

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5292405号
(P5292405)

(45) 発行日 平成25年9月18日(2013.9.18)

(24) 登録日 平成25年6月14日(2013.6.14)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 227/16 (2006.01)
C07C 229/30 (2006.01)C07C 227/16
C07C 229/30

請求項の数 5 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2010-526189 (P2010-526189)
 (86) (22) 出願日 平成20年9月13日 (2008.9.13)
 (65) 公表番号 特表2010-540477 (P2010-540477A)
 (43) 公表日 平成22年12月24日 (2010.12.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/007612
 (87) 國際公開番号 WO2009/043444
 (87) 國際公開日 平成21年4月9日 (2009.4.9)
 審査請求日 平成23年9月12日 (2011.9.12)
 (31) 優先権主張番号 07117232.4
 (32) 優先日 平成19年9月26日 (2007.9.26)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507203353
 バイエル・クロップサイエンス・アーゲー
 BAYER CROPSCIENCE AG
 ドイツ国、40789・モンハイム、アル
 フレート-ノベル-シユトラーセ・50
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口國際特許事務所
 (72) 発明者 パゼノク、セルギー
 ドイツ国、42699・ゾーリンゲン、ビ
 ツペラウアー・シユトラーセ・57
 (72) 発明者 ルイ、ノルベルト
 ドイツ国、51519・オーデンタール、
 アム・ゴイス・ガルテン・2

最終頁に続く

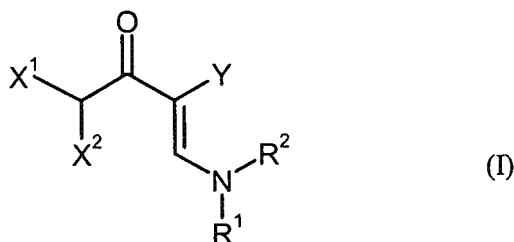
(54) 【発明の名称】 2-ジハロアシル-3-アミノアクリル酸誘導体の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



10

[式中、

R¹ および R² は、C₁ - C₂ アルキル基、C₅ - C₈ アリール、C₇ - C₉ アルキルアリールおよび C₇ - C₉ アリールアルキル基から、それぞれ独立して選択され、または

R¹ および R² は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、O、S および SO₂ 基から選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有し得る、5 ~ 6員環を形成し得、

Y は、(C=O)OR³、CN および (C=O)NR⁴R⁵ から選択され、ここで、R³、R⁴ および R⁵ は、C₁ - C₂ アルキル基、C₅ - C₈ アリール、C₇ - C₉ アルキ

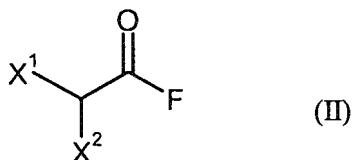
20

ルアリールおよびC₇～C₉アリールアルキル基から、それぞれ独立して選択され、R⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素原子、ならびにNまたはC、N、OおよびSから選択されるさらなる原子と一緒にになって、C₁～C₆アルキル基により置換され得る5または6員環を形成し得、

X¹およびX²は、それぞれ独立して、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である]の2-ジハロアシル-3-アミノアクリル酸エステルの調製方法であって、

式(II)：

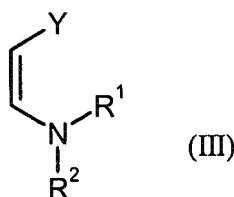
【化2】



[式中、X¹およびX²は、それぞれ上記に定義される通りである]の酸フッ化物を、

式(III)：

【化3】



[式中、R¹、R²およびYは、それぞれ上記に定義される通りである]の3-アミノアクリル酸誘導体と反応させ、

前記反応は塩基の不存在下で行われることを特徴とする、調製方法。

【請求項2】

R¹およびR²が、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルから、それぞれ独立して選択され、または

R¹およびR²が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、ピペリジニル環またはピロリジニル環を形成し、

Yが、(C=O)OR³から選択され、ここで、R³は、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルから選択され、

X¹およびX²が、フッ素、塩素および臭素から、それぞれ独立して選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

R¹およびR²が、それぞれメチルであり、

Yが、(C=O)OC₂H₅であり、

X¹およびX²が、両方ともフッ素である、

請求項1または2に記載の方法。

30

【請求項4】

ジアルキルアミノアクリル酸誘導体が、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリル酸メチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリル酸エチル、3-(N,N-ジエチルアミノ)アクリル酸エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリロニトリル、N,N-ジメチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリルアミドおよびN,N-ジエチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリルアミドからなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

