

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5671537号
(P5671537)

(45) 発行日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)

(24) 登録日 平成26年12月26日 (2014. 12. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/12

(2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 B 61/00

(2006. 01)

C O 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 5 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2012-525066 (P2012-525066)
 (86) (22) 出願日 平成22年8月5日 (2010. 8. 5)
 (65) 公表番号 特表2013-502385 (P2013-502385A)
 (43) 公表日 平成25年1月24日 (2013. 1. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/004800
 (87) 国際公開番号 W02011/020564
 (87) 国際公開日 平成23年2月24日 (2011. 2. 24)
 審査請求日 平成25年8月2日 (2013. 8. 2)
 (31) 優先権主張番号 09168068.6
 (32) 優先日 平成21年8月18日 (2009. 8. 18)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/235, 878
 (32) 優先日 平成21年8月21日 (2009. 8. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507203353
 バイエル・クロップサイエンス・アーゲー
 BAYER CROPSCIENCE A
 G
 ドイツ国、40789・モンハイム、アル
 フレートーノベルーシュトラッセ・50
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ルイ、ノルベルト
 ドイツ国、51519・オーデンタール、
 アム・ゴイス・ガルテン・2
 (72) 発明者 ハインリヒ、イェンス・デイトマル
 ドイツ国、51399・プルシヤイト、ナ
 ーゲルスバウム・52・アー

最終頁に続く

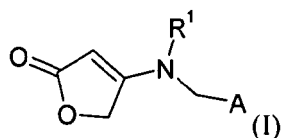
(54) 【発明の名称】 4-アミノブタ-2-エノリド類の新規調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

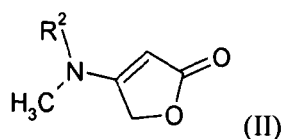
式 (I)

【化 1】



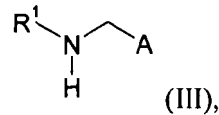
の 4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物を調製する方法であって、式 (II)

【化 2】



の 4 - (メチルアミノ) フラン - 2 (5H) - オンを、場合によりプレnstेटド酸の存在下で、式 (III)

【化 3】



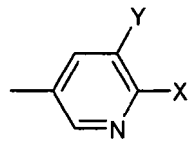
のアミンと反応させることを含む、前記方法〔式中、

R^1 は、水素、 C_{1-12} -アルキル、 C_{1-12} -ハロアルキル、 C_{2-12} -アルケニル、 C_{2-12} -ハロアルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -ハロシクロアルキル、 C_{1-12} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -ハロシクロアルキル- C_{1-6} -アルキル又はアリール- C_{1-6} -アルキルを表し；

R^2 は、 C_{1-12} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-6} -アルキルを表し；及び、

A は、6 位において、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 又は OCF_3 で場合により置換されていてもよい ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル 若しくは ピリジン-3-イル を表すか、又は、6 位において、Cl 又は CH_3 で場合により置換されていてもよい ピリダジン-3-イル を表すか、又は、ピラジン-3-イル 若しくは 2-クロロピラジン-5-イル を表すか、又は、2 位において、Cl 又は CH_3 で場合により置換されていてもよい 1,3-チアゾール-5-イル を表すか、又は、ピリミジニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-トリアゾリル 若しくは 1,2,5-チアジアゾリル (これらは、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルチオ又は C_{1-3} -アルキルスルホニルで場合により置換されていてもよく、ここで、基 C_{1-4} -アルキル、基 C_{1-3} -アルキルチオ及び基 C_{1-3} -アルキルスルホニルは、それぞれ、F 及び/又は塩素で置換されていてもよい) を表すか、又は、下記式

【化 4】



〔式中、

X は、ハロゲン、 C_{1-12} -アルキル又は C_{1-12} -ハロアルキルを表し；及び、

Y は、ハロゲン、 C_{1-12} -アルキル、 C_{1-12} -ハロアルキル、 C_{1-12} -ハロアルコキシ、アジド又は CN を表す〕の置換ヘテロシクリルを表す〕。

【請求項 2】

化合物 (III) において、

R^1 が、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -ハロアルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -ハロシクロアルキル、 C_{3-8} -ハロシクロアルキル- C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキルを表し；及び、

A が、6-フルオロピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、6-ブロモピリジン-3-イル、6-メチルピリジン-3-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、6-トリフルオロメトキシピリジン-3-イル、2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル、2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル、2-クロロピリミジン-5-イル、2-トリフルオロメチルピリミジン-5-イル、5,6-ジフルオロピリジン-3-イル、5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル、5-ブロモ-6-フルオロピリジン-3-イル、5-ヨード-6-フルオロピリジン-3-イル、5-フルオロ-6-クロロピリジン-3-イル、5,6-ジクロロピリジン-3-イル、5-ブロモ-6

