(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年12 月24 日 (24.12.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/155990 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/060315

(22) 国際出願日: 2008 年6 月4 日 (04.06.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-163122 2007 年6 月20 日 (20.06.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目３番１５号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小柳 徹 (KOYANAGI, Toru) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目３番１号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 中元 健一 (NAKAMOTO, Kenichi) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目３番１号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒1010035 東京都千代田区神田紺屋町１７番地ＳＩＡ神田スクエア４階 Tokyo (JP).

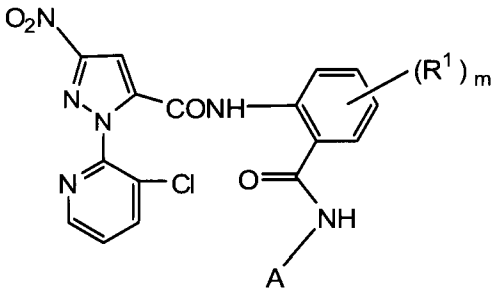
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,

[続葉有]

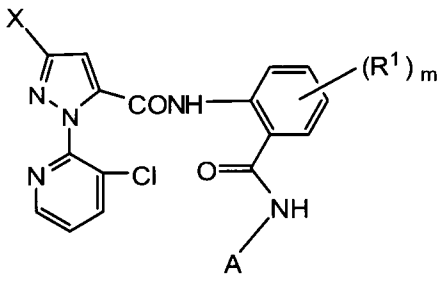
WO 2008/155990 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING ANTHRANILAMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: アントラニルアミド系化合物の製造方法



(III)



(I)

(57) **Abstract:** Disclosed is a method for producing a specific anthranilamide compound or a salt thereof. Specifically disclosed is a method for producing an anthranilamide compound represented by the formula (I) below or a salt thereof, wherein a compound represented by the formula (III) below is reduced, thereby producing an aminopyrazole derivative, and the derivative is diazotized and then halogenated in the presence of copper halide or copper metal. (III) (In the formula (III), R^1 represents a halogen, an alkyl, a haloalkyl, an alkenyl, a haloalkenyl, an alkynyl, a haloalkynyl, an alkoxy, a haloalkoxy, an alkylcarbonyl, a haloalkylcarbonyl, an alkoxycarbonyl, a haloalkoxycarbonyl, a formyl or a cyano; A represents an alkyl which may be substituted by Y; Y represents a C_{3-4} cycloalkyl which may be substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogens, alkyls and haloalkyls; and m represents a number of 0-4.) (I) (In the formula (I), X represents a halogen, and A, R^1 and m are as defined above.)

(57) 要約: 特定のアントラニルアミド系化合物又はその塩の製造方法を提供する。 式（III）：（式中、R^1はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ホルミル又はシアノであり、ＡはＹで置換されても

[続葉有]

KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

よいアルキルであり、Ｙはハロゲン、アルキル及びハロアルキルからなる群より選択される少なくとも１つの置換基で置換されてもよいＣ$_{3-4}$シクロアルキルであり、ｍは０～４である。）の化合物を還元して、アミノピラゾール誘導体を製造し；更に、ジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させて、式（Ｉ）：（式中、Ｘはハロゲンであり、Ａ、Ｒ^{1}及びｍは前述の通りである。）のアントラニルアミド化合物又はその塩を製造する方法。

明 細 書

アントラニルアミド系化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、アントラニルアミド系化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] アントラニルアミド系化合物は、農園芸分野の有害生物防除剤として優れた効果を示すことが、例えば特許文献1に開示されている。一方、特許文献2にはある種のアントラニルアミド系化合物の製造方法が記載されている。

[0003] 特許文献1:国際公開公報 WO 2005／077934

特許文献2:国際公開公報 WO 2003／016283

発明の開示

発明が解決しようとする課題

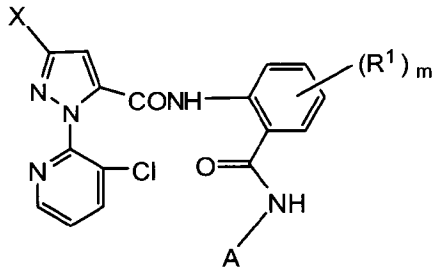
[0004] アントラニルアミド系化合物の製造方法については、種々の方法が提案されている。しかしながら、ピラゾール3位がハロゲンで置換されたアントラニルアミド系化合物を製造する場合、そのハロゲン化にはオキシ臭化リン等毒性の強いリン系ハロゲン化剤を使用する必要があり、リン系ハロゲン化剤を使用しない該アントラニルアミド系化合物の製造方法が希求されていた。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、前述の課題を解決すべく鋭意検討した結果、ピラゾール3位にアミノ基を有する化合物を用いれば、ハロゲン化反応においてリン系ハロゲン化剤のような有毒な試薬を使うことなく、目的の化合物の製造が可能であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、式(I):

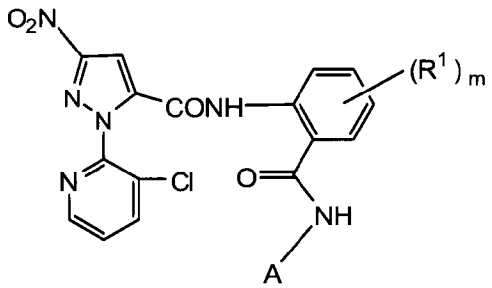
[0006] [化1]



(I)

[0007] (式中、R^1はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ホルミル又はシアノであり、AはYで置換されてもよいアルキルであり、Yはハロゲン、アルキル及びハロアルキルからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよいC_{3-4}シクロアルキルであり、Xはハロゲンであり、mは0～4である)で表されるアントラニルアミド化合物又はその塩の製造方法であって、式(III):

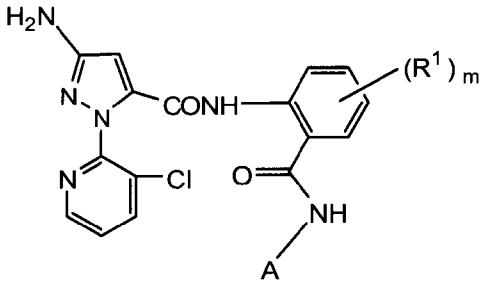
[0008] [化2]



(III)

[0009] (式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物を還元して、式(II):

[0010] [化3]



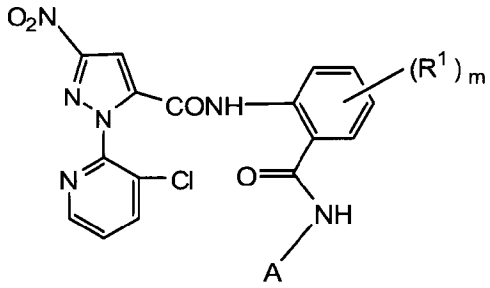
(II)

