

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380107562.6

[51] Int. Cl.

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07D 231/18 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 2 月 8 日

[11] 公开号 CN 1732155A

[22] 申请日 2003.12.25

[21] 申请号 200380107562.6

[30] 优先权

[32] 2002.12.27 [33] JP [31] 381360/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/016769 2003.12.25

[87] 国际公布 WO2004/060877 日 2004.7.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.24

[71] 申请人 三共农业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 梶野久喜 森本宗嗣

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 陈 昕

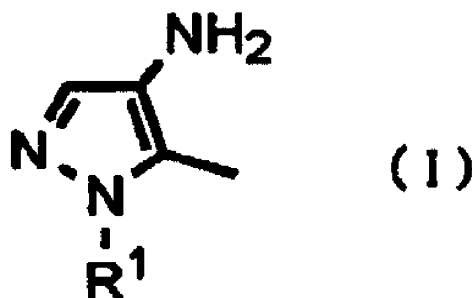
权利要求书 8 页 说明书 54 页

[54] 发明名称

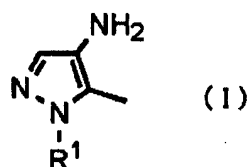
4-氨基-5-甲基吡唑衍生物及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种可用作医药、农药等的合成中间体的新的化合物,即,由下述通式(I)表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物或其盐(见右图),式中,R¹表示异丁基、环丁基甲基、新戊基等。

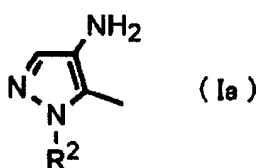


1. 一种由下述通式 (I) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物或其盐:



(式中, R^1 表示从 a 组、b 组、或 c 组中选出的基团《但甲基除外》, a 组为由直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基构成的组; b 组为由可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基构成的组; c 组为由可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基构成的组)。

2. 一种由下述通式 (Ia) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法,



(式中, R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基)

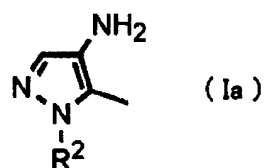
其中包括使 1H-吡唑与烷基卤在氢氧化钠水溶液和有机溶剂的 2 层体系中, 使用相转移催化剂进行反应, 获得由下述通式 (1-1) 表示

的化合物的工序:



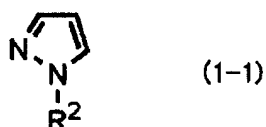
(式中, R^2 表示与前述相同含义)。

3. 一种由下述通式 (Ia) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法,

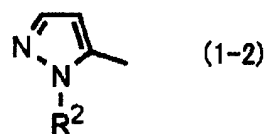


(式中, R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基)。

其中包括使下述通式 (1-1) 表示的化合物在四氢呋喃中, 与使用烷基锂在吡唑的 5 位选择性地锂化后与甲基化剂进行反应, 得到由下述通式 (1-2) 表示的化合物的工序:

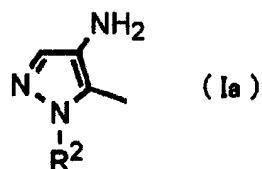


(式中, R^2 表示与前述相同含义)。



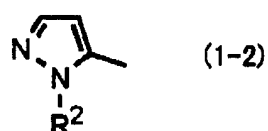
(式中, R^2 表示与前述相同含义)。

4. 一种由下述通式 (Ia) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法:



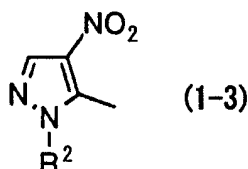
(式中, R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 $C_3 - C_6$ 环烷基作为取代基的 $C_1 - C_6$ 烷基)

其特征在于, 将下述通式 (1-2) 表示的化合物硝基化后, 进行还原:



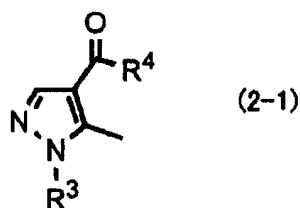
(式中, R^2 表示与前述相同含义)。

5. 一种由下述通式 (1-3) 表示的化合物:



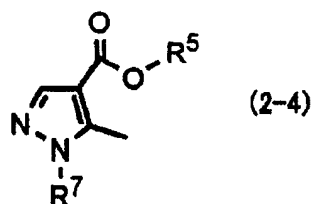
(式中, R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 $C_3 - C_6$ 环烷基作为取代基的 $C_1 - C_6$ 烷基)。

6. 一种由下述通式 (2-1) 表示的化合物:



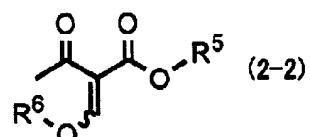
(式中, R^3 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基, R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基)。

7. 一种由下述通式 (2-4) 表示的化合物的制备方法:

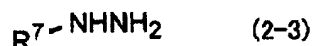


(式中, R^5 表示低级烷基, R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)

其特征在于, 使下述通式 (2-2) 表示的化合物与下述通式 (2-3) 表示的化合物在酸的共存下进行反应:

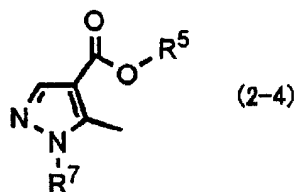


(式中, R^5 和 R^6 各自独立地表示低级烷基)



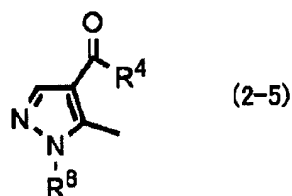
(式中, R^7 表示与前述相同含义)。

8. 一种由下述通式 (2-4) 表示的化合物:



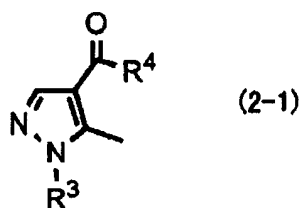
(式中, R^5 表示低级烷基, R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

9. 一种由下述通式 (2-5) 表示的化合物的制备方法:



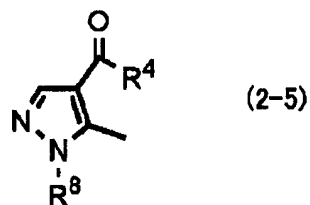
(式中, R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基, R^8 表示可以具有取代基的直链或支链烷基)

其特征在于, 对下述通式 (2-1) 表示的化合物进行加氢:



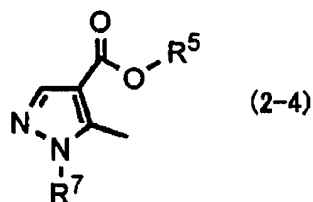
(式中, R^3 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基, R^4 表示与前述相同含义)。

10. 一种由下述通式 (2-5) 表示的化合物:

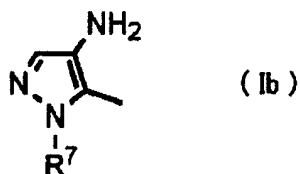


(式中, R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基, R^8 表示可以具有取代基的直链或支链烷基)。

11. 一种由通式 (Ib) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法, 其特征在于, 将下述通式 (2-4) 表示的化合物的官能团变换后, 通过 Hofmann 重排反应、Schmidt 重排反应、Curtius 重排反应、或者 Lossen 重排反应, 得到下述通式 (Ib) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物:

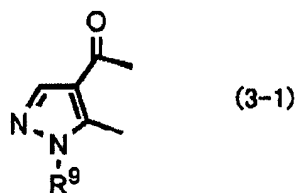


(式中, R^5 表示低级烷基, R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)



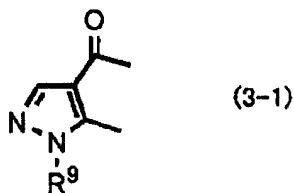
(式中, R^7 表示与前述相同含义)。

12. 一种由下述通式 (3-1) 表示的化合物:



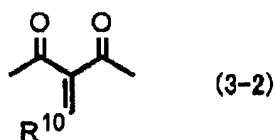
(式中, R^9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

13. 一种由下述通式 (3-1) 表示的化合物的制备方法:

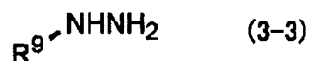


(式中, R^9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)

其特征在于, 使下述通式 (3-2) 表示的化合物与下述通式 (3-3) 表示的化合物在酸的共存下进行反应:

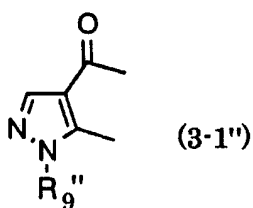


(式中, R^{10} 表示低级烷氧基、苯氧基、或者二烷基氨基)



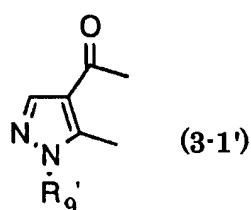
(式中, R^9 表示与前述相同含义)。

14. 一种由下述通式 (3-1'') 表示的化合物的制备方法:



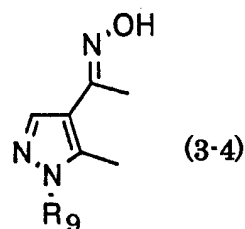
(式中, R_9'' 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、或者可以具有取代基的环烷基甲基)

其特征在于, 对下述通式 (3-1') 表示的化合物进行加氢:



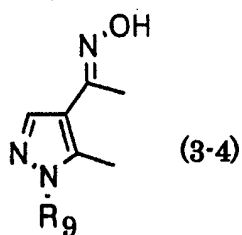
(式中, R_9' 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

15. 一种由下述通式 (3-4) 表示的化合物:

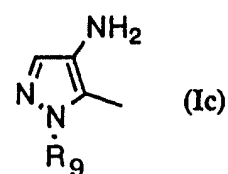


(式中, R_9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

16. 一种由通式 (Ic) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法, 其特征在于, 使下述通式 (3-4) 表示的化合物通过 Beckmann 重排反应, 得到下述通式 (Ic) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物:



(式中, R' 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)



(式中, R_9 表示与前述相同含义)。

4-氨基-5-甲基吡唑衍生物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种用作医药、农药等的合成中间体的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物、及其制备法。

背景技术

4-酰氨基吡唑衍生物是一种对西红柿瘟疫病、葡萄霜霉病、水稻枯苗病等病害显示出优良防治效果的化合物（参照专利文献1：特开2002-138082号公报）。该4-酰氨基吡唑衍生物可以由已知的化合物经过各种中间体来合成，在吡唑环的1位上具有取代基的4-氨基-5-甲基吡唑（以下称为“4-氨基-5-甲基吡唑类”）也是这种中间体之一。

关于4-氨基-5-甲基吡唑类的报告例不太多，曾报告1位取代基为甲基的衍生物（4-氨基-1,5-二甲基吡唑、J. Chem. Soc., Perkin Trans., vol.24, 3721(1999)）和为苯基的衍生物（4-氨基-5-甲基-1-苯基吡唑、J. Chem. Soc., 3259(1958)）。专利文献1中也有过旨在使用1位取代基为异丁基的4-氨基-5-甲基吡唑类（4-甲基-1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑）的记载，但不是作为单一成分，而是作为与3-甲基体的混合物使用。

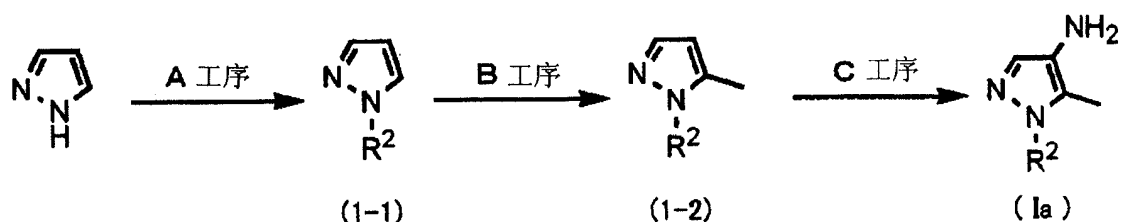
关于这种4-氨基-5-甲基吡唑类的报告很少的原因之一，可列举出没有确立适当的合成法。作为4-氨基-5-甲基吡唑类的合成法，有（1）锂化法、（2）乙酰乙酸酯法、（3）乙酰丙酮法等。以下对这些方法进行叙述。

（1）锂化法

锂化法是将1H-吡唑烷基化，制备由通式（1-1）表示的化合物（A

工序),接着,选择性地将该化合物的5位锂化后,用甲基化剂将甲基导入5位,得到由通式(1-2)表示的化合物(B工序),选择性地将该化合物的4位硝基化后进行还原(C工序),得到目标产物的由通式(Ia)表示的4-氨基-5-甲基吡唑类的方法。但是,在各工序的任一个中,反应收率和操作性均是高效率的方法尚未见报导。

(A工序、B工序、C工序)



例如,在A工序中,作为将1H-吡唑烷基化,制备由通式(1-1)表示的化合物的方法,在通常进行的条件、即在二甲基甲酰胺等的高极性溶剂中,使用氯化钠等的强碱与烷基卤的方法中,几乎得不到目标化合物。而且,在 Synthetic Commun., vol.20, 2849 (1990)中,记载了使1H-吡唑与烷基碘和氢氧化钾在溴化四丁基铵催化剂的存在下进行反应的方法,但除了需要高价的烷基碘以外,收率也只能达到40%左右,因此不能令人满意。