反応が、有機溶媒中で行われることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

40

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、酸フッ化物をジアルキルアミノアクリル酸誘導体と反応させることにより、塩酸塩不含の2-ジハロアシル-3-アミノアクリル酸エステルを調製する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

式(I)の2-ジハロアシル-3-アミノアクリル酸エステルは、活性殺菌成分の前駆体として作用することができるジハロメチル置換ピラゾリルカルボン酸誘導体を調製するための有益な中間体である(国際公開第03/070705号参照)。

10

【0003】

Tetrahedron Lett. 1996年、37巻、8751-8754頁は、対応するクロロアクロレインを置換アミンと反応させると、トリハロアシル化されたアミノアクリル酸エステルが得られることをすでに開示している。出発材料として必要とされるクロロアクロレインは、ビルスマイヤー反応により、対応するトリハロアセトアセテートから得られる。この方法の1つの不利は、三塩化酸化リンをビルスマイヤー反応において用いなければならないことであり、もう1つは、総体的な収率が、工業スケールで不十分なことである。

20

【0004】

欧洲特許出願公開第1000926(A)号明細書は、トリハロアシルアミノプロペノエートが、トリハロアセトアセテートをジアルキルホルムアミドアセタールと反応させることにより得られることを教示している。ここでの不利は、脱アシル化された化合物が副生成物として生じ、所望の生成物から除去されなければならないことであり、このことがさらなるコスト、および収率の低下につながる。

【0005】

国際公開第03/051820号は、2-パーハロアシル-3-アミノアクリル酸誘導体が、3-アミノアクリル酸エステルをパーハロアルキルカルボン酸無水物と反応させることにより得られることを教示している。しかし、塩化水素が、トリエチルアミンの存在下において、-水素の存在下で脱離されるので、記載の方法は、ジハロアシル置換アミノアクリル酸誘導体を調製するのには適していない。このように形成されるジハロケテンは、非常に不安定な化合物であり(*J. Org. Chem.* 1968年、33巻、816頁参照)、重合する傾向がある。

30

【0006】

国際公開第2005/042468号は、2-パーハロアシル-3-アミノアクリル酸誘導体が、有機塩基の存在下で3-アミノアクリル酸エステルを酸ハロゲン化物と反応させることにより得られることを開示している。これらの方法は、濾過、または水の後処理により生成物から除去されなくてはならない、等モル量の塩、例えば塩酸塩を形成する。「塩酸塩」の用語が以下に用いられた場合は、本発明に関して、この用語は、塩基との反応により形成するすべての不純物、例えば塩酸塩、HCl、他の塩を含むこととする。しかし、単に濾過によっては、生成物を、塩酸塩から完全に取り去ることはできないので、一定量の塩酸塩が、生成物中に残存する。多くの場合において、多くの2-パーハロアシル-3-アミノアクリル酸、例えば2,2-ジフルオロアセチル-3-アミノアクリル酸は加水分解感応性があるので、水の後処理も不適切である。

40

【0007】

さらに、有機塩基の使用は、この方法をより高価にし、さらなる廃棄物をもたらす。

【0008】

しかし、2-パーハロアシル-3-アミノアクリル酸エステルのアルキルヒドラジンとの反応は、HClまたは塩酸塩の存在に起因して、閉環の位置選択性を損なうので、2-パーハロアシル-3-アミノアクリル酸エステルから塩酸塩を完全に除去することは、合

50

成上非常に重要である。例えば、わずかに少量の塩酸塩の存在下でさえ、望まれない位置異性体の 5 - ハロアルキル - 4 - カルボン酸 - ピラゾールの割合が偏って増大することが観測されている。

【0009】

例えば、米国特許第 5 4 9 8 6 2 4 号明細書は、2 - (ジフルオロアセチル) - 3 - アルコキシアクリレートがプロトン性溶媒中でヒドラジンと反応した場合、3 - ジフルオロメチルピラゾール誘導体が得られ得ることを教示している。ここでも、高いパーセンテージの望まれない異性体のピラゾールが形成し、所望の異性体の単離がさらなる低下を引き起こすので、この方法の収率に不満な点が残る。したがって、このような方法の工業的使用は、経済的理由のために殆ど不可能である。

