

(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1月18日(18.01.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/012573 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01) A01P 13/00 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/025498

(22) 国際出願日: 2017年7月13日(13.07.2017)

(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 2016-140053 2016年7月15日(15.07.2016) JP
特願 2016-248827 2016年12月22日(22.12.2016) JP
特願 2017-055556 2017年3月22日(22.03.2017) JP

(71) 出願人: 住友化学株式会社
(SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 佐藤 優樹(SATO, Yuki); 〒6658555 兵庫県宝塚市高司四丁目2番1号 住友化学株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 鮫島 睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

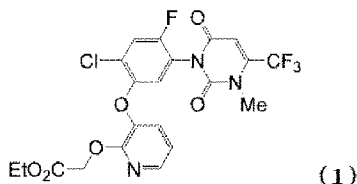
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,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

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CRYSTAL OF URACIL COMPOUND

(54) 発明の名称: ウラシル化合物結晶の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing a high-purity crystal of a uracil compound by employing an operation that can be carried out on an industrial scale. More specifically, the present invention provides a method for producing a crystal of a uracil compound, said method being characterized by comprising dissolving a composition containing a uracil compound represented by formula (1) in an organic solvent comprising a C3-C6 alcohol solvent and an aromatic solvent to cause the crystallization of a crystal of the uracil compound from the solution.

(57) 要約: 本発明は、工業的規模で実施しうる操作により、純度の高いウラシル化合物結晶を得る製造方法を提供する。具体的には、本発明は、式(1)で示されるウラシル化合物を含有する組成物を、C3-C6アルコール溶媒及び芳香族溶媒からなる有機溶媒に溶解し、溶液中より該ウラシル化合物の結晶を析出させることを特徴とするウラシル化合物結晶の製造方法を提供する。

WO 2018/012573 A1

明 細 書

発明の名称： ウラシル化合物結晶の製造方法

技術分野

[0001] 本出願は2016年7月15日に出願された日本国特許出願第2016-140053号、2016年12月22日に出願された日本国特許出願第2016-248827号、および2017年3月22日に出願された日本国特許出願第2017-055556号に対する優先権およびそれらの利益を主張するものであり、それらの全内容は参照することにより本出願に組み込まれる。

本発明は除草剤の有効成分であるウラシル化合物を含有する結晶の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記の式(1)で示されるウラシル化合物(以下、本ウラシル化合物と記す)が除草剤の有効成分として知られている(特許文献1；化合物7-8)。また、本ウラシル化合物が多段階の反応工程を経由して製造されることが記載されている(特許文献1乃至5等)。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：特開2002-155061号公報
特許文献2：特開2003-48885号公報
特許文献3：特開2003-286284号公報
特許文献4：特開2003-286285号公報
特許文献5：特開2003-321468号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

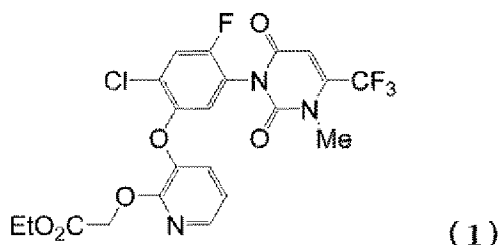
[0004] 多段階の反応工程を経て工業的な規模で農薬活性成分等の有機化合物を製造する場合、最終化合物を高純度にて取得する精製方法の確立が重要である

。

本発明は工業的規模で実施しうる操作により、純度の高い本ウラシル化合物結晶を得る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

[0005] 本発明者らは、式（１）



で示される本ウラシル化合物を高純度にて取得する方法について鋭意検討した結果、本ウラシル化合物を含有する組成物（該組成物は本ウラシル化合物を任意の純度で含有していてもよい；以下、粗ウラシル組成物と記す）を特定の有機溶媒を含む溶剤に溶解した後、結晶析出させることによって、本ウラシル化合物結晶が高純度で得られることを見出し、本発明を完成させた。

本発明の本ウラシル化合物結晶の製造方法は、即ち

〔１〕粗ウラシル組成物を、Ｃ３－Ｃ６アルコール溶媒及び芳香族溶媒からなる有機溶媒に溶解し、溶液中より本ウラシル化合物の結晶を析出させることを特徴とする本ウラシル化合物結晶の製造方法。

〔２〕本ウラシル化合物の結晶を析出させる手段が、粗ウラシル組成物の溶液を冷却することによる〔１〕記載の本ウラシル化合物結晶の製造方法。

〔３〕Ｃ３－Ｃ６アルコール溶媒が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、２－メチル－１－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール、１－ペンタノール、３－メチル－１－ブタノールおよび２－メチル－２－ブタノールからなる群から選ばれる１種又は複数種の混合物であり、

芳香族溶媒がトルエン、ｏ－キシレン、ｍ－キシレン、ｐ－キシレン、エチルベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選ばれる１種又は複数種の混合物である〔１〕又は〔２〕記載の本ウラシル化合物結晶の製造方法。

[4] C₃－C₆アルコール溶媒と芳香族溶媒との重量比が50：50～98：2である[1]、[2]又は[3]記載の本ウラシル化合物結晶の製造方法。

発明の効果

[0006] 本発明により、多段階の反応工程を経て製造される本ウラシル化合物において、最終化合物である本ウラシル化合物結晶が高純度で取得できる。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]本発明の製造方法により得られた、本ウラシル化合物結晶の粉末X線回折の一例を示す図である。