接着,在B工序中,作为制备由通式(1-2)表示的化合物的方法,在 Liebigs Ann. Chem., vol.625, 55 (1959). 中记载了在醚溶剂中,使用丁基锂将由通式(1-1)表示的化合物的5位锂化后,再用硫酸二甲酯进行处理的方法。但是收率很低,原料1-烷基吡唑残留,难以纯粹地取出作为目标产物的由通式(1-2)表示的1-烷基-5-甲基吡唑。

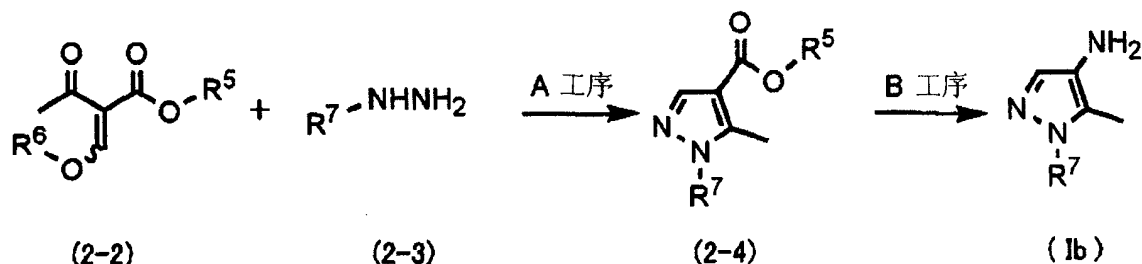
而且,在C工序中,将由通式(1-2)表示的化合物硝基化的方法中,不能确立酸和硝基化剂的当量、反应温度,难以稳定地得到高收率的目标产物。

(2) 乙酰乙酸酯法

乙酰乙酸酯法是使通式(2-2)表示的化合物与通式(2-3)表示的化合物反应,得到通式(2-4)表示的化合物(A工序),其次,变换该化合物的官能团后,采用 Hofmann 重排反应、Schmidt 重排反应、

Curtius 重排反应、或者 Lossen 重排反应，制备通式 (Ib) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑类的方法 (B 工序)。

(A 工序和 B 工序)

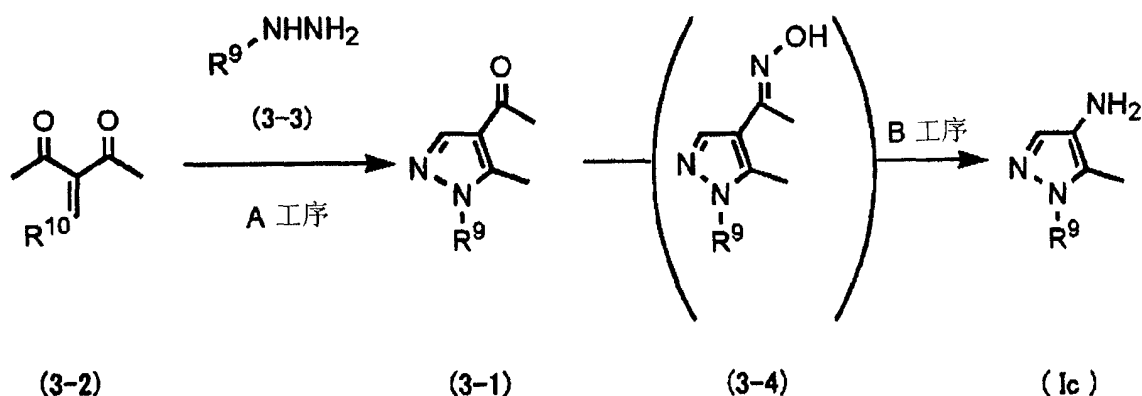


但是，例如，在 A 工序的、使通式 (2-2) 表示的化合物与通式 (2-3) 表示的化合物反应形成吡唑环的反应中，在 R^7 为苯基或杂芳基等的场合下，虽然往往可以选择性地得到 5-甲基吡唑-4-羧酸酯，但在 R^7 为烷基、链烯基或者炔基的场合下，反应的选择性低，这时，更优先生成 3-甲基吡唑-4-羧酸酯。而且，如 B 工序，到目前为止还没有采用 Hofmann 重排反应、Schmidt 重排反应、Curtius 重排反应、或者 Lossen 重排反应由 5-甲基吡唑-4-羧酸衍生物合成 4-氨基-5-甲基吡唑类的报告例。

(3) 乙酰丙酮法

乙酰丙酮法是使通式 (3-2) 表示的化合物与通式 (3-3) 表示的化合物反应，得到通式 (3-1) 表示的化合物 (A 工序)，其次，将其转变成通式 (3-4) 表示的化合物 (肟基体) 后，采用 Beckmann 重排反应制备通式 (Ic) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑类的方法 (B 工序)。

(A 工序和 B 工序)



但是,例如,在使 A 工序的通式 (3-2) 表示的化合物与通式 (3-3) 表示的化合物反应来形成吡唑环的反应中,在 R^9 为苯基或杂芳基等的场合,虽然往往可以选择性地得到 4-乙酰基-5-甲基吡唑,但在 R^9 为甲基等烷基的场合,反应的选择性低,这时,更优先生成 4-乙酰基-3-甲基吡唑。而且,目前还没有 R^9 为链烯基或炔基的合成报告例。进而,迄今为止,还没有采用 Beckmann 重排反应(也称转位反应)由 B 工序的 4-乙酰基-5-甲基吡唑衍生物合成 4-氨基-5-甲基吡唑类的报告例。

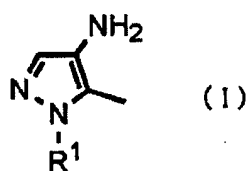
发明内容

如上所述,迄今已知的方法中,不能高收率地合成 4-氨基-5-甲基吡唑类。本发明的目的就在于,提供一种以对工业有利的操作法高收率地合成出可作为农药等的合成中间体的 4-氨基-5-甲基吡唑类的方法。

本发明者为解决上述课题而反复进行了精心的研究,结果发现了按照锂化法、乙酰乙酸酯法、乙酰丙酮法等各方法,能够高收率地合成 4-氨基-5-甲基吡唑类的条件等,同时在该合成过程中还发现了各种新的化合物,基于这些经验完成了本发明。

即,本发明包括以下 (1) ~ (16) 各发明。

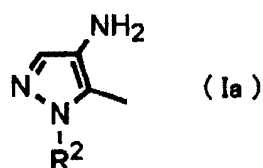
(1) 一种由下述通式 (I) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物或其盐:



(式中, R^1 表示从 a 组、b 组、或 c 组中选出的基团《但甲基除外》, a 组为由直链或支链烷基而且是可以具有 C_3 - C_6 环烷基作为取代基的 C_1 - C_6 烷基构成的组; b 组为由可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或

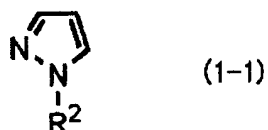
者环烯基甲基构成的组；c组为由可以具有取代基的碳链在3个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基构成的组）。

(2) 一种由下述通式(Ia)表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法，



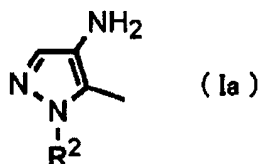
(式中， R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基)

其中包括使1H-吡唑与烷基卤在氢氧化钠水溶液和有机溶剂的2层体系中，使用相转移催化剂进行反应，获得由下述通式(1-1)表示的化合物的工序：



(式中， R^2 表示与前述相同含义)。

(3) 一种由下述通式(Ia)表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法，



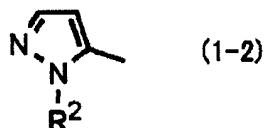
(式中， R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基)。

其中包括使下述通式(1-1)表示的化合物在四氢呋喃中，与使用烷基锂在吡唑的5位选择性地锂化后与甲基化剂进行反应，得到由

下述通式(1-2)表示的化合物的工序:

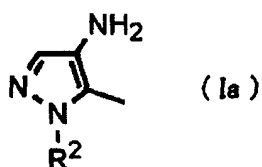


(式中, R^2 表示与前述相同含义)。



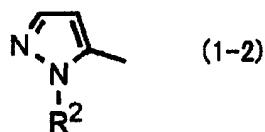
(式中, R^2 表示与前述相同含义)。

(4) 一种由下述通式(Ia)表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法:



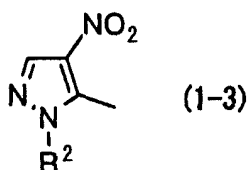
(式中, R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基)

其特征在于, 将下述通式(1-2)表示的化合物硝基化后, 进行还原:



(式中, R^2 表示与前述相同含义)。

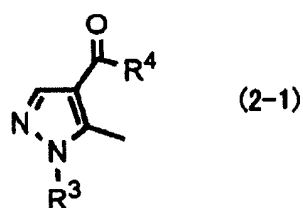
(5) 一种由下述通式(1-3)表示的化合物:



(式中, R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作

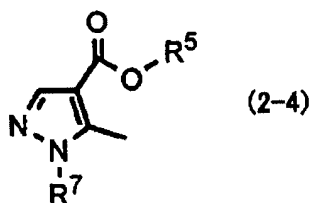
为取代基的 $C_1 - C_6$ 烷基)。

(6) 一种由下述通式 (2-1) 表示的化合物:



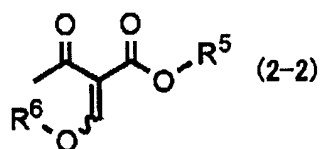
(式中, R^3 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基, R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基)。

(7) 一种由下述通式 (2-4) 表示的化合物的制备方法:

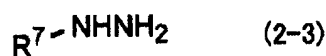


(式中, R^5 表示低级烷基, R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)

其特征在于,使下述通式 (2-2) 表示的化合物与下述通式 (2-3) 表示的化合物在酸的共存下进行反应:

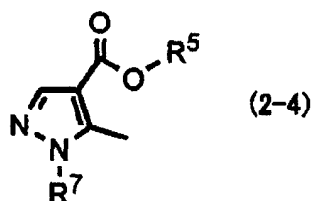


(式中, R^5 和 R^6 各自独立地表示低级烷基)



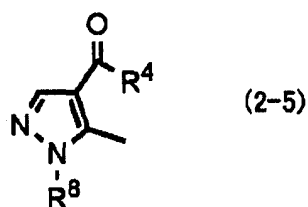
(式中, R^7 表示与前述相同含义)。

(8) 一种由下述通式 (2-4) 表示的化合物:



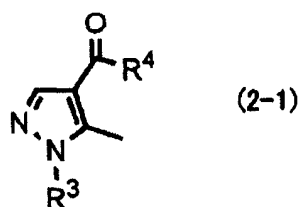
(式中, R^5 表示低级烷基, R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

(9) 一种由下述通式 (2-5) 表示的化合物的制备方法:



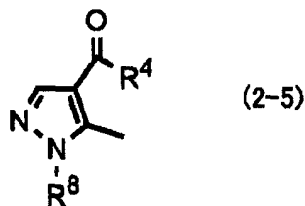
(式中, R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基, R^8 表示可以具有取代基的直链或支链烷基)

其特征在于, 对下述通式 (2-1) 表示的化合物进行加氢:



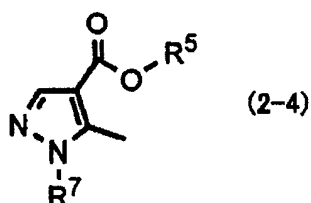
(式中, R^3 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基, R^4 表示与前述相同含义)。

(10) 一种由下述通式 (2-5) 表示的化合物:

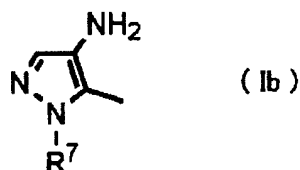


(式中, R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基, R^8 表示可以具有取代基的直链或支链烷基)。

(11) 一种由通式 (Ib) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法, 其特征在于, 将下述通式 (2-4) 表示的化合物的官能团变换后, 通过 Hofmann 重排反应、Schmidt 重排反应、Curtius 重排反应、或者 Lossen 重排反应, 得到下述通式 (Ib) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物:

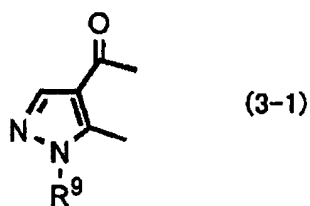


(式中, R^5 表示低级烷基, R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)



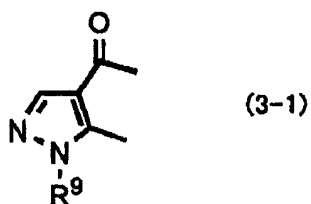
(式中, R^7 表示与前述相同含义)。

(12) 一种由下述通式 (3-1) 表示的化合物:



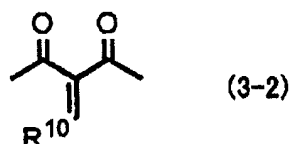
(式中, R^9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

(13) 一种由下述通式 (3-1) 表示的化合物的制备方法:

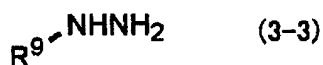


(式中, R^9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)

其特征在于, 使下述通式 (3-2) 表示的化合物与下述通式 (3-3) 表示的化合物在酸的共存下进行反应:

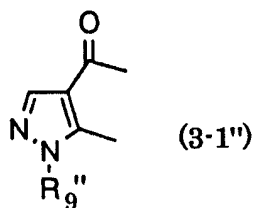


(式中, R^{10} 表示低级烷氧基、苯氧基、或者二烷基氨基)



