

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3775691号

(P3775691)

(45) 発行日 平成18年5月17日(2006.5.17)

(24) 登録日 平成18年3月3日(2006.3.3)

(51) Int. Cl.

C07D 249/12 (2006.01)

F I

C O 7 D 249/12 5 0 3

C O 7 D 249/12 5 0 4

C O 7 D 249/12 5 0 7

C O 7 D 249/12 5 0 9

請求項の数 8 (全 20 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平6-330523 (22) 出願日 平成6年12月8日(1994.12.8) (65) 公開番号 特開平7-196630 (43) 公開日 平成7年8月1日(1995.8.1) 審査請求日 平成13年9月25日(2001.9.25) (31) 優先権主張番号 P4342190.3 (32) 優先日 平成5年12月10日(1993.12.10) (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 591063187 バイエル アクチエンゲゼルシャフト Bayer Aktiengesellschaft ドイツ国 デー-51368 レーフェル クーゼン D-51368 Leverkusen, Germany (74) 代理人 100060782 弁理士 小田島 平吉 (72) 発明者 ビルヘルム・ハース ドイツ50259プルハイム・シユルゲス プファト19</p>
---	---

最終頁に続く

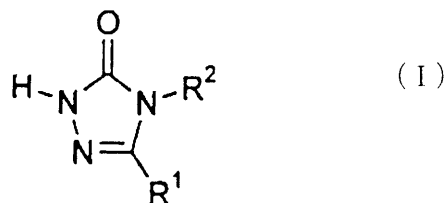
(54) 【発明の名称】 トリアゾリノンの製造方法及び新規な中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】

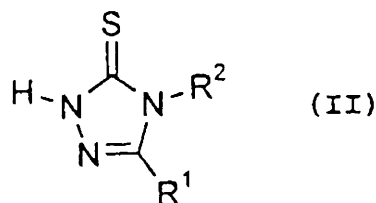


式中、R¹は随時ハロゲン、シアノ、またはC₁~C₄-アルコキシで置換されていてもよい炭素原子1~6個を有するアルキル基を表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノ、またはC₁~C₄-アルキルで置換されていてもよい炭素原子3~6個を有するシクロアルキルを表わし、そしてR²がアミノ、各々アルキル、アルケニルまたはアルキニル基中に炭素原子6個までを有し、かつ各々随時ハロゲン、シアノ、もしくはC₁~C₄-アルコキシで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時ハロゲン、シアノ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄-アルコキシもしくはC₁~C₄-アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₃~C₆-シクロアル

キル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_2$ -アルキルまたはフェニルよりなる群からの基を表わす、

のトリアゾリノン₁を製造する方法であって、一般式(II)

【化2】



10

式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する、

のトリアゾリノン₂を適当ならば反応補助剤の存在下及び適当ならば希釈剤の存在下にて0乃至100間の温度で酸化剤と反応させ、その結果得られた一般式(III)

【化3】



20

式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有し、そして

Mは水素、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す、

の合成されたトリアゾ-ルスルホン酸またはその塩を酸の存在下にて20乃至120間の温度で、適当ならば中間単離工程後に水と反応させることを特徴とする、一般式(I)のトリアゾリノンの製造方法。

【請求項2】

R^1 が各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、 n -もしくは i プロピルまたは n 、 i もしくは s ブチルを表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノもしくはメチルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、そして R^2 がアミノ、各々随時フッ素、塩素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、 n もしくは i プロピル、 n 、 i もしくは s ブチル、アリル、プロパルギル、メトキシ、エトキシ、 n もしくは i プロポキシ、 n 、 i もしくは s ブトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、 n -もしくは i プロピルアミノ、 n 、 i もしくは s ブチルアミノ、ジメチルアミノまたはジエチルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、エチル、 n もしくは i プロピル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルまたはフェニルよりなる群からの基を表わすことを特徴とする、請求項1に記載の一般式(I)のトリアゾリノンの製造方法。

30

40

【請求項3】

R^1 が各々フッ素及び/または塩素で1、2、3、4、5、6または7置換されるメチル、エチル、 n もしくは i プロピル、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルを表わし、そして R^2 がメチル、エチル、 n もしくは i プロピル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、フェニルまたはトリルを表わすことを特徴とする、請求項1に記載の一般式(I)のトリアゾリノンの製造方法。

【請求項4】

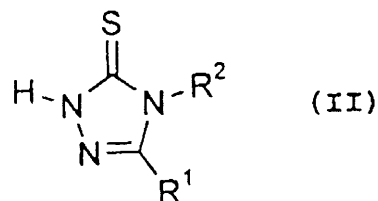
50

反応を第 1 工程において 20 乃至 80 間の温度及び第 2 工程において 50 乃至 110 間の温度で行うことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

