

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7175285号
(P7175285)

(45)発行日 令和4年11月18日(2022.11.18)

(24)登録日 令和4年11月10日(2022.11.10)

(51)国際特許分類 F I
C 0 7 D 401/04 (2006.01) C 0 7 D 401/04

請求項の数 22 (全15頁)

(21)出願番号	特願2019-565346(P2019-565346)	(73)特許権者	501035309 コルテバ アグリサイエンス エルエルシー アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 6 8 , インディアナポリス , ジオンス ヴィレ ロード , 9 3 3 0
(86)(22)出願日	平成30年5月24日(2018.5.24)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(65)公表番号	特表2020-521764(P2020-521764 A)	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(43)公表日	令和2年7月27日(2020.7.27)	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(86)国際出願番号	PCT/US2018/034283	(74)代理人	100139310 弁理士 吉光 真紀
(87)国際公開番号	WO2018/217966	(74)代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87)国際公開日	平成30年11月29日(2018.11.29)		
審査請求日	令和3年5月20日(2021.5.20)		
(31)優先権主張番号	62/511,391		
(32)優先日	平成29年5月26日(2017.5.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

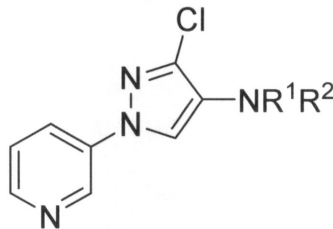
(54)【発明の名称】 ピラゾールアミン反応性結晶化

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1d-1)

【化1】

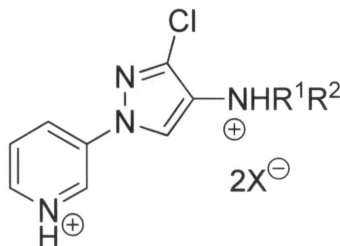


(1d-1)

(式中、R¹はH、およびR²は、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄アルキニルである)
の化合物を精製された形態で生成するためのプロセスであって、

a. 式(1d'-1)

【化2】



(1d'-1)

10

(式中、 R^1 はH、および R^2 は、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルキニルであり、 X^- は、陰イオンである)の化合物を、7 ~ 12のpHおよび20 ~ 35の温度で塩基または緩衝系と接触させて、前記塩基または前記緩衝系中に懸濁された固体生成物として前記式(1d-1)の化合物の懸濁混合物を得ることを含み、ここで、前記接触させる工程は、前記式(1d'-1)の化合物を含む酸性水性混合物を前記塩基または前記緩衝系に加えることを含み、かつ、前記塩基または前記緩衝系の前記酸性水性混合物に対する最終体積比が、1 : 1 ~ 10 : 1であり；および、
b. 前記式(1d-1)の化合物を単離して、前記式(1d-1)の化合物を精製された形態で得ること、を含む、プロセス。

【請求項2】

20

R^1 が、Hであり、 R^2 が、エチルである、請求項1に記載のプロセス。
 をさらに含む、請求項1または2に記載のプロセス。

【請求項3】

c. 前記式(1d-1)の化合物を真空下で精製された形態で乾燥させること、をさらに含む、請求項1または2に記載のプロセス。

【請求項4】

前記酸性水性混合物が、少なくとも1つの有機溶媒を含む、請求項1または2に記載のプロセス。

【請求項5】

前記有機溶媒が、前記酸性水性混合物の0.1重量% ~ 20重量%の量で存在するか、
 または前記有機溶媒が、前記酸性水性混合物の5重量% ~ 10重量%の量で存在する、請求項4に記載のプロセス。

30

【請求項6】

前記有機溶媒が、THFまたは2-Me-THFである、請求項4に記載のプロセス。

【請求項7】

前記酸性水性混合物が、0 ~ 2のpHを有する、請求項1または2に記載のプロセス。

【請求項8】

前記緩衝系が、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属重炭酸塩、またはアルカリ金属水酸化物およびアルカリ金属炭酸塩の水溶液である、請求項1または2に記載のプロセス。

40

【請求項9】

前記緩衝系が、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)および炭酸水素ナトリウム($NaHCO_3$)の水溶液、炭酸カリウム(K_2CO_3)および炭酸水素カリウム($KHCO_3$)の水溶液、水酸化ナトリウム($NaOH$)および炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)の水溶液、水酸化カリウム(KOH)および炭酸カリウム(K_2CO_3)の水溶液、1ナトリウムリン酸塩(NaH_2PO_4)および2ナトリウムリン酸塩(Na_2HPO_4)の水溶液、または硫酸水素ナトリウム($NaHSO_4$)および硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)の水溶液である、請求項1または2に記載のプロセス。

【請求項10】

前記緩衝系が、9 ~ 12のpHを有する、請求項1または2に記載のプロセス。

50

【請求項 1 1】

前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属リン酸塩、または水酸化アンモニウムの水溶液である、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

前記塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) または炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) の水溶液である、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 3】

前記接触させる工程が、強塩基の水溶液を前記懸濁混合物に加えることによって 9 の pH に維持される、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 4】

前記強塩基の水溶液が、10% の水性 KOH または NaOH である、請求項 1.3 に記載のプロセス。

【請求項 1 5】

前記塩基が、有機塩基である、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 6】

前記有機塩基が、水性アルカリ金属酢酸塩、水性アルカリ金属シュウ酸塩、2 級アルキルアミン塩基、または 3 級アルキルアミン塩基である、請求項 1.5 に記載のプロセス。