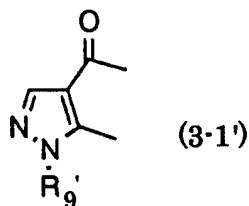
(式中, R^9 表示与前述相同含义)。

(14) 一种由下述通式 (3-1') 表示的化合物的制备方法:



(式中, R_9'' 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、或者可以具有取代基的环烷基甲基)

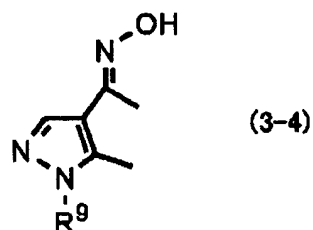
其特征在于, 对下述通式 (3-1') 表示的化合物进行加氢:



(式中, R_9' 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取

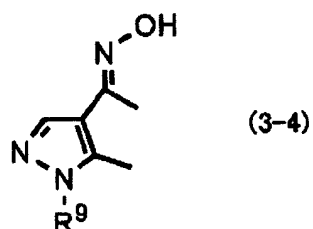
代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

(15) 一种由下述通式 (3-4) 表示的化合物:

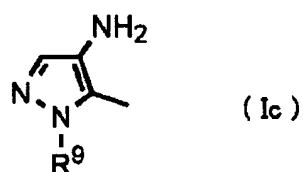


(式中, R_9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。

(16) 一种由通式 (Ic) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法, 其特征在于, 使下述通式 (3-4) 表示的化合物通过 Beckmann 重排反应, 得到下述通式 (Ic) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物:



(式中, R_9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)

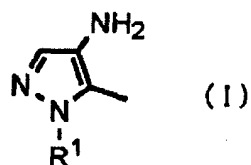


(式中, R_9 表示与前述相同含义)。

具体实施方式

以下详细地说明本发明。

本发明涉及由下述通式 (I) 表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物或其盐:



(式中, R^1 表示从 a 组、b 组、或 c 组中选出的基团《但甲基除外》, a 组为由直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基构成的组; b 组为由可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基构成的组; c 组为由可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基构成的组)。

当 R^1 表示 a 组的“为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基”时, “直链或支链 C_1-C_6 烷基”表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等, 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^1 表示 a 组的“为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作为取代基的 C_1-C_6 烷基”时, “ C_3-C_6 环烷基”表示环丙基、环丁基、环戊基、和环己基, 优选为环丁基、环戊基。

当 R^1 表示 b 组的“可以具有取代基的直链或支链烷基”时, 它们为 C_1-C_6 烷基。这种烷基表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等, 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^1 表示 b 组的“可以具有取代基的直链或支链烷基”时, “取代

基”表示 C_3-C_6 环烷基、或者苯基。 C_3-C_6 环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、或者环己基。作为优选的取代基，可列举出环戊基、环丁基、环戊基、和苯基，更优选环丁基或苯基。

当 R^1 表示 b 组的“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“链烯基”是指 C_3-C_8 链烯基。这种链烯基为 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-乙基-2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、5-己烯基、6-庚烯基、7-辛烯基，优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基，更优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基。

当 R^1 表示 b 组的“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^1 表示 b 组的“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时，“炔基”是指 C_3-C_8 炔基。这种炔基是指 2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基、7-辛炔基，优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基，更优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

当 R^1 表示 b 组的“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^1 表示 b 组的“环烯基甲基”时，“环烯基”表示环戊烯基或环

己烯基。

当 R^1 表示 c 组的“可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基”时，它们为 C_3-C_6 烷基。这种烷基表示丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等，优选为丙基、异丙基、丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^1 表示 c 组的“可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^1 表示 c 组的“可以具有取代基的环烷基甲基”时，“环烷基甲基”是指环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基，优选为环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基。

当 R^1 表示 c 组的“可以具有取代基的环烷基甲基”时，“取代基”表示低级烷基或苯基。作为低级烷基，可列举出例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。作为优选的取代基，可列举出甲基、乙基、或苯基，更优选可列举出甲基或苯基。

当 R^1 表示 c 组的“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“链烯基”是指 C_3-C_8 链烯基。这种链烯基为 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-乙基-2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、5-己烯基、6-庚烯基、7-辛烯基，优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基，更优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基。

当 R^1 表示 c 组的“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^1 表示 c 组的“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时，“炔基”是指 C_3-C_8 炔基。这种炔基为 2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基、7-辛炔基，优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基，更优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

当 R^1 表示 c 组的“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时，“取代基”表示苯基。

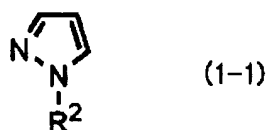
当 R^1 表示 c 组的“环烯基甲基”时，环烯基表示环戊烯基或环己烯基。

应予说明，在本发明中，所谓“4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的盐”，可列举出例如，盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、三氟甲磺酸盐等。

由通式 (I) 表示的“4-氨基-5-甲基吡唑衍生物”，可以采用以下所示的 (1) 锂化法、(2) 乙酰乙酸酯法、(3) 乙酰丙酮法来制备。以下对各方法进行说明。

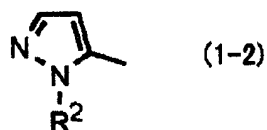
(1) 锂化法

本发明的锂化法包括后述的 A 工序和 B 工序。该方法中，由以下通式 (1-1)、(1-2) 表示的化合物作为合成中间体而生成，而且，最终生成物为由通式 (Ia) 表示的化合物。

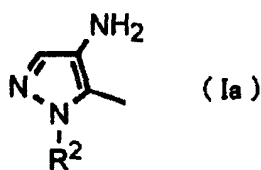


(式中， R^2 表示为直链或支链烷基而且是可以具有 C_3-C_6 环烷基作

为取代基的 $C_1 - C_6$ 烷基)。



(式中, R^2 表示与前述相同含义)。



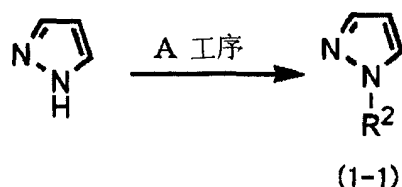
(式中, R^2 表示与前述相同含义)。

当 R^2 表示“为直链或支链烷基而且是可以具有 $C_3 - C_6$ 环烷基作为取代基的 $C_1 - C_6$ 烷基”时, “直链或支链的 $C_1 - C_6$ 烷基”表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等, 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^2 表示“为直链或支链烷基而且是可以具有 $C_3 - C_6$ 环烷基作为取代基的 $C_1 - C_6$ 烷基”时, “ $C_3 - C_6$ 环烷基”表示环丙基、环丁基、环戊基、和环己基, 优选为环丁基、环戊基。

本发明的锂化法的 A 工序是使 1H-吡唑与烷基卤在氢氧化钠水溶液与有机溶剂的 2 层体系中使用相转移催化剂进行反应, 制备通式 (1-1) 表示的 1-烷基吡唑的工序。

(A 工序)



作为本工序中使用的相转移催化剂, 只要是具有相转移催化能力的就没有限定。作为这种催化剂, 可列举出例如, 四甲基铵盐类、四乙基铵盐类、四丁基铵盐类、苄基三甲基铵盐类、Aliquat (注册商标) 175

或者 Aliquat (注册商标) 336 等的季铵盐类、四甲基磷盐类、四丁基磷盐类、或者甲基三苯基磷盐类等的磷盐类、或者冠醚类, 优选为铵盐类, 更优选为溴化四丁基铵、硫酸四丁基铵、或者 Aliquat (注册商标) 336。

本工序中使用的氢氧化钠的量, 相对于所使用的 1H-吡唑, 只要在 1 当量以上就没有特别的限定, 优选为 2~4 当量, 更优选为 2~3 当量。

本工序中使用的氢氧化钠水溶液的浓度没有特别的限定, 优选为 10%~饱和溶液, 更优选为 30%~饱和溶液。

本工序中使用的烷基卤是指例如, 烷基氯、烷基溴。

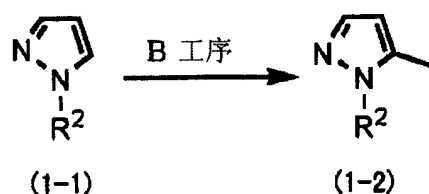
本工序中使用的烷基卤的量, 相对于所使用的 1H-吡唑, 只要在 1 当量以上就没有特别的限定, 优选为 1~2 当量, 更优选为 1~1.2 当量。

本工序中使用的有机溶剂, 只要是对反应为惰性的, 就没有特别的限定, 优选为己烷、辛烷、癸烷、异辛烷、环己烷、甲基环己烷、二甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、メシチレン等的烃类, 更优选为甲基环己烷、二甲基环己烷、甲苯和二甲苯。

对反应温度没有特别的限定, 通常为室温~回流温度, 优选为 60℃~回流温度。

本发明的锂化法的 B 工序, 是使通式 (1-1) 表示的 1-烷基吡唑在四氢呋喃中, 通过使用烷基锂将吡唑的 5 位选择性地锂化后与甲基化剂进行反应来制备通式 (1-2) 表示的 1-烷基-5-甲基吡唑的工序。

(B 工序)



本工序中使用的烷基锂是指例如, 甲基锂、乙基锂、丙基锂、异丙基锂、丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等, 优选为丁基锂。

本工序中使用的烷基锂的量, 相对于所使用的由通式 (1-2) 表示的 1-烷基-5-甲基吡唑, 通常为 1~1.5 当量, 优选为 1~1.3 当量, 更优选为 1~1.2 当量。

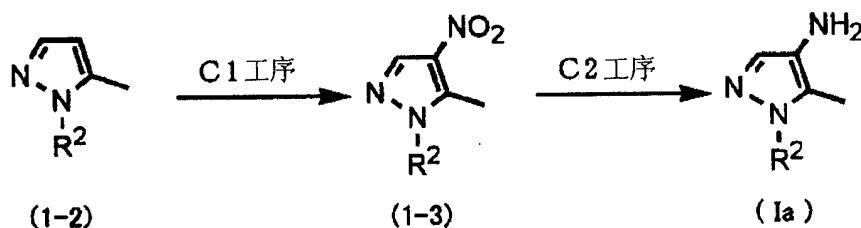
作为本工序中使用的甲基化剂，只要是通常使用的亲电子的甲基化剂就没有特别的限定。作为这种甲基化剂，可列举出例如，碘甲烷、溴甲烷、硫酸二甲酯、甲基三氟甲磺酸、以及碳酸二甲酯等，优选为碘甲烷、硫酸二甲酯和甲基三氟甲磺酸，更优选为碘甲烷。

本工序中使用的甲基化剂的量，相对于所使用的由通式(1-1)表示的1-烷基吡唑，通常只要在1当量以上就没有问题，优选为1~1.5当量，更优选为1~1.2当量。

本工序的反应温度通常为 $-100^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $-70^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ ，更优选为 $-30^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 。

本发明的锂化法的C工序，是将通式(1-2)表示的1-烷基-5-甲基吡唑的4位选择性地硝基化，得到由通式(1-3)表示的1-烷基-4-硝基-5-甲基吡唑后，将硝基还原，制备通式(Ia)表示的4-氨基-1-烷基-5-甲基吡唑的工序，该工序由硝基化工序(C1工序)和还原工序(C2工序)构成。

(C工序)



C1工序通常在浓硫酸中使用硝基化剂来进行。

作为本工序中使用的硝基化剂，只要是在酸性条件下的硝基化中通常使用的就没有特别的限定。作为这种硝基化剂，可列举出例如浓硝酸、硝酸钠、硝酸钾和硝酸铵等，优选为浓硝酸。

本工序中使用的硝基化剂的量，相对于所使用的由通式(1-2)表示的1-烷基-5-甲基吡唑，通常为1~3当量，优选为1~2当量，更优选为1~1.6当量。

本工序中使用的浓硫酸的量，相对于通式(1-2)表示的1-烷基-5-甲基吡唑，通常为6~12当量，优选为6~10当量，更优选为6.5~8当量。

反应温度只要在 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 以下就没有特别的限定,优选在 $10^{\circ}\text{C} \sim$ 室温开始反应,按照能够利用反应热来维持 $30 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 的条件加入硝基化剂。

反应结束后,中和后,提取目标化合物,但是,作为所使用的中和剂,通常使用无机碱。作为这种无机碱,可列举出例如,氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氨水等,优选为氢氧化钠或氨水,更优选为氨水。

C2 工序通常采用催化加氢来进行。

作为本工序中使用的催化剂,只要是催化剂加氢中通常使用的就没有特别的限定。作为这种催化剂,可以使用例如钨-炭催化剂、铂-炭催化剂、阮内镍、威尔金森复合物等,优选为钨-炭催化剂或阮内镍,更优选为钨-炭催化剂。

本工序中的氢压力只要在 1 气压以上就没有特别的限定,通常为 $1 \sim 20$ 气压,优选为 $1 \sim 10$ 气压。

本工序通常在溶剂中进行。溶剂只要是对本反应为惰性的就没有特别的限定,作为这种溶剂,可以使用水、甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇等的醇类,或者乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等的酯类等,优选为水、甲醇或乙酸乙酯,更优选为甲醇。