発明を実施するための形態

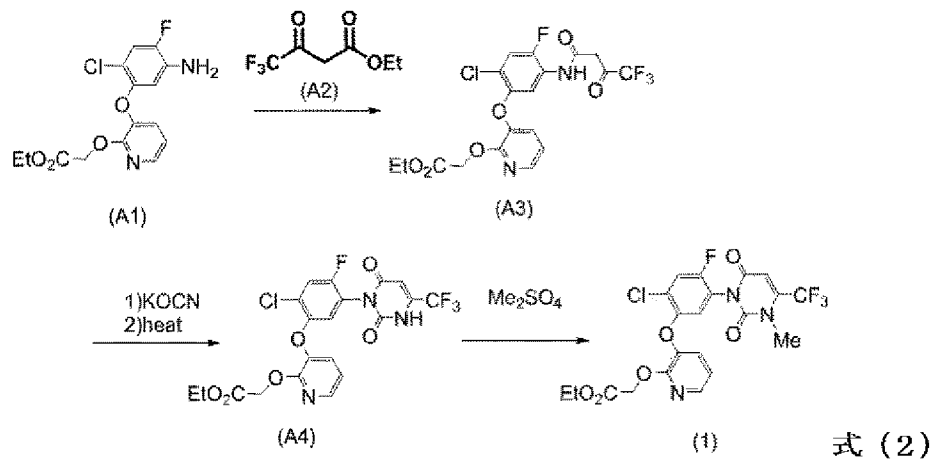
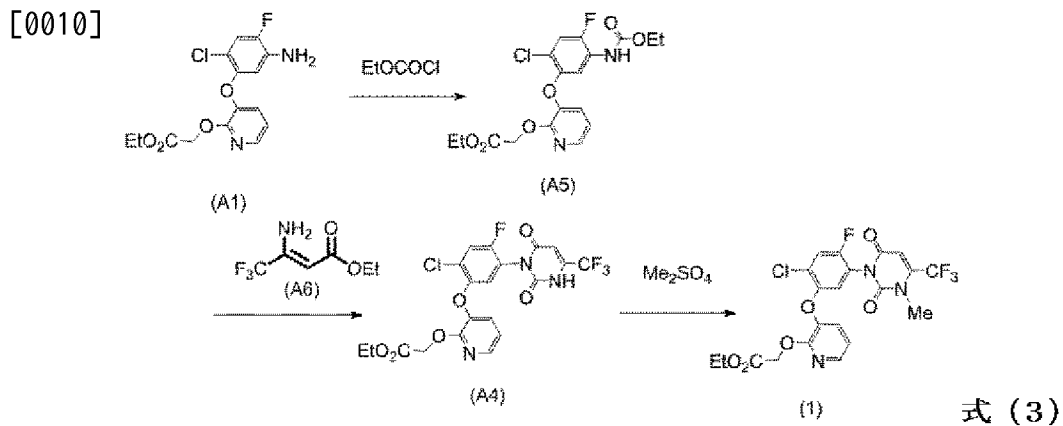
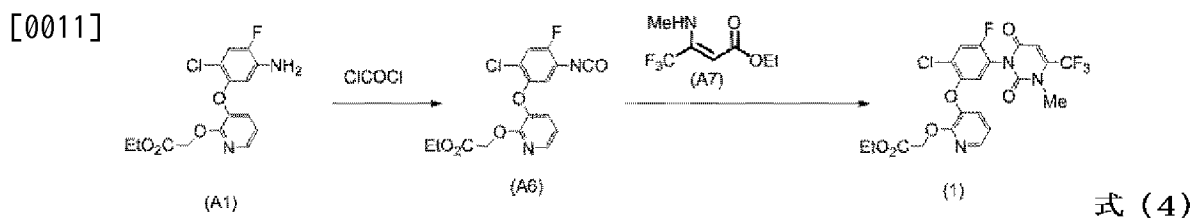
[0008] 本発明において使用する2種類の有機溶媒からなる混合物の中、一方はC₃－C₆アルコール溶媒（以下、A溶媒と記す）であり、他方は芳香族溶媒（以下、B溶媒と記す）である。

A溶媒は式R₁OH（R₁はC₃～C₆の炭化水素基）で表される溶媒であり、具体的には1-プロパノール、2-プロパノール（イソプロピルアルコール）、1-ブタノール、2-ブタノール（sec-ブチルアルコール）、2-メチル-1-プロパノール（イソブチルアルコール）、2-メチル-2-プロパノール（tert-ブチルアルコール）、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール（イソアミルアルコール）、2-メチル-2-ブタノール（tert-アミルアルコール）、1-ヘキサノールおよびシクロヘキサノール等のアルコール溶媒が挙げられる。

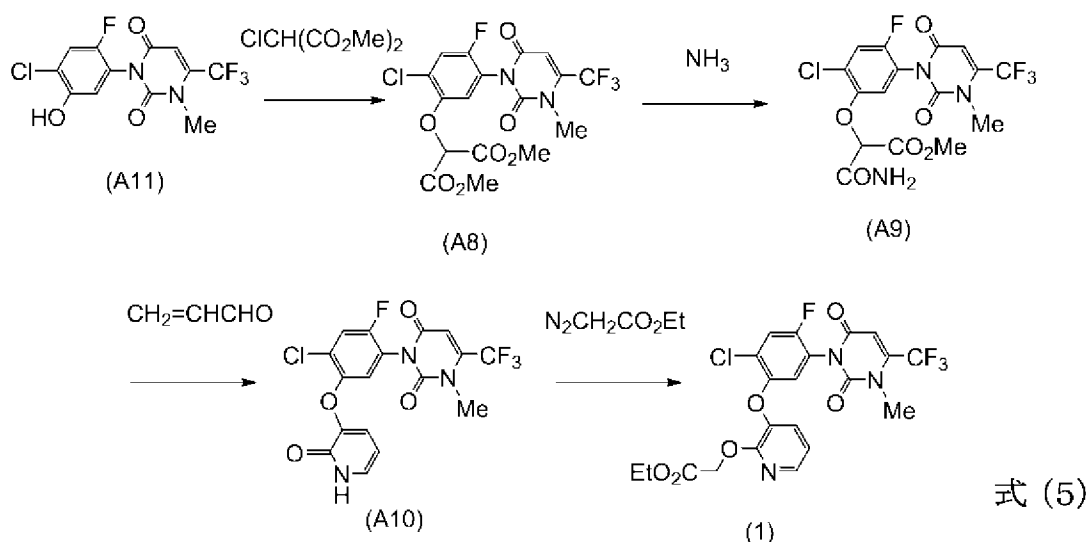
B溶媒は1若しくは複数個のハロゲン原子（例えば、塩素原子）又は当該1若しくは複数個のハロゲン原子で置換されていてもよい1若しくは複数個のC₁～C₃の脂肪族炭化水素基で置換されていてもよいベンゼンである溶媒であり、好ましくは、1若しくは複数個のC₁～C₃の脂肪族炭化水素基又は1若しくは複数個の塩素原子で置換されていてもよいベンゼンである溶媒であり、具体的にはベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、イソプロピルベンゼン

、1, 3, 5-トリメチルベンゼン（メシチレン）、1, 2, 4-トリメチルベンゼン（シュードクメン）、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、*m*-ジクロロベンゼンおよび*p*-ジクロロベンゼン等の芳香族溶媒が挙げられる。

[0009] 本発明の方法にて用いられる本ウラシル化合物は例えば以下に記載の式（2）乃至式（5）にて製造される化合物である。



[0012]



式 (2) 乃至式 (5) において、式 (A 1) で示される化合物 (以下、化合物 (A 1) と記す) 及び式 (A 1 1) で示される化合物 (以下、化合物 (A 1 1) と記す) は、特開 2 0 0 2 - 3 6 3 1 7 0 や国際公開 WO 2 0 0 7 / 0 8 3 0 9 0 等に記載された化合物であり、当該文献に記載された方法にて製造することができる。

[0013] 粗ウラシル組成物は、本ウラシル化合物を 6 0 ~ 9 7 重量%含有し、且つ式 (2) 乃至式 (5) における製造中間体や該製造中間体等に由来する誘導体等の化合物 (以下、本混入化合物と記す。) やタール成分を含有する。

