

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 9 月 29 日(29.09.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/152831 A1

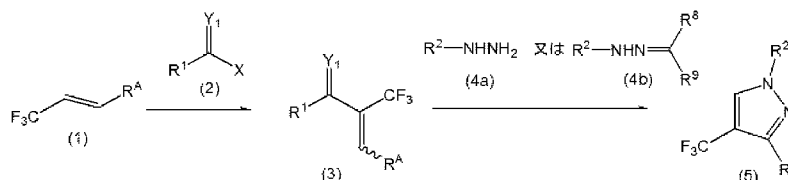
- (51) 国際特許分類:
C07D 231/12 (2006.01) C07D 295/104 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) C07D 295/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/058919
- (22) 国際出願日: 2016 年 3 月 22 日(22.03.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-063359 2015 年 3 月 25 日(25.03.2015) JP
- (71) 出願人: 旭硝子株式会社 (ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: おおち 洋輔(OCHI, Yousuke); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目 5 番 1 号 旭硝子株式会社内 Tokyo (JP). 中野 貴志(NAKANO, Takashi); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目 5 番 1 号 旭硝子株式会社内 Tokyo (JP). 山崎 祐輔(YAMAZAKI, Yusuke); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目 5 番 1 号 旭硝子株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PYRAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピラゾール誘導体の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides: a pyrazole derivative which is useful as a intermediate of a pharmaceutical or agro-chemical product; a method for producing this pyrazole derivative; and a novel intermediate compound which is useful in this production method. The present invention relates to a method for producing a pyrazole derivative (5), wherein a compound (3) is obtained by reacting a compound (1) and a compound (2) with each other, and then the compound (3) is reacted with a compound (4a) or (4b). (In the formulae, R¹, R², R^A, X, Y¹, R⁸ and R⁹ are as defined in the claims and the description.) AA or

(57) 要約: 本発明は、医薬や農薬の中間体として有用なピラゾール誘導体とその製造方法および該製造方法における有用かつ新規な中間体化合物を提供する。本発明は、化合物(1)と化合物(2)を反応させて化合物(3)を得て、つぎに化合物(3)と化合物(4a)又は下式(4b)とを反応させる、ピラゾール誘導体(5)の製造方法に関する。(式中、R¹、R²、R^A、X、Y¹、R⁸及びR⁹は、請求の範囲及び明細書と同義である。)

明 細 書

発明の名称：ピラゾール誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬や農薬の中間体として有用な 3-置換-4-トリフルオロメチルピラゾール誘導体及び 3-置換-ピラゾール-4-カルボン酸誘導体の新規な製造方法、並びに前記方法における新規な中間体化合物に関するものである。

背景技術

[0002] 3-置換-4-トリフルオロメチルピラゾール誘導体及び 3-置換-ピラゾール-4-カルボン酸誘導体は医薬や農薬の中間体として有用であり、これまでその製法が幾つか報告されている。例えば、炎症の治療に有用なピラゾール化合物の中間体として、4, 4, 4-トリフルオロ-ブチン酸エチルとトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させて、4-トリフルオロメチルピラゾール-3-カルボン酸エチルを得る製法が報告されている（例えば、特許文献 1 参照）。また、4, 4, 4-トリフルオロ-ブチン酸エチルと 3-メチルシドノンとを反応させて、1-メチル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルを得る製法が報告されている（例えば、特許文献 2 参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献 1：国際公開公報第 2007/045868 号

特許文献 2：国際公開公報第 2007/071900 号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかし、これらの製法の一方の原料である、4, 4, 4-トリフルオロ-ブチン酸エチルは高価であり、また他方の原料であるトリメチルシリルジアゾメタンや 3-メチルシドノンは不安定で取扱いが難しく、これらの製法は

、工業的に適した製法ではない。

本発明の目的は、３－置換－４－トリフルオロメチルピラゾール誘導体及び３－置換－ピラゾール－４－カルボン酸誘導体を製造するためのより容易でより経済的に実用的な製造方法を提供することである。

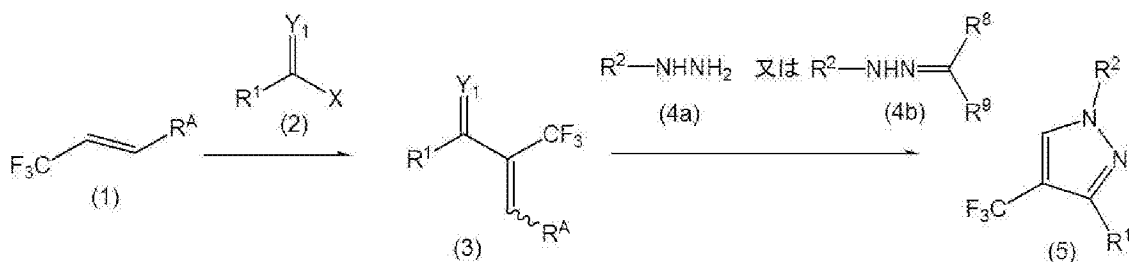
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記課題を鑑み鋭意検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明は、以下のとおりである：

[１] 下式（１）で表される化合物と下式（２）で表される化合物とを反応させて下式（３）で表される化合物を得て、つぎに式（３）で表される化合物と下式（４a）又は下式（４b）で表される化合物とを反応させて下式（５）で表されるピラゾール誘導体を得ることを特徴とする、ピラゾール誘導体の製造方法。

[0006] [化1]



[0007] [式中、

R^1 は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表し、

R^2 は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表し、

R^A は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合して

いる窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。)を表し、

Xは、ハロゲン原子を表し、

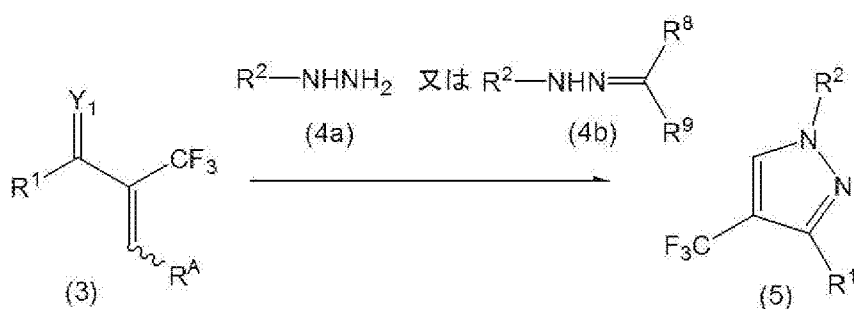
Y¹は、酸素原子又はN⁺R⁶R⁷・A⁻(式中、R⁶及びR⁷は、互いに独立して、C1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又はR⁶及びR⁷は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよく、A⁻は、カウンターアニオンを表す。)を表し、

R⁸及びR⁹は、互いに独立して、水素原子、C1～12のアルキル基、置換基を有するC1～12のアルキル基、C3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基もしくは置換基を有するヘテロアリール基を表すか、又はR⁸及びR⁹は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって3～8員のシクロアルカン、置換基を有する3～8員のシクロアルカン、3～8員のヘテロ環もしくは置換基を有する3～8員のヘテロ環を形成してもよく、

式(3)における波線は、R^Aの結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

[0008] [2] 下式(3)で表される化合物と下式(4a)又は下式(4b)で表される化合物とを反応させて、下式(5)で表されるピラゾール誘導体を得ることを特徴とする、ピラゾール誘導体の製造方法。

[0009] [化2]



[0010] [式中、

R^1 は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表し、

R^2 は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表し、

R^A は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。）を表し、

Y^1 は、酸素原子又は $N^+R^6R^7 \cdot A^-$ （式中、 R^6 及び R^7 は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウンターアニオンを表す。）を表し、

R^8 及び R^9 は、互いに独立して、水素原子、C 1～12のアルキル基、置換基を有するC 1～12のアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基もしくは置換基を有するヘテロアリール基を表すか、又は R^8 及び R^9 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって3～8員のシクロアルカン、置換基を有する3～8員のシクロアルカン、3～8員のヘテロ環もしくは置換基を有する3～8員のヘテロ環を形成してもよく、

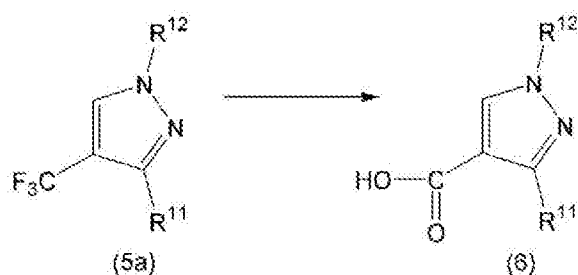
式（3）における波線は、 R^A の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

[0011] [3] R^1 がジフルオロメチル基である、[1] 又は [2] に記載のピラゾール誘導体の製造方法。

[4] R^8 及び R^9 における置換基を有する C 1 ~ 12 のアルキル基の置換基が、互いに独立して、 $-X^A$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-N(R^B)(R^C)$ 、 $-Si(R^B)(R^C)(R^D)$ 、 $-COOR^B$ 、 $-(C=O)R^B$ 、 $-CN$ 及び $-CON(R^B)(R^C)$ からなる群から選択される（式中、 R^B 、 R^C 、 R^D は、それぞれ独立に、水素原子又は C 1 ~ 8 のアルキル基を表し、 X^A はフッ素原子または塩素原子を表す）、[1] 又は [2] に記載の製造方法。

[0012] [5] 下式 (5a) で表される化合物を加水分解することを特徴とする、
下式 (6) で表されるピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[0013] [化3]



