(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-507156
(P2019-507156A)
(43)公表日　平成31年3月14日(2019.3.14)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 213/803	***(2006.01)***	C07D 213/803		4C055
C07D 213/84	***(2006.01)***	C07D 213/84	Z	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）

(21)出願番号　特願2018-545311 (P2018-545311)
(86)(22)出願日　平成29年2月28日 (2017.2.28)
(85)翻訳文提出日　平成30年10月25日 (2018.10.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/019801
(87)国際公開番号　WO2017/151530
(87)国際公開日　平成29年9月8日 (2017.9.8)
(31)優先権主張番号　62/301,107
(32)優先日　平成28年2月29日 (2016.2.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)

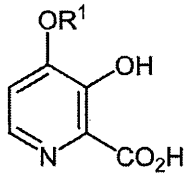
(71)出願人　501035309
ダウ　アグロサイエンシィズ　エルエルシー
アメリカ合衆国　インディアナ州　４６２６８，　インディアナポリス，　ジオンスヴィレ　ロード，　９３３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100139310
弁理士　吉光　真紀

最終頁に続く

(54)【発明の名称】４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸を製造する方法

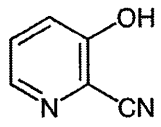
(57)【要約】
４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸は、好都合なことに、２－ヒドロキシピコリノニトリルから、塩素化、クロロ置換、ニトリル加水分解、およびクロロ還元から選択される一連の化学ステップで製造することができる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ａ
【化１】



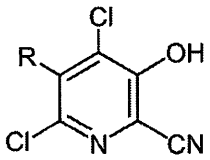
Ａ

（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
の化合物を式Ｂの化合物から製造する方法であって、
【化２】



Ｂ

以下のステップ：
ａ）前記式Ｂの化合物および塩素化剤を一緒にすることによって第１の混合物を作成するステップと、
ｂ）前記第１の混合物から式Ｃの化合物を単離するステップと、
【化３】



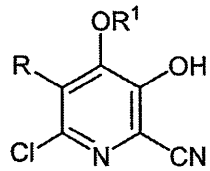
Ｃ

（式中、Ｒは、ＨまたはＣｌである）
ｃ）式Ｄ
【化４】



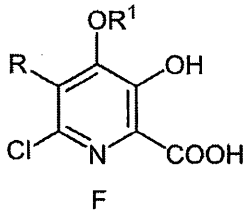
Ｄ

（式中、Ｍは、ＮａまたはＫであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
のアルカリ金属アルコキシドおよび前記式Ｃの化合物を含有する第２の混合物を作成するステップと、
ｄ）前記第２の混合物から式Ｅ
【化５】



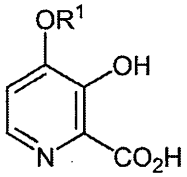
Ｅ

（式中、Ｒは、ＨまたはＣｌであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
の化合物を単離するステップと、
ｅ）前記式Ｅの化合物、水、ならびに鉱酸および強塩基のうちの一方を含有する第３の混合物を作成するステップと、
ｆ）前記第３の混合物を加熱するステップと、
ｇ）前記第３の混合物から式Ｆの化合物を単離するステップと；
【化６】



F

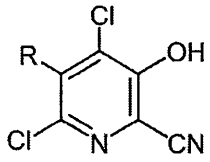
（式中、Ｒは、ＨまたはＣｌであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
ｈ）前記式Ｆの化合物および還元剤を含有する第４の混合物を作成するステップと；
ｉ）前記第５の混合物から前記式Ａの化合物を単離するステップと
【化７】



A

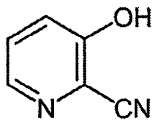
（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
を含む、方法。
【請求項２】
前記第１の混合物のための溶媒が、水、アセトニトリル、スルホラン、ＤＭＳＯ、およびキシレンを含む群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記塩素化剤が、塩素、塩化スルフリル、および１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントインを含む群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
Ｒ^{1}がＣＨ$_{3}$である、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記鉱酸が硫酸である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記強塩基が、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記還元剤が、水素および遷移金属触媒で構成されている、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記水素が水素ガスであり、前記遷移金属触媒が炭素担持パラジウムで構成されている、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記式Ｃ

【化８】



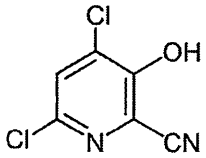
C

（式中、ＲはＣｌである）
の化合物を前記式Ｂの化合物から製造する方法であって、
【化９】

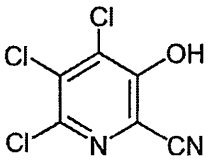


B

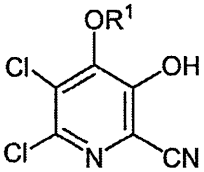
以下のステップ：
ａ）前記式Ｂの化合物および塩化スルフリルを一緒にすることによって混合物を作成するステップと；
ｂ）前記混合物を加熱するステップと；
ｃ）前記混合物から前記式Ｃの化合物を単離するステップと
を含む、方法。
【請求項１０】
以下：
ａ）
【化１０】