本混入化合物としては、式 (2) 乃至式 (5) における化合物 (A 1)、式 (A 3) で示される化合物 (以下、化合物 (A 3) と記す)、式 (A 4) で示される化合物 (以下、化合物 (A 4) と記す)、式 (A 5) で示される化合物 (以下、化合物 (A 5) と記す)、式 (A 8) で示される化合物 (以下、化合物 (A 8) と記す)、式 (A 9) で示される化合物 (以下、化合物 (A 9) と記す)、式 (A 1 0) で示される化合物 (以下、化合物 (A 1 0) と記す)、化合物 (A 1 1) 等の室温で固体である製造中間体や、当該製造中間体に由来する誘導体等が具体例として想定される。

[0014] 本発明において、粗ウラシル組成物と有機溶剤 (A 溶媒および B 溶媒) との比率は、粗ウラシル組成物中の本ウラシル化合物の純分を基準とする。本発明の製造方法において、本ウラシル化合物結晶の析出時の溶媒 (合計) の

量は、本ウラシル化合物の純分 1 重量部に対して、1.5～20 重量部、例えば 2～20 重量部である。

本発明において、粗ウラシル組成物の溶液から本ウラシル化合物結晶を析出させる手段としては、該溶液を冷却することによる冷却晶析または本ウラシル化合物の溶解度が低い溶媒を徐々に添加することによる貧溶媒添加晶析を用いることができる。いずれの手法においても、本ウラシル化合物結晶が析出する温度は $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

[0015] A 溶媒および B 溶媒は、それぞれの群から選ばれる 1 種類の溶媒であっても、それぞれの群から選ばれる複数の溶媒の混合であってもよい。粗ウラシル組成物を有機溶媒に溶解する際は、A 溶媒と B 溶媒との混合物に粗ウラシル組成物を添加してもよく、粗ウラシル組成物を A 溶媒に溶解させた後に B 溶媒を添加してもよい。

[0016] A 溶媒と B 溶媒との比率は、本ウラシル化合物が析出する時点において、重量比で A 溶媒：B 溶媒 $=10:90\sim 99:1$ であり、好ましくは $50:50\sim 98:2$ 、より好ましくは $60:40\sim 98:2$ である。

[0017] 溶媒中から析出した本ウラシル化合物は、常法により濾過・洗浄し、ウェットケーキとして、母液から分離する。該ウェットケーキを乾燥する場合は、窒素やヘリウムなどの不活性ガスを用いた通気乾燥、加熱乾燥、減圧乾燥、或いはそれらを組み合わせた乾燥など一般的な方法を用いて行うことができる。

[0018] 本発明において、以下の態様が好ましい態様として挙げられる。

A 溶媒としては、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、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノールおよび 2-メチル-2-ブタノールからなる群から選ばれる 1 種又は複数種の混合物が好ましい。2-プロパノールがとりわけ好ましい。

B 溶媒としては、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、エチルベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選ばれる 1 種又は複

数種の混合物が好ましい。o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、およびエチルベンゼンからなる群から選ばれる1種又は複数種の混合物がとりわけ好ましい。

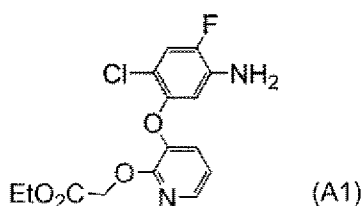
A溶媒が2-プロパノールである場合、A溶媒とB溶媒との比率は、重量比で2-プロパノール：B溶媒＝80：20～98：2の範囲が好ましく、85：15～98：2の範囲がさらに好ましい。

A溶媒とB溶媒との合計量は粗ウラシル組成物における本ウラシル化合物の含量によって好ましい範囲は異なるが、通常は粗ウラシル組成物中の本ウラシル化合物の純分1重量部に対して、2～8重量部が好ましく、3～8重量部がより好ましい。

[0019] 本発明において、粗ウラシル組成物の製造方法は限定されないが、具体的には上記の式(2)に記載した方法にて製造した粗ウラシル組成物が挙げられる。

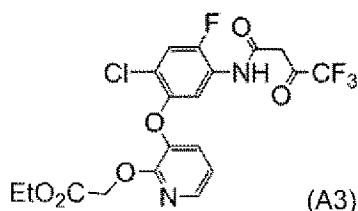
本発明には、以下の本ウラシル化合物結晶の製造方法も含む。

化合物(A1)



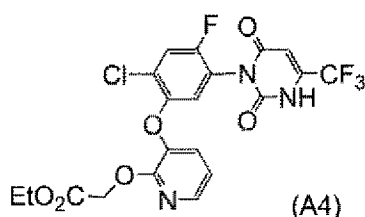
とトリフルオロアセト酢酸アルキルとを反応させる工程(工程1)；

工程1にて得られた化合物(A3)



を含む粗生成物とシアン酸塩とをプロトン酸の存在下に反応させる工程(工程2)；

工程2にて得られた化合物(A4)



を含む粗生成物とメチル化剤とを塩基の存在下に反応させる工程（工程３）
；並びに

工程３にて得られた本ウラシル化合物を含む粗生成物をＣ３－Ｃ６アルコール溶媒及び芳香族溶媒からなる有機溶媒に溶解し、溶液中より本ウラシル化合物の結晶を析出させる工程（工程４）
からなる本ウラシル化合物結晶の製造方法。

[0020] 工程１におけるトリフルオロアセト酢酸アルキルとしては、４，４，４－トリフルオロアセト酢酸エチルおよび４，４，４－トリフルオロアセト酢酸メチルが挙げられる。

工程２におけるシアン酸塩としては、シアン酸カリウムおよびシアン酸ナトリウムが挙げられる。プロトン酸としては、有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびメタンスルホン酸）、ならびに無機酸（例えば、塩酸および硫酸）が挙げられる。

工程３におけるメチル化剤としては、ヨウ化メチル、臭化メチルおよび硫酸ジメチルが挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

[0021] 本発明の製造方法により得られた本ウラシル化合物結晶の粉末Ｘ線回折の測定結果の一例を図１として示す。１つの実施態様では、本ウラシル化合物結晶はＣｕ－Ｋα線による粉末Ｘ線回折において、表１に示される回折ピークを有する。

[0022]

[表1]

2 θ 値(deg)	d値(Å)	相対高さ(%)
7.4	11.96	32.1
13.8	6.41	72.5
17.7	5.01	100.0
18.5	4.80	52.2
18.7	4.75	43.9
19.4	4.57	73.8
21.8	4.07	42.1
22.2	4.00	70.5
22.5	3.96	46.8
24.0	3.70	24.1
24.9	3.58	28.5
26.2	3.40	23.0
32.6	2.75	48.4

即ち、1つの実施態様では、本ウラシル化合物結晶はCu-K α 線による粉末X線回折において、主に $2\theta = 7.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ および $32.6 \pm 0.2^\circ$ に回折ピークを有する結晶である。

[0023] 粉末X線回折の条件は以下のとおりである。

(測定条件)

