

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4869251号
(P4869251)

(45) 発行日 平成24年2月8日(2012.2.8)

(24) 登録日 平成23年11月25日(2011.11.25)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7D 213/61	(2006.01)	CO7D 213/61	
CO7C 233/69	(2006.01)	CO7C 233/69	CSP
CO7C 233/82	(2006.01)	CO7C 233/82	
AO1N 43/40	(2006.01)	AO1N 43/40	IO1A
AO1P 3/00	(2006.01)	AO1P 3/00	

請求項の数 9 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2007-547473 (P2007-547473)	(73) 特許権者	507203353
(86) (22) 出願日	平成17年12月19日 (2005.12.19)		バイエル・クroppサイエンス・アーゲー
(65) 公表番号	特表2008-524307 (P2008-524307A)		BAYER CROPPSCIENCE A
(43) 公表日	平成20年7月10日 (2008.7.10)		G
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/056895		ドイツ国、40789・モンハイム、アル
(87) 国際公開番号	W02006/067103		フレートーノベルーシュトラーセ・50
(87) 国際公開日	平成18年6月29日 (2006.6.29)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成19年10月31日 (2007.10.31)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	04356203.2	(74) 代理人	100103920
(32) 優先日	平成16年12月21日 (2004.12.21)		弁理士 大崎 勝真
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

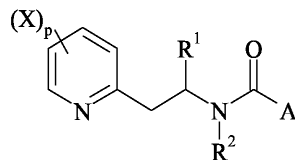
(54) 【発明の名称】 2-ピリジルエチルカルボキサミド誘導体の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



のN-[2-(2-ピリジニル)エチル]カルボキサミド誘導体またはその塩の調製方法であり、

前記一般式(I)のカルボキサミド誘導体が、

・N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル}-2-トリフルオロメチルベンズアミド；

・N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル}-2-ヨードベンズアミド；および

・N-{2-[3,5-ジクロロ-2-ピリジニル]エチル}-2-トリフルオロメチルベンズアミド

から成る群から選択され、

前記方法は：

(A)・反応スキーム 1 による第 1 ステップ：

【化 2】



10

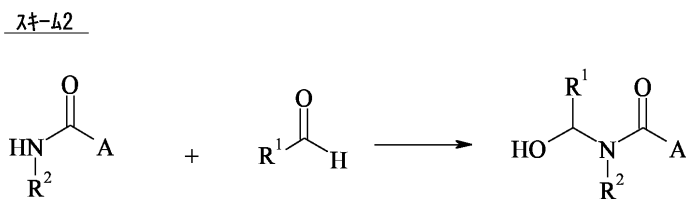
(ここで

- ・ A は、2 - トリフルオロメチルフェニルまたは 2 - ヨードフェニルであり、
- ・ R² は、水素原子であり；
- ・ Hal は、ハロゲン原子を表す）

であって、R²NH₂ 水溶液 / ハロゲンベンゾイル誘導体モル比が 1 ないし 10 におけるハロゲンベンゾイル誘導体と R²NH₂ 水溶液との反応を含み、カルボキサミド誘導体を提供すること；

(B)・反応スキーム 2 による第 2 ステップ：

【化 3】



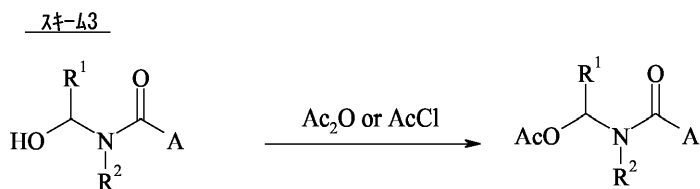
20

(ここで、R¹ は、水素原子であり、R² および A は、上で定義したとおりである）
 であって、極性溶媒中、20 から還流温度で、アルデヒド基 / カルボキサミド誘導体モル比が 1 ないし 10 における、ステップ 1 で得られたカルボキサミド誘導体とアルデヒド基との反応を含み、N - ヒドロキシメチルカルボキサミド誘導体を提供すること；

30

(C)・反応スキーム 3 による第 3 ステップ：

【化 4】



(ここで・R¹、R² および A は、上で定義したとおりであり；および

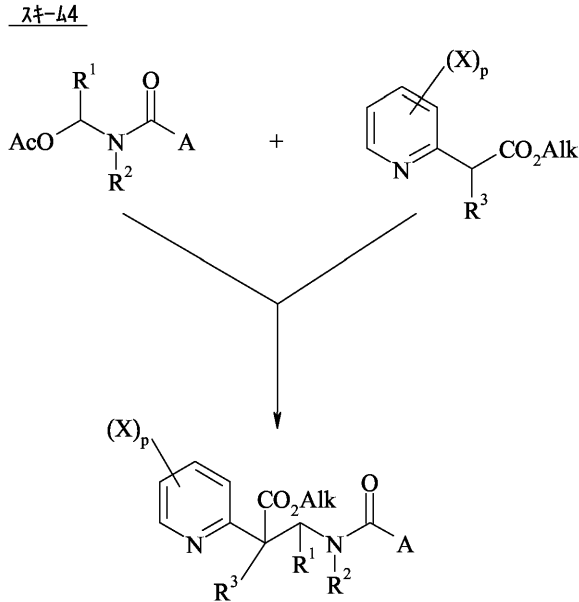
40

- ・ Ac は、アセチル基を表す）

であって、有機溶媒中、無機または有機塩基の存在下で、Ac₂O または AcCl / N - ヒドロキシメチルカルボキサミド誘導体モル比が 1 ないし 10 における、ステップ 2 で得られた N - ヒドロキシメチルカルボキサミド誘導体と無水酢酸 (Ac₂O) または塩化アセチル (AcCl) との反応を含み、N - アセトキシメチルカルボキサミド誘導体を提供すること；

(D)・反応スキーム 4 による第 4 ステップ：

【化5】

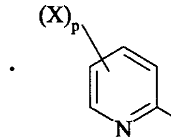


10

(ここで

【化6】

20



で表される部分は、3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル又は3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニルを表し、但し、A が 2 - ヨードフェニルである場合、前記部分は 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニルではない；

- ・ R¹、R²およびAは、上で定義したとおりであり；
- ・ R³は、水素原子を表し；および
- ・ Alkは、C₁ ~ C₈ - アルキル基を表す)

30

であって、有機溶媒中、塩基の存在下で、N - アセトキシメチルカルボキサミド誘導体 / 酢酸 2 - ピリジニル誘導体モル比が 1 ないし 5 における、ステップ 3 で得られた N - アセトキシメチルカルボキサミド誘導体と酢酸 2 - ピリジニル誘導体との反応を含み、2 - ピリジニルエチルカルボキサミド誘導体を提供すること；

(E)・ステップ 4 で得られた 2 - ピリジニルエチルカルボキサミド誘導体を脱カルボキシル化して一般式 (I) の化合物とすることを含む第 5 ステップを含む、調製方法。

【請求項 2】

ステップ A が水および有機溶媒の混合物の存在下で行われることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 3】

ステップ A が、0 ないし還流温度で行われることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ B が、触媒量の無機塩基の存在下で行われることを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

ステップ C が、0 から 50 までの温度で行われることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 6】

ステップ C において、触媒量の塩基が導入されることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

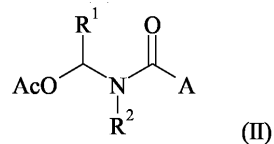
【請求項 7】

ステップ D が、0 から 80 までの温度で行われることを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

一般式 (I I)

【化 7】



10

(式中、

- ・ R¹ は、水素原子であり；
- ・ R² は、水素原子またはシクロプロピル基であり；
- ・ A は、請求項 1 で規定した通りであり；および
- ・ Ac は、請求項 1 で定義されているとおりである。）

