

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4018182号

(P4018182)

(45) 発行日 平成19年12月5日(2007.12.5)

(24) 登録日 平成19年9月28日(2007.9.28)

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

F I

C07D 487/04 146

C07D 487/04 144

請求項の数 2 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願平8-297903
 (22) 出願日 平成8年10月23日(1996.10.23)
 (65) 公開番号 特開平9-124651
 (43) 公開日 平成9年5月13日(1997.5.13)
 審査請求日 平成15年10月21日(2003.10.21)
 (31) 優先権主張番号 60/008022
 (32) 優先日 平成7年10月27日(1995.10.27)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591000791
 ワイス・ホールディングズ・コーポレイ
 ション
 Wyeth Holdings Corp
 oration
 アメリカ合衆国ニュージャージー州079
 40-0874 マディソン・ファイブジ
 ラルダフアームス(番地なし)
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 ギユンター・クルメル
 ドイツ55578フエンダースハイム・ラ
 イファイゼンシュトラッセ13

最終頁に続く

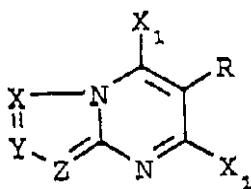
(54) 【発明の名称】 ジハロアゾロピリミジン類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式

【化1】



〔式中、

X₁は、塩素または臭素であり、

Rは、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₄アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₄アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいナフチルであるか、水素であるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄アルコキシまたはC₁-C₄ハロアルコキシ基で置換されて

いてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであるか、任意に 1 個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか、或は任意に 1 個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニルであり、

X は、 CR_1 または N であり、

Y は、 CR_2 または N であり、

Z は、 CR_3 または N であり、

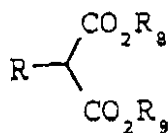
R_1 、 R_2 および R_3 は、各々独立して、水素であるか、或は任意に 1 個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノまたはジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒にいる場合、これらは、 R_1R_2 が構造： $-CR_4 = CR_5 - CR_6 = CR_7 -$ (ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである) で表される環を形成していてもよい]

で表される化合物を製造する方法であって、

(a) (1) 構造式

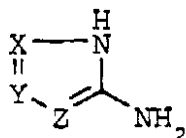
【化 2】



[式中、 R_8 および R_9 は、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして R は上に記述した通りである]

で表されるマロン酸エステルと (2) 構造式

【化 3】

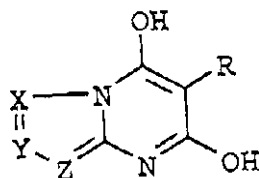


[式中、X、Y および Z は上に記述した通りである]

で表される複素環アミンを少なくとも 100 の温度で反応させて中間体塩を生じさせ、

(b) 任意に、上記中間体塩を酸水溶液で酸性にして構造式

【化 4】



[式中、R、X、Y および Z は上に記述した通りである]

で表されるジヒドロキシアゾロピリミジンを生じさせ、そして

(c) 該中間体塩またはジヒドロキシアゾロピリミジンを少なくとも 2 モル当量のハロゲン化剤でハロゲン化する、

ことを含む方法。

【請求項 2】

構造式

10

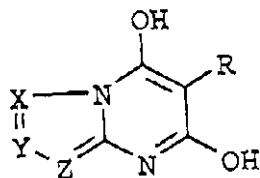
20

30

40

50

【化5】



[式中、

Rは、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいナフチルであるか、水素であるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニルであり

Xは、 CR_1 またはNであり、

Yは、 CR_2 またはNであり、

Zは、 CR_3 またはNであり、

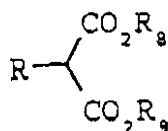
R_1 、 R_2 および R_3 は、各々独立して、水素であるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒にいる場合、これらは、 R_1R_2 が構造： $-CR_4 = CR_5 - CR_6 = CR_7 -$ （ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである）で表される環を形成していてもよい]

で表される化合物を製造する方法であって、

(a) (1) 構造式

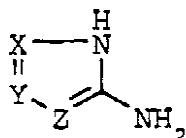
【化6】



[式中、 R_8 および R_9 は、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、そしてRは上に記述した通りである]

で表されるマロン酸エステルと(2)構造式

【化7】



[式中、X、YおよびZは上に記述した通りである]

で表される複素環アミンを少なくとも100の温度で反応させて中間体塩を生じさせ、そして

(b) 該中間体塩を酸水溶液で酸性にする、ことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

ジハロアゾロピリミジン類は種々の農業用化学品および薬剤化合物を製造する時の中間体として用いるに有用である。特に、5,7-ジハロ-6-アリアル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン類は、ヨーロッパ特許出願公開第2-550113号に記載されている殺菌・殺カビ性トリアゾロピリミジン誘導体を製造する時の鍵となる中間体である。

10

【0002】

ヨーロッパ特許出願公開第2-550113号には、5,7-ジハロ-6-アリアル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン類をマロン酸エステルと3-アミノ-1,2,4-トリアゾールから製造する方法が記述されている。しかしながら、その方法で得られるピリミジン化合物は低収率であることから、これは完全には満足できるものでない。