【請求項 1 7】

前記アルカリ金属酢酸塩が、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムである、請求項 1.6 に記載のプロセス。

【請求項 1 8】

前記 3 級アルキルアミン塩基が、トリエチルアミンである、請求項 1.6 に記載のプロセス。

【請求項 1 9】

前記懸濁混合物の最終 pH が、8 ~ 10 である、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 0】

過剰な塩基が、前記緩衝系に加えられる、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 1】

前記過剰な塩基が、式 $1d' - 1$ の化合物に対して 2 当量 ~ 1.0 当量 である、請求項 2.0 に記載のプロセス。

【請求項 2 2】

前記過剰な塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) または炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) である、請求項 2.0 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 119 条の下で、2017 年 5 月 26 日に出願された米国仮特許出願第 62/511,391 号の優先権を主張するものであり、その開示内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、農薬チオエーテルの調製のための効率的かつ経済的な合成化学プロセスに関する。具体的には、本出願は、農薬チオエーテルの調製に有用な化合物を生成するための改善された反応性結晶化方法に関する。

【背景技術】

【0003】

農業において損失を引き起こす有害生物が 10000 種以上ある。世界的な農業損失額は、毎年数十億米ドルである。貯蔵食品の有害生物は、貯蔵食品を食べ、その品質を落とす。貯蔵食品の世界的な損失量は、毎年数十億米ドルであるが、より重要なことは、これにより、必要な食品が人間から奪われていることである。特定の有害生物は、現在使用さ

10

20

30

40

50

れている農薬に対する耐性を獲得している。数百種類の有害生物種が、1つ以上の農薬に対して耐性がある。DDT、カルバメート、および有機リン酸塩などの古い農薬のうちの一部に対する耐性の獲得がよく知られている。しかしながら、耐性は、より新しい農薬のうちの一部に対しても獲得されている。結果として、新規農薬に対する緊急の必要性があり、これが新規農薬の開発につながった。具体的には、US 2013/0288893 (A1) に、とりわけ、特定の農薬チオエーテルおよび農薬としてのそれらの使用が記載されている。このような化合物は、有害生物の防除のための農業での使用が見出されている。

【0004】

非常に大量の農薬、特に農薬チオエーテルに対する必要性があるため、非常に必要とされる農薬のより経済的な供給源を市場に提供するために、市販されている出発材料から効率的かつ高収率で農薬チオエーテルを生成することが有益であろう。

10

【0005】

定義

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、炭素原子の鎖を含み、これは分岐されていてもよく、C₁-C₆、C₁-C₄、およびC₁-C₃を含むがこれに限定されない。例示的なアルキル基には、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、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチルなどを含むがこれらに限定されない。アルキルは、置換または非置換であり得る。

20

【0006】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、炭素原子の鎖を含み、これは、分岐されていてもよく、C₁-C₆、C₁-C₄、およびC₁-C₃を含むがこれらに限定されず、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合(C≡C)を有する。例示的なアルキニル基には、1-プロピン-1-イル、1-プロピン-3-イル、1-ブチン-3-イル、1-ブチン-1-イル、2-ブチン-1-イル、1-ペンチン-1-イル、2-ペンチン-1-イル、3-ペンチン-1-イルなどが含まれるがこれらに限定されない。アルキニルは、置換または非置換であり得る。

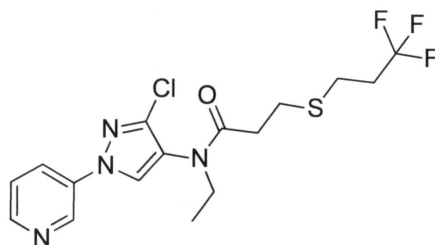
【発明を実施するための形態】

【0007】

下記式の化合物の調製についてのプロセスは、

30

【化1】

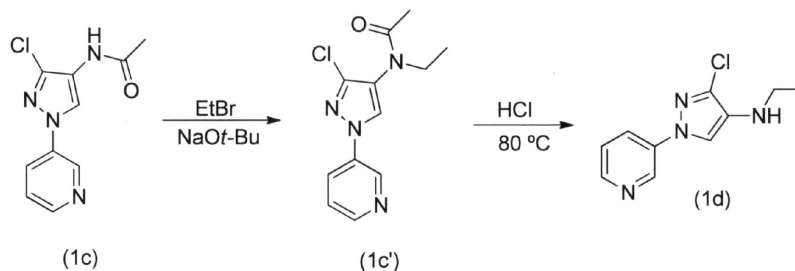


40

例えば、US 2013/0288893 (A1) および米国特許第9102655号に記載されている。1つのこうしたプロセスには、スキーム(1)による、3-クロロ-N-エチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-アミン(1d)の調製が含まれる。

