

(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
2016 年 6 月 30 日(30.06.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/104755 A1

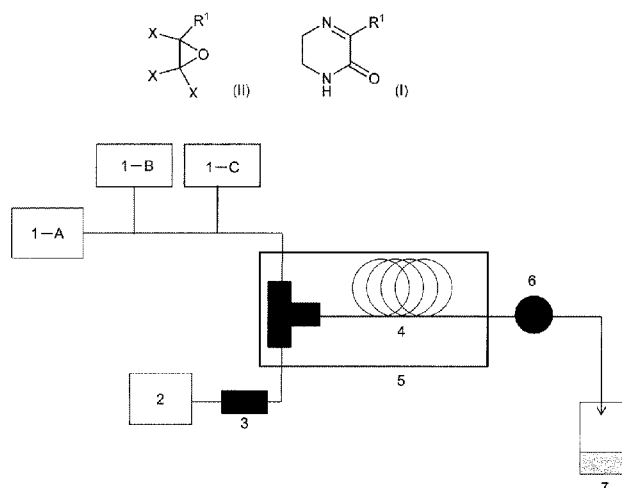
- (51) 国際特許分類:
C07D 241/08 (2006.01) C07D 241/18 (2006.01)
C07D 241/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/086354
- (22) 国際出願日: 2015 年 12 月 25 日(25.12.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-262314 2014 年 12 月 25 日(25.12.2014) JP
- (71) 出願人: 旭硝子株式会社 (ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP). AGC 若狭化学株式会社 (AGC WAKASA CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9170044 福井県小浜市飯盛 2 4 号 2 6 番地の 1 Fukui (JP).
- (72) 発明者: 横小路 修 (YOKOKOJI, Osamu); 〒9170044 福井県小浜市飯盛 2 4 - 2 6 - 1 AGC 若狭化学株式会社内 Fukui (JP). 澤口 正紀 (SAWAGUCHI, Masanori); 〒1008405 東京都千代田区丸の内一丁目 5 番 1 号 旭硝子株式会社内 Tokyo (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 1 7 番地 S I A 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR DIHYDROPYRAZINONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジヒドロピラジノン誘導体の製造方法



(57) Abstract: Provided is a method for simple, high-yield production of a dihydropyrazinone derivative. The method is characterized by: continuously introducing, into a cylindrical reaction vessel, an epoxy compound indicated by formula (II), water, and at least one type of ethylene diamine selected from the group consisting of ethylene diamine, ethylene diamine acetic acid, and an ethylene diamine hydrate and reacting same in the cylindrical reaction vessel; and continuously obtaining a reaction product including a dihydropyrazinone derivative indicated by formula (I), from an outlet in the cylindrical reaction vessel. In the formulas, R¹ indicates a C1-6 haloalkyl group and each X independently indicates a halogen atom.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2016/104755 A1



簡便で高収率でジヒドロピラジノン誘導体の製造方法を提供する。式（II）のエポキシ化合物と、エチレンジアミン、エチレンジアミン酸塩及びエチレンジアミン水和物からなる群から選ばれる少なくとも1種のエチレンジアミン類、及び水を管状反応器に連続的に導入して、管状反応器中で反応させ、該管状反応器の出口から式（I）のジヒドロピラジノン誘導体を含む反応生成物を連続的に得ることを特徴とする。式中、R¹は炭素数1～6のハロアルキル基を表し、各Xは独立にハロゲン原子を表す。

明 細 書

発明の名称：ジヒドロピラジノン誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、ジヒドロピラジノン誘導体の製造方法、及びその方法を含むヒドロキシピラジン誘導体等の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 3-ハロアルキルジヒドロピラジノン誘導体及び3-ハロアルキル-2-ヒドロキシピラジン誘導体の製造方法に関しては、以下の方法が提案されている。

例えば、特許文献1にはエポキシ化合物とエチレンジアミン又はエチレンジアミン酸塩とをバッチ式反応器中で反応させることによるジヒドロピラジノン誘導体の製造方法が開示されている。特許文献2にはトリフルオロピルビン酸エステル化合物とエチレンジアミンとを反応させることによるヒドロキシピラジン誘導体の製造方法が開示されている。特許文献3には α -アミノ- α -ハロアルキルアミド化合物とグリオキサールとを反応させるピラジノール誘導体の製造方法が開示されている。特許文献4にはジヒドロピラジノン誘導体を酸化剤と反応させるヒドロキシピラジン誘導体の製造方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2010/122793号

特許文献2：国際公開第2010/055884号

特許文献3：特開2009-242244号公報

特許文献4：特開2012-62285号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献1に記載の方法では、バッチ反応にてスケールアップを行う際に

は、反応熱が非常に大きいため、その除熱が困難であり、反応温度制御のために原料の滴下時間が非常に長くなり、その結果、製造に長時間を要するため生産性が低下する課題があった。

また、エポキシ化合物として、例えば、沸点が低いフッ素化エポキシ化合物を用いる場合は、一般の有機溶媒への溶解性が低いため、反応が気液反応系となる。そのため、反応速度を向上させるためには高効率攪拌が必要になる、反応に長時間を要する、気化したフッ素化エポキシ化合物を還流する必要がある等の課題があった。

[0005] また目的化合物であるジヒドロピラジノン誘導体は、原料のエチレンジアミン、反応生成物であるエチレンジアミンのフッ化水素（HF）塩との接触により副反応を起こして分解するため、収率が低下する課題があった。特に反応に長時間を要する場合には、収率が大きく低下する傾向があった。

特許文献2に記載の方法では、トリフルオロピルビン酸エステル化合物を、エポキシ化合物とアルコール化合物との2工程反応にて製造する必要がある、多段階反応のため煩雑であり総収率が低下する場合があった。特許文献3に記載の方法では、 α -アミノ- α -ハロアルキルアミド化合物を別途調製する必要がある、多段階反応のため煩雑であり総収率が低下する場合があった。

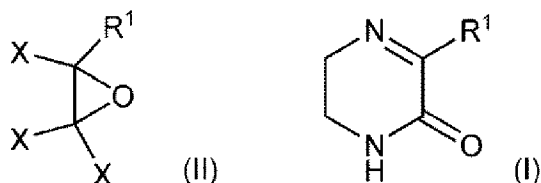
[0006] 本発明は、簡便で高収率であるジヒドロピラジノン誘導体の製造方法及びその方法を含むヒドロキシピラジン誘導体の製造方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下を要旨とする製造方法にある。

[1] 下記式（II）で表されるエポキシ化合物、エチレンジアミン、エチレンジアミン酸塩、及びエチレンジアミン水和物からなる群から選ばれる少なくとも1種のエチレンジアミン類、及び水を管状反応器に導入して、管状反応器中で反応させ、該管状反応器の出口から下記式（I）で表されるジヒドロピラジノン誘導体を含む反応生成物を連続的に得ることを特徴とするジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[化1]



(式中、 R^1 は炭素数1～6のハロアルキル基を表し、それぞれのXは、相互に独立してハロゲン原子を表す。)

[2] R^1 が炭素数1～6のパーフルオロアルキル基であり、Xが全てフッ素原子である、[1]に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[3] 管式反応器に、さらに有機溶媒を導入する[1]又は[2]に記載の製造方法。

