

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6197868号
(P6197868)

(45) 発行日 平成29年9月20日 (2017.9.20)

(24) 登録日 平成29年9月1日 (2017.9.1)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 237/14 (2006.01)

C O 7 D 237/14

C O 7 D 307/60 (2006.01)

C O 7 D 307/60

C S P Z

請求項の数 12 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2015-508446 (P2015-508446)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月17日 (2014.3.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2014/057953
 (87) 国際公開番号 W02014/157021
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014.10.2)
 審査請求日 平成29年1月17日 (2017.1.17)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-63493 (P2013-63493)
 (32) 優先日 平成25年3月26日 (2013.3.26)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002093
 住友化学株式会社
 東京都中央区新川二丁目2番1号
 (74) 代理人 100113000
 弁理士 中山 亨
 (74) 代理人 100151909
 弁理士 坂元 徹
 (72) 発明者 真鍋 明夫
 兵庫県宝塚市高司四丁目2番1号 住友化学株式会社内

審査官 村守 宏文

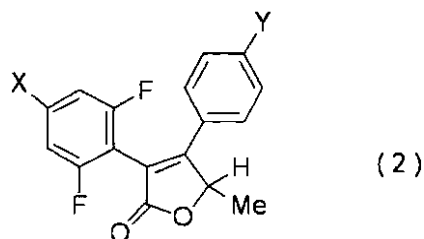
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリダジノン化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(2)



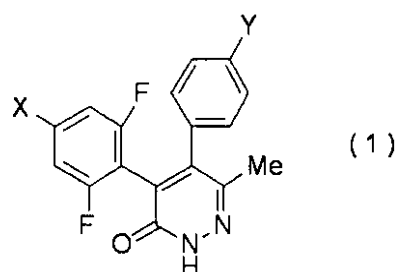
〔式中、Xは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、Yは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す。〕

で示される化合物を塩基の存在下で臭素化剤及び式

$$R-OH$$

〔式中、RはC1 - C6アルキル基を表す。〕

で示される炭素数1～6のアルカノールと反応させ、次いで反応生成物とヒドラジンとを反応させる式(1)



〔式中、X 及び Y は前記と同じ意味を有する。〕

で示される化合物の製造方法。

10

【請求項 2】

臭素化剤が臭素である請求項 1 の方法。

【請求項 3】

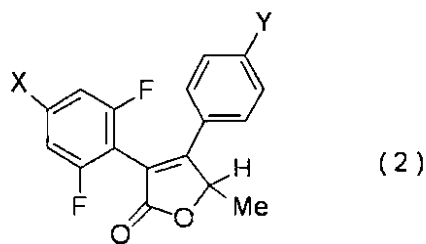
臭素化剤が臭素であり、アルカノールがメタノールである請求項 1 の方法。

【請求項 4】

塩基が炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムである請求項 3 の方法。

【請求項 5】

式 (2)



20

〔式中、X は水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、Y は水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す。〕

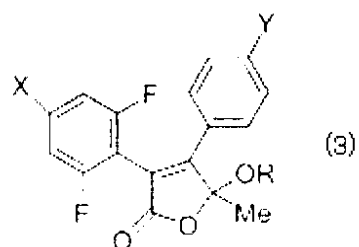
で示される化合物を塩基の存在下で臭素化剤及び式

ROH

30

〔式中、R は C 1 - C 6 アルキル基を表す。〕

で示される炭素数 1 ~ 6 のアルカノールと反応させる式 (3)



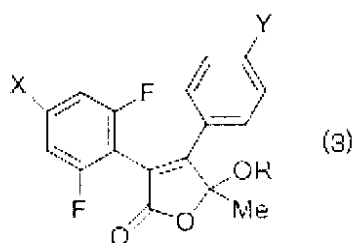
40

〔式中、R、X 及び Y は前記と同じ意味を有する。〕

で示される化合物の製造方法。

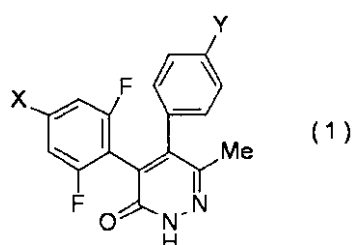
【請求項 6】

式 (3)



