

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509948

(P2004-509948A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 231/16

C07D 231/20

F I

C O 7 D 231/16

C O 7 D 231/20

テーマコード (参考)

C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁)

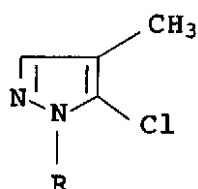
(21) 出願番号	特願2002-531099 (P2002-531099)	(71) 出願人	595123069
(86) (22) 出願日	平成13年9月28日 (2001.9.28)		ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャ フト
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月26日 (2003.3.26)		ドイツ連邦共和国 デー-67056 ル ートビヒシャフェン (番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/011259		
(87) 国際公開番号	W02002/026715	(74) 代理人	100100354
(87) 国際公開日	平成14年4月4日 (2002.4.4)		弁理士 江藤 聡明
(31) 優先権主張番号	100 48 384.4	(72) 発明者	メルクレ, ハンス, ルベルト
(32) 優先日	平成12年9月29日 (2000.9.29)		ドイツ、67061、ルートヴィヒスハ ーフェン、ブラームスシュトラッセ、4
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	フレチュナー, エーリヒ
			ドイツ、69239、ネカルシュタイナッ ハ、ヒルトヴェーク、59
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-置換-5-クロロ-4-メチルピラゾールの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、式 I

【化 1】



(I)

{ 式中、R が C₁ - C₈ - アルキルまたは C₅ - C₁₀ - シクロアルキルを表し、これらの基の各々が 1 個以上の置換基を有していてもよい。 } で表される 1-置換-5-クロロ-4-メチルピラゾールを、式 I I

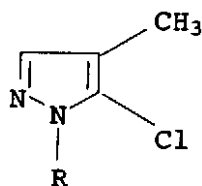
【化 2】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



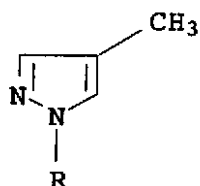
(I)

10

{ 式中、R が C₁ - C₈ - アルキルまたは C₅ - C₁₀ - シクロアルキルを表し、これらの基の各々が 1 個以上の置換基を有していてもよい。 }、
で表される 1 - 置換 - 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾールを、

式 I I

【化 2】



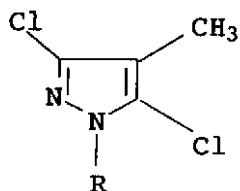
(II)

20

{ 式中、R が上述の意味を表す。 }、

で表される 1 - 置換 - 4 - メチルピラゾールと塩素とを反応させて、式 I で表される化合物と式 I I I

【化 3】



(III)

30

{ 式中、R が上述の意味を表す。 }、

で表される 1 - 置換 - 3, 5 - ジクロロ - 4 - メチルピラゾールとの混合物を得る工程によって製造する方法であって、

得られた混合物中の式 I I I で表される化合物と式 I で表される化合物とを分離し、

分離した式 I I I で表される化合物を脱ハロゲン化して式 I I で表される化合物を得、

得られた式 I I で表される化合物を、前記式 I I で表される化合物と塩素との反応工程に返還する、

ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記脱ハロゲン化を、パラジウム触媒の存在下に水素を使用して行なうことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記パラジウム触媒が、活性炭にパラジウムを担持させた触媒であることを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

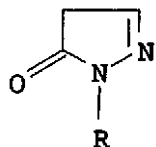
50

式 I I I で表される化合物を、脱ハロゲン化の前に、塩素化される式 I I で表される化合物と混合することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

式 I V

【化 4】

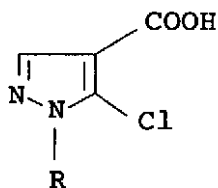


(IV)

10

{ 式中、R が請求項 1 において示された意味を表す。 }、
で表される 1 - 置換 - ピラゾロンの製造方法であって、
請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法により式 I で表される 1 - 置換 - 5 - クロロ - 4 -
メチルピラゾールを製造する工程、
続いて得られた式 I で表される化合物の 4 - メチル基をカルボキシル基に酸化する工程、
得られた式 V

【化 5】



(V)

20

{ 式中、R が上述の意味を表す。 }、
で表される 1 - 置換 - 4 - カルボキシ - 5 - クロロピラゾールと過剰モル量のアルカリ金
属の水酸化物とを、水性反応媒体中で昇温条件下で反応させる工程、および、
続いて水性反応媒体の pH を、酸を添加して 6 以下に調整する工程、
を含むことを特徴とする方法。

30

【請求項 6】

式 V で表される化合物を、1 モルの該化合物に対して少なくとも 3 モルに相当する量のアルカリ金属の水酸化物と反応させることを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

水性反応媒体中でのアルカリ金属の水酸化物との反応を 90 以上の温度で行なうことを特徴とする、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

酸を 0 ~ 100 の温度で添加することを特徴とする、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

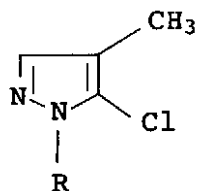
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、式 I

【0002】

【化 6】



(I)

【 0 0 0 3 】

{ 式中、R が $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_5 - C_{10}$ - シクロアルキルを表し、これらの基の各々が 1 個以上の置換基を有していてもよい。 }、
 で表される 1 - 置換 - 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾール (N - 置換 - 5 - クロロ - 4 -
 メチルピラゾール) の製造方法に関する。

10

【 0 0 0 4 】

【 従来技術 】

1 - アルキル - 4 - メチル - 5 - クロロピラゾールは、医薬および農薬のための重要な出発物質である。

【 0 0 0 5 】

E P 0 3 6 6 3 2 9 A 1 は、4 - メチルピラゾールとハロゲンとを反応させることによる
 5 - ハロゲノ - 4 - メチルピラゾールと 3 , 5 - ジハロゲノ - 4 - メチルピラゾールとの
 製造方法を開示している。

20

【 0 0 0 6 】

【 発明が解決しようとする課題 】

しかし、E P 0 3 6 6 3 2 9 A 1 に開示された方法には、塩素化を行なうと一塩素化物と二塩素化物の混合物が得られるという問題がある。このことは、有用な出発物質の一部が二塩素化ピラゾールの形態で失われ、出発物質として使用する 4 - メチルピラゾール化合物に対する 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾールの収率があまり大きい値にはならないことを意味する。

【 0 0 0 7 】

従って、本発明の目的は、出発物質として使用する 4 - メチルピラゾール化合物に対して
 高収率で目的化合物を得ることができるような、式 I で表される 5 - クロロ - 4 - メチル
 ピラゾールの経済的な製造方法を提供することである。

30

【 0 0 0 8 】

【 課題を解決するための手段 】

発明者等は、上述の目的は、まず 4 - メチルピラゾール化合物を塩素と反応させ、反応生成物をモノクロロピラゾールとジクロロピラゾールに分離し、ジクロロピラゾールを脱ハロゲン化して塩素との工程に返還する方法によって達成されることを発見した。

【 0 0 0 9 】

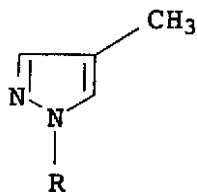
即ち、本発明は、上述の式 I で表される 1 - 置換 - 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾールを、

式 I I

40

【 0 0 1 0 】

【 化 7 】



(II)

【 0 0 1 1 】

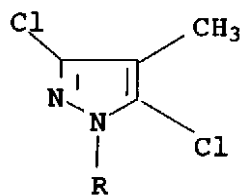
50

{ 式中、R が上述の意味を表す。 }、

で表される 1 - 置換 - 4 - メチルピラゾールと塩素とを反応させて、式 I で表される化合物と式 I I I

【 0 0 1 2 】

【 化 8 】



(III)

10

【 0 0 1 3 】

{ 式中、R が上述の意味を表す。 }、

で表される 1 - 置換 - 3 , 5 - ジクロロ - 4 - メチルピラゾールとの混合物を得る工程によって製造する方法であって、

得られた混合物中の式 I I I で表される化合物と式 I で表される化合物とを分離し、

分離した式 I I I で表される化合物を脱ハロゲン化して式 I I で表される化合物を得、

得られた式 I I で表される化合物を、改めて塩素と反応させることを特徴とする方法である。

20

【 0 0 1 4 】

本発明の方法では 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾール I を高い全体収率で得ることができ、得られた化合物 I は、さらに N - 置換 - 2 - ピラゾリン - 5 - オンに転化することができる。この化合物も医薬および農薬の製造のための中間生成物として有用である。従って、本発明はさらに、式 I で表される 1 - 置換 - 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾールから出発して N - 置換 - 2 - ピラゾリン - 5 - オンを製造する方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

置換基 R の性質は本発明ではあまり重要ではなく、以下の意味を表す。

【 0 0 1 6 】

C₁ - C₈ - アルキル：炭素原子数 1 ~ 8 個の直鎖状または分枝状のアルキル鎖、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、2 - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ペンチル、2 - メチルブチル、2 , 2 - ジメチルプロピル、n - ヘキシル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、n - ヘプチル、o - オクチルおよび 2 - エチルヘキシル。

30

【 0 0 1 7 】

C₅ - C₁₀ - シクロアルキル：炭素原子数 5 ~ 10 個の一環式または二環式の炭化水素基、たとえばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニル、ビスシクロ [2 . 2 . 2] オクチルおよびデカヒドロナフチル。

【 0 0 1 8 】

上述の基は 1 個以上の置換基を有していてもよい。これらの置換基の例としては、例えばフッ素および塩素のようなハロゲン、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルのようなハロアルキル、トリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシのようなフルオロアルコキシが挙げられる。シクロアルキルはこの置換基としても好適である。

40

【 0 0 1 9 】

【 発明の実施の形態 】

式 I I で表される出発物質は公知であり、当業者が使用することができる。(例えば、EP 0 3 6 6 3 2 9 A 1 およびこの公報において引用されている文献を参照)。

【 0 0 2 0 】

4 - メチルピラゾール I I と塩素との反応はピラゾールの塩素化のための慣用法によって

50

行ない、例えばEP0366329A1に記載されている方法によって行なう。EP0366329A1は参考として本明細書に組み入れられる。塩素化は不活性有機溶媒中で行なうのが好ましい。使用する溶媒の例としては、例えば1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロプロパン、1-クロロペンタンのようなハロゲン化された脂肪族炭化水素が挙げられる。

【0021】

反応温度は、一般には室温から溶媒の沸点までの範囲の温度であり、約40～約70の範囲に維持される。

【0022】

通常化合物IIと塩素との反応は、必要な反応温度下で化合物IIを含む反応容器に充分量の塩素を添加する方法で行う。塩素は、塩素含有溶液、好ましくは上述の溶媒の1種を使用した塩素含有溶液の形態で添加するか、または塩素ガスとの接触の形態で添加することができる。完全に反応を進めるために、通常塩素をピラゾールIIに対して過剰量で使用する。好ましくは70mol%までの過剰量、特に好ましくは10～60mol%の過剰量で塩素を使用する。ジクロロ化合物の比率が多くなっても後に妨害にならない。というのは、本発明の方法では、ジクロロピラゾールが脱ハロゲン化されて塩素との反応に返還されるからである。

