(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7220151号
(P7220151)

(45)発行日　令和5年2月9日(2023.2.9)

(24)登録日　令和5年2月1日(2023.2.1)

(51)国際特許分類
C07D 231/14 (2006.01)

FI
C07D 231/14

請求項の数　4　（全31頁）

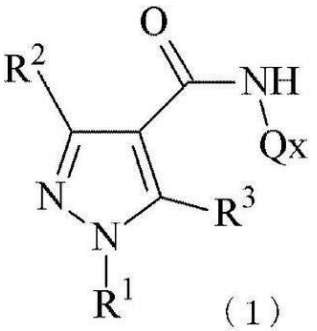
(21)出願番号　特願2019-539063(P2019-539063)
(86)(22)出願日　平成30年7月23日(2018.7.23)
(86)国際出願番号　PCT/JP2018/027485
(87)国際公開番号　WO2019/044266
(87)国際公開日　平成31年3月7日(2019.3.7)
審査請求日　令和3年6月22日(2021.6.22)
(31)優先権主張番号　特願2017-163730(P2017-163730)
(32)優先日　平成29年8月28日(2017.8.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　000229656
株式会社日本ファインケム
東京都千代田区内幸町１丁目３番２号
(74)代理人　110002620
弁理士法人大谷特許事務所
(72)発明者　栗原 悠輔
新潟県新潟市北区松浜８丁目２５－１
(72)発明者　佐藤 孝紀
新潟県新潟市北区松浜８丁目２５－１
(72)発明者　和須津 絢瀬
新潟県新潟市北区松浜８丁目２５－１
(72)発明者　山田 裕
東京都千代田区内幸町１－３－２ 内幸町東急ビル９階
審査官　早乙女 智美

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）：
【化１】



（１）

（式中、R^1は水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、
R^2は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ

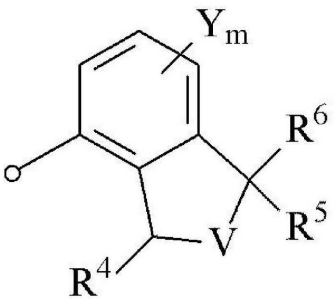
基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

Ｒ^{3}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

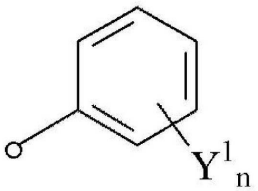
ＱｘはＱ１、Ｑ２、Ｑ３、Ｑ４、Ｑ５、Ｑ６より選択され、

【化２】

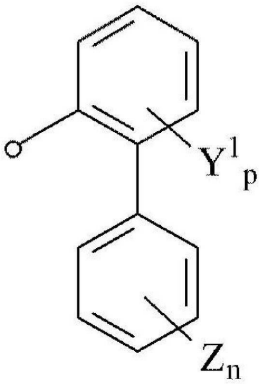
Ｑ１



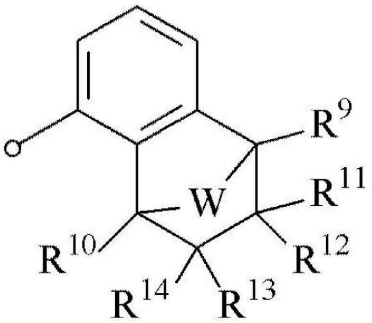
Ｑ２



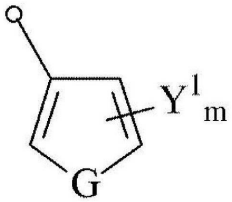
Ｑ３



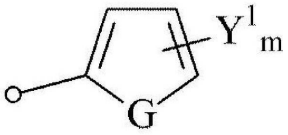
Ｑ４



Ｑ５



Ｑ６



Ｑ１において、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}は、互いに同一又は異なり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、

ＶはＣＨ（Ｒ^{7}）、Ｎ（Ｒ^{8}）、酸素原子、硫黄原子を表し、Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、

Ｙはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基を表し、

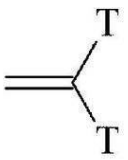
ｍは０～３の整数である、

Ｑ２において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、

ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＹ^{1}は同一または相異なっても良い。

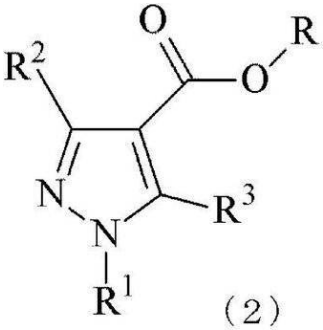
Ｑ３において、Ｙ^{1}およびＺはそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル

基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｐは１から４の整数を表し、ｐが２、３、４の場合にＹ１は同一または相異なっても良く、
ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＺは同一または相異なっても良い。
Ｑ４において、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}は同一または相異なり、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、また、R^{11}及びR^{12}、ならびに、R^{13}及びR^{14}はそれぞれ、互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、
Ｗはメチレン基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基で置換されたメチン基、または式（４）で表される末端が置換されたビニル基を表す。
【化３】



（４）

（式中Ｔは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、ハロゲン原子を表す。）
Ｑ５において、Y^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にY^{1}は同一または相異なっても良く、
Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ１５）を表し、Ｒ１５は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。
Ｑ６において、Ｙ１は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹ１は同一または相異なっても良く、
Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（R^{15}）を表し、R^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。）
で、表される化合物であるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を、
式（２）：
【化４】



（２）

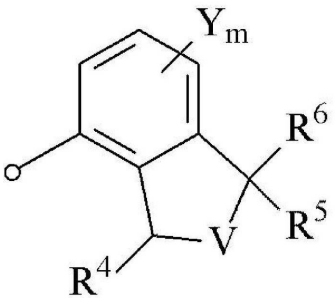
（式中、R^{1}は水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

Ｒ^{2}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、
Ｒ^{3}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、
ＲはＣ１－Ｃ４アルキル基、置換されても良いフェニル基である）
で表されるピラゾール－４－カルボン酸エステルと、
式（３）：
【化５】

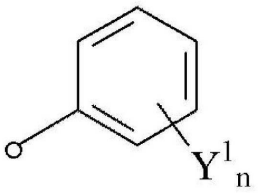
（３）

（式（３）中、Ｑｘは Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、Ｑ４、Ｑ５、Ｑ６の何れかの置換基を表し、
【化６】

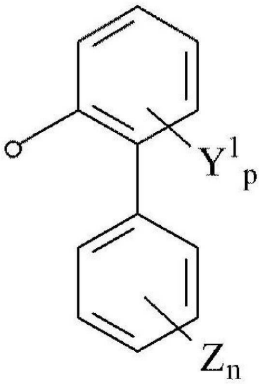
Ｑ１



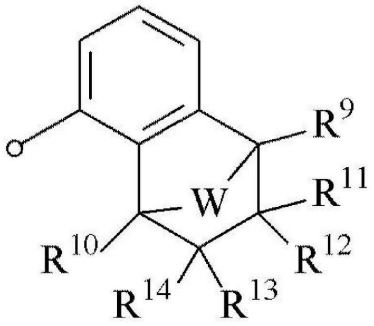
Ｑ２



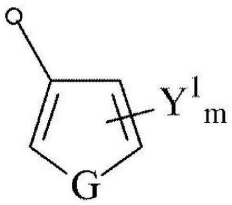
Ｑ３



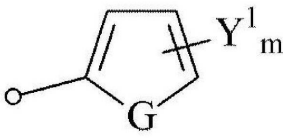
Ｑ４



Ｑ５

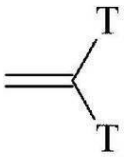


Ｑ６



Ｑ１において、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}は、互いに同一又は異なり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、
ＶはＣＨ（Ｒ^{7}）、Ｎ（Ｒ^{8}）、酸素原子、硫黄原子を表し、Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、

Ｙはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは０～３の整数である。
Ｑ２において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＹは同一または相異なっても良い。
Ｑ３において、Ｙ^{1}およびＺはそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｐは１から４の整数を表し、ｐが２、３、４の場合にＹは同一または相異なっても良く、
ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＺは同一または相異なっても良い。
Ｑ４において、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}は同一または相異なり、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、また、Ｒ^{11}及びＲ^{12}、ならびに、Ｒ^{13}及びＲ^{14}はそれぞれ、互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、
Ｗはメチレン基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基で置換されたメチン基、または式（４）で表される末端が置換されたビニル基を表す。
【化７】