【0003】

G. Fischer (Advances in Heterocyclic Chemistry, 1993, 57, 81-138) は、1,3-ジカルボニル化合物と3-アミノ-1,2,4-トリアゾールからトリアゾロピリミジン類を生じさせることを記述しており、そして氷酢酸中の還流が「標準的な条件」であると述べている。Y. Makisumi (Chem. Pharm. Bull., 1961, 9, 801-808) は、そのような条件にするとマロン酸ジエチルと3-アミノ-1,2,4-トリアゾールの縮合が進行しないことを報告している。Makisumiは、ナトリウムエトキシド存在下のエタノール中でその反応を実施することができること、そしてオキシ塩化燐を大過剰量で用いてその生成物であるジヒドロキシトリアゾロピリミジンを相当するジクロロトリアゾロピリミジンに変化させることができることを開示している。しかしながら、Makisumiの方法では、オキシ塩化燐を大過剰量で用いる必要がありかつマロン酸ジエチルから出

20

30

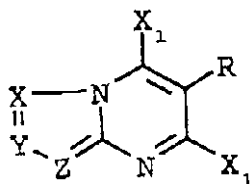
【0004】

【発明の要約】

本発明は、構造式 I

【0005】

【化8】



(I)

40

【0006】

[式中、

X₁は、塩素または臭素であり、

Rは、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₄アルコキシカルボニル

50

、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいナフチルであるか、水素であるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニルであり

10

Xは、 CR_1 またはNであり、

Yは、 CR_2 またはNであり、

Zは、 CR_3 またはNであり、

R_1 、 R_2 および R_3 は、各々独立して、水素であるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒になる場合、これらは、 R_1R_2 が構造： $-CR_4 = CR_5 - CR_6 = CR_7 -$ （ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである）で表される環を形成していてもよい]

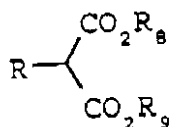
20

で表されるジハロアゾロピリミジンを製造するに有効で効率の良い方法を提供し、この方法は、

(a) (1) 構造式 I I

【0007】

【化9】



30

(II)

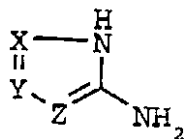
【0008】

[式中、 R_8 および R_9 は、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、そしてRは上に記述した通りである]

で表されるマロン酸エステルと(2)構造式 I I I

【0009】

【化10】



40

III

【0010】

[式中、X、YおよびZは上に記述した通りである]

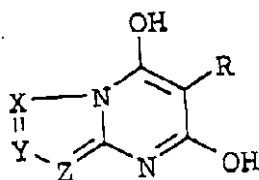
で表される複素環アミンを少なくとも100の温度で反応させて中間体塩を生じさせ、

(b) 任意に、該中間体塩を酸水溶液で酸性にして構造式 I V

50

【 0 0 1 1 】

【 化 1 1 】



(IV)

【 0 0 1 2 】

[式中、R、X、YおよびZは上に記述した通りである]
 で表されるジヒドロキシアゾロピリミジンを生じさせ、そして
 (c) 少なくとも約 100 の温度で、該中間体塩またはジヒドロキシアゾロピリミジンを
 少なくとも約 2 モル当量のハロゲン化剤、例えばオキシ塩化磷、オキシ臭化磷、五塩化
 磷もしくは五臭化磷またはそれらの適切な混合物などでハロゲン化する、
 ことを含む。

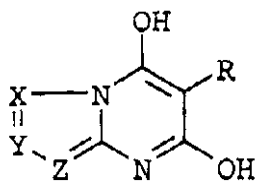
10

【 0 0 1 3 】

本発明はまた構造式 I V

【 0 0 1 4 】

【 化 1 2 】



(IV)

20

【 0 0 1 5 】

[式中、R、X、YおよびZは上に記述した通りである]
 で表されるジヒドロキシアゾロピリミジンを製造するに有効で効率の良い方法も提供する
 。上記中間体塩を酸性にした後望まれるならば生成物 (I V) を単離してもよい上記手順
 を用いて、上記生成物 (I V) を製造する。

30

【 0 0 1 6 】

従って、本発明の 1 つの目的は、ジハロアゾロピリミジン類を製造するに効率の良い新規
 な方法を提供することにある。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の目的はジヒドロキシアゾロピリミジン類を製造する新規な方法を提供するこ
 とにある。

【 0 0 1 8 】

以下に示す記述および添付請求の範囲から本発明の他の目的および利点が本分野の技術者
 に明らかになるであろう。

40

【 0 0 1 9 】

【 発明の詳細な記述 】

本発明の好適な 1 つの態様では、式 I I で表されるマロン酸エステルを少なくとも約 1 モ
 ル当量の式 I I I で表される複素環アミンと、任意に塩基および/または溶媒の存在下、
 好適には約 120 から 200 、より好適には約 150 から 180 の範囲の温度で
 反応させることで中間体塩を生じさせる。この中間体塩を、好適には約 120 から 15
 0 の範囲の温度において、少なくとも約 2 モル当量のオキシ塩化磷、オキシ臭化磷、五
 塩化磷もしくは五臭化磷またはそれらの適切な混合物でハロゲン化する。