ｂ）
【化１１】

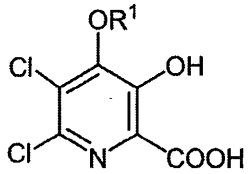


ｃ）
【化１２】

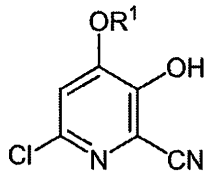


（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）

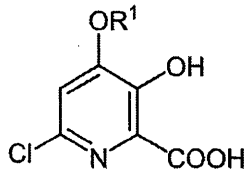
ｄ）
【化１３】



（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
ｅ）
【化１４】

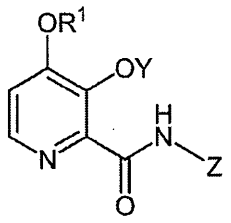


（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
および
ｆ）
【化１５】



（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
からなる群から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸を製造する方法に関する。より詳細には、本開示は、フルフラールから４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸を製造する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
米国特許第６，５２１，６２２Ｂ１号明細書ならびに米国特許出願第６１／７４７，７２３号明細書および同第１４／１４２，１８３号明細書は、それらの開示が全体として参照により本明細書に組み込まれており、とりわけ、以下の一般式
【０００３】
【化１】



のいくつかの複素環芳香族アミド化合物および殺真菌剤としてのそれらの使用を記載している。

【０００４】

これらの開示はまた、これらの複素環芳香族アミド化合物の製造における重要な中間体としての４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸の製造について記載している。安価な原料から４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸への効率的で拡張可能なプロセス経路があれば有用であろう。

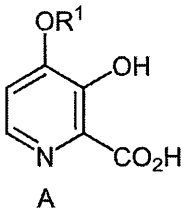
【発明の概要】

【０００５】

本開示は、式Ａ

【０００６】

【化２】



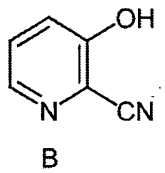
A

（式中、R^1は、C_1～C_3アルキルである）

の４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸を式Ｂの化合物から製造する方法に関する。

【０００７】

【化３】



B

【０００８】

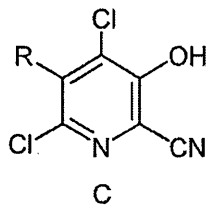
式Ａの化合物は、以下のステップ：

ａ）第１の混合物を形成するために式Ｂの化合物および塩素化剤を一緒にすることによって第１の混合物を作成するステップと、

ｂ）第１の混合物から式Ｃ

【０００９】

【化４】



C

（式中、Ｒは、ＨまたはＣｌである）

の化合物を単離するステップと、

ｃ）式Ｄ

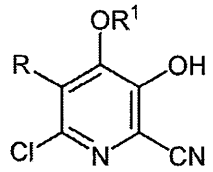
【００１０】

【化５】



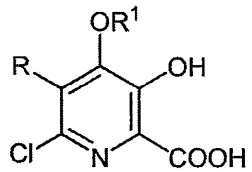
D

（式中、Ｍは、ＮａまたはＫであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
のアルカリ金属アルコキシドおよび式Ｃの化合物を含有する第２の混合物を作成するステップと、
ｅ）第２の混合物から式Ｅ
【００１１】
【化６】



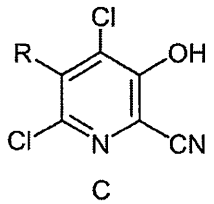
E

（式中、Ｒは、ＨまたはＣｌであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
の化合物を単離するステップと、
ｆ）式Ｅの化合物、水、ならびに鉱酸および強塩基のうちの一方を含有する第３の混合物を作成するステップと、
ｇ）第３の混合物を加熱するステップと、
ｈ）第３の混合物から式Ｆ
【００１２】
【化７】



F

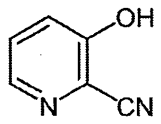
（式中、Ｒは、ＨまたはＣｌであり、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）
の化合物を単離するステップと、
ｉ）式Ｆの化合物および還元剤を含有する第４の混合物を作成するステップと、
ｊ）第４の混合物から式Ａの化合物を単離するステップと
を含むマルチステップの方法において製造することができる。
【００１３】
本開示はまた、式Ｃ
【００１４】
【化８】



C

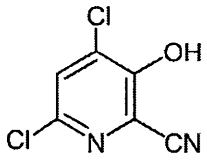
（式中、Ｒは、Ｃｌである）
のトリクロロ－３－ヒドロキシピコリノニトリルを式Ｂ

【００１５】
【化９】

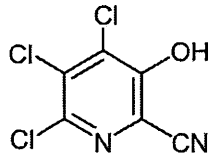


B

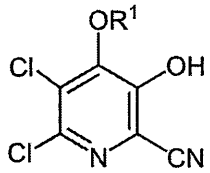
の化合物から製造する方法であって、
以下のステップ：
ａ）混合物を形成するために式Ｂの化合物および塩化スルフリルを一緒にすることによって混合物を作成するステップと、
ｂ）混合物を加熱するステップと、
ｃ）加熱した混合物から式Ｃの化合物（式中、ＲはＣｌである）を単離するステップとを含む方法に関する。
【００１６】
本開示の別の一態様は、本方法で生成される新規な中間体、すなわち、以下のものからなる群から選択される化合物である：
ａ）
【００１７】
【化１０】



