

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-539095
(P2016-539095A)

(43) 公表日 平成28年12月15日(2016.12.15)

(51) Int.Cl.

C07D 401/04

(2006.01)

F 1

テーマコード(参考)

C07B 61/00

(2006.01)

C07D 401/04

C S P

4 C 0 6 3

C07B 61/00

3 0 0

4 H 0 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2016-524093 (P2016-524093)
(86) (22) 出願日	平成26年10月17日 (2014.10.17)
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月12日 (2016.5.12)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/061010
(87) 國際公開番号	W02015/058021
(87) 國際公開日	平成27年4月23日 (2015.4.23)
(31) 優先権主張番号	61/892,129
(32) 優先日	平成25年10月17日 (2013.10.17)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/042,554
(32) 優先日	平成26年8月27日 (2014.8.27)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	501035309 ダウ アグロサイエンシズ エルエルシ ー
	アメリカ合衆国 インディアナ州 462 68, インディアナポリス, ジオナス ヴィレ ロード, 9330
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	ヤン, チヤン アメリカ合衆国インディアナ州46077 ザイオンズビル・ミアーズドライブ114 37

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】有害生物防除性化合物の製造方法

(57) 【要約】

本出願は、有害生物防除性チオエーテル及び有害生物防除性スルホキシドの製造のための有効且つ経済的な合成化学的方法に関する。さらに、本出願はそれらの合成のために必要なある種の新規な化合物に関する。有害生物防除性チオエーテル及び有害生物防除性スルホキシドを商業的に入手可能な出発材料から有効に且つ高収率で製造するのは有利であろう。

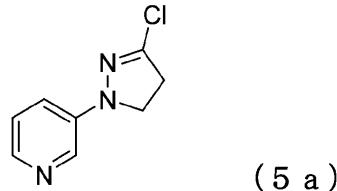
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 塩基性条件下で3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドをアクリル酸メチルと反応させて1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-オンを与える；そして

(b) 塩化ホスホリル(POCl_3)を用いて1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-オンを塩素化してジヒドロピラゾールクロリド(5a)

【化1】



10

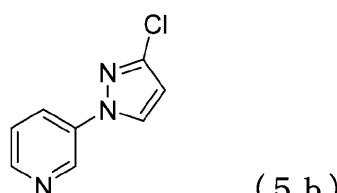
を与える

ことを含んでなる方法。

【請求項 2】

ジヒドロピラゾールクロリド(5a)を酸化して3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)

【化2】



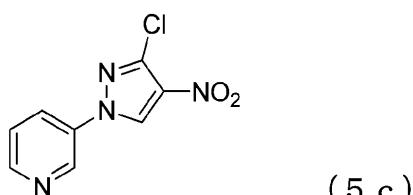
20

を与えることを含んでなる方法。

【請求項 3】

3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)をニトロ化して3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5c)

【化3】



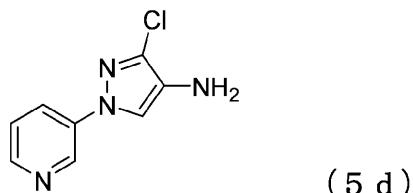
30

を与えることを含んでなる方法。

【請求項 4】

3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5c)を還元して3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5d)

【化4】



40

を与えることを含んでなる方法。

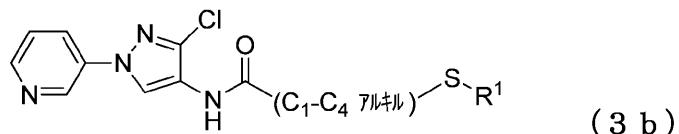
【請求項 5】

3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5d)を、

50

式 $X^1 C (= O) C_1 - C_4$ - アルキル - S - R¹ の活性化カルボニルチオエーテルと反応させて有害生物防除性チオエーテル (3 b)

【化 5】



[式中、

R¹ は C₁ - C₄ - ハロアルキル及び C₁ - C₄ - アルキル - C₃ - C₆ - ハロシクロアルキル
より成る群から選ばれ、そして

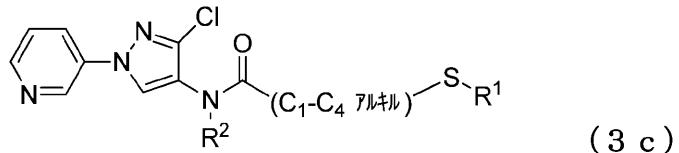
X¹ は C₁ - O C (= O) C₁ - C₄ アルキル及び活性化カルボン酸を形成する基より成る
群から選ばれる]

を与えることを含んでなる方法。

【請求項 6】

R² - X² を用いて有害生物防除性チオエーテル (3 b) をアルキル化して有害生物防除性
チオエーテル (3 c)

【化 6】



[式中、

X² は脱離基であり、

R¹ は C₁ - C₄ - ハロアルキル及び C₁ - C₄ - アルキル - C₃ - C₆ - ハロシクロアルキル
より成る群から選ばれ、そして

R² は C₁ - C₄ - アルキル及び C₂ - C₄ - アルキニルより成る群から選ばれる]
を与えることを含んでなる方法。

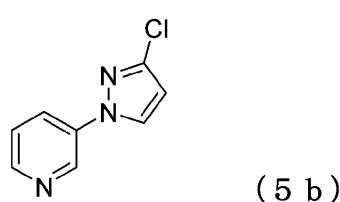
【請求項 7】

3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) の製造方法であって
、

(a) 3 - ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドを 2 - アセトアミドアクリル酸メチルと
反応させて N - (3 - オキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピラゾリジン - 4 - イル) アセト
アミドを与え；そして

(b) N - (3 - オキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピラゾリジン - 4 - イル) アセト
アミドを塩素化 / 脱離して 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b)

【化 7】



を与える

ことを含んでなる方法。

【請求項 8】

(a) 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - アミ
ン (5 d) を 3 - クロロプロピオニルクロリドと反応させて 3 - クロロ - N - (3 - クロ

10

20

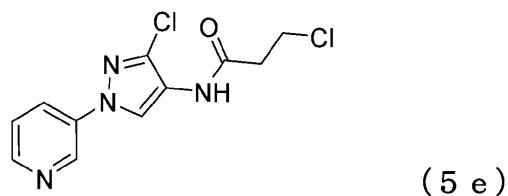
30

40

50

口 - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチルプロパン
アミド (5 e)

【化 8】



を与える;

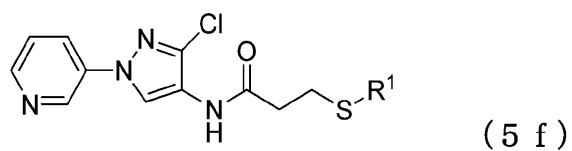
10

(b) 化合物 (5 e) を H S R¹

[式中、 R¹ は C₁ - C₄ - ハロアルキル及び C₁ - C₄ - アルキル - C₃ - C₆ - ハロシクロ
アルキルより成る群から選ばれる]

と反応させて有害生物防除性チオエーテル (5 f)

【化 9】



20

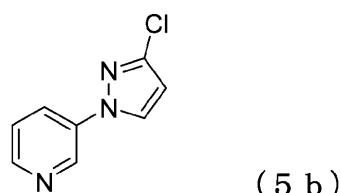
を与える

ことを含んでなる方法。

【請求項 9】

(a) 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b)

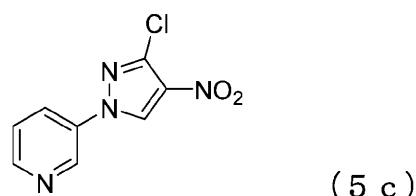
【化 10】



30

をニトロ化して 3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン
(5 c)

【化 11】

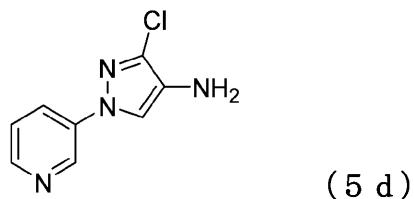


40

を与える;

(b) 3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 c)
を還元して 3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (5 d)

【化12】

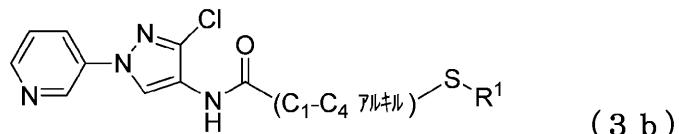


を与える；

(c) 3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5d)
を式 $X^1C (=O)C_1-C_4$ -アルキル-S-R¹ の活性化カルボニルチオエーテルと反応させて有害生物防除性チオエーテル(3b)

10

【化13】



[式中、

R¹はC₁-C₄-ハロアルキル及びC₁-C₄-アルキル-C₃-C₆-ハロシクロアルキルより成る群から選ばれ、そして

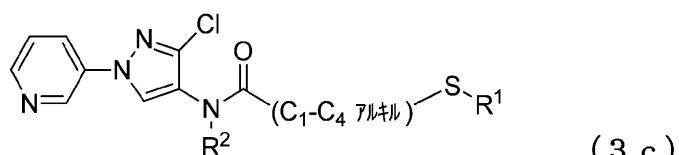
20

X¹はC₁、OC(=O)C₁-C₄アルキル及び活性化カルボン酸を形成する基より成る群から選ばれる]

を与える；そして

(d) R²-X²を用いて有害生物防除性チオエーテル(3b)をアルキル化して有害生物防除性チオエーテル(3c)

【化14】



30

[式中、

X²は脱離基であり、そして

R²はC₁-C₄-アルキル及びC₂-C₄-アルキニルより成る群から選ばれる]

を与える

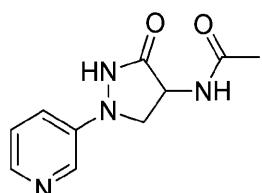
ことを含んでなる方法。

【請求項10】

(a) 3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドを2-アセトアミドアクリル酸メチルと反応させてN-(3-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-4-イル)アセトアミド

40

【化15】



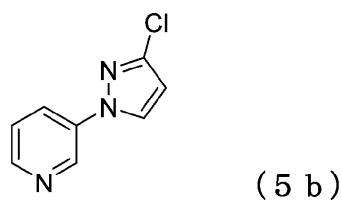
を与える；

(b) N-(3-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-4-イル)アセトアミドを塩素化/脱離して3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(

50

5 b)

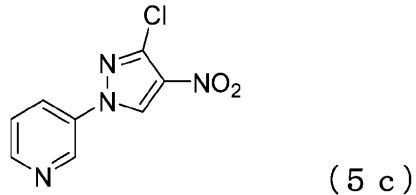
【化 1 6】



を与える；

(c) 3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5 b)をニトロ化して3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5 c) 10

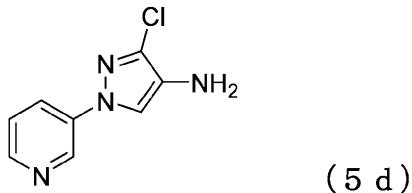
【化 1 7】



を与える；

(d) 3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5 c) 20
を還元して3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5 d)

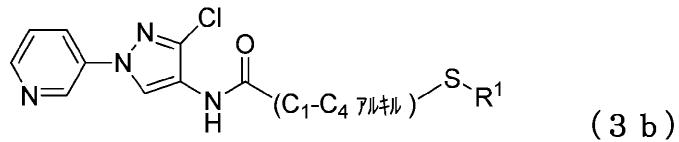
【化 1 8】



を与える；

(e) 3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5 d) 30
を式 $X^1C (=O)C_1-C_4$ -アルキル-S-R¹ の活性化カルボニルチオエーテルと反応させて有害生物防除性チオエーテル(3 b)

【化 1 9】



[式中、

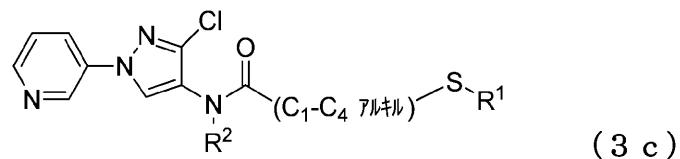
R¹は C_1-C_4 -ハロアルキル及び C_1-C_4 -アルキル- C_3-C_6 -ハロシクロアルキル
より成る群から選ばれ、そして

X^1 は C_1 、 $O C (=O)C_1-C_4$ アルキル及び活性化カルボン酸を形成する基より成る
群から選ばれる]

を与える；そして

(f) R^2-X^2 を用いて有害生物防除性チオエーテル(3 b)をアルキル化して有害生物
防除性チオエーテル(3 c) 40

【化20】



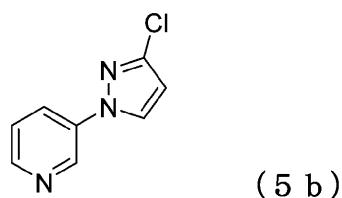
[式中、
 X^2 は脱離基であり、そして
 R^2 は $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_2 - C_4$ -アルキニルより成る群から選ばれる]
 を与える
 ことを含んでなる方法。]

10

【請求項11】

(a) 3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (5b)

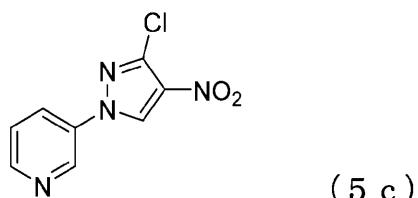
【化21】



20

をニトロ化して3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (5c)

【化22】



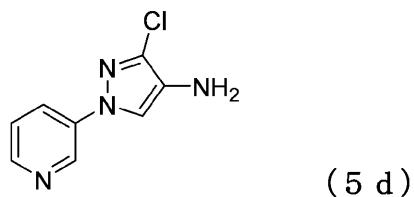
30

を与える；

(b) 3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (5c)

を還元して3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン (5d)

【化23】



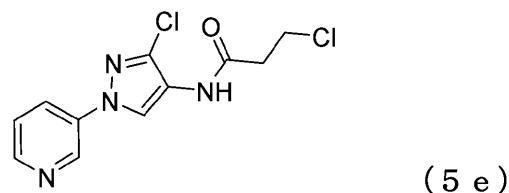
40

を与える；

(c)

(1) 3-クロロ-N-エチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-アミン (5d)を3-クロロプロピオニルクロリドと反応させて3-クロロ-N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-エチルプロパンアミド (5e)

【化24】



を与える、

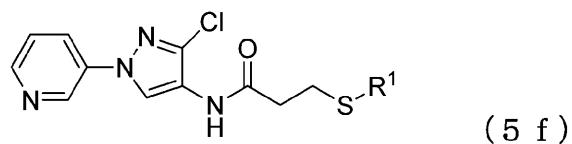
(2) 化合物(5e)をHSR¹

[式中、

R¹はC₁-C₄-ハロアルキル及びC₁-C₄-アルキル-C₃-C₆-ハロシクロアルキル
より成る群から選ばれる]

と反応させて有害生物防除性チオエーテル(5f)

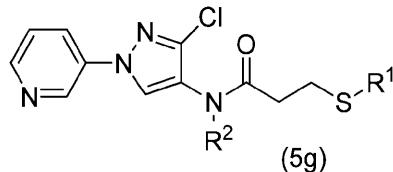
【化25】



を与える；そして

(d) R²-X²を用いて有害生物防除性チオエーテル(5f)をアルキル化して有害生物
防除性チオエーテル(5g)

【化26】



[式中、

X²は脱離基であり、そして

R²はC₁-C₄-アルキル及びC₂-C₄-アルキニルより成る群から選ばれる]

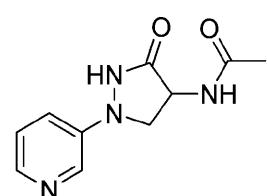
を与える

ことを含んでなる方法。

【請求項12】

(a) 3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドを2-アセトアミドアクリル酸メチルと
反応させてN-(3-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-4-イル)アセトアミド

【化27】



を与える；

(b) N-(3-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-4-イル)アセトアミドを塩素化/脱離して3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)

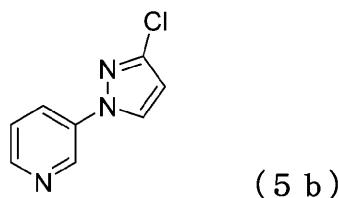
10

20

30

40

【化 2 8】

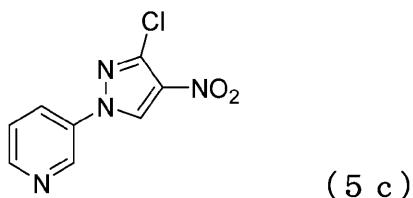


を与える；

(c) 3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5 b)をニトロ化して3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5 c)

10

【化 2 9】

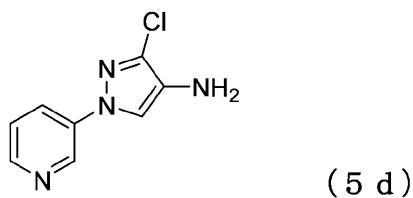


を与える；

(d) 3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5 c)を還元して3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5 d)

20

【化 3 0】

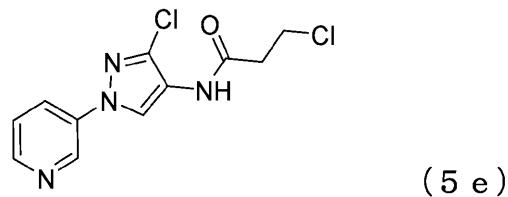


を与える；

(e) (1) 3-クロロ-N-エチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-アミン(5 d)を3-クロロプロピオニルクロリドと反応させて3-クロロ-N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-エチルプロパンアミド(5 e)

30

【化 3 1】



40

を与える、

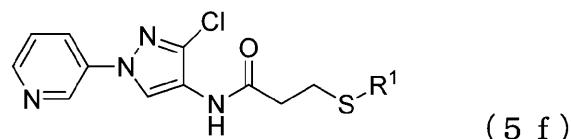
(2) 化合物(5 e)をHSR¹

[式中、

R¹はC₁-C₄-ハロアルキル及びC₁-C₄-アルキル-C₃-C₆-ハロシクロアルキルより成る群から選ばれる]

と反応させて有害生物防除性チオエーテル(5 f)

【化32】

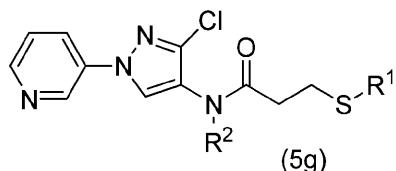


を与える；そして

(f) $R^2 - X^2$ を用いて有害生物防除性チオエーテル(5f)をアルキル化して有害生物防除性チオエーテル(5g)

【化33】

10



[式中、

 X^2 は脱離基であり、そして R^2 は $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_2 - C_4$ -アルキニルより成る群から選ばれる】

20

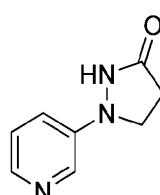
を与える

ことを含んでなる方法。

【請求項13】

化合物1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-オン。

【化34】

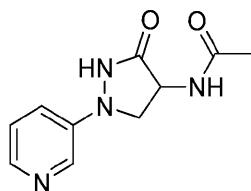


30

【請求項14】

化合物N-(3-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-4-イル)アセトアミド。

【化35】

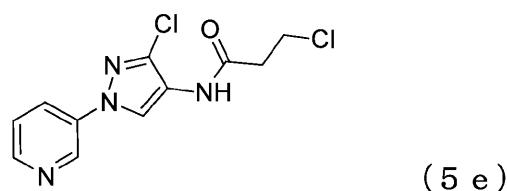


40

【請求項15】

化合物3-クロロ-N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド(5e)。

【化36】

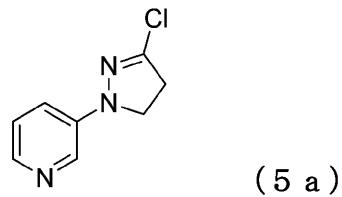


50

【請求項 1 6】

化合物 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 a)。

【化 3 7】

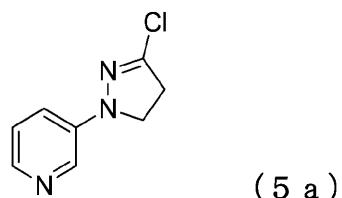


10

【請求項 1 7】

極性非プロトン性溶媒中で、酸素の存在下に、約 0 . 3 当量 ~ 約 0 . 5 当量の硫酸銅 (I) 又は塩化銅 (I) を用いて 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