10

【0023】

塩素化で得られた反応混合物を慣用的な方法で精製し、一塩素化化合物Iと二塩素化化合物IIIの混合物（該混合物は、使用した化合物IIに対して95%を超える収率で得られる。）を、例えば分留法、好ましくは減圧下での分留法、により分離する。この結果、別の工程で直ぐに加工処理することができるよう純粋な化合物Iが得られる。本発明では、化合物III、適当な場合には化合物Iと混合された化合物III、を脱ハロゲン化して化合物IIを得る。

20

【0024】

化合物IIIまたは化合物Iと化合物IIIとの混合物の脱ハロゲン化は、この目的のための慣用法によって行なう。種々の脱ハロゲン化法に関する総説が、Chem. Technik 6 (1994) 316-323およびこの文献の引用文献に記載されている。

【0025】

化合物IIIの脱ハロゲン化は、接触水素化分解により行なうのが好ましい。水素の分圧は、一般的には約1～約80bar、好ましくは約10～約80bar、特に好ましくは約10～約50barの範囲である。脱ハロゲン化は一般的には昇温条件下で、好ましくは約室温～約150で、特に好ましくは約50～約100の範囲の温度で行う。反応時間は、予想されるように、選択した反応条件および使用する化合物IIIに依存する。

30

【0026】

水素化分解のために使用する触媒は、一般的には遷移金属およびその化合物またはその錯体の触媒であり、担持触媒の形態で使用するのが好ましい。特に好ましい遷移金属は、元素周期律表のVIII族の金属であり、パラジウム、ロジウムおよび白金のような白金族の金属が特に好ましい。

40

【0027】

好適な担体物質には、二酸化チタン、シリカゲル、シリカ、ゼオライト、アルミナのような無機担体と有機ポリマーの両方または活性炭が含まれる。本発明の好ましい形態では、活性炭に担持したパラジウム触媒が触媒として使用される。

【0028】

生成した塩化水素を捕捉するために、水素化分解は、3級アミン（例えばトリエチルアミン）のような好適な塩基、またはアルカリ金属の酢酸塩またはアルカリ土類金属の酢酸塩（特に酢酸ナトリウム）、アルカリ金属の炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム）またはアルカリ金属の重炭酸塩（例えば重炭酸ナトリウム）のような塩基性塩、の存在下で行うのが好

50

ましい。他の好適な塩基としては、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物、および水酸化カルシウムまたは水酸化マグネシウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物が挙げられる。酸化カルシウムまたは酸化マグネシウムのようなアルカリ土類金属の酸化物も好ましい。好ましくは、1 mol の化合物 I I I に対して少なくとも 2 mol の塩基を使用する。というのは、2 mol の塩化水素を中和しなければならないからである。

【0029】

脱ハロゲン化は有機溶媒中に行なうのが好ましい。特に好ましい溶媒は、出発物質である化合物 I I、脂肪族の $C_1 - C_8$ - カルボン酸（例えば、蟻酸、酢酸、プロパン酸、ピバル酸、酪酸およびこれらの混合物、特に酢酸）、または、反応条件下で安定な溶媒（例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンのようなエーテル、酢酸エステルのようなカルボン酸エステル、トルエンのような芳香族炭化水素または脂肪族炭化水素）である。好ましい形態では、氷酢酸および/または出発物質である化合物 I I を溶媒として使用する。

10

【0030】

脱ハロゲン化して得られた反応混合物を慣用的な方法で精製すると、式 I I で表される 4 - メチルピラゾールが得られ、得られた 4 - メチルピラゾールを改めて塩素化する。

【0031】

従って、本発明の方法により、式 I I で表されるピラゾールを式 I で表される 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾールに高収率で転化することができる。

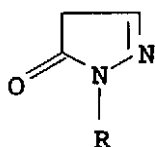
【0032】

20

本発明の方法により得られる式 I で表される 5 - クロロ - 4 - メチルピラゾールは、式 I V で表される N - 置換 - 2 - ピラゾリン - 5 - オン

【0033】

【化9】



(IV)

30

【0034】

{ 式中、R が上述の意味を表す。 }、

の合成に関して特に興味深い。というのは、発明者が、式 I で表される化合物の 4 - メチル基を分解すると同時に 5 - クロロ基を水酸基に置き換えることができることを発見したからである。この反応によって得られる 5 - ヒドロキシピラゾールは、式 I V で表される化合物の互変異性体であり、従って、化合物 I V に転位し、または化合物 I V との平衡の状態になる。

【0035】

5 - クロロ - 4 - メチルピラゾール I の転化は、本発明では、

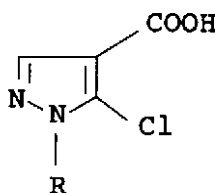
まず、4 位のメチル基をカルボキシル基に酸化し、

40

このようにして得られた式 V で表される 4 - カルボキシ - 5 - クロロピラゾール

【0036】

【化10】



(V)

50

【 0 0 3 7 】

{ 式中、R が上述の意味を表す。 } を過剰モル量のアルカリ金属の水酸化物と、昇温条件下で水性反応媒体中で反応させ、
続いて上記水性反応媒体の pH を、酸を添加して 6 以下に調整する、
ことにより行なう。

【 0 0 3 8 】

芳香族のメチル基をカルボキシル基に酸化する方法は公知であり、例えば E P 2 2 4 0 9 4、U S - A - 3 8 0 1 5 8 4 および E P 3 5 0 1 7 6 A に記載されている。

【 0 0 3 9 】

N - 置換 - 5 - ハロゲン - 4 - メチルピラゾールは、E P 3 5 0 1 7 6 A に記載されている簡単な方法により式 V で表されるカルボン酸に酸化するのが好ましい。 10

【 0 0 4 0 】

酸化は、過酸化水素および / または酸素を使用して行なうのが好ましい。使用する酸素の供給源は純酸素または空気であり、酸素含有ガスの分圧は一般的には約 1 ~ 9 3 b a r の範囲である。酸化は、遷移金属化合物または遷移金属塩 (但し、遷移金属は 0 より大きい酸化状態で存在する。) の存在下で化合物 I と雰囲気酸素を反応させて行なうのが好ましい。

【 0 0 4 1 】

好適な遷移金属塩としては、マンガン、コバルト、鉄の塩、およびこれらの混合物 (例えば、蟻酸鉄、酢酸鉄、乳酸鉄、蔞酸鉄、オクチル酸鉄、鉄アセチルアセトナート、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄、蟻酸コバルト、酢酸コバルト、オクチル酸コバルト、コバルトアセチルアセトナート、ヨウ化コバルト、炭酸コバルト、蟻酸マンガン、酢酸マンガン、オクチル酸マンガン、マンガンアセチルアセトナート、塩化マンガン、臭化マンガン、ヨウ化マンガン、炭酸マンガン) が挙げられる。 20

【 0 0 4 2 】

酸化は、臭化物イオン、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の臭化物 (例えば臭化ナトリウム、臭化カリウム) または臭化アンモニウムの形態の臭化物イオン、の存在下で行なうのが好ましい。

【 0 0 4 3 】

通常使用される溶媒は、酢酸、プロパン酸、酪酸のような低級カルボン酸、または無水酢酸、無水プロパン酸のような低級カルボン酸無水物である。反応温度は通常約 2 0 ~ 約 2 0 0 の範囲である。 30

【 0 0 4 4 】

本発明の方法において化合物 V をピラゾロン I V に転化するためには、第一工程として、式 V で表される化合物を過剰モル量のアルカリ金属の水酸化物と水性反応媒体中で反応させる。1 m o l の化合物 V に対して 2 m o l 以上のアルカリ金属の水酸化物を使用すると、化合物 V に関して過剰モル量のアルカリ金属の水酸化物が確保される。第 1 工程では、1 m o l が塩素を水酸基で置換するために必要とされ、さらに 1 m o l がカルボン酸の中和のために必要とされる。本発明では、1 m o l の化合物 V に対して 3 ~ 2 0 m o l 、特に 5 ~ 1 2 m o l 、のアルカリ金属の水酸化物を使用するのが好ましい。アルカリ金属の水酸化物としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが好ましく、特に水酸化ナトリウムが好ましい。 40

【 0 0 4 5 】

好適な水性反応媒体は、水単独の媒体と、水および水と混合しうる有機溶媒の混合物との媒体と、の両方である。水と混合しうる有機溶媒は、反応条件下でアルカリ金属の水酸化物に対して不活性な溶媒が好ましい。好適な有機溶媒の例としては、C₁ - C₄ - アルカノール、特にメタノールおよびエタノール、およびジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコール、グリセロール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール等が挙げられる。水性反応媒体は、水と混合しうる有機溶媒を、一般的には 5 0 容量 % 以下、好ましくは 3 0 容量 % 以下、特に好ましくは 1 0 容量 % 以下の量で含むこ 50

とができる。本発明の好ましい形態では、水単独の媒体が使用される。

【0046】

上記第1工程は、10～50質量%、特に20～40質量%のアルカリ金属の水酸化物を含有するアルカリ金属の水酸化物の水性溶液中で行なうのが特に好ましい。

【0047】

第1工程は、本発明では昇温条件下で行なう。「昇温条件下」という語は、一般的には少なくとも50℃、好ましくは少なくとも90℃の温度に加熱された条件下を意味する。反応温度は、一般的には200℃以下である。反応は、120℃～200℃の範囲の温度で行なうのが極めて好ましい。

【0048】

第1工程は、反応温度に依存して、大気圧下または昇圧下で行なう。100℃以上の反応温度では、1～10barの反応圧力が一般的に設定される。典型的な反応条件は、例えば純水の反応媒体の場合には、150～180℃および5～7barの条件である。

【0049】

上述の反応により、通常は出発物質である化合物Vのほぼ完全な転化が行なわれる。この場合の「転化」という語は、ピラゾール化合物VのC1基がヒドロキシル基に変換すること、または対応するアルコラートが生成することを意味する。事実上完全な転化に到達するまでの時間は、もちろん選択された反応条件に依存し、0.5～24時間の範囲で変化する。典型的な反応時間は、純水の反応媒体の場合には、一般的に2～10時間の範囲である。

【0050】

続く第2工程では、第1工程で得られた生成物を酸性条件下で反応させる。この工程は、CO₂の放出を伴う化合物IVの形成を含む。CO₂の放出は、ピラゾール環の4位に存在するカルボキシル基の脱離のためである。