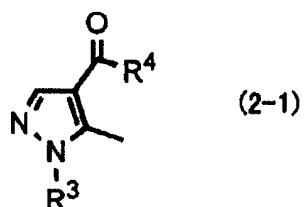
本工序的反应温度没有特别的限定,通常在室温 $\sim 150^{\circ}\text{C}$ 下进行,优选在室温下开始反应,按照能够利用反应热来维持 $40^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$ 的条件调整氢压力。

在 A 工序、B 工序、以及 C 工序的各工序反应结束后,根据在后处理后生成物的物性成为酸性、中性、或碱性后,进行分离操作。分离后,生成物直接地或者根据需要采用蒸馏、重结晶、或者色谱等通常的精制法进行精制,然后再进行下一道工序。

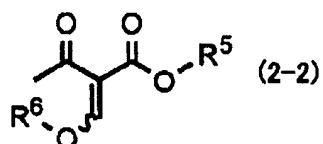
(2) 乙酰乙酸酯法

本发明的乙酰乙酸酯法包括后述的 A 工序和 B 工序,另外,根据情况,还可包括 C 工序。按照该方法,使用以下通式 (2-1)、(2-2)、

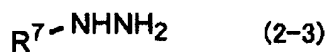
(2-3)、(2-4)、和(2-5)表示的化合物作为合成中间体来生成，而且，最终生成物为通式(Ib)表示的化合物。



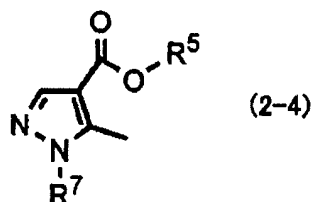
(式中， R^3 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基。 R^4 表示羟基、低级烷氧基或氨基)。



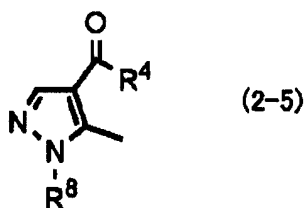
(式中， R^5 和 R^6 各自独立地表示低级烷基)。



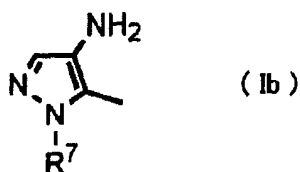
(式中， R^7 表示可以具有取代基的直链或支链烷基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。



(式中， R^5 、 R^7 表示与前述相同含义)。



(式中, R^8 表示可以具有取代基的烷基)。



(式中, R^7 表示与前述相同含义)。

当 R^3 表示“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时,“链烯基”是指 C_3-C_8 链烯基。这种链烯基为 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基(甲代烯丙基)、2-乙基-2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、5-己烯基、6-庚烯基、7-辛烯基,优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基(甲代烯丙基)、2-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基,更优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基(甲代烯丙基)、2-甲基-2-丁烯基。

当 R^3 表示“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时,“取代基”表示苯基。

当 R^3 表示“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时,“炔基”是指 C_3-C_8 炔基。这种炔基为 2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基、7-辛炔基,优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基,更优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

当 R^3 表示“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直

链或支链炔基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^3 表示“环烯基甲基”时，“环烯基”表示环戊烯基或环己烯基。

当 R^4 表示“低级烷氧基”时，“低级烷氧基”是指直链或支链的 $C_1 - C_4$ 烷氧基。作为这种烷氧基，可列举出例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、或叔丁氧基等，优选为甲氧基、乙氧基、或叔丁氧基，更优选为甲氧基或乙氧基。

当 R^5 和 R^6 各自独立地表示“低级烷基”时，它们可以相互相同或不同。作为这种低级烷基，可列举出例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等，优选为甲基、乙基、或叔丁基，更优选为甲基或乙基。

当 R^7 表示“可以具有取代基的直链或支链烷基”时，它们为 $C_1 - C_6$ 烷基。这种烷基表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等，优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^7 表示“可以具有取代基的直链或支链烷基”时，“取代基”表示 $C_3 - C_6$ 环烷基、或苯基。 $C_3 - C_6$ 环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、或环己基。作为优选的取代基，可列举出环戊基、环丁基、环戊基、以及苯基，更优选为环丁基或苯基。

当 R^7 表示“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“链烯基”是指 $C_3 - C_8$ 链烯基。这种链烯基为 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-乙基-2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、5-己烯基、6-庚烯基、7-辛烯基，优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基，更优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、

2-甲基-2-丙烯基(甲代烯丙基)、2-甲基-2-丁烯基。

当 R^7 表示“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时,“取代基”表示苯基。

当 R^7 表示“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时,“炔基”是指 C_3-C_8 炔基。这种炔基为 2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基、7-辛炔基,优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基,更优选为 2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

当 R^7 表示“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时,“取代基”表示苯基。

当 R^8 表示“可以具有取代基的直链或支链烷基”时,它们为 C_1-C_6 烷基。这种烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等,优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^8 表示“可以具有取代基的烷基”时,“取代基”表示 C_3-C_6 环烷基、或苯基。 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、或环己基。作为优选的取代基,可列举出环戊基、环丁基、环戊基、以及苯基,更优选为环丁基或苯基。

本发明的由通式(2-1)表示的化合物的具体例示于表1和表2中。

表 1

R ³	R ⁴
-CH ₂ CHCH ₂	OH
-CH ₂ CHCH ₂	OMe
-CH ₂ CHCH ₂	OEt
-CH ₂ CHCH ₂	OPr
-CH ₂ CHCH ₂	OiPr
-CH ₂ CHCH ₂	OBu
-CH ₂ CHCH ₂	NH ₂
-CH ₂ CHCHCH ₃	OH
-CH ₂ CHCHCH ₃	OMe
-CH ₂ CHCHCH ₃	OEt
-CH ₂ CHCHCH ₃	OPr
-CH ₂ CHCHCH ₃	OiPr
-CH ₂ CHCHCH ₃	OBu
-CH ₂ CHCHCH ₃	NH ₂
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	OH
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	OMe
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	OEt
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	OPr
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	OiPr
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	OBu
-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	NH ₂
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	OH
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	OMe
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	OEt
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	OPr
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	OiPr
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	OBu
-CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	NH ₂
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	OH
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	OMe
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	OEt
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	OPr
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	OiPr
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	OBu
-CH ₂ C(CH ₃)CHCH ₃	NH ₂
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OH
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OMe
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OEt
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OPr
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OiPr
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OBu
-CH ₂ C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	NH ₂

表 2

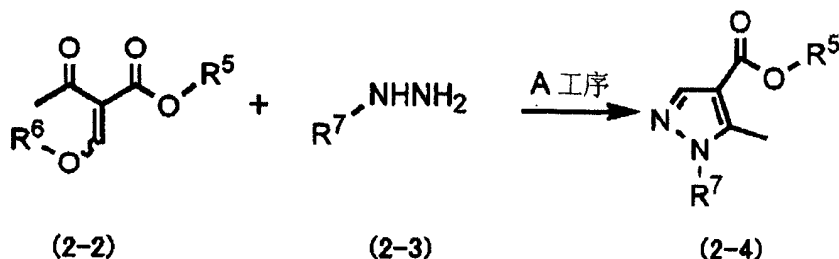
R ³	R ⁴
-CH ₂ -cycPen	OH
-CH ₂ -cycPen	OMe
-CH ₂ -cycPen	OEt
-CH ₂ -cycPen	OPr
-CH ₂ -cycPen	OiPr
-CH ₂ -cycPen	OBu
-CH ₂ -cycPen	NH ₂
-CH ₂ -cycHex	OH
-CH ₂ -cycHex	OMe
-CH ₂ -cycHex	OEt
-CH ₂ -cycHex	OPr
-CH ₂ -cycHex	OiPr
-CH ₂ -cycHex	OBu
-CH ₂ -cycHex	NH ₂
-CH ₂ CCH	OH
-CH ₂ CCH	OMe
-CH ₂ CCH	OEt
-CH ₂ CCH	OPr
-CH ₂ CCH	OiPr
-CH ₂ CCH	OBu
-CH ₂ CCH	NH ₂
-CH ₂ -CCCH ₃	OH
-CH ₂ -CCCH ₃	OMe
-CH ₂ -CCCH ₃	OEt
-CH ₂ -CCCH ₃	OPr
-CH ₂ -CCCH ₃	OiPr
-CH ₂ -CCCH ₃	OBu
-CH ₂ -CCCH ₃	NH ₂

表中 Me はメチル基を、Et はエチル基を、Pr はプロピル基を、iPr はイソプロピル基を、Bu はブチル基を、cycPen は 1-シクロペンチニル基を、cycHex は 1-シクロヘキセニル基をそれぞれあらわす。

表中、Me 表示甲基，Et 表示乙基，Pr 表示丙基，iPr 表示异丙基，Bu 表示丁基，cycPen 表示 1-环戊烯基，cycHex 表示 1-环己烯基。

本发明的乙酰乙酸酯法的 A 工序，是使通式 (2-2) 表示的化合物与通式 (2-3) 表示的化合物在酸的共存下进行反应，位置选择性地制备通式 (2-4) 表示的化合物的工序。

(A 工序)



本工序中使用的酸只要是通常的布朗斯台德酸就没有特别的限定。作为这种酸，可以使用例如，氯化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、乙酸、或者它们的混合物，优选为氯化氢、盐酸、硫酸、甲磺酸、或对甲苯磺酸，更优选为氯化氢、盐酸、或硫酸。

所使用的酸的量，相对于上述通式(2-3)的化合物，只要在1当量以上就没有特别的限定，通常为1~10当量，优选为1~4当量，更优选为1~1.5当量。

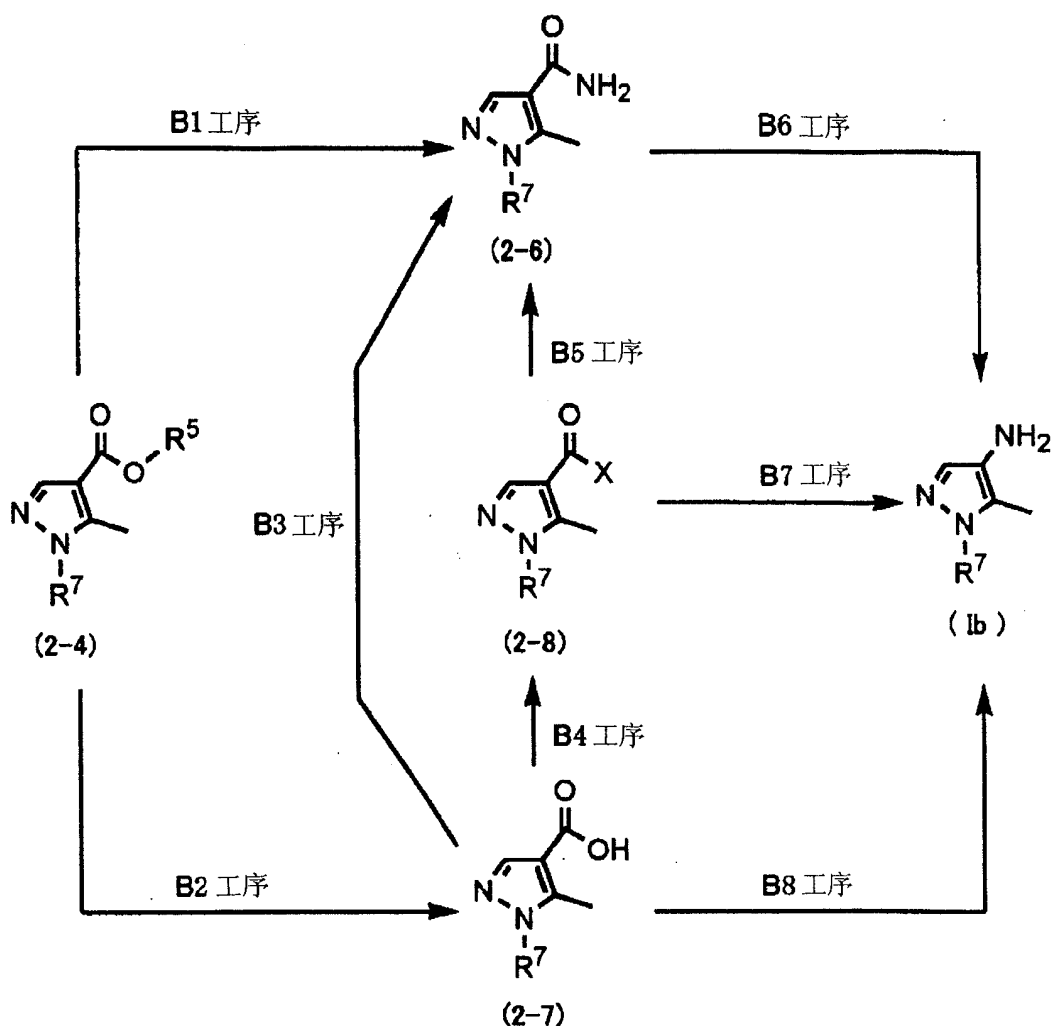
所使用的酸，除了上述通式(2-3)的化合物以外，也可以作为通式(2-3)的化合物的盐使用。

反应通常在溶剂中进行。作为溶剂，只要是不抑制反应的就没有特别的限定。作为这种溶剂，可以使用例如，水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类；乙醚或四氢呋喃等醚类；或者二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷等卤代溶剂等，优选为醇类，更优选为甲醇或乙醇。