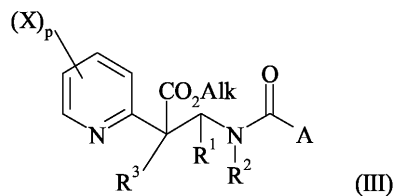
の化合物。

20

【請求項 9】

一般式 (I I I)

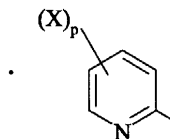
【化 8】



30

(式中、

【化 9】



で表される部分は、3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル又は 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニルを表し、但し、A が 2 - ヨードフェニルである場合、前記

40

部分は 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニルではない；

- ・ R¹、R² および A は、請求項 1 で定義されているとおりであり；

R³ は、請求項 1 で規定した通りであり；および

- ・ Alk は、C₁ ~ C₈ - アルキル基を表す。）

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、農薬化合物として有用である N - [2 - (2 - ピリジニル) エチル] カルボキサミド誘導体の、ハロゲンベンゾイル誘導体から出発して N - アセトキシメチルカルボ

50

キサミド誘導体を生成し、次にこれを2-ピリジル酢酸エステル誘導体とカップリングする新規な調製方法に関する。以下、「カルボキサミド」は、「カルボオキサミド」ともいう。

【背景技術】

【0002】

特許出願W02004/016088は、2-ハロゲノピリジン誘導体から出発して2-エチルアミノピリジン誘導体を生成し、次いでこれらの2-エチルアミノピリジン誘導体をハロゲノベンゾイル誘導体とカップリングするN-[2-(2-ピリジニル)エチル]ベンズアミド誘導体の調製法を開示している。

【0003】

この特許出願に開示されている方法は、この方法のステップの1つが、2-エチルアミノピリジン誘導体を生成させるために2-メチルシアノピリジンを還元することからなるという欠点を与えている。かかるステップは、困難であり、その収率は工業規模では受け入れられない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

われわれは今やこれらの問題を克服し、工業規模の操業に適するN-[2-(2-ピリジニル)エチル]カルボオキサミド誘導体を調製する代替方法を見出した。

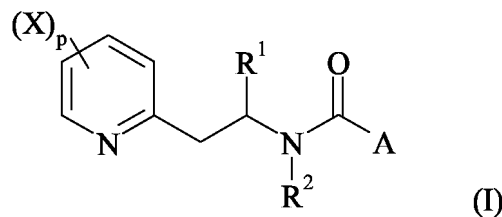
【課題を解決するための手段】

【0005】

したがって、本発明は、一般式(I)

【0006】

【化8】



のN-[2-(2-ピリジニル)エチル]カルボオキサミド誘導体またはこれの塩の調製方法に関するものであり、
式中、

- ・ p は、1、2、3または4に相当する整数であり；
- ・ X は、同じか異なり、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、スルファニル基、ペンタフルオロ-6-スルファニル基、ホルミル基、ホルミルオキシ基、ホルミルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、N-ヒドロキシカルバモイル基、カルバメート基、(ヒドロキシイミノ)-C₁~C₆-アルキル基、C₁~C₈-アルキル、1から5個のハロゲン原子を有するC₁~C₈-ハロゲノアルキル、C₂~C₈-アルケニル、C₂~C₈-アルキニル、C₁~C₈-アルキルアミノ、ジ-C₁~C₈-アルキルアミノ、C₁~C₈-アルコキシ、1から5個のハロゲン原子を有するC₁~C₈-ハロゲノアルコキシ、C₁~C₈-アルキルスルファニル、1から5個のハロゲン原子を有するC₁~C₈-ハロゲノアルキルスルファニル、C₂~C₈-アルケニルオキシ、1から5個のハロゲン原子を有するC₂~C₈-ハロゲノアルケニルオキシ、C₃~C₈-アルキニルオキシ、1から5個のハロゲン原子を有するC₃~C₈-ハロゲノアルキニルオキシ、C₃~C₈-シクロアルキル、1から5個のハロゲン原子を有するC₃~C₈-ハロゲノシクロアルキル、C₁~C₈-アルキルカルボニル、1から5個のハロゲン原子を有するC₁~C₈-ハロゲノアルキルカルボニル、C₁~C₈-アルキ

10

20

30

40

50

ルカルバモイル、ジ - $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルバモイル、(N - $C_1 \sim C_8$ - アルキル) オキシカルバモイル、 $C_1 \sim C_8$ - アルコキシカルバモイル、(N - $C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $C_1 \sim C_8$ - アルコキシカルバモイル、 $C_1 \sim C_8$ - アルコキシカルボニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルボニルオキシ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルボニルアミノ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ - $C_1 \sim C_8$ - アルキルアミノカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルオキシカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルフェニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_8$ -

10

アルキルスルフィニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルホニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルスルホニル、($C_1 \sim C_6$ - アルコキシイミノ) - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、($C_1 \sim C_6$ - アルケニルオキシイミノ) - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、($C_1 \sim C_6$ - アルキニルオキシイミノ) - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、(ベンジルオキシイミノ) - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ベンジルオキシ、ベンジルスルファニル、ベンジルアミノ、フェノキシ、フェニルスルファニルまたはフェニルアミノであり；

・ R^1 は、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルまたは $C_1 \sim C_8$ - アルコキシカルボニルであり；

・ R^2 は、水素原子またはシクロプロピル基であり；

20

・ A は、フェニル基または同じであっても異なってもよい 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員もしくは 7 員の非縮合複素環（この複素環は、炭素原子によって結合している）を表し、この基のそれぞれは、互いに独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、スルファニル基、ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル基、ホルミル基、ホルミルオキシ基、ホルミルアミノ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキル、 $C_2 \sim C_8$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ - アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルアミノ、ジ - $C_1 \sim C_8$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ - アルコキシ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ - アルコキシ - $C_2 \sim C_8$ - アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルファニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ -

30

ハロゲノアルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルコキシカルボニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルボニルオキシ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルフェニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルフィニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルホニル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルスルホニルまたは $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルホンアミドであるように選択された 1 個または複数の置換基により場合によって置換されており；

40

この 2 - ピリジンの N - オキシドに関しては、

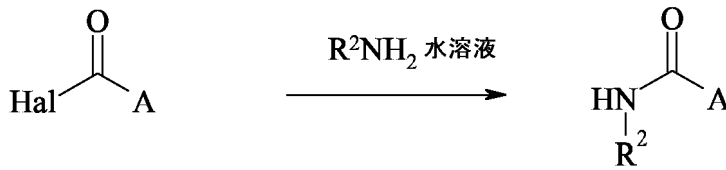
前記方法は：

(A) ・ 反応スキーム 1 による第 1 ステップ：

【 0 0 0 7 】

【化9】

スキ-ム1

(式中：・AおよびR²は、上で定義したものであり；

・Halは、ハロゲン原子を表し；

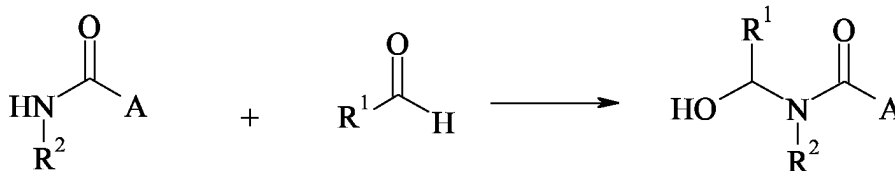
ハロゲノベンゾイル誘導体とR²NH₂水溶液とのR²NH₂水溶液/ハロゲノベンゾイル誘導体モル比が1～10におけるカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。)；

