

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7686870号
(P7686870)

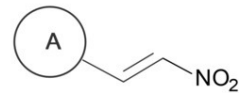
(45)発行日 令和7年6月2日(2025.6.2)

(24)登録日 令和7年5月23日(2025.5.23)

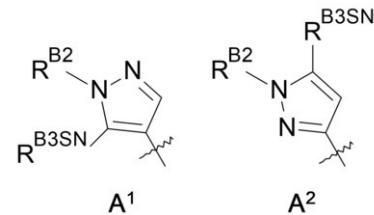
(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 231/12 (2006.01)		C 0 7 D 231/12	C C S P
C 0 7 D 231/16 (2006.01)		C 0 7 D 231/16	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)		C 0 7 D 403/04	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		C 0 7 B 61/00	3 0 0
請求項の数 8 外国語出願 (全31頁)			
(21)出願番号	特願2024-224668(P2024-224668)	(73)特許権者	520222106
(22)出願日	令和6年12月20日(2024.12.20)		シンジェンタ クロップ プロテクション
(62)分割の表示	特願2021-545830(P2021-545830)		アクチェンゲゼルシャフト
原出願日	令和2年2月5日(2020.2.5)		スイス 4 0 5 8 パーゼル ローゼンタ
(65)公開番号	特開2025-41760(P2025-41760A)	(74)代理人	ールシュトラーセ 6 7
(43)公開日	令和7年3月26日(2025.3.26)		100103610
審査請求日	令和6年12月20日(2024.12.20)	(74)代理人	弁理士 吉 田 和彦
(31)優先権主張番号	1901559.3		100109070
(32)優先日	平成31年2月5日(2019.2.5)	(74)代理人	弁理士 須田 洋之
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		100119013
早期審査対象出願		(74)代理人	弁理士 山崎 一夫
			100111796
		(74)代理人	弁理士 服部 博信
			100212509
		(74)代理人	弁理士 太田 知子
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ピラゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式(B)の化合物：
【化1】



(B)
(式中、環Aは、A¹又はA²であり、
【化2】



R^{B2}はC₁～C₃アルキルであり、
R^{B3SN}は、ハロゲン又はC₁～C₃フルオロアルキルであり、

ギザギザの線は、ニトロビニル部位への連結位置を示す)。

【請求項 2】

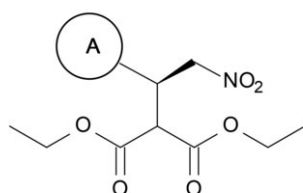
下記表に示される、B.001、B.002、B.003、B.004、B.005及びB.006から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

化合物No.	名称	構造
B.001	(E)-N,N-ジヒドロキシ-2-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]エタンアミン	
B.002	(E)-N,N-ジヒドロキシ-2-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]エタンアミン	
B.003	(E)-2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	
B.004	(E)-2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	
B.005	(E)-2-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	
B.006	(E)-2-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	

【請求項 3】

式 (C) の化合物：

【化 3】



(C)

(式中、環 A は、A¹又は A²であり、

10

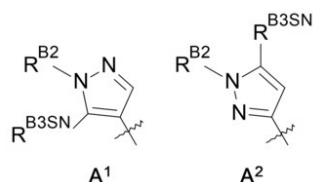
20

30

40

50

【化 4】



R^{B2}は、C₁～C₃アルキルであり、

R^{B3SN}は、ハロゲン又はC₁～C₃フルオロアルキルであり、

ギザギザの線は、分子の残りの部分への連結位置を示す）。

【請求項 4】

下記表に示される、C.001、C.002、C.003、C.004、C.005、及びC.006から成る群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

化合物No.	名称	構造
C.001	ジエチル 2-[(1R)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]エチル]プロパンジオエート	
C.002	ジエチル 2-[(1S)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]エチル]プロパンジオエート	
C.003	ジエチル 2-[(1R)-1-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-2-(ジヒドロキシアミノ)エチル]プロパンジオエート	
C.004	ジエチル 2-[(1S)-1-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-(ジヒドロキシアミノ)エチル]プロパンジオエート	
C.005	ジエチル 2-[(1R)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)エチル]プロパンジオエート	
C.006	ジエチル 2-[(1S)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)エチル]プロパンジオエート	

10

20

30

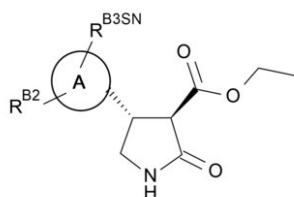
40

50

【請求項 5】

式 (D) の化合物

【化 5】



10

(D)

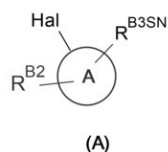
(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ置換された環窒素に隣接する環炭素が R^{B3SN} で置換されている二置換ピラゾールであり、

R^{B2} は C₁ ~ C₃ アルキルであり、R^{B3SN} は、ハロゲン、又は C₁ ~ C₃ フルオロアルキルである)

のエナンチオ選択的製造方法であって、

(i) テトラヒドロフラン溶媒中で、式 (A) のハロゲン化ピラゾール

【化 6】

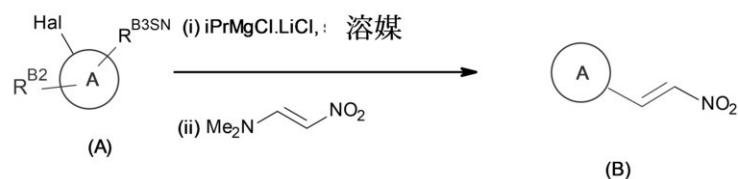


20

(式中、A はピラゾール環、R^{B2} 及び R^{B3SN} は請求項 1 で定義されている通りであり、Hal は、ヨード、ブロモ、及びクロロから選択されるハロゲンである)

をイソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウムと反応させ、続いて 1 - ジメチルアミノ - 2 - ニトロエチレンを添加して、請求項 1 で定義されている通りの式 (B) の化合物

【化 7】

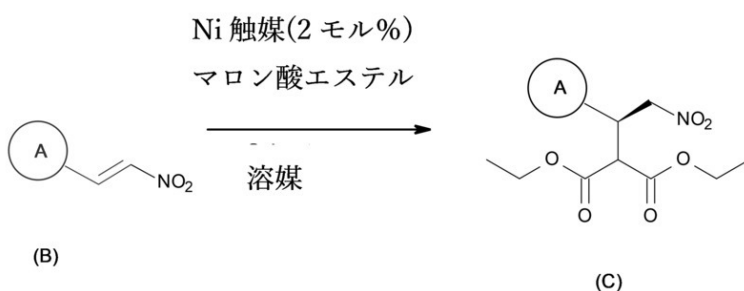


30

を得ること；

(ii) ステップ (i) からの式 (B) の化合物を、エナンチオ選択的なニッケル触媒作用下でトルエン溶媒中でマロン酸エステルと反応させて、請求項 3 で定義されている通りの式 (C) の化合物

【化 8】

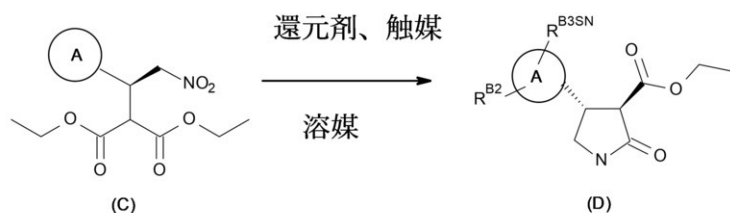


40

を得ること；並びに

50

(i i i) ステップ 2 からの前記式 (C) の化合物を、ニッケル触媒の存在下でエタノール溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム還元剤と反応させることで、式 (D) の化合物
【化 9】



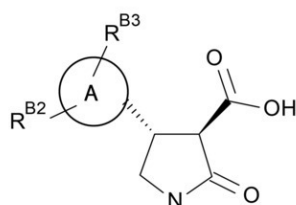
10

を得ること
を含む方法。

【請求項 6】

式 (E) の化合物

【化 10】



20

(E)

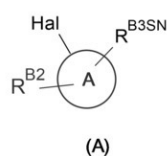
(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ置換された環窒素に隣接する環炭素が R^{B3SN} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{B3SN} は、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルである)

のエナンチオ選択的製造方法であって、

(i) テトラヒドロフラン溶媒中で、式 (A) のハロゲン化ピラゾール

30

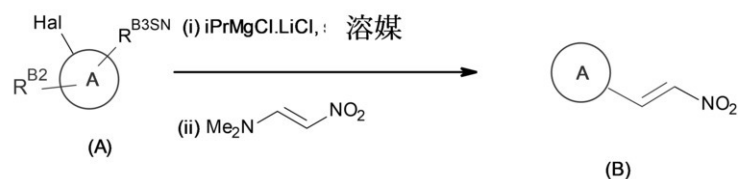
【化 11】



(式中、A はピラゾール環、 R^{B2} 及び R^{B3SN} は請求項 1 で定義されている通りであり、Hal は、ヨード、ブromo、及びクロロから選択されるハロゲンである)

をイソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウムと反応させ、続いて 1 - ジメチルアミノ - 2 - ニトロエチレンを添加して、請求項 1 で定義されている通りの式 (B) の化合物
【化 12】

40



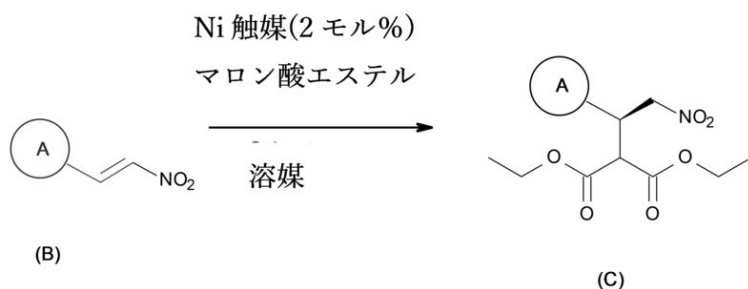
を得ること；

(i i) ステップ (i) からの前記式 (B) の化合物を、エナンチオ選択的なニッケル触媒作用下でトルエン溶媒中でマロン酸エステルと反応させて、請求項 3 で定義されている

