



(21)申請案號：105119750

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07C233/81 (2006.01)

C07C231/02 (2006.01)

C07C231/24 (2006.01)

C07D263/57 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/24 日本

2015-126853

(71)申請人：味之素股份有限公司 (日本) AJINOMOTO CO., INC. (JP)

日本

(72)發明人：中沢正和 NAKAZAWA, MASAKAZU (JP)；田中聡 TANAKA, SATOSHI (JP)；畑田紀子 HATADA, NORIKO (JP)；森健一 MORI, KENICHI (JP)；岩崎恵理子 IWASAKI, ERIKO (JP)

(74)代理人：林志剛

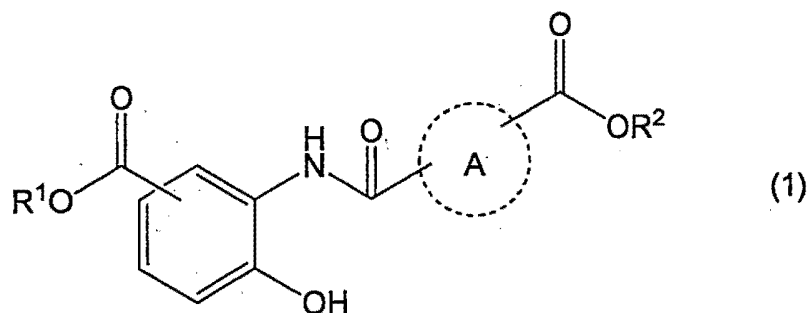
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

噁唑二羧酸化合物的製造方法

(57)摘要

本發明係提供工業上可以低價製造噁唑二羧酸化合物之化合物、該化合物之製造方法，及使用該化合物之噁唑二羧酸化合物的製造方法。該化合物為下述一般式(1)所示。一般式(1)中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

噁唑二羧酸化合物的製造方法

【技術領域】

[0001] 本發明係有關新穎之化合物、該化合物之製造方法，及使用該化合物之噁唑二羧酸化合物的製造方法。

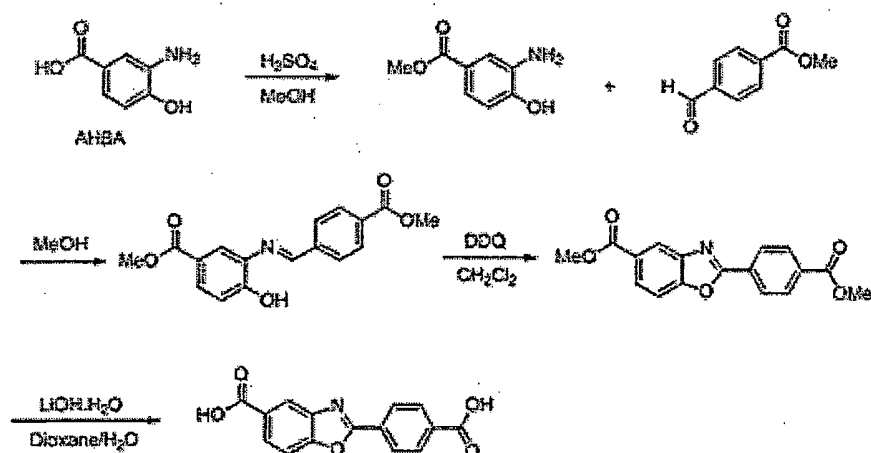
【先前技術】

[0002] 聚對苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚對苯二甲酸丁二醇酯（PBT）等之聚酯化合物因具有豐富之柔軟性，及優良的阻氣性與耐藥性，故被使用於包裝用薄膜、磁性膠帶、容器、衣料用纖維等之領域。

[0003] 該等聚酯化合物中，例如專利文獻 1 曾記載噁唑二羧酸化合物與具有特定結構之二醇反應所得的聚酯化合物具有優良耐熱性。

[0004] 該噁唑二羧酸化合物如下述專利文獻 1 所記載般可由，使 AHBA（3-胺基-4-羥基苯甲酸）作為甲基酯物用，與對苯二甲醛酸甲酯反應得亞胺物，再藉由 2,3-二氯-5,6-二氰基-p-苯醌（DDQ）使該亞胺物氧化環化而構築噁唑環，最後進行酯加水分解而得。

【化 1】



先前技術文獻

專利文獻

[0005] 專利文獻 1：國際公開第 2014/163096 號

【發明內容】

發明之概要

發明所欲解決之課題

[0006] 但工業上製造專利文獻 1 所記載之噁唑二羧酸化合物用之對苯二甲醛酸甲酯為高價物，難大量取得。又，環化所使用之 DDQ 也為高價物且需 1 mol 當量，另外 1 mol 當量所副產之 DDQ 還原物因含有氰基故可能提高廢棄成本。

[0007] 為了解決上述課題，因此本發明之課題為，提供工業上可以低價製造噁唑二羧酸化合物之化合物、該化合物之製造方法，及使用該化合物之噁唑二羧酸化合物的製造方法。

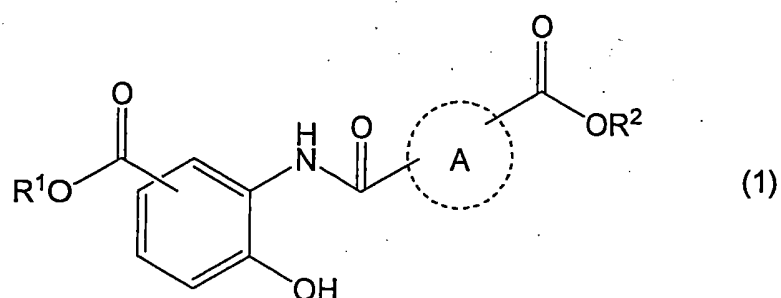
解決課題之方法

[0008] 針對上述課題經本發明者們專心檢討後發現，介有新穎中間物下藉由新穎反應流程可使工業上低價製造噁唑二羧酸化合物，而完成本發明。

[0009] 即，本發明係包含下述內容。

〔1〕一種化合物，其為下述一般式（1）之化合物，

【化2】



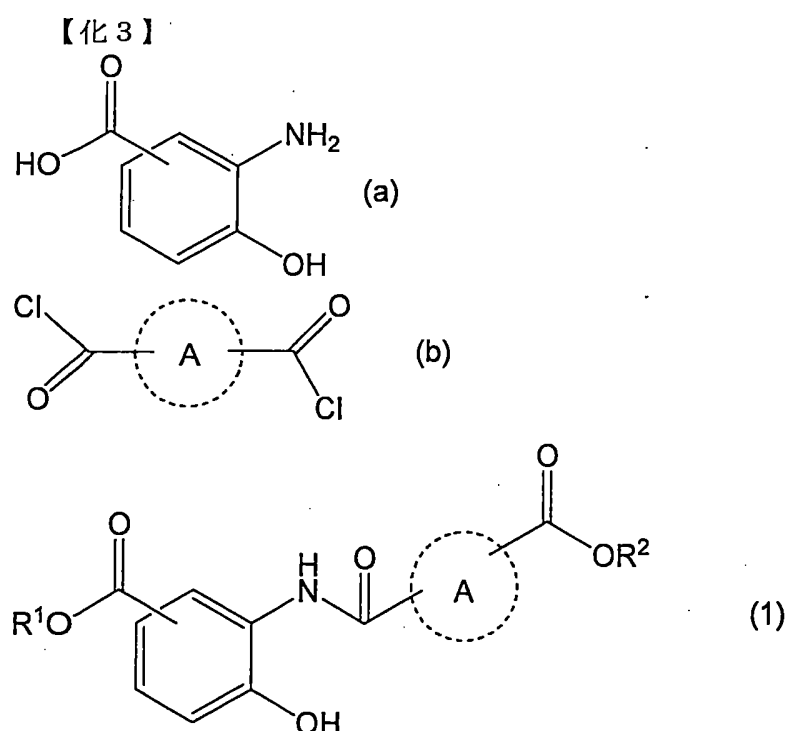
（一般式（1）中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基）。