[4] 前記有機溶媒の比誘電率が3～60である、[3]に記載の製造方法。

[5] 管式反応器の反応流路の直径の最大値が5cmである、[1]～[4]のいずれかに記載の製造方法。

[6] 管式反応器中の滞留時間が0時間超、3時間以下である、[1]～[5]のいずれか1項に記載の製造方法。

[7] 前記式(II)で表されるエポキシ化合物を気体状態で管状反応器に導入する、[1]～[6]のいずれか一項に記載の製造方法。

[8] 前記エチレンジアミン類を、有機溶媒を含む溶媒の溶液の状態で管状反応器に導入する、[3]～[7]のいずれか一項に記載の製造方法。

[9] 前記エチレンジアミンを有機溶媒からなる溶媒の溶液の状態で管状反応器に導入し、水を独立して管状反応器に導入する[3]～[8]のいずれか一項に記載の製造方法。

[10] 前記エチレンジアミン類を水と有機溶媒を含む溶液又は懸濁液の状態で管状反応器に導入する、[8]に記載の製造方法。

[11] 前記エポキシ化合物、エチレンジアミン類、及び水をそれぞれ独立して管状反応器に導入する、[1]～[7]のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１２〕前記エポキシ化合物、エチレンジアミン類、水、及び有機溶媒をそれぞれ独立して管状反応器に導入する、〔３〕～〔７〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１３〕前記エチレンジアミン類を含む原料が流通する管状反応器に、前記エポキシ化合物を導入する、〔１〕～〔１２〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１４〕水の量が、アミン化合物中のエチレンジアミン量に対して５０質量％以上である、〔１〕～〔１３〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１５〕エポキシ化合物（II）に対するエチレンジアミン類の量が１～１０倍モルである、〔１〕～〔１４〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１６〕前記エチレンジアミン類の供給速度が０．１μＬ／分～１０００ｍＬ／分である、〔１〕～〔１５〕のいずれか一項に記載の製造方法。

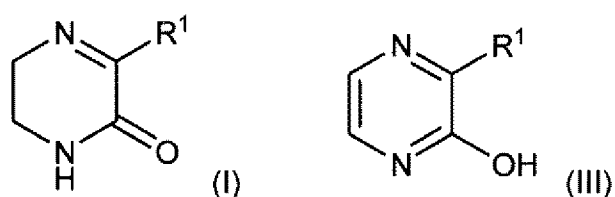
〔１７〕反応生成物が水相と有機相を含む相を形成する、〔１〕～〔１６〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１８〕管状反応器がマイクロリアクター型反応器である、〔１〕～〔１７〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔１９〕管状反応器がマイクロミキサーを備えている、〔１〕～〔１８〕のいずれか一項に記載の製造方法。

〔２０〕〔１〕～〔１９〕のいずれか一項に記載の製造方法によって下式（I）で表されるジヒドロピラジノン誘導体を得て、次いで、該ジヒドロピラジノン誘導体を脱水素化又は酸化する下記式（III）で表されるヒドロキシピラジン誘導体の製造方法。

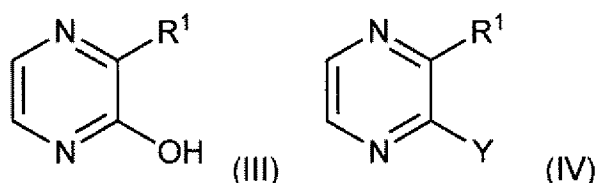
〔化２〕



（式中、R¹は、前記と同じ意味を表す。）

〔21〕〔20〕に記載の製造方法によって下式（III）で表わされるヒドロキシピラジン誘導体を得て、次いで、該ヒドロキシピラジン誘導体をハロゲン化する下記式（IV）で表されるハロゲノピラジン誘導体の製造方法。

〔化3〕



（式中、R¹は前記と同じ意味を表し、Yはハロゲン原子を表す。）

発明の効果

〔0008〕 本発明によれば、簡便で高収率であるジヒドロピラジノン誘導体の製造方法及びその方法を含むヒドロキシピラジン誘導体の製造方法を提供することができる。

すなわち、本発明の製造方法では、管状反応器を用いることで、エポキシ化合物（II）とエチレンジアミン類とが効率よく接触し、反応が進むことから短時間で所望の反応が完結する利点がある。また、管状反応器で反応連続を行い、反応生成物を連続的に得ることから、生成するジヒドロピラジノン誘導体（I）が、エチレンジアミン類や、副生するエチレンジアミンのハロゲン化水素塩等との接触時間が短くできるため、さらなる副反応や、分解が抑制されることが考えられる。

また、水の存在下に反応を行うことで、エチレンジアミン類や副生するエチレンジアミンのハロゲン化水素塩等の全部又は大部分を、反応生成物中の水相に溶解させうため、水溶性が低いジヒドロピラジノン誘導体（I）との接触が効果的に抑制され、ジヒドロピラジノン誘導体（I）の副反応や分解が効果的に抑制されることが考えられる。

さらに、反応後に反応生成物を水洗した場合には、ジヒドロピラジノン誘導体（I）の反応生成物からの分離を速やかに行うことが可能となる。さらに管状反応器を用いことで、反応熱を容易に除去できるため、生成物の熱分

解等を効果的に抑制できる。すなわち、本発明の製造方法によれば、ヒドロピラジノン誘導体（I）の分解を抑制し、収率及び生産性を大きく向上できる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]本発明のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法の一例を実施する概略図である。

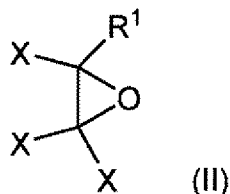
発明を実施するための形態

[0010] 本明細書において「～」は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値とする数値範囲を示す。また、ハロゲン原子は、特に記載がない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

[0011] <ジヒドロピラジノン誘導体の製造方法>

本発明において、原料として用いられるエポキシ化合物は下式（II）で表わされる。以下、式（II）で表わされるエポキシ化合物を、エポキシ化合物（II）と記載し、他の化合物においてもこれに準じて記す。

[化4]



[0012] 式（II）において、R¹は炭素数1～6のハロアルキル基を表す。炭素数1～6のハロアルキル基とは、アルキル基中の水素原子の少なくとも1つのハロゲン原子で置換された炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状又は環状の基である。ハロアルキル基の、ハロゲン原子の置換位置は特に制限されない。ハロアルキル基が2以上のハロゲン原子を含む場合、2以上のハロゲン原子は同一であっても異なってもよい。ハロゲン原子で置換されたアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、3-メチルプロピル基、2, 2-ジメチルエチル基（tert-ブチル基）、ペンチル基、イソペン

チル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

[0013] R^1 の炭素数1～6のハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、パーフルオロエチル基、パーフルオロイソプロピル基、パーフルオロブチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、1-ブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 3-ジブロモプロピル基等を挙げることができる。ここで、「パーフルオロ」とは、アルキル基の水素原子の全てがフッ素原子に置換されることをいう。

[0014] R^1 の炭素数は1～6であり、1～3が好ましい。 R^1 は、炭素数1～6のフルオロアルキル基が好ましく、1～6のパーフルオロアルキル基がより好ましく、炭素数1～3のパーフルオロアルキル基が更に好ましく、トリフルオロメチル基、パーフルオロエチル基及びパーフルオロイソプロピル基からなる群から選択される少なくとも1種の基が特に好ましく、トリフルオロメチル基がとりわけ好ましい。