50

通りの式 (C) の化合物

【化 1 3】



10

を得ること；

(i i i) ステップ 2 からの前記式 (C) の化合物を、ニッケル触媒の存在下でエタノール溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム還元剤と反応させて、式 (D) の化合物

【化 1 4】

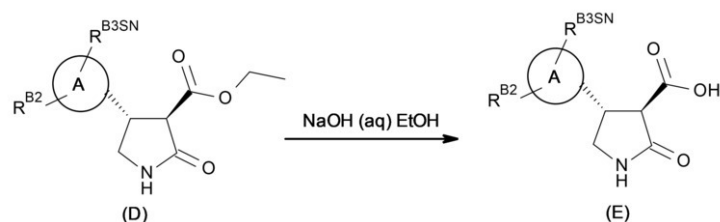


20

を得ること；並びに

(i v) 水酸化物水溶液 / エタノール混合物中でステップ (i i i) からの前記式 (D) の化合物を加水分解して、前記式 (E) の化合物

【化 1 5】



30

を得ること

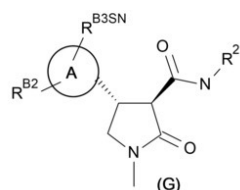
を含む方法。

【請求項 7】

式 (G) の化合物の製造のための請求項 6 に記載の方法の使用。

40

【化 1 6】



(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ置換された環窒素に隣接する環炭素が R^{B3SN} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{B3SN} は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、 R^2 は、フェニル、ピリジニル

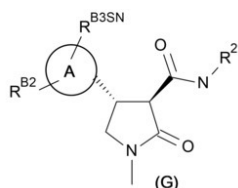
50

、及びチエニル環系からなる群から選択される環系であって、前記環系は、0、1、2又は3個の R^{25} によって置換されており、各 R^{25} は独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシから選択される)

【請求項 8】

式 (G) の化合物

【化 17】



10

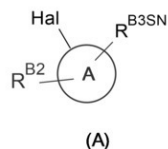
(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ置換された環窒素に隣接する環炭素が R^{B3SN} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{B3SN} は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、 R^2 は、フェニル、ピリジニル、及びチエニル環系からなる群から選択される環系であって、前記環系は、0、1、2又は3個の R^{25} によって置換されており、各 R^{25} は独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシから選択される)

20

のエナンチオ選択的製造方法であって、

(i) テトラヒドロフラン溶媒中で、式 (A) のハロゲン化ピラゾール

【化 18】

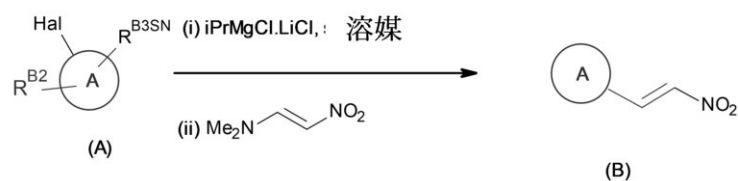


(式中、A はピラゾール環、 R^{B2} 及び R^{B3SN} は請求項 1 で定義されている通りであり、Hal は、ヨード、ブromo、及びクロロから選択されるハロゲンである)

30

をイソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウムと反応させ、続いて 1 - ジメチルアミノ - 2 - ニトロエチレンを添加して、請求項 1 で定義されている通りの式 (B) の化合物

【化 19】



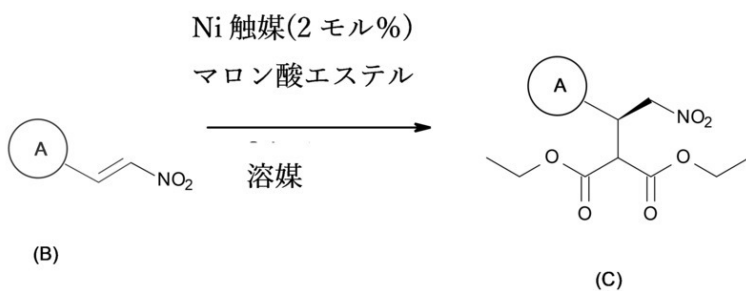
を得ること；

40

(ii) ステップ (i) からの前記式 (B) の化合物を、エナンチオ選択的なニッケル触媒作用下でトルエン溶媒中でマロン酸エステルと反応させて、請求項 3 で定義されている通りの式 (C) の化合物

50

【化 2 0】

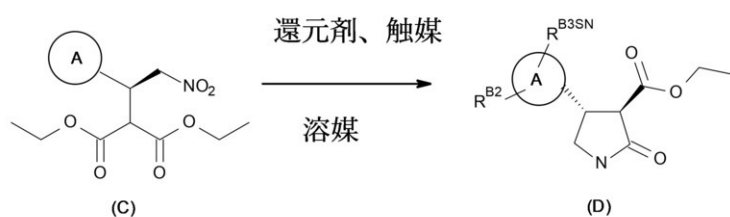


10

を得ること；

(i i i) ステップ 2 からの前記式 (C) の化合物を、ニッケル触媒の存在下でエタノール溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム還元剤と反応させて、式 (D) の化合物

【化 2 1】

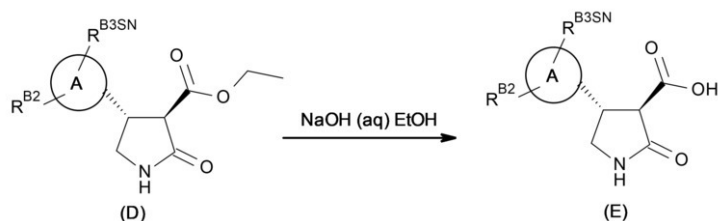


20

を得ること；

(i v) 水酸化物水溶液 / エタノール混合物中でステップ (i i i) からの前記式 (D) の化合物を加水分解して、前記式 (E) の化合物

【化 2 2】

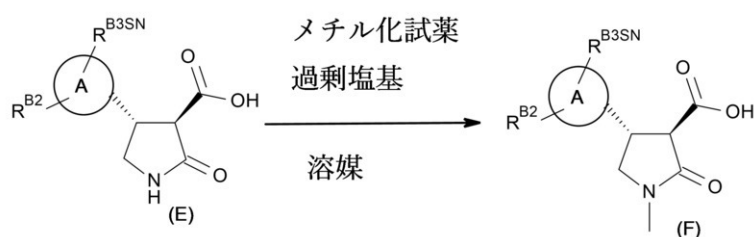


30

を得ること；

(v) ステップ (i v) からの前記式 (E) の化合物のラクタム窒素を、ヨウ化メチルをメチル化試薬、カリウム *tert* ブトキシドを過剰塩基として、テトラヒドロフラン溶媒中で、メチル化して、式 (F) の化合物

【化 2 3】



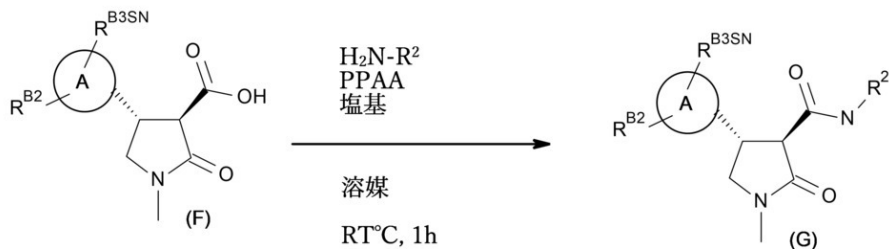
40

を得ること；並びに

50

(v i) ステップ (v) からの前記式 (F) の N - メチルラクタムを、式 $R^2 - NH_2$ の化合物 (式中、 R^2 は上記式 (G) の化合物について定義された通りである) を、ジクロロメタン溶媒中、プロパンホスホン酸無水物と塩基を含む標準的なアミドカップリング条件下で反応させて、式 (G) の化合物

【化 2 4】



10

を得ること
を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

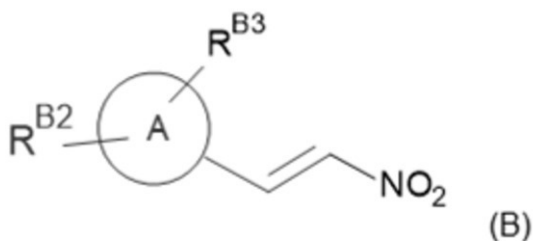
本発明は、農薬及び医薬品の製造における重要な中間体である、本明細書に記載の式 (B) 及び式 (C) のピラゾール誘導体に関する。本発明は、そのようなピラゾール誘導体の製造、並びにその後の農薬及び / 又は医薬品の製造におけるそれらの使用にまで及ぶ。

【発明を実施するための形態】

【0002】

第 1 の態様では、式 (B) の化合物が提供される：

【化 1】



30

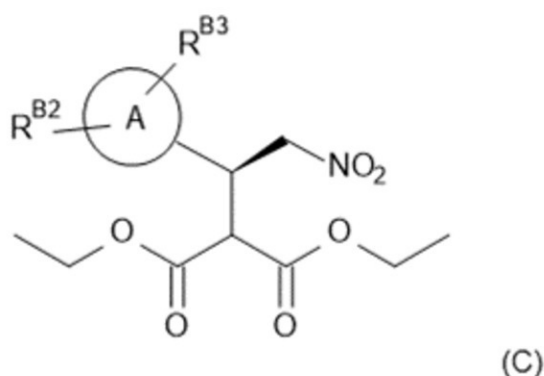
(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ環炭素が R^{B3} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、 R^{B3} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである)。

40

【0003】

第 2 の態様では、式 (C) の化合物が提供される：

【化 2】



10

(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ環炭素が R^{B3} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、 R^{B3} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである)。

【0004】

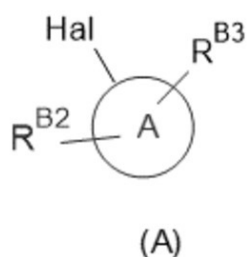
式 (B) 及び (C) の化合物は、ピラゾロ - ピロリドンモチーフを含む医薬品及び農薬の製造における中間体として使用することができる。例えば、米国特許出願公開第 2007/0123508 号明細書には、PAR2 阻害剤として使用するための 2 - オキソ - 1 - ピロリドン誘導体が記載されており、式 (B)、(C)、(D)、及び (E) の化合物は、米国特許出願公開第 2007/0123508 号明細書の化合物の R^1 が置換ピラゾールである化合物の合成に使用することができる。式 (B) 及び (C) の化合物を使用する新規な除草性化合物の製造も本明細書に記載されている。