〔2〕如〔1〕所記載之化合物，其中一般式（1）之 R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子或鈉原子。

〔3〕如〔1〕或〔2〕所記載之化合物，其中一般式（1）之 R^1 及 R^2 中一方表示鈉原子，另一方表示氫原子。

〔4〕如〔1〕～〔3〕中任一項所記載之化合物，其中一般式（1）之環 A 表示可具有取代基之伸苯基。

〔5〕一種一般式（1）之化合物的製造方法，其為含有使下述一般式（a）之化合物與下述一般式（b）之化合物反應，得下述一般式（1）之化合物的步驟，



(一般式 (1) 中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基；一般式 (b) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

〔6〕如〔5〕所記載之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中另含有由得一般式 (1) 之化合物的步驟所得之反應混合物，晶析處理一般式 (1) 之化合物而分離的步驟。

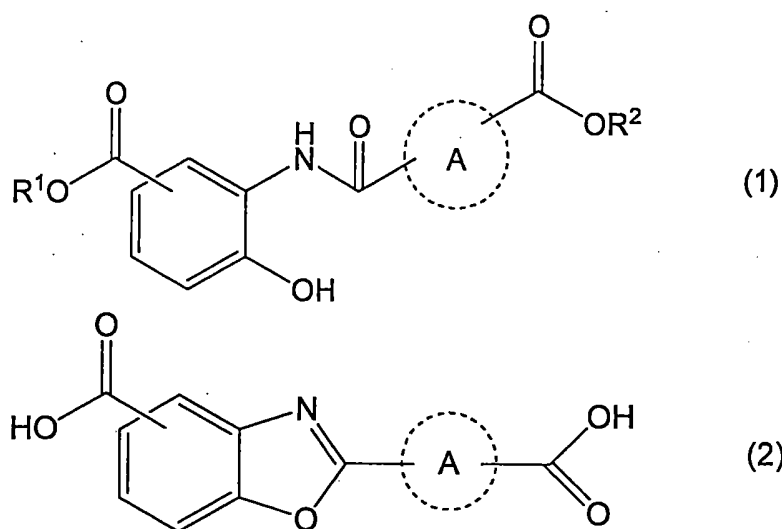
〔7〕如〔6〕所記載之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中晶析溫度為 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

〔8〕如〔6〕或〔7〕所記載之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中進行晶析處理時之 pH 為 2~7。

〔9〕如〔6〕~〔8〕中任一項所記載之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中晶析時間為 0.5 小時~3 小時。

〔10〕一種一般式（2）之化合物的製造方法，其為含有使下述一般式（1）之化合物反應，得下述一般式（2）之化合物的步驟，

【化4】

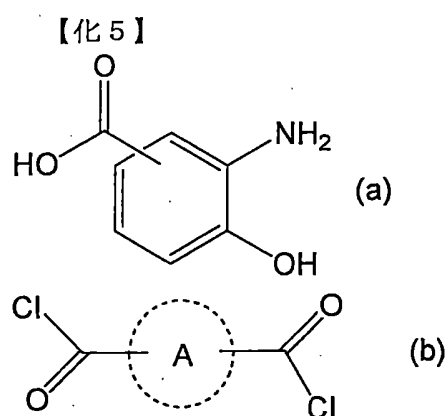


（一般式（1）中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基；一般式（2）中，環 A 與一般式（1）之物相同）。

〔11〕如〔10〕所記載之一般式（2）之化合物的製造方法，其中使用酸觸媒。

〔12〕如〔10〕或〔11〕所記載之一般式（2）之化合物的製造方法，其中得一般式（2）之化合物後，以非質子性極性溶劑使一般式（2）之化合物再結晶。

〔13〕如〔10〕～〔12〕中任一項所記載之一般式（2）之化合物的製造方法，其中另含有使下述一般式（a）之化合物與下述一般式（b）之化合物反應，得一般式（1）之化合物的步驟，



(一般式 (b) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

〔14〕如〔13〕所記載之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中另含有由得一般式 (1) 之化合物的步驟所得之反應混合物，晶析處理一般式 (1) 之化合物而分離的步驟。

〔15〕如〔14〕所記載之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中晶析溫度為 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

〔16〕如〔14〕或〔15〕所記載之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中進行晶析處理時之 pH 為 2~7。

〔17〕如〔14〕~〔16〕中任一項所記載之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中晶析時間為 0.5 小時~3 小時。

發明之效果

[0010] 本發明可提供工業上可以低價製造噁唑二羧酸化合物之化合物、該化合物之製造方法，及使用該化合物之噁唑二羧酸化合物的製造方法。

實施發明之形態

[0011] 下面將詳細說明本發明之化合物、該化合物之製造方法，及使用該化合物之噁唑二羧酸化合物的製造方法。

[0012] 本說明書中，附記於基之前的「可具有取代基」用語係指，該基之氫原子未被取代基取代，及該基之部分或全部氫原子被取代基取代。

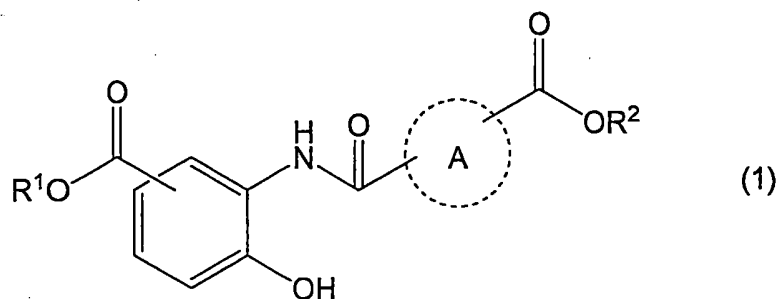
[0013] 本說明書中「 $C_p \sim C_q$ 」（ p 及 q 為正整數，且 $p < q$ ）用語係表示，該用語之前所記載的有機基之碳原子數為 $p \sim q$ 。例如「 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基」係表示碳原子數 $1 \sim 10$ 之烷基，「 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基酯」係表示碳原子數 $1 \sim 10$ 之與烷基之酯。

[0014]

〔可作為噁唑二羧酸化合物的中間物之化合物〕

可作為本發明之噁唑二羧酸化合物的中間物之化合物為，下述一般式（1）之化合物。

【化6】



（一般式（1）中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基）。

[0015] R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子。 R^1 及 R^2 較佳為表示各自獨立之氫原子或鈉原子，更佳為 R^1 及 R^2 中一方表示鈉原子，另一方表示氫原子。即，一般式 (1) 之化合物較佳為單鈉鹽。

[0016] $COOR^1$ 與苯環之鍵結部位無特別限定，但較佳為鍵結於鍵結苯環之 OH 基為 4 位之位置（相對於 OH 基為對位之位置）上。

[0017] 環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基。環 A 所表示之二價的芳香族烴基可為，含有芳香族環結構之二價的烴基無特別限定，較佳為碳原子數 6~24，又以碳原子數 6~14 為佳，更佳為碳原子數 6~10。芳香族環結構可為單環或縮合環，又，可具有 2 個以上之芳香族環。二價之芳香族烴基如，伸苯基、伸萘基、伸聯苯基、伸蒽基、伸聯三苯基、菲二基、三苯并苯二基、芘二基、芴二基、聯苯芴二基等，較佳為伸苯基、伸萘基、伸聯苯基，更佳為伸苯基。伸苯基中較佳為 1,4-伸苯基、1,3-伸苯基、1,2-伸苯基，又以 1,4-伸苯基、1,3-伸苯基為佳，更佳為 1,4-伸苯基。