(B)・反応スキーム2による第2ステップ：

【0008】

【化10】

スキ-ム2

(式中、R¹、R²およびAは、上で定義したものであり；

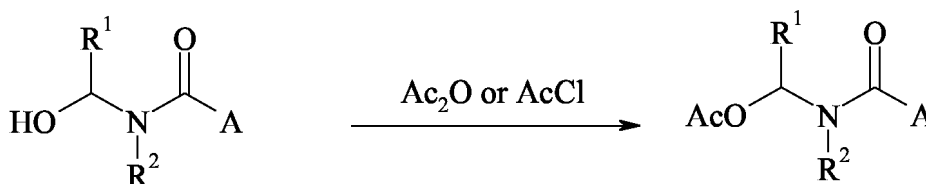
ステップ1で得られたカルボオキサミド誘導体とアルデヒド基との、アルデヒド基/カルボオキサミド誘導体モル比が1～10における、極性溶媒中、20 から還流温度でのN-ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。)；

(C)・反応スキーム3による第3ステップ：

【0009】

【化11】

スキ-ム3

(式中：・R¹、R²およびAは、上で定義したものであり；

・Acは、アセチル基を表し；

ステップ2で得られたN-ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体と無水酢酸(Ac₂O)または塩化アセチル(AcCl)との、Ac₂OまたはAcCl/N-ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体モル比が1～10における、有機溶媒中、無機または有機塩基の存在下でのN-アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。)；

(D)・反応スキーム4による第4ステップ：

【0010】

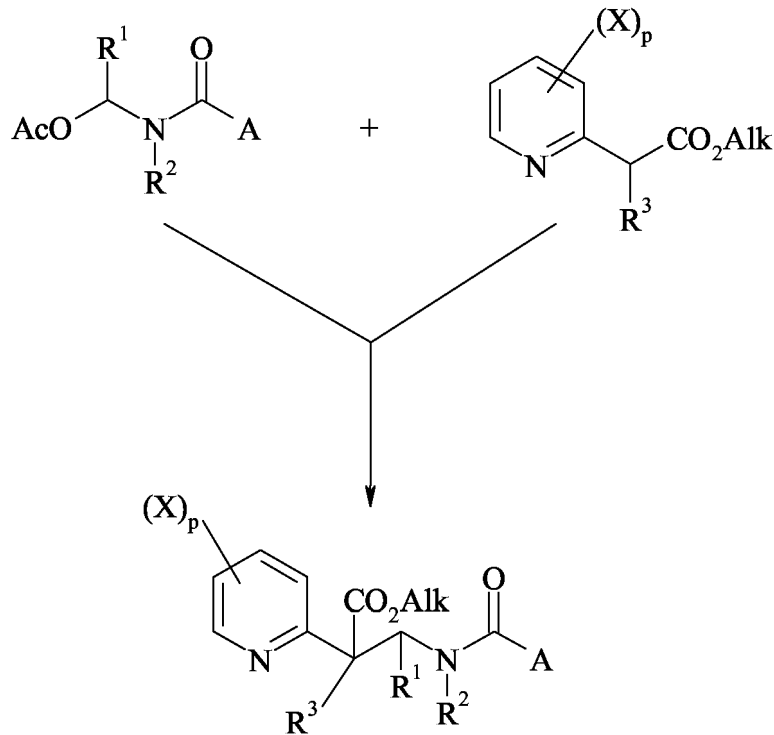
10

20

30

40

【化 1 2】

スキ-44

10

20

(式中：・X、 R^1 、 R^2 、PおよびAは、上で定義したものであり；

- ・Acは、アセチル基を表し；
- ・ R^3 は、水素原子または CO_2Alk を表し；
- ・Alkは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル基を表し；

ステップ3で得られたN-アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体と酢酸2-ピリジル誘導体との、N-アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体/酢酸2-ピリジル誘導体モル比が1~5における、有機溶媒中、塩基の存在下での2-ピリジリエチルカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。)；

30

(E)・ステップ4で得られた2-ピリジリエチルカルボオキサミド誘導体の式(I)の化合物への脱カルボキシル化を含む第5ステップを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の目的に対しては、

- ・ハロゲン原子は、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子またはフッ素原子であり得、好ましくは、ハロゲン原子は、塩素原子を意味し；
- ・カルボキシは、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ を意味し；
- ・カルボニルは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ を意味し；
- ・カルバモイルは、 $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ を意味し；
- ・N-ヒドロキシカルバモイルは、 $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NHOH}$ を意味し；
- ・アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基ならびにこれらの用語を包む部分は線状または分枝状であり得、
- ・「触媒量」で使用される化合物とは、化合物が、それぞれの試薬または中間体化合物の0.01~0.2モル当量、好ましくは、0.01~0.1モル当量の量で使用されることを意味する。

40

【0012】

50

本発明による一般式 (I) の化合物を調製する間は、2 - メチルシアノピリジン誘導体を2 - エチルアミノピリジン誘導体に還元する必要はなく、それによって本発明による方法によって得られる生成物の収量が増大する。上記方法は、したがって、工業規模で使用することができる。

【0013】

本発明によれば、2 - ピリジル部分は、 $(X)_p$ により任意の位置で置換されていてよく、ここで、Xおよびpは、上で定義されているものである。好ましくは、本発明は、一般式 (I) のN - [2 - (2 - ピリジニル) エチル] カルボオキサミド誘導体の調製法に関するものであり、ここでさまざまな特徴は以下であるように、単独または組み合わせて選択することができる：

- ・ p に関して、p は、1、2 または 3 である。好ましくは、p は 2 である。
- ・ X に関して、X は、他とは独立に、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ - ハロゲノアルキルであるものとして選択される。より好ましくは、X は、他とは独立に、塩素または CF_3 であるものとして選択され；
- ・ X により置換される 2 - ピリジル部分の位置に関して、この 2 - ピリジル部分は、3 位および/または 5 位で X により置換される。好ましくは、この 2 - ピリジル部分は、3 位および 5 位で X により置換される。

【0014】

本発明によれば、式 (I) の化合物の「エチルアミド」部分は、 R^1 および R^2 により置換されており、 R^1 および R^2 は、上で定義されているものである。好ましくは、本発明は、一般式 (I) のN - [2 - (2 - ピリジニル) エチル] ベンズアミド誘導体に関するものであり、ここでさまざまな特徴が以下の単独または組合せのものとして選択することができる：

- ・ R^1 に関して、 R^1 は、水素原子、メチル基、 CF_3 、 CHF_2 、 $CClF_2$ または CCl_3 である。より好ましくは、 R^1 は、水素原子であり；
- ・ R^2 に関して、 R^2 は、水素原子である。

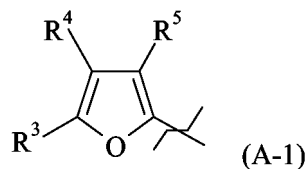
【0015】

本発明によれば、A は、5 員環の非縮合複素環を表し得る。A が 5 員複素環である本発明の方法により調製される化合物の具体例としては、以下の一般式 (I) の化合物が挙げられる。

* A が、一般式 (A - 1)

【0016】

【化13】



の複素環を表し、
式中、

- ・ R^3 および R^4 は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであり得；
- ・ R^5 は、ハロゲン原子、ニトロ基、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであることができる。

【0017】

* A が、一般式 (A - 2)

【0018】

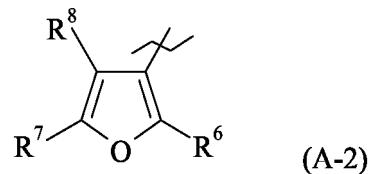
10

20

30

40

【化14】



の複素環を表し、
式中、

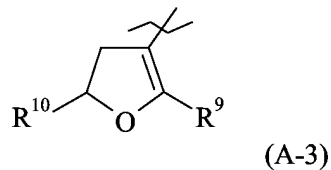
- ・ R⁶ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルであり得； 10
- ・ R⁷ および R⁸ は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルであることができる。

