

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3779616号
(P3779616)

(45) 発行日 平成18年5月31日(2006.5.31)

(24) 登録日 平成18年3月10日(2006.3.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 281/02 (2006.01)

C O 7 C 281/02

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 24 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2001-528139 (P2001-528139)
 (86) (22) 出願日 平成12年9月26日(2000.9.26)
 (65) 公表番号 特表2003-511364 (P2003-511364A)
 (43) 公表日 平成15年3月25日(2003.3.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/026465
 (87) 国際公開番号 W02001/025191
 (87) 国際公開日 平成13年4月12日(2001.4.12)
 審査請求日 平成14年4月5日(2002.4.5)
 (31) 優先権主張番号 09/413,072
 (32) 優先日 平成11年10月6日(1999.10.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501152802
 ユニロイヤル ケミカル カンパニー インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 コネチカット、ミドルベリー、ペンソン ロード 199
 (73) 特許権者 501393151
 クロンプトン カンパニー / コンパニー
 カナダ国 オンタリオ、エルミラ、アーブ ストリート 25
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇

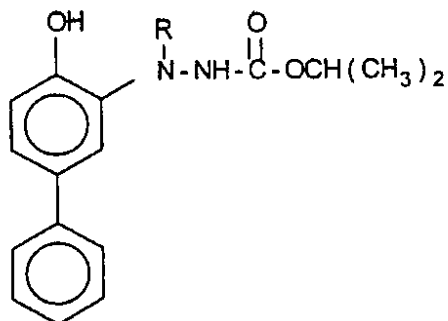
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-ヒドロキシビフェニルヒドラジド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

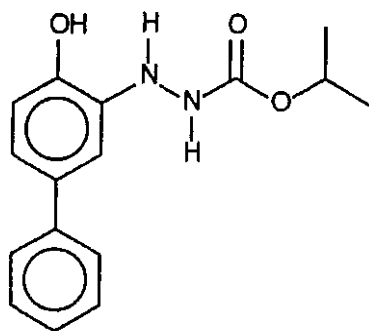


(1)

(式中、Rは水素またはC O₂ C H (C H₃)₂である)を有する化合物。

【請求項2】

式



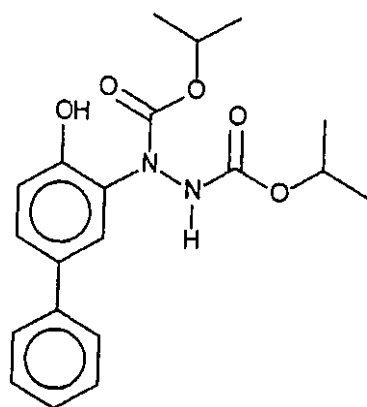
(1A)

10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式



(1B)

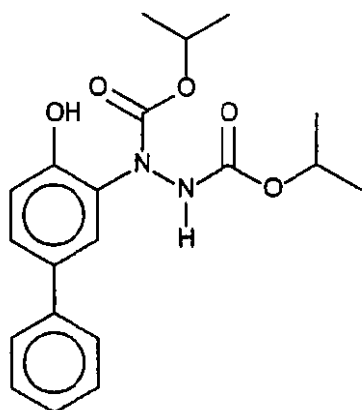
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

適当な溶媒中で、有効な量のルイス酸の存在下に、4 - ヒドロキシビフェニルを、アゾジカルボン酸ジイソプロピルと反応させることからなる式

30



(1B)

40

の化合物の製造方法。

【請求項 5】

反応混合物におけるルイス酸対 4 - ヒドロキシビフェニルの濃度が約 1 : 0.2 ~ 約 1 : 1.1 (モル / モル) である、請求項 4 に記載の方法。

50

【請求項 6】

反応混合物におけるルイス酸対 4 - ヒドロキシビフェニルの濃度が約 1 : 1 . 1 (モル / モル) である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