[0011] (式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物を製造し;

式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させる方法に関する。

[0012] また、本発明は、式(III):

[0013] [化4]

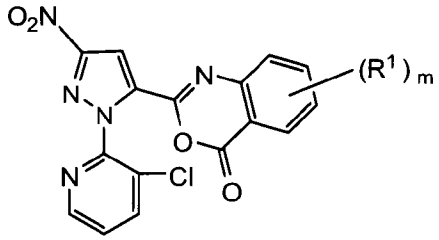


(III)

(式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物又はその塩に関する。

[0014] また、本発明は、式(IV):

[0015] [化5]

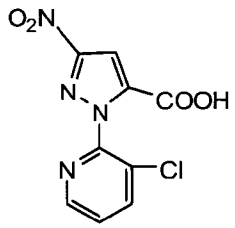


(IV)

[0016] (式中、R^1及びmは前述の通りである)で表される化合物又はその塩に関する。

[0017] また、本発明は、式(V):

[0018] [化6]



(V)

[0019] で表される化合物又はその塩に関する。

[0020] なお、R^1、A又はY中のアルキル又はアルキル部分は直鎖又は分岐状のいずれでもよい。その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリーブチル、ペンチル、ヘキシルのようなC_{1-6}のものなどが挙げられる。

R^1中のアルケニル又はアルケニル部分は直鎖又は分岐状のいずれでもよい。その具体例としては、ビニル、1－プロペニル、アリル、イソプロペニル、1－ブテニル、1,3

－ブタジエニル、1－ヘキセニルのようなC_{2-6}のものなどが挙げられる。

また、R^1中のアルキニル又はアルキニル部分は直鎖又は分岐状のいずれでもよい。その具体例としては、エチニル、2－ブチニル、2－ペンチニル、3－ヘキシニルのようなC_{2-6}のものなどが挙げられる。

R^1、X又はY中のハロゲン又は置換基としてのハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。置換基としてのハロゲンの数は1又は2以上であってもよく、2以上の場合、各ハロゲンは同一でも異なっていてもよい。又、ハロゲンの置換位置はいずれの位置でもよい。

[0021] 前記式(I)のアントラニルアミド系化合物又はその塩は、〔A〕式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造し、〔B〕式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させることにより製造される。

[0022] 式(III)の化合物としては、N－(4－クロロ－2－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、N－(4－クロロ－2－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)－6－メチルフェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドなどを挙げることができる。

[0023] また、前記式(II)の化合物としては、3－アミノ－N－(4－クロロ－2－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、3－アミノ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、3－アミノ－N－(4－クロロ－2－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)－6－メチルフェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、3－アミノ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン

－2－イル）－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドなどが挙げられる。

[0024] 式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造する方法としては、酸性溶媒中で鉄、スズ又は塩化スズ(II)などの還元剤を加えて反応させる方法、塩基性溶媒中で亜鉛などの還元剤を加えて反応させる方法、水素雰囲気下でパラジウム炭素又はラネーニッケルなどの還元剤を加えて反応させる方法などが挙げられる。還元剤は、式(III)の化合物に対して等モル以上、望ましくは2．0～10．0倍モルである。

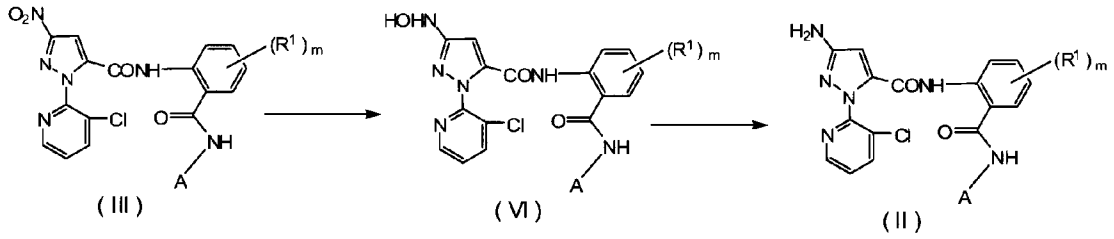
反応は、通常、溶媒の存在下で実施する。溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;メタノール、エタノール、プロパノール、ノルマルブタノール、ターシャリーブタノールのようなアルコール類;酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒および水などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

酸性溶媒とは酸と溶媒の混合溶液をいい、塩基性溶媒とは塩基と溶媒との混合溶液をいう。酸としては、酢酸、塩酸、硫酸などを使用することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などを使用することができる。

[0025] 反応は、通常0～120℃、望ましくは30～70℃で行うことができる。その反応時間は、0．1～12時間程度である。

[0026] なお、還元剤の反応性から式(VI)のヒドロキシルアミンを経由する場合があるが、このような二段階の反応も本発明に包含される。

[0027] [化7]



[0028] 式中、R^1、A及びmは前述の通りである。

[0029] 式(II)の化合物のジアゾ化は、式(II)の化合物を亜硝酸ナトリウム又は亜硝酸アルキルエステルと反応させることにより行なうことができる。この反応によって、式(II)の

化合物のピラゾール環上3位のアミノ基がジアゾ基となったジアゾ化合物を生成し、ジアゾニウム化合物は、単離され或いは単離されることなく、ハロゲン化反応に使用される。

[0030] ハロゲン化は、式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下で行なう。上記ハロゲン化銅を用いる反応はSandmeyer反応として、金属銅を用いる反応はGattermann反応として、それぞれ呼ばれる反応に相当する。

ハロゲン化銅としては、一価若しくは二価のものを使用することができる。ハロゲン化反応は、一般には前記ジアゾ化合物のジアゾ基をハロゲン化銅又は金属銅で脱離させた後、ハロゲン化物イオンが付加することにより進行する。

反応に金属銅を使用する場合は、ハロゲン化のためのハロゲンを供給する必要がある。ハロゲン化銅を使用する場合には、反応に必要なハロゲンは、ハロゲン化銅から供給される。

[0031] 具体的には、ハロゲン化反応は、例えば下記の3つの態様で行なうことができる。

一つ目の態様として、反応は、式(II)の化合物を塩酸、臭化水素酸、硫酸のような無機酸を含む水溶液に溶解し、亜硝酸ナトリウム水溶液を加えてジアゾニウム塩を形成させた後、ハロゲン化銅(I)塩と反応させることにより行なうことができる。