- クロロピリジン - 3 - イル、5 - ヨード - 6 - クロロピリジン - 3 - イル、5 - フルオロ - 6 - プロモピリジン - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - プロモピリジン - 3 - イル、5 , 6 - ジプロモピリジン - 3 - イル、5 - フルオロ - 6 - ヨードピリジン - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - ヨードピリジン - 3 - イル、5 - プロモ - 6 - ヨードピリジン - 3 - イル、5 - メチル - 6 - フルオロピリジン - 3 - イル、5 - メチル - 6 - クロロピリジン - 3 - イル、5 - メチル - 6 - プロモピリジン - 3 - イル、5 - メチル - 6 - ヨードピリジン - 3 - イル、5 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロピリジン - 3 - イル、5 - ジフルオロメチル - 6 - クロロピリジン - 3 - イル、5 - ジフルオロメチル - 6 - プロモピリジン - 3 - イル又は5 - ジフルオロメチル - 6 - ヨードピリジン - 3 - イルから選択される；

請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ブレンステッド酸が、リン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸水素カリウム、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸及び p - トルエンスルホン酸からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (I I) の化合物と式 (I I I) の使用されるアミンのモル比が、1 : 0 . 5 ~ 1 : 1 0 である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

使用されるブレンステッド酸と式 (I I I) のアミンの比が、5 : 0 . 8 ~ 1 : 1 . 5 の範囲内にある、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - アミノブタ - 2 - エノリド類を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

特定の置換 4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物は、E P - A - 0 5 3 9 5 8 8 及び W O 2 0 0 7 / 1 1 5 6 4 4 において、殺虫性化合物として開示されている。それらは、さまざまな方法で調製することができる。

【0003】

30

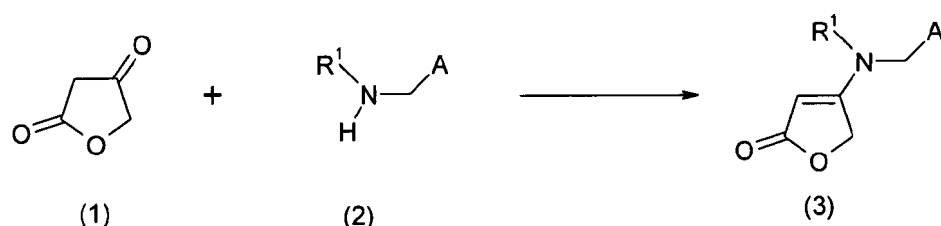
かくして、例えば、「Heterocycles Vol . 2 7 , No . 8 , pages 1 9 0 7 to 1 9 2 3 (1 9 8 8)」及び E P - A - 0 5 3 9 5 8 8 には、エナミノカルボニル化合物 (3) を、スキーム 1 に示されているように、無水テトラオン酸 (1) とアミン (2) から調製することが可能であるということが示されている。しかしながら、この調製方法は、エナミノカルボニル化合物を工業的に製造するにはそれほど適してはいない。それは、無水テトラオン酸 (1) を経済的に調製することができないからである。

【0004】

【化 1】

40

スキーム 1 :



テトラオン酸は、今日まで、大量には市販されていないので、それは、上記調製方法において使用するためには、アセト酢酸エステルから出発して臭素化とそれに続く水素化を介して調製しなければならない (c f . Synthetic Communicatio

50

n, 11(5), pages 385 to 390(1981))。テトロン酸の収率が比較的低いこと(通常、40%未満)及びテトロン酸が無水でなければならないという条件によって、コストが高くなっている。

【0005】

テトロン酸を調製するためのさらなる方法が、スイ斯特許明細書503722に記載されている。4-クロロアセト酢酸エステルを芳香族アミンと反応させて3-アリールアミノクロトノラク톤を生成させ、それに続いて鉱酸で処理した後、テトロン酸が遊離される。テトロン酸は、高真空下において蒸留することによってのみ単離することが可能である。このことは、この調製方法を工業的に使用するのには不利である。

【0006】

EP-A-0153615にも、同様に、テトロン酸を調製するための多段階調製方法が記載されている。この調製方法は、2,4-ジクロロアセト酢酸エステルから出発し、そして、工業的に製造するのにはそれほど適していない。この調製方法は、多くの複雑な段階を必要とし、そして、所望のテトロン酸を65%という比較的中程度の収率で生成させる。

