

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4559690号
(P4559690)

(45) 発行日 平成22年10月13日 (2010. 10. 13)

(24) 登録日 平成22年7月30日 (2010. 7. 30)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 231/20 (2006. 01)

C O 7 D 231/20

Z

A O 1 N 43/56 (2006. 01)

A O 1 N 43/56

B

A O 1 P 13/00 (2006. 01)

A O 1 P 13/00

請求項の数 4 (全 68 頁)

(21) 出願番号 特願2002-80003 (P2002-80003)
 (22) 出願日 平成14年3月22日 (2002. 3. 22)
 (65) 公開番号 特開2002-348280 (P2002-348280A)
 (43) 公開日 平成14年12月4日 (2002. 12. 4)
 審査請求日 平成17年1月21日 (2005. 1. 21)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-85080 (P2001-85080)
 (32) 優先日 平成13年3月23日 (2001. 3. 23)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000173762
 公益財団法人相模中央化学研究所
 神奈川県綾瀬市早川2743番地1
 (73) 特許権者 000124269
 科研製薬株式会社
 東京都文京区本駒込2丁目28番8号
 (72) 発明者 平井 憲次
 神奈川県相模原市相模台1丁目15-1
 (72) 発明者 渡邊 敦子
 神奈川県横浜市旭区鶴ヶ峰本町2-46-8
 (72) 発明者 大野 電太
 神奈川県海老名市国分南4-4-8-203

最終頁に続く

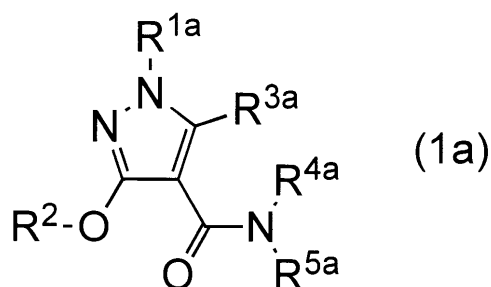
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体とその製造中間体及びそれらの製造方法、並びにそれらを有効成分とする除草剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1a)

【化 1】



(式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子が置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を表し、 R^2 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基を表す。 R^{3a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又はハロゲン原子を表す。 R^{4a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルキル基； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基；ハロゲン原子が置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基； $C_3 \sim C$

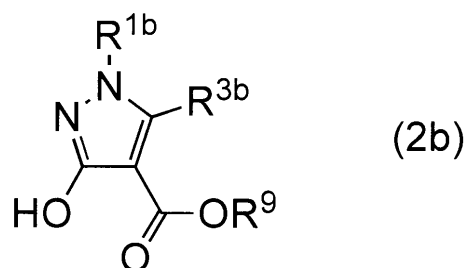
6アルケニル基 ; C₃ ~ C₆アルキニル基 ; ハロゲン原子、C₁ ~ C₆アルキル基、C₁ ~ C₆ハロアルキル基、C₁ ~ C₆のアルコキシ基、C₁ ~ C₆アルキルチオ基、C₁ ~ C₆アルキルスルホニル基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基 ; ヒドロキシ基 ; C₁ ~ C₆アルコキシ基 ; C₃ ~ C₈シクロアルキルオキシ基 ; C₇ ~ C₁₁アラルキルオキシ基 ; C₃ ~ C₆アルケニルオキシ基 ; 又はC₃ ~ C₆アルキニルオキシ基を表し、R^{5a}は水素原子 ; C₁ ~ C₆アルコキシ基が置換していてもよいC₁ ~ C₆アルキル基 ; C₃ ~ C₈シクロアルキル基 ; C₇ ~ C₁₁アラルキル基 ; C₃ ~ C₆アルケニル基 ; C₃ ~ C₆アルキニル基 ; 又はフェニル基を表すか、あるいはR^{4a}及びR^{5a}は結合する窒素原子と一体となって複素環を形成してもよい。) で示されるピラゾール誘導体。

【請求項 2】

10

一般式(2b)

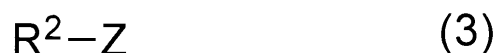
【化 2】



20

(式中、R^{1b}は、水素原子 ; ハロゲン原子が置換していてもよいC₁ ~ C₆アルキル基 ; 又はC₇ ~ C₁₁アラルキル基を表す。R^{3b}は水素原子又はハロゲン原子を、R⁹はC₁ ~ C₆アルキル基を表す。) で示されるピラゾール誘導体と、一般式(3)

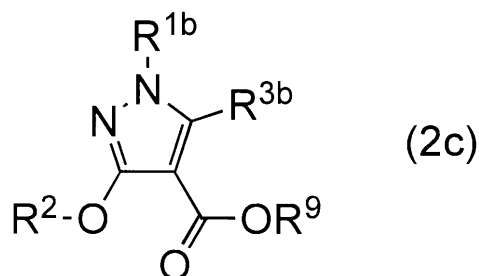
【化 3】



30

(式中、R²は、ハロゲン原子、C₁ ~ C₆アルキル基、C₁ ~ C₆ハロアルキル基、C₁ ~ C₆アルキルチオ基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基を表す。Zは脱離基を表す。) で示される化合物とを塩基の存在下に反応させることを特徴とする、一般式(2c)

【化 4】



40

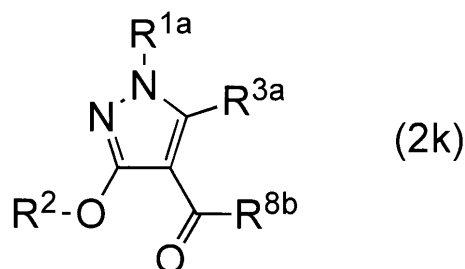
(式中、R^{1b}、R²、R^{3b}及びR⁹は前記と同じ意味を表す。) で示されるピラゾール誘導体の製造方法。

【請求項 3】

一般式(2k)

50

【化 5】



10

(式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子が置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を表し、 R^2 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基を表し、 R^{3a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又はハロゲン原子を表す。 R^{8b} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を表す。)で示されるピラゾール誘導体と、一般式(6)

【化 6】

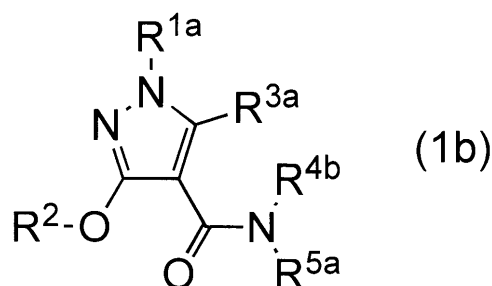


20

(式中、 R^{4b} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルキル基； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基；ハロゲン原子が置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基； $C_3 \sim C_6$ アルケニル基； $C_3 \sim C_6$ アルキニル基；ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基；ヒドロキシ基； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基；又は $C_7 \sim C_{11}$ アラルキルオキシ基を表す。 R^{5a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基； $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基； $C_3 \sim C_6$ アルケニル基； $C_3 \sim C_6$ アルキニル基；又はフェニル基を表すか、あるいは R^{4b} と R^{5a} が結合する窒素原子と一体となって複素環を形成してもよい。)で示されるアミン類とを、場合によっては塩基あるいは脱水剤の存在下に反応させることを特徴とする、一般式(1b)

30

【化 7】



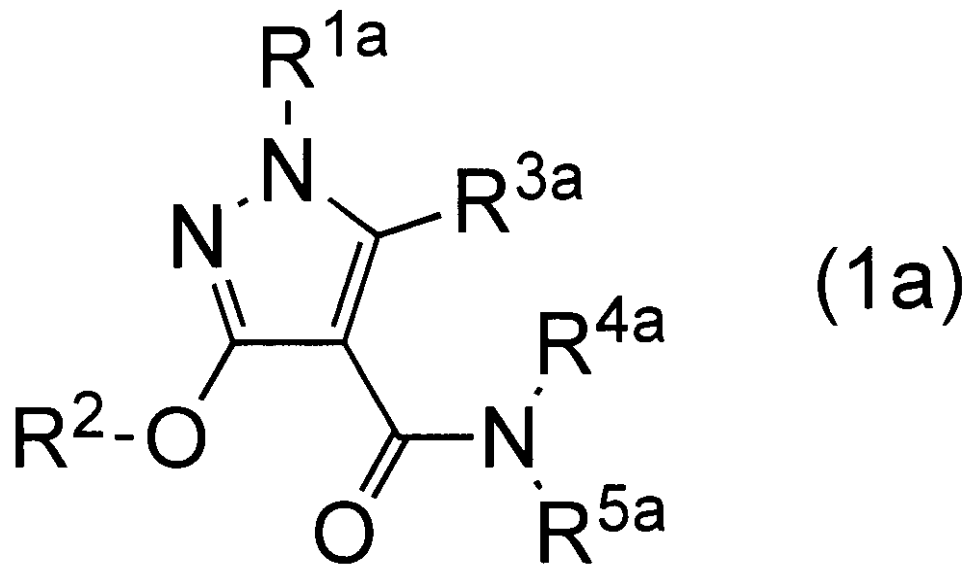
40

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{4b} 及び R^{5a} は前記と同じ意味を表す。)で示されるピラゾール誘導体の製造方法。

【請求項 4】

一般式(1a)

【化 8】



10

(式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子が置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又は $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を表し、 R^2 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基を表し、 R^{3a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルキル基；又はハロゲン原子を表す。 R^{4a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルキル基； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基；ハロゲン原子が置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基； $C_3 \sim C_6$ アルケニル基； $C_3 \sim C_6$ アルキニル基；ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基又はニトロ基が置換していてもよいフェニル基；ヒドロキシ基； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルオキシ基； $C_7 \sim C_{11}$ アラルキルオキシ基； $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ基；又は $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ基を表し、 R^{5a} は水素原子； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基； $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基； $C_3 \sim C_6$ アルケニル基； $C_3 \sim C_6$ アルキニル基；又はフェニル基を表すか、あるいは R^{4a} 及び R^{5a} は結合する窒素原子と一体となって複素環を形成してもよい。)で示されるピラゾール誘導体を有効成分とする除草剤。

20

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なピラゾール誘導体とその製造中間体及びそれらの製造方法、並びにそれらを有効成分とする除草剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来より、除草活性や殺虫活性などの農薬としての生理活性を有するピラゾール誘導体は数多く知られているが、本発明の一般式(1a)で示されるような、ピラゾール環3位に置換アリールオキシ基と、4位に置換カルバモイル基を有するピラゾール誘導体に関する報告例はなく、それらの生物活性に関する報告もない。本発明のピラゾール誘導体(1a)と類似の構造を有するピラゾール誘導体として、WO99/33812及びWO99/33813公報記載のピラゾール誘導体が知られているが、これらはピラゾール環5位にアリールオキシ基やアリールチオ基を有する点で本発明のピラゾール誘導体(1a)とは異なる構造のピラゾール誘導体であり、またその製造方法は本発明の方法とは全く異なるものである。さらに前記WO99/33812及びWO99/33813公報記載のピラゾール誘導体は殺菌活性を有する旨記述されているが、その他の生物活性に関する記述は一切ない。

40

また、特開平1-207289及び特公表7-501549公報には殺菌活性を有するピラゾール誘導

50

体が記載されているが、3位に置換アリールオキシ基を有していない点で本発明のピラゾール誘導体とは全く異なる構造である。また、W099/12911公報には類似のピラゾール誘導体の製造方法が記載されているが、3位に置換ベンジルオキシ基を有する点で本発明のピラゾール誘導体とは全く異なるものである。さらに、特開昭63-45264公報記載の殺菌活性を有するピラゾール誘導体は、ピラゾール環上に置換オキシ基を有するものではなく、本発明のピラゾール誘導体とは全く異なるものである。また、特開昭58-148868公報記載のピラゾール誘導体は除草活性を有する旨記載されているが、これらはピラゾール環上に置換オキシ基を有するものの、その位置はピラゾール環5位であり、さらに置換オキシ基としてエトキシ基を有するピラゾール誘導体の合成例が例示されているだけであり、3位に置換されていてもよいフェニル基やピリジル基を有することを特徴とする本発明のピラゾール誘導体とは全く異なるものである。

10

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた除草活性と高い作物選択性を有する新規なピラゾール誘導体とその製造中間体及びそれらの製造方法、更にはこれらの誘導体を有効成分とする除草剤を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

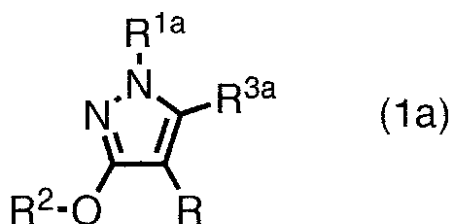
本発明者らは、優れた除草活性と作物選択性を有する除草剤を求め鋭意検討を重ねた結果、本発明の一般式(1a)で示されるピラゾール誘導体が、作物に薬害を与えることなく、しかも低薬量の施用で優れた除草活性を示すこと、さらにこれらの簡便な製造方法を見出し、本発明を完成した。

20

すなわち、本発明は、一般式(1a)

【0005】

【化9】



30

(式中、 R^{1a} は置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基又は置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を表し、 R^2 は置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいピリジル基を表す。 R^{3a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はハロゲン原子を表す。 R は置換していてもよいカルバモイル基を表す。)で示されるピラゾール誘導体に関するものである。さらに詳しくは、一般式(1a)において、 R が一般式 $-\text{CONR}^{4a}\text{R}^{5a}$ (式中、 R^{4a} は水素原子、置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルケニル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルキニル基、置換していてもよい芳香族基、ヒドロキシ基、置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルオキシ基、置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキルオキシ基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルケニルオキシ基又は置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ基を表し、 R^{5a} は水素原子、置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルケニル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルキニル基、置換していてもよい芳香族基を表すか、あるいは R^{4a} 及び R^{5a} は結合する窒素原子と一体となって置換していてもよい複素環を形成してもよい

40

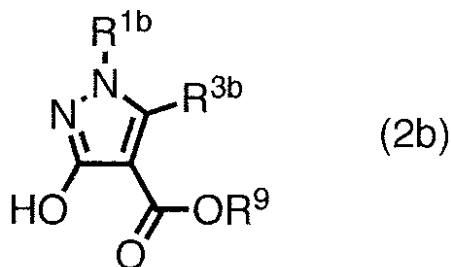
50

。) で表される置換していてもよいカルバモイル基であるピラゾール誘導体に関するものである。

【 0 0 0 6 】

さらに本発明は、一般式 (2b)

【 化 1 0 】



10

(式中、 R^{1b} は水素原子、置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基又は置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を表す。 R^{3b} は水素原子又はハロゲン原子を表し、 R^9 は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。) で示されるピラゾール誘導体と、一般式 (3)

【 0 0 0 7 】

【 化 1 1 】

20

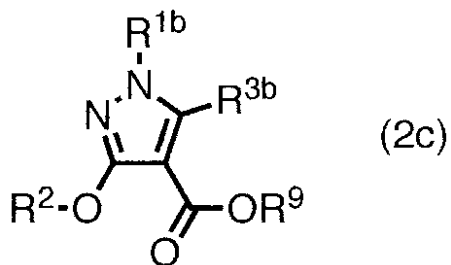


(式中、 R^2 は置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいピリジル基を表す。 Z は脱離基を表す。) で示される化合物とを塩基の存在下に反応させ、一般式 (2c)

【 0 0 0 8 】

【 化 1 2 】

30



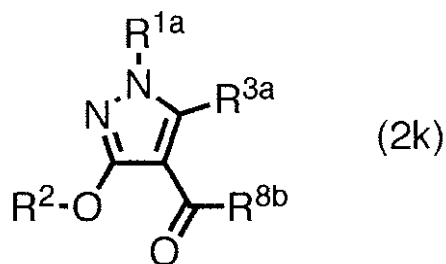
40

(式中、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{3b} 及び R^9 は前記と同じ意味を表す。) で示されるピラゾール誘導体を製造する方法に関するものであり、さらに詳しくは、 R^2 がハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、($C_1 \sim C_6$ アルキル)スルホニル基、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)カルボニル基で置換されているフェニル基又はピリジル基である本発明のピラゾール誘導体を製造する方法に関するものである。

【 0 0 0 9 】

また、本発明は、一般式 (2k)

【 化 1 3 】



10

(式中、R^{1a}は置換していてもよいC₁~C₆アルキル基又は置換していてもよいC₇~C₁₁アラルキル基を表し、R²は置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいピリジル基を表し、R^{3a}は水素原子、C₁~C₆アルキル基又はハロゲン原子を表す。R^{8b}はC₁~C₆アルコキシ基、ヒドロキシ基又はハロゲン原子を表す。)で示されるピラゾール誘導体と、一般式(6)

【0010】

【化14】



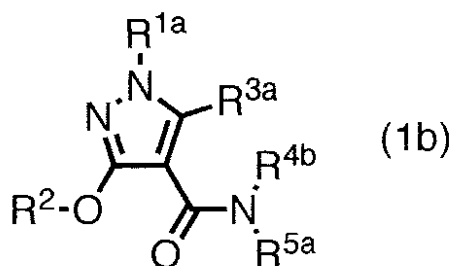
20

(式中、R^{4b}は水素原子、置換していてもよいC₁~C₆アルキル基、置換していてもよいC₃~C₈シクロアルキル基、置換していてもよいC₇~C₁₁アラルキル基、置換していてもよいC₃~C₆アルケニル基、置換していてもよいC₃~C₆アルキニル基、置換していてもよい芳香族基、ヒドロキシ基、置換していてもよいC₁~C₆アルコキシ基又は置換していてもよいC₇~C₁₁アラルキルオキシ基を表す。R^{5a}は水素原子、置換していてもよいC₁~C₆アルキル基、置換していてもよいC₃~C₈シクロアルキル基、置換していてもよいC₇~C₁₁アラルキル基、置換していてもよいC₃~C₆アルケニル基、置換していてもよいC₃~C₆アルキニル基、置換していてもよい芳香族基を表すか、あるいはR^{4b}とR^{5a}が結合する窒素原子と一体となって置換していてもよい複素環を形成してもよい。)で示されるアミン類とを、場合によっては塩基あるいは脱水剤の存在下に反応させ、一般式(1b)

30

【0011】

【化15】



40

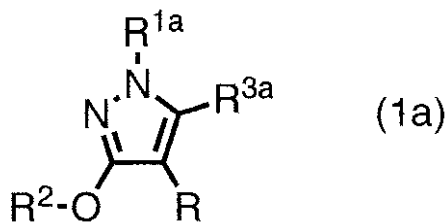
(式中、R^{1a}、R²、R^{3a}、R^{4b}及びR^{5a}は前記と同じ意味を表す。)で示されるピラゾール誘導体を製造する方法に関するものである。

【0012】

50

また本発明は、一般式(1a)

【化 1 6】



10

(式中、 R^{1a} は置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基又は置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を表し、 R^2 は置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいピリジル基を表し、 R^{3a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はハロゲン原子を表す。 R は置換していてもよいカルバモイル基を表す。)で示されるピラゾール誘導体を有効成分とする除草剤に関するものである。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明に係る化合物において、 R 、 $R^1 \sim R^{10}$ 、 A 、 X 、 Y 、 Z 及び W で示される置換基の定義を例示を挙げて以下に説明する。

20

【0014】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^9 及び R^{10} で表されるアルキル基、並びに R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 又は R^{8b} で表されるアルコキシ基あるいはモノあるいはジ(アルキル)アミノ基におけるアルキル基としては、直鎖状もしくは分枝状のいずれであってもよく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、2-エチルブチル基、4-メチルペンチル基等の $C_1 \sim C_6$ アルキル基を例示することができる。これらのアルキル基はハロゲン原子、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシル基等で一個以上置換されていてもよく、さらに具体的には2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、ジフルオロメチル基、3-フルオロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シアノメチル基、2-シアノエチル基、3-シアノプロピル基、ニトロメチル基、2-メチルチオエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-クロロエトキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、1-エトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、カルボキシメチル基、アセトニル基、1-アセチルエチル基、3-アセチルプロピル基、フェナシル基、4-クロロフェナシル基、2,4-ジフルオロフェナシル基、4-メチルフェナシル基、4-イソプロピルフェナシル基、4-イソブチルフェナシル基、4-シクロヘキシルフェナシル基、4-シアノフェナシル基、4-ニトロフェナシル基等を例示することができる。

30

40

【0015】

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} で表されるシクロアルキル基、並びに R^{4a} 又は R^{7a} で表されるシクロアルキルオキシ基あるいはモノあるいはジ(シクロアルキル)アミノ基におけるシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基を例示することができる。また、これらのシクロアルキル基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニル基、シアノ基等で置換されていてもよく

50

、さらに具体的には、1 - メチルシクロプロピル基、2,2 - ジメチルシクロプロピル基、2 - クロロシクロプロピル基、2,2 - ジクロロシクロプロピル基、2 - メトキシカルボニルシクロプロピル基、2 - シアノシクロプロピル基、2 - メチルシクロペンチル基、3 - メチルシクロペンチル基等を例示することができる。