（４）

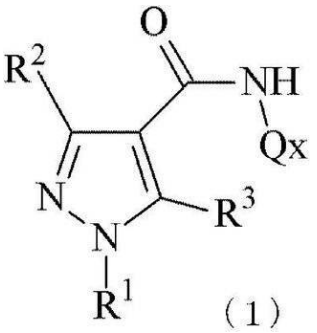
（式中ＴはＣ１－Ｃ６ハロアルキル基、ハロゲン原子を表す。）
Ｑ５において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹ^{1}は同一または相異なっても良く、
Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ^{15}）を表し、Ｒ^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。
Ｑ６において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹ^{1}は同一または相異なっても良く、
Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ^{15}）を表し、Ｒ^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。）
で表されるアミンと、を溶媒中で塩基の存在下にアミノリシス反応を行うことによってピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を製造する方法において、副生アルコール又はフェノールを系外に除去することなく反応を完結させる製造方法であって、
反応に使用される溶媒が、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－エチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、及びジメチルスルホキシドから選択された少なくとも一種であり、
反応終了後、反応混合物に水を加えて、目的物を析出させ濾過、乾燥することによりピラ

ゾール－４－カルボキサミド誘導体を得ることを特徴とする、製造方法。

【請求項２】

式（１）：

【化８】



（１）

（式中、R^1は水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

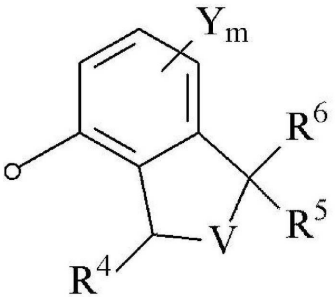
R^2は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

R^3は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

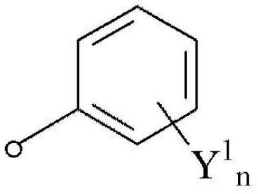
Ｑｘは Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、Ｑ４、Ｑ５、Ｑ６より選択され、

【化９】

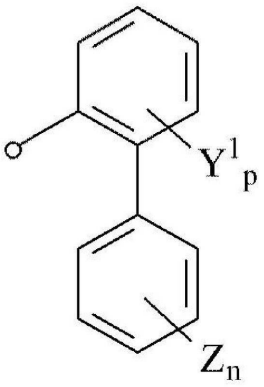
Ｑ１



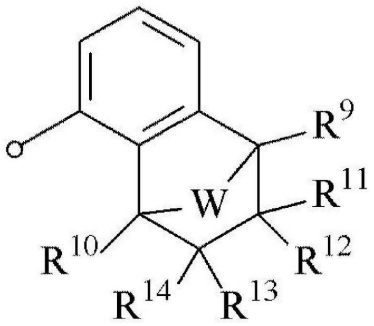
Ｑ２



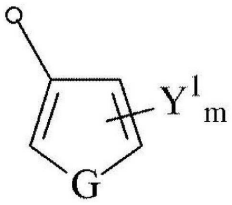
Ｑ３



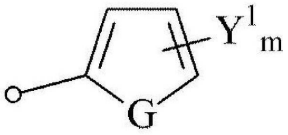
Ｑ４



Ｑ５



Ｑ６



Ｑ１において、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}は、互いに同一又は異なり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、

ＶはＣＨ（Ｒ^{7}）、Ｎ（Ｒ^{8}）、酸素原子、硫黄原子を表し、Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、

Ｙはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基を表し、

ｍは０～３の整数である、

Ｑ２において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、

ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＹ^{1}は同一または相異なっても良い。

Ｑ３において、Ｙ^{1}およびＺはそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、

ｐは１から４の整数を表し、ｐが２、３、４の場合にＹ１は同一または相異なっても良く、

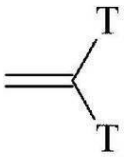
ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＺは同一または相異なっても良い。

Ｑ４において、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}は同一または相異なり、水

素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、また、R^{11}及びR^{12}、ならびに、R^{13}及びR^{14}はそれぞれ、互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、

Ｗはメチレン基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基で置換されたメチン基、または式（４）で表される末端が置換されたビニル基を表す。

【化１０】



（４）

（式中Ｔは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、ハロゲン原子を表す。）

Ｑ５において、Y^1は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、

ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にY^1は同一または相異なっても良く、

Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ１５）を表し、Ｒ１５は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。

Ｑ６において、Ｙ１は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、

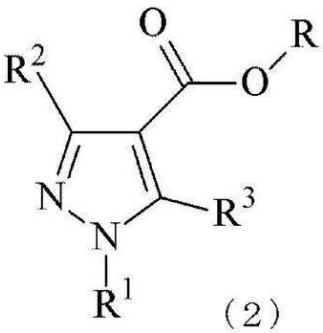
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹ１は同一または相異なっても良く、

Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（R^{15}）を表し、R^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。）

で、表される化合物であるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を、

式（２）：

【化１１】



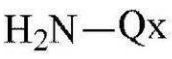
（２）

（式中、R^1は水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

R^2は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、

R^3は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル

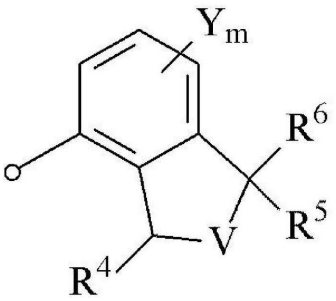
チオ基、アラルキル基、アリール基であり、
　ＲはＣ１－Ｃ４アルキル基、置換されても良いフェニル基である）
で表されるピラゾール－４－カルボン酸エステルと、
式（３）：
【化１２】



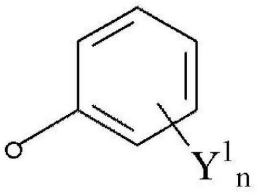
（３）

（式（３）中、Ｑｘは Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、Ｑ４、Ｑ５、Ｑ６の何れかの置換基を表し、
【化１３】

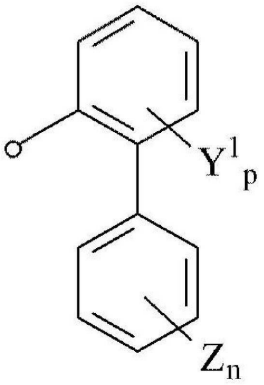
Ｑ１



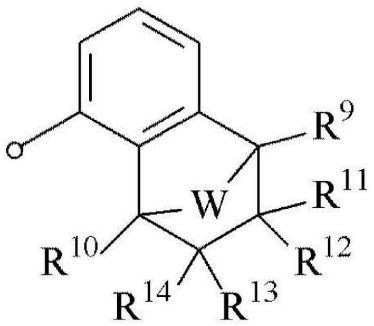
Ｑ２



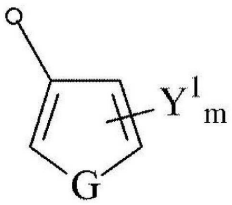
Ｑ３



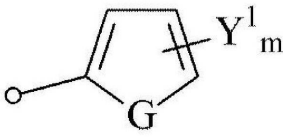
Ｑ４



Ｑ５

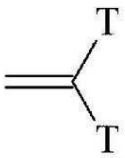


Ｑ６



　Ｑ１において、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]は、互いに同一又は異なり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、Ｒ[5]及びＲ[6]は互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、
　ＶはＣＨ（Ｒ[7]）、Ｎ（Ｒ[8]）、酸素原子、硫黄原子を表し、Ｒ[7]及びＲ[8]はそれぞれ水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、
　Ｙはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基を表し、
　ｍは０～３の整数である。
　Ｑ２において、Ｙ[1]は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、

ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＹは同一または相異なっても良い。
Ｑ３において、Ｙ^{1}およびＺはそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｐは１から４の整数を表し、ｐが２、３、４の場合にＹは同一または相異なっても良く、
ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＺは同一または相異なっても良い。
Ｑ４において、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}は同一または相異なり、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、また、Ｒ^{11}及びＲ^{12}、ならびに、Ｒ^{13}及びＲ^{14}はそれぞれ、互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、
Ｗはメチレン基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基で置換されたメチン基、または式（４）で表される末端が置換されたビニル基を表す。
【化１４】