【0051】

第2工程は、通常は第1工程で生成した生成物の単離を行なわないで実行する。第2工程は、第1工程で得られた反応混合物に酸を添加することにより開始するのが好ましい。適当な場合には、第2工程を実行する前に第1工程の水性溶媒を部分的にまたは完全に除去し、新規な溶媒、好ましくは水性溶媒、特に水、と置換することもできる。例えば化合物IVと同程度の揮発性を有するためまたは他の理由により化合物IVの単離を妨害するような有機溶媒を第1工程で使用していた場合には、この方法が特に好適である。

【0052】

本発明の第2工程は、酸性条件下、即ち第2工程における反応混合物のpHが6以下、好ましくはpHが1～3の範囲、である条件下で行なう。pHは0以上が好ましい。pHは酸を第1工程の生成物に添加することにより調整する。酸は、第1工程により得られた水性反応混合物に添加するのが好ましい。この工程の手順は、一般的には、第1工程において得られた反応混合物を第2工程のための好適な温度、一般的には約0℃～100℃、好ましくは約10℃～50℃、に冷却した後に酸を添加するようにして行なう。

【0053】

好適な酸には、原則として、所望のpHに到達させるのに十分な酸強度を有する酸が全て含まれる。第2工程を第1工程の直後に行なう場合には、過剰のアルカリ金属の水酸化物を中和しなければならないという事実を考慮しなければならない。このため、強酸、好ましくは塩酸、硫酸またはリン酸のような鉱酸を、pHを調整するために使用する。酸、特に塩酸、リン酸および硫酸は、希釈された水溶液の形態で使用するのが好ましい。

【0054】

第1工程を加圧下で行なう場合には、酸による中和の前に反応器を減圧しておくのが望ましい。好適なpHに到達すると、通常脱カルボキシ化が酸の添加と共に始まり始める。所望により、脱カルボキシ化を完全に終了させるために、反応条件を所定時間(数分～数時間の範囲であってもよい)維持することもできる。化合物IVは、第2工程で得られた反応混合物を慣用的な精製法、例えば液体反応混合物を有機溶媒で抽出して精製する方法によ

10

20

30

40

50

り精製することにより、または溶媒を除去した後に得られた残渣から目的の化合物を単離することにより、慣用的に単離する。精製の前に、第2工程で得られた反応混合物を塩基で中和してpH 6以上、例えばpH 6～7に調整しておくのが望ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属の重炭酸塩、アルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物が挙げられる。通常アルカリ金属の水酸化物、特に水酸化ナトリウム、が中和のために使用される。

【0055】

本発明の方法において最終的に到達する塩含有量のために、化合物IVを単離するためには、第2工程の水性反応媒体を好ましくは中和の後に真空での蒸留または蒸発により実質的にまたは完全に除去し、残渣を好適な有機溶媒で抽出するのが望ましい場合がある。この目的のために当業者によって選択される溶媒は、目的の生成物を溶解しかつ中和の結果生成した塩は溶解しないような溶媒である。抽出のための典型的な有機溶媒は、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコールのようなC₂-C₆-アルコール、トルエン、エチルベンゼンおよびキシレンのような芳香族炭化水素である。抽出物を蒸発乾固すると目的の化合物IVが得られ、この化合物は慣用的な方法でさらに精製して純化することができる。

10

【0056】

第2工程の水性反応媒体を、好ましくは中和の後で、水と全くまたはほとんど混合しない極性溶媒、例えばn-ブタノール、イソブタノール、アミルアルコールまたはイソアミルアルコールのようなC₄-C₆-アルコールまたは上述の芳香族炭化水素の1種、で抽出して精製することもできる。抽出は、何回かに分けてまたは連続的に行うことができる。

20

【0057】

本発明の方法を説明するために、化合物Vを2-ピラゾリン-5-オンに転化する典型的な方法を以下に記載する。

【0058】

化合物Vを、アルカリ金属の水酸化物の水性溶液に溶解する。溶液中の濃度は通常10～50質量%の範囲であり、1molの化合物Vに対して5～12molのアルカリ金属の水酸化物が存在するような状態である。得られた溶液をオートクレーブ中で150～180の温度に加熱し、圧力を5～7barの範囲に調整する。この反応温度を2～10時間維持する。室温に冷却した後、大気圧に減圧し、充分量の鉱酸を添加してpHを調整する。pHの値は0～6の範囲が好ましく、1～3の範囲が特に好ましい。このとき同時にCO₂の放出が起る。次に塩基を添加して中和し、pHを6～7に調整する。反応混合物を真空中で蒸発乾固し、固体残渣を例えばソックスレー抽出器中で好適な溶媒により抽出する。溶媒を蒸発させると式IVで表されるN-置換-2-ピラゾリン-5-オンが高収率かつ高純度で得られる。上述の蒸発/抽出の代わりに、pH 6～7に中和した後の水性反応混合物から好適な溶媒、例えばイソブタノールまたはトルエン、で抽出することによって化合物IVを単離することができる。

30

【0059】

【実施例】

本発明の方法を説明するために、式IIで表される化合物を式Iで表されるN-置換-5-クロロ-4-メチルピラゾールに転化する方法、得られた化合物を酸化して式Vで表される化合物を得る方法、化合物Vを式IVで表されるN-置換2-ピラゾリン-5-オンに転化する方法について、典型的な方法を以下に示す。この実施例は説明のためのものであり、本発明はこの実施例の範囲に限定されない。

40

【0060】

例1：1,4-ジメチルピラゾールの塩素化

190g(2.67mol)の塩素を、192g(2.0mol)の1,4-ジメチルピラゾールと800gの1,2-ジクロロエタンの溶液中に2時間通気した。温度は60に上昇したが、氷で冷却することにより60に維持することができた。冷却しながら、得られた反応混合物を25で650g(2.43mol)の濃度15%の水酸化ナトリ

50

ウム水溶液で中和した。相分離が終了した後、有機相を蒸留し、170.1 g (1.3 mol) の沸点が105 (120 torr) であり純度99.7% (GCで測定) である5-クロロ-1,4-ジメチルピラゾールと、99.3 g (0.6 mol) の沸点が85 (15 torr) であり純度が99.5% (GCで測定) である3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾールが得られた。5-クロロ-1,4-ジメチルピラゾールおよび3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾールの全収率は、1,4-ジメチルピラゾールに対して95%であった。

【0061】

例2: 3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾールの氷酢酸中での脱ハロゲン化
12.5 g (0.075 mol) の純度99.5%の3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾール、150 gの純度100%の酢酸、12.3 g (0.15 mol) の酢酸ナトリウムおよび6.3 gの10% Pd/C触媒を、350 mlの攪拌式オートクレーブ中で60 に加熱した。水素30 barをこの温度で導入した。直後に反応が開始し、水素の摂取は約3時間後に終了した。オートクレーブを25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化ナトリウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、6.86 gの沸点151 で純度99.7% (GCで測定) である1,4-ジメチルピラゾールが得られた。収率は、理論値の95%に相当する。

【0062】

例3: 酢酸ナトリウム存在下での3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾールの1,4-ジメチルピラゾール中での脱ハロゲン化
16.6 g (0.1 mol) の純度99.5%の3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾール、50 gの純度99.8%の1,4-ジメチルピラゾール、16.4 g (0.2 mol) の酢酸ナトリウムおよび6.4 gの30% Pd/C触媒を、350 mlの攪拌式オートクレーブ中で80 に加熱した。水素40 barをこの温度で導入した。水素の摂取は約6時間後に終了した。オートクレーブを25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化ナトリウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、59 gの沸点151 で純度99.8%である1,4-ジメチルピラゾールが得られた。溶媒として使用した1,4-ジメチルピラゾールの50 gを差し引くと、収率は理論値の93.6%に相当する。

【0063】

例4: 水酸化ナトリウム溶液存在下での3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾールの1,4-ジメチルピラゾール中での脱ハロゲン化
16.6 g (0.1 mol) の純度99.5%の3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾール、50 gの純度99.8%の1,4-ジメチルピラゾール、16.0 g (0.2 mol) の濃度50質量%の水酸化ナトリウム溶液および6.4 gの30% Pd/C触媒を、350 mlの攪拌式オートクレーブ中で80 に加熱した。水素40 barをこの温度で導入した。水素の摂取は約6時間後に終了した。オートクレーブを25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化ナトリウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、58.7 gの沸点151 で純度99.8%である1,4-ジメチルピラゾールが得られた。溶媒として使用した1,4-ジメチルピラゾールの50 gを差し引くと、収率は理論値の90.0%に相当する。

【0064】

例5: 水酸化カルシウム存在下での3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾールの1,4-ジメチルピラゾール中での脱ハロゲン化
16.6 g (0.1 mol) の純度99.5%の3,5-ジクロロ-1,4-ジメチルピラゾール、50 gの純度99.8%の1,4-ジメチルピラゾール、7.4 g (0.1 mol) の水酸化カルシウム、8 mlの水および6.4 gの30% Pd/C触媒を、350 mlの攪拌式オートクレーブ中で80 に加熱した。水素40 barをこの温度で導入した。水素の摂取は約6時間後に終了した。オートクレーブを25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化カルシウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、58.2 gの沸点151 で純度99.7%である1,4-ジメチルピラゾールが得られた。溶媒とし

て使用した 1, 4 - ジメチルピラゾールの 50 g を差し引くと、収率は理論値の 84.6 % に相当する。

【0065】

例 6 : 酸化カルシウム存在下での 3, 5 - ジクロロ - 1, 4 - ジメチルピラゾールの 1, 4 - ジメチルピラゾール中での脱ハロゲン化

16.6 g (0.1 mol) の純度 99.5 % の 3, 5 - ジクロロ - 1, 4 - ジメチルピラゾール、50 g の純度 99.8 % の 1, 4 - ジメチルピラゾール、5.6 g (0.1 mol) の酸化カルシウム、8 ml の水および 6.4 g の 30 % Pd / C 触媒を、350 ml の攪拌式オートクレーブ中で 80 に加熱した。水素 40 bar をこの温度で導入した。水素の摂取は約 6 時間後に終了した。オートクレーブを 25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化カルシウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、57.6 g の沸点 151 で純度 99.7 % である 1, 4 - ジメチルピラゾールが得られた。溶媒として使用した 1, 4 - ジメチルピラゾールの 50 g を差し引くと、収率は理論値の 78.4 % に相当する。

10

【0066】

例 7 : 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールの塩素化

167.7 g (2.36 mol) の塩素を、165 g (1.5 mol) の 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールと 625 g の 1, 2 - ジクロロエタンの溶液中に 2 時間通気した。温度は 60 に上昇したが、氷で冷却することにより 60 に維持することができた。冷却しながら、得られた反応溶液を 25 で 533.9 g (2.0 mol) の濃度 15 % の水酸化ナトリウム水溶液で中和した。相分離が終了した後、有機相を蒸留し、122.1 g (0.843 mol) の沸点が 118 (200 torr) であり純度 99.8 % (GC で測定) である 5 - クロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールと、109.1 g (0.61 mol) の沸点が 154 (200 torr) であり純度が 99.6 % である 3, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールが得られた。全収率は、1 - エチル - 4 - メチルピラゾールに対して 96.6 % であった。