【 0 0 1 6 】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} で表されるアラルキル基、並びに R^{4a} 、 R^{4b} 又は R^{7a} で表されるアラルキルオキシ基あるいはモノあるいはジ(アラルキル)アミノ基におけるアラルキル基としては、ベンジル基、1 - フェニルエチル基、2 - フェニルエチル基、1 - フェニルプロピル基、1 - ナフチルメチル基、2 - ナフチルメチル基等の $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基を例示することができる。これらのアラルキル基のアリール基上はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換していてもよいカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基等で一個以上置換されていてもよい。さらに具体的には、2 - フルオロベンジル基、3 - フルオロベンジル基、4 - フルオロベンジル基、2 - クロロベンジル基、3 - クロロベンジル基、4 - クロロベンジル基、2 - ブロモベンジル基、3 - ブロモベンジル基、4 - ブロモベンジル基、2,4 - ジフルオロベンジル基、3,5 - ジフルオロベンジル基、2 - クロロ - 3,6 - ジフルオロベンジル基、3 - クロロ - 2,6 - ジフルオロベンジル基、2,4 - ジクロロベンジル基、3,5 - ジクロロベンジル基、2,6 - ジクロロベンジル基、3,5 - ジブロモベンジル基、2,4 - ジクロロ - 5 - フルオロベンジル基、2,3,4 - トリフルオロベンジル基、2,3,5 - トリフルオロベンジル基、2,3,6 - トリフルオロベンジル基、2,4,5 - トリフルオロベンジル基、2,4,6 - トリフルオロベンジル基、3,4,6 - トリフルオロベンジル基、2,4,6 - トリクロロベンジル基、2,3,4,5 - テトラフルオロベンジル基、2,3,4,5,6 - ペンタフルオロベンジル基、2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メチルベンジル基、6 - クロロ - 2 - フルオロベンジル基、3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、5 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、2 - メチルベンジル基、3 - メチルベンジル基、4 - メチルベンジル基、4 - イソプロピルベンジル基、4 - イソブチルベンジル基、4 - *t* - ブチルベンジル基、2,4 - ジメチルベンジル基、3,5 - ジメチルベンジル基、2 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、3 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、4 - (トリフルオロメチル)ベンジル基、2,4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル基、3,5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル基、2 - メトキシカルボニルベンジル基、3 - メトキシカルボニルベンジル基、4 - メトキシカルボニルベンジル基、3 - カルボキシベンジル基、4 - カルボキシベンジル基、3 - (N,N - ジメチルカルバモイル)ベンジル基、4 - (N,N - ジメチルカルバモイル)ベンジル基、3 - (N,N - ジエチルカルバモイル)ベンジル基、3 - (N - エチル - N - プロピルカルバモイル)ベンジル基、3 - シアノベンジル基、4 - シアノベンジル基、2 - メトキシベンジル基、3 - メトキシベンジル基、4 - メトキシベンジル基、3,4 - ジメトキシベンジル基、3 - トリフルオロメトキシベンジル基、3 - ジフルオロメトキシベンジル基、4 - トリフルオロメトキシベンジル基、4 - フェノキシベンジル基、4 - メチルチオベンジル基、3 - (ジフルオロメチル)チオベンジル基、3 - (トリフルオロメチル)チオベンジル基、4 - メチルスルホニルベンジル基、2 - ニトロベンジル基、3 - ニトロベンジル基、4 - ニトロベンジル基、1 - (2 - フルオロフェニル)エチル基、1 - (2 - クロロフェニル)エチル基、1 - (2 - ブロモフェニル)エチル基、1 - (3 - フルオロフェニル)エチル基、1 - (3 - クロロフェニル)エチル基、1 - (3 - ブロモフェニル)エチル基、1 - (4 - フルオロフェニル)エチル基、1 - (4 - クロロフェニル)エチル基、1 - (4 - ブロモフェニル)エチル基、1 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル基、1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル基、1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル基、2 - (3 - ブロモフェニル)エチル基、2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル基、3 - フェニルプロピル基、4 - フェニルブチル基等を例示することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} で表されるアルケニル基、並びに R^{4a} 又は R^{7a} で表されるアルケニルオキシ基あるいはモノあるいはジ(アルケニル)アミノ基におけるアルケニル基としては、直鎖状もしくは分枝状あるいは環状のいずれであってもよく、1-プロペニル基、アリル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、1-シクロペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、1-シクロヘキセニル基、2-ヘプテニル基、1-シクロオクテニル基等の $C_3 \sim C_6$ アルケニル基を例示することができる。また、これらのアルケニル基はハロゲン原子等で置換されていてもよく、例えば、2-クロロ-2-プロペニル基、3-クロロプロペニル基、4-クロロ-2-ブテニル基等を例示することができる。

10

【 0 0 1 8 】

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} で表されるアルキニル基、並びに R^{4a} 又は R^{7a} で表されるアルキニルオキシ基あるいはモノあるいはジ(アルキニル)アミノ基におけるアルキニル基としては、直鎖状もしくは分枝状のいずれであってもよく、プロパルギル基、1-ブチン-3-イル基、3-メチル-1-ブチン-3-イル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基等の $C_3 \sim C_6$ アルキニル基を例示することができる。また、これらのアルキニル基はハロゲン原子等で置換されていてもよく、例えば、3-フルオロ-2-プロピニル基、3-クロロ-2-プロピニル基、3-プロモ-2-プロピニル基、4-プロモ-2-ブチニル基、4-プロモ-3-ブチニル基等を例示することができる。

20

【 0 0 1 9 】

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7d} で表される芳香族基、並びに R^{7a} で表される芳香族置換オキシ基あるいは芳香族アミノ基における芳香族基としては、芳香族基上の置換基として、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)イミノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)カルボニル基、カルボキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、アリールオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルスルホニル基、ニトロ基等を有する置換していてもよい芳香族基を例示することができる。

30

【 0 0 2 0 】

さらに具体的には、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル基、2,4,5-トリクロロフェニル基、2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル基、2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル基、2,4-ジクロロ-5-イソプロピルオキシフェニル基、2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-クロロ-5-イソプロピルオキシフェニル基、2-フルオロ-4-クロロ-5-シクロペンチルオキシフェニル基、2-フルオロ-4-クロロ-5-プロパルギルオキシフェニル基、2-フルオロ-4-クロロ-5-(1-ブチン-3-イルオキシ)フェニル基、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロ-3-フェノキシフェニル基、2-フルオロ-5-ニトロフェニル基、2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、4-イソバレリルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-メ

40

50

トキシカルボニルフェニル基、4 - メトキシカルボニルフェニル基、2 - カルボキシフェニル基、4 - カルボキシフェニル基、2 - シアノフェニル基、4 - シアノフェニル基、2 - メトキシフェニル基、3 - メトキシフェニル基、4 - メトキシフェニル基、3,4 - ジメトキシフェニル基、4 - イソプロピルオキシフェニル基、4 - t - ブチルオキシフェニル基、3 - トリフルオロメトキシフェニル基、4 - トリフルオロメトキシフェニル基、3 - フェノキシフェニル基、4 - フェノキシフェニル基、2 - メチルチオフェニル基、4 - メチルチオフェニル基、2 - メチルスルフィニルフェニル基、4 - メチルスルフィニルフェニル基、2 - メチルスルホニルフェニル基、4 - メチルスルホニルフェニル基、4 - (トリフルオロメチル)チオフェニル基、4 - (トリフルオロメチル)スルフィニルフェニル基、4 - (トリフルオロメチル)スルホニルフェニル基、2 - ニトロフェニル基、4 - ニトロフェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基等を例示することができる。

10

【 0 0 2 1 】

また、置換されていてもよい複素環系芳香族基としては、3 - シアノ - 4,5 - ジメチルフラン - 2 - イル基、ピロール - 2 - イル基、ピラゾール - 3 - イル基、1 - エチルピラゾール - 5 - イル基、イミダゾール - 2 - イル基、4,5 - ジシアノイミダゾール - 2 - イル基、オキサゾール - 2 - イル基、5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル基、5 - t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル基、チアゾール - 2 - イル基、5 - プロモチアゾール - 2 - イル基、4 - メチルチアゾール - 2 - イル基、4,6 - ジメチルチアゾール - 2 - イル基、4 - フェニルチアゾール - 2 - イル基、5 - ニトロチアゾール - 2 - イル基、3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル基、5 - メチルチオ - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル基、1,2,3 - チアジアゾール - 5 - イル基、5 - エチル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - t - ブチル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - トリフルオロメチル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - エチルチオ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - エチルスルホニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - ブチルスルホニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、5 - ジメチルアミノスルホニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル基、テトラゾール - 5 - イル基、2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、3 - クロロピリジン - 2 - イル基、3,5 - ジクロロピリジン - 2 - イル基、5 - プロモピリジン - 2 - イル基、3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル基、3,5 - ジプロモピリジン - 2 - イル基、3,5 - ジクロロ - 2,6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル基、6 - クロロ - 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル基、3 - メチルピリジン - 2 - イル基、4,6 - ジメチルピリジン - 2 - イル基、2,6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル基、3 - ニトロピリジン - 2 - イル基、5 - ニトロピリミジン - 2 - イル基、ピリミジン - 2 - イル基、4,6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル基、5 - クロロ - 2,6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル基、4 - クロロ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル基、6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 4 - イル基、4 - クロロ - 6 - イソプロピルアミノピリミジン - 2 - イル基、4 - メチルピリミジン - 2 - イル基、4,6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル基、4 - シクロプロピル - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル基、4 - メチル - 6 - (1 - プロピニル)ピリミジン - 2 - イル基、4,6 - ビス(ジフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル基、4 - メチル - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル基、4,6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル基、4 - イソブチルオキシ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル基、6 - メチル - 4(3H) - ピリミジノン - 2 - イル基、6 - トリフルオロメチル - 4(3H) - ピリミジノン - 2 - イル基、ピラジン - 2 - イル基、4,6 - ジクロロ - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル基、5,6 - ジメチル - 1,3,4 - トリアジン - 2 - イル基、4 - メトキシ - 6 - メチル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル基、4 - エトキシ - 6 - メチル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル基、4,6 - ジメトキシ - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル基、4 - ジメチルアミノ - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエチルオキシ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル基、5 - t - ブチル - 1,3,4 - トリアジン - 6(1H) - オン - 2 - イル基等を例示することができる。

20

30

40

【 0 0 2 2 】

R^{4a} と R^{5a} 及び R^{4b} と R^{5a} が結合する窒素原子と一体となって形成する複素環としては、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾ

50

ール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、アジリジン、アゾカン、テトラヒドロオキサジン等を例示することができ、これらはハロゲン原子やC₁~C₆のアルキル基等で一個以上置換されていてもよい。

R²で表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいピリジル基としては、フェニル基又はピリジル基上の置換基として、ハロゲン原子、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆ハロアルキル基、C₁~C₆アシル基、(C₁~C₆アルコキシ)カルボニル基、カルボキシ基、シアノ基、C₁~C₆のアルコキシ基、アリールオキシ基、C₁~C₆ハロアルキルオキシ基、C₁~C₆アルキルチオ基、C₁~C₆アルキルスルフィニル基、C₁~C₆アルキルスルホニル基、C₁~C₆ハロアルキルチオ基、C₁~C₆ハロアルキルスルフィニル基、C₁~C₆ハロアルキルスルホニル基、ニトロ基等を有する置換していてもよいフェニル基又はピリジル基を例示することができる。特に、後述する製造方法 - 2 (工程 - 3) の反応では、これらフェニル基又はピリジル基上の置換基としてはハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C₁~C₆アルキル)スルホニル基、(C₁~C₆アルコキシ)カルボニル基等の電子吸引性置換基が好ましい。さらに、これらフェニル基又はピリジル基上の置換基は、例えば、ニトロ基は還元してアミノ基へと変換でき、これらもフェニル基又はピリジル基上の置換基に含めることができる。

【0023】

Aで表される不飽和結合を含んでいてもよいC₃~C₆のポリメチレン基としては、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を例示することができる。これらはハロゲン原子やC₁~C₆のアルキル基等で一個以上置換されていてもよい。

【0024】

R^{3a}、R^{3b}、R^{8a}、R^{8b}及びXで表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等を例示することができる。

【0025】

Zで示される脱離基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、(トリフルオロメチル)スルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、p-トリルスルホニルオキシ基等のアルキルもしくはアリールスルホニルオキシ基、あるいはアセトキシ基、ピバロイルオキシ基等のアシルオキシ基等を例示することができる。

【0026】

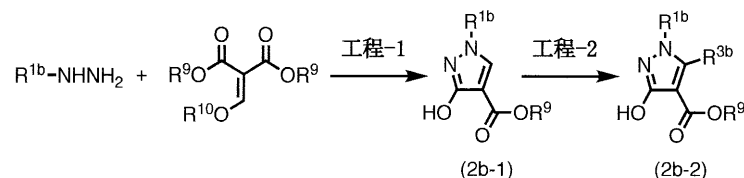
次に本発明の化合物の製造方法について例示を挙げてさらに詳細に説明する。但し、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0027】

製造方法 - 1 (工程 - 1, 2) は、ヒドラジン類とアルコキシメチリデンマロン酸エステル誘導体との反応により、3-ヒドロキシピラゾール誘導体(2b-1)を製造する方法、さらにこのものの5位をハロゲン化することにより、ピラゾール誘導体(2b-2)を製造する方法を示す。

【化17】

[製造方法-1]



(式中、R^{1b}、R^{3b}及びR⁹は前記と同じ意味を表す。R¹⁰は低級アルキル基を表す。)

【0028】

工程 - 1 は、ヒドラジン類とアルコキシメチリデンマロン酸エステル誘導体との環化縮合により、ピラゾール誘導体(2b - 1)を製造する工程である。

反応は原料のヒドラジン類が塩基性であることから塩基を用いず反応させることもできるが、塩基存在下に行うこともできる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - t - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して0.1等量以上用いて実施することが収率が良い点で好ましい。

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2 - ジメトキシエタン(DME)等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、t - ブチルアルコール等のアルコール類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、プロピオン酸エチル、ブタン酸メチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル等のエステル類、N,N - ジメチルホルムアミド(DMF)、N - メチルピロリドン等のアミド類、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水あるいはこれらの混合溶媒を使用することができる。

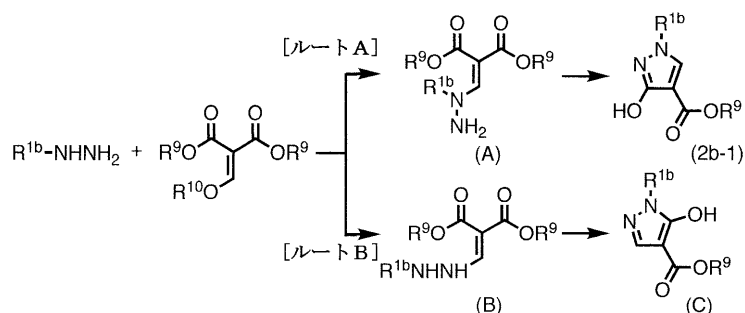
反応温度は使用する塩基によっても異なり、- 30 から反応溶媒の還流温度の範囲から選ばれるが、0 から100 の範囲から適宜選ばれた温度で反応を実施することが収率が良い点で好ましい。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

ヒドラジン類のアルコキシメチリデンマロン酸エステル誘導体への付加反応において、ヒドラジン類が置換基を有する場合、すなわちR^{1b}が水素原子でない場合には、下記反応式に示したように、ヒドラジンのどちらの窒素原子がメチリデン炭素に付加するかによって、ルートAとルートBの2通りの付加反応が起こりえるものであり、それぞれ付加体(A)及び付加体(B)が生成する可能性がある。そして付加体(A)の環化反応からは目的とする3 - ヒドロキシピラゾール誘導体(2b - 1)が、付加体(B)からは従来から知られている5 - ヒドロキシピラゾール誘導体(C)が生成すると考えられる。本発明者らは、今回、0 から100 の低温から中温程度の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、ルートAの反応を優先的に進行させることができ、付加体(A)を経由して3 - ヒドロキシピラゾール誘導体(2b - 1)を選択性よく合成できることを見いだした。

【0029】

生成物の構造は、各種スペクトル分析とともに、例えば、本反応により得られた3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルをベンジル化し、エステルをアミドに変換したN - (2,4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - [3,5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ] - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドのX線結晶構造解析により確認した。

【化18】



(式中、R^{1b}、R⁹及びR¹⁰は前記と同じ意味を表す。)

【0030】

工程 - 2 は、3 - ヒドロキシピラゾール誘導体(2b - 1)の5位をハロゲン化することにより、本発明のピラゾール誘導体(2b - 2)を製造する工程である。

ハロゲン化にはハロゲン化剤を用いて行うことができる。ハロゲン化剤としては、スルフリルクロリド、N - クロロこはく酸イミド、N - ブロモこはく酸イミド等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の有機酸系溶媒、水あるいはこれらの混合溶媒を例示することができる。

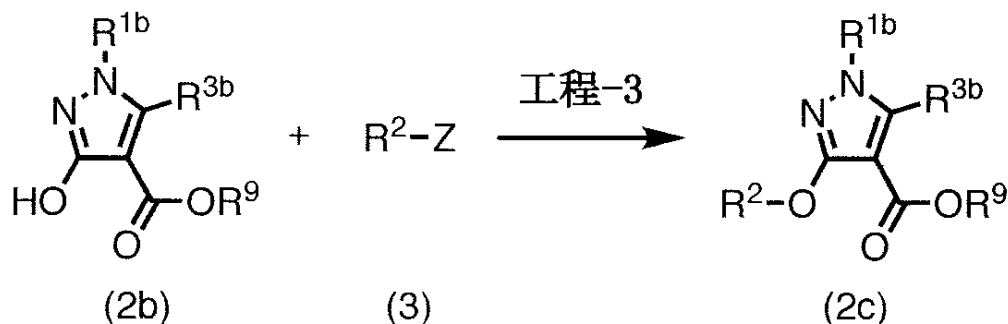
反応温度は使用するハロゲン化剤によっても異なり、-10 から150 の範囲から選ばれるが、0 から反応溶媒の還流温度の範囲から適宜選ばれた温度で反応を実施することが収率が良い点で好ましい。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

【0031】

製造方法 - 2 (工程 - 3) は、3 - ヒドロキシピラゾール誘導体(2b)と化合物(3)とを塩基の存在下に反応させ、本発明のピラゾール誘導体(2c)を製造する方法を示す。

【化19】

[製造方法-2]



(式中、R^{1b}、R²、R^{3b}、R⁹及びZは前記と同じ意味を表す。)

本反応は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - t - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して等量以上用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N - メチルピロリドン等のアミド類、DM SO、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限

はないが、0 から150 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、収率よく目的物を得ることができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

本工程において、置換基 R^{1b} が水素原子である3-ヒドロキシピラゾール誘導体を原料に用いた場合には、目的とする3-(置換オキシ)ピラゾール誘導体(2c)以外に、1位窒素原子上に置換基が導入された生成物や、1位窒素原子上と3位酸素原子上に置換基が導入された生成物も副生するが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離精製することができる。

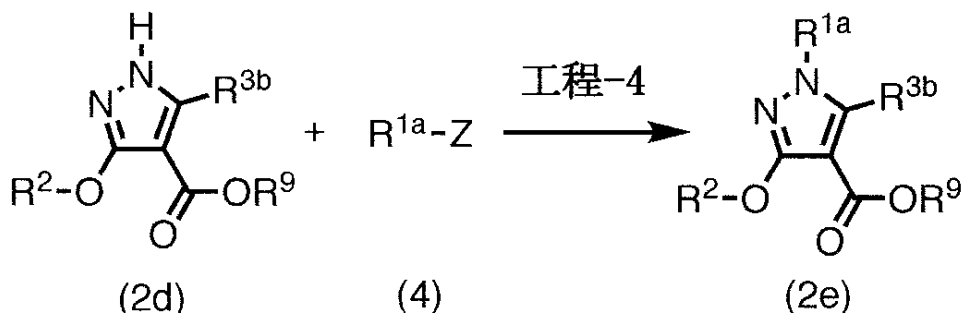
【0032】

10

製造方法-3(工程-4)は、一般式(2c)で示されるピラゾール誘導体において、置換基 R^{1b} が水素原子であるピラゾール誘導体(2d)と化合物(4)との反応により、本発明のピラゾール誘導体(2e)を製造する方法を示す。

【化20】

[製造方法-3]



20

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^9 及びZは前記と同じ意味を表す。)

30

【0033】

工程-4は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して等量以上用いて実施することにより、目的物を得ることができる。

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N-メチルピロリドン等のアミド類、DM SO、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、0 から150 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、目的物を得ることができる。

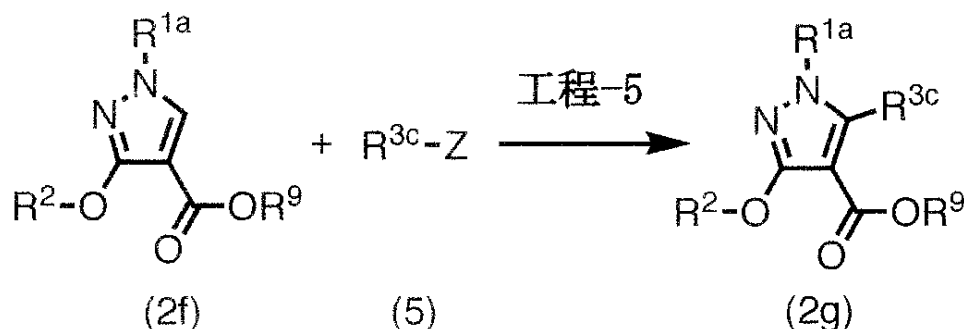
40

【0034】

製造方法-4(工程-5)は、ピラゾール誘導体(2f)の5位をアルキル化し、本発明のピラゾール誘導体(2g)を製造する方法を示す。

【化21】

[製造方法-4]



10

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^9 及びZは前記と同じ意味を表す。 R^{3c} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基を表す。)

【0035】

工程-5は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の強塩基を用いることができる。塩基の使用量は反応基質に対して1等量以上用いて実施することにより、目的物を得ることができる。

20

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、N-メチルピロリドン等のアミド類、DMSO、あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、 -78 から 50 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、目的物を得ることができる。

さらに、以上のようにして得られた、3位に置換していてもよいフェニルオキシ基あるいは置換していてもよいピリジルオキシ基を有するピラゾール-4-カルボン酸エステル誘導体(2c, 2e, 2g)において、フェニル基あるいはピリジル基上にニトロ基を有する誘導体は、そのニトロ基を還元してアミノ基へと変換し、次いでジアゾニウム塩を経て、種々の置換基へと変換することができる。本発明は、これらの誘導体並びにこれらの誘導体から誘導できるピラゾール-4-カルボキサミド誘導体も包含するものである。

30

このような芳香族ニトロ基は、鉄/酢酸、鉄/塩酸、スズ/塩酸などによる試薬還元による方法、酸化白金、白金/炭素、硫化白金/炭素、亜リン酸トリフェニル/白金/炭素、パラジウム/炭素、ロジウム/炭素、ルテニウム/炭素、ルテニウム/アルミナ、ラネーニッケル、ニッケル/珪藻土などの金属触媒を用いる接触水添による方法により、容易にアミノ基へと還元することができる。反応溶媒や温度等の反応条件は使用する試薬や触媒に適した条件を適宜選択することにより、収率よく目的物を得ることができる(西村重夫, 高木弦: 接触水素化反応-有機合成への応用-, 東京化学同人, 1987; P. N. Rylander: Hydrogenation Methods, Academic Press, 1985)。

40

アミノ基のジアゾニウム塩への変換は、一般的にはアミンを塩酸塩や硫酸塩などの塩とした後に亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミルなどを用いてジアゾ化を行う方法が用いられる。対イオンには塩素陰イオンやテトラフルオロボレートなどが知られているが、テトラフルオロボレートは安定なジアゾニウム塩として好ましいとともに、熱分解によりフッ素化できる点でも利点がある。

得られたジアゾニウム塩は、種々の反応により様々な置換基に変換することができる。例えば、塩化第一銅で処理することにより塩素原子へと変換できる(Sandmeyer反応)。前述したようにジアゾニウムテトラフルオロボレートは熱分解によりフッ素原子へと変換できる(Schiemann反応, A. Roe, Org. React., 5, 193 (1949))。また、酢酸・無水酢酸で処理することにより、アセチルオキシ基へと変換可能である(A. W. Burgstahler et