本反応では、式(II)の化合物の溶解度を向上させる目的で、酢酸、アセトン、ジメチルスルホキシド等の溶媒を共存させて行なうことが好ましい。

上記反応で使用することのできるハロゲン化銅(I)としては、塩化第一銅(CuCl)又は臭化第一銅(CuBr)が挙げられる。ハロゲン化銅(I)は、式(II)の化合物に対して0．5モル以上、望ましくは0．6～1．5倍モルである。

反応は、通常－20～120℃、望ましくは0～100℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～12時間程度である。

[0032] 2つ目の態様として、反応は、式(II)の化合物と、溶媒の存在下で亜硝酸アルキルエステルと、ハロゲン化銅(I)又はハロゲン化銅(II)とを反応させることによっても行なうことができる。

上記反応で使用することのできる亜硝酸アルキルエステルとしては、亜硝酸t－ブチル、亜硝酸i－ペンチル、亜硝酸i－ブチルなどが挙げられ、ハロゲン化銅(I)として

は、塩化第一銅(CuCl)又は臭化第一銅(CuBr);ハロゲン化銅(II)としては、塩化第二銅($CuCl_2$)又は臭化第二銅($CuBr_2$)が挙げられる。反応に使用することができる亜硝酸アルキルエステルは、式(II)の化合物に対して等モル以上、望ましくは1．2～3．0倍モルであり、ハロゲン化銅(I)あるいはハロゲン化銅(II)は、式(II)の化合物に対して等モル以上、望ましくは1．2～3．0倍モルである。

本反応に使用することのできる溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。又、この反応は、通常－20～100℃、望ましくは0～60℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～24時間程度である。

3つ目の態様として、反応は、式(II)の化合物を塩酸、臭化水素酸のようなハロゲンを含む無機酸の水溶液に溶解し、亜硝酸ナトリウム水溶液を加えてジアゾニウム塩を形成させた後、金属銅を反応させることにより行なうことができる。

反応は、通常－20～120℃、望ましくは0～100℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～12時間程度である。

上記金属銅を用いる反応は、ハロゲンを含む無機酸に代えて硫酸のようなハロゲンを含まない無機酸も用いることができるが、その場合はジアゾニウム塩を形成させた後、塩酸や臭化水素酸のような含ハロゲン化合物を加えて反応させることにより行なうことができる。

[0033] この方法で製造される式(I)のアントラニルアミド系化合物としては、3－ブロモ－N－(4－クロロ－2－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、3－ブロモ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、3－ブロモ－N－(4－クロロ－2－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)－6－メチルフェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、

3－ブロモ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド、N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－3－クロロ－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドなどが挙げられる。

[0034] また、式(IV)の化合物としては、6－クロロ－2－(1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－イル)－4H－3, 1－ベンゾオキサジン－4－オン、8－ブロモ－6－クロロ－2－(1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－イル)－4H－3, 1－ベンゾオキサジン－4－オン、6－クロロ－2－(1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－イル)－8－メチル－4H－3, 1－ベンゾオキサジン－4－オンなどが挙げられる。

[0035] 前記化合物の塩としては、農薬上許容されるものであればあらゆるものが含まれる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩;マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩;ジメチルアンモニウム塩、トリエチルアンモニウム塩のようなアンモニウム塩;塩酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような無機酸塩;酢酸塩、メタンスルホン酸塩のような有機酸塩などが挙げられる。

発明の効果

[0036] 本発明の方法によれば、リン系ハロゲン化剤を用いずにピラゾール3位にハロゲンを持つアントラニルアミド系化合物又はその塩を効率的に製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

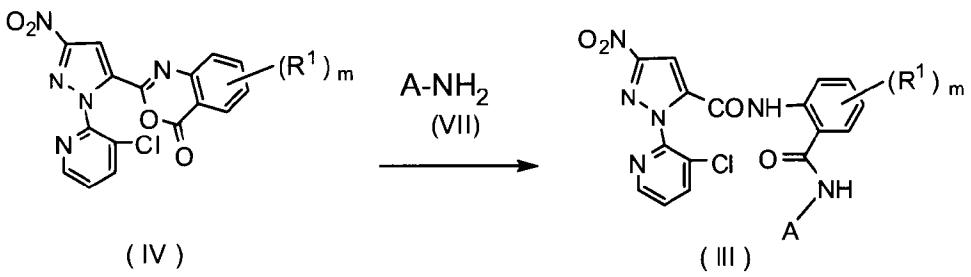
[0037] 以下に、本発明に係わるアントラニルアミド系化合物又はその塩の製造方法について詳述する。

[0038] 式(III)の化合物は、反応〔C〕、〔E〕又は〔F〕により製造することができる。

[0039] 反応〔C〕:

[化8]

〔C〕



(IV) (III)

[0040] 式中、R^1、A及びmは前述の通りである。

[0041] 反応〔C〕は、通常、溶媒の存在下で式(IV)の化合物と、等モル以上、望ましくは1．5～5．0倍モルの式(VII)の化合物とを反応させることにより行うことができる。

式(VII)の化合物としては、1－シクロプロピルエチルアミン、1－シクロブチルエチルアミン、シクロプロピルメチルアミンなどのアミン、あるいはその塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩などの塩の形として使用することができる。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

なお、式(VII)の化合物を塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩等の形で使用する場合には塩基を用いるのが望ましい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような無機塩；ナトリウムt－ブトキシド、カリウムt－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、2，6－ルチジン、4－ピロリジノピリジン、N－メチルモルホリン、N,N－ジメチルアニリン、N－エチル－N－メチルアニリン、1,8－ジアザビシクロ〔5.4.0〕－7－ウンデセン、1,4－ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンのような有機塩基などから1種または2種以上を適宜選択することができる。

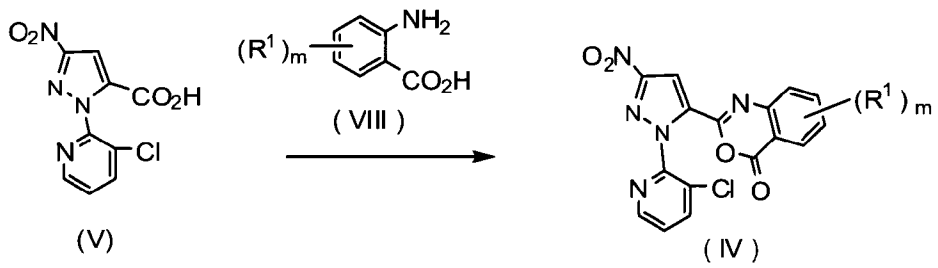
反応〔C〕は、通常0～120℃、望ましくは20～80℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～24時間程度である。

