

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5970065号
(P5970065)

(45) 発行日 平成28年8月17日(2016.8.17)

(24) 登録日 平成28年7月15日(2016.7.15)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 D 4 0 1 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1) C O 7 D 4 0 1 / 1 4

請求項の数 8 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2014-517810 (P2014-517810)	(73) 特許権者	512137348
(86) (22) 出願日	平成24年7月5日(2012.7.5)		バイエル・インテレクトチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
(65) 公表番号	特表2014-520783 (P2014-520783A)		Bayer Intellectual Property GmbH
(43) 公表日	平成26年8月25日(2014.8.25)		ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/063169		
(87) 国際公開番号	W02013/007604	(74) 代理人	100146318
(87) 国際公開日	平成25年1月17日(2013.1.17)		弁理士 岩瀬 吉和
審査請求日	平成27年7月2日(2015.7.2)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	11173325.9		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成23年7月8日(2011.7.8)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 金山 賢教
(31) 優先権主張番号	61/506,265		
(32) 優先日	平成23年7月11日(2011.7.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

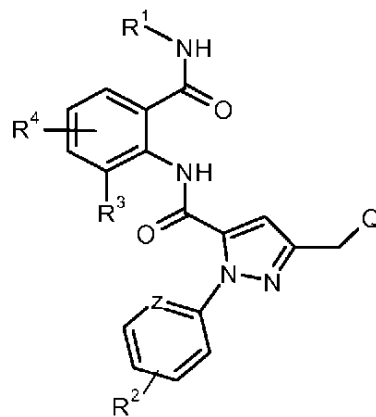
(54) 【発明の名称】 ピラゾール酸をアントラニル酸エステルと反応させる工程によってテトラゾール置換アントラニル酸ジアミド誘導体を製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I),

(式中、

R¹、R³は、相互に独立して、水素を表すか、または各々が同一もしくは異なるハロ

ゲンもしくはニトロ置換基で一置換もしくは多置換されていてよい $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニルもしくは $C_3 - C_6$ -シクロアルキルを表し、

R^2 は、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ -ハロシクロアルキル、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_2 - C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル、 $C_2 - C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ -トリアルキルシリルを表し、

R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_2 - C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、 SF_5 、 $C_1 - C_4$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ -アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ -アルキル)アミノ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルアミノ、($C_1 - C_4$ -アルコキシ)イミノ、($C_1 - C_4$ -アルキル)($C_1 - C_4$ -アルコキシ)イミノもしくは $C_3 - C_6$ -トリアルキルシリルを表し、

Qは、 R^5 で一置換されているテトラゾール環を表し、

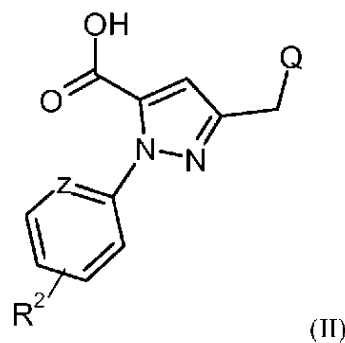
R^5 は、ハロゲンで一置換から三置換されていてよい $C_1 - C_5$ -アルキルを表し、

Zは、CHもしくはNを表す)の化合物を製造する方法であって、

前記一般式(I)の化合物は、さらにN-酸化物および塩を含み、

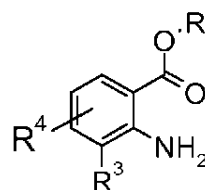
式(II)：

【化2】



(式中、 R^2 、QおよびZは、上記の意味を有する)のテトラゾール置換ピラゾール酸を、式(III)：

【化3】



(III)

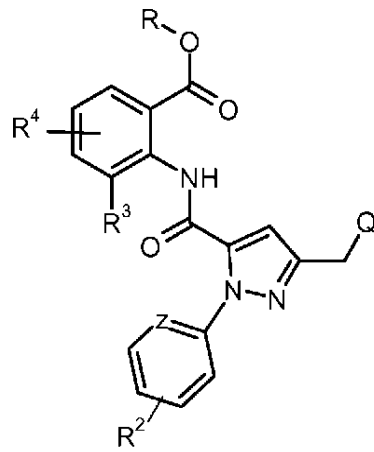
(式中、

R は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、ニトロアルキルもしくはアリールを表し、

R³、R⁴ は、上記の意味を有する) のアントラニル酸エステルと反応させて、

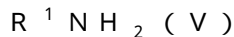
式(IV)：

【化4】



(IV)

(式中、R、R²、R³、R⁴、QおよびZは、上記の意味を有する) の化合物とし、
そして、前記一般式(IV)のこれらの化合物を一般式(V)：



(式中、R¹は、上記の意味を有する) のアミンと反応させて、
前記式(I)のアントラニルアミドとすることを特徴とする方法。

【請求項2】

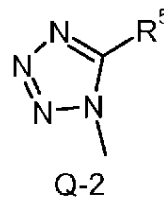
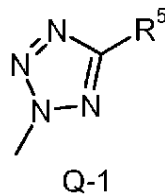
R¹、R³が、相互に独立して(C₁-C₅)-アルキルを表し、

R²が、ハロゲンまたはC₁-C₆-アルキルを表し、

R⁴が、水素、塩素またはシアノを表し、

Qが、R⁵で一置換されており、

【化5】



から成る群から選択されるテトラゾール環を表し、

R⁵が、(C₁-C₃)-パーフルオロアルキルを表し、

Zが、Nを表すことを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物を製造する方法

【請求項3】

R¹、R³が、相互に独立して、メチル、エチルまたはtert-ブチルを表し、

R² が、フッ素または塩素を表し、
 R⁴ が、塩素またはシアノを表し、
 Q が、Q - 1 または Q - 2 を表し、
 R⁵ が、CF₃ または C₂F₅ を表し、
 Z が、N を表すことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物を製造する方法。