50

al, Tetrahedron Lett., 61 (1964))。水素化トリブチルスズやテトラヒドロホウ酸ナトリウムを用いて還元すれば水素原子に置き換えることもできる。さらには臭化ジアゾニウム塩を経て、不飽和ケトンやエステル等への1,4-付加による反応(Meerwein反応)は炭素-炭素結合形成反応として重要である。また、種々の求核剤との反応によりアルコキシ基や置換アミノ基等の導入も可能である。

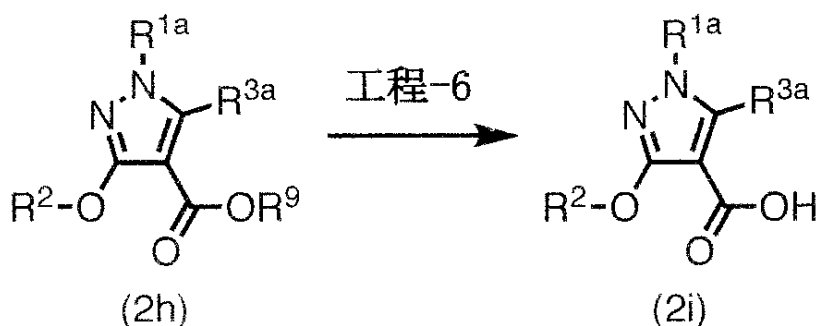
【0036】

製造方法-5(工程-6)は、ピラゾール誘導体(2h)のエステルを加水分解し、本発明のピラゾール-4-カルボン酸誘導体(2i)を製造する方法を示す。

【化22】

10

[製造方法-5]



20

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^9 及びZは前記と同じ意味を表す。)

【0037】

工程-6のエステルの加水分解では、通常エステルの加水分解反応に利用される方法を用いることにより容易に目的物を得ることができ、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物水溶液を塩基として用い、水、あるいはアセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール等の水と均一に混合する有機溶媒と水との混合溶媒中で反応を行うことができる。反応は0 から150 の範囲から適宜選ばれた温度で実施することができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であれば再結晶等により精製することもできる。

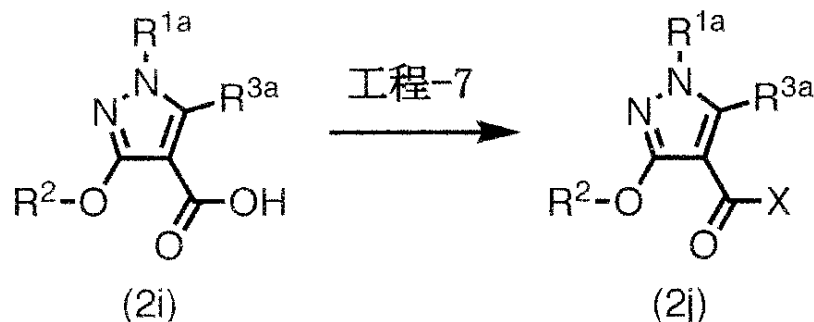
30

【0038】

製造方法-6(工程-7)は、ピラゾール-4-カルボン酸誘導体(2i)からその酸ハライド誘導体(2j)を製造する方法を示す。

【化23】

〔製造方法-6〕



10

(式中、 R^1a 、 R^2 及び R^3a は前記と同じ意味を表す。Xはハロゲン原子を表す。)

【0039】

工程-7は、通常カルボン酸から酸ハライドへの変換反応に利用される方法を用いることにより容易に目的物を得ることができ、例えば、チオニルクロリド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、フルオロ硫酸等の試薬を等量以上用い、無溶媒中あるいはベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン等の反応に害を与えない溶媒中で実施することができる。反応は0 から180 の範囲から適宜選ばれた温度で実施することができる。

20

また、酸クロリド誘導体を製造した後、フッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化アンモニウム、トリフェニルメチルホスホニウムフルオリド等の金属フッ化物、フッ化アンモニウム、フッ化ホスホニウム等のフッ化物を用いて酸フルオリド誘導体へと変換することもできる(特開平9-176126号公報参照)。反応終了後は、溶媒や過剰のハロゲン化試剤を、例えば加熱減圧下に除去することにより、容易に目的とするピラゾール-4-カルボン酸ハライド(2j)を得ることができ、また、このものは単離することなく次の反応に使用することもできる。

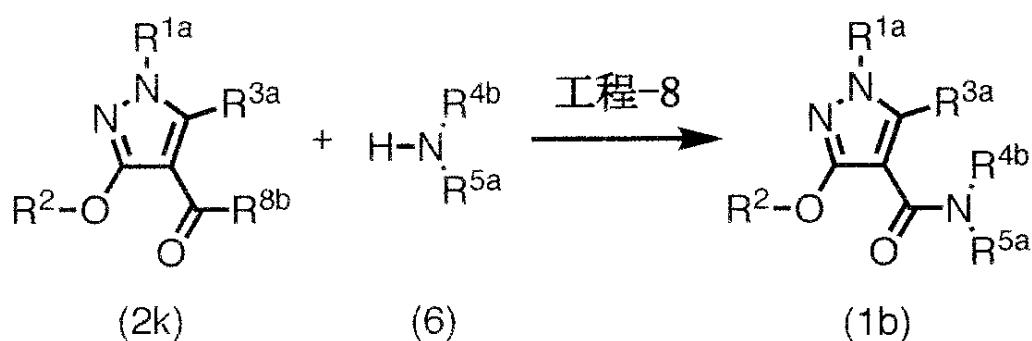
30

【0040】

製造方法-7(工程-8)は、ピラゾール誘導体(2k)とアミン類(6)とを場合によっては塩基あるいは脱水剤の存在下に反応させることにより、本発明のピラゾール-4-カルボキサミド誘導体(1b)を製造する方法を示す。

【化24】

〔製造方法-7〕



40

50

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 及び R^{8b} は前記と同じ意味を表す。)

【0041】

工程 - 8 において、ピラゾール誘導体(2k)における R^{8b} がアルコキシ基の場合、すなわちピラゾール - 4 - カルボン酸エステルとアミン類(6)との反応においては、反応を、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルアニリン、N - メチルモルホリン、ピリジン等の有機アミン塩基の存在下を実施することが収率が良い点で好ましい。塩基の使用量は特に限定されるものではなく、1~5等量程度使用することにより収率よく目的物を得られる点でより好ましい。

反応は有機溶媒中で行うことが好ましく、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトン、エチルメチルケトン、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、t - ブチルアルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル、DMF、DMSO等を用いることができる。反応は室温から溶媒還流温度から選ばれた温度で実施することができる。

工程 - 8 において、ピラゾール誘導体(2k)における R^{8b} がヒドロキシ基の場合、すなわちピラゾール - 4 - カルボン酸とアミン類(6)との反応においては、脱水剤を用いたアミド結合形成反応に一般に用いられる手法(合成化学シリーズ「ペプチド合成」; 117~150頁: 泉谷信夫ら著、1975年、丸善)を利用することにより収率よく目的物を得ることができる。脱水剤としては、N,N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N,N' - ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等のカルボジイミド類やカルボニルジイミダゾール等を用いることができる。

反応は有機溶媒中で行うことが好ましく、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等を用いることができる。反応温度は、0 から80 の範囲から適宜選ばれた中低温下で反応を行うことが収率がよい点で好ましい。

工程 - 8 において、ピラゾール誘導体(2k)における R^{8b} がハロゲン原子の場合、すなわちピラゾール - 4 - カルボン酸ハライドとアミン類(6)との反応においては、反応を塩基の存在下を実施することが好ましい。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - t - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は反応基質に対して等量以上用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。また反応試剤であるアミン類(6)を塩基として使用することもできる。

反応は有機溶媒中で行うことが好ましく、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、酢酸ブチル、DMF等を用いることができる。反応は - 30 から60 の範囲から選ばれた低温で実施することができる。

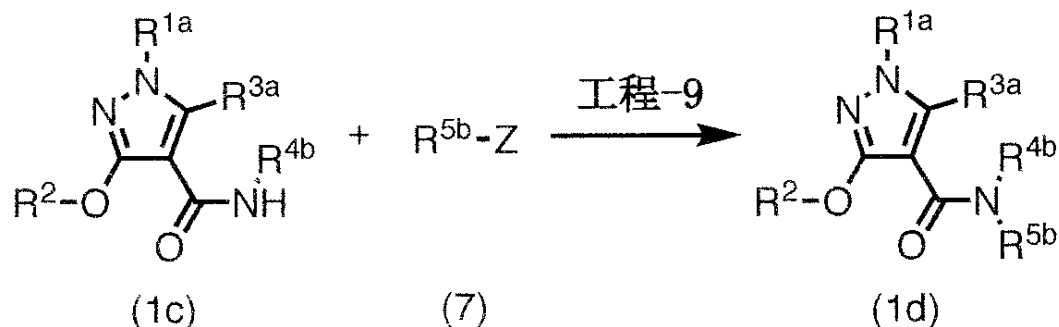
以上の本工程 - 8 の反応では、反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

【0042】

製造方法 - 8 (工程 - 9) は、ピラゾール - 4 - カルボキサミド誘導体(1c)と化合物(7)とを塩基の存在下に反応させることにより、アミド窒素原子上に置換基を導入し、本発明のピラゾール誘導体(1d)を製造する方法を示し、製造方法 - 9 (工程 - 10) は、アミド窒素原子上にヒドロキシ基を有するピラゾール - 4 - カルボキサミド誘導体(1e)と化合物(8)とを反応させ、本発明のピラゾール - 4 - カルボン酸アミド誘導体(1f)及び/又はピラゾール - 4 - カルボン酸アミド誘導体(1g)を製造する方法を示す。

【化25】

[製造方法-8]



10

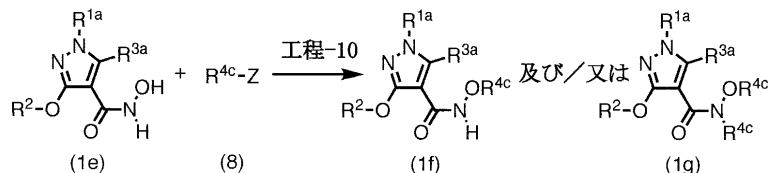
(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{4b} 及びZは前記と同じ意味を表す。 R^{5b} は置換していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、置換していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $\text{C}_7 \sim \text{C}_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルケニル基又は置換していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルキニル基を表す。)

【0043】

20

【化26】

[製造方法-9]



(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 及びZは前記と同じ意味を表す。 R^{4c} は置換していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、置換していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $\text{C}_7 \sim \text{C}_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルケニル基又は置換していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルキニル基を表す。)

30

【0044】

工程-9及び工程-10の反応は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して等量以上用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。

40

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N-メチルピロリドン等のアミド類、DM SO、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、0 から100 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、収率よく目的物を得ることができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製すること

50

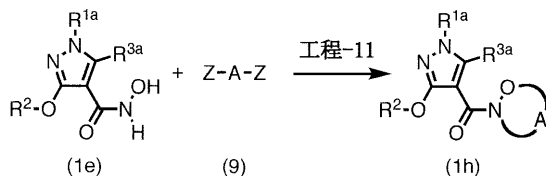
もできる。

【 0 0 4 5 】

製造方法 - 1 0 (工程 - 1 1) は、アミド窒素原子上にヒドロキシ基を有するピラゾール - 4 - カルボン酸アミド誘導体(1e)と2個の脱離基を有する化合物(9)とを反応させ、本発明のピラゾール - 4 - カルボン酸アミド誘導体(1h)を製造する方法を示す。

【 化 2 7 】

〔製造方法-10〕



10

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 及び Z は前記と同じ意味を表す。A は置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ ポリメチレン基を表し、これらのポリメチレン基は不飽和結合を含んでいてもよい。)

本反応は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - t - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して2等量以上用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N - メチルピロリドン等のアミド類、DMSO、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、0 から 100 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより収率よく目的物を得ることができる。

20

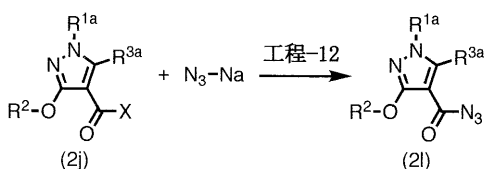
30

【 0 0 4 6 】

製造方法 - 1 1 (工程 - 1 2) は、ピラゾール - 4 - カルボン酸ハライド誘導体(2j)とアジ化ナトリウムとを反応させ、ピラゾール誘導体(2l)を製造する方法を示す。

【 化 2 8 】

〔製造方法-11〕



40

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 及び A は前記と同じ意味を表す。)

本反応は有機溶媒中で行うことが好ましく、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF等を用いることができる。反応は - 30 から 60 の範囲から適宜選ばれた中低温下で実施することができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができる。また必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできるが、精製することなく次の工程に用いることもできる。

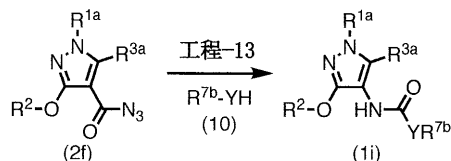
【 0 0 4 7 】

50

製造方法 - 12 (工程 - 13) は、4 - アジドカルボニルピラゾール誘導体(2f)を一般式(10)で示されるアルコール類、チオアルコール類あるいはアミン類の共存下にクルチウス転位反応させ、4 - 置換アミノピラゾール誘導体(1i)を製造する方法を示す。

【化29】

[製造方法-12]



10

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{7b} は前記と同じ意味を表す。YはO、S、NH又は NR^{7c} を表し、 R^{7c} は置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルケニル基又は置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルキニル基を表す。)

本反応は、溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N - メチルピロリドン等のアミド類、DMSOあ

るいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応は50 から溶媒還流温度の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、収率よく目的物を得ることができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

20

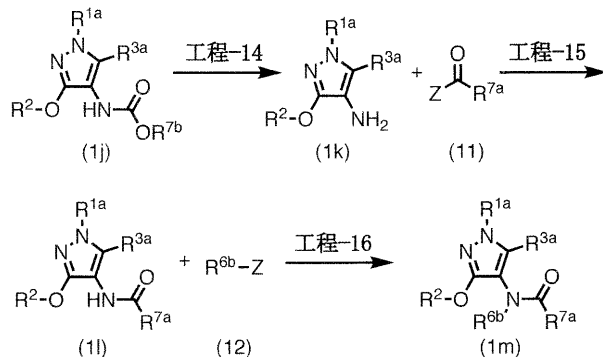
【0048】

製造方法 - 13 (工程 - 14, 15, 16) は、製造方法 - 12 で得られたピラゾール誘導体(1i)において、Yが酸素原子であるピラゾール誘導体(1j)を加水分解し、4 - アミノピラゾール誘導体(1k)を製造した後、アシル化剤(11)との反応により、ピラゾールカルボン酸誘導体(1l)を製造し、さらにこのものとアルキル化剤(12)との反応により、ピラゾール誘導体(1m)を製造する方法を示す。

30

【化30】

[製造方法-13]



40

(式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及びZは前記と同じ意味を表す。 R^{6b} は置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルケニル基又は置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルキニル基を表す。)

【0049】

工程 - 14 は、ピラゾール誘導体(1j)を加水分解し、4 - アミノピラゾール誘導体(1k)を製造する工程である。

50

反応は、通常カルバミン酸エステルの加水分解反応に利用される方法を用いることにより容易に目的物を得ることができ、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物水溶液を塩基として用い、水、あるいはアセトニトリル、THF、ジオキサン等の水と均一に混合する有機溶媒と水との混合溶媒中で反応を行うことができる。反応は0 から150 の範囲から適宜選ばれた温度で実施することができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーや再結晶等により精製することもできる。

【 0 0 5 0 】

工程 - 1 5 は、4 - アミノピラゾール誘導体(1k)とアシル化剤(11)とを塩基の存在下に反応させ、アミノ基上にアシル基が導入されたピラゾール誘導体(1l)を製造する工程である。

10

本反応は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - t - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して等量以上用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N - メチルピロリドン等のアミド類、DMSO、あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、0 から100 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、収率よく目的物を得ることができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

20

また、R^{7a}が水素原子の場合、すなわちホルミル基を窒素原子上に導入する場合には、例えば、低温でギ酸と無水酢酸とで処理することにより、容易に目的物を得ることができる。

【 0 0 5 1 】

30

工程 - 1 6 は、ピラゾール誘導体(1l)を塩基の存在下にアルキル化剤(12)と反応させ、アミド窒素原子上にさらに置換基を導入し、ピラゾール誘導体(1m)を製造する工程である。

本反応は塩基存在下に行うことが必須であり、塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、メチルリチウム、ブチルリチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - t - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して等量以上用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。

反応は溶媒中で行うことが好ましく、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、N - メチルピロリドン等のアミド類、DMSO、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、- 78 から100 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、収率よく目的物を得ることができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

40

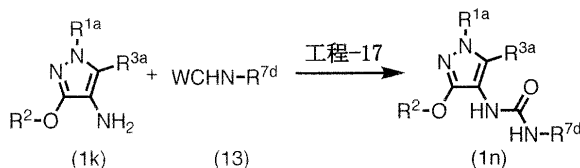
【 0 0 5 2 】

50

製造方法 - 1 4 (工程 - 1 7) は、製造方法 - 1 3 で得られた 4 - アミノピラゾール誘導体 (1k) とイソシアネートあるいはイソチオシアネート類 (13) との反応により、ピラゾール誘導体 (1n) を製造する方法を示す。

【化 3 1】

〔製造方法-1 4〕



10

(式中、 R^{1a} 、 R^2 及び R^{3a} は前記と同じ意味を表す。 R^{7d} は置換していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、置換していてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルケニル基、置換していてもよい $C_3 \sim C_6$ アルキニル基又は置換していてもよい芳香族基を表す。 W は O 又は S を表す。)

本反応は、塩基の存在下に行うことにより反応を促進することができる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム - *t* - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、*N* - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等の有機アミン類を用いることができる。塩基の使用量は特に制限はないが、反応基質に対して所謂触媒量の塩基を用いて反応を実施することにより、収率良く目的物を得ることができる。

20

反応は無溶媒中で実施することができるが、反応に害を及ぼさない溶媒であれば使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、DMF、*N* - メチルピロリドン等のアミド類、DMSO あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度については特に制限はないが、0 から 100 の範囲から適宜選ばれた温度で反応させることにより、収率よく目的物を得ることができる。反応終了後は、通常の後処理操作により目的物を得ることができるが、必要であればカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶等により精製することもできる。

30

【0 0 5 3】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

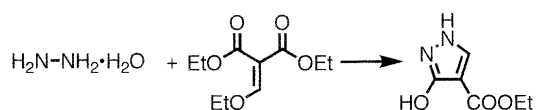
【実施例】

【0 0 5 4】

実施例 - 1

【化 3 2】

40



ナトリウムエトキシド (31.8 g, 478 mmol) のエタノール (180 mL) 溶液に、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (33.7 g, 156 mmol) とヒドラジーン水和物 (10g, 312 mmol) を室温で加え、80 で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (300 mL) にあけ、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウ

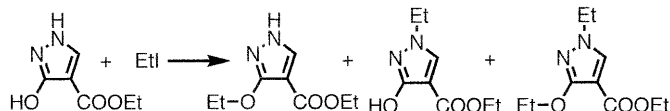
50

ムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルから再結晶することにより、3 - ヒドロキシピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡黄色固体 (12.0 g, 収率: 49.5%) を得た。mp: 140 ~ 142 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.67(s, 1H), 4.10 ~ 5.00(br, 2H), 4.35(q, J=7.2Hz, 2H), 1.37(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 0 5 5 】

実施例 - 2

【 化 3 3 】



10

3 - ヒドロキシピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3.9 g, 25.1 mmol) と炭酸カリウム (5.2 g, 37.7 mmol) の DMF (60 mL) 溶液に、ヨウ化エチル (3.9 g, 25.1 mmol) を 0 にて加え、徐々に室温まで昇温させ、そのまま 12 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出した。有機層を水 (100 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) を用いて精製することにより、3 - エトキシピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体 [1.24 g; 収率: 26.8%; mp: 38 ~ 40 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.00 ~ 11.00(br, 1H), 7.88(s, 1H), 4.35(q, J=6.9Hz, 2H), 4.29(q, J=7.2Hz, 2H), 1.44(t, J=6.9Hz, 3H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H).]、3 - ヒドロキシ - 1 - エチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体 [0.67g; 収率: 14.5%; mp: 95 ~ 97 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.80 ~ 8.80(br, 1H), 7.58(s, 1H), 4.32(q, J=7.2Hz, 2H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H), 1.47(t, J=7.2Hz, 3H), 1.35(t, J=7.2Hz, 3H).] 及び 3 - エトキシ - 1 - エチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡黄油状物 [0.16 g; 収率: 2.9%; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.69(s, 1H), 4.32(q, J=6.9Hz, 2H), 4.24(q, J=7.2Hz, 2H), 3.99(q, J=7.2Hz, 2H), 1.45(t, J=7.2Hz, 3H), 1.44(t, J=6.9Hz, 3H), 1.32(t, J=7.2Hz, 3H).] を得た。

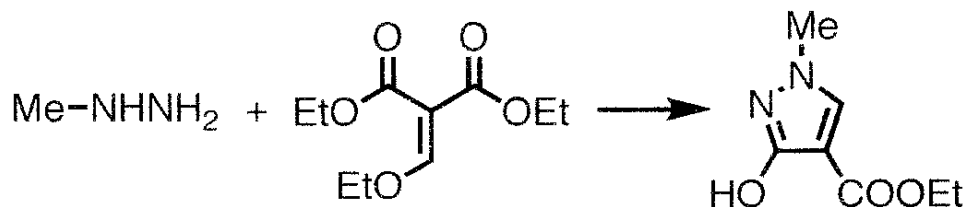
20

30

【 0 0 5 6 】

実施例 - 3

【 化 3 4 】



40

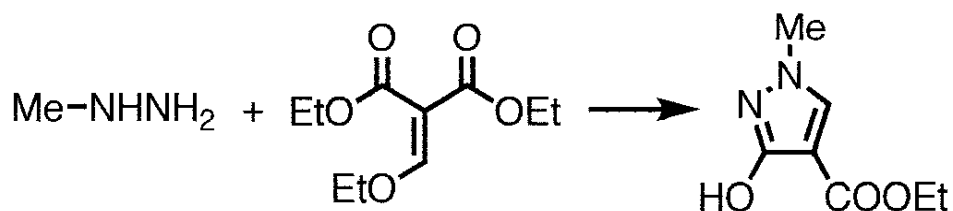
ナトリウムエトキシド (17.0 g, 245 mmol) のエタノール (80 mL) 溶液に、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (27.0 g, 125 mmol) とメチルヒドラジン (5.75 g, 125 mmol) を室温で加え、60 で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を 2N - 塩酸 (500 mL) にあけ、析出した固体を水で洗浄し、充分乾燥することにより 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体 (12.3 g, 収率: 57.7%) を得た。mp: 144 ~ 146 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.50 ~ 8.50(br s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.32(q, J=7.2Hz, 2H), 3.77(s, 1H), 1.35(t, J=7.2Hz, 3H).