20

【0005】

式 (B) の化合物は、式 (A) のハロゲン化ピラゾール化合物：

【化 3】



30

(式中、環 A、 R^{B2} 、及び R^{B3} は上で定義した通りであり、Hal は、ヨード、ブromo、及びクロロから選択されるハロゲンである)

を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中でイソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウムと - 20 で反応させることにより、式 (A) の化合物から調製することができる。2 時間後、1 - ジメチルアミノ - 2 - ニトロエチレンを添加し、反応物を 1 時間かけて室温までゆっくりと温める。これにより、後処理及び精製の後に式 (B) の望みのニトロビニルピラゾールが得られる (反応スキーム 1)。式 (A) の化合物は公知であり、或いは当該技術分野で周知の方法に従って調製することができる。

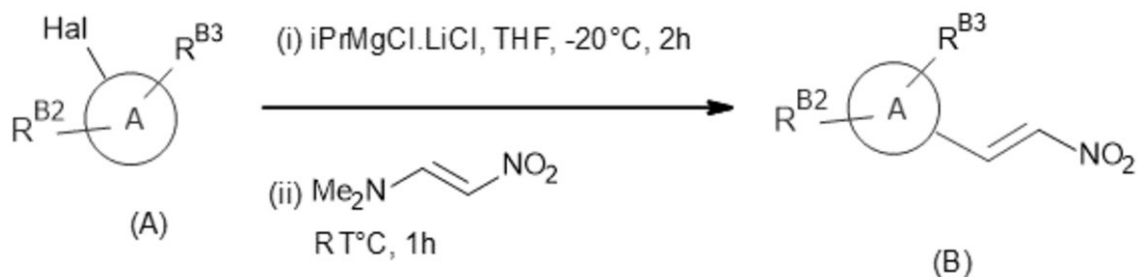
40

【0006】

反応スキーム 1

50

【化 4】



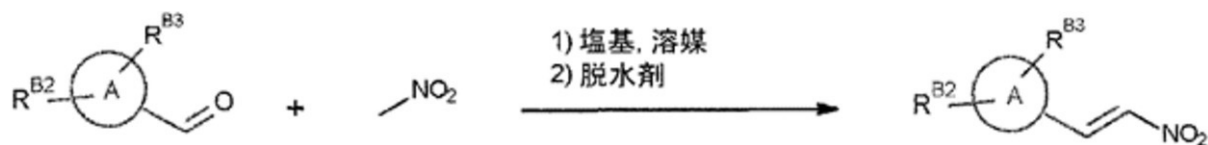
10

式 (B) のニトロビニルピラゾール化合物は、下の反応スキーム 1 . 1 に示されているように、対応するピラゾールアルデヒド (x) を適切な溶媒中で適切な塩基を用いてニトロメタンと一緒に反応させ、その後脱水工程を行うことにより調製することもできる。そのような方法は国際公開第 2 0 1 6 / 1 0 0 0 5 0 号及び国際公開第 2 0 1 9 / 1 6 9 1 5 3 号に報告されている。

【 0 0 0 7】

反応スキーム 1 . 1

【化 5】



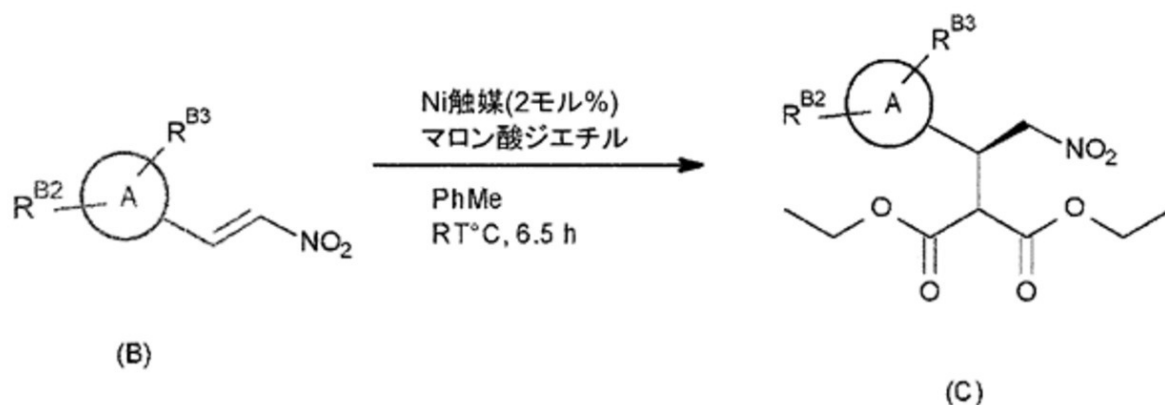
20

その後、式 (B) のニトロビニルピラゾール化合物を、反応スキーム 2 に示されているように、J . A m . C h e m . S o c . 2 0 0 5 , 1 2 7 , 9 9 5 8 - 9 9 5 9 に記載されている通りにエナンチオ選択的なニッケル触媒作用下でトルエンなどの適切な溶媒中でマロン酸ジエチルなどのマロン酸エステルと反応させると、式 (C) の化合物であるエナンチオ選択的マロン酸エステル付加生成物が得られる。

【 0 0 0 8】

反応スキーム 2

【化 6】



40

本明細書に記載の式 (A)、(B)、及び (C) の化合物において、環 A は、2つの置換基を有するピラゾール部位であり、前記置換基のうちの1つ (R^{B2}) は環窒素が有し、2つ目の置換基 (R^{B3}) は環炭素原子上にある。そのような構成では、明らかに、A はそれぞれの分子の残りの部分に結合した炭素である。

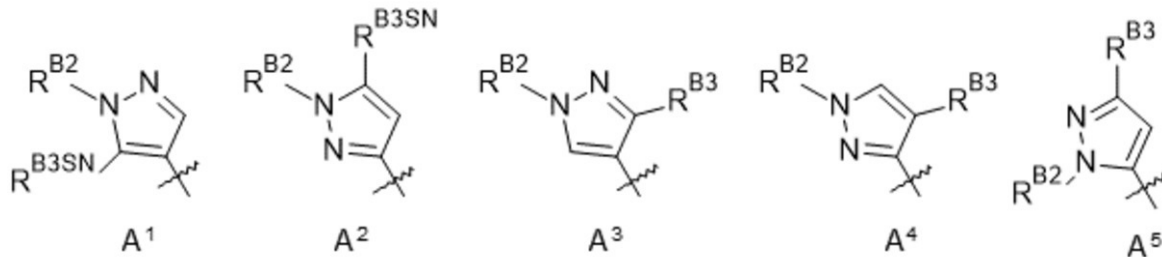
【 0 0 0 9】

A が二置換であり、且つ R^{B3} が置換された環窒素原子に隣接する環炭素原子上にある場

50

合には、前記 R^{B3} 置換基は R^{B3SN} として定義することができる。疑義を避けるために明記しておく、 R^{B3SN} は純粋にピラゾール部位内の位置の場所を示すために使用される R^{B3} の下位概念の定義であるため、 R^{B3SN} も、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される。したがって、 A が二置換されている場合には、下に示す基 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、又は A^5 で表すことができ、式中の R^{B2} 、 R^{B3} 、及び R^{B3SN} は上で定義した通りであり、ギザギザの線は関連する分子の残りの部分への連結位置を示す。

【化 7】



10

【0010】

基 A^1 及び A^2 が特に好ましく、 A^2 が二置換ピラゾールのうちで最も好ましい。

【0011】

好ましくは、 R^{B2} は、メチル、エチル、 n -プロピル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、及びトリフルオロエチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R^{B2} は、メチル、エチル、 n -プロピル、トリフルオロメチル、及びジフルオロエチルからなる群から選択される。更に好ましくは、 R^{B2} は、メチル、エチル、及びジフルオロエチルからなる群から選択される。

20

【0012】

好ましくは、 R^{B3} (及び結果として R^{B3SN} も) は、クロロ、フルオロ、ブromo、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。

【0013】

以下の表 1 及び 2 に、本発明で使用するための式 (B) 及び (C) の化合物の具体例を示す。

30



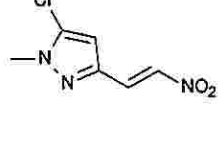
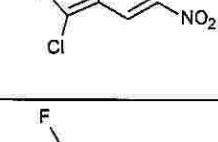
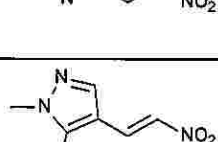
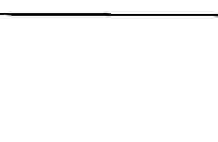
【0014】

40

50

【表 1】

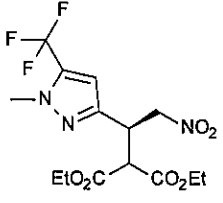
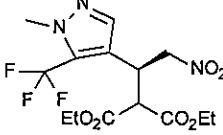
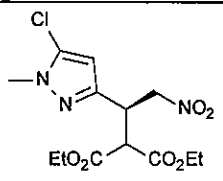
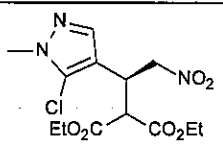
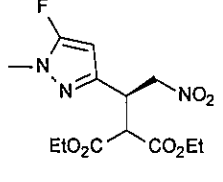
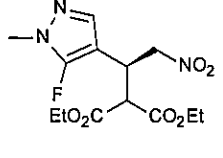
表 1 本発明による式 B の化合物

化合物 No.	名称	構造
B.001	(E)-N,N-ジヒドロキシ-2-[1-メチル-5-(トリフル オロメチル)ピラゾール-3-イル]エタンアミン	
B.002	(E)-N,N-ジヒドロキシ-2-[1-メチル-5-(トリフル オロメチル)ピラゾール-4-イル]エタンアミン	
B.003	(E)-2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)- N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	
B.004	(E)-2-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)- N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	
B.005	(E)-2-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-3-イ ル)-N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	
B.006	(E)-2-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イ ル)-N,N-ジヒドロキシ-エタンアミン	