【0007】

マロン酸エステルと塩化クロロアセチルから出発してテトロン酸を調製するためのさらなる調製方法が、「J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(1972), 9/10, 1225-1231」に記載されている。この調製方法は、所望の目標化合物を生成させるが、その収率は43%しかない。

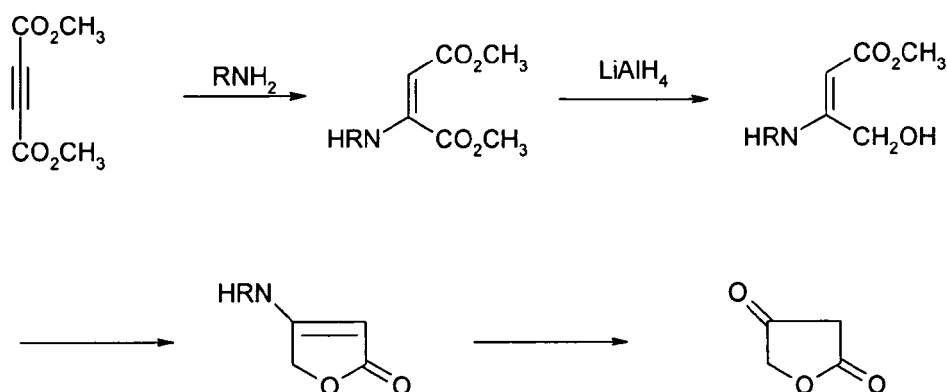
【0008】

「Tetrahedron Letters, No. 31, pages 2683 and 2684(1974)」には、とりわけ、テトロン酸の調製について記載されており、これは、スキーム2に再現されている。その調製方法において使用される出発物質は、アセチレンジカルボン酸ジメチルである。

【0009】

【化2】

スキーム2:



この調製方法の不利な点は、その全収率が僅かに30%と低いこと及び高価な出発物質(例えば、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄))を使用することである。

【0010】

窒素が置換されている4-アミノ-2(5H)-フラノン類をテトロン酸から出発して調製する方法が、「Heterocycles, Vol. 27, No. 8, 1988, 1907-1923」に記載されている。この調製方法は、4-クロロアセト酢酸エステルから出発し、それを対応するアミンと反応させる。アミノフランを生成させる該反応は、1段階で行われる。4-クロロアセト酢酸エステルをベンゼンに溶解させた溶液に氷酢酸を有するアミンを添加し、得られた混合物を数時間還流する。この合成における4-メチルアミノ-2(5H)-フラノンの収率は、僅かに40%である。

【0011】

置換されている4-アミノブタ-2-エノリド類を調製するためのさらなる調製方法が、Mowafakによって「J. Heterocyclic Chem., 21, 1753-1754 (1984)」に記載されている。この調製方法は、テトロン酸メチルから出発し、アミンと反応させることによって所望の化合物が調製される。テトロン酸メチルの調製は乾燥溶媒の中で多段階合成で行われ、また、高価な化学物質（例えば、4-ブロモ-3-メトキシブタ-3-エンカルボン酸エステル）が使用されるので、当該調製方法は工業的には有利ではない。

【0012】

EP-A-0123095には、テトロンアミドを3-アミノ-4-アセトキシクロトン酸エステルから調製する調製方法が開示されている。しかしながら、出発物質3-アミノ-4-アセトキシクロトン酸エステルは高価であり、従って、高価な手順でしか調製することができないので、ここでも、この合成は工業的な製造には適していない。

10

【0013】

WO 2007/115644には、特定の4-アミノブタ-2-エノリド類の調製、例えば、4-[[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]アミノ]フラン-2(5H)-オンを3-ブロモ-1,1-ジクロロプロパ-1-エンと反応させることによる又は4-[[(2-フルオロエチル)アミノ]フラン-2(5H)-オンを2-クロロ-5-クロロメチルピリジンと反応させることによる4-[[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル] (3,3-ジクロロプロパ-2-エン-1-イル)アミノ]フラン-2(5H)-オンの調製が記載されている。該反応は、好ましくは、リチウムの水素化物又はナトリウムの水素化物を用いて実施する。ここでも、これらの基体は高価であり、また、安全上の理由のため、取扱いには必ず困難が伴う。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】欧州特許出願公開第0539588号明細書

【特許文献2】国際公開第2007/115644号

【特許文献3】スイス国特許第503722号明細書

【特許文献4】欧州特許出願公開第0153615号明細書

30

【特許文献5】欧州特許出願公開第0123095号明細書

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Heterocycles Vol. 27, No. 8, 第1907~1923頁(1988)