50

【化2】



スキーム1

10

【0008】

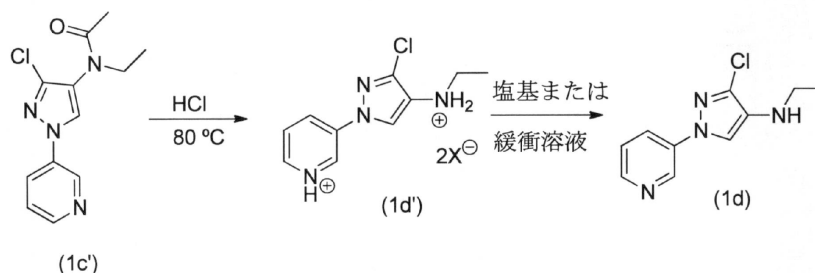
スキーム1に記載されているプロセスは、中間化合物(1c)をアルキル化して、化合物(1c')を形成することを含み、化合物(1c')は、その後、中間化合物(1d)に加水分解される。米国特許第9102655号に例示されるプロセスは、半自動シリカゲルクロマトグラフィーによる(1c')の精製が含まれる。このような精製工程は、実験室規模で精製される中間化合物(1c')を生成するためには効果的であるが、特に商業的規模の生成のために、プロセスが規模拡大された場合に非効率かつ高価である。結果として、より大きな規模の用途では、中間化合物(1c')は、精製されずに加水分解工程を通して(1d)の形成が行われる。

20

【0009】

いくつかの実施形態では、中間化合物(1c')がHClなどの強酸で処理された場合の加水分解反応の生成物は、スキーム2に示されるように、中和されて所望の生成物(1d)を形成する、二酸塩(1d')である。

【化3】



スキーム2

30

【0010】

中間化合物(1c')の中間化合物(1d)への変換での生成物単離工程には、水性塩基溶液(25~50%のNaOH溶液、pH約14)を高酸性(pH約0)粗水性加水分解反応混合物に加えて中間化合物(1d')をピラゾールアミン中間化合物(1d)に変換することによる、pH振動反応性結晶化が含まれる。粗加水分解反応混合物への水性塩基の添加は、ピラゾールアミン中間化合物(1d)の結晶化をもたらす。塩基を加える過程の間に、加水分解反応混合物のpHは、約0から約8~10の所望の端点まで変化する。

40

【0011】

ピラゾールアミン化合物(1d)は、約pH2.7およびpH>12.5で油化する傾向を有することが発見された。pH振動結晶化中の激しいオイリングおよびリンディング(酸に塩基を加えること)により、処理可能性の問題、生成物の低純度(<88%)、および単離生成物の低収率(<85%)が生じる。反応性結晶化中のオイリング傾向は、反応混合物中の残留THFの重量%に正に依存することが判明した。pH約2.7でのオイ

50

リングは、オイリングが分子の固有の特性であることを示す、残留THFについても観察された。理論に束縛されるものではないが、pH約2.7では、分子は、モノ酸付加塩に部分的に中和され、これがオイリングにつながり得ると考えられる。低いpHでのオイリングは、実質的な処理可能性の問題につながり、低収率をもたらし、生成物の純度が損なわれることになる。

【0012】

驚くべきことに、ピラゾールアミン中間化合物(1d)を精製するための反応性結晶化技術に関連するオイリングの問題は、酸性水性加水分解反応混合物が塩基溶液(例えば、軽度の水性塩基、および有機塩基または緩衝系)に加えられる逆付加プロセスを介して克服することができることが発見された。驚くべきことに、本明細書に記載の逆付加反応性結晶化技術は、反応混合物のTHF含有量に関係なく、ピラゾールアミン中間化合物(1d)の反応性結晶化中のオイリングの問題を完全に回避することが発見された。本発明のプロセスの結果、ピラゾールアミン中間化合物(1d)の処理可能性、収率、および生成物純度が著しく改善された。

10

【0013】

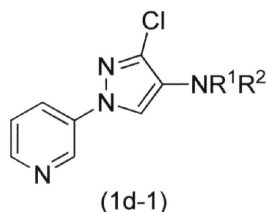
本明細書に記載の反応性結晶化技術は、必要に応じて、スキーム2に記載の任意の中間体を精製および単離するために、またはスキーム2に示される中間体のうちのいずれか、もしくはそれらの構造的変異体を調製するために当該技術分野で知られている任意の類似のプロセスで使用することができることが理解されるであろう。

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(1d-1)

20

【化4】

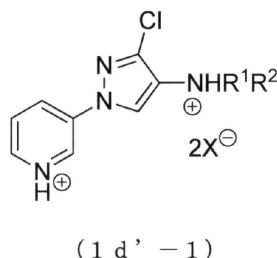


(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルキニル、またはC(O)C₁-C₄アルキルである)の化合物を精製された形態で生成するためのプロセスであって、

30

a. 式(1d'-1)

【化5】



40

(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルキニル、または-C(O)C₁-C₄アルキルであり、X⁻は、陰イオンである)の化合物を、約7~約12のpHおよび約20~約35の温度で塩基または緩衝系と接触させて、塩基または緩衝系中に懸濁された固体生成物として式(1d-1)の化合物の懸濁混合物を得ることを含み、下記工程、

b. 式(1d-1)の化合物を単離して、式(1d-1)の化合物を精製された形態で得る工程と、

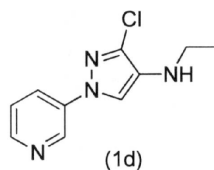
c. 式(1d-1)の化合物を真空下で精製された形態で乾燥させる工程と、を含をふ

50

くんでいてもよい、プロセスを提供する。

【0015】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(1d)の化合物を【化6】

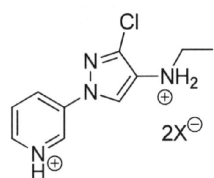


10

精製された形態で生成するためのプロセスであって、

a. 式(1d')