（４）

（式中ＴはＣ１－Ｃ６ハロアルキル基、ハロゲン原子を表す。）
Ｑ５において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹ^{1}は同一または相異なっても良く、
Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ^{15}）を表し、Ｒ^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。
Ｑ６において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、
ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹ^{1}は同一または相異なっても良く、
Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ^{15}）を表し、Ｒ^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表す。）
で表されるアミンと、を溶媒中で塩基の存在下にアミノリシス反応を行うことによってピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を製造する方法において、副生アルコール又はフェノールを系外に除去することなく反応を完結させる製造方法であって、
反応に使用される溶媒が、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－エチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、及びジメチルスルホキシドから選択された少なくとも一種であり、
反応終了後、反応混合物に水を加え、水層を分離することによって、目的物を含む有機層から不要物を除去し、不要物が除去された有機層に水を加えて目的物を析出させ濾過、乾燥することによりピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を得ることを特徴とする、製造方法。
【請求項３】
反応に使用される塩基が金属アルコキシドであることを特徴とする、請求項１又は２に記載の製造方法。
【請求項４】

金属アルコキシドが、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドから選択された少なくとも一種であることを特徴とする、請求項３に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明はピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

ピラゾール－４－カルボキサミド誘導体は、農薬やその中間体等として有用であり、例えば特許文献１（国際公開第２０１３／１８６３２５号）には、ｆｌｕｉｎｄａｐｙｒ、特許文献２（国際公開第２００３／０７０７０５号）にはｂｉｘａｆｅｎ、特許文献３（国際公開第２００６／０８７３４３号）にはｆｌｕｘａｐｙｒｏｘａｄ、特許文献４（国際公開第２００７／１１５７６５号）にはｉｓｏｐｙｒａｚａｍ、特許文献５（国際公開第２００７／０４８５５６号）にはｂｅｎｚｏｖｉｎｄｉｆｌｕｐｙｒ、特許文献６（欧州公開第０７３７６８２号）にはｐｅｎｔｈｉｏｐｙｒａｄが記載されている。これらは農業用殺菌剤として優れた効果を有し、作物の病害防除用に世界で広く使用されている。

【０００３】

カルボキサミド誘導体の製造方法として知られている方法は、対応するカルボン酸の活性型、例えば酸クロリドとアミンとを反応させることによって得る方法が特許文献２（国際公開第２００３／０７０７０５号）、特許文献７（国際公開第２００７／００９７１７号）、特許文献８（国際公開第２００７／０３１３２３号）に記載されている。

また、カルボン酸とアミンとをＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドやビス（２－オキソ－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド等の縮合剤の存在下に反応させることによってカルボン酸アミドを得る方法が特許文献３（国際公開第２００６／０８７３４３号）、特許文献９（国際公開第２００５／１２３６９０号）に記載されている。

【０００４】

上記の方法では対応するカルボン酸エステルを加水分解によりカルボン酸とした後に、塩化チオニルや塩化オキサリル等の塩素化剤を用いて酸クロリドを調製する必要があり、カルボキサミドに至るまでの工程数が長いこと、酸クロリドの調製には取扱いが危険な試薬を使うこと、反応後に多量の廃酸と排水とが出ること等の問題点があった。

また、縮合剤を用いる方法では上記と同様にカルボン酸エステルの加水分解工程が必要なことに加えて、反応後に目的物との分離が難しい廃棄物が発生すること、ビス（２－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリドは発癌性を有し、取扱いが危険なこと等の問題があった。

【０００５】

一方、カルボン酸エステルとアミンとを、塩基の存在下に直接反応させることにより、目的のカルボキサミドを得ることが出来るアミノリシス反応では、製造工程の短縮及び、酸クロリド化を経由しないために危険な試薬を使う必要がなく、操作上の安全性が高くなることに加えて廃酸、排水等の廃棄物を削減することが可能となり、工業的に有利な製造方法となり得る。

【０００６】

塩基の存在下にアミノリシス反応を用いたピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の製造法の従来技術としては、次のような特許文献が挙げられる。特許文献１０（国際公開第２０１２／０５５８６４号）、特許文献１１（国際公開第２０１２／１７５５１１号）。

【０００７】

上記の特許文献１０（国際公開第２０１２／０５５８６４号）には、ピラゾール－４－カルボン酸エステルとアミン類をカリウムターシャリーブトキシドのような嵩高い非求核性の塩基を用いて、ピラゾール－４－カルボキサミド誘導体が製造できると記載されているが、非求核性の塩基に限定されており、また目的物の精製にシリカゲルクロマトグラフ

ィーが必要なことから工業的な製法とは言い難い。

【０００８】

また、特許文献１１（国際公開第２０１２／１７５５１１号）ではピラゾール－４－カルボン酸エステルとアミン類を塩基として金属アルコキシドを用いてピラゾール－４－カルボキサミド誘導体が製造できると記載されているが、反応の完結には系内を減圧にして、副生するアルコールを溶媒のトルエンと共沸蒸留して除去する工程が必要であり、煩雑な操作と廃液量の増大から工業的な製法として有利とは言い難い。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００９】

【文献】国際公開第２０１３／１８６３２５号
国際公開第２００３／０７０７０５号
国際公開第２００６／０８７３４３
国際公開第２００７／１１５７６５号
国際公開第２００７／０４８５５６号
欧州公開第０７３７６８２号
国際公開第２００７／００９７１７号
国際公開第２００７／０３１３２３号
国際公開第２００５／１２３６９０号
国際公開第２０１２／０５５８６４号
国際公開第２０１２／１７５５１１号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

本発明は、上記のような従来技術に伴う問題を解決しようとするものであって、農業用殺菌剤として有用なピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を、従来の方法に比べて簡便且つ高収率、高純度で得ることが出来る工業的な製造方法を提供することにある。

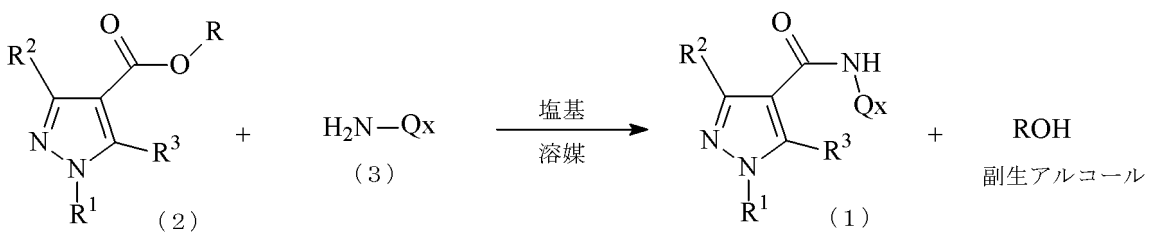
【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明者らは、下記反応式（Ａ）により表される式（２）のピラゾールカルボン酸エステルと式（３）のアミンとを溶媒中で、塩基の存在下にアミノリシス反応によって式（１）のピラゾール－４－カルボキサミドを製造する方法を鋭意検討した結果、一般的なアミノリシス反応では系外に除去する必要がある副生アルコール又はフェノールを、驚くべきことに系外に除去することなく反応を完結できることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、式（１）で表されるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を簡便な操作で、高収率、高純度で得られ、且つ従来法に比べて廃酸、排水量の削減が可能な工業的製造方法を提供するものである。

【化１】

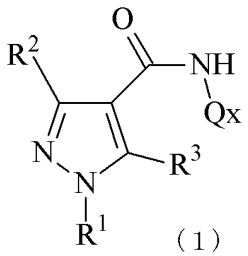
反応式(Ａ)



【００１２】

なお、式（１）、（２）及び（３）中の、Ｒ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｑｘはそれぞれ後述するとおりのものである。

【発明の効果】
【００１３】
本発明に係るピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の製造方法によれば、短工程で簡便な操作によって、農業用殺菌剤として有用なピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を、従来の方法に比べて簡便且つ高収率、高純度で得ることが可能であり、工業的な製造方法として使用することが出来る。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
以下、反応式（Ａ）に基づいて本発明に係るピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の製造方法について具体的に説明する。
本発明は、上記反応式（Ａ）で表される、式（２）で表されるピラゾール－４－カルボン酸エステルと、式（３）で表されるアミンと、を溶媒中で塩基の存在下でアミノリシス反応により、式（１）で表されるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を製造する製造方法であり、反応に際し、副生するアルコール類やフェノール類を反応系外に除去することなく反応を完結できる製造方法の発明である。
【００１５】
上記の反応により得られるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体は、式（１）で表される化合物である。また、式（１）で表されるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体には、式（２）で表されるアミンの構造に由来して、単一の光学異性体やジアステレオ異性体のみならず、これら化合物のラセミ混合物、ジアステレオ異性体混合物、部分分離混合物の形態のものが含まれているものである。
ここで、ラセミ混合物及びジアステレオ異性体混合物とは、それぞれの異性体（ラセミ体、ジアステレオーマー）の混合物であることを意味し、部分分離混合物とは、ラセミ混合物及びジアステレオ異性体混合物を構成している異性体から、一部の異性体が分離した残りの混合物（例えば、ラセミ体の場合に、通常のＲ体とＳ体が１：１から、Ｒ体あるいはＳ体の一部が分離して生じた、Ｒ体とＳ体の比率が１：１ではなくなった異性体の混合物）を意味するものである。
【００１６】
式（１）で表される化合物は、次のようなものである。
【化２】