〔式中、RはC 1 - C 6 アルキル基を表し、Xは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、Yは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す。〕
 で示される化合物とヒドラジンとを反応させる式(1)

10

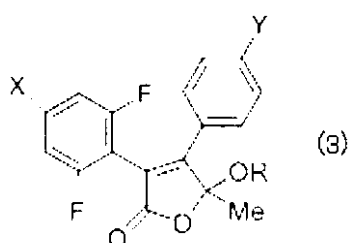


〔式中、X及びYは前記と同じ意味を有する。〕
 で示される化合物の製造方法。

20

【請求項 7】

式(3)



30

〔式中、RはC 1 - C 6 アルキル基を表し、Xは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、Yは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す。〕
 で示される化合物。

【請求項 8】

Rがメチル基である請求項 7 の化合物。

【請求項 9】

Xが水素原子である請求項 7 の化合物。

【請求項 10】

Yが水素原子である請求項 7 の化合物。

40

【請求項 11】

X及びYが水素原子である請求項 7 の化合物。

【請求項 12】

Rがメチル基であり、X及びYが水素原子である請求項 7 の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

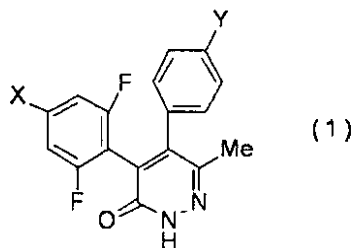
本発明は、ピリダジノン化合物の製造方法及びその中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

50

米国特許第 7 5 6 9 5 1 8 号明細書には式 (1)



〔式中、Xは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、Yは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す。〕 10

で示される化合物等が殺菌剤の製造中間体として有用であることが記載されている。

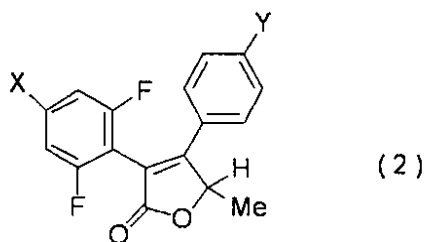
【発明の概要】

【 0 0 0 3 】

本発明は式 (1) で示される化合物の有利な製造方法を提供する。

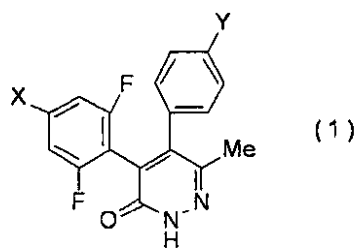
本発明は以下の通りである。

[1] 式 (2)



〔式中、Xは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、Yは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す。〕 20

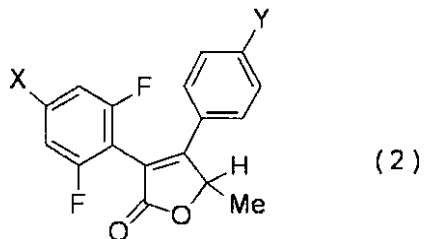
で示される化合物 (以下、化合物 (2) と記す) を塩基の存在下で臭素化剤及び低級アルコールと反応させ、次いで反応生成物とヒドラジンとを反応させる式 (1)



〔式中、X及びYは前記と同じ意味を有する。〕 30

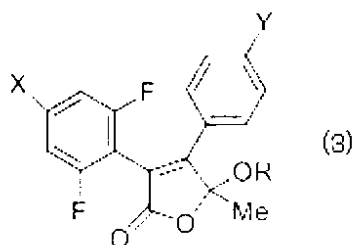
で示される化合物 (以下、化合物 (1) と記す) の製造方法。

[2] 式 (2)



〔式中、X及びYは前記と同じ意味を有する。〕 40

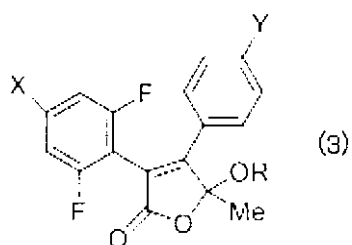
で示される化合物を塩基の存在下で臭素化剤及び低級アルコールと反応させる式 (3)