10

【0010】

アルコキシアクリレートのヒドラジン誘導体との閉環反応は、高いパーセンテージ (88 % 以下) の望まれない 5 - ハロアルキル - 4 - カルボン酸 - ピラゾールを形成する (J. Het. Chem. 1987 年、24 卷、693 頁参照)。

【0011】

ジハロメチルアルコキシアクリレートは、ジハロアセト酢酸エステルから調製される。ジハロアセト酢酸エステルは市販されておらず、それらの調製は、例えばケテンの使用を必要とするので技術的に厳しい。したがって、この化合物は、経済的に実行可能な方法で調製不可能である。

20

国際公開第 0 3 / 0 5 1 8 2 0 号は、2 - パーハロアシル - 3 - アミノアクリル酸誘導体がヒドラジンと反応し、3 - パーハロ置換ピラゾールを生成できることを開示している。非プロトン性溶媒の使用により、望まれない異性体の形成を低減することが可能になるが、非プロトン性溶媒の使用は、本発明のジハロゲン化合物への適用について、なお考慮されるべきである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献 1】国際公開第 0 3 / 0 7 0 7 0 5 号

30

【特許文献 2】欧州特許出願公開第 1 0 0 0 9 2 6 (A) 号明細書

【特許文献 3】国際公開第 0 3 / 0 5 1 8 2 0 号

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 2 4 6 8 号

【特許文献 5】米国特許第 5 4 9 8 6 2 4 号明細書

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献 1】Tetrahedron Lett. 1996 年、37 卷、8751 - 8754 頁

【非特許文献 2】J. Org. Chem. 1968 年、33 卷、816 頁

【非特許文献 3】J. Het. Chem. 1987 年、24 卷、693 頁

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

したがって、本発明の目的は、上述の塩酸塩不純物を含まない 2 - ジハロアシル - 3 - アミノアクリル酸エステルが高い総体的な収率で得られ得る、新規でより経済的に実行可能な方法を提供することであった。

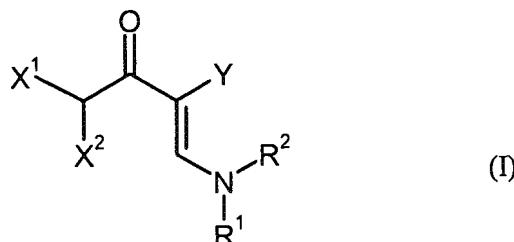
【課題を解決するための手段】

【0016】

この目的は、式 (I)

【0017】

【化1】



(式中、

10

R^1 および R^2 は、 C_{1-12} アルキル基、 C_{5-18} アリール、 C_{7-19} アルキルアリールおよび C_{7-19} アリールアルキル基から、それぞれ独立して選択され、または R^1 および R^2 は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、O、S および SO_2 基から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有することができる、5 から 6 員環を形成することができ、

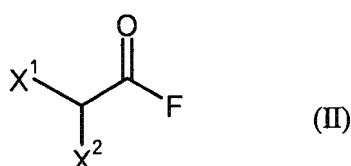
Y は、 $(C=O)OR^3$ 、 CN および $(C=O)NR^4R^5$ から選択され、ここで、 R^3 、 R^4 および R^5 は、 C_{1-12} アルキル基、 C_{5-18} アリール、 C_{7-19} アルキルアリールおよび C_{7-19} アリールアルキル基から、それぞれ独立して選択され、 R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素原子、ならびに / または C、N、O および S から選択されるさらなる原子と一緒にになって、 C_{1-6} アルキル基により置換され得る 5 または 6 員環を形成することができ、

X^1 および X^2 は、それぞれ独立して、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。) の 2 - ジハロアシル - 3 - アミノアクリル酸誘導体の、

式 (I I)

【0018】

【化2】

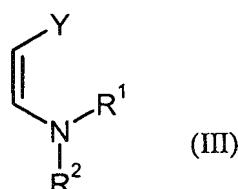


30

(式中、 X^1 および X^2 は、それぞれ上記に定義される通りである。) の酸フッ化物を、式 (I I I)

【0019】

【化3】



40

(式中、 R^1 、 R^2 および Y は、それぞれ上記に定義される通りである。) の 3 - アミノアクリル酸誘導体と反応させることによる、前記反応は塩基の不存在下で行われることを特徴とする調製方法により達成される。