[0015] 式(II)中に存在する3つのXは、同一であっても異なってもよく、それぞれ独立にハロゲン原子を表す。Xはフッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選択される少なくとも1種のハロゲン原子が好ましく、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる少なくとも1種がより好ましく、原料調達や反応性の観点から、全てのXがフッ素原子であることが、最も好ましい。

好ましいエポキシ化合物(II)としては、ヘキサフルオロプロピレンオキシドが挙げられる。エポキシ化合物(II)は1種又は2種以上を用いることができる。

[0016] 本発明においては、エチレンジアミン、エチレンジアミン酸塩、及びエチレンジアミンの水和物からなる群から選ばれる少なくとも1種のエチレンジアミン類を使用する。エチレンジアミン類は1種であってもよく、2種以上の混合物であってもよい。

エチレンジアミン類のうちエチレンジアミンは公知であり容易に入手でき

る。エチレンジアミン類は、原料であるとともに、反応系に過剰に供給することにより、反応で副生成物として生成するフッ化酸（HF）のトラップ剤としても作用させることができる。

エチレンジアミン酸塩とは、エチレンジアミンと酸から形成される塩である。エチレンジアミン酸塩は、1 酸塩でもよく 2 酸塩でもよいが、1 酸塩がより好ましい。エチレンジアミンが 1 酸塩であれば、エチレンジアミン酸塩を発生するフッ化酸のトラップ剤として作用させる場合に、効率よくフッ化水素をトラップすることができる。

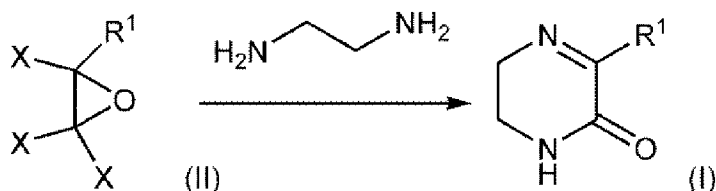
[0017] エチレンジアミン酸塩を構成する酸は特に制限されず、目的等に応じて通常用いられる酸から適宜選択することができる。酸は、有機酸又は無機酸が挙げられ、無機酸としては、プロトン酸又はルイス酸が好ましい。酸の具体例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸などの有機酸；塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸（プロトン酸）；塩化鉄等の無機酸（ルイス酸）を挙げることができる。酸はこれらからなる群から選択される少なくとも 1 種が好ましく、無機酸からなる群から選ばれる少なくとも 1 種がより好ましく、プロトン酸がとりわけ好ましく、塩酸及び硫酸からなる群から少なくとも 1 種が更に好ましい。エチレンジアミン酸塩は 1 種単独でも、2 種以上を組合せて用いてもよい。

[0018] エチレンジアミン酸塩をトラップ剤として作用させる場合には、前記の酸はフッ酸よりも弱酸が好ましく、有機酸が好ましく、例えば酢酸、蟻酸が好ましい。フッよりも弱い酸であることにより、塩交換によりフッ酸がトラップされると考えられる。

エチレンジアミン酸塩としては、エチレンジアミン 1 塩酸塩、エチレンジアミン 1 蟻酸塩等が挙げられる。エチレンジアミン水和物とは、水分子を含むエチレンジアミンである。エチレンジアミン水和物を構成する水和水の量は特に限定されず、反応条件等に応じて適宜選択することができる。エチレンジアミン水和物の中では、特にエチレンジアミン一水和物が好ましい。

[0019] 本発明の製造方法は、下記反応式で表され、管状反応器を用いて反応を行い、エポキシ化合物（II）と、エチレンジアミン類と、水とを管状反応器に導入して反応させ、該管状反応器の出口から、ジヒドロピラジノン誘導体（I）を含む反応生成物を連続的に得ることを特徴とする。

[化5]



[0020] 本発明において、連続的に得るとは、エポキシ化合物（II）と、エチレンジアミン類と、水を、管状反応器に導入し、管状反応器中でこれらを反応させ、ジヒドロピラジノン誘導体（I）を含む反応生成物を得て、管状反応器の出口から反応生成物を得る一連の操作を連続して行うことにより、反応生成物を連続して得ることをいう。これらの操作を、管状反応器を用いた連続反応により実施することで、簡便にかつ優れた収率で、ジヒドロピラジノン誘導体（I）を製造できる。

[0021] 本発明の製造方法においては、エポキシ化合物（II）と、エチレンジアミン類とを、水の存在下で反応させる。反応はこれらを管式反応器内に導入し、接触させることにより実施できる。

水は、エポキシ化合物（II）とエチレンジアミン類との反応場に存在させる。水の管状反応器への導入法は特に限定されない。例えば、エポキシ化合物（II）及びエチレンジアミン類の少なくとも一方を水と混合して溶液又は懸濁液の状態で管状反応器に導入する方法がある。また水を、独立して管状反応器に導入する方法がある。このうち、水の導入方法としては、エチレンジアミン類と水の混合物を導入する方法、又は水を、独立して導入する方法、が好ましい。

[0022] 水の量は、エチレンジアミン類の少なくとも一部を溶解可能とする量が好ましく、反応条件等に応じて適宜変更できる。具体的には、エチレンジアミ

ン類中のエチレンジアミン量（エチレンジアミン量とは、エチレンジアミン酸塩から酸を除く質量であり、エチレンジアミン水和物の場合は水和水を除く質量であり、以下においても同様）に対して50質量%以上が好ましく、100～500質量%が好ましく、100～300質量%がより好ましい。

水を反応系に存在させることによりエチレンジアミンフッ酸塩が生成した場合でも、エチレンジアミンフッ酸塩を水相に溶解させて、生成したジヒドロピラジノン誘導体との接触を少なくして分解を抑制するとともに、エチレンジアミンフッ酸塩の個体が析出することにより管状反応器の閉塞を抑制することができる。

[0023] 本発明の製造方法においては、反応場に水とともに有機溶媒を存在させてもよい。反応場に有機溶媒を存在させることで反応の制御がより容易になる。また、後述する反応生成物において、ジヒドロピラジノン誘導体（I）を有機溶媒を含む有機相に溶解させることにより、水相側に溶解するエチレンジアミン類と、有機相側に溶解するジヒドロピラジノン誘導体（I）との接触が抑制されることによりジヒドロピラジノン誘導体（I）が分解しにくくなり、収率がより向上する。

有機溶媒の量は、生成するジヒドロピラジノン誘導体（I）の全てを溶解可能な量が好ましいことから、ジヒドロピラジノン誘導体（I）の理論的生成量（質量）に対して、50質量%以上が好ましく、100質量%以上が好ましく、100～1,500質量%がより好ましい。有機溶媒の量は、ジヒドロピラジノン誘導体（I）の溶解しやすさ等に応じて、適宜変更できる。

[0024] 有機溶媒の導入方法は特に限定されない。例えば、エポキシ化合物（II）と有機溶媒の混合物として導入してもよく、エチレンジアミン類と有機溶媒の混合物として導入してもよく、有機溶媒を独立して管状反応器に導入してもよい。