第 1 工程において式 (II)

【化 4】



10

式中 R¹ 及び R² は請求項 1 に記載の意味を有する、
のトリアゾリンチオン 1 モル当り 3 乃至 4 モル間の酸化剤を用いることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

工程を適当な反応補助剤を用いて行うことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

一般式 (III)

【化 5】



20

式中、R¹ 及び R² は請求項 1 の意味を有し、
そして
M は水素、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す、
のトリアゾ - ルスルホン酸またはその塩。

30

【請求項 8】

一般式 (III)

【化 6】



40

式中、R¹ 及び R² は請求項 2 の意味を有し、
そして
M は水素、ナトリウム又はカリウムを表す、
のトリアゾ - ルスルホン酸またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はその殆んどが公知であり、そして除草剤及び殺虫剤の製造に対する中間体として使用し得るトリアゾリノンの製造に対する新規な方法及び新規な中間体に関する。

【0002】

50

ある置換されたトリアゾリノン例えば化合物 4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - オンが対応するトリアゾリンチオン例えば化合物 4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオンを最初に酸結合剤例えばナトリウムメチラートの存在下でアルキル化剤例えばヨウ化メチルと反応させ、生じるアルキルチオトリアゾール誘導体を常法で単離し、次に酢酸の存在下で過酸化水素と共に加熱し、冷却した際に中和し、そして常法で処理する場合に得られることが開示されている（米国特許第 3 , 7 8 0 , 0 5 2 号、実施例 2 参照）。

【 0 0 0 3 】

また上記の化合物 4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - オンが 1 - トリフルオロアセチル - 4 - メチル - セミカルバジドを 1 6 0 ~ 1 8 0 で加熱し、続いて酢酸エチルで抽出し、そしてカラムクロマトグラフィーにかけることにより得られることが開示されている（米国特許第 3 , 7 8 0 , 0 5 2 号、実施例 3 参照）。

【 0 0 0 4 】

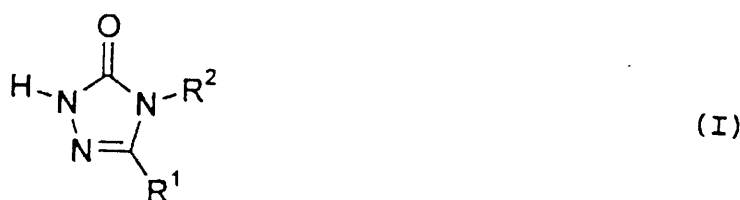
しかしながら、示された 2 つの合成方法を用いて得られる生成物の収率及び品質は極めて満足である。

【 0 0 0 5 】

本発明は一般式 (I)

【 0 0 0 6 】

【 化 7 】



【 0 0 0 7 】

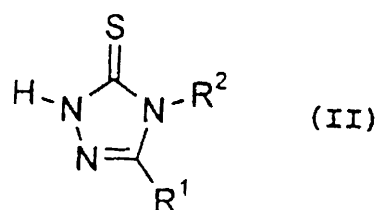
式中、R¹ はアルキルまたはシクロアルキルよりなる群からの各々の場合に随時置換されていてもよい基を表わし、そして

R² はアミノ或いはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはフェニルよりなる群からの各々の場合に随時置換されていてもよい基を表わす、

のトリアゾリノン製造の際に、一般式 (II)

【 0 0 0 8 】

【 化 8 】



【 0 0 0 9 】

式中、R¹ 及び R² は上記の意味を有する、のトリアゾリンチオンを適当ならば反応補助剤の存在下及び適当ならば希釈剤の存在下にて 0 乃至 1 0 0 間の温度で酸化剤と反応させ、そしてここに得られた（「本発明による方法の第 1 工程において」）一般式 (III)

10

20

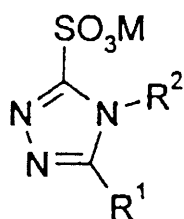
30

40

50

【 0 0 1 0 】

【 化 9 】



(III)

【 0 0 1 1 】

式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有し、そして
Mは水素または金属等価物を表わす、

の合成されたトリアゾールスルホン酸またはその塩を適当ならば酸の存在下にて20乃至120間の温度で、適当ならば中間単離工程（「本発明による方法の第2工程において」）後に水と反応させることを特徴とする、一般式（I）のトリアゾリノンの新規な製造方法に関する。