【 0 0 1 5 】

【表 2】

表 2 本発明による式 C の化合物

化合物 No.	名称	構造
C.001	ジエチル 2-[(1R)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]エチル]プロパンジオエート	
C.002	ジエチル 2-[(1S)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]エチル]プロパンジオエート	
C.003	ジエチル 2-[(1R)-1-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-2-(ジヒドロキシアミノ)エチル]プロパンジオエート	
C.004	ジエチル 2-[(1S)-1-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-(ジヒドロキシアミノ)エチル]プロパンジオエート	
C.005	ジエチル 2-[(1R)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)エチル]プロパンジオエート	
C.006	ジエチル 2-[(1S)-2-(ジヒドロキシアミノ)-1-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)エチル]プロパンジオエート	

【0016】

本明細書に記載の式 (B) 及び (C) の化合物は、式 (D) のピラゾロ - ラクタム - カルボキシレート

10

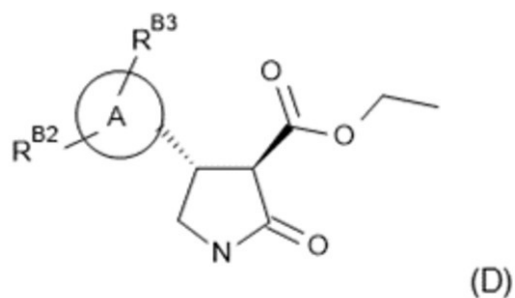
20

30

40

50

【化 8】

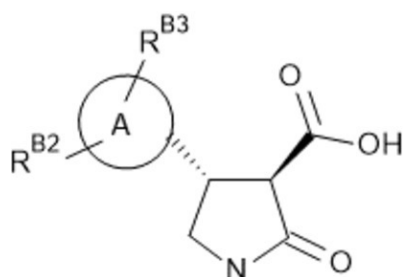


10

(式中、環 A、 R^{B2} 、及び R^{B3} は本明細書で定義されている)

及び式 (E) のピラゾロ - ラクタム - カルボン酸誘導体

【化 9】



20

(この式においても、環 A、 R^{B2} 、及び R^{B3} は本明細書で定義されている)

を合成するために使用することができる。これらの新規な化合物は、本発明の更に別の態様を形成する。

【0017】

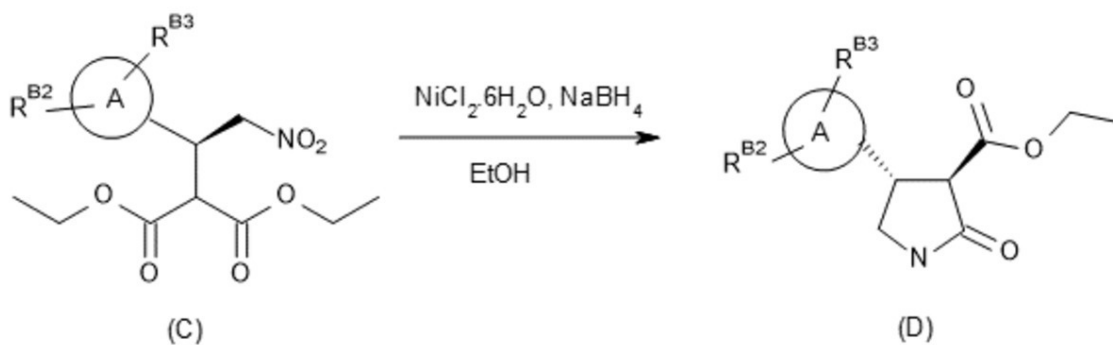
エタノールなどの適切な溶媒中で、塩化ニッケルなどの適切な触媒を用いて、水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を使用して式 (C) の化合物の還元環化を行うと、式 (D) のピラゾール - ラクタム - カルボキシレートが得られる (以下の反応スキーム 3)。

30

【0018】

反応スキーム 3

【化 10】



40

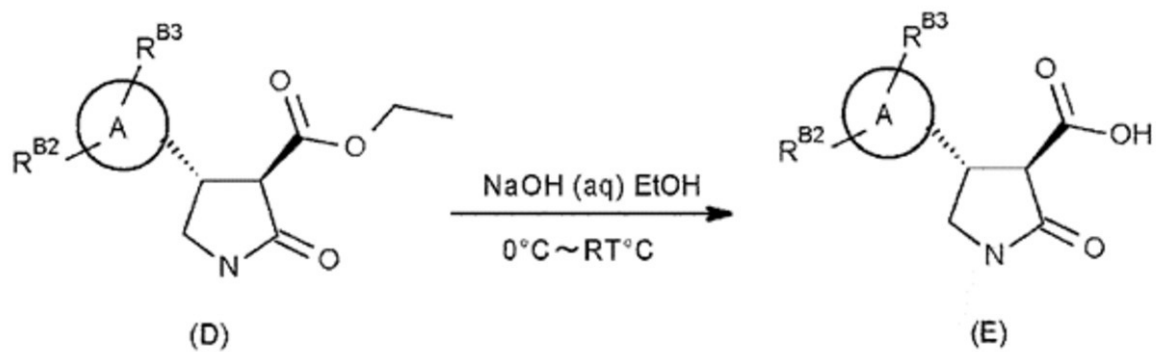
次いで、反応スキーム 4 に示すように、式 (D) の化合物を水酸化物水溶液 / エタノール混合物中で加水分解すると、式 (E) の適切なピラゾロ - ラクタム - 3 - カルボン酸誘導体を得ることができる。

【0019】

反応スキーム 4

50

【化 1 1】



10

式 (D) 及び式 (E) の化合物は、特にこれらが好ましい除草性エナンチオマーを生じさせることから、ピラゾロ - ラクタム除草剤の製造における重要な中間体でもある。以下の表 3 及び 4 に、本発明で使用するための式 (D) 及び (E) の化合物の具体例を示す。

【 0 0 2 0】

20

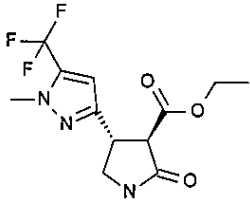
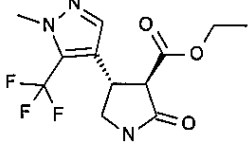
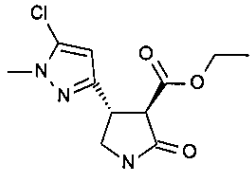
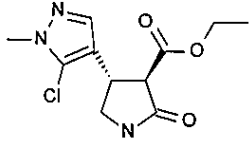
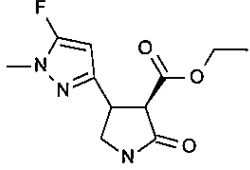
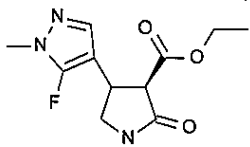
30

40

50

【表 3】

表 3 本発明による式(D)の化合物

化合物 No.	名称	構造
D.001	エチル (3R,4R)-4-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート	
D.002	エチル (3R,4S)-4-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート	
D.003	エチル (3R,4R)-4-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート	
D.004	エチル (3R,4S)-4-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート	
D.005	エチル (3R)-4-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート	
D.006	エチル (3R)-4-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート	

【 0 0 2 1 】

10

20

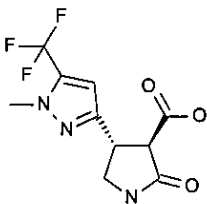
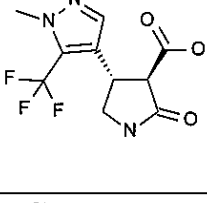
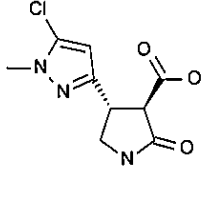
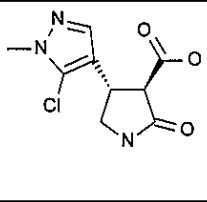
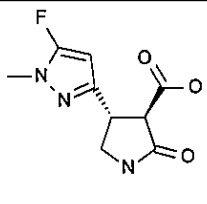
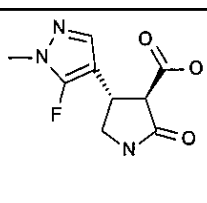
30

40

50

【表 4】

表 4 本発明による式(E)の化合物

化合物 No.	名称	構造
E.001	(3R,4R)-4-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]-2-オキシ-ピロリジン-3-カルボン酸	
E.002	(3R,4S)-4-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-2-オキシ-ピロリジン-3-カルボン酸	
E.003	(3R,4S)-4-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-オキシ-ピロリジン-3-カルボン酸	
E.004	(3R,4S)-4-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-オキシ-ピロリジン-3-カルボン酸	
E.005	(3R,4R)-4-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル)-2-オキシ-ピロリジン-3-カルボン酸	
E.006	(3R,4S)-4-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-オキシ-ピロリジン-3-カルボン酸	

【0022】

式(E)の化合物からの式(G)の新規なピラゾロ-ラクタム除草剤の製造方法は、反応スキーム5及び6において、一般的な用語で、及び実施例の特定の除草性化合物に関して以下で説明される。

【0023】

反応スキーム5

10

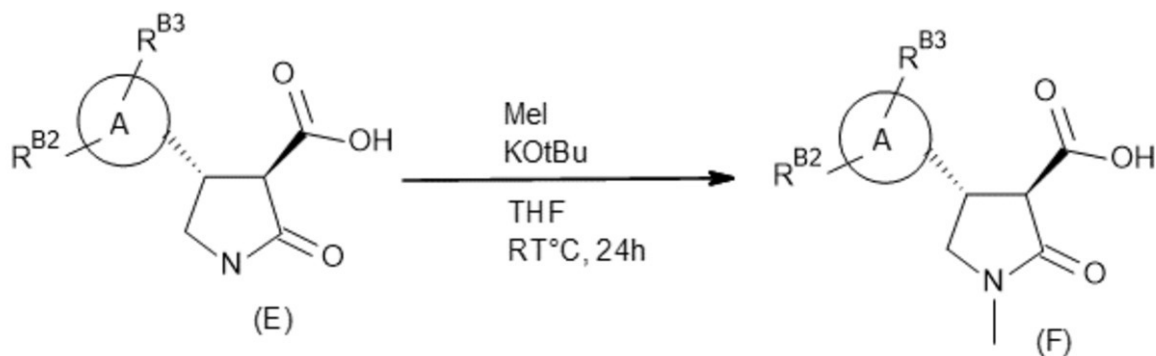
20

30

40

50

【化 1 2】



10

式 (E) の化合物は、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、ヨウ化メチル又はその代替りのメチル化試薬を用いて、カリウム *tert*-ブトキシドなどの過剰塩基を使用することで、ラクタム窒素上がメチル化される (上の反応スキーム 5)。