20

【0067】

例 8 : 3, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールの氷酢酸中での脱ハロゲン化

18.0 g (0.1 mol) の純度 99.6 % の 3, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾール、100 g の純度 100 % の酢酸、16.4 g (0.2 mol) の酢酸ナトリウムおよび 8.4 g の 10 % Pd / C 触媒を、350 ml の攪拌式オートクレーブ中で 80 に加熱した。水素 20 bar をこの温度で導入した。直後に反応が開始し、水素の摂取は約 2 時間後に終了した。オートクレーブを 25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化ナトリウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、10.3 g の沸点 158 で純度 99.6 % (GC で測定) である 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールが得られた。この値は、理論値の 93.4 % に相当する。

30

【0068】

例 9 : 3, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールの 1 - エチル - 4 - メチルピラゾール中での脱ハロゲン化

18.0 g (0.1 mol) の純度 99.6 % の 3, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾール、50 g の純度 99.8 % の 1 - エチル - 4 - メチルピラゾール、16.4 g (0.2 mol) の酢酸ナトリウムおよび 6.4 g の 30 % Pd / C 触媒を、350 ml の攪拌式オートクレーブ中で 80 に加熱した。水素 30 bar をこの温度で導入した。水素の摂取は約 4 時間後に終了した。オートクレーブを 25 に冷却し、減圧し、触媒と生成した塩化ナトリウムを濾過して除去した。濾液を蒸留したところ、60.4 g の沸点 158 で純度 99.7 % である 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールが得られた。溶媒として使用した 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールの 50 g を差し引くと、収率は理論値の 93.6 % に相当する。

40

【0069】

50

例 10 : 5 - クロロ - 1 , 4 - ジメチルピラゾールの酸化

43.1 g (0.33 mol) の 5 - クロロ - 1 , 4 - ジメチルピラゾール、2.5 g (0.01 mol) の酢酸コバルト (II) ・四水和物、0.66 g (2.68 mmol) の酢酸マンガン (II) ・四水和物、2.0 g (19.4 mmol) の臭化ナトリウム、および 180 g (3.0 mol) の純度 100 % の酢酸を、350 ml の攪拌式オートクレーブ中で 130 に加熱した。酸素 20 bar をこの温度で導入した。直後に反応が開始した。酸素は数回再導入した。約 5 時間後に酸素の消費が行なわれなくなった。オートクレーブを室温に冷却し、減圧した。得られた反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた残渣を 300 ml の濃度 20 質量 % の酢酸水溶液から再結晶した。乾燥したところ、44.1 g の純度 99.2 % (HPLC で測定) である 5 - クロロ - 1 - メチル - 4 - ピラゾールカルボン酸が得られた。収率は、理論値の 82.6 % に相当する。融点は 197 であつた。

10

【 0070 】

例 11 : 5 - クロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールの酸化

1 バッチの量および手順は例 10 に対応させた。47.7 g (0.33 mol) の 5 - クロロ - 1 - エチル - 4 - メチルピラゾールを使用した。乾燥したところ、46.0 g の純度 99.5 % (HPLC で測定) である 5 - クロロ - 1 - エチル - 4 - ピラゾールカルボン酸が得られた。収率は、理論値の 79.5 % に相当する。融点は 208 であつた。

【 0071 】

例 12 : 5 - クロロ - 1 , 4 - ジメチルピラゾールの酸化

26.1 g (0.2 mol) の 5 - クロロ - 1 , 4 - ジメチルピラゾール、6.6 g (0.026 mol) の酢酸コバルト (II) ・四水和物、6.0 g (0.035 mol) の濃度 47 % の臭酸、2.0 g (0.017 mol) の濃度 30 % の過酸化水素および 240 g (4.0 mol) の純度 100 % の酢酸を、350 ml の攪拌式オートクレーブ中で 90 に加熱した。酸素 30 bar をこの温度で導入した。直後に反応が開始した。酸素は数回再導入した。約 6 時間後に酸素の消費が行なわれなくなった。オートクレーブを室温に冷却し、減圧した。得られた反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた残渣を 150 ml の濃度 20 質量 % の酢酸水溶液から再結晶した。乾燥したところ、26.5 g の純度 98.7 % (HPLC で測定) である 5 - クロロ - 1 - メチル - 4 - ピラゾールカルボン酸が得られた。収率は、理論値の 81.5 % に相当する。融点は 195 であつた。

20

30

【 0072 】

例 13 : 1 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オンの製造

10 g (0.0623 mol) の 5 - クロロ - 1 - メチル - 4 - ピラゾールカルボン酸を 250 ml オートクレーブ中で 100 g の濃度 25 質量 % の水酸化ナトリウム溶液 (= 0.623 mol) に溶解した。この溶液を 175 で 6 時間加熱した。この過程で圧力が 6 bar に上昇した。冷却後、大気圧に減圧した。次に反応混合物を、濃度 60 質量 % の硫酸で pH 1.5 に調整した。CO₂ の放出がこの間に起つた。数分後に、濃度 25 質量 % の水酸化ナトリウム溶液で pH 6.5 に調整した。得られた溶液を真空中で蒸発乾固した。固体残渣をソックスレー抽出器に移し、エタノールで連続的に抽出した。真空蒸留でエタノールを除去したところ、5.7 g の純度 98.9 % (GC で測定) の目的化合物が得られた。融点は 113 であつた。収率は理論値の 92.3 % に相当する。生成物は、標準サンプルとの混融点によって同定した。

40

【 0073 】

例 14 : 1 - エチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン = 5 - ヒドロキシ - 1 - エチルピラゾールの製造

4 g の 5 - クロロ - 1 - エチル - 4 - ピラゾールカルボン酸を 40 g の濃度 25 質量 % の水酸化ナトリウム溶液に溶解し、例 13 の手順に類似した手順で反応させた。第 1 工程における反応温度は 170 であり、反応圧力は 7.5 bar であつた。反応は 8 時間継続した。例 13 の方法で精製したところ、2.3 g の純度 99.7 % (GC で測定) の目的

50

化合物が得られた。融点は 88 であつた。収率は理論値の 89.4% に相当する。生成物は、標準サンプルとの混融点により同定した。

【0074】

例 15 : 1 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オンの製造、液 / 液抽出による精製
10 g の 5 - クロロ - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボン酸を、例 13 のようにまず 100 g の濃度 25 質量 % の水酸化ナトリウム溶液と反応させ、続いて酸性条件下にした。酸性反応混合物を濃度 25 質量 % の水酸化ナトリウム溶液で pH 6.5 に調整した後、反応混合物を液 / 液抽出器に移し、イソブタノールでこの溶媒の沸点にあたる温度で抽出した。有機相を分離した後、蒸留でイソブタノールを除去したところ、5.8 g の純度 98.1% (GC で測定) の 1 - メチル - 2 - ピラゾリノンが残った。融点は 112 であつた。収率は理論値の 92.5% であつた。 10

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/26715 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 231/16
231/14, 231/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11259

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 48 384.4 29. September 2000 (29.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MERKLE, Haas,
Rupert [DE/DE]; Brahmstr. 4, 67061 Ludwigshafen
(DE). FRETSCHNER, Erich [DE/DE]; Hirtweg 59,
69239 Neckarsteinach (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Ludwigsplatz 4,
67059 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1-SUBSTITUTED 5-CHLORO-4-METHYL-PYRAZOLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-SUBSTITUIERTEN 5-CHLOR-4-METHYLPYRAZOLEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 1-substituted 5-chloro-4-methyl pyrazoles of general formula (I) wherein R has the designated cited in claim 1. Said method reacts 4-methyl pyrazole of general formula (II) with chlorine, separating the mixture obtained from mono and dichlorinated products, by means of distillation subsequently dehalogenizing the dichlorinated compound to obtain compound II and re-introduction into the reaction with chlorine.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 5-Chlor-4-methyl-pyrazolen der allgemeinen Formel (I) mit der in Anspruch 1 für R angegebenen Bedeutung, bei dem man ein 4-Methylpyrazol der allgemeinen Formel (II) mit Chlor umsetzt, das erhaltene Gemisch an mono- und dichloriertem Produkt destillativ auf trennt, anschließend die dichlorierte Verbindung zur Verbindung II enthalogeniert und erneut der Umsetzung mit Chlor zuführt.

WO 02/26715 A1

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

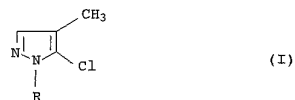
1

Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 5-Chlor-4-methylpyrazolen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung N-substituierter 5-Chlor-4-methylpyrazole der allgemeinen Formel I,

10



15

worin

R für C₁-C₈-Alkyl oder C₅-C₁₀-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweisen.

1-Alkyl-4-methyl-5-chlorpyrazole sind wichtige Ausgangsstoffe für die Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln.

25 Die EP 0366 329 A1 beschreibt die Herstellung von 5-Halogen-4-methylpyrazolen und 3,5-Dihalogen-4-methylpyrazolen durch Umsetzung von 4-Methylpyrazolen mit Halogen.

Das in EP 0366 329 A1 beschriebene Verfahren weist den Nachteil auf, dass bei der Chlorierung ein Gemisch aus mono- und dichlorierten Verbindungen entsteht. Hierdurch geht ein Teil des wertvollen Ausgangsmaterials in Form des dichlorierten Pyrazols verloren, und die Ausbeute an 5-Chlor-4-methylpyrazol I bezogen auf die eingesetzte 4-Methylpyrazolverbindung II ist nur mäßig. Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-4-methylpyrazolen der Formel I bereitzustellen, das die Zielverbindung in besseren Ausbeuten, bezogen auf die als Ausgangsverbindung eingesetzte 4-Methylpyrazolverbindung liefert.

40

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren, bei dem man zunächst eine 4-Methylpyrazolverbindung mit Chlor umsetzt, das Reaktionsprodukt in das Mono- und Dichlorpyrazol auftrennt, das

45

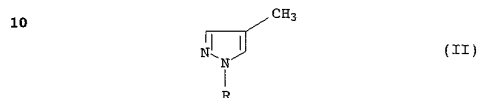
WO 02/26715

PCT/EP01/11259

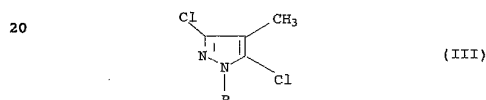
2

Dichlorpyrazol enthalogeniert und in die Umsetzung mit Chlor zurückführt.