【発明を実施するための形態】

【0020】

一般的な定義

本発明に関して、ハロゲン (X) の用語は、別に定義されなければ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるこれらの元素を含み、フッ素、塩素および臭素

50

を用いるのが好ましく、フッ素および塩素を用いるのが特に好ましい。

【0021】

場合によって置換されている基は、一置換または多置換であることができ、この置換基は、多置換の場合において同一でありまたは異なることができる。

【0022】

1個または複数のハロゲン原子(-X)により置換されているアルキル基は、例えば、トリフルオロメチル(CF₃)、ジフルオロメチル(CHF₂)、CF₃CH₂、C1CH₂、CF₃CCl₂、CF₃CHFから選択される。

【0023】

本発明に関して、別に定義されなければ、アルキル基は、直鎖、分岐または環状の飽和炭化水素基である。 10

【0024】

定義「C₁-C₁₂アルキル」は、本明細書において定義されるアルキル基のための最も広い範囲を含む。具体的にこの定義は、例えば、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシルの意味を含む。

【0025】

本発明に関して、別に定義されなければ、アルケニル基は、少なくとも1個の一不飽和(二重結合)を含有する、直鎖、分岐または環状の炭化水素基である。 20

【0026】

定義「C₂-C₁₂アルケニル」は、本明細書において定義されるアルケニル基のための最も広い範囲を含む。具体的にこの定義は、例えば、ビニル、アリル(2-プロペニル)、イソプロペニル(1-メチルエテニル)、ブト-1-エニル(クロチル)、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-5-エニル、ヘプト-1-エニル、ヘプト-2-エニル、ヘプト-3-エニル、ヘプト-4-エニル、ヘプト-5-エニル、ヘプト-6-エニル、オクト-1-エニル、オクト-2-エニル、オクト-3-エニル、オクト-4-エニル、オクト-5-エニル、オクト-6-エニル、オクト-7-エニル、ノナ-1-エニル、ノナ-2-エニル、ノナ-3-エニル、ノナ-4-エニル、ノナ-5-エニル、ノナ-6-エニル、ノナ-7-エニル、ノナ-8-エニル、デス-1-エニル、デス-2-エニル、デス-3-エニル、デス-4-エニル、デス-5-エニル、デス-6-エニル、デス-7-エニル、デス-8-エニル、デス-9-エニル、ウンデス-1-エニル、ウンデス-2-エニル、ウンデス-3-エニル、ウンデス-4-エニル、ウンデス-5-エニル、ウンデス-6-エニル、ウンデス-7-エニル、ウンデス-8-エニル、ウンデス-9-エニル、ウンデス-10-エニル、ドデス-1-エニル、ドデス-2-エニル、ドデス-3-エニル、ドデス-4-エニルは、ドデス-5-エニル、ドデス-6-エニル、ドデス-7-エニル、ドデス-8-エニル、ドデス-9-エニル、ドデス-10-エニル、ドデス-11-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、ペンタ-1,3-ジエニルの意味を含む。 30

【0027】

本発明に関して、別に定義されなければ、アルキニル基は、少なくとも1個の二不飽和(三重結合)を含有する、直鎖、分岐または環状の炭化水素基である。 40

【0028】

定義「C₂-C₁₂アルキニル」は、本明細書において定義されるアルキニル基のための最も広い範囲を含む。具体的にこの定義は、例えば、エチニル(アセチレン)、プロブ-1-イニルおよびプロブ-2-イニルの意味を含む。

【0029】

本発明に関して、別に定義されなければ、アリール基は、O、N、PおよびSから選択される1種または2種以上のヘテロ原子を有することができる芳香族炭化水素基である。 50

【0030】

定義「C₅ - 1₈アリール」は、5から18個の原子を有するアリール基のために本明細書において定義される最も広い範囲を含む。具体的にこの定義は、例えば、シクロペニタジエニル、フェニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、ナフチルおよびアントラセニルの意味を含む。

【0031】

本発明に関して、別に定義されなければ、アリールアルキル基（アラルキル基）は、C₁ - 8アルキレン鎖を有することができる、アリール基により置換されたアルキル基であり、アリール骨格中に、O、N、PおよびSから選択される1種または複数のヘテロ原子を有することができる。