[0042] 式(IV)の化合物は、下記の反応〔D〕に従って製造することができる。

[0043] 反応〔D〕:

[化9]

〔D〕



[0044] 式中、R^1及びmは前述の通りである。

[0045] 反応〔D〕は、通常、式(V)の化合物を塩基および溶媒の存在下で活性誘導体に変換させた後、塩基の存在下で式(VIII)の化合物と反応させることにより行なうことができる。

[0046] 反応〔D〕は溶媒の存在下で行なうことができ、同一の溶媒中で一連の反応を行なうことができる。溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えばクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジクロロエチレンのようなハロゲン化炭化水素類;ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類;ジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類;アセトン、2－ブタノン、4－メチル－2－ペンタノンのようなケトン類;アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N－ジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

[0047] 活性誘導体に変換する試薬としては、クロロ炭酸エステル類や塩化スルホニルあるいはカルボン酸塩化物などを使用することができる。クロロ炭酸エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピルが挙げられ、塩化スルホニルとしては、塩化メタンスルホニル、塩化プロパンスルホニル、塩化ベンゼンスルホ

ニルなどが挙げられ、カルボン酸塩化物としては、塩化アセチル、塩化プロピオニルなどが挙げられ、なかでも塩化メタンスルホニルが好ましい。この試薬の使用量は、式(V)の化合物に対して1．0から1．5倍モル、望ましくは1．1から1．3倍モルである。

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2－ピコリン、3－ピコリン、4－ピコリン、4－ジメチルアミノピリジン、2，6－ルチジンなどが挙げられる。塩基は式(V)の化合物に対して2．0～10．0倍モル、望ましくは4．0～8．0倍モルで使用する。

反応は、通常－30～60℃、望ましくは－10～40℃で行うことができ、反応時間は、10分～2時間程度である。

[0048] 式(V)の化合物を活性誘導体に変換させた後、反応させる式(VIII)の化合物としては、2－アミノ－5－クロロ安息香酸、2－アミノ－3－ブロモ－5－クロロ安息香酸、2－アミノ－5－クロロ－3－メチル安息香酸などを使用することができる。

式(VIII)の化合物の使用量は、前記式(V)の化合物に対して0．9～1．2倍モル、望ましくは1．05倍モルである。反応は、通常－30～60℃、望ましくは－10～40℃で行うことができ、反応時間は、1時間～24時間程度である。

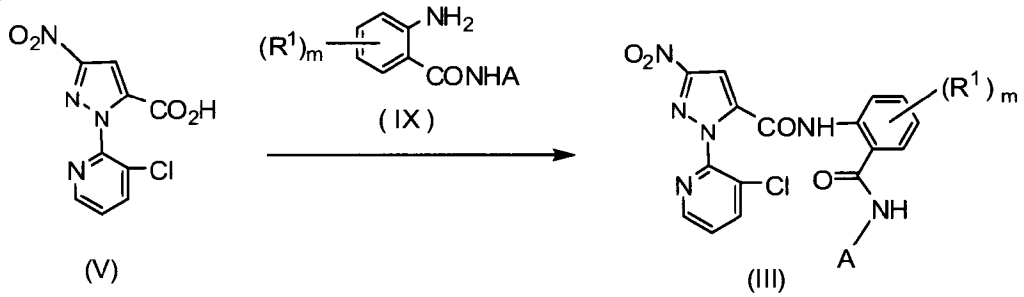
[0049] また、更に、反応を促進するために式(VIII)の化合物を反応させた後、活性化剤を加えてもよい。活性化剤としては、クロロ炭酸エステル類や塩化スルホニルなどを使用することができる。クロロ炭酸エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピルなどが挙げられ、塩化スルホニルとしては、塩化メタンスルホニル、塩化プロパンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニルなどが挙げられるが、なかでも塩化メタンスルホニルが好ましい。活性化剤の使用量は、前記式(V)の化合物に対して0．1～1．5倍モル、さらに望ましくは0．1～1．3倍モルである。活性化剤は前述の活性誘導体に変換する試薬と同一のものを使用することが望ましく、溶媒との混合物にして加えることもできる。

反応は、通常－30～60℃、望ましくは－10～40℃で行うことができ、反応時間は、1時間～24時間程度である。

[0050] 反応〔E〕:

[化10]

〔E〕



[0051] 式中、R^1、A及びmは前述の通りである。

反応〔E〕は、通常、式(V)の化合物を酸塩化物、酸無水物等の活性誘導体に変換させた後、塩基及び溶媒の存在の下で式(IX)の化合物と反応させることにより行なうことができる。

酸塩化物に変換するためには、塩化チオニル又は塩化オキサリルなどを用いることができる。また、酸無水物に変換するためには、塩化アセチル、塩化トリフルオロアセチルなどを用いることができる。その他の活性誘導体に変換させる試薬として、クロロ炭酸エチル、塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、塩化p－トルエンスルホニルなどを使用することができる。

活性誘導体に変換させる反応は、通常、式(V)の化合物と、等モル以上の上記試薬とを反応させることにより行なうことができる。

活性誘導体に変換する反応は溶媒を使用してもよく、溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれの物でもよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応は、通常－20～80℃、望ましくは0～60℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～2時間程度である。

[0052] 得られた活性誘導体を含む反応溶液に、通常、塩基及び溶媒の存在下で式(IX)

の化合物を反応させることにより、式(III)の化合物を製造することができる。

式(IX)の化合物としては、2－アミノ－5－クロロ－N－(1－シクロプロピルエチル)ベンズアミド、2－アミノ－3－ブロモ－5－クロロ－N－(1－シクロプロピルエチル)ベンズアミド、2－アミノ－5－クロロ－N－(1－シクロプロピルエチル)－3－メチルベンズアミド、2－アミノ－3－ブロモ－5－クロロ－N－(シクロプロピルメチル)ベンズアミドなどを使用することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物;炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド;トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2－ピコリン、3－ピコリン、4－ピコリン、4－ジメチルアミノピリジン、2,6－ルチジン、4－ピロリジノピリジン、N－メチルモルホリン、N,N－ジメチルアニリン、N,N－ジエチルアニリン、N－エチル－N－メチルアニリン、1,8－ジアザビシクロ〔5.4.0〕－7－ウンデセン、1,4－ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンのような第三級アミン類などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。塩基は、式(V)の化合物に対して2．0～10．0倍モル、望ましくは3～7倍モル使用することができる。

[0053] 溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、ジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジクロロエチレンのようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、スルホラン、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応は、通常－20～80℃、望ましくは0～60℃で行うことができ、その反応時間は、0.5～24時間程度である。