【 0 0 1 2 】

驚くべきことに、本発明による方法により従来のもものと比較してかなり改善された一般式（I）のトリアゾリノンが簡単な方法にて高い収率で、かつ高純度で得られる。

【 0 0 1 3 】

従って本発明による方法は本分野の価値ある繁栄を表わす。

【 0 0 1 4 】

本発明による方法により製造される式（I）の化合物は好ましくは R^1 が随時ハロゲン、シアノまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシで置換されていてもよい炭素原子1~6個を有するアルキルを表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルで置換されていてもよい炭素原子3~6個を有するシクロアルキルを表わし、そして R^2 がアミノ、各々アルキル、アルケニルまたはアルキニル基中に炭素原子6個までを有し、かつ各々随時ハロゲン、シアノもしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシもしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシカルボニルで置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ -シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ -シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ -アルキルまたはフェニルよりなる群からの基を表わすものである。

【 0 0 1 5 】

アルキル、またヘテロ原子と組み合わされたアルキル例えばアルコキシ、アルキルチオまたはアルキルアミノの如き基の定義に挙げられる炭化水素基はこのことが示されていない場合でも直鎖状もしくは分枝鎖状である。

【 0 0 1 6 】

ハロゲンは一般にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素、殊にフッ素または塩素を表わす。

【 0 0 1 7 】

本発明による方法により製造される式（I）の化合物は殊に R^1 が各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、n-もしくはi-プロピルまたはn-、i-もしくはs-ブチルを表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノもしくはメチルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、そして R^2 がアミノ、各々随時フッ素、塩素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、n-もしくはi-プロピル、n-、i-もしくはs-ブチル、アリル、プロパルギル、メトキシ、エトキシ、n-もしくはi-プロポキシ、n-、i-もしくはs-ブトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n-もしくはi-プロピ

10

20

30

40

50

ルアミノ、*n*-、*i*-もしくは*s*-ブチルアミノ、ジメチルアミノまたはジエチルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、エチル、*n*-もしくは*i*-プロピル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルまたはフェニルよりなる群からの基を表わすものである。

【0018】

本発明による方法により製造し得る化合物の極めて殊に好適な基はR¹が各々フッ素及び/または塩素で1、2、3、4、5、6または7置換されるメチル、エチル、*n*-もしくは*i*-プロピル、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルを表わし、そしてR²がメチル、エチル、*n*-もしくは*i*-プロピル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、フェニルまたはトリルを表わす式(I)のものである。

10

【0019】

上に一般的にか、または好適な範囲において挙げられた基の定義は式(I)の最終生成物及び同様に各々の場合にその製造に必要とされる出発物質または中間体の両方に適用される。

【0020】

これらの基の定義は相互に必要なに応じて一緒にすることができ、即ちまた示された好適な化合物の範囲間の組合せも可能である。

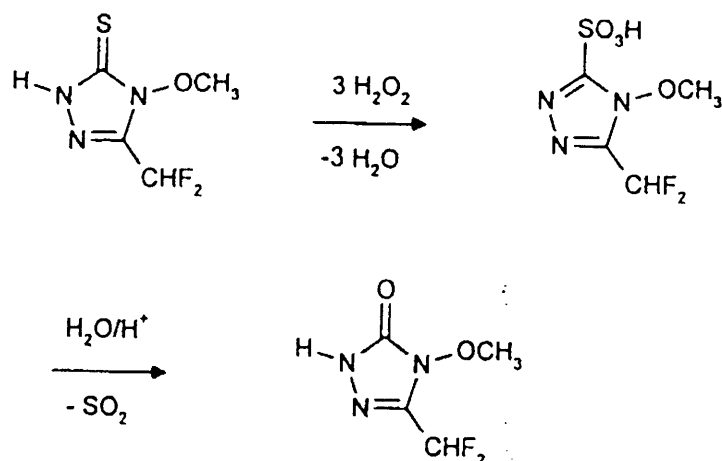
【0021】

例えば、出発物質として5-ジフルオロメチル-4-メトキシ-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン及び過酸化水素を用いる場合、本発明による工程における反応の経路は次式により概括し得る：

20

【0022】

【化10】



30

【0023】

式(II)は一般式(I)の化合物の製造に対して本発明による方法における出発物質として用いられるトリアゾリンチオンの一般的定義を与える。式(II)において、R¹及びR²は好ましくは、または殊にR¹及びR²に対して好適または殊に好適なものとして式(I)の化合物の記載に関連して既に上に示された意味を有する。

40

【0024】

一般式(II)のトリアゾリンチオンは公知であり、そして/またはそれ自体公知である方法により製造し得る(米国特許第3,719,686号及び同第3,780,052号参照)。

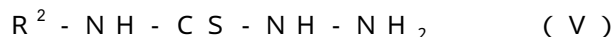
【0025】

一般式(II)のトリアゾリンチオンは一般式(IV)