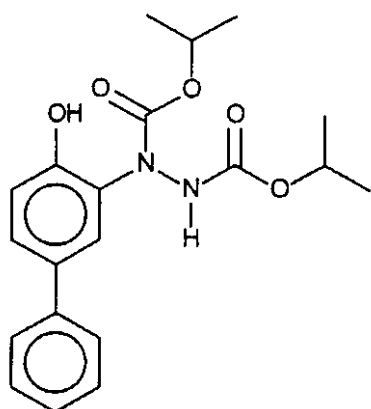
ルイス酸が三フッ化硼素エーテル付加物および塩化アルミニウムからなる群から選ばれる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

有機溶媒が酢酸エチル、ジクロロメタン、トルエン、グリムおよびジエチルエーテルからなる群から選ばれる、請求項 4 に記載の方法。

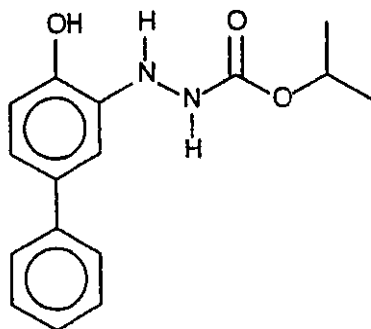
【請求項 9】

有効な量の塩基および適当な有機溶媒の存在下に式



(IB)

の化合物を加水分解することからなる、式



(IA)

の化合物を製造する方法。

【請求項 10】

塩基が水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群から選ばれる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

有機溶媒がトルエン、ジメチルスルホキシドおよびグリムからなる群から選ばれる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

室温から 110 の間の温度で行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

塩基対化合物 IB の濃度が約 7 : 1 ~ 約 10 : 1 (モル / モル) である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

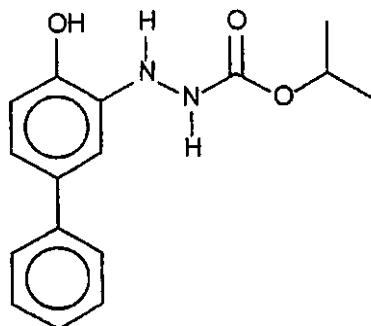
40

50

塩基対化合物 I B の濃度が約 7 : 1 (モル / モル) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

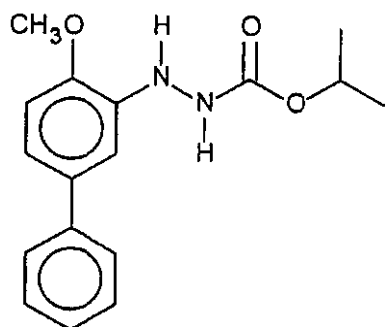
有効な量のメチル化剤および塩基そして適当な有機溶媒の存在下に式



(IA)

10

の化合物をメチル化することからなる、式



20

の化合物の製造方法。

【請求項 16】

メチル化剤が硫酸ジメチルおよびヨウ化メチルからなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 17】

塩基が炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムからなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

有機溶媒がトルエンおよびアセトンからなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

約室温で行われる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

メチル化剤対化合物 I A の濃度が約 1 : 1 ~ 約 1 . 2 : 1 (モル / モル) である、請求項 15 に記載の方法。

40

【請求項 21】

メチル化剤対化合物 I A の濃度が約 1 : 1 (モル / モル) である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

塩基対化合物 I A の濃度が約 1 : 1 ~ 約 3 : 1 (モル / モル) である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 23】

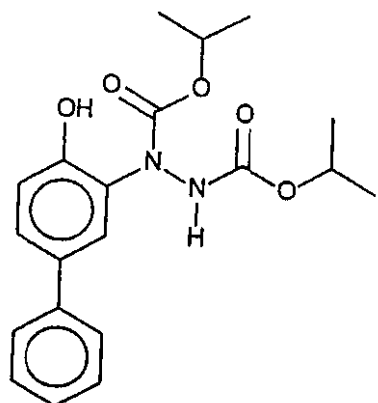
塩基対化合物 I A の濃度が約 2 : 1 (モル / モル) である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