【請求項 4】

R⁵ が、CF₃ を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を製造する方法。

【請求項 5】

R² が塩素を表し、R³ がメチルを表し、R⁴ がシアノを表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を製造する方法。

【請求項 6】

式 (I) (式中、Q は Q - 1 を表す) の化合物と式 (I) (式中、Q は Q - 2 を表す) の化合物との比率が 90 : 10 ~ 96 : 4 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を製造する方法。

【請求項 7】

式 (II) のピラゾール酸と式 (III) のアントラニル酸エステルとの反応が塩基を添加して実施されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を製造する方法。

【請求項 8】

式 (IV) の化合物を 0 ~ +100 の反応温度で式 (V) の化合物と反応させ、式 (I) のアントラニル酸ジアミド誘導体を得ることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を製造するための方法。

【発明の詳細な説明】

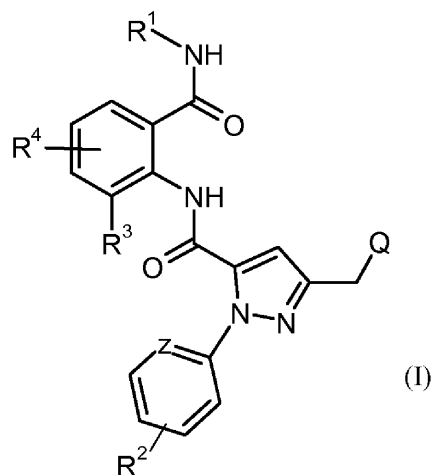
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【0002】

【化 1】



のテトラゾール置換アントラニル酸ジアミド誘導体を、メチレンテトラゾール基を含有する N - アリールおよび N - ヘタリール置換ピラゾール酸をアントラニル酸エステルおよびアミンと反応させる工程によって製造する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

既に文献には、テトラゾール置換アントラニル酸ジアミド誘導体は、テトラゾール置換

10

20

30

40

50

N - アリールおよびN - ヘタリール置換ピラゾール酸をアントラニルアミドと反応させる工程によって製造できることが記載されている（国際公開第2010/069502号パンフレットを参照されたい）。さらに、テトラゾール置換ベンゾキサジノンをアミンと反応させる工程によってテトラゾール置換アントラニル酸ジアミド誘導体を得ることもまた可能である（国際公開第2010/069502号を参照されたい）。どちらの方法も、良好な収量を提供するが、一部の 경우에는 中程度の収量に過ぎない。詳細には、テトラゾール環Qが2つの異なる位置で結合している位置異性体の比率は変動する可能性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

10

【特許文献1】国際公開第2010/069502号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、本発明の1つの課題は、式(I)のテトラゾール置換アントラニル酸ジアミド誘導体を高収量およびより高純度で製造するための、特に一定比率の2つの考えられる位置異性体をもたらす新規な経済的方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

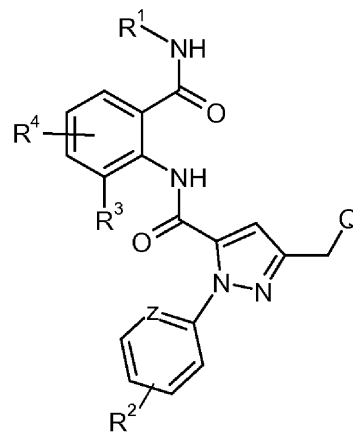
【0006】

この課題は、本発明によると、一般式(I)：

20

【0007】

【化2】



30

(式中、

R¹、R³は、相互に独立して、水素を表すか、または各々が同一もしくは異なるハロゲンもしくはニトロ置換基で一置換もしくは多置換されていてよいC₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニルもしくはC₃-C₆-シクロアルキルを表し、好ましくは(C₁-C₅)-アルキルを表し、特に好ましくはメチル、エチルもしくはtert-ブチルを表し、極めて特に好ましくはメチルを表し、

40

R²は、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₁-C₆-ハロシクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-ハロアルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₂-C₆-ハロアルキニル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコキシ、C₁-C₄-アルキルチオ、C₁-C₄-アルキルスルフィニル、C₁-C₄-アルキルスルホニル、C₁-C₄-ハロアルキルチオ、C₁-C₄-ハロアルキルスルフィニル、C₁-C₄-ハロアルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノもしくはC₃-C₆-トリアルキルシリルを表し、好ましくはハロゲンもしくはC₁-C₆-アルキ

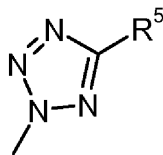
50

ルを表し、特に好ましくはフッ素もしくは塩素を表し、極めて特に好ましくは塩素を表し、

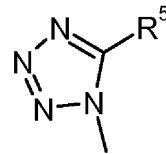
R⁴ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - ハロアルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - ハロアルコキシ、SF₅、C₁ - C₄ - アルキルチオ、C₁ - C₄ - アルキルスルフィニル、C₁ - C₄ - アルキルスルホニル、C₁ - C₄ - ハロアルキルチオ、C₁ - C₄ - ハロアルキルスルフィニル、C₁ - C₄ - ハロアルキルスルホニル、C₁ - C₄ - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄ - アルキル) アミノ、C₃ - C₆ - シクロアルキルアミノ、(C₁ - C₄ - アルコキシ) イミノ、(C₁ - C₄ - アルキル) (C₁ - C₄ - アルコキシ) イミノ、(C₁ - C₄ - ハロアルキル) (C₁ - C₄ - シアノ、ニトロ、アルコキシ) イミノもしくは C₃ - C₆ - トリアルキルシリルを表し、好ましくは水素、塩素もしくはシアノを表し、特に好ましくは塩素もしくはシアノを表し、極めて特に好ましくはシアノを表し、