50



式中、 R^1 は上記の意味を有し、そして
 X はヒドロキシルまたはハロゲンを表わす、
 のカルボン酸を 0 乃至 100 間の温度で一般式 (V)



式中、 R^2 は上記の意味を有する、
 のアルキルチオセミカルバジドと反応させる場合に得られる (製造実施例参照)。

【0026】

本発明による方法を行う間に中間体として合成される一般式 (III) のトリアゾールスルホン酸及びその塩は未だ文献からは公知でなく；これらのものは新規な物質として本出願の一部である。

10

【0027】

式 (III) において、 R^1 及び R^2 は好ましくは、または殊に R^1 及び R^2 に対して好適または殊に好適なものとして式 (I) の化合物の記載に関連して既に上に挙げられた意味を有し； M は好ましくはアルカリ金属等価物またはアルカリ土金属等価物、殊にナトリウムまたはカリウムを表わす。

【0028】

本発明による方法に酸化剤を用いて行う。適当な酸化剤の例には酸素、オゾン、過酸化水素、塩素、次亜塩素酸ナトリウム溶液、過マンガン酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、硝酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム、過酸化二硫酸ナトリウム、過酸化二硫酸カリウム、過ホウ酸ナトリウム、過ホウ酸カリウム、過ギ酸、過酢酸及び随時ハロゲン化されていてもよい過安息香酸がある。この場合に過酸化水素が酸化剤として殊に好ましい。

20

【0029】

殊に過酸化水素を用いる場合に適する反応補助剤は特に元素の周期表の IV b、V b 及び VI b 族の金属の塩である。挙げ得る例には (メタ) バナジン酸ナトリウム、モリブデン酸ナトリウム及びタングステン酸ナトリウムがある。

【0030】

他の適当な反応補助剤には酸受容体として通常使用される化学薬品がある。適当な酸受容体は全ての通常の無機または有機塩基である。これらのものには例えばアルカリ土金属またはアルカリ金属の水酸化物、アルコール、酢酸塩、炭酸塩または炭酸水素塩例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム t -ブチラート、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウムが含まれる。本発明による方法の第 1 工程に殊に好ましい反応補助剤は水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムである。

30

【0031】

本発明による方法は好ましくは希釈剤を用いて行う。適当な希釈剤には殊に脂肪族、脂環式または芳香族の、随時ハロゲン化されていてもよい炭化水素、例えばベンジン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、石油エーテル、ヘキサン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン；エーテル例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはエチレングリコールジメチルエーテルもしくはエチレングリコールジエチルエーテル；ケトン例えばアセトン、ブタノンまたはメチルイソブチルケトン；ニトリル例えばアセトニトリル、プロピオニトリルまたはベンゾニトリル；アミド例えば N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルホルムアニリド、 N -メチルピロリドンまたはヘキサメチルリン酸トリアミド；カルボン酸例えばギ酸、酢酸またはプロピオン酸、エステル例えば酢酸メチルまたは酢酸エチル、スルホキシド例えばジメチルスルホキシド、アルコール例えばメタノール、エタノール、 n -もしくは i -プロパノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチ

40

50

ルグリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、その水との混合物または純水がある。

【0032】

本発明による方法の第1工程における希釈剤として水が殊に好ましい。

【0033】

本発明による方法の第1工程を行う場合、反応温度は実質的な範囲内で変え得る。一般に、本法は0乃至100間、好ましくは20乃至80間、殊に30乃至60間の温度で行う。

【0034】

本発明による方法は一般に大気圧下で行う。しかしながらまた、昇圧または減圧下で、一般に0.1乃至10バール間で行うこともできる。

【0035】

本発明による方法の第1工程を行うために、式(II)のトリアゾリンチオン1モル当り3乃至4モル間、好ましくは3.0乃至3.5モル当量間の酸化剤を一般に用いる。

【0036】

適当ならば、本発明による方法の第2工程は酸の存在下で行う。無機または有機酸例えば塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸を好ましくは用いる。本発明による方法の第2工程に用いる酸は殊に塩酸である。

【0037】

本発明による方法の第2工程において、水は反応体及び希釈剤として同時に作用する。従ってこのものは大過剰で用いる。式(III)の中間体1モル当り0.5乃至5リットル間、好ましくは1乃至3リットル間の水を一般に用いる。

【0038】

本発明による方法の第2工程を行う場合、反応温度は実質的な範囲内で変え得る。本法は一般に20乃至120間、好ましくは50乃至110間、殊に80乃至100間の温度で行う。

【0039】

本発明による方法の好適な具体例において、2つの工程は別々のバッチで行う。

【0040】

第1工程を行うために、式(II)の出発化合物は好ましくはアルカリ金属水溶液に溶解し、次に酸化剤を徐々に計量導入する。反応混合物を反応が終了するまで攪拌し、そして式(III)の中間体を常法により単離する。