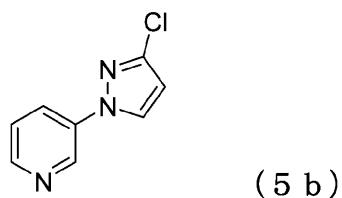
【化 3 8】



20

を酸化することにより 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

【化 3 9】



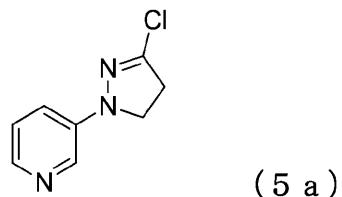
30

を製造する、請求項 2、9 又は 11 に記載の方法。

【請求項 1 8】

約 2 当量 ~ 約 20 当量のアルカリ金属塩基の存在下に、約 50 ~ 約 100 の範囲の温度で、水中の約 2 当量 ~ 約 4 当量のフェリシアン化カリウムを用いて 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

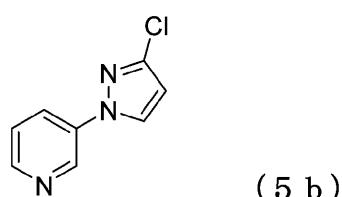
【化 4 0】



40

を酸化することにより 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

【化 4 1】



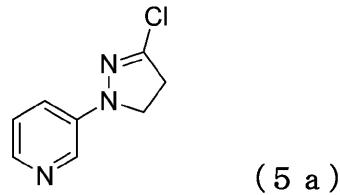
50

を製造する、請求項 2、9 又は 11 に記載の方法。

【請求項 19】

約 60 ~ 約 90 の範囲の温度で約 1.5 当量 ~ 約 10 当量の酸化マンガン (IV) を用いて 3 - (3 - クロロ - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

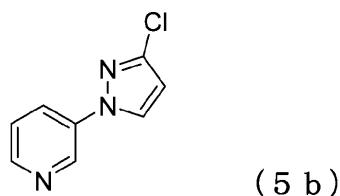
【化 42】



10

を酸化することにより 3 - (3 - クロロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

【化 43】



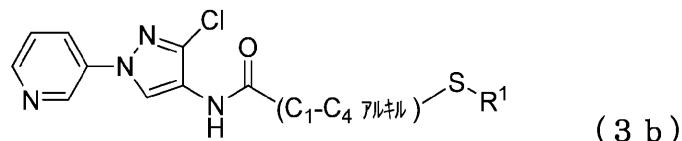
を製造する、請求項 2、9 又は 11 に記載の方法。

【請求項 20】

塩基の存在下、極性非プロトン性溶媒の存在下及び添加剤の存在下で $R^2 - X^2$ を用いてチオエーテル (3b)

20

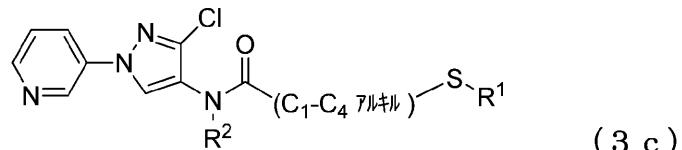
【化 44】



をアルキル化することによりチオエーテル (3c)

【化 45】

30



[式中、 R^2 は $C_1 - C_4$ - アルキル及び $C_2 - C_4$ - アルキニルより成る群から選ばれ、
 X^2 は脱離基である]

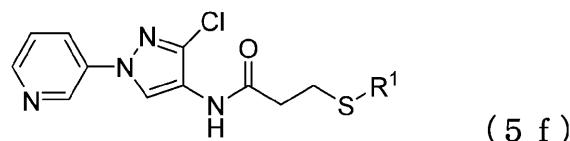
を製造する、請求項 6、9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 21】

塩基の存在下、極性非プロトン性溶媒の存在下及び添加剤の存在下で $R^2 - X^2$ を用いてチオエーテル (5f)

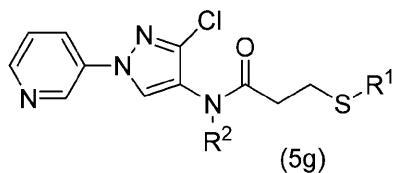
40

【化 46】



をアルキル化することによりチオエーテル (5g)

【化47】



[式中、R²はC₁ - C₄ - アルキル及びC₂ - C₄ - アルキニルより成る群から選ばれ、X²は脱離基である]

を製造する、請求項11又は12に記載の方法。

【請求項22】

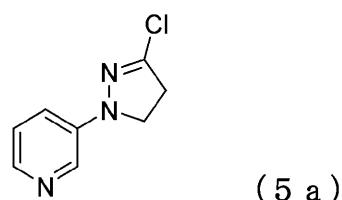
10

(1) 塩基性条件下で3 - ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドをアクリル酸メチルと反応させて1 - (ピリジン - 3 - イル)ピラゾリジン - 3 - オンを与え；そして

(2) 三塩化ホスホリル(POCl₃)を用いて1 - (ピリジン - 3 - イル)ピラゾリジン - 3 - オンを塩素化する

ことによりジヒドロピラゾールクロリド(5a)

【化48】



20

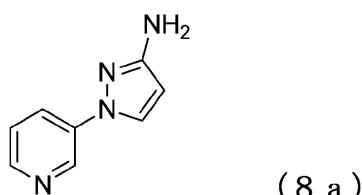
を製造する、請求項17、18又は19に記載の方法。

【請求項23】

a) C₁ - C₄脂肪族アルコール中で約25 ~ 約100 の温度においてアルカリ金属C₁ - C₄アルコキシドの存在下に、3 - ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリドを3 - エトキシアクリロニトリルで処理して3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン(8a)

【化49】

30



を与える；

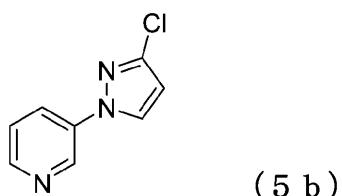
b) 約0 ~ 約25 の温度において塩酸水溶液中の3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン(8a)を亜硝酸ナトリウムで処理して対応するジアゾニウム塩を与える；そして

c) 約0 ~ 約25 の温度でジアゾニウム塩を塩化銅で処理する

ことにより、3 - (3 - クロロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン

【化50】

40



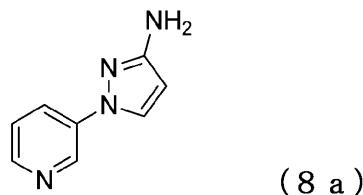
を製造する、請求項2、9又は11に記載の方法。

【請求項24】

50

a) 水混和性極性非プロトン性有機溶媒中で、約75～約155の温度において、触媒量の塩化銅及び塩基の存在下に、3-プロモピリジンを3-アミノピラゾールで処理して3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)

【化51】



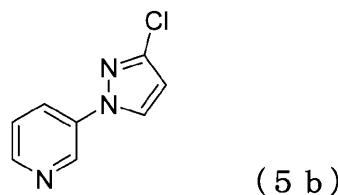
10

を与える；

b) 約0～約25の温度において塩酸水溶液中の3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を亜硝酸ナトリウムで処理して対応するジアゾニウム塩を与える；そして

c) 約0～約25の温度でジアゾニウム塩を塩化銅で処理することにより、3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

【化52】



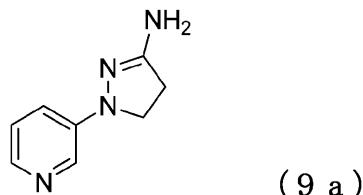
20

を製造する、請求項2、9又は11に記載の方法。

【請求項25】

a) C₁-C₄脂肪族アルコール中で約25～約100の温度において、アルカリ金属C₁-C₄アルコキシドの存在下に3-ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロロリドをアクリロニトリルで処理して1-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-アミン(9a)

【化53】

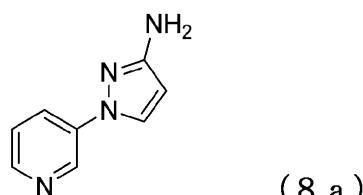


30

を与える；

b) 有機溶媒中で約25～約100の温度において、1-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-アミン(9a)を酸化剤で処理して3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)

【化54】



40

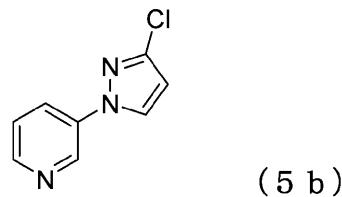
を与える；

c) 約0～約25の温度において塩酸水溶液中の3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を亜硝酸ナトリウムで処理して対応するジアゾニウム塩

50

を与える；そして

d) 約 0 ~ 約 25 の温度においてジアゾニウム塩を塩化銅で処理することにより、3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン
【化55】



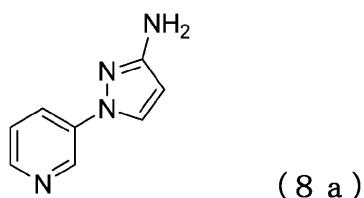
10

を製造する、請求項2、9又は11に記載の方法。

【請求項26】

水混和性極性非プロトン性有機溶媒中で、約75 ~ 約155 の温度において、触媒量の塩化銅及び塩基の存在下に、3-ブロモピリジンを3-アミノピラゾールで処理することにより3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)

【化56】



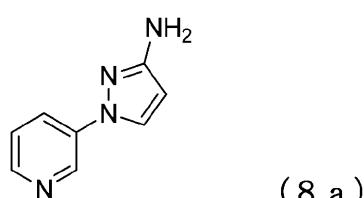
20

を製造する、請求項23、24又は25に記載の方法。

【請求項27】

C₁-C₄脂肪族アルコール中で約25 ~ 約100 の温度においてアルカリ金属C₁-C₄アルコキシドの存在下に、3-ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリドを3-エトキシアクリロニトリルで処理することにより3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)

【化57】



30

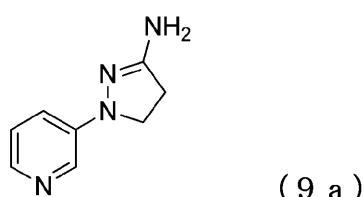
を製造する、請求項23、24又は25に記載の方法。

【請求項28】

a) C₁-C₄脂肪族アルコール中で約25 ~ 約100 の温度において、アルカリ金属C₁-C₄アルコキシドの存在下に3-ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリドをアクリロニトリルで処理して1-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-アミン(9a)

40

【化58】

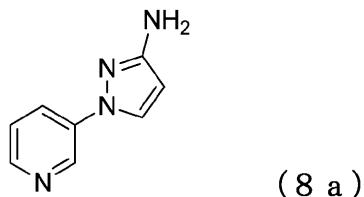


を与える；そして

b) 有機溶媒中で約25 ~ 約100 の温度において、1-(ピリジン-3-イル)-

50

4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (9a) を酸化剤で処理することにより 3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8a)
【化59】



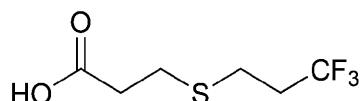
を製造する、請求項 23、24 又は 25 に記載の方法。

10

【請求項 29】

2, 2 - ジメトキシ - 2 - フェニルアセトフェノン開始剤及び長波長UV光の存在下での不活性有機溶媒中における 3 - メルカプトプロピオン酸及びそのエステルと 3, 3, 3 - トリフルオロプロペンの光化学的フリーラジカルカップリングにより製造される

【化60】



から X^1C ($=O$) $C_1 - C_4$ - アルキル - S - R^1

20

[式中、

R^1 は $C_1 - C_4$ - ハロアルキル及び $C_1 - C_4$ - アルキル - $C_3 - C_6$ - ハロシクロアルキルより成る群から選ばれ、そして

X^1 は C_1 、 OC ($=O$) $C_1 - C_4$ アルキル及び活性化カルボン酸を形成する基より成る群から選ばれる]

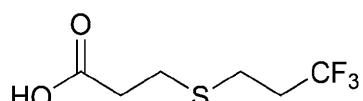
を製造する、請求項 5、9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 30】

2, 2' - アゾビス (4 - メトキシ - 2, 4 - ジメチル) バレロニトリル (V - 70) 開始剤の存在下に約 -50 ~ 約 40 の温度における不活性有機溶媒中での 3 - メルカプトプロピオン酸と 3, 3, 3 - トリフルオロプロペンの低温フリーラジカル開始カップリングにより製造される

30

【化61】



から X^1C ($=O$) $C_1 - C_4$ - アルキル - S - R^1

[式中、

R^1 は $C_1 - C_4$ - ハロアルキル及び $C_1 - C_4$ - アルキル - $C_3 - C_6$ - ハロシクロアルキルより成る群から選ばれ、そして

X^1 は C_1 、 OC ($=O$) $C_1 - C_4$ アルキル及び活性化カルボン酸を形成する基より成る群から選ばれる]

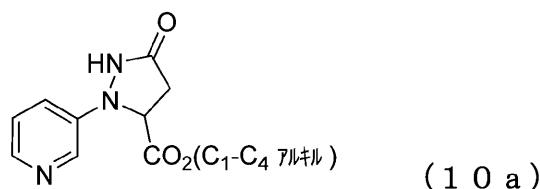
を製造する、請求項 5、9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 31】

a) $C_1 - C_4$ 脂肪族アルコール中で約 25 ~ 約 100 の温度において、アルカリ金属 $C_1 - C_4$ アルコキシドの存在下に、3 - ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリドをジ - $C_1 - C_4$ アルキルマレートで処理してピラゾリジンカルボキシレート

40

【化62】

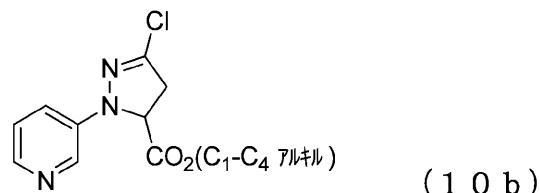


を与える；そして

b) 不活性有機溶媒中で、約25～約100の温度においてピラゾリジンカルボキシレートを塩素化試薬で処理して塩素化ジヒドロピラゾールカルボキシレート

10

【化63】

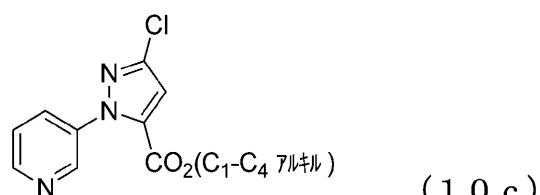


を与える；そして

c) 不活性有機溶媒中で約25～約100の温度において塩素化ジヒドロピラゾールカルボキシレートを酸化剤で処理して塩素化ピラゾールカルボキシレート

20

【化64】

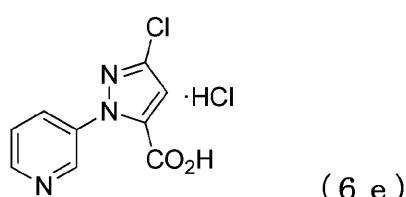


を与える；

d) 約25～約100の温度において塩素化ピラゾールカルボキシレートを塩酸水溶液で処理して3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ヒドロクロリド(6e)

30

【化65】



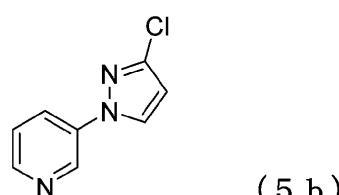
を与える；そして

e) 約80～約140の温度において極性非プロトン性溶媒中で3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ヒドロクロリド(6e)を酸化銅(I)で処理する

40

ことにより3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

【化66】



50

を製造する、請求項 2, 9 又は 11 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願へのクロスリファレンス

本出願は以下の米国暫定特許出願：2014年8月27日に申請された第62/042,554号；及び2013年10月17日に申請された第61/892,129号の利益を主張し、これらの出願の開示全体は引用することにより明らかに本出願の内容となる。

【発明の概要】

【0002】

技術的分野

本出願は、有害生物防除性チオエーテル及び有害生物防除性スルホキシドの製造のための有効且つ経済的な合成化学的方法に関する。さらに本出願は、それらの合成のために必要な特定の新規な化合物に関する。商業的に入手可能な出発材料から有害生物防除性チオエーテル及び有害生物防除性スルホキシドを有効に且つ高収率で製造するのは有利であろう。

【発明を実施するための形態】

【0003】

詳細な記述

特別な場合に他のように制限されなければ、本明細書全体を通じて用いられる用語に以下の定義を適用する。

【0004】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」という用語は分枝もしくは非分枝炭化水素鎖を示す。

【0005】

本明細書で用いられる場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1個のC—Cを有する分枝もしくは非分枝炭化水素鎖を示す。

【0006】

他のように指示されなければ、本明細書で単独で用いられる「シクロアルキル」という用語は、飽和環状炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

【0007】

本明細書で別の基の一部として用いられる「チオ」という用語は、2つの基の間のリンクとして働く硫黄原子を指す。

【0008】

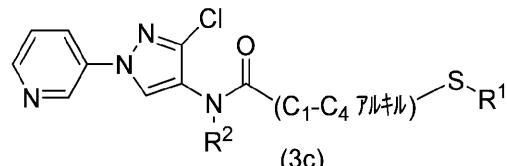
本明細書で単独で又は別の基の一部として用いられる「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を指す。

【0009】

式3c

【0010】

【化1】



【0011】

の有害生物防除性チオエーテル及び式3d

【0012】

10

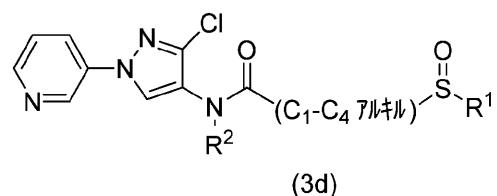
20

30

40

50

【化2】



【0013】

の有害生物防除性スルホキシド

[式中、

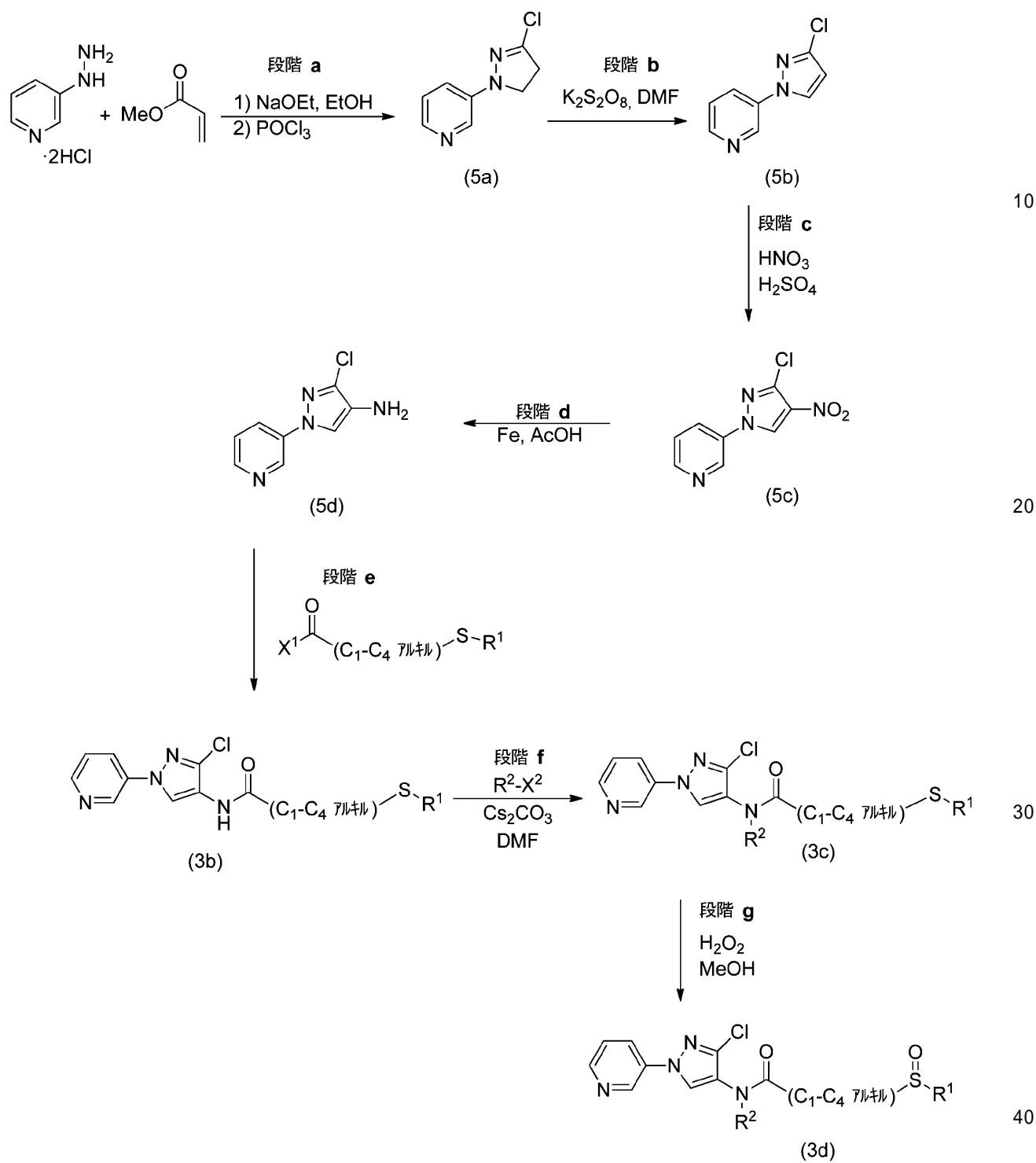
R^1 は $C_1 - C_4$ -ハロアルキル及び $C_1 - C_4$ -アルキル- $C_3 - C_6$ -ハロシクロアルキルより成る群から選ばれ、そして