ｂ）
【００１８】
【化１１】

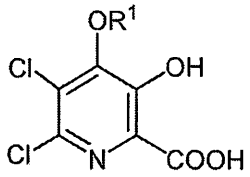


ｃ）
【００１９】
【化１２】



（式中、R^1は、C_1～C_3アルキルである）
ｄ）
【００２０】

【化１３】

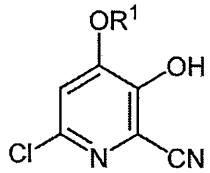


（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）

ｅ）

【００２１】

【化１４】

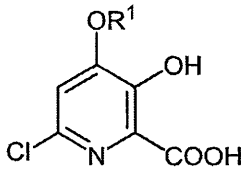


（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）

ｆ）

【００２２】

【化１５】



（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

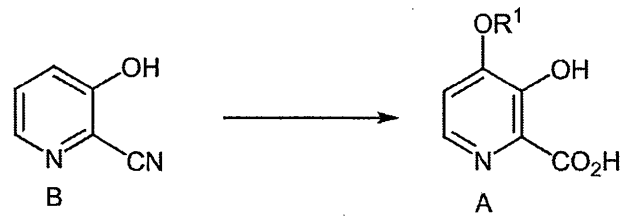
用語「単離する」、「単離すること」、または「単離」は、本明細書で使用する場合、限定するものではないが、ろ過、抽出、蒸留、結晶化、遠心分離、粉砕、液－液相分離、または当業者に既知の他の方法などの標準的な方法を使用して、終了した化学プロセスの混合物の他の成分から所望の生成物を部分的または完全に取り出すことを意味する。単離した生成物は、≦５０％～≧５０％の範囲の純度を有する可能性があり、標準的な精製方法を使用して、より高純度に精製することができる。単離した生成物はまた、精製して、または精製することなく、後続のプロセスステップで使用することができる。

【００２４】

本明細書に記載の方法では、式Ａの４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸は、３－ヒドロキシピコリノニトリル（Ｂ）から、塩素化、クロロ基のアルコキシド基による置換、ニトリル加水分解、およびハロゲン還元を含む一連の化学ステップにおいて製造される。個々のステップのいくつかは、異なる順序で行うことができる。式Ｂの３－ヒドロキシピコリノニトリルは、米国特許出願第１４／７９４４３０号明細書に開示されているように、フルフラールから容易に製造される。

【００２５】

【化１６】



【００２６】

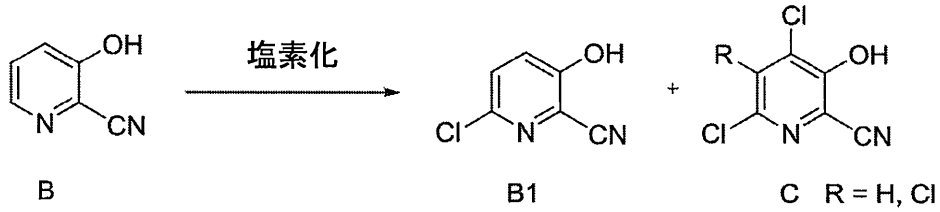
Ａ．式Ｃの化合物の製造

スキームＩで示す方法において、３－ヒドロキシピコリノニトリルＢを塩素化することにより、使用する塩素化試薬に応じてモノ、ジ、およびトリクロロ－３－ヒドロキシピコリノニトリルの混合物を供給することができる。塩素ガスを利用すると、ジおよびトリクロロピコリノニトリルＣ（Ｒ＝Ｈ、Ｃｌ）の混合物の収率が低くなり、一方、Ｂを１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントインで塩素化すると、主としてモノ塩素化生成物Ｂ１ならびに少量のジおよびトリクロロピコリノニトリルＣ（Ｒ＝Ｈ、Ｃｌ）が生成される。

【００２７】

【化１７】

スキームＩ



しかし、Ｂを塩化スルフリルで塩素化すると、式Ｃ（Ｒ＝Ｃｌ）のトリクロロピコリノニトリルが非常に良好な収率で主に得られる。塩素化反応用の反応溶媒は、水、アセトニトリル、スルホラン、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、およびそれらの混合物を含む群から選択することができる。