（１）

【００１７】
式（１）中の、R^1は水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。
R^2は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基が好ましく、特にジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましい。
R^3は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、

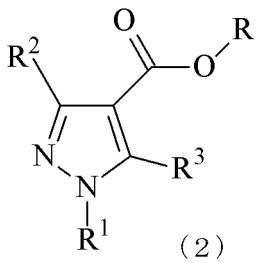
Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、特に水素原子が好ましい。

アミン残基のＱｘについては後述するとおりのものである。

【００１８】

式（２）で表される出発物質のひとつであるピラゾール－４－カルボン酸エステルは次のようなものである。

【化３】



（２）

【００１９】

式（２）中、Ｒ^{1}は水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

Ｒ^{2}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基が好ましく、特にジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましい。

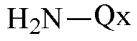
Ｒ^{3}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基、アラルキル基、アリール基であり、特に水素原子が好ましい。

ＲはＣ１－Ｃ４アルキル基、置換されても良いフェニル基であり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基が好ましく、特にエチル基が好ましい。

【００２０】

また、式（２）で表れるピラゾール－４－カルボン酸エステルと反応させる式（３）で表されるアミンは次のようなものである。

【化４】

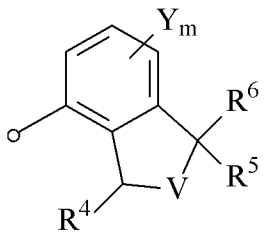


（３）

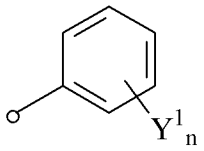
式（３）中、ＱｘはＱ１、Ｑ２、Ｑ３、Ｑ４、Ｑ５、Ｑ６の何れかの置換基（アミン残基）を表す。

【化５】

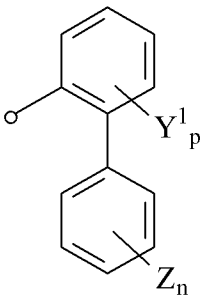
Ｑ１



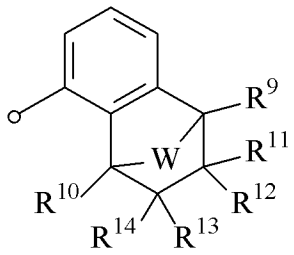
Ｑ２



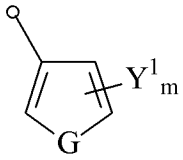
Ｑ３



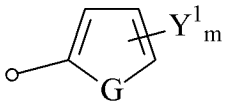
Ｑ４



Ｑ５



Ｑ６



【００２１】

Ｑ１において、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}は、互いに同一又は異なり、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良く、Ｃ１－Ｃ４アルキル基が好ましく、特にＲ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}がメチル基であることが好ましい。

ＶはＣＨ（Ｒ^{7}）、Ｎ（Ｒ^{8}）、酸素原子、硫黄原子を表し、Ｒ^{7}およびＲ^{8}はそれぞれ水素原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル基であり、特にＣＨ（Ｒ^{7}）でＲ^{7}が水素原子であることが好ましい。

Ｙはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ４アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキルチオ基を表し、ハロゲン原子が好ましく、特にフッ素原子が好ましい。

ｍは０から３の整数であり、０または１が好ましく、特に１が好ましい。またフッ素原子の置換位置は特にインダンアミンの７位が好ましい。

【００２２】

Ｑ２において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン原子が好ましい。

ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＹは同一または相異なっても良い。

【００２３】

Ｑ３において、Ｙ^{1}およびＺはそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、水素原子、ハロゲン原子が好ましい。

ｐは１から４の整数を表し、ｐが２、３、４の場合にＹは同一または相異なっても良い。

ｎは１から５の整数を表し、ｎが２、３、４、５の場合にＺは同一または相異なっても

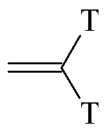
良い。

【００２４】

Ｑ４において、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}は同一または相異なり、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基が好ましい。また、Ｒ^{11}及びＲ^{12}、ならびに、Ｒ^{13}及びＲ^{14}はそれぞれ、互いに結合してＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を形成しても良い。

Ｗはメチレン基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基で置換されたメチン基、または式（４）で表される末端が置換されたビニル基を表す。

【化６】



（４）

式中Ｔは、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、ハロゲン原子を表し、塩素原子が好ましい。

【００２５】

Ｑ５において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、Ｃ１－Ｃ６アルキル基が好ましい。

ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹは同一または相異なっても良い。

Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ^{15}）を表し、Ｒ^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表し、硫黄原子が好ましい。

【００２６】

Ｑ６において、Ｙ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、ＳＨ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルチオ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルチオ基を表し、Ｃ１－Ｃ６アルキル基が好ましい。

ｍは１から３の整数を表し、ｍが２、３の場合にＹは同一または相異なっても良い。

Ｇは酸素原子、硫黄原子、Ｎ（Ｒ^{15}）を表し、Ｒ^{15}は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表し、硫黄原子が好ましい。

【００２７】

式（１）で表されるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体としては、例えば、

３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミド：一般名ｆｌｕｉｎｄａｐｙｒ、

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’，４’－ジクロロ－５－フルオロビフェニル－２－イル）－ピラゾール－４－カルボキサミド：一般名ｂｉｘａｆｅｎ、

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’，４’，５’－トリフルオロビフェニル）－ピラゾール－４－カルボキサミド：一般名ｆｌｕｘａｐｙｒｏｘａｄ、

ｓｙｎ体：３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＲＳ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド及びａｎｔｉ体：３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＳＲ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル）ピラゾール－４－カルボキサミドの混合物：一般名ｉｓｏｐｙｒａｚａｍ、

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（９－（ジクロロメチレン）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－メタノナフタレン－５－イル）ピラゾール－４－カルボ

キサミド：一般名ｂｅｎｚｏｖｉｎｄｉｆｌｕｐｙｒ、
（ＲＳ）－Ｎ－［２－（１，３－ジメチチルブチル）－３－チエニル］－１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド：一般名ｐｅｎｔｈｉｏｐｙｒａｄなどが挙げられる。

【００２８】

また、製造に用いる式（２）で表されるピラゾール－４－カルボン酸エステルおよび式（３）で表されるアミンとしては、それぞれ、式（１）で表されるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体に対応する置換基を有する化合物が挙げられる。

【００２９】

本発明のピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の製造方法は、式（２）で表されるピラゾール－４－カルボン酸エステルと式（３）で表されるアミンとを、溶媒中で塩基の存在下にアミノリシス反応を行うことによって式（１）で表されるピラゾール－４－カルボン酸アミドを製造する方法であり、副生するアルコール又はフェノールを系外に除去することなく反応を完結させることを特徴とする。

【００３０】

本発明では、アミノリシス反応において、式（２）で表されるピラゾールカルボン酸エステルと式（３）で表されるアミンの仕込比率はアミン１．０当量に対してピラゾールカルボン酸エステルが１．０から２．０当量の範囲であり、好ましくは１．０から１．５当量の範囲である。

【００３１】

本発明では、アミノリシス反応において、使用される塩基は、金属アルコキシドが好ましく、嵩高くない金属アルコキシドがさらに好ましい。具体的には、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドが挙げられる。特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドが好ましい。

【００３２】

上記、塩基の使用量は式（３）で表されるアミン１．０当量に対して１．０から７．０当量の範囲が好ましく、１．０から５．０当量の範囲がより好ましく、１．０から３．０当量の範囲がさらに好ましく、１．０から２．５当量の範囲が特に好ましく、１．４から２．５当量の範囲が最も好ましい。この範囲であると、副生アルコール又はフェノールを系外に除去することなく、目的物を高収率で得ることができることから好ましく、塩基の使用量が、１．０当量よりも少ない場合には、反応が進まず、収率が上がらない傾向がある。