10

【0032】

定義「C₇ - 1₉アラルキル基」は、骨格およびアルキレン鎖の中に全部で7から19個の原子を有するアリールアルキル基のために本明細書において定義される最も広い範囲を含む。具体的にこの定義は、例えば、ベンジルおよびフェニルエチルの意味を含む。

【0033】

本発明に関して、別に定義されなければ、アルキルアリール基（アルカリル基）は、C₁ - 8アルキレン鎖を有することができるアルキル基により置換されているアリール基であり、アリール骨格中に、O、N、PおよびSから選択される1種または複数のヘテロ原子を有することができる。

20

【0034】

定義「C₇ - 1₉アルキルアリール基」は、骨格およびアルキレン鎖の中に全部で7から19個の原子を有するアルキルアリール基のために本明細書において定義される最も広い範囲を含む。具体的にこの定義は、例えば、トリル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-または3,5-ジメチルフェニルの意味を含む。

【0035】

本発明の化合物は、様々な可能な異性体の形、特に、立体異性体、例えば、EおよびZ、トレオおよびエリトロ、ならびに光学異性体の、しかしあた適切であれば互変異性体の混合物の形で、場合によって存在することができる。EおよびZの両方の異性体、ならびにトレオおよびエリトロの異性体、ならびに光学異性体、これらの異性体の任意の所望の混合物、ならびに可能な互変異性体の形が、開示され特許請求される。

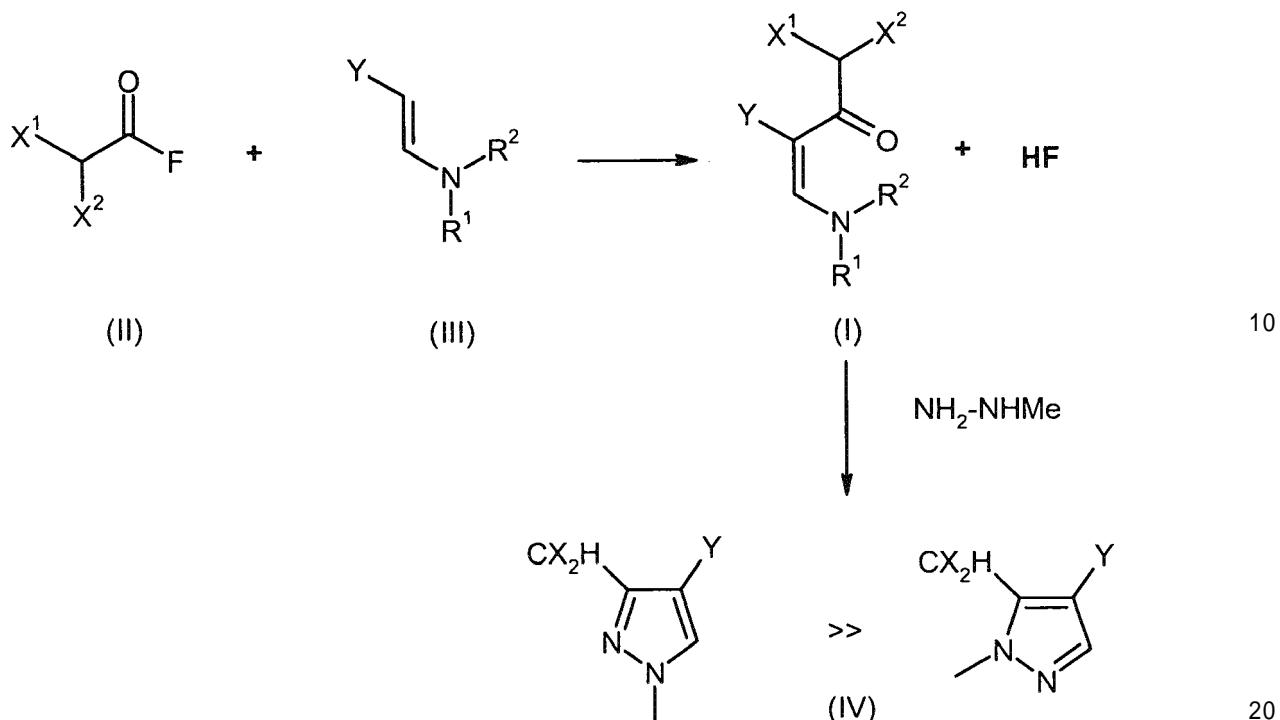
30

【0036】

塩酸塩不純物を含まない、本発明に係る方法により調製される2-ジハロアシル-3-ジアルキルアミノアクリル酸誘導体は、高い収率および選択性で転化され得ることが見出された（3-ジハロメチル-2H-ピラゾール-4-カルボン酸誘導体の比率<<3-ジハロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸誘導体）。反応全体は、概略的な反応スキーム1に従う。