【0041】

例えば、過剰な酸化剤は亜硫酸水素ナトリウムを用いて分解し、次に例えば塩酸を用いて酸性にし、次に実質的に水と混和しない有機溶媒例えば酢酸エチルを用いて洗浄する。水溶液を濃縮した後、式(III)の中間体は結晶状態で得られ、そして濾過により単離し得る。

【0042】

第2工程を行うために、式(III)の中間体を好ましくは酸を含む水と共に攪拌し、そして混合物を反応が終了するまで加熱する。処理は常法で行い得る。例えば、混合物を実質的に水と混和しない有機溶媒例えば塩化メチレンを用いて繰り返し抽出し、一緒にした有機抽出溶液を乾燥し、そして濾過する。溶媒を蒸留により注意して濾液から除去した後、式(I)の生成物が残渣として得られる。

【0043】

本発明による方法の更に好適な具体例において、両方の工程を単一のバッチで、即ち式(III)の中間体の単離なしに行う。

【0044】

この場合、式(II)のトリアゾリンチオンは好ましくはアルカリ金属水溶液に溶解し、次に酸化剤を徐々に計量導入する。反応混合物を反応が終了するまで攪拌し、次に過剰の酸化剤を例えば亜硫酸水素ナトリウムを用いて分解し、続いて酸例えば濃塩酸を反応混合

10

20

30

40

50

物に加え、そして混合物を第2工程で必要とされる温度で加熱する。反応が終了した後、混合物を第2工程の例のように上記のとおり処理する。

【0045】

本発明による方法により製造される式(I)のトリアゾリノン¹は農業的に有用な活性化合物の製造に対する中間体として使用し得る(米国特許第3,780,052号、同第3,780,053号、同第3,780,054号及びヨーロッパ特許出願公開第341,489号参照)。

【0046】

【実施例】

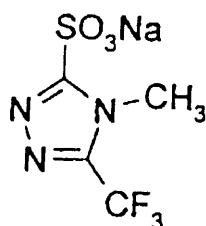
製造実施例:

第1工程の実施例:

実施例1

【0047】

【化11】



【0048】

4-メチル-5-トリフルオロメチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン25g(0.14モル)を2.5モル水酸化ナトリウム溶液250mlに溶解し、そして35%過酸化水素溶液46.5g(H₂O₂0.48モル)を60分間にわたって40~45の反応温度で加えた(外部冷却)。混合物を40で6時間攪拌し;次に過剰の酸化剤を亜硫酸水素ナトリウムを用いて分解し、そして溶液を18モル塩酸でpH2の酸性に調整した。続いてこのものを酢酸エチルで洗浄し、次に水溶液を水流ポンプの真空下で約200mlに濃縮した。冷却中に得られた固体を濾過により単離した。4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸ナトリウム25g(理論値の73%)が得られた。

【0049】

融点>230

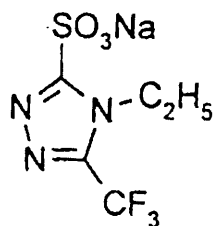
¹H-NMR(DMSO-D₆,) : 3.92 ppm.

【0050】

実施例2

【0051】

【化12】



【0052】

4-エチル-5-トリフルオロメチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン9.9g(0.05モル)を2.5モル水酸化ナトリウム溶液50ml中に導入した。30%過酸化水素溶液17ml(H₂O₂0.165モル)を40~50

10

20

30

40

50

以下（冷却）で20分間にわたって滴下しながら加え、攪拌を40で6時間続け、過剰の過酸化水素を亜硫酸水素ナトリウムを加えることにより分解し、混合物を濃塩酸でpH2の酸性に調整し、室温で1時間攪拌し、そして酢酸エチルを用いて繰り返し抽出した。水相を2/3に濃縮し、そして沈殿した生成物を吸引濾過した。

【0053】

融点 > 250 の4-エチル-5-トリフルオロメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸ナトリウム9.1g（理論値の74.3%）が得られた。

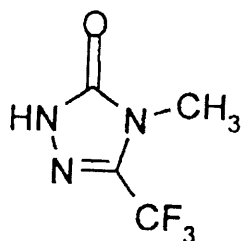
【0054】

第2工程の実施例：

実施例3

【0055】

【化13】



10

20

【0056】

4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸ナトリウム20g（0.08モル）を10%塩酸200mlに懸濁させ、そして混合物を20時間還流した。これにより透明な溶液が生じ、このものを冷却した際にジクロロメタンで繰り返し抽出した。一緒にした有機抽出溶液を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濾過した。溶媒を水流ポンプによる真空下での蒸留により注意して濾液から除去した。4-メチル-5-トリフルオロメチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンが融点64の固体残渣として得られた。