(a) 適当な溶媒中で有効な量のルイス酸の存在下に、4 - ヒドロキシビフェニルをアゾ

50

ジカルボン酸ジイソプロピルと反応させて式

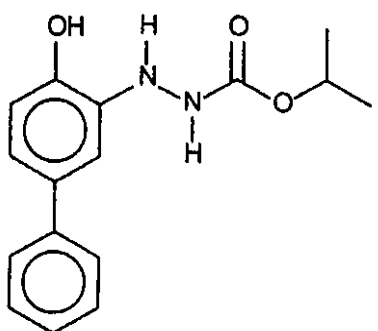


(IB)

10

の化合物を生成し、

(b) 有効な量の塩基および適当な有機溶媒の存在下に、式 I B の化合物を加水分解して、式

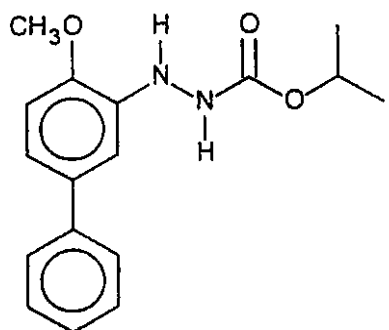


(IA)

20

の化合物を生成し、そして

(c) 適当な有機溶媒中で、有効な量のメチル化剤および塩基の存在下に、式 I A の化合物をメチル化して式

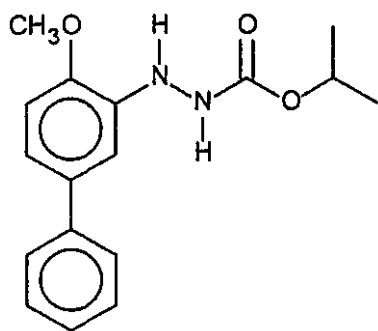


(I)

30

40

の化合物を生成することからなる、式



10

(I)

の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

この発明はイソプロピル - 2 - (4 - メトキシ〔1, 1' - ビフェニル〕 - 3 - イル) ヒドラジンカルボキシレート (ビフェナゼート (bifenazate)) の製造における中間体として有用な或る種の 4 - ヒドロキシビフェニルヒドラジド誘導体に関する。

20

【0002】

(背景技術)

米国特許第 5, 367, 093 号は、ジアゾニウム塩の製造および還元という望ましくない工程を含む、6 段階法を用いる、殺ダニ剤フェニルヒドラジン誘導体である、イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 〔1, 1' - ビフェニル〕 - 3 - イル) ヒドラジンカルボキシレート (ビフェナゼート (bifenazate)) の製造方法を記載している。

【0003】

或る種のフェニルヒドラジン誘導体は、米国特許第 4, 864, 032 号 (グリニャール試薬のアミノ化) において; Mitchell による J. Org. Chem. 59: 第 682 頁 (1994) (電子に富んでいるアレーン (即ち芳香族炭化水素) のアミノ化) において; そして Lenarsic による J. Org. Chem. 64: 第 2558 頁 (1999) (求電子性アゾジカルボキシレートによる) において、記載されている方法を用いて製造することが出来る。

30

【0004】

ビフェナゼートの製造において有用な新しい中間体を提供することがこの発明の目的である。ビフェナゼートの製造のための新しい方法を提供することがまた、この発明の目的である。

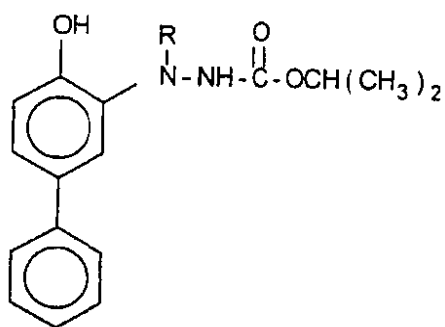
【0005】

(発明の開示)

発明の概要:

