

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 12 月 27 日(27.12.2012)



(10) 国際公開番号

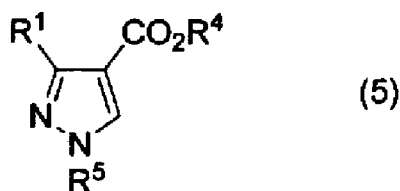
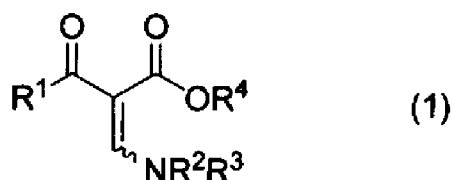
WO 2012/176717 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 231/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/065459
- (22) 国際出願日: 2012 年 6 月 18 日(18.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-138737 2011 年 6 月 22 日(22.06.2011) JP
特願 2011-138740 2011 年 6 月 22 日(22.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): セントラル硝子株式会社(CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒7550001 山口県宇部市大字沖宇部 5 2 5 3 番地 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岡本 正宗(OKAMOTO, Masamune). 井村 英明(IMURA, Hideaki). 高田 直門(TAKADA, Naoto).
- (74) 代理人: 小林 博通, 外(KOBAYASHI, Hiromichi et al.); 〒1040044 東京都中央区明石町 1 番 2 9 号 掖済会ビル S H I G A 内外国特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PYRAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: ピラゾール化合物の製造方法



(57) Abstract: A method for producing a pyrazole compound represented by general formula (5) of the invention comprises reacting a 2-acyl-3-aminoacrylic acid ester represented by general formula (1) and a hydrazine represented by general formula (4) in the presence of a base. (In the formula (1), R¹, R², R³ and R⁴ are each independently alkyl groups.) (In the formula (4), R⁵ is an alkyl or aryl group.) (In the formula (5), R¹, R⁴, and R⁵ are the same as previously described.) By means of the production method, it is possible to produce, at a high yield and a high selectivity, a 1,3-disubstituted pyrazole-4-carboxylic acid ester that shows little discoloration.

(57) 要約: 本発明の一般式(5)で表されるピラゾール化合物の製造方法は、一般式(1)で表される2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルと一般式(4)で表されるヒドラジン類を塩基の存在下で反応させることを含む。(式(1)中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立にアルキル基を表す。)(式(4)中、R⁵はアルキル基またはアリール基を表す。)(式(5)中、R¹、R⁴、R⁵は前記と同じ。)該製造方法により、着色の少ない1,3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルを高収率・高選択率で製造することができる。



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：ピラゾール化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品中間体として有用なピラゾール化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルの製造方法としては、アルコキシ基を脱離基とする2-アルコキシメチレンアシル酢酸エステルとヒドラジン類との反応による多数の方法が知られており（例えば、特許文献1、2、3）、特許文献3には、2-エトキシメチレン-4, 4-ジフルオロアセト酢酸エチルとメチルヒドラジン水溶液から3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルと5-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの異性体混合物の得られることが記載されている。

[0003] これに対し、アミノ基を脱離基とする反応も提案され、特許文献4は、2-ペルハロアシル-3-アミノアクリル酸誘導体がヒドラジン類と反応して3-ペルハロ-置換ピラゾール類を与えることを開示している。また、特許文献5は、2-（ジフルオロアセチル）-3-（ジメチルアミノ）アクリル酸エチルとメチルヒドラジンから3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルとその異性体（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）との89.2：10.8の比の混合物が得られることを開示している。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2000-128763号公報

特許文献2：特開2000-212166号公報

特許文献3：国際公開第06/090778号パンフレット

特許文献4：特表2005-511782号公報

特許文献5：特表2007-509850号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献5の方法に従って3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを製造したところ、得られた生成物に着色が認められた。着色の原因物質は明確ではないが、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルおよびその異性体である5-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルは無色の固体であることから何らかの未同定物質の存在が疑われる。ピラゾール化合物は医薬中間体としての用途を有する化合物であり、少量とはいえ未同定物質が含まれることは好ましくない。

[0006] そこで、本発明は、着色の少ない1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルを製造することを課題とする。

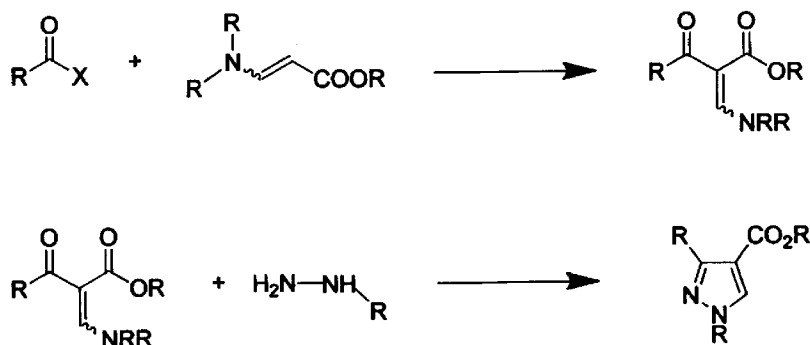
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、特許文献5の方法に従って3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを製造するに際し、トルエン中で2-(ジフルオロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチルをメチルヒドラジンに添加する際、塩基を存在させることで生成物の着色を顕著に低減できることを見出し、本発明に至った。2-(ジフルオロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチルなどのエステルは塩基性水溶液と接触させると容易に加水分解する性質があるにも拘らず、本発明の反応条件において加水分解は起こらず、高い収率で3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得ることができた。

[0008] ここで、ジアルキルアミノアクリル酸エステルを出発原料として2-(ジフルオロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチルを合成することが考えられる。この場合、下記スキームに示すように、3-(ジフルオ

ロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの製造はアシル化反応および環化反応の二段階で行われる。

[化1]



第一工程（アシル化工程）のアシル化反応では、トリメシン酸エステルの生成を抑制するためにトリエチルアミン等の有機塩基が加えられることが多いが、トリエチルアミン等の塩基はアシル化反応で副生する酸との間で有機塩基・ハロゲン化水素塩（以下、「塩」ということがある。）を形成する。