〔式中、RはC 1 - C 6 アルキル基を表し、X 及び Y は前記と同じ意味を有する。〕
で示される化合物（以下、化合物（3）と記す）の製造方法。

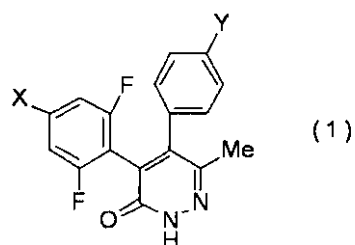
10

〔3〕 式（3）



〔式中、R、X 及び Y は前記と同じ意味を有する。〕
で示される化合物とヒドラジンとを反応させる式（1）

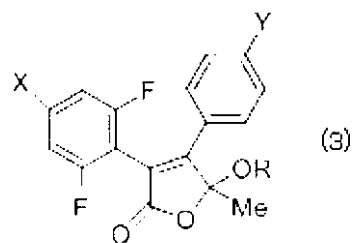
20



〔式中、X 及び Y は前記と同じ意味を有する。〕
で示される化合物の製造方法。

30

〔4〕 式（3）



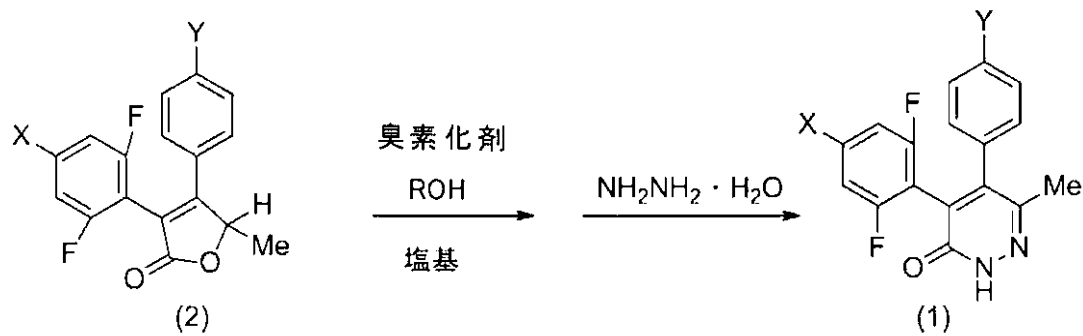
〔式中、R、X 及び Y は前記と同じ意味を有する。〕
で示される化合物。

40

【発明を実施するための形態】

【0004】

以下、本発明の方法を詳細に説明する。



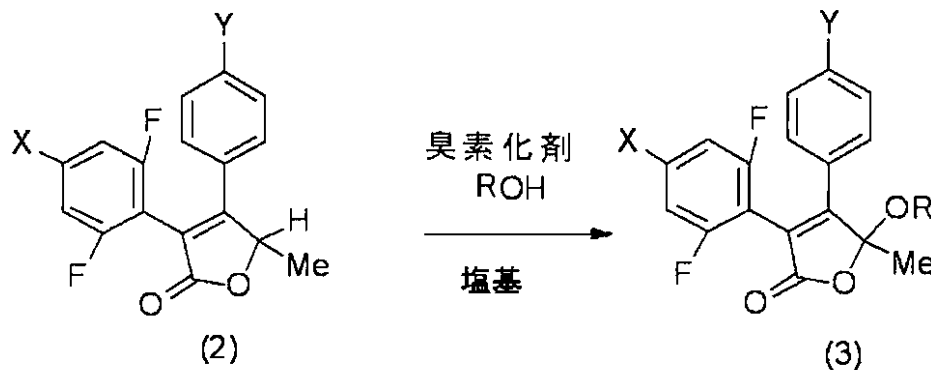
10

〔式中、R、X及びYは前記と同じ意味を有する。〕

本発明は、化合物(2)を塩基の存在下で臭素化剤及び低級アルカノールと反応させる工程(工程1)と、工程1で得られた反応生成物とヒドラジンとを反応させる工程(工程2)とを包含する。

工程1で得られる反応生成物である化合物(3)は、単離した後ヒドラジンと反応させて化合物(1)を製造してもよく、また、単離することなくヒドラジンと反応させて化合物(1)を製造してもよい。

まず、工程1について説明する。



20

工程1は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレン等の炭化水素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素及びこれらの混合物が挙げられる。

30

本発明において、低級アルカノールは式



〔式中、Rは前記と同じ意味を有する。〕

で示される炭素数1～6のアルカノールであり、通常一級又は二級のアルカノールが用いられる。その具体例は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2-プロパノール、sec-ブチルアルコール、ペンタン-2-オール及びヘキサン-2-オールであり、メタノールが好ましい。