【0037】

【化4】



スキーム1

【0038】

酸フッ化物 (II)

本発明に係る方法の実施において出発材料として用いられる酸フッ化物は、式 (II) による一般的な表現で定義される。式 (II) において、 X^1 および X^2 の基は、それぞれ独立して、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素であり、好ましくはフッ素、塩素および臭素であり、より好ましくは両方の基はフッ素である。

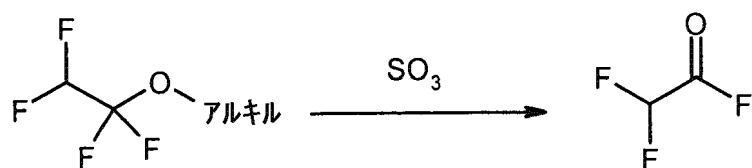
【0039】

30

式 (II) の酸フッ化物は、既知の合成化学物質であり、例えば、スキーム III により、テトラフルオロエチルメチルエーテルからの単純な方法で調製され得る (D. Englund, J. Org. Chem. 1984年、49巻、4007-4008頁)。

【0040】

【化5】



スキームIII

【0041】

ジアルキルアミノアクリル酸誘導体 (III)

本発明に係る方法の実施において出発材料として用いられるジアルキルアミノアクリル酸誘導体は、式 (III) による一般的な表現で定義される。この式において、 R^1 および R^2 は、 C_{1-12} アルキル基、 C_{5-18} アリール、 C_{7-19} アルキルアリールおよび C_{7-19} アリールアルキル基から、それぞれ独立して選択され得ることがで
き、または

50

R^1 および R^2 は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、O、S および SO_2 基から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有することができる、5 から 6 員環を形成することができ、

Y は、カルボン酸エステル基 ((C=O)OR³)、ニトリル基 (CN) およびアミド基 ((C=O)NR⁴R⁵) から選択されることができ、ここで、R³、R⁴ および R⁵ は、C₁ - C₂ アルキル基、C₅ - C₈ アリール、C₇ - C₉ アルキルアリールおよび C₇ - C₉ アリールアルキル基から、それぞれ独立して選択され、R⁴ および R⁵ は、それらが結合する窒素原子、ならびに / または C、N、O および S から選択されるさらなる原子と一緒にになって、C₁ - C₆ アルキル基により置換され得る 5 または 6 員環を形成することができる。

10

【0042】

好みしくは、

R^1 および R^2 は、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルから、それぞれ独立して選択されることができ、

R^1 および R^2 は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、ピペリジニル環またはピロリジニル環を形成することができ、

Y は、(C=O)OR³ から選択されることができ、ここで、R³ はメチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルから選択される。

【0043】

より好みしくは、

R^1 および R^2 は、それぞれメチルであることができ、

Y は、- (C=O)OC₂H₅ であることができる。

20

【0044】

式 (III) のジアルキルアミノアクリル酸エステルは、既知の合成化学物質であり、市販されている。

【0045】

本発明に係る適切なジアルキルアミノアクリル酸エステルの例は、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリル酸メチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリル酸エチル、3-(N,N-ジエチルアミノ)アクリル酸エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリロニトリル、N,N-ジメチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリルアミドおよびN,N-ジエチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリルアミドであり、3-(N,N-ジメチルアミノ)アクリル酸エチルが特に好みしい。

30

【0046】

ジアルキルアミノアクリル酸エステルの調製方法は、例えば欧州特許出願公開第0608725(A)号明細書に、先行技術において以前に記述されている。

【0047】

ジアルキルアミノアクリロニトリルの調製方法は、例えばRene他により、in synthesis (1986年)、(5巻)、419-420頁に、先行技術において記述されている。

【0048】

ジアルキルアミノアクリル酸誘導体は、必要であれば、例えば、蒸留により精製され得る。しかし、これは、本発明の反応に関して一般に必要でない。

40

【0049】

ジアルキルアミノアクリル酸誘導体 (III) の、使用される酸フッ化物 (II) に対するモル比は、例えば、0.5 から 3、好みしくは 0.8 から 2、より好みしくは 1.0 から 1.5 であることができる。