【 0 0 2 0 】

50

本発明の有効で効率の良い方法を用いると有利にジハロアゾロピリミジン類を高収率および良好な純度で得ることができることをここに見出した。それとは対照的に、ジハロアゾロピリミジン類を従来技術の方法に従って製造すると、得られる収率はかなり低い。

【0021】

本発明のさらなる利点は、該中間体塩を酸性にしない時に本発明の方法を1槽内で実施することができる点である。1槽反応手順は、中間体化合物の単離が回避されそして生じる化学廃棄物の量が有意に低くなることから非常に望ましい。

【0022】

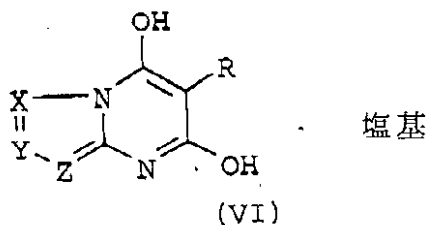
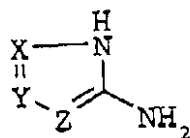
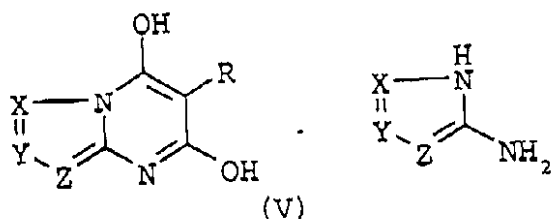
本発明の別の好適な態様では、添加した塩基の存在下で該中間体塩を調製する。この塩基を好適には該マロン酸エステルを基準にして少なくとも約1モル当量の量で存在させる。本発明の方法で用いるに適切な塩基には、第三級アミン類、例えばトリ(C₂-C₆アルキル)アミン類、ピリジン、置換ピリジン類、キノリン、置換キノリン類および尿素など、アルカリ金属の水酸化物、例えば水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなど、アルカリ土類金属の水酸化物、例えば水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウムなど、アルカリ金属のC₁-C₆アルコキサイド類、例えばナトリウムエトキサイドおよびカリウム第三ブトキサイドなど、アルカリ土類金属のC₁-C₆アルコキサイド類、例えばマグネシウムエトキサイドなど、アルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなど、並びにアルカリ土類金属の炭酸塩、例えば炭酸カルシウムなどが含まれる。好適な塩基にはトリ(C₂-C₆アルキル)アミン類、例えばトリエチルアミンおよびトリブチルアミンなど、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、キノリンおよびN,N,N',N'-テトラメチル尿素などが含まれ、トリエチルアミンおよびトリブチルアミンがより好適である。

【0023】

本発明の中間体塩は、添加した塩基を存在させないで製造する場合、下記の構造式Vで表され、そして添加した塩基を存在させて製造する場合、下記の構造式VIで表される：

【0024】

【化13】



【0025】

ここで、R、X、YおよびZは上に記述した通りであり、そして「塩基」は添加した塩基を表す。

【0026】

本発明の好適なさらなる態様では溶媒を存在させる。本発明の方法で用いるに適切な溶媒は、少なくとも約80の沸点を有し、そしてこれには、芳香族炭化水素、例えばメシチレン、トルエン、キシレンおよびそれらの混合物など、塩化芳香族炭化水素、例えばモノ-およびジ-ハロベンゼン類およびそれらの混合物など、多核芳香族炭化水素、例えばナフタレン、アルキルナフタレンおよびそれらの混合物など、アルコール類、例えばブタノ

ールなど、並びにそれらの混合物が含まれる。本発明の溶媒は、好適には約 80 から 220、より好適には約 120 から 180 の沸点範囲を有する。メシチレンが本発明の好適な溶媒の 1 つである。

【0027】

該マロン酸エステルと複素環アミンとの間の反応を好適にはほぼ 1 気圧またはそれ以上の圧力で実施する。沸点が反応温度より低い（通常の大気圧下で定義して）溶媒を反応に含める場合、この溶媒の沸点が少なくとも反応温度にまで上昇するように反応圧力を高くする必要はある。

【0028】

本発明の方法のいくつかの態様では、該中間体塩を酸性にする目的で酸水溶液を用いる。用いるに適切な酸水溶液には、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの如き鉱酸の水溶液およびトリフルオロ酢酸などの如き有機酸の水溶液が含まれ、塩酸、臭化水素酸および硫酸が好適である。

10

【0029】

ハロゲン化反応は、該中間体塩またはジヒドロキシアゾロピリミジンと適切なハロゲン化剤を所望のジハロアゾロピリミジンが生じる条件下で反応させることを含み得る。本技術分野で知られる如何なるハロゲン化剤も条件も使用可能である。このハロゲン化剤および条件は、好適には、本明細書における本発明の好適な態様で記述するハロゲン化剤および条件である。有利には、大気圧下か或は大気圧より高い圧力で、このハロゲン化反応を実施してもよい。本明細書に記述するハロゲン化剤に関して本明細書および請求の範囲で言葉「それらの適切な混合物」を用いる場合、これをオキシ塩化燐と五塩化燐の混合物またはオキシ臭化燐と五臭化燐の混合物として定義する。