【化7】



20

(式中、X⁻は、陰イオンである)の化合物を、約7~約12のpHおよび約20~約35の温度で塩基または緩衝系と接触させて、塩基または緩衝系中に懸濁された固体生成物として式(1d)の化合物の懸濁混合物を得ることを含み、下記工程、

b. 単離して、式(1d)の化合物を精製された形態で得る工程と、

c. 式(1d)の化合物を真空下で精製された形態で乾燥させる工程と、を含んでいてもよい、プロセスを提供する。

【0016】

いくつかの実施形態では、接触させる工程は、式(1d'-1)の化合物または式(1d')の化合物を含む酸性水性混合物を、塩基または緩衝系に加えることを含む。いくつかの実施形態では、酸性水性混合物は、少なくとも1つの有機溶媒をさらに含む。有機溶媒は、スキーム1に示されるアルキル化工程からの溶媒の真空除去の効率に応じて、水性混合物の約0.1重量%~約20重量%の量で存在し得る。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、水性混合物の約5重量%~約10重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、単離されている中間体がスキーム1に示される通りである場合、酸性水性混合物中に存在する有機溶媒は、スキーム1に示される前述のアルキル化工程またはスキーム1に示される前述のアルキル化工程で使用されるワークアップ手順に応じて変化し得る。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、THFまたは2-メチル-THFである。

30

【0017】

好適な陰イオンは、塩化物または臭化物などのハロゲン化物であり得る。本明細書に記載のプロセスで使用される緩衝系は、特に限定されないが、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属炭酸水素酸塩の水溶液、またはアルカリ金属水酸化物およびアルカリ金属炭酸塩の水溶液であり得る。好適な緩衝系には、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)および炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)の水溶液、炭酸カリウム(K₂CO₃)および炭酸水素カリウム(KHCO₃)の水溶液、水酸化ナトリウム(NaOH)および炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)の水溶液、水酸化カリウム(KOH)および炭酸カリウム(K₂CO₃)の水溶液、1ナトリウムリン酸塩(NaH₂PO₄)および2ナトリウムリン酸塩(Na₂HPO₄)の水溶液、または硫酸水素ナトリウム(NaHSO₄)および硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)の水溶液が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、

40

50

緩衝系は、約 9 ~ 約 12 の pH を有し得る。いくつかの実施形態では、緩衝系の pH は、好ましくは、約 10 ~ 約 12 である。いくつかの実施形態では、緩衝系の pH は、好ましくは、約 10 ~ 約 11 である。いくつかの実施形態では、緩衝系の pH は、好ましくは、約 11 ~ 約 12 である。

【 0 0 1 8 】

例えば、炭酸塩基（例えば、炭酸ナトリウム）などの過剰な塩基を緩衝系に加えることが有益であり得る。いくつかの実施形態では、過剰な塩基は、少なくとも 2 当量、約 2 当量 ~ 約 10 当量、約 2 当量 ~ 約 7 当量、約 3 当量 ~ 約 7 当量、または約 4 当量 ~ 約 7 当量の式 (1 d') - 1) の化合物もしくは式 (1 d') の化合物であり得る。過剰な炭酸ナトリウムを使用する利点は、1) 急速な脱気を防ぎ、すなわち、酸が最初に炭酸水素と反応して炭酸水素ナトリウムを形成することと、2) 炭酸ナトリウムが炭酸水素ナトリウム塩よりも周囲温度で有意に高い溶解度を有することと、を含むことが発見された。過剰な炭酸塩の追加の結果、緩衝系の最終体積を下げることができ、その結果、反応性結晶化における酸性水性混合物に対する緩衝系の比率は、ピラゾールアミン中間化合物 (1 d) の大規模な生成に一致するレベルで維持される。いくつかの実施形態では、酸性水性混合物に対する緩衝系の最終体積比は、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 である。

10

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、塩基は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、または水酸化アンモニウムの水溶液であり得る。好適な塩基には、炭酸カリウム (K_2CO_3) の水溶液または炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) の水溶液が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、水性塩基は、約 9 ~ 約 12 の pH を有し得る。いくつかの実施形態では、水性塩基の pH は、好ましくは、約 10 ~ 約 12 である。いくつかの実施形態では、水性塩基の pH は、好ましくは、約 10 ~ 約 11 である。いくつかの実施形態では、水性塩基の pH は、好ましくは、約 11 ~ 約 12 である。スキーム 2 に記載のプロセスで使用される塩基に応じて、水性塩基溶液の pH は、強塩基の水溶液を懸濁混合物に加えることによって約 9 の pH に維持することができる。強塩基の好適な例には、10% の水性 KOH が含まれる。いくつかの実施形態では、強塩基の水溶液は、pH ポンプを介して加えられる。いくつかの実施形態では、酸性水性混合物に対する緩衝系の最終体積比は、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 である。

20

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、塩基は、有機塩基であり得る。好適な有機塩基には、水性アルカリ金属酢酸塩（酢酸ナトリウムなど）、水性アルカリ金属シュウ酸塩、2 級アルキルアミン塩基（例えば、ジイソプロピルアミンなど）、または 3 級アルキルアミン塩基（トリエチルアミンなど）が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、酸性水性混合物に対する緩衝系の最終体積比は、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 である。