【非特許文献2】Synthetic Communication, 11(5), 第385~390頁(1981)

【非特許文献3】J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(1972), 9/10, 1225-1231

【非特許文献4】Tetrahedron Letters, No. 31, 第2683頁及び第2684頁(1974)

40

【非特許文献5】Heterocycles, Vol. 27, No. 8, 1988, 1907-1923

【非特許文献6】J. Heterocyclic Chem., 21, 1753-1754(1984)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

上記従来技術から出発して、本発明の目的は、従って、4-アミノブタ-2-エノリド化合物を工業的に製造するのに使用することも可能で且つ該4-アミノブタ-2-エノリ

50

ド化合物を高い収率及び十分な純度で生成させることで複雑な生成方法を必要としないように、容易に且つ経済的に実施することが可能な 4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物の調製方法を提供することである。

【 0 0 1 7 】

特に、直接的な反応生成物の複雑な後処理又は精製を通常は必要としないように本発明による 4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物が良好な収率及び高い純度で得られるという理由で、上記で記載した不利点を回避し、そして、容易に且つ経済的に実施することが可能な、4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物の調製方法が見いだされた。

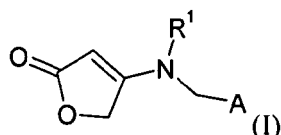
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 8 】

従って、本発明は、式 (I) :

【 0 0 1 9 】

【化 3】



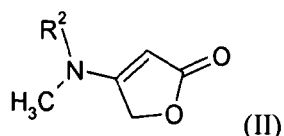
〔式中、R¹ 及び A は、以下でさらに定義されている化学基を表す〕
の 4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物を調製するための以下に記載されている調製方法に関する。

【 0 0 2 0 】

式 (I) の 4 - アミノブタ - 2 - エノリド化合物を調製するための本発明による調製方法は、式 (I I)

【 0 0 2 1 】

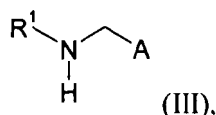
【化 4】



の 4 - (メチルアミノ) フラン - 2 (5 H) - オンを、場合によりブレンステッド酸の存在下で、式 (I I I)

【 0 0 2 2 】

【化 5】



のアミンと反応させることを含み、式中、

R¹ は、水素、C₁ - 12 - アルキル、C₁ - 12 - ハロアルキル、C₂ - 12 - アルケニル、C₂ - 12 - ハロアルケニル、C₂ - 6 - アルキニル、C₃ - 8 - シクロアルキル、C₃ - 8 - シクロアルキル - C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 8 - ハロシクロアルキル、C₁ - 12 - アルコキシ、C₁ - 6 - アルコキシ - C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 8 - ハロシクロアルキル - C₁ - 6 - アルキル又はアリール - C₁ - 6 - アルキルを表し、好ましくは、R¹ は、C₁ - 6 - アルキル、C₁ - 6 - ハロアルキル、C₂ - 6 - アルケニル、C₂ - 6 - ハロアルケニル、C₂ - 6 - アルキニル、C₃ - 8 - シクロアルキル、C₃ - 8 - シクロアルキル - C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 8 - ハロシクロアルキル、C₃ - 8 - ハロシクロアルキル - C₁ - 6 - アルキル又は C₁ - 6 - アルコキシ - C₁ - 6 - アルキルを表し、特に好ましくは、メチル、エチル、プロピル、プロピレン、ビニル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、C₁ - 6 - アルコキシ - C₁ - 6 - アルキル、2 - フル

10

20

30

40

50

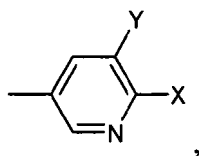
オロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル又は2 - フルオロシクロプロピルを表し、極めて特に好ましくは、メチル、エチル、n - プロピル、n - プロパ - 2 - エニル、n - プロパ - 2 - イニル、シクロプロピル、メトキシエチル、2 - フルオロエチル又は2, 2 - ジフルオロエチルを表し；

R^2 は、 C_{1-12} - アルキル、アリール又はアリール - C_{1-6} - アルキルを表し、好ましくは、 R^2 は、 C_{1-6} - アルキル、フェニル又はアリール - C_{1-6} - アルキルを表し、特に好ましくは、メチル又はエチルを表し；及び、