[0014] (式中、

R^{11} は、C 1 ~ 8 のアルキル基、C 1 ~ 8 のハロアルキル基（ただし、トリハロメチル基を除く）、C 3 ~ 8 のシクロアルキル基、置換基を有する C 3 ~ 8 のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基又は置換基を有するヘテロアリール基を表し、

R^{12} は、水素原子又は C 1 ~ 8 のアルキル基を表す。)

[0015] [6] 加水分解を酸の存在下に行う、[5] に記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[7] 酸が発煙硫酸である、[6] に記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

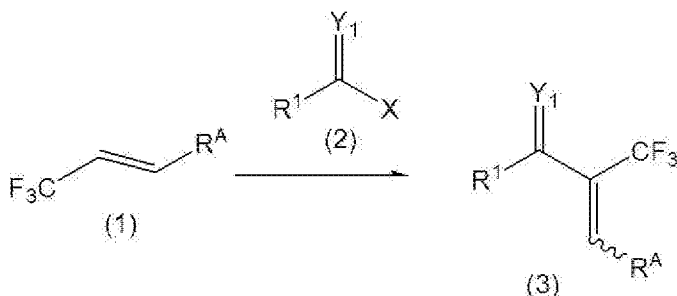
[8] 式 (5a) で表される化合物を [1] 又は [2] に記載の製造方法により得る、[5] ~ [7] のいずれかに記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[9] R^{11} がジフルオロメチル基である、[5] ~ [8] のいずれかに記

載のピラゾールー４－カルボン酸誘導体の製造方法。

[0016] [10] 下式(1)で表される化合物と下式(2)で表される化合物とを反応させることを特徴とする、下式(3)で表される化合物の製造方法。

[0017] [化4]



[0018] [式中、

R^1 は、C1～8のアルキル基、C1～8のハロアルキル基、C3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表し、

R^A は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。）を表し、

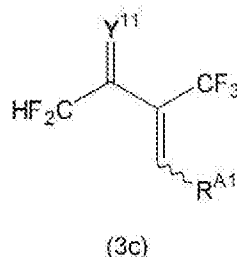
X は、ハロゲン原子を表し、

Y^1 は、酸素原子又は $N^+R^6R^7 \cdot A^-$ （式中、 R^6 及び R^7 は、互いに独立して、C1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウンターアニオンを表す。）を表し、

式(3)における波線は、 R^A の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

[0019] [1 1] 下式 (3 c) で表される化合物。

[0020] [化5]



[0021] [式中、

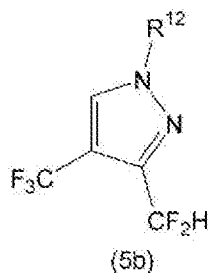
R^{A1} は、 OR^{13} 又は $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{13} は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^{14} 及び R^{15} は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^{14} 及び R^{15} は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5～6員のヘテロ環を形成してもよい。)を表し、

Y^{11} は、酸素原子又は $N^+R^{16}R^{17} \cdot A^-$ (式中、 R^{16} 及び R^{17} は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^{16} 及び R^{17} は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウンターアニオンを表す。)を表し、

式 (3 c) における波線は、 R^{A1} の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

[0022] [1 2] 下式 (5 b) で表される化合物。

[0023] [化6]



[0024] (式中、 R^{12} は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表す。)

発明の効果

[0025] 本発明の製造方法によれば、医薬や農薬の中間体として有用な3-置換-4-トリフルオロメチルピラゾール誘導体及び3-置換-ピラゾール-4-カルボン酸誘導体を、容易に製造できる。また該製造に有用な新規な化合物を提供する。また本発明の製造方法は、高価な原料を用いることなく、また選択性や収率も高いことから、工業的及び経済的にも優れた方法である。

発明を実施するための形態

[0026] 以下に本発明の実施の形態について詳細に説明する。

[用語の定義]

本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。C 1とは炭素数が1であることを示し、他の表現においても同様である。

[0027] 本発明において、「C 1～8のアルキル基」は、炭素数1～8の、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等を例示できる。

本発明において、「C 1～12のアルキル基」は、炭素数1～12の、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-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、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基等を例示できる。

[0028] 「C 1～8のハロアルキル基」は、前記アルキル基の水素原子の1個以上が、ハロゲン原子で置換された基を意味する。ハロゲン原子としては、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子、および塩素原子が挙げられる。該C 1～8のハロアルキル基としては、ブロモメチル基、2-ブロモエチル基、3-ブロモプロピル基、4-ブロモブチル基、5-ブロモペンチル基、6-ブロモヘキシル基、ヨードメチル基、2-ヨードエチル基、3-ヨードプロピル基

、4-ヨードブチル基、5-ヨードペンチル基、6-ヨードヘキシル基、フルオロメチル基、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基、トリブromoメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基等を例示できる。

[0029] 「C 3～8のシクロアルキル基」は、炭素数3～8のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等を例示できる。

[0030] 「置換基」は、公知の置換基であり、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選択される。

「置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基」は、前記シクロアルキル基の水素原子の1個以上が、置換基で置換された基を意味する。該置換基としては、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選択され、C 1～8のアルキル基、C 1～8のアルコキシ基、アリール基等が挙げられる。置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基の炭素数は、置換基の炭素数を含めて3～8である。置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基の例としては、2-メチルシクロプロピル基、1-メチルシクロペンチル基、4-メチルシクロヘキシル基等を挙げることができる。

[0031] 「C 1～8のアルコキシ基」は、基R O-（ここで、Rは、C 1～8のアルキル基）を意味し、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、イソブチルオキシ基、s-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

[0032] 「C 3～8のシクロアルコキシ基」は、基R' O-（ここで、R' は、C 3～8のシクロアルキル基）を意味し、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、シクロヘキシルオキシ基等を例示できる。

[0033] 「アリール基」は、炭素数6～18の芳香族炭化水素基を意味し、フェニル基、ナフチル基、アントリル基等を例示できる。

[0034] 「置換基を有するアリール基」は、前記アリール基の水素原子の1個以上が、置換基で置換された基を意味する。該置換基としては、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選択され、C1～8のアルキル基、C1～8のアルコキシ基、C3～8のシクロアルキル基、C3～8のシクロアルコキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。置換基を有するアリール基の例として、2-メチルフェニル基（o-トリル基）、3-メチルフェニル基（m-トリル基）、4-メチルフェニル基（p-トリル基）、2,4-ジ-tert-ブチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基等を例示できる。

[0035] 「ヘテロアリール基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、3～10員の1価の芳香族複素環基を意味し、例としては、フリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ジベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、カルバゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリル、インドリジニル、シンノリニル、プリニル、カルボニリル、フェナントロリニル、イミダゾピリミジニル等が挙げられる。

[0036] 「置換基を有するヘテロアリール基」は、前記ヘテロアリール基の水素原子の1個以上が置換基で置換された基を意味する。該置換基としては、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選択され、C1～8のアルキル基、C1～8のアルコキシ基、C3～8のシクロアルキル基、C3～8のシクロアルコキシ基、ハロゲン原子、アリール基等が挙げられる。

[0037] 「エステル化されたカルボキシ基」とは、基-COOR^{''}（ここで、R^{''}は、C1～8のアルキル基、C1～8のハロアルキル基、C3～8のシクロアルキル基又はアリール基）を意味し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリフルオロメトキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基等を

例示できる。

[0038] 「置換基を有するC 1 ～1 2のアルキル基」における置換基としては、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選択され、 $-X^A$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-N(R^B)(R^C)$ 、 $-Si(R^B)(R^C)(R^D)$ 、 $-COOR^B$ 、 $-(C=O)R^B$ 、 $-CN$ 及び $-CON(R^B)(R^C)$ からなる群から選択される基（式中、 R^B 、 R^C 、 R^D は、それぞれ独立に、水素原子又はC 1 ～8のアルキル基を表し、 X^A はフッ素原子または塩素原子を表す。）が挙げられる。

[0039] R^4 及び R^5 、並びに、 R^6 及び R^7 が、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に形成してもよい「5～6員のヘテロ環」とは、少なくとも1個の窒素原子を含み、場合により窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1個の追加のヘテロ原子を含む、5～6員の1価の飽和又は不飽和の複素環を意味する。5～6員のヘテロ環の例としては、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、ピペラジン、ピリミジン、ピリダジン、チアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、モルホリン等が挙げられる。

[0040] R^8 及び R^9 が互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に形成してもよい「C 3～8のシクロアルカン」は、炭素数3～8のシクロアルカンを意味し、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等を例示できる。

[0041] R^8 及び R^9 が互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有するC 3～8のシクロアルカン」は、前記シクロアルカンの水素原子の1個以上が、置換基で置換された基を意味する。該置換基としては、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選

択され、C 1～8のアルキル基、C 1～8のアルコキシ基、アリアル基等が挙げられる。置換基を有するC 3～8のシクロアルカンの炭素数は、置換基の炭素数を含めて3～8である。置換基を有するC 3～8のシクロアルカンの例として、2-メチルシクロプロパン、1-メチルシクロペンタン、4-メチルシクロヘキサン等を挙げることができる。

[0042] R⁸及びR⁹が互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に形成してもよい「3～8員のヘテロ環」とは、少なくとも1個の窒素原子を含み、場合により窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1個の追加のヘテロ原子を含む、3～8員の1価の飽和又は不飽和の複素環を意味し、3～8員のヘテロ環の例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、ピペラジン、ピリミジン、ピリダジン、チアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、モルホリン、アゼパン、アゼピン等が挙げられる。