30

【 0 0 2 1 】

スキーム 1 に示される加水分解工程は、中間体 (1 c') に強酸を加えて二酸塩 (1 d') を得ることを含むことが理解されるであろう。酸加水分解工程中に存在する強酸性条件の結果として、酸性水性混合物は、反応性結晶化工程の前に約 0 ~ 約 2 の pH を有し得る。酸性水性混合物の pH が非常に低いため、pH 振動結晶化技術は、pH を所望のピラゾールアミン中間化合物 (1 d) のオイリングの問題が生じる範囲（すなわち、約 2 . 7 または約 12 . 5）にすることなく、pH を約 8 ~ 約 10 の範囲になるように懸濁混合物の所望の最終 pH に調節することができる必要がある。そのため、中和容器の pH は、約 2 . 7 ~ 約 12 . 5 の範囲内に留まる必要がある。中和容器（本明細書に記載の緩衝系または塩基のいずれかを含有する）の pH は、約 8 ~ 約 10 の間のままであることが好ましい。

40

【 0 0 2 2 】

本明細書に記載のプロセスは、所望のピラゾールアミン中間化合物 (1 d) の大規模な生成に適している必要があることが理解されるであろう。標準的反応性結晶化プロトコル（酸に塩基を加えること）の大規模な実証は、約 pH 2 . 7 での生成物の激しいオイリングを示した。上記に記載のように、オイリングは、処理の困難をもたらし、生成物の回収

50

および収率に影響を与え、生成物の純度が損なわれる。化合物 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (1 d) は、農薬チオエーテル生成における重要な中間体であるため、生成物は、生成物の製造仕様を満たす必要がある。製造仕様を満たすために、加水分解工程からの最終的な湿式 / 乾燥ケーキの再結晶化またはリスラリーなどの追加の処理は、標準的手法と共に必要となるであろうが、周期の増加およびさらなる収率の損失をもたらす。

【 0 0 2 3 】

本明細書に記載の逆付加反応性結晶化技術は、オイリングの問題を完全に除去するか、または最小限に抑える堅牢な結晶化手法として、大規模 (5 0 ~ 1 1 0 g、1 L のガラス反応器) スケールで実証された。これにより、濾過処理された生成物のさらなる再処理なしに、処理可能性、生成物の回収、収率、および生成物の純度が改善された。逆付加のための供給は、反応器の温度を約 2 0 ~ 約 3 5 に維持するために、表面またはサブ表面、好ましくはサブ表面上で、約 2 ~ 約 2 0 m L / 分の速度で、優先的には約 7 ~ 約 1 0 m L / 分の速度で、約 3 0 分 ~ 約 9 0 分にわたって、好ましくは約 3 0 ~ 約 6 0 分にわたって導入することができるだろう。

10

【 0 0 2 4 】

単離する工程は、当業者に知られている任意の方法に従って実施することができることが理解されるであろう。例えば、生成物は、懸濁混合物を脱イオン水で洗浄することによって単離することができる。別の実施形態では、生成物は、濾過装置によって単離することができる。当業者であれば、単離するための方法が特に制限されていないことを理解するであろう。

20

【 0 0 2 5 】

化学実施例

材料および方法

本実施例は、例示を目的とするものであり、本開示を本実施例に開示された実施形態のみに限定するものと解釈されるべきではない。

【 0 0 2 6 】

市販原料から得られた出発物質、試薬、溶媒は、さらさら精製をせずに使用した。融点は未修正である。「室温」を使用する実施例は、約 2 0 ~ 約 2 4 の範囲の温度で空調制御された実験室で実施された。分子には、Accelrys Draw、ChemDraw、または ACD Name Pro 内の命名プログラムに従って命名された既知の名称が付与されている。こうしたプログラムが分子に命名できない場合、従来の命名則を用いてかかる分子を称している。¹H NMR スペクトルデータは、別段明記しない限り、ppm () 単位であり、3 0 0 M H z、4 0 0 M H z、5 0 0 M H z、または 6 0 0 M H z で記録され、¹³C NMR スペクトルデータは、ppm () 単位であり、7 5 M H z、1 0 0 M H z、または 1 5 0 M H z で記録され、¹⁹F NMR スペクトルデータは、ppm () 単位であり、3 7 6 M H z で記録された。

30

【 0 0 2 7 】

実施例 1 - N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチルアセトアミドの加水分解

40

粗 N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチルアセトアミド (約 8 5 . 4 3 m m o l の活性) の淡褐色の油を、HCl 水溶液 (2 . 0 M、1 6 9 m L、4 . 0 当量) 中に溶解し、2 5 0 m L の四つ口平底フラスコに移して、暗赤橙色の均質溶液にした。混合物を、8 0 で 1 7 時間攪拌し、LC (2 5 0 n m、較正) は、9 9 . 7 % の変換を示した。1 8 時間で反応を停止させ、室温まで冷却させた。暗褐色の溶液 (2 0 4 . 7 g) を、ジ - N - フタル酸プロピル (1 8 0 . 1 m g) を内部標準として使用した試料 (4 2 4 . 6 m g) の LC 分析によってアッセイした。分析は、2 つの工程にわたって、8 . 1 2 重量 %、1 1 6 . 6 3 g の生成物および 9 0 . 1 % のインポット収率を示した。