粉末X線回折装置：SmartLab（株式会社リガク製）

X線出力：CuK α 、45 kV、200 mA

サンプリング幅： 0.02°

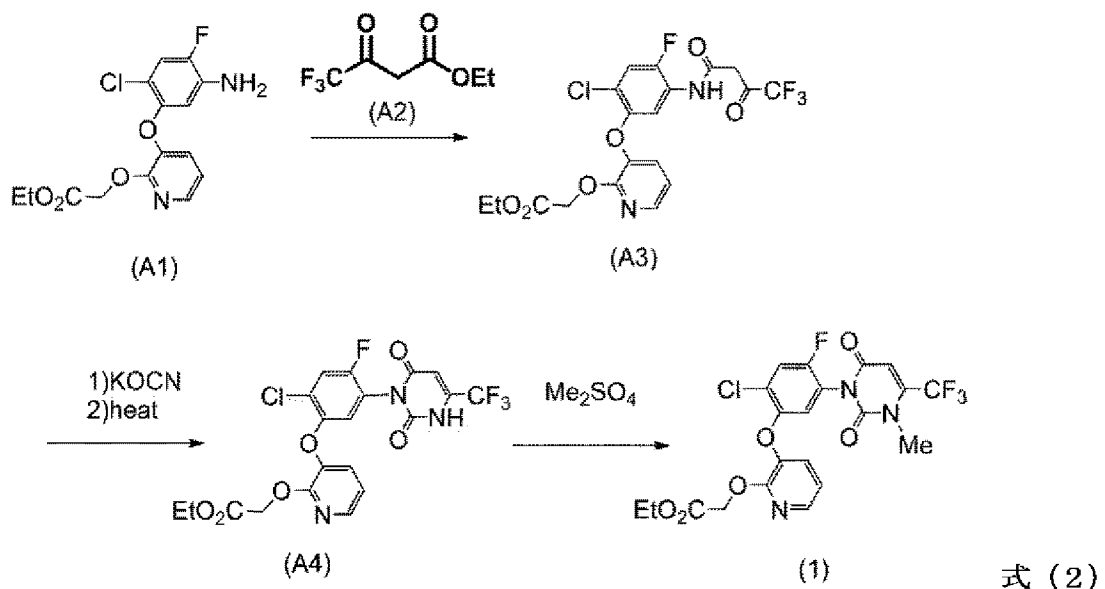
走査範囲： $5^\circ \sim 50^\circ$

実施例

[0024] 以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例において、特に記載の無い場合の含量は、高速液体クロマトグラフィーを用いた絶対検量線法により測定した。

[0025] 参考製造例 1



式 (2) の製造ルートにて、粗ウラシル組成物を調製した。尚、第一工程および第二工程にてもシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製操作を行わず、各工程で得られた粗生成物を次工程の原料として使用した。

[0026] 実施例 1

フラスコ内に、参考製造例 1 で得た本ウラシル化合物を含有する組成物 126.6 重量部（本ウラシル化合物の含量：79.0%。本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール（関東化学株式会社製）316.5 重量部、及びキシレン（住友商事ケミカル株式会社製；*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレンおよびエチルベンゼンの混合物）64.6 重量部を加え、窒素雰囲気下にて 70℃ まで加熱した。不溶物が無いことを確認した後、該混合物を攪拌しながら徐々に冷却し、35℃ にて結晶析出が開始したことを確認した。更に 0℃ まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離した。該結晶を、氷冷した 2-プロパノール（同上）とキシレン（同上）との 5 : 1（重量比）混合溶媒 253.2 重量部にて洗浄した。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶 74.7 重量部を得た。

得られた本ウラシル化合物結晶における本ウラシル化合物の含量は 96.4% であった。

以下に、晶析前の組成物および得られた結晶の高速液体クロマトグラフィーによる分析結果を示す。

得られた結晶は本ウラシル化合物の純度が高く、化合物（A 1）や化合物（A 3）の含有量が低減化されたことが確認できた。

[0027] [表2]

面積百分率	晶析前の組成物	得られた結晶
本ウラシル化合物	85.6%	97.6%
化合物（A 3）	0.9%	0.1%
化合物（A 1）	1.1%	0.2%

※液体クロマトグラフィーの測定条件

装置 島津 LC-20A, HPLC、

カラム SUMIPAX ODS Z-CLUE (3 μ m 4.6mm ϕ ×100mm)、

移動相 A液：0.1%リン酸水溶液、 B液：アセトニトリル、

B液の割合：10%(0min)→[30min]→90%(5min)→10%(15min)、

流量 1mL/min、温度 40℃、検出波長 274nm

[0028] 下記のような本ウラシル化合物又は製造中間体の類縁化合物を粗ウラシル組成物に添加し、本発明の製造方法に付すことにより、本発明の製造方法が化合物（A 1）や化合物（A 3）以外の化合物に対しても優れた精製効果を有することを確認できる。

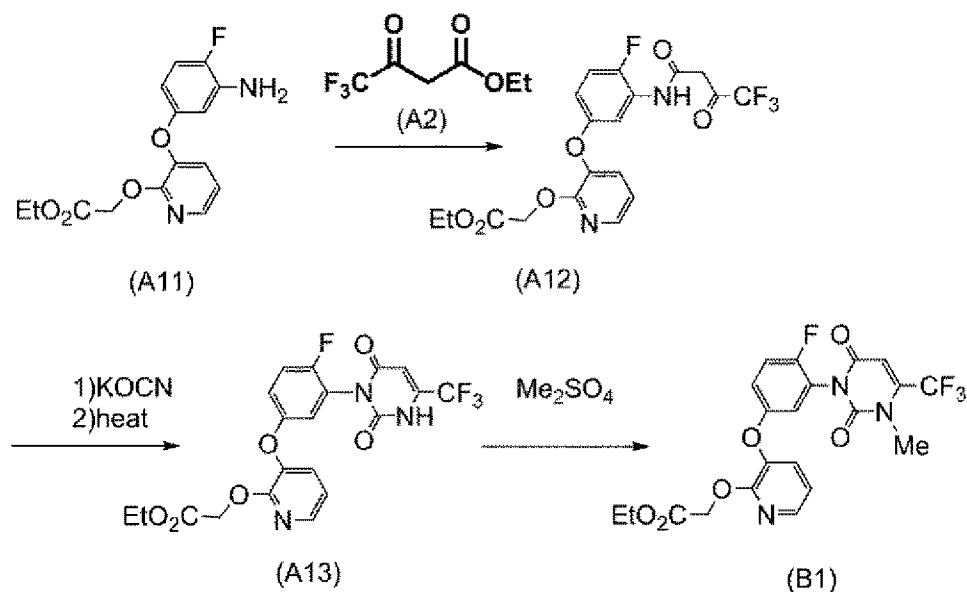
[0029] 実施例 2

下記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1% 含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール 300 重量部、及びキシレン 65 重量部の混合物を 70℃ まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃ 以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃ まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。2-プロパノールとキシレンとの 5：1（重量比）混合溶媒にて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0030] 実施例 2 に記載の粗ウラシル組成物に添加する化合物の製造方法を以下に記載する。