これらのうち、有機溶媒は、独立して管状反応器に導入する、又はエチレンジアミン類と有機溶媒の混合物として管状反応器に導入されることが好ましい。さらに該混合溶物中に水が含まれていてもよい。

有機溶媒は反応に不活性であり、かつ、反応器の閉塞を抑制するために、目的生成物が溶解するものであれば特に限定しない。有機溶媒は水溶性、非水溶性のどちらでも良い。

該有機溶媒は、エチレンジアミン類及び生成するジヒドロピラジノン誘導体（I）を溶解するものが好ましく、25℃の有機溶媒100gに、エチレンジアミン類又はジヒドロピラジノン誘導体（I）を1g以上溶解するものが好ましく、5g以上溶解する有機溶媒がより好ましい。

[0025] また、該有機溶媒は、後述する反応生成物において、水相と有機相に分離しうる溶媒から選択されるのが好ましく、該有機溶媒は、水に対する溶解性を有する有機溶媒であっても、水に対する溶解性がない有機溶媒であってもよく、水に溶解性を有する溶媒が好ましい。有機溶媒の水に対する溶解量は、25℃の水100gに、0.5g以上が好ましく、1g以上がより好ましく、3g以上がさらに好ましい。

また、該有機溶媒は、反応生成物であるジヒドロピラジノン誘導体（I）を溶解することが好ましく、ジヒドロピラジノン誘導体（I）を溶解する溶媒としては極性溶媒が好ましい。有機溶媒がジヒドロピラジノン誘導体（I）を溶解することにより、ジヒドロピラジノン誘導体（I）が反応生成物から固体として析出し、管状反応器が閉塞することが抑制される。

[0026] 一方、反応生成物の分解を抑制する観点から、前述のとおり水相と有機相に分離した方が好ましいが、極性が高すぎると反応生成物が均一となり、水相と有機相に分離しにくくなる。一般的に、溶媒の極性を表す指標として比誘電率を用いることができる。比誘電率とは、媒質の誘電率（ ϵ ）と真空の誘電率（ ϵ_0 ）の比である ϵ / ϵ_0 で表され、比誘電率の値が大きいほど、高極性溶媒となるが、該有機溶媒の20℃における比誘電率は、3以上が好ましく、5以上がさらに好ましい。また、該有機溶媒の20℃における比誘電率は、60以下が好ましく、50以下がより好ましく、40以下がさらに好ましい。

[0027] 有機溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケ

トン、ジイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン溶剤；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル、酢酸メトキシブチル、酢酸アミル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、乳酸メチル、乳酸エチル、乳酸ブチル、DBE（二塩基酸エステル）、EEP（3-エトキシプロピオン酸エチル）、 γ -ブチロラクトン、DOP（フタル酸ジオクチル）、DINP（フタル酸ジイソニル）、DBP（フタル酸ジブチル）等のエステル溶剤；イソプロピルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル（メチルセロソルブ）、エチレングリコールモノエチルエーテル（セロソルブ）、エチレングリコールモノブチルエーテル（ブチルセロソルブ）、ジオキサン、MTBE（メチルターシャリーブチルエーテル）、ジエチレングリコールモノブチルエーテル（ブチルカルピトール）、ジメトキシエタン、THF（テトラヒドロフラン）、1,4-ジオキサン、ジオキソラン、ジグライム、エチルグライム等のエーテル溶剤；エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート（酢酸セロソルブ）、PMA（プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート）、ジエチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノエチルエーテルアセテート等のグリコールエステル溶剤；トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶剤；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶剤；塩化メチレン、トリクロロエチレン、パークロロエチレン、ブromoプロパン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶剤；DMC（ジメチルカーボネート）、DEC（ジエチルカーボネート）等のカーボネート溶剤；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶剤；NMP（N-メチルピロリドン）、DMF（ジメチルホルムアミド）、スルホラン、DMSO（ジメチルスルホキシド）等の非プロトン性極性溶剤；などが挙げられ、これらからなる群から選択される少なくとも1種が好ましい。これらの溶媒は、1種単独でも、2種以上を組合せて使用してもよい。

[0028] これらの中でも特に、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル、酢酸メトキ

シブチル、酢酸アミル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、乳酸メチル、乳酸エチル、乳酸ブチル、DBE、EEP、 γ -ブチロラクトン、DOP、DINP、DBP等のエステル溶剤、イソプロピルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジオキサン、MTBE、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジメトキシエタン、THF、1,4-ジオキサン、ジオキソラン、ジグライム、エチルグライム等のエーテル溶剤、トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶剤、塩化メチレン、トリクロロエチレン、パークロロエチレン、ブromopropan、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶剤、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶剤が好ましい。

[0029] エポキシ化合物(II)を管状反応器に導入する方法は、エポキシ化合物(I)の性質等に応じて適宜選択できる。エポキシ化合物(II)は、液体状態又は気体状態で管状反応器に導入する方法が好ましく、反応効率の観点から、気体状態で管状反応器に導入する方法が好ましい。

エポキシ化合物(II)を気体状態で管状反応器に導入する場合、エポキシ化合物(II)のみを導入してもよく、エポキシ化合物(II)とエポキシ化合物(II)以外の気体物質との混合気体を導入してもよく、エポキシ化合物のみを導入する方が反応効率の観点から好ましい。エポキシ化合物(II)以外の気体物質としては、本発明の反応を阻害しない不活性な気体物質から選択するのが好ましく、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性気体が好ましい。気体物質は1種単独でも、2種以上を組合せて用いてもよい。不活性気体とは、他の物質との反応性はないか、反応性が極めて低い気体である。

[0030] エポキシ化合物(II)を混合気体で管状反応器に導入する場合、混合気体中のエポキシ化合物(II)の含有量で、50~100体積%が好ましく、80~100体積%がより好ましい。エポキシ化合物(II)を気体状態で管状反応器に導入する場合は、エポキシ化合物(II)のみを導入するのが好ましい。

エポキシ化合物（II）を液体状態で管状反応器に導入する場合、エポキシ化合物（II）のみを液体状態で導入してもよく、エポキシ化合物と、水及び有機溶媒から選択される少なくとも１種以上の溶媒（以下、単に「溶媒」とも記載する）とを含む液状組成物として導入してもよい。該液状組成物は、溶液であっても、懸濁液であってもよい。溶媒は、水のみ、有機溶媒のみ、又は水及び有機溶媒であり、有機溶媒は１種単独でも２種以上を併用してもよい。

[0031] エポキシ化合物（II）を液体状態で管状反応器に導入する場合、液状組成物中のエポキシ化合物（II）の含有量は適宜変更でき、通常の場合、液状組成物中に５０～１００質量％が好ましく、８０～１００質量％がより好ましい。

[0032] エポキシ化合物（II）の管状反応器への導入量は、特に制限されず、目的等に応じて適宜変更でき、反応条件に適合する導入量を選択するのが好ましい。

気体状態又は液体状態のエポキシ化合物（II）を管状反応器に導入する具体的な導入方法としては、公知の方法から適宜選択することができる。気体状態のエポキシ化合物（II）の導入方法としては、マスフローメーターを用いて所望の流量となるようにして導入する方法が挙げられる。液体状態のエポキシ化合物（II）の導入方法としては、定量ポンプを用いて所望の流量となるようにして導入する方法が挙げられる。定量ポンプは工業的に使用される送液ポンプが使用でき、送液時に脈動を生じない送液ポンプが望ましい。送液ポンプとして好ましくは、プランジャーポンプ、ギアポンプ、ロータリーポンプ、ダイヤフラムポンプ等が挙げられる。