【００３３】

本発明では、アミノリシス反応において、使用される溶媒は非プロトン性溶媒が好ましい。具体的な溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－エチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶剤、ジメチルスルホキシド等の含硫黄系溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶剤、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶剤が挙げられる。また、これらの非プロトン性溶媒のなかでは、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－エチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが好ましく、特に、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが好ましい。

【００３４】

なお、ここで使用する溶媒とは、上記アミノリシス反応を行う際に用いる反応溶媒である特定の非プロトン性溶媒をいうが、この非プロトン性溶媒を用いた場合、反応系中に存在する溶媒としては、この特定の非プロトン性溶媒以外の他の溶媒を含むような混合溶媒となっていても本発明の効果が奏される限り差し支えなく、ここで反応に用いる非プロトン性溶媒が、本発明でいう反応に際して使用する溶媒となる。この場合、このような反応系中に他の溶媒が存在しているような場合としては、例えば使用する原料に起因する溶媒

が、少量反応系に混入している場合などが挙げられる。
少量混入している溶媒としては、例えば、原料として用いる原料物質が、アミノリシス反応を行う際の溶媒とは異なる溶媒に希釈されているような場合に、この原料を用いた際に、原料を溶解している溶媒、例えばトルエンや、触媒として用いる塩基を溶解している溶媒（例えば、金属アルコキシドにおけるアルコール）などが、反応溶媒中に一部混入するような場合がある。

【００３５】

これらの反応溶媒中の水分含量は０．５質量％以下が好ましく、特に０．１質量％以下が好ましい。また、これらの非プロトン性溶媒は単独でも２種以上を混合して混合溶媒として使用することも可能であり、混合比率は任意の割合が可能である。

溶媒の使用量は式（３）で表されるアミンに対して０．５から１０．０当量の範囲であり、好ましくは２．０から５．０当量であり、アミンの濃度は５０質量％以下が好ましい。このような条件下で、溶媒を使用して反応することにより、目的物を高純度、かつ高収率で得ることができる。

【００３６】

本発明では、アミノリシス反応において、温度範囲は、一般に－２０℃から１４０℃であり、好ましくは２０℃から９０℃の範囲である。

【００３７】

本発明では、アミノリシス反応において、反応時間は、一般に１から１０時間の範囲であり、好ましくは２から５時間の範囲である。

【００３８】

本発明では、塩基として、金属アルコキシドを、前述したアミンに対して１．０から７．０当量と当量以上の過剰な量で用い、好ましくは上記の非プロトン性溶媒中で反応することにより、エステル類とアミン類とのアミノリシス反応により生じるアルコールあるいはフェノール類を反応系から除去しなくとも、反応を完結することができる。この理由は定かではないが、反応の進行に伴って生成する目的物のカルボキサミドが、反応系中の金属イオン（ナトリウムイオン等）を取り込むことにより金属塩となることで、反応の平衡がカルボキサミド生成の方向に移り、逆反応が起こらずに反応が完結しているようなことが起こっている可能性があるため、と推測される。また、この場合、カルボキサミドの金属イオンの取り込みが、反応に使用する溶媒との相互作用により促進されていることも、一つの要因として考えられることである。

【００３９】

そして、その結果、得られた反応混合物に水を添加し、冷却することにより、得られたピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を有機層中に析出させ、高収率でしかも高純度のものを取得することができる。

析出に必要な水の量は、使用した溶媒に対して質量比で１．０から７．０程度であり、アミン基準でいえば、モル比で１０．０から１８０．０程度の量である。

【００４０】

本発明では、上述のように、反応終了後に水を添加するという簡単な操作でピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を取得することができるものであるが、これに先立ち、反応上がりの反応混合物に水を加えてピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を析出させる前に、反応上がりの反応混合物に水を加えて洗浄し、水層を分離することによって目的物を含む有機層から不要物を除去することが好ましい。洗浄するときの水の量は、式（３）で表されるアミン基準で５から１５０当量の範囲であり、好ましくは、１０から５０当量の範囲である。洗浄は、例えば、反応混合物に水を加えて攪拌し、静置することにより、有機層と水層とに分離し、水層を除去することにより行うことができる。

【００４１】

有機層と水層とを分離する際、分離状態を良くするために、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物を添加することもでき、また、塩化カリウム、塩化ナトリウムのようなアルカリ金

属塩化物、塩化カルシウムのようなアルカリ土類金属塩化物を加えることで、塩析効果などにより有機層と水層との分離が容易となるようにすることもできる。

要するに、本発明においては、反応終了後に水を加えて目的物を析出させて得ることができるが、水の添加は二段階に行い、最初に水を添加することにより洗浄し、有機層と水層とに分離し、分離された有機層に再度水を添加して目的物を析出する方法を採用することが、反応混合物中の無機物（主に、アルカリ金属水酸化物など）を、水洗により除去することができ、ピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の純度を上げることができる点で好ましい。

【００４２】

ただし、上記のように有機層と水層とを分液をしない場合でも、水を加えて析出したピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の結晶を、水でリンスすることにより、分液した場合と同等の純度にすることができ、この場合、リンスの水量は分液した場合の２から１０倍程度が必要となり、多少水の使用量が増加するが、得られるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の純度および収率には変わりがない。

【００４３】

上述のように目的物のピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の単離は、反応上がりの反応混合物に直接水を加えるか、あるいは、反応混合物に水を加え洗浄分離して得られた有機層に水を加えることによりピラゾール－４－カルボキサミド誘導体が結晶として析出した後、固液分離を行うことにより達成される。また、反応上がりの反応混合物に水を加える際の温度は、反応温度や、得られるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体の溶解度や有機層の量にもよるが、目的物が分解しない温度であればよく、一般的には、２０℃から１００℃程度の範囲であることが好ましく、４０℃から９０℃程度の範囲であることがさらに好ましい。

次いで、冷却することにより、結晶を得ることができる。この際、洗浄分離を行うか否かにかかわらず、いずれの方法であっても、分別した結晶をリンスし、結晶に付着している母液を洗浄することが好ましい。

得られた結晶を乾燥することによって、高純度の式（１）で表されるピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を得ることが出来る。この際、蒸留や再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製工程は一切必要としない。

【実施例】

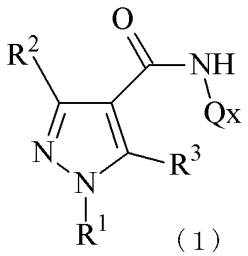
【００４４】

以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例により本発明は限定されるものではない。

【００４５】

式（１）で表される本発明に従って調製したピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を表（１）に示す。

【化７】

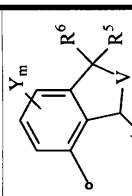
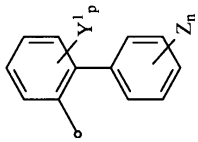
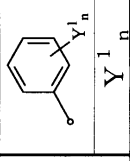
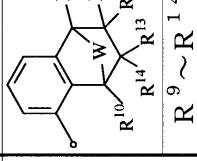
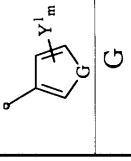
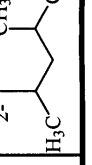


（１）

式中Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}およびＱｘは先に説明した内容と同様である。

【００４６】

【表１】

化合物番号	R^1	R^2	R^3	Qx	
1	CH_3	CF_2H	H	Q1	
				V	N
					CH_2
				R^4,R^5,R^6	CH_3
				Y_m	7-F
6	CH_3	CF_2H	H	Q3	
				$Y^1{}_p$	H
				Z_n	H
				$Y^1{}_p$	4-F
				Z_n	3',4'-$(Cl)_2$
				$Y^1{}_p$	H
				Z_n	3',4',5'-$(F)_3$
2	CH_3	CF_2H	H	Q2	
				$Y^1{}_n$	H
3					3-CH_3
4					3-F
5					2,6-$(CH_3)_2$
9	CH_3	CF_2H	H	Q4	
				R^9～R^{14}	H
				W	W
					CH-C$(CH_3)_2$H
10					T
					C1
11	CH_3	CF_3	H	Q5	
				G	S
				$Y^1{}_m$	

以下、前記の表（１）に挙げた４－ピラゾールカルボキサミドの製造について、本発明による実施例について記載するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【００４７】

目的物の構造は５００ＭＨｚの^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトラム測定により確認し、純度はＨＰＬＣにて測定した面積百分率を用いた。