R^2 は $C_1 - C_4$ -アルキル及び $C_2 - C_4$ -アルキニルより成る群から選ばれる]をスキーム1-9に示される方法により製造することができる。

【0014】

【化3】

スキーム1



【0015】

スキーム1の段階aにおいて、2段階法で、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドのような塩基の存在下で3-ヒドロジノピリジンジヒドロクロロリドをアクリル酸メチルと反応させ、1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-オンを与え、続いて塩化ホスホリル(POCl_3)を用いて1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-オンを塩素化し、ジヒドロピラゾールクロロリド(5a)を与える。メタノール(MeOH)又はエタノール(EtOH)のような極性プロトン性溶媒中で約40～約80の温度で第1段階を行うことができる。第2段階は約40～約80の温度において、塩化ホ

スホリル中で生の状態で(neat)行われ得る。第1段階からの粗生成物を中和する場合、アセトニトリル(MeCN)のような溶媒中で約40～約80の温度において第2段階を行うこともできる。

【0016】

スキーム1の段階bにおいて、3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5a)を酸化剤と反応させて3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)を与える。N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中で約80において過硫酸カリウム(K₂S₂O₈)を用いて酸化を行い、生成物(5b)を与えることができる。空気のような酸素源の存在下に、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン(NMP)又は1,4-ジオキサンのような極性非プロトン性溶媒中で、約25～約100の温度において、約0.3当量～約0.5当量の銅(I)塩、例えば硫酸銅(I)(Cu₂SO₄)又は塩化銅(I)(CuCl)のようなハロゲン化銅(I)を用いて酸化を行うことができる。この方法はより高い収率を生じ、且つ3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)に関してより選択的である。

10

【0017】

スキーム1の段階cにおいて、硝酸(HNO₃)及び硫酸(H₂SO₄)を用いて3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)をニトロ化し、3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5c)を与える。約-10～約30においてニトロ化を行うことができる。

20

【0018】

スキーム1の段階dにおいて、化合物(5c)を還元して3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5d)を与える。例えば酢酸(AcOH)中の鉄を用いて化合物(5c)を還元することができる。鉄及び塩化アンモニウム(NH₄Cl)を用いて化合物(5c)を還元することもできる。あるいはまた、当該技術分野における他の方法を用いてこの還元を行うことができ、例えば水素(H₂)の存在下で炭素担持パラジウムを用いて化合物(5c)を還元することができる。

【0019】

スキーム1の段階eにおいて、3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5d)を、X¹C(=O)C₁-C₄-アルキル-S-R¹と示される活性化カルボニルチオエーテルと反応させ、有害生物防除性チオエーテル(3b)を与える。R¹はC₁-C₄-ハロアルキル及びC₁-C₄-アルキル-C₃-C₆-ハロシクロアルキルより成る群から選ばれ；好ましくはR¹はCH₂CH₂CF₃又はCH₂(2,2-ジフルオロシクロプロピル)から選ばれる。X¹はC₁、OC(=O)C₁-C₄アルキル又は活性化カルボン酸を形成する基から選ばれる。X¹がC₁又はOC(=O)C₁-C₄アルキルである場合、反応は塩基、好ましくは重炭酸ナトリウムの存在下で行われ、有害生物防除性チオエーテル(3b)を与える。あるいはまた、X¹C(=O)C₁-C₄-アルキル-S-R¹が2,4,6-トリプロピル-トリオキサトリホスフィナン-2,4-トリオキシド(T₃P)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、好ましくは2,4,6-トリプロピル-トリオキサトリホスフィナン-2,4-トリオキシド及びカルボニルジイミダゾールのような試薬により活性化された活性化カルボン酸である場合、反応を約0～約80の温度で行うことができる；この反応をジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)のようなアミン塩基の存在下に、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン(THF)又はジクロロメタン(CH₂Cl₂)のような極性非プロトン性溶媒中で、約-10～約30の温度においてウロニウム又はホスホニウム活性化基、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)又はベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)を用いて助長し、有害生物防

30

40

50

除性チオエーテル(3b)を形成することができる。活性化カルボニルチオエーテルは、 X^1 がOHである $X^1C(=O)C_1-C_4$ -アルキル-S-R¹と示されるカルボン酸から形成され得、それは X^1 がOC₁-C₄-アルキルである $X^1C(=O)C_1-C_4$ -アルキル-S-R¹と示される対応するエステルチオエーテルをメタノール又はテトラヒドロフランのような極性溶媒中で水酸化リチウム(LiOH)のような金属水酸化物と反応させることにより製造され得る。

【0020】

あるいはまた、不活性有機溶媒中における2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン開始剤及び長波長UV光の存在下での3-メルカプトプロピオン酸及びそのエステルと3,3,3-トリフルオロプロペンの光化学的フリーラジカルカップリングにより、 X^1 がOH又はOC₁-C₄-アルキルである $X^1C(=O)C_1-C_4$ -アルキル-S-R¹を製造することができる。化学量論的な量の3-メルカプトプロピオン酸又はそのエステル及び3,3,3-トリフルオロプロペンが必要であるが、3,3,3-トリフルオロプロペンの低い沸点のために、通常は過剰の3,3,3-トリフルオロプロペンを用いて定常損失を補償する。約1～約10モルパーセントの開始剤、2,2-ジメトキシ-2-フェニル-アセトフェノンが典型的に用いられ、約5モルパーセントが好ましい。長波長UV光は「ブラックライト」と呼ばれることがあり、約400～約365ナノメーターの範囲である。光化学的カップリングは、不活性有機溶媒中で行われる。典型的な不活性有機溶媒は約-50まで液体のままでなければならず、フリーラジカルの状態に対して比較的不活性なままでなければならず、且つ反応温度で反応物を溶解しなければならない。好ましい不活性有機溶媒はトルエンのような芳香族及び脂肪族炭化水素である。反応を行う温度は重要ではないが、通常約-50～約35である。しかしながらより低い温度は選択率の向上のためにより良い。最初、温度を3,3,3-トリフルオロプロペンの沸点、すなわち約-18～約-16より低く保つのが重要である。典型的な反応において、不活性有機溶媒を約-50より低温に冷却し、3,3,3-トリフルオロプロペンを溶媒中に泡立てて入れる。3-メルカプトプロピオン酸又はそのエステル及び2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンを加え、長波長(long wave function)(366nm)UVランプ(4ワット)を点灯する。3-メルカプト-プロピオン酸又はそのエステルの十分な転換の後、光を消灯し、溶媒を除去する。

【0021】

約-50～約40の温度における不活性有機溶媒中の2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチル)バレロニトリル(V-70)開始剤の存在下での3-メルカプトプロピオン酸と3,3,3-トリフルオロプロペンの低温フリーラジカル開始カップリングによっても3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸を製造することができる。化学量論的な量の3-メルカプトプロピオン酸及び3,3,3-トリフルオロプロペンが必要であるが、3,3,3-トリフルオロプロペンの低い沸点のために、通常は過剰の3,3,3-トリフルオロプロペンを用いて定常損失を補償する。約1～約10モルパーセントの開始剤、V-70が典型的に用いられ、約5モルパーセントが好ましい。低温フリーラジカル開始カップリングは不活性有機溶媒中で行われる。典型的な不活性有機溶媒は約-50まで液体のままでなければならず、フリーラジカルの状態に比較的不活性なままでなければならず、且つ反応温度で反応物を溶解しなければならない。好ましい不活性有機溶媒はトルエン、酢酸エチル及びメタノールである。反応を行う温度は約-50～約40である。最初、温度を3,3,3-トリフルオロプロペンの沸点、すなわち約-18～約-16より低く保つのが重要である。溶液を約-50より低温に冷却し、3,3,3-トリフルオロプロペンを反応混合物中に移す。室温で24時間攪拌した後、反応混合物を約50に約1時間加熱して残るV-70開始剤を分解し、続いて冷却し、溶媒を除去する。

【0022】

スキーム1の段階fにおいて、有害生物防除性チオエーテル(3b)を、R²-X²を用いてアルキル化し、有害生物防除性チオエーテル(3c)を与え、式中、X²は脱離基で

10

20

30

40

50

ある。脱離基はハロ、メシレート又はトシレートから選ばれることができる。R²はC₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルキニル、好ましくはメチル、エチル及びプロパルギルから選ばれる。R²-X²はヨウ化メチル、臭化エチル、ヨウ化エチル、塩化プロパルギル、臭化プロパルギル、エチルメシレート、プロパルギルメシレート、エチルトシレート及びプロパルギルトシレートから選ばれることができる。アルキル化は無機塩基、好ましくは金属炭酸塩、例えば炭酸セシウム(Cs₂CO₃)、金属水酸化物、金属リン酸塩、金属水素化物の存在下で行われ、極性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドの存在下に約0~約80の温度で行われる。

【0023】

あるいはまた、スキーム1の段階fにおいて、有害生物防除性チオエーテル(3b)のアルキル化を、水素化ナトリウム(NaH)のような塩基の存在下に、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)又はスルホランのような極性非プロトン性溶媒の存在下で、約0~約30の温度で行うことができる。予期に反して、溶媒としてのスルホランの使用はC₁-C₄-アルキル-S-R¹単位の競合的レトロ-Michael型脱離よりアルキル化反応を促進することが見出された(「CE-6」を参照されたい)。ヨウ化カリウム(KI)又はテトラブチルアンモニウムヨーダイド(TBAI)のようなヨウ化物添加剤の触媒的使用は、反応が起こるのに必要な時間を約24時間に短縮することが見出された。

10

【0024】

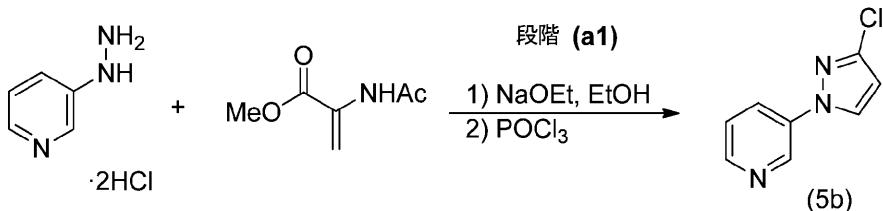
スキーム1の段階gにおいて、メタノール中で過酸化水素(H₂O₂)を用いて有害生物防除性チオエーテル(3c)を酸化し、有害生物防除性スルホキシド(3d)を与える。

20

【0025】

【化4】

スキーム2



30

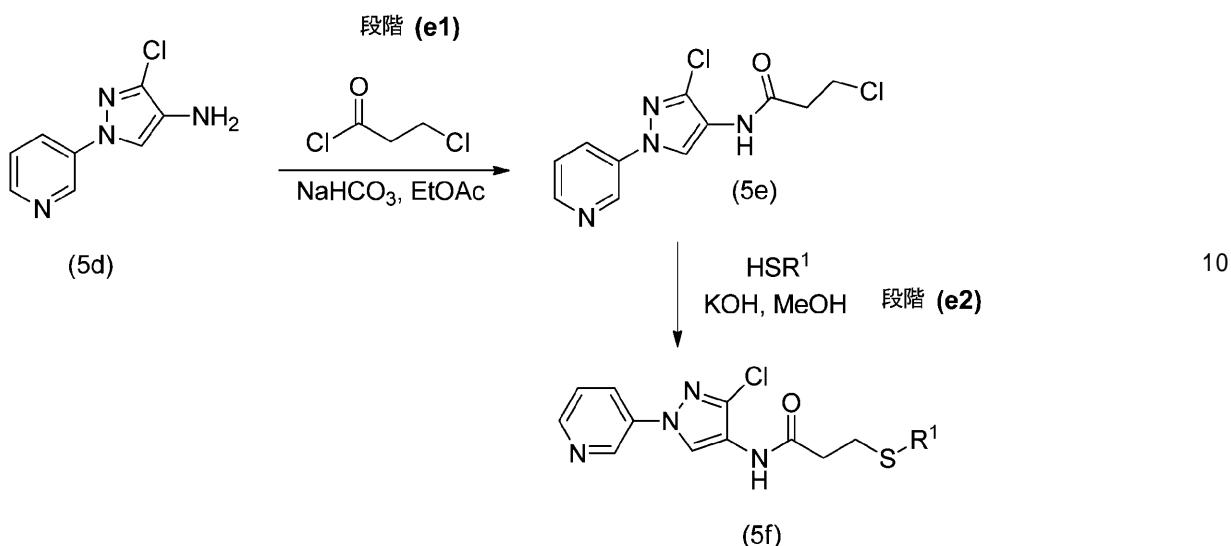
【0026】

あるいはまたスキーム2の段階a1に示す通り、3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドを2-アセトアミドアクリル酸メチルと反応させ、N-(3-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-4-イル)アセトアミドを与え、続いて塩素化/脱離することによってスキーム1中の3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)を製造することができる。

【0027】

【化5】

スキーム3



【0028】

スキーム3に開示される反応経路を介し、有害生物防除性チオエーテル(5f)をアミン(5d)から製造することができる。スキーム3の段階e1において、無機塩基、好ましくは金属炭酸塩、金属水酸化物、金属リン酸塩、金属水素化物、より好ましくは重炭酸ナトリウム(NaHCO₃)の存在下で3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(5d)を約1当量～約2当量の3-クロロプロピオニルクロリドと反応させ、3-クロロ-1-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-エチルプロパンアミド(5e)を与える。

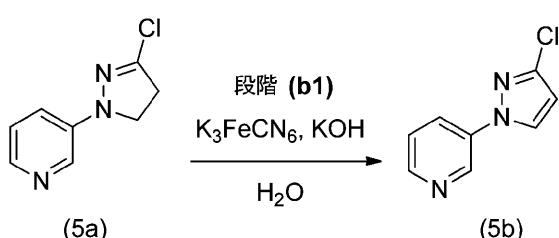
【0029】

スキーム3の段階e2において、無機塩基、好ましくは金属炭酸塩、金属水酸化物、金属リン酸塩、金属水素化物、より好ましくは水酸化カリウム(KOH)の存在下で化合物(5e)をHSR¹、ここでR¹は上記で定義されている、と反応させる。この反応を極性溶媒、好ましくはメタノール中で行い、有害生物防除性チオエーテル(5f)を与えることができる。

【0030】

【化6】

スキーム4



【0031】

スキーム4に開示される反応経路を介して3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)を製造することができる。段階b1において、3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5a)を酸化剤と反応させて3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)を与える。約2当量～約20当量のアルカリ金属塩基、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下に、約50～約100の範囲の温度で水中の約2当量～約4当量のフェリシアン化カリウム(K₂Fe(CN)₆)を用いて酸化を行い、生成物(5b)を与

10

20

30

40

50

えることができる。この酸化において約1.5当量～3.0当量の過硫酸カリウムを最終酸化剤(terminal oxidant)として加えることができる。その場合、フェリシアン化カリウムの量を1当量に減じて収率を向上させることができる。

〔 0 0 3 2 〕

【化 7】

スキーム5



10

[0 0 3 3]

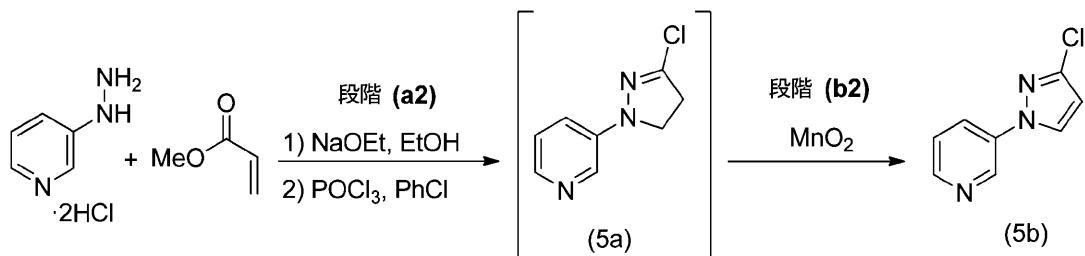
スキーム 5 に開示される反応経路を介して 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) を製造することができる。段階 b 2 において、 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 a) を酸化剤と反応させて 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) を与える。アセトニトリル、 *tert* - アミルアルコール又はクロロベンゼンのような溶媒中で、約 60 ~ 約 90 の範囲の温度において約 1.5 当量 ~ 約 10 当量の酸化マンガン (IV) (MnO₂) を用いて酸化を行い、生成物 (5 b) を与えることができる。続く塩酸 (HCl) のような強酸を用いる (5 b) の処理は、生成物 (5 b) の塩を与えることができる。

20

[0 0 3 4]

【化 8】

スキーム6



30

〔 0 0 3 5 〕

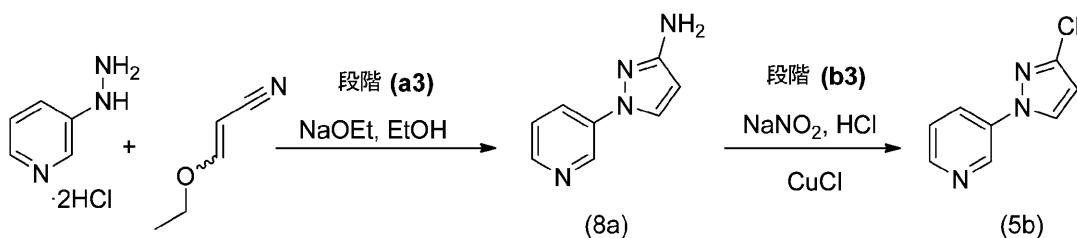
スキーム 6 に開示される通り、単離反応順序のない 3 段階を介して 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) を製造することもできる。段階 a 2 において、2 段階法で、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドのような塩基の存在下に、3 - ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドをアクリル酸メチルと反応させて 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピラゾリジン - 3 - オンを与え、続いて塩化ホスホリルを用いて 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピラゾリジン - 3 - オンを塩素化し、3 - クロロ - ジヒドロピラゾール (5 a) を与える。段階 b 2 において、3 - (3 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 a) を酸化マンガン (IV) と反応させ、生成物 (5 b) を与える。続く塩酸のような酸を用いる (5 b) の処理は、生成物 (5 b) の塩を与えることができる。メタノール又はエタノールのような極性プロトン性溶媒中で、約 40 ~ 約 80 の温度において第 1 段階を行うことができる。クロロベンゼンのような溶媒中で、約 70 ~ 約 90 の温度において第 2 段階を行うことができる。クロロベンゼンのような溶媒中で、約 70 ~ 約 110 の温度において第 3 段階を行うことができる。