20

【0030】

本発明の方法は、特に、

X_1 が塩素であり、

R が、任意に 1 個以上のハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニル、またはナフチルであり、

X が CR_1 または N であり、

Y が CR_2 であり、

30

Z が N であり、そして

R_1 および R_2 が各々独立して水素であり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒にいる場合、これらが、 R_1R_2 が構造： $-CH=CH-CH=CH-$ で表される環を形成していてもよい、

ジハロアゾロピリミジン類を製造するに有効である。

【0031】

本発明は、有利に、

X_1 が塩素であり、

R が、任意に 1 個以上のハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよいフェニルであり、

40

X および Z が N であり、そして

Y が CH である、

式 I で表される 5, 7 - ジハロ - 6 - アリール - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン類を製造するに特に有効である。

【0032】

本発明の方法では、ジヒドロキシアゾロピリミジン類およびジハロアゾロピリミジン類を驚くべきほど高い収率で製造することができる。鍵となる 1 つの要因は、該マロン酸エステルと複素環アミンの間で起こさせる反応の温度である。ある態様では、また、塩基および/または溶媒を用いると収率が向上し得る。本分野の技術者は、この上に示した好適な態様の記述および以下に示す実施例を考慮することで過度の実験を行うことなく、個々の

50

如何なる態様でも本発明の範囲内の温度と任意の塩基および/または溶媒の好ましい組み合わせを選択することができるであろう。

【0033】

本発明のさらなる理解を容易にする目的で以下の説明的実施例を示す。本発明は、この記述する、即ち説明する具体的な態様に限定されるものでなく、添付請求の範囲の全範囲を包含する。

【0034】

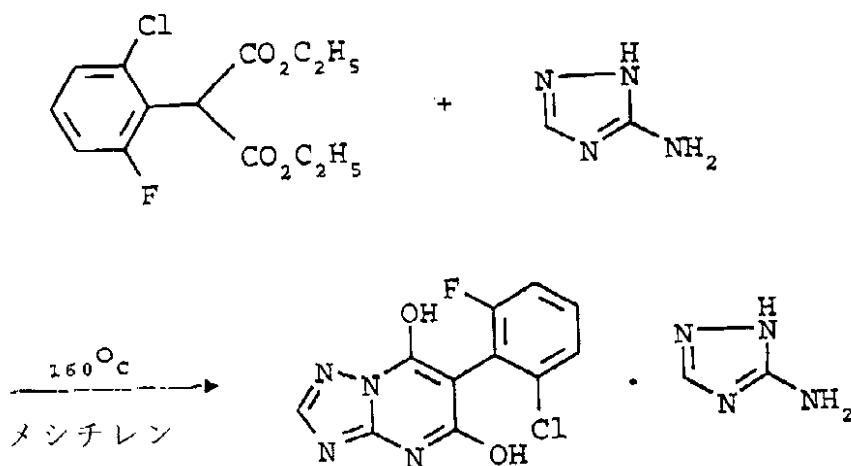
【実施例】

実施例 1

5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの3-アミノ-1,2,4-トリアゾール塩の製造 10

【0035】

【化14】



20

【0036】

(2-クロロ-6-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル(29g、0.1モル)と3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(8.4g、0.1モル)と溶媒であるメシチレン(10mL)の混合物を160で7時間加熱した後、濾過して固体を得る。この固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥させることにより、表題の生成物を固体(18g、50%収率、融点260-266)として得る。 30

【0037】

適当な溶媒および/または塩基を用いる以外は本質的に同じ手順に従って、表Iに示す5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン塩を得る。

【0038】

【表1】

表 1

溶媒	塩基	温度(°C)	収率(%)	塩
メシチレン	塩基添加なし	160	50	3-アミノ-1,2,4-トリアゾール
メシチレン	トリエチルアミン	160	32	トリエチルアミン
SHELLSOL®	塩基添加なし	180	48	3-アミノ-1,2,4-トリアゾール
トルエン	トリエチルアミン	170	64	トリエチルアミン
溶媒添加なし	トリエチルアミン	160	64	トリエチルアミン
溶媒添加なし	キノリン	180	20	キノリン

