

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4936895号
(P4936895)

(45) 発行日 平成24年5月23日 (2012.5.23)

(24) 登録日 平成24年3月2日 (2012.3.2)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 231/14 (2006.01)

F I

C O 7 D 231/14

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2006-537130 (P2006-537130)	(73) 特許権者	507203353
(86) (22) 出願日	平成16年10月19日 (2004.10.19)		バイエル・クロップサイエンス・アーゲー
(65) 公表番号	特表2007-509871 (P2007-509871A)		BAYER CROPSCIENCE A
(43) 公表日	平成19年4月19日 (2007.4.19)		G
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/011809		ドイツ国、40789・モンハイム、アル
(87) 国際公開番号	W02005/044804		フレート・ノベル・シュトラッセ・50
(87) 国際公開日	平成17年5月19日 (2005.5.19)	(74) 代理人	110000741
審査請求日	平成19年10月18日 (2007.10.18)		特許業務法人小田島特許事務所
(31) 優先権主張番号	10351088.5	(72) 発明者	ランチュ, ラインハルト
(32) 優先日	平成15年10月31日 (2003.10.31)		ドイツ42115ブツペルタール・アムブ
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		ツシュホイスヘン51
		(72) 発明者	パツエノク, セルギイ
			ドイツ42699ゾーリンゲン・ビツペラ
			ウアーシュトラッセ57

最終頁に続く

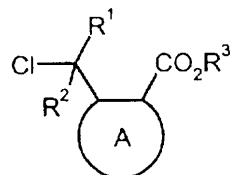
(54) 【発明の名称】 フルオロメチル置換された複素環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 式 (I I)

【化1】

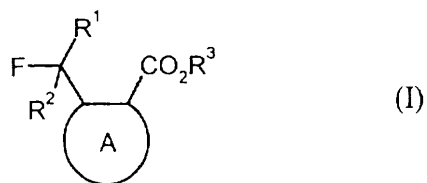


(II)

[式中、

R¹はフ素または塩素であり、R²は水素であり、R³は C₁ - C₆ - アルキルであり、A は 1 - 位が R⁴により置換されたピラゾールであり、R⁴は C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₄ - アルキルチオ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキルまたはフェニルである]のクロロメチル - 置換された複素環を、3 H F / N (E t)₃ (フランチ試薬)および 3 H F / N (n - B u)₃よりなる群から選ばれるフ素化剤の存在下でそして場合により希釈剤の存在下で転化することを特徴とする式 (I)

【化 2】



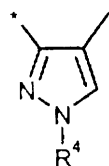
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびAは各々以上で定義されている通りである]
 のフルオロメチル - 置換された複素環の製造方法。

【請求項 2】

10

使用される出発物質が、
 R^1 が塩素であり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 がC₁ - C₄ - アルキルであり、
 Aが5 - 員の複素環

【化 3】



20

であり、ここで*の印が付いている結合は - C C l $R^1 R^2$ 基にそして他の結合はエステル基に結合され、

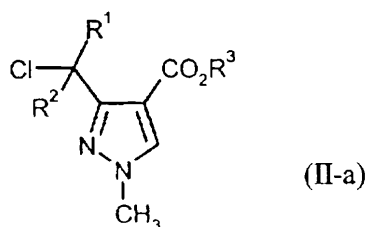
R^4 がメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルである、
 式 (I I) のクロロメチル - 置換された複素環であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

30

使用される出発物質が下記の式 (I I - a)

【化 4】



[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は請求項 1 または 2 で定義されている通りである]
 の化合物であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

40

【請求項 4】

R^1 が塩素であり、 R^2 が水素でありそして R^3 がメチルまたはエチルであることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

80 ~ 170 の温度において行うことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

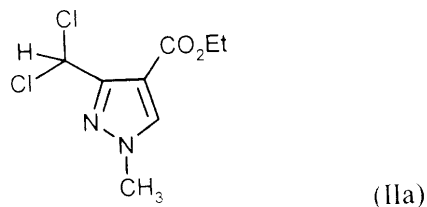
120 ~ 150 の温度において行うことを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

a) 式 (I I a)