[0033] エチレンジアミン類を管状反応器に導入する方法は、液体状態又は気体状態で導入する方法が好ましく、反応効率の観点から、液体状態で導入する方法が好ましい。

エチレンジアミン類を液体状態で管状反応器に導入する場合、エチレンジアミンのみで、又は、エチレンジアミン類と前述の溶媒との溶液又は懸濁液

で導入するのが好ましい。溶媒としては、目的とする反応を阻害しない溶媒から選択するのが好ましく、エチレンジアミン類の少なくとも一部が溶解させる溶媒が好ましい。溶媒として有機溶媒を用いる場合は、前記の有機溶媒から選択される少なくとも1種が好ましい。

該有機溶媒としては、前述の有機溶媒が挙げられ、アセトン等のケトン溶剤、モノグライム、ジグライム、エチルグライム、ジメトキシエタン、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル溶剤、アセトニトリル等のニトリル溶剤、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）等の非プロトン性極性溶剤などが挙げられる。

[0034] 特に、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル、酢酸メトキシブチル、酢酸アミル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、乳酸メチル、乳酸エチル、乳酸ブチル、DBE、EEP、 γ -ブチロラクトン、DOP、DINP、DBP等のエステル溶剤、イソプロピルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジオキサン、MTBE、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジメトキシエタン、THF、1,4-ジオキサン、ジオキソラン、ジグライム、エチルグライム等のエーテル溶剤、トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶剤、塩化メチレン、トリクロロエチレン、パークロロエチレン、ブロモプロパン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶剤、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶剤が好ましく、エステル溶剤またはニトリル溶剤が好ましい。有機溶媒は1種を単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

[0035] エチレンジアミン類の導入時に用いる溶媒が水を含む場合の水の量は、エチレンジアミン類中のエチレンジアミン量（質量）に対して100質量%以上が好ましく、100質量%～1,500質量%がより好ましい。

エチレンジアミン類を、水と有機溶媒とともに管状反応器に導入する場合

は、溶液状態であっても、懸濁状態であってもよい。水と有機溶媒の混合比率（水／有機溶媒の質量比率）は任意であり、通常の場合、 $1/99 \sim 99/1$ であり、 $10/90 \sim 80/20$ が好ましく、 $20/80 \sim 50/50$ がより好ましい。

[0036] エチレンジアミン類の含有量は、特に制限されず、エチレンジアミン類と溶媒の総量（質量）に対して、エチレンジアミン量（質量）が3質量%以上であるのが好ましく、5質量%以上であるのがより好ましい。

エチレンジアミン類と溶媒とを液体状態で導入する場合、予め溶媒と混合してから導入することが好ましい。特に溶媒として有機溶媒を含む場合は混合してから導入することが好ましい。溶媒が、水と有機溶媒を含む場合は、エチレンジアミン類、水及び有機溶媒とを予め混合してから、導入するのが好ましい。

[0037] エチレンジアミン類の管状反応器への導入量は特に制限されず、目的等に応じて適宜変更できる。例えば、後述する所望の反応条件に適合するように導入量を設定選択すればよい。エチレンジアミン類の管状反応器への導入方法は、適宜選択でき、液体状態で導入する場合は、定量ポンプを用いて所望の流量となるようにして導入すればよい。定量ポンプの具体例は前述と同様の例が挙げられる。

[0038] 本発明においては、エポキシ化合物(II)、エチレンジアミン類、及び水を管状反応器に導入する。導入は、連続的に導入してもよいし、間欠的に導入してもよい。また、それぞれの原料を、同時又は交互に導入してもよく、原料の導入順序は特に制限されない。

さらに、本発明においては、エチレンジアミン類と、エポキシ化合物（II）とは、別々に管状反応器に導入することが好ましい。例えば、エチレンジアミン類を管状反応器に導入した後、エポキシ化合物（II）を次に導入することが好ましい。

[0039] 水は、エポキシ化合物(II)及びエチレンジアミン類を液体状態で導入する場合には、それぞれ独立して導入する、又は溶媒の一部として水を用いるこ

とにより導入するのが好ましく、気体状態で導入する場合は、水は独立して導入するのが好ましく、片方を液体状態、片方を気体状態で導入する場合には、液体状態で導入する基質の溶媒の一部として水を用いることにより導入する、又は、独立して導入するのが好ましい。

[0040] また、本発明においては、エポキシ化合物（II）、エチレンジアミン類、及び水は全て独立に単独で管状反応器に導入することが好ましい。さらに、有機溶媒を使用する場合には、エポキシ化合物（II）、エチレンジアミン類、水、及び有機溶媒は全て独立に単独で管状反応器に導入することが好ましい。全ての原材料単独で導入することにより、混合の工程を省略することができ、原料の分解を抑制することができる。

エポキシ化合物（II）とエチレンジアミン類の比率は特に制限されず、反応条件等に応じて適宜選択することができる。エポキシ化合物（II）に対するエチレンジアミン類の比率は、エポキシ化合物（II）の反応率の観点から、例えば1～10倍モルであり、2.5～7倍モルが好ましく、2.5～6.5倍モルがより好ましく、3～6倍モルがさらに好ましく、4～6倍モルがとりわけ好ましい。

[0041] エポキシ化合物（II）とエチレンジアミン類の反応では、フッ酸（HF）がエポキシ化合物（II）の3倍モル発生するが、HF 3倍モル分のエチレンジアミン類をトラップ剤として、エポキシ化合物（II）に対して1.5倍モル以上（エチレンジアミンは2価の塩基として作用するため）使用することにより、副生成物であるフッ酸がエチレンジアミンにスムーズにトラップされ、さらにエチレンジアミンのフッ酸塩が水相に移行することにより、ジヒドロピラジノン誘導体の分解が抑制されて、収率が大きく向上する。

すなわち、エチレンジアミン類は、反応原料としてエポキシ化合物（II）の1倍モル必要であるため、エポキシ化合物（II）に対して合計2.5倍モル以上が好ましい。

エポキシ化合物（II）とエチレンジアミン類の比率は、例えば、それぞれを含む原料の管状反応器への平均流入量、原料の濃度等を適宜調整すること

によって、所望の比率とすることができる。

[0042] 管状反応器へ原料を導入する際の供給速度は、原料毎に同じ供給速度であっても異なる供給速度であってもよい。供給速度は、反応器（マイクロミキサー等）の混合方式、構造、及び流路の直径等に応じて適宜選択される。エチレンジアミン類の供給速度は、液体状態で供給する場合、 $0.1 \mu\text{l}/\text{分}$ ～ $1000 \text{ ml}/\text{分}$ であり、好ましくは $0.1 \text{ ml}/\text{分}$ ～ $100 \text{ ml}/\text{分}$ 、より好ましくは $1 \text{ ml}/\text{分}$ ～ $50 \text{ ml}/\text{分}$ の範囲である。エポキシ化合物（I）を液体状態で導入する際の供給速度は、エチレンジアミン類との混合比に応じて適宜設定すればよい。