反应温度没有特别的限定，通常在-70℃~50℃、优选在-20℃~室温、更优选在-5℃~10℃下进行。

本发明的乙酰乙酸酯法的B工序是将通式(2-4)表示的化合物的官能团变换后，采用Hofmann重排反应、Schmidt重排反应、Curtius重排反应、或者Lossen重排反应，制备通式(Ib)表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的工序。

(B 工序)



B1 工序是将通式 (2-4) 表示的化合物的烷氧基用氨基取代, 制备通式 (2-6) (R_7 表示与前述相同含义)。表示的化合物的工序, 可以按照例如 Tetrahedron, vol. 31, 2659 (1975).、Can. J. Chem., vol. 47, 3671 (1969).、J. Chem. Soc., C, 1969, 1729. 以及 J. Am. Chem. Soc., vol. 82, 2725 (1960). 等中记载的方法进行。

将酯的烷氧基用氨基取代的反应, 通常使用氨气、氨水或氨基金属等氨基化剂来进行。作为氨基金属, 只要是通常能够购得的就没有特别的限制, 作为这种氨基金属, 可列举出例如, 氨基钠或氨基钾等, 优选为氨基钠。

所使用的氨基化剂的量, 相对于所使用的通式 (2-4) 的化合物的量, 只要在 1 当量以上, 就没有特别的限制, 通常使用 1~100 当量,

优选使用 2~50 当量，更优选使用 3~40 当量。

反应通常在溶剂中进行。作为溶剂，只要是不抑制反应的，就没有特别的限制，在使用氨基金属的场合，避免质子性溶剂。使用氨气或氨水作为氨基化剂的场合，作为这种溶剂，可列举出例如，水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类；乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砜等亚砜类等或者它们的混合物，优选为醇类、醚类、酰胺类或亚砜类，更优选为醇类、酰胺类。使用氨基金属作为氨基化剂的场合，作为这种溶剂，可列举出乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砜等亚砜类或者它们的混合物等，优选为醚类、酰胺类或亚砜类，更优选为酰胺类。

反应温度没有限制，通常在 0℃~200℃下、优选在室温~200℃下、更优选在室温~180℃下进行反应。

B2 工序是将通式(2-4)表示的化合物水解，得到通式(2-7)(R⁷表示与前述相同含义)。表示的羧酸的工序。

反应采用作为酯的水解反应已知的方法进行，通常在酸或碱的存在下进行。

作为在酸存在下进行反应的场合所使用的酸没有特别的限定。作为这种酸，可以使用例如盐酸、氢溴酸或硫酸，优选为盐酸或硫酸，更优选为盐酸。

作为在碱存在下进行反应的场合所使用的碱没有特别的限定。作为这种碱，可列举出例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾或碳酸氢铯等，优选为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯，更优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。

所使用的酸或碱的量，相对于所使用的通式(2-4)的化合物，只要在 1 当量以上，就没有特别的限定，通常为 2~20 当量，优选为 2~

10 当量，更优选为 2~6 当量。

反应通常在溶剂中进行。作为所使用的溶剂，只要是不抑制反应的，就没有特别的限制。作为这种溶剂，可列举出例如，水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类；乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砜等亚砜类等或者它们的混合物，优选为水、醇类、醚类、酰胺类或亚砜类，更优选为水或醇类。

反应温度没有特别的限定，通常在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$ 下、优选在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 下、更优选在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 下进行反应。

B3 工序是由通式 (2-7) (R' 表示与前述相同含义)。表示的羧酸制备通式 (2-6) 表示的羧酸酰胺的工序，可以按照例如 Tetrahedron, vol. 31, 2659 (1975).、J. Org. Chem., vol. 24, 1632 (1959).、Helv. Chim. Acta., vol. 29, 1438 (1946). 或者 Tetrahedron Lett., vol. 41, 5229 (2000). 等中记载的方法进行。

由羧酸制备羧酸酰胺的反应，通常使羧酸与氨气或氨水等进行反应，根据不同场合使用脱水剂。

所使用的氨气或氨水等的量，相对于所使用的通式 (2-7) 的化合物的量，只要在 1 当量以上，就没有特别的限制，通常使用 1~100 当量，优选使用 2~50 当量，更优选使用 3~40 当量。

在使用脱水剂的场合，作为脱水剂没有特别的限制，可以使用例如离子交换树脂或分子筛等。

反应通常在溶剂中进行。作为溶剂，只要是不抑制反应的，就没有特别的限制。作为这种溶剂，可列举出例如，水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类；乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砜等亚砜类等或者它们的混合物，优选为醇类、醚类、酰胺类或亚砜类，更优选为醇类、酰胺类。

对反应温度没有限制，通常在 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 下、优选在室温 $\sim 200^{\circ}\text{C}$ 下、更优选在室温 $\sim 180^{\circ}\text{C}$ 下进行反应。

B4 工序是由通式(2-7)表示的羧酸得到通式(2-8)(X表示氯原子、溴原子、甲氧基碳酰氧基、乙氧基碳酰氧基或苯氧基碳酰氧基)。表示的化合物的工序。

X为氯原子或溴原子的场合,反应采用作为酰基氯或酰基溴的合成法通常已知的方法,使用草酰氯、亚硫酰氯、氯氧化磷、五氯化磷、草酰溴、亚硫酰溴、溴氧化磷或五溴化磷等氯化剂或溴化剂来进行。

氯化剂或溴化剂的量,相对于所使用的由通式(2-7)表示的化合物,只要在1当量以上就没有特别的限定,通常为1~10当量,优选为1~5当量,更优选为1~2当量。

如果根据不同情况添加碱,则往往能使反应快速进行。作为碱没有特别的限定,可以使用例如氨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺或二异丙基乙胺等胺类;吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪或三嗪等含氮杂环化合物;或者三甲基胂、三乙基胂或三苯基胂等胂类等,优选为三甲胺、三乙胺或吡啶。

反应在溶剂中或在无溶剂下进行。在使用溶剂的场合,作为溶剂,只要不抑制反应的就没有特别的限制。作为这种溶剂,可列举出例如戊烷、己烷、辛烷、环己烷、苯、甲苯或二甲苯等烃类;乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类;二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或1,1,2-三氯乙烷等卤代溶剂;二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类;二甲亚砷等亚砷类或者它们的混合物,优选为烃类、醚类或卤代溶剂,更优选为醚类或卤代溶剂。

反应温度没有特别的限定,通常在 -20°C ~ 180°C 、优选在 -20°C ~ 100°C 、更优选在 -10°C ~ 80°C 下进行。

X为甲氧基碳酰氧基、乙氧基碳酰氧基或苯氧基碳酰氧基的场合,按照作为混合酸酐的合成通常已知的方法,在碱存在下,使用氯代碳酸甲酯、氯代碳酸乙酯或氯代碳酸苯酯等氯代碳酸酯类来进行。

所使用的氯代碳酸酯的量,相对于所使用的通式(2-7)的化合物的量,通常为1~2当量,优选为1~1.5当量,更优选为1~1.2当量。

作为所使用的碱,可以使用通常的三烷基胺,优选为三甲胺、三乙

胺、三丙胺或二异丙基乙胺。

所使用的碱的量，相对于所使用的通式(2-7)的化合物的量，只要在1当量以上就没有特别的限定，优选为1~3当量，更优选为1~2当量。

反应通常在溶剂中进行。作为溶剂，只要不抑制反应就没有特别的限制。作为这种溶剂，可列举出例如戊烷、己烷、辛烷、环己烷、苯、甲苯或二甲苯等烃类；乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或1,1,2-三氯乙烷等卤代溶剂；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砷等亚砷类或者它们的混合物，优选为醚类或卤代溶剂，更优选为醚类。

反应温度没有特别的限定，通常在-100℃~50℃、优选在-70℃~室温、更优选在-40℃~室温下进行。

B5工序是由通式(2-8)表示的化合物制备酰胺体(2-6)的工序，是通过使通式(2-8)表示的化合物与氨气或氨水反应来进行。

所使用的氨气或氨水的量，相对于所使用的通式(2-8)的化合物的量，只要在1当量以上就没有特别的限制，通常使用2~10当量，优选使用2~5当量，更优选使用2~3当量。

反应通常在无溶剂下或者在溶剂中进行。在溶剂中进行的场合，溶剂只要是不抑制反应的就没有特别的限制，可列举出水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类；戊烷、己烷、辛烷、环己烷、苯、甲苯或二甲苯等烃类；乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砷等亚砷类等或者它们的混合物，优选为醚类、酰胺类或亚砷类，更优选为醇类、酰胺类。使用氨基金属作为氨基化剂的场合，作为这种溶剂，可列举出乙醚、四氢呋喃或二噁烷等醚类；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或1,1,2-三氯乙烷等卤代溶剂，二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二甲亚砷等亚砷类或者它们的混合物等，优选为烃类、醚类、或卤代溶剂，更优

选为醚类。

反应温度没有限制，通常在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、优选在 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、更优选在 $-20 \sim$ 室温下进行。

B6 工序是由通式(2-6)表示的酰胺类通过重排反应制备由通式(Ib)表示的4-氨基吡唑的工序。

该工序是按照一般作为 Hofmann 重排已知的反应、例如，日本化学会编，实验化学讲座第4版，20卷，304页(丸善，东京)或者在其中引用的方法等进行。

反应通常使用碱与次氯酸、亚氯酸、次溴酸、亚溴酸等进行。

作为所使用的碱，通常只要是无机碱就没有特别的限定。作为这种碱，优选的可列举出例如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等，更优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

所使用的碱的量，相对于所使用的通式(2-6)的化合物，只要在1当量以上就没有特别的限定，优选为 $1 \sim 50$ 当量，更优选为 $3 \sim 20$ 当量。

所使用的次氯酸、亚氯酸、次溴酸、亚溴酸等，可以在反应液中使用它们本身或者它们的盐，而且也可以直接使用在前述碱的水溶液中吹入氯或溴而在体系中生成的盐。

所使用的次氯酸、亚氯酸、次溴酸、亚溴酸等的量，相对于所使用的通式(2-6)的化合物，只要在1当量以上就没有特别的限定，优选为 $1 \sim 20$ 当量，更优选为 $1 \sim 10$ 当量。

反应通常在溶剂中进行。作为溶剂，只要不抑制反应就没有特别的限定，优选使用水、甲醇、乙醇或丙醇等低级醇类；或者它们的混合物。

反应温度没有特别的限定，通常在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、优选在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、更优选在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 下进行。

重排反应结束后，由于往往以作为中间体的异氰酸酯或氨基甲酸的形式稳定地存在，因此，往往需要再进行水解处理。

水解处理通常使用碱或酸来进行。作为所使用的碱，通常使用本反应中使用的碱。所使用的碱的量，只要在1当量以上就没有特别的限制，

通常使用 1~50 当量, 优选使用 1~20 当量, 更优选使用 1~10 当量。水解温度没有特别的限定, 通常在 0℃~120℃、优选在 0℃~80℃、更优选在室温~80℃下进行。

B7 工序是由通式(2-8)表示的化合物经由酰基叠氮化合物或肼酸通过重排反应制备通式(Ib)表示的 4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的工序。

该工序在经由酰基叠氮化合物的场合, 一般是作为 Curtius 重排已知的反应, 而在经由肼酸的场合, 一般是作为 Lossen 重排已知的反应。作为这些反应的顺序, 可按照例如, 日本化学会编, 实验化学讲座第 4 版, 20 卷, 305 页(丸善, 东京); 日本化学会编, 实验化学讲座第 4 版, 20 卷, 306 页(丸善, 东京); 或者在其中引用的方法等来进行。

在 Curtius 重排的场合, 由于经由酰基叠氮化物, 因此使通式(2-8)表示的化合物与叠氮化金属类进行反应, 接着进行重排反应、水解, 得到作为目标产品的由通式(Ib)表示的 4-氨基吡唑类。

作为所使用的叠氮化金属类没有特别的限定, 通常使用叠氮化钠或叠氮化钾。

所使用的叠氮化金属类的量, 相对于所使用的由通式(2-8)表示的化合物, 通常只要在 1 当量以上就没有特别的限定, 优选使用 1~10 当量, 更优选使用 1~5 当量。

反应通常在溶剂中进行。作为所使用的溶剂, 只要是不抑制反应的就没有特别的限制。作为这种溶剂, 可以使用例如, 己烷、辛烷、苯、甲苯或二甲苯等烃类; 二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或 1,1,2-三氯乙烷等卤代溶剂; 水、甲醇、乙醇、丙醇或叔丁醇等质子性溶剂; 乙醚、四氢呋喃、或二噁烷等醚类; 或者它们的混合物等, 优选为烃类或质子性溶剂, 更优选为苯、甲苯、甲醇、乙醇、叔丁醇。

对反应温度没有特别的限定, 通常在室温~180℃、优选在室温~150℃、更优选在室温~120℃下进行。

在 Lossen 重排的场合, 由于经由肼酸, 在使由通式(2-8)表

示的化合物与通常羟胺或其盐、或者与硝基甲烷进行反应后，通过重排反应，得到由通式 (Ib) 表示的 4-氨基-5-吡唑衍生物。

所使用的羟胺或其盐、或者硝基甲烷的量，相对于所使用的由通式 (2-8) 表示的化合物，通常只要在 1 当量以上就没有特别的限定，优选使用 1~10 当量，更优选使用 1~5 当量。