10

【0039】

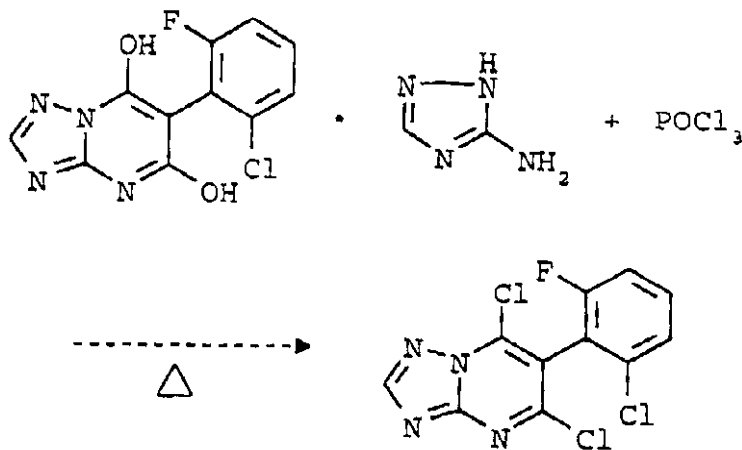
実施例 2

5,7-ジクロロ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

【0040】

20

【化15】



30

【0041】

5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの3-アミノ-1,2,4-トリアゾール塩(34.8g、0.095モル)とオキシ塩化リン(100mL)の混合物を140(2.8バール)のオートクレーブ内で4時間加熱した後、過剰量のオキシ塩化リンを蒸留で除去する。その結果として得られた反応混合物を室温に冷却し、そして混合物の温度を30以下に維持しながら水/ジクロロメタン混合物(300mL、1:1)の中に注ぎ込む。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空中で濃縮することで油状物を得、この油状物は一晩かかって結晶化し、表題の生成物を固体(22.4g、74%収率、融点118-120)として得る。

40

【0042】

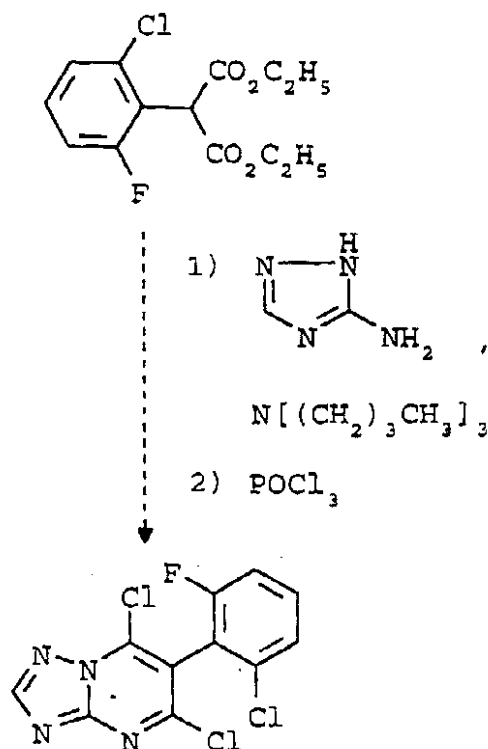
実施例 3

5,7-ジクロロ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

【0043】

【化16】

50



10

20

【0044】

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(12.6g、0.15モル)と(2-クロロ-6-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル(47.6g、0.15モル)とトリブチルアミン(27.8g、0.15モル)の混合物を、反応中に生成するエタノールを留出させながら170で加熱する。2時間後、窒素をゆっくりと30分間流すことで残存エタノールを除去する。次に、この反応混合物を130に冷却した後、20分かけてオキシ塩化リン(69g、0.45モル)を滴下する。その結果として生じた透明な褐色溶液を6時間還流させ、室温に冷却した後、攪拌しながらトルエン/水(5:6)混合物(1,100mL)にゆっくりと加えた。有機相を分離し、逐次的に希塩酸および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空中で濃縮することにより、表題の生成物を90%含有する褐色の粘性油状物(44.5g)を得る(83%収率)。

30

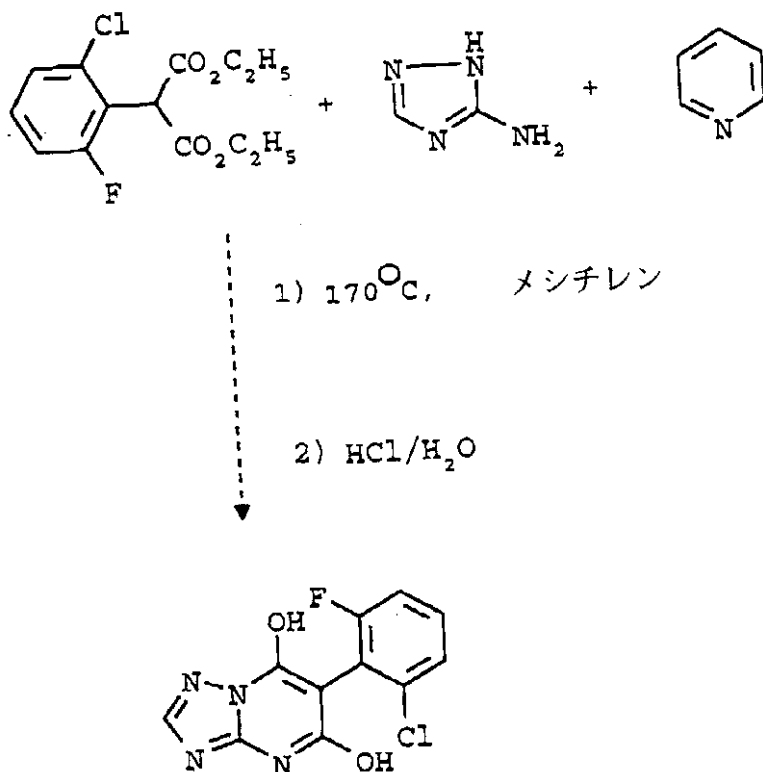
【0045】

実施例4

5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

【0046】

【化17】



10

20

【0047】

(2-クロロ-6-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル(7.3g、0.025モル)と3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(2.1g、0.025モル)とメシチレン(20mL)とピリジン(5mL)の混合物を170で7時間還流させ、室温に冷却した後、デカンテーションで固体を得る。この固体を水(50mL)に入れて生じさせた溶液を濃塩酸(5mL)で酸性にし、その結果として生じた沈澱物を集め、水で洗浄した後、乾燥させることにより、表題の生成物を固体(5g、71%収率、融点220)として得る。