40

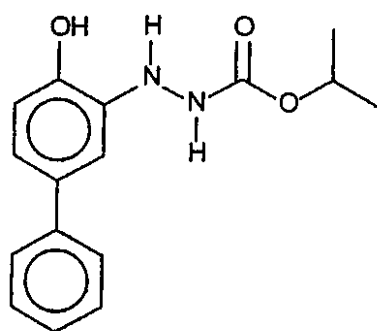
本発明は、式



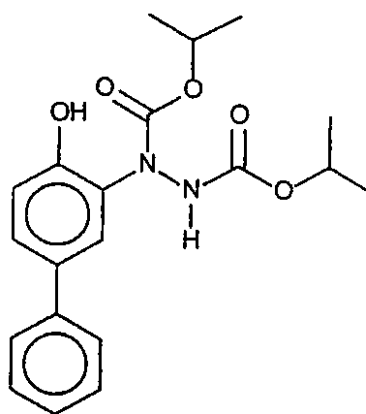
10

(I)

(式中、Rは(下記式I Aを与える)水素または(下記式I Bを与える)イソプロピルエステル($\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)である)、



(IA)



(IB)

20

の化合物に関する。

【0006】

式I Aおよび式I Bの化合物は、ピフェナゼートの製造において中間体として有用である。

30

【0007】

本発明はまた、適当な有機溶媒中で、有効な量の塩基の存在下にI Bの化合物を加水分解することからなる、I Aの化合物の製造方法に関する。

【0008】

本発明はさらに、適当な溶媒中で、有効な量のメチル化剤および塩基の存在下に化合物I Aをメチル化することからなる、ピフェナゼートを製造するための方法に関する。

【0009】

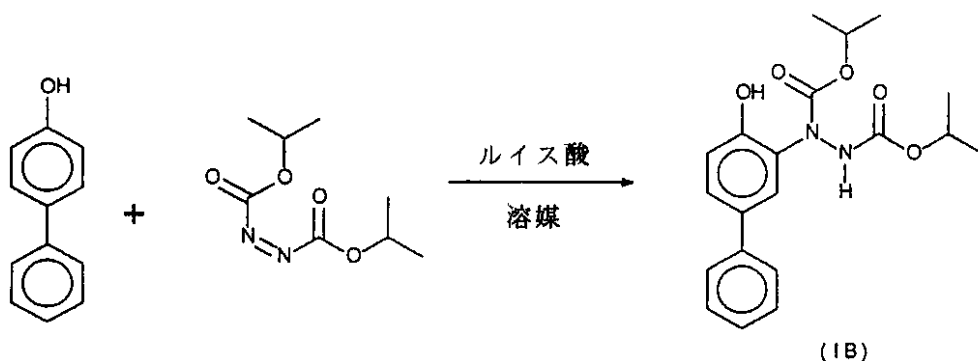
発明の詳細な記載：

この発明の化合物は図式1において下に記載されるとおりにして製造することが出来る。

40

【0010】

1. アミノ化：



10

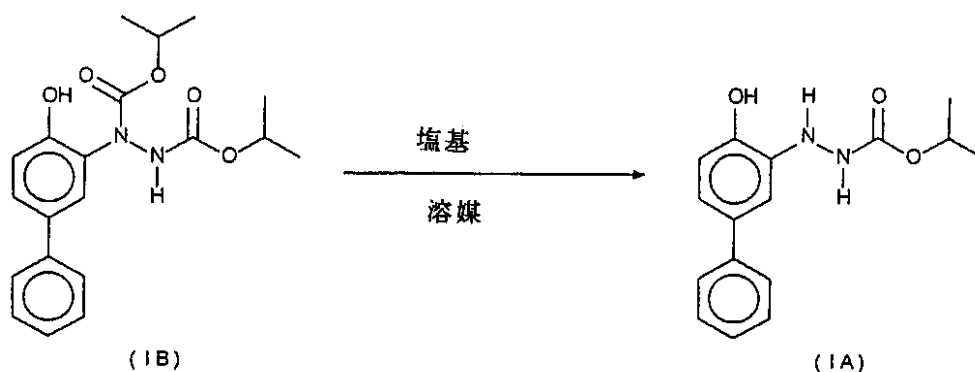
【0011】

4-ヒドロキシビフェニルは適当な溶媒中で有効な量のルイス酸の存在下に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルと反応して化合物IBを生成する。有用なルイス酸は、例えば三フッ化硼素エーテル付加物 (boron trifluoride etherate) および塩化アルミニウムを包含する。反応混合物におけるルイス酸対4-ヒドロキシビフェニルの濃度は、約1:0.2~約1:1.1 (モル/モル) であることが出来、約1:1.1 (モル/モル) が好ましい。適当な有機溶媒はアミノ化反応に有害でない有機溶媒であり、例えば酢酸エチル、ジクロロメタン、トルエンおよびグリムを包含する。反応混合物の温度は約0 ~ 約60 であるべきであり、好ましくは室温である。

20

【0012】

2. 選択的加水分解:



30

【0013】