Demnach betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 5-Chlor-4-methylpyrazolen der Formel I, durch Umsetzung einer 4-Methylpyrazolverbindung der allgemeinen Formel II,



15 worin R die oben genannten Bedeutungen aufweist, mit Chlor, wobei man ein Gemisch aus Verbindung I und einer 1-substituierten 3,5-Dichlor-4-methylpyrazol-Verbindung der Formel III erhält,



25 worin R die zuvor genannten Bedeutungen hat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung III von der Verbindung I abtrennt, die Verbindung III zu der Verbindung II enthalogeniert und diese erneut mit Chlor umsetzt.

30 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in einer hohen Gesamtausbeute erhältlichen 5-Chlor-4-methylpyrazole I können außerdem in N-substituierte 2-Pyrazolin-5-one umgewandelt werden, die ebenfalls wertvolle Zwischenprodukte in der Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln darstellen. Daher ist ein

35 weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von N-substituierten 2-Pyrazolin-5-onen ausgehend von 1-substituierten 5-Chlor-4-methylpyrazolen der Formel I.

40 In der vorliegenden Erfindung ist die Art des Substituenten R von untergeordneter Bedeutung. So bedeuten:

C₁-C₈-Alkyl: eine lineare oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 8 C-Atomen, z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl,

45 2-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 2,2-Di-

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

3

methylpropyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, n-Heptyl, n-Octyl und 2-Ethylhexyl.

C₅-C₁₀-Cycloalkyl: mono- oder bicyclische Kohlenwasserstoffreste mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Norbornyl, Bicyclo[2.2.2]octyl und Dekahydronaphthyl.

Die vorgenannten Reste können einen oder mehrere Substituenten aufweisen. Beispiele für derartige Reste sind Halogen wie Fluor oder Chlor, Halogenalkyl wie Trifluormethyl, Pentafluorethyl sowie Fluoralkoxy wie Trifluormethoxy und Pentafluorethoxy. Darüber hinaus kommt für den Rest Cycloalkyl in Betracht.

15 Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind dem Fachmann bekannt und zugänglich (siehe z. B. EP 0 366 329 A1 und dort zitierte Literatur).

Die Umsetzung der 4-Methylpyrazole II mit Chlor erfolgt nach den 20 für eine Chlorierung von Pyrazolen üblichen Methoden, z. B. nach der in der EP 366 329 A1 beschriebenen Methode, auf die hiermit Bezug genommen wird. Vorzugsweise führt man die Chlorierung in einem inerten organischen Lösungsmittel durch. Als Lösungsmittel verwendet man z. B. halogenierte, aliphatische Kohlenwasser- 25 stoffe, wie 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan, Dichlorpropan, 1-Chlorpentan.

Die Reaktionstemperatur liegt in der Regel zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittels und wird im Bereich 30 von etwa 40 °C bis etwa 70 °C gehalten.

Die Umsetzung von Verbindung II mit Chlor erfolgt in der Regel so, dass man in ein Reaktionsgefäß, welches die Verbindung II enthält, bei der erforderlichen Reaktionstemperatur eine ausreichende Menge Chlor zugibt. Die Zugabe kann sowohl in Form einer chlorhaltigen Lösung, vorzugsweise in einem der vorgenannten Lösungsmittel, als auch durch Einleiten von Chlorgas erfolgen. Meistens setzt man Chlor bezogen auf das Pyrazol II im Hinblick auf eine vollständige Umsetzung im Überschuss ein. Vorzugsweise be- 40 trägt dieser bis 70 Mol%, insbesondere 10-60 Mol%. Ein erhöhter Anteil an Dichlorverbindung ist nicht weiter störend, da im erfindungsgemäßen Verfahren das Dichlorpyrazol enthalogeniert und in die Umsetzung mit Chlor zurückgeführt wird.

45 Das bei der Chlorierung anfallende Reaktionsgemisch wird in üblicher Weise aufgearbeitet und das dabei in einer Ausbeute > 95 %, bezogen auf die eingesetzte Verbindung II, anfallende Gemisch von

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

4

Monochlorverbindung I und Dichlorverbindung III aufgetrennt, z. B. durch fraktionierte Destillation, vorzugsweise bei vermindertem Druck. Die Verbindung I fällt dabei in Reinform an, die direkt weiterverarbeitet werden kann. Erfindungsgemäß wird dann die Verbindung III, gegebenenfalls im Gemisch mit Verbindung I, zu Verbindung II enthalogeniert.

Die Enthalogenierung von III, bzw. einer Mischung der Verbindungen I und III, erfolgt nach den hierfür üblichen Verfahren. Eine Übersicht über verschiedene Verfahren zur Enthalogenierung findet man in Chem. Technik 6 (1994) 316-323 und der dort zitierten Literatur.

Die Dehalogenierung einer Verbindung III erfolgt vorzugsweise durch katalytische Hydrogenolyse. Der Partialdruck des Wasserstoffs liegt im Bereich von etwa 1 bar bis etwa 80 bar, besonders im Bereich von etwa 10 bar bis etwa 80 bar, insbesondere im Bereich von etwa 10 bar bis etwa 50 bar. In der Regel erfolgt die Dechlorierung bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise zwischen etwa 20 Raumtemperatur und etwa 150 °C, insbesondere zwischen etwa 50 °C und etwa 100 °C. Die Reaktionsdauer hängt erwartungsgemäß von den gewählten Reaktionsbedingungen sowie von der verwendeten Verbindung III ab.

Als Katalysatoren für die Hydrogenolyse wird man in der Regel Übergangsmetalle und deren Verbindungen oder Komplexe einsetzen, wobei die Katalysatoren vorzugsweise in geträgerter Form eingesetzt werden. Als Übergangsmetalle sind insbesondere die Metalle der VIII. Nebengruppe und ganz besonders die Platinmetalle wie Palladium, Rhodium und Platin bevorzugt.

Geeignete Trägermaterialien umfassen sowohl anorganische Träger wie Titandioxid, Kieselgel, Kieselsäure, Zeolithe, Aluminiumoxid als auch organische Polymere oder Aktivkohle. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendet man als Katalysator Palladium auf Aktivkohle.

Zum Abfangen des gebildeten Chlorwasserstoffs führt man die Hydrogenolyse vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base, wie einem tert. Amin, beispielsweise Triethylamin oder einem basischen Salz, wie ein Alkaliacetat oder Erdalkaliacetat, insbesondere Natriumacetat, oder wie ein Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat, wie Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat durch. Geeignete Basen sind ferner Alkalihydroxide, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid und Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid oder Magnesiumhydroxid. Ferner eignen sich Erdalkalioxide wie Calciumoxid oder Magnesiumoxid. Vorzugsweise setzt

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

5

man wenigstens 2 Mol Base pro Mol der Verbindung III ein, da zwei Mol Chlorwasserstoff zu neutralisieren sind.

Die Dehalogenierung wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt. Besonders eignen sich die Ausgangsverbindungen II, aliphatische C₁-C₈-Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propansäure, Pivalinsäure, Buttersäure und deren Gemische, insbesondere Essigsäure oder unter den Reaktionsbedingungen beständige Lösungsmittel wie Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Carbonsäureester wie Essigester, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder aliphatische Kohlenwasserstoffe. In einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man Eisessig und/oder die Ausgangsverbindung II als Lösungsmittel.

15 Die Aufarbeitung der bei der Dehalogenierung erhaltenen Reaktionsmischung nach herkömmlichen Verfahren ergibt das 4-Methylpyrazol der allgemeinen Formel II, das dann erneut der Chlorierung unterzogen wird.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht somit die Überführung der Pyrazole der allgemeinen Formel II in die 5-Chlor-4-methylpyrazole der allgemeinen Formel I in hohen Ausbeuten.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen 5-Chlor-4-methylpyrazole der Formel I sind insbesondere im Hinblick auf die Synthese von N-substituierten 2-Pyrazolin-5-onen der allgemeinen Formel IV von Interesse,

30



(IV)

35

worin R wie vorstehend definiert ist. Es wurde nämlich von der Anmelderin gefunden, dass die 4-Methylgruppe in den Verbindungen der Formel I abgebaut werden kann und gleichzeitig die 5-Chlorfunktionalität in eine Hydroxygruppe umgewandelt werden kann. Das hierbei erhaltene 5-Hydroxypyrazol ist zu IV Tautomer und lagert sich dementsprechend in die Verbindung IV um bzw. steht mit ihr im Gleichgewicht.

Die Umwandlung des 5-Chlor-4-methylpyrazols erfolgt erfindungsgemäß dadurch, dass man die Methylgruppe der 4-Position zur Carboxylgruppe oxidiert und das hierbei erhaltene 4-Carboxy-5-chlorpyrazol der Formel V, worin R die zuvor genannten Bedeutungen

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

6

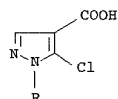
aufweist, in einem wässrigen Reaktionsmedium bei erhöhter Temperatur mit einem molaren Überschuss Alkalihydroxid umgesetzt und anschließend durch Zugabe einer Säure einen pH-Wert ≤ 6 im wässrigen Reaktionsmedium einstellt.

5

Verfahren zur Oxidation von aromatischen Methylgruppen zu Carboxylgruppen sind aus dem Stand der Technik bekannt, beispielsweise aus EP 224 094, US-A 3,801,584 und EP 350 176 A.

- 10 N-substituierte 5-Halogen-4-methylpyrazole werden vorzugsweise nach dem in EP-A 350 176 beschriebenen Verfahren in einfacher Weise zu den Carbonsäuren der Formel V oxidiert.

15



(V)

20

Die Oxidation erfolgt vorzugsweise mit Wasserstoffperoxid und/oder Sauerstoff. Als Sauerstoffquelle verwendet man reinen Sauerstoff oder Luft, wobei der Partialdruck des Sauerstoff-enhalten-den Gases in der Regel etwa 1 bis 93 bar beträgt. Vorzugsweise

25

erfolgte die Oxidation durch Umsetzung von I mit Luftsauerstoff in Gegenwart einer Übergangsmetallverbindung bzw. eines Übergangsmetallsalzes, worin das Übergangsmetall in einer Oxidationsstufe > 0 vorliegt.

30

Geeignete Übergangsmetallsalze sind Salze des Mangans, Kobalts, Eisens und deren Mischungen wie Eisenformiat, Eisenacetat, Eisenlaktat, Eisenoxalat, Eisenoktylat, Eisenacetylacetonat, Eisenchlorid, Eisenbromid, Eiseniodid, Kobaltformiat, Kobaltacetat, Kobaltoctylat, Kobaltacetylacetonat, Kobaltiodid, Kobaltcarbonat, 35 Manganformiat, Manganacetat, Manganoktylat, Manganacetylacetonat, Manganchlorid, Manganbromid, Manganioidid und Mangancarbonat.

Vorzugsweise führt man die Oxidation in Gegenwart von Bromidionen, z. B. in Form eines Erdalkali- oder Alkalibromids wie Na-

40

triumbromid, Kaliumbromid oder Ammoniumbromid durch.