【 0 0 2 4】

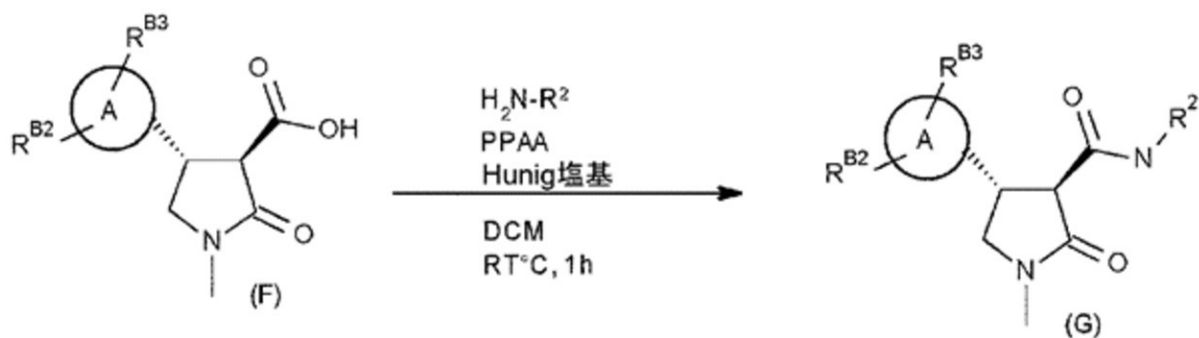
式 (F) の 3 - カルボキシル置換 N - メチルラクタムは、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で、プロパンホスホン酸無水物などの標準的なアミドカップリング条件を使用して、適切な塩基を用いて式 $R^2 - NH_2$ のアニリン (R^2 は以下で定義) とカップリングすることで、式 (G) の除草性ピラゾロ - ラクタムカルボキサミドを与える (反応スキーム 6)。

20

【 0 0 2 5】

反応スキーム 6

【化 1 3】



30

式 $R^2 - NH_2$ のアニリン及び式 (G) の除草性化合物については、 R^2 置換基としては、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_r$ アルコキシ C_s アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_r$ アルコキシ C_s ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び $-(C^{R^2}_{R^{22}})^t R^{20}$ が挙げられ、各 R^{20} は、独立に、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-OC(O)R^{23}$ 、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は - アリール、- アリールオキシ、- ヘテロアリール、- ヘテロアリールオキシ、又は - ヘテロシクリル環であり、前記環は、1 ~ 3 個の独立した R^{25} によって任意選択的に置換されていてもよく； r は、1、2、3、4、又は 5 の整数であり、 s は、1、2、3、4、又は 5 の整数であり、 $r + s$ の合計は 6 以下であり； t は、0、1、2、3、4、5、又は 6 の整数であり、各 R^{21} は独立に水素又は $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；各 R^{22} は、独立に水素又は $C_1 \sim C_2$ アルキルであり； R^{23} は水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

40

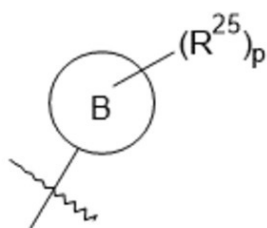
【 0 0 2 6】

特定の実施形態では、 R^2 が 1 ~ 3 個の R^{25} によって任意選択的に置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール環であり、且つ前記アリール又はヘテロアリール環が、フェニル、ピリジニル、及びチエニル環系からなる群から選択される場合、それは、次の一

50

般構造によって表すことができる：

【化 1 4】



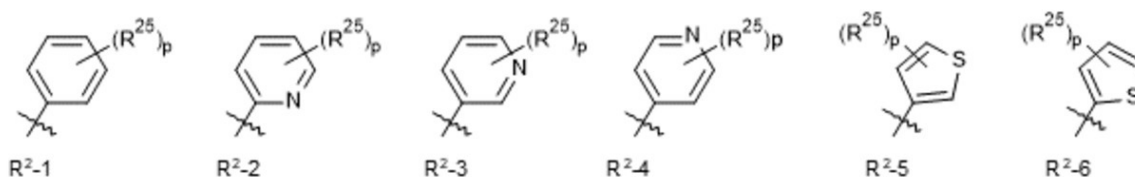
10

(式中、環 B は、フェニル、ピリジニル、又はチエニル環であり、p は整数又は 0、1、2、又は 3 であり、ギザギザの線は分子の残りの部分への、この場合はアミド窒素を介した環の連結位置を表す)。

【0027】

特定の実施形態では、 R^2 は、 R^2-1 、 R^2-2 、 R^2-3 、 R^2-4 、 R^2-5 、及び R^2-6 ：

【化 1 5】



20

からなる群から選択され、式中の p 及びギザギザの線は前述した通りであり、各 R^{25} は、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルである。

【0028】

より好ましくは、各 R^{25} は、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシであり；更に好ましくは、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、又は $C_1 \sim C_2$ アルコキシであり；更に好ましくは、フルオロ、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシである。本明細書に記載されているように、p の値は 1、2、又は 3 である。好ましくは、p は 0、1、又は 2 であり、各 R^{25} は環炭素原子が有する。

30

【0029】

式 R^2-NH_2 のアニリンは公知であり、或いは当該技術分野で周知の方法に従って調製することができる。

【0030】

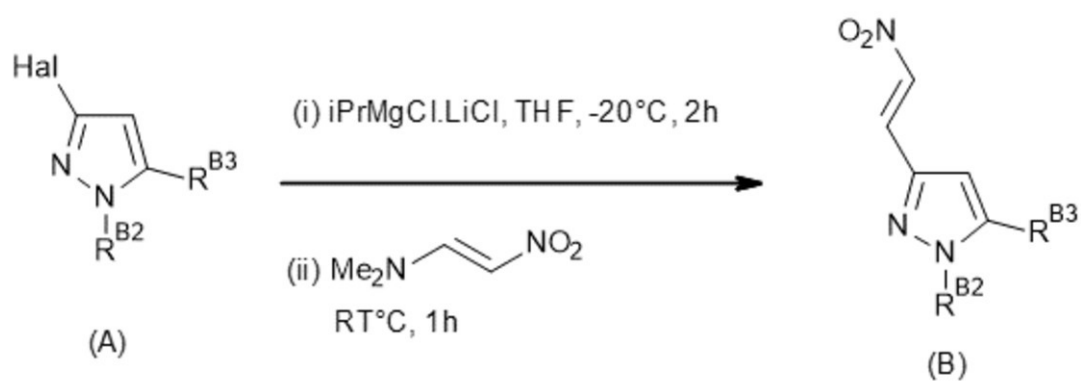
以下に示す反応スキーム 1 a、2 a、3 a、4 a、及び 5 a は、式 (A) の化合物中のピラゾール環が上で A 2 として記載した構造を有する、好ましい一組の実施形態について上述した本発明の化合物及び方法を例示する。別段の記載がない限り、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 H_{a1} 、及び R^2 は本明細書の上で定義した通りである。