【0019】

* A が、一般式 (A-3)

【0020】

【化15】



の複素環を表し、
式中、

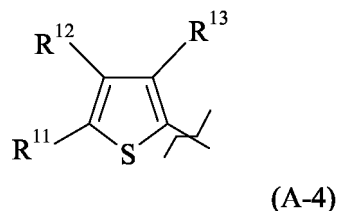
- ・ R⁹ は、ハロゲン原子、C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルであり得；
- ・ R¹⁰ は、水素原子、C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルであることができる。 30

【0021】

* A が、一般式 (A-4)

【0022】

【化16】



の複素環を表し、
式中、

- ・ R¹¹ および R¹² は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、C₁ ~ C₄ - アルキルスルホニル、ハロゲン原子または C₁ ~ C₄ - アルキルにより場合によって置換されているフェニルあるいはハロゲン原子または C₁ ~ C₄ - アルキルにより場合によって置換されているピリジルであり得；
- ・ R¹³ は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルあるいは 1 から 5 個のハロゲン原子を有す 40

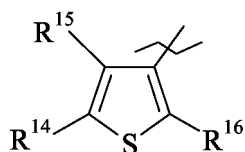
る $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルコキシであることができる。

【0023】

* A が、一般式 (A - 5)

【0024】

【化17】



(A-5)

10

の複素環を表し、

式中、

・ R^{14} および R^{15} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであり得；

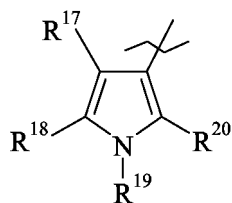
・ R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであることができる。

【0025】

* A が、一般式 (A - 6)

【0026】

【化18】



(A-6)

30

の複素環を表し、

式中、

・ R^{17} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであり得；

・ R^{18} および R^{20} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであり得；

・ R^{19} は、水素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルスルホニル、ジ ($C_1 \sim C_4$ - アルキル) アミノスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルカルボニル、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ - アルキルにより場合によって置換されているフェニルスルホニル、またはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ - アルキルにより場合によって置換されているベンゾイルであることができる。

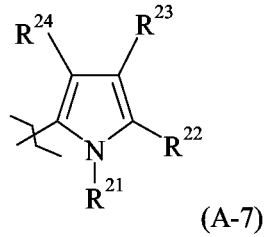
【0027】

* A が、一般式 (A - 7)

【0028】

40

【化19】



の複素環を表し、
式中、

・ R^{21} は、水素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルホニル、ジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニルスルホニル、またはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているベンゾイルであり得；

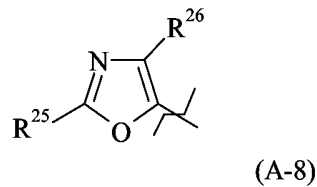
・ R^{22} 、 R^{23} および R^{25} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルであることができる。

【0029】

* Aが、一般式(A-8)

【0030】

【化20】



の複素環を表し、
式中、

・ R^{25} は、水素原子または $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり得；

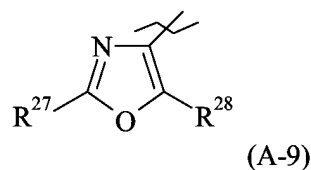
・ R^{26} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0031】

* Aが、一般式(A-9)

【0032】

【化21】



の複素環を表し、
式中、

・ R^{27} は、水素原子または $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり得；

10

20

30

40

50

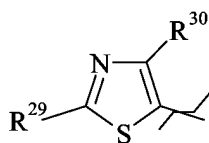
・ R^{28} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルまたはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニルであることができる。

【0033】

* Aが、一般式(A-10)

【0034】

【化22】



(A-10)

10

の複素環を表し、
式中、

・ R^{29} は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルまたはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニルであり得；

・ R^{30} は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

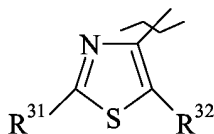
20

【0035】

* Aが、一般式(A-11)

【0036】

【化23】



(A-11)

30

の複素環を表し、
式中、

・ R^{31} は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであり得；

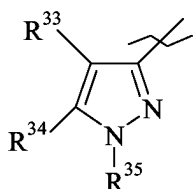
・ R^{32} は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0037】

* Aが、一般式(A-12)

【0038】

【化24】



(A-12)

40

50

の複素環を表し、
式中、

・ R³³ は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキル、C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルチオ、アミノカルボニル基またはアミノカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキルであり得；

・ R³⁴ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシまたは C₁ ~ C₄ - アルキルチオであり得；

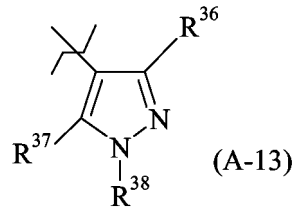
・ R³⁵ は、水素原子、フェニル、C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₂ ~ C₆ - アルケニル、C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ - C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルチオ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであることができる。

【 0 0 3 9 】

* A が、一般式 (A - 1 3)

【 0 0 4 0 】

【 化 2 5 】



の複素環を表し、
式中、

・ R³⁶ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキル、C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルチオ、アミノカルボニルまたはアミノカルボニル C₁ ~ C₄ - アルキルであり得；

・ R³⁷ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルコキシまたは C₁ ~ C₄ - アルキルチオであり得；

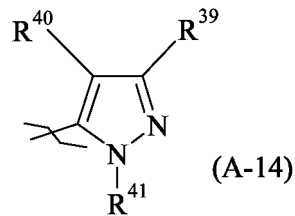
・ R³⁸ は、水素原子、C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₂ ~ C₆ - アルケニル、C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ - C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルキルチオ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する C₁ ~ C₄ - ハロゲノアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルまたはハロゲン原子、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシアルキルもしくはニトロ基により場合によって置換されているフェニルであることができる。

【 0 0 4 1 】

* A が、一般式 (A - 1 4)

【 0 0 4 2 】

【化26】



の複素環を表し、
式中、

・ R^{39} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルチオ、アミノカルボニルまたはアミノカルボニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり得；

・ R^{40} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであり得；

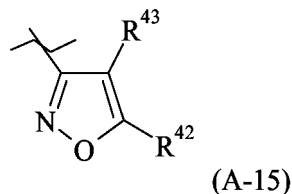
・ R^{41} は、水素原子、フェニル、ベンジル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルチオ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであることができる。

【0043】

* Aが、一般式(A-15)

【0044】

【化27】



の複素環を表し、
式中、

・ R^{42} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであり得；

・ R^{43} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0045】

* Aが、一般式(A-16)

【0046】

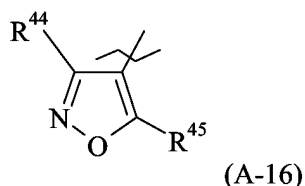
10

20

30

40

【化28】



の複素環を表し、

式中、 R^{44} および R^{45} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニル、またはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されている複素環であることができる。

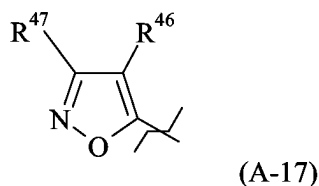
10

【0047】

* A が、一般式 (A-17)

【0048】

【化29】



20

の複素環を表し、

式中、

・ R^{46} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであり得；

・ R^{47} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

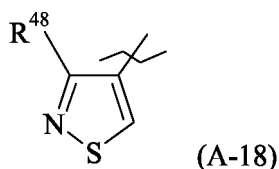
30

【0049】

* A が、一般式 (A-18)