30

【0048】

適当な溶媒および/または塩基を用いる以外は本質的に同じ手順に従って、表IIに示す収率で5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを得る。

【0049】

【表2】

表 I I

溶媒	塩基	温度(°C)	収率(%)
メシチレン	水酸化ナトリウム	170	27
メシチレン	カリウム第三ブトキサイド	170	28
メシチレン	4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン	150	61
メシチレン	キノリン	180	48
メシチレン	ナトリウムエトキサイド	170	55
SHELLSOL®	ピリジン	180	38
溶媒添加なし	ピリジン	160	42
溶媒添加なし	N,N,N',N'-テトラメチル尿素	170	50

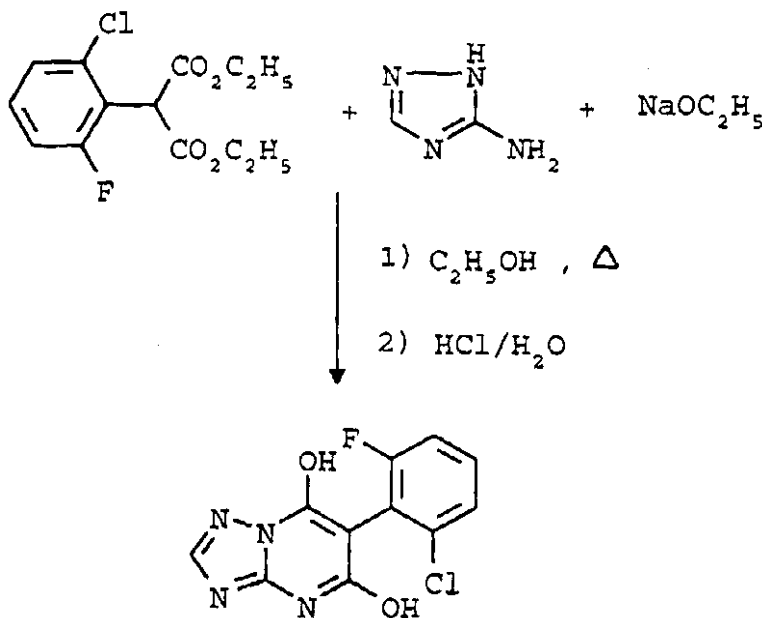
【0050】

比較実施例

5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

【0051】

【化18】



【0052】

ナトリウムエトキサイドの溶液[予めエタノール(250 mL)にナトリウム(8.5 g、0.37モル)を溶解させることで調製しておいた]に(2-クロロ-6-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル(108 g、0.37モル)および3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(31.2 g、0.37モル)を加える。その結果として生じた反応混合物を50時間還流させ、室温に冷却した後、濾過することで固体を得、この固体をジイソプロピルエーテルで洗浄する。この洗浄した固体を水に入れて生じさせた溶液を濃塩酸で酸性にし、その結果として生じた沈澱物を集め、水で洗浄した後、乾燥させることにより、表題の生成物を固体(15.7 g、14.5%収率、融点215)として得る。

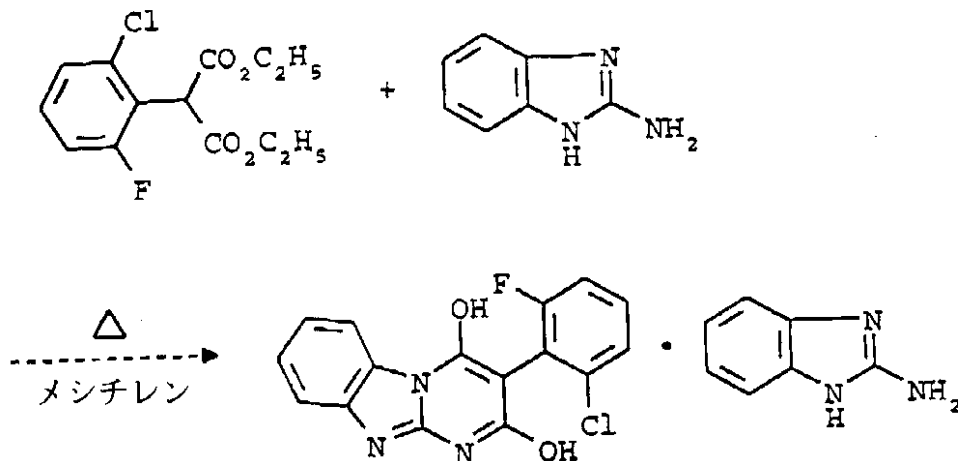
【0053】

実施例5

5,7-ジヒドロキシ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)ベンズイミダゾピリミジンの2-アミノベンズイミダゾール塩の製造