40

反応スキーム 1 a

50

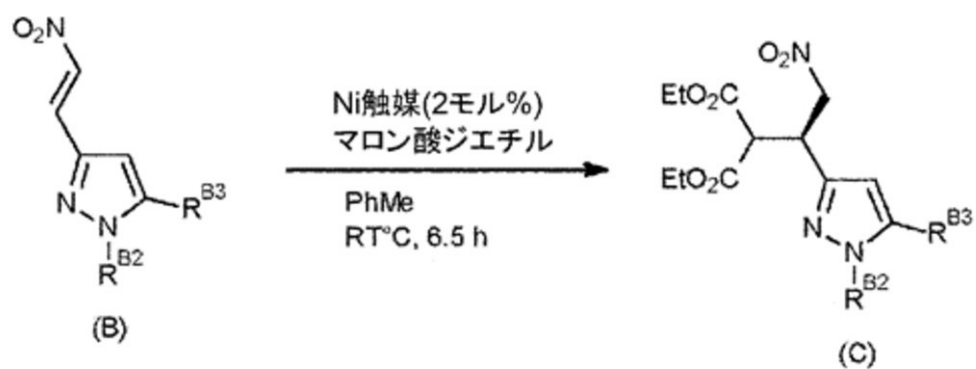
【化 1 6】



10

反応スキーム 2 a

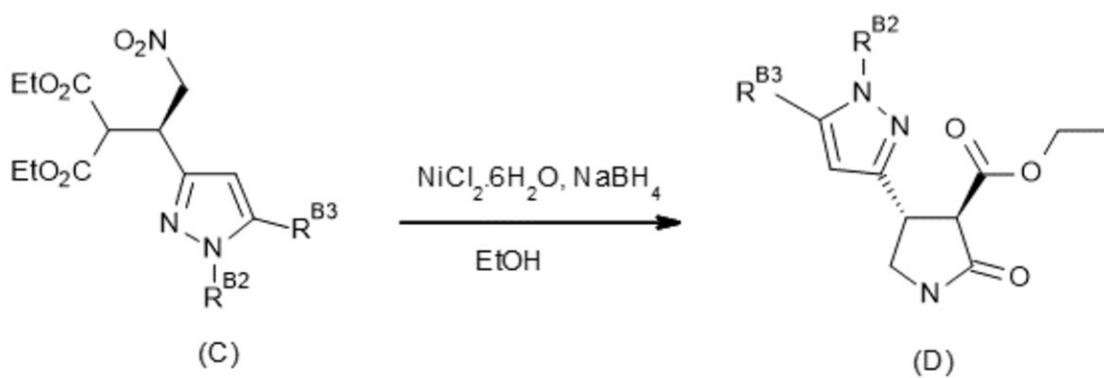
【化 1 7】



20

反応スキーム 3 a

【化 1 8】



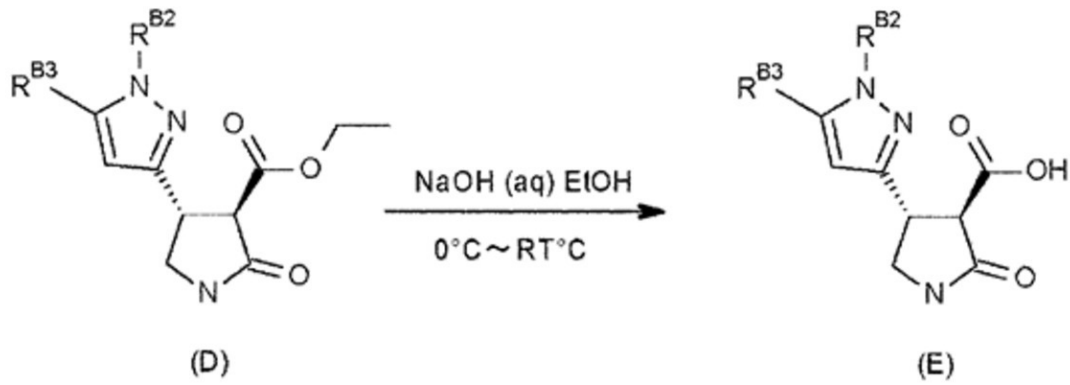
30

反応スキーム 4 a

40

50

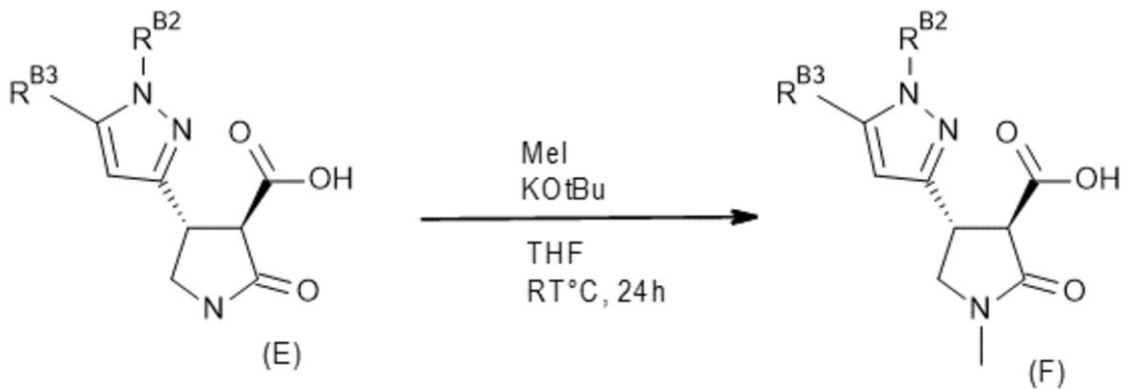
【化 19】



10

反応スキーム 5 a

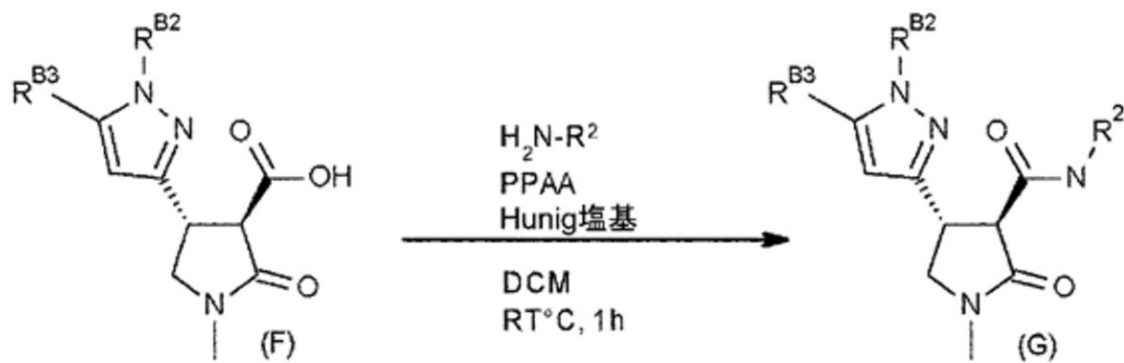
【化 20】



20

反応スキーム 6 a

【化 21】



30

【0031】

以降で、本発明の様々な態様及び実施形態を例としてより詳しく説明する。本発明の範囲から逸脱することなしに詳細事項の修正を行い得ることは理解されるであろう。

【0032】

疑義を回避するために明記すると、参照文献、特許出願、又は特許が本出願の文章中に引用されている場合、前記引用されている文書全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

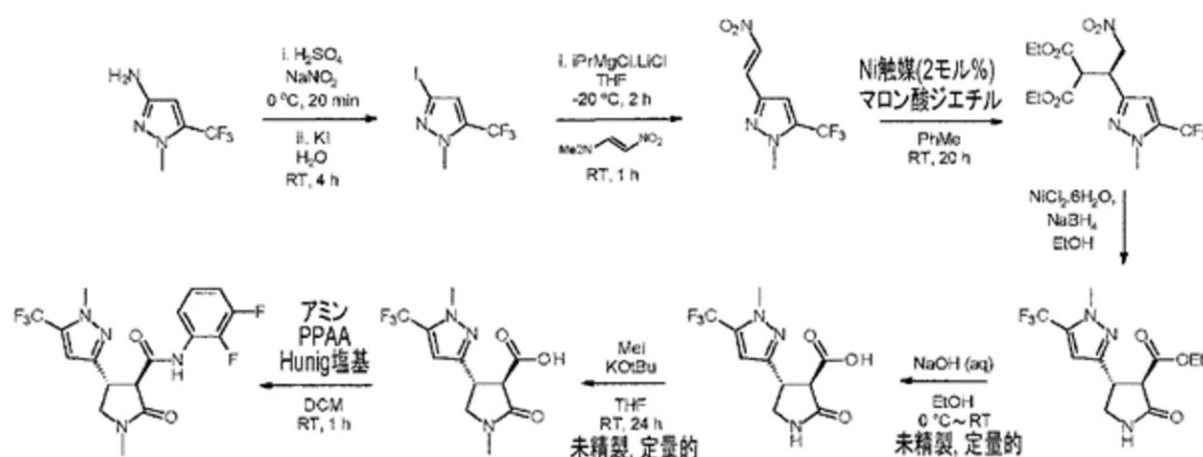
【0033】

実施例 1：除草性化合物 (3S, 4R) - N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オ

50

キソ - ピロリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 2 2】



10

ニトロオレフィンへの不斉マロン酸エステルの付加を触媒するステップ 3 で使用されるニッケル触媒は、J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 9958 - 9959 の通りに調製することができる。

【0034】

20

ステップ 1 3 - ヨード - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

500 mL のピーカー内で、化合物 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - アミン (5.00 g、30.3 mmol) を、9 M の硫酸 (818 mmol、91 mL) 中で、オーバーヘッドスターラーを使用して、均質な混合物が得られるまで 0 (氷浴) で撹拌した。次いで、10 mL の水中の亜硝酸ナトリウム (60.6 mmol、4.18 g) を 5 分間かけて滴下し、無色の溶液を得た。反応物を 0 で更に 20 分間撹拌した。20 mL の水の中のヨウ化カリウム (75.7 mmol、12.6 g) を反応物に滴下し、その後混合物を更に 4 時間撹拌した。反応を、混合物が透明になるまで飽和チオ硫酸ナトリウムでクエンチした。その後、混合物をジクロロメタンで希釈し、相を分離した。水相を更にジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮することで、淡黄色オイルを得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサンのグラジエントによる溶離) によって精製することで、3 - ヨード - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾールを無色オイルとして 3.9 g (47%) 得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 6.76 (s, 1H) 4.01 (d, J = 0.61 Hz, 3H) .

【0035】

ステップ 2 1 - メチル - 3 - [(E) - 2 - ニトロビニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

THF 中のイソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム (23.55 mmol、1.3 mol/L) を、THF (90 mL) 中の 3 - ヨード - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール (5.0 g、18.12 mmol) に -20 で滴下し、混合物を 2 時間撹拌した。1 - ジメチルアミノ - 2 - ニトロエチレン (27.17 mmol、3.321 g) を添加し、反応物を 1 時間かけてゆっくりと室温まで温めた。その後、反応混合物を 2 M の HCl で注意深くクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサンのグラジエントにより溶離) により精製することで、1 - メチル - 3 - [(E) - 2 - ニトロビニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール (74.6%) を黄色オイルとして 2.99 g (74.6%) 得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.89 (d, J = 13.7 Hz, 1H)

50

, 7.63 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.05 (d, J = 0.6 Hz, 3H).