50

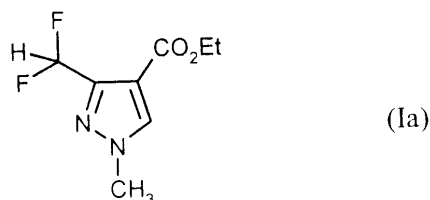
【化 5】



のクロロメチル - 置換された複素環を、弗素化剤 3 H F / N (E t)₃ (フランツ試薬) の存在下でそして場合により希釈剤の存在下で転化することを特徴とする式 (I a)

10

【化 6】



のフルオロメチル - 置換された複素環の製造方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、対応するクロロメチル - 置換された化合物を弗素化剤と反応させることによるフルオロメチル - 置換された複素環の新規な製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

対応するハロゲン化されたアセト酢酸 2 - (エトキシメチレン) メチルをメチルヒドラジンと反応させることにより 3 - (ジフルオロメチル) - および 3 - (フルオロジクロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エステル類が得られうことは既知である (特許文献 1 および特許文献 2 参照) 。

30

【0003】

5 - クロロピラゾール - 4 - カルボキシアルデヒド誘導体をジメチルホルムアミド中で弗化カリウムと反応させて対応する 5 - フルオロ化合物を与えうことも既知である (特許文献 2 参照) 。

【0004】

モノ - 、ジ - またはトリクロロメチルにより置換された複素環からの弗素化された同族体への転化は、これまでにはピリジン誘導体に関してのみ知られている。

【特許文献 1】国際公開第 92 / 12970 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 93 / 11117 号パンフレット

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

複素環の製造に関しては塩素化された前駆体の方が対応する弗素化合物よりしばしば容易に入手可能であるため、塩素化された複素環を直接弗素化できる方法に関する要望がある。

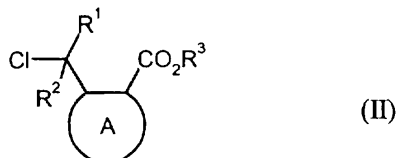
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明はそれ故、a) 式 (I I)

【0007】

【化 1】



【 0 0 0 8 】

[式中、

R¹ は水素、弗素または塩素であり、R² は水素、弗素または塩素であり、R³ は C₁ - C₆ - アルキルであり、

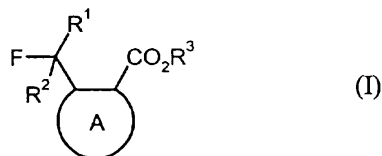
A は 1 - 位が R⁴ により置換されたピラゾール、2 - 位が R⁴ により置換されたチアゾールおよび 2 - 位が R⁴ により置換されたオキサゾールの群から選択される 5 - 員の複素環であり、

R⁴ は C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₄ - アルキルチオ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキルまたはフェニルである]

のクロロメチル - 置換された複素環を弗素化剤の存在下でそして場合により希釈剤の存在下で転化することを特徴とする式 (I)

【 0 0 0 9 】

【化 2】



【 0 0 1 0 】

[式中、R¹、R²、R³ および A は以上で定義されている通りである]

のフルオロメチル - 置換された複素環の製造方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

驚くべきことに、式 (I) のフルオロメチル - 置換された複素環は良好な収率で高い純度および選択率で本発明の条件下で製造することができる。対応して塩素化された化合物からのハロゲン交換によるトリフルオロメチル - 、ジフルオロメチル - またはモノフルオロメチル - 置換された芳香族化合物の製造はフェニル - およびある種の 3 - トリハロアルキルピリジン誘導体に関して知られているが、これらの方法では例えば HF、高い温度および圧力の使用の如き厳しい条件を使用することが必要である。これらの反応条件下では、ピラゾール、チアゾール、およびトリクロロメチルによりまたは敏感性がより大きく且つ安定性がより低いジクロロメチルにより置換された他の複素環式化合物の場合には、当業者は (例えば重合、加水分解または酸およびアルデヒドの生成による) 複素環の分解を予期するであろう。この分解工程は、例えば 3 - ハロアルキル - 置換されたピラゾール類の場合のようにジクロロメチル基が窒素原子の電子対と直接共役されている場合には、促進されることさえる。さらに、置換基をオルト - 位置に有する化合物の弗素化は、特に大きく且つ電子 - 求引性カルボン酸エステル基である場合には、立体的および電子的理由のために実施が非常にさらに困難である。この理由は、カルボン酸エステル基は強酸性条件下では (例えば HF またはその誘導体を使用される場合には) 通常は加水分解されそして隣接するトリクロロメチルまたはジクロロメチル基との環を生成するからである。本発明に従う方法により式 (I) のフルオロメチル - 置換された複素環が良好な収率で得られることは全くさらに驚異的である。