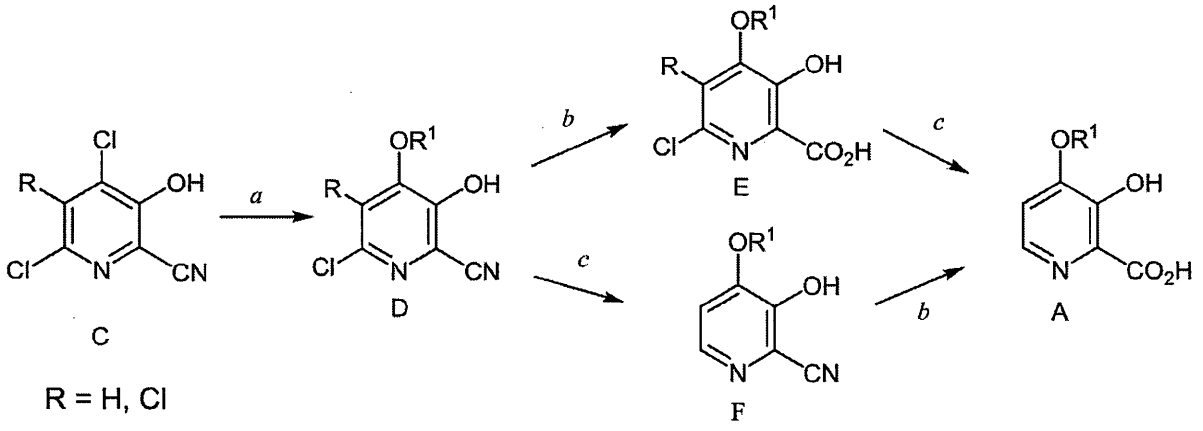
【００２８】

Ｂ．式Ａの化合物の製造

化合物Ｃ（Ｒ＝Ｈ、Ｃｌ）を式Ａの４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸に転換するために使用する化学ステップをスキームＩＩに示す。式Ｃの化合物の４－クロロ基をアルコキシ基と置き換える置換反応（ステップａ）において、式ＭＯＲ^{1}（Ｍはアルカリ金属であり、Ｒ^{1}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである）のアルカリ金属アルコキシドを使用すると、式Ｄ（Ｒ＝Ｈ、Ｃｌ）の４－アルコキシピコリノニトリルが生成される。この反応では、少なくとも２当量、好ましくは２～５当量のアルカリ金属アルコキシドを使用する。この反応に有用な典型的なアルカリ金属アルコキシドとしては、ナトリウムまたはカリウム、メトキシド、エトキシド、１－プロポキシドまたは２－プロポキシドが挙げられる。反応は、プロトン性溶媒または反応媒体、例えば、メタノール（メトキシド用）、エタノール（エトキシド用）、１－プロパノール（１－プロポキシド用）もしくは２－プロパノール（２－プロポキシド用）中で、またはメタノール、エタノール、１－プロパノール、もしくは２－プロパノールと、極性の非プロトン性共溶媒、例えば、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、スルホランもしくはＮＭＰとの混合物中で行うことができる。反応はまた、アルコール共溶媒が存在しない極性非プロトン性溶媒の１種または複数種中においてアルカリ金属アルコキシドと共に行うことができる。反応を行う温度は、約２０℃～約１５０℃、好ましくは約４０℃～約１００℃である。置換反応は通常、完了まで進むのに約１～約４８時間必

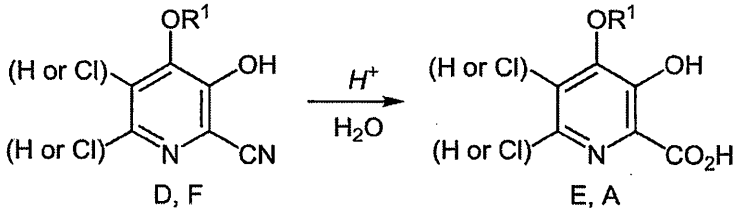
要であり、揮発性溶媒の喪失を防ぐために密封容器中で加圧下で行われ得る。
【００２９】
【化１８】