Q は、R⁵ で一置換されているテトラゾール環を表し、好ましくは R⁵ で一置換された【0008】

【化3】



Q-1



Q-2

から成る群から選択されるテトラゾール環を表し、特に好ましくは Q - 1 を表し、さらに特に好ましくは Q - 2 を表し、

R⁵ は、ハロゲンで一置換から三置換されてよい C₁ - C₅ - アルキルを表し、好ましくは C₁ - C₃ - パーフルオロアルキルを表し、特に好ましくは CF₃ もしくは C₂F₅ を表し、極めて特に好ましくは CF₃ を表し、

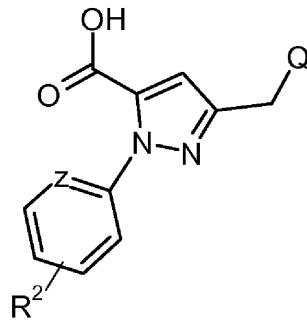
Z は、CH もしくは N を表し、好ましくは N を表す) のアントラニル酸ジアミド誘導体を製造する方法であって、

該一般式 (I) の化合物は、さらに N - 酸化物および塩を含み、

式 (II) :

【0009】

【化4】

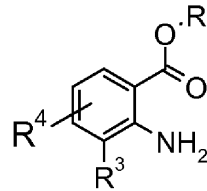


(II)

(式中、R²、Q および Z は、上記の意味を有する) のテトラゾール置換ピラゾール酸を、式 (III) :

【0010】

【化5】



(III)

(式中、

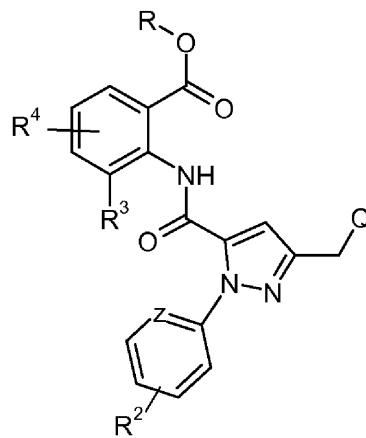
Rは、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、チオアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルホニルアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ニトロアルキルもしくはアリールを表し、好ましくはメチル、エチル、(C₅-C₁₂)-アルキルもしくはアリールを表し、特に好ましくはメチル、エチル、ペンチル、ヘキシルもしくは2-エチルヘキシルを表し、

R³、R⁴は、上記の意味を有する)のアントラニル酸エステルと反応させて、

式(IV)：

【0011】

【化6】



(IV)

(式中、R、R²、R³、R⁴、QおよびZは、上記の意味を有する)の化合物とし、
そして、前記一般式(IV)のこれらの化合物を一般式(V)：

R¹NH₂(V)

(式中、R¹は、上記の意味を有する)のアミンと反応させて、

該式(I)：

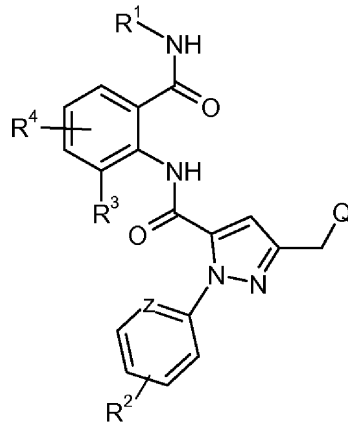
【0012】

10

20

30

【化7】



(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Q および Z は、上記の意味を有する)のアントラニルアミドとすることを特徴とする方法によって解決される。

【0013】

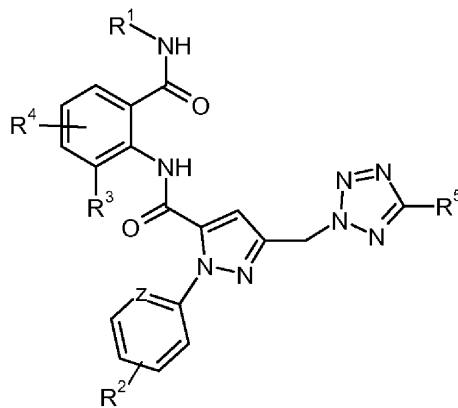
本発明による方法は、式(I)の化合物を $>90\%$ 、好ましくは $91\% \sim 97\%$ 、特に好ましくは $95\% \sim 97\%$ の純度で提供するが、このとき該2つの考えられる位置異性体の異性体比は $90:10 \sim 96:4$ (主異性体A(式中、 Q は $Q-1$ を表す):副異性体B(式中、 Q は $Q-2$ を表す))で一定のままである。

【0014】

主異性体A

【0015】

【化8】



(A)