40

【0036】

【化9】

スキーム7



10

【0037】

スキーム7に開示される2段階反応順序を介して3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)を製造することもできる。段階a3において、ナトリウムメトキシド(NaOME)又はナトリウムエトキシド(NaOEt)のようなアルカリ金属C₁-C₄アルコキシドの存在下で3-ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロロリドを3-エトキシアクリロニトリル又は3-メトキシアクリロニトリルと反応させ、3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を与えることができる。段階b3において、塩酸水溶液中で3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を亜硝酸ナトリウム(NaNO₂)と反応させ、対応するジアゾニウム塩を与え、続いてジアゾニウム塩を塩化銅で処理し、生成物(5b)を与える。メタノール又はエタノールのようなC₁-C₄脂肪族アルコール溶媒中で、約25～約100の温度で第1段階を行うことができる。アルコキシド塩基及びアルコール溶媒が同じ、例えばエタノール中のナトリウムエトキシドであるのが最も簡単である。約0～約25の温度で第2段階を行うことができる。

20

【0038】

あるいはまた、水混和性極性非プロトン性有機溶媒中での触媒量の塩化銅及び塩基の存在下における約75～約155の温度での3-ブロモピリジンと3-アミノピラゾールのカップリングによって3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を製造することもできる。化学量論的な量の3-ブロモピリジン及び3-アミノピラゾールが必要であるが、過剰の3-アミノピラゾールの使用が多くの場合に簡便である。約10モルパーセント～約50モルパーセント過剰の3-アミノピラゾールが好ましい。約5モルパーセント～約50モルパーセントの塩化銅、好ましくは約15モルパーセント～約30モルパーセントの塩化銅の存在下でカップリングを行う。塩化銅は塩化銅(I)又は塩化銅(II)であることができる。カップリングは塩基の存在下でも行われる。化学量論的な量の3-ブロモピリジン及び塩基が必要であるが、多くの場合に約1.5倍～約2倍過剰の塩基を用いるのが簡便である。アルカリ金属炭酸塩は好ましい塩基である。カップリングは水混和性極性非プロトン性有機溶媒中で行われる。水中に可溶性である極性非プロトン性有機溶媒にはアセトニトリルのようなニトリル、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシドならびにN-メチルピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド及びN,N-ジメチルアセトアミドのようなアミドが含まれる。N,N-ジメチルホルムアミドが特に好ましい。

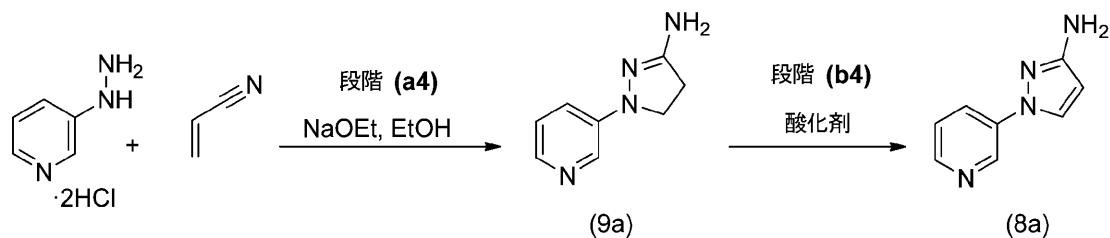
30

【0039】

40

【化10】

スキーム8



10

【0040】

スキーム8に開示される2段階反応順序を介して3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を製造することもできる。段階a4において、3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリドをC₁-C₄脂肪族アルコール中で約25~約100の温度において、アルカリ金属C₁-C₄アルコキシドの存在下でアクリロニトリルを用いて処理し、1-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-アミン(9a)を与える。化学量論的な量の3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリド及びアクリロニトリルが必要であるが、約1.5倍~約2倍過剰のアクリロニトリルを用いるのが多くの場合に簡便である。環化はアルカリ金属C₁-C₄アルコキシド塩基の存在下で行われる。多くの場合、約2倍~約5倍過剰の塩基を用いるのが簡便である。環化はC₁-C₄脂肪族アルコール中で行われる。アルコキシド塩基及びアルコール溶媒が同じ、例えばエタノール中のナトリウムエトキシドであるのが最も簡便である。段階b4において、有機溶媒中で、約25~約100の温度において1-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-アミン(9a)を酸化剤で処理し、3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(8a)を与える。適した酸化剤には酸化マンガン(IV)、フェリシアン化カリウム(III)、酸素の存在下における塩化銅(I)及び酸素の存在下における塩化鉄(III)が含まれる。酸化マンガン(IV)が好ましい。多くの場合に、約1.5倍~約10倍過剰の酸化剤を用いるのが簡便である。酸化は、酸化剤に不活性である溶媒中で行われる。適した溶媒にはアセトニトリルのようなニトリル又はジクロロメタンもしくはクロロベンゼンのようなハロカーボンが含まれる。酸化剤として酸化マンガン(IV)を用いる場合、アセトニトリルは好ましい溶媒である。

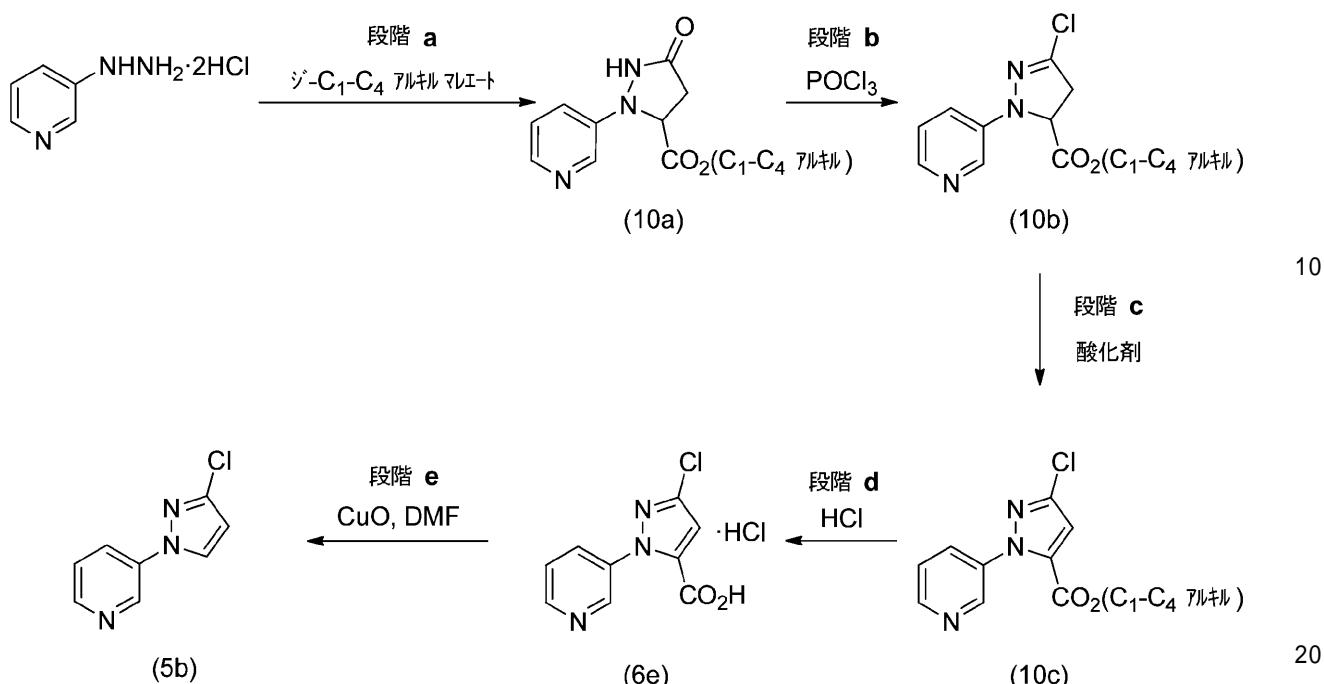
20

30

【0041】

【化11】

スキーム9



【0042】

スキーム9の段階aにおいて、C₁ - C₄脂肪族アルコール中で約25 ~ 約100の温度において、アルカリ金属C₁ - C₄アルコキシド存在下で3-ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリドをジ-C₁-C₄アルキルマレート、例えばマレイン酸ジエチルで処理し、ピラゾリジンカルボキシレート(10a)を与える。化学量論的な量の3-ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリド及びジ-C₁-C₄アルキルマレートが必要であるが、約1.5倍 ~ 約2倍過剰のジ-C₁-C₄アルキルマレートを用いるのが多くの場合に簡便である。環化はアルカリ金属C₁-C₄アルコキシド塩基、例えばナトリウムエトキシドの存在下で行われる。約2倍 ~ 約5倍過剰の塩基を用いるのが多くの場合に簡便である。環化は、エタノールのようなC₁-C₄脂肪族アルコール中で行われる。アルコキシド塩基及びアルコール溶媒が同じ、例えばエタノール中のナトリウムエトキシドであるのが最も簡便である。

【0043】

スキーム9の段階bにおいて、不活性有機溶媒中で約25 ~ 約100の温度においてピラゾリジンカルボキシレート(10a)を塩素化試薬で処理し、塩素化ジヒドロピラゾールカルボキシレート(10b)を与えることができる。適した塩素化試薬には三塩化ホスホリル及び五塩化リンが含まれる。塩化ホスホリルが好ましい。約1.1倍 ~ 約10倍過剰の塩素化試薬を用いるのが多くの場合に簡便である。塩素化は、塩素化試薬に不活性である有機溶媒中で行われる。適した溶媒にはアセトニトリルのようなニトリルが含まれる。塩素化試薬として三塩化ホスホリルが用いられる場合、アセトニトリルは好ましい溶媒である。

【0044】

スキーム9の段階cにおいて、有機溶媒中で約25 ~ 約100の温度において、塩素化ジヒドロピラゾールカルボキシレート(10b)を酸化剤で処理し、塩素化ピラゾールカルボキシレート(10c)を与えることができる。適した酸化剤には酸化マンガン(IV)及び過硫酸ナトリウム / 硫酸が含まれる。多くの場合、約1.5倍 ~ 約15倍過剰の酸化剤を用いるのが簡便である。酸化は、酸化剤に不活性である有機溶媒中で行われる。適した溶媒にはアセトニトリルのようなニトリルが含まれる。酸化マンガン(IV)(MnO₂)又は過硫酸ナトリウム / 硫酸を酸化剤として用いる場合、アセトニトリルは好

ましい溶媒である。

【0045】

スキーム9の段階dにおいて、約25～約100の温度における塩酸水溶液中の処理により、塩素化ピラゾールカルボキシレート(10c)を次いで所望の3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ヒドロクロロリド(6e)に転換することができる。化学量論的な量の試薬が必要であるが、多くの場合、塩素化ピラゾールカルボキシレートに関して過剰の試薬を用いるのが簡便である。かくして塩酸水溶液は反応媒体として大過剰に用いられる。あるいはまた、無機塩基、好ましくは金属水酸化物又はそれらの水和物、例えば水中の水酸化リチウム水和物(LiOH·H₂O)及びジオキサンのような極性溶媒の存在下に、約0～約30の温度で塩素化ピラゾールカルボキシレートをけん化し、3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(6e)を与えることができる。

10

【0046】

スキーム9の段階eにおいて、N,N-ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で、約80～約140の温度において酸化銅(II)の存在下に、3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ヒドロクロロリド(6e)を脱カルボキシル化し、3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)を与える。驚くべきことに、この脱カルボキシル化は酸化銅(II)の存在下でのみ起こることが見出された。文献からのいくつかの既知の脱カルボキシル化剤、例えば塩酸(別の合成経路、実施例17を参照されたい)、硫酸及びトリフルオロ酢酸パラジウム(II)/トリフルオロ酢酸(「CE-7」を参照されたい)は所望の生成物を与えたなかった。

20

【実施例】

【0047】

本出願の方法をより良く示すために、以下の実施例を提示する。

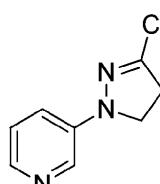
【実施例1】

【0048】

3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5a)

【0049】

【化12】



30

【0050】

500mLの3つ口丸底フラスコにアクリル酸メチル(18.9g, 220ミリモル)及びエタノール(110mL)を装入した。3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロロリド(20.0g, 110ミリモル)を加え、続いてナトリウムエトキシド(29.9g, 43.9ミリモル)を加え、反応物を60で6時間攪拌し、その時点に薄層クロマトグラフィー(TELC)分析[溶離剤: 10%メタノール/ジクロロメタン]は、出発材料が消失し、主生成物が生成したことを示した: ESI-MS m/z 164 ([M+H]⁺)。反応物が20に冷めるのを許し、濃縮して黄色の固体を与えた。得られる固体に塩化ホスホリル(100g, 654ミリモル)を装入した。反応物を60で3時間攪拌し、その時点に反応混合物の試料を水で希釈し、15重量%水酸化ナトリウム(NaOH)溶液で塩基性にした。得られる溶液を酢酸エチル(EtOAc)で抽出し、有機層を薄層クロマトグラフィー[溶離剤: 酢酸エチル]により分析し、それは反応が完了したことを示した。

40

【0051】

反応混合物を<30で水(400mL)中に入れてゆっくりクエンチングし、得られ

50

る溶液を、50重量%水酸化ナトリウム溶液を用いてpH > 10に塩基性化した。得られる溶液を酢酸エチルで抽出し(3 × 200 mL)、有機層を合わせ、濃縮乾固した。残留物を溶離剤として50-80%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物を含有する画分を濃縮乾固し、得られる黄色の固体を真空下で乾燥して所望の生成物を黄色の固体として与えた(11.3 g, 66%)
: 融点: 66-68; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 10.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) 144.37, 142.05, 140.50, 134.64, 123.65, 119.31, 49.63, 36.90; EIMS m/z 181 ([M] $^+$).

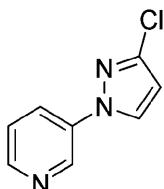
【寒施例 2】

[0 0 5 2]

3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b)

〔 0 0 5 3 〕

【化 1 3】



〔 0 0 5 4 〕

100 mL の 3 つ口丸底フラスコに 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (3.0 g) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (15 mL) を装入した。過硫酸カリウム (6.70 g , 24.8 ミリモル) を加え、反応物を 80 に 3 時間加熱した。約 110 における発熱が観察された。それが 80 に冷めるのを許し、80 で 3 時間攪拌し、その時点に試料を水で希釈し、50 重量 % 水酸化ナトリウム溶液を用いて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を薄層クロマトグラフィー [溶離剤 : 酢酸エチル] により分析し、それは微量の出発材料及びいくらかの少量の不純物と共に所望の生成物が主生成物として生成したことを示した。反応混合物を 20 に冷却し、水 (50 mL) で希釈した。50 % 水酸化ナトリウムを用いてそれを塩基性にし、酢酸エチルで抽出した (4 × 30 mL) 。有機層を合わせ、濃縮乾固し、溶離剤として 30 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を濃縮乾固し、白色の固体を与えた (1.60 g , 54 %) : 融点 104 - 106 ; ^1H NMR (400 MHz , CDCl₃) 8.93 (d , J = 27 Hz , 1 H) , 8.57 (dd , J = 4.8 , 1.4 Hz , 1 H) , 8.02 (ddd , J = 8.3 , 2.7 , 1.5 Hz , 1 H) , 7.91 (d , J = 2.6 Hz , 1 H) , 7.47 - 7.34 (m , 1 H) , 6.45 (d , J = 2.6 Hz , 1 H) ; ^{13}C NMR (101 MHz , CDCl₃) 148.01 , 142.72 , 140.12 , 135.99 , 128.64 , 126.41 , 124.01 , 108.08 ; EIMS m/z 179 ([M]⁺) 。

[0 0 5 5]

ル)を30分間かけてゆっくり加え、褐-赤色の混合物に導いた。混合物を90でさらに1.5時間攪拌した。反応混合物を45より低温まで冷まし、ろ過した。フィルターケークを水(300mL)で洗浄し、粗生成物を褐色の固体として与えた。粗生成物を次いでアセトニトリル(400mL)中に溶解し、ろ過した。有機ろ液を乾燥し、濃縮して表題生成物を褐色の固体として与えた(28.8g, 69%, 純度94%)。

【0056】

3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)への別の合成経路
 3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(362mg, 2.0モル)を25mLのバイアル中に導入した。水(H₂O)(4.0mL)中の水酸化カリウム溶液(658mg, 純度85%)を加え、混合物を60に加熱した。
 フェリシアン化カリウム溶液(1.0mLの水中の656mg)を15分間かけて加え、褐色の混合物に導いた。混合物を62でさらに15分間攪拌した。水(1.0mL)中の過硫酸カリウム溶液(270mg, 1.0ミリモル, 0.5当量)を一度に加えた。混合物を60で攪拌し、LCにより監視した。水(1.0mL)中の過硫酸カリウム溶液(270mg, 1.0ミリモル, 0.5当量)の追加の2回分(two portions)を1.5時間及び2.5時間に加えた。反応混合物を合計で4.5時間攪拌し、LCは88.0%の転換率を示した。次いで混合物を75で1.5時間攪拌し、LCは>90%の転換率を示した。ろ過の後、フィルターケークを水(10mL)で洗浄し、粗生成物を淡褐色の固体として与えた。粗生成物を次いでアセトニトリルで洗浄した(2×15mL)。有機ろ液を乾燥し、濃縮して所望の生成物を明褐色の固体として与えた(328mg, 91.6%, LCによる純度94.0%)。

【0057】

3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)への別の合成経路
 25mLの丸底フラスコ中の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(6.0mL)中の3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(1.09g, 6.00ミリモル)の溶液に、塩化銅(I)(0.178g, 1.80ミリモル)を加え、緑色の懸濁液に導いた。混合物を介して乾燥空気を泡立てた。得られる暗緑色の混合物を85で16時間攪拌した。次いで混合物を冷まし、水(20mL)及び酢酸エチル(20mL)中に分散させた。Celite(登録商標)のパッドを介して混合物をろ過し、酢酸エチルで十分に洗浄した(4×20mL)。水層を酢酸エチルで抽出した(4×20mL)。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)上で乾燥し、濃縮して粗生成物を与えた(0.582g, 51%)。

【0058】

3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)への別の合成経路
 アセトニトリル(20mL)中の3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール(1.82g, 10.0ミリモル)の溶液に、酸化マガン(IV)(4.35g, 50ミリモル)(Aldrich活性化)を加えた。混合物を55で10時間加熱した。Celite(登録商標)を介して混合物を熱ろ過し、アセトニトリルで洗浄した(2×5mL)。明琥珀色の液体を濃縮して明ピンク色の固体を与えた(1.99g)。窒素パージを用いてこの固体を55で乾燥し、固体を与えた(1.92g, 83%, LC内部標準分析は77.6重量%の純度を示した)。固体の一部(1.26g)を熱いエタノール中の10%水(6mL)中に溶解した。焼結ガラスロートを介して溶液を熱ろ過し、濁りを除去した。この溶液を引っ掻き、冷蔵庫内で終夜冷却した。固体をろ過し、55で窒素パージを用いて乾燥し、表題化合物をオフ-ホワイト色の固体として与えた(0.512g, 融点102×104)。