Als Lösungsmittel verwendet man üblicherweise eine niedere Carbonsäure wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder ein niederes Carbonsäureanhydrid wie Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid. Die Reaktionstemperatur liegt in der Regel im Bereich von etwa 20 bis etwa 200 °C.

45

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

7

Zur Umwandlung von V in das Pyrazolon IV setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Alkalihydroxid in molarem Überschuss in einem wässrigen Reaktionsmedium um. Ein molarer Überschuss an Alkalihydroxid ist bei den Verbindungen der allgemeinen Formel V dann gewährleistet, wenn man pro Mol Verbindung V mehr als 2 Mol Alkalihydroxid einsetzt. In der ersten Stufe werden ein Mol für die Substitution von Cl durch Hydroxy und ein Mol für die Neutralisation der Carbonsäure benötigt. Erfindungsgemäß bevorzugt setzt man 3 bis 20 Mol Alkalihydroxid und insbesondere 5 bis 12 Mol Alkalihydroxid je Mol Verbindung V ein. Bevorzugte Alkalihydroxide sind Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, insbesondere Natriumhydroxid.

- 15 Als wässrige Reaktionsmedien kommen sowohl Wasser als auch Gemische aus Wasser und wassermischbaren organischen Lösungsmitteln in Betracht. Die wassermischbaren organischen Lösungsmittel sind vorzugsweise gegenüber Alkalihydroxid unter Reaktionsbedingungen inert. Beispiele für geeignete organische Lösungsmittel sind
- 20 C₁-C₄-Alkanole, insbesondere Methanol und Ethanol, weiterhin Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glykol, Glycerin, Diethylenglykol, Triethylenglykol und vergleichbare. In der Regel wird das wässrige Reaktionsmedium nicht mehr als 50 Vol-%, vorzugsweise nicht mehr als 30 Vol-% und insbesondere nicht mehr als
- 25 10 Vol-% eines organischen, wassermischbaren Lösungsmittels enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist Wasser alleiniges Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt führt man den ersten Reaktionsschritt in einer wässrigen Alkalihydroxid-Lösung durch, die 10 bis 50 Gew.-% und insbesondere 20 bis 40 Gew.-% Alkalihydroxid enthält.

Erfindungsgemäß wird der erste Reaktionsschritt bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Unter erhöhter Temperatur versteht man ein

35 Erwärmen auf in der Regel wenigstens 50 °C und vorzugsweise wenigstens 90 °C. In der Regel wird die Reaktionstemperatur 200 °C nicht überschreiten. Ganz besonders bevorzugt führt man die Reaktion bei Temperaturen im Bereich von 120 bis 200 °C durch.

40 Je nach Reaktionstemperatur wird man den ersten Reaktionsschritt drucklos oder unter erhöhtem Druck durchführen. Bei Reaktionstemperaturen oberhalb 100 °C stellt sich in der Regel ein Reaktionsdruck von 1 bis 10 bar ein. Typische Reaktionsbedingungen sind beispielsweise bei einem rein wässrigen Reaktionsmedium 150 bis

45 180 °C und 5 bis 7 bar.

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

8

In der Regel wird man die Reaktion zu einem nahezu vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung V führen. Unter Umsatz versteht man hier die Umwandlung von Cl im Pyrazol V in eine Hydroxylgruppe bzw. die Bildung des entsprechenden Alkoholats. Die Dauer zur Erreichung eines nahezu vollständigen Umsatzes hängt naturgemäß von den gewählten Reaktionsbedingungen ab und kann zwischen 0,5 h und 24 h variieren. Typische Reaktionsdauern in rein wässrigen Systemen liegen in der Regel im Bereich von 2 bis 10 h.

10 Im zweiten Reaktionsschritt setzt man das im ersten Reaktionsschritt erhaltene Reaktionsprodukt unter sauren Bedingungen um. Hierbei tritt unter CO₂-Entwicklung die Bildung der Verbindung IV ein. Die CO₂-Entwicklung ist auf die Abspaltung der in der 4-Position des Pyrazolrings befindlichen Carboxylgruppe zurückzuführen.

15 Die Durchführung der zweiten Reaktionsstufe erfolgt in der Regel ohne Isolierung des in der ersten Reaktionsstufe gebildeten Reaktionsproduktes. Vorzugsweise leitet man die zweite Reaktionsstufe durch Zugabe einer Säure in die Reaktionsmischung der ersten

20 Reaktionsstufe ein. Gegebenenfalls kann man auch das wässrige Lösungsmittel der ersten Reaktionsstufe vor der Durchführung der zweiten Reaktionsstufe teilweise oder vollständig entfernen und durch ein neues Lösungsmittel, vorzugsweise ein wässriges Lösungsmittel und insbesondere durch Wasser ersetzen. Diese Vorgehensweise bietet sich insbesondere dann an, wenn in der ersten Stufe ein organisches Lösungsmittel eingesetzt wurde, das beispielsweise aufgrund einer mit der Verbindung IV vergleichbaren Flüchtigkeit oder in sonstiger Weise deren Isolierung erschwert.

30 Erfindungsgemäß wird die zweite Reaktionsstufe unter sauren Bedingungen durchgeführt, d. h. der pH-Wert der Reaktionsmischung in der zweiten Reaktionsstufe beträgt höchstens 6 und liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 3. Ein pH-Wert von 0 wird vorzugsweise nicht unterschritten. Die Einstellung des pH-Werts erfolgt

35 durch Zugabe einer Säure zu dem Reaktionsprodukt der ersten Reaktionsstufe. Vorzugsweise gibt man die Säure zu der wässrigen Reaktionsmischung der ersten Reaktionsstufe. In der Regel wird man so vorgehen, dass man die Reaktionsmischung der ersten Reaktionsstufe auf eine für die zweite Reaktionsstufe geeignete Temperatur abkühlt, die in der Regel im Bereich von etwa 0 bis 100 °C

40 und vorzugsweise im Bereich von etwa 10 bis 50 °C liegt und dann die Säure zugibt.

Als Säuren kommen grundsätzlich alle Säuren in Betracht, die eine zur Erreichung des gewünschten pH-Werts ausreichende Säurestärke besitzen. Sofern man die zweite Reaktionsstufe direkt im Anschluss an die erste Reaktionsstufe durchführt, muss berücksich-

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

9

tigt werden, dass überschüssiges Alkalihydroxid noch neutralisiert werden muss. Aus diesem Grund wird man zur Einstellung des pH-Werts eine starke Säure, vorzugsweise eine Mineralsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, einsetzen. Vorzugsweise werden die Säuren und insbesondere Salzsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure in einer verdünnten wässrigen Form eingesetzt.

Sofern die erste Reaktionsstufe unter Druck durchgeführt wurde, empfiehlt es sich, vor der Neutralisation mit der Säure den Reaktor zu entspannen. In der Regel setzt die Decarboxylierung spontan bei Zugabe der Säure ein, wenn der geeignete pH-Wert erreicht ist. Gewünschtenfalls kann man zur Vervollständigung der Decarboxylierung die Reaktionsbedingungen noch einen gewissen Zeitraum, der wenige Minuten bis einige Stunden betragen kann, beibehalten.

Die Isolierung der Verbindung IV erfolgt in üblicher Weise durch Aufarbeitung der Reaktionsmischungen des zweiten Reaktionsschrittes nach üblichen Aufarbeitungsmethoden, beispielsweise durch extraktive Aufarbeitung der flüssigen Reaktionsmischung mit einem organischen Lösungsmittel oder durch Entfernen des Lösungsmittels und Isolieren der Zielverbindung aus dem dabei erhaltenen Rückstand. Vor der Aufarbeitung empfiehlt es sich, die Reaktionsmischung der zweiten Reaktionsstufe mit einer Base auf pH-Werte ≥ 6 , z.B. pH 6 bis 7, zu neutralisieren. Geeignete Basen sind Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonate, Erdalkalicarbonat und Erdalkalihydroxide. Üblicherweise wird man Alkalihydroxide und insbesondere Natronlauge zur Neutralisation einsetzen.

Im erfindungsgemäßen Verfahren ist es aufgrund der anfallenden Salzfracht häufig vorteilhaft, zur Isolierung der Verbindung IV das wässrige Reaktionsmedium der 2. Reaktionsstufe, vorzugsweise nach Neutralisation, destillativ oder durch Verdampfen im Vakuum weitgehend oder vollständig zu entfernen und Rückstand mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel zu extrahieren. Dabei wird der Fachmann die Lösungsmittel so auswählen, dass das gewünschte Produkt in ihnen löslich ist, nicht jedoch die bei der Neutralisation anfallenden Salze. Typische organische Lösungsmittel zur Extraktion sind C_2 - C_6 -Alkohole, wie Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, Isobutanol, Amylalkohol und Isoamylalkohol, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Ethylbenzol und Xylole. Nach Einengen des Extraktes zur Trockne fällt dann die Zielverbindung IV an und kann in üblicher Weise weiter gereinigt und aufgearbeitet werden.

Ebenso kann man das wässrige Reaktionsmedium der 2. Reaktionsstufe, vorzugsweise nach Neutralisation, extraktiv mit einem polaren, mit Wasser nicht oder nur eingeschränkt mischbaren Lö-

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

10

5 Lösungsmittel aufarbeiten, beispielsweise durch Extraktion mit einem C₄-C₆-Alkohol wie n-Butanol, Isobutanol, Amylalkohol oder Isoamylalkohol, oder mit einem der vorgenannten aromatischen Kohlenwasserstoffe. Die Extraktion kann portionsweise oder kontinuierlich durchgeführt werden.

Zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird im Folgenden eine typische Verfahrensvorschrift für die Umsetzung der Verbindungen II zu den 2-Pyrazolin-5-onen beschrieben:

10

Die Verbindungen V werden in einer wässrigen Lösung des Alkalihydroxid gelöst. Die Konzentration der Lösung liegt in der Regel im Bereich von 10 bis 50 Gew.-% und ist so bemessen, dass pro Mol Verbindung V 5 bis 12 Mol Alkalihydroxid vorliegt. Diese Lösung wird in einem Autoklaven auf eine Temperatur im Bereich von 150 bis 180 °C erhitzt, wobei sich ein Druck im Bereich von 5 bis 7 bar aufbaut. Die Reaktionstemperatur wird für 2 bis 10 Stunden beibehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entspannen auf Normaldruck gibt man eine zur Einstellung des pH-Werts ausreichende Menge an Mineralsäure zu. Der pH-Wert liegt vorzugsweise im Bereich von 0 bis 6 und insbesondere im Bereich von 1 bis 3. Hierbei tritt eine spontane CO₂-Entwicklung auf. Anschließend neutralisiert man mit einer Base auf pH 6 bis 7. Man dampft die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne ein und extrahiert den festen Rückstand, beispielsweise in einer Soxhlet-Apparatur mit einem geeigneten Lösungsmittel. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man das N-substituierte 2-Pyrazolin-5-on der Formel IV in hoher Ausbeute und Reinheit. Anstelle durch Eindampfen/Extrahieren kann man die Verbindung IV aus der wässrigen Reaktionsmischung nach Neutralisation auf pH 6 bis 7 auch durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Isobutanol oder Toluol, isolieren.

Zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nachfolgend eine typische Verfahrensvorschrift für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II zu den N-substituierten 5-Chlor-4-methylpyrazolen der allgemeinen Formel I, deren anschließende Oxidation zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V sowie die Überführung der Verbindungen V in die N-substituierten 2-Pyrazolin-5-one der allgemeinen Formel IV beschrieben. Diese Beispiele dienen nur der Erläuterung und sind nicht einschränkend zu verstehen.

Beispiel 1 (Chlorierung von 1,4-Dimethylpyrazol)

45

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

11

- In eine Lösung von 192 g (2,0 mol) 1,4-Dimethylpyrazol und 800 g 1,2-Dichlorethan wurden innerhalb von 2 h 190 g (2,67 mol) Chlor eingegast. Die Temperatur stieg auf 60 °C an und ließ sich durch Kühlen mit Eis bei 60 °C halten. Unter Kühlung neutralisierte man die erhaltene Reaktionslösung bei 25 °C mit 650 g (2,43 mol) 15%iger wässriger Natronlauge. Nach Phasentrennung ergab die Destillation der organischen Phase 170,1 g (1,3 mol) 5-Chlor-1,4-dimethylpyrazol Kp₁₂₀: 105 °C mit einem Gehalt von 99,7 % (GC) und 99,3 g (0,6 mol) 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol Kp₁₅: 85 °C mit einem Gehalt von 99,5 % (GC). Die Ausbeuten von 5-Chlor-1,4-dimethylpyrazol und 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol ergaben eine Gesamtausbeute von 95 % bezogen auf das eingesetzte 1,4-Dimethylpyrazol.
- 15 Beispiel 2 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol in Eisessig)
- 12,5 g (0,075 mol) 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol mit einer Reinheit von 99,5 %, 150 g Essigsäure 100%ig, 12,3 g (0,15 mol) Natriumacetat und 6,3 g Pd/C 10%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 60 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 30 bar Wasserstoff auf. Die Reaktion setzte sofort ein und nach ca. 3 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandenen Natriumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 6,86 g 1,4-Dimethylpyrazol Kp: 151 °C mit einem Gehalt von 99,7 % (GC). Das entspricht einer Ausbeute von 95 % der Theorie.
- 30 Beispiel 3 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol in 1,4-Dimethylpyrazol in Gegenwart von Natriumacetat)
- 16,6 g (0,1 mol) 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol mit einer Reinheit von 99,5 %, 50 g 1,4-Dimethylpyrazol 99,8%ig, 16,4 g (0,2 mol) Natriumacetat und 6,4 g Pd/C 30%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 80 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 40 bar Wasserstoff auf. Nach ca. 6 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandene Natriumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 59 g 1,4-Dimethylpyrazol Kp: 151 °C mit einem Gehalt von 99,8 %. Abzüglich der als Lösungsmittel eingesetzten 50 g 1,4-Dimethylpyrazol entspricht dies einer Ausbeute von 93,6 % der Theorie.
- 40
- 45 Beispiel 4 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol in 1,4-Dimethylpyrazol in Gegenwart von Natronlauge)

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

12

16,6 g (0,1 mol) 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol mit einer Reinheit von 99,5 %, 50 g 1,4-Dimethylpyrazol 99,8%ig, 16,0 g (0,2 mol) 50 gew.-%ige Natronlauge und 6,4 g Pd/C 30%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 80 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 40 bar Wasserstoff auf. Nach ca. 6 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandene Natriumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 58,7 g 1,4-Dimethylpyrazol Kp: 151 °C mit einem Gehalt von 99,8 %. Abzüglich der als Lösungsmittel eingesetzten 50 g 1,4-Dimethylpyrazol entspricht dies einer Ausbeute von 90,0 % der Theorie.

Beispiel 5 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol in 1,4-Dimethylpyrazol in Gegenwart von Calciumhydroxid)

16,6 g (0,1 mol) 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol mit einer Reinheit von 99,5 %, 50 g 1,4-Dimethylpyrazol 99,8%ig, 7,4 g (0,1 mol) Calciumhydroxid, 8 ml Wasser und 6,4 g Pd/C 30%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 80 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 40 bar Wasserstoff auf. Nach ca. 6 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandene Calciumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 58,2 g 1,4-Dimethylpyrazol Kp: 151 °C mit einem Gehalt von 99,7 %. Abzüglich der als Lösungsmittel eingesetzten 50 g 1,4-Dimethylpyrazol entspricht dies einer Ausbeute von 84,6 % der Theorie.

Beispiel 6 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol in 1,4-Dimethylpyrazol in Gegenwart von Calciumoxid)

16,6 g (0,1 mol) 3,5-Dichlor-1,4-dimethylpyrazol mit einer Reinheit von 99,5 %, 50 g 1,4-Dimethylpyrazol 99,8%ig, 5,6 g (0,1 mol) Calciumoxid, 8 ml Wasser und 6,4 g Pd/C 30%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 80 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 40 bar Wasserstoff auf. Nach ca. 6 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandene Calciumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 57,6 g 1,4-Dimethylpyrazol Kp: 151 °C mit einem Gehalt von 99,7 %. Abzüglich der als Lösungsmittel eingesetzten 50 g 1,4-Dimethylpyrazol entspricht dies einer Ausbeute von 78,4 % der Theorie.

Beispiel 7 (Chlorierung von 1-Ethyl-4-methylpyrazol)

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

13

In eine Lösung von 165 g (1,5 mol) 1-Ethyl-4-methylpyrazol und 625 g 1,2-Dichlorethan wurden innerhalb von 2 h 167,7 g (2,36 mol) Chlor eingegast. Die Temperatur stieg auf 60 °C an und ließ sich durch Kühlen mit Eis bei 60 °C halten. Unter Kühlung neutralisierte man die erhaltene Reaktionslösung bei 25 °C mit 533,9 g (2,0 mol) 15%iger wässriger Natronlauge. Nach Phasentrennung ergab die Destillation der organischen Phase 122,1 g (0,843 mol) 5-Chlor-1-ethyl-4-methylpyrazol K_{p200} : 118 °C mit einem Gehalt von 99,8 % (GC) und 109,1 g (0,61 mol) 3,5-Dichlor-1-ethyl-4-methylpyrazol K_{p200} : 154 °C mit einem Gehalt von 99,6 %. Dies entspricht einer Ausbeute von 96,6 % der Theorie bezogen auf das eingesetzte 1-Ethyl-4-methylpyrazol.

Beispiel 8 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1-ethyl-4-methylpyrazol in Eisessig)

18,0 g (0,1 mol) 3,5-Dichlor-1-ethyl-4-methylpyrazol mit einer Reinheit von 99,6 %, 100 g Essigsäure 100%ig, 16,4 g (0,2 mol) Natriumacetat und 8,4 g Pd/C 10%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 80 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 20 bar Wasserstoff auf. Die Reaktion setzte sofort ein und nach ca. 2 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandene Natriumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 10,3 g 1-Ethyl-4-methylpyrazol K_p : 158 °C mit einem Gehalt von 99,6 % (GC). Das entspricht einer Ausbeute von 93,4 % der Theorie.

Beispiel 9 (Dehalogenierung von 3,5-Dichlor-1-ethyl-4-methylpyrazol in 1-Ethyl-4-methylpyrazol)

18,0 g (0,1 mol) 3,5-Dichlor-1-ethyl-4-methylpyrazol mit einer Reinheit von 99,6 %, 50 g 1-Ethyl-4-methylpyrazol mit einer Reinheit von 99,8 %, 16,4 g (0,2 mol) Natriumacetat und 6,4 g Pd/C 30%ig Katalysator wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 80 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur presste man 30 bar Wasserstoff auf. Nach ca. 4 h war die Wasserstoffaufnahme beendet. Man ließ den Autoklaven auf 25 °C abkühlen, entspannte ihn und filtrierte den Katalysator und das entstandene Natriumchlorid ab. Die Destillation des Filtrats ergab 60,4 g 1-Ethyl-4-methylpyrazol K_p : 158 °C mit einem Gehalt von 99,7 %, abzüglich der eingesetzten 50 g 1-Ethyl-4-methylpyrazol entspricht das einer Ausbeute von 93,6 % der Theorie.

Beispiel 10 (Oxidation von 5-Chlor-1,4-dimethylpyrazol)

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

14

43,1 g (0,33 mol) 5-Chlor-1,4-dimethylpyrazol, 2,5 g (0,01 mol) Kobalt-(II)-acetat Tetrahydrat, 0,66 g (2,68 mmol) Mangan-(II)-acetat Tetrahydrat, 2,0 g (19,4 mmol) Natriumbromid und 180 g (3,0 mol) Essigsäure 100 %ig wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 130 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurden 20 bar Sauerstoff aufgepresst. Die Reaktion setzte sofort ein. Sauerstoff wurde mehrmals nachgepresst. Nach etwa 5 Stunden wurde kein Sauerstoff mehr verbraucht. Man kühlte auf Raumtemperatur ab und entspannte den Autoklaven. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus 300 mL 20 gew.-%iger, wässriger Essigsäure umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhielt man 44,1 g 5-Chlor-1-methyl-4-pyrazolcarbonsäure mit einem Gehalt von 99,2 % (HPLC). Das entspricht einer Ausbeute von 82,6 % der Theorie. Der Schmelzpunkt lag bei 197 °C.

15 Beispiel 11 (Oxidation von 5-Chlor-1-ethyl-4-methylpyrazol)

Die Ansatzgröße und Durchführung entsprach dem Beispiel 7. Man setzte 47,7 g (0,33 mol) 5-Chlor-1-ethyl-4-methylpyrazol ein. Nach dem Trocknen erhielt man 46,0 g 5-Chlor-1-ethyl-4-pyrazolcarbonsäure mit einem Gehalt von 99,5 % (HPLC). Dies entspricht einer Ausbeute von 79,5 % der Theorie. Der Schmelzpunkt betrug 208 °C.