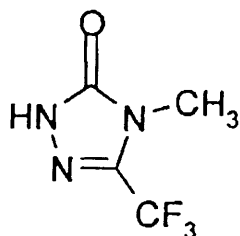
【0057】

完全な工程の実施例：

実施例4

【0058】

【化14】



30

40

【0059】

4-メチル-5-トリフルオロメチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン18.3g（0.1モル）を2.5モル水酸化ナトリウム溶液100ml中に導入した。過酸化水素溶液（30%過酸化水素34ml：H₂O₂ 0.33モル）を40~50で滴下しながら徐々に加え、そして混合物の攪拌を50で2時間続けた。次に過剰の酸化剤を亜硫酸水素ナトリウムを用いて除去し、続いて混合物を濃塩酸を用いて酸性にした。次に反応混合物を15時間還流し、続いて氷-水中に攪拌導入し、次に塩化メチレンを用いて抽出した。抽出溶液を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濾過した。溶媒を水流ポンプを用いた真空下での蒸留により注意して濾液から除去した。4-

50

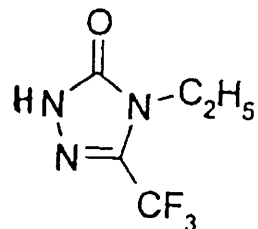
メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - オン 11 . 3 g (理論値の 68 %) が融点 64 の固体残渣として得られた。

【 0060 】

実施例 5

【 0061 】

【 化 15 】



10

【 0062 】

4 - エチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオン 9 . 9 g (0 . 05 モル) 及び 2 . 5 モル水酸化ナトリウム溶液 50 ml を導入した。30 % 過酸化水素溶液 17 ml (0 . 165 モル) を 40 ~ 50 の最高温度 (冷却) で 20 分間にわたって滴下しながら加え、攪拌を 40 で 6 時間続け、過剰の過酸化水素を亜硫酸水素ナトリウムを加えることにより除去し、混合物を濃塩酸を用いて酸性にし、そして 10 時間還流した。冷却した場合、混合物を氷 - 水中に注ぎ、このものをジクロロメタンを用いて繰り返し抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして溶媒をロータリー・エバポレータ上で蒸発させた。融点 53 の 4 - エチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン 5 . 2 g (理論値の 58 %) が得られた。

20

【 0063 】


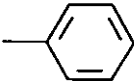


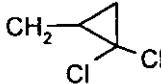
実施例 3 ~ 5 と同様に製造し得る式 (I) の化合物の他の実施例は下の表 1 に示すものである。

【 0064 】

【 表 1 】

30

表1： 本発明により製造し得る式（I）の化合物の実施例

実施例No.	R ¹	R ²	物理的データ
6	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	融点： 46°C
7	CHF ₂	C ₂ H ₅	融点： 41°C
8	CF ₂ Cl	CH ₃	
9	CHF ₂	CH ₃	融点： 116°C
10	CF ₂ CHFCl	CH ₃	融点： 82°C
11	CF ₂ CF ₃	CH ₃	融点： 61°C
12	CHF ₂		
13	CF ₃		融点： 115°C
14	CF ₃	N(CH ₃) ₂	
15	CF ₃	CH ₂ - 	
16	CF ₃		融点： 108°C
17	CF ₃	NH ₂	融点： 163°C
18	CF ₃		融点： 91°C

【 0 0 6 5 】

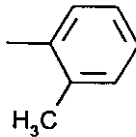
【 表 2 】

10

20

30

40

実施例No.	R ¹	R ²	物理的データ
19	CF ₃		
20	CF ₂ CHF ₂	CH ₃	融点 : 79°C
21	CF ₃	CH ₂ CH=CH ₂	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 4.40-4.42; 4.75- 4.78 ppm
22	CF ₂ CF ₃	n-C ₄ H ₉	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 3.75-3.80; 11.75 ppm
23	CHF ₂ CF ₃	CH ₃	
24	CH ₂ CF ₃	CH ₃	
25	CF ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	
26	CHFCH ₃	CH ₃	
27	CF ₂ CH ₃	CH ₃	
28	CF ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	

10

20

30


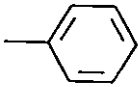

【0066】

実施例1及び2と同様に製造し得る式(III)の化合物の他の実施例は下の表2に示すものである。

【0067】

【表3】

表 2 : 本発明により得られる式 (I I I) の化合物の実施例

実施例No.	R ¹	R ²	物理的データ
29	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	
30	CHF ₂	C ₂ H ₅	
31	CF ₂ Cl	CH ₃	
32	CHF ₂	CH ₃	
33	CF ₂ CHFCl	CH ₃	
34	CF ₂ CF ₃	CH ₃	
35	CHF ₂		
36	CF ₃		
37	CF ₃	N(CH ₃) ₂	
38	CF ₃	CH ₂ 	