低級アルカノールの使用量は、化合物(2)1モルに対して通常2～3モルの割合である。メタノール等の低級アルカノールを溶媒として用いてもよく、その場合、低級アルカノールの量は化合物(2)1モルに対して通常2～200モルの割合である。

40

本発明に用いられる臭素化剤としては、例えば臭素、N-ブロモスクシンイミド、プロモイソシアヌル酸ナトリウム、ジプロモイソシアヌル酸及び1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントインが挙げられる。

臭素化剤の使用量は、化合物(2)1モルに対して通常0.5～3モル、好ましくは1～1.2モルの割合である。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩が挙げられ、その使用量は化合物(2)1モルに対して通常2～3モルの割合である。

反応温度は通常-30～30の範囲内であり、反応時間は通常1～10時間の範囲内

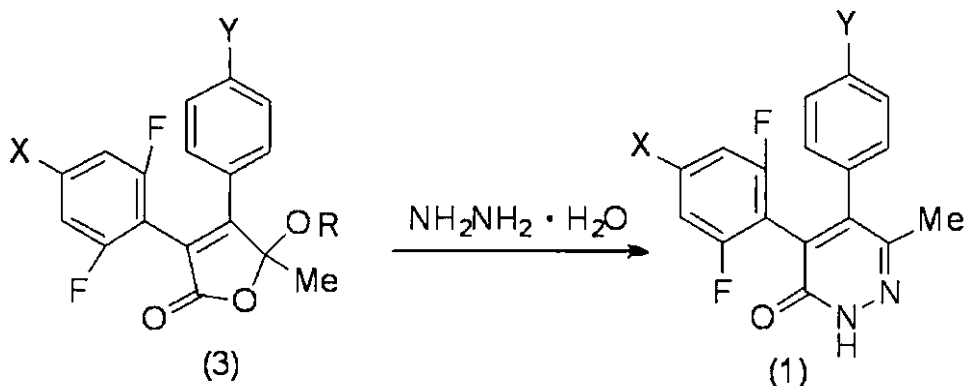
50

である。

工程 1 は、通常、予め化合物 (2)、塩基及び低級アルカノールを混合しておき、ここに臭素化剤を加える方法により行われる。

反応終了後は、例えば反応混合物と水又は氷水とを混合し、有機溶媒で抽出して得られた有機層を乾燥、濃縮する等の操作を行うことにより、化合物 (3) を単離することができる。単離された化合物 (3) はクロマトグラフィー、再結晶等によりさらに精製することもできる。

次に、工程 2 について説明する。



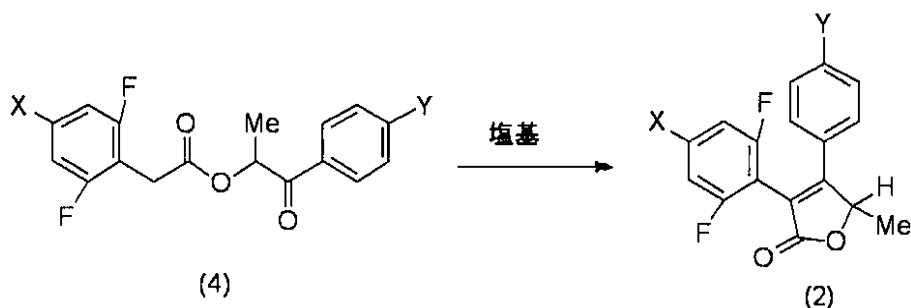
工程 2 は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばブタノール、プロパノール、2-プロパノール、エタノール、メタノールなどのアルコール、トルエン、キシレン等の炭化水素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、水及びこれらの混合物が挙げられる。

ヒドラジンは通常水和物が用いられ、その量は、化合物 (3) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルの割合である。

反応温度は通常 0 ~ 120 の範囲内であり、反応時間は通常 1 ~ 100 時間の範囲内である。

反応終了後は、例えば、生じた固体を濾過により集める等の操作を行うことにより、化合物 (1) を単離することができる。単離された化合物 (1) はクロマトグラフィー、再結晶等によりさらに精製することもできる。