【0059】

3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5b)への別の合成経路
 tert-アミルアルコール(2mL)中の3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール(0.182g, 1.00ミリモル)の溶液に、酸化マガン(IV)(0.870g, 10ミリモル)(Carusブラック)を加えた。混合

物を 80 で 19 時間加熱した。LC 分析は生成物への完全な転換を示した。反応を仕上げなかつた。

【0060】

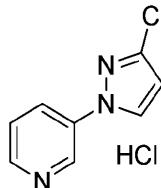
3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) への別の合成経路
 3 つ口丸底フラスコ (25 mL) に 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (0.480 g, 3.00 ミリモル) 及び濃塩酸 (4.6 mL) を導入した。激しく攪拌される混合物を、塩化ナトリウム (NaCl) 氷 - 浴を用いて -5 に冷却した。温度を -5 に保ちながら、水 (1.3 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (0.269 g, 3.90 ミリモル) を 40 分間かけて滴下した。得られる暗オレンジ色の混合物を -5 ~ 約 0 において 1 時間攪拌し、次いで 25 において 15 分間かけて、クロロホルム (CHCl₃, 4.8 mL) 中の塩化銅 (I) (0.475 g, 4.80 ミリモル) の懸濁液中に滴下した。暗緑色のスラリを室温で 1 時間攪拌した。水 (10 mL) 及びクロロホルム (10 mL) を混合物に加え、暗緑色の溶液に導いた。酸性水溶液を水酸化ナトリウム (水中の 50%) により pH 8 に中和し、クロロホルム (2 × 10 mL) 及び酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を黄色の固体として与えた (0.476 g)。内部標準としてフタル酸ジ - n - プロピルを用いる LC アッセイは、73.7% の純度を示した (0.351 g, 65%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, J = 8.4, 4.8, 0.8 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); EIMS m/z 179 ([M]⁺); HPLC (Zorbax SB-C8 カラム, P/N: 863954 - 306; 移動相: A = 水 (0.1% ギ酸), B = アセトニトリル (0.01% ギ酸); 15 分間かけて 5 から 100% アセトニトリルへの勾配; 流量: 1.0 mL / 分; t_R = 6.28 分)。

【0061】

実施例 2 a : 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) ヒドロクロリド :

【0062】

【化14】



【0063】

クロロベンゼン (2 mL) 中の 3 - クロロ - 4,5 - ジヒドロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール (0.182 g, 1.00 ミリモル) 及び酸化マンガン (IV) (0.870 g, 10.0 ミリモル) (Carus ブラック) の混合物を 80 で 24 時間加熱した。混合物が室温に冷めるのを許し、Celite (登録商標) を介してろ過し、湿潤ケークをクロロベンゼン (2 mL) で濯いだ。明色の溶液を塩酸 (1,4 - ジオキサン中の 4 M) で ~ pH 1.5 に酸性化し、濃い白色の混合物を与えた。氷 - 浴中で 30 分間攪拌した後、焼結ガラスロートを介して混合物をろ過し、冷クロロベンゼン (2 mL) で濯いだ。固体 (0.380 g) をフード中で終夜空気乾燥し、表題化合物をオフ - ホワイト色の固体として与えた (0.140 g, 64%, LC 内部標準分析は、98.7 重量% の純度を示した) : 融点 229 - 237; ¹H NMR (DMSO - d₆) δ 11.11 (bs, 1 H), 9.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.82 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.71 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.61 (ddd, J = 8.5, 2.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 1 H)。

, 1 H) , 6 . 7 9 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 。

【 0 0 6 4 】

3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) ヒドロクロリドへの別の合成経路

段階 1 . 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピラゾリジン - 3 - オン

3 - ヒドラジノピリジンジヒドロクロリド (1 8 . 2 g , 0 . 1 0 0 モル) を含有する 10
4 つ口丸底フラスコ (2 5 0 m L) においてナトリウムエトキシド (エタノール中の 2 1
重量 % , 1 0 7 g , 0 . 3 3 0 モル) を加えた。スラリの温度は 5 分間かけて 3 3 に上
昇した。混合物を室温で 1 . 2 5 時間攪拌した。明赤色のスラリにアクリル酸メチル (1
8 . 0 m L , 0 . 2 0 0 モル) を 1 0 分間かけて加え、温度は 2 5 から 3 5 に上昇した。
室温で終夜攪拌した後、塩酸 (1 , 4 - ジオキサン中の 4 M , 3 2 . 6 g , 0 . 1 3 0 モ
ル) を用いて混合物を pH ~ 7 に中和した。暗灰色のスラリを濃縮して暗色のペースト様
固体にした。

【 0 0 6 5 】

段階 2 . 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジ
ン (5 a)

4 つ口丸底フラスコ (5 0 0 m L) 中の段階 1 から得られるペースト様固体にクロロベ
ンゼン (1 2 0 m L) を加えた。濃い混合物に 1 0 分間かけて、塩化ホスホリル (1 0 .
2 m L , 0 . 1 1 0 モル) を滴下した。混合物の温度は 2 2 から 2 7 になった。スラ
リを 8 0 で 1 時間加熱した。混合物を 2 5 に冷まし、水 (1 2 0 m L) を加えて固体
を溶解し、温度は 2 8 に上昇した。温度を 4 0 より低温に保つために氷 - 浴冷却を用
い、2 相混合物を水酸化ナトリウム (水中の 5 0 % , 4 2 . 8 g) で pH ~ 1 2 にした。
3 0 に冷ました後、混合物を分液ロートに移した。相は迅速に分離し、下の水層 (いく
らかの懸濁された固体を含有する) を暗色の有機相から除去した。クロロベンゼン (3 0
m L) を用いる水相の再 - 抽出の試みは、固体が存在するエマルションを生じた。 C e l
i t e (登録商標) を介して混合物をろ過し、相を沈降させ、有機物を上記の有機相に加
えて、少量の微細な固体を含有する暗琥珀色の液体として表題化合物の溶液を与えた (3
1 9 g , L C 内部標準分析は、溶液中の 4 . 3 重量 % (7 5 . 4 ミリモル) の 3 - クロロ
- 4 , 5 - ジヒドロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾールを示し、3 - ヒドラジ
ノピリジンから出発して 7 5 % の容器内収率 (i n - p o t y i e l d) に対応した (f o r)) 。 30

【 0 0 6 6 】

段階 3 . 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) ヒドロクロ
リド

丸底フラスコ (5 0 0 m L) 中の上記の溶液に酸化マンガン (I V) (7 0 . 0 g , 0
. 8 0 0 モル) を加え、混合物を 8 0 で 1 7 時間加熱した。温度を 1 0 0 に上昇させ
、さらに 1 8 時間加熱した。混合物が 5 0 に冷めるのを許し、C e l i t e (登録商標)
を介してろ過した。琥珀色の溶液を、塩酸 (1 , 4 - ジオキサン中の 4 M , 2 1 . 5 g)
を用いて pH ~ 1 . 5 に酸性化した。濃い微細な沈殿を室温で 0 . 5 時間攪拌し、ろ過
し (ゆっくり、ケーキの割れ) 、クロロベンゼンで濯いだ。ペースト - 様の固体 (4 8 .
9 9 g) をフード中で終夜空気乾燥し、硬質の固体をスパチュラで粉碎し、5 5 で窒素
パージを用いてさらに乾燥し、表題化合物を明淡褐色の固体として与えた (1 5 . 2 g ,
L C 内部標準分析は 9 1 . 9 重量 % の純度を示し、3 - ヒドラジノピリジンジヒドロクロ
リドから出発して 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - ピリジンヒドロクロ
リドの 6 4 . 7 % の単離収率に対応した) 。 40

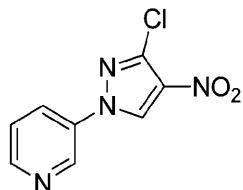
【 実施例 3 】

【 0 0 6 7 】

3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 c)

【 0 0 6 8 】

【化15】



【0069】

100 mL の丸底フラスコに 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (2 . 0 0 g , 1 1 . 1 ミリモル) 及び濃硫酸 (4 mL) を装入した。この懸濁液を 5 10 に冷却し、2 : 1 濃硝酸 / 硫酸 (3 mL , 搅拌され冷却された硝酸の溶液に濃硫酸を加えることにより調製した) を、内部温度が < 15 に保たれるような速度で滴下した。反応物が 20 に温まるのを許し、18 時間搅拌した。反応混合物の試料を水中に注意深く希釈し、50 重量 % 水酸化ナトリウムを用いて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層の分析は、反応が本質的に完了したことを示した。反応混合物を < 20 において注意深く氷冷水 (100 mL) に加えた。< 20 において 50 % 水酸化ナトリウムを用いてそれを塩基性にした。得られる明黄色の懸濁液を 2 時間搅拌し、ろ過した。フィルター-ケークを水 (3 × 20 mL) で濯ぎ、乾燥してオフ - ホワイト色の固体を与えた (2 . 5 g , 定量的) : 融点 141 - 143 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9 . 86 (s , 1 H) , 9 . 23 - 9 . 06 (m , 1 H) , 8 . 75 - 8 . 60 (m , 1 H) , 8 . 33 (ddd , J = 8 . 4 , 2 . 8 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 64 (ddd , J = 8 . 5 , 4 . 7 , 0 . 7 Hz , 1 H) ; ¹³C NMR (101 MHz , DMSO - d₆) 149 . 49 , 140 . 75 , 136 . 02 , 134 . 43 , 132 . 14 , 131 . 76 , 127 . 22 , 124 . 31 ; EIMS m / z 224 ([M]⁺).

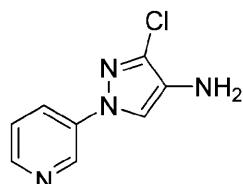
【実施例4】

【0070】

3 - (3 - クロロ - 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 d)

【0071】

【化16】



【0072】

100 mL の 3 つ口丸底フラスコに 3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (2 . 4 0 g , 1 0 . 7 ミリモル) 、酢酸 (4 mL) 、エタノール (4 . 8 mL) 及び水 (4 . 8 mL) を装入した。混合物を 5 に冷却し、鉄粉末 (2 . 98 g , 53 . 4 ミリモル) を ~ 15 分間かけて分けて加えた。反応物を 20 で 18 時間搅拌し、水を用いて 50 mL に希釈した。Celite (登録商標) を介してそれをろ過し、50 重量 % 水酸化ナトリウム溶液を用いてろ液を注意深く塩基性にした。得られる懸濁液を、Celite (登録商標) を介してろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した (3 × 20 mL) 。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮乾固して淡褐色の固体を与え、それを真空下で 18 時間さらに乾燥した (2 . 2 0 g , 定量的) : 融点 145 - 147 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8 . 95 (d d , J = 2 . 6 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 45 (d d , J = 4 . 7 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 08 (ddd , J = 8 . 4 , 2 . 7 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 91 (s , 1 H) , 7 . 49 (ddd , J = 8 . 3 , 4 . 7 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 43 (s , 2 H) ; ¹³C NMR (101 MHz , DMSO - d₆) 146 . 35 , 138 , 53 , 135 . 72 40 50

, 132.09, 130.09, 124.29, 124.11, 114.09; EIMS
m/z 194 ([M]⁺).

【0073】

3-(3-クロロ-4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5d)への別の合成経路

250mLの3つ口丸底フラスコにおいて、3-(3-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(5.00g, 21.8ミリモル)、エタノール(80mL)、水(40mL)及び塩化アンモニウム(5.84g, 109ミリモル)を加えた。懸濁液を窒素流下で5分間攪拌し、次いで鉄粉末(4.87g, 87.2ミリモル)を加えた。反応混合物を加熱還流し(~80)、そこで4時間保持した。4時間後、採取された反応アリコートは、反応が完全な転換に進んでしまったことをHPLC分析により示した。酢酸エチル(120mL)及びCeleste(登録商標)(10g)を反応混合物に加え、10分間攪拌した。黒色懸濁液を次いでCeleste(登録商標)パッドを介してろ過し、パッドを酢酸エチル(80mL)で濯いだ。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム(30mL)で洗浄し、有機層をアッセイした。アッセイは(4.19g, 99%)の生成物を与えた。真空中で有機溶媒を除去し、褐色の粗固体を与え、それをさらなる精製なしで用いた。

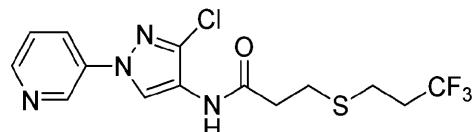
【実施例5】

【0074】

N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパンアミド(化合物5.5)

【0075】

【化17】



【0076】

100-mLの3つ口丸底フラスコに3-クロロ-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(1.00g, 5.14ミリモル)及び酢酸エチル(10mL)を装入した。重炭酸ナトリウム(1.08g, 12.9ミリモル)を加え、続いて<20において3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパンアミルクロリド(1.36g, 6.17ミリモル)を滴下した。反応物を20で2時間攪拌し、その時点に薄層クロマトグラフィー分析[溶離剤:酢酸エチル]は反応が完了したことを示した。反応物を水(50mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(20mL)で抽出し、合わせた有機層を濃縮乾固して明褐色の油を与えた。残留物を、30-60%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物を含有する画分を濃縮乾固し、白色の固体を与えた(1.40g, 72%):融点99-102; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.92(s, 1H), 9.05(d, J=2.7Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 8.54(dd, J=4.5, 1.4Hz, 1H), 8.21ddd, J=8.4, 2.7, 1.4Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.4, 4.7Hz, 1H), 2.86(t, J=7.3Hz, 2H), 2.74(td, J=6.5, 5.6, 4.2Hz, 2H), 2.59(dd, J=11.7, 9.7, 7.4Hz, 2H); ¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) 169.32, 147.49, 139.44, 135.47, 133.40, 126.60(q, J=296Hz), 125.49, 124.23, 122.30, 120.00, 35.18, 33.42(q, J=27.2Hz), 26.77, 23.05(q, J=3.3Hz); EIMS m/z 378([M]⁺).

【実施例6】

10

20

30

40

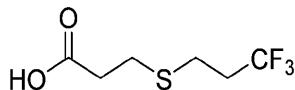
50

【0077】

3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸

【0078】

【化18】



【0079】

100 mL の 3 つ口丸底フラスコに 3 - プロモプロパン酸 (500 mg, 3.27 ミリモル) 及びメタノール (10 mL) を装入し、水酸化カリウム (403 mg, 7.19 ミリモル) を加え、続いて 3,3,3 - トリフルオロプロパン - 1 - チオール (468 mg, 3.60 ミリモル) を加えた。混合物を 50 °C で 4 時間加熱し、その後 2 N 塩酸を用いてそれを酸性化し、メチル *tert* - ブチルエーテル (MTBE, 2 × 10 mL) で抽出した。有機層を濃縮乾固し、明黄色の油を与えた (580 mg, 88 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.83 (td, J = 7.1, 0.9 Hz, 2 H), 2.78 - 2.64 (m, 4 H), 2.48 - 2.32 (m, 2 H)。

【0080】

3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸への別の合成経路

100 mL のステンレススチール Parr 反応器にアゾビスイソブチロニトリル (AIBN, 0.231 g, 1.41 ミリモル)、トルエン (45 mL)、3 - メルカプトプロピオン酸 (3.40 g, 32.0 ミリモル) 及び内部標準としてのオクタノフェノン (526.2 mg) を装入し、窒素 (N₂) を用いてバージし且つ圧力検査した。ドライアイスを用いて反応器を冷却し、3,3,3 - トリフルオロプロパン (3.1 g, 32.3 ミリモル) を反応器中に凝縮させた (condensed)。氷浴を除去し、反応器を 60 °C に加熱し、27 時間攪拌した。オクタノフェノン内部標準の使用により、反応の内部収率は 80 % であると決定された。圧力を開放し、粗混合物を反応器から取り出した。混合物を回転蒸発により濃縮し、50 mL の 10 % 水酸化ナトリウムを加えた。溶液をメチル *tert* - ブチルエーテル (50 mL) で洗浄し、次いで 6 N 塩酸を用いて pH ~ 1 に酸性化した。100 mL のメチル *tert* - ブチルエーテルを用いて生成物を抽出し、硫酸マグネシウム (MgSO₄) 上で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗表題化合物を油として与えた (5.34 g, 26.4 ミリモル, 83 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.83 (td, J = 7.1, 0.9 Hz, 2 H), 2.76 - 2.64 (m, 4 H), 2.47 - 2.30 (m, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 177.68, 125.91 (q, J = 277.1 Hz), 34.58 (q, J = 28.8 Hz), 34.39, 26.63, 24.09 (q, J = 3.3 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -66.49。

【0081】

3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸への別の合成経路

250 mL の 3 つ口丸底フラスコにトルエン (81 mL) を装入し、ドライアイス / アセトン浴を用いて -50 °C に冷却した。3,3,3 - トリフルオロプロパン (10.28 g, 107.0 ミリモル) を溶媒中に泡立てて入れ、氷浴を除去した。3 - メルカプトプロピオン酸 (9.200 g, 86.70 ミリモル) 及び 2,2 - ジメトキシ - 2 - フェニルアセトフェノン (1.070 g, 4.170 ミリモル) を加え、長波長光 (366 nm, 4 ワット UV ランプ) を点灯した (出発温度: -24 °C)。ランプからの熱の故に反応物は 27.5 °C の温度に達した。ブラックライトを点灯したまま反応物を 4 時間攪拌した。4 時間後、ブラックライトを消灯し、回転蒸発 (41 °C, 6 mmHg) により反応物を濃縮し、淡黄色の油を与えた (18.09 g, 51:1 直鎖状: 分枝鎖状異性体, GC 内部標準アセトフェノンにより 90 重量 % の直鎖状異性体, 16.26 g 活性, 93 %)。粗材料を 10 % 水酸化ナトリウム w/w (37.35 g) 中に溶解し、トルエン (30 mL)

10

20

30

40

50

L) で洗浄して非-極性不純物を除去した。塩酸 (2 N, 47.81 g) を用いて水層を pH ~ 2 - 3 に酸性化し、トルエン (50 mL) を用いて抽出した。有機層を水 (40 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、回転蒸発により濃縮し、淡黄色の油を与えた (14.15 g, 34 : 1 直鎖状 : 分枝鎖状異性体, GC 内部標準アッセイにより 94 重量 % の直鎖状異性体, 13.26 g 活性, 76 %)。

【0082】

3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸への別の合成経路
100 mL のステンレススチール Parr 反応器に 3 - メルカプトプロピオン酸 (3.67 g, 34.6 ミリモル)、トルエン (30.26 g) 及び 2,2' - アゾビス (4 - メトキシ - 2,4 - ジメチル) バレロニトリル (V-70, 0.543 g, 1.76 ミリモル) を装入し、ドライアイス / アセトン浴を用いて反応器を冷却し、窒素をバージし、圧力を調べた。トランスファーシリンダーを介して 3,3,3 - トリフルオロプロピレン (3.20 g, 33.3 ミリモル) を加え、反応物が 20 に温まるのを許した。24 時間後、反応物を 50 に 1 時間加熱し、残る V-70 開始剤を分解した。反応物が室温に冷めるのを許した。回転蒸発により溶液を濃縮し、表題化合物を与えた (6.80 g, GC 内部標準アッセイにより 77.5 重量 % 直鎖状異性体, 5.27 g 活性, 76 %, GC により 200 : 1 直鎖状 : 分枝鎖状, フッ素 NMR により 40 : 1 直鎖状 : 分枝鎖状)。
。