副異性体B

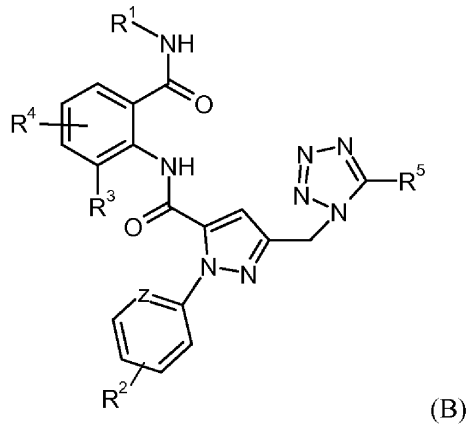
【0016】

10

20

30

【化9】



10

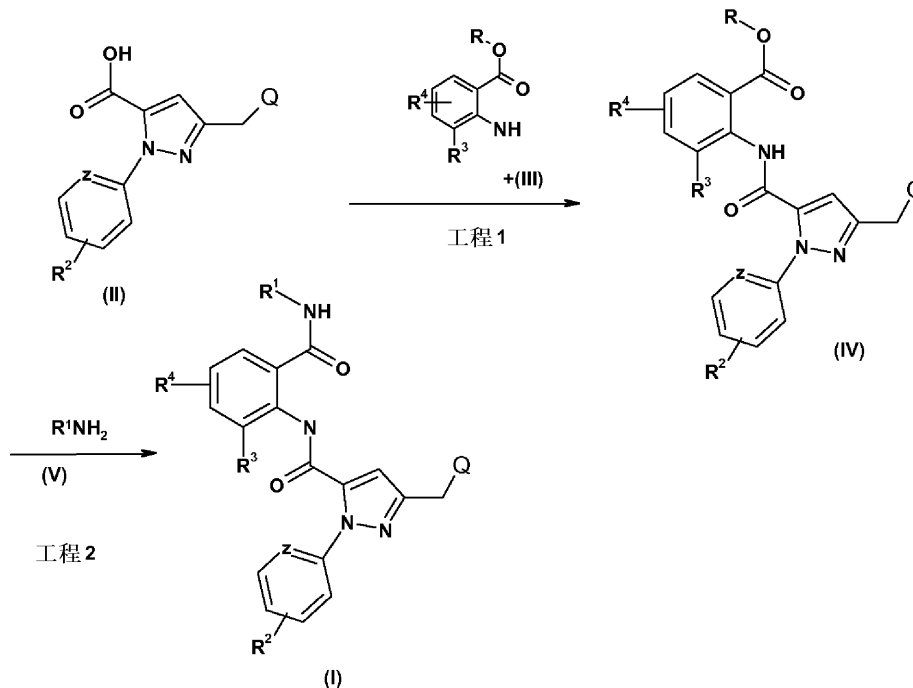
【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明による方法は、以下のスキーム(I)：

【0018】

【化10】



20

30

(式中、R、R¹、R²、R³、R⁴、QおよびZは、上記に記載した一般的意味を有する)によって例示することができる。

【0019】

スキーム(I)

用語の一般的定義：

本発明の文脈においては、用語のハロゲン(X)は、他に特に規定されない限り、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から成る群から選択される元素を含み、フッ素、塩素および臭素が好ましく、フッ素および塩素が特に好ましい。置換基は、一置換もしくは多置換であってよく、多置換の場合には、該置換基は同一であっても相違していてもよい。

【0020】

1つ以上のハロゲン原子(-X)で置換されたアルキル基(=ハロアルキル基)は、例えば、トリフルオロメチル(CF₃)、ジフルオロメチル(CHF₂)、CCl₃、CFCl₂、CF₃CH₂、ClCH₂、CF₃CCl₂から選択される。

50

【0021】

本発明の文脈では、アルキル基は、他に特に規定されない限り、直鎖もしくは分岐炭化水素基である。本発明の文脈では、アルキル基はまた別の基で一置換もしくは多置換されていてよい。例えば、シアノアルキル基は、シアノメチル、シアノエチルなどから選択され、ニトロアルキル基は、例えば、ニトロメチル、ニトロエチルなどから選択される。

【0022】

アルコキシアルキル基は、アルコキシで置換されたアルキル基である。特にこれは、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシエチルなどの意味を含む。

【0023】

アルキルおよび $C_1 - C_{12}$ - アルキルの定義には、例えば、メチル、エチル、*n* - 、イソプロピル、*n* - 、*i* s o - 、*s* e c - および *t* - ブチル、*n* - ペンチル、*n* - ヘキシル、1,3 - ジメチルブチル、3,3 - ジメチルブチル、*n* - ヘプチル、*n* - ノニル、*n* - デシル、*n* - ウンデシル、*n* - ドデシルの意味が含まれる。

10

【0024】

本発明の文脈では、シクロアルキル基は、他に特に規定されない限り、環式飽和炭化水素基である。

【0025】

本発明の文脈では、アリール基は、他に特に規定されない限り、O、N、PおよびSから選択される1つ、2つもしくはそれ以上のヘテロ原子を有してよく、また別の基で置換されていてよい芳香族炭化水素基である。

20

【0026】

本発明の文脈では、アリールアルキル基およびアリールアルコキシ基は、他に特に規定されない限り、アリール基で置換されていてアルキレン鎖を有してよく、各々アルキルおよびアルコキシ基である。詳細には、アリールアルキルの定義には、例えばベンジル - およびフェニルエチルの意味が含まれ、アリールアルコキシの定義には、例えばベンジルオキシの意味が含まれる。

【0027】

本発明の文脈では、アルキルアリール基（アルカリール基）およびアルキルアリーロキシ基は、他に特に規定されない限り、アルキル基で置換されていて C_{1-8} - アルキレン鎖を有してよく、アリール骨格もしくはアリーロキシ骨格内のO、N、PおよびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を有してよく、各々アリール基およびアリーロキシ基である。

30

【0028】

適切であれば、本発明による化合物は、特に立体異性体、例えば、EおよびZ、トレオおよびエリス口、およびさらに光学異性体、ならびに適切であればさらに互変異性体の様々な可能性のある異性体形の混合物として存在してよい。本明細書で開示されるのはEおよびZ異性体の両方、ならびにトレオおよびエリス口、光学異性体、これらの異性体および可能性のある互変異性体形のいずれかの混合物である。