50

【 0 0 5 7 】

実施例 - 4

【 化 3 5 】



10

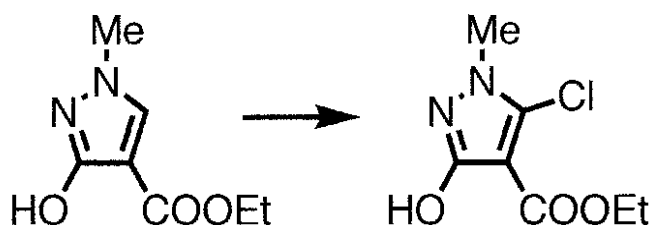
メチルヒドラジン(1.9 g, 41.0 mmol)の酢酸エチル(50 mL)溶液を0 に保ち、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(8.68 g, 41.0 mmol)を滴下した。滴下終了後、徐々に室温まで昇温させ、90 で3時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾過により単離した。このものをヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒(5/1)で充分洗浄することにより、3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(4.26 g, 収率: 61.0%)を得た。mp: 144 ~ 146 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.50 ~ 8.50(br s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.32(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.77(s, 1H), 1.35(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

20

【 0 0 5 8 】

実施例 - 5

【 化 3 6 】



30

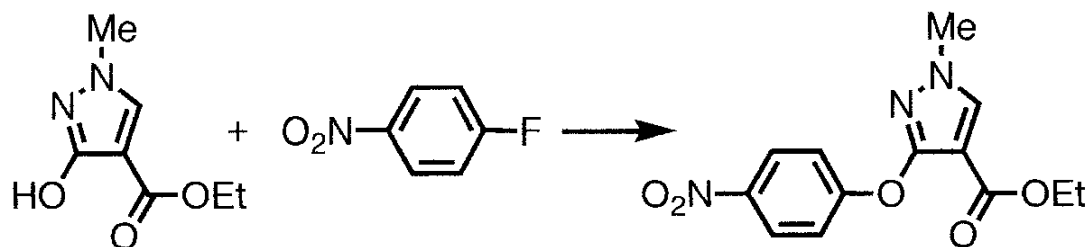
3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(5.0 g, 29.4 mmol)のジクロロメタン(120 mL)溶液を0 に保ち、攪拌しながら塩化スルフリル(4.74 g, 35.3 mmol)を滴下した。滴下終了後、徐々に室温まで昇温させ、そのまま24時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水(100 mL)にあけ、クロロホルム(40 mL x 3)で抽出した。有機層を水(100 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/6)を用いて精製することにより5 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(2.02 g, 収率: 33.6%)を得た。mp: 172 ~ 174 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.30(br s, 1H), 4.37(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.73(s, 1H), 1.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

40

【 0 0 5 9 】

実施例 - 6

【 化 3 7 】



10

3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(3.0 g, 17.6 mmol)と炭酸カリウム(3.65 g, 26.4 mmol)のDMF(60 mL)溶液に4 - フルオロニトロベンゼン(3.23 g, 22.9 mmol)を0 にて加え、徐々に室温まで昇温させ、そのまま12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(300 mL)にあげ、析出した固体を濾過した後、水で洗浄し更に、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/3)で十分に洗浄することにより、1 - メチル - 3 - (4 - ニトロフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(3.30 g, 収率: 64.9%)を得た。mp: 103 ~ 105 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.22(d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 7.88(s, 1H), 7.17(d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 4.17(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 3H), 1.16(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【 0 0 6 0 】

20

実施例 - 7

実施例 - 6 と同様にして、3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルと2,4 - ジクロロニトロベンゼンを反応させ、3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル [^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.97(dd, $J=1.9$ and 7.2Hz , 1H), 7.83(s, 1H), 7.22(dd, $J=1.9$ and 7.2Hz , 1H), 7.20(s, 1H), 4.21(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.81(s, 3H), 1.20(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).] 及び3 - (3 - クロロ - 6 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル [^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.02(s, 1H), 7.96(dd, $J=1.9$ and 7.2Hz , 1H), 7.87(s, 1H), 7.12(dd, $J=1.9$ and 7.2Hz , 1H), 4.20(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 3H), 1.19(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).] の茶色油状混合物(総収率: 87.2%)を得た。

30

【 0 0 6 1 】

実施例 - 8

実施例 - 6 と同様にして、3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルと2 - クロロ - 5 - ニトロトルエンを反応させ、1 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体を定量的に得た。mp: 75 ~ 77 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.14(dd, $J=0.6$ and 2.8Hz , 1H), 8.00(ddd, $J=0.6$, 2.8 and 9.1Hz , 1H), 6.96(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.16(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.15(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【 0 0 6 2 】

実施例 - 9

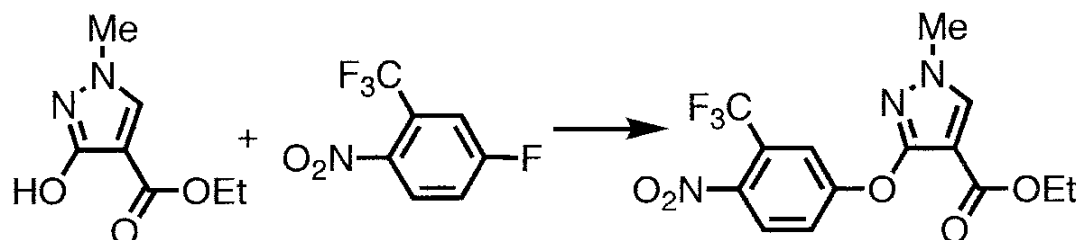
実施例 - 6 と同様にして、3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルと2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1 - メチル - 3 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(収率: 98.9%)を得た。mp: 110 ~ 112 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.60(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(dd, $J=2.8$ and 9.1Hz , 1H), 7.92(s, 1H), 7.15(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.15(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.90(s, 3H), 1.11(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

40

【 0 0 6 3 】

実施例 - 10

【 化 3 8 】



3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(3.69 g, 21.7 mmol)と炭酸カリウム(4.50 g, 32.6 mmol)のDMF(60 mL)溶液に5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゾトリフルオリド(5 g, 23.9 mmol)を0 にて加え、徐々に室温まで昇温させ、そのまま12時間撹拌した後、80 で2時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(300 mL)にあけ、析出した固体を濾過し水で洗浄した後、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/3)で十分に洗浄することにより、1 - メチル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(7.97 g, 定量的)を得た。mp: 78 ~ 80 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.98(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.88(s, 1H), 7.54(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.37(dd, $J=2.5$ and 8.8Hz , 1H), 4.18(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 3H), 1.19(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【 0 0 6 4 】

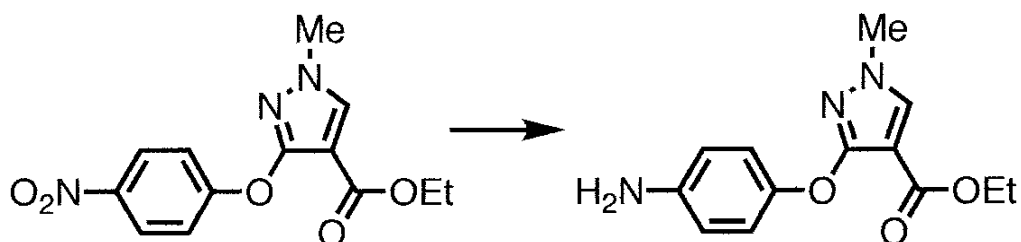
実施例 - 1 1

実施例 - 6 と同様にして、3 - ヒドロキシ - 1 - エチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルと5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1 - エチル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡黄色油状物(収率: 80.0%)を得た。 ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.98(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91(s, 1H), 7.55(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.35(dd, $J=2.5$ and 8.8Hz , 1H), 4.19(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.13(q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.53(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.20(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【 0 0 6 5 】

実施例 - 1 2

【 化 3 9 】



【 0 0 6 6 】

実施例 - 1 6 と同様にして、1 - メチル - 3 - (4 - ニトロフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを水素ガスとパラジウム/カーボンを用いた接触還元により、3 - (4 - アミノフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(収率: 92.9%)を得た。mp: 126 ~ 128 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.74(s, 1H), 7.00(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.65(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.25(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.55(br s, 2H), 1.27(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【 0 0 6 7 】

実施例 - 1 3

実施例 - 16 と同様にして、3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルと3 - (3 - クロロ - 6 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの混合物を水素ガスとパラジウム/カーボンを用いた接触還元により、3 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル [^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.76(s, 1H), 7.20(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.91(dd, $J=2.3$ and 8.5Hz , 1H), 6.69(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.24(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.10(br s, 2H), 3.81(s, 3H), 1.27(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).] 及び3 - (6 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル [^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.75(s, 1H), 7.03~7.05(m, 1H), 6.92~6.94(m, 1H), 6.75~6.78(m, 1H), 4.23(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.07(br s, 2H), 3.77(s, 3H), 1.23(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).] の混合淡茶色固体を定量的に得た。mp: 61 ~ 62

【0068】

実施例 - 14

実施例 - 16 と同様にして、1 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを水素ガスとパラジウム/カーボンを用いた接触還元により、3 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - エチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡茶色固体(収率: 85.2%)を得た。mp: 89 ~ 91 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.72(s, 1H), 6.91(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.47(dd, $J=2.8$ and 8.5Hz , 1H), 4.26(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.71(s, 3H), 3.49(br s, 2H), 2.19(s, 3H), 1.29(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【0069】

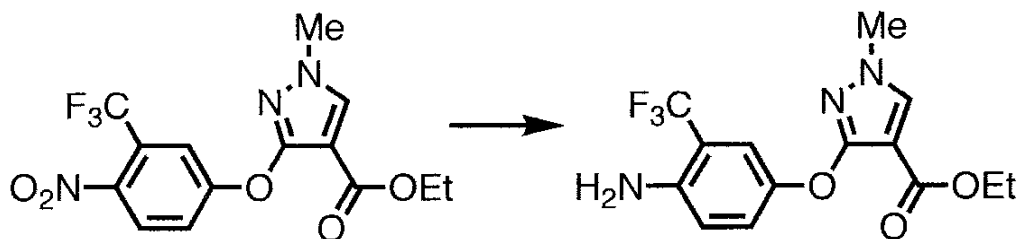
実施例 - 15

実施例 - 16 と同様にして、1 - メチル - 3 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを水素ガスとパラジウム/カーボンを用いた接触還元により、3 - (4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡茶色固体を定量的に得た。mp: 83 ~ 85 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.77(s, 1H), 7.03(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J=2.8$ and 8.8Hz , 1H), 4.23(q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.72(br s, 2H), 1.23(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

【0070】

実施例 - 16

【化40】



1 - メチル - 3 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(7.98 g, 22.2 mmol)のトルエン(400 mL)溶液をオートクレーブに入れ、10%パラジウム/カーボン(3 g)の水(10 mL)懸濁液を加えた。水素ガスでオートクレーブ内を充分置換した後、5気圧の水素ガス圧下で溶液を室温で3時間撹拌した。反応終了後、触媒をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1)を用いて精製することにより、3 - (4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡橙色固体(6.80 g, 収率: 93.0%)を得た。mp: 72 ~ 74 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.76

(s, 1H), 7.27(d, J=2.8Hz, 1H), 7.17(dd, J=2.8 and 8.8Hz, 1H), 6.71(d, J=8.8Hz, 1H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 4.01(br s, 2H), 3.75(s, 3H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H).

【 0 0 7 1 】

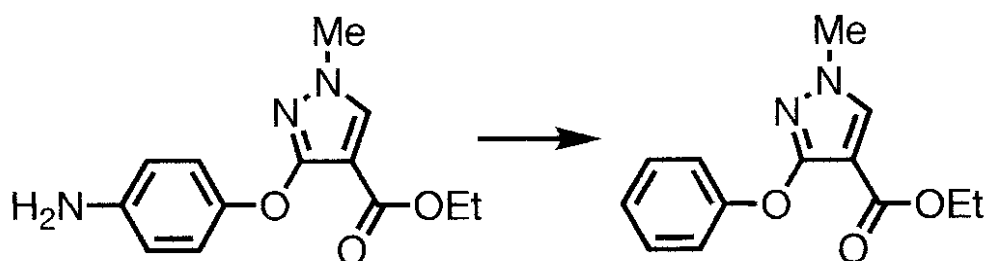
実施例 - 1 7

実施例 - 1 6 と同様にして、1 - エチル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを水素ガスとパラジウム/カーボンを用いた接触還元により、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - エチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡褐色油状物を定量的に得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.80(s, 1H), 7.25(d, J=2.8Hz, 1H), 7.16(dd, J=2.8 and 8.8Hz, 1H), 6.71(d, J=8.8Hz, 1H), 4.24(q, J=7.2Hz, 2H), 4.03(q, J=7.2Hz, 2H), 2.50 ~ 4.00(br, 2H), 1.45(t, J=7.2Hz, 3H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 0 7 2 】

実施例 - 1 8

【 化 4 1 】

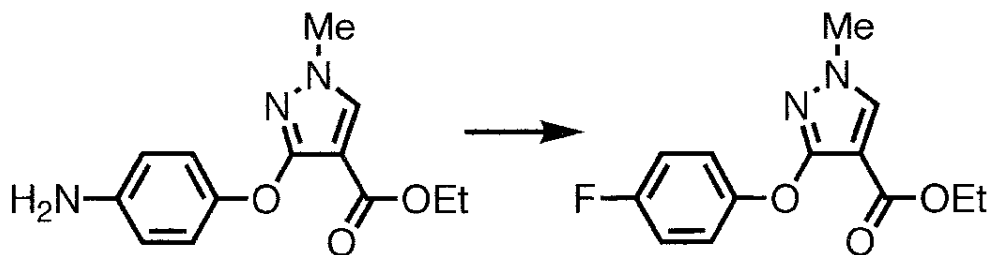


3 - (4 - アミノフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(5.0 g, 19.1 mmol)のアセトニトリル(30 mL)溶液に、42%ホウフッ化水素酸(60 mL)を0 にて加え、20分間撹拌した。次いでそのままの温度で、水(50 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(3.70 g, 53.6 mmol)を滴下にて加え、1時間撹拌した。反応混合溶液中に析出した固体を濾過にて単離し、水で軽く洗浄し更に、クロロホルム/ヘキサンの混合溶媒(1/5)で洗浄し、乾燥させた。次いでこのものにTHF(50 mL)を加え、0 以下に冷却し、水素化トリブチルスズ(6.11 g, 21.0 mmol)を滴下にて加え、12時間室温で撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(100 mL)にあげ、酢酸エチル(100 mL × 2)で抽出した。有機層を水(100 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/3)を用いて精製することにより、1 - メチル - 3 - フェノキシピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡橙色固体(4.68 g, 収率：99.4%)を得た。mp: 68 ~ 70 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.80(s, 1H), 7.28 ~ 7.36(m, 2H), 7.04 ~ 7.15(m, 3H), 4.19(q, J=7.2Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 0 7 3 】

実施例 - 1 9

【 化 4 2 】



10

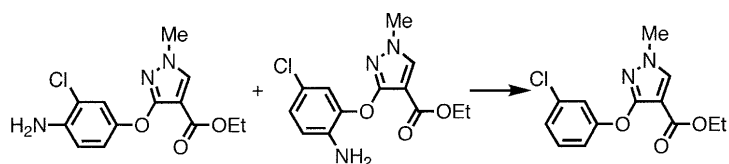
3 - (4 - アミノフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1.25 g, 4.79 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、42% ホウフッ化水素酸 (15 mL) を 0 にて加え、20 分間撹拌した。次いでそのままの温度で、水 (10 mL) に溶かした亜硝酸ナトリウム (0.93 g, 13.4 mmol) を滴下にて加え、1 時間撹拌した。反応混合溶液中に析出した固体を濾過にて単離し、水で軽く洗浄し更に、クロロホルム/ヘキサンの混合溶媒 (1/5) で洗浄し、乾燥させた。次いでこのものを 170 °C まで昇温させ 20 分間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン = 1/3) を用いて精製することにより、1 - メチル - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体 (0.67 g, 収率：52.6%) を得た。mp: 85 ~ 87 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 7.78 (s, 1H), 7.07 ~ 7.14 (m, 2H), 6.97 ~ 7.05 (m, 2H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H) .

20

【 0 0 7 4 】

実施例 - 20

【 化 4 3 】



30

3 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル及び 3 - (6 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの混合物 (10.0 g, 30.7 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、42% ホウフッ化水素酸 (100 mL) を 0 にて加え、20 分間撹拌した。次いでそのままの温度で、水 (70 mL) に溶かした亜硝酸ナトリウム (5.30 g, 76.8 mmol) を滴下にて加え、1 時間撹拌した。反応混合溶液中に析出した固体を濾過にて単離し、水で軽く洗浄し更に、クロロホルム/ヘキサンの混合溶媒 (1/5) で洗浄し、乾燥させた。次いでこのものに THF (50 mL) を加え、0 °C 以下に冷却し、水素化トリブチルスズ (10.7 g, 38.8 mmol) を滴下にて加え、12 時間室温で撹拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (300 mL) にあけ、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (200 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン = 1/3) を用いて精製することにより、1 - メチル - 3 - (3 - クロロフェノキシ) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡橙色固体 (3.40 g, 収率：38.1%) を得た。mp: 58 ~ 60 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 7.82 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2 and 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.2 and 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.2 and 8.2 Hz, 1H), 6.97 ~ 7.12 (m, 3H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H) .

40

【 0 0 7 5 】

50

実施例 - 2 1

実施例 - 2 3 と同様にして、1 - メチル - 3 - (4 - アミノフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルからジアゾニウム塩を調製し、塩化第一銅と反応させることにより1 - メチル - 3 - (4 - クロロフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡橙色固体(収率: 98.1%)を得た。mp: 75 ~ 77 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.80(s, 1H), 7.27(d, J=8.8Hz, 2H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 4.20(q, J=7.2Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 0 7 6 】

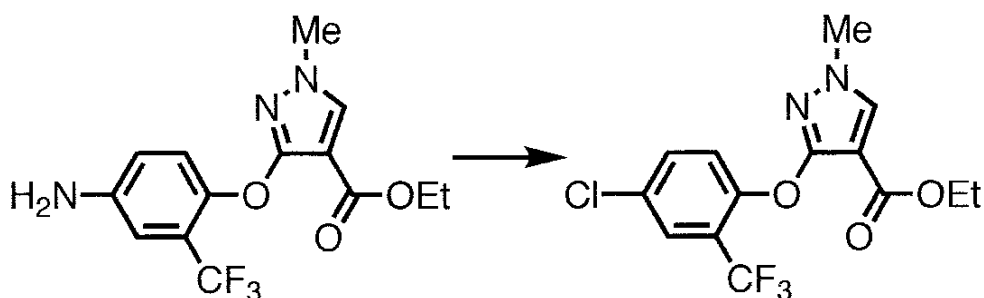
実施例 - 2 2

実施例 - 2 3 と同様にして、1 - メチル - 3 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルからジアゾニウム塩を調製し、塩化第一銅と反応させることにより1 - メチル - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの淡黄色状物(収率: 99.5%)を得た。 ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.78(s, 1H), 7.19(d, J=2.5Hz, 1H), 7.08(dd, J=2.5 and 8.8Hz, 1H), 6.92(d, J=8.8Hz, 1H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 0 7 7 】

実施例 - 2 3

【 化 4 4 】

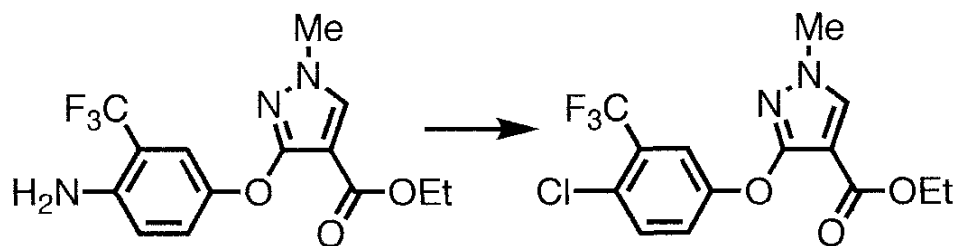


濃塩酸(3.0 mL)、アセトン(45 mL)の混合溶液に、1 - メチル - 3 - (4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(4.0 g, 11.1 mmol)を室温で加え、20分間撹拌した。0 以下に冷却した後、水(5 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(0.77 g, 9.11 mmol)を滴下にて加え、そのままの温度で30分間撹拌した。次いでこのものに第一塩化銅(1.21 g, 12.2 mmol)を0 にて少量ずつ加え、1時間室温で撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(100 mL)にあげ、酢酸エチル(100 mL x 2)で抽出した。有機層を水(100 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3)を用いて精製することにより、1 - メチル - 3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(2.64 g, 収率: 68.2%)を得た。mp: 78 ~ 80 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.64(d, J=2.5Hz, 1H), 7.41(dd, J=2.5 and 8.8Hz, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 1H), 4.18(q, J=7.2Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 0 7 8 】

実施例 - 2 4

【 化 4 5 】



10

濃塩酸(3.7 mL)、水(2.5 mL)及びリン酸(1.2 mL)の混合溶液に、3-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.0 g, 6.84 mmol)を室温に加え、30分間撹拌した。0℃以下に冷却した後、水(3 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(0.46 g, 6.68 mmol)を滴下にて加え、そのままの温度で30分間撹拌した。別のフラスコに亜硝酸銅(五水和物)(1.68 g, 6.68 mmol)と塩化ナトリウム(1.63 g, 27.9 mmol)及び水(5 mL)の混合溶液を調製し、室温にて少量ずつ先のジアゾ化反応物を滴下した。50℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を水(100 mL)にあげ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。有機層を水(100 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンで再結晶することにより、3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルの白色固体(0.09 g, 収率: 3.68%)を得た。mp: 44~45℃; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS}, \text{ppm})$: 7.82(s, 1H), 7.42~7.46(m, 2H), 7.25(m, 1H), 4.20(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.83(s, 3H), 1.21(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

20

【0079】

実施例 - 25

実施例 - 6と同様にして、3-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルと4-フルオロ-3,5-ジクロロベンゾトリフルオリドを反応させ、3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルの白色固体(収率: 95.4%)を得た。mp: 112~114℃; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS}, \text{ppm})$: 7.78(s, 1H), 7.63(s, 2H), 4.33(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.69(s, 3H), 1.35(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

30

【0080】

実施例 - 26

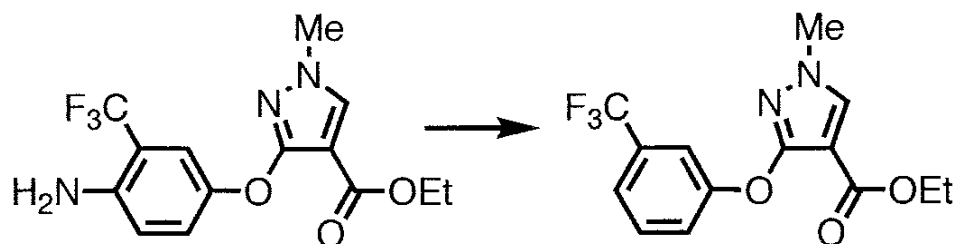
実施例 - 18と同様にして、1-メチル-3-(4-アミノ-2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルからジアゾニウム塩を調製し、水素化トリブチルスズと反応させることにより1-メチル-3-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの淡黄色油状物(収率: 79.4%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS}, \text{ppm})$: 7.68(s, 1H), 7.66(dd, $J=0.6\text{and}8.5\text{Hz}$, 1H), 7.45(ddd, $J=0.6, 8.5\text{and}8.5\text{Hz}$, 1H), 7.16(dd, $J=8.5\text{and}8.5\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.15(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.83(s, 3H), 1.10(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【0081】

実施例 - 27

【化46】

40



10

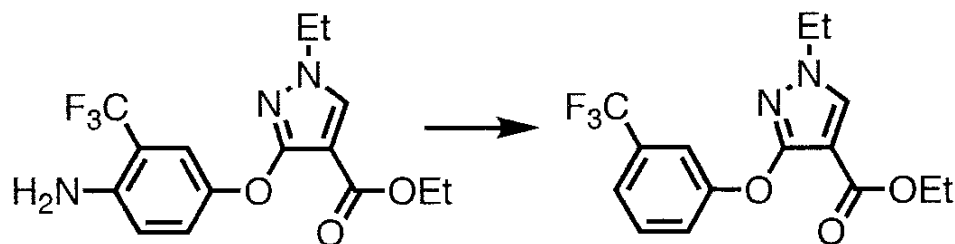
濃塩酸(3.4 mL)、水(6.8 mL)の混合溶液に、1-メチル-3-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチル(3.0 g, 9.11 mmol)加え、溶解するまで還流下で撹拌した。完全溶解した混合溶液を室温まで冷却し、さらに濃塩酸(2.4 mL)を加え、0 以下に冷却し、水(1.5 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(0.62 g, 9.11 mmol)を滴下し、そのままの温度で1時間撹拌した。その後、32%次亜リン酸(9.4 g, 45.6 mmol)を滴下にて加え、3時間室温で撹拌した。反応終了後、反応混合物を5%水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)にあけ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。有機層を水(100 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/3)を用いて精製することにより、1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの橙色油状物(1.87 g, 収率：65.3%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.84(s, 1H), 7.44(dd, J=7.0 and 7.0Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.32(d, J=7.0Hz, 1H), 7.30(d, J=7.0Hz, 1H), 4.18(q, J=7.2Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H).