[0009] 本発明者らは、塩が環化反応に及ぼす影響について検討したところ、塩が存在した場合、異性体（1, 5 - 二置換ピラゾール - 4 - カルボン酸エステル）の生成が増大すること、および、アシル化工程で得られた反応液から塩を水洗浄、乾燥等の精製手段で除去することにより異性体の比率を減少させることができることを見出した。しかしながら、これらの精製手段は同時にアシル化反応生成物の収率を低下させ、その結果として目的生成物の収率も低下させることとなった。ところが、アシル化工程で得られた反応液から塩を除去することなく、その反応液に水酸化カリウムなどの無機塩基を添加して第二工程（環化工程）の環化反応を行うことで、異性体の含有量の少ない1, 3 - 二置換ピラゾール - 4 - カルボン酸エステルが高効率で得られることを見出した。

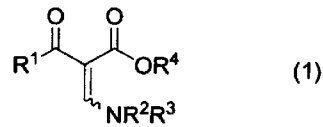
[0010] すなわち、本発明は、次の通りである。

[0011] [発明1]

一般式（1）で表される2 - アシル - 3 - アミノアクリル酸エステルと一般式（4）で表されるヒドラジン類を塩基の存在下で反応させる反応工程を

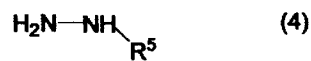
含む、一般式（５）で表されるピラゾール化合物の製造方法。

[化2]



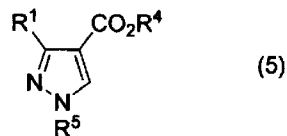
（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立にアルキル基を表す。）

[化3]



（式中、 R^5 はアルキル基またはアリール基を表す。）

[化4]



（式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 は前記と同じ。）

[0012] [発明 2]

塩基が無機塩基である、発明 1 のピラゾール化合物の製造方法。

[0013] [発明 3]

塩基がアルカリ金属水酸化物である、発明 2 のピラゾール化合物の製造方法。

[0014] [発明 4]

R^1 が炭素数 1 ～ 10 のハロゲン化アルキル基である、発明 1 ～ 3 のいずれかのピラゾール化合物の製造方法。

[0015] [発明 5]

R^1 が炭素数 1 ～ 4 のフルオロアルキル基である、発明 4 のピラゾール化合物の製造方法。

[0016] [発明 6]

R^1 がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基である、発明 5 のピ

ラゾール化合物の製造方法。

[0017] [発明 7]

R¹が炭素数 1 ～ 4 のクロロアルキル基である、発明 4 のピラゾール化合物の製造方法。

[0018] [発明 8]

R¹がジクロロメチル基である、発明 7 のピラゾール化合物の製造方法。

[0019] [発明 9]

前記反応工程は下記の 2 工程（サブステップ）を含む、発明 1 ～ 8 のいずれかのピラゾール化合物の製造方法。

第一工程：一般式（2）で表されるカルボン酸ハライドと一般式（3）で表されるジアルキルアミノアクリル酸エステルを有機塩基の存在下で反応させて一般式（1）で表される 2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルを含む反応器内容物を得る工程。

[化5]



（式中、R¹は前記一般式（1）と同じ。）

[化6]



（式中、R²、R³およびR⁴は前記一般式（1）と同じ。）

第二工程：第一工程で得られた反応器内容物、無機塩基および一般式（4）で表される置換ヒドラジンを混合して一般式（5）で表されるピラゾール化合物を合成する工程。

[0020] [発明 10]

第二工程が、第一工程で得られた反応器内容物および塩基を含む組成物と、置換ヒドラジンを含む組成物とを混合して、一般式（5）で表されるピラ

ゾール化合物を合成する、発明 9 のピラゾール化合物の製造方法。

[0021] [発明 1 1]

第一工程で用いる有機塩基が第三級アミンであり、かつ、第二工程で用いる無機塩基が水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムである、発明 9 または 10 のピラゾール化合物の製造方法。

[0022] [発明 1 2]

一般式 (2) で表されるカルボン酸ハライドがジフルオロ酢酸フルオリドである、発明 9 ~ 11 のいずれかのピラゾール化合物の製造方法。

[0023] 本発明の方法によると、着色の少ない 1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルを高収率かつ選択率良く製造することができる。また、本発明の方法によると、生成物中の異性体 (1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル) 含有量が著しく低いという効果を奏する。特に、本発明の製造方法の好ましい実施形態では、ジアルキルアミノアクリル酸エステルを出発原料として、有機塩基の存在下でアシル化反応を行い、得られた反応器内容物から塩を除去することなく、その反応器内容物に無機塩基を添加して環化反応を行うことで、異性体の含有量の少ない 1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルを効率よく製造することができる。

発明を実施するための形態

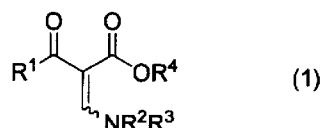
[0024] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0025] 尚、本明細書において、1, 3-位に置換基を有するピラゾール化合物をそれに対応する 1, 5-位に置換基を有するピラゾール化合物から区別するために、1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル等を 1, 3-異性体と称し、同様に、1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル等を 1, 5-異性体と称することがあるが、これらの表示は特定のピラゾール化合物を意味するものではない。また、本明細書において、アルキル基は、直鎖状、分岐状および環状のアルキル基を包含するものとする。アルキル基またはアリール基というときは、それぞれは置換基を有してもよい。

[0026] <2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルの合成 (アシル化反応)>

一般式（１）で表される２－アシル－３－アミノアクリル酸エステルは、一般式（２）で表されるカルボン酸ハライドと一般式（３）で表されるジアルキルアミノアクリル酸エステルを反応（アシル化反応）させることにより合成できる。

[化7]



[化8]



[化9]



[0027] 一般式（１）～（３）における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、それぞれ独立にアルキル基を表す。ここで、アルキル基としては、炭素数１～１０のアルキル基が好ましく、炭素数１～４のアルキル基がより好ましい。各水素原子はハロゲン原子で置換していてもよい。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、フッ素または塩素が好ましい。アルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基、*n*－ブチル基、*s*－ブチル基、*t*－ブチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、および、それらの任意の水素原子がハロゲン原子で置換したものが挙げられる。

[0028] R^1 としては、炭素数１～４のハロゲン化アルキルが好ましく、炭素数１～４のフルオロアルキル基、クロロアルキル基またはクロロフルオロアルキル基がより好ましい。具体的には、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、２，２，２－トリフ

ルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル基、トリクロロメチル基、ジクロロメチル基、モノクロロメチル基、ペンタクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、1, 1, 2, 2-テトラクロロエチル基、クロロジフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基などを挙げることができる。これらのうち、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基などがさらに好ましい。