【0029】

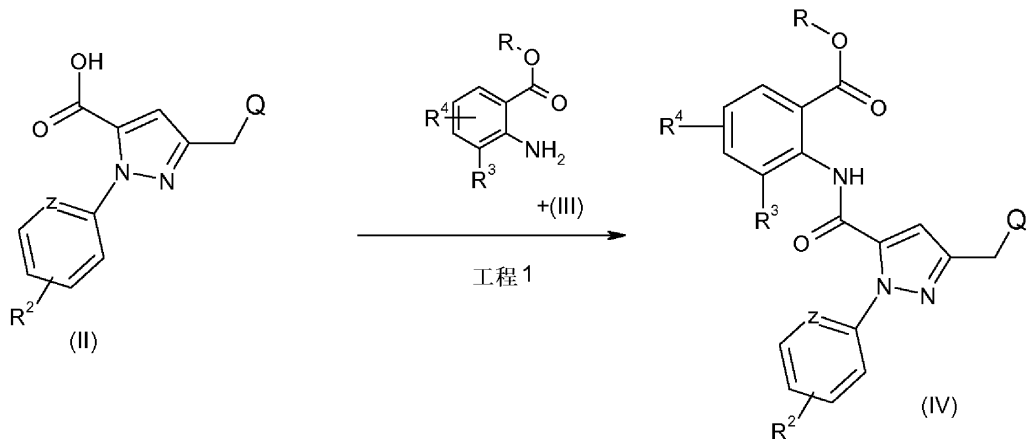
工程1

式(IV)の化合物は、式(II)のテトラゾール置換ピラゾール酸を式(III)のアントラニル酸エステルと反応させる工程によって得られる。

40

【0030】

【化11】



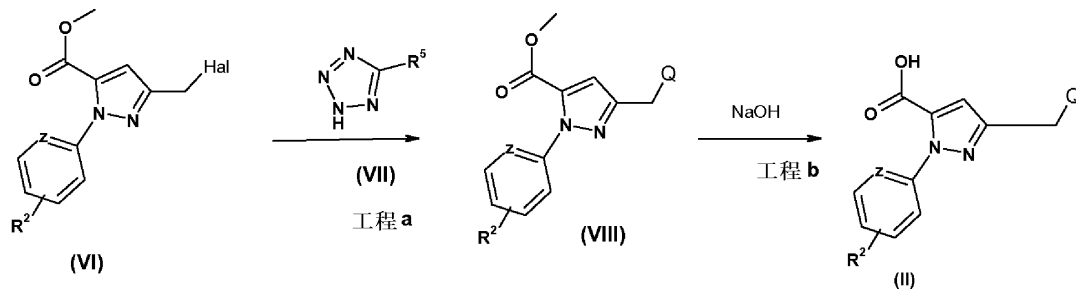
10

式(III)のアントラニル酸エステルは、公知である(国際公開第2008/070158号パンフレットを参照されたい)。式(II)のピラゾール酸も同様に公知である(国際公開第2007/144100号パンフレットを参照されたい)。式(II)のピラゾール酸は、例えば、式(VI)のハロメチルピラゾールエステルおよび式(VII)のパーフルオロアルキルピラゾールから2工程のaおよびbで製造できる(スキーム(II)および調製実施例を参照されたい)。ここで、形成される式(VIII)の化合物は、塩基性加水分解(工程b)によって式(II)のピラゾール酸に変換させられる。

20

【0031】

【化12】



30

スキーム(II)

式(VI)のハロメチルピラゾールエステルは同様に公知であり、国際公開第2011/7073101号パンフレットに記載されたように製造できる。式(VII)のパーフルオロアルキルピラゾールは公知である。それらの一部は市販で入手さえできる、またはそれらは公知の方法によって得ることができる(例えば、国際公開第2004/020445号パンフレット、William P. Norris, J. Org. Chem., 1962, 27(9), 3248-3251、Henry C. Brown, Robert J. Kassal, J. Org. Chem., 1967, 32(6), 1871-1873、Dennis P. Curran, Sabine Hadida, Sun-Young Kim, Tetrahedron, 1999, 55(29), 8997-9006、L.D. Hansen, E.J. Baca, P. Scheiner, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1970, 7, 991-996, JACS V. 27, p. 3248を参照されたい)。

40

【0032】

工程1

基本原理として、工程1は、塩基の存在下で実施される。適切な塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシドである。好ましいのは、例えばトリアルキルアミン、ピリジン、アルキルピリジン、ホスフ

50

アゼンおよび 1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデセン (D B U) などの有機塩基である。特に好ましいのは、例えば - ピコリン、2, 6 - ジメチルピリジン、2 - メチル - 5 - エチルピリジン、2, 3 - ジメチルピリジンなどのピリジン、アルキルピリジンである。本発明による方法工程 1 を実施する場合は、式 (I I) のピラゾール 1 モル当たり好ましくは 1 . 5 m o l ~ 4 m o l、特に好ましくは 1 . 5 ~ 3 当量の塩基が使用される。工程 1 は、縮合剤の存在下で実施される。このために適切であるのは、そのようなカップリング反応のために一般的である全ての作用物質である。挙げることのできる例は、例えばホスゲン、三臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンもしくは塩化チオニルなどの酸ハロゲン化物形成剤、例えばエチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート、イソプロピルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメートもしくは塩化メタンスルホニル、p - トルエンスルホニルクロライドなどの無水物形成剤、例えば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) などのカルボジイミド、もしくは、例えば五酸化リン、ポリリン酸、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、2 - エトキシ - N - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q)、トリフェニルホスフィン / 四塩化炭素、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) 塩化ホスフィンもしくはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどの他の慣習的な縮合剤である。例えば、ポリマー結合シクロヘキシルカルボジイミドなどのポリマー担持試薬もまた使用できる。特に適切であるのは、塩化メタンスルホニル (塩化メシル) およびホスゲンである。本発明による方法工程 1 を実施する場合は、式 (I I) のピラゾール 1 モル当たり好ましくは 1 m o l ~ 3 m o l、特に好ましくは 1 . 5 ~ 2 . 5 m o l の縮合剤が使用される。