[0031] 参考製造例 2



化合物 (A 1 1) (1.0mmol) と 4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル (1.0mmol) をトルエン10mlに溶解し、該混合物を加熱還流条件下で3時間攪拌した。還流液はモレキュラーシーブス 5 A を詰めたカラムを通してエタノールを吸着させた。反応溶液を冷却した後、式 (A 1 2) で示される化合物 (以下、化合物 (A 1 2) と記す) を得た。

化合物 (A 1 2) (0.8mmol) と酢酸 3 m l との混合物に、シアン酸カリウム (0.8mmol) を加え、50℃で1時間、更に110℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式 (A 1 3) で示される化合物 (以下、化合物 (A 1 3) と記す) を得た。

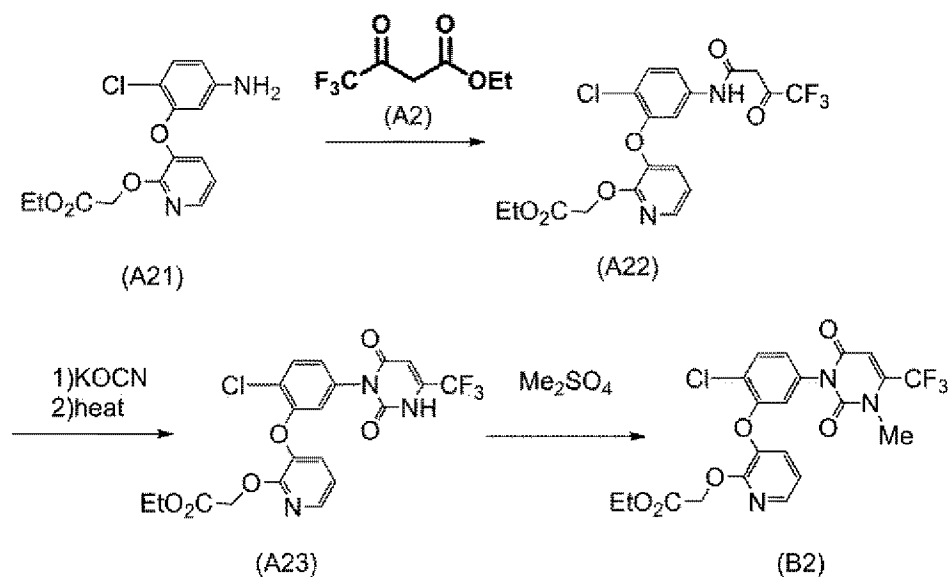
化合物 (A 1 3) (0.5mmol) と炭酸カリウム (0.7mmol) とアセトニトリル 5ml との混合物に、硫酸ジメチル (0.7mmol) を室温にて加え、50℃にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水に注加し、トルエンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式 (B 1) で示される化合物 (以下、化合物 (B 1) と記す) を

得た。

化合物 (B 1) の物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CN}-\text{D}_2\text{O}$) δ : 7.93 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$), 7.26–7.24 (1H, m), 7.07–7.06 (1H, m), 7.03–7.02 (1H, m), 6.93–6.92 (1H, m), 6.33 (1H, s), 4.85–4.84 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.43 (3H, s), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

[0032] 参考製造例 3



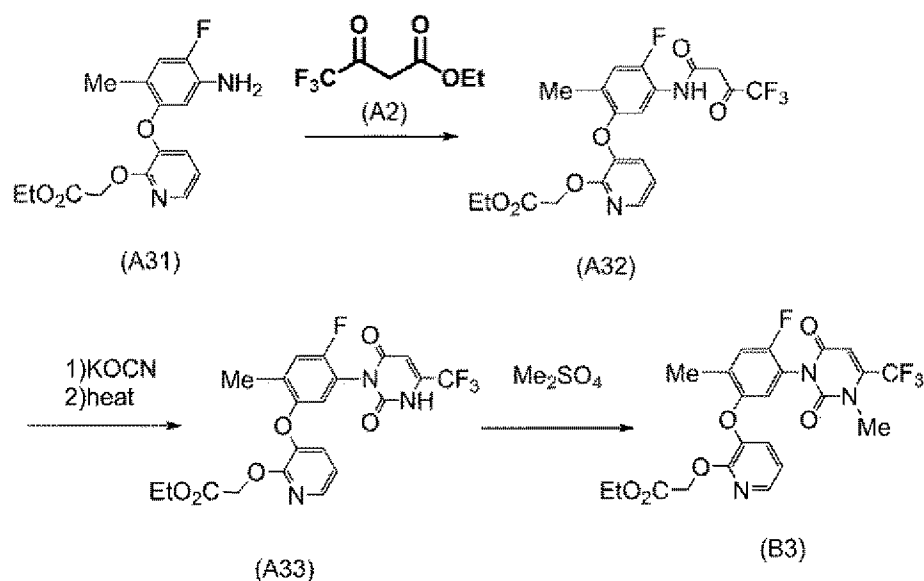
式 (A 2 1) で示される化合物 (以下、化合物 (A 2 1) と記す) (1.0mmol) と 4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル (1.0mmol) をトルエン10mlに溶解し、該混合物を加熱還流条件下で3時間攪拌する。還流液はモレキュラーシーブス 5 A を詰めたカラムを通してエタノールを吸着させる。反応溶液を冷却した後、式 (A 2 2) で示される化合物 (以下、化合物 (A 2 2) と記す) を得る。

化合物 (A 2 2) (0.8mmol) と酢酸 3 ml との混合物に、シアン酸カリウム (0.8mmol) を加え、50℃で1時間、更に110℃で2時間攪拌する。反応混合物を冷却した後、水に注加し、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和食

塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式（A 2 3）で示される化合物（以下、化合物（A 2 3）と記す）を得る。

化合物（A 2 3）（0.5mmol）と炭酸カリウム（0.7mmol）とアセトニトリル5mlとの混合物に、硫酸ジメチル（0.7mmol）を室温にて加え、50℃にて1時間攪拌する。反応混合物を冷却した後、水に注加し、トルエンにて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式（B 2）で示される化合物（以下、化合物（B 2）と記す）を得る。