[0029] R^2 、 R^3 は、脱離基- NR^2R^3 として機能するので、特に限定されることはなく、ハロゲン置換しないものでもよく、前記アルキル基のうち、メチル基またはエチル基が好ましく、 R^2 、 R^3 が共にメチル基であるものが特に好ましい。

[0030] R^4 はピラゾール化合物を反応試剤として用いる反応の目的に応じて選択すべきであるが、生成したピラゾール化合物中の R^4 を脱保護してカルボン酸に誘導する場合は、脱離基として機能するので特に限定されず、前記アルキル基のうち、エチル基またはイソプロピル基などが好ましい。

[0031] 一般式(2)におけるXはハロゲン原子を表し、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。カルボン酸ハライドの製法としては、公知の方法を採用すればよく、例えば、対応するカルボン酸を塩化チオニルなどの塩素化剤で塩素化する方法またはハロゲン化炭化水素を酸化してカルボン酸クロライドとする方法や、1-アルコキシ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタンを、触媒の存在下に熱分解してジフルオロ酢酸フルオライドを製造する方法(特開平8-20560公報)などが挙げられる。

[0032] アシル化反応は非水溶性溶媒中で行われる。この溶媒としては、脂肪族または芳香族の炭化水素が挙げられる。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、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはデカリン、およびハロゲン化された炭化水素、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などが例示できる。トルエン、キシレン、ク

ロロベンゼン、*n*-ヘキサンまたはシクロヘキサンの使用が好ましく、トルエンまたはキシレンがより好ましい。これらの溶媒は混合して使用することができる。

[0033] アシル化反応は通常は塩基の存在下で行われる。塩基の添加で、発生するHF、HClなどのハロゲン化水素を捕捉してトリメシン酸エステルの副生を防ぐことができる。塩基は、第三級アミン（三級アミン）、ピリジンまたはピリジン誘導体（併せて、「ピリジン類」ということがある。）などが挙げられる。ピリジンまたはピリジン誘導体などの塩基としては、ピリジン、2-、3-もしくは4-メチルピリジン、2-メチル-5-エチルピリジン、4-エチル-2-メチルピリジン、3-エチル-4-メチルピリジン、2,4,6-コリジン、2-もしくは4-*n*-プロピルピリジン、2,6-ジメチルピリジン（ルチジン）、4-ジメチルアミノピリジン、キノリンまたはキナルジンなどが挙げられ、ピリジン、2-メチル-5-エチルピリジン、2,4,6-コリジン、キノリンまたはキナルジンなどが好ましい。これらのうちピリジンはより好ましい。第三級アミンとしては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリー-*n*-プロピルアミン、トリー-イソプロピルアミン、トリー-*n*-ブチルアミン、トリー-イソブチルアミン、トリー-*sec*-ブチルアミン、トリー-*tert*-ブチルアミン、トリー-*n*-アミルアミン、トリー-イソアミルアミン、トリー-*sec*-アミルアミン、トリー-*tert*-アミルアミンなどの対称第三級アミン、*N*-メチルジ-*n*-ブチルアミン、*N*-メチルジイソブチルアミン、*N*-メチルジ-*tert*-ブチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルブチルアミン、*N,N*-ジメチル-*n*-オクチルアミン、*N,N*-ジメチルノニルアミン、*N,N*-ジメチルデシルアミン、*N,N*-ジメチルウンデシルアミン、*N,N*-ジメチルドデシルアミン、*N*-メチルジヘキシルアミンなどの非対称第三級アミンなどが挙げられる。沸点、水溶性、入手性の点で対称アミンが好ましく、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリー-*n*-プロピルアミン、トリー-イソプロピルアミン、トリー-*n*-ブチルアミンがより好ましく、トリエチルアミンがさらに好ましい

。この製造に使用する塩基としては、ピリジンまたはトリエチルアミンが特に好ましい。

[0034] アシル化反応は、温度 -20°C ～ $+50^{\circ}\text{C}$ で行い、好ましくは -10°C ～ $+45^{\circ}\text{C}$ で行い、さらに好ましくは $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で行う。反応圧力は反応に影響は及ぼさないので特に制限されないが、 $0.1\sim10\text{MPa}$ 程度の加圧下で行ってもよく、通常、大気圧～ 1MPa 程度で行えばよい。反応時間は反応温度や反応試剤の比率に依存するが、通常 $10\text{分}\sim10\text{時間}$ 程度であり、反応を追跡しながら基質の減少または消失を目安に決定する。

[0035] アシル化反応では、カルボン酸ハライド1モルに対してジアルキルアミノアクリル酸エステルを $0.5\text{モル}\sim3\text{モル}$ 、好ましくは $0.5\text{モル}\sim1.5\text{モル}$ 、より好ましくは $0.9\text{モル}\sim1.1\text{モル}$ とする。塩基は通常、カルボン酸ハライド1モルに対し等モル量程度でよいが、 $0.5\sim5\text{モル}$ であり、 $0.8\sim2\text{モル}$ が好ましく、 $0.9\sim1.5\text{モル}$ がより好ましい。

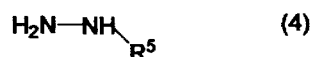
[0036] アシル化反応は、ジアルキルアミノアクリル酸エステルと塩基を溶媒に溶解して反応温度上限以下の温度に保持しながら、そこへカルボン酸ハライドを吹き込むことで行えるが、スクラバー形式とすることもできる。塩基は反応の経過に伴って連続的または逐次的に添加することもできる。

[0037] このようにして得られた2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルを含む反応器内容物（反応液）は、次工程の環化反応での使用のためにさらなる精製なしに、または残存している溶媒や塩基を留去（例えば溶媒をフラッシュ蒸留により留去）した後に使用することができる。トリメシン酸エステルの生成を抑制するためにピリジン類やトリアルキルアミンなどの有機塩基を用いた場合、アシル化反応で発生するハロゲン化水素は有機塩基と塩を形成する。この塩が含まれている反応器内容物を直接、次工程の環化反応に供することもできるが、好ましくない異性体（1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル）の副生が促進されることがある。水洗によりこの塩を除去することが望ましいが、2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルの水への溶解性が高いため、水洗浄により回収率が低下することがある。

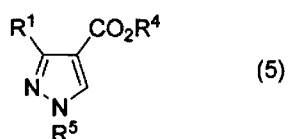
[0038] <ピラゾール化合物の合成（環化反応）>

上述の一般式（１）で表される２－アシル－３－アミノアクリル酸エステルを一般式（４）で表されるヒドラジン類と塩基の存在下で反応（環化反応）させることにより、一般式（５）で表されるピラゾール化合物を製造できる。