【 0 0 1 2 】

例えば、3 - (ジクロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エ

10

20

30

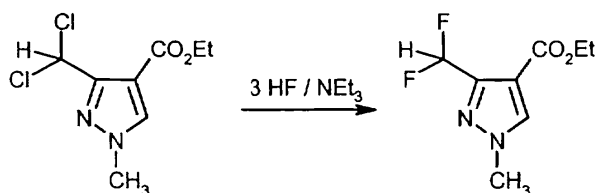
40

50

チルが出発物質としてそして（トリス）弗化水素酸トリエチルアミンが弗素化剤として使用される場合には、本発明に従う方法（a）は以下のスキームにより説明することができる。

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



10

【 0 0 1 4 】

本発明に従う方法を行う時に出発物質として使用されるクロロメチル - 置換された複素環は一般的に式（I I）により定義される。置換基は下記の好ましい定義を有する：

R¹ は好ましくは水素、弗素または塩素である。

R² は好ましくは水素、弗素または塩素である。

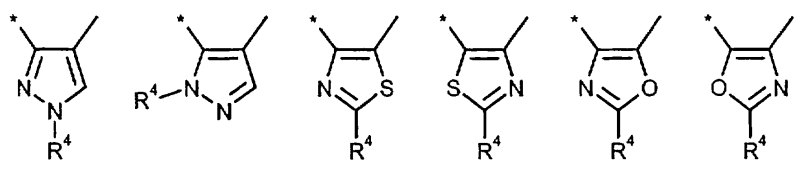
R³ は好ましくは C₁ - C₄ - アルキル、より好ましくはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチルまたはtert - ブチル、最も好ましくはメチルまたはエチルである。

A は好ましくは

20

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



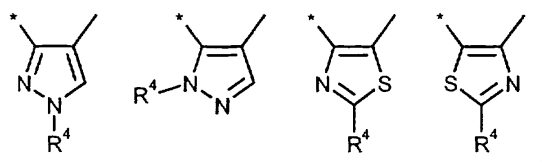
【 0 0 1 6 】

の群から選択される 5 - 員の複素環、より好ましくは

【 0 0 1 7 】

30

【 化 5 】



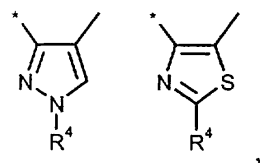
【 0 0 1 8 】

の群から選択される 5 - 員の複素環、最も好ましくは

【 0 0 1 9 】

【 化 6 】

40



【 0 0 2 0 】

の群から選択される 5 - 員の複素環であり、ここで各場合とも * の印が付いている結合は - C C 1 R¹ R² 基にそして他の結合はエステル基に結合される。

R⁴ は好ましくはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニル、より好ましくはメチル、エチル、イソプロ

50

ピルまたはフェニル、最も好ましくはメチルである。

【 0 0 2 1 】

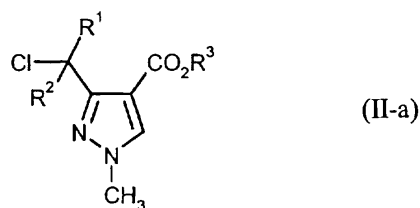
使用される出発物質は、好ましくは、 R^1 が塩素でありそして R^2 が水素である式 (I) のクロロメチル - 置換された複素環である。