【００４８】

実施例に用いた３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル及び３－（トリフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルは国際公開第２００６／０９０７７８号に記載されてい

る方法で調製した。

【００４９】

また、アミンは市販されているものは購入して使用し、市販されていないものについては参考文献に倣って調製して使用した。アミン調製法の参考文献については実施例中に記載した。

【００５０】

目的物の構造は５００ＭＨｚの^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトラム測定により確認し、純度はＨＰＬＣにて標準品を用いた検量線を作成し、絶対検量線法にて求めた。

【００５１】

実施例１

３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号１：一般名ｆｌｕｉｎｄａｐｙｒ）の合成

合成例１－１

２００ｍｌの４つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン３３．９ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルの２１．１質量％トルエン溶液７９．８ｇ（８２．６ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンの２１．０質量％トルエン溶液６４．９ｇ（７０．４ｍｍｏｌ）を加えた。

なお、反応に用いる７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－4－アミノインダンは欧州特許公報第０６５４４６４号、等を参考にして調製した。

次いで、減圧濃縮してトルエンを１０５．８ｇ回収し、６．８質量％のトルエンが残存する３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルおよび７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンのＮ－メチルピロリドン溶液を得た。次いでナトリウムエトキシド１０．４９ｇ（１５４．２ｍｍｏｌ）を加え、内温８３．６℃で１．５時間攪拌した。反応混合物を７０℃に冷却した後に、水３４．３ｇを加えて有機層を洗浄した。水層を分離した後、有機層に水１０４．６１ｇを加え、１０℃まで冷却すると目的の３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが結晶として析出した。析出した結晶を濾過で分離し、水１２．３ｇで洗浄した。

洗浄後の結晶を乾燥すると、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として２４．４ｇ（６６．７ｍｍｏｌ）得られた。収率は９４．５％、純度は９６．０％であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点は１７０．８℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) １．４３（３Ｈ，ｄ），　１．３８（３Ｈ，ｓ），　１．４４（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄｄ），　２．２１（１Ｈ，ｄｄ），　３．３８（１Ｈ，ｍ），　３．９３（３Ｈ，ｓ），　６．８１（１ｓ，ｂｓ），　６．９５（１Ｈ，ｔ），　６．７０（１Ｈ，ｍ），　７．８１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０３（１Ｈ，ｂｓ）．

【００５２】

合成例１－２

１００ｍｌの４つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン８．６５ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルの２１．１質量％トルエン溶液３１．８４ｇ（３２．９ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンの１１．２質量％トルエン溶液５１．７４ｇ（３０．０ｍｍｏｌ）を加えた。

減圧濃縮してトルエンを５９．４ｇ回収し、１３．３質量％のトルエンが残存する３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル

および７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンのＮ－メチルピロリドン溶液を得た。次いでナトリウムエトキシド２．９７ｇ（４３．６ｍｍｏｌ）を加え、内温７５．２℃で６．０時間撹拌した。反応混合物を７３．０℃に冷却した後に、有機層に水１９．９ｇを加え、０℃まで冷却すると目的の３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが結晶として析出した。析出した結晶を濾過で分離し、水５０．０ｇで洗浄した。

洗浄後の結晶を乾燥すると、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として９．６４ｇ（２６．４ｍｍｏｌ）得られた。収率は８８．１％、純度は９６．３％であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点は１７０．８℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質:テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) １．４３（３Ｈ，ｄ），　１．３８（３Ｈ，ｓ），　１．４４（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄｄ），　２．２１（１Ｈ，ｄｄ），　３．３８（１Ｈ，ｍ），　３．９３（３Ｈ，ｓ），　６．８１（１ｓ，ｂｓ），　６．９５（１Ｈ，ｔ），　６．７０（１Ｈ，ｍ），　７．８１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０３（１Ｈ，ｂｓ）．

【００５３】

合成例１－３

まず、合成例１－１で出発原料として用いた、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルのトルエン溶液から、エバポレータでトルエンを除去することにより、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルを得た。得られた濃縮物中にトルエンは殆ど含まれず、トルエン含量はほぼ０％であった。同様にして、７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンのトルエン溶液から、トルエンを除去し、７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンを得た。得られた濃縮物中にトルエンは殆ど含まれず、トルエン含量はほぼ０％であった。

次いで、このようにして得た３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルおよび７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンを用い、次のようにして、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドの合成を行った。

【００５４】

水冷還流管を付した２００ｍｌの４つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン４３．０ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２０．２ｇ（９８．９ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダン１７．４ｇ（９０．０ｍｍｏｌ）を加えた。

撹拌して溶液とし、次いでナトリウムエトキシド１３．５ｇ（１９８．２ｍｍｏｌ）を加え、内温４８．９℃で５．５時間撹拌した。反応混合物を４５℃に冷却した後に、水４４．７ｇを加えて有機層を洗浄した。水層を分離した後、有機層に水７３．７ｇを加え、１０℃まで冷却すると目的の３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが結晶として析出した。析出した結晶を濾過で分離し、水１５．８ｇで洗浄した。

洗浄後の結晶を乾燥すると、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として３０．６ｇ（８３．８ｍｍｏｌ）得られた。収率は９３.０％、純度は９６．２％であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点は１７０．８℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質:

テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) １．４３（３Ｈ，ｄ），　１．３８（３Ｈ，ｓ），　１．４４（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄｄ），　２．２１（１Ｈ，ｄｄ），　３．３８（１Ｈ，ｍ），　３．９３（３Ｈ，ｓ），　６．８１（１ｓ，ｂｓ），　６．９５（１Ｈ，ｔ），　６．７０（１Ｈ，ｍ），　７．８１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０３（１Ｈ，ｂｓ）．
【００５５】
合成例１－４
合成例１－３で調製した、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルおよび７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンを用い、次のようにして、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドの合成を行った。
水冷還流管を付した１００ｍｌの４つ口フラスコ中のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド１４．１ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル６．８６ｇ（３３．３ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダン５．８０ｇ（３０．０ｍｍｏｌ）を加えた。
攪拌して溶液とし、次いでナトリウムエトキシド４．６ｇ（６７．６ｍｍｏｌ）を加え、内温８５℃で１．０時間攪拌した。
得られた反応混合物に水３２．０ｇを加え、８℃まで冷却すると、目的の３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが結晶として析出した。析出した結晶を濾過で分離し、水２５．０ｇで洗浄した。
洗浄後の結晶を乾燥すると、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として９．９ｇ（２７．４ｍｍｏｌ）得られた。収率は９１．４％、純度は９７．３％であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点は１７０．８℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) １．４３（３Ｈ，ｄ），　１．３８（３Ｈ，ｓ），　１．４４（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄｄ），　２．２１（１Ｈ，ｄｄ），　３．３８（１Ｈ，ｍ），　３．９３（３Ｈ，ｓ），　６．８１（１ｓ，ｂｓ），　６．９５（１Ｈ，ｔ），　６．７０（１Ｈ，ｍ），　７．８１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０３（１Ｈ，ｂｓ）．
【００５６】
合成例１－５
合成例１－３で調製した、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステルおよび７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダンを用い、次のようにして、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドの合成を行った。
水冷還流管を付した１００ｍｌの４つ口フラスコ中のジメチルスルホキシド１０．７ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル６．７ｇ（３２．８ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダン５．８ｇ（３０．０ｍｍｏｌ）を加えた。
攪拌して溶液とし、次いでナトリウムエトキシド４．６ｇ（６７．６ｍｍｏｌ）を加え、内温８４℃で１．０時間攪拌した。
得られた反応混合物に、水３２．８ｇを加え、１０℃まで冷却すると目的の３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが結晶として析出した。析出した結晶を濾過で分離し、水５０．０ｇで洗浄した。