[0043] 反応流路中における流速、原料が導入されてから反応生成物を管状反応器の出口に至るまでの時間（以下、「滞留時間」とも記載する。）は、反応流路の直径、長さなどを考慮して適宜決められる。滞留時間の上限は3時間が好ましく、1時間が特に好ましく、下限は0.5分が好ましく、1分が特に好ましい。さらに、滞留時間は、0.5～20分がより好ましく、1～10分が更に好ましい。本発明の反応は、短時間で実行できるため、工業的な製造方法として好ましく採用できる。

[0044] 反応温度は特に制限されず、 -30°C ～ 50°C が好ましく、 -30°C ～ 30°C が特に好ましく、 -10°C ～ 10°C がより好ましい。

反応系中に溶媒が存在する場合、反応温度は溶媒の融点を超える温度、かつ、溶媒の沸点未満の温度が好ましい。溶媒として水と有機溶媒を使用する場合、反応温度は -10°C ～ 50°C が好ましく、 -10°C ～ 30°C が特に好ましく、 -10°C ～ 10°C がより好ましい。

[0045] 反応圧力は特に制限されず、反応温度等に応じて適宜選択される。反応圧力は例えば、大気圧～ 10 MPa （ゲージ圧）が好ましく、大気圧～ 5 MPa （ゲージ圧）が特に好ましく、大気圧～ 1 MPa （ゲージ圧）がより好ましい。

エポキシ化合物（II）が常温（ 25°C ）で気体の場合、反応系の圧力を大気圧超の加圧条件とすることで、反応速度をより大きくすることができる。

[0046] 管状反応器の出口から取り出される反応生成物は、水相と有機相とを含むことが好ましい。ジヒドロピラジノン誘導体（I）は水への溶解性が低いため、有機相側により多くが存在することから、水相から分離した有機相から回収される。一方、エチレンジアミン類は水溶性が高いため、水相側により多く存在することから、水相から回収される。反応生成物が水相と有機相とを含む場合には、ジヒドロピラジノン誘導体（I）とエチレンジアミン等との接触による分解が抑制され、より優れた収率を達成することができ好ましい。

[0047] 本発明の製造方法に使用される管状反応器は特に限定されない。管状反応器は、反応流路中に流体を流しながら反応させる形式の反応器であり、連続式反応で使用する反応器である。

管状反応器としては、反応に使用する2種以上の原料を供給するための多重管からなる2以上の原料供給路と、該原料を流通させて反応を行う場を提供し、その断面が円環状又は半円環状の反応流路と、反応生成物を排出する出口を有する反応器が挙げられる。

[0048] 管状反応器には原料の混合を促進するためにマイクロミキサーを備えることが好ましい。マイクロミキサーは、原料供給路の導入口に最も入口に近い部分に配置することが好ましく、該マイクロミキサーの下流の反応流路の手前に、複数原料を混合するためのT字型、Y字型等の形状を有する流路を有するものが好ましい。マイクロミキサーとしては、静的マイクロミキサー（スタティックマイクロミキサー）が挙げられる。マイクロミキサーとしては、国際公開第1996/30113号パンフレットに記載されような、混合のための微細な流路を有するミキサー等が挙げられる。また、“マイクロリアクターズ” 第3章、W.Ehrfeld、V.Hessel、H.Lowe著、Wiley-VCH社刊に記載されている混合機（ミキサー）である。

[0049] 管状反応器の反応流路は、原料を拡散及び混合することにより反応を行い、かつ、反応熱を除去の機能を有する。管状反応器の反応流路の直径を小さくすると、拡散距離が短くなるため反応速度は大きくなり、反応時間を短縮できる。また熱交換能力が大きくなり、大きな発熱を伴う反応にも有効であ

る。

[0050] 反応流路の直径の上限は、5 cmが好ましく、2 cmが特に好ましく、10 mmがより好ましく、5 mmが更に好ましく、3 mmが特に好ましい。反応流路の直径の下限は、100 μ mが好ましく、250 μ mが特に好ましく、300 μ mがより好ましく、500 μ mが更に好ましい。反応流路の直径とは、等価直径を意味し、流路断面を同面積の円形に換算した場合の直径である。

反応流路の直径は導入部分から出口にわたり、一定であっても、一定でなくてもよい。後者の場合には、最大直径が、前記の直径の上限以下であることが好ましく、最小直径が、前記の下限以上であることが好ましい。

[0051] 管状反応器には、所謂チューブ型反応器、マイクロリアクター型反応器（以下、単に「マイクロリアクター」ともいう）等が含まれる。マイクロリアクターは、通常数mm以下、好ましくは3 mmより小さな等価直径の微小流路（マイクロチャンネル）を有し、その微小流路内で反応を行う装置であり、小型流動反応器、又は静的マイクロミキサーを使用して定常状態で反応を実施するための装置である。

マイクロリアクターは、微小流路がマイクロスケールであることから、寸法及び流速の何れもが小さく、レイノルズ数は200以下であり、反応流路中の流れは層流支配の流れとなる。原料を含む流体は、反応流路内を層流状態となって流れ、分子の自発的挙動だけで拡散しながら反応を行う。マイクロリアクターは、既知のもの、市販品、又は新規に設計した装置を使用できる。

[0052] 管状反応器の各部材の厚さや材質は特に限定されず、強度、熱伝導性、耐食性、耐熱性、耐圧性、耐溶剤性、加工容易性等の要求に応じて適宜選択できる。チタン金属、チタン基合金、ニッケル基合金（例えば、ハステロイ（商品名）、インコネル（商品名）、コバルト基合金（例えば、ステライト（商品名）、ステンレス鋼などの合金からなるものや、エンジニアリングプラスチックやセラミックス、ガラス、フォチュランガラス、ピーク樹脂、プラ

スチック、シリコン、PFA、TFAA等のフッ素樹脂等を好適に使用できる。

[0053] 管状反応器における反応流路の長さは、化学反応速度や流量等に応じて適宜選択できる。エポキシ化合物(II)は高価であるため、高い反応率が求められる。従って、反応率を高めるために、管状反応器の反応流路長を長くすることが好ましい。反応流路長は、円環状又は半円環状の反応流路径にもよるが、0.1m～50mが好ましく、特に好ましくは1m～30mである。

[0054] 本発明の製造方法は、管状反応器の出口から、ジヒドロピラジノン誘導体(1)を含む反応生成物を得る。該反応生成物は、目的とするジヒドロピラジノン誘導体(1)以外の他の物質を含みうることから、さらに後処理及び精製を行い、所望とする純度のジヒドロピラジノン誘導体(1)を得てもよい。他の物質としては、未反応のエポキシ化合物(1)、未反応のエチレンジアミン類、水又は有機溶媒等の溶媒、副生物であるエチレンジアミンハロゲン化水素塩等が挙げられる。後処理の方法としては、反応生成物からジヒドロピラジノン誘導体(1)の分離する方法が挙げられる。また、反応生成物が水相と有機相とを含み、これらが相分離している場合は、水層と有機層とに分離し、分離した有機層を水洗処理する等の方法が挙げられる。水洗処理した場合には、ジヒドロピラジノン誘導体(1)の分解が抑制されうる。