【 0 0 2 8 】

50

実施例 2 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの調製

反応器中で 45 mL の 0.2 M の炭酸ナトリウムを 5 mL の 0.2 M の炭酸水素ナトリウムと混合することによって、緩衝系を調製し、結果として緩衝系について約 10.7 の pH とした。5.1 g の炭酸ナトリウムを、50 mL の緩衝系に加え、結果として 11.6 の pH とした。実施例 1 からの 23 mL (25 g) の加水分解反応混合物を、シリンジに装填し、0.383 mL / 分の速度で 1 時間にわたってシリンジポンプを介して反応器に導入した。反応器の温度は、約 23 ~ 約 25 の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 8.47 であった。炭酸ナトリウムの比率が低いいため、結晶化の末端に向かってわずかな脱気が注目された。いかなる条件下でも、オイリングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約 10 g の脱イオン水 (湿式濾過ケーキの約 2 倍に相当) で洗浄し、約 4.24 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、1.94 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 96.1%、単離収率 91.9% と測定された。母液に対する収率損失は、25 で約 3.1 重量% であった。

10

【0029】

実施例 3 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの調製

反応器中で 45 mL の 0.2 M の炭酸ナトリウムを 50 mL の 0.2 M の炭酸水素ナトリウムと混合することによって、緩衝系を調製し、結果として緩衝系について約 10.7 の pH とした。5.83 g の炭酸ナトリウムを、50 mL の緩衝系に加え、結果として 11.6 の pH とした。2.84 g の THF を、実施例 1 からの 25.03 g の加水分解反応混合物に加えた。得られた加水分解混合物を含有する 26.35 g の 10 重量% の THF を、0.383 mL / 分の速度で 1 時間にわたってシリンジポンプを介して反応器に導入した。反応器の温度は、約 24 ~ 約 28 の範囲に維持された。10 重量% の THF を含有する加水分解反応混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 9.09 であった。いかなる条件下でも、オイリングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約 10 g の脱イオン水 (湿式濾過ケーキの質量の約 2.3 倍に相当) で洗浄し、3.39 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、1.79 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 97.0%、単離収率 90.6% と測定された。母液および洗浄液に対する収率損失は、それぞれ、25 で 5.3% および 0.9% であった。

20

30

【0030】

表 1 は、手法 (標準対逆付加) ならびに生成物の純度および収率に対するそれらの影響の両方の比較である。逆付加手法でのオイリングを最小限に抑えることによって、ピラゾールアミンの純度および収率は、最終有機溶媒組成物 (重量% THF) に関係なく維持される。

【表 1】

表 1

	標準プロトコル		逆付加	
	0% THF	10% THF	0% THF	10% THF
生成物純度	96.7%	94.1%	96.1%	97%
単離収率	94.8%	85%	91.9%	90.6%

40

【0031】

実施例 4 - N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - エチルアセトアミドの加水分解

粗 N - (3 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) -

50

N - エチルアセトアミド (約 0.4146 mol の活性) の淡褐色の油を、1 L のジャケット付きガラス反応器中の HCl 水溶液 (4.0 M、460 mL、4.4 当量) に加え、暗赤色の均質溶液にした。混合物を 90 で 7 時間攪拌し、LC (250 nm、校正) は、99.1% の変換を示した。7 時間で反応を停止させ、室温まで冷却させた。暗褐色の溶液 (713.2 g) を、ジ - N - フタル酸プロピル (144.5 mg) を内部標準として使用した試料 (540.1 mg) の LC 分析によってアッセイした。分析は、12.9 重量%、91.97 g の生成物、および 99.2% のインポット収率を示した。

【0032】

実施例 5 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンの調製 (5 当量の K_2CO_3 を使用した逆付加)

10

59 g (5 当量) の炭酸カリウムを 150 mL の水に加え、結果として 12.2 の pH とした。実施例 4 による 149 g の加水分解反応混合物を、30 分間にわたって 10.74 mL / 分の速度で蠕動ポンプを介してガラス反応器に導入した。反応器の温度は、約 20 ~ 約 22 の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 8 であった。オイリングまたはリンディングのないふわふわの結晶が観察された。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約 78 g の水 (湿式濾過ケーキの質量の約 2 倍に相当) で洗浄して、約 28.5 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、19 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 95%、単離収率 97% と測定された。スラリー負荷は、4% であった。

【0033】

20

実施例 6 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンの調製 (3 当量の K_2CO_3 を使用した逆付加)

57.8 g (3 当量) の炭酸カリウムを、200 mL の水に加え、結果として 11.9 の pH とした。実施例 4 による 234.1 g の加水分解反応混合物を、45 分間にわたって 10.74 mL / 分の速度で蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。反応器の温度は、約 23 ~ 約 25 の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 9.05 であった。pH 7.5 未満で脱気が観察された。オイリングまたはリンディングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを、約 118 g の水 (湿式濾過ケーキの質量の約 2 倍に相当) で洗浄して、約 45 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、29.2 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 97 ~ 98%、単離収率 91 ~ 93% と測定された。スラリー負荷は、6 ~ 7% であった。

30

【0034】

実施例 7 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンの調製 (K_2CO_3 および 10% の KOH ポンプによる逆付加)