[化10]



[化11]



[0039] 一般式（１）および一般式（５）における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、前記の意味と同じであるので説明を繰り返さない。

[0040] 一般式（４）及び一般式（５）における R^5 は、アルキル基またはアリール基を表し、これらは置換基を有してもよい。好ましくは、 R^5 は、炭素数１～１０の直鎖状、分岐状もしくは環状のアルキル基またはアルコキシアルキル基またはアリール基であって、アルキル基およびアルコキシ基の任意の数の水素原子はハロゲン原子で置換されていてもよく、アルコキシ基の酸素原子は硫黄原子で置換されていてもよい。ハロゲンは、フッ素、塩素または臭素である。具体的には、メチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基、*tert*－ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはフェニル基が挙げられ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*n*－プロピル基または*tert*－ブチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0041] 一般式（４）で表されるヒドラジン類は、具体的にはメチルヒドラジン、エチルヒドラジンなどの置換ヒドラジンが好ましい。ヒドラジン類は、無水

のものでもよいが水溶液のものが入手が容易で取り扱いやすく好ましい。

[0042] 環化反応は、塩基の存在下で行う。塩基としては、水溶性の無機塩基である。無機塩基としては、アルカリ土類金属またはアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩がより好ましく、アルカリ金属の水酸化物が特に好ましい。塩基として具体的には、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、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。これらのうち、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムが好ましく、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムがより好ましい。水酸化カリウムは水性溶媒に対する溶解度が高く反応、精製等での操作性に優れるのでさらに好ましい。使用する塩基は、特に高純度品は要求されず、通常の工業用薬品、試薬等の汎用グレードのものが経済的で好ましい。

[0043] 環化反応での塩基の添加量は、2-アシル-3-アミノアクリル酸エステル1モルに対して、一般的には0.05～2モルであり、0.2～0.6モルが好ましく、0.3～0.5モルがより好ましい。0.05モルよりも添加量が少ない場合は、脱色効果が低く、2モルよりも多い場合は、原料または生成物が加水分解して目的生成物の収量が低下することがある。

[0044] 本発明の好ましい実施形態として、有機塩基を用いてアシル化反応を行い、反応器内容物から塩を除去することなく、その反応器内容物に無機塩基を添加して環化反応を行うことが挙げられる。一般的に、環化反応の反応系内に塩が存在すると、異性体（1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル）の生成が増大するが、本発明の好ましい実施形態では、反応系内から塩を除去することなく無機塩基を添加して環化反応を行うことにより、異性体（1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル）の生成量を低く抑えることができる。この好ましい実施形態では、アシル化反応では有機塩基として第三級アミンを用い、環化反応では無機塩基として水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを用いることが好ましい。また、環化反応での無機塩基の添加量を、2-アシル-3-アミノアクリル酸エステル1モルに対

して、1. 1～3モル、好ましくは1. 2～2モル、より好ましくは1. 3～1. 5モルとしてもよい。1. 1モルよりも添加量が少ない場合は、1, 5-異性体の抑制効果が低く、3モルよりも多い場合は、原料または生成物が加水分解して目的生成物の収量が低下することがある。また、一般式(2)で表されるカルボン酸ハライドがジフルオロ酢酸フルオライドであることが好ましい。

[0045] 環化反応は、溶媒の存在下に行うことが好ましい。溶媒としては、水または脂肪族、脂環式もしく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、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはデカリンなど、ハロゲン化された炭化水素、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、トリクロロエタンなど、エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、メチル *tert*-アミルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、アニソールなど、アルコール類、例えばメタノール、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、*i*-ブタノール、*s*-ブタノール、*t*-ブタノール、シクロヘキサノールなど、ケトン類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなど、ニトリル類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル、*n*-もしくはイソブチロニトリルまたはベンゾニトリルなど、アミド類、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、ヘキサメチルホスホルアミドなど、スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシドなど、またはスルホン類、例えばスルホランなどが挙げられる。炭化水素およびハロゲン化炭化水素が好ましく、芳香族炭化水素がより好ましい。具体的には、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、*n*-ヘキサンまたはシクロヘキサンが好ましく、トルエンまたはキシレンがより好ましい。また、前段の2-アシル-3-アミノアクリル酸エステル合成と同じ溶媒を

使用することが好ましい。前段の2-アシル-3-アミノアクリル酸エステル合成での反応生成物を分離または精製することなくピラゾール環化反応に供する場合には特に同じ溶媒を選択することが好ましい。溶媒は二種以上の併用することができる。

[0046] 環化反応は低温度で行うことが好ましいが、実用上、 $-78^{\circ}\text{C}\sim+30^{\circ}\text{C}$ で行い、 $-30^{\circ}\text{C}\sim+20^{\circ}\text{C}$ が好ましい。低温では選択率が高いが、 -78°C より低温では溶媒の凝固または粘度上昇による操作の困難、冷却コストの上昇、および反応速度の低下などの点から好ましくない。また、 $+30^{\circ}\text{C}$ を超えると副反応が起こり選択率に低下が見られるので好ましくない。反応圧力は通常の圧力範囲では反応に影響を及ぼさないので任意であるが、加圧または減圧してもよく、一般的には意識的な加圧または減圧を行わない大気圧下で行えばよい。強い還元剤であるヒドラジン類と空気が接触することは安全上好ましくないので、窒素、アルゴン雰囲気下で行うことが好ましい。反応時間は、温度等の条件により異なるが10分～10時間である。

[0047] 環化反応では、反応に関与する基質および副資材を反応系に導入する順序は限定されない。塩基はヒドラジン類および溶媒を含む組成物として取り扱うのが容易であり、この組成物と2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルを含む組成物とを接触させる手順が好ましいが、当然、この趣旨に沿う方法であれば本発明の目的を達することができる。具体的には、反応器に仕込まれたいずれか一方の組成物へ他方の組成物を徐々に、例えば、滴下またはメータリングポンプによる注入等の方法で導入するのが好ましい。上記の好ましい実施形態では、アシル化反応で得られた反応器内容物、無機塩基および置換ヒドラジンを混合すればよく、アシル化反応で得られた反応器内容物および塩基を含む組成物と、置換ヒドラジンを含む組成物とを混合することが好ましい。添加は反応器内容物の温度の上昇や成分の変化等の経過を観察しながら前記した反応温度の上限を超えない範囲で徐々に行うのが好ましい。また、反応器内容物は攪拌するのが好ましい。