洗浄後の結晶を乾燥すると、３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として１０．３ｇ（２８．２ｍｍｏｌ）得られた。収率は９４．１％、純度は９６．３％であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点は１７０．８℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) １．４３（３Ｈ，ｄ），　１．３８（３Ｈ，ｓ），　１．４４（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄｄ），　２．２１（１Ｈ，ｄｄ），　３．３８（１Ｈ，ｍ），　３．９３（３Ｈ，ｓ），　６．８１（１ｓ，ｂｓ），　６．９５（１Ｈ，ｔ），　６．７０（１Ｈ，ｍ），　７．８１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０３（１Ｈ，ｂｓ）．
【００５７】
参考例１－１
従来の方法の例として、特許文献１０（国際公開第２０１２／０５５８６４号）に記載されている方法に従い合成した例を参考例１－１として示す。
３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドの調製
水冷還流管を付した１００ｍｌの４つ口フラスコ中のテトラヒドロフラン４８．８ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル６．２ｇ（３０．３ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－アミノインダン５．８ｇ（３０．０ｍｍｏｌ）を加えた。
撹拌して溶液とし、次いで、水冷還流管を付した２００ｍｌの４つ口フラスコにターシャリーブトキシカリウム５．２ｇ（４５．０ｍｍｏｌ）及び、テトラヒドロフラン７３．０ｍｌを加えた懸濁液に滴下し、内温２５℃で５．０時間撹拌した。
反応混合物に水５０．５ｇと酢酸エチル１５６．８ｇを加えて有機層を２回抽出した。抽出した有機層を水２９．４ｇと飽和食塩水４０．０ｇで洗浄した後、有機層を濃縮した。
残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$；ヘキサン／酢酸エチル１：１）にて精製すると、目的の３－ジフルオロメチル－Ｎ－（７－フルオロ－１，１，３－トリメチル－４－インダニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として７．８２ｇ（２１．０ｍｍｏｌ）得られた。収率は７０．０％、純度は９４．４％であった。
融点は１７０．３℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) １．４３（３Ｈ，ｄ），　１．３８（３Ｈ，ｓ），　１．４４（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄｄ），　２．２１（１Ｈ，ｄｄ），　３．３８（１Ｈ，ｍ），　３．９３（３Ｈ，ｓ），　６．８１（１ｓ，ｂｓ），　６．９５（１Ｈ，ｔ），　６．７０（１Ｈ，ｍ），　７．８１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０３（１Ｈ，ｂｓ）．
【００５８】
以上のことから、本発明による合成方法では、参考例１－１のように、反応に際して、副生アルコールやフェノールを反応系外に除去し、平衡を反応生成系に傾けて反応を進行させる必要がなく、副生アルコールやフェノールを反応系外に除去せずとも、反応を完結することができること、しかも、反応後の単離などの処理に際しても、抽出やなどの操作が不要であって、単に、反応終了後、水を加え、冷却することにより結晶を析出させ、結晶を固液分離する、という極めて簡単な方法により、ピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を、高収率および高純度で得ることができることがわかる。
【００５９】
実施例２
３－（ジフルオロメチル）－Ｎ－フェニル－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号２）の合成

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン４８．１ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２２．４６ｇ（０．１１０ｍｏｌ）及びアニリン９．４２ｇ（０．１００ｍｏｌ）を加えた。

次いでナトリウムエトキシド１３．６１ｇ（０．２０ｍｏｌ）を加え、内温８１℃で３時間攪拌した。反応混合物を６８℃に冷却した後に、水９９．５５ｇを加え、１．５℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水９９．６２ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－フェニル－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として２４．２６ｇ得られた。収率は９５．５％（アニリン基準）、純度は９９．９％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点１０８．７℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) ３．９２（３Ｈ，ｓ），６．９２（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｔ），７．３５（２Ｈ，ｔ），７．５９（２Ｈ，ｄ），８．００（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ）

【００６０】

実施例３

３－（ジフルオロメチル）－Ｎ－（３’－メチルフェニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号３）の合成

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン５０．３ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２３．３６ｇ（０．１１４ｍｏｌ）及び３－メチルアニリン１１．１３ｇ（０．１０４ｍｏｌ）を加えた。

次いでナトリウムエトキシド１４．１４ｇ（０．２０８ｍｏｌ）を加え、内温８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を６９℃に冷却した後に、水１０３．５８ｇを加え、２℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水７７．９７ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－Ｎ－（３’－メチルフェニル）－１－メチル－４－ピラゾールカルボキサニリドが白色結晶として２５．５７ｇ得られた。収率は９２．８％（３－メチルアニリン基準）、純度は９９．７％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点１１０．８℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) ２．３６（３Ｈ，ｓ），３．９４（３Ｈ，ｓ），６．９０（１Ｈ，ｔ），６．９６（１Ｈ，ｄ），７．２４（１Ｈ，ｔ），７．９０（１Ｈ，ｄ），７．４４（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｂｓ）

【００６１】

実施例４

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’－フルオロフェニル）－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号４）の合成

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン４８．２ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２２．４５ｇ（０．１１０ｍｏｌ）及び３－フルオロアニリン１１．３５ｇ（０．１０２ｍｏｌ）を加えた。

次いでナトリウムエトキシド１３．７０ｇ（０．２０１ｍｏｌ）を加え、内温８０℃で２．５時間攪拌した。反応混合物を６７℃に冷却した後に、水１００．２９ｇを加え、２℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水５３．５６ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’－フルオロ

フェニル）－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として２６．１６ｇ得られた。収率は９５．１％（３－フルオロアニリン基準）、純度は９９．９％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点１２０．７℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＤＭＳＯｄ$_{6}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) ３．９６（３Ｈ，ｓ），６．９１（１Ｈ，ｄｔ），７．３１（１Ｈ，ｔ），７．３４－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｔｄ），８．４８（１Ｈ，ｓ），１０．１９（１Ｈ，ｂｓ）

【００６２】

実施例５

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（２’，６’－ジメチルフェニル）－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号５）の合成

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン４８．３ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２２．４７ｇ（０．１１０ｍｏｌ）及び２，６－ジメチルアニリン１３．７７ｇ（０．１０２ｍｏｌ）を加えた。

次いでナトリウムエトキシド１３．６６ｇ（０．２０１ｍｏｌ）を加え、内温８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を６７℃に冷却した後に、水１００．７９ｇを加え、２℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水５９．６０ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（２’，６’－ジメチルフェニル）－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として１８．３２ｇ得られた。収率は６４．１％（２，６－ジメチルアニリン基準）、純度は９９．７％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点１５８．６℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) ２．２７（６Ｈ，ｓ），３．９０（３Ｈ，ｓ），６．９０（１Ｈ，ｔ），７．１０－７．１６（３Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｂｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ）

【００６３】

実施例６

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（２－ビフェニル）－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号６）の合成

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン３８．６ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル１７．９７ｇ（０．０８８ｍｏｌ）及び２－ビフェニルアミン１３．７８ｇ（０．０８１ｍｏｌ）を加えた。

次いでナトリウムエトキシド１０．９７ｇ（０．１６１ｍｏｌ）を加え、内温８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を６９℃に冷却した後に、水７８．８１ｇを加え、２℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水４０．２５ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（２－ビフェニル）－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として２３．１０ｇ得られた。収率は８６．７％（２－ビフェニルアミン基準）、純度は９６．７％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点１２７．４℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) ３．８８（３Ｈ，ｓ），６．７５（１Ｈ，ｔ），７．２０－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．４７（６Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｓ），７．８０（１Ｈ，ｂｓ），８．２９（１Ｈ，ｄ）

【００６４】
実施例７
３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’，４’－ジクロロ－５－フルオロビフェニル－２－イル）－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号７：一般名ｂｉｘａｆｅｎ）の合成
窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン３８．８ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル１８．８ｇ（０．０９２１ｍｏｌ）及び３’，４’－ジクロロ－５－フルオロビフェニル－２－イルアミン２１．７２ｇ（０．０８５ｍｏｌ）を加えた。
３’，４’－ジクロロ－５－フルオロビフェニル－２－イルアミンは国際公開第２００６／０２４３８８号を参考に調製した。
次いでナトリウムエトキシド１１．５６ｇ（０．１７０ｍｏｌ）を加え、内温８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を６９℃に冷却した後に、水７８．７１ｇを加え、２℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水４０．３０ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’，４’－ジクロロ－５－フルオロビフェニル－２－イル）－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として３３．１０ｇ得られた。収率は９４．０％（３’，４’－ジクロロ－５－フルオロビフェニル－２－イルアミン基準）、純度は９８．８％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点１４６．１℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) ３．９１（３Ｈ，ｓ），６．６７（１Ｈ，ｔ），６．９７２（１Ｈ，ｄｄ），７．１０－７．１４（１Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｄｄ），７．４７－７．５１（２Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｂｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｄｄ）
【００６５】
実施例８
３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’，４’，５’－トリフルオロビフェニル－２－イル）－４－ピラゾールカルボキサミド（化合物番号８：一般名ｆｌｕｘａｐｙｒｏｘａｄ）の合成
窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン３８．６ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル１７．９７ｇ（０．０８８ｍｏｌ）及び３’，４’，５’－トリフルオロビフェニル－２－イルアミン１３．７８ｇ（０．０８１ｍｏｌ）を加えた。
３’，４’，５’－トリフルオロビフェニル－２－イルアミンは国際公開第２０１０／０９４７３６号を参考に調製した。
次いでナトリウムエトキシド１０．９７ｇ（０．１６１ｍｏｌ）を加え、内温８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を６９℃に冷却した後に、水７８．９０ｇを加え、２℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水４０．３０ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－（３’，４’，５’－トリフルオロビフェニル－２－イル）－４－ピラゾールカルボキサミドが白色結晶として２８．５２ｇ得られた。収率は９２．３％（３’，４’，５’－トリフルオロビフェニル－２－イルアミン基準）、純度は９７．７％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。
融点１５６．２℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）
δ値(ｐｐｍ) ３．９２（３Ｈ，ｓ），６．６４（１Ｈ，ｔ），６．９９－７．０３（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２５（２Ｈ，ｍ），７．４１－７．４５（１Ｈ，ｍ），