35.17 g (3 当量) の炭酸カリウムを 150 mL の水に加え、結果として 12.3 の pH とした。実施例 4 による 151 g の加水分解反応混合物を、0.5 時間にわたって蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。反応器の温度は、約 24 ~ 約 27 の範囲に維持された。緩衝系の pH は、pH ポンプを介して 10% の KOH を加えることによって約 9 の pH に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 9.1 であった。脱気は観察されなかった。オイリングまたはリンディングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約 85 g の脱イオン水 (湿式濾過ケーキの約 2 倍に相当) で洗浄し、約 31.5 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、18.7 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 96.0%、単離収率 94.2% と測定された。スラリー負荷は、4% であった。

40

【0035】

実施例 8 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンの調製 (水酸化アンモニウムを使用した逆付加)

76 mL の 29 重量% の NH_4OH を、1 L のガラス反応器中の 100 mL の水に加え、結果として約 12 の pH とした。実施例 4 による 183 mL (182 g) の加水分解反

50

応混合物を、70分にわたって蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。反応器の温度は、約20～約25の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物のpHは、約10であった。オイリングまたはリンディングのない、より大きな結晶塊が観察された。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約73gの脱イオン水（湿式濾過ケーキの約2倍に相当）で洗浄し、約36gの洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50で一晩真空乾燥し、23.7gの乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度91.4%、単離収率95.1%と測定された。スラリー負荷は、4.6%であった。

【0036】

実施例9 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (5当量の酢酸ナトリウム) の調製

33.6g (5当量) の酢酸ナトリウムを、100mLの水に加え、結果として9.5のpHとした。実施例4による141mL (150g) の加水分解反応混合物を、0.5時間にわたって蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。反応器の温度は、約20°C～約25°Cの範囲に維持された。緩衝系のpHは、pHポンプを介して10%のKOHを加えることによって約pH9に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物のpHは、約4.5であった。脱気は観察されなかった。オイリングまたはリンディングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約92.3gの脱イオン水（湿式濾過ケーキの約2倍に相当）で洗浄し、約43.9gの洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50で一晩真空乾燥し、17.9gの乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度90.8%、単離収率86.5%と測定された。スラリー負荷は、5.7%であった。

【0037】

実施例10 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (8.5当量の酢酸ナトリウム) の調製

58.6g (8.4当量) の酢酸ナトリウムを150mLの水に加え、結果として9のpHとした。実施例4による160mL (150.0g) の加水分解反応混合物を、1.5時間にわたって蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。反応器の温度は、約24～約26の範囲に維持された。緩衝系のpHは、pHポンプを介して10%のKOHを加えることによって約9のpHに維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物のpHは、約4.4であった。脱気は観察されなかった。オイリングまたはリンディングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約94.2gの脱イオン水（湿式濾過ケーキの約2倍に相当）で洗浄し、約27.2gの洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50で一晩真空乾燥し、18.4gの乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度96.7%、単離収率94.9%と測定された。スラリー負荷は、5%であった。

【0038】

実施例11 - 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (5当量のトリエチルアミン、TEA) の調製

9.55g (5当量) のトリエチルアミンを30mLの脱イオン水に加え、結果として11.2のpHとした。実施例4による40.09gの加水分解反応混合物のpHを、シリンジに装填し、1時間にわたって0.57mL/分の速度でシリンジポンプを介してガラス反応器に導入した。反応器の温度は、約25～約33の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物のpHは、約2.96であった。オイリングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約20gの脱イオン水（湿式濾過ケーキの約2倍に相当）で洗浄し、約6gの洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50で一晩真空乾燥し、4gの乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度95.5%、単離収率82.7%と測定された。母液に対する収率損失は、25で約17.3重量%であった。

【0039】

比較例

実施例 C E - 1 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの調製

実施例 C E - 1 は、8.12 重量%の純度の実施例 1 の 40.06 g の加水分解反応混合物を、反応器に装填した比較例である。11.61 g の 25 重量%の水性 NaOH 溶液を、0.15 mL / 分の速度で 1 時間にわたってシリンジポンプを介して反応器に導入した。反応器の温度は、付加の長さ全体にわたって約 20 ~ 約 30 の範囲に維持された。約 2.7 の pH の反応器表面上で明確なオイリングが観察され、これは、オイリングが分子および緩衝系に固有のものであることを示している。腐食溶液を加えた後、得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを、約 2 x 8 mL の脱イオン水で洗浄した。洗浄湿式ケーキを、50 の真空オープンで一晩乾燥し、3.19 g の黄褐色の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 96.7%、単離収率 94.8% (定量 LC アッセイによって判定) と測定された。

10

【0040】

実施例 C E - 2 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの調製

実施例 C E - 2 は、比較例であり、8.12 重量%の純度を有する実施例 1 の 40 g の加水分解反応混合物が、4.44 g の THF と混合された比較例である。得られた 10 重量%の THF を含有する混合物を反応器に装填した。11.68 g の 25 重量%の水性 NaOH 溶液を、0.15 mL / 分の速度で 1 時間にわたってシリンジポンプを介して反応器に導入した。反応器温度は、付加の長さ全体にわたって約 20 ~ 約 30 の範囲内に維持された。1 L の規模で観察されたように、約 2.8 の pH の反応器表面上に明確なオイリングが認められた。オイリングが始まる直前、反応器の質量は、反応器が曇り、これにより第 2 の液相の存在が示された。約 2.5 の pH で固体が沈殿し始めた。25 重量%の水性 NaOH 付加の完了時点で、端点 pH は、約 10.7 であった。継続的に加えると、油が徐々に反応し始め、反応器表面上に固体が形成され始めた。この観察は、より大きな 1 L の規模のものとは非常に類似していた。端点 pH は、約 8.5 であった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを 3 x 10 mL の脱イオン水で洗浄して、約 6.75 g の湿式洗浄ケーキを生じた。湿式洗浄ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、約 2.97 g の暗褐色の乾燥ケーキを生成した。LC 分析は、純度 94.1 重量%、収率約 85% を示した。例示的に、この例では、入り込んだ油は、暗褐色の着色が低く純度の高い生成物を生じた。母液に対する収率の損失は、6.5% であった (THF 中の 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの溶解度が高いため、予測される通りである)。