[0054] また、反応〔E〕は、通常、塩基及び溶媒の存在下で式(V)の化合物と、式(IX)の

化合物及び縮合剤とを反応させることによっても行なうことができる。

反応で使用することができる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミドや1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられ、式(V)の化合物に対して等モル以上使用することが望ましい。

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2－ピコリン、3－ピコリン、4－ピコリン、4－ジメチルアミノピリジン、2,6－ルチジン、N－メチルモルホリン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン、1，4－ジアザビシクロ[2，2，2]オクタンのような三級アミン類などから1種または2種以上を適宜選択することができる。塩基は、式(V)の化合物に対して2～10倍モル、望ましくは2．2～7倍モル使用することができる。式(IX)の化合物は、式(V)の化合物に対して、0．5～2．0倍モル使用することができる。

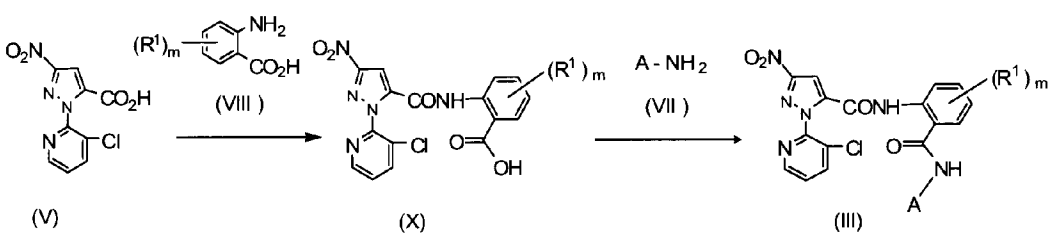
溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれの物でもよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応〔E〕は、通常－20～80℃、望ましくは0～60℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～24時間程度である。

[0055] 反応〔F〕:

[化11]

〔F〕



[0056] 式中、R^1、A及びmは前述の通りである。

式(V)の化合物から式(X)の化合物を製造する反応〔F〕の一段階目の反応は、通

常、式(V)の化合物を酸塩化物に変換させた後、塩基及び溶媒の存在下で式(VIII)の化合物を反応させることにより行なうことができる。

酸塩化物に変換する試薬としては、塩化チオニル又は塩化オキサリルなどを用いることができる。

活性誘導体に変換させる反応は、通常、式(V)の化合物と、等モル以上、望ましくは1．1～1．3倍モルの上記試薬とを反応させることにより行なうことができる。尚、過剰に用いた試薬は、上記反応後加熱蒸留あるいは減圧下蒸留することにより取り除いてもよい。

本反応には溶媒を使用してもよく、溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれの物でもよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応は、通常－20～150℃、望ましくは0～100℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～2時間程度である。

[0057] 次に、得られた式(V)の酸塩化物を、通常、塩基及び溶媒の存在下で式(VIII)の化合物と反応させることにより、式(X)の化合物を製造することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物;炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド;トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2－ピコリン、3－ピコリン、4－ピコリン、4－ジメチルアミノピリジン、2,6－ルチジン、4－ピロリジノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、N,N－ジメチルアニリン、N,N－ジエチルアニリン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアニリン、1,8－ジアザビシクロ〔5.4.0〕－7－ウンデセン、1,4－ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンのような第三級アミン類などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。塩基は、式(V)の化合物に対して0．5～5

．0倍モル、望ましくは1～3倍モル使用することができる。

[0058] 溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、ジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジクロロエチレンのようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応は、通常－20～80℃、望ましくは0～60℃で行うことができ、その反応時間は、0.5～24時間程度である。

[0059] 式(X)の化合物から式(III)の化合物を製造する反応〔F〕の二段階目の反応は、通常、式(X)の化合物と式(VII)のアミンとの混合溶液と、縮合剤とを反応させることにより行うことができる。

式(VII)の化合物としては、1－シクロプロピルエチルアミン、1－シクロブチルエチルアミン、シクロプロピルメチルアミンなどのアミン、あるいはそれらの塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩などの塩の形として使用することができる。

本反応で使用することができる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミドや1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられ、式(X)の化合物に対して等モル以上使用することが望ましい。

また、本反応は塩基を使用してもよい。塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2－ピコリン、3－ピコリン、4－ピコリン、4－ジメチルアミノピリジン、2,6－ルチジン、N－メチルモルホリン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン、1，4－ジアザビシクロ[2，2，2]オクタンのような三級アミン類などから1種または2種以上を適宜選択することができる。塩基を使用する場合は、式(X)の化合物に対して0．5～5．0倍モル、望ましくは1～2倍モル使用することができる。

[0060] 式(VII)の化合物は、式(X)の化合物に対して、1．0～4．0倍モル使用することが

できる。尚、式(VII)の化合物を塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩等の形で使用した場合には、塩基を用いるのが望ましい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような無機塩;ナトリウムt－ブトキシド、カリウムt－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド;トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、2,6－ルチジン、4－ピロリジノピリジン、N－メチルモルホリン、N,N－ジメチルアニリン、N－エチル－N－メチルアニリン、1,8－ジアザビシクロ〔5.4.0〕－7－ウンデセン、1,4－ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンのような有機塩基などから1種または2種以上を適宜選択することができる。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれの物でもよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類;塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

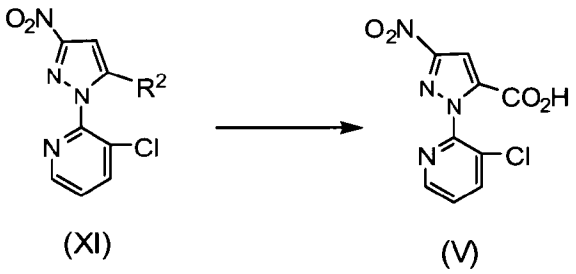
反応は、通常－20～80℃、望ましくは0～60℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～24時間程度である。

[0061] 前記式(V)の化合物は、通常、溶媒存在下で式(XI)の化合物を酸化することにより製造することができる。

[0062] 反応〔G〕:

[化12]

〔G〕



(XI) (V)

[0063] 式中、R^2はアルキルであり、直鎖又は分岐状のいずれでもよい。その具体例として

は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリーブチル、ペンチル、ヘキシルのようなC1－6のものなどが挙げられる。

酸化剤としては、過マンガン酸カリウムのような過マンガン酸塩;クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウムのようなクロム酸錯体;四酸化ルテニウム;過酸化水素などから適宜選択することができる。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、アセトン、2－ブタノン、3－ペンタノン、4－メチル－2－ペンタノンのようなケトン類;アセトニトリル、ジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒;酢酸、プロピオン酸、酪酸のようなカルボン酸類;ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチルのようなカルボン酸エステル類;ピリジン;塩化メチレン;ベンゼン;ターシャリーブタノール;水などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