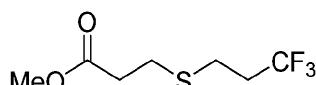
【実施例 7】

【0083】

メチル - 3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ)プロピオネート

【0084】

【化 19】



【0085】

100 mL のステンレススチール Parr 反応器にアゾビスイソブチロニトリル (0.465 g, 2.83 ミリモル)、トルエン (60 mL)、メチル - 3 - メルカプトプロピオネート (7.40 g, 61.6 ミリモル) を装入し、窒素を用いてバージし且つ圧力検査した。ドライアイスを用いて反応器を冷却し、3,3,3 - トリフルオロプロピレン (5.7 g, 59.3 ミリモル) を反応器中に凝縮させた。氷浴を除去し、反応器を 60 に加熱し、24 時間攪拌した。熱を消し、反応物を室温 (約 22) で終夜放置した。混合物を反応器から取り出し、濃縮して黄色の液体を与えた。液体を真空蒸留により蒸留 (2 Torr, 85)、3 つの画分を集めた。画分 1 (1.3 g, 6.01 ミリモル, 10 %, GC により 70.9 面積 %)、画分 2 (3.7 g, 17.1 ミリモル, 29 %, GC により 87 面積 %) 及び画分 3 (4.9 g, 22.7 ミリモル, 38 %, GC により 90.6 面積 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.71 (s, 3 H), 2.82, (td, J = 7.3, 0.7 Hz, 2 H), 2.75 - 2.68 (m, 2 H), 2.63 (td, J = 7.2, 0.6 Hz, 2 H), 2.47 - 2.31 (m, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 172.04, 125.93 (q, J = 277.2 Hz), 51.86, 34.68 (q, J = 28.6 Hz), 34.39, 27.06, 24.11 (q, J = 3.3 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -66.53。
。

【0086】

メチル - 3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ)プロピオネートへの別の合成経路

500 mL の 3 口丸底フラスコにトルエン (200 mL) を装入し、ドライアイス / アセトン浴を用いて -50 に冷却した。冷却された溶媒を介して気体を泡立てること

10

20

30

40

50

により、3,3,3-トリフルオロプロペン(21.8g, 227ミリモル)を反応物中に凝縮させ、氷浴を除去した。3-メルカプトプロピオン酸メチル(26.8g, 223ミリモル)及び2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(2.72g, 10.61ミリモル)を加え、ガラス壁の2センチメートル以内に置かれたUVランプ(4ワット)を長波動関数(366ナノメーター)に点灯した。ランプからの熱により反応物は35に達した。4時間後、すべてのトリフルオロプロペンは消費されたか又は沸騰して反応から出た。光を消灯し、反応物を室温で終夜攪拌した。22時間後、室温において混合物を介してさらなるトリフルオロプロペン(3.1g)を泡立て、光をさらに2時間点灯した。反応は93%の転換率に達し、従ってさらなるトリフルオロプロペンを加えなかった。光を消灯し、回転蒸発器(rotatevap)(40, 20トール)上で混合物を濃縮し、黄色の液体を与えた(45.7g, 21.3:1直鎖状:分枝鎖状異性体, GC内部標準アッセイにより75重量%の純粋な直鎖状異性体が決定された, 34.3g活性, 容器内収率71%)。

10

20

30

【0087】

メチル-3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロピオネートへの別の合成経路

100mLのステンレススチールParr反応器に3-メルカプトプロピオン酸メチル(4.15g, 34.5ミリモル)、トルエン(30.3g)及び2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチル)バレロニトリル(V-70, 0.531g, 1.72ミリモル)を装入し、ドライアイス/アセトン浴を用いて反応器を冷却し、窒素をバージし、圧力を調べた。トランスファーシリンダーを介して3,3,3-トリフルオロプロペン(3.40g, 35.4ミリモル)を加え、反応物が20に温まるのを許した。23時間後、反応物を50に1時間加熱し、残るV-70開始剤を分解した。反応物が室温に冷めるのを許した。溶液を濃縮し、表題化合物を与えた(7.01g, 66%, GC内部標準アッセイにより70.3重量%直鎖状異性体, 4.93g活性, 66%, GCにより24:1直鎖状:分枝鎖状, フッ素NMRにより18:1直鎖状:分枝鎖状)。

20

30

【実施例8】

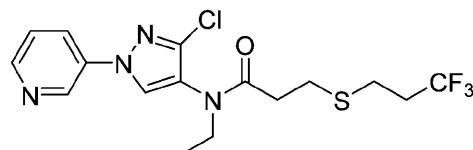
【0088】

N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-エチル-3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパンアミド(化合物8.5):

30

【0089】

【化20】



【0090】

機械的攪拌機、温度プローブ及び窒素流入口が備えられた100mLの3つ口丸底フラスコに炭酸セシウム(654mg, 2.01ミリモル)、N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパンアミド(380mg, 1.00ミリモル)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を装入した。ヨードエタン(0.0890mL, 1.10ミリモル)を滴下した。反応物を40で2時間攪拌し、その時点に薄層クロマトグラフィー分析[溶離剤:酢酸エチル]は、微量の出発材料が残るのみであることを示した。反応混合物を20に冷却し、水(20mL)を加えた。それを酢酸エチルで抽出し(2×20mL)、合わせた有機層を<40において濃縮乾固した。残留物を、溶離剤として0-100%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物を含有する画分を濃縮乾固し、無色の油を与えた(270mg, 66

40

50

%) : 融点 79 - 81 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); EIMS m/z 406 ([M] $^+$)。

【0091】

N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチル - 3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ) プロパンアミド (化合物 8.5) への別の合成経路

3つ口丸底フラスコ (50 mL) に水素化ナトリウム (油中の 60%, 0.130 g, 3.28 ミリモル) 及びスルホラン (16 mL) を加えた。灰色の懸濁液を 5 分間攪拌し、次いでスルホラン (25 mL) 中に溶解された N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ) プロパンアミド (1.20 g, 3.16 ミリモル) を 5 分間かけてゆっくり滴下した。3 分後に混合物は明灰色の懸濁液になり、それを 5 分間攪拌し、その後に臭化工チル (0.800 mL, 10.7 ミリモル) 及びヨウ化カリウム (0.120 g, 0.720 ミリモル) を順に加えた。濁った懸濁液を、次いで室温で攪拌した。6 時間後、冷却されたギ酸アンモニウム / アセトニトリル溶液 (30 mL) 中に滴下することにより反応をクエンチングした。得られるオレンジ色の溶液を攪拌し、テトラヒドロフラン (40 mL) を加えた。標準としてオクタノフェノンを用いて混合物をアッセイし、レトロ - Mischael - 様分解生成物に対する 97 : 3 の選択率で 1.09 g (85%) の所望の生成物を含有することを見出した。

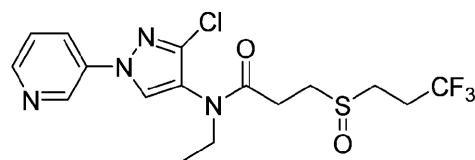
【実施例 9】

【0092】

N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチル - 3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)スルホキソ) プロパンアミド (化合物 9.5) :

【0093】

【化 21】



【0094】

N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチル - 3 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)チオ) プロパンアミド (57.4 g, 141 ミリモル) をメタノール (180 mL) 中で攪拌した。得られる溶液に、シリングを用いて過酸化水素 (43.2 mL, 423 ミリモル) を滴下した。溶液を室温で 6 時間攪拌し、その時点に LCMS 分析は出発材料が消費されたことを示した。混合物をジクロロメタン (360 mL) 中に注ぎ、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) 水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して濃い黄色の油を与えた。粗生成物を溶離剤として 0 - 10% メタノール / 酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な画分を合わせ、濃縮して所望の生成物を油として与えた (42.6 g, 68%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); EIMS m/z 406 ([M] $^+$)。

10

20

30

40

50

4, 7.0 Hz, 2 H), 3.20 - 2.97 (m, 2 H), 2.95 - 2.78 (m, 2 H), 2.76 - 2.57 (m, 2 H), 2.58 - 2.45 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); ESI MS m/z 423 ([M + H]⁺).

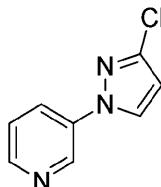
【実施例 10】

【0095】

3-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (5b)

【0096】

【化22】



10

【0097】

250 mL の 3 つ口丸底フラスコに 2-アセトアミドアクリル酸メチル (4.91 g, 34.3 ミリモル) 及びエタノール (40 mL) を装入した。3-ヒドラジノピリジンジヒドロクロリド (5 g, 27.5 ミリモル) を加え、続いてナトリウムエトキシド (7.48 g, 110 ミリモル) を加え、反応物を 60 で 6 時間攪拌し、その時点に薄層クロマトグラフィー分析 [溶離剤: 10%メタノール/ジクロロメタン] は、出発材料が消失し、主生成物が生成したことを示した: ESI MS m/z 221 ([M + H]⁺)。反応物が室温に冷めるのを許し、濃縮して黄色の固体を与えた。得られる固体に塩化ホスホリル (29.2 g, 191 ミリモル) をゆっくり装入した。反応物を 60 で 3 時間攪拌し、その時点に反応混合物の試料を水で希釈し、50 重量%水酸化ナトリウム溶液を用いて塩基性化した。得られる溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を薄層クロマトグラフィー [溶離剤: 酢酸エチル] により分析し、それは反応が完了したことを示した。反応混合物を 40 で濃縮して塩化ホスホリルを除去し、残留物を <30 において水 (40 mL) を用いてゆっくりクエンチングした。得られる溶液を、50 重量%水酸化ナトリウム溶液を用いて塩基性化し、得られる懸濁液を酢酸エチルで抽出した (3 × 50 mL)。有機層を濃縮乾固し、残留物を、40 - 50% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物を含有する画分を濃縮乾固し、白色の固体を与え、それを真空下で室温においてさらに乾燥し、所望の生成物を白色の固体として与えた (2.4 g, 49%): 融点 104 - 106; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J = 27 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, J = 8.3, 2.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.34 (m, 1 H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.01, 142.72, 140.12, 135.99, 128.64, 126.41, 124.01, 108.08; EIMS m/z 179 ([M]⁺) .

20

30

30

【実施例 11】

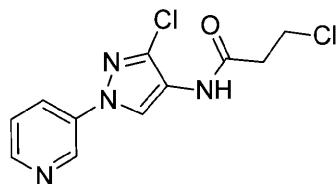
【0098】

3-クロロ-N-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド (5e)

【0099】

40

【化23】



【0100】

100 mL の 3 口丸底フラスコに 3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (1 . 0 0 g , 5 . 1 4 ミリモル) 及び酢酸エチル (10 mL) を装入した。重炭酸ナトリウム (1 . 0 8 g , 6 . 1 7 ミリモル) を加え、反応混合物を 5 に冷却した。3 - クロロプロパノイルクロリド (0 . 7 8 3 g , 6 . 1 7 ミリモル) を < 20 で滴下した。反応物が 20 に温まるのを許し、2 時間攪拌し、その時点に薄層クロマトグラフィー分析 [溶離剤 : 酢酸エチル] は反応が完了したことを示した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出し、合わせた有機層を濃縮乾固して白色の固体を与えた (1 . 4 0 g , 96 %) : 融点 152 - 154 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10 . 0 4 (s , 1 H) , 9 . 0 7 (d , J = 2 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (dd , J = 4 . 7 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 2 3 (ddd , J = 8 . 4 , 2 . 7 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 5 4 (dd , J = 8 . 4 , 4 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 9 0 (t , J = 6 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 9 4 (t , J = 6 . 2 Hz , 2 H) ; ¹³C NMR (101 MHz , DMSO - d₆) 167 . 9 0 , 147 . 5 0 , 139 . 4 7 , 135 . 4 6 , 133 . 4 7 , 125 . 5 1 , 124 . 2 0 , 122 . 4 7 , 119 . 8 7 , 40 . 6 3 , 37 . 9 1 ; ESIIMS m/z 285 ([M + H]⁺) .

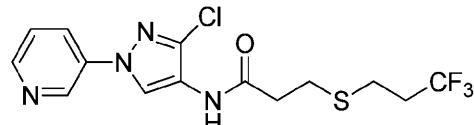
【実施例12】

【0101】

N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) チオ) プロパンアミド (化合物 5 . 5)

【0102】

【化24】



【0103】

100 mL の 3 口丸底フラスコに 3 - クロロ - N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパンアミド (570 mg , 2 . 0 0 ミリモル) 及びメタノール (10 mL) を装入し、水酸化カリウム (135 mg , 2 . 4 0 ミリモル) を加え、続いて 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - チオール (312 mg , 2 . 4 0 ミリモル) を加えた。混合物を 50 で 4 時間加熱し、その時点に薄層クロマトグラフィー分析 [溶離剤 : 酢酸エチル] は、反応が完了して新しい生成物のみを与えたことを示した。それを 20 に冷却し、水 (20 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮乾固して明黄色の油を与えた。それは放置すると固化して明黄色の固体を与えた (700 mg , 92 %) : 融点 99 - 102 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9 . 9 2 (s , 1 H) , 9 . 0 5 (d , J = 2 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (dd , J = 4 . 5 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 2 1 (ddd , J = 8 . 4 , 2 . 7 , 1 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 5 4 (dd , J = 8 . 4 , 4 . 7 Hz , 1 H) , 2 . 8 6 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 7 4 (t d , J = 6 . 5 Hz , 1 H) .

10

20

30

40

50

, 5.6, 4.2 Hz, 4 H), 2.59 (ddd, $J = 11.7, 9.7, 7.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) 169.32, 147.49, 139.44, 135.47, 133.40, 126.60 (q, $J = 296$ Hz), 125.49, 124.23, 122.30, 120.00, 35.18, 33.42 (q, $J = 27.2$ Hz), 26.77, 23.05 (q, $J = 3.3$ Hz); EIMS m/z 378 ([M] $^+$).

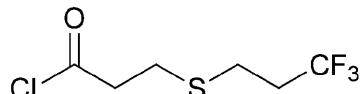
【実施例 13】

【0104】

3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸：

【0105】

【化25】



【0106】

磁気攪拌機、窒素流入口、還流コンデンサー及び温度計が備えられた 5 L の乾燥丸底フラスコに、ジクロロメタン (3 L) 中の 3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパン酸 (18.8 g, 88.3 ミリモル) を装入した。次いで塩化チオニル (52.5 g, 32.1 mL, 4.42 モル) を 50 分間かけて滴下した。反応混合物を 2 時間加熱還流し (約 36 °C)、次いで室温に冷ました。回転蒸発器上で真空下に濃縮し、続いて蒸留すると (40 Torr, 123 - 127 °C で生成物を集めた)、表題化合物を透明な無色の液体として与えた (17.7.3 g, 86 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.78 - 2.67 (m, 2 H), 2.48 - 2.31 (m, 2 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) -66.42, -66.43, -66.44, -66.44.

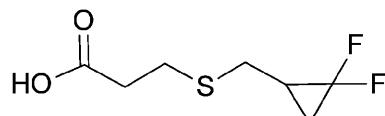
【実施例 14】

【0107】

3-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)チオ)プロパン酸：

【0108】

【化26】



【0109】

粉末状水酸化カリウム (42.3 mg, 7.54 ミリモル) 及び 2-(プロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロプロパン (65.7 mg, 3.84 ミリモル) を、室温においてメタノール (2 mL) 中の 3-メルカプトプロパン酸 (40.0 mg, 3.77 ミリモル) の攪拌溶液に順に加えた。得られる白色の懸濁液を 65 °C で 3 時間攪拌し、1 N 塩酸水溶液でクエンチングし、酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して表題分子を無色の油として与えた (65.2 mg, 84 %): IR (KBr 薄フィルム) 3025, 2927, 2665, 2569, 1696 cm⁻¹; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.82 - 2.56 (m, 4 H), 1.88 - 1.72 (m, 1 H), 1.53 (ddd, $J = 12.3, 11.2, 7.8$ Hz, 1 H), 1.09 (dt, $J = 13.1, 7.6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z 195.1 ([M - H] $^-$).

【実施例 15】

10

20

30

40

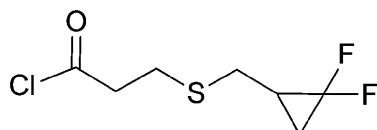
50

【0110】

3 - ((2, 2 -ジフルオロシクロプロピル)メチル)チオ)プロパンノイルクロリド

【0111】

【化27】



【0112】

10

頭上攪拌機、温度プローブ及び滴下ロート及び窒素流入口が備えられた3Lの3つ口丸底フラスコ中に3 - ((2, 2 -ジフルオロシクロプロピル)メチル)チオ)プロパン酸(90.0g, 459ミリモル)装入し、それをすぐに攪拌しながらジクロロ - メタン(140mL)中に取り上げた。室温においてジクロロメタン(100mL)中の塩化チオニル(170mL, 2293ミリモル)を攪拌しながら滴下した。反応混合物を40に加熱し、2時間加熱した。¹H NMRにより反応が完了したことを決定した(反応混合物のアリコートを採取し、回転蒸発器を介して濃縮した)。反応物が室温に冷めるのを許し、混合物を3Lの乾燥丸底フラスコに移し、回転蒸発器を介して濃縮した。これは95gの蜂蜜色の油を生じた。ろ紙を介して内容物を重力ろ過し、ろ紙をジエチルエーテル(10mL)で濯いだ。濯ぎ液をフラスコに加えた。これは透明な黄色の液体を与えた。液体を回転蒸発器上に置き、エーテルを除去した。これは92.4gの黄色の油を与えた。油をクーゲルロール(Kugelrohr)蒸留し(沸点 100 - 110 / 0.8 - 0.9 mmHg)、表題化合物を無色の油として与えた(81.4g, 81%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J = 6.8, 2.6, 1.0 Hz, 2H), 1.78 (ddq, J = 13.0, 11.3, 7.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.09 (dtd, J = 13.2, 7.7, 3.7 Hz, 1H).