【0036】

ステップ3 ジエチル 2 - [(1S) - 1 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ニトロ - エチル] プロパンジオエート

トルエン (19.5 mL) 中の 1 - メチル - 3 - [(E) - 2 - ニトロビニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール (0.650 g, 2.94 mmol) の溶液に、マロン酸ジエチル (0.676 mL, 4.41 mmol) を添加し、続いてニッケル (II) ビス [(1R, 2R) - N1, N2 - ビス (フェニルメチル) - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン - N1, N2] ジブロミド (0.0588 mmol, 0.0472 g) を添加し、混合物を周囲温度で 20 時間撹拌した。

10

【0037】

反応混合物を水 (2 × 10 mL) で洗浄し、有機相を分離し、濃縮し、クロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサンによるグラジエントで溶離) により精製することで、ジエチル 2 - [(1S) - 1 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ニトロ - エチル] プロパンジオエートを淡黄色オイルとして 1.07 g (95%) 得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 6.53 (s, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.88 (dd, J = 4.3, 13.9 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 4.4, 7.7, 9.0 Hz, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【0038】

ステップ4 エチル (3R, 4R) - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシレート

エタノール (42.1 mL) 中のジエチル 2 - [(1R) - 1 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ニトロ - エチル] プロパンジオエート (1.07 g, 2.81 mmol) の溶液に、窒素下で 0 ~ 5 (氷浴) まで冷却し、ジクロロニッケル六水和物 (2.95 mmol, 0.700 g) を添加した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (8.42 mmol, 0.325 g) を、淡い緑がかった青色の溶液に少しずつ添加した。30 分後、冷却を解除し、反応混合物を周囲温度まで温めた。周囲温度で 5 時間撹拌した後、反応混合物を氷水浴中で 5 ~ 10 まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でゆっくりとクエンチし、混合物を更に 20 分間撹拌した。その後、混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、セライトの床を通して濾過し、水及び EtOAc の一部で洗い流した。回収した二相混合物を濃縮して溶媒の大部分を除去し、残留物を分液漏斗に移し、EtOAc (20 mL) で希釈し、有機相を分離した。水相を更に EtOAc (2 × 25 mL) で抽出し、全ての有機抽出物を合わせ、相分離を通過させ、濃縮し、クロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサンによるグラジエントで溶離) によって精製することで、0.61 g (77%) の淡黄色オイルを得た。これは静置すると結晶化した。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 6.91 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (q, 1H), 3.94 (d, 3H), 3.80 (dt, J = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 8.2, 9.5 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

【0039】

ステップ5 (3R, 4R) - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボン酸

エタノール (6.0 mL) 及び水 (2.0 mL) 中のエチル (3R, 4R) - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシレート (0.61 g, 2.0 mmol) の溶液に、0 (氷浴) で 2

50

Mの水酸化ナトリウム(3 mL、6.0 mmol)を添加した。反応混合物を0 で30分間攪拌し、次いで水(15 mL)で希釈し、EtOAc(25 mL)で抽出した。有機抽出物を水(10 mL)で洗浄し、水性抽出物を合わせ、希HClでpH2まで酸性にした。その後、酸性にした水性抽出物をEtOAc(3 × 20 mL)で再抽出し、これらの有機抽出物を相分離カートリッジに通し、濃縮することで、0.54 g(定量的)の淡黄色オイルを得た。これは静置すると結晶化した。

^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 6.59(s, 1H), 4.09(q, 1H), 3.94(s, 3H), 3.85 - 3.77(m, 1H), 3.72(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.58(m, 1H)。

【0040】

ステップ6 (3R, 4R) - 1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボン酸

室温で、テトラヒドロフラン(16 mL)中の(3R, 4R) - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボン酸(0.57 g, 2.1 mmol, 0.57 g)の攪拌されている溶液に、窒素雰囲気下、カリウムtertブトキシド(THF中1.0 M)(4.5 mL, 4.5 mmol)を添加して淡黄色の微細な懸濁液を得た。この懸濁液に、ヨードメタン(0.19 mL, 3.1 mmol)を添加し、室温で20時間攪拌を継続した。攪拌されている反応混合物を希HClでpH2まで酸性にし、混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水(15 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮することで、0.63 g(定量的)の透明な琥珀色のガムを得た。

^1H NMR:(400 MHz, CDCl₃) = 6.68(s, 1H), 3.97(q, 1H), 3.94(s, 3H), 3.76 - 3.68(m, 3H), 2.99(s, 3H)。

【0041】

ステップ7 (3S, 4R) - N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキサミド

ジクロロメタン(15 mL)中の(3R, 4R) - 1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボン酸(0.61 g, 2.1 mmol)の溶液に、2, 3 - ジフルオロアニリン(0.21 mL, 2.1 mmol)を添加した。次いで、酢酸エチル(2.3 g, 3.6 mmol, 2.1 mL)中のプロピルホスホン酸無水物(50質量%)を添加し、その後反応混合物を室温の水浴に浸した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン(1.1 mL, 6.3 mmol)を滴下し、反応物を室温で2.5時間攪拌した。水(15 mL)を添加することにより反応混合物をクエンチし、相分離カートリッジに移した。水相を更にDCM(2 × 10 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を濃縮し、クロマトグラフィー(EtOAc / ヘキサンによるグラジエントで溶離)によって精製することで、ピンク色のオイルを得た。イソヘキサンでトリチュレーションすると、398 mg(47%)の淡いピンク色の固体が得られた。

^1H NMR:(400 MHz, CDCl₃) = 10.16(br s, 1H), 8.08 - 8.01(m, 1H), 7.02(ddt, J = 2.1, 5.9, 8.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84(m, 1H), 6.69(s, 1H), 4.09(q, 1H), 3.94(s, 3H), 3.78(d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.65(m, 2H), 2.98(s, 3H)。

【0042】

上記の方法によるキラルHPLC分析から、97:3のエナンチオマー比が確認された。

【0043】

実施例2 (3S, 4S) - N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - [

1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 4 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキサミドの調製

除草性化合物 (3S, 4S) - N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 4 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキサミドは、上の実施例 1 の (3S, 4R) - N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 3 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキサミドについて上述した方法と直接類似した方法で製造した。単一のエナンチオマーの NMR データは以下の通りである：

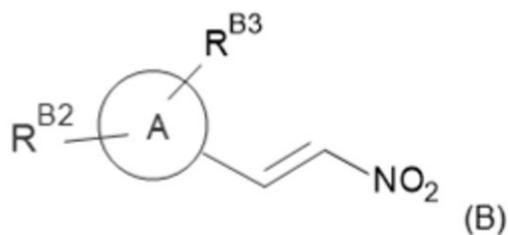
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ = 10.05 (br s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.01 (ddt, $J = 2.1, 5.9, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.27 (dd, $J = 8.1, 9.9\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (s, 3H)。

10

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕式 (B) の化合物：

【化 2 3】



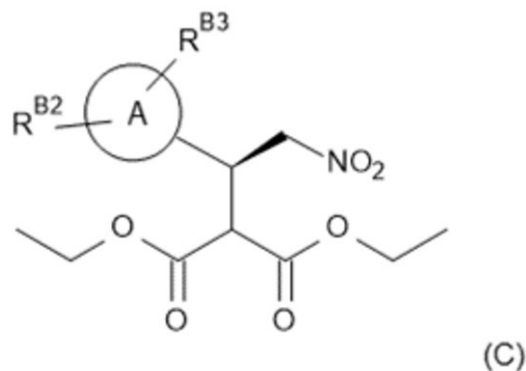
20

〔式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ環炭素が R^{B3} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、各 R^{B3} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである〕。

30

〔2〕式 (C) の化合物：

【化 2 4】



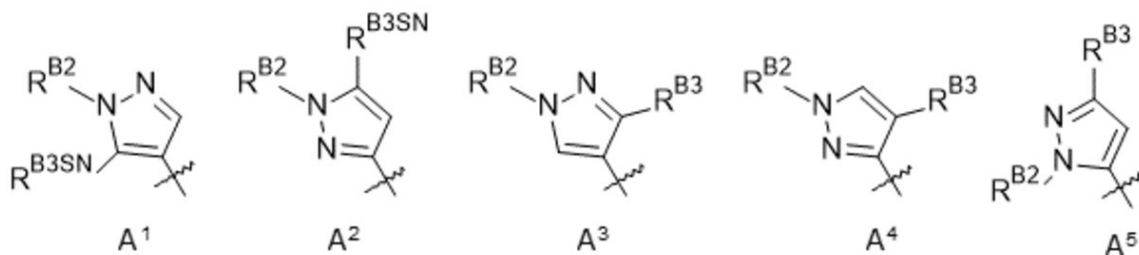
40

〔式中、環 A は、 R^{B2} 、及び R^{B3} は前記〔1〕で定義されている通りである〕。

〔3〕環 A が A1、A2、A3、A4、又は A5 である、前記〔1〕又は〔2〕に記載の化合物：

50

【化 2 5】



(式中、 R^{B3SN} は、 R^{B2} で置換された窒素原子のすぐ隣の炭素原子上に位置する R^{B3} 置換基であり、ギザギザの線は、ニトロビニル部位への連結位置を示す)。

10

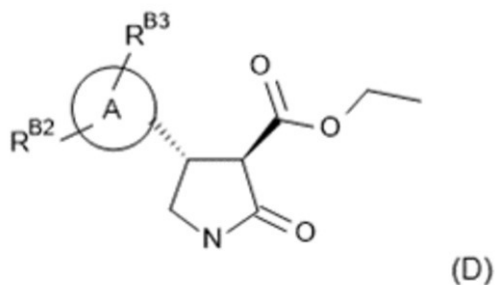
〔4〕 R^{B2} が、メチル、エチル、 n -プロピル、フルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、及びトリフルオロエチルからなる群から選択される、前記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔5〕 R^{B3} が、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される、前記〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔6〕式(D)の化合物

【化 2 6】

20

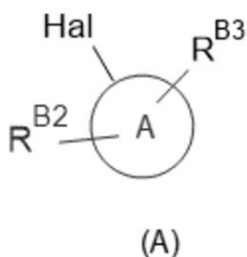


(式中、環Aは、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ環炭素が R^{B3} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、各 R^{B3} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである)。
のエナンチオ選択的製造方法であって、

30

(i) 適切な溶媒中で、式(A)のハロゲン化ピラゾール

【化 2 7】

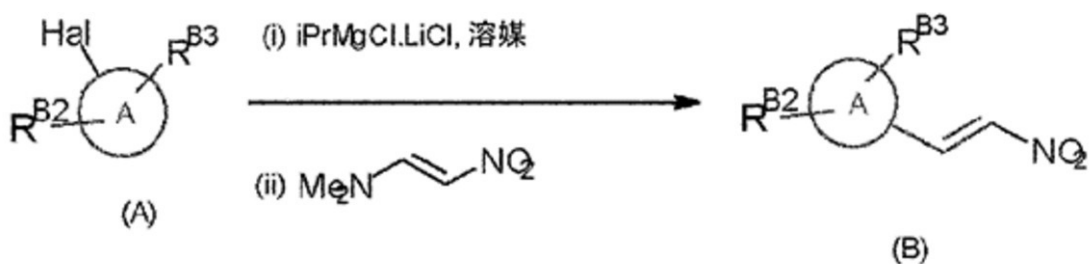


40

(式中、Halは、ヨード、ブロモ、及びクロロから選択されるハロゲンである)。
をイソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウムと反応させ、続いて1-ジメチルアミノ-2-ニトロエチレンを添加して、式(B)の化合物