[0018] 環 A 所表示之二價的芳香族烴基可具有取代基。取代基無特別限制，例如鹵原子、烷基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、一價之雜環基、亞烷基、胺基、矽烷基、醯基、醯氧基、羧基、磺基、氰基、硝基、羥基、硫基、羰基者。

[0019] 作為取代基用之鹵原子如，氟原子、氯原

子、溴原子、碘原子。

[0020] 作為取代基用之烷基可為直鏈狀或支鏈狀中任一種。該烷基之碳原子數較佳為 1~12，又以 1~6 為佳，更佳為 1~3。該烷基如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、s-丁基、異丁基、t-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。

[0021] 作為取代基用之環烷基的碳原子數較佳為 3~12，更佳為 3~6。該環烷基如，環丙基、環丁基、環戊基及環己基等。

[0022] 作為取代基用之烷氧基可為直鏈狀或支鏈狀中任一種。該烷氧基之碳原子數較佳為 1~20，又以 1~12 為佳，更佳為 1~6。該烷氧基如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、s-丁氧基、異丁氧基、t-丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基及癸氧基。

[0023] 作為取代基用之環烷氧基的碳原子數較佳為 3~20，又以 3~12 為佳，更佳為 3~6。該環烷氧基如，環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

[0024] 作為取代基用之芳基為，由芳香族烴去除芳香環上之 1 個氫原子所得之基。作為取代基用之芳基的碳原子數較佳為 6~24，又以 6~18 為佳，更佳為 6~14，特佳為 6~10。該芳基如，苯基、萘基及蒽基。

[0025] 作為取代基用之芳氧基的碳原子數較佳為 6~24，又以 6~18 為佳，更佳為 6~14，特佳為 6~10。作為

取代基用之芳氧基如，苯氧基、1-萘氧基及 2-萘氧基。

[0026] 作為取代基用之芳烷基的碳原子數較佳為 7~25。又以 7~19 為佳，更佳為 7~15，特佳為 7~11。該芳烷基如，苯基- $C_1 \sim C_{12}$ 烷基、萘基- $C_1 \sim C_{12}$ 烷基及蒽基- $C_1 \sim C_{12}$ 烷基。

[0027] 作為取代基用之芳烷氧基的碳原子數較佳為 7~25，又以 7~19 為佳，更佳為 7~15，特佳為 7~11。該芳烷氧基如，苯基- $C_1 \sim C_{12}$ 烷氧基及萘基- $C_1 \sim C_{12}$ 烷氧基。

[0028] 作為取代基用之一價的雜環基係指，由雜環式化合物之雜環去除 1 個氫原子所得之基。該一價之雜環基的碳原子數較佳為 3~21，又以 3~15 為佳，更佳為 3~9。該一價之雜環基也包含一價之芳香族雜環基（雜芳基）。該一價之雜環如，噻噁基、吡咯基、氧茂基、呋喃基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯烷基、哌啶基、喹啉基及異喹啉基。

[0029] 作為取代基用之亞烷基係指，由鏈烷之同一碳原子去除 2 個氫原子所得之基。該亞烷基之碳原子數較佳為 1~20，又以 1~14 為佳，更佳為 1~12，又以 1~6 更佳，特佳為 1~3。該亞烷基如，亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞異丙基、亞丁基、s-亞丁基、亞異丁基、t-亞丁基、亞戊基、亞己基、亞庚基、亞辛基、亞壬基及亞癸基。

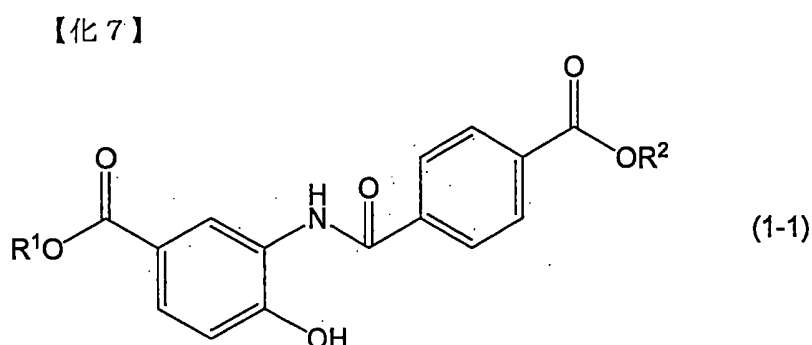
[0030] 作為取代基用之醯基為，式： $-C(=O)-R$ 所表示之基（式中，R 為烷基或芳基）。R 所表示之烷基可為

直鏈狀或支鏈狀中任一種。R 所表示之芳基如，苯基、萘基及蒽基。該醯基之碳原子數較佳為 2~20，又以 2~13 為佳，更佳為 2~7。該醯基如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、三甲基乙醯基及苯醯基。

[0031] 作為取代基用之醯氧基為式： $-O-C(=O)-R$ 所表示之基（式中，R 為烷基或芳基）。R 所表示之烷基可為直鏈狀或支鏈狀中任一種。R 所表示之芳基如，苯基、萘基及蒽基。該醯氧基之碳原子數較佳為 2~20，又以 2~13 為佳，更佳為 2~7。該醯氧基如，乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、三甲基乙醯氧基及苯醯氧基。

[0032] 上述取代基可另具有取代基（以下稱為「二次取代基」。二次取代基無特別記載下，可使用與上述取代基相同之物。

[0033] 一般式（1）之化合物較佳為一般式（1-1）之化合物。



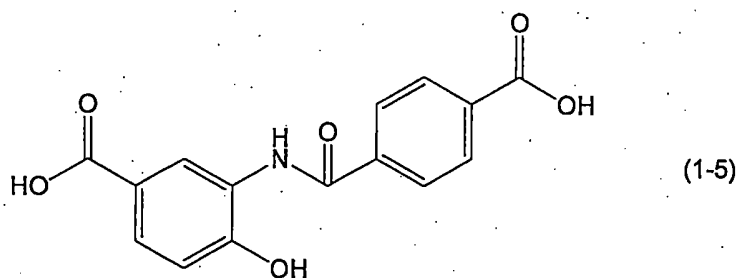
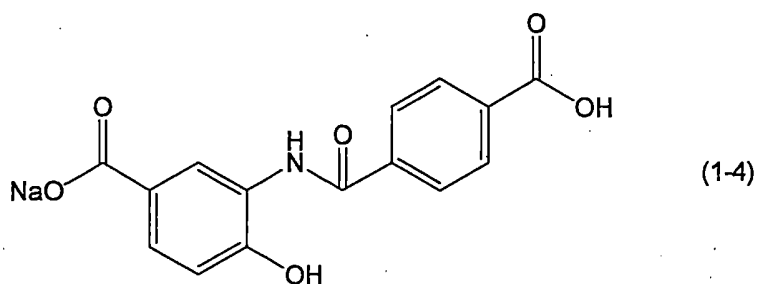
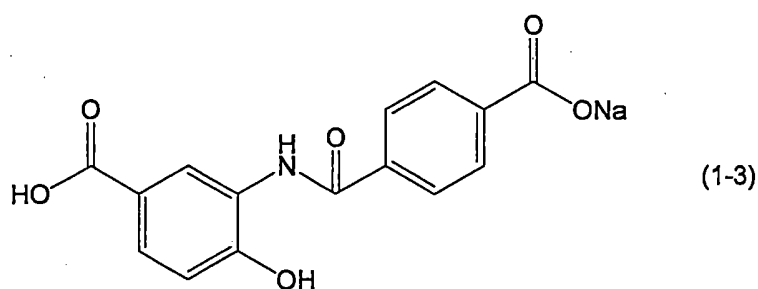
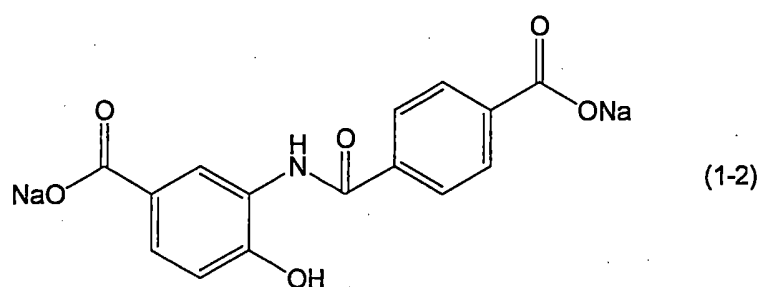
（一般式（1-1）中， R^1 及 R^2 可與一般式（1）之物相同）。