【 0 0 3 3 】

本発明による前記方法工程は、好ましくは 0 ~ + 8 0 の温度範囲内、特に好ましくは 1 0 ~ + 5 0 の温度で実施される。

【 0 0 3 4 】

本発明による前記方法工程を実施する場合は、式 (I I) のピラゾール酸 1 モル当たり等モル量の式 (I I I) の化合物が使用される。

【 0 0 3 5 】

本発明による方法工程 (1) は、一般に大気圧下で実施される。しかしまたは、減圧下もしくは高圧下で操作することも可能である。

【 0 0 3 6 】

反応時間は余り重要ではなく、1 ~ 数時間の範囲内で、バッチサイズ、置換基 R⁵ および温度に依存して選択されてよい。

【 0 0 3 7 】

適切な溶媒は、例えば、石油エーテル、n - ヘキサン、n - ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンもしくはデカリンなどの脂肪族、脂環式もしくは芳香族炭化水素類、および、例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタンもしくはトリクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル t e r t - ブチルエーテル、メチル t e r t - アミルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタンもしくはアニソールなどのエーテル類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル、n - もしくはイソブチロニトリルもしくはベンゾニトリルなどのニトリル類、例えば N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルホルムアニリド、N - メチルピロリドンもしくはヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、例えばジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、もしくは、例えばスルホランなどのスルホン類、例えばメタノール、エタノール、イソプラノールなどのアルコール類、または溶媒混合物である。特に好ましいのは、アセトン、アセトニトリル、トルエン、メチル t e r t - ブチルエーテル、T H F を使用することである。特に適切であるのは、アセトニトリル、T H F、D M F お

よびNMPである。

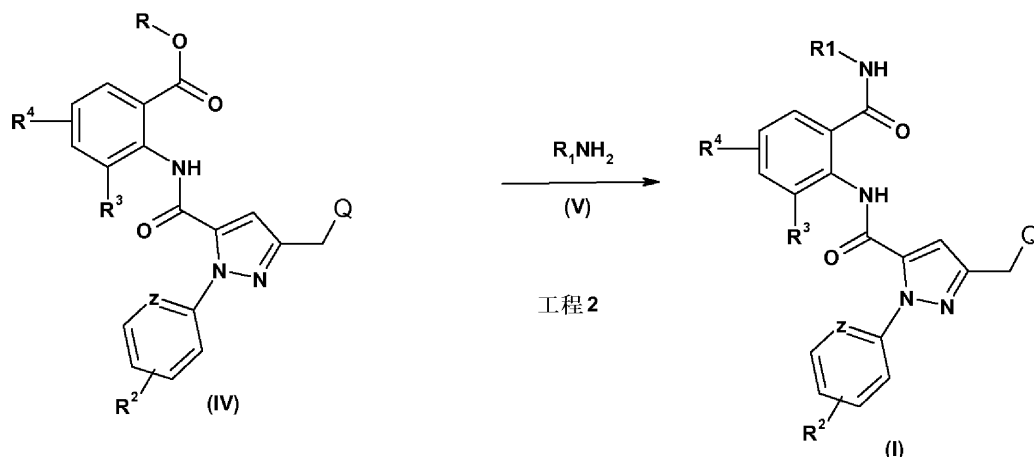
【0038】

工程2

工程1において形成された式(IV)の化合物は、式(I)：

【0039】

【化13】



10

のアントラニル酸ジアミド誘導体に変換される。

20

【0040】

驚くべきことに、現在では、式(IV)の化合物は選択的に、そして極めて穏やかな条件下で反応して式(I)のアントラニル酸ジアミド誘導体を生じることが見いだされている。極めて穏やかな条件は、例えば、以下の条件を意味すると理解すべきであるが、これには限定されない。

【0041】

この反応は、一般には大気圧下で実施される。しかし、一方で加圧下で操作することもまた可能である(例えば、オートクレーブ内でのMeNH₂との反応)。

【0042】

バッチサイズおよび温度に依存して、反応時間は、1時間~数時間の範囲内で選択することができる。

30

【0043】

前記反応工程は、好ましくは溶媒中で実施される。適切な溶媒は、例えば、水、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールもしくはブタノールなどのアルコール類、例えばn-ヘキサン、フッ素および塩素原子で置換されていてよいベンゼンもしくはトルエン、例えば塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロベンゼンもしくはジクロロベンゼンなどの脂肪族および芳香族炭化水素類、例えばジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロピルエチルエーテル、ジオキサン、ジグリム、ジメチルグリコール、ジメトキシエタン(DME)もしくはTHFなどのエーテル類、例えばメチルニトリル、アセトニトリル、ブチルニトリルもしくはフェニルニトリルなどのニトリル類、例えばジメチルホルムアミド(DMF)もしくはN-メチルピロリドン(NMP)などのアミド類からなる群から選択され、またはそのような溶媒と水、アセトニトリル、ジクロロメタンおよび特に適切であるアルコール類(エタノール)との混合物である。特に好ましいのは、THF、アセトニトリル、アルコール類である。

40

【0044】

使用されるのは、式(V)(式中、R¹は、好ましくは(C₁-C₆)-アルキルを表す)の化合物である。

【0045】

置換は、塩基または酸の添加によってさらに促進することができる。適切な塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水

50

酸化物類、例えば Na_2CO_3 、 K_2CO_3 などのアルカリ金属炭酸塩類、および、例えば NaOAc 、 KOAc 、 LiOAc などの酢酸塩、および、例えば NaOMe 、 NaOEt 、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu などのアルカリ金属アルコキシド、および、例えば トリアルキルアミン、アルキルピリジン、ホスファゼンおよび 1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデセン (DBU) などの有機塩基類である。好ましいのは、例えばピリジン、アルキルピリジンなどの有機塩基類である。