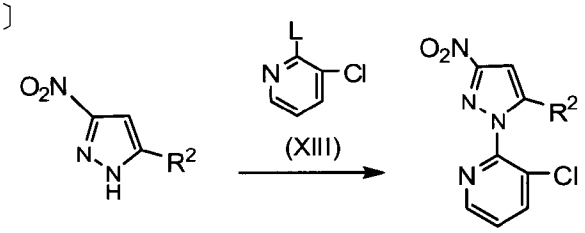
反応は、通常0～150℃、望ましくは20～100℃で行なうことができ、その反応時間は、1～48時間程度である。

[0064] 式(XI)の化合物は、通常、塩基および溶媒の存在下で式(XII)の化合物と式(XIII)の化合物とを反応させることにより製造することができる。

[0065] 反応〔H〕:

[化13]

〔H〕



(XII) (XI)

[0066] 式中、Lは塩素原子又は臭素原子である。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。塩基は、式(XII)の化合物に対して1～5倍モル、望ましくは1～2倍モル使用することができる。 反応は、通常、溶媒の存在下に実施する。溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれの物でもよく、例えば、ベンゼ

ン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応は、通常0～200℃、望ましくは50～160℃で行うことができ、その反応時間は、0．5～48時間程度である。

式(XII)の化合物は、公知資料である、J.Org.Chem.,38,1777(1973)やJ.Org.Chem.,25,1259(1960)の方法に準じて製造することができる。

[0067] 前述の反応〔A〕～〔H〕で得られる化合物には、光学異性体、幾何異性体のような異性体が存在する場合があるが、本発明には各異性体及び異性体混合物の双方が含まれる。 なお、本発明には、当該技術分野における技術常識の範囲内において、前記したもの以外の各種異性体も含まれる。また、異性体の種類によっては、前記反応式に記載した構造と異なる化学構造となる場合があるが、当業者であればそれらが異性体の関係にあることが十分認識できる為、本発明の範囲内であることは明らかである。

[0068] また、本発明には以下の方法が含まれる。

(1)式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造する方法。

(2)前記反応〔C〕により式(III)の化合物を製造する方法。

(3)前記反応〔C〕により式(III)の化合物を製造し;式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造し;式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させて式(I)の化合物を製造する方法。

(4)前記反応〔D〕により式(IV)の化合物を製造する方法。

(5)前記反応〔D〕及び〔C〕により式(III)の化合物を製造し;式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造し;式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させて式(I)の化合物を製造する方法。

(6)前記反応〔E〕により式(III)の化合物を製造する方法。

(7)前記反応〔E〕により式(III)の化合物を製造し;式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造し;式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存

在下でハロゲン化させて式(I)の化合物を製造する方法。

(8)前記反応〔F〕により式(III)の化合物を製造し;式(III)の化合物を還元して式(II)の化合物を製造し;式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させて式(I)の化合物を製造する方法。

実施例

[0069] 本発明をより詳しく述べるために、以下に実施例を記載するが、本発明はこれらに限定して解釈されるものではない。

なお、実施例中で化合物の同定に使用した1H-NMRとは、分子内水素原子の核磁気共鳴分析法を意味する。

合成例1:1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボン酸の合成

(1)3－クロロ－2－(5－メチル－3－ニトロ－1H－ピラゾール－1－イル)ピリジンの合成

3－メチル－5－ニトロピラゾール9．93g、2，3－ジクロロピリジン12．73g、炭酸カリウム21．58g、及びジメチルアセトアミド60mlの混合物を160℃で6時間反応させた。反応後、室温まで放冷し、反応液を水600mlに加え、析出した固体をろ過した。固体を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、目的物13．2g(融点:115－117℃)を得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ :8.52(dd,1H),7.97(dd,1H),7.48(dd,1H),6.82(s,1H),2.29(s,3H)

[0070] (2)1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボン酸の合成

前記工程(1)で得た3－クロロ－2－(5－メチル－3－ニトロ－1H－ピラゾール－1－イル)ピリジン13．2g、過マンガン酸カリウム43．6g及び水300mlの混合物を還流下3時間30分反応させた。反応後、室温まで放冷し、水酸化カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、不溶物をろ別した。ろ液をジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、目的物4．49g(融点:200－205℃)

を得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO－d_6) δ :8.61(dd,1H),8.32(dd,1H),7.76(s,1H),7.75(dd,1H)

[0071] 合成例2:8－ブロモ－6－クロロ－2－(1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－イル)－4H－3,1－ベンゾオキサジン－4－オンの合成

前記合成例1により得た1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボン酸0.30g、3－ピコリン0.22ml、及びアセトニトリル10mlの溶液に、塩化メタンスルホニル0.096mlを、反応温度を0℃に保ちながら徐々に滴下した後、同温度で1時間攪拌した。そこへ、2－アミノ－3－ブロモ－5－クロロ安息香酸0.28gを加え10分間反応させた後、3－ピコリン0.44mlとアセトニトリル5mlの混合溶液を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、室温で13時間攪拌した。反応溶液に水2.5mlを加え、析出した固体をろ取した。固体を少量のアセトニトリルで洗浄した後、乾燥することにより目的物(融点:218－225℃)0.45gを得た。

^{1}H-NMR (400MHz DMSO－d_6) δ :8.64(dd,1H),8.39(dd,1H),8.28(d,1H),8.10(d,1H),8.04(s,1H),7.79(dd,1H)

[0072] 合成例3: N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドの合成

1－シクロプロピルエチルアミン塩酸塩0.34g、トリエチルアミン0.77ml、及びアセトニトリル8mlの溶液を1時間攪拌した後、前記合成例2により得た8－ブロモ－6－クロロ－2－(1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－イル)－4H－3,1－ベンゾオキサジン－4－オン0.44gを加え室温で6時間反応させた。反応溶液を水100mlに加え、析出した固体をろ過した。固体を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、目的物0.40g(融点:163－164℃)を得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ :10.40(s,1H),8.44(dd,1H),8.13(s,1H),7.86(dd,1H),7.45(d,1H),7.42(dd,1H),7.28(d,1H),6.20(d,1H),3.45(m,1H),1.18(d,3H),0.76(m,1H),0.50(m,1H),0.26(m,3H)

[0073] 合成例4:3－アミノ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチル

カルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドの合成

前記合成例3により得たN－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド0．40g、還元鉄0．40g及びエチルアルコール20mlの混合物に濃塩酸2mlを加え、60℃で30分間反応させた。反応後、反応液を水200mlに投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、目的物0．40g(融点:139．8℃)を得た。

^{1}H-NMR(300MHz,DMSO－d$_6$) δ :9.95(s,1H),8.27(d,1H),7.98(m,2H),7.90(d,1H),7.82(s,1H),7.33(md,2H),6.40(s,1H),3.16(q,1H),0.95(d,3H),0.68(m,1H),0.27(m,1H),0.16(m,2H),0.06(m,2H).