【0054】

【化19】



10

20

【0055】

(2-クロロ-6-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル(5.8g、0.02モル)とメシチレンの混合物を還流に加熱し、2-アミノベンズイミダゾール(2.7g、0.02モル)を分割して2時間かけて加えることで処理し、4時間還流させ、室温に冷却した後、アセトンで希釈する。その結果として生じた混合物を濾過することにより、表題の生成物を白色結晶(5.1g、55%収率、融点313-325)として得る。

【0056】

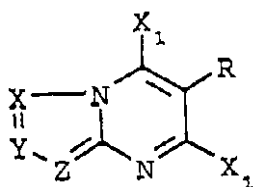
本発明の特徴および態様は以下のとおりである。

【0057】

1. 構造式

【0058】

【化20】



【0059】

[式中、

X_1 は、塩素または臭素であり、

Rは、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいナフチルであるか、水素であるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、C

30

40

50

$C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニルであり、

Xは、 CR_1 またはNであり、

Yは、 CR_2 またはNであり、

Zは、 CR_3 またはNであり、

R_1 、 R_2 および R_3 は、各々独立して、水素であるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして

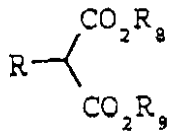
R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒になる場合、これらは、 R_1R_2 が構造： $-CR_4 = CR_5 - CR_6 = CR_7 -$ (ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである)で表される環を形成していてもよい]

で表される化合物を製造する方法であって、

(a) (1) 構造式

【0060】

【化21】



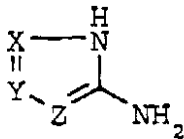
【0061】

[式中、 R_8 および R_9 は、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、そしてRは上に記述した通りである]

で表されるマロン酸エステルと(2)構造式

【0062】

【化22】



【0063】

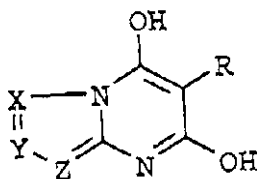
[式中、X、YおよびZは上に記述した通りである]

で表される複素環アミンを少なくとも100の温度で反応させて中間体塩を生じさせ、

(b) 任意に、上記中間体塩を酸水溶液で酸性にして構造式

【0064】

【化23】



【0065】

[式中、R、X、YおよびZは上に記述した通りである]

で表されるジヒドロキシアゾロピリミジンを生じさせ、そして

10

20

30

40

50

(c) 該中間体塩またはジヒドロキシアゾロピリミジンを少なくとも2モル当量のハロゲン化剤でハロゲン化する、
ことを含む方法。

【0066】

2. 上記ハロゲン化剤をオキシ塩化磷、オキシ臭化磷、五塩化磷、五臭化磷およびそれらの適切な混合物から成る群から選択しそして上記ハロゲン化段階を少なくとも100の温度で実施する上記1の方法。

【0067】

3. 上記マロン酸エステルと上記複素環アミンを120 から200 の温度で反応させる上記1の方法。

【0068】

4. 上記マロン酸エステルと上記複素環アミンを塩基の存在下で反応させる上記1の方法。

【0069】

5. 上記塩基を上記マロン酸エステルを基準にして少なくとも1モル当量の量で存在させる上記4の方法。

【0070】

6. 上記塩基を第三級アミン、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属のC₁-C₆アルコキシド、アルカリ土類金属のC₁-C₆アルコキシド、アルカリ金属の炭酸塩およびアルカリ土類金属の炭酸塩から成る群から選択する上記4の方法。

【0071】

7. 上記第三級アミンをトリ(C₂-C₆アルキル)アミン、ピリジン、置換ピリジン、キノリン、置換キノリンおよびN, N, N', N' -テトラメチル尿素から成る群から選択する上記6の方法。

【0072】

8. 上記マロン酸エステルと上記複素環アミンを溶媒の存在下で反応させる上記1の方法。

【0073】

9. 上記溶媒が80 から220 の沸点を有する上記8の方法。

【0074】

10. 上記溶媒を芳香族炭化水素、塩化芳香族炭化水素、多核芳香族炭化水素、アルコールおよびそれらの混合物から成る群から選択しそして該溶媒の沸点が少なくとも80である上記8の方法。

【0075】

11. 上記芳香族炭化水素をメシチレン、トルエン、キシレンおよびそれらの混合物から成る群から選択し、上記多核芳香族炭化水素をナフタレン、アルキルナフタレンおよびそれらの混合物から成る群から選択し、そして上記アルコールがブタノールである上記10の方法。

