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、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－２－ピロリドン等が挙げられ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドンが

好ましい。再結晶溶媒は1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0074] 溶解温度としては、再結晶溶媒の種類に応じて適宜変更することができ、特に限定されないが、0℃～150℃が好ましく、25℃～120℃がより好ましく、60℃～100℃がさらに好ましい。

[0075] 溶解させる際の熟成時間（溶解時間）としては、0.5時間～3時間が好ましく、0.75時間～2時間がより好ましく、0.75時間～1.5時間、又は1時間がさらに好ましい。

[0076] 晶析温度としては、-20℃～100℃が好ましく、0℃～50℃がより好ましく、15℃～30℃、20℃～28℃、20℃、又は25℃がさらに好ましい。最終的な晶析温度としては、15℃～25℃が好ましく、17℃～22℃がより好ましく、18℃～21℃、又は20℃がより好ましい。

[0077] 溶解温度から晶析温度までの冷却時間としては、4時間～36時間が好ましく、8時間～24時間がより好ましく、12時間～16時間がさらに好ましい。

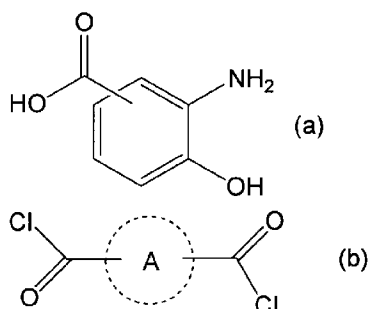
[0078] 一般式（2）の化合物を得るための再結晶は、貧溶媒をさらに添加して一般式（2）の化合物を析出させる方法を用いてもよい。貧溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、アセトン等が挙げられ、水、メタノールが好ましい。貧溶媒は1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0079] 貧溶媒を添加する場合、貧溶媒の添加時間としては0.5時間～2時間が好ましく、0.75時間～1.5時間、又は1時間がさらに好ましい。

[0080] 一般式（2）の化合物の結晶形としては、副生成物等の反応混合物との分離性を向上させる観点から板状結晶が好ましい。板状結晶とは、板状径が厚みに対してアスペクト比が2.0以上のものをいう。

[0081] 本発明の一般式（2）の化合物の製造方法は、下記一般式（a）の化合物及び下記一般式（b）の化合物を反応させ、一般式（1）の化合物を得る工程をさらに含むことが好ましい。

[化15]



(一般式 (b) 中、環 A は、一般式 (1) のものと同じでよい。)

[0082] 一般式 (a) の化合物及び一般式 (b) の化合物を反応させ、一般式 (1) の化合物を得る工程は、上記 [一般式 (1) の化合物の製造方法] において説明したとおりである。

[0083] 上記一般式 (1) の化合物を得る工程終了後、得られた反応混合物から一般式 (1) の化合物を晶析処理し分離する工程をさらに含むことが好ましい。一般式 (1) の化合物を得る工程で得られた反応混合物から一般式 (1) の化合物を晶析処理し分離する工程は、上記 [一般式 (1) の化合物の製造方法] において説明したとおりである。

実施例

[0084] 以下、本発明を実施例に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。合成された化合物の構造は、核磁気共鳴装置 (Brucker 社製「AVANCE 400」(400MHz)) を用い、プロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルによって同定した化学シフト (δ) は ppm を表す。

[0085] [実施例 1]

<3-(4-カルボキシベンゾイルアミノ)-4-ヒドロキシ安息香酸モノナトリウム塩の合成>

30.45 g (150 mmol) のテレフタル酸クロライドを 76.6 ml の N,N-ジメチルアセトアミドと 76.6 ml のテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、 -20°C に冷却した後、15.31 g の 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸 (100 mmol) を加え、 -20°C で 1 時間、冷却