スキームII



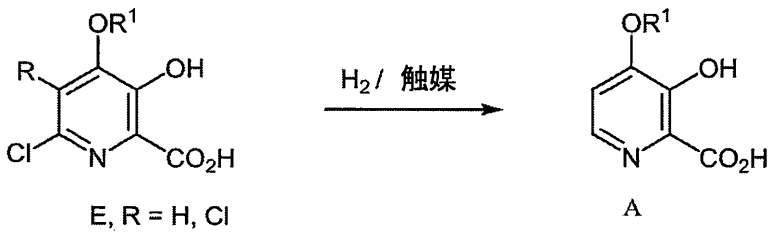
反応が完了した後、所望の生成物を、標準的な単離および精製技術を使用して回収する。
【００３０】
いくつかの実施形態において、式Ｃの化合物からの式Ｄ（Ｒ＝Ｈ、Ｃｌ）の化合物の製造は、プロトン性溶媒および極性非プロトン性溶媒のうちの少なくとも一方を含む溶媒混合物を使用することによって行うことができ、全溶媒混合物におけるプロトン性溶媒と極性非プロトン性溶媒の体積パーセント（ｖｏｌ％）比は約１００：０～約０：１００の範囲にある。いくつかの実施形態において、全溶媒混合物におけるプロトン性溶媒と極性非プロトン性溶媒の体積パーセント（ｖｏｌ％）比は、８０～１００ｖｏｌ％プロトン性溶媒：０～２０ｖｏｌ％極性非プロトン性溶媒、６０～８０ｖｏｌ％プロトン性溶媒：２０～４０ｖｏｌ％極性非プロトン性溶媒、４０～６０ｖｏｌ％プロトン性溶媒：４０～６０ｖｏｌ％極性非プロトン性溶媒、２０～４０ｖｏｌ％プロトン性溶媒：６０～８０ｖｏｌ％極性非プロトン性溶媒、または０～２０ｖｏｌ％プロトン性溶媒：８０～１００ｖｏｌ％極性非プロトン性溶媒である。プロトン性溶媒と極性非プロトン性溶媒の好ましい体積パーセント（ｖｏｌ％）比は、プロトン性溶媒約０．０１～１０ｖｏｌ％：極性非プロトン性溶媒約９０～９９．９９ｖｏｌ％である。いくつかの実施形態において、式Ｃの化合物からの式Ｄ（R^1＝CH_3）の化合物の製造に使用する溶媒混合物は、メタノールおよびＤＭＳＯ、メタノールおよびＤＭＦ、メタノールおよびスルホラン、またはメタノールおよびＮＭＰである。
【００３１】
式ＥおよびＡの４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸をそれぞれ生成するための式ＤおよびＦの４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリノニトリルのニトリル基の加水分解反応（スキームＩＩのステップｂ）において、出発ピコリノニトリルを強力な水性鉱酸反応媒体中に通常懸濁させ、十分に混合しながら高温で一定期間加熱する。加水分解反応に有用な強力な鉱酸としては、硫酸、リン酸、塩酸、および臭化水素酸が挙げられる。好ましい強力な鉱酸反応媒体としては、重量ベースで約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、または約８０％硫酸を含む水などの硫酸水溶液混合物が挙げられる。最も好ましくは、約２５％～約７０％硫酸を含む水が使用され得る。加水分解反応を行うことができる温度は、通常約７５℃～約１５０℃、好ましくは約８０℃～約１２０℃である。加水分解反応は、完了に到達するのに通常約８～約４８時間、好ましくは約８～約３６時間必要である。反応が完了した後、冷却し、反応混合物を冷水へゆっくり注ぎ、標準的な単離および精製技術を使用することによって、所望の生成物を回収する。

【００３２】
【化１９】



D, F　　E, A

【００３３】
いくつかの実施形態では、式ＥおよびＡの４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリン酸をそれぞれ生成するための式ＤおよびＦの４－アルコキシ－３－ヒドロキシピコリノニトリルのニトリル基の加水分解反応（スキームＩＩのステップｂ）において、出発ピコリノニトリルを、アルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物などの強塩基を含有する水性反応媒体中に懸濁させ、十分に混合しながら高温で一定期間加熱する。ピコリノニトリルの加水分解で使用する強塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが挙げられる。ピコリノニトリルの加水分解で使用する強塩基の濃度は、約１０～約４０重量％（ｗｔ％）、約１５～約４０ｗｔ％、約２０～約４０ｗｔ％、約３０～約４０ｗｔ％、または約１５～約２５ｗｔ％の範囲であり得る。加水分解反応のための強塩基とニトリル出発材料のモル当量比は、約３：１～約１０：１、好ましくは約４：１～約７：１の範囲であり得る。強塩基加水分解反応を行うことができる温度は、通常約７５℃～約１５０℃、好ましくは約８０℃～約１２０℃である。強塩基加水分解反応は、完了に到達するのに通常約８～約４８時間、好ましくは約８～約３６時間必要である。加水分解反応が完了した後、反応混合物を酸性化し、標準的な単離および精製技術を使用することによって、所望の生成物を単離することができる。
【００３４】
水素源および遷移金属触媒を使用する触媒還元によって、式Ｅの化合物の５位および６位からクロロ基を除去して、式Ａの還元生成物を生成することが実現できる。
【００３５】
水素を用いる触媒還元では、適切な水素源としては、水素ガス、またはアンモニウム、カリウム、もしくはギ酸ナトリウムなどの水素転移試薬が挙げられる。適切な遷移金属触媒としては、炭素担持パラジウム（Ｐｄ／Ｃ）およびラネーニッケル（Ｒａ／Ｎｉ）が挙げられるが、それらだけに限らない。これらの触媒は、クロロピリジン基質に対して金属の重量ベースで約０．０１％～約１０％のレベルで使用することができる。この反応で使用する代表的な溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、および酢酸が挙げられる。水素を用いる触媒還元では、可溶性塩基、例えばトリエチルアミンなどが普通使用される。
【００３６】
【化２０】