【0050】

本発明に係る方法は、有機の希釈剤 / 溶媒の中で好みしくは行われる。この目的について特に適切な例は、脂肪族、脂環式または芳香族の炭化水素、例えば石油エーテル、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン

50

、キシレンまたはデカリン、およびハロゲン化炭化水素、例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、ジクロロエタンまたはトリクロロエタンである。トルエン、キシレン、クロロベンゼン、n-ヘキサン、シクロヘキサンまたはメチルシクロヘキサンを用いるのが特に好ましく、トルエン、クロロベンゼン、アセトニトリルまたはキシレン、ニトリル、アミド、エーテルを用いるのが極めて好ましい。

【0051】

本発明に係る方法は、塩基の不存在下で、すなわち全種または複数の塩基を添加することなく行われる。本発明に係る方法に関して、「塩基」は、任意の無機または有機の塩基であることができる。

10

【0052】

有機塩基の例は、第三級窒素塩基、例えば第三級アミン、置換または非置換のピリジン、および置換または非置換のキノリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソブロピルエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、トリ-n-ブチルアミン、トリ-n-ヘキシルアミン、トリシクロヘキシルアミン、N-メチルシクロヘキシルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2-、3-、4-ピコリン、2-メチル-5-エチルピリジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン、キナルジン、N,N,N,N-テトラメチルエチルジアミン、N,N-ジメチル-1,4-ジアザシクロヘキサン、N,N-ジエチル-1,4-ジアザシクロヘキサン、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、ジアザビシクロオクタン(DABC0)、ジアザビシクロノナン(DBN)およびジアザビシクロウンデカン(DBU)である。

20

【0053】

無機塩基の例は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸水素塩または炭酸塩、および他の無機水性塩基であり、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムおよび酢酸ナトリウムである。

【0054】

塩の、例えば塩酸塩の形成を防止するために、この方法は、塩基の不存在下で行われる。このことは、より好ましくは、反応混合物中に塩基が存在しないことを意味する。実際に、不純物として存在する微量の塩基は不可避である。したがって、「塩基不含」は、反応混合物中の塩基の割合が、反応混合物を基準として1%以下、好ましくは0.1%以下、より好ましくは0.01%以下であることを意味する。

30

【0055】

本発明に係る方法を行う際に、比較的狭い温度範囲内で実施する必要がある。実施温度は、一般に-50から100、好ましくは-20から+50、より好ましくは-10から+45の温度である。

【0056】

本発明に係る方法は、標準圧力下で一般に行われる。しかし、例えば揮発性のジフルオロアセチルフルオリドが使用される場合に、加圧下で実施することも可能である。これに関して、加圧は、0.1から5bar、好ましくは0.15から4bar、より好ましくは0.2から1barを意味する。

40

【0057】

反応時間は重要ではなく、バッチサイズに従った比較的広い範囲内で選択され得る。原則として、反応時間は、30分から4時間以下、好ましくは45分から2時間の間の範囲内である。

【0058】

本発明(a)に係る方法の実施において、式(I)の酸フッ化物1molに対して、一般に0.5molから3molの間、好ましくは0.5molから1.5molの間、

50

より好ましくは0.9 molから1.0 molの間の式(I II)のジアルキルアミノアクリル酸誘導体が用いられる。

【0059】

反応が終了した後に、この反応混合物は、さらなる精製をすることなく次の反応段階(ピラゾールの合成)において原則として用いられ得る。HFまたはHF塩が、特にHClまたは対応する塩酸塩と比べて、アルキルヒドラジンによる環化の位置選択性を損なわないことは驚くべきことと思われる。したがって、この方法は、式(I)の3-ジハロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸誘導体を中間的に単離することなく、ワンポット反応として行われ得る。

【0060】

反応が塩基の存在下で行われるときでさえ、HF塩の除去は同様に必要ない。したがって、アルキルヒドラジンとの、好ましくはメチルヒドラジンとの反応は、収率を低下させることなく同様に行われ得る。