７．８１（１Ｈ，ｂｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｄ）

【００６６】

実施例９

２－ｓｙｎ異性体：３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＲＳ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド

２－ａｎｔｉ異性体：３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＳＲ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド（ｓｙｎ体、ａｎｔｉ体の混合物として得られる化合物番号９：一般名ｉｓｏｐｙｒａｚａｍ）の合成

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン４８．１ｍｌに３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２２．５０ｇ（０．１１０ｍｏｌ）及びＮ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＲＳ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンとＮ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＳＲ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンとの混合物２０．１３ｇ（０．１００ｍｏｌ）を加えた。

Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＲＳ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンとＮ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＳＲ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンの混合物は国際公開第２００７/１１５７６５号（特許文献４）を参考に調製した。

次いでナトリウムエトキシド１３．６１ｇ（０．２００ｍｏｌ）を加え、内温８１℃で３時間攪拌した。反応混合物を６８℃に冷却した後に、水９９．８０ｇを加え、１．５℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水１００．００ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、２－ｓｙｎ異性体：３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＲＳ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド、および２－ａｎｔｉ異性体：３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＳＲ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］ピラゾール－４－カルボキサミドの混合物が白色結晶として３３．０７ｇ得られた。収率は９２．０％（Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＲＳ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンとＮ－［（１ＲＳ，４ＳＲ，９ＳＲ）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９－イソプロピル－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンとの混合物基準）、純度は９９．５％（ｓｙｎ体、ａｎｔｉ体のＨＰＬＣ面積百分率の総和）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点１３０．０℃（ｓｙｎ体），１４４．４℃（ａｎｔｉ体）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) ｓｙｎ体：０．８（６Ｈ，ｓ），１．０（１Ｈ，ｍ），１．２－２．０（５Ｈ，ｍ），３．２－３．４（２Ｈ，ｍ），４．０（３Ｈ，ｓ），６．６－８．２（６Ｈ，ｍ）、ａｎｔｉ体：０．９（６Ｈ，ｓ），１．０－２．０（６Ｈ，ｍ），３．２－３．４（２Ｈ，ｍ），４．０（３Ｈ，ｓ），６．７－８．１（６Ｈ，ｍ）

【００６７】

実施例１０

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ）－９－（ジクロロメチレン）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－メタノナフタレン－５－イル］－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物番号１０：一般名ｂｅｎｚｏｖｉｎｄｉｆｌｕｐｙｒの合成）

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン１３．０ｍｌに

３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル６．０９ｇ（０．０３０ｍｏｌ）及びＮ－［（１ＲＳ，４ＳＲ）－９－（ジクロロメチレン）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミン６．６２ｇ（０．０２７ｍｏｌ）を加えた。

Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ）－９－（ジクロロメチレン）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミンは国際公開第２０１０／０４９２２８号を参考に調製した。

次いでナトリウムエトキシド３．７０ｇ（０．０５４ｍｏｌ）を内温７．０℃で加え、２時間を掛けて内温６５℃まで昇温し、同温で８時間撹拌した。反応混合物を６３℃に冷却した後に、水２６．８７ｇを加え、４．４℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過で分離し、水１５２．６０ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ）－９－（ジクロロメチレン）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－メタノナフタレン－５－イル］－ピラゾール－４－カルボキサミドが白色結晶として１０．３１ｇ得られた。収率は９５．８％（Ｎ－［（１ＲＳ，４ＳＲ）－９－（ジクロロメチレン）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，４－メタノナフタレン－５－イル］アミン基準）、純度は９８．４％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点１４７．４℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) １．３８（１Ｈ，ｍ），１．４９（１Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｍ），３．９５（３Ｈ，ｓ，ｏｖｅｒｌａｐｐｅｄ ｂｙ１Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５４Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｄ），７．１７（１Ｈ，ｔ），７．８２（１Ｈ，ｄ），８．０６（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｂｓ）

【００６８】

実施例１１

（ＲＳ）－Ｎ－［２－（１，３－ジメチルブチル）－３－チエニル］－１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物番号１１：一般名ｐｅｎｔｈｉｏｐｙｒａｄの合成）

窒素雰囲気下、３００ｍｌの四つ口フラスコ中のＮ－メチルピロリドン１７．９ｍｌに３－（トリフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル２４．５６ｇ（０．１１１ｍｏｌ）及び（ＲＳ）－Ｎ－［２－（１，３－ジメチルブチル）－３－チエニル］アミン１８．４３ｇ（０．１０１ｍｏｌ）を加えた。

（ＲＳ）－Ｎ－［２－（１，３－ジメチルブチル）－３－チエニル］アミンは欧州公開第０７３７６８２号（特許文献６）を参考に調製した。

次いでナトリウムエトキシド１３．６５ｇ（０．２０１ｍｏｌ）を加え、内温７０℃で７時間撹拌した。反応混合物に同温にて水４８．３０ｇを加えて３０分撹拌した後、６５℃で静置し水層を分離した。有機層を撹拌しながら１２時間掛けて１２．０℃まで自然放冷した。次いで有機層に水４９．５８ｇを加え３０℃で３０分撹拌したところ、結晶が徐々に析出した。同温で４時間撹拌した後、結晶を濾過で分離し、水７７．６０ｇで洗浄した。洗浄後の結晶を乾燥すると、（ＲＳ）－Ｎ－［２－（１，３－ジメチルブチル）－３－チエニル］－１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドが白色結晶として３３．４４ｇ得られた。収率は９３．２％（（ＲＳ）－Ｎ－［２－（１，３－ジメチルブチル）－３－チエニル］アミン基準）、純度は９９．８％（ＨＰＬＣ面積百分率）であり、再結晶等の精製操作は不要であった。

融点１０８．５℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（１Ｈ共鳴周波数：５００ＭＨｚ，測定溶媒：ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準物質：テトラメチルシラン）

δ値(ｐｐｍ) ０．８６（６Ｈ，ｄ），１．２５（３Ｈ，ｄ），１．４－１．７（３Ｈ，ｍ），３．０９（１Ｈ，ｍ），３．９４（３Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｄ），

７．３９（１Ｈ，ｓ），　７．６１（１Ｈ，ｂｓ），　８．０２（１Ｈ，ｓ）

【００６９】

以上のことから、一般に従来技術では、本発明とは異なり、分留などにより副生アルコールやフェノールを反応系外に除去し、平衡を反応生成系に傾けることにより、反応を完結させている通常のアミノリシス反応であり、反応後の処理も通常のものといえるものである。これに対して、本発明は、副生するアルコール又はフェノールを系外に除去することなく、反応を完結することができるもので、反応後の処理も、反応上がりに、水を加え、結晶を析出させるという簡単な方法により、ピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を、高収率および高純度で得ることができるというものであり、極めて簡便で安全な方法であることがわかる。

【産業上の利用可能性】

【００７０】

本発明の製造方法は、農業用殺菌剤として有用なピラゾール－４－カルボキサミド誘導体を短工程、簡便な操作で高収率、高純度で得ることが出来る工業的製造方法として有用である。

フロントページの続き

(56)参考文献 特表２０１３－５４２２１３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１１８７９３（WO，Ａ１）
特表２０１４－５２３４２５（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５０９９３５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／０１６２９８（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２３１／１４
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＣＡＳＲＥＡＣＴ（ＳＴＮ）