[0043] R⁸及びR⁹が互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有する3～8員のヘテロ環」とは、前記3～8員のヘテロ環の水素原子の1個以上が置換基で置換された基を意味する。該置換基としては、本発明の製造方法における反応に関与しない基から選択され、C 1～8のアルキル基、C 1～8のアルコキシ基、C 3～8のシクロアルキル基、C 3～8のシクロアルコキシ基、ハロゲン原子、アリアル基等が挙げられる。

[0044] ハロゲン原子は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子を意味する。

[0045] 「カウンターアニオン」としては、ハロゲン化物イオン、フルオロハイドロジェネートアニオン（(HF)_nF⁻、式中、nは整数を表す。）、ハロゲ

ンオキソ酸イオン、無機酸イオン及び有機酸イオンからなる群から選ばれる陰イオンが好ましい。ハロゲン化物イオンの例として、フッ化物イオン (F^-)、塩化物イオン (Cl^-)、臭化物イオン (Br^-) 及びヨウ化物イオン (I^-) を挙げることができる。ハロゲンオキソ酸イオンの例として、次亜塩素酸イオン (ClO^-)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-)、塩素酸イオン (ClO_3^-)、過塩素酸イオン (ClO_4^-)、次亜臭素酸イオン (BrO^-)、亜臭素酸イオン (BrO_2^-)、臭素酸イオン (BrO_3^-)、過臭素酸イオン (BrO_4^-)、次亜ヨウ素酸イオン (IO^-)、亜ヨウ素酸イオン (IO_2^-)、ヨウ素酸イオン (IO_3^-)、過ヨウ素酸イオン (IO_4^-) 等を挙げることができる。無機酸イオンの例として、水酸化物イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、リン酸イオン、リン酸水素イオン、リン酸二水素イオン、硝酸イオン、ホウ酸イオン、テトラフルオロホウ酸イオン等を挙げることができる。有機酸イオンの例として、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオン、テトラフェニルホウ酸イオン等を挙げることができる。

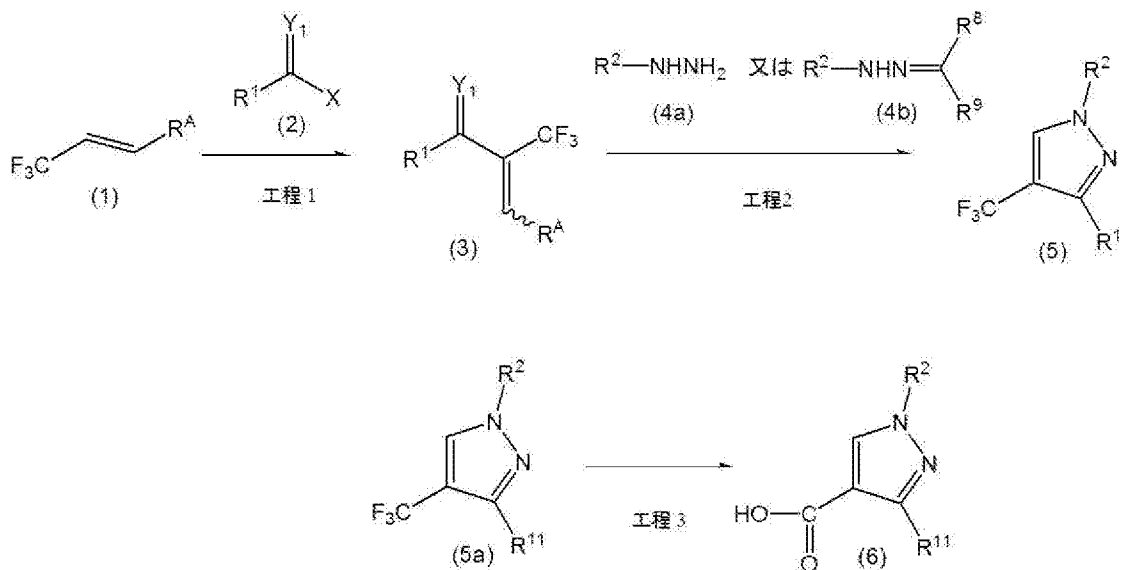
[0046] [本発明の製造ルート]

以下のスキーム 1 に、本発明の製造ルートの概要を示す。以下、本発明の実施態様について、スキーム 1 の工程毎に詳細に説明するが、本発明の実施態様では、各工程はそれぞれ独立に実施してもよく、また一部又は全部を連続的に実施してもよい。「化合物 (n)」は、式 (n) で表される化合物を意味する。

[0047]

[化7]

[スキーム 1]



[0048] 式中の記号は以下の意味を示す。

R^1 は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表す。

R^2 は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表す。

R^{A} は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。）を表す。

Xは、ハロゲン原子を表す。

Y^1 は、酸素原子又は $\text{N}^+\text{R}^6\text{R}^7 \cdot \text{A}^-$ （式中、 R^6 及び R^7 は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウン

ターアニオンを表す。)を表す。

R^8 及び R^9 は、互いに独立して、水素原子、C 1～12のアルキル基、置換基を有するC 1～12のアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基もしくは置換基を有するヘテロアリール基を表すか、又は R^8 及び R^9 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に3～8員のシクロアルカン、置換基を有する3～8員のシクロアルカン、3～8員のヘテロ環もしくは置換基を有する3～8員のヘテロ環を形成してもよい。

R^{11} は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基（ただし、トリハロメチル基を除く）、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基又は置換基を有するヘテロアリール基を表す。

R^{12} は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表す。

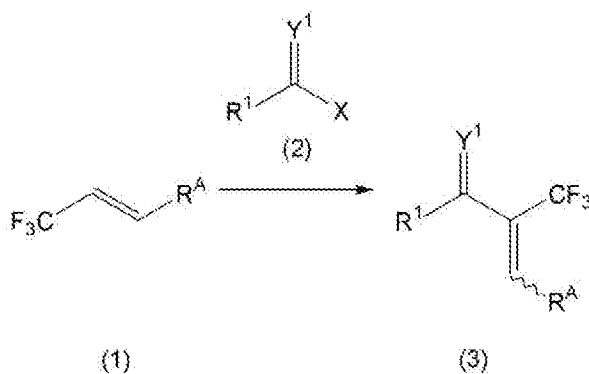
式(3)における波線は、 R^A の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。

[0049] [化合物(3)の製造工程(工程1)]

化合物(3)は、化合物(1)を化合物(2)と反応させて製造できる。

以下、化合物(1)から化合物(3)を製造する工程を工程1という。

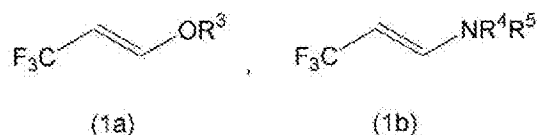
[0050] [化8]



[0051] 化合物(1)において、 R^A は、 OR^3 又は NR^4R^5 である。 R^A が OR^3 である化合物(1)は、下式(1a)で表される化合物である。 R^A が NR^4R^5

である化合物（１）は、下式（１ｂ）で表される化合物である。

[0052] [化9]



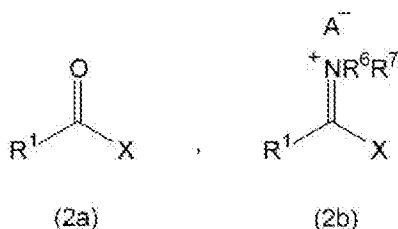
[0053] R^3 は、前記と同義であり、好ましくはC 1～8のアルキル基又はアリール基であり、より好ましくはメチル基、エチル基又はフェニル基である。

R^4 及び R^5 は、前記と同義である。 R^4 及び R^5 は、好ましくは、互いに独立して、C 1～8のアルキル基又はアリール基であるか、又は R^4 及び R^5 は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン又はモルホリンを形成する。 R^4 及び R^5 は、より好ましくは、互いに独立して、メチル基、エチル基もしくはフェニル基であるか、又は R^4 及び R^5 は、より好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン又はモルホリンを形成する。

化合物（１）は、市販品として容易に入手できる１－クロロ－３，３，３－トリフルオロ－１－プロペンと対応するアルコール（ R^3OH ）又はアミン（ NHR^4R^5 ）等の化合物から公知の方法（アルコールは、例えばJournal of Fluorine Chemistry 129 (2008) 35-39、アミンは、例えば特開２００６－１２４２８３号公報）に準じて製造できる。

[0054] 化合物（２）の Y^1 は、酸素原子又は $N^+R^6R^7 \cdot A^-$ である。 Y^1 が酸素原子である化合物（２）は、下式（２ａ）で表されるアシルハライド化合物である。 Y^1 が $N^+R^6R^7 \cdot A^-$ である化合物（２）は、下式（２ｂ）で表されるイミニウム塩化合物である。

[0055] [化10]



[0056] R^1 は、前記と同義であり、好ましくは、C 1～8のハロアルキル基であり、より好ましくはジフルオロメチル基である。

Xは、前記と同義であり、好ましくは、フッ素原子又は塩素原子である。

R^6 及び R^7 は、前記と同義である。 R^6 及び R^7 は、好ましくは、互いに独立して、C 1～8のアルキル基もしくはアリール基であるか、又は R^6 及び R^7 は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンもしくはモルホリンを形成する。 R^6 及び R^7 は、より好ましくは、互いに独立して、メチル基、エチル基もしくはフェニル基であるか、又は R^6 及び R^7 は、より好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンもしくはモルホリンを形成する。

A^- は、前記と同義であり、好ましくはフッ化物イオン、塩化物イオン等のハロゲン化物イオン又はテトラフルオロホウ酸イオン (BF_4^-) である。

[0057] 化合物 (2 a) は市販されており、例えば、2, 2-ジフルオロ酢酸クロリドは容易に市販品を入手できる。また市販品である対応するカルボン酸 (R^1COOH) 等から公知の方法 (例えば、Journal of Fluorine Chemistry 23 (1983) 383-388) に準じて製造できる。