[0034] R^1 及 R^2 與一般式（1）中之 R^1 及 R^2 同義，較

佳之範圍也相同。

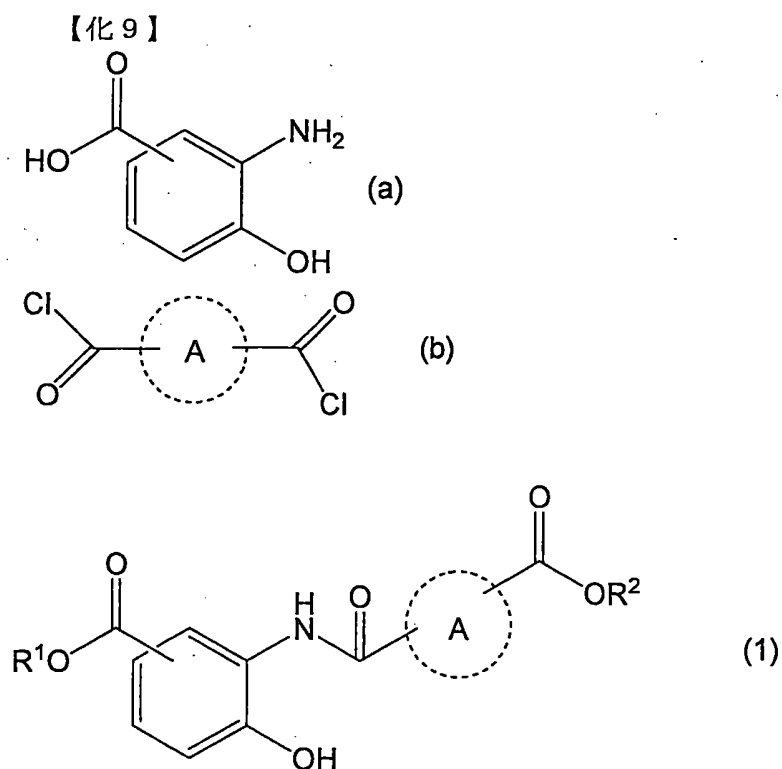
[0035] 較佳之一實施形態中，一般式(1)之化合物為下述式(1-2)~(1-5)所表示之化合物，又以下述式(1-3)~(1-5)所表示之化合物為佳，更佳為下述式(1-3)~(1-4)所表示之化合物。

【化8】



[0036] [一般式(1)之化合物的製造方法]

本發明之一般式 (1) 之化合物的製造方法為，特徵係含有使下述一般式 (a) 之化合物與下述一般式 (b) 之化合物反應，得下述一般式 (1) 之化合物的步驟。

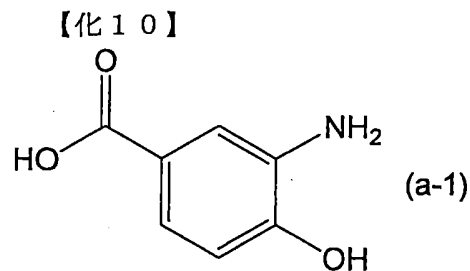


(一般式 (1) 中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 為可具有取代基之二價的芳香族烴基、一般式 (b) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

[0037] 一般式 (1) 之化合物如上述「可作為噁唑二羧酸化合物之中間物的化合物」所說明。

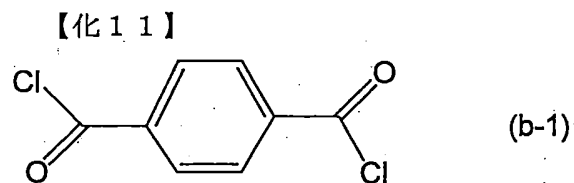
[0038] 一般式 (a) 中，COOH 與苯環之鏈結部位無特別限定，但較佳為鏈結於鏈結苯環之 OH 基為 4 位之位置 (相對於 OH 基為對位之位置) 上。一般式 (a) 之化合物的較佳一實施形態為下述式 (a-1) 所表示之 3-胺基-

4-羥基苯甲酸。



[0039] 一般式 (b) 中，環 A 可與一般式 (1) 之物相同，較佳之範圍也相同。

[0040] 一般式 (b) 之化合物的較佳一實施形態為下述式 (b-1) 所表示之對苯二甲酸氯化物（以下也稱為「TPC」）。



[0041] 本發明之一般式 (1) 之化合物的製造方法之較佳一實施形態為，含有使一般式 (a-1) 所表示之 3-氨基-4-羥基苯甲酸與一般式 (b-1) 所表示之對苯二甲酸氯化物反應，得一般式 (1-1) 之化合物的步驟。

[0042] 一般式 (a) 之化合物及一般式 (b) 之化合物可使用市售品，可使用已知之合成方法合成。

[0043] 一般式 (a) 之化合物與一般式 (b) 之化合物的莫耳比（一般式 (a) 之化合物 / 一般式 (b) 之化合物），可因應一般式 (1) 之 R^1 、 R^2 及環 A 之種類而適當變更，無特別限定，較佳為 1/1~1/5，又以 1/1~1/2 為佳，

更佳為 1/1.3~1/1.7、1/1.4~1/1.6 或 1/1.5。

[0044] 反應環境無特別限定，較佳於大氣壓下，於氫或氮等之不活性氣體環境中進行。此時之大氣壓係指 1 氣壓（約 0.1MPa）。

[0045] 使用溶劑時，所使用之溶劑如，N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、四氫呋喃、甲基環戊基醚等，較佳為 N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃。溶劑可一種單獨使用，或二種以上組合使用。

[0046] 反應溫度就有效率進行反應之觀點較佳為 -78℃~100℃，又以 -40℃~0℃ 為佳，更佳為 -30℃~-10℃、-25℃~-15℃ 或 -20℃。

[0047] 反應時間可因應一般式 (1) 之 R^1 、 R^2 及環 A 之種類而適當變更，無特別限定，較佳為 0.1 小時~12 小時，又以 0.2 小時~6 小時為佳，更佳為 0.5 小時~1 小時。

[0048] 反應後使反應混合物分液為有機層及水層（例如藉由水/乙酸乙酯使反應混合物分液），再加入鹼成分進行處理，可得一般式 (1) 之單金屬鹽及/或二金屬鹽，即一般式 (1) 之 R^1 及/或 R^2 為鋰原子、鈉原子或鉀原子之化合物。該處理可進行複數次。