20

【0082】

実施例 - 28

【化47】



30

1-エチル-3-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.88 g, 8.39 mmol)のアセトニトリル(10 mL)溶液に、42%ホウフッ化水素酸(20 mL)を0 にて加え、20分間撹拌した。次いでそのままの温度で、水(20 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(1.62 g, 23.5 mmol)を滴下にて加え、1時間撹拌した。反応混合物を水(100 mL)にあけ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。有機層を水(100 mL×1)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物にHF(50 mL)を加え、0 以下に冷却し、水素化トリブチルスズ(2.44 g, 8.39 mmol)を滴下にて加え、12時間室温で撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(100 mL)にあけ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。有機層を水(100 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/6)を用いて精製することにより、1-エチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの淡黄色油状物(1.57 g, 収率：57.0%)を得た。¹H

40

50

【 0 0 8 3 】

【化 4 8】



20

【 0 0 8 4 】

【化 4 9】



40

【 0 0 8 5 】

50

) : 7.82(s, 1H), 7.12~7.22(m, 2H), 6.98~7.09(m, 2H), 3.78(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0086】

実施例 - 32

実施例 - 30と同様にして3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸の白色固体(収率: 95.7%)を得た。mp: 157~159 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.84(s, 1H), 7.08~7.23(m, 4H), 3.81(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0087】

10

実施例 - 33

実施例 - 30と同様にして3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸の淡橙色固体(収率: 68.2%)を得た。mp: 184~186 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.83(s, 1H), 7.30(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.12(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.79(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0088】

実施例 - 34

実施例 - 30と同様にして3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸の白色固体(収率: 83.9%)を得た。mp: 180~182 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.81(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.21(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.12(dd, $J=2.2$ and 8.8Hz , 1H), 7.03(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 2.27(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

20

【0089】

実施例 - 35

実施例 - 30と同様にして3-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、3-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸の白色固体を定量的に得た。mp: 200~202 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.64(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.45(dd, $J=2.5$ and 8.8Hz , 1H), 7.17(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.80(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

30

【0090】

実施例 - 36

実施例 - 30と同様にして3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸の白色固体(収率: 89.3%)を得た。mp: 126~128 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.52(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.31(dd, $J=2.8$ and 8.8Hz , 1H), 3.82(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

40

【0091】

実施例 - 37

実施例 - 30と同様にして3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸の白色固体(収率: 93.7%)を得た。mp: 252~254 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.82(s, 1H), 7.64(s, 2H), 3.72(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0092】

実施例 - 38

実施例 - 30と同様にして1-メチル-3-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾ

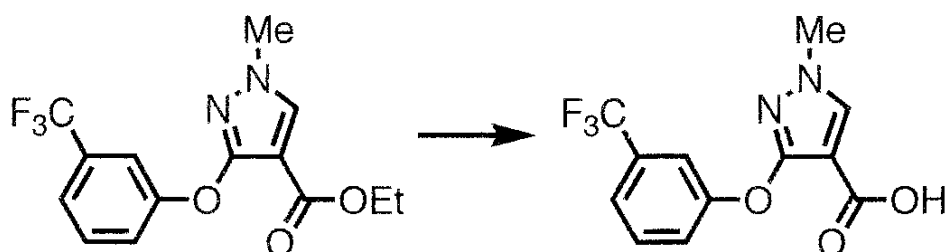
50

ール - 4 - カルボン酸エチルを加水分解し、1 - メチル - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体 (収率: 79.0%) を得た。mp: 183 ~ 185 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.50(ddd, J=1.3, 8.5 and 8.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.5 and 8.5Hz, 1H), 7.20(d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 ~ 7.25(m, 2H), 3.80(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【 0 0 9 3 】

実施例 - 3 9

【 化 5 0 】



10

1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1.22 g, 3.88 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、20%水酸化カリウム (10 mL) を加え、100 で3時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を2N - 塩酸 (100 mL) にあけ、析出した固体を濾過した後、水で洗浄し充分乾燥させることにより、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体 (0.89 g, 収率: 79.8%) を得た。mp: 139 ~ 141 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.86(s, 1H), 7.34 ~ 7.50(m, 4H), 3.82(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

20

【 0 0 9 4 】

実施例 - 4 0

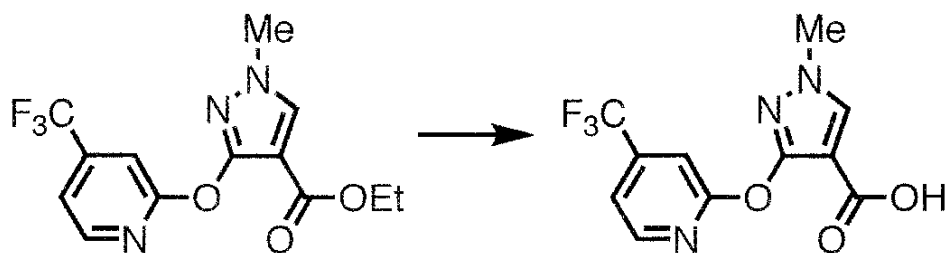
実施例 - 3 0 と同様にして1 - エチル - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを加水分解し、1 - エチル - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体を定量的に得た。mp: 129 ~ 131 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.90(s, 1H), 7.33 ~ 7.49(m, 4H), 4.08(q, J=7.5Hz, 2H), 1.49(t, J=7.5Hz, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

30

【 0 0 9 5 】

実施例 - 4 1

【 化 5 1 】



40

1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルピリジルオキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3.15 g, 9.99 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、20%水酸化カリウム (10 mL) を加え、100 で5時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を2N - 塩酸 (200 mL) にあけ、析出した固体を濾過した後、水で洗浄し充分乾燥させることにより、1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルピリジルオキシ)ピラゾール - 4 - カルボンの白色固体 (2.29 g, 収率: 79.8%)

50

を得た。mp: 156 ~ 158 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.27(d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.89(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.89(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0096】

実施例 - 42

実施例 - 49と同様にして、1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-カルボン酸とエチルプロピルアミンとを反応させ、N-エチル-N-プロピル-1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-カルボキサミドの黄色油状物(収率: 92.0%)を得た。 ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.57(s, 1H), 7.27~7.33(m, 2H), 7.04~7.14(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.35~3.54(br, 2H), 3.32(dd, $J=7.5$ and 7.5Hz , 2H), 1.30~1.60(br, 2H), 0.90~1.20(br, 3H), 0.80(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

10

【0097】

実施例 - 43

実施例 - 49と同様にして、1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-カルボン酸と3-トリフルオロメチルアニリンとを反応させ、N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 82.2%)を得た。mp: 177~178 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.61(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.40~7.49(m, 3H), 7.22~7.34(m, 5H), 3.80(s, 3H).

20

【0098】

実施例 - 44

実施例 - 49と同様にして、1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-カルボン酸とO-エチルヒドロキシルアミン・塩酸塩とを反応させ、N-エトキシ-1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-カルボキサミドの黄色油状物(収率: 73.2%)を得た。 ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.10(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.34~7.45(m, 2H), 7.17~7.25(m, 3H), 4.05(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.76(s, 3H), 1.30(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

【0099】

実施例 - 45

実施例 - 49と同様にして、3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸とO-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩とを反応させ、N-メトキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミドの無色透明油状物(収率: 77.9%)を得た。 ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.14(br s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.21(dd, $J=9.1\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.08(dd, $J=9.1\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=7.9\text{Hz}$, 2H), 3.87(s, 3H), 3.74(s, 3H).

30

【0100】

実施例 - 46

実施例 - 49と同様にして、3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸とアニリンとを反応させ、N-フェニル-3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 49.2%)を得た。mp: 156~158 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.36(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.58(dd, $J=1.3$ and 8.8Hz , 2H), 7.29~7.40(m, 4H), 7.21(dd $J=1.3$ and 8.8Hz , 2H), 7.10(ddd, $J=1.3$, 8.8 and 8.8Hz , 1H), 3.82(s, 3H).

40

【0101】

実施例 - 47

実施例 - 49と同様にして、3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸と2,4-ジフルオロアニリンとを反応させ、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 85.1%)を得た。mp: 151~153 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.32(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.48~7.58(m, 2H), 7.35(dd, $J=8.8$ and 8.8Hz , 1H), 7.33(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.17~7.25(m, 2H), 7.03(dddd, $J=2.5$, 2.5 , 8.8 and 8.8Hz , 1H), 3.81(s, 3H).

50

【 0 1 0 2 】

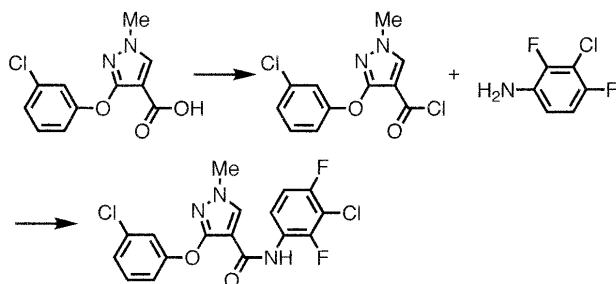
実施例 - 4 8

実施例 - 4 9 と同様に、3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの淡桃色固体(収率: 58.3%)を得た。mp: 162 ~ 164 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.70(br s, 1H), 8.43(dd d, $J=8.8\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=6.0$ and 9.2Hz , 1H), 7.91(s, 1H), 7.40(dd, $J=1.5$ and 1.5Hz , 1H), 7.34(dd, $J=7.8$ and 7.8Hz , 1H), 7.15 ~ 7.25(m, 2H), 6.82 ~ 6.94(m, 2H), 3.83(s, 3H).

【 0 1 0 3 】

実施例 - 4 9

【 化 5 2 】



3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸(0.30 g, 1.19 mmol)のトルエン(25 mL)溶液に、塩化チオニル(1.0 mL)を室温に加え、この溶液を120 °で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 °まで昇温し、Dean - Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0 °まで冷却し、次いで3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロアニリン(0.23 g, 1.43 mmol)及びトリエチルアミン(0.14 g, 1.43 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出した。有機層を水(20 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(0.39 g, 収率: 85.9%)を得た。mp: 168 ~ 169 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.72(br s, 1H), 8.37(ddd, $J=8.9\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=5.6$ and 8.9Hz , 1H), 7.91(s, 1H), 7.40(dd, $J=2.2$ and 2.2Hz , 1H), 7.35(dd, $J=7.8$ and 7.8Hz , 1H), 7.17 ~ 7.24(m, 1H), 6.99(ddd, $J=8.9\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=2.2$ and 8.9Hz , 1H), 3.83(s, 3H).

【 0 1 0 4 】

実施例 - 5 0

実施例 - 4 9 と同様に、3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - トリフルオロメチルアニリンとを反応させ、N - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 91.3%)を得た。mp: 189 ~ 191 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.51(s, 1H), 7.91(s, 2H), 7.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.39(dd, $J=7.8$ and 7.8Hz , 1H), 7.27(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.80(s, 3H).

【 0 1 0 5 】

実施例 - 5 1

実施例 - 4 9 と同様に、3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と0 - エチルヒドロキシルアミン・塩酸塩とを反応させ、N - エトキシ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 80.6%)を得た。mp: 108 ~ 110 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.03(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.36(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 4.06(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 1.30

10

20

30

40

50

(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 1 0 6 】

実施例 - 5 2

実施例 - 4 9 と同様にして、3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 82.2%)を得た。mp: 192 ~ 194 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.74(br s, 1H), 8.36 ~ 8.48(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.27(d, J=2.2Hz, 1H), 7.20(dd, J=2.2 and 8.2Hz, 1H), 7.16(d, J=8.2Hz, 1H), 6.81 ~ 6.94(m, 2H), 3.76(s, 3H), 2.31(s, 3H).

10

【 0 1 0 7 】

実施例 - 5 3

実施例 - 4 9 と同様にして、3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 78.2%)を得た。mp: 194 ~ 196 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.78(br s, 1H), 8.38(ddd, J=8.8Hz, J_{HF} =5.6 and 8.8Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.28(d, J=2.5Hz, 1H), 7.21(dd, J=2.5 and 8.5Hz, 1H), 7.16(d, J=8.5Hz, 1H), 6.99(ddd, J=8.8Hz, J_{HF} =2.2 and 8.5Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 2.31(s, 3H).

20

【 0 1 0 8 】

実施例 - 5 4

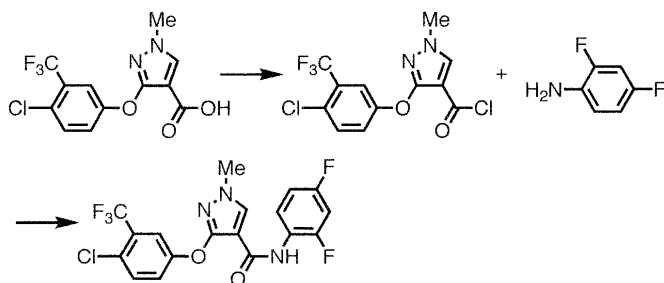
実施例 - 4 9 と同様にして、3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と0 - エチルヒドロキシルアミン・塩酸塩とを反応させ、N - エトキシ - 3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 43.8%)を得た。mp: 127 ~ 129 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.98(br s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.54(s, 1H), 4.05(q, J=7.2Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 1.31(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 1 0 9 】

実施例 - 5 5

【 化 5 3 】

30



3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸(0.45 g, 1.40 mmol)のトルエン(25 mL)溶液に、塩化チオニル(1.5 mL)を室温に加え、この溶液を120 で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 まで昇温し、Dean - Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0 まで冷却し、次いで2,4 - ジフルオロアニリン(0.24 g, 1.82 mmol)及びトリエチルアミン(0.18 g, 1.82 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(20 mL × 2)で抽出した。有機層を水(20 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色

40

50

固体 (0.15 g, 収率: 24.8%) を得た。mp: 182 ~ 184 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.64 (br s, 1H), 8.43(ddd, $J=8.8\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=6.0$ and 9.0Hz , 1H), 7.93(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.50 ~ 7.60(m, 2H), 6.83 ~ 6.96(m, 2H), 3.83(s, 3H) .

【 0 1 1 0 】

実施例 - 5 6

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とフルフリルアミンとを反応させ、N - フルフリル - 1 - メチル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 75.5%) を得た。mp: 189 ~ 192 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.81(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.36(dd, $J=0.6$ and 1.9Hz , 1H), 6.90(br t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.32(dd, $J=1.9$ and 3.1Hz , 1H), 6.27(dd, $J=0.6$ and 3.1Hz , 1H), 4.64(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.68(s, 3H) .

10

【 0 1 1 1 】

実施例 - 5 7

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 47.6%) を得た。mp: 178 ~ 180 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.59(br s, 1H), 8.41(ddd, $J=8.8\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=6.0$ and 8.9Hz , 1H), 7.88(s, 1H), 7.70(s, 2H), 6.83 ~ 6.96(m, 2H), 3.73(s, 3H) .

20

【 0 1 1 2 】

実施例 - 5 8

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 61.1%) を得た。mp: 172 ~ 174 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.55(br s, 1H), 8.32(ddd, $J=8.8\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=6.0$ and 9.1Hz , 1H), 7.92(s, 1H), 7.72(d, $J=1.2$ and 7.5Hz , 1H), 7.61(ddd, $J=1.2$, 7.5 and 7.5Hz , 1H), 7.47(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34(dd, $J=7.5$ and 7.5Hz , 1H), 6.80 ~ 6.93(m, 2H), 3.79(s, 3H) .

30

【 0 1 1 3 】

実施例 - 5 9

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とエチルプロピルアミンとを反応させ、N - エチル - N - プロピル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの無色透明油状物 (収率: 66.7%) を得た。 ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.56(s, 1H), 7.42(dd, $J=7.2$ and 7.2Hz , 1H), 7.39(s, 1H), 7.37(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 3.45(br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.39(br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.25 ~ 3.35(m, 2H), 1.55 ~ 1.34(m, 2H), 0.90 ~ 1.20(m, 3H), 0.81(br t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) .

【 0 1 1 4 】

実施例 - 6 0

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とブチルアミンとを反応させ、N - ブチル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 99.3%) を得た。mp: 53 ~ 55 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.38 ~ 7.55(m, 4H), 6.51(br s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.39(dt, $J=7.2$ and 7.2Hz , 2H), 1.54(tt, $J=7.2$ and 7.2Hz , 2H), 1.33(tq, $J=7.2$ and 7.2Hz , 2H), 0.91(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) .

40

【 0 1 1 5 】

実施例 - 6 1

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とシクロプロピルアミンとを反応させ、N - シクロプロピル - 1 -

50

メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色針状結晶(収率: 71.5%)を得た。mp: 108 ~ 110 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.84(s, 1H), 7.37 ~ 7.54(m, 4H), 6.60(br s, 1H), 3.77(s, 3H), 2.83(m, 1H), 0.82(m, 2H), 0.53(m, 2H) .

【 0 1 1 6 】

実施例 - 6 2

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とプロパルギルアミンとを反応させ、N - プロパルギル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 83.1%)を得た。mp: 98 ~ 100 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.43 ~ 7.57(m, 4H), 6.72(br t, J=5.3Hz, 1H), 4.20(dd, J=2.5 and 5.3Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 2.24(t, J=2.5Hz, 1H) .

【 0 1 1 7 】

実施例 - 6 3

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - クロロベンジルアミンとを反応させ、N - (3 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 91.6%)を得た。mp: 125 ~ 127 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.89(br s, 1H), 7.36 ~ 7.54(m, 4H), 7.14 ~ 7.31(m, 4H), 6.90(br t, J=6.0Hz, 1H), 4.58(d, J=6.0Hz, 2H), 3.79(s, 3H) .

【 0 1 1 8 】

実施例 - 6 4

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とアニリンとを反応させ、N - フェニル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 93.9%)を得た。mp: 128 ~ 130 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.36(br s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.46 ~ 7.60(m, 6H), 7.34(dd, J=7.5 and 7.5Hz, 2H), 7.11(dd, J=7.5 and 7.5Hz, 1H), 3.81(s, 3H) .

【 0 1 1 9 】

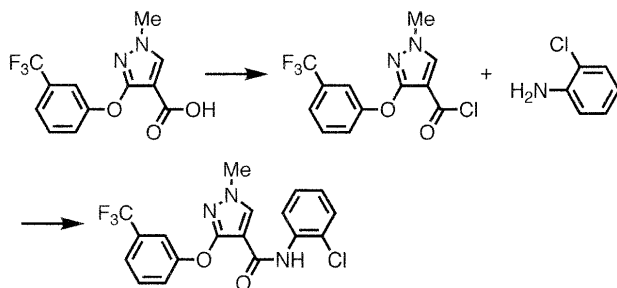
実施例 - 6 5

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と4 - フルオロアニリンとを反応させ、N - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 81.0%)を得た。mp: 116 ~ 118 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.32(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.45 ~ 7.60(m, 6H), 7.03(dd, J=8.5 and 8.5Hz, 2H), 3.81(s, 3H) .

【 0 1 2 0 】

実施例 - 6 6

【 化 5 4 】



1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸(0.31 g, 1.08 mmol)のトルエン(20 mL)溶液に、塩化チオニル(1 mL)を室温に加え、この溶液を

120 で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 まで昇温し、Dean - Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0 まで冷却し、次いで2 - クロロアニリン(0.17 g, 1.30 mmol)及びトリエチルアミン(0.13 g, 1.30 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(20 mL)にあけ、酢酸エチル(20 mL × 2)で抽出した。有機層を水(20 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/2)を用いて精製することにより、N - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(0.25 g, 収率：59.0%)を得た。mp: 142 ~ 144 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 9.14(br s, 1H), 8.57(dd, J=1.6 and 7.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.43 ~ 7.58(m, 3H), 7.37(dd, J=1.6 and 7.9Hz, 1H), 7.30(dt, J=1.6 and 7.9Hz, 1H), 7.03(dt, J=1.6 and 7.9Hz, 1H), 3.83(s, 3H).