A は、ピリダ - 2 - イル、ピリダ - 4 - イル若しくはピリダ - 3 - イル（これらは、6 位において、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 又は OCF_3 で場合により置換されていてもよい）を表すか、又は、ピリダジン - 3 - イル（これは、6 位において、Cl 又は CH_3 で場合により置換されていてもよい）を表すか、又は、ピラジン - 3 - イル若しくは2 - クロロピラジン - 5 - イルを表すか、又は、1, 3 - チアゾール - 5 - イル（これは、2 位において、Cl 又は CH_3 で場合により置換されていてもよい）を表すか、又は、ピリミジニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル若しくは1, 2, 5 - チアジアゾリル（これらは、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルチオ又は C_{1-3} - アルキルスルホニルで場合により置換されていてもよく、ここで、ラジカル C_{1-4} - アルキル、ラジカル C_{1-3} - アルキルチオ及びラジカル C_{1-3} - アルキルスルホニルは、それぞれ、F 及び/又は塩素で置換されていてもよい）を表すか、又は、下記式

【0023】

【化6】



[式中、

X は、ハロゲン、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-12} - ハロアルキルを表し；及び、

Y は、ハロゲン、 C_{1-12} - アルキル、 C_{1-12} - ハロアルキル、 C_{1-12} - ハロアルコキシ、アジド又は CN を表す]

の置換ヘテロシクリルを表し、好ましくは、A は、6 - フルオロピリダ - 3 - イル、6 - クロロピリダ - 3 - イル、6 - プロモピリダ - 3 - イル、6 - メチルピリダ - 3 - イル、6 - トリフルオロメチルピリダ - 3 - イル、6 - トリフルオロメトキシピリダ - 3 - イル、6 - クロロ - 1, 4 - ピリダジン - 3 - イル、6 - メチル - 1, 4 - ピリダジン - 3 - イル、2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - クロロピリミジン - 5 - イル、2 - トリフルオロメチルピリミジン - 5 - イル、5, 6 - ジフルオロピリダ - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - フルオロピリダ - 3 - イル、5 - プロモ - 6 - フルオロピリダ - 3 - イル、5 - ヨード - 6 - フルオロピリダ - 3 - イル、5 - フルオロ - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5, 6 - ジクロロピリダ - 3 - イル、5 - プロモ - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 - ヨード - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 - フルオロ - 6 - プロモピリダ - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - プロモピリダ - 3 - イル、5, 6 - ジプロモピリダ - 3 - イル、5 - フルオロ - 6 - ヨードピリダ - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - ヨードピリダ - 3 - イル、5 - プロモ - 6 - ヨードピリダ - 3 - イル、5 - メチル - 6 - フルオロピリダ - 3 - イル、5 - メチル - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 - メチル - 6 - プロモピリダ - 3 - イル、5 - メチル - 6 - ヨードピリダ - 3 - イル、5 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロピリダ - 3 - イル、5 - ジフルオロメチル - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 - ジフルオロメチル - 6 - プロモピリダ - 3 - イル又は5 - ジフルオロメチル - 6 - ヨードピリダ - 3 - イルから選択される置換ヘテロシクリルを表し、特に好ましくは、A は、6 - フルオロピリダ - 3 - イル、6 - クロロピリダ - 3 -

イル、6 - プロモピリダ - 3 - イル、6 - クロロ - 1 , 4 - ピリダジン - 3 - イル、2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - クロロピリミジン - 5 - イル、5 - フルオロ - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 , 6 - ジクロロピリダ - 3 - イル、5 - プロモ - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 - フルオロ - 6 - プロモピリダ - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - プロモピリダ - 3 - イル、5 , 6 - ジプロモピリダ - 3 - イル、5 - メチル - 6 - クロロピリダ - 3 - イル、5 - クロロ - 6 - ヨードピリダ - 3 - イル又は5 - ジフルオロメチル - 6 - クロロピリダ - 3 - イルから選択される置換ヘテロシクリルを表し、極めて特に好ましくは、Aは、6 - クロロピリダ - 3 - イル、6 - プロモピリダ - 3 - イル、6 - クロロ - 1 , 4 - ピリダジン - 3 - イル、2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル、5 - フルオロ - 6 - クロロピリダ - 3 - イル及び5 - フルオロ - 6 - プロモピリダ - 3 - イルから選択される置換ヘテロシクリルを表す。

10

【 0 0 2 4 】

驚くべきことに、本発明による反応又は変換において、式 (I I) の化合物の中のメチルアルキルアミンラジカル (I I I) のアミンとの交換が極めて良好な収率で行われるということ、及び、「 J . Chem . Soc . (1 9 4 7) page 1 3 6 5 」によれば二量化が予期されるにもかかわらず、当該反応条件下において当該テトロン酸が二量化しないということが見いだされた。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 5 】