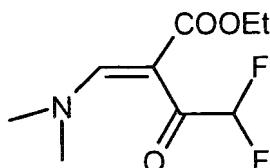
【0061】

調製例

【実施例1】

【0062】

【化6】



【0063】

ジメチルアミノアクリル酸エチル71.6 g (0.5 mol)をトルエン150 ml中に溶解し、混合物を0℃に冷却する。次いで、0-3℃で30-40分以内に、ジフルオロアセチルフルオリド50 g (0.5 mol)を、この溶液中に攪拌しつつ導入する。0-3℃で3時間攪拌後に、この混合物を室温まで温める。減圧(10 mbar)下で溶媒を完全に除去した後に、2-(ジフルオロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル105 g (理論の95%)が、98面積% (GC分析)の純度で得られる。

¹H NMR (CD₃CN) : δ = 7.88 (s, 1H)、6.47、6.61および6.74 (t, 1H)、4.13-4.19 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.85 (s, 3H)、1.25-1.28 (t, 3H) ppm。

【実施例2】

【0064】

ジメチルアミノアクリル酸エチル71.6 g (0.5 mol)をトルエン150 ml中に溶解し、トリエチルアミン0.5 molと混合し、この混合物を0℃に冷却する。次いで、0-3℃で30-40分以内に、ジフルオロアセチルフルオリド50 g (0.5 mol)を、この溶液中に攪拌しつつ導入する。0-3℃で3時間攪拌後に、この反応混合物を室温まで温める。減圧(10 mbar)下で溶媒を完全に除去した後に、2-(ジフルオロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル108 g (理論の98%)が、98面積% (GC分析)の純度で得られる。

¹H NMR (CD₃CN) : δ = 7.88 (s, 1H)、6.47、6.61および6.74 (t, 1H)、4.13-4.19 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.85 (s, 3H)、1.25-1.28 (t, 3H) ppm。

【実施例3】

【0065】

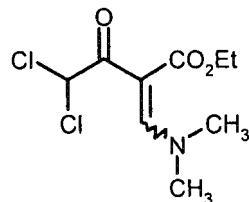
10

20

30

40

【化7】



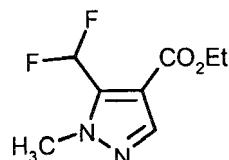
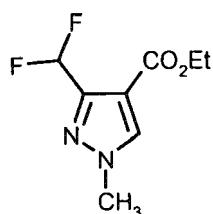
【0066】

ジメチルアミノアクリル酸エチル 71.6 g (0.5 mol) をトルエン 150 ml 中に溶解し、ジクロロアセチルフルオリド 73.7 g (0.5 mol) の溶液に 0-3 で 10 換拌しつつ滴下する。0-3 で 3 時間換拌後に、この反応混合物を室温まで温める。減圧 (10 mbarr) 下で溶媒を完全に除去した後に、2-(ジクロロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル 114 g (理論の 90%) が得られる (融点 71-72)。

【実施例4】

【0067】

【化8】



望まれない異性体

10

20

【0068】

ジメチルアミノアクリル酸エチル 71.6 g (0.5 mol) をトルエン 150 ml 中に溶解する。混合物を 0 に冷却後に、0-3 で 30-40 分以内に、ジフルオロアセチルフルオリド 50 g (0.5 mol) を、この溶液中に換拌しつつ導入する。その後に、この混合物を 0-3 で 3 時間換拌し、次いで -20 に冷却する。この温度でメチルヒドラジン 26.4 g をゆっくりと滴下する。次いで、この混合物を 0 でさらに 3 時間換拌し、室温まで温め、最後に 20-25 で 1 時間換拌する。

30

【0069】

水 500 ml を添加後に、トルエン相を除去し、水相を各回トルエン 100 ml でさらに 2 回抽出する。合わせたトルエン相を濃縮した後に、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (収率: 理論の 89%) が、91:9 (GC-MS 分析) の比率で望まれない異性体 [5-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル] を含む混合物中に得られる。ヘキサンで洗浄することにより、望まれない異性体を完全に除去することが可能になる。収率: 85%。

フロントページの続き

審査官 神野 将志

(56)参考文献 特表2011-519842 (JP, A)

国際公開第2008/081711 (WO, A1)

特表2007-509850 (JP, A)

特開平08-092162 (JP, A)

特表2005-511782 (JP, A)

国際公開第2008/102678 (WO, A1)

MAHALANABIS, K.K. et al., Indian Journal of Chemistry, 2002年, Vol.41B, No.9, p.190
2-1906

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 227/16, 229/30

CASREACT (STN)