【0050】

【化30】



40

の複素環を表し、

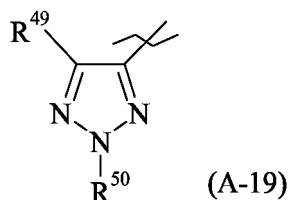
式中、 R^{48} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0051】

* A が、一般式 (A-19)

【0052】

【化31】



の複素環を表し、

式中、

・ R^{49} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであり得；

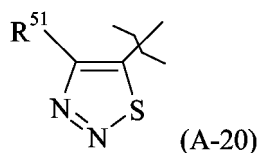
・ R^{50} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、またはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニルであることができる。

【0053】

* A が、一般式 (A-20)

【0054】

【化32】



の複素環を表し、

式中、 R^{51} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0055】

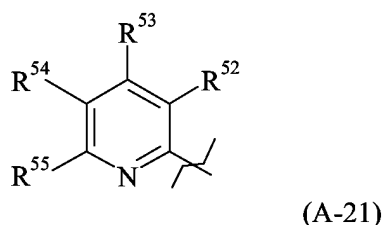
本発明によれば、A は、また、6員環の非縮合複素環を表す。本発明の方法により調製されるAが6員複素環である化合物の具体例としては、以下のものが挙げられる。

【0056】

* A が、一般式 (A-21)

【0057】

【化33】



の複素環を表し、

式中、

・ R^{52} は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルチオまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシであり得；

10

20

30

40

50

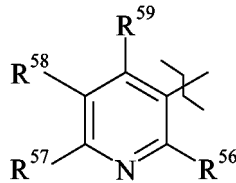
・ R^{53} 、 R^{54} および R^{55} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルフィニルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルホニルであることができる。

【0058】

* Aが、一般式(A-22)

【0059】

【化34】



(A-22)

10

の複素環を表し、
式中、

・ R^{56} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ -アルキルチオ、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシ、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニルオキシ、またはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているフェニルチオであり得；

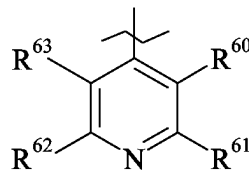
・ R^{57} 、 R^{58} および R^{59} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルホニルまたはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているN-モルホリン、またはハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより場合によって置換されているチエニルであることができる。

【0060】

* Aが、一般式(A-23)

【0061】

【化35】



(A-23)

40

の複素環を表し、

式中、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} および R^{63} は、同じか異なるものであってよく、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルチオ、1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -ア

50

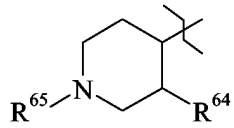
ルキルスフィニルまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキルスルホニルであることができる。

【0062】

* A が、一般式 (A - 24)

【0063】

【化36】



(A-24)

10

の複素環を表し、
式中、

・ R^{64} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルであり得；

・ R^{65} は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ - アルコシカルボニル、1 ~ 3 個のハロゲン原子により場合によって置換されているベンジル、1 ~ 3 個のハロゲン原子により場合によって置換されているベンジロキシカルボニルまたは複素環であることができる。

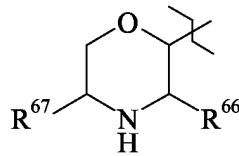
【0064】

* A が、一般式 (A - 25)

20

【0065】

【化37】



(A-25)

の複素環を表し、
式中、

30

・ R^{66} は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルチオまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルコシであり得；

・ R^{67} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ - ハロゲノアルキルまたはベンジルであることができる。

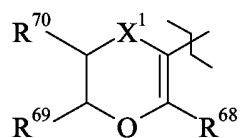
【0066】

* A が、一般式 (A - 26)

40

【0067】

【化38】



(A-26)

の複素環を表し、
式中、

50

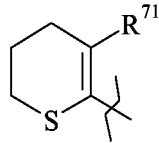
- ・ X^{1} は、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ であり得；
- ・ R^{68} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであり得；
- ・ R^{69} および R^{70} は、同じか異なるものであってよく、水素原子または $C_1 \sim C_4$ -アルキルであることができる。

【0068】

* A が、一般式 (A-27)

【0069】

【化39】



(A-27)

10

の複素環を表し、
式中、

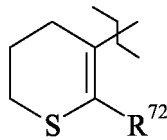
- ・ R^{71} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0070】

* A が、一般式 (A-28)

【0071】

【化40】



(A-28)

20

の複素環を表し、
式中、

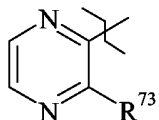
- ・ R^{72} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0072】

* A が、一般式 (A-29)

【0073】

【化41】



(A-29)

30

40

の複素環を表し、
式中、

- ・ R^{73} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは 1 から 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_4$ -ハロゲノアルキルであることができる。

【0074】

本発明によれば、A は、また、場合によって置換されているフェニル基を表すことができる。好ましくは、本発明は、A がフェニル基である一般式 (I) の N - [2 - (2 - ピ

50

リジニル)エチル]カルボオキサミド誘導体の調製法に関するものであり、ここでさまざまな特徴は、以下であるように、単独または組み合わせて選択することができる：

・Aは、1個または2個の置換基により置換される。より好ましくは、Aは、1個の置換基により置換される。

・各置換基は、他とは独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルまたは1から5個のハロゲン原子を有する $C_1 \sim C_8$ -ハロゲノアルキルであるように選択される。より好ましくは、各置換基は、他とは独立に、塩素または CF_3 であるように選択される。

・フェニル部分は、オルト位で置換される。

【0075】

本発明の方法は、

・N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル}-2-トリフルオロメチルベンズアミド；

・N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル}-2-ヨードベンズアミド；または

・N-{2-[3,5-ジクロロ-2-ピリジニル]エチル}-2-トリフルオロメチルベンズアミド

の調製に対して特に適している。

【0076】

本発明による方法の第1ステップ(ステップA)は、 R^2NH_2 水溶液/ハロゲノベンゾイル誘導体モル比が1~10において、カルボオキサミド誘導体を提供するハロゲノベンゾイル誘導体と R^2NH_2 水溶液との反応を含む。好ましくは、 R^2NH_2 水溶液/ハロゲノベンゾイル誘導体モル比は、1~5である。

【0077】

ステップAは、溶媒の使用を必ずしも必要としないが、好ましくは、ステップAは、溶媒の存在下で行われる。より好ましくは、この溶媒は、水と有機溶媒の混合物であるように選択される。適当な有機溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)またはトルエンが挙げられる。

【0078】

ステップAは、特定の温度条件を必ずしも必要としないが、好ましくは、ステップAは、0 から還流までの温度で行われる。より好ましくは、ステップAは、20 から還流するまでの温度で行われる。さらにより好ましくはステップAは、60 から還流までの温度で行われる。

【0079】

本発明による方法の第2ステップ(ステップB)は、ステップAで得られたカルボオキサミド誘導体とアルデヒド基との、アルデヒド基/カルボオキサミド誘導体モル比が1~10における、極性溶媒中、20 から還流温度での、N-ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。好ましくは、ステップBは、単独または組合せて選択される以下の条件で行うことができる：

・アシル基/カルボオキサミド誘導体モル比は、1から5である。

・極性溶媒は、水またはアルコールであるように選択される。

・反応は、還流温度で行われる。

【0080】

ステップBは、必ずしも塩基の存在下では行われないが、好ましくは、ステップBは、触媒量の無機塩基の存在下で行われる。より好ましくは、この無機塩基は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 または KOH であるように選択される。

【0081】

本発明による方法の第3ステップ(ステップC)は、ステップ2で得られたN-ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体と Ac_2O または $AcCl$ との、 Ac_2O または $AcCl$ /N-ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体モル比が1~10における、有機溶

10

20

30

40

50

媒中、無機または有機塩基の存在下での、N - アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。好ましくは、ステップCは、単独または組合せで選択される以下の条件で行うことができる：