化合物 (2 b) は、市販品である対応するアミン ($R^1CX_2NR^6R^7$) とカウンターアニオン源となりうる酸から公知の方法 (例えば、国際公開第2008-022777号公報) に準じて製造できる。

[0058] 工程1における反応は、二重結合に CF_3 が結合した化合物 (1) に対する、基- $C(=Y^1)X$ を有する化合物 (2) の反応であるが、このような反応例はこれまで報告がない。本発明の反応によれば、 $R^1-C(=Y^1)$ 一部分の構造が異なる様々な化合物 (2) を用いて、二重結合に $R^1-C(=Y^1)$ 一構造が導入された化合物 (3) を得て、該化合物 (3) を環化することにより、ピラゾール環に所望の R^1 基を導入できる。

工程1における化合物 (1) と化合物 (2) の添加順序に特に制限はない。化合物 (2) の使用量は、特に限定されず、経済性の観点から、化合物 (

1) 1モルに対して、0.8～3.0モルが好ましく、0.9～2.0モルがより好ましく、1.0～1.8モルが更に好ましい。

[0059] 化合物(1)と化合物(2)の反応は、溶媒の存在下に行ってもよい。溶媒としては、反応に不活性な溶媒から選択するのが好ましく、反応温度や基質の溶解性等に応じて適宜選択される。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、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族ハロゲン系溶媒、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒などが挙げられる。溶媒は1種のみであっても、2種類以上の混合溶媒であってもよい。溶媒は、反応率の観点から、芳香族炭化水素系溶媒及びニトリル系溶媒が好ましく、トルエン及びアセトニトリルが更に好ましい。

[0060] 溶媒の使用量は、特に制限はなく、化合物(1)に対して、1～50倍量(重量基準)が好ましく、2～10倍量(重量基準)がより好ましい。

[0061] 化合物(1)と化合物(2)の反応は、塩基の存在下に実施してもよい。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；イミダゾール、ピリジン、2,6-ルチジン、s-コリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、エチルジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミンを含むトリ(C1～4アルキル)アミン等の有機アミン；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩等を例示できる。塩基としては、収率が向上することから、有機アミンが好ましく、さらにピリジン又は及びトリエチルアミンが好ましい。

塩基の使用量は、化合物（１）に対して１モルに対して、０．８～３．０モルが好ましく、０．９～２．０モルがより好ましく、１．０～１．８モルが更に好ましい。

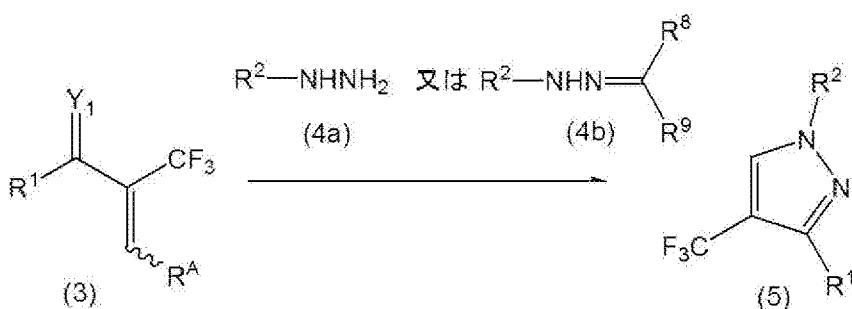
[0062] 工程１における反応温度は、下限を－７０℃程度とし、上限は溶媒の沸点として適宜調節するのが好ましく、反応速度と反応効率の観点から、－４０℃～１５０℃が好ましく、－２０℃～１００℃がより好ましく、－２０℃～６０℃が更に好ましい。反応時間は、基質や溶媒の量、種類、及び反応温度等に応じて適宜設定され、反応速度と反応効率の観点から、５分～２４時間が好ましく、１０分～６時間がより好ましく、３０分～２時間が更に好ましい。反応圧力は、必要に応じて適宜設定され、加圧、減圧、大気圧のいずれでもよく、大気圧が好ましい。反応雰囲気は、空气中、又は窒素もしくはアルゴン酸の不活性ガス雰囲気下が好ましい。

[0063] 化合物（１）と化合物（２）の反応により生成する反応粗生成物は、そのまま次の反応に用いてもよいが、通常の場合は反応粗生成物中から、化合物（３）を単離・精製するのが好ましい。単離・精製方法としては、当業者に公知ないしは周知の方法が採用でき、溶媒抽出、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー等の方法が挙げられる。

[0064] [化合物（５）の製造工程（工程２）]

化合物（５）は、化合物（３）を化合物（４ａ）又は化合物（４ｂ）と反応させて製造できる。以下、化合物（３）から化合物（５）を製造する工程を工程２という。

[0065] [化11]



[0066] R^1 、 R^A 及び Y^1 の定義及び好ましい態様は、工程1と同じである。

[0067] 化合物(4a)において、 R^2 は、前記と同義であり、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基などが挙げられる。 R^2 は、好ましくは水素原子、メチル基又はエチル基である。化合物(4a)の具体例としては、ヒドラジン(R^2 が水素原子である化合物)、メチルヒドラジン(R^2 がメチル基である化合物)、エチルヒドラジン(R^2 がエチル基である化合物)等を例示できる。これらは市販品が容易に入手できる。化合物(4a)は水和物や水溶液を用いてもよい。たとえばヒドラジン-水和物やメチルヒドラジン40%水溶液を用いることもできる。

化合物(4b)において、 R^2 は、前記と同義であり、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基などが挙げられる。 R^3 は、好ましくは水素原子、メチル基又はエチル基である。

R^8 及び R^9 は、前記と同義である。 R^8 及び R^9 は、好ましくは、互いに独立して、水素原子、 $C_{1\sim 12}$ のアルキル基もしくはアリール基であるか、又は R^8 及び R^9 は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって3~8員のシクロアルカンを形成する。 R^8 及び R^9 は、より好ましくは、互いに独立して、水素原子、メチル基、エチル基、 t -ブチル基もしくはフェニル基であるか、又は R^8 及び R^9 は、より好ましくは、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあってシクロペンタン又はシクロヘキサンを形成する。 R^8 及び R^9 は、さらに好ましくは、互いに独立して、水素原子、メチル基もしくはエチル基であるか、又は R^8 及び R^9 は、さらに好ましくは、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあってシクロペンタンまたはシクロヘキサンを形成する。

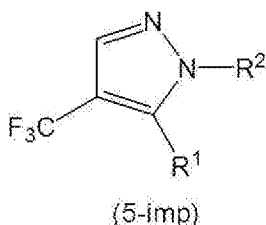
化合物(4b)の具体例としては、 R^2 がメチル基、かつ R^8 及び R^9 が共にメチル基である化合物、 R^2 がメチル基、かつ R^8 及び R^9 が互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあってシクロヘキサンを形成した化合物、 R^2 がメチル基、 R^8 がメチル基、かつ R^9 がエチル基である化合物、 R^2 がメチル基、 R^8 が水素原子、かつ R^9 がフェニル基である化合物、 R^2 がメ

チル基、 R^8 がメチル基、かつ R^9 が t -ブチル基である化合物等が挙げられる。

化合物(4b)は公知の方法で合成でき、例えば特表2011-513446号公報に記載の方法で合成できる。

[0068] 化合物(3)と化合物(4a)又は化合物(4b)とを反応させることにより、環化反応が起こる。環化反応により、目的とする化合物(5)とともに、ピラゾール環の置換基(R^1 、 R^2 、 CF_3)の置換位置が異なる位置異性体である下式(5-imp)で表される化合物が生成しうが、本発明においては、化合物(5-imp)の生成が極めて少なく、化合物(5)を高収率で得ることができる。また化合物(5)と化学的な性質が類似する化合物(5-imp)との分離が容易である点は、工業的实施において極めて有利である。

[0069] [化12]



[0070] 工程1において、化合物(3)と化合物(4a)又は化合物(4b)の添加順序に特に制限はない。化合物(4a)又は化合物(4b)の使用量は、特に限定されず、経済性の観点から、化合物(3)1モルに対して、0.8～3.0モルが好ましく、0.9～2.0モルがより好ましく、1.0～1.8モルが更に好ましく、1.1～1.5モルが特に好ましい。化合物(4a)と化合物(4b)を併用する場合の総量は、化合物(3)に1モルに対して、0.8～3.0モルが好ましく、0.9～2.0モルがより好ましく、1.0～1.8モルが更に好ましく、1.1～1.5モルが特に好ましい。

[0071] 化合物(3)と化合物(4a)又は化合物(4b)の反応は、溶媒の存在下に行ってもよい。溶媒としては、反応に不活性な溶媒から選択するのが好

ましく、反応温度や基質の溶解性等に応じて適宜選択される。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、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族ハロゲン系溶媒、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、又はそれらと水の混合溶媒等を使用できるが、これに限定されるものではない。これらの溶媒は1種を用いても2種類以上を混合して使用してもよい。溶媒は、反応率の観点から、脂肪族ハロゲン系溶媒又はニトリル系溶媒を用いることが好ましく、塩化メチレン又はアセトニトリルを用いることが更に好ましい。