【 0 0 2 2 】

特に好ましい式 (I I) の出発物質は、式 (I I - a)

【 0 0 2 3 】

【 化 7 】



10

【 0 0 2 4 】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は各々以上で定義された通りである]
のクロロメチル - 置換された複素環である。

【 0 0 2 5 】

R^1 が塩素であり、 R^2 が水素でありそして R^3 がメチルまたはエチルである式 (I I - a) の化合物が非常に特に好ましい。

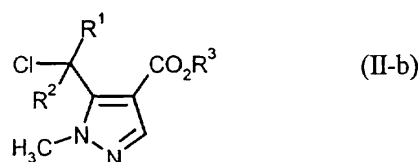
20

【 0 0 2 6 】

特に好ましい式 (I I) の出発物質は同様に、式 (I I - b)

【 0 0 2 7 】

【 化 8 】



【 0 0 2 8 】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は各々以上で定義された通りである]
のクロロメチル - 置換された複素環である。

【 0 0 2 9 】

R^1 が塩素であり、 R^2 が水素でありそして R^3 がメチルまたはエチルである式 (I I - b) の化合物が非常に特に好ましい。

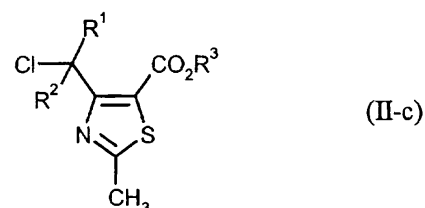
30

【 0 0 3 0 】

特に好ましい式 (I I) の出発物質は同様に、式 (I I - c)

【 0 0 3 1 】

【 化 9 】



40

【 0 0 3 2 】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は各々以上で定義された通りである]
のクロロメチル - 置換された複素環である。

【 0 0 3 3 】

R^1 が塩素であり、 R^2 が水素でありそして R^3 がメチルまたはエチルである式 (I I

50

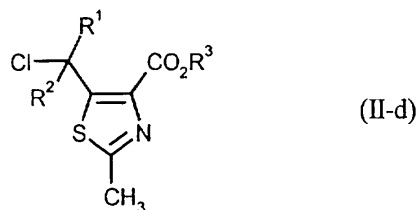
- c) の化合物が非常に特に好ましい。

【 0 0 3 4 】

特に好ましい式 (I I) の出発物質は同様に、式 (I I - d)

【 0 0 3 5 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 3 6 】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は各々以上で定義された通りである]
 のクロロメチル - 置換された複素環である。

【 0 0 3 7 】

R^1 が塩素であり、 R^2 が水素でありそして R^3 がメチルまたはエチルである式 (I I - d) の化合物が非常に特に好ましい。

【 0 0 3 8 】

式 (I I) のある種のクロロメチル - 置換された複素環は既知である (国際公開第 9 2 / 1 2 9 7 0 号パンフレット、国際公開第 9 3 / 1 1 1 1 7 号パンフレットおよび The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and its derivatives, Jaques Metzger (ed.), Vol. 34, Part 1-3, John Wiley and Sons, New York, 1979 参照) 。

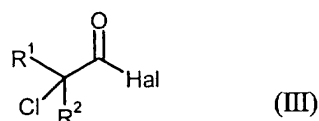
20

【 0 0 3 9 】

3 - ハロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エステル類は、
 b) 式 (I I I)

【 0 0 4 0 】

【 化 1 1 】



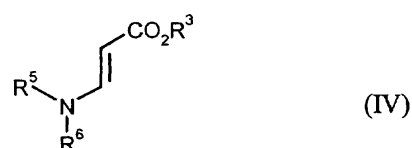
30

【 0 0 4 1 】

[式中、
 R^1 および R^2 は各々以上で定義された通りであり、
 Hal は弗素、塩素または臭素である]
 の酸ハロゲン化物を水 - 非混和性有機溶媒 (例えば、トルエン) 中で塩基 (例えば、水酸化ナトリウムまたはピリジン) の存在下で式 (I V)