- ・ Ac_2O または $AcCl$ / N - ヒドロキシメチルカルボオキサミド誘導体モル比が 1 ~ 5、より好ましくは 1。
- ・ この反応は、 Ac_2O と行われる。
- ・ 無機塩基は、 Na_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $LiOAc$ 、 $NaOAc$ または $KOAc$ であるように選択される。より好ましくは、無機塩基は、 Na_2CO_3 または $NaOAc$ であるように選択される。
- ・ 有機塩基は、 NEt_3 または N, N - ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロオクタン (DABCO) であるように選択される。より好ましくは、有機塩基は、N, N - ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロオクタン (DABCO) であるように選択される。
- ・ Ac_2O または $AcCl$ は、化学量論的量で導入される。
- ・ 塩基は、化学量論的量または触媒量で導入される。より好ましくは、塩基は、触媒量で導入される。

10

【0082】

ステップCは、特定の温度条件を必要としないが、好ましくは、ステップCは、0 から 50 の温度で、より好ましくは、5 から 35 の温度で、さらにより好ましくは、室温で行われる。

【0083】

20

本発明による方法の第4ステップ (ステップD) は、ステップCで得られたN - アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体と酢酸2 - ピリジル誘導体との、N - アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体 / 酢酸2 - ピリジル誘導体モル比が 1 ~ 5 における、有機溶媒中、塩基の存在下での、2 - ピリジリエチルカルボオキサミド誘導体を提供する反応を含む。好ましくは、ステップDは、単独または組合せで選択される以下の条件で行うことができる：

- ・ N - アセトキシメチルカルボオキサミド誘導体 / 酢酸2 - ピリジル誘導体モル比は 1 である。
- ・ 塩基は、アルカリ土類金属塩基、アルカリ金属水素化物塩基、水酸化物塩基、アミド塩基、アルコラート塩基、酢酸塩塩基、炭酸塩塩基、重炭酸塩塩基または第三級アミン塩基であるように選択される。より好ましくは、塩基は、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムメタノラート、ナトリウムエタノラート、カリウムt - ブタノラート、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジメチルベンジルアミン、ピリジン、N - メチルピペリジン、N - メチルモルホリン、N, N - ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロオクタン (DABCO)、ジアザビシクロノネン (DBN) またはジアザビシクロウンデセン (DBU) を含む炭化水素ベースであるように選択される。さらにより好ましくは、塩基は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミンまたはカリウムt - ブタノラートであるように選択される。

30

40

- ・ 有機溶媒は、脂肪族溶媒、脂環式溶媒、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル溶媒、アミド溶媒または尿素溶媒であるように選択される。より好ましくは、有機溶媒は、石油エーテル、ヘキサン、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、デカリン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルト - ブチルエーテル、メチルト - アミルエーテル、ジオキサソラン、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、アニソール、N, N - ジメチルホルムアミド

50

、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルホルムアニド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミドまたは1,3-ジメチル-2,2-イミダゾリノンもしくはN,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)であるように選択される。さらにより好ましくは、有機溶媒は、テトラヒドロフラン(THF)またはN,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)であるように選択される。

【0084】

ステップDは、特定の温度条件を必ずしも必要としないが、好ましくは、ステップDは、0 から80 の温度で、より好ましくは、5 から50 の温度で行われる。

【0085】

本発明による方法の第5ステップ(ステップE)は、ステップDで得られた2-ピリジルエチルカルボオキサミド誘導体の上で定義した一般式(I)の化合物への脱カルボキシル化を含む。該脱カルボキシル化反応は、既知の方法により行うことができる。該脱カルボキシル化反応は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるA.P.Synthesis, 1982, 805, 893に記載されているKrapcho反応により実施することができる。

10

【0086】

本発明による一般式(I)の化合物は、上で説明した方法により調製することができる。とは言え、本人の一般的知識および入手できる出版物に基づいて、熟練者であれば化合物のそれぞれの仕様に従ってこの方法を合成に望ましいものに修正することができる。

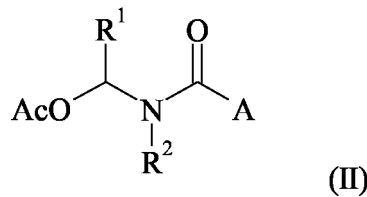
【0087】

一般式(I)の化合物の調製のために使用される中間体のいくつかは、新規である。それ故、本発明は、また、一般式(I)の化合物の調製のために有用な新規な中間体化合物にも関する。かくして、本発明によれば、一般式(II)

20

【0088】

【化42】



30

(式中、

- ・ R¹、R² および A は、上で定義したものであり；
- ・ Ac は、アセチル基を表す。)

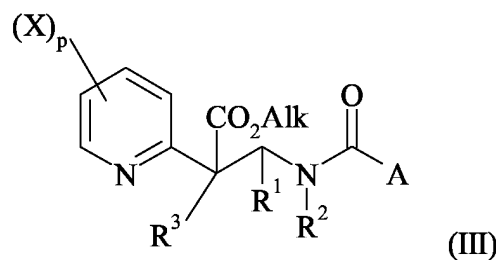
の化合物が提供される。

【0089】

本発明によれば、一般式(III)

【0090】

【化43】



40

(式中、

50

- ・ X、R¹、R²、R³、p および A は上で定義したものであり；
- ・ Alk は、C₁ ~ C₈ - アルキル基を表す。）

の化合物も提供される。

【実施例】

【0091】

本発明をここで以下の実施例を参照して説明する。

【0092】

N - { 2 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] エチル } - 2 - トリフルオロメチルベンズアミドの調製

ステップ1：2 - トリフルオロメチルベンズアミドの調製

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、2 - トリフルオロメチル安息香酸クロリド (5 . 6 g、26 . 9 mmol) およびテトラヒドロフラン (20 ml) を仕込んだ。15分間の間にアンモニア20%の水溶液 (20 ml、107 . 6 mmol) を20 で加えた。この反応混合物を2時間撹拌した。水相を次にジクロロメタンで4回 (4 x 50 ml) 抽出し、有機相を一緒にし、MgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

4 . 43 gの白色固体が得られた (単離収率 = 87%)。

NMR ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5 . 6 ~ 6 . 2 (br, 2H, NH₂) ; 7 . 5 ~ 7 . 8 (m, 4H, 八口)

【0093】

ステップ2：N - ヒドロキシメチル2 - トリフルオロメチルベンズアミドの調製

磁性バー、温度計および還流冷却器を備えた2つ口丸底フラスコに、2 - トリフルオロメチルベンズアミド (5 . 59 g、29 . 6 mmol)、水 (35 ml)、K₂CO₃ (0 . 118 g、0 . 855 mmol) およびホルムアルデヒド (3 . 82 g、127 . 3 mmol) を仕込んだ。この反応混合物を100 で15分間加熱した。水相をAcOEtで4回 (4 x 200 ml) 室温で抽出し、有機相を混合し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

5 . 8 gの白色固体が得られた (単離収率 = 90%)。

NMR ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3 . 7 (t, 1H) ; 4 . 9 (t, 2H, CH₂) ; 6 . 8 (s, 1H) ; 7 . 5 ~ 7 . 7 (m, 4H, 八口)。

質量スペクトル：[M + 1] = 220。

【0094】

ステップ3：N - アセトキシメチル2 - トリフルオロメチルベンズアミドの調製

(実施例1)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N - ヒドロキシメチル2 - トリフルオロメチルベンズアミド (3 g、13 . 7 mmol)、CH₂Cl₂ (20 ml) およびNEt₃ (1 . 93 ml、13 . 7 mmol) を仕込んだ。この溶液を5 まで冷却し、Ac₂O (1 . 93 ml、13 . 7 mmol) をゆっくりと加えた。この反応混合物を5 で2時間と20 で1時間撹拌した。この反応混合物を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