20

【実施例16】

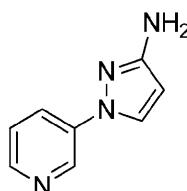
【0113】

30

3 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン(8a)

【0114】

【化28】



【0115】

40

還流コンデンサーが備えられた3つ口丸底フラスコ(50mL)に3 - ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリド(1.82g, 10.0ミリモル)及び無水エタノール(10.0mL)を導入した。ナトリウムエトキシド(エタノール中の21重量%, 11.8mL, 31.5ミリモル)を5分間かけて加え、内部温度は23から30に上昇した。得られる明褐色のスラリは、10分間の攪拌の後に明ピンク色に変わった。3 - エトキシアクリロニトリル(2.06mL, 20.0ミリモル)を5分間かけて加え、内部温度は30に留まった。黄色の混合物を78で窒素下に5時間攪拌し、次いで15に冷却した。塩酸(1, 4 -ジオキサン中の4M, 2.90mL)をゆっくり加えて過剰の塩基をクエンチングし、明褐色の懸濁液を形成した。減圧下で混合物を濃縮し、褐色の固体を与えた。固体を水(30mL)と酢酸エチル(50mL)に分配した。不溶性の明褐色の固

50

体をろ過により集め、生成物の第1部分を与えた(0.340g, ^1H NMRにより純度 > 95%)。水層を酢酸エチルで抽出した(3 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を濃縮し、暗褐色の湿潤固体を与えた。混合物を酢酸エチル(10 mL)中に懸濁させ、ろ過し、ヘプタン(20 mL)で洗浄し、生成物の第2部分を褐色の固体として与えた(1.00 g, ^1H NMRにより純度 > 95%)。表題化合物は褐色の固体として得られた(1.34 g, 84%): ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 8.93(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33(dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.23(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01(ddd, J = 8.4, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 5.80(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19(bs, 2H, -NH₂); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) 157.7, 144.7, 138.0, 136.2, 128.3, 123.9, 123.2, 97.1; EI MS m/z 160([M]⁺); HPLC(Zorbax SB-C8カラム, P/N: 863954-306; 移動相: A = 水(0.1% ギ酸), B = アセトニトリル(0.01% ギ酸); 15分間かけて5から100%アセトニトリルへの勾配; 流量: 1.0 mL/min; t_R = 1.95分)。

【 0 1 1 6 】

3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 -イル) ピリジン (8 a) への別の合成経路
 4 つ口丸底フラスコ (5 0 0 m L) に塩化銅 (I) (2 . 5 1 g , 2 5 . 3 ミリモル)
 、 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (1 5 . 8 g , 1 9 0 ミリモル) 、 炭酸カリウム (3 5
 . 0 g , 2 5 3 ミリモル) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) を装入した
 。混合物を窒素下で 1 0 分間攪拌し、 3 - プロモピリジン (1 2 . 2 m L , 1 2 7 ミリモル)
 を加えた。混合物を 1 1 0 で 1 8 時間加熱し、その時点に H P L C 分析は ~ 1 5 .
 5 % の 3 - プロモピリジンが残っていることを示した。反応物が 2 0 に冷めるのを許し
 、濃縮して褐色の残留物を与えた。水 (2 0 0 m L) を加え、得られる懸濁液を 2 0 で
 2 時間攪拌し、ろ過した。固体を水 (2 × 5 0 m L) で濯ぎ、乾燥して淡緑色の固体を与えた。固体を水 (2 0 0 m L) 中に懸濁させ、得られる懸濁液を 9 0 で 2 時間加熱し、
 C e l i t e (登録商標) パッドを介して熱ろ過した。パッドを熱水 (5 0 m L) で濯いだ。合わせたろ液が 2 0 に冷めるのを許し、黄色の懸濁液を与える、それを 2 0 で 2 時間攪拌し、ろ過した。固体を水で濯ぎ (2 × 5 0 m L) 、空気乾燥して所望の生成物を明黄色の結晶性固体として与えた (1 1 . 6 g , 5 7 %) 。

〔 0 1 1 7 〕

3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) への別の合成経路
段階 1 . 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - ア
ミン (9 a)

4 つ口丸底フラスコ (2 5 0 m L) にナトリウムエタノラート (エタノール中の 2 1 重
量 % , 3 2 m L) を装入した。 3 - ヒドラジノピリジン・ジヒドロクロリド (5 . 0 0 g
, 2 7 . 5 ミリモル) を加え、 2 0 から 5 8 への発熱を引き起こした。混合物が 2 0
に冷めるのを許し、アクリロニトリル (2 . 9 1 g , 5 4 . 9 ミリモル) を加えた。反
応物を 6 0 で 5 時間加熱し、 2 0 に冷却した。 < 2 0 で塩酸 (1 , 4 - ジオキサン
中の 4 M , 6 . 8 8 m L , 2 7 . 5 ミリモル) を用いて過剰のナトリウムエタノラートを
クエンチングした。混合物をシリカゲル (1 0 g) 上に吸収させ、濃縮乾固した。粗生成
物を、溶離剤として 0 - 1 0 % メタノール / ジクロロメタンを用いるフラッシュカラムク
ロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物を含有する画分を濃縮乾固し、表題化
合物を黄色の固体として与えた (3 . 2 8 g , 7 4 %) : 融点 1 5 6 - 1 6 0 ; ¹H N
M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 2 4 (d d , J = 2 . 8 , 0 . 8 H z , 1 H
) , 8 . 0 1 (d d , J = 4 . 6 , 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d d d , J = 8 . 4
, 2 . 8 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 1 2 (d d d , J = 8 . 4 , 4 . 6 , 0 . 8 H z
, 1 H) , 4 . 2 0 (s , 2 H) , 3 . 7 0 (t , J = 9 . 3 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (t
, J = 9 . 3 H z , 2 H) ; ¹³C N M R (1 0 1 M H z , C D C l ₃) 1 5 4 . 2
3 , 1 4 4 . 7 8 , 1 3 9 . 2 2 , 1 3 5 . 0 8 , 1 2 3 . 4 4 , 1 1 9 . 4 4 , 4 9 .
4 0 50

23, 32.74; E S I M S m/z 163 ([M + H]⁺)。

【0118】

段階 2.1 - (ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (8a)

3つ口丸底フラスコ (100 mL) に 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (1.00 g, 6.17 ミリモル) 及びアセトニトリル (20 mL) を装入した。酸化マンガン (IV) (2.68 g, 30.8 ミリモル) を加え、20 から 25 への発熱を引き起こした。反応物を 60 で 18 時間攪拌し、その後 Celite (登録商標) パッドを介してそれをろ過し、パッドをアセトニトリル (20 mL) で濯いだ。合わせたろ液に水 (20 mL) を加え、得られる混合物を 10 mL に濃縮した。水 (20 mL) を加え、得られる混合物を再び 10 mL に濃縮した。得られる懸濁液を 20 で 18 時間攪拌し、ろ過した。フィルター-ケークを水 (2 × 5 mL) で濯ぎ、乾燥して表題化合物を褐色の固体として与えた (0.680 g, 69%)。 10

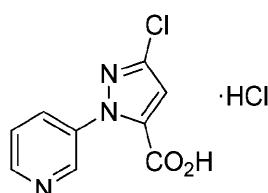
【実施例 17】

【0119】

3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ヒドロクロリド (6e)

【0120】

【化 29】



20

【0121】

3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (3.83 g, 16.1 ミリモル) をジオキサン (53.7 mL) 中で攪拌した。オレンジ色の懸濁液を溶液になるまで加熱した。水 (26.9 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (1.01 g, 24.2 ミリモル) を加え、より暗い赤色の溶液を与えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、その時点に LCMS は対応する酸が主生成物であることを示した。オレンジ色の混合物を濃縮乾固し、残留物をジオキサン中の 4 N 塩酸 (100 mL) と混合した。懸濁液を 1 時間加熱還流し、室温に冷めるのを許した。得られる懸濁液をろ過し、フィルター-ケークをジオキサンで濯いだ。固体を 50 で真空乾燥し、所望の生成物を白色の固体として与えた (4.00 g, 91%)：融点 244 - 246; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.3, 5.2, 0.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 158.71, 146.00, 143.44, 140.36, 137.00, 136.83, 125.19, 111.71; E S I M S m/z 224 ([M + H]⁺)。 30

【0122】

3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ヒドロクロリドへの別の合成経路

3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (1.5 g, 6.0 ミリモル) を濃塩酸 (25 mL) 中で攪拌した。反応物を加熱還流し、黄色の溶液を与えた。終夜加熱した後、固体が沈殿し、混合物の LCMS 分析は反応が完了したことを示した。混合物が室温に冷めるのを許し、ジオキサン (50 mL) を加えた。混合物を濃縮乾固し、アセトニトリル (50 mL) を加え、得られる混合物を濃縮した。残留物を 40 で真空乾燥し、所望の生成物を黄色の固体として与えた (1.6 g)。 40

50

97%）。

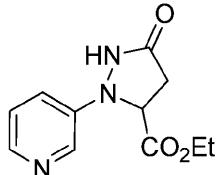
【実施例 18】

【0123】

5-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-カルボン酸エチル

【0124】

【化30】



10

【0125】

4つ口丸底フラスコ(250mL)にナトリウムエトキシド(エタノール中の21重量%, 56mL, 192ミリモル)を装入した。3-ヒドロジノピリジン・ジヒドロクロリド(10.0g, 55.0ミリモル)を加え、20から32への発熱を引き起こした。反応物が20に冷めるのを許し、マレイン酸ジエチル(13.4mL, 82.0ミリモル)を加え、反応物を60で3時間加熱した。反応物を20に冷却し、酢酸を用いてクエンチングした。反応混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×100mL)。合わせた有機物を濃縮乾固し、残留物を溶離剤として酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を青色の油としてえた(6.60g, 51%) : ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.40 (s, 1H), 8.40-8.26 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 4.4, 1.6Hz, 1H), 7.47-7.21 (m, 2H), 4.77 (dd, J = 9.8, 2.1Hz, 1H), 4.22 (qd, J = 7.1, 1.7Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 17.0, 9.8Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) 170.37, 146.60, 142.60, 137.28, 123.54, 121.94, 65.49, 61.32, 32.15, 20.72, 13.94; ESIIMS m/z 236 ([M + H]⁺)。

20

30

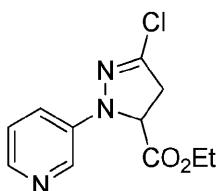
【実施例 19】

【0126】

3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【0127】

【化31】



40

【0128】

3つ口丸底フラスコ(100mL)に5-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)ピラゾリジン-3-カルボン酸エチル(8.50g, 36.1ミリモル)及びアセトニトリル(40mL)を装入した。三塩化ホスホリル(4.05mL, 43.4ミリモル)を装入し、反応物を60で2時間加熱した。反応物を20に冷却し、水(100mL)を加えた。炭酸ナトリウムを加えてpHを8に調整し、混合物を酢酸エチルで抽出した(3×100mL)。有機層を濃縮乾固し、残留物を溶離剤として30-80%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を黄色の油

50

として与えた (7.30 g, 79%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.30 (dd, J = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 4.24 (qd, J = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 17.7, 12.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 17.8, 6.9 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) 169.65, 141.90, 141.33, 141.09, 135.13, 123.53, 120.37, 62.89, 62.35, 42.45, 14.03; ESI MS m/z 254 ([M + H]⁺). 10

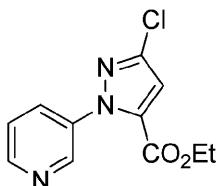
【実施例 20】

【0129】

3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【0130】

【化32】



20

【0131】

3つ口丸底フラスコ (100 mL) に 3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ジヒドロピラゾール-5-カルボン酸エチル (2.00 g, 7.88 ミリモル) 及びアセトニトリル (20 mL) を装入した。酸化マンガン (IV) (3.43 g, 39.4 ミリモル) を加え、20 から 21 への発熱を引き起こした。反応物を 60 で 18 時間攪拌した。追加の酸化マンガン (IV) (3.43 g, 39.4 ミリモル) を加え、反応物を 80 で 6 時間攪拌した。Cellite (登録商標) パッドを介して混合物をろ過し、パッドを酢酸エチル (20 mL) で濯いだ。合わせたろ液を濃縮乾固し、残留物を 10-60% 酢酸エチル / ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を濃縮乾固し、乾燥の後に白色の固体を与えた (1.84 g, 93%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.2, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) 157.90, 149.88, 147.01, 141.41, 136.24, 135.27, 133.34, 123.11, 111.97, 61.87, 13.98; ESI MS m/z 252 ([M + H]⁺). 30

【0132】

3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルへの別の合成経路

バイアル (20 mL) に 3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ジヒドロピラゾール-5-カルボン酸エチル (0.500 g, 1.97 ミリモル) 及びアセトニトリル (5 mL) を装入した。過硫酸ナトリウム (0.799 g, 2.96 ミリモル) を加え、続いて硫酸 (0.733 g, 7.88 ミリモル) を加えた (発熱が観察された)。反応物を 60 で 18 時間加熱した。反応物を 20 に冷却し、水 (20 mL) 中に注いだ。炭酸ナトリウムを用いて混合物を pH 9 に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した (2 × 20 mL)。有機層を濃縮して残留物とし、それを溶離剤として 50% 酢酸エチル / ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色の固体として与えた (0.280 g, 56%). 40

30

40

50

【0133】

実施例 P E - 1 : (2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メタンチオールの予言的 (predictive) 製造

【0134】

【化33】



【0135】

メタノールのような溶媒中の 2 - (プロモメチル) - 1, 1 - ジフルオロシクロプロパン (約 1 当量) の溶液 (約 0.01 M ~ 約 1 M の範囲の濃度における) に、約 0 ~ 約 40 の温度においてチオ酢酸 (約 1 当量 ~ 約 2 当量) 及び塩基、例えば炭酸カリウム (約 1 当量 ~ 2 当量) を加えることができる。約 30 分 ~ 2 時間の範囲の時間の後、追加量の塩基、例えば炭酸カリウム (約 1 当量 ~ 2 当量) を混合物に加え、アシル基を除去することができる。反応が終わったことが決定されるまで、反応物を攪拌することができる。次いで仕上げ及び精製のための標準的な有機化学の方法を用いて、生成物を得ることができる。

【0136】

(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メタンチオールの別の予言的製造

メタノールのような溶媒中の 2 - (プロモメチル) - 1, 1 - ジフルオロシクロプロパン (約 1 当量) の溶液 (約 0.01 M ~ 約 1 M の範囲の濃度における) に、約 0 ~ 約 40 の温度においてチオ酢酸 (約 1 当量 ~ 約 2 当量) 及び塩基、例えば炭酸カリウム (約 1 当量 ~ 2 当量) を加えることができる。次いで仕上げ及び精製のための標準的な有機化学の方法を用いて、中間チオエステル生成物を得ることができる。メタノールのような溶媒中のチオエステル (約 1 当量) (約 0.01 M ~ 約 1 M の範囲の濃度における) に、約 0 ~ 約 40 の温度において塩基、例えば炭酸カリウム (約 1 当量 ~ 2 当量) を加えることができる。反応が終わったことが決定されるまで、反応物を攪拌することができる。次いで仕上げ及び精製のための標準的な有機化学の方法を用いて、生成物を得ることができる。

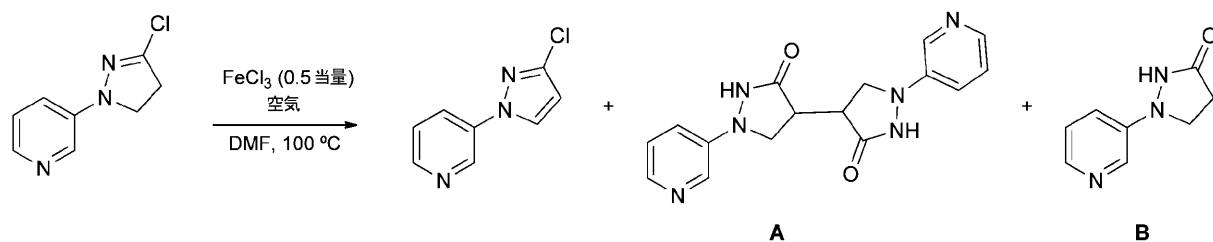
【0137】

比較実施例

実施例 C E - 1 : 塩化鉄 (III) を用いる 3 - (3 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5a) の 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5b) への酸化

【0138】

【化34】



【0139】

丸底フラスコ (25 mL) 中の乾燥 N, N - デミチルホルムアミド (5.4 mL) 中の 3 - (3 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (0.480 g, 3.65 ミリモル) の透明な褐色の溶液に、無水塩化鉄 (III) (0.215 g, 1.33 ミリモル, 0.5 当量) を加え、暗褐色の溶液に導いた。テフロン管を介し、混合物を介して乾燥空気を泡立てた。混合物を 100 °C で 19 時間攪拌し、40 °C に冷ました。LC - M S は、出発材料の - 二量化 (A) : E S I M S m/z 325 ([

10

20

30

40

50

$[M + H]^+$) 及び加水分解 (B) : E S I M S m / z 1 6 4 ($[M + H]^+$) からの有意な量 (> 50 %) の副生成物と共に出発材料の消失を示した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を溶離剤として 0 - 60 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N, N - ジメチルホルムアミドを含有する生成物を与えた。高真空中で 16 時間乾燥した後、表題化合物が褐色の固体として得られた (0.164 g, 35 %) 。

【 0 1 4 0 】

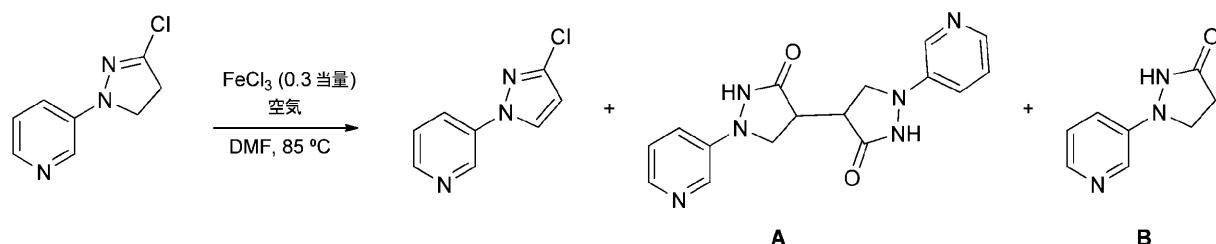
LC - M S 条件 : Phenomenex Kinetex C₁₈カラム, 40, 1 μL
 注入 ; 流量 1 mL / 分 ; 95 % 水 (0.1 % ギ酸) / 5 % アセトニトリル (0.05 % ギ酸), 15 分間かけて 50 % アセトニトリル (0.05 % ギ酸)への勾配, 3 分間の後時間 (post time)。t_r(B) = 2.18 分, t_r(A) = 5.16 分, t_r(生成物) = 6.27 分。

[0 1 4 1]

実施例 C E - 2 : 塩化鉄 (I I I) を用いる 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 a) の 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) への酸化

[0 1 4 2]

【化 3 5 】



[0 1 4 3]

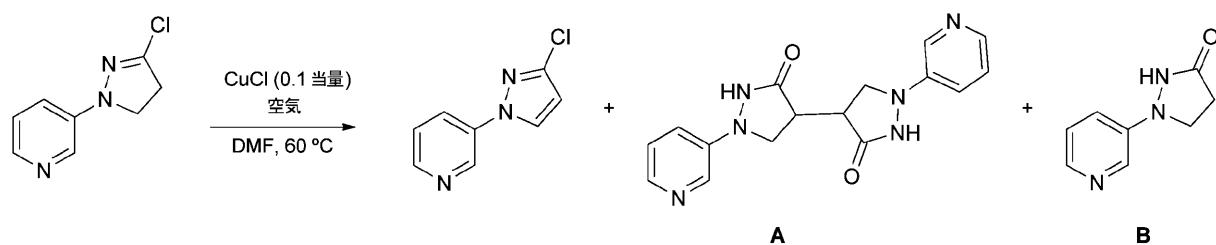
丸底フラスコ(25mL)中の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(6.0mL)中の3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(0.543g, 3.00ミリモル)の溶液に、無水塩化鉄(III)(0.146g, 0.900ミリモル, 0.3当量)を加え、暗褐色の溶液に導いた。テフロン管を介し、混合物を介して乾燥空気を泡立てる時、混合物を85℃で攪拌した。LC-MSは、3.5時間において二量体副生成物(A)への20%の転換率と共に所望の生成物への7.3%の転換率を示した。22時間後、LC-MSは二量体副生成物(A)への22%の転換率と共に所望の生成物への9.6%の転換率を示した。反応を停止させ、さらなる単離は行われなかつた。

(0 1 4 4)

実施例 C E - 3 : 触媒的塩化銅 (I) を用いる 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 a) の 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) への酸化

[0 1 4 5]

【化 3 6】



【 0 1 4 6 】

丸底フラスコ(10 mL)中の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中の

3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (0 . 543 g , 3 . 00 ミリモル) の溶液に、塩化銅 (I) (0 . 300 g , 0 . 300 ミリモル , 0 . 1 当量) を加え、緑色の懸濁液に導いた。混合物を介して乾燥空気を泡立てた。得られる暗緑色の混合物を 60 で 18 時間攪拌し、LC - MS は二量体副生成物 (A) への 0 . 7 % の転換率と共に所望の生成物への 1 . 8 % の転換率を示した。混合物は精製されなかった。

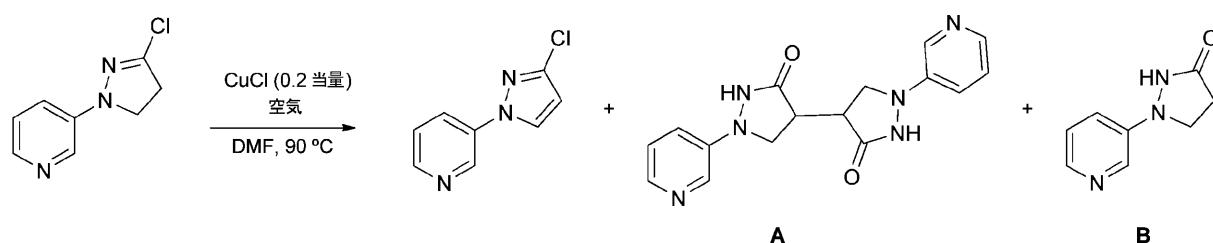
【0147】

実施例 C E - 4 : 触媒的塩化銅 (I) を用いる 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5a) の 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5b) への酸化