本発明による反応は、さらに、溶媒 (希釈剤) の存在下で実施することも可能である。該溶媒は、好ましくは、当該反応混合物が調製方法全体を通して容易に攪拌可能な状態にあるような量で使用する。本発明による調製方法又は反応を実施するのに適している溶媒は、当該反応条件下において不活性な全ての有機溶媒である。本発明によれば、溶媒は、純粋な溶媒の混合物も意味するものと理解される。

20

【 0 0 2 6 】

本発明に従って適している溶媒は、特に、以下のものである：ハロ炭化水素類、例えば、クロロ炭化水素類 (例えば、テトラクロロエチレン、テトラクロロエタン、ジクロロプロパン、塩化メチレン、ジクロロブタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、ペンタクロロエタン、ジフルオロベンゼン、1 , 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン、プロモベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロトルエン、トリクロロベンゼン)、エーテル類 (例えば、エチルプロピルエーテル、メチル t e r t - ブチルエーテル、n - ブチルエーテル、アニソール、フェネトール、シクロヘキシルメチルエーテル、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジメチルグリコールジフェニルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジ - n - ブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、イソプロピルエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロジエチルエーテル、並びに、エチレンオキシドのポリエーテル類及び/又はプロピレンオキシドのポリエーテル類)、ニトロ炭化水素類 (例えば、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパン、ニトロベンゼン、クロロニトロベンゼン、o - ニトロトルエン)、ニトリル類 (例えば、アセトニトリル、メチルニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、ペンゾニトリル、フェニルニトリル、m - クロロペンゾニトリル)、並びに、テトラヒドロチオフェンジオキシド、及び、ジメチルスルホキシド、テトラメチルスルホキシド、ジブチルスルホキシド、ベンジルメチルスルホキシド、ジイソブチルスルホキシド、ジブチルスルホキシド、ジイソアミルスルホキシド；スルホン類、例えば、ジメチルスルホン、ジエチルスルホン、ジブチルスルホン、ジブチルスルホン、ジフェニルスルホン、ジヘキシルスルホン、メチルエチルスルホン、エチルプロピルスルホン、エチルイソブチルスルホン及びペンタメチルスルホン、脂肪族又はシクロ脂肪族又は芳香族の炭化水素類 (例えば、ペンタン、n - ヘキサン、n - ヘプタン、n - オクタン、ノナン、沸点が例えば 4 0 ~ 2 5 0 の範囲内にある成分を含んでいる、いわゆる、「ホワイトスピリット」、シメン、沸騰範囲が 7 0 ~ 1 9 0 の範囲内にあるベ

30

40

50

ンゼンフラクション、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル、ナフサ、オクタン、ベンゼン、トルエン、キシレン；エステル類、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、炭酸ジメチル、炭酸ジブチル、炭酸エチレン）、アミド類（例えば、ヘキサメチレンホスホロトリアミド、ホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジブピルホルムアミド、N, N - ジブチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、N - メチルカプロラクタム、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) ピリミジン、オクチルピロリドン、オクチルカプロラクタム、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリンジオン、N - ホルミルピペリジン、N, N' - 1, 4 - ジホルミルピペラジン）、並びに、脂肪族アルコール類（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、及び、n - ブタノール）、又は、これらの混合物。

10

【0027】

本発明による調製方法又は当該反応のための溶媒として、好ましくは、ジオキサン、ブチロニトリル、プロピオニトリル、アセトニトリル、酢酸ブチル、DME、トルエン、メチル - THF、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、n - ヘプタン、イソブタノール、n - ブタノール、エタノール、メチル tert - ブチルエーテル、イソプロピルエチルエーテル及びそれらの混合物を使用する。

【0028】

使用する出発化合物に応じて、本発明による調製方法又は当該反応は、それらだけで、即ち、溶媒を添加することなく、実施することが可能である。

20

【0029】

本発明によれば、適切なブレンステッド酸は、原則として、全ての有機酸及び無機酸である。本発明による好ましいブレンステッド酸は、リン酸 (H_3PO_4)、硫酸 (H_2SO_4)、塩酸 (HCl)、臭化水素酸 (HBr)、フッ化水素酸 (HF)、硫酸水素カリウム ($KHSO_4$)、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸及びp - トルエンスルホン酸である。本発明によれば、リン酸、硫酸、硫酸水素カリウム及びトリフルオロ酢酸が特に好ましい。

【0030】

該ブレンステッド酸は、無水物形態で存在させることができるか、又は、含水形態で、例えば、85%強度リン酸又は37%強度塩酸として、存在させることができる。経済的な理由により、市販されている酸の濃度を使用するのが好ましい。