【 0 0 4 2 】

【 化 1 2 】



40

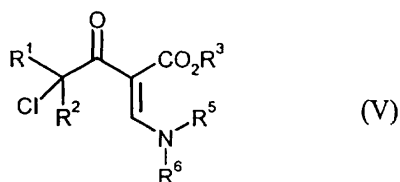
【 0 0 4 3 】

[式中、
 R^3 は以上で定義された通りであり、
 R^5 および R^6 は各々独立して $C_1 - C_4$ - アルキルである]
 のジアルキルアミノアクリル酸エステルと反応させ、そしてかくして得られる式 (V)

50

【 0 0 4 4 】

【 化 1 3 】



【 0 0 4 5 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は各々以上で定義された通りである]
 の 2 - ジハロアシル - 3 - アミノアクリル酸エステルを希釈剤（例えば、トルエン）の存在下で式 (V I)



[式中、 R^4 は以上で定義された通りである]
 のヒドラジン誘導体と反応させることにより製造することができる。

【 0 0 4 6 】

本発明に従う方法 (a) は弗素化剤の存在下で行われる。そのような反応のための全ての通常の弗素化剤がこの目的に有用である。例えば、アルカリ金属弗化物、例えば弗化ナトリウム、弗化カリウムおよび弗化セシウム、弗化コバルト (I I I)、ハロゲン弗化物、弗化アンチモン、弗化モリブデン、弗化水素、弗化水素 / ピリジン混合物、弗化水素酸第三級アンモニウムまたは一般式 $n HF / N (Alk)_3$ （ここで n は 1、2 または 3、好ましくは 2 または 3 であり、そして Alk は $C_1 - C_4$ - アルキル、好ましくはエチルまたは n - ブチルである）の弗化水素酸トリアルキルアミンの使用が好ましい。 $3 HF / N (Et)_3$ （フランツ (F r a n z) 試薬）、 $3 HF / N (n - Bu)_3$ および $HF /$ ピリジン（オラー (O l a h) 試薬）の使用が特に好ましい。 $3 HF / N (Et)_3$ （フランツ試薬）または $3 HF / N (n - Bu)_3$ の使用が非常に特に好ましい。

【 0 0 4 7 】

本発明に従う方法は場合により希釈剤の存在下で行われる。ニトリル類、例えばアセトニトリル；ハロゲン化された炭化水素類、例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、ジクロロエタン、トリフルオロクロロメタン、1, 1, 2 - トリフルオロ - 1, 2, 2 - トリクロロエタン、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2, 2, 2 - トリクロロエタンまたはトリクロロエタン；芳香族炭化水素類、例えば石油エーテル、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはデカリン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル *tert* - ブチルエーテル、メチル *tert* - アミルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタンまたはアニソール；ジエチレングリコールの使用が好ましい。アセトニトリル、トルエン、クロロベンゼン、トリフルオロクロロメタン、1, 1, 2 - トリフルオロ - 1, 2, 2 - トリクロロエタン、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2, 2, 2 - トリクロロエタン、ジオキサンまたはジエチレングリコールの使用が特に好ましい。

【 0 0 4 8 】

本発明に従う方法を行う時には、比較的広い温度範囲で行うことが可能である。一般的に、実施温度は 80 ~ 170、または 20 ~ 170、好ましくは 120 ~ 150 もしくは 100 ~ 150 の範囲内である。

【 0 0 4 9 】

本発明に従う方法は一般的に大気圧で行われる。しかしながら、一般的には 0.1 バール ~ 50 バールの間の、好ましくは 1 バール ~ 10 バールの間の高められたまたは低められた圧力で行うことも可能である。

【 0 0 5 0 】

反応時間は厳密でなく、そしてバッチ寸法によって 1 時間 ~ 20 時間の、好ましくは 6 時間 ~ 12 時間の比較的広い範囲内で選択することができる。

【 0 0 5 1 】

本発明に従う方法を行う時には、1モルの式(II)のクロロメチル-置換された複素環に対して、一般的には1モル~3モルの間の結合されたHF、好ましくは1モル~1.5モルの間の弗素化剤が1個の塩素原子当たり使用される。