3 . 5 gの白色固体が得られた (単離収率 = 80%)。

NMR ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 2 . 1 (s, 3H, CH₃) ; 5 . 4 (d, 2H, CH₂) ; 7 . 0 (s, 1H) ; 7 . 5 ~ 7 . 7 (m, 4H, 八口)。

【0095】

(実施例2)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N - ヒドロキシメチル2 - トリフルオロメチルベンズアミド (4 . 38 g、20 mmol)、MeCN (30 ml) およびK₂CO₃ (5 . 53 g、40 mmol) を仕込んだ。この溶液を5 まで冷却し、Ac₂O (2 . 35 ml、23 mmol) をゆっくりと加えた。この反応混合物を5 で6時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、残渣を少量のMeCNで洗浄し、

10

20

30

40

50

濾液を真空下で乾燥するまで濃縮した。

5 gの白色固体が得られた。

純度 (HPLC) : 89.9%で、86%の単離収率を与えた。

マススペクトル : [M + 1] = 262、基準ピーク = [M + 1 - AcOH]。

【0096】

(実施例3)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38 g、20 mmol)、MeCN(30 ml)およびK₂CO₃(2.76 g、20 mmol)、およびNEt₃(0.2 g、2 mmol)を仕込んだ。この溶液を5℃まで冷却し、Ac₂O(2.35 ml、23 mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を5℃で2時間と室温で3時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、残渣を少量のMeCNで洗浄し、濾液を真空下で乾燥するまで濃縮した。

5.38 gの白色固体が得られた。2 mmolのNEt₃ × AcOHのために0.32 gを差し引かなければならず5.06 gを与えた。

純度 (HPLC) : 93.3%で、90%の単離収率を与えた。

【0097】

(実施例4)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38 g、20 mmol)、MeCN(30 ml)およびK₂CO₃(2.76 g、20 mmol)、およびDABCO(1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン)(0.224 g、2 mmol)を仕込んだ。この溶液を5℃まで冷却し、Ac₂O(2.35 ml、23 mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を5℃で2時間と室温で3時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、残渣を少量のMeCNで洗浄し、濾液を真空下で乾燥するまで濃縮した。

5.57 gの白色固体が得られた。2 mmolのDABCO × 2 AcOHのために0.46 gを差し引かなければならず5.11 gを与えた。

純度 (HPLC) : 92.8%で、91%の単離収率を与えた。

【0098】

(実施例5)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38 g、20 mmol)、DMAC(30 ml)およびNa₂CO₃(2.12 g、20 mmol)を仕込んだ。Ac₂O(2.35 ml、23 mmol)を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

5.8 gの無色の油状物が得られた。純度 (HPLC) : 53.75% (DMACが34.6%)で、60%の単離収率を与えた。

【0099】

(実施例6)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38 g、20 mmol)、DMAC(30 ml)およびLi₂CO₃(1.478 g、20 mmol)を仕込んだ。Ac₂O(2.35 ml、23 mmol)を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

6.2 gの無色の油状物が得られた。

純度 (HPLC) : 56% (DMACが18.9%)で、66.5%の単離収率を与えた

10

20

30

40

50

【0100】

(実施例7)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38g、20mmol)、DMAC(30ml)および Na_2CO_3 (1.06g、10mmol)を仕込んだ。 Ac_2O (2.35ml、23mmol)を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

10

5.45gの無色の油状物が得られた。

純度(HPLC): 85.45%(DMACが10.7%)で、89%の単離収率を与えた。

【0101】

(実施例8)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38g、20mmol)、DMAC(30ml)および Na_2CO_3 (0.53g、5mmol)を仕込んだ。 Ac_2O (2.35ml、23mmol)を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

20

6.2gの無色の油状物が得られた。

純度(HPLC): 81.5%(DMACが15%)で、97%の単離収率を与えた。

【0102】

(実施例9)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38g、20mmol)、DMAC(30ml)および Na_2CO_3 (0.265g、2.5mmol)を仕込んだ。 Ac_2O (2.35ml、23mmol)を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

30

6.6gの無色の油状物が得られた。

純度(HPLC): 63%(DMACが30.8%)で、80%の単離収率を与えた。

【0103】

(実施例10)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38g、20mmol)、DMAC(30ml)および K_2CO_3 (0.691g、5mmol)を仕込んだ。 Ac_2O (2.35ml、23mmol)を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

40

6.55gの無色の油状物が得られた。

純度(HPLC): 63%(DMACが30.6%)で、79%の単離収率を与えた。

【0104】

(実施例11)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド(4.38g、20mmol)、DMAC(3

50

0 ml) および NaOAc (1.641 g、20 mmol) を仕込んだ。Ac₂O (2.35 ml、23 mmol) を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

6 gの無色の油状物が得られた。

純度 (HPLC) : 84.9% (DMACが8%) で、97.5%の単離収率を与えた。

【0105】

(実施例12)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、N-ヒドロキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド (4.38 g、20 mmol)、DMAC (30 ml) および NaOAc (0.41 g、5 mmol) を仕込んだ。Ac₂O (2.35 ml、23 mmol) を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこの反応混合物を濾過し、残渣を少量のDMACで洗浄した。濾液に水を加えた。この混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、濾液を真空下で濃縮した。

6.1 gの無色の油状物が得られた。

純度 (HPLC) : 85.3% (DMACが6.7%) で、99.6%の単離収率を与えた。

精製した生成物は、58~59の融点を示した。

【0106】

ステップ4 : 3-クロロ5-トリフルオロメチル2-ピリジルエチル (ジエチルエステル) 2-トリフルオロメチルベンズアミドの調製

3-クロロ5-トリフルオロメチル2-ピリジロン酸エチルエステルの調製

(実施例1)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、2,3-ジクロロ5-トリフルオロメチルピリジン (2.67 g、12.4 mmol)、NMP (20 ml) および NaOH (1.19 g、31 mmol) を仕込んだ。マロン酸ジエチル (2.39 g、14.8 mmol) を20でゆっくりと加えた。この反応混合物を20時間攪拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し水で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

3.57 gの白色固体が得られた (単離収率 = 85%)。

マススペクトル : [M+1] = 339。

【0107】

(実施例2)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、2,3-ジクロロ5-トリフルオロメチルピリジン (5.4 g、25 mmol)、DMAC (20 ml) および NaOH (2.4 g、40 mmol) を仕込んだ。マロン酸ジエチル (4.8 g、30 mmol) を20でゆっくりと加えた。温度を70に上げ、この反応混合物を70で3時間攪拌した。次いでこの反応混合物を室温まで冷却し、200 mlの水と混合した。この反応混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を水で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

9.66 gの有機油状物が得られた。

純度 (GC) : 78.7% (16.3% DMAC) で、約89%の単離収率を与えた。

マススペクトル : [M+1] = 340 (³⁵Cl)。

沸点 = 87~90 / 0.06~0.07ミリバール。

融点 : 45.5~47% (シクロヘキサン)。

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.30 (t, 6H, 2CH₃) ; 4.31 (m, 4H, 2CH₂) ; 5.25 (s, 1H, CH) ; 7.96 (d, 1H, 八口) ; 8.76 (d, 1H, 八口)。

10

20

30

40

50

【0108】

3 - クロロ 5 - トリフルオロメチル 2 - ピリジルエチル (ジエチルエステル) 2 - トリフルオロメチルベンズアミドの調製

(実施例 1)

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた 2 つ口丸底フラスコに、NaH (60% 油状物、0.06 g、1.47 mmol) および THF (10 ml) を仕込んだ。3 - クロロ 5 - トリフルオロメチル 2 - ピリジルマロン酸エチルエステル (0.321 g、1.23 mmol) および N アセトキシメチル 2 - トリフルオロメチルベンズアミド (0.418 g、1.23 mmol) の THF 中の溶液を 20 でゆっくりと加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌した。水をゆっくりと加え、水相を CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を一