30

【0031】

使用するブレンステッド酸と式 (III) のアミンの比率は、さまざまであり得る。好ましくは、ブレンステッド酸と式 (III) のアミンの比率は、約 5 : 0.8 ~ 約 1 : 1.5 の範囲内にあり、特に、約 3 : 0.9 ~ 1 : 1.2 の範囲内にあり、とりわけ、約 1.5 : 1 ~ 約 1 : 1.1 の範囲内にある。

【0032】

本発明による調製方法は、一般に、減圧下、大気圧下、又は、大気圧を超える圧力下で、実施することが可能である。

【0033】

使用する温度は、使用する出発物質に応じて、さまざまであり得る。本発明による反応又は当該調製方法は、約 20 ~ 約 200 の範囲内の温度で、好ましくは、約 20 ~ 約 150 の範囲内の温度で、実施することができる。

40

【0034】

使用する式 (II) の化合物と式 (III) の化合物の化学量論は、広い範囲内でさまざまであり得る。使用する式 (II) の化合物と式 (III) のアミンのモル比は、約 1 : 0.5 ~ 約 1 : 10、特に、約 1 : 1 ~ 約 1 : 6、とりわけ、約 1 : 1.05 ~ 約 1 : 2 であり得る。原理上は、より多い量の式 (III) の化合物を使用することが可能であるが、それは、経済的な理由で不利である。

【0035】

50

当該反応を溶媒の中で実施する場合、その溶媒は、反応が終了した後、蒸留によって除去することができる。これは、大気圧下又は減圧下、室温又は高温で、実施することができる。

【0036】

当該反応が終了した後、生じたアンモニウム塩は、水で抽出することによって除去することができる。式(I)の所望の化合物の単離は、慣習的な方法で、特に、結晶化によって、実施することができる。

【0037】

式(II)の4-(メチルアミノ)フラン-2(5H)-オン誘導体は、一部の例では知られており、及び/又は、慣習的な方法で調製することができる。

10

【0038】

式(II)〔式中、 R^2 はメチルを表す〕の化合物の調製については、例えば、「Heterocycles Vol. 27, 8, 1988, 1907-1923」に記載されている。式(II)〔式中、 R^2 は水素を表す〕の化合物の調製については、例えば、WO 2009/036898に記載されている。

【0039】

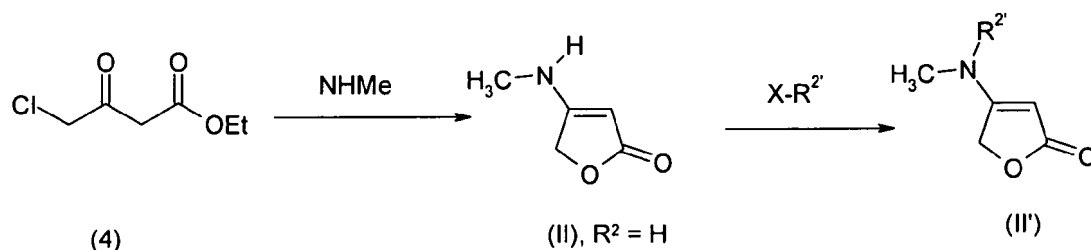
本発明による式(II)〔式中、 R^2 は、H又はアルキルを表す〕の化合物に関する1合成経路が、スキーム3に示されている。4-クロロアセトアセテート(4)から出発して、式(II)〔式中、 R^2 はHを表す〕の化合物を調製し、次いで、その化合物を、アルキル化剤 $X-R^2$ と反応させる。ここで、 R^2 は、本発明によるアルキル基を表し、Xは、適切な脱離基を表す。適切な脱離基は、一般的な反応条件下において十分な離核性(nucleofugicity)を有している脱離基、例えば、ハロゲン(例えば、Cl、Br、又は、ヨウ素)、メシラート、トリラート又は SO_2Me などであり、特に、Cl、Br及びメシラートである。

20

【0040】

【化7】

スキーム3



30

本発明に関連して、単独の用語「アルキル」又は別の用語と組み合わされた用語「アルキル」(例えば、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、及び、アリールアルキル)は、分枝鎖又は直鎖であり得る1~12個の炭素原子を有している飽和脂肪族炭化水素基のラジカルを意味するものと理解される。 C_{1-12} -アルキルラジカルの例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル及び*n*-ドデシルである。これらのアルキルラジカルの中で、 C_{1-6} -アルキルラジカルが特に好ましい。 C_{1-4} -アルキルラジカルが特に好ましく、メチル及びエチルがとりわけ好ましい。