[0033] 参考製造例 4



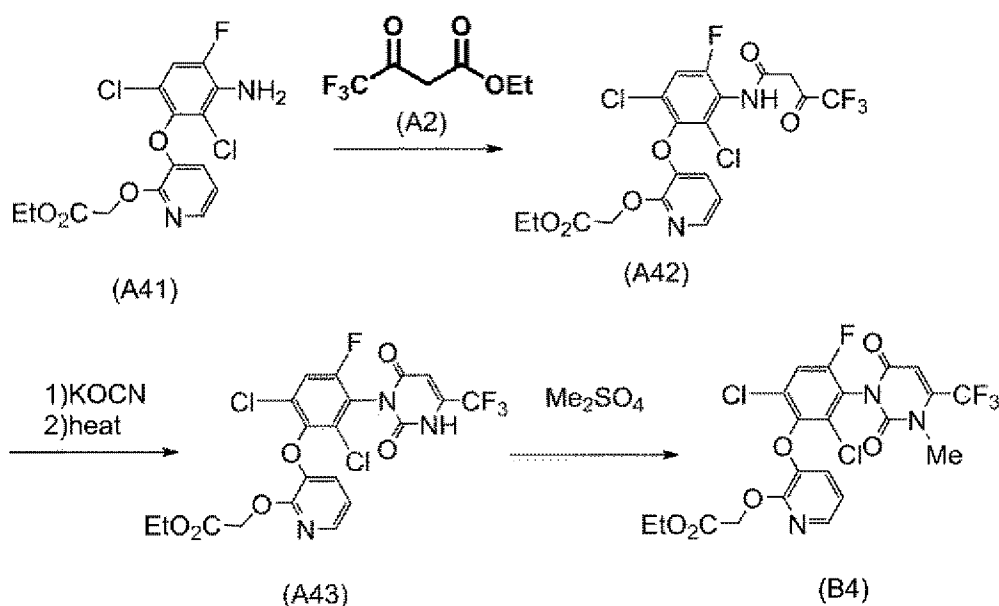
式（A 3 1）で示される化合物（以下、化合物（A 3 1）と記す）（1.0mmol）と4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル（1.0mmol）をトルエン10mlに溶解し、該混合物を加熱還流条件下で3時間攪拌する。還流液はモレキュラーシーブス5Aを詰めたカラムを通してエタノールを吸着させる。反応溶液を冷却した後、式（A 3 2）で示される化合物（以下、化合物（A 3 2）と記す）を得る。

化合物（A 3 2）（0.8mmol）と酢酸3mlとの混合物に、シアン酸カリウム（0.8mmol）を加え、50℃で1時間、更に110℃で2時間攪拌する。反応混合物を冷却した後、水に注加し、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式（A 3 3

)で示される化合物(以下、化合物(A33)と記す)を得る。

化合物(A33)(0.5mmol)と炭酸カリウム(0.7mmol)とアセトニトリル5mlとの混合物に、硫酸ジメチル(0.7mmol)を室温にて加え、50℃にて1時間攪拌する。反応混合物を冷却した後、水に注加し、トルエンにて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式(B3)で示される化合物(以下、化合物(B3)と記す)を得る。

[0034] 参考製造例5



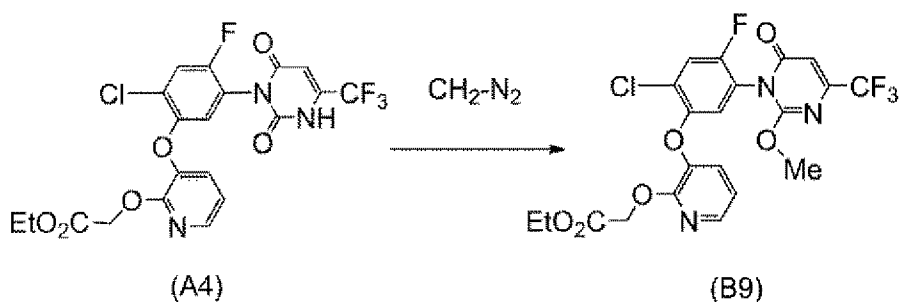
式(A41)で示される化合物(以下、化合物(A41)と記す)(1.0mmol)と4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチル(1.0mmol)をトルエン10mlに溶解し、該混合物を加熱還流条件下で3時間攪拌する。還流液はモレキュラーシーブス5Aを詰めたカラムを通してエタノールを吸着させる。反応溶液を冷却した後、式(A42)で示される化合物(以下、化合物(A42)と記す)を得る。

化合物(A42)(0.8mmol)と酢酸3mlとの混合物に、シアン酸カリウム(0.8mmol)を加え、50℃で1時間、更に110℃で2時間攪拌する。反応混合物を冷却した後、水に注加し、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式(A43

)で示される化合物(以下、化合物(A43)と記す)を得る。

化合物(A43)(0.5mmol)と炭酸カリウム(0.7mmol)とアセトニトリル5mlとの混合物に、硫酸ジメチル(0.7mmol)を室温にて加え、50℃にて1時間攪拌する。反応混合物を冷却した後、水に注加し、トルエンにて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式(B4)で示される化合物(以下、化合物(B4)と記す)を得る。

[0035] 参考製造例6

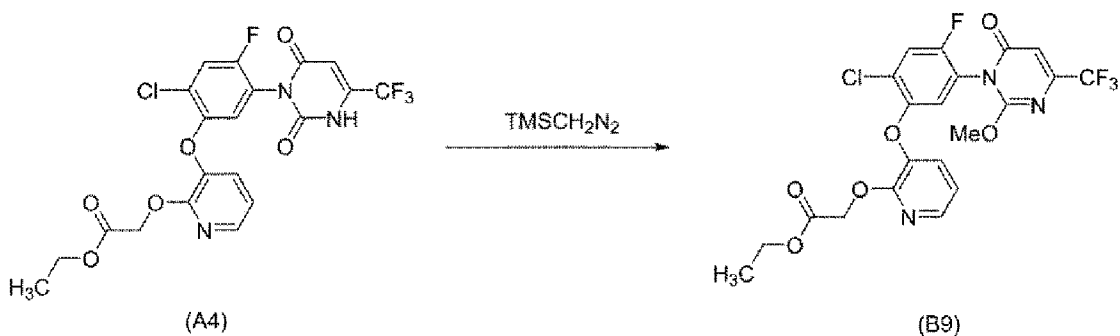


化合物(A4)(1.0mmol)をトルエン5mlに溶解し、室温でジアゾメタン(1.0mmol)のトルエン溶液1mlを滴下した。その後、反応液を水に注加し、トルエンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、式(B9)で示される化合物(以下、化合物(B9)と記す)を得た。

LC/MS(ESI-MS(posi)): 518 [M+H]⁺

[0036] 参考製造例7



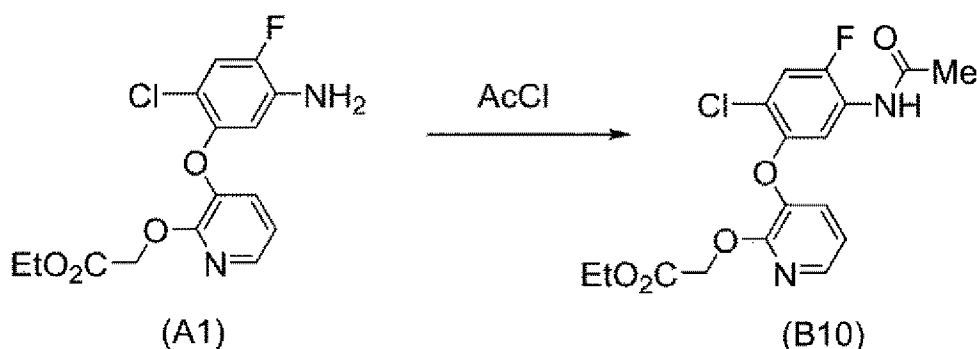
化合物(A4)0.71g、トルエン50mL、及びメタノール10mL

の混合物に、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液（0.6 mol / L）4.7 mLを氷冷下で滴下した。この混合物を同温で30分間攪拌した後、酢酸を発泡が消失するまで加えた。