反应通常在溶剂中进行。作为所使用的溶剂，只要是不抑制反应的就没有特别的限制，通常在水中、酸共存下进行。

作为共存的酸，通常使用无机酸，优选为硫酸或磷酸。

反应温度没有特别的限定，通常在室温~200℃、优选在室温~180℃、更优选在室温~160℃下进行。

B8 工序是由通式 (2-7) 表示的羧酸通过重排反应制备由通式 (Ib) 表示的 4-氨基吡唑类的工序，是通常作为 Schmidt 重排反应已知的反应。作为这些反应的顺序，按照例如，日本化学会编，实验化学讲座第 4 版，20 卷，304 页（丸善，东京）或者在其中引用的方法等进行。

反应通常在由通式 (2-7) 表示的化合物与酸共存下、与叠氮酸反应来进行。

叠氮酸通常使用叠氮酸本身、或者通过在酸中加入叠氮化金属类而在体系内生成叠氮酸来使用。

所使用的叠氮酸的量，相对于所使用的由通式 (2-7) 表示的化合物，通常只要在 1 当量以上就没有特别的限制，优选使用 1~10 当量，更优选使用 1~3 当量。

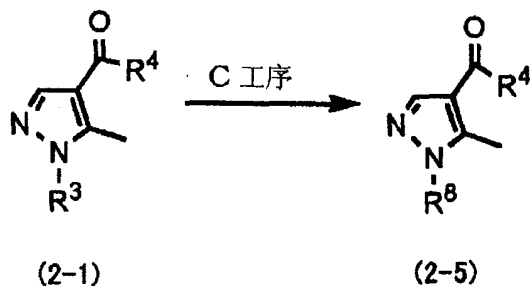
作为共存的酸没有特别的限定。作为这种酸，通常使用强酸，优选为多磷酸、硫酸、或三氟乙酸等，更优选为多磷酸或硫酸。

反应通常在溶剂中进行。作为所使用的溶剂，只要是不抑制反应的就没有特别的限制，作为这种溶剂，可以使用例如，己烷、辛烷、苯、甲苯或二甲苯等烃类；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或 1,1,2-三氯乙烷等卤代溶剂；水、甲醇、乙醇、丙醇或叔丁醇等质子性溶剂、或者它们的混合物等，优选为烃类或质子性溶剂，更优选为苯、甲苯、水、甲醇、乙醇。

反应温度没有特别的限定，通常在室温～180℃、优选在室温～150℃、更优选在室温～120℃下进行。

本发明的乙酰乙酸酯法的 C 工序是对由通式 (2-1) 表示的化合物进行加氢来制备由通式 (2-5) 表示的化合物的工序，反应通过通常的催化加氢来进行。

(C 工序)



作为本工序中使用的催化剂，只要是催化加氢中通常使用的就没有特别的限定。作为这种催化剂，可以使用例如钨-炭催化剂、铂-炭催化剂、阮内镍、威尔金森复合物等，优选为钨-炭催化剂或阮内镍，更优选为钨-炭催化剂。

本工序中的氢压力只要要在 1 气压以上就没有特别的限定，通常为 1～10 气压，优选为 1～5 气压，更优选为 1～3 气压。

本工序通常在溶剂中进行。作为溶剂，只要是对本反应为惰性的就没有特别的限定，作为这种溶剂，可以使用水、甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇等醇类，或者乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类等，优选为水、甲醇或乙酸乙酯，更优选为甲醇。

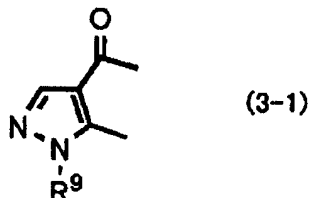
本工序的反应温度没有特别的限定，通常在室温～150℃下进行，优选为室温。

A 工序、B 工序和 C 工序各工序的反应结束后，根据后处理后的生成物的物性，成为酸性、中性、或碱性后，进行分离操作。分离后，生成物可以直接地或者根据需要采用蒸馏、重结晶、或色谱等通常的精制法进行精制，然后进行后续的工序。

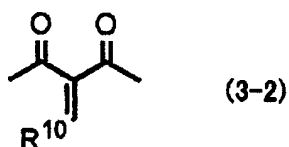
(3) 乙酰丙酮法

本发明的乙酰丙酮法包括后述的 A 工序和 B 工序（包括 B1 工序、

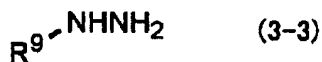
B2-1 工序、B2-2 工序)。按照该方法,由以下的通式(3-1)、(3-2)、(3-3)、和(3-4)表示的化合物作为合成中间体来生成,而且,最终生成物为通式(Ic)表示的化合物。



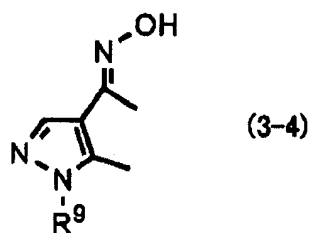
(式中, R^9 表示可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基、可以具有取代基的环烷基甲基、通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。



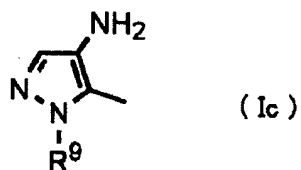
(式中, R^{10} 表示低级烷氧基、苯氧基、或二烷基氨基)。



(式中, R^9 表示与前述相同含义)。



(式中, R^9 表示与前述相同含义)。



(式中, R^9 表示与前述相同含义)。

当 R^9 表示“可以具有取代基的碳链在 3 个以上的直链或支链烷基”

时，它们为 C_3-C_6 烷基。这种烷基是指（表示？）丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基等，优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基。

当 R^9 表示“可以具有取代基的烷基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^9 表示“可以具有取代基的环烷基甲基”时，“环烷基甲基”是指环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基，优选为环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基。

当 R^9 表示“可以具有取代基的环烷基甲基”时，“取代基”表示低级烷基或苯基。作为低级烷基，可列举出例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。作为优选的取代基可列举出甲基、乙基、或苯基，更优选可列举出甲基或苯基。

当 R^9 表示“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“链烯基”是指 C_3-C_8 链烯基。这种链烯基为 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-乙基-2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、5-己烯基、6-庚烯基、7-辛烯基，优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基，更优选为 2-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基（甲代烯丙基）、2-甲基-2-丁烯基。

当 R^9 表示“通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基”时，“取代基”表示苯基。

当 R^9 表示“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时，“炔基”是指 C_3-C_8 炔基。这种炔基为 2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-乙基-2-

-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基、7-辛炔基，优选为2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基，更优选为2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

当 R^9 表示“通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基”时，“取代基”表示苯基。

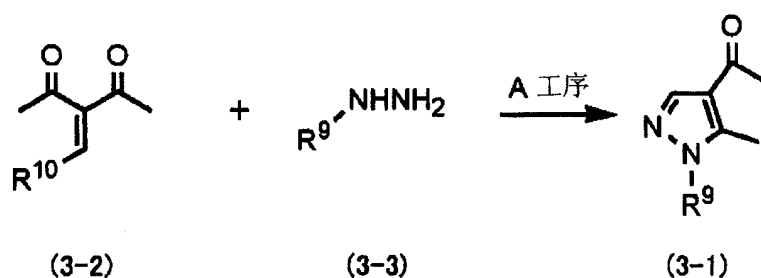
当 R^9 表示“环烯基甲基”时，“环烯基”表示环戊烯基或环己烯基。

当 R^{10} 表示“低级烷氧基”时，“低级烷氧基”是指直链或支链的 C_1-C_4 烷氧基。作为这种烷氧基，可列举出例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、或叔丁氧基等，优选为甲氧基、乙氧基、或叔丁氧基，更优选为甲氧基或乙氧基。

当 R^{10} 表示“二烷基氨基”时，作为“二烷基氨基”，可列举出例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、乙基-甲基氨基等，优选为二甲基氨基。

本发明的乙酰丙酮法的 A 工序是使通式 (3-2) 表示的化合物与通式 (3-3) 表示的化合物在酸的共存下进行反应，位置选择性地制备由通式 (3-1) 表示的化合物的工序。

(A 工序)



本工序中使用的酸只要是通常的布朗斯台德酸就没有特别的限定。作为这种酸，可以使用例如，氯化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、乙酸、或者它们的混合物，优选为氯化氢、盐酸、硫酸、甲磺酸、或对甲苯磺酸，更优选为氯化氢、盐酸、或硫酸。

所使用的酸的量,相对于上述通式(3-3)的化合物,只要在1当量以上就没有特别的限定,通常为1~10当量,优选为1~4当量,更优选为1~1.5当量。

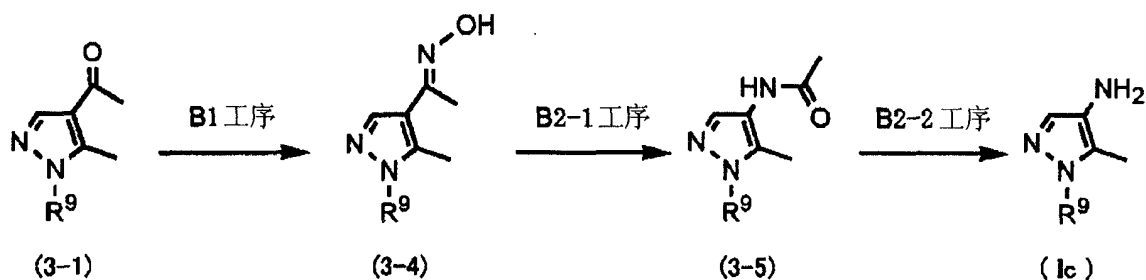
所使用的酸,除了可以是上述通式(3-3)的化合物以外,也可以作为通式(3-3)的化合物的盐使用。

反应通常在溶剂中进行。作为溶剂,只要是不抑制反应的就没有特别的限定。作为这种溶剂,可以使用例如,水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类;乙醚或四氢呋喃等醚类;或者二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷等卤代溶剂等,优选为醇类,更优选为甲醇或乙醇。

反应温度没有特别的限定,通常在 -20°C ~ 50°C 、优选在 -5°C ~室温下进行。

本发明的乙酰丙酮法的B工序,是将A工序中得到的由通式(3-1)表示的化合物转变成由通式(3-4)表示的化合物(肟基化合物)后,通过 Beckmann 重排反应来制备由通式(Ic)表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的工序。

(B 工序)



B1 工序是将由通式(3-1)表示的化合物的羰基进行肟基化,制备由通式(3-4)(式中, R^9 表示与前述相同含义)。表示的化合物的工序,可以按照例如 J. Am. Chem. Soc., vol. 66, 1293(1944).、J. Org. Chem., vol. 3, 300(1938).、Chem. Ber., vol. 23, 1452(1890). 等中记载的方法来进行。

将羰基进行肟基化的反应,通常在羟胺或碱存在下,使用羟胺盐来进行。作为羟胺盐,只要是通常能够购得的就没有特别的限制,作为这种羟胺盐,可列举出例如,羟胺盐酸盐或羟胺硫酸盐等。

作为在碱存在下进行反应的场合所使用的碱没有特别的限定。作为这种碱，可列举出例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢铯、乙酸钠或乙酸钾等无机碱；氨、三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或二甲基吡啶等胺类等。优选为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、乙酸钠、乙酸钾、乙酸钠、三乙胺、吡啶。

所使用的羟胺类和碱的量，相对于所使用的通式(3-1)的化合物，只要在1当量以上就没有特别的限定，通常为1~10当量，优选为1~5当量。

反应通常在溶剂中进行。溶剂只要是不抑制反应的就没有特别的限制，作为这种溶剂，可列举出例如，水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等醇类；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类，二甲亚砷等亚砷类等或者它们的混合物，优选为水、醇类或者它们的混合物。

反应温度没有限制，通常在0℃~200℃、优选在室温~80℃下进行。

B2工序是由通式(3-4)表示的化合物通过重排反应合成由通式(3-5)（式中， R^9 表示与前述相同含义）。表示的N-(5-甲基吡唑-4-基)乙酰胺（B2-1工序），在反应后处理的同时将乙酰胺水解，得到由通式(Ic)（式中， R^9 表示与前述相同含义）。表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物（B2-2工序）的工序。

该B2-1工序是一般作为Beckmann重排反应已知的反应，按照例如，日本化学会编，实验化学讲座第4版，20卷，308页（丸善，东京）和在其中引用的方法等来进行。

反应通常使用五氯化磷、氯氧化磷、五氧化二磷、多磷酸、浓硫酸、三氟乙酸等强酸、或者磺酰氯-吡啶等来进行。优选可以使用多磷酸、浓硫酸等强酸。

所使用的强酸的量，相对于所使用的通式(3-4)的化合物，只要在1当量以上就没有特别的限定，优选为1~20当量，更优选为1~10

当量。

反应通常在无溶剂下进行，但只要不抑制反应，有时也可以使用溶剂。作为这种溶剂，可以使用例如，二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N，N-二甲基咪唑烷酮或六甲基磷酸三酰胺等酰胺类；二氯甲烷、氯仿、1，2-二氯乙烷等卤代烃类。

对反应温度没有特别的限定，通常在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选在 $0^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$ 下进行。

B2-2 工序为水解工序，将反应混合物用水稀释并使其过热来完成。

稀释的水的量没有特别的限定，通常为所使用的酸的1~10倍量，优选为1~5倍量。对水解温度没有特别的限定，通常在室温 $\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、优选在 $80^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 下进行。