[0074] 合成例5: 亜硝酸t－ブチルエステルを使用した3－ブロモ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドの合成

臭化銅(II)0．25gと90%亜硝酸t－ブチル0．13gの10mlアセトニトリル溶液に、前記合成例4で得た3－アミノ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド0．40gの10mlアセトニトリル溶液を0℃で徐々に滴下した後、同温度で1時間30分、室温で30分撹拌した。反応液を水150mlに投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン／酢酸エチル＝6／4)で精製して目的物(融点260．6℃)0．29gを得た。

^{1}H-NMR(300MHz,DMSO－d$_6$) δ :10.34(s,1H),8.37(d,1H),8.18(d,1H),8.05(d,1H),7.84(s,1H),7.50(dd,1H),7.44(s,1H),7.35(s,1H),3.17(q,1H),0.95(d,3H),0.72(m,1H),0.25(m,1H),0.17(m,1H),0.05(m,2H).

[0075] 合成例6: 亜硝酸ナトリウムを使用した3－ブロモ－N－(2－ブロモ－4－クロロ－6－(1－シクロプロピルエチルカルバモイル)フェニル)－1－(3－クロロピリジン－2－

イル）－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドの合成

前記合成例4で得た3－アミノ－N－（2－ブロモ－4－クロロ－6－（1－シクロプロピルエチルカルバモイル）フェニル）－1－（3－クロロピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド0．30gの酢酸（1．5ml）及び47％臭化水素酸（2．0ml）の混合溶液に、0℃で、亜硝酸ナトリウム0．046gの水溶液（0．12ml）を徐々に滴下した後、同温度で30分攪拌して、ジアゾニウム塩を合成した。次に、別の反応容器に調製した臭化第一銅（CuBr）80mgの47％臭化水素酸（2．0ml）溶液に、前記ジアゾニウム塩溶液を、35～40℃で徐々に滴下した後、同温度で1時間反応させた。反応液を氷水100mlに投入し、析出物を濾取後乾燥して298mgの灰色固体が得られた。高速液体クロマトグラフ（HPLC）で分析したところ、目的物がピーク面積比80．7％で含まれていることが明らかになった。

[0076] 合成例7： 2－アミノ－3－ブロモ－5－クロロ－N－（1－シクロプロピルエチル）ベンズアミドを用いたN－（2－ブロモ－4－クロロ－6－（1－シクロプロピルエチルカルバモイル）フェニル）－1－（3－クロロピリジン－2－イル）－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドの合成

前記合成例1により得た1－（3－クロロピリジン－2－イル）－3－ニトロ－1H－ピラゾール－5－カルボン酸2g、2－アミノ－3－ブロモ－5－クロロ－N－（1－シクロプロピルエチル）ベンズアミド2．15g、3－ピコリン3．27ml及びアセトニトリル50mlの混合物に、室温下、塩化メタンスルホニル0．68mlを滴下した。2時間室温で反応させた後、テトラヒドロフラン5mlを加え1時間20分反応させた。その後、更に3－ピコリンと塩化メタンスルホニルを反応が完結するまで少しずつ加えた。最終的には3－ピコリン4．91ml及び塩化メタンスルホニル1．02mlを追加し、24時間反応させた。次に反応液に水50mlを加え、析出物をろ取後、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、目的物3．40g（融点：163－164℃）を得た。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明の方法により、毒性の強いリン系ハロゲン化剤を用いずにピラゾールの3位にハロゲンを持つアントラニルアミド系化合物又はその塩を効率的に製造することが

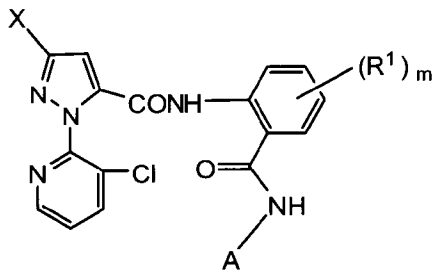
でき、これらの化合物は農園芸分野の有害生物防除剤などとして有用である。

なお、2007年6月20日に出願された日本特許出願2007－163122号の明細書、特許請求の範囲、及び要約書の全内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

[1] 式(I):

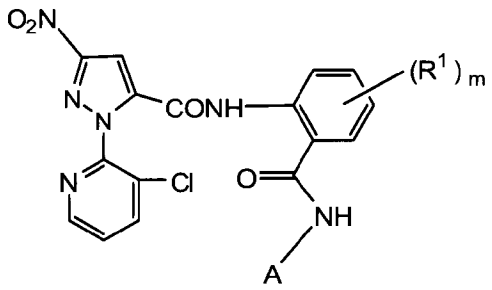
[化1]



(I)

(式中、R^1はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ホルミル又はシアノであり、AはYで置換されてもよいアルキルであり、Yはハロゲン、アルキル及びハロアルキルからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよいC_{3-4}シクロアルキルであり、Xはハロゲンであり、mは0～4である。)で表されるアントラニルアミド化合物又はその塩の製造方法であって、式(III):

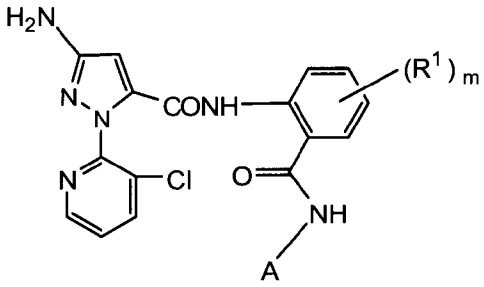
[化2]



(III)

(式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物を還元して、式(II):

[化3]



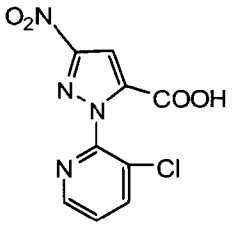
(II)

(式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物を製造し;

式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させる方法。

[2] 式(V):

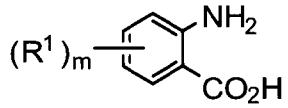
[化4]



(V)

で表される化合物と式(VIII):