【 0 0 5 2 】

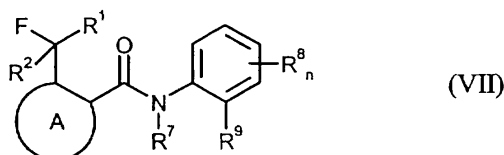
本発明に従う方法により製造できる式(I)のフルオロメチル-置換された複素環は活性殺菌・カビ(fungicidal)成分を構成するハロメチル-置換されたピラゾリル-、チアゾリル-およびオキサゾリルカルボキサミド類の製造用の価値ある前駆体である(国際公開第03/070705号パンフレット参照)。

【 0 0 5 3 】

例えば、式(VII)

【 0 0 5 4 】

【 化 1 4 】



【 0 0 5 5 】

[式中、

R¹、R²およびAは各々以上で定義された通りであり、
 R⁷は水素、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₆-アルキルスルフィニル、C₁-C₆-アルキルスルホニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル；各場合とも1~9個の弗素、塩素および/または臭素原子を有するC₁-C₆-ハロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキルチオ、C₁-C₄-ハロアルキルスルフィニル、C₁-C₄-ハロアルキルスルホニル、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₈-ハロシクロアルキル；ホルミル、ホルミル-C₁-C₃-アルキル、(C₁-C₃-アルキル)カルボニル-C₁-C₃-アルキル、(C₁-C₃-アルコキシ)カルボニル-C₁-C₃-アルキル；各場合とも1~13個の弗素、塩素および/または臭素原子を有するハロ-(C₁-C₃-アルキル)カルボニル-C₁-C₃-アルキル、ハロ-(C₁-C₃-アルコキシ)カルボニル-C₁-C₃-アルキル；(C₁-C₈-アルキル)カルボニル、(C₁-C₈-アルコキシ)カルボニル、(C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル)カルボニル、(C₃-C₈-シクロアルキル)カルボニル；各場合とも1~9個の弗素、塩素および/または臭素原子を有する(C₁-C₆-ハロアルキル)カルボニル、(C₁-C₆-ハロアルコキシ)カルボニル、(ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル)カルボニル、(C₃-C₈-ハロシクロアルキル)カルボニル；或いは-C(=O)C(=O)R¹⁰、-CONR¹¹R¹²または-CH₂NR¹³R¹⁴であり、

R⁸は水素、弗素、塩素、メチル、イソプロピル、メチルチオまたはトリフルオロメチルであり、

nは1、2、3または4、好ましくは1または2、であり、

R⁹は場合によりハロゲン、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、各場合とも1~5個の弗素、塩素および/もしくは臭素原子を有するC₁-C₂-ハロアルキルまたはC₁-C₂-ハロアルコキシ、ヒドロキシイミノ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシイミノ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-ハロアルコキシイミノ-C₁-C₄-アルキルから、または、2個の隣接する置換基の場合には、ジフルオロメチレンジオキシもしくはテトラフルオロエチレンジオキシから、選択される同一もしくは相異なる置換基を有するモノ-ないしペンタ置換されていてもよいフェニルであり、

或いは各場合とも場合によりハロゲンおよび/もしくはC₁-C₄-アルキル、または未置換のC₂-C₂₀-アルキル、または弗素、塩素、臭素、ヨウ素および/もしくはC₃

10

20

30

40

50

- C_6 - シクロアルキルにより同一もしくは相異なりモノ - もしくはポリ置換された C_1 - C_{20} - アルキルによりモノ - ないしテトラ置換されていてもよい C_3 - C_{10} - シクロアルキルまたは C_3 - C_{10} - ビシクロアルキルであり、この場合にシクロアルキル部分はそれ自体場合により弗素、塩素、臭素、ヨウ素、 C_1 - C_4 - アルキルおよび / または C_1 - C_4 - アルコキシにより同一もしくは相異なりモノ - ないしテトラ置換されていてもよく、