[0055] より好ましい後処理の方法としては、反応に、水と水不溶性の溶媒を用い、ジヒドロキシピラジノン誘導体(1)を含む反応生成物を、有機層と水層とを分離し、つぎに有機層をさらに水洗した後に、該有機相からジヒドロキシピラジノン誘導体(1)を回収する方法である。

[0056] 有機層からジヒドロピラジノン誘導体(1)を回収する方法は、特に制限されず、通常の前製方法を適宜適用できる。有機層と水層との分離は、バッチ式で行っても、連続式で行ってもよく、連続式が好ましい。得られたジヒドロピラジノン誘導体は、例えば蒸留、クロマトグラフィー、晶析等の公知の方法により精製することができる。

[0057] 本発明のジヒドロピラジノン誘導体(1)の製造方法の好ましい態様とし

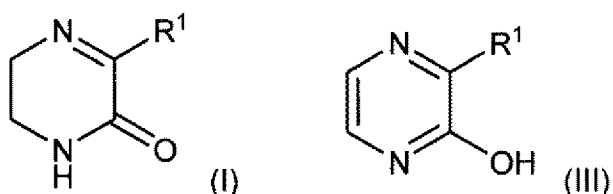
ては、以下の方法が挙げられる。

1. エポキシ化合物 (II) が、ヘキサフルオロプロピレンオキシドである。
2. エチレンジアミン類が、エチレンジアミンである。
3. エポキシ化合物 (II) を、気体状態で導入する。
4. エチレンジアミン類を、有機溶媒と混合して液体状態で導入する。
5. 水を単独で独立して導入する。
6. エポキシ化合物 (II)、エチレンジアミン類、水、有機溶媒を単独で独立して管状反応器に導入する。
7. エポキシ化合物 (II) に対するエチレンジアミン類のモル比が 3～6 倍モルである。

[0058] <ヒドロキシピラジン誘導体の製造方法>

本発明においては、前述の製造方法でジヒドロピラジノン誘導体 (I) を得て、次にこれを脱水素化又は酸化することにより、下記式 (III) で表されるヒドロキシピラジン誘導体 (以下、「ヒドロキシピラジン誘導体 (III)」ともいう) を製造方法できる。式中、 R^1 及び X は、前記と同じ意味を表す。

[化6]



[0059] 脱水素化又は酸化は、下記の反応を行うことにより実施できる。該反応の詳細は、特開 2012-62285 号公報等の記載を参照することができる。

ジヒドロピラジノン誘導体 (I) を反応に不活性な溶媒中にて、酸の存在下、酸化剤を用いて反応させることによりヒドロキシピラジン誘導体 (III) を製造することができる。

[0060] 前記反応不活性な溶媒としては、本反応の進行を著しく阻害しないものであればよく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等

の鎖状又は環状の脂肪族炭化水素類、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、t-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等の鎖状又は環状エーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどの鎖状又は環状ケトン類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール等のアルコール類、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、水等を挙げることができ、これらの不活性溶媒は単独もしくは2種以上を混合して使用できる。

[0061] 前記酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸類、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類等を使用することができ、特に硫酸が好ましい。これらの酸は、ジヒドロピラジノン誘導体(1)に対して0.01~50当量モルの範囲で適宜選択して使用できるが、好ましくは0.1~20モル当量の範囲であり、更に好ましくは0.5~5モル当量の範囲である。

[0062] 前記酸化剤としては、過酸化水素、過ほう酸ナトリウム4水和物、過炭酸ナトリウム、尿素・過酸化水素付加物等の過酸化水素誘導体類、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム等の過硫酸塩類、例えば KHSO_5 、 KHSO_4 、 K_2SO_4 等で示される無機酸化剤類、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、m-CPPBA等の有機過酸類等が良く、好ましくは、過酸化水素、過ほう酸ナトリウム4水和物、過炭酸ナトリウム、尿素・過酸化水素付加物、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、又はトリフルオロ過酢酸であり、さらに好ましくは、過酸化水素、過ほう酸ナトリウム4水和物、過炭酸ナトリウム、尿素・過酸化水素付加物であり、最も過酸化水素が好ましい。これら酸化剤は、ジヒドロピラジノン誘導体(1)に対して0.1~20モル当量の範囲で適宜

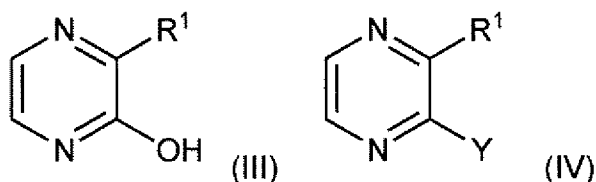
選択することができるが、好ましくは0.3～10モル当量の範囲であり、更に好ましくは0.5～3モル当量の範囲である。

反応温度は－30℃ から使用する反応不活性溶媒の還流温度までの範囲で適宜選択すればよいが、好ましくは0℃～50℃ の範囲である。

[0063] <ハロゲノピラジン誘導体の製造方法>

本発明においては、前述の製造方法によりヒドロキシピラジン誘導体 (III) を得て、次いで、これをハロゲン化剤と反応させることより、下記式 (IV) で表されるハロゲノピラジン誘導体 (以下、「ハロゲノピラジン誘導体 (IV)」ともいう) を製造できる。式中、 R^1 及び X は、前記と同じ意味を示し、Y はハロゲン原子を表す。

[0064] [化7]



[0065] Yとしては、塩素又は臭素が好ましい。ヒドロキシピラジン誘導体 (III) をハロゲン化する方法としては、ハロゲン化剤と反応させる方法が好ましい。ハロゲン化剤と反応させる方法の詳細は、例えば、特開2012-62285号公報等の記載を参照できる。

例えば、ハロゲン化剤との反応は、触媒の存在下に無溶媒、あるいは溶媒中で実施できる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、フェニルホスホン酸ジクロリド、ホスゲン、三臭化リンなどを例示することができ、これらのハロゲン化剤は、ヒドロキシピラジン誘導体 (III) に対して1倍～20倍モル当量の範囲で適宜選択でき、好ましくは1～1.5倍モルの範囲である。

[0066] 触媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリンなどのアニリン類などが挙げられる。これら触媒の使用量は、ハロゲン化剤に対して0.

0.0001～1倍モル当量の範囲で適宜選択でき、好ましくは0.0001～0.01倍モル当量の範囲である。

溶媒としては、前記したジヒドロピラジノン誘導体(I)からヒドロキシピラジン誘導体(III)を製造において例示したのと同じものが使用できる。反応温度は室温から、使用するハロゲン化剤又は溶媒の還流温度の範囲で適宜選択すればよいが、好ましくは50℃～150℃の範囲である。

実施例

[0067] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。なお、実施例1～20は、ジヒドロピラジノン誘導体(I)の製造例である。

[0068] 以下の実施例において、反応は図1に概略図として示す態様にて行った。図1では、原料供給路の一方に設けられた入口1-A、1-B及び／又は1-Cから、所定量のエチレンジアミン、有機溶媒及び水の3者をそれぞれ別個に(実施例20)、または上記3者を混合した混合液として(実施例1～10)、または上記の2者を混合した混合液と残る1者とに分けて(実施例11～19、21、22)、それぞれ定量ポンプを使用して所定の流量で導入した。原料供給路のもう一方の入口2からは、エポキシ化合物(II)が常温で気体の場合は、マスフローメーター3を用いて、気体のまま所定の流量で導入し、常温で液体の場合は、溶媒に溶解し、定量ポンプを用いて所定の流量で導入した。また、エポキシ化合物(II)が常温で気体の場合は、背圧弁6(Back Pressure Regulator)を装着して、必要に応じて反応流路内の圧力を高めて反応を行った。また、反応流路での滞留時間は、導入量を調整するか、あるいは導入量が一定の場合は、反応流路の長さを変えて所定の滞留時間となるように調整した。また、反応温度は、反応流路を恒温槽5(Cooling Unit)に浸漬させて、所定の温度に設定した。