化合物IBは、適当な有機溶媒中で有効な量の塩基で処理されて化合物IAを生成する。有用な塩基化合物はエステル官能性を加水分解することが出来る塩基化合物であり、例えば水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムを包含する。塩基対化合物IBの濃度は約7:1~約10:1 (モル/モル) であることが出来、約9:1 (モル/モル) が好ましい。適当な有機溶媒は加水分解反応に対して有害でない有機溶媒であり、例えばトルエン、ジメチルスルホキシドおよびグリムを包含する。好ましくは、有機溶媒の温度は約室温以上であってそして110 以下であるべきである。

40

【0014】

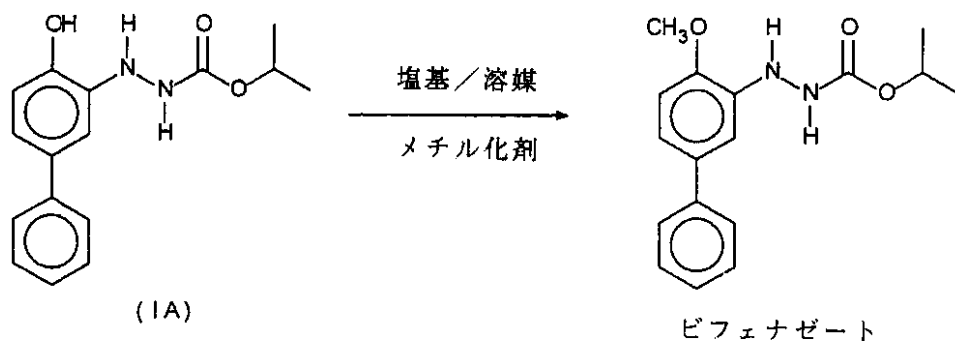
次に、化合物IAは、適当な有機溶媒中で、有効な量のメチル化剤および塩基の存在下にメチル化される。この発明の目的のために、“メチル化剤”は化合物IAにおける4-ヒドロキシ基中の水素原子をメチル基と置き換えることが出来る任意の化合物である。有用なメチル化剤は、例えば硫酸ジメチルおよびヨウ化メチルを包含する。メチル化剤対化合物IAの濃度は約1:1~約1:1.2 (モル/モル) であることが出来、約1:1 (モル/モル) が好ましい。有用な塩基化合物は、フェノール類を脱プロトン化することが出来る塩基化合物であり、例えば炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムを包含する。塩基対化合物IAの濃度は約1:1~約3:1 (モル/モル) であることが出来、約2:1 (モル

50

／モル）が好ましい。適当な有機溶媒はメチル化反応に対して有害でない有機溶媒であり、例えばトルエンおよびアセトンを含む。メチル化反応は約室温で行うことが出来る。メチル化の方法は図式 2 において下に例示される。

【 0 0 1 5 】

図式 2



10

【 0 0 1 6 】

(発明を実施するための最良の形態)

以下の例は本発明を例示するために提供される。

【 0 0 1 7 】

20

例 1 :

1, 2 - ヒドラジンジカルボン酸, 1 - (4 - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - , ピス (1 - メチルエチル) エステル (化合物 I B) の製造