[0072] 溶媒の使用量は、特に制限はなく、化合物(3)に対して、1～50倍量(重量基準)が好ましく、2～10倍量(重量基準)がより好ましい。

[0073] 工程2における反応温度は、下限を-50℃程度とし、上限は溶媒の沸点として適宜調節するのが好ましく、反応速度と反応効率の観点から、-40℃～100℃が好ましく、-20℃～室温(約25℃)が更に好ましい。反応時間は、基質や溶媒の量、種類、及び反応温度等の条件に応じて適宜設定され、反応速度と反応効率の観点から、5分～24時間が好ましく、10分～8時間がより好ましく、30分～4時間が更に好ましい。反応圧力は、必要に応じて適宜設定され、加圧、減圧、大気圧のいずれでもよく、大気圧が好ましい。反応雰囲気は、空气中、又は窒素もしくはアルゴン等の不活性ガス雰囲気下が好ましい。

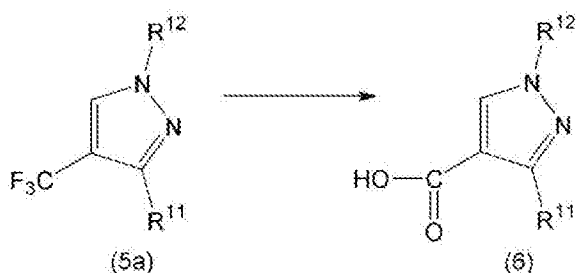
[0074] 化合物(3)と化合物(4a)又は化合物(4b)の反応により生成する反応粗生成物は、そのまま次の反応に用いてもよいが、通常の場合は反応粗生成物中から、化合物(5)を単離・精製するのが好ましい。単離・精製方法としては、当業者に公知ないし周知の方法が採用でき、溶媒抽出、蒸留、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー等の方法が挙げられる。

[0075] [化合物 (6) の製造工程 (工程 3)]

化合物 (6) は、化合物 (5 a) を加水分解することにより製造できる。
以下、化合物 (5 a) から化合物 (6) を製造する工程を工程 3 という。

[0076] [化13]



[0077] R^{11} 及び R^{12} の定義は前記と同義であり、その好ましい態様は R^1 及び R^2 と同じである。

工程 3 における加水分解反応は、公知ないしは周知の手法が適用でき、化合物 (5 a) を酸又は塩基と水との存在下に反応させる方法、あるいは化合物 (5 a) を酸又は塩基の存在下に反応させた後に水と接触させる方法により実施するのが好ましく、化合物 (5 a) を酸の存在下に反応させた後に水と接触させる方法により実施するのがより好ましい。酸としては、硫酸、リン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、発煙硫酸等が挙げられ、発煙硫酸が好ましい。酸の量は、化合物 (5 a) に対して 1 当量以上が好ましく、1 ~ 150 当量がさらに好ましい。水の量は、化合物 (5 a) に対して 2 当量以上が好ましく、10 ~ 50 当量が特に好ましい。

[0078] 工程 3 は、化合物 (5 a) と酸との反応は、溶媒の存在下又は不存在下で行うことができる。溶媒としては、反応に不活性な溶媒から選択するのが好ましく、反応温度や基質の溶解性等に応じて適宜選択される。工程 3 は、溶媒の不存在下で行うことが好ましい。

[0079] 化合物 (5 a) と酸との反応は、下限を 0℃ 程度とし、上限は溶媒又は酸の沸点として適宜調節するのが好ましく、反応速度と反応効率の観点から、

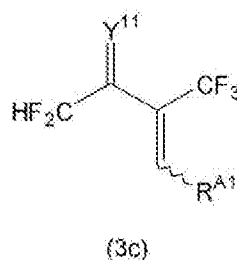
室温（約 25℃）～160℃が好ましく、室温～100℃が更に好ましい。
 反応時間は、基質や酸の量、種類、及び反応温度等の条件に応じて適宜設定され、反応速度と反応効率の観点から、5分～24時間が好ましく、10分～8時間がより好ましく、30分～4時間が更に好ましい。反応圧力は、必要に応じて適宜設定され、加圧、減圧、大気圧のいずれでもよく、大気圧が好ましい。反応雰囲気は、空气中、又は窒素もしくはアルゴン等の不活性ガス雰囲気下が好ましい。

[0080] 化合物（5a）と酸との反応により得られる化合物（6）を含む反応粗生成物からは、化合物（6）を単離・精製するのが好ましい。単離・精製方法としては、当業者に公知ないしは周知の方法が採用でき、溶媒抽出、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取液体クロマトグラフィー等の方法が挙げられる。

[0081] [中間体化合物]

化合物（1）と化合物（2）との反応で生成する化合物（3）のうち、下式（3c）で表される化合物は、新規で有用な化合物である。すなわち、本発明は、新規な下式（3c）で表される化合物を提供する。

[0082] [化14]



[0083] R^{A1} は、 OR^{13} 又は $NR^{14}R^{15}$ である。

R^{13} は、C1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基であり、好ましくは、C1～8のアルキル基又はアリール基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基又はフェニル基である。

R^{14} 及び R^{15} は、互いに独立して、水素原子、C1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基であるか、又は R^{14} 及び R^{15} は

、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。R¹⁴及びR¹⁵は、好ましくは、互いに独立して、C 1～8のアルキル基又はアリール基であるか、又はR¹⁴及びR¹⁵は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジンもしくはモルホリンを形成する。R¹⁴及びR¹⁵は、より好ましくは、互いに独立して、メチル基、エチル基もしくはフェニル基であるか、又はR¹⁴及びR¹⁵は、より好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジンもしくはモルホリンを形成する。

Y¹¹は、酸素原子又はN⁺R¹⁶R¹⁷・A⁻である。

R¹⁶及びR¹⁷は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基であるか、又はR¹⁶及びR¹⁷は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。R¹⁶及びR¹⁷は、好ましくは、互いに独立して、C 1～8のアルキル基又はアリール基であるか、又はR¹⁶及びR¹⁷は、好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを形成する。R¹⁶及びR¹⁷は、より好ましくは、互いに独立して、メチル基、エチル基もしくはフェニル基であるか、又はR¹⁶及びR¹⁷は、より好ましくは、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを形成する。

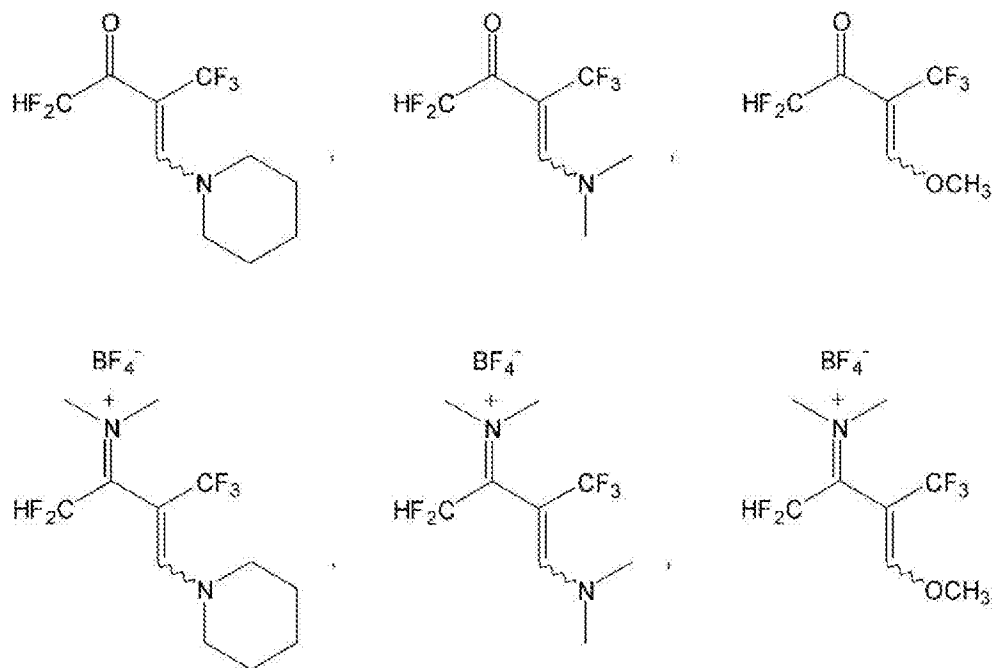
A⁻は、カウンターアニオンである。A⁻は、好ましくはフッ化物イオン、塩化物イオン等のハロゲン化物イオン又はテトラフルオロホウ酸イオン(BF₄⁻)である。

式(3c)における波線は、R^{A1}の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。

[0084] 化合物(3c)の具体例は、下記化合物が挙げられる。

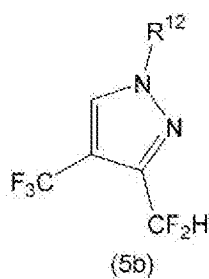
[0085]

[化15]



[0086] 化合物（３）と化合物（４ a）又は化合物（４ b）の反応で生成する化合物（５）のうち、下式（５ b）で表される化合物は新規な化合物である。すなわち、本発明は、新規な下式（５ b）で表される化合物を提供する。

[0087] [化16]

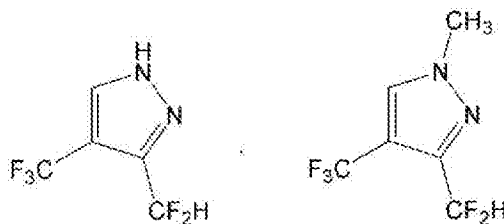


[0088] R^{12} は、水素原子又はC 1～8のアルキル基であり、好ましくは、水素原子、メチル基又はエチル基である。

化合物（５ b）で表される化合物の具体例としては、下記化合物が挙げられる。

[0089]

[化17]



[0090] 化合物（３ｃ）及び化合物（５ｂ）は、本発明の製造方法において有用な中間体化合物である。これらの中間体を経由して製造される化合物（５）及び化合物（６）は、医薬や農薬の中間体として有用である。