攪拌した。55 ml のメタノールを加えてクエンチした後、20℃まで昇温し、352 ml の酢酸エチルと505 ml の水を加え、25 w/v %水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 8.5に調整し、分層にて水層（下層）を取得した。得られた水層を50℃に加熱し、25 w/v %水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 11.5に調整した後、60℃まで加熱し、塩酸を加えてpH 5に調整し晶析を1時間実施した。スラリーを室温まで冷却し分離（分離にかかった時間は25分間）を行い、淡褐色固体を得た。これを40℃、減圧下で終夜乾燥し、表題化合物31.79 g（含量84.1 w%（質量%）、82.73 mmol、針状結晶）を得た（収率82.7%）。表題化合物のHPLC純度は（表題化合物：不純物）、1：0.005であった。

[0086] <3-（4-カルボキシベンゾイルアミノ）-4-ヒドロキシ安息香酸モノナトリウム塩の¹H-NMR>

¹H-NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ：6.96-7.04（1 H, m），7.63（1 H, dd, J=8.4, 2.2 Hz），7.88-8.01（4 H, m），8.36-8.45（1 H, m），9.69（s, 1 H）。

[0087] <2-（4-カルボキシフェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の合成>

8.45 g（22 mmol）の3-（4-カルボキシベンゾイルアミノ）-4-ヒドロキシ安息香酸モノナトリウム塩を127 ml のp-キシレンに懸濁し、ここに3.14 g（48.4 mmol）のメタンスルホン酸と、1.22 g（15.4 mmol）のピリジンを加え、160℃で終夜、加熱攪拌した。室温まで冷却した後に濾過分離を行い12.7 ml のトルエンで洗浄し、褐色固体を得た。これを40℃、減圧下で終夜乾燥し表題化合物12.8 g（含量45.6 w%、20.61 mmol）の粗結晶を得た（収率93.7%）。

[0088] <2-（4-カルボキシフェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の再結晶>

9.03 g (含量 47.1 w%, 15 mmol) の 2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の粗結晶を 85 ml の N,N-ジメチルアセトアミドに加え、60℃で 1 時間、加熱攪拌した。不溶物を除去するため濾過し、4.25 ml の N,N-ジメチルアセトアミドで洗浄し、赤茶色濾過液を得た。これを 60℃から室温まで 14 時間かけて冷却し、38.25 ml の水を 1 時間かけて加え、濾過分離（濾過分離にかかった時間は 9 分間）し、12.75 ml の水で洗浄し、淡黄色の固体を得た。これを 80℃、減圧下で終夜乾燥し、表題化合物 4.20 g (含量 91.9 w%, 13.62 mmol、板状結晶)を得た（収率 90.8%）。表題化合物の HPLC 純度は（表題化合物：不純物）、1：0.075であった。

[0089] [実施例 2]

実施例 1 において、2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の再結晶を以下のように行った以外は実施例 1 と同様にして 2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸を合成した。

[0090] <2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の再結晶>

9.03 g (含量 47.1 w%, 15 mmol) の 2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の粗結晶を 55.25 ml の N-メチル-2-ピロリドンに加え、60℃で 1 時間、加熱攪拌した。不溶物を除去するため濾過し、4.25 ml の N-メチル-2-ピロリドンで洗浄し、赤茶色濾過液を得た。これを 60℃から室温（20℃）まで 14 時間かけて冷却し、25.5 ml の水を 1 時間かけて加え、濾過分離し、12.75 ml の水で洗浄して得られた固体を、24 ml のメタノールに加え、室温で 1 時間攪拌した。これを濾過分離（濾過分離にかかった時間は 3 分間）し、7.2 ml のメタノールで洗浄し、淡黄色の固体を得た。これを 40℃、減圧下で終夜乾燥し、表題化合物 3.95 g (含量 95.8 w%

、13.36 mmol、板状結晶）を得た（収率89.2%）。表題化合物のHPLC純度は（表題化合物：不純物）、1：0.053であった。

[0091] [実施例3]