20

30

【0041】

実施例 C E - 3 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの調製 (NH₄OH を使用した標準付加)

実施例 C E - 3 は、実施例 1 による 182.1 g の加水分解反応混合物を、加水分解反応混合物を、反応器に装填した。66.2 g の 29 重量%の水性 NH₄OH 溶液を、30 分にわたって蠕動ポンプを介して反応器に導入した。反応器の温度は、負荷の長さ全体にわたって約 18 ~ 約 32 の範囲内に維持された。約 3 の pH および約 8.5 の pH で、反応器表面上に明確なオイリングが観察された。NH₄OH 溶液を加えた後、得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約 100 mL の水で洗浄した。洗浄湿式ケーキを、50 の真空オープンで一晩乾燥させ、53.67 g の黄褐色の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 92.1 重量%、単離収率 88.9% と測定された (定量 LC アッセイによって判定)。

40

【0042】

実施例 C E - 4 3 - クロロ - N - エチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの調製 (酸および塩基の同時付加)

0.09 g の固体水酸化ナトリウムを 0.87 g の固形炭酸水素ナトリウムと混合することによって、緩衝系を、1 L のガラス反応器中の 400 mL の脱イオン水に調製した。

50

実施例 4 による 226.2 g の加水分解反応混合物を、1 時間にわたって 7 mL / 分の速度で蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。付加中の pH を約 9.5 に維持しながら、248.4 g の 10 重量 % の水酸化ナトリウム溶液を、pH 軽量ポンプを介して連続的に加えた。反応器の温度は、23 ~ 27 に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁液の pH は、約 9.5 であった。オイリングおよびリンディングは観察されなかった。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを約 95 g の脱イオン水（湿式濾過ケーキの約 2.5 倍に相当）で洗浄し、約 32.03 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、19.7 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 95 %、単離収率 68 % と測定された。スラリー負荷は、2.5 % であった。

【0043】

実施例 CE-5-3-クロロ-N-エチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンの調製（酸および塩基の同時付加）

0.27 g の 45 重量 % の水酸化カリウム溶液を 1.05 g の固形炭酸水素カリウム溶液と混合することによって、緩衝系を、1 L のガラス反応器中の 400 mL の脱イオン水に調製した。実施例 4 による 218 g の加水分解反応混合物を、40 分間にわたって 7 mL / 分の速度で蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。付加中の pH を約 9.5 に維持しながら、765.4 g の 10 重量 % の水酸化カリウム溶液を、pH 軽量ポンプを介して連続的に加えた。反応器の温度は、約 24 ~ 約 26 の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 9.9 であった。オイリングおよびリンディングが観察された。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを、約 64 g の水（湿式濾過ケーキの質量の約 2 倍に相当）で洗浄して、約 21.52 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、11.8 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 94 %、単離収率 44 % と測定された。スラリー負荷は、1 % であった。

【0044】

実施例 CE-6-3-クロロ-N-エチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンの調製（酸および塩基の水への同時付加）

100 mL の脱イオン水を 1 L ガラス反応器に予め装填した。実施例 4 による 150.3 g の加水分解反応混合物を、30 分にわたって 7 mL / 分の速度で蠕動ポンプを介してガラス反応器に装填した。150.3 g の加水分解反応混合物をガラス反応器に装填した。付加中の pH を約 9.5 に維持しながら、316.6 g の 10 重量 % の水酸化カリウム溶液を、pH 軽量ポンプを介して連続的に加えた。反応器の温度は、約 24 ~ 約 28 の範囲に維持された。加水分解混合物を加えた後、懸濁混合物の pH は、約 9.9 であった。オイリングおよびリンディングは観察された。得られた懸濁混合物を濾過し、濾過ケーキを、約 64 g の水（湿式濾過ケーキの質量の約 2.5 倍に相当）で洗浄して、約 23.2 g の洗浄湿式ケーキを得た。洗浄湿式ケーキを、50 で一晩真空乾燥し、10.9 g の乾燥ケーキを生成した。乾燥ケーキは、純度 94 %、単離収率 58.2 % と測定された。スラリー負荷は、1.7 % であった。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 チャクラボルティー, デボリーナ
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 6 8 インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, 9
 3 3 0
- (72)発明者 リ, チャオヤン
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 6 8 インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, 9
 3 3 0
- (72)発明者 トイザン, トッド ウィリアム
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 6 8 インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, 9
 3 3 0
- (72)発明者 レン, ロン ピー.
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 6 8 インディアナポリス, ジオンスヴィレ ロード, 9
 3 3 0
- 審査官 高橋 直子
- (56)参考文献 特表2016-539092(JP, A)
 特表2016-535004(JP, A)
 国際公開第2012/108511(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 C07D 401/04
 CAplus/REGISTRY(STN)
 CASREACT(STN)