原料となる化合物 (2) は以下の方法により得ることができる。



即ち、化合物 (2) は式 (4) で示される化合物 (以下、化合物 (4) と記す) と塩基とを反応させることにより得ることができる。

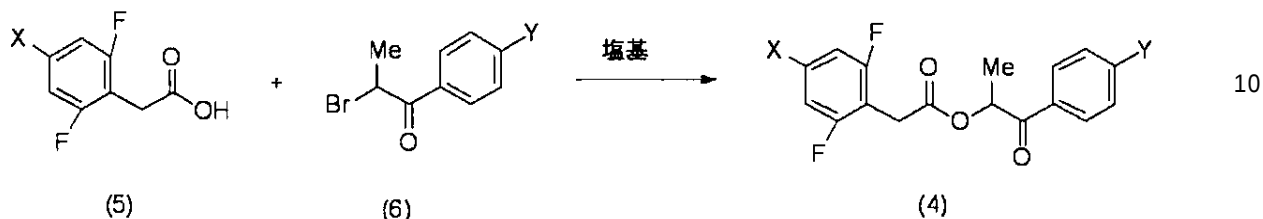
反応は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等のニトリル、トルエン、キシレン等の炭化水素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素及びこれらの混合物が挙げられる。

塩基としては、例えば 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (以下、DBU と記す) 等の環状アミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、その使用量は、化合物 (4) 1 モルに対して通常 1 ~ 3 モル、好ましくは 1 ~ 1.5 モルの割合である。

反応温度は用いられる塩基の種類によるが、通常 - 10 ~ 60 の範囲内であり、反応時間は通常 1 ~ 20 時間の範囲内である。

反応終了後は、例えば反応混合物と水又は氷水とを混合し、有機溶媒で抽出して得られた有機層を乾燥、濃縮する等の操作を行うことにより、化合物(2)を単離することができる。単離された化合物(2)はクロマトグラフィー、再結晶等によりさらに精製することもできる。

化合物(4)は以下の方法により得ることができる。



即ち、化合物(4)は、式(5)で示される化合物(以下、化合物(5)と記す)と式(6)で示される化合物(以下、化合物(6)と記す)とを塩基の存在下に反応させることにより得ることができる。

反応は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等のニトリル、トルエン、キシレン等の炭化水素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素及びこれらの混合物が挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられ、その使用量は、化合物(5)1モルに対して通常1 ~ 1.5モルの割合である。

反応に用いられる化合物(6)の量は、化合物(5)1モルに対して通常0.8 ~ 1.1モルの割合である。

反応温度は用いられる塩基の種類によるが、通常 - 10 ~ 30 の範囲内であり、反応時間は通常 1 ~ 20 時間の範囲内である。

反応終了後は、例えば反応混合物と水又は氷水とを混合し、有機溶媒で抽出し、必要に応じて重曹水等で洗浄した後、得られた有機層を乾燥、濃縮する等の操作を行うことにより、化合物(4)を単離することができる。単離された化合物(4)はクロマトグラフィー、再結晶等によりさらに精製することもできる。