実施例1において、以下のように3-（4-カルボキシベンゾイルアミノ）-4-ヒドロキシ安息香酸を合成した以外は実施例1と同様にして2-（4-カルボキシフェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸を合成した。

[0092] <3-（4-カルボキシベンゾイルアミノ）-4-ヒドロキシ安息香酸の合成>

3.05 g（15 mmol）のテレフタル酸クロライドを7.5 mlのN', N-ジメチルアセトアミドと7.5 mlのテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、-20℃に冷却した後、1.53 gの3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸（10 mmol）を加え、-20℃で1時間、冷却撹拌した。5 mlのメタノールを加えてクエンチした後、20℃まで昇温し、35 mlの酢酸エチルと50 mlの水を加え、25 w/v%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 8.5に調整し、分層にて水層（下層）を取得した。ここに30 mlの酢酸エチルを加え撹拌洗浄した後、分層にて水層（下層）を取得し、この洗浄操作を2回実施した。得られた水層を50℃に加熱し、25 w/v%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 11.5に調整し加水分解を実施した後、室温まで冷却し、塩酸を加えてpH 2に調整し晶析を18時間実施した。スラリーの濾過分離（濾過分離にかかった時間は180分間）を行い、淡褐色固体を得た。これを40℃、減圧下で終夜乾燥し、表題化合物3.19 g（含量80.3 w%、8.51 mmol、微細結晶）を得た（収率85.1%）。表題化合物のHPLC純度は（表題化合物：不純物）、1：0.177であった。

[0093] <3-（4-カルボキシベンゾイルアミノ）-4-ヒドロキシ安息香酸の¹H-NMR>

¹H-NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ：7.00（1H, d, J

= 8.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.07 (3H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.72 (s, 1H).

[0094] [実施例4]

実施例1において、以下のように2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸を合成した以外は実施例1と同様にして2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸を合成した。

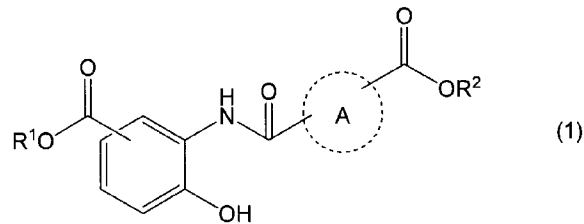
[0095] <2-(4-カルボキシフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸の合成>

2.82 g (含量 78.4 w%, 7.33 mmol) の3-(4-カルボキシベンゾイルアミノ)-4-ヒドロキシアニソ酸モノナトリウム塩を42.3 ml のキシレンに懸濁し、ここに1.55 g (16.1 mmol) のメタンサルホン酸と、0.41 g (5.1 mmol) のピリジンを加え、160℃で終夜、加熱撹拌した。室温まで冷却した後に濾過分離（濾過分離にかかった時間は1分間）した。このときの表題化合物のHPLC純度は（表題化合物：不純物）、1：0.333であった。4.2 ml のトルエンで洗浄して得られた固体を17.1 ml のメタノールに加え、60℃で1時間撹拌した。これを濾過分離（濾過分離にかかった時間は20分間）した。このときの表題化合物のHPLC純度は（表題化合物：不純物）、1：0.064であった。6 ml のメタノールで洗浄して得られた固体を11.5 ml の水に加え、室温で1時間撹拌した。これを濾過分離（濾過分離にかかった時間は85分間）し6 ml の水で洗浄し、淡黄色の固体を得た。このときの表題化合物のHPLC純度は（表題化合物：不純物）、1：0.064であった。これを60℃、減圧下で終夜乾燥し、表題化合物2.14 g (含量 87.7 w%, 6.63 mmol、微細結晶)を得た（収率 90.4%）。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）の化合物。

[化1]