[0048] ピラゾール化合物の精製は、一般的な精製方法に従って行える。

[0049] 例えば、反応器内容物を水で洗浄し、有機相から溶媒を蒸留により除去することでできる。反応器内容物の成分は、アシル化工程と環化工程の間での精製方法や、アシル化工程や環化工程での溶媒などの使用の有無により異なるが、反応器内容物を有機層と水層に二層分離すると、有機層に、ピラゾール化合物が含まれ、その他にアシル化工程で用いた有機塩基および有機溶媒（使用した場合に限る）等が含まれることがある。一方、水層には脱離したジメチルアミン等の第二アミンが含まれ、その他にフッ化カリウム等の無機フッ化物、無機水酸化物、ヒドラジン類等が含まれることがある。有機層をフラッシュ蒸留してピラゾール化合物を取得することができ、留去された塩基を含む溶媒は再度アシル化工程に使用することができる。また、有機層を水で洗浄して有機塩基を除去してから溶媒を留去してピラゾール化合物を取得することもできる。これらの方法で精製されたピラゾール化合物は、さらに、加熱または減圧することで乾燥させることもできる。

[0050] 1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルに含まれる異性体（1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル）は溶媒を用いた結晶化（晶折）により除去することができる。予め1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルとその異性体を加水分解して1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸に変換してから再結晶化することもできる。また、吸着カラム等を用いてさらに精製することもできる。

[0051] また、本発明の方法で合成した1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルは、無極性溶媒による洗浄が効果的であり、再結晶処理に代えてこの洗浄で、99.9%以上の高純度とすることもできる。無極性溶媒としては、特に限定されないが、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素が挙げられる。洗浄の温度は、0～25℃が好ましい。0℃未満では、不純物除去効率が低く、25℃より高い温度では、1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルが溶出して回収率が低下することがある。洗浄方法は、攪拌洗浄、掛け洗浄、もしくはこれらの組み合わせが例示されるが、攪拌洗浄後に、濾過し、掛け洗浄することが好ましい。

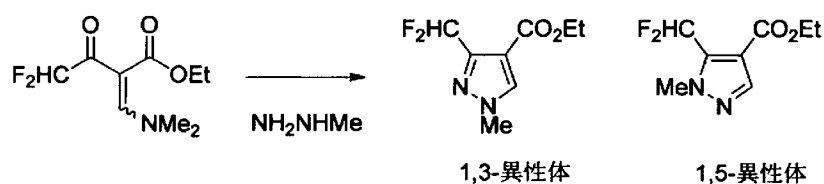
[0052] 1, 5-異性体を含む1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルは、有機溶媒に溶解して、塩酸と接触させることで極性物質または特定の不純物を除去することができる。有機溶媒としては水溶性の低い有機溶媒が好ましく、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレン、クロロホルムが例示できる。トルエン、キシレンが好ましい。処理溶液の調製には、ピラゾール化合物とこれらの溶媒を混合すればよい。また、環化反応後の反応器内容物に有機溶媒が含まれている場合は、そのまま、または水洗して第二アミン等を除去したものが好ましい。接触温度は、0～80℃であるが、加熱または冷却などをしない常温で行えばよい。処理溶液／塩酸の容量比は特に限定されないが、9／1～1／1が好ましい、塩酸の量がこれらよりも多い場合、スペースイールドが低下し、これよりも小さい場合、処理に時間を要したり、十分な処理効率が得られないので好ましくない。処理時間は、極性物質等の含有量、塩酸濃度、処理溶液／塩酸の容量比、混合状態に依存するが、通常、30分から3時間である。接触方法は、通常の攪拌槽、スタティックミキサー、ポンプ循環等の任意の方法が適用可能であるが、攪拌槽で混合後、静定、分離する方法が簡便である。処理後の有機液は塩酸から分離後、溶媒留去すればピラゾールを回収できる。

実施例

[0053] 以下に実施例をもって、本発明を説明するが、本発明はこれらの実施態様に限定されない。反応液中の有機物の分析はガスクロマトグラフ（FID検出器）で行い、組成を面積％で示した。反応液中の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（DFAAE）含有量は水洗後トルエンを留去して得られた固体の質量から求めた。

[0054] [比較例1]

[化12]



滴下ロートと温度計を備え、窒素風船でシールした500ml三口フラスコに、水9.0g、トルエン100ml、モノメチルヒドラジン6.0g（0.13モル）を加え、攪拌しながら−15℃に設定した低温恒温槽で−10℃以下に冷却した。22.6質量%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（DFAAE）のトルエン溶液110gを滴下ロートより内温−10℃を超えないように速度を調節しながら滴下した。滴下終了後−12℃で1時間反応を継続した後、0℃に昇温し水100mlを添加した。分液ロートで有機層を回収し、水100mlで水洗してトルエン溶液（193g）を得た。

ガスクロマトグラフで分析した結果、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（目的化合物、1,3-異性体）：9.70面積%、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（1,5-異性体）：0.7面積%、トルエンを除いたその他化合物0.03面積%であり、目的化合物：1,5-異性体の比は93.3：6.7であった。上記の溶液を比色管に100ml採取して、目視でハーゼン標準液と比較したところ500であった。また、JIS色見本と比較した所、赤みが強い向日葵色がもっとも近かった。

[0055] [実施例1]

水9.0gの代わりに、NaOH（1.8g）を9.0gの水に溶かした水溶液を添加したこと以外、比較例1と同様の実験を行い、トルエン溶液（191g）を得た。

実験により得られたトルエン溶液をガスクロマトグラフで分析した結果、目的化合物：9.58面積%、1,5-異性体：0.02面積%、トルエン

を除いたその他化合物 0.01 面積%であり、目的化合物：1, 5-異性体の比は 99.8 : 0.2 であった。上記の溶液を比色管に 100 ml 採取して、目視でハーゼン標準液と比較したところ 300 であった。また、JIS 色見本と比較した所、比較例 1 よりも赤みが弱い刈安色がもっとも近かった。

また、実験により得られたトルエン溶液をロータリーエバポレーターで濃縮後、ヘキサン 25 g を加え、5℃に保ってマグネティックスターラーで 1 時間攪拌した。濾過後、ヘキサンで掛け洗浄し、濾物を真空乾燥して、17.7 g の白色結晶を得た。その結晶をアセトンに溶解してガスクロマトグラフで分析したところ、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルが 99.9 面積%含まれていた。