【0076】

12. 上記複素環アミンを上記マロン酸エステルを基準にして少なくとも1モル当量の量で存在させる上記1の方法。

【0077】

13. 上記酸水溶液が塩酸、臭化水素酸および硫酸から成る群から選択される鉍酸の水溶液である上記1の方法。

【0078】

14. 上記ハロゲン化を1気圧より高い圧力下で実施する上記1の方法。

【0079】

15. X₁が、塩素であり、

Rが、任意に1個以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄

10

20

30

40

50

アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニル、またはナフチルであり、

Xが、 CR_1 またはNであり、

Yが、 CR_2 であり、

Zが、Nであり、そして

R_1 および R_2 が、各々独立して、水素であり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒にいる場合、これらが、 R_1R_2 が構造： $-CH=CH-CH=CH-$ で表される環を形成していてもよい、

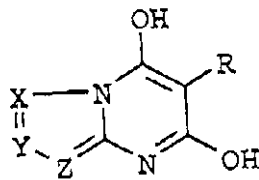
上記1の方法。

【0080】

16. 構造式

【0081】

【化24】



【0082】

[式中、

Rは、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいナフチルであるか、水素であるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであるか、任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニルであり、

Xは、 CR_1 またはNであり、

Yは、 CR_2 またはNであり、

Zは、 CR_3 またはNであり、

R_1 、 R_2 および R_3 は、各々独立して、水素であるか、或は任意に1個以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒にいる場合、これらは、 R_1R_2 が構造： $-CR_4=CR_5-CR_6=CR_7-$ (ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである)で表される環を形成していてもよい]

で表される化合物を製造する方法であって、

(a)(1)構造式

【0083】

【化25】

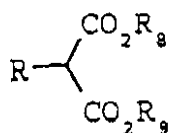
10

20

30

40

50



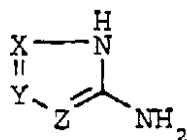
【 0 0 8 4 】

[式中、 R_8 および R_9 は、各々独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、そして R は上に記述した通りである]

で表されるマロン酸エステルと(2)構造式

【 0 0 8 5 】

【 化 2 6 】



10

【 0 0 8 6 】

[式中、 X 、 Y および Z は上に記述した通りである]

で表される複素環アミンを少なくとも100の温度で反応させて中間体塩を生じさせ、そして

(b) 該中間体塩を酸水溶液で酸性にする、

20

ことを含む方法。

【 0 0 8 7 】

17. 上記温度が120から200である上記16の方法。

【 0 0 8 8 】

18. 上記マロン酸エステルと上記複素環アミンを塩基の存在下で反応させる上記16の方法。

【 0 0 8 9 】

19. 上記塩基を上記マロン酸エステルを基準にして少なくとも1モル当量の量で存在させる上記18の方法。

【 0 0 9 0 】

20. 上記塩基を第三級アミン、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシド、アルカリ土類金属の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシド、アルカリ金属の炭酸塩およびアルカリ土類金属の炭酸塩から成る群から選択する上記18の方法。

30

【 0 0 9 1 】

21. 該第三級アミンをトリ($\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキル)アミン、ピリジン、置換ピリジン、キノリン、置換キノリンおよび N 、 N 、 N' 、 N' -テトラメチル尿素から成る群から選択する上記20の方法。

【 0 0 9 2 】

22. 該マロン酸エステルと該複素環アミンを溶媒の存在下で反応させる上記16の方法。

40

【 0 0 9 3 】

23. 上記溶媒の沸点が80から220である上記22の方法。

【 0 0 9 4 】

24. 上記溶媒を芳香族炭化水素、塩化芳香族炭化水素、多核芳香族炭化水素、アルコールおよびそれらの混合物から成る群から選択しそして上記溶媒の沸点が少なくとも80である上記22の方法。

【 0 0 9 5 】

25. 上記芳香族炭化水素をメシチレン、トルエン、キシレンおよびそれらの混合物から成る群から選択し、上記多核芳香族炭化水素をナフタレン、アルキルナフタレンおよび

50

それらの混合物から成る群から選択し、そして上記アルコールがブタノールである上記 24 の方法。

【0096】

26. 上記複素環アミンを上記マロン酸エステルを基準にして少なくとも 1 モル当量の量で存在させる上記 16 の方法。

【0097】

27. 上記酸水溶液が塩酸、臭化水素酸および硫酸から成る群から選択される鉱酸の水溶液である上記 16 の方法。

【0098】

28. R が、任意に 1 個以上のハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、フェノキシまたはベンジルオキシ基で置換されていてもよいフェニル、またはナフチルであり、

10

X が、 CR_1 または N であり、

Y が、 CR_2 であり、

Z が、N であり、そして

R_1 および R_2 が、各々独立して、水素であり、そして

R_1 と R_2 がそれらが結合している原子と一緒にいる場合、これらが、 R_1R_2 が構造： $-CH=CH-CH=CH-$ で表される環を形成していてもよい、

上記 16 の方法。

フロントページの続き

- (72)発明者 カール - オットー・シウトウム
ドイツ5 5 4 5 9アスピスハイム・アムゾネンベルク8
- (72)発明者 クラウス - ユルゲン・ペース
ドイツ5 5 1 2 9マインツ・ゾーンバルトシウトラーセ9
- (72)発明者 ペーター・ハインツ・ルデイ・リールス
ドイツ5 5 4 2 4ミユンスター - ザルムスハイム・ドメネンベーク3

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特公昭37 - 7983 (JP, B1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)