室温で酢酸エチル (6 0 m l) 中の 4 - ヒドロキシビフェニル (5 . 5 0 g) の溶液に三フッ化硼素エーテル付加物 (4 . 1 m l) を加えた。得られた混合物を - 5 に冷却し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (6 . 3 m l) を滴下して加えそして 3 0 分間その温度でかき混ぜそして次に室温で 2 時間かき混ぜた。次に、混合物を水 (1 0 0 m l) でクエンチし、酢酸エチル (5 0 m l) で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして真空中に濃縮して油状物を残し、この油状物は 2 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィにかけられてベージュ色の固体として化合物 I B (1 0 . 6 5 g 、 8 8 % 収率) を生成した。

30

¹H - NMR (C D C l ₃ 中、 p p m) : m (1 2) 1 . 3 0 ; m (2) 5 . 0 4 ; m (2) 7 . 1 0 ; m (1) 7 . 3 2 ; d d (2) 7 . 4 3 ; m (3) 7 . 5 1 - 7 . 5 5 ; b r s (1) 8 . 5 3 。

【 0 0 1 8 】

例 2 :

ヒドラジンカルボン酸, 2 - (4 - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - , 1 - メチルエチルエステル (化合物 I A) の製造

トルエン (5 0 m l) 中の上記例 1 において製造された化合物 I B (5 . 1 5 g) のかき混ぜられた懸濁液に水酸化カリウム (5 . 0 g) を加えた。得られた紫色の混合物中に 2 0 分間にわたって窒素を吹き込み、次に 4 日間 4 5 に加熱した。次に混合物を 0 に冷却し、次に、混合物の p H が約 1 になるまで 6 M の H C l をその混合物に加えた。次に混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して褐色固体を得た。トルエンから再結晶化によりベージュ色粉末として化合物 I A を生成した (3 . 3 5 g 、 8 5 % 収率) 。

40

¹H - NMR (C D C l ₃ 中、 p p m) : d (6) 1 . 8 1 ; 7 重線 (septet) (1) 5 . 0 4 ; b r d (1) 5 . 9 1 ; b r s (1) 6 . 6 1 ; d (1) 6 . 7 4 ; d d (1) 7 . 0 1 ; d (1) 7 . 1 4 ; d d (1) 7 . 3 2 ; d d (2) 7 . 4 2 ; d d (2) 7 . 6 1 。

【 0 0 1 9 】

50

例 3 :

ヒドラジンカルボン酸，2 - (4 - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) -
，1 - メチルエチルエステル (ビフェナゼート) の製造

アセトン (40 ml) 中の上記例 2 において造られた化合物 I A (2.63 g) および炭酸カリウム (2.50 g) の懸濁液中に 20 分間にわたって窒素を吹き込んだ。次に、室温で硫酸ジメチル (0.96 ml) をその懸濁液に加えた。2 時間後に、得られた反応混合物を氷浴中で冷却した。次に反応混合物の pH が約 1 になるまで、2 M の HCl (約 30 ml) をその反応混合物に注意して加えた。次に反応混合物を濃縮してほとんどのアセトン除去した。濃縮された反応混合物から形成された固体を濾過し、水で洗浄し、ヘキサンで洗浄しそして吸引しながら空気下で乾燥してビフェナゼート (2.60 g) を生成した。

10

¹H - NMR スペクトルデータは米国特許第 5 , 367 , 093 号においてビフェナゼートについて報告された ¹H - NMR と一致している。

フロントページの続き

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(72)発明者 チー、ガイク - リーン

カナダ国 オンタリオ、ゲルフ、ボンドビュー コート 3

(72)発明者 パーク、シェルドン、バーナード

カナダ国 オンタリオ、ウォータールー、パスターン トレイル 286

(72)発明者 ディキーザー、マーク、アキエル

カナダ国 オンタリオ、ウォータールー、ボックスベリー ドライブ 333

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開平7-502267(JP,A)

米国特許第5367093(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C281/00

CA(STN)

REGISTRY(STN)