本発明によれば、新規で有用な中間体である化合物（３ｃ）及び化合物（５ｂ）を、安価な原料から、工業的な実施に有利な反応条件で製造できる。

本発明の製造方法に用いられる化合物（３）及び化合物（５）は化学的に安定であり、取扱いが容易であることから、これらの中間体を経由する本発明の製造方法および本発明の製造方法により得られたこれらの化合物を出発物質として医薬や農薬を製造する方法は、従来の方法よりも工業的な実施に適した方法である。

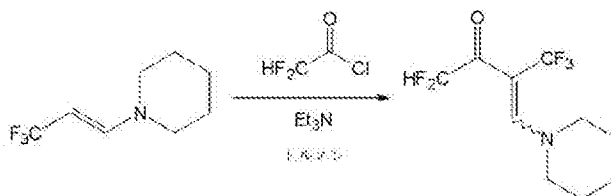
実施例

[0091] 以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらの例に限定されない。以下において「化合物ｎ」は、式（ｎ）で表される化合物を意味する。各実施例で得た生成物をNMR（日本電子製JNM-ECP400）で構造決定した。NMRから求まる収率の単位はモル％である。

[0092] [実施例１]

N-（２-ジフルオロアセチル-3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル）ピペリジンの合成

[0093] [化18]



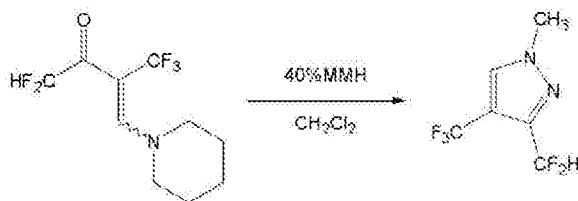
[0094] 窒素雰囲気下、トリエチルアミン 1.9 g (18.6 mmol) と N-(3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル) ピペリジン 2.6 g (14.3 mmol) をトルエン 20 ml に溶解し、-20℃に冷却した。そこに、ジフルオロ酢酸クロリド 2.1 g (18.6 mmol) をゆっくり加えた後、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。水とトルエンを加えて分液し、有機層を飽和 NaHCO₃ 水、飽和 NaCl 水で洗浄した後、エバポレーターで濃縮して N-(2-ジフルオロアセチル-3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル) ピペリジンを 94% の収率で得た。

[0095] ¹H NMR(CDCl₃) δ = 1.75(m, 6H), 3.50(m, 4H), 6.14(t, 1H), 7.66(br, 1H)
¹⁹F NMR(CDCl₃) δ = -124.5(br, 2F), -51.7(br, 3F)

[0096] [実施例 2]

1-メチル-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾールの合成

[0097] [化19]



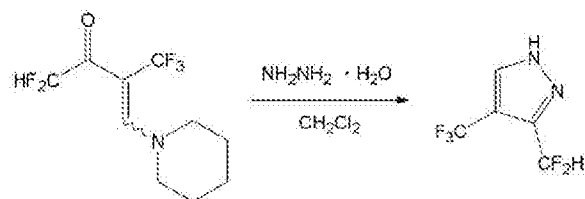
[0098] 窒素雰囲気下、塩化メチレン 5 ml に 40% メチルヒドラジン水溶液 (40% MMH) 0.6 g (5.0 mmol) を加えて -20℃ に冷却した。次いで、N-(2-ジフルオロアセチル-3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル) ピペリジン 1.1 g (4.2 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させてゆっくりと加えた。-20℃ で 1 時間攪拌後、室温に昇温して 1 時間攪拌した。水を加えて分液し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後にエバポレーターで濃縮して 1-メチル-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾールを 80% の収率で得た。

[0099] ¹H NMR(CDCl₃) δ = 3.94(s, 3H), 6.72(t, 1H), 7.72(s, 1H)
¹⁹F NMR(CDCl₃) δ = -113.3(d, 2F), -56.2(t, 3F)

[0100] [実施例3]

1 H-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾールの合成

[0101] [化20]



[0102] 窒素雰囲気下、塩化メチレン5 ml にヒドラジン-水和物0.4 g (7.5 mmol) を加えて氷冷した。次いで、N-(2-ジフルオロアセチル-3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル)ピペリジン1.6 g (6.2 mmol) を塩化メチレン3 ml に溶解させてゆっくりと加えた。0℃で1時間攪拌後、室温に昇温して1時間攪拌した。水を加えて分液し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後にエバポレーターで濃縮して1H-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾールを44%の収率で得た。

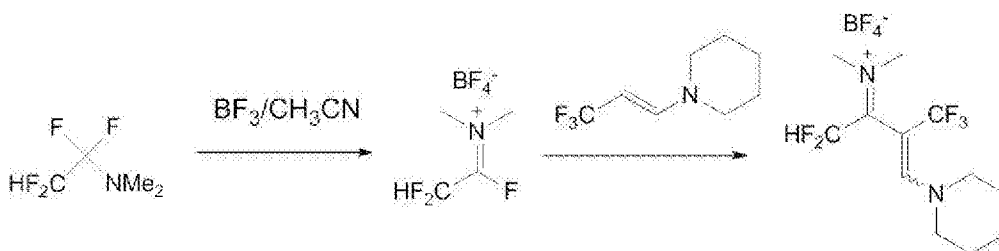
[0103] ¹H NMR(CDCl₃) δ = 6.82(t, 1H), 7.95(s, 1H)

¹⁹F NMR(CDCl₃) δ = -113.9(d, 2F), -56.2(s, 3F)

[0104] [実施例4]

N-(1,1-ジフルオロ-4-ピペリジル-3-(トリフルオロメチル)-ブト-3-エン-2-イルイリデン)-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレートの合成

[0105] [化21]



[0106] 窒素雰囲気下、19%BF₃-アセトニトリル溶液9.5 g (30.7 mmol) とアセトニトリル10 ml を氷冷した後、N-1,1,2,2-テトラフルオロエチルジメチルアミン4.5 g (30.7 mmol) をゆっくり

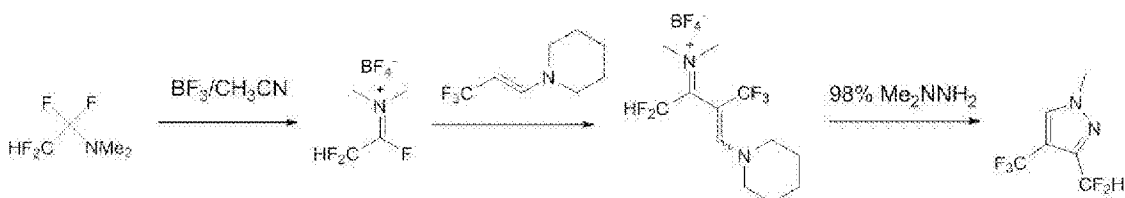
加えた。氷冷下30分撹拌した後、N-(3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル)ピペリジン3.2g(17.7mmol)をゆっくり加えた。その後、60℃に昇温して2時間撹拌した。エバポレーターでアセトニトリルを濃縮してN-(1,1-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-ブト-3-エン-2-イリデン)-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレートを82%の収率で得た。

[0107] ^{19}F NMR(アセトニトリル) $\delta = -122.2(\text{d}, 2\text{F}), -51.9(\text{s}, 3\text{F})$

[0108] [実施例5]

1-メチル-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾールの合成

[0109] [化22]



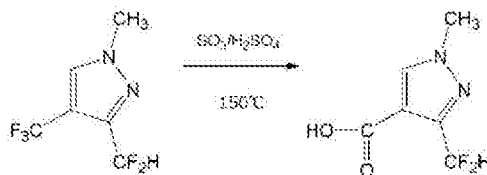
[0110] 窒素雰囲気下、19%BF₃-アセトニトリル溶液1.9g(6.1mmol)とアセトニトリル5mlを氷冷した後、N-1,1,2,2-テトラフルオロエチルジメチルアミン0.9g(6.1mmol)をゆっくり加えた。氷冷下30分撹拌した後、N-(3,3,3-トリフルオロプロペン-1-イル)ピペリジン1.0g(5.5mmol)をゆっくり加え、60℃に昇温して2時間撹拌した。その後反応液を-40℃に冷却し、98%メチルヒドラジン0.3g(6.7mmol)をゆっくり加え、-40℃で1時間撹拌した後、室温まで昇温した。エバポレーターでアセトニトリルを濃縮した後、水と塩化メチレンで分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。エバポレーターで濃縮して1-メチル-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾールを32%の収率で得た。

[0111] [実施例6]

1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸の合成

[0112]

[化23]



[0113] 窒素雰囲気下、1-メチル-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾール0.5 g (2.5 mmol) を60%発煙硫酸10 mlに加えて150°Cで5時間加熱した。その後反応液を氷水に加えて、酢酸イソプロピルで抽出した。有機層をエバポレーターで濃縮して、1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸を60%の収率で得た。

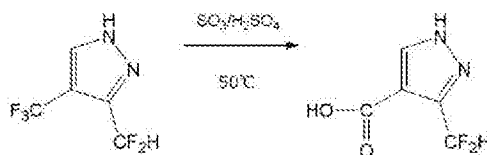
[0114] ^1H NMR(アセトン- d_6) δ = 4.00(s, 3H), 7.18(t, 1H), 8.23(s, 1H)

^{19}F NMR(アセトン- d_6) δ = -113.6(d, 2F)

[0115] [実施例7]

1H-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸の合成

[0116] [化24]