反応混合物を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物（B9）を0.13 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (1H, dd, $J=5.0$, 1.6 Hz), 7.39–7.34 (2H, m), 6.97–6.93 (2H, m), 6.53 (1H, s), 5.02 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.94 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

[0037] 参考製造例8



化合物（A1）（1.0 mmol）とトリエチルアミン（1.5 mmol）とをテトラヒドロフラン8 mLに溶解し、塩化アセチル（1.5 mmol）を室温にて加えた。該混合物を40℃で攪拌した後、反応溶液を水に注加した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、式（B10）で示される化合物（以下、化合物（B10）と記す）を得た。

LC/MS (ESI-MS (pos)) : 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0038] 実施例3

上記の参考製造例2～8で調製した化合物を各々0.1～1%含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として100重量部）、2-プロ

パノール 169 重量部、及びキシレン 4 重量部の混合物を 60℃まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃の 2-プロパノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0039] 実施例 4

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1%含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール 160 重量部、及びキシレン 18 重量部の混合物を 60℃まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃の 2-プロパノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0040] 実施例 5

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1%含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール 255 重量部、及びキシレン 28 重量部の混合物を 60℃まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃の 2-プロパノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0041] 実施例 6

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1%含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール 141 重量部、及びキシレン 36 重量部の混合物を 60℃まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃の 2-プロパノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0042] 実施例 7

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1%含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール 256 重量部、及びトルエン 29 重量部の混合物を 60℃まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃の 2-プロパノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0043] 実施例 8

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1%含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、1-ブタノール 255 重量部、及びキシレン 27 重量部の混合物を 60℃まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃の 1-ブタノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウ

ラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0044] 実施例 9

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1% 含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、2-プロパノール 255 重量部、及びクロロベンゼン 29 重量部の混合物を 60℃ まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃ 以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃ まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃ の 2-プロパノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

得られた結晶について分析を行い、本ウラシル化合物の純度が高く、本ウラシル化合物以外の化合物の量が低減化されていることが確認できる。

[0045] 比較例 1

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1% 含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、エタノール 271 重量部、及びキシレン 11 重量部の混合物を 60℃ まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃ 以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃ まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃ のエタノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

[0046] 比較例 2

上記の参考製造例 2～8 で調製した化合物を各々 0.1～1% 含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、エタノール 281 重量部、及びキシレン 2 重量部の混合物を 60℃ まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃ 以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃ まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃ のエタノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

[0047] 比較例 3

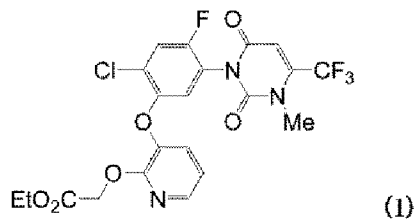
上記の参考製造例 2 ～ 8 で調製した化合物を各々 0.1 ～ 1 % 含有する粗ウラシル組成物（本ウラシル化合物の純分として 100 重量部）、メタノール 270 重量部、及びキシレン 10 重量部の混合物を 60℃ まで加熱する。該混合物を徐々に冷却して、50℃ 以下の温度にて結晶析出を開始させる。更に 0℃ まで冷却した後、生じた結晶を濾過により分離する。0℃ のメタノールにて洗浄する。洗浄後の結晶を減圧条件下にて乾燥し、本ウラシル化合物結晶を得る。

産業上の利用可能性

[0048] 本発明の製造方法により、高純度の本ウラシル化合物結晶が取得できる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（1）



で示されるウラシル化合物を含有する組成物を、C 3－C 6 アルコール溶媒及び芳香族溶媒からなる有機溶媒に溶解し、溶液中より該ウラシル化合物の結晶を析出させることを特徴とするウラシル化合物結晶の製造方法。

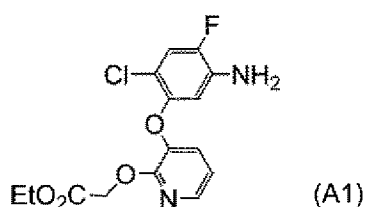
[請求項2] ウラシル化合物の結晶を析出させる手段が、粗組成物の溶液を冷却することによる請求項 1 記載のウラシル化合物結晶の製造方法。

[請求項3] C 3－C 6 アルコール溶媒が 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、 2－メチル－1－プロパノール、 2－メチル－2－プロパノール、 1－ペンタノール、 3－メチル－1－ブタノールおよび 2－メチル－2－ブタノールからなる群から選ばれる 1 種又は複数種の混合物であり、

芳香族溶媒がトルエン、 o－キシレン、 m－キシレン、 p－キシレン、 エチルベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選ばれる 1 種又は複数種の混合物である請求項 1 又は 2 記載のウラシル化合物結晶の製造方法。

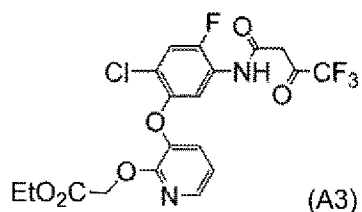
[請求項4] C 3－C 6 アルコール溶媒と芳香族溶媒との重量比が 5 0：5 0～9 8：2 である請求項 1 乃至 3 のいずれか記載のウラシル化合物結晶の製造方法。

[請求項5] 式（A 1）



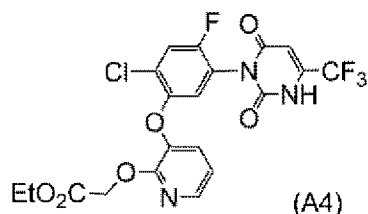
で示される化合物とトリフルオロアセト酢酸アルキルとを反応させる工程（工程 1）；

工程 1 にて得られた式（A 3）



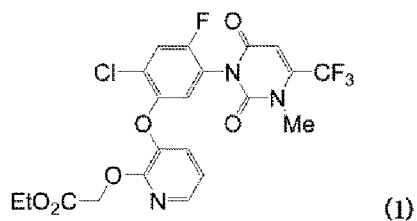
で示される化合物を含む粗生成物とシアン酸塩とをプロトン酸の存在下に反応させる工程（工程 2）；