【 0 1 2 1 】

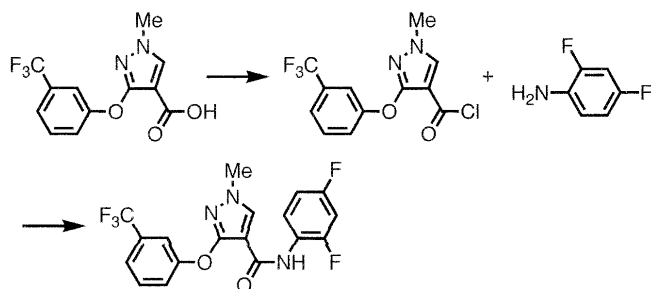
実施例 - 6 7

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - クロロアニリンとを反応させ、N - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率：84.1%)を得た。mp: 123 ~ 125 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.36(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.73(dd, J=1.9 and 1.9Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45 ~ 7.58(m, 3H), 7.41(ddd, J=0.9, 1.9 and 7.9Hz, 1H), 7.25(dd, J=7.9 and 7.9Hz, 1H), 7.09(ddd, J=0.9, 1.9 and 7.9Hz, 1H), 3.81(s, 3H).

【 0 1 2 2 】

実施例 - 6 8

【 化 5 5 】

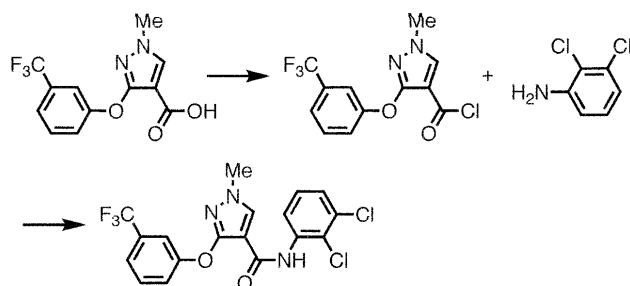


1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸(0.38 g, 1.34 mmol)のトルエン(25 mL)溶液に、塩化チオニル(1.5 mL)を室温に加え、この溶液を120 で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 まで昇温し、Dean - Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0 まで冷却し、次いで2,4 - ジフルオロアニリン(0.23 g, 1.74 mmol)及びトリエチルアミン(0.17 g, 1.74 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(20 mL)にあけ、酢酸エチル(20 mL × 2)で抽出した。有機層を水(20 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(0.40 g, 収率：75.9%)を得た。mp: 158 ~ 159 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.72(br s, 1H), 8.43(ddd, J=9.1Hz, J_{HF}=6.0 and 9.3Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.56(d, J=5.1Hz, 1H), 7.55(d, J=5.1Hz, 1H), 7.48(dd, J=5.1 and 5.1Hz, 1H), 6.83 ~ 6.94(m, 2H), 3.84(s, 3H).

【 0 1 2 3 】

実施例 - 69

【化56】



10

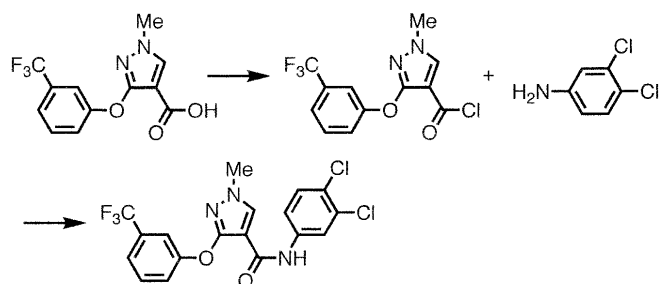
1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸(0.30 g, 1.05 mmol)のトルエン(25 mL)溶液に、塩化チオニル(1.0 mL)を室温に加え、この溶液を120℃で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140℃まで昇温し、Dean-Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0℃まで冷却し、次いで2,3-ジクロロアニリン(0.17 g, 1.05 mmol)及びトリエチルアミン(0.13 g, 1.27 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。有機層を水(20 mL×3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N-(2,3-ジクロロフェニル)-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(0.18 g, 収率: 39.2%)を得た。mp: 160~162℃; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 9.23(br s, 1H), 8.53(dd, J=2.5 and 8.2Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.46~7.56(m, 3H), 7.24(dd, J=8.2 and 8.2Hz, 1H), 7.19(dd, J=2.5 and 8.2Hz, 1H), 3.81(s, 3H).

20

【0124】

実施例 - 70

【化57】



30

1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸(0.30 g, 1.05 mmol)のトルエン(25 mL)溶液に、塩化チオニル(1.0 mL)を室温に加え、この溶液を120℃で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140℃まで昇温し、Dean-Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0℃まで冷却し、次いで3,4-ジクロロアニリン(0.17 g, 1.05 mmol)及びトリエチルアミン(0.13 g, 1.27 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。有機層を水(20 mL×3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(0.31 g, 収率: 69.3%)を得た。mp: 167~168℃; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.35(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.84(d, J=2.2Hz, 1H), 7.46~7.61(m, 4H), 7.39(d, J=2.2Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 3.81(s

40

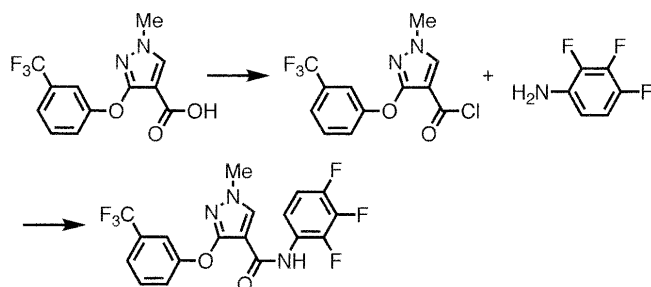
50

, 3H).

【 0 1 2 5 】

実施例 - 7 1

【 化 5 8 】



10

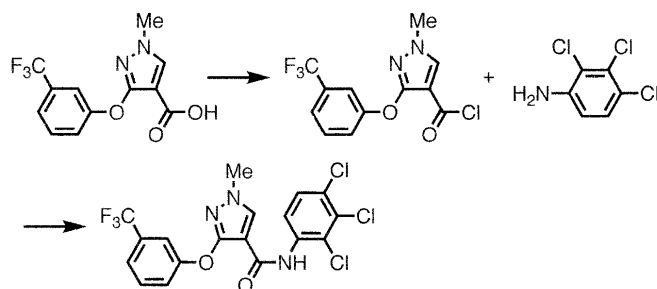
1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.37 g, 1.27 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.0 mL) を室温で加え、この溶液を 120 ° で 2 時間加熱撹拌した。次いで温度を 140 ° まで昇温し、Dean - Stark を用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン (20 mL) を加え、さらに 0 ° まで冷却し、次いで 2,3,4 - トリフルオロアニリン (0.21 g, 1.40 mmol) 及びトリエチルアミン (0.17 g, 1.65 mmol) を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 12 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (2,3,4 - トリフルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (0.47 g, 収率: 88.5%) を得た。mp: 135 ~ 137 ° ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 8.71 (br s, 1H), 8.13 ~ 8.26 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 ~ 7.59 (m, 3H), 6.97 (dddd, J_{HF} = 2.2, 7.7 and 11.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

20

【 0 1 2 6 】

実施例 - 7 2

【 化 5 9 】



1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.30 g, 1.05 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.0 mL) を室温で加え、この溶液を 120 ° で 2 時間加熱撹拌した。次いで温度を 140 ° まで昇温し、Dean - Stark を用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン (20 mL) を加え、さらに 0 ° まで冷却し、次いで 2,3,4 - トリクロロアニリン (0.23 g, 1.16 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 g, 1.27 mmol) を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 12 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (2,3,4 - トリクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (0.16 g, 収率: 3

40

50

3.4%)を得た。mp: 176 ~ 178 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.20(br s, 1H), 8.55(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.94(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.46 ~ 7.58(m, 3H), 7.30(dd, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H).

【0127】

実施例 - 73

実施例 - 49と同様にして、1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸と2,3,5-トリクロロアニリンとを反応させ、N-(2,3,5-トリクロロフェニル)-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 26.9%)を得た。mp: 219 ~ 221 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.12(br s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.49 ~ 7.56(m, 3H), 7.47(s, 1H), 3.83(s, 3H).

10

【0128】

実施例 - 74

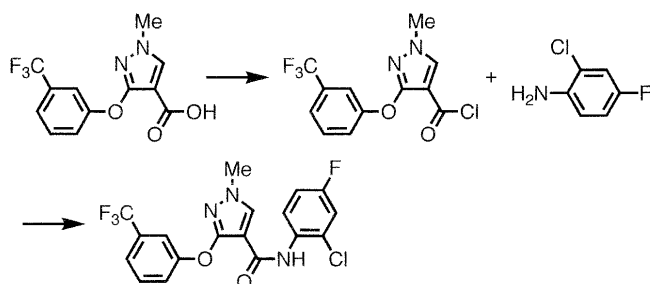
実施例 - 49と同様にして、1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸と2,3,4,5,6-ペンタフルオロアニリンとを反応させ、N-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 12.2%)を得た。mp: 197 ~ 199 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.79(s, 1H), 7.33 ~ 7.41(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.11 ~ 7.18(m, 2H), 3.76(s, 3H).

【0129】

20

実施例 - 75

【化60】



30

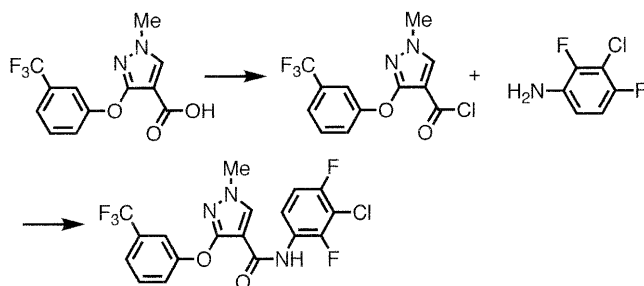
1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸(0.30 g, 1.05 mmol)のトルエン(25 mL)溶液に、塩化チオニル(1.2 mL)を室温に加え、この溶液を120 で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 まで昇温し、Dean-Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン(20 mL)を加え、さらに0 まで冷却し、次いで2-クロロ-4-フルオロアニリン(0.18 g, 1.27 mmol)及びトリエチルアミン(0.13 g, 1.27 mmol)を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出した。有機層を水(20 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(0.35 g, 収率: 81.0%)を得た。mp: 135 ~ 137 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.02(br s, 1H), 8.53(dd, $J=5.6$ and 9.1Hz , 1H), 7.94(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45 ~ 7.58(m, 3H), 7.14(dd, $J=8.0\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.03(ddd, $J=8.0\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=2.8$ and 9.1Hz , 1H), 3.83(s, 3H).

40

【0130】

実施例 - 76

【化61】



10

1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.30 g, 1.05 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.2 mL) を室温で加え、この溶液を 120 °C で 2 時間加熱撹拌した。次いで温度を 140 °C まで昇温し、Dean - Stark を用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン (20 mL) を加え、さらに 0 °C まで冷却し、次いで 3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロアニリン (0.20 g, 1.27 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 g, 1.27 mmol) を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 12 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 -

20

【 0 1 3 1 】

実施例 - 7 7

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と O - エチルヒドロキシルアミン・塩酸塩とを反応させ、N - エトキシ - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 81.1%) を得た。mp: 78 ~ 80 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 9.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 ~ 7.56 (m, 4H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.30 (t, J=6.9 Hz, 3H) .

30

【 0 1 3 2 】

実施例 - 7 8

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と 3,4 - ジメトキシアニリンとを反応させ、N - (3,4 - ジメトキシフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 83.7%) を得た。mp: 134 ~ 136 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 8.26 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 ~ 7.61 (m, 5H), 6.88 (dd, J=2.2 and 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) .

40

【 0 1 3 3 】

実施例 - 7 9

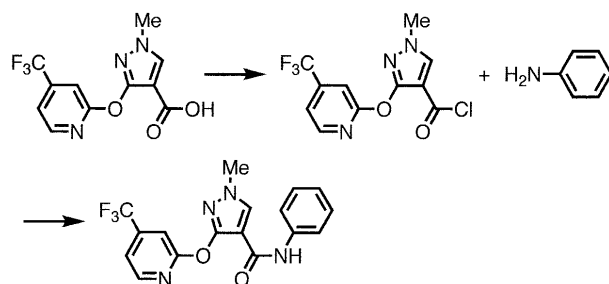
実施例 - 4 9 と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と O - エチルヒドロキシルアミン・塩酸塩とを反応させ、N - エトキシ - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 71.1%) を得た。mp: 58 ~ 60 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 8.97 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.5 and 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.03 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H) .

【 0 1 3 4 】

50

実施例 - 80

【化62】



10

1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.75 g, 2.61 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.5 mL) を室温で加え、この溶液を 120 °C で 2 時間加熱撹拌した。次いで温度を 140 °C まで昇温し、Dean - Stark を用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩化メチレン (20 mL) を加え、さらに 0 °C まで冷却し、次いでアニリン (0.29 g, 3.13 mmol) 及びトリエチルアミン (0.32 g, 3.13 mmol) を加え徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 12 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を 1N - 塩酸 (20 mL) にあけ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - フェニル - 1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (0.31 g, 収率: 3.5%) を得た。mp: 112 ~ 114 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 ~ 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 ~ 7.35 (m, 2H), 7.05 ~ 7.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

20

【0135】

実施例 - 81

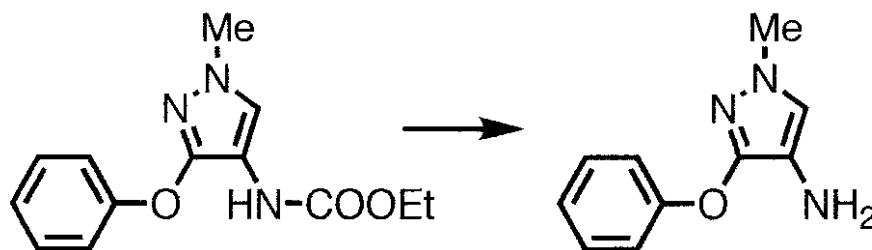
実施例 - 49 と同様にして、1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と 2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体 (収率: 9.4%) を得た。mp: 156 ~ 158 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 8.53 (br s, 1H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.30 ~ 8.42 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.78 ~ 6.92 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

30

【0136】

参考例 - 1

【化63】



40

N - (3 - フェノキシピラゾール - 4 - イル)カルバミン酸エチル (0.83 g, 3.18 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に、20% 水酸化カリウム水溶液 (10 mL) を室温で加え、この溶液を 120 °C で 2 時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を取り除き溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、N - (3 - フェノキシピラゾール - 4 - イル)カルボキサミドの白色固体 (0.31 g, 収率: 3.5%) を得た。mp: 112 ~ 114 °C ; ¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 ~ 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 ~ 7.35 (m, 2H), 7.05 ~ 7.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

50

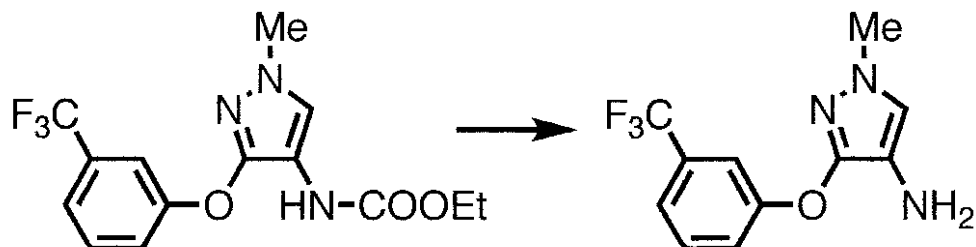
で4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷水(50 mL)にあけ、酢酸エチル(40 mL×2)で抽出した。有機層を水(40 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾過により取り除き、濾液から溶媒を減圧留去することにより、4 - アミノ - 1 - メチル - 3 - フェノキシピラゾールの青緑油状物(0.48 g, 収率: 80.5%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.26 ~ 7.34(m, 2H), 7.09 ~ 7.10(m, 3H), 6.99(s, 1H), 3.72(s, 3H), 2.30 ~ 3.00(br s, 2H).

【 0 1 3 7 】

参考例 - 2

【 化 6 4 】

10



20

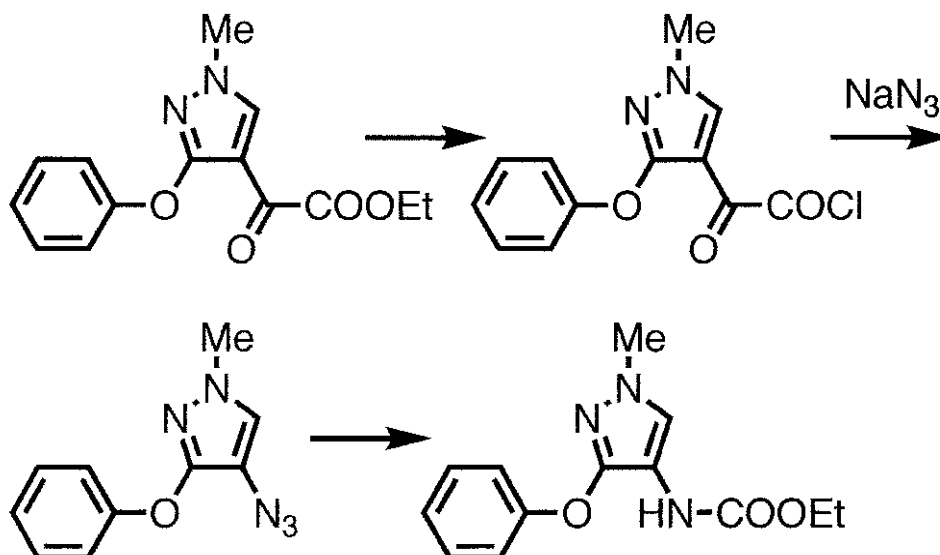
N - [3 - (3 - トリフルオロメチル)フェノキシピラゾール - 4 - イル]カルバミン酸エチル(1.27 g, 3.86 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、20%水酸化カリウム水溶液(5 mL)を室温に加え、この溶液を120 °Cで4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷水(50 mL)にあけ、酢酸エチル(40 mL×2)で抽出した。有機層を水(40 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾過により取り除き、濾液から溶媒を減圧留去することにより、4 - アミノ - [3 - (3 - トリフルオロメチル)フェノキシ]ピラゾール青緑油状物(0.93 g, 収率: 93.7%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.41(dd, J=7.5 and 7.5Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.27(d, J=7.5Hz, 1H), 7.26(d, J=7.5Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 3.74(s, 3H), 2.10 ~ 2.70(br s, 2H).

【 0 1 3 8 】

参考例 - 3

【 化 6 5 】

30



10

1 - メチル - 3 - フェノキシピラゾール - 4 - カルボン酸 (1.0 g, 4.58 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、塩化チオニル (3.0 mL) を室温で加え、この溶液を 120 °C で 2 時間加熱撹拌した。次いで温度を 140 °C まで昇温し、Dean - Stark を用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、DMF (20 mL) を加え、さらに 0 °C まで冷却し、次いでアジ化ナトリウム (0.36 g, 5.50 mmol) を少量ずつ加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷水 (50 mL) にあけ、トルエン (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾過にて取り除いた。得られたアシルアジド誘導体のトルエン溶液に、エタノール (10 mL) を室温で加え、この溶液を 120 °C で 4 時間撹拌した。反応終了後反応混合物から溶媒を減圧留去し、N - (1 - メチル - 3 - フェノキシピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸エチルの淡黄油状物 (0.92 g, 収率: 77.0%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 7.70 (s, 1H), 7.26 ~ 7.35 (m, 2H), 7.02 ~ 7.11 (m, 3H), 6.61 (br s, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

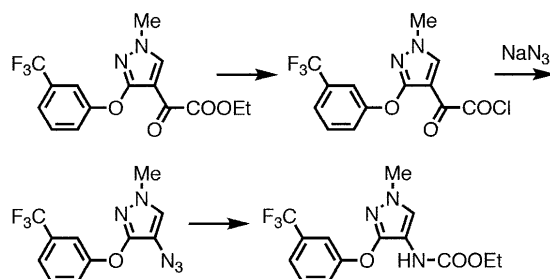
20

30

【 0 1 3 9 】

参考例 - 4

【 化 6 6 】



40

1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1.50 g, 5.24 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、塩化チオニル (1.0 mL) を室温で加え、この溶液を 120 °C で 2 時間加熱撹拌した。次いで温度を 140 °C まで昇温し、Dean - Stark を用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、DMF (20 mL) を加え、さらに 0 °C まで冷却し、次いでアジ化ナトリウム (0.41 g, 6.29 mmol) を少量ずつ加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷水 (50 mL) にあけ、トルエン (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (10 mL × 2) で

50

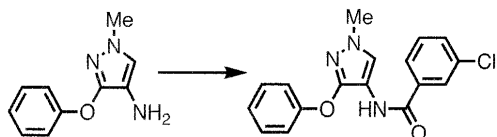
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾過にて取り除いた。得られたアシルアジド誘導体のトルエン溶液に、エタノール(10 mL)を室温に加え、この溶液を120 °Cで4時間撹拌した。反応終了後反応混合物から溶媒を減圧留去し、N-[1-メチル-3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシピラゾール-4-イル]カルバミン酸エチルの無色透明油状物(1.31 g, 収率: 75.9%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.71(br s, 1H), 7.43(d, J=7.5 and 7.5Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.34(d, J=7.5Hz, 1H), 7.27(d, J=7.5Hz, 1H), 6.17(br s, 1H), 4.19(q, J=7.2Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H).

【0140】

参考例 - 5

【化67】

10



3-クロロ安息香酸(0.39 g, 2.54 mmol)のトルエン(20 mL)溶液に、塩化チオニル(1.0 mL)を室温に加え、この溶液を120 °Cで2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 °Cまで昇温し、Dean-Starkを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、DMF(20 mL)を加え、さらに0 °Cまで冷却し、次いで炭酸カリウム(0.38 g, 2.74 mmol)と4-アミノ-3-フェノキシピラゾール(0.40 g, 2.11 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(50 mL)にあけ、酢酸エチル(40 mL×2)で抽出した。有機層を水(40 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾過により取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製することにより、N-(1-メチル-3-フェノキシピラゾール-4-イル)-3-クロロベンズアミドの白色固体(0.49 g, 収率: 71.1%)を得た。mp: 93~95 °C; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.09(s, 1H), 7.68(dd, J=1.9 and 1.9Hz, 1H), 7.57(ddd, J=1.9, 1.9 and 7.9Hz, 1H), 7.51(br s, 1H), 7.49(ddd, J=1.9, 1.9 and 7.9Hz, 1H), 7.31~7.40(m, 3H), 7.09~7.20(m, 3H), 3.86(s, 3H).