[0049] 鹼成分如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等，較佳為氫氧化鈉、鹼成分以水溶液狀使用時，鹼成分之水溶液濃度無特別限定，較佳為 10w/w%~48w/w%，又以 15 w/v%~48w/w% 為佳，更佳為 20w/v%~48w/w%。

[0050] 添加鹼成分時較佳使 pH 為 8~14，又以 9~13

為佳，更佳為 10~12。

[0051] 一般式 (1) 之化合物可藉由已知之各種分離方法由反應混合物精製所得。該等分離方法中較佳之一實施形態為，由反應混合物晶析處理一般式 (1) 之化合物而分離之步驟。進行一定之晶析處理時可加大結晶形。如此可於短時間內有效分離反應混合物，而以高純度單離一般式 (1) 之化合物。本發明之一般式 (1) 之化合物的製造方法中，必要時可省略分離步驟，可於無需由反應混合物分離一般式 (1) 之化合物下提供一般式 (2) 之化合物的製造方法。

[0052] 晶析處理所使用之溶劑無特別限定，但較佳為水。又，水可含有 5v/v% 以下之 N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)、四氫呋喃 (THF)、甲醇及乙酸乙酯中任一種。

[0053] 晶析處理為了提高一般式 (1) 之化合物的析出效率，較佳為進行熟成操作。

[0054] 晶析處理 (熟成溫度) 可因應晶析處理所使用之溶劑種類而適當變更，無特別限定，但較佳為 0℃~100℃，又以 25℃~80℃ 為佳，更佳為 50℃~70℃、55℃~65℃ 或 60℃。

[0055] 進行晶析處理時之 pH 較佳為 2~7，又以 4~6 為佳，更佳為 4.5~5.5 或 5。調製 pH 時可添加酸，可添加之酸如，鹽酸、硫酸、乙酸、磷酸、較佳為鹽酸。特別是 pH 為 4.5 以上時可得結晶形較大之單金屬鹽，而易與反

應混合物分離，又，pH 為 5.5 以下時可提升單金屬鹽之產率。

[0056] 晶析時間（熟成時間）無特別限定，較佳為 0.5 小時~3 小時，又以 0.5 小時~2 小時為佳，更佳為 0.5 小時~1.5 小時、0.75 小時~1.25 小時或 1 小時。

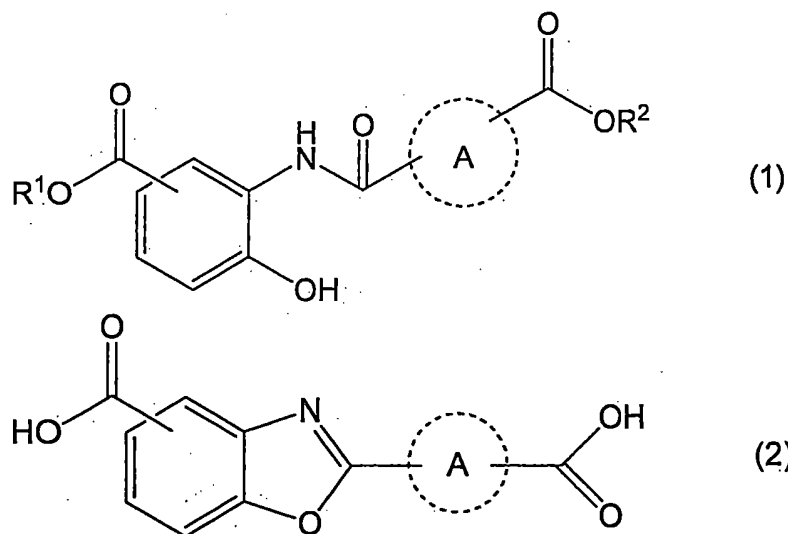
[0057] 晶析時間結束後就利用一般式（1）之化合物與反應混合物的溶解度差，以提升一般式（1）之化合物的回收效率之觀點，較佳為降至 10℃~30℃ 之溫度（又以室溫（約 20℃）為佳）。降低溫度後可藉由過濾等已知之分離方法分離一般式（1）之化合物與反應混合物。

[0058] 一般式（1）之化合物的結晶形無特別限定，但就提升副產物等與反應混合物之分離性的觀點較佳為針狀結晶。針狀結晶係指，不僅幾何學上形狀似針般先端較尖之結晶，也包含圓柱狀、角柱狀及橢圓柱狀之結晶。

[0059] [一般式（2）之化合物的製造方法]

本發明之一般式（2）之化合物（噁唑二羧酸化合物）的製造方法為，特徵係含有使一般式（1）之化合物進行反應，得一般式（2）之化合物的步驟。

【化 1 2】

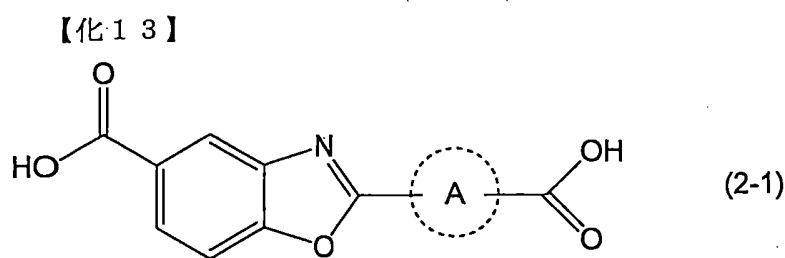


(一般式 (1) 中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基。一般式 (2) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

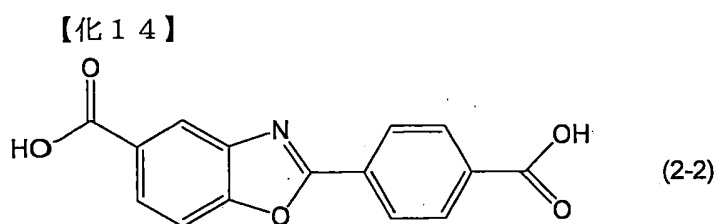
[0060] 一般式 (1) 之化合物如上述〔可作為噁唑二羧酸化合物之中間物的化合物〕所說明。

[0061] 一般式 (2) 中，環 A 可與一般式 (1) 之物相同，較佳之範圍也相同。

[0062] 一般式 (2) 中，COOH 與苯環之鍵結部位無特別限定，但較佳為鍵結於相對於與苯環縮合之噁唑環的氧原子為對位之位置上。即，一般式 (2) 之化合物較佳為一般式 (2-1) 之化合物。



[0063] 一般式 (2) 之化合物的較佳一實施形態為，下述式 (2-2) 所表示之 2-(4-羧基苯基) 苯并[d]噁唑-5-羧酸。因此本發明之一般式 (2) 之化合物的製造方法之較佳一實施形態為，含有使一般式 (1-1) 之化合物進行反應，得一般式 (2-2) 所表示之 2-(4-羧基苯基) 苯并[d]噁唑-5-羧酸的步驟。



[0064] 反應環境無特別限定，較佳於大氣壓（常壓）下，於氫或氮等之不活性氣體環境中進行。此時之大氣壓係指 1 氣壓（約 0.1MPa）。

[0065] 使用溶劑時，所使用之溶劑如，甲苯、p-二甲苯、o-二甲苯、四氫呋喃、N-甲基-2-吡咯烷酮等，較佳為 p-二甲苯、o-二甲苯。溶劑可一種單獨使用，或二種以上組合使用。