工程 2 にて得られた式（A 4）



で示される化合物を含む粗生成物とメチル化剤とを塩基の存在下に反応させる工程（工程 3）；並びに

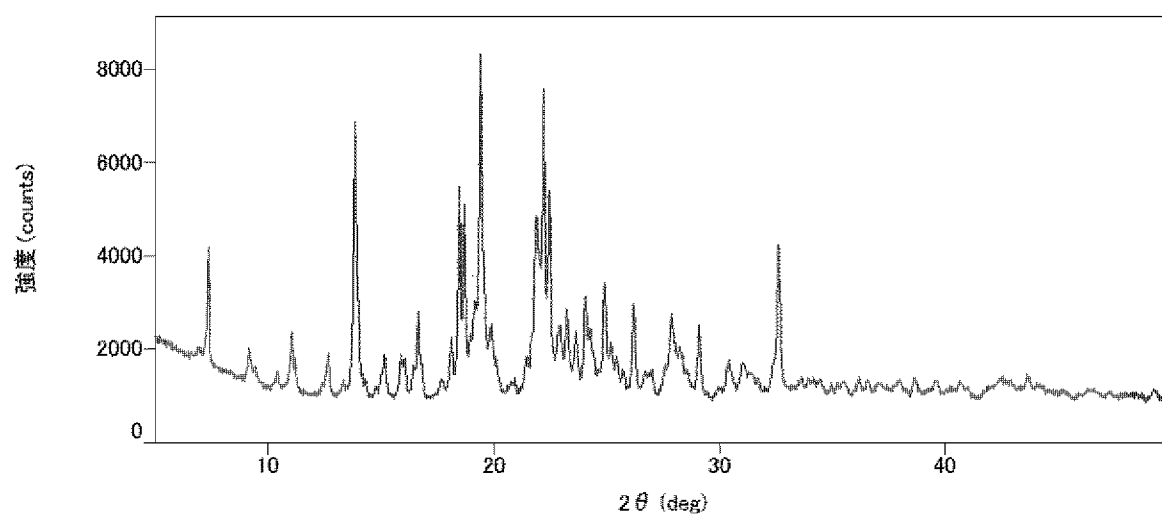
工程 3 にて得られた式（1）



で示されるウラシル化合物を含む粗生成物を C 3 – C 6 アルコール溶媒及び芳香族溶媒からなる有機溶媒に溶解し、溶液中より該ウラシル化合物の結晶を析出させる工程（工程 4）

からなる式（1）で示されるウラシル化合物結晶の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/025498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i, A01N43/54(2006.01)n, A01P13/00(2006.01)n

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)

C07D401/12, A01N43/54, A01P13/00

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JP 2002-155061 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 28 May 2002 (28.05.2002), general formula [I]; paragraphs [0007], [0015], [0036], [0037], [0062], [0138], [0174] to [0180] & US 6537948 B1 formula [I]; column 14-6, Production Method 6; column 45-7, Intermediate Production Method 12; column 54-5, Production Example 5; column 55, lines 30 to 49; column 74-5, Production example 23; column 85-7, Production example 40 & JP 2009-209147 A & EP 1122244 A1 & AU 1676001 A & BR 100318 A & CA 2334399 A & AU 779561 B & KR 10-2001-0083158 A & CN 1316426 A & CN 1636981 A & AR 27938 A & TR 200402577 T & IL 167954 A</p>	1-5

☒ 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
15 August 2017 (15.08.17)Date of mailing of the international search report
29 August 2017 (29.08.17)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/JP2017/025498

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& IL 167955 A & RU 2264395 C & IL 167956 A & IL 167958 A & AR 78875 A & CA 2646796 A & ZA 200100906 A & IL 167957 A & MX PA01001317 A & CA 2334399 A1	
Y	Teruzo ASAHARA, Yozai Handbook, 1985, pages 47 to 51, paragraph of 3.2 Sai Kessho, particularly, page 43, 3.2.1, 3), 5), pages 49 to 51, 3.2.3., A., B., F., table 3.4	1-5
Y	WO 2014/060640 A1 (FERMION OY), 24 April 2014 (24.04.2014), example 5; claim 12 & EP 2909163 A1 & JP 2015-532309 A & US 2015/0321983 A1	1-5
Y	EP 1486554 A1 (ROHM AND HAAS CO.), 15 December 2004 (15.12.2004), example 4 & US 2004/0250469 A1 & JP 2005-2320 A & BR 0401880 A & TW 200510516 A & MX PA04005616 A & BR 401880 A & CN 1572839 A & KR 10-1046593 B1	1-5
Y	WO 1994/012509 A1 (CIBA-GEIGY AG), 09 June 1994 (09.06.1994), example 1; table 2; claims 3 to 4 & MX 9307467 A & CA 2148926 A & US 5334739 A & SK 71795 A & JP 8-503948 A & TW 294670 B & AU 686124 B & ZA 9308893 A & AU 5674594 A & EP 670843 A1 & CZ 9501375 A & US 5512621 A & RU 95113872 A & BR 9307546 A	1-5

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, A01N43/54(2006.01)n, A01P13/00(2006.01)n

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, A01N43/54, A01P13/00

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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
Y	JP 2002-155061 A（住友化学工業株式会社）2002.05.28, 一般式[I], [0007], [0015], [0036], [0037], [0062], [0138], [0174]～[0180] & US 6537948 B1, formula[I], column 14-6 Production Method 6, column 45-7 Intermediate Production Method 12, column 54～5 Production Exmaple 5, column 55 line 30～49, column 74-5 Production Example 23, column 85-7 Production Example 40 & JP 2009-209147 A & EP 1122244 A1 & AU 1676001 A & BR 100318 A & CA 2334399 A & AU 779561 B & KR 10-2001-0083158 A & CN 1316426 A & CN 1636981 A & AR 27938 A & TR 200402577 T & IL 167954 A	1-5

☑ 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

15.08.2017

国際調査報告の発送日

29.08.2017

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）

清水 紀子

4 P

4669

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
	& IL 167955 A & CA 2646796 A & RU 2264395 C & ZA 200100906 A & IL 167956 A & IL 167957 A & IL 167958 A & MX PA01001317 A & AR 78875 A & CA 2334399 A1	
Y	浅原照三, 溶剤ハンドブック, 1985, p. 47-51, 3.2 再結晶の項, 特に p. 43 3.2.1 の 3) と 5), p. 49-51 3.2.3. の A., B., F., 表 3.4	1-5
Y	WO 2014/060640 A1 (FERMION OY) 2014.04.24, EXAMPLE 5, Claim 12 & EP 2909163 A1 & JP 2015-532309 A & US 2015/0321983 A1	1-5
Y	EP 1486554 A1 (ROHM AND HAAS COMPANY) 2004.12.15, Example 4 & US 2004/0250469 A1 & MX PA04005616 A & JP 2005-2320 A & BR 401880 A & BR 0401880 A & CN 1572839 A & TW 200510516 A & KR 10-1046593 B1	1-5
Y	WO 1994/012509 A1 (CIBA-GEIGY AG) 1994.06.09, Example 1, Table 2, Claims 3-4 & MX 9307467 A & ZA 9308893 A & CA 2148926 A & AU 5674594 A & US 5334739 A & EP 670843 A1 & SK 71795 A & CZ 9501375 A & JP 8-503948 A & US 5512621 A & TW 294670 B & RU 95113872 A & AU 686124 B & BR 9307546 A	1-5