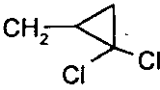
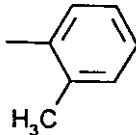
【 0 0 6 8 】

【 表 4 】

10

20

30

実施例No.	R ¹	R ²	物理的データ
39	CF ₃		
40	CF ₃	NH ₂	
41	CF ₃		
42	CF ₃		
43	CF ₂ CHF ₂	CH ₃	
44	CF ₃	CH ₂ CH=CH ₂	
45	CF ₂ CF ₃	n-C ₄ H ₉	
46	CHF ₂ CF ₃	CH ₃	
47	CH ₂ CF ₃	CH ₃	
48	CF ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	
49	CHFCH ₃	CH ₃	
50	CF ₂ CH ₃	CH ₃	
51	CF ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	

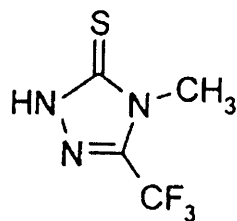
【0069】

式(II)の出発物質:

実施例(II-1)

【0070】

【化16】



10

20

30

40

50

【 0 0 7 1 】

4 - メチル - チオセミカルバジド 2 5 7 g (2 . 4 4 モル) をトリフルオロ酢酸 1 . 2 リットルに加え、そして混合物を 1 6 時間還流した。次にこのものを水流ポンプの真空下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル / 石油エーテル (5 : 1 0 0 容量) で碎解し、そして結晶として得られた生成物を濾過により単離した。融点 1 1 5 の 4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオン 4 4 4 . 5 g (理論値の 9 5 . 5 %) が得られた。

【 0 0 7 2 】

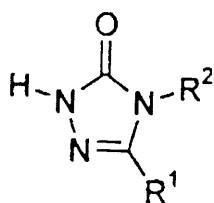
本発明の主なる特徴及び態様は以下のとおりである。

【 0 0 7 3 】

1 . 一般式 (I)

【 0 0 7 4 】

【 化 1 7 】



(I)

【 0 0 7 5 】

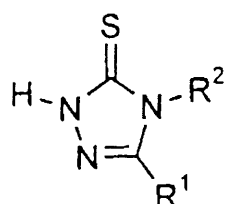
式中、 R^1 はアルキルまたはシクロアルキルよりなる群からの各々の場合に随時置換されていてもよい基を表わし、そして

R^2 はアミノ或いはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはフェニルよりなる群からの各々の場合に随時置換されていてもよい基を表わす、

のトリアゾリノンを製造する際に、一般式 (II)

【 0 0 7 6 】

【 化 1 8 】



(II)

【 0 0 7 7 】

式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する、

のトリアゾリンチオンを適当ならば反応補助剤の存在下及び適当ならば希釈剤の存在下にて 0 乃至 1 0 0 間の温度で酸化剤と反応させ、そしてここに得られた (「本発明による方法の第 1 工程において」) 一般式 (III)

【 0 0 7 8 】

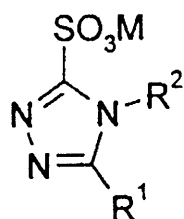
【 化 1 9 】

10

20

30

40



(III)

【0079】

式中、R¹ 及び R² は上記の意味を有し、そして M は水素または金属等価物を表わす、

10

の合成されたトリアゾールスルホン酸またはその塩を適当ならば酸の存在下にて 20 乃至 120 間の温度で、適当ならば中間単離工程（「本発明による方法の第 2 工程において」）後に水と反応させることを特徴とする、一般式（I）のトリアゾリノンの製造方法。

【0080】

2. R¹ が随時ハロゲン、シアノまたは C₁ ~ C₄ - アルコキシで置換されていてもよい炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルを表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノまたは C₁ ~ C₄ - アルキルで置換されていてもよい炭素原子 3 ~ 6 個を有するシクロアルキルを表わし、そして R² がアミノ、各々アルキル、アルケニルまたはアルキニル基中に炭素原子 6 個までを有し、かつ各々随時ハロゲン、シアノもしくは C₁ ~ C₄ - アルコキシで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシもしくは C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルで置換されていてもよい C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、C₃ ~ C₆ - シクロアルキル - C₁ ~ C₂ - アルキルまたはフェニルよりなる群からの基を表わすことを特徴とする、上記 1 に記載の一般式（I）のトリアゾリノンの製造方法。