（一般式（１）中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。）

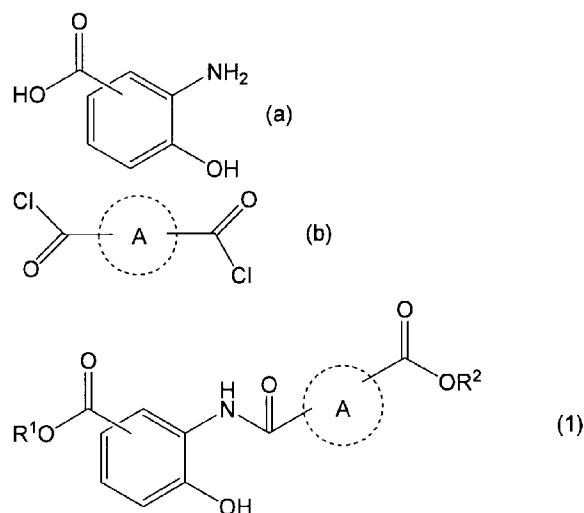
[請求項2] 一般式（１）の R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子又はナトリウム原子を表す、請求項１に記載の化合物。

[請求項3] 一般式（１）の R^1 及び R^2 の一方がナトリウム原子を表し、他方が水素原子を表す、請求項１又は２に記載の化合物。

[請求項4] 一般式（１）の環Aは、置換基を有していてもよいフェニレン基を表す、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。

[請求項5] 下記一般式（a）の化合物及び下記一般式（b）の化合物を反応させ、下記一般式（１）の化合物を得る工程を含む、一般式（１）の化合物の製造方法。

[化2]



(一般式(1)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。一般式(b)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[請求項6] 一般式(1)の化合物を得る工程で得られた反応混合物から一般式(1)の化合物を晶析処理し分離する工程をさらに含む、請求項5に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

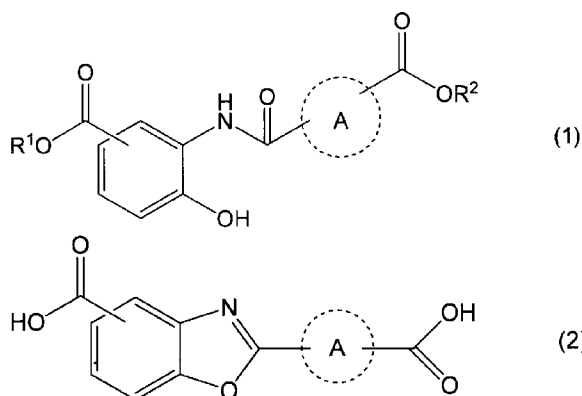
[請求項7] 晶析温度が、 0°C ～ 100°C である、請求項6に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

[請求項8] 晶析処理を行う際のpHが、2～7である、請求項6又は7に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

[請求項9] 晶析時間が、0.5時間～3時間である、請求項6～8のいずれか1項に記載の一般式(1)の化合物の製造方法。

[請求項10] 下記一般式(1)の化合物を反応させ、下記一般式(2)の化合物を得る工程を含む、一般式(2)の化合物の製造方法。

[化3]



(一般式(1)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、リチウム原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子を表し、環Aは、置換基を有していてもよい2価の芳香族炭化水素基を表す。一般式(2)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

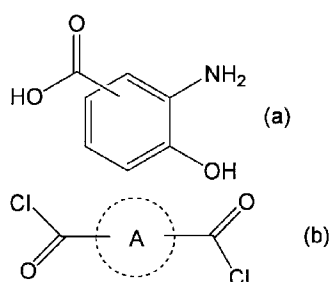
[請求項11] 酸触媒を使用する、請求項10に記載の一般式(2)の化合物の製

造方法。

[請求項12] 一般式(2)の化合物を得た後、一般式(2)の化合物を非プロトン性極性溶媒で再結晶する、請求項10又は11に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[請求項13] 下記一般式(a)の化合物及び下記一般式(b)の化合物を反応させ、一般式(1)の化合物を得る工程をさらに含む、請求項10～12のいずれか1項に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[化4]