而且，该水解工序也可以在碱性条件下进行。

作为所使用的碱，可以使用氢氧化钠、氢氧化钾等强碱。

所使用的碱的量只要在1当量以上就没有特别的限制，通常使用1~50当量，优选使用1~20当量。

反应通常在水中进行，只要不抑制反应，有时也可以使用溶剂。作为这种溶剂，可以使用例如，甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇等醇类。

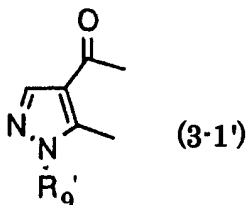
对水解温度没有特别的限定，通常在室温 $\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选在 $80^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$ 下进行。

在A工序和B工序的反应结束后，根据后处理后的生成物的物性，成为酸性、中性、或碱性后，进行分离操作。分离后，对生成物可以直接地或者根据需要采用蒸馏、重结晶、或色谱等通常的精制法进行精制，然后进行后续的工序。

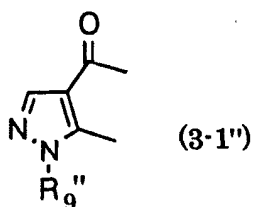
另外，本发明的乙酰丙酮法的B1工序，包含通过对由下述通式(3-1')表示的化合物进行加氢来制备由通式(3-1'')表示的化合物的工序，加氢反应通过通常的催化加氢来进行，可以适宜地按照上述乙酰乙酸酯法的C工序中的加氢方法来进行。

即，本发明还提供一种由通式(Ic')表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物的制备方法，其特征在于，对由下述通式(3-1')表示的化

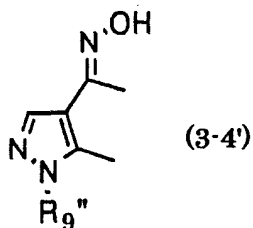
合物进行加氢,制备由下述通式(3-1'')表示的化合物,将其肟基化,得到下述通式(3-4')表示的化合物,进而通过 Beckmann 重排反应得到下述通式(Ic')表示的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物:



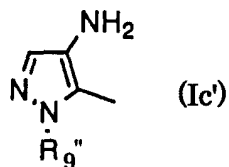
(式中, R_9' 表示通过 sp^3 碳原子键合的链烯基而且是可以具有取代基的直链或支链烯基、通过 sp^3 碳原子键合的炔基而且是可以具有取代基的直链或支链炔基、或者环烯基甲基)。



(式中, R_9'' 表示可以具有取代基的碳链在3个以上的直链或支链烷基、或者可以具有取代基的环烷基甲基)。



(式中, R_9'' 表示可以具有取代基的碳链在3个以上的直链或支链烷基、或者可以具有取代基的环烷基甲基)。



(式中, R_9'' 表示与前述相同含义)。

下面示出本发明的实施例和比较例,进一步地进行详细说明。

实施例

[实施例1] 锂化法

(实施例 1-1)

1-异丁基吡唑 (A 工序)

在 1H-吡唑 (100.0g, 1.47mol) 的甲基环己烷 (200ml) 溶液中加入溴异丁烷 (176ml, 1.62mol)、溴化四正丁基铵 (4.8g, 0.015mol)、以及 40% 氢氧化钠水溶液 (192ml, 2.94mol), 在油浴温度 110℃ 下, 一边剧烈搅拌, 一边回流 5.5 小时。冷却至室温后, 将有机相分液, 用水、接着用食盐水洗涤。将得到的有机相用无水硫酸镁干燥后, 浓缩, 得到约含 0.5% 甲基环己烷的目标化合物 (183.1g, 1.47mol)。收率 100%。

MASS(EI) ; M/z : 124 (M^+), 109, 81.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm): 0.90 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.21 (1H, brhep, J = 6.9 Hz), 3.92 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 1.7 Hz, J = 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.7 Hz).

(实施例 1-2)

1-环丁基甲基吡唑 (A 工序)

在 1H-吡唑 (25.0g, 0.37mol) 的甲基环己烷 (50ml) 溶液中加入溴环丁基甲烷 (45ml, 0.40mol)、溴化四正丁基铵 (1.2g, 0.004mol)、以及 40% 氢氧化钠水溶液 (48ml, 0.734mol), 在油浴温度 110℃ 下, 一边剧烈搅拌, 一边回流 5.5 小时。冷却至室温后, 将有机相分液, 用水、接着用食盐水洗涤。将得到的有机相用无水硫酸镁干燥后, 浓缩, 得到约含 0.6% 甲基环己烷的目标化合物 (52.1g, 0.360mol)。收率 98%。

MASS(EI) ; M/z : 136 (M^+), 107, 81, 64.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm): 1.69 - 2.15 (6H, m,), 2.82 (1H, hep, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 2.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(实施例 1-3)

1-新戊基吡唑 (A 工序)

在 1H-吡唑 (20.0g, 0.294mol) 的甲基环己烷 (40ml) 溶液中加入溴新戊烷 (45ml, 0.324mol)、溴化四正丁基铵 (0.95g, 0.003mol)、以及 40% 氢氧化钠水溶液 (38ml, 0.581mol), 在油浴温度 130℃ 下, 一边剧烈搅拌, 一边回流搅拌 4 小时。向其中进一步加入溴化四正丁基铵 (8.55g, 0.03mol), 回流搅拌 5 小时后, 在室温下放置 12 小时。

(由于反应基本上不进行) 向其中加入 1,2,4-三甲基环己烷 (40ml), 在油浴温度 160℃ 下回流搅拌 5 小时后, 在室温下放置 12 小时。进而加入溴新戊烷 (8.1ml, 0.06mol), 在油浴温度 160℃ 下回流搅拌 4 天。冷却至室温后, 加入水, 用甲基环己烷进行萃取。将萃取层用水、接着用食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩。将得到的油状物 (19.44g) 减压蒸馏 (沸点: 42~110℃), 得到目标化合物的、1-丁基吡唑、1,2,4-三甲基环己烷、以及甲基环己烷的约 4: 3: 3: 1 的混合物。

MASS(EI) ; M/z : 138 (M⁺).

NMR (200 MHz, CDCl₃) ; δ (ppm): 0.96 (9H, s), 3.92 (2H, s), 6.24 (1H, dd, J = 1.7 Hz, J = 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.7 Hz).

(比较例 1-1)

1-异丁基吡唑 (按照 Synthetic Commun., vol.20, 2849(1990). 中记载的方法)

将 1H-吡唑 (5.1g, 74.91mmol)、氢氧化钾 (9.1g, 162.18mmol)、以及溴化四丁基铵 (2.0g, 6.20mmol) 在乳钵中充分混合后, 转移至烧瓶中, 用超声波洗涤机照射 50 分钟超声波。向其中加入碘异丁烷 (8.8ml, 76.47mmol), 搅拌 60 小时。向反应混合物中注入水, 用甲醇-氯仿 (1: 10) 进行萃取。将萃取层干燥后, 浓缩, 蒸馏得到目标化合物 (3.97g, 30.52mmol)。收率 41%。

(实施例 1-4)

1-异丁基-5-甲基吡唑 (B 工序)

在 2 L 的 4 口烧瓶上, 安装机械式搅拌装置、ジムロート、温度计、以及橡胶塞, 在氮气氛下, 加入 (实施例 1-1) 中合成的 1-异丁基吡唑 (104.0g, 0.838mol)。进而加入 THF (500ml) 制成溶液后, 冷却至 -50°C 。一边搅拌一边花 30 分钟向其中滴入 10 当量浓度的正丁基锂 (100ml, 1.000mol) (不使温度超过 -20°C)。然后, 将反应混合液在 $-20 \sim -15^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1.5 小时后, 将橡胶塞用 200ml 的等压滴液漏斗替换, 花 40 分钟滴入碘甲烷 (63ml, 1.012mol) 的 THF (100ml) 溶液 (不使温度超过 -10°C)。将反应混合液在 $-30 \sim -15^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1.5 小时后, 花 20 分钟滴入水 (200ml) (不使温度超过 -10°C)。使反应混合物升温至室温, 将其浓缩至约 500ml。向其中加入水 500ml, 用乙酸乙酯 己烷 (2: 1) 进行萃取。将萃取相用水、接着用食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 得到目标化合物 (107.8g, 0.780mol)。收率 93%。

NMR (270 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 0.91 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.20 (1H, brhep, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 1.1$), 7.38 (1H, d, $J = 1.1$ Hz)。

(比较例 1-2)

1-异丁基-5-甲基吡唑 (按照 Liebigs Ann. Chem., Vol. 625, 55 (1959). 中记载的方法)

在 1-异丁基吡唑 (333.7mg, 2.719mmol) 的乙醚 (5ml) 溶液中, 一边在 -15°C 下搅拌, 一边滴入 1.59 当量浓度的正丁基锂 (2.6ml, 4.134mmol)。将反应混合液在同温度下搅拌 40 分钟后, 加入硫酸二甲酯 (0.4ml, 4.227mmol) 的乙醚 (3ml) 溶液。将反应混合液搅拌 1 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 得到目标化合物与原料按 3.6: 1 的混合物 (约 420mg)。换算收率 78%。

(实施例 1-5)

1-异丁基-5-甲基-4-硝基吡唑 (C1 工序)

在 2 L 的 4 口烧瓶上, 安装机械式搅拌装置、ジムロート、温度计、以及 200ml 的等压滴液漏斗, 加入 (实施例 1-2) 中合成的 1-异丁基-5-甲基吡唑 (107.8g, 0.780mol)。用冰浴冷却至 10℃后, 一边搅拌一边向其中花 40 分钟滴入 97% 的硫酸 (350ml, 6.369mol)。反应温度最高上升至 50℃。冷却至 10℃后, 除去冰浴, 花 2.5 小时滴入 60% 的硝酸 (85ml, 1.085mol) (不使反应温度超过 60℃), 再搅拌 3 小时。用食盐-冰浴冷却至 -10℃, 花 1 小时滴入 25% 氨水 (950ml) (不使反应温度超过 60℃)。冷却至室温后, 用乙酸乙酯进行萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 得到目标化合物 (136.0g, 0.742mol)。由 1-异丁基吡唑计算的收率为 89%。

NMR (270 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 0.94 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.20 (1H, brhep, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.09 (1H, s).

(实施例 1-6)

4-氨基-1-异丁基-5-甲基吡唑 (C2 工序)

在 1L 的高压釜容器中加入 1-异丁基-5-甲基-4-硝基吡唑 (146g, 796.9mmol) 的甲醇 (400ml) 溶液, 加入 10% 含水钨炭 (钨 4.85%) (8.7g, 3.97mmol)。将容器密闭后, 进行排气、用氢气置换 ($8 \sim 15 \text{ kg/cm}^2$), 加热、搅拌 30 分钟。反应热最终使温度上升至 130℃。冷却至 40℃后, 一边搅拌一边重复进行排气、用氮气置换三次。将反应混合液用硅藻土过滤, 用甲醇洗涤。将滤液・洗涤液合并, 浓缩, 得到结晶的目标化合物 (117.1g, 764.20mmol)。收率 96%。

NMR (200 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 0.89 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.15 (1H, brquint, $J = 7.0$ Hz), 2.49 (2H, brs), 2.75 (1H, brquint, $J = 7.6$ Hz), 3.96 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, s).

(实施例 1-7)

4-氨基-1-环丁基甲基-5-甲基吡唑(B工序、C1工序和C2工序)

在(实施例 1-2)中得到的 1-环丁基甲基吡唑(20.68g, 151.85mmol)的四氢呋喃(120ml)溶液中,在-40℃下滴入 1.57M 丁基锂(116.0ml, 182.12mmol),在-50℃~-20℃下搅拌 2 小时。向其中花 10 分钟滴入碘甲烷(11.5ml, 184.73mmol),使温度维持在-30℃~-10℃,再搅拌 30 分钟。向反应混合液中注入水,用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层干燥后,浓缩,得到 1-环丁基甲基-5-甲基吡唑(23.23.g)。在该 1-环丁基甲基-5-甲基吡唑中一边用冰浴冷却,一边花 20 分钟滴入浓硫酸(84ml, 1528.6mmol),接着,花 20 分钟滴入浓硝酸(18ml, 229.7mmol)。除去冰浴,搅拌 2 小时。冷却至-20℃,花 30 分钟滴入 25%氨水(224ml),用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层干燥后浓缩,得到 1-环丁基甲基-5-甲基-4-硝基吡唑(30.52g)。将该 1-环丁基甲基-5-甲基-4-硝基吡唑转移至 1L 的高压釜容器中,加入甲醇(250ml)和 10%含水钨炭(钨 4.85%)1.75g, 0.798mmol)。排气后,将氢气以 10 气压置换,在 70℃下搅拌 5 小时。冷却至 45℃后,重复进行 3 次排气-氮气置换,将反应混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到目标化合物(24.83g, 150.27mmol)。总收率 99%。

MASS(EI); M/z: 165(M⁺), 150, 137, 110, 97, 83, 70, 56.

NMR(200 MHz, CDCl₃); δ(ppm): 1.70 - 2.10(6H, m,), 2.15(3H, s), 2.49(2H, brs), 2.75(1H, brquint, J = 7.6 Hz), 3.75(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.14(1H, s).