[0056] [調製例（色度標準溶液）]

関東化学製の色度標準溶液（Color standard solution, 1000 度）を蒸留水で希釈して、表 1 に示す比較例 1 および実施例 1 で用いたハーゼン標準液を調製した。例えば、実施例 1 で使用した 300 度の標準液は、1000 度の原液 30 ml をメスフラスコに仕込み、蒸留水で 100 ml に希釈したものであり、他も同様である。

[0057] 比較例 1 および実施例 1 の結果を表 1 に示す。

[表1]

例	異性体比		ハーゼン標準液の番号	JIS 色見本の中で最も近い色		
	1, 3-異性体	1, 5-異性体		JIS 慣用色名	16進カラーコード	RGB 値
比較例1	93.3	6.7	500	向日葵色 (ひまわりいろ)	#FFBB00	255,187,0
実施例1	99.8	0.2	300	刈安色 (かりやすいろ)	#EAD56B	234,213,103

1, 3-異性体: 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
1, 5-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

[0058] 表 1 に示すように、2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルとヒドラ

ジン類を塩基の存在下で反応させることにより、着色の少ない 1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルが効率よく得られた。

[0059] [合成例 1]

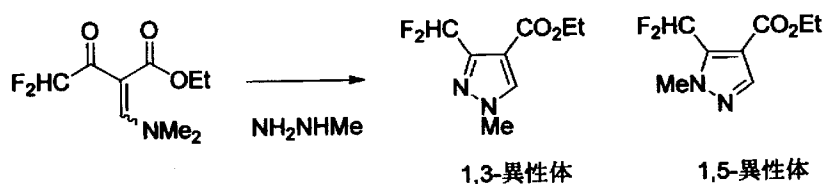
2-(ジフルオロアセチル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル (DFAAE) の合成

吹き込み管、温度計、ドライアイスコンデンサーを備え、窒素シールした 2000 ml 三口フラスコに、3-N, Nジメチルアミノアクリル酸エチル (DMAE) 143 g、トルエン 570 g、トリエチルアミン (以下、Et₃N) 111 g を仕込み、攪拌しながら水浴で 20℃ に冷却した。そこへ、ジフルオロ酢酸フルオライド (純度 95%) 111 g を 1 g/分の速度で吹き込み管から反応器に導入した。導入後、反応液の温度を 30℃ として 1 時間攪拌を継続し、反応を終了した。

反応後の内容物 (反応液) は、927 g であった。反応液をガスクロマトグラフ分析したところ、DFAAE : 8.22 面積%、Et₃N と Et₃N・フッ化水素塩 (Et₃N・nHF 塩) の合計 : 10.48 面積% (Et₃N・nHF 塩のピークは約 1 面積% でブロードであった。)、DMAE : 0.082 面積%、トルエン : 80.62 面積% であった。

[0060] [比較例 2]

[化13]



滴下ロート、温度計を備え、窒素風船でシールした 500 ml 三口フラスコに、水 9.0 g、トルエン 100 ml、モノメチルヒドラジン 6.0 g (0.13 モル) を仕込み、攪拌しながら -15℃ の低温恒温槽で -10℃ 以下に冷却した。そこへ、合成例 1 で得た溶液 (反応液) 102 g (DFAAE : 0.11 モル) を滴下ロートから内温が -10℃ を超えないように徐々

に滴下した。滴下終了後 -12°C で1時間攪拌を継続した後、 0°C に昇温し水 100ml を添加した。分液ロートで有機層を回収し、水 100ml で水洗してから、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、溶媒留去後粗ピラゾールを 21.0g （粗収率 93.6% ）得た。アセトンに溶解してガスクロマトグラフ分析したところ全ピラゾール（3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルと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併せたピラゾール化合物をいう。）純度 99.1 面積%であり、1,3-異性体 30.4 に対して1,5-異性体が 69.6 の比率で存在していた。DMAEからのピラゾール合成について、全ピラゾール収率は、 92.7% 、1,3-異性体収率は 28.2% であった。

[0061] [実施例2]

水 9.0g の代わりに、水酸化カリウム（KOH） 8.6g （DFAAEに対して 1.4 当量）を 9.0g の水に溶かした水溶液を仕込んだこと以外、比較例2と同様の実験を行った。その結果、粗ピラゾール 20.5g （粗収率 91.4% ）を得た。アセトンに溶解してガスクロマトグラフ分析したところ全ピラゾール純度が 99.3 面積%で、1,3-異性体 98.5 に対して1,5-異性体が 1.5 の比率で存在していた。DMAEからのピラゾール合成について、全ピラゾール収率は、 90.7% 、1,3-異性体収率は 89.4% であった。

[0062] [実施例3]

水 9.0g の代わりに、水酸化ナトリウム（NaOH） 6.2g （DFAAEに対して 1.4 当量）を 9.0g の水に溶かした水溶液を仕込んだこと以外、比較例2と同様の実験を行った。その結果、粗ピラゾール 21.5g （粗収率 95.8% ）を得た。アセトンに溶解してガスクロマトグラフ分析したところ全ピラゾール純度が 72.6 面積%で、1,3-異性体 92.7 に対して1,5-異性体が 7.3 の比率で存在していた。DMAEからのピラゾール合成について、全ピラゾール収率は、 69.6% 、1,3-異性体

収率は64.5%であった。

[0063] [実施例4]

水9.0gの代わりに、Et₃N(11g)と水9.0gの溶液を仕込んだこと以外、比較例2と同様の実験を行った。その結果、粗ピラゾール20.6g(粗収率91.8%)を得た。アセトンに溶解してガスクロマトグラフ分析したところ全ピラゾール純度が96.3面積%で、1,3-異性体59.6に対して1,5-異性体が40.4の比率で存在していた。DMAEからのピラゾール合成について、全ピラゾール収率は、88.4%、1,3-異性体収率は52.7%であった。

[0064] [参考例1]

合成例1で得られた反応液463gを水250gで二回洗浄したところ、DFAAEトルエン溶液384gが得られた。この溶液の10gを溶媒留去して2.45gのDFAAEを得た。このとき、合成例1の反応でのDFAAE理論収率に基づいて、水洗浄での回収率は90%であった。