化合物(5)及び化合物(6)は市販されているものを使用でき、また、公知の方法により製造することもできる。

化合物(3)の態様としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

式(3)において、Rがメチル基である化合物；

式(3)において、Xが水素原子である化合物；

式(3)において、Yが水素原子である化合物；

式(3)において、X及びYが水素原子である化合物；

式(3)において、Rがメチル基であり、X及びYが水素原子である化合物；

式(3)において、Xが水素原子であり、Yが塩素原子である化合物；

式(3)において、Xがフッ素原子であり、Yが水素原子である化合物；

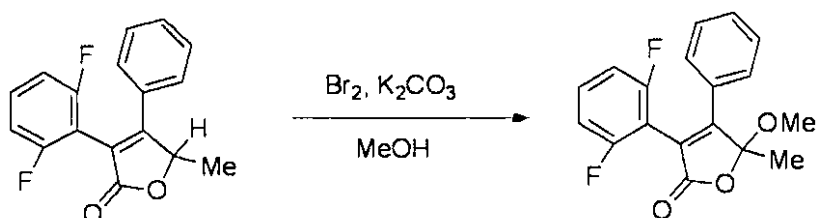
式(3)において、Xがフッ素原子であり、Yが塩素原子である化合物；

【実施例】

【0005】

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されない。

実施例 1

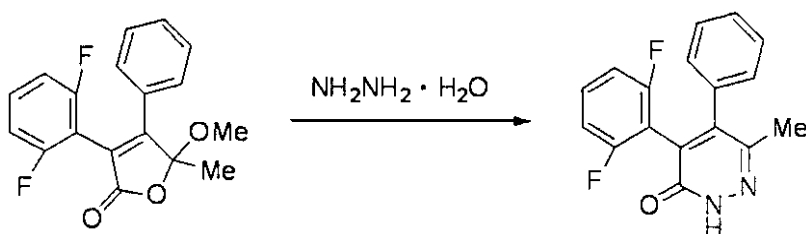


3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン 2 . 8 6 g をメタノール 5 4 m L に溶解し、窒素雰囲気下、 -20°C で炭酸カリウム 2 . 7 6 g を加えた。次いで、臭素 1 . 6 0 g を 1 0 m l のメタノールに溶解した溶液を -20°C で 4 0 分間かけて滴下し、同温度で 1 時間、次いで 20°C で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に水及び *tert* - ブチルメチルエーテル (以下、MTBE と記す) を加え分液した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣 3 . 0 4 g の内、1 . 5 2 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン (以下、化合物 (i) と記す) 1 . 3 0 g を得た。収率 8 2 %

化合物 (i)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm) : 1 . 7 7 (3 H , s) , 3 . 4 2 (3 H , s) , 6 . 8 5 - 6 . 9 0 (1 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 1 0 (1 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 4 9 (6 H , m)

実施例 2

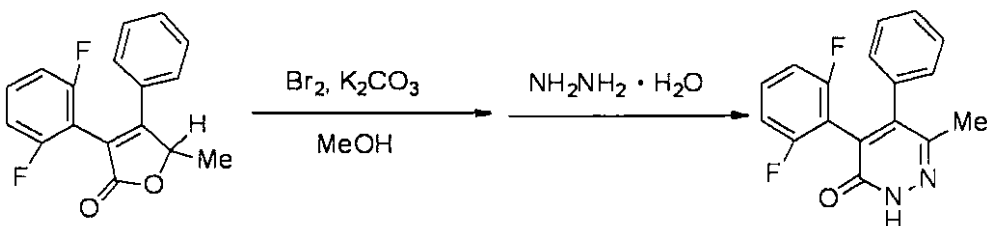


化合物 (i) 0 . 3 2 g をブタノール 1 . 6 g に懸濁させ、そこにヒドラジン 1 水和物 0 . 0 6 g を加え、加熱還流下に 5 時間攪拌した。その後、ヒドラジン 1 水和物 0 . 0 6 g 及びブタノール 1 . 6 g を加え、加熱還流下にさらに 3 時間攪拌した。放冷後、沈殿した固体を濾過により集め、MTBE - ヘキサンの混合液 (1 : 1) で洗浄することにより、4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - メチル - 5 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (以下、化合物 (I) と記す。) 0 . 2 8 g を得た。収率 9 4 %

化合物 (I)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm) : 2 . 1 4 (3 H , s) , 6 . 7 4 - 6 . 7 9 (2 H , m) , 7 . 0 9 - 7 . 3 1 (6 H , m) , 1 1 . 2 6 (1 H , br s)

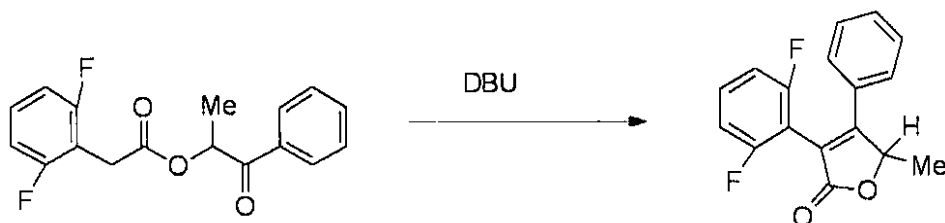
実施例 3



3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン 2 . 8 6 g をメタノール 5 4 m L に溶解し、窒素雰囲気下、 -20°C で炭酸カリウム 2 . 7 6 g を加えた。次いで、臭素 1 . 6 0 g を 1 0 m l のメタノールに溶かした溶液を