20

30

【0141】

参考例 - 6

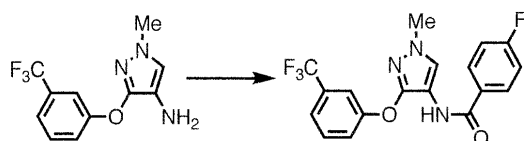
参考例 - 5と同様にして、4-アミノ-[3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ピラゾールと安息香酸クロリドを反応させ、N-[3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシピラゾール-4-イル]-ベンズアミドの白色固体(収率: 53.8%)を得た。mp: 110~112 °C; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.14(s, 1H), 7.75~7.80(m, 2H), 7.40~7.58(m, 6H), 7.32~7.40(m, 2H), 3.84(s, 3H).

【0142】

参考例 - 7

【化68】

40



4-アミノ-[3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ピラゾール(0.26 g, 1.00 mmol)のDMF(25 mL)溶液に、炭酸カリウム(0.16 g, 1.19 mmol)と4-フルオロ安息香酸クロリド(0.17 g, 1.10 mmol)を0 °Cに加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(50 mL)にあけ、酢酸エチル(40 mL×2)で抽

50

出した。有機層を水(40 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾過により取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製することにより、N-[1-メチル-3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシピラゾール-4-イル]-4-フルオロベンズアミドの白色固体(0.20 g, 収率：51.4%)を得た。mp: 114~116 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.11(s, 1H), 7.79(dddd, J=8.5Hz, J_{HF}=3.2, 3.2 and 5.0Hz, 2H), 7.41~7.50(m, 3H), 7.32~7.41(m, 2H), 7.14(dddd, J=8.5Hz, J_{HF}=3.2, 3.2 and 8.5Hz, 2H), 3.86(s, 3H).

【0143】

参考例 - 8

参考例 - 5と同様にして、4-アミノ-[3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ピラゾールと2,4-ジフルオロ安息香酸クロリドを反応させ、N-[1-メチル-3-(3-トリフルオロメチル)フェノキシピラゾール-4-イル]-2,4-ジフルオロベンズアミドの白色固体(収率：46.0%)を得た。mp: 110~112 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.18(ddd, J=6.6Hz, J_{HF}=7.7 and 8.5Hz, 1H), 8.10~8.18(br s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.32~7.41(m, 2H), 7.04(ddd, J=8.7Hz, J_{HF}=2.5 and 8.5Hz, 1H), 6.89(ddd, J=8.7Hz, J_{HF}=2.5 and 12.2Hz, 1H), 3.84(s, 3H).

【0144】

実施例 - 82

実施例 - 10と同様にして、3-ヒドロキシ-1,5-ジメチルピラゾール-4-カルボン酸エチルと5-フルオロ-2-ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1,5-ジメチル-3-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの白色固体(収率：92.7%)を得た。mp: 77~79 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.96(d, J=9.0Hz, 1H), 7.48(d, J=2.6Hz, 1H), 7.30(dd, J=2.6 and 9.0Hz, 1H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.12(t, J=7.1Hz, 3H).

【0145】

実施例 - 83

実施例 - 10と同様にして、3-ヒドロキシ-1-プロピルピラゾール-4-カルボン酸エチルと5-クロロ-2-ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1-プロピル-3-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの黄色油状物(収率：98.3%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.98(d, J=9.0Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.54(d, J=2.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=2.8 and 9.0Hz, 1H), 4.20(q, J=7.0Hz, 2H), 4.03(t, J=7.0Hz, 2H), 1.92(tq, J=7.0 and 7.0Hz, 2H), 1.20(t, J=7.0Hz, 3H), 0.95(t, J=7.0Hz, 3H).

【0146】

実施例 - 84

実施例 - 10と同様にして、1-イソプロピル-3-ヒドロキシピラゾール-4-カルボン酸エチルと5-クロロ-2-ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1-イソプロピル-3-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの黄色油状物(収率：89.5%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.98(d, J=9.0Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.55(d, J=2.7Hz, 1H), 7.34(dd, J=2.8 and 9.0Hz, 1H), 4.42(sep, J=6.8Hz, 1H), 4.19(q, J=7.3Hz, 2H), 1.54(d, J=6.8Hz, 6H), 1.20(t, J=7.3Hz, 3H).

【0147】

実施例 - 85

実施例 - 10と同様にして、1-ブチル-3-ヒドロキシピラゾール-4-カルボン酸エチルと5-クロロ-2-ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1-ブチル-3-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの白色固体(収率：92.3%)を得た。mp: 80~83 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.98(d, J=9.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.53(d, J=2.6Hz, 1H), 7.35(dd, J=2.6 and 9.0Hz, 1H), 4.19(q, J=7.2Hz, 2H), 4.06(t, J=7.4Hz, 2H), 1.87(tt, J=7.4 and 7.4Hz, 2H), 1.35(tq, J=7.4 and 7.4Hz, 2H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 0.97(t, J=7.4Hz, 3H).

【 0 1 4 8 】

実施例 - 8 6

実施例 - 1 0 と同様にして、3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 4 - カルボン酸エチルと5 - クロロ - 2 - ニトロベンゾトリフルオリドを反応させ、1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 98.2%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.99(s, 1H), 7.98(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=2.5Hz, 1H), 7.37(dd, J=2.5 and 8.0Hz, 1H), 4.78(dt, J=4.8Hz, J_{HF}=46.8Hz, 2H), 4.35(dt, J=4.8Hz, J_{HF}=21.8Hz, 2H), 4.24(q, J=7.3Hz, 2H), 1.22(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 4 9 】

実施例 - 8 7

実施例 - 16 と同様にして、1,5 - ジメチル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを還元し、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1,5 - ジメチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(10.6 g, 収率: 92.1%)を得た。mp: 126 ~ 128 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.22(d, J=2.7Hz, 1H), 7.12(dd, J=2.7 and 8.8Hz, 1H), 6.69(d, J=8.8Hz, 1H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 4.00(br s, 2H), 3.62(s, 3H), 2.52(s, 3H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 1 5 0 】

実施例 - 8 8

実施例 - 16 と同様にして、1 - プロピル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを還元し、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - プロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 98.3%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.79(s, 1H), 7.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.15(d, J=1.5 and 8.8Hz, 1H), 6.70(d, J=8.8Hz, 1H), 4.23(q, J=7.0Hz, 2H), 4.01(br s, 2H), 3.94(q, J=7.0Hz, 2H), 1.85(tq, J=7.0 and 7.0Hz, 2H), 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 0.91(t, J=7.0Hz, 3H).

【 0 1 5 1 】

実施例 - 8 9

実施例 - 16 と同様にして、1 - イソプロピル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを還元し、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 99.5%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.79(s, 1H), 7.27(d, J=2.4Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.4 and 8.8Hz, 1H), 6.70(d, J=8.8Hz, 1H), 4.33(sep, J=6.5Hz, 1H), 4.23(q, J=7.3Hz, 2H), 4.00(br s, 2H), 1.47(d, J=6.5Hz, 6H), 1.25(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 5 2 】

実施例 - 9 0

実施例 - 16 と同様にして、1 - ブチル - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを還元し、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - ブチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの無色油状物(収率: 92.6%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.78(s, 1H), 7.26(d, J=2.8Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.8 and 8.8Hz, 1H), 6.70(d, J=8.8Hz, 1H), 4.23(q, J=7.3Hz, 2H), 4.00(br s, 2H), 3.96(t, J=7.0Hz, 2H), 1.80(tq, J=7.0Hz, 2H), 1.29(tt, J=7.0 and 7.0Hz, 2H), 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 5 3 】

実施例 - 9 1

実施例 - 16 と同様にして、1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを還元し、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - (2 - フルオロエチル)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの無色油状物(収率: 99.7%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.88(s, 1H), 7.10 ~ 7.33(m, 2H), 6.70(d, J=10.0Hz, 1H), 4.70(dt, J=5.0Hz, J_{HF}=47.5Hz, 2H), 4.11 ~ 4.32

10

20

30

40

50

(m, 4H), 4.04(br s, 2H), 1.28(t, J=7.5Hz, 3H).

【 0 1 5 4 】

実施例 - 9 2

実施例 - 27と同様にして、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1,5 - ジメチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルより、1,5 - ジメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの白色固体(収率: 74.7%)を得た。mp: 62 ~ 63 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.17 ~ 7.46(m, 4H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.08(t, J=7.2Hz, 3H).

【 0 1 5 5 】

実施例 - 9 3

実施例 - 27と同様にして、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - プロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルより、1 - プロピル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 82.4%)を得た。 ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.86(s, 1H), 7.21 ~ 7.49(m, 4H), 4.18(q, J=7.3Hz, 2H), 3.99(t, J=7.0Hz, 2H), 1.90(tq, J=7.0 and 7.0Hz, 2H), 1.16(t, J=7.0Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 5 6 】

実施例 - 9 4

実施例 - 27と同様にして、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルより、1 - イソプロピル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 75.3%)を得た。 ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.91(s, 1H), 7.20 ~ 7.47(m, 4H), 4.38(sep, J=6.8 Hz, 1H), 4.17(q, J=7.3Hz, 2H), 1.51(d, J=6.8Hz, 6H), 1.15(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 5 7 】

実施例 - 9 5

実施例 - 27と同様にして、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - ブチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルより、1 - ブチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 75.3%)を得た。 ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.86(s, 1H), 7.22 ~ 7.49(m, 4H), 4.18(q, J=7.5Hz, 2H), 4.03(t, J=7.5Hz, 2H), 1.85(tt, J=7.5 and 7.5Hz, 2H), 1.21 ~ 1.43(m, 2H), 1.16(t, J=7.5Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5Hz, 3H).

【 0 1 5 8 】

実施例 - 9 6

実施例 - 27と同様にして、3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - (2 - フルオロエチル)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルより、1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの黄色油状物(収率: 81.1%)を得た。 ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.95(s, 1H), 7.23 ~ 7.50(m, 4H), 4.75(dt, J=4.3Hz, $J_{\text{HF}}=47.0\text{Hz}$, 2H), 4.23(dt, J=4.3Hz, $J_{\text{HF}}=21.8\text{Hz}$, 2H), 4.25(q, J=7.3Hz, 2H), 1.19(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 5 9 】

実施例 - 9 7

3 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(2.7 g, 8.20 mmol)に40%臭化水素酸水溶液(30 mL)を0 にて加え、30分撹拌した。次いで、水(2 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(0.85 g, 12.3 mmol)を滴下にて加え、そのままの温度で1時間撹拌した。このものに粉末銅(2.0 g)を加え、2時間還流した。反応終了後、銅粉を濾別した後に濾液を1N - 塩酸(80 mL)にあけ、酢酸エチル(80 mL \times 2)で抽出した。有機層を水(120 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)を用いて精製することにより、3 - (4 - プロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの無

10

20

30

40

50

色透明油状物(2.75 g, 収率: 82.4%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.83(s, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(d, J=2.8Hz, 1H), 7.17(dd, J=2.8 and 8.8Hz, 1H), 4.20(q, J=7.0Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 1.21(t, J=7.0Hz, 3H).

【0160】

実施例 - 98

3-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチル(6.0 g, 18.2 mmol)のアセトン溶液(10 mL)に、20%塩酸(3.65 g)を0 にて加えた後、亜硝酸ナトリウム(1.38 g)の水溶液(2 mL)を滴下し1時間攪拌し、更に15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液(8 mL)を加え4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(70 mL)にあけ、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。有機層を水(100L)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)を用いて精製することにより、1-メチル-3-(4-メチルチオ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルの橙色油状物(0.45 g, 収率: 6.8%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.82(s, 1H), 7.32~7.51(m, 2H), 7.20~7.32(m, 1H), 4.21(q, J=7.3Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.21(t, J=7.3Hz, 3H).

【0161】

実施例 - 99

濃塩酸(1.5 mL)とアセトン(30 mL)の混合溶液に、3-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-エチルピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.0 g, 5.82 mmol)を室温で加え、20分間攪拌した。氷冷後、亜硝酸ナトリウム(0.32 g, 4.66 mmol)の水溶液(2.5 mL)を滴下にて加え、そのままの温度で30分間攪拌した。次いでこのものに第一塩化銅(0.63 g, 6.41 mmol)を0 にて少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(50 mL)にあけ、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。有機層を水(50 mL×2)で、洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/6)を用いて精製することにより、3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-エチルピラゾール-4-カルボン酸エチルの無色透明油状物(0.84 g, 収率: 39.8%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.84(s, 1H), 7.46(d, J=2.9Hz, 1H), 7.43(d, J=8.8Hz, 1H), 7.23(dd, J=2.9 and 8.8Hz, 1H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 4.08(q, J=7.3Hz, 2H), 1.50(t, J=7.3Hz, 3H), 1.21(t, J=7.1Hz, 3H).

【0162】

実施例 - 100

実施例 - 39と同様にして、1,5-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、1,5-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸の白色固体(収率: 88.0%)を得た。mp: 155~158 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.28~7.49(m, 4H), 3.70(s, 3H), 2.54(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0163】

実施例 - 101

実施例 - 39と同様にして、1-プロピル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、1-プロピル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸の淡黄色固体(収率: 88.0%)を得た。mp: 103~106 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.88(s, 1H), 7.30~7.51(m, 4H), 3.97(t, J=7.3Hz, 2H), 1.88(tq, J=7.3 and 7.3Hz, 2H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0164】

実施例 - 102

実施例 - 39と同様にして、1-イソプロピル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸エチルを加水分解し、1-イソプロピル-3-(3-トリフルオ

ロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の淡黄色固体(収率: 94.0%)を得た。mp: 98 ~ 102 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.93(s, 1H), 7.27 ~ 7.49(m, 4H), 4.38(sep, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.49(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【 0 1 6 5 】

実施例 - 1 0 3

実施例 - 39と同様にして、1 - ブチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを加水分解し、1 - ブチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の淡黄色固体(収率: 94.0%)を得た。mp: 126 ~ 128 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.87(s, 1H), 7.29 ~ 7.52(m, 4H), 4.01(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.83(tt, $J=7.5$ and 7.5Hz , 2H), 1.33(tq, $J=7.5$ and 7.5Hz , 2H), 0.94(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

10

【 0 1 6 6 】

実施例 - 1 0 4

1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(1.0 g, 2.89 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に1N水酸化カリウム水溶液(3.17 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応溶液を1N塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(30 mL \times 2)で抽出した。有機層を水(60 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去し固体を析出させた。得られた固体をヘキサンによって洗浄し、十分乾燥させることによって1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体(0.50 g, 収率: 54.9%)を得た。mp: 122 ~ 125 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.98(s, 1H), 7.28 ~ 7.51(m, 4H), 4.73(dt, $J=4.5\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=46.8\text{Hz}$, 2H), 4.29(dt, $J=4.5\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=26.5\text{Hz}$, 2H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

20

【 0 1 6 7 】

実施例 - 1 0 5

1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル(1.6 g, 4.62 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に2N水酸化カリウム水溶液(20 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応溶液を1N塩酸(60 mL)にあげ、酢酸エチル(50 mL \times 2)で抽出した。有機層を水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去し固体を析出させた。得られた固体をヘキサンによって洗浄し、十分乾燥させることによって3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - ビニルピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体(1.18 g, 収率: 85.6%)を得た。mp: 138 ~ 139 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.04(s, 1H), 7.36 ~ 7.58(m, 4H), 6.83(dd, $J=7.5$ and 15.0Hz , 1H), 5.60(dd, $J=2.5$ and 15.0Hz , 1H), 4.98(dd, $J=2.5$ and 7.5Hz , 1H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

30

【 0 1 6 8 】

実施例 - 1 0 6

実施例 - 39と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを加水分解し、3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体(収率: 89.2%)を得た。mp: 121 ~ 122 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.65(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.23(dd, $J=2.9$ and 8.8Hz , 1H), 3.82(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

40

【 0 1 6 9 】

実施例 - 1 0 7

実施例 - 39と同様にして、1 - メチル - 3 - (4 - メチルチオ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを加水分解し、1 - メチル - 3 - (4 - メチルチオ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の橙色固体(収率: 90.6%)を得た。mp: 174 ~ 176 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.85(s, 1H), 7.29 ~ 7.55(m

50

, 3H), 3.81(s, 3H), 2.50(s, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

【0170】

実施例 - 108

実施例 - 39と同様にして、1 - エチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを加水分解し、1 - エチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸の白色固体(0.53 g, 収率: 95.7%)を得た。mp: 75 ~ 76 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.82(s, 1H), 7.45(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.37(d, J=8.8Hz, 1H), 7.22(dd, J=2.8 and 8.8Hz, 1H), 4.00(q, J=7.3Hz, 2H), 1.41(t, J=7.3Hz, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属することができなかった。)

10

【0171】

実施例 - 109

実施例 - 49と同様にして、1,5 - ジメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1,5 - ジメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 90.7%)を得た。mp: 150 ~ 152 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.80(br s, 1H), 8.34 ~ 9.00(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.39 ~ 7.57(m, 3H), 6.77 ~ 6.94(m, 2H), 3.72(s, 3H), 2.66(s, 3H).

【0172】

実施例 - 110

実施例 - 49と同様にして、1,5 - ジメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と0 - エチルヒドロキシルアミン・塩酸塩とを反応させ、N - エトキシ - 1,5 - ジメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 31.1%)を得た。mp: 140 ~ 141 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.02(br s, 1H), 7.34 ~ 7.57(m, 4H), 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.61(s, 3H), 1.28(t, J=7.1Hz, 3H).

20

【0173】

実施例 - 111

実施例 - 49と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸とo - トルイジンとを反応させ、N - (2 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 85.1%)を得た。mp: 144 ~ 145 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.36(br s, 1H), 8.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.43 ~ 7.61(m, 4H), 7.13 ~ 7.29(m, 2H), 7.04(dd, J=1.2, 7.4 and 7.4Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.24(s, 3H).

30

【0174】

実施例 - 112

実施例 - 49と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2 - アミノ - 5 - ニトロトルエンとを反応させ、N - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 14.6%)を得た。mp: 186 ~ 188 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.71(br s, 1H), 8.63(d, J=9.1Hz, 1H), 8.13(dd, J=2.7 and 9.1Hz, 1H), 8.07(d, J=2.7Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.45 ~ 7.63(m, 4H), 3.83(s, 3H), 2.34(s, 3H).

40

【0175】

実施例 - 113

実施例 - 49と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と4 - tert - ブチルアニリンとを反応させ、N - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 86.0%)を得た。mp: 132 ~ 134 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.31(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.49(dd, J=2.1 and 8.7Hz, 2H), 7.43 ~ 7.56(m, 3H), 7.35(dd, J=2.1 and 8.7Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 1.30(s, 9H).

50

【 0 1 7 6 】

実施例 - 1 1 4

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - メチルチオアニリンとを反応させ、N - (3 - メチルチオフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 75.7%)を得た。mp: 104 ~ 105 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.33(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.44 ~ 7.67(m, 5H), 7.16 ~ 7.30(m, 2H), 7.00(ddd, J=1.0, 2.0 and 6.7Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.49(s, 3H).

【 0 1 7 7 】

実施例 - 1 1 5

N - (3 - メチルチオフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミド(0.94 g, 2.30 mmol)のクロロホルム(30 ml)溶液に、m - クロロ過安息香酸(1.00 g, 5.76 mmol)を0 で加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で15時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)にあけ、酢酸エチル(50 ml \times 2)で抽出した。有機層を水(50 ml \times 2)及び飽和食塩水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=2/1)を用いて精製することにより、N - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(0.93 g, 収率: 92.1%)を得た。mp: 173 ~ 175 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.52(br s, 1H), 8.11(dd, J=2.1 and 2.1Hz, 1H), 7.99(ddd, J=1.1, 2.1 and 8.1Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.68(ddd, J=1.1, 2.1 and 8.1Hz, 1H), 7.43 ~ 7.62(m, 5H), 3.81(s, 3H), 3.07(s, 3H).

【 0 1 7 8 】

実施例 - 1 1 6

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - プロバルギルオキシアニリンとを反応させ、N - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - プロバルギルオキシフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 41.2%)を得た。mp: 173 ~ 174 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.84(br s, 1H), 8.48(d, J=7.2Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.67(br s, 1H), 7.42 ~ 7.61(m, 3H), 7.16(d, J=10.3Hz, 1H), 4.80(d, J=2.4Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.57(t, J=2.4Hz, 1H).

【 0 1 7 9 】

実施例 - 1 1 7

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と - フェネチルアミンとを反応させ、N - (- フェネチル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 75.0%)を得た。mp: 95 ~ 97 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 7.84(s, 1H), 7.35 ~ 7.54(m, 4H), 7.18 ~ 7.34(m, 5H), 6.79(br d, J=7.5Hz, 1H), 5.24(dq, J=6.9 and 7.5Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 1.51(d, J=6.9Hz, 3H).

【 0 1 8 0 】

実施例 - 1 1 8

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジクロロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 70.0%)を得た。mp: 186 ~ 187 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.10(br s, 1H), 8.55(d, J=8.9Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.44 ~ 7.57(m, 3H), 7.38(d, J=2.4Hz, 1H), 7.27(dd, J=2.4 and 8.9Hz, 1H), 3.83(s, 3H).

【 0 1 8 1 】

実施例 - 1 1 9

10

20

30

40

50

実施例 - 49 と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 82.5%)を得た。mp: 190 ~ 193 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.62(br s, 1H), 8.37 ~ 8.51(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.72 ~ 7.75(m, 2H), 7.39 ~ 7.41(m, 1H), 6.81 ~ 6.96(m, 2H), 3.83(s, 3H).

【 0 1 8 2 】

実施例 - 1 2 0

実施例 - 49 と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸とアニリンとを反応させ、N - フェニル - 3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 86.2%)を得た。mp: 142 ~ 144 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.27(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.65 ~ 7.58(m, 2H), 7.55 ~ 7.62(m, 2H), 7.30 ~ 7.44(m, 3H), 7.05 ~ 7.15(m, 1H), 3.80(s, 3H).

【 0 1 8 3 】

実施例 - 1 2 1

実施例 - 49 と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - クロロアニリンとを反応させ、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 86.2%)を得た。mp: 162 ~ 164 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.27(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.62 ~ 7.75(m, 3H), 7.32 ~ 7.44(m, 2H), 7.20 ~ 7.29(m, 1H), 7.05 ~ 7.14(m, 1H), 3.80(s, 3H).

【 0 1 8 4 】

実施例 - 1 2 2

実施例 - 49 と同様にして、3 - (4 - メチルチオ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メチルチオ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 18.3%)を得た。mp: 185 ~ 187 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.69(br s, 1H), 8.36 ~ 8.50(m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.65 ~ 7.70(m, 1H), 7.40 ~ 7.57(m, 2H), 6.80 ~ 6.96(m, 2H), 3.82(s, 3H), 2.53(s, 3H).