[0066] 本發明之一般式 (2) 之化合物的合成方法中為了促進環形成（閉環）反應，較佳為使用酸觸媒、酸觸媒如，p-甲苯磺酸、p-甲苯磺酸吡啶鹽、甲烷磺酸、甲烷

磺酸與吡啶之混合物、硫酸等，較佳為甲烷磺酸與吡啶之混合物。酸觸媒可一種單獨使用，或二種以上組合使用。

[0067] 一般式 (1) 之化合物中 R^1 與 R^2 同表氫原子時，酸觸媒就縮短反應時間及降低副產物等之反應混合物發生的觀點，相對於 1 mol 之一般式 (1) 之化合物較佳為使用 0.1 mol~2 mol，又以使用 0.2 mol~1.5 mol 為佳，更佳為 0.3 mol~1 mol。使用二種以上之酸觸媒時或酸觸媒為混合物時，各酸觸媒之莫耳數合計值可為上述範圍。

[0068] 一般式 (1) 之化合物為單金屬鹽或二金屬鹽時，酸觸媒除了就縮短反應時間及降低副產物等之反應混合物發生的觀點外，就中和金屬鹽之觀點，相對於 1 mol 之一般式 (1) 之化合物較佳為使用 0.5 mol~10 mol，又以使用 0.5 mol~8 mol 為佳，更佳為 1 mol~5 mol。使用二種以上之酸觸媒時或酸觸媒為混合物時，各酸觸媒之莫耳數合計值可為上述範圍。

[0069] 反應溫度就有效率進行閉環反應之觀點較佳為 50°C ~ 250°C ，又以 100°C ~ 200°C 為佳，更佳為 150°C ~ 170°C 、 155°C ~ 165°C 或 160°C 。

[0070] 反應時間可因應一般式 (2) 之環 A 種類而適當變更，無特別限定，較佳為 6 小時~48 小時，又以 12 小時~36 小時為佳，更佳為 18 小時~24 小時。

[0071] 反應結束後一般式 (2) 之化合物可藉由已知之各種分離方法由反應混合物單離所得。例如一般式 (2) 之化合物於必要時可藉由過濾而濾除不必要物，再

加入甲苯等溶劑進行洗淨、萃取，及必要時進行乾燥而得。

[0072] 本發明之一般式(2)之化合物的製造方法中，必要時較佳以非質子性極性溶劑使一般式(2)之化合物再結晶。以非質子性極性溶劑進行再結晶時易與反應混合物分離而精製，且可縮短分離時間。又，本發明之一般式(2)之化合物的製造方法可為，進行再結晶之前以再結晶溶劑洗淨再過濾。

[0073] 再結晶溶劑可為非質子性極性溶劑無特別限定，但較佳為具有氮原子之非質子性極性溶劑。非質子性極性溶劑如，二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等，較佳為 N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮。再結晶溶劑可一種單獨使用，或二種以上組合使用。

[0074] 溶解溫度可因應再結晶溶劑之種類而適當變更，無特別限定，較佳為 0℃~150℃，又以 25℃~120℃ 為佳，更佳為 60℃~100℃。

[0075] 溶解時之熟成時間（溶解時間）較佳為 0.5 小時~3 小時，又以 0.75 小時~2 小時為佳，更佳為 0.75 小時~1.5 小時或 1 小時。

[0076] 晶析溫度較佳為 -20℃~100℃，又以 0℃~50℃ 為佳，更佳為 15℃~30℃、20℃~28℃、20℃或 25℃。最終之晶析溫度較佳為 15℃~25℃，又以 17℃~22℃ 為佳，更佳為 18℃~21℃ 或 20℃。

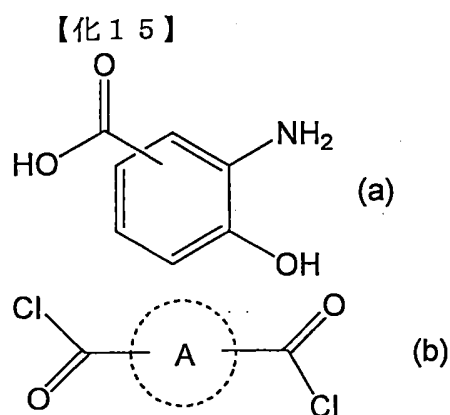
[0077] 由溶解溫度至晶析溫度之冷卻時間較佳為 4 小時~36 小時，又以 8 小時~24 小時為佳，更佳為 12 小時~16 小時。

[0078] 得一般式 (2) 之化合物的再結晶法可使用，另添加弱溶劑以析出一般式 (2) 之化合物的方法。弱溶劑如，水、甲醇、乙醇、丙酮等，較佳為水、甲醇、弱溶劑可一種單獨使用，或二種以上組合使用。

[0079] 添加弱溶劑時，弱溶劑之添加時間較佳為 0.5 小時~2 小時，更佳為 0.75 小時~1.5 小時或 1 小時。

[0080] 一般式 (2) 之化合物的結晶形就提升與副產物等之反應混合物的分離性之觀點，較佳為板狀結晶。板狀結晶係指，板狀徑相對於厚度之長寬比為 2.0 以上之物。

[0081] 本發明之一般式 (2) 之化合物的製造方法較佳為，另含有使下述一般式 (a) 之化合物與下述一般式 (b) 之化合物反應，得一般式 (1) 之化合物的步驟。



(一般式 (b) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

[0082] 使一般式 (a) 之化合物與一般式 (b) 之化

合物反應，得一般式（1）之化合物的步驟為，如上述〔一般式（1）之化合物的製造方法〕所說明。

[0083] 結束得上述一般式（1）之化合物的步驟後較佳為，另含有由所得之反應混合物晶析處理一般式（1）之化合物而分離的步驟。由得一般式（1）之化合物的步驟所得之反應混合物晶析處理一般式（1）之化合物而分離的步驟為，如上述〔一般式（1）之化合物的製造方法〕所說明。

【實施方式】

實施例

[0084] 下面將舉實施例具體說明本發明，但本發明非限定於該等實施例。所合成之化合物的結構係使用核磁共振裝置（Bruker 公司製「AVANCE 400」（400MHz）），藉由質子核磁共振（ $^1\text{H-NMR}$ ）光譜所確定之化學位移（ δ ）係以 ppm 表示。

[0085]

〔實施例 1〕

<合成 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲酸單鈉鹽>

將 30.45 g（150 mmol）之對苯二甲酸氯化物溶解於 76.6 ml 之 N,N-二甲基乙醯胺與 76.6 ml 之四氫呋喃的混合溶劑後冷卻至 -20°C ，有加入 15.31 g 之 3-胺基-4-羥基苯甲酸（100 mmol）， -20°C 下冷卻攪拌 1 小時。加入 55 ml 之甲醇進行硬化後升溫至 20°C ，再加入 352 ml 之乙酸

乙酯與 505 ml 之水，其後加入 25w/v%氫氧化鈉水溶液將 pH 調整為 8.5，分層後取出水層（下層）。將所得之水層加熱至 50℃，加入 25w/v%氫氧化鈉水溶液將 pH 調整為 11.5 後加熱至 60℃，再加入鹽酸將 pH 調整為 5，實施 1 小時晶析。將漿液冷卻至室溫後分離（分離所需時間為 25 分鐘），得淡褐色固體。40℃、減壓下乾燥整夜後，得目的化合物 31.79 g（含量 84.1 w%（質量%），82.73 mmol，針狀結晶）（產率 82.7%）。目的化合物之 HPLC 純度（目的化合物：不純物）為 1：0.005。

[0086]