【 0 0 4 6 】

適切な酸は、 CH_3COOH 、 CF_3COOH 、 $p\text{-TSA}$ 、 HCl 、 H_2SO_4 である。

【 0 0 4 7 】

本発明による方法工程 (2) は、好ましくは 0 ~ + 1 0 0 の温度範囲内、特に好ましくは 1 0 ~ + 8 0 の温度、極めて特に好ましくは 1 0 ~ 6 0 で実施される。

【 0 0 4 8 】

本発明による方法工程 (2) は、一般に大気圧下で実施される。しかし、一方で、減圧下もしくはオートクレーブ内の加圧下で操作することも可能である。

【 0 0 4 9 】

バッチサイズおよび温度に依存して、反応時間は、1 時間 ~ 数時間の範囲内で選択することができる。

【 0 0 5 0 】

製造実施例

以下の調製実施例は、本発明を制限することなく例示する。

【 0 0 5 1 】

実施例 1

1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (主異性体) および 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (副成分) の異性体混合物。

【 0 0 5 2 】

5 0 m L のアセトン中の 2 . 8 6 g (0 . 0 1 m o l) の 3 - (クロロメチル) - 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチルおよび 1 . 6 g (0 . 0 1 m o l) のナトリウム 5 - (トリフルオロメチル) テトラゾール - 2 - イドおよび 0 . 1 5 g の K I を 5 6 で 9 時間加熱した。塩をろ過して取り除き、アセトンを減圧下で除去した。これにより 4 . 5 9 g の生成物が 2 つの異性体の 9 : 1 混合物として得られた。

【 0 0 5 3 】

解析評価

主異性体

^1H NMR (CD_3CN) : 8 . 5 2 (1 H , d) ; 7 . 9 5 (1 H , d) , 7 . 4 5 (1 H , d d) ; 7 . 1 0 (1 H , s) ; 6 . 0 5 (2 H , s) ; 3 , 7 5 (3 H , s) p p m .

^{19}F NMR - 6 4 . 0 5 p p m .

副成分

^{19}F NMR - 6 1 . 4 6 p p m .

^1H NMR (CD_3CN) : 8 . 5 0 (1 H , d) ; 7 . 9 0 (1 H , d) , 7 . 4 5 (1 H , d d) ; 6 . 9 5 (1 H , s) ; 5 . 8 0 (2 H , s) ; 3 . 7 0 (3 H , s) p p m .

実施例 2

1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (主異性体)

10

20

30

40

50

および 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (副成分) の異性体混合物

4 . 5 9 g の実施例 1 からの混合物を 4 0 m L のメタノール中に溶解させ、 2 g の NaOH を濃度 1 0 % の水溶液として加えた。この混合液を 3 時間にわたり室温で攪拌した。

【 0 0 5 4 】

濃度 1 0 % の HCl を加えてこの溶液の pH を 3 に調整し、生成物はメチル tert - ブチルエーテルを用いて抽出した。溶媒の除去後、残留物 (4 g) は、それ以上の精製を行わずにさらに反応させた。

【 0 0 5 5 】

解析評価 主異性体 9 2 %

¹H NMR (CD₃CN) : 1 3 . 5 (b s) , 8 . 5 2 (1 H , d) ; 8 . 2 (1 H , d) , 7 . 6 (1 H , d d) ; 7 . 2 (1 H , s) ; 6 . 2 5 (2 H , s) p p m .

¹⁹F NMR - 6 4 . 2 5 p p m .

実施例 3

2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸メチルおよび 2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸メチルの異性体混合物。

【 0 0 5 6 】

3 . 7 3 g (1 0 m m o l) の 9 : 1 の比率にある 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の混合物を最初に 2 0 m L のアセトニトリル中に装填して 0 °C へ冷却し、最初に 1 . 9 7 g (2 7 m m o l) のピリジンおよび次に 1 . 9 3 g (1 7 m m o l) の塩化メタンスルホニルをこの温度で加えた。この混合液を 0 °C で 1 時間攪拌し、1 . 9 g (1 0 m m o l) の 2 - アミノ - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸メチルおよび 0 . 7 9 g (1 0 m m o l) のピリジンを次に 0 °C で加えた。

【 0 0 5 7 】

この反応混合液を 5 0 °C へ加熱し、計 1 2 時間にわたり 5 0 °C で攪拌した。3 0 m L の水を加え、この混合液を 1 0 °C へ冷却した。沈降物をろ過して除き、水で洗浄した。これにより、9 3 : 7 の比率で 2 つの位置異性体の混合物として 4 . 6 3 g (8 5 %) の生成物が得られた。

【 0 0 5 8 】

解析評価

【 0 0 5 9 】

10

20

30

【表 1】

H/C	δ H/ppm	Mult.	rel. No. H	δ H/ppm 異性体	Mult.	rel. No. H
1	8.00	D	1	8.00	D	1
2	8.01	D	1	8.01	D	1
3	3.70	S	3	3.70	S	3
4	10.58	S	1	10.57	S	1
5	2.26	S	3	2.25	S	3
6	7.42	S	1	7.36	S	1
7	6.34	S	2	6.12	S	2
8	8.49	DD	1	8.48	DD	1
9	7.61	DD	1	7.60	DD	1
10	8.18	DD	1	8.15	DD	1

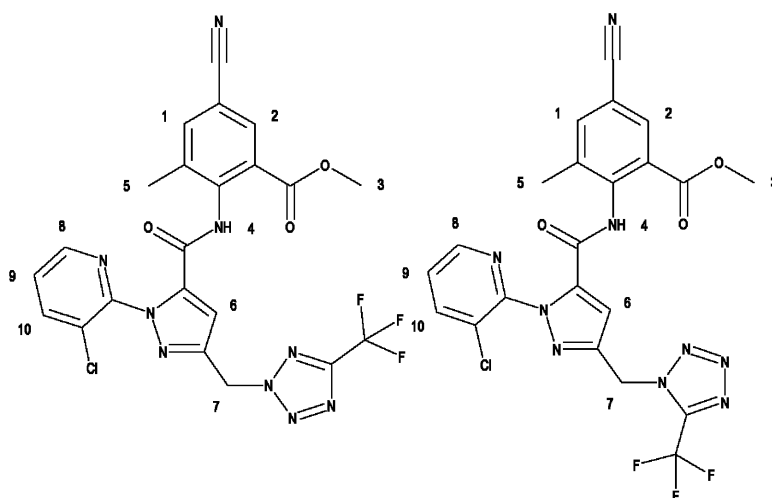
10

20

【0060】

【化14】

30



40

実施例 4

【0061】

2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸エチルおよび 2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール

50

- 1 - イル]メチル} - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]カルボニル}アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸エチルの異性体混合物

実施例 1 の手順にしたがった。しかし 2 - アミノ - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸エチルを使用した。

【 0 0 6 2 】

収率 8 1 %。

実施例 5

【 0 0 6 3 】

1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - N - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) - フェニル] - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (主異性体) および 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - N - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (副成分) の 9 3 : 7 の比率にある異性体混合物

5 . 4 5 g の 2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸メチルおよび 2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸メチルの異性体混合物を 3 0 m L のアセトニトリル中に溶解させた。1 当量のメチルアミン (T H F 中の溶液として) を次に加えた。この混合液を 3 0 で 4 時間攪拌し、3 0 m L の水で希釈し、沈降物をろ過して取り除いた。これにより 5 . 1 g (9 3 %) の生成物が 9 3 : 7 の異性体比を有する白色固体として得られた。

【 0 0 6 4 】

解析評価

主異性体 9 4 %

【 0 0 6 5 】

10

20

【表 2】

H/C	$\delta\text{H/ppm}$	Mult.	rel. No. H	$\delta\text{C/ppm}$	Mult.	rel. No. C
1	-	-	-	118.7	Q	1
2	-	-	-	156.1	Q	1
3	6.34	S	2	51.3	T	1
4	-	-	-	145.6	S	1
5	7.40	S	1	108.5	D	1
6	-	-	-	138.8	S	1
7	-	-	-	156.3	S	1
8	10.55	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137.6	S	1
10	-	-	-	138.7	S	1
11	-	-	-	166.2	S	1
12	8.38	Q	1	-	-	-
13	2.66	D	3	26.3	Q	1
14	7.75	D	1	129.7	D	1
15	-	-	-	109.4	S	1
16	-	-	-	118.3	S	1
17	7.87	D	1	135.2	D	1

10

20

30

40

H/C	δ H/ppm	Mult.	rel. No. H	δ C/ppm	Mult.	rel. No. C
18	-	-	-	138.0	S	1
19	2.20	S	3	18.0	Q	1
20	-	-	-	149.1	S	1
21	-	-	-	128.0	S	1
22	8.16	DD	1	139.4	D	1
23	7.60	DD	1	126.7	D	1
24	8.48	DD	1	147.3	D	1

10

副成分

20

【 0 0 6 6 】

【表 3】

H/C	δ H/ppm	Mult.	rel. No. H	δ C/ppm	Mult.	rel. No. C
1	-	-	-	118.1	Q	1
2	-	-	-	145.9	Q	1
3	6.11	S	2	47.0	T	1
4	-	-	-	145.9	S	1
5	7.35	S	1	107.7	D	1
6	-	-	-	138.8	S	1
7	-	-	-	156.2	S	1
8	10.54	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137.6	S	1

30

40

H/C	$\delta\text{H/ppm}$	Mult.	rel. No. H	$\delta\text{C/ppm}$	Mult.	rel. No. C
10	-	-	-	135.2	S	1
11	-	-	-	166.2	S	1
12	8.37	Q	1	-	-	-
13	2.66	D	3	26.3	Q	1
14	7.75	D	1	129.7	D	1
15	-	-	-	109.3	S	1
16	-	-	-	118.3	S	1
17	7.87	D	1	135.4	D	1
18	-	-	-	138.0	S	1
19	2.19	S	3	17.9	Q	1
20	-	-	-	149.1	S	1
21	-	-	-	128.1	S	1
22	8.14	DD	1	139.4	D	1
23	7.58	DD	1	126.7	D	1
24	8.47	DD	1	147.2	D	1

10

20

30

実施例 6

【 0 0 6 7 】

1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - N - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (主異性体) および 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - N - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (副成分) の 9 3 : 7 の比率にある異性体混合物

40

実施例 3 の手順にしたがった。しかし、2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) - 5 - シアノ - 3 - メチル安息香酸エチルおよび 2 - ({ [1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 -

50

イル]カルボニル}アミノ)-5-シアノ-3-メチル安息香酸エチルの異性体混合物を使用した。

フロントページの続き

- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 パツエノク, セルゲイ
ドイツ国、4 2 6 9 9 ・ゾーリングン、ヴァイツパーラウア・シュトラッセ・5 7
- (72)発明者 フォルツ, フランク
ドイツ国、5 0 8 2 5 ・ケルン、ヘルムホルツシュトラッセ・6 9 (レヒツ)
- (72)発明者 ルイ, ノルベルト
ドイツ国、5 1 5 1 9 ・オーデンタール、アム・ゲウス・ガーテン・2
- (72)発明者 ネーフ, アルンド
ドイツ国、5 1 3 9 9 ・ブルシャイト、ボーンハイム・1 9 ・アー
- (72)発明者 スジバルスキ, シルビア
ドイツ国、5 1 3 7 7 ・レーパーケーゼン、テオドルシュトラッセ・8

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2010/069502(WO, A1)
特表2009-539902(JP, A)
特表2003-528070(JP, A)
特表2006-514632(JP, A)
米国特許出願公開第2011/0046186(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/14
CAplus/REGISTRY(STN)