- 20 で 40 分かけて滴下し、同温度で 1 時間、次いで 20 で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に水及び M T B E を加え分液した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣 3.04 g の内、1.52 g をブタノール 9 ml に懸濁させ、そこにヒドラジン 1 水和物 0.30 g を加え、加熱還流下に 5 時間攪拌した。その後、ヒドラジン 1 水和物 0.30 g を加え、加熱還流下にさらに 3 時間攪拌した。氷冷 1 時間後、沈殿した固体を濾過により集め、M T B E - ヘキサンの混合液 (1 : 1) で洗浄することにより、化合物 (I) 1.14 g を得た。収率 76 %

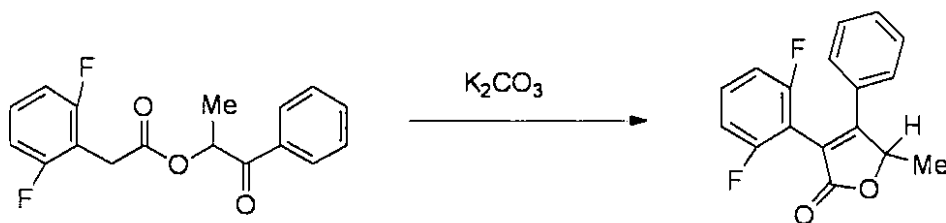
参考製造例 1



1 - (ベンゾイル)エチル 2,6 - ジフルオロフェニルアセテート 15.21 g をアセトニトリル 100 ml に溶解し、氷冷下、攪拌しながら D B U 7.61 g を 5 分間かけて滴下し、21 で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 5 % 塩酸 49 ml を滴下した後、水と M T B E を加えて分液した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン 14.06 g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1.54 (3 H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.68 (1 H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.82 - 6.86 (1 H, m), 7.01 - 7.07 (1 H, m), 7.22 - 7.47 (6 H, m)

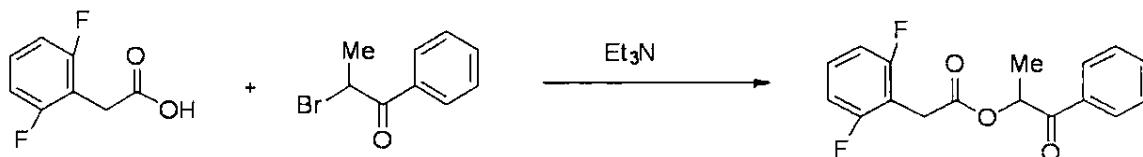
参考製造例 2



1 - (ベンゾイル)エチル 2,6 - ジフルオロフェニルアセテート 1.52 g をアセトニトリル 10 ml に溶解し、攪拌しながら炭酸カリウム 0.83 g を加えた。50 ~ 55 で 9 時間攪拌した後、氷冷下、反応液に 5 % 塩酸 7.8 ml を滴下した。水と M T B E を加えて分液し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣 1.46 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 2 (5 H) - フラノン 1.10 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ は参考製造例 1 のデータと一致した。

参考製造例 3



2,6 - ジフルオロフェニル酢酸 18.07 g をアセトニトリル 40 ml に溶解し、そこへ、 α - プロモプロピオフェノン 21.31 g 及びアセトニトリル 40 ml を加えた。氷冷下、攪拌しながら、トリエチルアミン 13.15 g を滴下し、アセトニトリル 20 ml

10

20

30

40

50

1で洗浄した。室温で5時間攪拌した反応液に2,6-ジフルオロフェニル酢酸0.86 g及びトリエチルアミン1.01 gを加え、室温でさらに1時間攪拌した。アセトニトリルを約70 g減圧下に留去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を重曹水及び水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して1-(ベンゾイル)エチル 2,6-ジフルオロフェニルアセテート28.37 gを淡褐色固体として得た。

^1H -NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1.58 (3H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.82 (2H, s), 6.01 (1H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 6.85 - 6.91 (2H, m), 7.19 - 7.25 (1H, m), 7.43 - 7.59 (3H, m), 7.87 - 7.96 (2H, m)

10

【産業上の利用可能性】

【0006】

本発明方法により、殺菌剤の製造中間体として有用な式(1)で示される化合物を製造することができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2006-22084(JP,A)
特表2012-503659(JP,A)
特表平11-505534(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)