【 0 1 8 5 】

実施例 - 1 2 3

実施例 - 49 と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 76.6%)を得た。mp: 124 ~ 126 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.72(br s, 1H), 8.34 ~ 8.50(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.41 ~ 7.62(m, 3H), 6.79 ~ 6.95(m, 2H), 4.09(q, J=7.3Hz, 2H), 1.49(t, J=7.3Hz, 3H).

【 0 1 8 6 】

実施例 - 1 2 4

実施例 - 49 と同様にして、3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - プロピルピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 1 - プロピルピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 74.2%)を得た。mp: 128 ~ 130 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.71(br s, 1H), 8.35 ~ 8.40(m, 1H), 7.96(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.40 ~ 7.61(m, 3H), 6.81 ~ 6.97(m, 2H), 3.99(t, J=7.5Hz, 2H), 1.87(tq, J=7.5 and 7.5Hz, 2H), 0.94(t, J=7.5Hz, 3H).

【 0 1 8 7 】

実施例 - 1 2 5

実施例 - 49と同様にして、1-イソプロピル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸と2,4-ジフルオロアニリンとを反応させ、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-イソプロピル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 53.2%)を得た。mp: 125~127 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.71(br s, 1H), 8.37~8.50(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.43~7.60(m, 3H), 6.80~6.93(m, 2H), 4.38(sep, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.51(d, $J=7.5\text{Hz}$, 6H).

【0188】

実施例 - 126

実施例 - 49と同様にして、1-ブチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸と2,4-ジフルオロアニリンとを反応させ、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ブチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 39.2%)を得た。mp: 115~118 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.71(br s, 1H), 8.35~8.52(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.40~7.60(m, 3H), 6.79~6.97(m, 2H), 4.03(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.83(tt, $J=7.5$ and 7.5Hz , 2H), 1.33(t q, $J=7.5$ and 7.5Hz , 2H), 0.95(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

【0189】

実施例 - 127

実施例 - 49と同様にして、1-(2-フルオロエチル)-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボン酸と2,4-ジフルオロアニリンとを反応させ、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-フルオロエチル)-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 77.8%)を得た。mp: 147~149 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.72(br s, 1H), 8.35~8.50(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.45~7.60(m, 3H), 6.85~6.92(m, 2H), 4.74(dt, $J=4.5\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=47.0\text{Hz}$, 2H), 4.31(dt, $J=4.5\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=26.2\text{Hz}$, 2H).

【0190】

実施例 - 128

実施例 - 49と同様にして、3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-ビニルピラゾール-4-カルボン酸と2,4-ジフルオロアニリンとを反応させ、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-ビニルピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 38.5%)を得た。mp: 140~143 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.77(br s, 1H), 8.37~8.50(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.48~7.67(m, 3H), 6.80~6.95(m, 3H), 5.56(dd, $J=1.5$ and 15.4Hz , 1H), 4.95(dd, $J=1.5$ and 7.2Hz , 1H).

【0191】

実施例 - 129

炭酸カリウム(0.33 g, 2.42 mmol)のDMF(20 ml)溶液に、N-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミド(0.80 g, 1.86 mmol)を加え、10分間室温で撹拌した後、0℃まで冷却した。次いで、ヨウ化メチル(0.31 g, 2.23 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で4時間、60℃で4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N-塩酸(50 ml)にあけ、酢酸エチル(50 ml x 2)で抽出した。有機層を水(50 ml x 2)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)を用いて精製することにより、N-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-カルボキサミドの白色固体(収率: 33.9%)を得た。mp: 80~82 ; ^1H -NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 6.95~7.50(m, 8H), 3.68(s, 3H), 3.28(s, 3H).

【0192】

実施例 - 130

水素化ナトリウム(89mg, 2.23 mmol)のDMF(20 ml)溶液に、N-(2,4-ジクロロフェニル

10

20

30

40

50

ル) - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミド(0.80 g, 1.86 mmol)を加え、10分間0 で撹拌した。次いで、クロロメチル(メチル)エーテル(0.17 g, 2.23 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で4時間、80 で8時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水(20 ml)及び酢酸エチル(20 ml)を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。有機層を合わせ、水(50 ml × 2)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)を用いて精製することにより、N - (2,4 - ジクロロフェニル) - N - メトキシメチル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの無色透明油状物(収率: 36.3%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.29 ~ 7.47(m, 3H), 7.00 ~ 7.27(m, 5H), 5.52(br d, J=9.1Hz, 1H), 4.68(br d, J=9.1Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.40(s, 3H).

【0193】

実施例 - 131

1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸(3.00 g, 10.5 mmol)のトルエン(50 ml)溶液に、塩化チオニル(6 ml)を室温に加え、この溶液を120 で2時間加熱撹拌した。次いで温度を140 まで昇温し、ディーン・スタークを用いてトルエン及び過剰の塩化チオニルを除去した。反応混合物を室温まで冷却した後、DMF(20 ml)を加え、さらに0 まで冷却し、次いでヒドロキシルアミン塩酸塩(2.18 g, 31.4 mmol)及び炭酸カリウム(4.35 g, 31.4 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で6時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(60 ml)にあけ、酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。有機層を水(50 ml)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)を用いて精製することにより、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボヒドロキサム酸の白色固体(収率: 50.8%)を得た。mp: 148 ~ 151 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 9.09(s, 1H), 8.40 ~ 8.88(br s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.40 ~ 7.57(m, 4H), 3.77(s, 3H).

【0194】

実施例 - 132

炭酸カリウム(0.27 g, 1.99 mmol)のDMF(20 ml)溶液に、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボヒドロキサム酸(0.50 g, 1.65 mmol)と1 - ブロモプロパン(0.24 g, 1.99 mmol)を0 で加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で14時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(50 ml)にあけ、酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。有機層を1N - 塩酸(50 ml)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)を用いて精製することにより、N - ブロポキシ - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 22.8%)[mp: 68 ~ 70 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.97(br s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.38 ~ 7.58(m, 4H), 3.95(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 1.71(tq, J=6.8 and 7.4Hz, 2H), 0.97(t, J=7.4Hz, 3H).]及びN - ブロポキシ - N - プロピル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの淡黄色油状物(収率: 15.6%)[¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.83(s, 1H), 7.27 ~ 7.47(m, 4H), 3.84(s, 3H), 3.71(t, J=7.4Hz, 2H), 3.61(t, J=7.4Hz, 2H), 1.51 ~ 1.71(m, 4H), 0.94(t, J=7.4Hz, 3H), 0.87(t, J=7.4Hz, 3H).]を得た。

【0195】

実施例 - 133

水素化ナトリウム(0.12 g, 2.92 mmol)のDMF(15 ml)溶液に、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボヒドロキサム酸(0.40 g, 1.32 mmol)と1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン(0.27 g, 1.72 mmol)を0 で加え、徐々に室温まで昇温

させ、そのままの温度で22時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を1N - 塩酸(50 ml)に
あけ、酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。有機層を1N - 塩酸(50 ml)及び飽和食塩水(100
ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から
溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘ
キサン=1/1)を用いて精製することにより、4 - (1 - イソオキサゾリジニル)カルボニル - 1
- メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾールの淡黄色油状物(収率：81.
1%)を得た。¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.95(s, 1H), 7.29~7.47(m, 4H), 3.94(t, J=
6.9Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.81(t, J=6.9Hz, 2H), 2.29(quintet, J=6.9Hz, 2H).

【0196】

実施例 - 134

10

実施例 - 49と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸とピロリジンとを反応させ、N, N - テトラメチレン - 1 - メチル -
3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率
：87.8%)を得た。mp: 78~80 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.63(s, 1H), 7.22~7.49
(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.39~3.69(m, 4H), 1.80~1.97(m, 4H).

【0197】

実施例 - 135

実施例 - 49と同様にして、1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸とテトラヒドロフルフリルアミンとを反応させ、N - テトラヒドロ
フルフリル - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボ
キサミドの白色固体(収率：84.5%)を得た。mp: 104~105 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm):
7.89(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.38~7.53(m, 3H), 6.95(br s, 1H), 3.94~4.09(m, 1H)
, 3.79(s, 3H), 3.58~3.82(m, 3H), 3.29~3.46(m, 1H), 1.75~2.04(m, 3H), 1.47~1.
62(m, 1H).

20

【0198】

実施例 - 136

実施例 - 49と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸とアニリンとを反応させ、N - フェニル - 1 - エチル - 3 - (3 - トリ
フルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率：99.0%)を
得た。mp: 121~122 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.36(br s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.
43~7.64(m, 6H), 7.28~7.40(m, 2H), 7.11(ddd, J=1.1, 7.4 and 7.4Hz, 1H), 4.06(q,
J=7.3Hz, 2H), 1.47(t, J=7.3Hz, 3H).

30

【0199】

実施例 - 137

実施例 - 49と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸と3 - クロロアニリンとを反応させ、N - (3 - クロロフェニル) - 1
- エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白
色固体(収率：79.8%)を得た。mp: 118~119 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 8.36(br s,
1H), 7.97(s, 1H), 7.72(dd, J=2.0 and 2.0Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.45~7.58(m, 3H)
, 7.41(ddd, J=1.0, 2.0 and 7.9Hz, 1H), 7.25(dd, J=7.9 and 7.9Hz, 1H), 7.08(ddd,
J=1.0, 2.0 and 7.9Hz, 1H), 4.06(q, J=7.3Hz, 2H), 1.47(t, J=7.3Hz, 3H).

40

【0200】

実施例 - 138

実施例 - 49と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジクロロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジクロロフェ
ニル) - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサ
ミドの白色固体(収率：42.3%)を得た。mp: 164~165 ; ¹H - NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 9.
10(br s, 1H), 8.55(d, J=9.0Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.42~7.57(m, 3H),
7.38(d, J=2.2Hz, 1H), 7.27(dd, J=2.2 and 9.0Hz, 1H), 4.08(q, J=7.3Hz, 2H), 1.48
(t, J=7.3Hz, 3H).

50

【 0 2 0 1 】

実施例 - 1 3 9

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2 - クロロ - 4 - フルオロアニリンとを反応させ、N - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 74.4%)を得た。mp: 150 ~ 152 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 9.01(br s, 1H), 8.54(dd, $J=5.7$ and 9.1Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.41 ~ 7.57(m, 3H), 7.13(dd, $J=7.9\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.02(ddd, $J=7.9$, $J_{\text{HF}}=2.9$ and 9.1Hz, 1H), 4.08(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.48(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

【 0 2 0 2 】

実施例 - 1 4 0

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と4 - フルオロアニリンとを反応させ、N - (4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 69.4%)を得た。mp: 100 ~ 102 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.31(br s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.42 ~ 7.65(m, 6H), 7.05(dd, $J=2.2$ and 7.1Hz, 1H), 7.01(dd, $J=2.2$ and 7.1Hz, 1H), 4.06(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.47(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

【 0 2 0 3 】

実施例 - 1 4 1

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,3,4 - トリフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,3,4 - トリフルオロフェニル) - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 60.2%)を得た。mp: 130 ~ 131 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.71(br s, 1H), 8.09 ~ 8.30(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.41 ~ 7.60(m, 3H), 6.87 ~ 7.06(m, 1H), 4.09(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.49(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

【 0 2 0 4 】

実施例 - 1 4 2

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (3 - クロロ - 2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - エチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 60.0%)を得た。mp: 151 ~ 152 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.73(br s, 1H), 8.38(ddd, $J=8.6\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=5.6$ and 9.2Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.43 ~ 7.59(m, 3H), 6.99(ddd, $J=8.6\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=2.1$ and 9.2Hz, 1H), 4.08(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.49(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

【 0 2 0 5 】

実施例 - 1 4 3

実施例 - 4 9 と同様にして、1 - エチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボン酸と2,4 - ジフルオロアニリンとを反応させ、N - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - エチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール - 4 - カルボキサミドの白色固体(収率: 66.1%)を得た。mp: 169 ~ 170 ; ^1H - NMR(CDCl_3 , TMS, ppm): 8.63(br s, 1H), 8.34 ~ 8.50(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.48 ~ 7.57(m, 2H), 6.79 ~ 6.98(m, 2H), 4.08(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.49(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

【 0 2 0 6 】

参考例 - 9

炭酸カリウム(0.56 g, 4.04 mmol)のDMF(20 ml)溶液に、4 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール(0.80 g, 3.10 mmol)とp - トルエンシルホニルクロリド(0.65 g, 3.42 mmol)を0 で加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で2時間、60 で2時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水(30 ml)及び酢酸エチル(30 ml)を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50 ml \times 2)で抽出した。有機層を合わ

10

20

30

40

50

せ、水(50 ml × 2)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/4)を用いて精製することにより、N-[1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-イル]-p-トルエンスルホンアミドの白色固体(収率：43.8%)を得た。mp: 150 ~ 151 ; ¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.59(d, J=8.3Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 7.21~7.37(m, 2H), 7.13(d, J=8.3Hz, 2H), 6.87~7.05(m, 2H), 5.88(br s, 1H), 3.77(s, 3H), 2.30(s, 3H).

【0207】

参考例 - 10

炭酸カリウム(0.84 g, 6.07 mmol)のDMF(20 ml)溶液に、4-アミノ-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール(1.20 g, 4.66 mmol)とエタンスルホンクロリド(0.65 g, 5.13 mmol)を0 で加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で12時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水(30 ml)及び酢酸エチル(30 ml)を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。有機層を合わせ、水(50 ml × 2)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過により乾燥剤を取り除き、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/4)を用いて精製することにより、N-[1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミドの淡黄色油状物(収率：36.2%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, TMS, ppm): 7.50(s, 1H), 7.28~7.47(m, 4H), 5.91(br s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.01(q, J=7.4Hz, 2H), 1.32(t, J=7.4Hz, 3H).

【0208】

本発明化合物を除草剤として使用するにあたっては、そのままでも使用できるが、一般には一種又は二種以上の補助剤を混合して除草剤として用いることができる。通常、補助剤としては各種担体、増量剤、溶剤、界面活性剤、安定剤などを配合して常法により例えば水和剤、乳剤、粉剤、粒剤、フロアブル剤などの形態に製剤化して使用することが好ましい。

【0209】

本発明化合物を有効成分とする除草剤における補助剤の一つである溶媒としては、例えば水、アルコール類、ケトン類、エーテル類、脂肪族及び芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、酸アミド類、エステル類、ニトリル類等が適当であり、これらの一種又は二種以上の混合物が使用される。

【0210】

増量剤としては、カオリン、ベントナイト等の粘土類、タルク、葉ろう石等のタルク類、珪藻土、ホワイトカーボン等の酸化物等の鉱物性粉末とダイズ粉、CMC等の植物性粉末等が使用される。又、界面活性剤を展着剤、分散剤、乳化剤、浸透剤として使用してもよい。その界面活性剤としては、例えば非イオン系界面活性剤、カチオン系界面活性剤、両性系界面活性剤などが挙げられる。これらの界面活性剤は、用途に応じて一種又は二種以上の混合物として活用される。

【0211】

本発明化合物を有効成分とする除草剤の好ましい使用方法としては、土壌処理、水面処理、茎葉部処理等が挙げられ、防除雑草の発芽前から幼芽時の施用により特に優れた効果を挙げることができる。

又、本発明化合物を有効成分とする除草剤は、他の活性成分、例えば他の除草剤、殺虫剤、殺菌剤、植物成長調節剤等の混合使用又は併用することも可能である。

【0212】

次に、本発明化合物を有効成分とする除草剤の製剤例、及び本除草剤による除草効果を検討した例を挙げて、本発明を更に詳細に説明する。なお部は重量部を示す。

【0213】

製剤例 - 1(乳剤)

本発明化合物を20部、キシレン35部、シクロヘキサノン40部、ソルボール900

10

20

30

40

50

A (東邦化学製) 5 部を均一に混合し乳剤を得た。

【 0 2 1 4 】

製剤例 - 2 (水和剤)

本発明の化合物を 5 0 部、珪藻土 2 5 部、クレー 2 2 部、ルノックス 1 0 0 0 C (東邦化学製) 3 部の混合物を均等に混合粉碎して水和剤を得た。

【 0 2 1 5 】

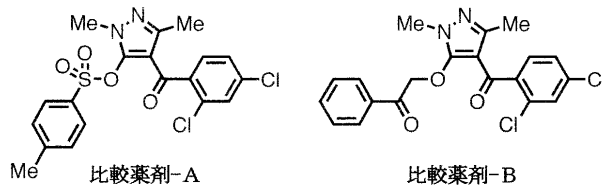
製剤例 - 3 (粒剤)

本発明の化合物を 5 部、ペントナイト 3 5 部、タルク 5 5 部、リグニンスルホン酸ソーダ 5 部の混合物を均一に混合粉碎したのち、水を加えて混練し、押し出し造粒器で粒剤化した後、乾燥、整粒して粒剤を得た。

【 0 2 1 6 】

以上に例示した方法に準じて調製した製剤を使用して、下記試験例に示す方法に従って本発明化合物の除草効果を調査した。供試雑草に対する殺草効果及び供試作物に対する薬害について、1 は影響なし、5 は完全枯死を示す 5 段階で評価した。なお、対照化合物としては、下記の比較薬剤 A 及び B を各試験に用い、同様の判定基準に基づいてその結果を表に示した。

【 化 6 9 】



【 0 2 1 7 】

試験例 - 1 (湛水条件における雑草発生前処理による除草効果試験)

10,000分の 1 アールのポットに水田土壌を充填し、代かき後この中にタイヌビエ、タマガヤツリ、コナギ、ホタルイ、マツバイ、その他 1 年生広葉雑草としてアゼナ、キカシグサ、ミゾハコベの種子を播種し、2.5 葉期のイネ (品種: コシヒカリ) を移植して湛水状態に保った。1 日後に製剤例に準じて調製した本発明化合物の水和剤または乳剤を希釈し、所定の薬量になるように湛水处理した。処理 1 5 日後に供試雑草に対する殺草効果及び水稲に対する薬害について 1 ~ 5 段階の判定基準で調査を行い、表 - 1 にその結果を示した。表中の雑草の略号は、Eo: タイヌビエ、Cd: タマガヤツリ、Bl: 広葉雑草、Mv: コナギ、Sj: ホタルイ、Ea: マツバイである。

【 0 2 1 8 】

表 - 1 . 湛水条件における雑草発生前処理による除草効果試験

実施例 番号	薬量 kg/ha	殺草活性						薬害 イネ
		Eo	Cd	Bl	Mv	Sj	Ea	
48	1	5	5	5	5	5	5	1.5
	0.5	5	5	5	5	5	5	1
65	1	5	5	5	5	5	5	3
	0.5	5	5	5	5	5	5	2.5
66	1	5	5	5	5	5	5	1.2
	0.5	5	5	5	5	5	5	1.2
68	1	5	5	5	5	5	5	2
	0.5	5	5	5	5	5	5	2
76	1	5	5	5	5	5	5	2
	0.5	5	5	5	5	5	5	2

A	1	4	5	4.3	5	4	5	1
	0.5	3	5	3.5	5	4	5	1
B	1	4.5	5	4	5	3.8	5	1
	0.5	3.2	5	3.5	5	3.5	5	1

【 0 2 1 9 】

試験例 - 2 (畑条件における雑草発生前土壌処理による除草効果試験)

面積 $5 \times 10 \text{ cm}^2$ 深さ 5 cm のバットに畑土壌を充填し、これにメヒシバ、アオビユ、イヌビエ、シロザ及びトウモロコシの種子を播種し、その上に 0.5 cm の覆土をした。翌日、製剤例に準じて調製した本発明化合物の水和剤または乳剤を希釈し、所定の薬量になるように覆土上に均一に噴霧処理した。処理後 21 日後に供試雑草に対する殺草効果及びトウモロコシに対する薬害について 1 ~ 5 段階の判定基準で調査を行い、表 - 2 にその結果を示した。表中の雑草の略号等は、Dc:メヒシバ、Av:アオビユ、Ec:イヌビエ、Ca:シロザ、Corn:トウモロコシである。

【 0 2 2 0 】

表 - 2 . 畑条件における雑草発生前土壌処理による除草効果試験

実施例 番号	薬量 kg/ha	殺草活性				薬害 Corn
		Dc	Av	Ec	Ca	
48	1	4	5	1.5	5	1
	0.5	2	5	1	5	1
65	1	5	5	5	5	3
	0.5	4.8	5	5	5	2.5
66	1	5	5	1.5	5	1
	0.5	5	5	1	5	1
68	1	5	2.5	5	4.5	2
	0.5	5	2	5	4.5	1.5
76	1	5	5	4.5	5	1.5
	0.5	5	5	3.5	5	1
A	1	1.2	1	1	1	
B	1	1	1	1	1	

【 0 2 2 1 】

試験例 - 3 (畑条件における雑草発生後茎葉処理による除草効果試験)

面積 $5 \times 10 \text{ cm}^2$ 深さ 5 cm のバットに畑土壌を充填し、これにシロザ、イヌビエ、アオビユ及びイチビの種子を播種し、その上に 0.5 cm の覆土をした。これに適宜散水し 14 日間生育させた。製剤例に準じて調製した本発明化合物の水和剤または乳剤を希釈し所定の薬量になるように植物の茎葉部にヘクター当たり 1000 リットルの水量で均一に噴霧処理した。処理後 14 日後に供試雑草に対する殺草効果について 1 ~ 5 段階の判定基準で調査を行い、表 - 3 にその結果を示した。表中の雑草の略号等は、Ca:シロザ、Ec:イヌビエ、Av:アオビユ、At:イチビである。

【 0 2 2 2 】

表 - 3 . 畑条件における雑草発生後茎葉処理による除草効果試験

実施例 番号	薬量 kg/ha	殺草活性			
		Ca	Ec	Av	At
48	1	4	5	5	1.5
	0.5	2	2.5	1.5	1.5

65	1	5	3.5	5	4.5
	0.5	4.8	3	5	4.5
66	1	3	2.5	1	2
	0.5	2	2	1	2
68	1	5	3.5	5	5
	0.5	5	2.5	5	5
76	1	5	2.5	2	1.5
	0.5	4	2.5	2	1
A	1	1.2	1.2	1	1.1
B	1	2	1.5	1.1	1.2

- - - - -

フロントページの続き

- (72)発明者 佐藤 健一
神奈川県相模原市上溝 3 5 - 1 1
- (72)発明者 長岡 真帆
神奈川県相模原市相模大野 2 - 1 6 - 6
- (72)発明者 植田 拓也
千葉県我孫子市船戸 2 - 6 - 1 2 - 2 0 4
- (72)発明者 伊藤 博志
静岡県藤枝市高柳 1 - 1 4 - 1 7

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特開平 0 2 - 0 4 2 0 6 2 (J P , A)
特開昭 5 5 - 0 0 9 0 6 2 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 0 2 3 3 5 8 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 231/00-231/56
CA/REGISTRY(STN)