或いは各場合とも場合により弗素、塩素、臭素、ヨウ素および / もしくは C_3 - C_6 - シクロアルキルにより同一もしくは相異なりモノ - もしくはポリ置換されていてもよい C_2 - C_{20} - アルケニルまたは C_2 - C_{20} - アルキニルであり、この場合にシクロアルキル部分はそれ自体場合により弗素、塩素、臭素、ヨウ素、 C_1 - C_4 - アルキルおよび / または C_1 - C_4 - アルコキシにより同一もしくは相異なりモノ - ないしテトラ置換されていてもよく、

R^{10} は水素、 C_1 - C_8 - アルキル、 C_1 - C_8 - アルコキシ、 C_1 - C_4 - アルコキシ - C_1 - C_4 - アルキル、 C_3 - C_8 - シクロアルキル；各場合とも 1 ~ 9 個の弗素、塩素および / または臭素原子を有する C_1 - C_6 - ハロアルキル、 C_1 - C_6 - ハロアルコキシ、ハロ - C_1 - C_4 - アルコキシ - C_1 - C_4 - アルキル、 C_3 - C_8 - ハロシクロアルキルであり、

R^{11} および R^{12} は各々独立して水素、 C_1 - C_8 - アルキル、 C_1 - C_4 - アルコキシ - C_1 - C_4 - アルキル、 C_3 - C_8 - シクロアルキル；各場合とも 1 ~ 9 個の弗素、塩素および / または臭素原子を有する C_1 - C_8 - ハロアルキル、ハロ - C_1 - C_4 - アルコキシ - C_1 - C_4 - アルキル、 C_3 - C_8 - ハロシクロアルキルであり、

R^{11} および R^{12} はまた、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、場合によりハロゲンもしくは C_1 - C_4 - アルキルにより同一もしくは相異なりモノ - もしくはポリ置換されていてもよい 5 ~ 8 個の環原子を有する飽和複素環であり、そして複素環は酸素、硫黄および NR^{15} の群からの 1 もしくは 2 個の別の非隣接ヘテロ原子を含有してもよく、

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素原子、 C_1 - C_8 - アルキル、 C_3 - C_8 - シクロアルキル；各場合とも 1 ~ 9 個の弗素、塩素および / または臭素原子を有する C_1 - C_8 - ハロアルキル、 C_3 - C_8 - ハロシクロアルキルであり、

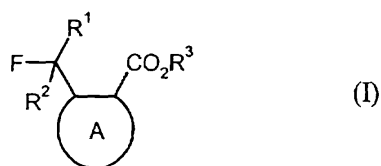
R^{13} および R^{14} はまた、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、場合によりハロゲンもしくは C_1 - C_4 - アルキルにより同一もしくは相異なりモノ - もしくはポリ置換されていてもよい 5 ~ 8 個の環原子を有する飽和複素環であり、そして複素環は酸素、硫黄および NR^{15} の群からの 1 もしくは 2 個の別の非隣接ヘテロ原子を含有してもよく、

R^{15} は水素または C_1 - C_6 - アルキルである]

の殺菌・カビ活性カルボキサミド類は、式 (I)

【0056】

【化15】



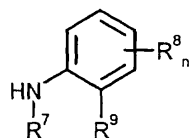
【0057】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および A は各々独立して以上で定義された通りである]

のフルオロメチル - 置換された複素環を塩基の存在下でそして場合により希釈剤の存在下で加水分解し、そして遊離酸を引き続き塩素化剤の存在下でそして場合により希釈剤の存在下で対応する酸塩化物に転化するか、或いは遊離酸を場合により触媒の存在下で、場合により縮合剤の存在下で、場合により酸結合剤の存在下でそして場合により希釈剤の存在下で式 (VII I I)

【 0 0 5 8 】

【 化 1 6 】



(VIII)

【 0 0 5 9 】

[式中、 R^7 、 R^8 、 n および R^9 は各々以上で定義された通りである]
 のアニリン誘導体と直接反応させることにより得られる。

【 0 0 6 0 】

式 (I) のフルオロメチル - 置換された複素環の本発明の製造は以下の実施例に記載されており、それらは以上の記述をさらに説明するものである。しかしながら、実施例は限定方式に解釈すべきでない。