[0117] 窒素雰囲気下、1H-3-ジフルオロメチル-4-トリフルオロメチルピラゾール0.1 g (0.5 mmol) を60%発煙硫酸5 mlに加えて50°Cで3時間加熱した。その後反応液を氷水に加えて、酢酸イソプロピルで抽出した。有機層をエバポレーターで濃縮して、1H-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸を19%の収率で得た。

[0118] ^1H NMR(アセトン- d_6) δ = 7.19(t, 1H), 8.23(s, 1H)

^{19}F NMR(アセトン- d_6) δ = -113.6(d, 2F)

産業上の利用可能性

[0119] 本発明の製造方法によれば、医薬や農薬の中間体として有用な3-置換-4-トリフルオロメチルピラゾール誘導体及び3-置換-ピラゾール-4-

カルボン酸誘導体を、容易に製造できる。また本発明の製造方法は、高価な原料を用いることなく、また選択性や収率も高いことから、工業的及び経済的においても優れた方法である。

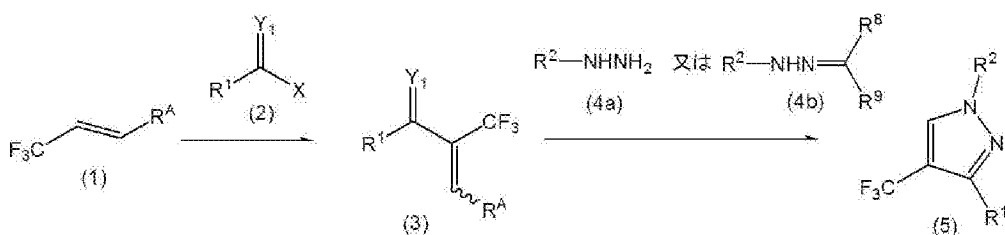
[0120] 本出願は、日本で2015年3月25日に出願された特願2015-63359号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1]

下式（１）で表される化合物と下式（２）で表される化合物とを反応させて下式（３）で表される化合物を得て、つぎに式（３）で表される化合物と下式（４ a）又は下式（４ b）で表される化合物とを反応させて下式（５）で表されるピラゾール誘導体を得ることを特徴とする、ピラゾール誘導体の製造方法。

[化1]



[式中、

R^1 は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表し、

R^2 は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表し、

R^A は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。）を表し、

Xは、ハロゲン原子を表し、

Y^1 は、酸素原子又は $N^+R^6R^7 \cdot A^-$ （式中、 R^6 及び R^7 は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、互いに結合して、そ

れらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5～6員のヘテロ環を形成してもよく、A⁻は、カウンターアニオンを表す。)を表し、

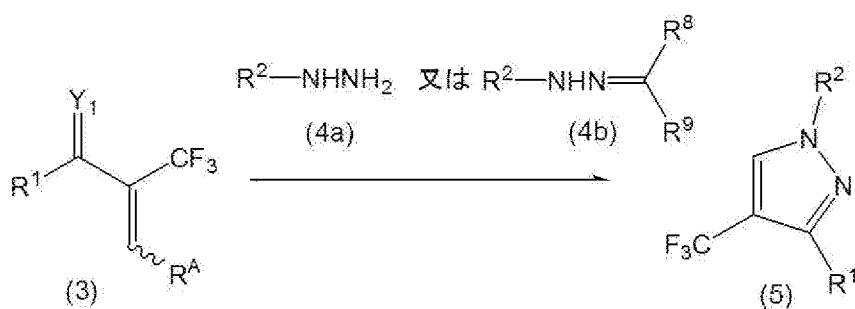
R⁸及びR⁹は、互いに独立して、水素原子、C 1～12のアルキル基、置換基を有するC 1～12のアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基もしくは置換基を有するヘテロアリール基を表すか、又はR⁸及びR⁹は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 3～8員のシクロアルカン、置換基を有する3～8員のシクロアルカン、3～8員のヘテロ環もしくは置換基を有する3～8員のヘテロ環を形成してもよく、

式(3)における波線は、R^Aの結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

[請求項2]

下式(3)で表される化合物と下式(4a)又は下式(4b)で表される化合物とを反応させて、下式(5)で表されるピラゾール誘導体を得ることを特徴とする、ピラゾール誘導体の製造方法。

[化2]



[式中、

R¹は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表し、

R^2 は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表し、

R^A は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。）を表し、

Y^1 は、酸素原子又は $N^+R^6R^7 \cdot A^-$ （式中、 R^6 及び R^7 は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウンターアニオンを表す。）を表し、

R^8 及び R^9 は、互いに独立して、水素原子、C 1～12のアルキル基、置換基を有するC 1～12のアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基もしくは置換基を有するヘテロアリール基を表すか、又は R^8 及び R^9 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって3～8員のシクロアルカン、置換基を有する3～8員のシクロアルカン、3～8員のヘテロ環もしくは置換基を有する3～8員のヘテロ環を形成してもよく、

式（3）における波線は、 R^A の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

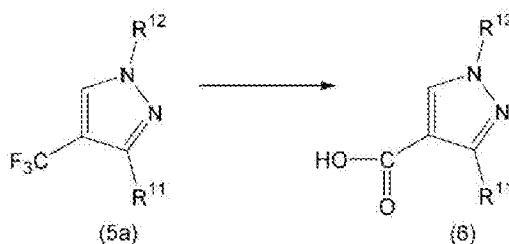
[請求項3] R^1 がジフルオロメチル基である、請求項1又は2に記載のピラゾール誘導体の製造方法。

[請求項4] R^8 及び R^9 における置換基を有するC 1～12のアルキル基の置換基が、互いに独立して、 $-X^A$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-N(R^B)$ (R^C)、 $-Si(R^B)(R^C)(R^D)$ 、 $-COOR^B$ 、 $-(C=O$

) R^B 、 $-CN$ 及び $-CON(R^B)(R^C)$ からなる群から選択される(式中、 R^B 、 R^C 、 R^D は、それぞれ独立に、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表し、 X^A はフッ素原子または塩素原子を表す)、請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項5] 下式(5a)で表される化合物を加水分解することを特徴とする、下式(6)で表されるピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[化3]



(式中、

R^{11} は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基(ただし、トリハロメチル基を除く)、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基又は置換基を有するヘテロアリール基を表し、

R^{12} は、水素原子又はC 1～8のアルキル基を表す。)

[請求項6] 加水分解を酸の存在下に行う、請求項5に記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

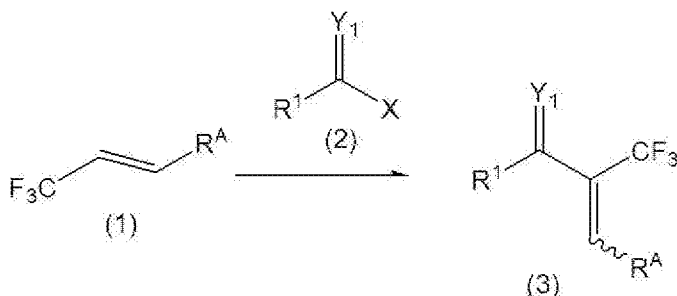
[請求項7] 酸が発煙硫酸である、請求項6に記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[請求項8] 式(5a)で表される化合物を請求項1又は2に記載の製造方法により得る、請求項5～7のいずれかに記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[請求項9] R^{11} がジフルオロメチル基である、請求項5～8のいずれかに記載のピラゾール-4-カルボン酸誘導体の製造方法。

[請求項10] 下式(1)で表される化合物と下式(2)で表される化合物とを反応させることを特徴とする、下式(3)で表される化合物の製造方法。

[化4]



[式中、

R^1 は、C 1～8のアルキル基、C 1～8のハロアルキル基、C 3～8のシクロアルキル基、置換基を有するC 3～8のシクロアルキル基、アリール基、置換基を有するアリール基、ヘテロアリール基、置換基を有するヘテロアリール基又はエステル化されたカルボキシ基を表し、

R^{A} は、 OR^3 又は NR^4R^5 （式中、 R^3 は、C 1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素原子、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^4 及び R^5 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になって5～6員のヘテロ環を形成してもよい。）を表し、

X は、ハロゲン原子を表し、

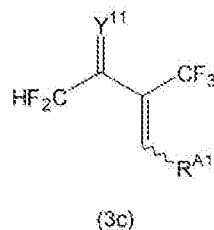
Y^1 は、酸素原子又は $\text{N}^+\text{R}^6\text{R}^7 \cdot \text{A}^-$ （式中、 R^6 及び R^7 は、互いに独立して、C 1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒になって5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウンターアニオンを表す。）を表し、

式(3)における波線は、 R^{A} の結合位置がEであってもZであっ

てもよいことを示す。]

[請求項11] 下式(3c)で表される化合物。

[化5]



[式中、

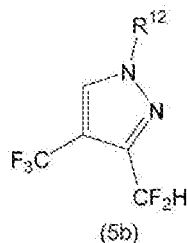
R^{A1} は、 OR^{13} 又は $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{13} は、C1～8のアルキル基、アリール基又は置換基を有するアリール基を表し、 R^{14} 及び R^{15} は、互いに独立して、水素原子、C1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^{14} 及び R^{15} は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5～6員のヘテロ環を形成してもよい。)を表し、

Y^{11} は、酸素原子又は $N^+R^{16}R^{17} \cdot A^-$ (式中、 R^{16} 及び R^{17} は、互いに独立して、C1～8のアルキル基、アリール基もしくは置換基を有するアリール基を表すか、又は R^{16} 及び R^{17} は、互いに結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 5～6員のヘテロ環を形成してもよく、 A^- は、カウンターアニオンを表す。)を表し、

式(3c)における波線は、 R^{A1} の結合位置がEであってもZであってもよいことを示す。]