40

【0041】

用語「アルケニル」は、本発明によれば、少なくとも1つの二重結合を有している直鎖又は分枝鎖の C_{2-12} -アルケニルラジカル、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタンジエ

50

ニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1, 3 - ペンタンジエニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル及び1, 4 - ヘキサンジエニルなどを意味するものと理解される。これらの中で、 C_{2-6} - アルケニルラジカルが好ましく、 C_{2-4} - アルケニルラジカルが特に好ましい。

【0042】

用語「アルキニル」は、本発明によれば、少なくとも1つの三重結合を有している直鎖又は分枝鎖の C_{2-12} - アルキニルラジカル、例えば、エチニル、1 - プロピニル及びプロパルギルなどを意味するものと理解される。これらの中で、 C_{2-6} - アルキニルラジカルが好ましく、 C_{3-4} - アルキニルラジカルが特に好ましい。該アルキニルラジカルは、少なくとも1つの二重結合も有し得る。

10

【0043】

用語「シクロアルキル」は、本発明によれば、 C_{3-8} - シクロアルキルラジカル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルなどを意味するものと理解される。これらの中で、 C_{3-6} - シクロアルキルラジカルが好ましい。

【0044】

用語「アリール」は、本発明によれば、6 ~ 14 個の炭素原子を有している芳香環（好ましくは、フェニル）を意味するものと理解される。

【0045】

20

用語「アリールアルキル」は、本発明に従って定義されている「アリール」ラジカルと「アルキル」ラジカルの組合せを意味するものと理解され、ここで、該ラジカルは、一般に、当該アルキル基で結合している。これららの例は、ベンジル、フェニルエチル又は - メチルベンジルであり、ベンジルが特に好ましい。

【0046】

本発明に関連して、ハロゲンで置換されているラジカル（例えば、ハロアルキル）は、モノハロゲン化されているラジカル又は置換基の可能な最大数までポリハロゲン化されているラジカルを意味するものと理解される。ポリハロゲン化の場合、そのハロゲン原子は、同一であることが可能であるか又は異なっていることが可能である。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表し、特に、フッ素、塩素又は臭素を表す。

30

【0047】

単独又は別の用語と組み合わせられた用語「アルコキシ」（例えば、ハロアルコキシ）は、本発明においては、O - アルキルラジカルを意味するものと理解され、ここで、用語「アルキル」は、上記意味を有する。

【0048】

場合により置換されていてもよいラジカルは、一置換されることができ、又は、多置換されることができ、ここで、多置換の場合、当該置換基は、同一であることが可能であるか又は異なっていることが可能である。

【0049】

以下の実施例を参照して、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明は、その実施例に限定されることはない。

40

【実施例】

【0050】

調製実施例

4 - (ジメチルアミノ)フラン - 2 (5H) - オンの調製

20 mL の 1, 2 - ジメトキシエタンの中に 2 g (0.18 mol) の 4 - (メチルアミノ)フラン - 2 (5H) - オンを入れ、0.72 g の水酸化ナトリウムを添加する。その懸濁液の中に 5 mL の 1, 2 - ジメトキシエタンの中の 2.2 g の硫酸ジメチルを計量して入れ、40 で 5 時間攪拌する。減圧下に溶媒を除去し、その残渣に 50 mL の水を添加する。次いで、その混合物を 50 mL のジクロロメタンで抽出する。その有機相を硫

50

酸ナトリウムで脱水し、次いで、減圧下に蒸発させる。1.2 g の 4 - (ジメチルアミノ)フラン - 2 (5 H) - オンが純度 96 % (収率 51 %) の個体として得られる。

^1H - NMR (CDCl₃, 298 K) : 2.93 (s, 6 H), 4.59 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H)。

【0051】

[実施例 1]

50 mL のブチロニトリルの中の 4.1 g の 4 - (ジメチルアミノ)フラン - 2 (5 H) - オンと 5 g の N - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 2, 2 - ジフルオロエチルアミンの懸濁液に、室温で、3.9 g の硫酸水素カリウムを添加する。その混合物を 8 時間還流する。その後、室温で冷却し、50 mL の水で 2 回洗浄する。減圧下に溶媒を除去する。6 g の 4 - [[(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ]フラン - 2 (5 H) - オンが純度 92 % (収率 82 %) で得られる。

^1H - NMR (CDCl₃, 298 K) : 3.53 (td, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 5.96 (tt, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 8.27 (d, 1 H)。

フロントページの続き

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 国際公開第2007/115644(WO, A1)
欧州特許出願公開第02042496(EP, A1)
欧州特許出願公開第02039678(EP, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 405/12
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY(STN)