50

【化 2 8】

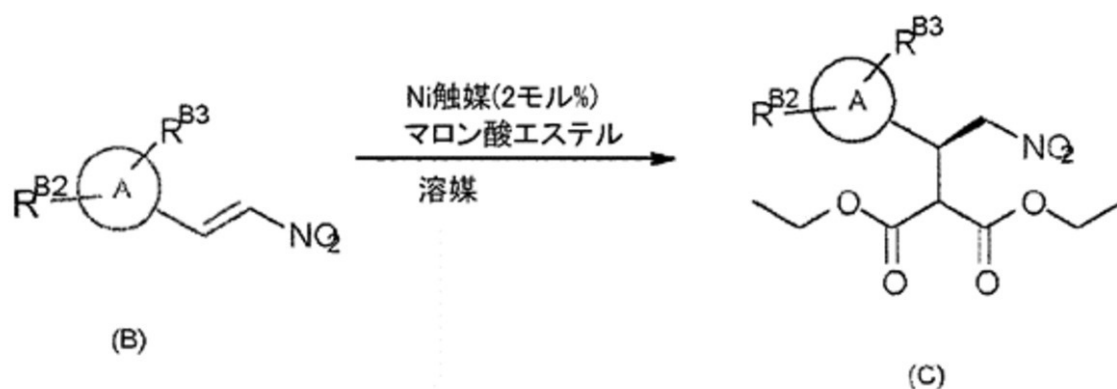


10

を得ること；

(i i) ステップ (i) からの式 (B) の化合物を、エナンチオ選択的なニッケル触媒作用下で溶媒中でマロン酸エステルと反応させて、式 (C) の化合物

【化 2 9】

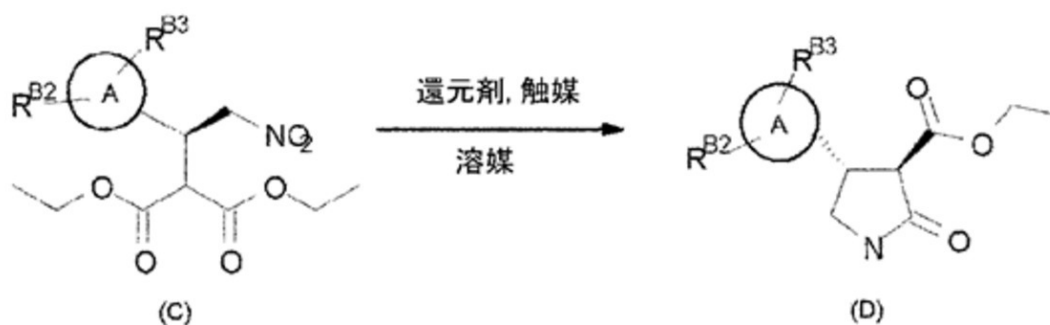


20

を得ること；並びに

(i i i) ステップ 2 からの前記式 (C) の化合物を、触媒の存在下で溶媒中で還元剤と反応させることで、式 (D) の化合物

【化 3 0】



30

を得ること

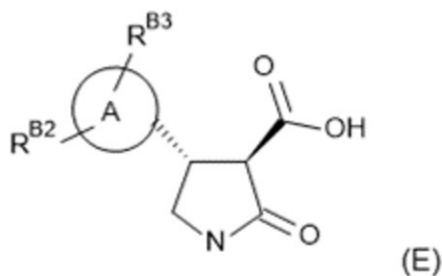
を含む方法。

〔 7 〕 式 (E) の化合物

40

50

【化 3 1】



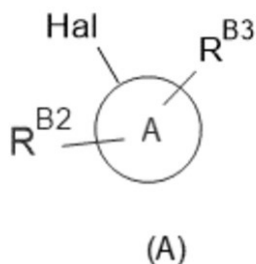
10

(式中、環 A は、環窒素が R^{B2} で置換されており且つ環炭素が R^{B3} で置換されている二置換ピラゾールであり、 R^{B2} は $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルであり、各 R^{B3} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである)

のエンナンチオ選択的製造方法であって、

(i) 適切な溶媒中で、式 (A) のハロゲン化ピラゾール

【化 3 2】



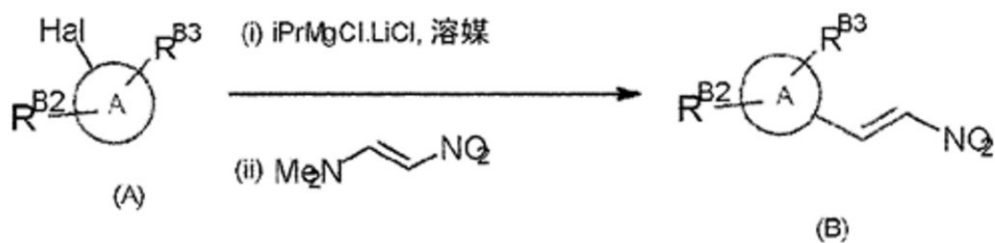
20

(式中、Hal は、ヨード、ブロモ、及びクロロから選択されるハロゲンである)

をイソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウムと反応させ、続いて 1 - ジメチルアミノ - 2 - ニトロエチレンを添加して、式 (B) の化合物

30

【化 3 3】



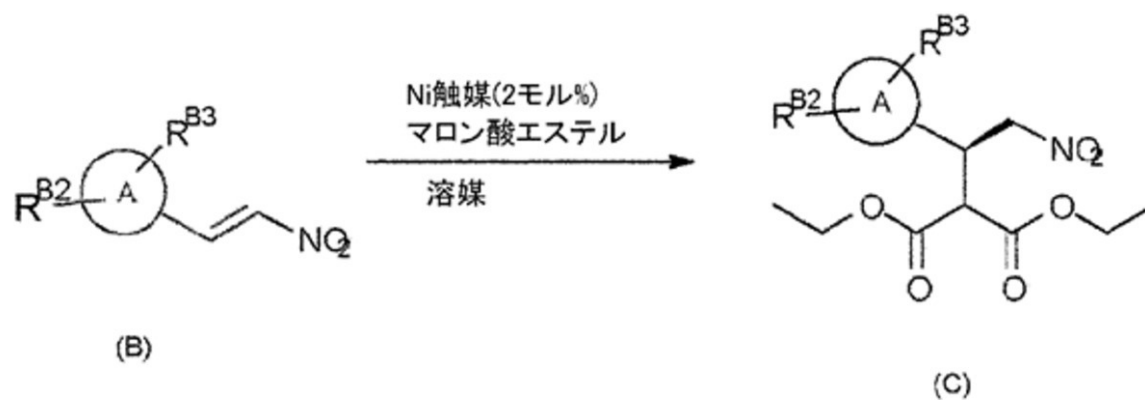
を得ること；

40

(ii) ステップ (i) からの前記式 (B) の化合物を、エンナンチオ選択的なニッケル触媒作用下で溶媒中でマロン酸エステルと反応させて、式 (C) の化合物

50

【化 3 4】

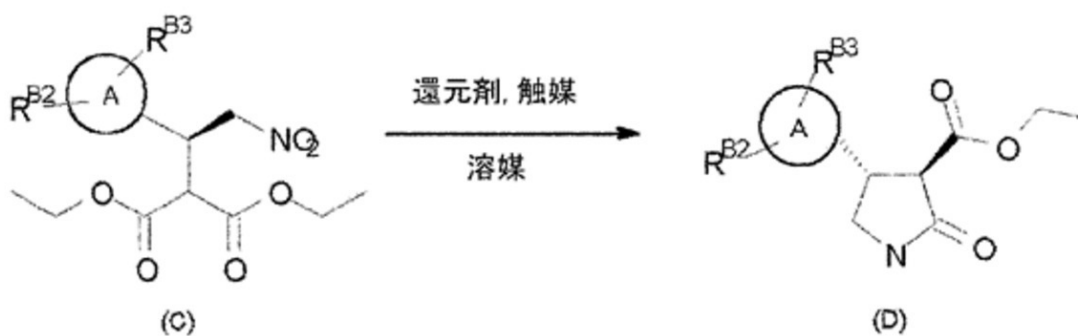


10

を得ること；

(i i i) ステップ 2 からの前記式 (C) の化合物を、触媒の存在下で溶媒中で還元剤と反応させて、式 (D) の化合物

【化 3 5】

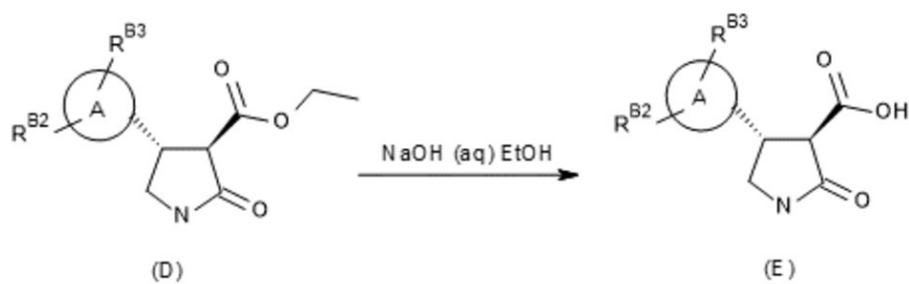


20

を得ること；並びに

(i v) 水酸化物水溶液 / エタノール混合物中でステップ (i i i) からの前記式 (D) の化合物を加水分解して、前記式 (E) の化合物

【化 3 6】



40

を得ること

を含む方法。

50

フロントページの続き

- (72)発明者 モリス ジェームス アラン
 イギリス アールジー 4 2 6 イーワイ バークシャー ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
 インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内
- (72)発明者 ラッセル サリー エリザベス
 イギリス アールジー 4 2 6 イーワイ バークシャー ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
 インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内
- (72)発明者 ウン ショーン
 イギリス アールジー 4 2 6 イーワイ バークシャー ブラックネル シンジェンタ ジーロズ ヒル
 インターナショナル リサーチ センター シンジェンタ リミテッド内
- 審査官 伊佐地 公美
- (56)参考文献 特表 2 0 2 2 - 5 1 9 8 6 4 (J P , A)
 特表平 1 1 - 5 0 7 0 4 2 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 8 / 1 7 7 8 3 6 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 7 - 5 0 6 2 1 0 (J P , A)
 Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis , 2001年 , DOI: 10.1002/047084289X.rd
 307
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D
 C 0 7 B
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
 C A S R E A C T (S T N)