20

【0081】

3. R¹ が各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、n - もしくは i - プロピルまたは n - 、 i - もしくは s - ブチルを表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノもしくはメチルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、そして R² がアミノ、各々随時フッ素、塩素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、n - もしくは i - プロピル、n - 、 i - もしくは s - ブチル、アリル、プロパルギル、メトキシ、エトキシ、n - もしくは i - プロポキシ、n - 、 i - もしくは s - ブトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n - もしくは i - プロピルアミノ、n - 、 i - もしくは s - ブチルアミノ、ジメチルアミノまたはジエチルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、エチル、n - もしくは i - プロピル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルまたはフェニルよりなる群からの基を表わすことを

30

40

【0082】

4. R¹ が各々フッ素及び/または塩素で 1、2、3、4、5、6 または 7 置換されるメチル、エチル、n - もしくは i - プロピル、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルを表わし、そして R² がメチル、エチル、n - もしくは i - プロピル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、フェニルまたはトリルを表わすことを特徴とする、上記 1 に記載の一般式（I）のトリアゾリノンの製造方法。

【0083】

5. 反応を第 1 工程において 20 乃至 80 間の温度及び第 2 工程において 50 乃至 11

50

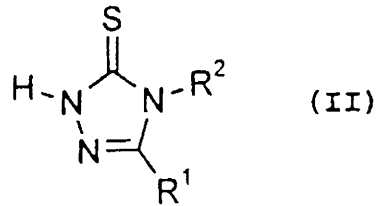
0 間の温度で行うことを特徴とする、上記 1 に記載の方法。

【0084】

6 . 第 1 工程において式 (II)

【0085】

【化 20】



10

【0086】

式中、 R^1 及び R^2 は上記 1 に記載の意味を有する、
のトリアゾリンチオン 1 モル当たり 3 乃至 4 モル間の酸化剤を用いることを特徴とする、
上記 1 に記載の方法。

【0087】

7 . 工程を適当な反応補助剤を用いて行うことを特徴とする、上記 1 に記載の方法。

【0088】

8 . 一般式 (III)

【0089】

【化 21】



20

30

【0090】

式中、 R^1 は各々随時置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキルよりなる群からの基を表わし、そして

R^2 はアミノを表わすか、或いは各々随時サブ置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはフェニルを表わし、

そして

M は水素または金属等価物を表わす、

のトリアゾールスルホン酸またはその塩。

【0091】

9 . R^1 が随時ハロゲン、シアノまたは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシで置換されていてもよい炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルを表わすか、或いは随時ハロゲン、シアノまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキルで置換されていてもよい炭素原子 3 ~ 6 個を有するシクロアルキルを表わし、そして R^2 がアミノ、各々アルキル、アルケニルまたはアルキニル基中に炭素原子 6 個までを有し、かつ各々随時ハロゲン、シアノもしくは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシもしくは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルで置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_2$ - アルキルまたはフェニルよりなる群からの基を表わし、そして M が水素または

40

50

アルカリ金属等価物もしくはアルカリ土金属等価物を表わすことを特徴とする、上記 8 に記載の一般式 (I I I) のトリアゾールスルホン酸またはその塩。

【 0 0 9 2 】

10 . R¹ が各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、n - もしくは i - プロピルまたは n - 、 i - もしくは s - ブチルを表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノもしくはメチルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、そして R² がアミノ、各々随時フッ素、塩素、シアノ、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよいメチル、エチル、n - もしくは i - プロピル、n - 、 i - もしくは s - ブチル、アリル、プロパルギル、メトキシ、エトキシ、n - もしくは i - プロポキシ、n - 、 i - もしくは s - ブトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、n - もしくは i - プロピルアミノ、n - 、 i - もしくは s - ブチルアミノ、ジメチルアミノまたはジエチルアミノよりなる群からの基を表わすか、或いは各々随時フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、エチル、n - もしくは i - プロピル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルまたはフェニルよりなる群からの基を表わし、そして M が水素、ナトリウムまたはカリウムを表わすことを特徴とする、上記 8 に記載の一般式 (I I I) のトリアゾールスルホン酸またはその塩。

フロントページの続き

- (72)発明者 カール - ハイイツ・リンカー
ドイツ5 1 3 7 7レーフェルクーゼン・アルベルト - シュパイツアー - シュトラーセ3
- (72)発明者 クルト・フィンダイゼン
ドイツ5 1 3 7 5レーフェルクーゼン・デユンフェルダールシュトラーセ2 8

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特開昭49 - 042836 (JP, A)
J.Med.Chem., 1971年, Vol.14, No.3, p.260-262

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D249/12
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)