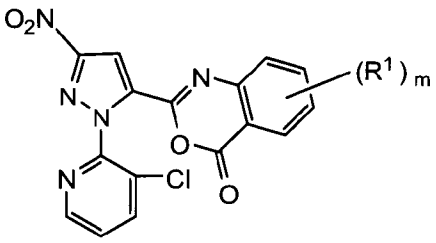
[化5]



(VIII)

(式中、R^1はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ホルミル又はシアノであり、mは0～4である)で表される化合物とを反応させ、式(IV):

[化6]

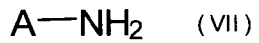


(IV)

(式中、R^1及びmは前述の通りである)で表される化合物を製造し;

式(IV)の化合物と式(VII):

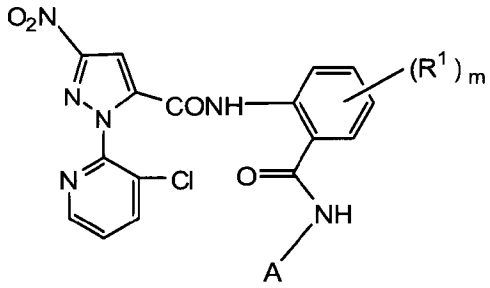
[化7]



(VII)

(式中、AはYで置換されてもよいアルキルであり、Yはハロゲン、アルキル及びハロアルキルからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよいC_{3-4}シクロアルキルである)で表される化合物を反応させ、式(III):

[化8]

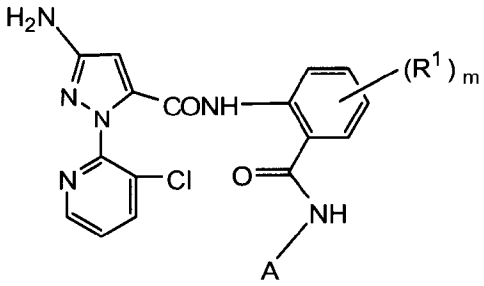


(III)

(式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物を製造し;

式(III)の化合物を還元して、式(II):

[化9]



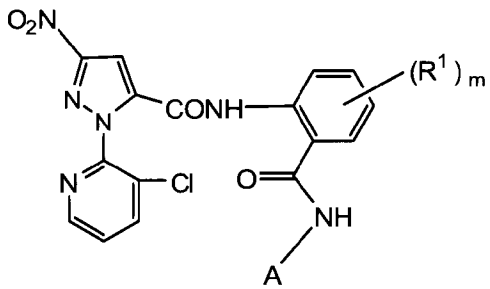
(II)

(式中、R^1、A及びmは前述の通りである)で表される化合物を製造し;

式(II)の化合物をジアゾ化した後、ハロゲン化銅又は金属銅の存在下でハロゲン化させる請求項1に記載の方法。

[3] 式(III):

[化10]



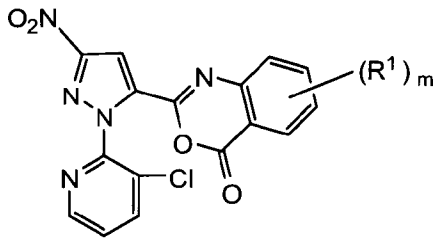
(III)

(式中、R^1はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アル

キニル、ハロアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ホルミル又はシアノであり、AはYで置換されてもよいアルキルであり、Yはハロゲン、アルキル及びハロアルキルからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよいC_{3-4}シクロアルキルであり、mは0～4である）で表される化合物又はその塩。

[4] 式（IV）：

[化11]

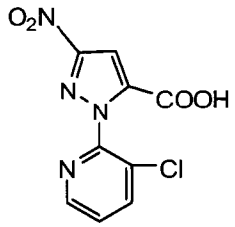


（IV）

（式中、R^1はハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ホルミル又はシアノであり、mは0～4である）で表される化合物又はその塩。

[5] 式（V）：

[化12]



（V）

で表される化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/060315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/04(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/04, C07D413/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-538327 A (DU PONT DE NEMOURS & CO. E I), 24 December, 2004 (24.12.04), Full text & WO 2003/015518 A1 & EP 1416796 A1 & US 2005/075372 A1 & JP 3689817 B2	1-5
Y	JP 2004-538328 A (DU PONT DE NEMOURS & CO. E I), 24 December, 2004 (24.12.04), Full text & WO 2003/015519 A1 & EP 1416797 A1 & US 2004/198984 A1 & JP 2005-041880 A & JP 3729825 B2 & US 7232836 B2	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 June, 2008 (24.06.08)	08 July, 2008 (08.07.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/060315

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHU, I. et al, Synthesis and biological evaluation of xanthine oxidase inhibitors. Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines and pyrazolo[3,4-b] pyridines, Journal of Medicinal Chemistry, 1975, Vol.18, No.2, p.161-165	1-5
Y	CHAPMAN, D. et al, Pyrazolopyridines. Part 5. Preparation and reactions of pyrazolo[3,4-c] pyridines, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999), 1980, No.11, p.2398-2404	1-5
Y	ONDA, H. et al, Fluoropyrroles and tetrafluoroporphyrins, Tetrahedron Letters, 1985, Vol.26, No.35, p.4221-4224	1-5
P,Y	WO 2008/072743 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA), 19 June, 2008 (19.06.08), (Family: none)	1-5

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６０３１５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/04, C07D413/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 2004-538327 A (DU PONT DE NEMOURS & CO E I) 2004.12.24, 全文参照。 & WO 2003/015518 A1 & EP 1416796 A1 & US 2005/075372 A1 & JP 3689817 B2	1-5
Y	JP 2004-538328 A (DU PONT DE NEMOURS & CO E I) 2004.12.24, 全文参照。 & WO 2003/015519 A1 & EP 1416797 A1 & US 2004/198984 A1 & JP 2005-041880 A & JP 3729825 B2 & US 7232836 B2	1-5

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ２４．０６．２００８	国際調査報告の発送日 ０８．０７．２００８
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９８３７ 安藤　倫世 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	CHU,I. et al, Synthesis and biological evaluation of xanthine oxidase inhibitors. Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines and pyrazolo[3,4-b]pyridines, Journal of Medicinal Chemistry, 1975, Vol.18, No.2, p.161-165	1-5
Y	CHAPMAN,D. et al, Pyrazolopyridines. Part 5. Preparation and reactions of pyrazolo[3,4-c]pyridines, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999), 1980, No.11, p.2398-2404	1-5
Y	ONDA,H. et al, Fluoropyrroles and tetrafluoroporphyrins, Tetrahedron Letters, 1985, Vol.26, No.35, p.4221-4224	1-5
PY	WO 2008/072743 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA) 2008.06.19, (ファミリーなし)	1-5