E, R = H, Cl　　A

可溶性塩基の約２～約４モル当量が普通使用される。水素ガスを水素源として使用する場合、還元反応は、大気圧の水素ガス下で、または１０、２０、４０、６０、８０、１００

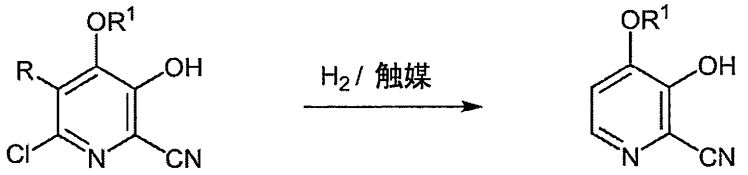
、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００ポンド／平方インチ（ｐｓｉ）もしくはそれ以上などの高圧の水素ガス下で、またはこれらの値の間の漸増圧の水素ガス下で行うことができる。触媒還元反応が完了した後、標準的な単離および精製技術を使用することによって所望の生成物を回収する。

【００３７】

いくつかの実施形態において、水素源および遷移金属触媒を使用する触媒還元によって、式Ｄの化合物の５位および６位からクロロ基を除去して、式Ｆの還元生成物を生成することが実現できる。

【００３８】

【化２１】



D, R = H, Cl　　F

【００３９】

これらの方法のいずれかによって得られた生成物は、蒸発、ろ過、または抽出などの従来の手段によって回収することができ、再結晶またはクロマトグラフィーなどの標準的な手順によって精製することができる。

【００４０】

開示について説明するために以下の実施例を示す。

【実施例】

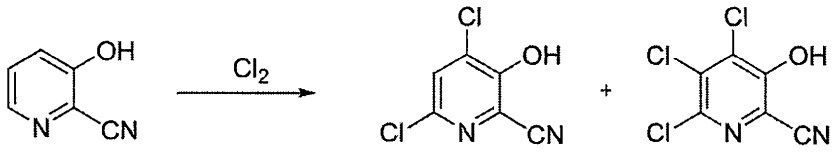
【００４１】

[実施例１ａ]

４，６－ジクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリルおよび４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル

【００４２】

【化２２】



３－ヒドロキシピコリニトリル（２．４ｇ、２０ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（２．５ｇ、３０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１２０ｍｌ）および水（３０ｍｌ）に溶解させた。混合物を－１５～－２０℃に冷却し、塩素１．７ｇが分注されまでゆっくりした塩素流で処理した。混合物を－２～－４℃に加温し、さらなる塩素９．０ｇを混合物へ分注し、撹拌を９０分間継続した。亜硫酸水素ナトリウム溶液を添加することによって過剰な塩素を消滅させ、二相を形成させた。相を分離し、水相をジクロロメタン１００ｍＬで抽出した。一緒にした有機相を飽和ＮａＣｌ溶液２０ｍＬで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、真空下で蒸発させた。粗材料を、ＹＭＣ－ＡＱカラムを使用したＲＰ－ＨＰＬＣによって、０．２０％体積／体積のH_3PO_4を含有する５０％水性アセトニトリルで溶出させて精製して、４，６－ジクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル（hyroxypicolinitrile）５５０ｍｇおよび４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル６６０ｍｇを白色固体として得た。これらは、融点測定のために加熱すると分解した。４，６－ジクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 154.26, 140.14, 135.24, 129.48, 121.14, 114.58;

ＥＳＩＭＳ　ｍ／ｚ　１８７［（Ｍ－Ｈ）－］。４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル：^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 155.16, 137.98, 134.29, 133.17, 118.63, 114.49.ＥＳＩＭＳ　ｍ／ｚ　２２１［（Ｍ－Ｈ）－］。

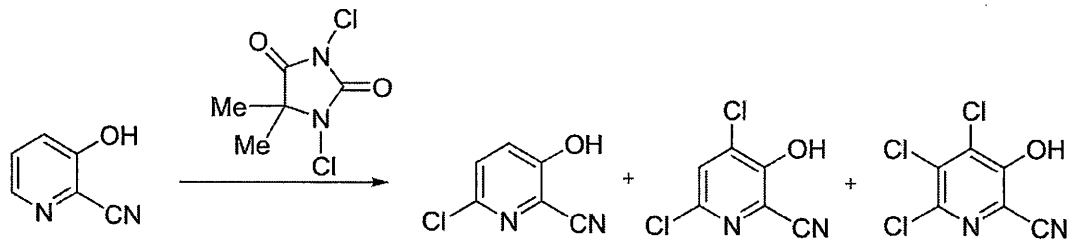
【００４３】

[実施例１ｂ]

６－クロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル、４，６－ジクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル、および４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル

【００４４】

【化２３】



３－ヒドロキシピコリノニトリル（５００ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（９００ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）を含む乾燥アセトニトリル２．５ｍＬと一緒にし、５０℃で２０時間加熱した。冷却後、混合物を酢酸エチル３０ｍＬおよび２０％亜硫酸水素ナトリウム溶液１０ｍＬと混合した。有機相を水１０ｍＬおよび飽和ＮａＣｌ溶液１０ｍＬで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、蒸発させた。残渣を、ＹＭＣ－ＡＱカラムを使用したＲＰ－ＨＰＬＣによって、０．２０％体積／体積のH_3PO_4を含有する５０％水性アセトニトリルで溶出させてクロマトグラフィー分離して、６－クロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル３００ｍｇ、４，６－ジクロロヒドロキシピコリニトリル８４ｍｇ、および４，５，６－トリクロロヒドロキシピコリニトリル２１４ｍｇを得た。

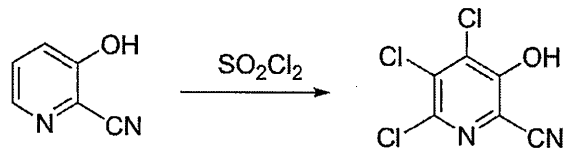
【００４５】

[実施例１ｃ]

４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリニトリル

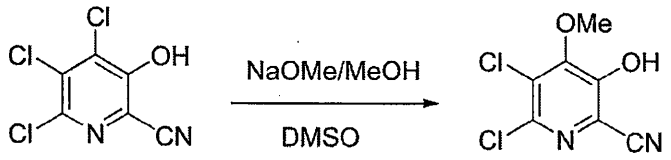
【００４６】

【化２４】

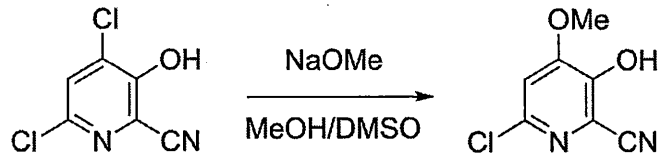


サーモプローブおよび冷却器を備えた１００ｍＬ容の３つ口丸底フラスコに、３－ヒドロキシピコリノニトリル（２．００ｇ；１．６７ｍｍｏｌ）およびスルホラン（１５ｍＬ）を添加した。反応混合物を６２℃に加熱し、塩化スルフリル４．２ｍＬをゆっくり添加した。６２℃で３時間撹拌した後、反応混合物を試料採取し、ＬＣ－ＭＳで分析すると、所望の三塩素化生成物が約７５％形成したことが示された。混合物にさらに塩化スルフリル１．０ｍＬを添加した。反応混合物を６２℃で一晩撹拌した後、ＬＣ－ＭＳにより、所望の生成物に＞９０％転換したことが示された。反応混合物を室温に冷却し、水（２５ｍＬ）を添加した。有機物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、揮発性物質を真空で除去して、オレンジ色オイルを得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル勾配）で精製して、４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリノニトリルを黄色固体（２．３０ｇ；６２％）として得た：^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.4, 137.7, 134.3, 133.1, 118.6. 114.6.ＨＲＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）［Ｍ］$^-$　$C_6HCl_3N_2O$に関して、２２１．９１５４；測定値、２２０．９０８

７。
【００４７】
[実施例１ｄ]
５，６－ジクロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリノニトリル
【００４８】
【化２５】

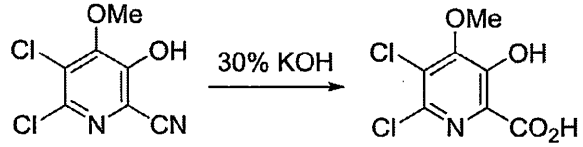


マグネチックスターラで撹拌されている４，５，６－トリクロロ－３－ヒドロキシピコリノニトリル（８６７ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８ｍＬ）溶液に、３０％ナトリウムメトキシド（３．４９４ｇ、１９．４０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液を室温で添加した。反応混合物を５０℃で２時間加熱した。反応混合物を１５～２０℃に冷却し、１．５ＮのＨＣｌでクエンチした。水層（ｐＨ１）をＭＴＢＥで２回抽出した。一緒にした有機層を濃縮し、濃縮物を順相クロマトグラフィー（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ）で精製して、５，６－ジクロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリノニトリル（７００ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、収率８２％）を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 154.55, 152.59, 139.02, 127.59, 118.53, 114.57, 61.31;ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）［Ｍ］＋ $C_7H_4Cl_2N_2O_2$に関して、計算値２１７．９６５；実測値２１７．９６５４。
【００４９】
[実施例１ｅ]
６－クロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリノニトリル
【００５０】
【化２６】



マグネチックスターラで撹拌されている４，６－ジクロロ－３－ヒドロキシピコリノニトリル（１５０ｍｇ、０．７９４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）溶液に、３０％ナトリウムメトキシド（７１５ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液を室温で添加した。反応混合物を５０℃で１８時間加熱した。反応混合物を１５～２０℃に冷却し、１．５ＮのＨＣｌでクエンチした。水層（ｐＨ約１）をＭＴＢＥで２回抽出した。一緒にした有機層を濃縮し、濃縮物を順相クロマトグラフィー（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ）で精製して、６－クロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリノニトリル（１１０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ、収率７５％）を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.61 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 156.96, 148.97, 141.41, 117.68, 114.98, 111.22, 57.23;ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）［Ｍ］＋ $C_7H_5ClN_2O_2$に関して、計算値１８４．００４１；実測値１８４．００４０。
【００５１】
[実施例１ｆ]
５，６－ジクロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリン酸
【００５２】