25 Beispiel 12 (Oxidation von 5-Chlor-1,4-dimethylpyrazol)

26,1 g (0,2 mol) 5-Chlor-1,4-dimethylpyrazol, 6,6 g (0,026 mol) Cobalt-(II)-acetat Tetrahydrat, 6,0 g (0,035 mol) Bromwasserstoffsäure 47 %ig, 2,0 g (0,017 mol) Wasserstoffperoxid 30 %ig und 240 g (4,0 mol) Essigsäure 100 %ig wurden in einem 350 mL Rührautoklav auf 90 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur presste man 30 bar Sauerstoff auf. Die Reaktion setzte sofort ein. Man presste mehrmals den Sauerstoff nach. Nach etwa 6 Stunden war der Sauerstoffverbrauch beendet. Man kühlte auf Raumtemperatur ab und entspannte den Autoklaven. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Umkristallisation aus 150 mL 20 gew.-%iger, wässriger Essigsäure ergab nach dem Trocknen 26,5 g 5-Chlor-1-methyl-4-pyrazolcarbonsäure mit einem Gehalt von 98,7 % (HPLC). Das entspricht einer Ausbeute von 81,5 % der Theorie. Der Schmelzpunkt betrug 195 °C.

Beispiel 13 (Herstellung von 1-Methyl-2-pyrazolin-5-on)

In einem 250 mL Autoklaven löste man 10 g (0,0623 mol) 5-Chlor-1-methyl-4-pyrazolcarbonsäure in 100 g 25 gew.-%iger Natronlauge (= 0,623 mol). Die Lösung erhitze man 6 h auf 175 °C. Hierbei stieg der Druck auf 6 bar an. Nach dem Abkühlen ent-

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

15

spannte man auf Normaldruck. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit 60 gew.-%iger Schwefelsäure auf pH 1,5 eingestellt. Hierbei trat eine CO₂-Entwicklung auf. Nach einigen Minuten stellte man mit 25 gew.-%iger Natronlauge einen pH-Wert von 6,5 ein und engte die erhaltene Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der feste Rückstand wurde in eine Soxhlet-Apparatur überführt und mit Ethanol kontinuierlich extrahiert. Nach Abdestillieren des Ethanols im Vakuum erhielt man 5,7 g der Zielverbindung mit einem Gehalt von 98,9 % (bestimmt mittels Gaschromatographie). Der Schmelzpunkt lag bei 113 °C. Dies entspricht einer Ausbeute von 92,3 % der Theorie. Das Produkt wurde durch Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe identifiziert.

Beispiel 14 (Herstellung von 1-Ethyl-2-pyrazolin-5-on = 5-Hydroxy-1-ethylpyrazol)

4 g 5-Chlor-1-ethyl-4-pyrazolcarbonsäure wurden in 40 g 25 gew.-%iger Natronlauge gelöst und analog der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise umgesetzt. Die Reaktionstemperatur der ersten Reaktionsstufe lag bei 170 °C, der Reaktionsdruck bei 7,5 bar. Die Reaktionsdauer betrug 8 h. Bei Aufarbeitung in der für Beispiel 1 beschriebenen Weise erhielt man 2,3 g der Zielverbindung mit einem Gehalt von 99,7 % (bestimmt mittels Gaschromatographie). Dies entspricht einer Ausbeute von 89,4 % der Theorie. Der Schmelzpunkt lag bei 88 °C. Das Produkt wurde durch Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe identifiziert.

Beispiel 15 (Herstellung von 1-Methyl-2-pyrazolin-5-on, Aufarbeitung durch flüssig-flüssig-Extraktion)

10 g 5-Chlor-1-methylpyrazol-4-carbonsäure wurden wie in Beispiel 1 zunächst mit 100 g 25 gew.-%iger Natronlauge und anschließend unter sauren Bedingungen umgesetzt. Nach Neutralisation der sauren Reaktionsmischung mit 25 gew.-%iger Natronlauge auf pH 6,5 wurde die Reaktionsmischung in einen flüssig-flüssig-Extraktor überführt und mit Isobutanol bei Siedetemperatur des Lösungsmittels extrahiert. Nach Isolierung der organischen Phase und Abdestillieren des Isobutanols verblieben 5,8 g 1-Methyl-2-pyrazolinon zurück (Reinheit laut GC: 98,1 %). Der Schmelzpunkt lag bei 112 °C. Die Ausbeute betrug 92,5 % der Theorie.

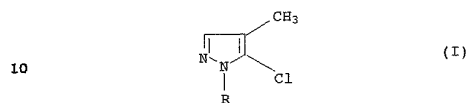
WO 02/26715

PCT/EP01/11259

16

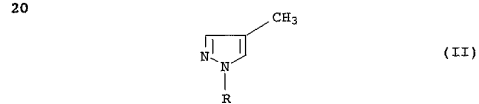
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten 5-Chlor-4-methylpyrazolen der Formel I

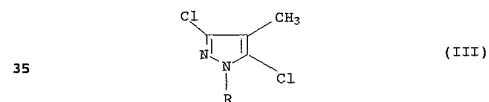


15 worin
R für C₁-C₈-Alkyl oder C₅-C₁₀-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweisen,

20 durch Umsetzung eines 4-Methylpyrazols der allgemeinen Formel II,



30 worin
R die oben genannten Bedeutungen aufweist, mit Chlor, wobei man ein Gemisch aus Verbindung I und einer 1-substituierten 3,5-Dichlor-4-methylpyrazol-Verbindung III erhält,



40 worin

45

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

17

R die zuvor genannten Bedeutungen hat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung III von der Verbindung I abtrennt, die Verbindung III zu der Verbindung II enthalogeniert und diese in die Umsetzung von II mit Chlor zurückführt.

5

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Enthalogenerierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium als Katalysator durchführt.

10

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator auf Aktivkohle geträgertes Palladium ist.

15

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung III vor der Enthalogenerierung mit der zu chlorierenden Verbindung II vereinigt.

5. Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten Pyrazolonen der Formel IV,

20

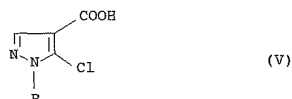


25

dadurch gekennzeichnet, dass man in einem ersten Reaktionsschritt ein 1-substituiertes 5-Chlor-4-methylpyrazol der allgemeinen Formel I nach einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche herstellt, anschließend die 4-Methylgruppe in der Verbindung I zu einer Carboxylgruppe oxidiert, das hierbei erhaltene 4-Carboxy-5-chlorpyrazol der Formel V,

30

35



40

worin R die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen aufweist, in einem wässrigen Reaktionsmedium bei erhöhter Temperatur mit einem molaren Überschuss Alkalihydroxid umgesetzt und anschließend durch Zugabe einer Säure einen pH-Wert ≤ 6 im wässrigen Reaktionsmedium einstellt.

45

WO 02/26715

PCT/EP01/11259

18

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der allgemeinen Formel V mit wenigstens 3 Mol Alkalihydroxid, bezogen auf 1 Mol der Verbindung V umsetzt.
- 5 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit wässrigem Alkalihydroxid bei einer Temperatur oberhalb 90 °C durchführt.
- 10 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabe der Säure bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 100 °C erfolgt.

15

20

25

30

35

40

45

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/JP 01/11259												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D231/16 C07D231/14 C07D231/20														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>EP 0 366 329 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 2 May 1990 (1990-05-02) cited in the application claims; examples</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 21, 22 May 1967 (1967-05-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 94950x, J. ELGUERO ET AL.: "Azoles. Bromination of pyrazolecarboxylic acids and esters" page 8889; column 1; XP002188366</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>& C. R. ACAD. SCI., vol. 263, no. 23, - 1966 pages 1456-1459, Paris</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	EP 0 366 329 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 2 May 1990 (1990-05-02) cited in the application claims; examples	1-8	A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 21, 22 May 1967 (1967-05-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 94950x, J. ELGUERO ET AL.: "Azoles. Bromination of pyrazolecarboxylic acids and esters" page 8889; column 1; XP002188366	1-8	A	& C. R. ACAD. SCI., vol. 263, no. 23, - 1966 pages 1456-1459, Paris	1-8
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	EP 0 366 329 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 2 May 1990 (1990-05-02) cited in the application claims; examples	1-8												
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 21, 22 May 1967 (1967-05-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 94950x, J. ELGUERO ET AL.: "Azoles. Bromination of pyrazolecarboxylic acids and esters" page 8889; column 1; XP002188366	1-8												
A	& C. R. ACAD. SCI., vol. 263, no. 23, - 1966 pages 1456-1459, Paris	1-8												
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search: 25 January 2002		Date of mailing of the international search report: 13/02/2002												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Menegaki, F												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
		Int. Patent Application No. PCT/JP 01/11259	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0366329 A	02-05-1990	AT 135693 T	15-04-1996
		DE 68926016 D1	25-04-1996
		DE 68926016 T2	19-09-1996
		EP 0366329 A1	02-05-1990
		JP 2191259 A	27-07-1990
		JP 2920949 B2	19-07-1999
		KR 133854 B1	23-04-1998
		US 5220028 A	15-06-1993

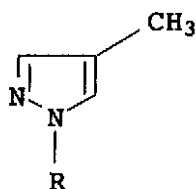
INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Int. nationales Abzeichen PL, P 01/11259
A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D231/16 C07D231/14 C07D231/20		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstaffel (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstaffel gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank, und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 366 329 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 2. Mai 1990 (1990-05-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 21, 22. Mai 1967 (1967-05-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 94950x, J. ELGUERO ET AL.: "Azoles. Bromination of pyrazolecarboxylic acids and esters" Seite 8889; Spalte 1; XP002188366	1-8
A	& C.R.ACAD.SCI., Bd. 263, Nr. 23, - 1966 Seiten 1456-1459, Paris	1-8
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. Januar 2002		Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts 13/02/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentplan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 940-3016		Berechtigter Bediensteter Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT			Publ. als Akinzeichen Publ. - P 01/11259	
Im Recherchenbericht angekürtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 0366329 A	02-05-1990	AT 135693 T	15-04-1996	
		DE 68926016 D1	25-04-1996	
		DE 68926016 T2	19-09-1996	
		EP 0366329 A1	02-05-1990	
		JP 2191259 A	27-07-1990	
		JP 2920949 B2	19-07-1999	
		KR 133854 B1	23-04-1998	
		US 5220028 A	15-06-1993	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R

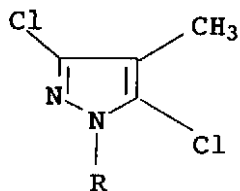
【要約の続き】



(II)

{ 式中、R が上述の意味を表す。 } で表される 1 - 置換 - 4 - メチルピラゾールと塩素とを反応させて、式 I で表される化合物と式 I I I

【化 3】



(III)

{ 式中、R が上述の意味を表す。 } で表される 1 - 置換 - 3 , 5 - ジクロロ - 4 - メチルピラゾールとの混合物を得る工程によって製造する方法であって、得られた混合物中の式 I I I で表される化合物と式 I で表される化合物とを分離し、分離した式 I I I で表される化合物を脱ハロゲン化して式 I I で表される化合物を得、得られた式 I I で表される化合物を上記式 I I で表される化合物と塩素との反応工程に返還することを特徴とする方法を提供する。