【 実施例 】

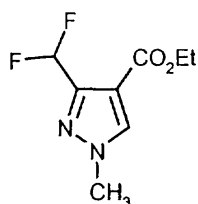
【 0 0 6 1 】

製造実施例

実施例 1

【 0 0 6 2 】

【 化 1 7 】



【 0 0 6 3 】

3 - (ジクロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (37.9 g、0.16 モル) およびトリス (弗化水素酸) トリエチルアミン (80 g、0.49 モル) をオートクレーブ中で 145 に 8 時間にわたり加熱した。反応混合物を次に 200 ml の水で希釈した。沈殿した生成物を濾別し、洗浄しそして乾燥した。

【 0 0 6 4 】

28.5 g (理論値の 87%) の 43 - 46 の融点を有する 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルが得られた。

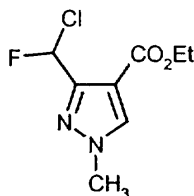
^1H NMR (CDCl_3) : δ = 1.35 (t , 3 H)、3.96 (t , 3 H)、4.31 (q , CH_2)、7.10 (t , CF_2H)、7.90 (s , 1 H) ppm。

^{19}F NMR (CDCl_3) : δ = - 117.2 (d , J = 55.4 Hz) ppm。

実施例 2

【 0 0 6 5 】

【 化 1 8 】



【 0 0 6 6 】

37.9 g (0.16 モル) の 3 - (ジクロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルおよび 80 g (0.49 モル) のトリス (弗化水素酸) トリエチルアミンをオートクレーブ中で 120 に 8 時間にわたり加熱した。反応混合物を次に 200 ml の水で希釈しそして生成物を酢酸エチルで抽出した。所望する生成物をクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィーにより 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルから除去しそして単離した。

【 0 0 6 7 】

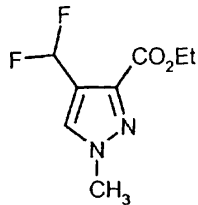
20 g (理論値の 56%) の 3 - (フルオロクロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルが得られた。

^1H NMR (CDCl₃) : δ = -133.8 (d, J = 47.5 Hz) ppm。

実施例 3

【 0 0 6 8 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 6 9 】

37.9 g (0.16 mol) の 4 - (ジクロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルおよび 80 g (0.49 mol) のトリス(弗化水素酸)トリエチルアミンをオートクレーブ中で 160 に 8 時間にわたり加熱した。反応混合物を次に 200 ml の水で希釈しそして生成物を酢酸エチルで抽出した。所望する生成物をクロマトグラフィーにより精製しそして単離した。

20

【 0 0 7 0 】

26.8 g (理論値の 75%) の 30 - 31 の融点を有する 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルが得られた。

^1H NMR (CDCl₃) : δ = 1.37 (t, 3H)、4.07 (t, 3H)、4.31 (q, CH₂)、7.49 (t, CF₂H)、7.86 (s, 1H) ppm。

^{19}F NMR (CDCl₃) : δ = -117.2 (d, J = 54.7 Hz) ppm。

フロントページの続き

(72)発明者 メメル, フランク
ドイツ 6 7 5 8 3 グンター スブルム・サンテナー シュトラッセ 1 7

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 独国特許出願公開第 0 3 9 3 4 9 2 4 (D E , A 1)
特表 2 0 0 0 - 5 1 6 9 1 7 (J P , A)
特表平 0 7 - 5 0 1 5 4 9 (J P , A)
国際公開第 0 3 / 0 7 0 7 0 5 (W O , A 1)
特開平 0 7 - 0 1 7 9 5 6 (J P , A)
特開昭 6 3 - 0 5 7 5 6 8 (J P , A)
特開平 0 4 - 3 4 0 4 6 6 (J P , A)
特表平 0 6 - 5 0 5 2 5 2 (J P , A)
特開平 0 9 - 1 7 6 1 2 6 (J P , A)
Journal of Fluorine Chemistry , 1 9 9 1 年 , vol.55 , p.215-219

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 231/14
CAplus(STN)
CASREACT(STN)
REGISTRY(STN)