(实施例 1-8)

1-新戊基-5-甲基-4-硝基吡唑(B工序和C1工序)

在(实施例 1-3)中得到的 1-新戊基吡唑的混合物(3.03g)的四氢呋喃(30ml)溶液中,在-15℃下滴入 1.57M 丁基锂(17.0ml, 26.69mmol),在相同温度下搅拌 40 分钟。花 3 分钟向其中滴入碘甲烷

(1.70ml, 27.31mmol), 再搅拌 30 分钟。向反应混合液中注入水, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层干燥后, 浓缩。向该浓缩液中一边用冰浴冷却, 一边花 20 分钟滴入浓硫酸 (9ml, 163.8mmol), 接着, 花 2 分钟滴入浓硝酸 (3ml, 38.3mmol)。除去冰浴, 搅拌 2 小时。再花 5 分钟滴入浓硫酸 9ml, 163.8mmol), 接着, 花 3 分钟滴入浓硝酸 (4ml, 51.1mmol), 搅拌 1 小时。用冰浴冷却, 花 15 分钟滴入 25% 氨水 (53ml), 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层干燥后浓缩, 将残渣用硅胶柱色谱 (洗脱液: 己烷 ~ 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 10) 精制, 得到目标化合物 (2.835g, 14.37mmol)。由 1H-吡唑计算的收率为 65%。

NMR (270 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 1.01 (9H, s), 2.65 (3H, s), 3.82 (2H, s), 8.10 (1H, s).

(实施例 1-9)

4-氨基-1-新戊基-5-甲基吡唑 (C2 工序)

在 (实施例 1-8) 中得到的 1-新戊基-5-甲基-4-硝基吡唑的甲醇 (10ml) 溶液中重复进行 3 次排气-氮气置换后, 加入 10% 含水钨炭 (钨 4.85%) (34.05mg, 0.1522mmol)。排气后, 将氢气以 18 气压置换, 搅拌 3 小时。重复进行 3 次排气-氮气置换, 将反应混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到目标化合物 (1.995g, 11.93mmol)。收率 83%。

MASS (EI) ; M/z: 167 (M^+), 152, 110, 97, 83, 69, 56.

NMR (200 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 0.96 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.63 (2H, brs), 3.74 (2H, s), 7.15 (1H, s).

[实施例 2] 乙酰乙酸酯法

(实施例 2-1)

1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸乙酯 (A 工序)

在异丁基肼 (26ml, 249mmol) 的乙醇 (70ml) 溶液中, 在 0℃ 下一边搅拌一边滴入浓盐酸 (21ml, 252mmol)。向其中花 20 分钟滴入 2

- 乙氧基亚甲基 - 3 - 氧代丁酸乙酯 (47g, 252mmol) 的乙醇 (100ml) 溶液, 搅拌 4 小时。将反应混合液浓缩至约 100ml, 加入饱和碳酸氢钠水溶液和碳酸氢钠, 将 pH 值调节至 8 后, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用无水硫酸镁干燥后, 浓缩, 得到目标化合物与 1 - 异丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 吡唑基羧酸乙酯的 10: 1 的混合物 (49g)。

NMR (270 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 0.91 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.2 (1H, brm), 2.53 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.86 (1H, s)。

(实施例 2 - 2)

1 - 异丁基 - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基羧酸甲酯 (A 工序)

在异丁基胍 (1.3ml, 12.0mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液中, 在 0℃ 下一边搅拌一边滴入浓盐酸 (1.0ml, 12.0mmol)。向其中滴入 2 - 甲氧基亚甲基 - 3 - 氧代丁酸甲酯 (1.84g, 11.6mmol), 搅拌 2 小时。向反应混合液中加入约饱和的碳酸氢钠水溶液和碳酸氢钠, 将 pH 值调节至 13 后, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用无水硫酸镁干燥后, 浓缩, 得到目标化合物与 1 - 异丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 吡唑基羧酸甲酯的 17: 1 的混合物 (2g)。

NMR (270 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 0.91 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.2 (1H, brm), 2.53 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.86 (1H, s)。

(实施例 2 - 3)

1 - 烯丙基 - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基羧酸甲酯 (A 工序)

在烯丙基胍 (2.1ml, 27.7mmol) 的甲醇 (15ml) 溶液中, 在 0℃ 下一边搅拌一边滴入浓盐酸 (2.4ml, 22.8mmol)。向其中滴入 2 - 甲氧基亚甲基 - 3 - 氧代丁酸甲酯 (4.6g, 29.1mmol), 搅拌 1 小时。向反应混合液中加入约饱和的碳酸氢钠水溶液和碳酸氢钠, 将 pH 值调节至 10 后, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用无水硫酸镁干燥后, 浓缩,

得到目标化合物 1-烯丙基-3-甲基-4-吡唑基羧酸甲酯 (5.1g)。

NMR (200 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 2.52 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.72 (2H, ddd, $J = 5.3$ Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz), 5.0 (1H, brd, $J = 10.5$ Hz), 5.23 (1H, brd, $J = 10.5$ Hz), 5.86-6.03 (1H, m), 7.87 (1H, s).

(实施例 2-4)

5-甲基-1-(2-甲基-2-丙烯基)-4-吡唑基羧酸甲酯 (A 工序)

在甲代烯丙基胂与双甲代烯丙基胂的约 5: 3 的混合物 (7g) 的甲醇 (15ml) 溶液中, 在 0°C 下一边搅拌一边滴入浓盐酸 (3.8ml, 45.6mmol)。花 3 分钟向其中滴入 2-甲氧基亚甲基-3-氧代丁酸甲酯 (4.8g, 30.5mmol), 搅拌 1 小时。向反应混合液中加入约饱和的碳酸氢钠水溶液和碳酸氢钠, 将 pH 值调节至 13 后, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用无水硫酸镁干燥后, 浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷~乙酸乙酯: 己烷 = 1: 5) 精制, 得到目标化合物 5-甲基-1-(2-甲基-2-丙烯基)-4-吡唑基羧酸甲酯 (2.0g)。

NMR (200 MHz, CDCl_3) ; δ (ppm): 2.51 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.55 (1H, brs), 4.63 (2H, brs), 4.92 (1H, brs), 7.87 (1H, s).

(实施例 2-5)

1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸酰胺 (B2 工序、B4 工序、和 B5 工序)

在 1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸甲酯 (6.85g, 34.9mmol) 的甲醇 (30ml) 溶液中, 在室温下加入氢氧化钠 (11.6g, 290.5mmol) 水 (35ml) 溶液, 搅拌 2.5 小时。冷却至 0°C 后, 加入浓盐酸, 使 pH 值为 1。用乙酸乙酯萃取后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 得到淡黄色结晶的 1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸。

在得到的结晶的二氯甲烷 (20ml) 溶液中, 在 0°C 下滴入亚硫酰氯 (3.2ml, 43.87mmol), 然后回流 1.5 小时。冷却至室温后, 浓缩, 得

到油状物质的 1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧基氯。

在得到的油状物的四氢呋喃 (20ml) 溶液中, 在 0℃ 下滴入 25% 氨水 (8ml, 106mmol), 搅拌 20 分钟。向反应混合液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用无水硫酸镁干燥后, 浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (己烷~乙酸乙酯~甲醇: 乙酸乙酯 = 1: 20) 精制, 得到淡黄色粉末的目标产物 1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸酰胺 (4.65g, 25.66mmol)。

NMR (270 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 0.92 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.22 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.5 (2H, brs), 7.64 (1H, s).

(实施例 2-6)

4-氨基-1-异丁基-5-甲基吡唑 (B6 工序)

在氢氧化钠 (1.78g, 44.42mmol) 水溶液 (10ml) 中, 在 0℃ 下滴入约 21% 次氯酸钠水溶液 (7.2ml, 24mmol), 在 10℃ 下搅拌 5 分钟。向其中加入 1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸酰胺 (730.2mg, 4.03mmol), 在 58℃ 下搅拌 2 小时, 在 70℃ 下搅拌 1 小时。冷却至 0℃ 后, 加入浓盐酸以使 $\text{pH} = 1.0$, 在室温下搅拌 30 分钟。向其中加入氢氧化钠, 使 $\text{pH} = 14$ 后, 用乙酸乙酯进行萃取。干燥后, 浓缩, 得到目标产物 (505.8mg)。

NMR (200 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 0.89 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.15 (1H, brquint, $J = 7.0$ Hz), 2.49 (2H, brs), 2.75 (1H, brquint, $J = 7.6$ Hz), 3.96 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, s).

(实施例 2-7)

1-异丁基-5-甲基-4-吡唑基羧酸乙酯 (C 工序)

对 5-甲基-1-(2-甲基-2-丙烯基)-4-吡唑基羧酸甲酯 (196.9mg, 1.014mmol) 的甲醇溶液 (10ml) 重复进行 3 次排气、氮气置换。向其中加入 7.5% 含水钨炭催化剂 (116mg, 0.05mmol), 排气

后,进行氩气置换,搅拌1小时。进行3次排气、用氩气置换后,用硅藻土过滤,将滤液浓缩,得到目标化合物(186.2mg)。

〔实施例3〕 乙酰丙酮法

(实施例3-1)

1-(1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯酮(エタノン)
(A工序)

在异丁基胍(18.5g, 210mmol)的乙醇(100ml)溶液中,在0℃下加入浓盐酸(17.5ml, 210mmol),搅拌10分钟。在相同温度下,花40分钟向其中滴入3-乙氧基亚甲基戊烷-2,4-二酮(31.24g, 200mmol)的乙醇(200ml)溶液,在室温下搅拌1.5小时。反应结束后,减压蒸馏除去乙醇,向得到的残渣中注入饱和碳酸氢钠水溶液进行中和,用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用食盐水洗涤1次后,用无水硫酸钠干燥。将溶液浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯 = 6:4)精制,得到目标产物1-(1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯酮的混合物(35.25g, 196mmol; HPLC比98.9:1.1)。收率98%。

MASS (EI) m/z: 180(M⁺), 165, 137, 125, 109, 95.

NMR(200MHz, CDCl₃); δ(ppm): 0.92(6H, d, J = 7.0 Hz), 2.23(1H, hep, J = 7.0 Hz), 2.43(3H, s), 2.56(3H, s), 3.86(2H, d, J = 7.0 Hz), 7.84(1H, s).

(实施例3-2)

1-(1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯酮 肟(B1工序)

在1-(1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯酮(10.28g, 57.0mmol)的甲醇(30ml)溶液中,在室温下依次加入羟胺盐酸盐(4.90g, 68.4mmol)和吡啶(5.5ml, 68.4mmol),搅拌8小时。反应结束后,减压蒸馏除去甲醇,用乙酸乙酯稀释。将有机层用食盐水洗涤2次后,

用无水硫酸钠干燥。将溶液浓缩，得到的粗结晶用己烷洗涤，干燥，得到目标产物（9.92g，50.8mmol）。收率 89%。

MASS (EI) m/z : 195 (M^+), 180, 152, 139, 122, 107.

NMR (200MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm): 0.91 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.18 (1H, hep, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.79 (1H, brs).

(实施例 3-3)

1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺 (B2 工序)

在 1- (1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙烯酮 肟 (9.92g, 50.8mmol) 中，在室温下加入浓硫酸 (27ml, 507mmol)，在 160℃ 下搅拌 90 分钟。空气冷却至室温后，将该反应混合物注入到蒸馏水 (55ml) 中，加热回流 30 分钟。反应结束后，在冰冷下，注入 25% 氨水 (70ml)，使其为碱性，用乙酸乙酯萃取 2 次。将有机层用食盐水洗涤 1 次，用无水硫酸钠干燥。将溶液浓缩，得到 1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺 (6.55g, 42.7mmol)。收率 84%。

MASS (EI) m/z : 153 (M^+), 138, 110.

NMR (200MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm): 0.89 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.16 (1H, hep, $J = 7.0$ Hz), 2.65 (2H, brs), 3.75 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.15 (1H, s).

(实施例 3-4)

1- {5-甲基-1- (2-甲基-2-丙烯基) -1H-吡唑-4-基} 乙烯酮 (A 工序)

在甲代烯丙基肟 (0.91g, 10.6mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液中，在 0℃ 下加入浓盐酸 (2.7ml, 32.4mmol)，搅拌 30 分钟。在相同温度下，向其中滴入 3-甲氧基亚甲基戊烷-2, 4-二酮 (1.43g, 10.1mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液，在 0℃ 下搅拌 2 小时。反应结束后，向反应溶液中注入饱和碳酸氢钠水溶液进行中和，用乙酸乙酯进行萃取。将萃取层用

食盐水洗涤1次后，用无水硫酸钠干燥。将溶液浓缩，得到目标产物与1-(3-甲基)-1-(2-甲基-2-丙烯基)-1H-吡唑-4-基)乙烯酮的混合物(1.74g, 9.8mmol; HPLC比98.2: 1.8)。收率97%。

NMR(270MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1.70(3H, s), 2.47(3H, s), 2.53(3H, s), 4.51(1H, brs), 4.55(2H, brs), 4.94(1H, brs), 7.85(1H, s).

(实施例3-5)

1-(1-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烯酮(B1工序)

在氮气氛围下，向10%含水钨炭催化剂(0.09g)中加入1-{5-甲基-1-(2-甲基-2-丙烯基)-1H-吡唑-4-基}乙烯酮(1.39g, 7.80mmol)的甲醇(15ml)溶液，排气后，进行氢气置换，在室温下搅拌2小时。进行排气、用氮气置换后，用硅藻土过滤除去钨催化剂，将滤液浓缩，得到目标产物(1.39g)。收率99%。

发明的效果

根据本发明，可以高效率地合成可用作为医药、农药等的合成中间体的4-氨基-5-甲基吡唑衍生物。