< 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲酸單鈉鹽之 $^1\text{H-NMR}$ >
 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz、DMSO- d_6 ） δ ：6.96-7.04（1H, m），7.63（1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$ ），7.88-8.01（4H, m），8.36-8.45（1H, m），9.69（s, 1H）。

[0087]

< 合成 2-（4-羧基苯基）苯并〔d〕噁唑-5-羧酸 >

使 8.45 g（22 mmol）之 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲酸單鈉鹽懸浮於 127 ml 之 p-二甲苯後，加入 3.14 g（48.4 mmol）之甲烷磺酸與 1.22 g（15.4 mmol）之吡啶，160℃ 下加熱攪拌整夜。冷卻至室溫後進行過濾分離，再以 12.7 ml 之甲苯洗淨，得褐色固體。40℃、減壓下乾燥整夜，得目的化合物 12.8 g（含量 45.6w%，20.61 mmol）之粗結晶（產率 93.7%）。

[0088]

< 2- (4-羧基苯基) 苯并 [d] 噁唑-5-羧酸之再結晶 >

將 9.03 g (含量 47.1 w%, 15 mmol) 之 2- (4-羧基苯基) 苯并 [d] 噁唑-5-羧酸之粗結晶加入 85 ml 之 N,N-二甲基乙醯胺後，60℃ 下加熱攪拌 1 小時。過濾去除不溶物後，以 4.25 ml 之 N,N-二甲基乙醯胺洗淨，得紅褐色過濾液。以 14 小時由 60℃ 冷卻至室溫後，以 1 小時加入 38.25 ml 之水再過濾分離 (過濾分離所需時間為 9 分鐘)，以 12.75 ml 之水洗淨後，得淡黃色固體。80℃、減壓下乾燥整夜，得目的化合物 4.20 g (含量 91.9w%，13.62 mmol，板狀結晶) (產率 90.8%)。目的化合物之 HPLC 純度 (目的化合物：不純物) 為 1：0.075。

[0089]

〔實施例 2〕

除了如下述進行實施例 1 之 2- (4-羧基苯基) 苯并 [d] 噁唑-5-羧酸之再結晶外，與實施例 1 相同合成 2- (4-羧酸苯基) 苯并 [d] 噁唑-5-羧酸。

[0090]

< 2- (4-羧酸苯基) 苯并 [d] 噁唑-5-羧酸之再結晶 >

將 9.03 g (含量 47.1w%, 15 mmol) 之 2- (4-羧酸苯基) 苯并 [d] 噁唑-5-羧酸之粗結晶加入 55.25 ml 之 N-甲基-2-吡咯烷酮後，60℃ 下加熱攪拌 1 小時。濾除不溶物後，以 4.25 ml 之 N-甲基-2-吡咯烷酮洗淨，得紅褐色濾液。以 14 小時由 60℃ 冷卻至室溫 (20℃) 後，以 1 小時加入 25.5 ml 之水，過濾分離後以 12.75 ml 之水洗淨，再

將所得之固體加入 24 ml 之甲醇中，室溫下攪拌 1 小時。將其過濾分離（過濾分離之時間為 3 分鐘）後以 7.2 ml 之甲醇洗淨，得淡黃色固體。將其於 40℃、減壓下乾燥整夜後，得目的化合物 3.95 g（含量 95.8w%，13.36 mmol，板狀結晶）（產率 89.2%）。目的化合物之 HPLC 純度（目的化合物：不純物）為 1：0.053。

[0091]

〔實施例 3〕

除如下述合成實施例 1 之 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲酸外，與實施例 1 相同合成 2-（4-羧基苯基）苯并〔d〕噁唑-5-羧酸。

[0092]

<合成 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲酸>

將 3.05 g（15 mmol）之對苯二甲酸氯化物溶解於 7.5 ml 之 N',N-二甲基乙醯胺與 7.5 ml 之四氫呋喃的混合溶劑後冷卻至 -20℃，再加入 1.53 g 之 3-胺基-4-羥基苯甲酸（10 mmol），-20℃ 下冷卻攪拌 1 小時。加入 5 ml 一甲醯進行硬化後升溫至 20℃，再加入 35 ml 之乙酸乙酯與 50 ml 之水，其後加入 25w/v% 氫氧化鈉水溶液將 pH 調整為 8.5，分層後取出水層（下層）。加入 30 ml 之乙酸乙酯再攪拌洗淨，分層後取出水層（下層），又，實施二次該洗淨操作。將所得之水層加熱至 50℃ 後，加入 25w/v% 氫氧化鈉水溶液將 pH 調整為 11.5 後實施水解，再冷卻至室溫。加入鹽酸將 pH 調整為 2 後實施晶析 18 小時。將漿

液過濾分離（過濾分離所需之時間為 180 分鐘），得淡褐色固體。將其於 40℃、減壓下乾燥整夜後，得目的化合物 3.19 g（含量 80.3w%, 8.51 mmol，微細結晶）（產率 85.1%）。目的化合物之 HPLC 純度（目的化合物：不純物）為 1：0.177。

[0093]

< 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲酸之 $^1\text{H-NMR}$ >

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、DMSO- d_6 ） 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]

[實施例 4]

除了如下述合成實施例 1 之 2-（4-羧基苯基）苯并〔d〕噁唑-5-羧酸外，與實施例 1 相同合成 2-（4-羧基苯基）苯并〔d〕噁唑-5-羧酸。

[0095]

< 合成 2-（4-羧基苯基）苯并〔d〕噁唑-5-羧酸 >

使 2.82 g（含量 78.4w%, 7.33 mmol）之 3-（4-羧基苯醯胺基）-4-羥基苯甲醯單鈉鹽懸浮於 42.3 ml 之二甲苯後，加入 1.55 g（16.1 mmol）之甲烷磺酸與 0.41 g（5.1 mmol）之吡啶，160℃下加熱攪拌整夜。冷卻至室溫後過濾分離（過濾分離所需之時間為 1 分鐘）。此時目的化合物之 HPLC 純度（目的化合物：不純物）為 1：0.333。以 4.2 ml 之甲苯洗淨後將所得之固體加入 17.1 ml 之甲醇

中，60℃ 下攪拌 1 小時再過濾分離（過濾分離所需之時間為 20 分鐘）。此時目的化合物之 HPLC 純度（目的化合物：不純物）為 1：0.064。以 6 ml 之甲醇洗淨後將所得之固體加入 11.5 ml 之水中，室溫下攪拌 1 小時。過濾分離（過濾分離所需之時間為 85 分鐘）後以 6 ml 之水洗淨，得淡黃色固體。此時目的化合物之 HPLC 純度（目的化合物：不純物）為 1：0.064。60℃、減壓下乾燥整夜後，得目的化合物 2.14 g（含量 87.7w%, 6.63 mmol，微細結晶）（產率 90.4%）。

發明摘要

※申請案號：105119750

※申請日：105 年 06 月 23 日

※IPC 分類：

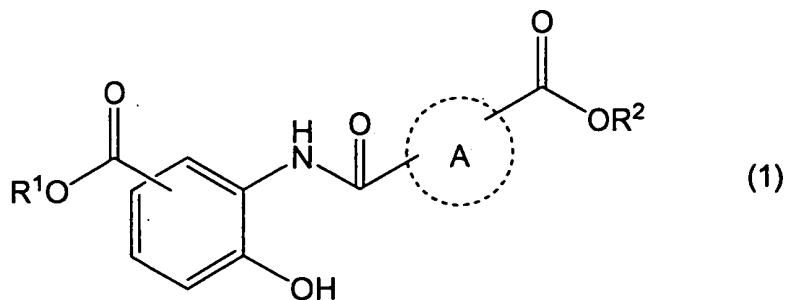
C07C233/81(2006.01)C07C231/02(2006.01)C07C231/24(2006.01)C07D263/57(2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