10

【0148】

【化37】



【0149】

丸底フラスコ (10 mL) 中の乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 mL) 中の 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (0 . 543 g , 3 . 00 ミリモル) の溶液に、無水塩化銅 (I) (0 . 0590 g , 0 . 600 ミリモル , 0 . 2 当量) を加え、暗緑色の懸濁液に導いた。テフロン管を介して乾燥空気を泡立てる時、混合物を 90 で攪拌した。溶液は暗褐色に変わり、LC - MS は 16 時間に於いて二量体副生成物 (A) への 8 . 3 % の転換率と共に所望の生成物への 31 % の転換率を示した。22 時間後、LC - MS は二量体副生成物 (A) への 8 . 5 % の転換率と共に所望の生成物への 35 % の転換率を示した。反応を停止させ、さらなる単離は行われなかった。

20

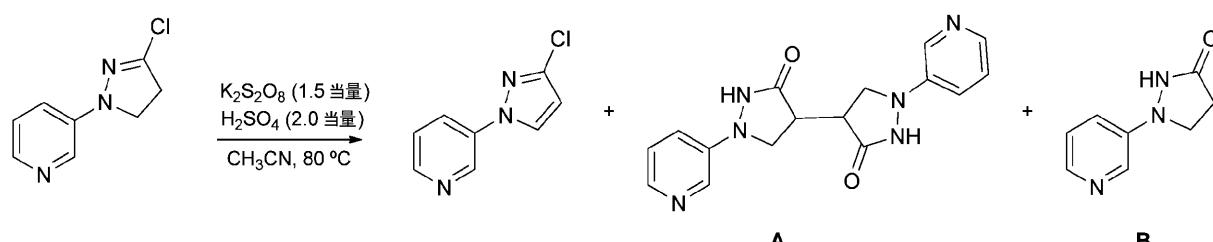
【0150】

実施例 C E - 5 : アセトニトリル中の過硫酸カリウムを用いる 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5a) の 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5b) への酸化

30

【0151】

【化38】



40

【0152】

丸底フラスコ (10 mL) 中の乾燥アセトニトリル (3 . 0 mL) 中の 3 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (0 . 181 g , 1 . 00 ミリモル) の溶液に、過硫酸カリウム (0 . 405 g , 1 . 50 ミリモル , 1 . 5 当量) を加えた。混合物を氷 - 水浴中で冷却した。硫酸 (濃 , 0 . 106 mL , 2 . 00 ミリモル , 2 . 0 当量) をゆっくり加え、混合物を 80 で 6 時間攪拌した。フラスコの底に粘着性の褐色の固体が生成し、それは LC - MS によるとほとんど出発材料を含有した。溶液の LC - MS は出発材料のみを示し、所望の生成物への転換を示さなかった。

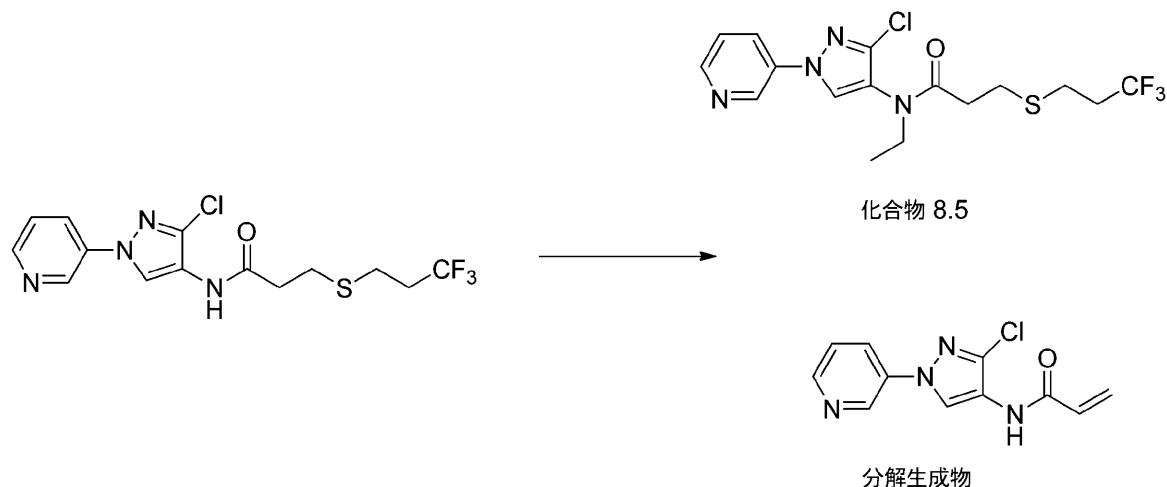
50

【0153】

実施例CE-6：アルキル化対レトロ-Michael-様分解

【0154】

【化39】



【0155】

水素化ナトリウム（油中の60%，1.03当量）及び溶媒（1体積）の懸濁液を5分間攪拌した。溶媒（2体積）中に溶解されたN-(3-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)プロパンアミド（1当量）を5分間かけてゆっくり滴下した。臭化エチル（3.3当量）及び添加剤（0.22当量）を順に加えた。次いで出発材料の消費が観察されるまで懸濁液を室温で攪拌した。化合物6.3対分解生成物の選択率をHPLCにより決定した（表2を参照されたい）。

【0156】

【表1】

表2

エントリー	添加剤	溶媒	時間(時間)	化合物8.5： 分解生成物
1	テトラブチルアンモニウムヨーダイド	N, N-ジメチルホルムアミド	24	81:19
2	ヨウ化カリウム	N, N-ジメチルホルムアミド	72	94:6
3	ヨウ化カリウム	N-メチルピロリジノン	20	92:8

【0157】

実施例CE-7：3-クロロ-N-エチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-アミン

【0158】

20

30

40

【化40】



【0159】

硫酸を用いる脱カルボキシル化の試み：3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ヒドロクロリド (1 . 0 0 g , 2 . 5 0 ミリモル) を温スルホラン (1 2 . 5 mL) 中に溶解した。硫酸 (1 . 3 5 mL , 2 5 . 0 ミリモル) を加え、反応混合物を 1 0 0 に加熱した。1 時間攪拌した後、LCMS は反応が起らなかつたことを示した。反応物をさらに 1 3 0 で 2 時間加熱し、その時点に LCMS は変化なしを示した。追加の硫酸 (4 mL) を加え、反応物を 1 5 0 で 2 時間加熱し、その時点に LCMS は新しい主ピークを示し、それは所望の生成物に対応しなかつた。

10

【0160】

トリフルオロ酢酸パラジウム (II) / トリフルオロ酢酸を用いる脱カルボキシル化の試み：3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ヒドロクロリド (1 . 0 0 g , 2 . 5 0 ミリモル) をジメチルスルホキシド (0 . 6 2 5 mL) と N , N - デメチルホルムアミド (1 1 . 9 mL) の混合物中に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1 . 9 3 mL , 2 5 . 0 ミリモル) を加え、続いてトリフルオロ酢酸パラジウム (II) (0 . 3 3 2 g , 1 . 0 0 ミリモル) を加えた。反応物を 1 0 0 で終夜加熱し、その時点に LCMS は、反応が起つたが所望の生成物は生成しなかつたことを示した。

20

【0161】

生化学的実施例

実施例 A モモアカアブラムシ (「 G P A 」) (ミズス・ペルシカエ (*M y z u s p e r s i c a e*)) (M Y Z U P E) 上におけるバイオアッセイ

G P A はモモの木の最も重要なアブラムシ有害生物であり、生育を低下させ、葉をしなびさせ、種々の組織の死を引き起す。それは又、ナス / ポテト科ソラナセアエ (Solanaceae) のメンバーへのポテトウイルス Y 及びポテトリーフロールウイルス (potato leaf roll virus) のような植物ウイルスの輸送ならびに多くの他の食用作物への種々のモザイクウイルスの輸送のためのベクターとして働くので危険である。G P A は、他の植物の中でもブロッコリ、ゴボウ、キャベツ、ニンジン、カリフラワー、ダイコン、ナス、緑豆 (green beans) 、レタス、マカデミア、パパイヤ、コショウ、サツマイモ、トマト、クレソン及びズッキーニのような植物を攻撃する。G P A はカーネーション、キク、開花白キャベツ (flower white cabbage) 、ポインセチア及びバラのような多くの観賞用作物も攻撃する。G P A は多くの有害生物防除剤 (pesticides) に対する耐性を発現した。

30

【0162】

本明細書に開示されるいくつかの分子を、下記に記載する方法を用いて G P A に対して試験した。

40

【0163】

3インチのポットにおいて生育し、2 - 3枚の小さい (3 - 5 cm) 本葉を有するキャベツの苗木 (seedlings) を試験基質として用いた。化学的適用の 1 日前に、苗木に 2 0 - 5 - G P A (羽のない成虫及び若虫段階) をたからせた。各処理に関して個々の苗木を有する 4 個のポットを用いた。試験化合物 (2 mg) を 2 mL のアセトン / メタノール (1 : 1) 溶媒中に溶解し、1 0 0 0 p p m の試験化合物の原液を調製した。水中の 0 . 0 2 5 % の Tween 20 を用いて原液を 5 倍に希釈し、2 0 0 p p m の試験化合物における溶液を得た。キャベツの葉の両面に流れ落ちるまで溶液を噴霧するために、

50

携帯式アスピレーター (hand-held aspirator) - 型噴霧器を用いた。参照用植物 (溶媒検査) に、20容積%のアセトン/メタノール (1:1) 溶媒を含有する希釈剤のみを噴霧した。処理された植物を等級付けの前に3日間、約25及び周囲相対湿度 (RH) において待機室内で保持した。植物当たりの生存アブラムシの数を顕微鏡下で計数することにより、評価を行った。アボットの補正式 (Abbott's correction formula) (W. S. Abbott, "A method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" J. Econ. Entomol. 18 (1925), pp. 265-267) の使用により以下の通りにパーセント抑制を測定した。

【0164】

10

$$\text{補正された \% 抑制} = 100 * (X - Y) / X$$

式中、X = 溶媒検査植物上の生存アブラムシの数であり、そして

Y = 処理された植物上の生存アブラムシの数

である。

【0165】

結果を、「表1: GPA (MYZUPE) 及びタバココナジラミ - 幼虫 (sweet potato whitefly - crawler) (BEMITA) 等級付け表」と表題がつけられた表中に示す。

【0166】

20

実施例B タバココナジラミ幼虫 (ベミシア・タバチ (Bemisia tabaci)) (BEMITA) 上におけるバイオアッセイ

タバココナジラミ、ベミシア・タバチ (ゲンナジウス (Gennadius)) は1800年代後半から合衆国で記録されている。1986年にフロリダにおいてベミシア・タバチは極度の経済的有害生物 (extreme economic pest) になった。コナジラミは通常それらの宿主植物の葉の下面上で摂食する。卵から小さい幼虫段階が孵化し、それは、それがその顕微鏡的糸様口器を挿入して師部から樹液を吸うことにより摂食するまで、葉を動き回る。成虫及び若虫は蜜 (大部分は師部上における摂食からの植物の糖)、粘着性粘性液体を排泄し、その中で黒カビ (dark sooty molds) が成長する。成虫及びそれらの子孫の重度の蔓延は、単に樹液の除去の故に、苗木の死又はより育った植物 (older plants) の活力及び収率の低下を引き起こし得る。蜜は綿リントを粘着させて綿を繰るのをより困難にし、従ってその価値を減じ得る。黒カビは蜜に覆われた基質上で成長し、葉を覆い隠し、光合成を減少させ、果実の品質等級を低下させる。それは、栽培作物を冒すことはなかった植物 - 病原性ウイルスを伝染させ、植物の生理学的障害、例えばトマトの変則的な成熟及びカボチャシルバーリーフ障害 (silverleaf disorder) を引き起す。コナジラミは以前に有効であった多くの殺虫剤に対して耐性である。

30

【0167】

40

3 - インチのポットで生育し、1枚の小さい (3 - 5 cm) 本葉を有する綿の木を試験基質として用いた。植物をコナジラミの成虫と一緒に室内に置いた。2 - 3日間、成虫が卵を生むのを許した。2 - 3日の産卵期間の後、植物をコナジラミ成虫室から取り出した。携帯式 Devilbiss 噴霧器 (23 psi) を用いて葉から成虫を吹き飛ばした。卵が蔓延した植物 (植物当たり 100 - 300 個の卵) を、卵の孵化及び幼虫段階の発現のために 82°F 及び 50% RH において 5 - 6 日間待機室内に置いた。各処理のために 4 個の綿の木を用いた。化合物 (2 mg) を 1 mL のアセトン溶媒中に溶解し、200 ppm の原液を調製した。水中の 0.025% の Tween 20 を用いて原液を 10 倍に希釈し、200 ppm の試験溶液を得た。綿の葉の両面に流れ落ちるまで溶液を噴霧するために、携帯式 Devilbiss 噴霧器を用いた。参照用植物 (溶媒検査) に希釈剤のみを噴霧した。処理された植物を、等級付けの前に 8 - 9 日間、約 82°F 及び 50% RH において待機室内に保持した。顕微鏡下で植物当たりの生存若虫の数を計数することにより、評価を行った。アボットの補正式 (上記を参照されたい) の使用により殺有

50

害生物活性を測定し、表 1 に示す。

【 0 1 6 8 】

【 表 2 】

表 1 : G P A (M Y Z U P E) 及びタバココナジラミー幼虫 (B E M I T A) 等級付け表

実施例化合物	BEMITA	MYZUPE
5a	B	B
5e	A	A
化合物 5.5	B	A
化合物 8.5	A	A
化合物 9.5	A	A

死亡率の%抑制 (% Control of Mortality) 等級付け

8 0 – 1 0 0 A

0 より大きい – 8 0 より小さい B

試験なし C

このバイオアッセイにおいて活性が認められない D

10

20

30

【 0 1 6 9 】

本明細書で、詳細に示される特定の態様の点で本発明を記載してきたが、そのような態様は本発明の一般的な原理の例として示されており、本発明は必ずしもそれに制限されないことが理解されるべきである。示される材料、プロセス段階又は化学式におけるある種の変更及び変動は、本発明の真の精神及び範囲から逸脱することなく当該技術分野における熟練者に容易に明らかとなり、すべてのそのような変更及び変動は続く請求項の範囲内と考えられるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/61010
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/56, 47/40, 25/00; C07D 231/14, 231/40 (2014.01) CPC - A01N 43/56; A01N 47/40; A01N 25/00; C07D 231/14; C07D 231/40; C07D 403/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC(8): A01N 43/56, 47/40, 25/00; C07D 231/14, 231/40 (2014.01) CPC: A01N 43/56; A01N 47/40; A01N 25/00; C07D 231/14; C07D 231/40; C07D 403/04		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> USPC: 504/209; 281; 282; 548/372.5; 364.1; 546/275.4		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> PatBase, Google Scholar, PubWEST, SureChem pesticide/insecticide, pyrazole, synthesis, hydrazine, acrylate, chlorination, nitration, thioether, sulfoxide, 4-aminopyrazole		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	US 2013/0109556 A1 (NIYAZ et al.) 02 May 2013 (02.05.2013) para [0117], [0246], [0250]-[0252], [0254], [0426]-[0427], [0442]-[0443], [0454], [0456], [0553]-[0555]	3-8, 9, 20/6,9 ———— 2, 8, 11, 13, 15-19, 21/11, (29-30)/(5,9), 31 ———— 1, 7, 10, 12, 14, (20, 29-30)/10, 21/12, 23-25
Y — A	US 4,407,803 A (HAVIV et al.) 04 October 1983 (04.10.1983) col 2, ln 55-64; col 4, ln 50-56	2, 13, 16-19, 31/2 ———— 1, 7, 10, 12, 14, (20, 29-30)/10, 21/12, 23-25
Y — A	US 2006/0135778 A1 (SCHNATTERER et al.) 22 June 2006 (22.06.2006) para [0001], [0193], [0196]	8, 11, 15, (21, 31)/11 23-25
Y — A	US 6,965,032 B2 (FREUDENBERGER) 15 November 2005 (15.11.2005) col 9, ln 63 - col 10, ln 7; col 12, ln 28-56; col 15, ln 13-42; col 19, ln 1-27; col 19, ln 61 - col 20, ln 21	2, 16-19, 31 ———— 1, 7, 10, 12, 14, (20, 29-30)/10, 21/12, 23-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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		
Date of the actual completion of the international search 26 November 2014 (26.11.2014)		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/61010						
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.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:							
2.	<input type="checkbox"/> 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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 22 and 26-28 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:								
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.							
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.							
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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.:							
Remark on Protest <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	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.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	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.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/61010
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	US 2010/0286169 A1 (GUILLES et al.) 11 November 2010 (11.11.2010) para [0231], [0233], pg 12, Table	8, 11, (21, 31)/11 23-25
Y	US 3,597,341 A (ALEXIS) 03 August 1971 (03.08.1971) col 1, ln 39-70, Equation 1; col 4, ln 38-71; col 9, ln 15-20	(29-30)/(5,9)
Y	WO 2013/064324 A1 (AMAJJAHE et al.) 10 May 2013 (10.05.2013) pg 14, ln 1-19; pg 21, ln 4-15	(29-30)/(5,9)
Y	US 2006/0287541 A1 (NISHINO et al.) 21 December 2006 (21.12.2006) para [0021], [0038], [0040], [0042]	31
A	FIELDS et al. 'PREPARATION OF TRIFLUOROMETHYL-PYRAZOLE AND D-PYRAZOLINES BY THE REACTION OF 2,2,2-TRIFLUORODIAZOETHANE WITH CARBON-CARBON MULTIPLE BONDS', Journal of Fluorine Chemistry, 1979, Vol.13, pp 147-158. pg 149, para 3, Scheme, (IIIa); pg 150, para 2, Scheme; pg 152, Scheme, (VIII)(e)	1, 7, 10, 12, 14, (20, 29-30)/10, 21/12, 23-25
A	US 2009/0023709 A1 (GILLESPIE et al.) 22 January 2009 (22.01.2009) para [0048], [0051], [0056]	24

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,D0,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(72) 発明者 ロースバツク, ベス
アメリカ合衆国インディアナ州 46220 インディアナポリス・ハバフォードアベニュー 6034
(72) 発明者 ウイテカー, グレツグ
アメリカ合衆国インディアナ州 46032 カーメル・オータムドライブ 337
(72) 発明者 ロス, ゲイリー
アメリカ合衆国ミシガン州 48640 ミドランド・イーストスチュワートロード 1250
(72) 発明者 デイアミーチズ, カール
アメリカ合衆国インディアナ州 46236 インディアナポリス・エコーリツジレーン 11321
(72) 発明者 クニユツペル, ダニエル・アイ
アメリカ合衆国インディアナ州 46077 ザイオンズビル・ウェザーズストーンクロッシング 8836
(72) 発明者 バイス, アン・エム
アメリカ合衆国インディアナ州 46032 カーメル・アルワインロード 743
(72) 発明者 グレイ, ケイトリン
アメリカ合衆国ミシガン州 48623 フリーランド・ノースリバーロード 8110
(72) 発明者 リー, シヤオユン
アメリカ合衆国ミシガン州 48642 ミドランド・シニツクドライブ 606
(72) 発明者 ムヒ, ジヨセク・エム
アメリカ合衆国ミシガン州 48642 ミドランド・ノースオールドパイントレイル 2140
(72) 発明者 ロス, ロナルド, ジュニア
アメリカ合衆国インディアナ州 46077 ザイオンズビル・ウエストホーソーンストリート 445
(72) 発明者 ポドレス, デイビッド・イー
アメリカ合衆国ミシガン州 48640 ミドランド・ベリーコート 5604
(72) 発明者 チヤン, ユー
アメリカ合衆国インディアナ州 46074 カーメル・ラプランカベンド 13481

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC22 DD12 EE03
4H039 CA42 CG40