【化２７】



固体の５，６－ジクロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリノニトリル（１５３ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）に３０％ＫＯＨ（４ｍＬ）を室温で添加し、混合物を９０～９５℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、３ＮのＨＣｌでｐＨを２～３に調整した。沈澱した固体を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、５，６－ジクロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリン酸（１６５ｍｇ、０．６９３ｍｍｏｌ、収率９９％）を白色固体として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 168.70, 154.37, 153.49, 134.62, 131.82, 124.09, 60.23;ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）［Ｍ］＋　$C_7H_5Cl_2NO_4$に関して、計算値２３６．９５９６；実測値２３６．９５９１。

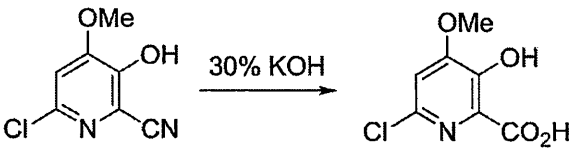
【００５３】

[実施例１ｇ]

６－クロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリン酸

【００５４】

【化２８】



６－クロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリノニトリル（８０ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）を含む３０％ＫＯＨ（５ｍＬ）の混合物を９０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、続いて、６ＮのＨＣｌをゆっくり添加して、生成物を沈殿させた。固体をろ過し、水で洗浄して、６－クロロ－３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリン酸（６０ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ、収率６８．０％）を白色固体として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.29 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 170.16, 156.99, 148.72, 139.90, 129.31, 111.03, 56.80;ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）［Ｍ］＋　$C_7H_6ClNO_4$に関して、計算値２０２．９９８５；実測値２０２．９９９０。

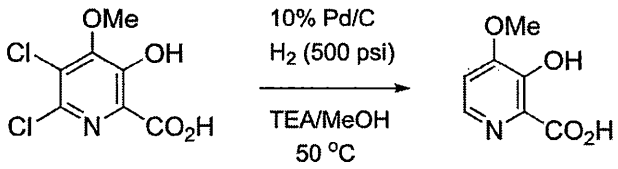
【００５５】

[実施例１ｉ]

３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリン酸

【００５６】

【化２９】



３－ヒドロキシ－６－ブロモ－４－メトキシピコリン酸（６０ｍｇ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）が入っている圧力管（５０ｍＬ）にトリエチルアミン（５１ｍｇ）を添加した。次いで、窒素雰囲気下で管に１０％Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を添加した。反応スラリーを水素ガス（５００ｐｓｉ）下に置き、５０℃で撹拌した。２０時間後、水素ガスを除去した。反応スラリーをセライトのパッドを通してろ過し、セライトパッドをフレッシュメタノ

ールで洗浄した。メタノールろ液を濃縮して、固体を得た。固体を０．２ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）で希釈して、ｐＨを約１～２に調整し、得られた懸濁液をろ過で収集し、水で洗浄し、空気中で数時間、次いで５０℃の真空オーブン中で乾燥させて、３－ヒドロキシ－４－メトキシピコリン酸（２０ｍｇ）を白色固体として収率４５％で得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 164.16, 162.03, 152.52, 132.32, 126.57, 109.13, 57.35;ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ） $C_7H_7NO_4$に関して、計算値１６９．０３７９；実測値１６９．０３７５。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/019801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 47/00; A01N 47/02; A01N 47/06; C07D 213/78; C07D 213/79; C07D 213/803 (2017.01)
CPC - A01N 47/00; A01N 47/02; A01N 47/06; C07D 213/78; C07D 213/79; C07D 213/803 (2017.01)

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)
See Search History document

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)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/0187588 A1 (DOW AGROSCIENCES LLC) 03 July 2014 (03.07.2014) entire document	1-10
A	US 6,521,622 B1 (RICKS et al) 18 February 2003 (18.02.2003) entire document	1-10
A	US 3,655,679 A (SHEN et al) 11 April 1972 (11.04.1972) entire document	1-10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
31 March 2017	05 MAY 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(74)代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁
(72)発明者 ハンリー, パトリック エス.
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８６４０ オーバーン, ディーシー４
(72)発明者 チョイ, ナキエン
アメリカ合衆国 インディアナ州 ４６２６８ インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, ９３３０
(72)発明者 シッドル, トーマス エル.
アメリカ合衆国 インディアナ州 ４６２６８ インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, ９３３０
(72)発明者 ホワイトカー, グレゴリー ティー.
アメリカ合衆国 インディアナ州 ４６２６８ インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, ９３３０

Ｆターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA39 BA57 BA59 CA02 CA03 CA39 CA42
DA39 DA42 DB02 FA11 GA10