(一般式(b)中、環Aは、一般式(1)のものと同一でよい。)

[請求項14] 一般式(1)の化合物を得る工程で得られた反応混合物から一般式(1)の化合物を晶析処理し分離する工程をさらに含む、請求項13に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[請求項15] 晶析温度が、 0°C ～ 100°C である、請求項14に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[請求項16] 晶析処理を行う際のpHが、2～7である、請求項14又は15に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

[請求項17] 晶析時間が、0.5時間～3時間である、請求項14～16のいずれか1項に記載の一般式(2)の化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/81(2006.01)i, C07C231/02(2006.01)i, C07C231/24(2006.01)i,
C07D263/57(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)

C07C233/81, C07C231/02, C07C231/24, C07D263/57

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)
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 A	WO 2007/117699 A2 (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA), 18 October 2007 (18.10.2007), claims; page 77, RPM204 & US 2008/0176309 A1	1-3, 5-9 4, 10-17
X A	WO 2007/136858 A2 (H. LEE MOFFITT CANCER CENTER & RESEARCH INSTITUTE), 29 November 2007 (29.11.2007), fig. 47 & US 2009/0069420 A1 & US 2011/0201576 A1 & US 2014/0329900 A1	1-3, 5-9 4, 10-17

☒ 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
26 August 2016 (26.08.16)

Date of mailing of the international search report
06 September 2016 (06.09.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068710

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 59-051255 A (Sand AG.), 24 March 1984 (24.03.1984), entire text & US 4531979 A & GB 2126215 A & DE 3327191 A & FR 2531430 A & CH 654853 A & ES 524767 A & BR 8304223 A	1-17
A	US 3709896 A (Frischkorn H.), 09 January 1973 (09.01.1973), entire text & US 3743625 A & GB 1201090 A & FR 1535817 A & ES 343388 A	1-17
A	US 3542731 A (Culbertson B. M.), 24 November 1970 (24.11.1970), entire text (Family: none)	1-17
A	JP 34-002667 B1 (Fukujiro FUJIKAWA), 20 April 1959 (20.04.1959), entire text (Family: none)	1-17
P,A	JP 2016-050298 A (Japan Advanced Institute of Science and Technology), 11 April 2016 (11.04.2016), entire text (Family: none)	1-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C233/81(2006.01)i, C07C231/02(2006.01)i, C07C231/24(2006.01)i, C07D263/57(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 (I P C))

Int.Cl. C07C233/81, C07C231/02, C07C231/24, C07D263/57

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/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
X A	WO 2007/117699 A2 (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA) 2007.10.18, Claims, 第 77 頁 RPM204 & US 2008/0176309 A1	1-3, 5-9 4, 10-17
X A	WO 2007/136858 A2 (H. LEE MOFFITT CANCER CENTER & RESEARCH INSTITUTE) 2007.11.29, FIG.47 & US 2009/0069420 A1 & US 2011/0201576 A1 & US 2014/0329900 A1	1-3, 5-9 4, 10-17

☒ 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

2 6 . 0 8 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 9 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

中島 芳人

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

3 2 3 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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	JP 59-051255 A (サンド・アクチエンゲゼルシャフト) 1984. 03. 24, 全文 & US 4531979 A & GB 2126215 A & DE 3327191 A & FR 2531430 A & CH 654853 A & ES 524767 A & BR 8304223 A	1-17
A	US 3709896 A (Frischkorn H.) 1973. 01. 09, 全文 & US 3743625 A & GB 1201090 A & FR 1535817 A & ES 343388 A	1-17
A	US 3542731 A (Culbertson B. M.) 1970. 11. 24, 全文 (ファミリーなし)	1-17
A	JP 34-002667 B1 (藤川 福二郎) 1959. 04. 20, 全文 (ファミリーなし)	1-17
P, A	JP 2016-050298 A (国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学) 2016. 04. 11, 全文 (ファミリーなし)	1-17