噁唑二羧酸化合物的製造方法

【中文】

本發明係提供工業上可以低價製造噁唑二羧酸化合物之化合物、該化合物之製造方法，及使用該化合物之噁唑二羧酸化合物的製造方法。該化合物為下述一般式(1)所示。一般式(1)中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環A表示可具有取代基之二價的芳香族烴基。



【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

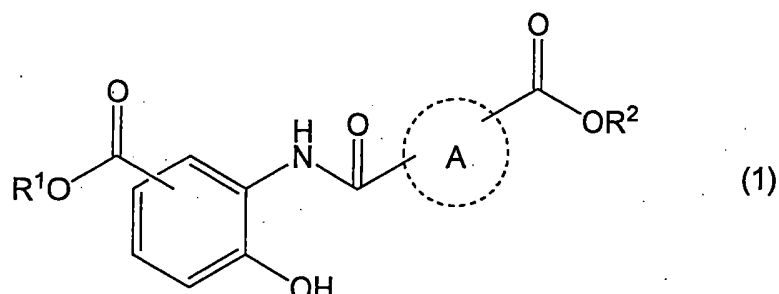
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其為下述一般式（1）之化合物，

【化1】



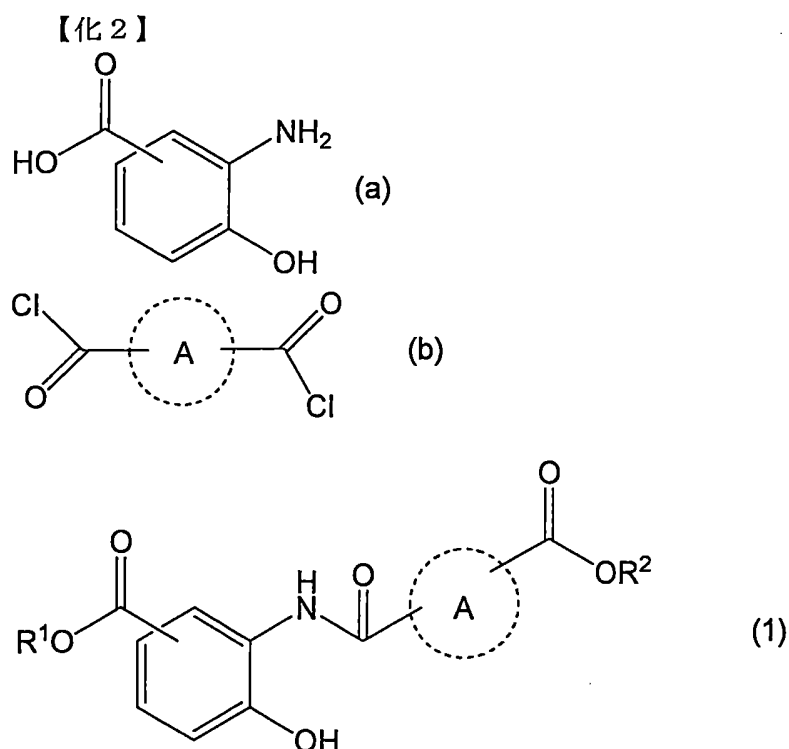
（一般式（1）中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基）。

2. 如請求項 1 之化合物，其中一般式（1）之 R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子或鈉原子。

3. 如請求項 1 之化合物，其中一般式（1）之 R^1 及 R^2 中一方表示鈉原子，另一方表示氫原子。

4. 如請求項 1 之化合物，其中一般式（1）之環 A 表示可具有取代基之伸苯基。

5. 一種一般式（1）之化合物的製造方法，其為含有使下述一般式（a）之化合物與下述一般式（b）之化合物反應，得下述一般式（1）之化合物的步驟，



(一般式 (1) 中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基；一般式 (b) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

6. 如請求項 5 之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中另含有由得一般式 (1) 之化合物的步驟所得之反應混合物，晶析處理一般式 (1) 之化合物而分離的步驟。

7. 如請求項 6 之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中晶析溫度為 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

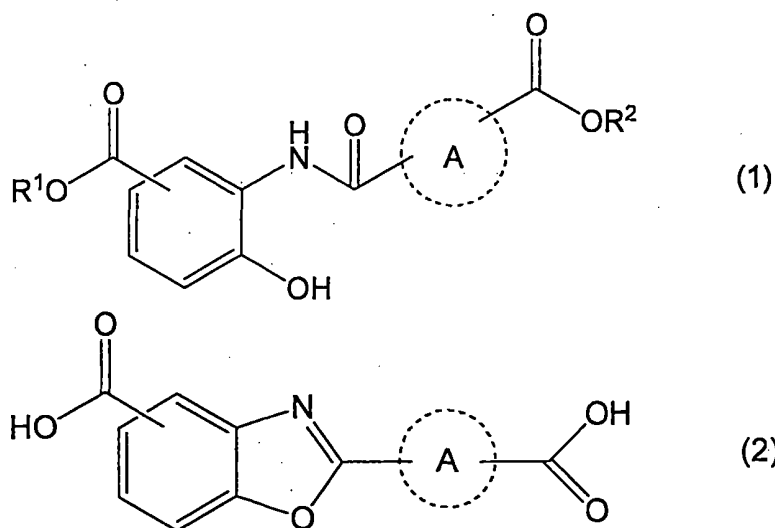
8. 如請求項 6 之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中進行晶析處理時之 pH 為 2~7。

9. 如請求項 6 之一般式 (1) 之化合物的製造方法，其中晶析時間為 0.5 小時~3 小時。

10. 一種一般式 (2) 之化合物的製造方法，其為含

有使下述一般式 (1) 之化合物反應，得下述一般式 (2) 之化合物的步驟，

【化 3】

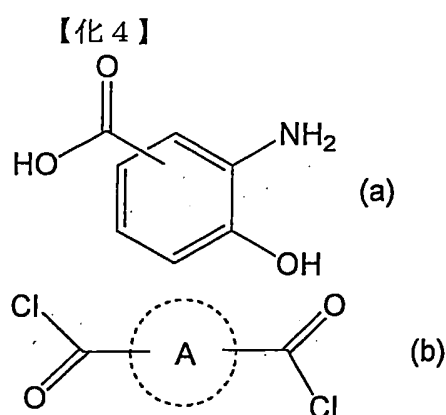


(一般式 (1) 中， R^1 及 R^2 表示各自獨立之氫原子、鋰原子、鈉原子或鉀原子，環 A 表示可具有取代基之二價的芳香族烴基；一般式 (2) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

11. 如請求項 10 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中使用酸觸媒。

12. 如請求項 10 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中得一般式 (2) 之化合物後，以非質子性極性溶劑使一般式 (2) 之化合物再結晶。

13. 如請求項 10 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中另含有使下述一般式 (a) 之化合物與下述一般式 (b) 之化合物反應，得一般式 (1) 之化合物的步驟，



(一般式 (b) 中，環 A 與一般式 (1) 之物相同)。

14. 如請求項 13 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中另含有由得一般式 (1) 之化合物的步驟所得之反應混合物，晶析處理一般式 (1) 之化合物而分離的步驟。

15. 如請求項 14 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中晶析溫度為 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

16. 如請求項 14 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中進行晶析處理時之 pH 為 2~7。

17. 如請求項 14 之一般式 (2) 之化合物的製造方法，其中晶析時間為 0.5 小時~3 小時。