[請求項12] 下式(5b)で表される化合物。

[化6]



(式中、 R^{12} は、水素原子又はC 1 ～ 8 のアルキル基を表す。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/12(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D295/104(2006.01)i,
C07D295/12(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)

C07D231/12, C07D231/14, C07D295/104, C07D295/12

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 (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/008197 A1 (3-V BIOSCIENCES, INC.), 09 January 2014 (09.01.2014), page 294, compound 262.1 & JP 2015-522036 A & US 2015/0210688 A1 & EP 2870150 A1 & CA 2877999 A & CN 104507928 A & KR 10-2015-0032571 A	1, 3, 4, 10
A	MAO Zhifeng et al, Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Internal Olefinic C-H Bonds: Efficient Routes to Trifluoromethylated Tetrasubstituted Olefins and N-Heterocycles, Chemistry A European Journal, 2014.02.13, 20(12), 3439-3445, ISSN:0947-6539, Scheme 3	1, 3, 4, 10

☒ 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

"I" 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
06 June 2016 (06.06.16)

Date of mailing of the international search report
21 June 2016 (21.06.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058919

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104418769 A (Suzhou Annikang Pharmaceutical R&D Co., Ltd.), 18 March 2015 (18.03.2015), entire text (Family: none)	1, 3, 4, 10
A	WO 2007/065567 A1 (BAYER CROPSCIENCE GMBH), 14 June 2007 (14.06.2007), entire text & US 2007/0149780 A1 & DE 102005058418 A	1, 3, 4, 10
A	ALMANSA Carmen et al, Synthesis and SAR of a New Series of COX-2-Selective Inhibitors: Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, Journal of Medicinal Chemistry, 2001.04.01, 44(3), 350-361, ISSN:0022-2623, Scheme 2	1, 3, 4, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058919

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
claims 1, 3-4 (only the part referring to claim 1), and 10

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058919

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Five inventions are included in claims 1-12.

Document 1: WO 2014/008197 A1 (3-V BIOSCIENCES, INC.), 09 January 2014 (09.01.2014), page 294, Compound 262.1

(Invention 1) claims 1, 3-4 (only the part referring to claim 1), and 10

Since claims 1, 3 and 4 (only parts thereof dependent on claim 1) have a special technical feature such that "a compound represented by formula (3) is produced by having a compound represented by formula (1) and a compound represented by formula (2) react with each other", claims 1, 3 and 4 are placed in invention group 1.

(Invention 2) claims 2 and 3-4 (only the parts referring to claim 2)

Claims 2, 3 and 4 (only parts thereof dependent on claim 2) and claim 1 in invention group 1 have a common technical feature such that "a pyrazole derivative represented by formula (5) is obtained by having a compound represented by formula (3) and a compound represented by formula (4a) or (4b) react with each other".

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the document 1.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature between these inventions.

In addition, claims 2 and 3-4 (only the parts referring to claim 2) are not dependent on claim 1.

Further, claims 2 and 3-4 (only the parts referring to claim 2) have no relationship such that these claims are substantially same as or equivalent to any claim classified into Invention 1.

Consequently, claims 2 and 3-4 (only the parts referring to claim 2) cannot be classified into Invention 1.

In addition, since claims 2, 3 and 4 (only parts thereof dependent on claim 2) have a common feature such that "a pyrazole derivative represented by formula (5) is obtained by having a compound represented by formula (3) and a compound represented by formula (4a) or (4b) react with each other", claims 2, 3 and 4 are placed in invention group 2.

(Invention 3) claims 5-9

Claims 5-9, claim 1 in invention group 1 and claim 3 in invention group 2 have a common technical feature of being related to "a compound represented by formula (5a)".

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the document 1.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature between these inventions.

In addition, claims 5-9 are not dependent on claims 1-4.

Further, claims 5-9 have no relationship such that these claims are substantially same as or equivalent to any claim classified into Invention 1 or 2.

Consequently, claims 5-9 cannot be classified into either Invention 1 or Invention 2.

In addition, since claims 5-9 have a special technical feature of being related to "a compound represented by formula (5a)", claims 5-9 are placed in invention group 3.

(Continued to next extra sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058919

(Invention 4) claim 11

Claim 11 does not have a technical feature common to respective claim groups which are classified into Inventions 1-3.

Further, claim 11 is not dependent on claims 1-10, and has no relationship such that said claim 11 is substantially same as or equivalent to any one of claims 1-10.

Consequently, claim 11 cannot be classified into any one of Inventions 1-3.

In addition, since claim 11 has a special technical feature of being "a compound represented by formula (3c)", claim 11 is placed in invention group 4.

(Invention 5) claim 12

Claim 12 does not have a technical feature common to respective claim groups which are classified into Inventions 1-4.

Further, claim 12 is not dependent on claims 1-11, and has no relationship such that said claim 12 is substantially same as or equivalent to any one of claims 1-11.

Consequently, claim 12 cannot be classified into any one of Inventions 1-4.

In addition, since claim 12 has a special technical feature of being "a compound represented by formula (5b)", claim 12 is placed in invention group 5.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D231/12(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D295/104(2006.01)i, C07D295/12(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. C07D231/12, C07D231/14, C07D295/104, C07D295/12

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

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

CAplus (STN), CASREACT (STN), 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
A	WO 2014/008197 A1 (3-V BIOSCIENCES, INC.) 2014.01.09, 294頁、Compound 262.1 & JP 2015-522036 A & US 2015/0210688 A1 & EP 2870150 A1 & CA 2877999 A & CN 104507928 A & KR 10-2015-0032571 A	1, 3, 4, 10

☑ 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

06.06.2016

国際調査報告の発送日

21.06.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小川 由美

4 P

3444

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	MAO Zhifeng et al, Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Internal Olefinic C-H Bonds: Efficient Routes to Trifluoromethylated Tetrasubstituted Olefins and N-Heterocycles, Chemistry A European Journal, 2014.02.13, 20(12), 3439-3445, ISSN:0947-6539, Scheme 3	1, 3, 4, 10
A	CN 104418769 A (Suzhou Annikang Pharmaceutical R&D Co., Ltd.) 2015.03.18, 全文 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 10
A	WO 2007/065567 A1 (BAYER CROPSCIENCE GMBH) 2007.06.14, 全文 & US 2007/0149780 A1 & DE 102005058418 A	1, 3, 4, 10
A	ALMANSA Carmen et al, Synthesis and SAR of a New Series of COX-2-Selective Inhibitors: Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, Journal of Medicinal Chemistry, 2001.04.01, 44(3), 350-361, ISSN:0022-2623, Scheme 2	1, 3, 4, 10

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

請求項 1, 3 - 4（請求項 1 を引用する部分に限る）, 1 0

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求項 1－12 には 5 の発明が含まれている。

文献 1 : WO 2014/008197 A1 (3-V BIOSCIENCES, INC.) 2014.01.09, 294 頁、Compound 262.1

(発明 1) 請求項 1、3－4 (請求項 1 を引用する部分に限る)、10

請求項 1、3－4 (請求項 1 を引用する部分に限る)、10 は、「式 (1) で表される化合物と式 (2) で表される化合物とを反応させて式 (3) で表される化合物を製造する」という特別な技術的特徴を有しているので、発明 1 に区分する。

(発明 2) 請求項 2、3－4 (請求項 2 を引用する部分に限る)

請求項 2、3－4 (請求項 2 を引用する部分に限る) は、発明 1 に区分された請求項 1 と、「式 (3) で表される化合物と式 (4 a) 又は式 (4 b) で表される化合物とを反応させて式 (5) で表されるピラゾール誘導体を得る」という共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献 1 の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項 2、3－4 (請求項 2 を引用する部分に限る) は、請求項 1 の従属請求項ではない。また、請求項 2、3－4 (請求項 2 を引用する部分に限る) は、発明 1 に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 2、3－4 (請求項 2 を引用する部分に限る) は発明 1 に区分できない。

そして、請求項 2、3－4 (請求項 2 を引用する部分に限る) は、「式 (3) で表される化合物と式 (4 a) 又は式 (4 b) で表される化合物とを反応させて式 (5) で表されるピラゾール誘導体を得る」という点で共通しているので、発明 2 に区分する。

(発明 3) 請求項 5－9

請求項 5－9 は、発明 1 に区分された請求項 1 及び発明 2 に区分された請求項 3 と、「式 (5 a) で表される化合物」に関するものであるという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献 1 の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項 5－9 は、請求項 1－4 の従属請求項ではない。また、請求項 5－9 は、発明 1 又は 2 に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 5－9 は発明 1 又は 2 のいずれにも区分できない。

そして、請求項 5－9 は、「式 (5 a) で表される化合物」に関するものであるという特別な技術的特徴を有しているので、発明 3 に区分する。

(発明 4) 請求項 11

請求項 11 は、発明 1－3 に区分されたそれぞれの請求項群と共通の技術的特徴を有していない。また、請求項 11 は請求項 1－10 の従属請求項ではなく、また、請求項 1－10 のいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 11 は発明 1－3 のいずれにも区分できない。

そして、請求項 11 は「式 (3 c) で表される化合物」という特別な技術的特徴を有しているので発明 4 に区分する。

(発明 5) 請求項 12

請求項 12 は、発明 1－4 に区分されたそれぞれの請求項群と共通の技術的特徴を有していない。また、請求項 12 は請求項 1－11 の従属請求項ではなく、また、請求項 1－11 のいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 12 は発明 1－4 のいずれにも区分できない。

そして、請求項 12 は「式 (5 b) で表される化合物」という特別な技術的特徴を有しているので発明 5 に区分する。