10

緒にし、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

0.78 g の白色固体が得られた (単離収率 = 88%)。

NMR ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 1.3 (t, 6H, 2CH₃); 4.3 (m, 4H, 2CH₂); 4.6 (d, 2H, CH₂); 6.9 (t, 1H, CH); 7.4 ~ 7.6 (m, 4H, 八口); 8.0 (s, 1H, 八口); 8.6 (s, 1H, 八口)。質量スペクトル: [M + 1] = 541。

【0109】

(実施例 2)

磁性バーおよび温度計を備えた丸底フラスコに、NaOH (0.24 g、6 mmol)、DMAC (10 ml)、3 - クロロ 5 - トリフルオロメチル 2 - ピリジルマロン酸エチルエステル (1.67 g、5 mmol) および N - アセトキシメチル 2 - トリフルオロメチルベンズアミド (1.31 g、5 mmol) を仕込んだ。この反応混合物を 90 まで加熱し、この温度で 3 時間攪拌した。次いでこの混合物を室温まで冷却した。水をゆっくりと加え、水相を CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を一

20

緒にし、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

2.74 g が得られた。

純度 (HPLC): 94.3% で、95.5% の単離収率を与えた。

融点: 76 ~ 80。

【0110】

(実施例 3)

磁性バーおよび温度計を備えた丸底フラスコに、NaOH (0.04 g、1 mmol)、DMAC (10 ml)、3 - クロロ 5 - トリフルオロメチル 2 - ピリジルマロン酸エチルエステル (1.67 g、5 mmol) および N - アセトキシメチル 2 - トリフルオロメチルベンズアミド (1.31 g、5 mmol) を仕込んだ。この反応混合物を 70 まで加熱し、この温度で 5 時間攪拌した。次いでこの混合物を室温まで冷却した。水をゆっくりと加え、水相を CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を一

30

緒にし、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

2.88 g が得られた。

純度 (HPLC): 82.2% で、87.5% の単離収率を与えた。

【0111】

(実施例 4)

磁性バーおよび温度計を備えた丸底フラスコに、NaOAc (0.41 g、5 mmol)、DMAC (10 ml)、3 - クロロ 5 - トリフルオロメチル 2 - ピリジルマロン酸エチルエステル (1.67 g、5 mmol) および N - アセトキシメチル 2 - トリフルオロメチルベンズアミド (1.31 g、5 mmol) を仕込んだ。この反応混合物を 70 まで加熱し、この温度で 5 時間攪拌した。次いでこの混合物を室温まで冷却した。水をゆっくりと加え、水相を CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を一

40

緒にし、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

2.76 g が得られた。

純度 (HPLC): 86.9% で、88.7% の単離収率を与えた。

50

【0112】

ステップ4：3-クロロ5-トリフルオロメチル2-ピリジルエチル（ジエチルエステル）2-トリフルオロメチルベンズアミドの調製

3-クロロ5-トリフルオロメチル2-ピリジルマロン酸メチルエステルの調製

磁性バー、温度計および滴下ロートを備えた2つ口丸底フラスコに、DMAC（200 ml）およびNaOH（12 g、300 mmol）を仕込んだ。次いで、マロン酸ジメチル（20.4 g、150 mmol）を65～70の温度で加えた。その後、2,3-ジクロロ5-トリフルオロメチルピリジン（27 g、125 mmol）を同じ温度でゆっくりと加えた。温度を90まで上げ、この反応混合物を90で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、250 mlの水と混合した。この混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を水で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。

39.2 gの有機油状物が得られた。

純度（GC）：88.65%（5.8% DMAC）で、約89%の単離収率を与えた。

マススペクトル（GC/MS）：311（M⁺、³⁵Cl）；276（M-Cl、基準ピーク）

NMR ¹H（CDCl₃、400 MHz）：3.83（s、6H、2CH₃）；5.30（s、1H、CH）；7.97（1H、ハロ）；8.76（d、1H、ハロ）。

沸点：91～94 / 0.18ミリバール

融点：49.5～50.5（シクロヘキサン）。

【0113】

3-クロロ5-トリフルオロメチル2-ピリジルエチル（ジメチルエステル）2-トリフルオロメチルベンズアミドの調製

磁性バーおよび温度計を備えた丸底フラスコに、NaOH（0.24 g、6 mmol）、DMAC（10 ml）、3-クロロ5-トリフルオロメチル2-ピリジルマロン酸メチルエステル（1.56 g、5 mmol）およびN-アセトキシメチル2-トリフルオロメチルベンズアミド（1.31 g、5 mmol）を仕込んだ。この反応混合物を90まで加熱し、この温度で2時間攪拌した。次いでこの混合物を室温まで冷却した。水をゆっくりと加え、水相をCH₂Cl₂で抽出した。有機相を一緒にし、MgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

2.5 gが得られた。

純度（HPLC）：84.1%で、82%の単離収率を与えた。

マススペクトル：[M+1] = 513（³⁵Cl）

マススペクトル（GC/MS） = 512（M⁺、³⁵Cl）、173（基準ピーク）。

【0114】

ステップ5：N-〔2-〔3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジニル〕エチル〕-2-トリフルオロメチルベンズアミドの調製

磁性バー、温度計および還流冷却器を備えた2つ口丸底フラスコに、3-クロロ-5-トリフルオロメチル2-ピリジルエチル（ジエチルエステル）2-トリフルオロメチルベンズアミド（0.610 g、1.13 mmol）、KCl（0.028 g、0.37 mmol）、32% HCl水溶液（0.17 ml、1.5 mmol）およびNMP（15 ml）を仕込んだ。この反応混合物を180で24時間加熱した。20で水を加え、水相をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機相を一緒にし、MgSO₄上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。

0.5 gの黄色固体が得られた（単離収率 = 66%）。

マススペクトル：[M+1] = 396。

フロントページの続き

- (72)発明者 レルミット, フレデリク
フランス国、エフ - 6 9 3 6 0 ・サン・サンフォリアン・ドゾン、レ・リーブ・ドゾン、2 5
- (72)発明者 コクロン, ビエール - イブ
フランス国、エフ - 6 9 0 0 3 ・リヨン、クール・ドウ・ラ・リベルテ、5 6
- (72)発明者 デボルド, フィリップ
フランス国、エフ - 6 9 0 0 7 ・リヨン、リュ・バンセル、3 0
- (72)発明者 ヒムラー, トーマス
ドイツ国、5 1 5 1 9 ・オーデンタール、シエーネ・アオスズイヒト・1・ペー

審査官 岡山 太一郎

- (56)参考文献 特開平07 - 501325 (JP, A)
特開昭57 - 167978 (JP, A)
特開昭53 - 063337 (JP, A)
国際公開第2005 / 085238 (WO, A1)
国際公開第2005 / 058833 (WO, A1)
国際公開第2005 / 014545 (WO, A1)
特表2005 - 535714 (JP, A)
Pessoa-Mahana, Hernan., et al, Synthetic Communications, 2002年, Vol.32, No.9, pp 1437-1445
Hashimoto, Masaki., et al, Chemistry Express, 1992年, Vol.7, No.1, pp 65-68
Natchev, Ivan A, Tetrahedron, 1988年, Vol.44, No.20, pp 6465-6470
Gledhill, Adrian P., et al, Journal of Organic Chemistry, 1986年, Vol.51, No.16, pp 3196-3201
Weygand, Friedrich., et al, Chemische Berichte, 1966年, Vol.99, No.6, pp 1944-1956

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/00
C07C 233/00
A01N 43/00
CAPLUS/CASREACT/REGISTRY(STN)