得られたDFAAEトルエン溶液113g(DFAAE:0.12mol)を用いて他の基質等の量は変えずに比較例2と同様の実験を行い、粗ピラゾール21.3g(粗収率87.0%)を得た。アセトンに溶解してガスクロマトグラフ分析したところ全ピラゾール純度が99.5面積%で、1,3-異性体92.5に対して1,5-異性体が7.5の比率で存在していた。DMAEからのピラゾール合成について、全ピラゾール収率は、86.6%、1,3-異性体収率は80.1%であった。

[0065] 比較例2、実施例2～4および参考例1の結果を表2に示す。

[表2]

例	水洗浄	Et3N・nH F塩	添加した 塩基	DFAAE (モル)	粗ピラ ゾール (g)	ピラゾー ル (面積%)	異性体比		全ピラ ゾール収 率(%)	1,3-異性 体収率 (%)
							1,3-異 性体	1,5-異 性体		
比較例2	なし	有	なし	0.11	21.0	99.1	30.4	69.6	92.7	28.2
実施例2	なし	有	KOH	0.11	20.5	99.3	98.5	1.5	90.7	89.4
実施例3	なし	有	NaOH	0.11	21.5	72.6	92.7	7.3	69.6	64.5
実施例4	なし	有	Et3N	0.11	20.6	96.3	59.6	40.4	88.4	52.7
参考例1	有	なし	なし	0.12	21.3	99.5	92.5	7.5	86.6	80.1

1,3-異性体: 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
 1,5-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
 DFAAE: 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
 全ピラゾール収率: 1,3-異性体と1,5-異性体の合計収率
 粗ピラゾール(g) × ピラゾール(面積%)
 全ピラゾール収率(%) = $\frac{\text{粗ピラゾール(g)} \times \text{ピラゾール(面積\%)}}{\text{DFAAE(モル)} \times 204 \text{ (分子量)}}$
 1,3-異性体収率(%) = 全ピラゾール収率(%) × (1,3-異性体の異性体比)

[0066] 表2に示すように、環化反応で有機塩基を用いるよりも無機塩基を用いた方が、効率よく1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルが得られた。また、アシル化反応で得られた反応液から塩を水洗除去することなく無機塩基を添加して環化反応を行うことにより、1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルが効率よく得られ、1, 5-異性体の生成量を抑

えることができた。

[0067] [合成例2]

吹き込み管、温度計、ドライアイスコンデンサーを備え、窒素シールした1000ml三口フラスコに、3-N, Nジメチルアミノアクリル酸エチル(DMAE)72g、トルエン285g、トリエチルアミン(以下、Et₃N)56gを仕込み、攪拌しながら水浴で20℃に冷却した。そこへ、ジフルオロ酢酸フルオライド(純度95%)56gを0.5g/分の速度で吹き込み管から反応器に導入した。導入後、反応液の温度を30℃として1時間攪拌を継続し、反応を終了した。

反応後の内容物(反応液)は、463gであった。反応液を水250gで二回洗浄してEt₃N・nHF塩を除去し、25.9質量%DFAAEToluen溶液382gを得た。

滴下ロート、温度計を備え、窒素風船でシールした2000ml三口フラスコに、水36.0g、水酸化ナトリウム6.4g、トルエン400ml、モノメチルヒドラジン24.0g(0.52mol)を仕込み、攪拌しながら-15℃の低温恒温槽で-10℃以下に冷却した。そこへ、水で洗浄したDFAAEToluen溶液375g(DFAAE:0.11mol)を滴下ロートから内温が-10℃を超えないように徐々に滴下した。滴下終了後-12℃で1時間攪拌を継続した後、0℃に昇温し水400mlを添加した。分液ロートで有機層を回収し、水400mlで水洗して9.7質量%のピラゾールトルエン溶液702gを得た。

[0068] [塩酸洗浄例1~4]

温度計と還流管を備えた三口フラスコに、合成例2で合成したピラゾールトルエン溶液150g、表1に示す各濃度(35質量%、25質量%、17質量%、10質量%)の塩酸50gを添加し、室温(25℃)で1時間攪拌した。分液した有機層を濃縮後、粗ピラゾールを次に示す分析法および試料調製法で高速液体クロマトグラフィ(HPLC)分析した。

[0069] <HPLC分析法>

分析機器 : agilent HP-1100 LC system

流量 : 1 ml / min.

6 mMメタンスルホン酸 : ACN = 6 : 4、30分間で3 : 7ヘグラジエント

UV detector : $\lambda = 210 \text{ nm}$

カラム : Cadenza CD-C18 (径 : 4.6 mm、長さ : 250 mm、粒径 : 3 μm)

温度 : 35 °C

[0070] <試料調製法>

試料を採取し、窒素パージにより溶媒を除去した後、重量を測定して 2 mg / ml の濃度 (6 mMメタンスルホン酸 : ACN = 6 : 4) となるように移動相を加え均一溶解し、分析に供した。

[0071] 塩酸洗浄例 1 ~ 4 の結果を表 3 に示す。

[表3]

		リテンションタイム(分) 組成(面積%)													
塩酸	回収率 (%)	2.25	2.45	3.51	3.74	4.4	5.63	5.76	5.87	6.1	7.1	7.37	8.52	11.81	12.32
精製前	—	0.016	0.035	0.071	0.000	0.041	0.019	0.044	0.022	0.040	0.017	0.038	97.396	0.045	0.217
35%	64	0.000	0.030	0.000	0.026	0.000	0.000	0.000	0.013	0.000	0.000	0.000	92.491	0.000	0.573
25%	96	0.000	0.031	0.000	0.085	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	97.093	0.012	0.202
17%	>99	0.000	0.030	0.000	0.012	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	98.990	0.019	0.071
10%	>99	0.000	0.031	0.015	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.020	0.000	0.018	97.507	0.013	0.218

3. 51 : 3-NN-ジメチルアミノアクリル酸エチル

3. 74 : 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

7. 37 : 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

8. 52 : 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

12. 32:5-(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

[0072] 表3に示すように、反応液を塩酸と接触させて洗浄することにより、効率よく1, 3-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステルを精製できることが確認された。

[0073] 上述の通り、本発明によれば、着色の少ない1, 3-二置換ピラゾール-

4-カルボン酸エステルを高収率かつ選択率良く製造することができ、生成物中の異性体（1, 5-二置換ピラゾール-4-カルボン酸エステル）含有量を低く抑えることができる。

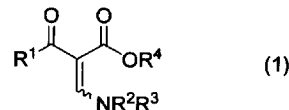
産業上の利用可能性

[0074] 本発明の方法は、医農薬中間体として有用なピラゾール誘導体の製造方法として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（１）で表される２－アシル－３－アミノアクリル酸エステルと一般式（４）で表されるヒドラジン類を塩基の存在下で反応させる反応工程を含む、一般式（５）で表されるピラゾール化合物の製造方法。

[化14]



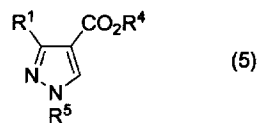
（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立にアルキル基を表す。）

[化15]



（式中、 R^5 はアルキル基またはアリール基を表す。）

[化16]



（式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 は前記と同じ。）

[請求項2] 塩基が無機塩基である、請求項１に記載のピラゾール化合物の製造方法。

[請求項3] 塩基がアルカリ金属水酸化物である、請求項２に記載のピラゾール化合物の製造方法。

[請求項4] R^1 が炭素数１～１０のハロゲン化アルキル基である、請求項１～３のいずれか１項に記載のピラゾール化合物の製造方法。

[請求項5] R^1 が炭素数１～４のフルオロアルキル基である、請求項４に記載のピラゾール化合物の製造方法。

- [請求項6] R¹がトリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基である、請求項5に記載のピラゾール化合物の製造方法。
- [請求項7] R¹が炭素数1～4のクロロアルキル基である、請求項4に記載のピラゾール化合物の製造方法。
- [請求項8] R¹がジクロロメチル基である、請求項7に記載のピラゾール化合物の製造方法。
- [請求項9] 前記反応工程は下記の2工程（サブステップ）を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載のピラゾール化合物の製造方法。
- 第一工程：一般式（2）で表されるカルボン酸ハライドと一般式（3）で表されるジアルキルアミノアクリル酸エステルを有機塩基の存在下で反応させて一般式（1）で表される2-アシル-3-アミノアクリル酸エステルを含む反応器内容物を得る工程。
- [化17]



（式中、R¹は前記一般式（1）と同じ。）

[化18]



（式中、R²、R³およびR⁴は前記一般式（1）と同じ。）

第二工程：第一工程で得られた反応器内容物、無機塩基および一般式（4）で表される置換ヒドラジンを混合して一般式（5）で表されるピラゾール化合物を合成する工程。

- [請求項10] 第二工程が、第一工程で得られた反応器内容物および塩基を含む組成物と、置換ヒドラジンを含む組成物とを混合して、一般式（5）で表されるピラゾール化合物を合成する、請求項9に記載のピラゾール化合物の製造方法。

- [請求項11] 第一工程で用いる有機塩基が第三級アミンであり、かつ、第二工程で用いる無機塩基が水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムである、請求項9または10に記載のピラゾール化合物の製造方法。
- [請求項12] 一般式(2)で表されるカルボン酸ハライドがジフルオロ酢酸フルオリドである、請求項9～11のいずれかに記載のピラゾール化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/14 (2006.01) i

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)

C07D231/14

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 practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2009/029384 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 05 March 2009 (05.03.2009), claims; examples; page 217 & JP 2010-535787 A & US 2009/0074715 A1 & EP 2183252 A	1, 4-8 2, 3, 9-12
Y	WO 2006/090778 A1 (SAGAMI CHEM RES CENT), 31 August 2006 (31.08.2006), claims; examples; paragraphs [0012], [0021] & JP 4114754 B & US 2008/0154045 A1 & EP 1854788 A1	1-12
Y	WO 2003/051820 A1 (BAYER AG.), 26 June 2003 (26.06.2003), claims; examples (particularly, examples 2, 4) & JP 2005-511782 A & US 6706911 B1 & EP 1458670 A	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent 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 citation 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June, 2012 (29.06.12)

Date of mailing of the international search report
14 August, 2012 (14.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Neithnadka Prem Sai et al., Synthesis, characterization and antibacterial activity of 2-[1-(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-(substituted-phenyl)-[1,3,4]oxadiazoles, 'European Journal of Medicinal Chemistry', 2009, Vol.44, p.4522-4527	1-12
A	WO 2009/106230 A2 (BAYER CROPSCIENCE AG.), 03 September 2009 (03.09.2009), entire text & JP 2011-518767 A & US 2011/0009642 A1 & EP 2133341 A1 & EP 2247577 A	1-12
A	WO 2005/042468 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG.), 12 May 2005 (12.05.2005), entire text & EP 1678119 A1 & US 2006/252944 A1 & JP 2007-509850 A & US 7358387 B2 & EP 1678119 B1 & JP 4725977 B2	1-12
P,X P,Y	JP 2012-56906 A (Central Glass Co., Ltd.), 22 March 2012 (22.03.2012), entire text (Family: none)	1,4-10,12 2,3,11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D231/14 (2006.01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D231/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/029384 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2009.03.05, 特許請求の範囲、実施例、第217頁参照	1、4-8
Y	& JP 2010-535787 A & US 2009/0074715 A1 & EP 2183252 A	2、3、 9-12
Y	WO 2006/090778 A1 (SAGAMI CHEM RES CENT) 2006.08.31, 特許請求の範囲、実施例、段落 [0012]、[0021] 参照 & JP 4114754 B & US 2008/0154045 A1 & EP 1854788 A1	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.06.2012

国際調査報告の発送日

14.08.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

磯部 洋一郎

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

4432

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2003/051820 A1 (BAYER AG) 2003.06.26, 特許請求の範囲、実施例（特に、実施例 2 及び 4）参照 & JP 2005-511782 A & US 6706911 B1 & EP 1458670 A	1 - 1 2
A	Neithnadka Premsai et al., Synthesis, characterization and antibacterial activity of 2-[1-(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-5 -(substituted-phenyl)-[1,3,4]oxadiazoles, 「European Journal of Medicinal Chemistry」, 2009, Vol.44, p.4522-4527	1 - 1 2
A	WO 2009/106230 A2 (BAYER CROPSCIENCE AG) 2009.09.03, 全文 & JP 2011-518767 A & US 2011/0009642 A1 & EP 2133341 A1 & EP 2247577 A	1 - 1 2
A	WO 2005/042468 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG) 2005.05.12, 全文 & EP 1678119 A1 & US 2006/252944 A1 & JP 2007-509850 A & US 7358387 B2 & EP 1678119 B1 & JP 4725977 B2	1 - 1 2
P X	JP 2012-56906 A (セントラル硝子株式会社) 2012.03.22, 全文 (ファミリーなし)	1、4 - 1 0、 1 2
P Y		2、3、1 1