[0069] (実施例1～6)

管状反応器として、内径0.5mm(外径1/16インチ)のステンレス製チューブを反応流路として備えたものを用い、反応流路の体積を5.2m

1に調整した。

エチレンジアミン (EDA) 7.58 g (126.1 mmol) とアセトニトリル 33.36 g の溶液に水を加えて 50 ml とした混合液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の一方に 1 ml / 分の流速で導入した。滞留時間は 5.2 分であった。もう一方の入口からは、ヘキサフルオロプロピレンオキシド (HFPO) を気体のままマスフローメーターを用いて 0.07 g / 分 ~ 0.14 g / 分の流速で 50 分間導入した。反応流路は、表 1 に示されるように、-5℃又は10℃の恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、有機層を水洗後、水洗液から酢酸エチルを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して固体を得た。得られた固体は分析の結果、3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンであることが判明した。なお収率は、濃縮前の有機層については、内部標準物質を用いたガスクロマトグラフィー (GC) 定量収率にて算出し、有機層を濃縮して乾燥して得られた固体については、GC 純度換算をして単離収率にて算出した。

結果を表 1 に示す。

[0070] [表1]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
HFPO流速 (g/min.)	0.14	0.14	0.10	0.10	0.08	0.07
HFPO (g)	7.02	7.03	4.80	4.52	4.20	3.25
HFPO (mmol)	42.3	42.3	28.9	27.2	25.3	19.6
mol比 (EDA/HFPO)	3.0	3.0	4.4	4.6	5.0	6.4
背圧 (MPa)	0.5	なし	なし	なし	なし	なし
恒温槽温度 (°C)	-5	10	-5	-5	-5	-5
GC定量収率 (%)	82.3	89.3	100	100	100	91.4
単離収率 (%)	75.1	80.3	87.0	88.7	89.2	80.8

[0071] (実施例 7 ~ 8)

管状反応器として、内径 0.5 mm (外径 1 / 16 インチ) のステンレス製チューブを反応流路として備えたものを用い、反応流路の体積を 6.4 ml

I に調整した。

EDA の 4.49 g (74.7 mmol) とアセトニトリル 35.40 g の溶液に、水を加えて 50 ml とした混合液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の一方に 1 ml / 分の流速で導入した。滞留時間は 6.4 分であった。もう一方の入口からは、HFPO を気体のままマスフローメーターを用いて 0.08 g / 分～0.09 g / 分の流速で 50 分間導入した。反応流路は、表 2 に示されるように、-5℃又は 20℃の恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、有機層を水洗後、水洗液から酢酸エチルを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して 3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表 2 に示す。

[0072] [表2]

	実施例 7	実施例 8
HFPO 流速 (g/min.)	0.08	0.09
HFPO (g)	3.83	4.50
HFPO (mmol)	23.1	27.1
mol 比 (EDA/HFPO)	3.2	2.8
背圧 (MPa)	なし	なし
恒温槽温度 (°C)	-5	20
GC 定量収率 (%)	100	79.3
単離収率 (%)	91.9	72.6

[0073] (実施例 9)

EDA/HFPO のモル比を変えた他は、実施例 7～8 と同様にして実施した。すなわち、EDA の 4.38 g (72.9 mmol) とアセトニトリル 39.90 g の溶液に水を加えて 50 ml とした混合液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の一方に 1 ml / 分の流速で導入した。滞留時間は 6.4 分であった。もう一方の入口からは、HFPO を気体のままマスフローメーターを用いて 0.09 g / 分の流速で 50 分間導入した。反応流路は、-5℃の恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、有機層を水洗後、水洗液から酢酸エチルを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表3に示す。

[0074] [表3]

	実施例 9
HFPO流速(g/min.)	0.09
HFPO(g)	4.41
HFPO(mmol)	26.6
mol比(EDA/HFPO)	2.7
背圧(MPa)	なし
恒温槽温度(°C)	-5
GC定量収率(%)	100
単離収率(%)	90.1

[0075] (実施例 10)

EDA/HFPOのモル比を変えた他は、実施例7～8と同様にして実施した。すなわち、EDAの44.9g(0.75mol)とアセトニトリル354gの溶液に水を加えて500mlとした混合液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の一方に1ml/分の流速で導入した。滞留時間は6.4分であった。もう一方の入口からは、HFPOの36g(0.22mol)を気体のままマスフローメーターを用いて0.06～0.08g/分の流速で500分(8.3時間)かけて導入した。反応流路は、-5℃の恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、有機層を水洗後、水洗液から酢酸エチルを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表4に示す。

[0076]

[表4]

	実施例 10
HFPO流速 (g/min.)	0.06~0.08
HFPO (g)	36
HFPO (mol)	0.22
mol比 (EDA/HFPO)	3.3
HFPO導入時間 (hr.)	8.3
背圧 (MPa)	なし
恒温槽温度 (°C)	-5
GC定量収率 (%)	100
単離収率 (%)	92.4

[0077] (実施例 11~13)

EDA/HFPOのモル比を変え、有機溶媒をクロロホルムに変え、また、反応流路の温度を0°Cに変えた他は、実施例7~8と同様にして実施した。すなわち、EDAの4.49g (74.7mmol)とクロロホルム50.0gの溶液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の1つから0.8ml/分の流速で導入した。さらに水の11.2mlをチューブリアクターの入口の1つから0.2ml/分の流速で導入した。混合溶液の滞留時間は6.4分であった。さらに別の入口からは、HFPOを気体のままマスフローメーターを用いて0.06g/分~0.10g/分の流速で50分間導入した。反応流路は0°Cの恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、水層からはクロロホルムを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して3-トリフルオロメチルー5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表5に示す。

[0078]

[表5]

	実施例 1 1	実施例 1 2	実施例 1 3
HFP0流速 (g/min.)	0.10	0.08	0.06
HFP0 (g)	5.05	4.08	3.11
HFP0 (mmol)	30.4	24.6	18.7
mol比 (EDA/HFP0)	2.5	3.0	4.0
背圧 (MPa)	なし	なし	なし
恒温槽温度 (°C)	0	0	0
GC定量収率 (%)	98.3	99.0	100
単離収率 (%)	90.2	91.5	92.8

[0079] (実施例 1 4)

有機溶媒を酢酸エチルに変えた他は、実施例 7～8と同様にして実施した。すなわち、EDAの4.49 g (74.7 mmol)と酢酸エチル38.0 gの溶液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の1つから0.9 ml/分の流速で導入した。さらに水の11.2 mlを管状反応器の入口の1つから0.2 ml/分の流速で導入した。滞留時間は5.5分であった。さらに別の入口からは、HFP0を気体のままマスフローメーターを用いて0.08 g/分の流速で50分間導入した。反応流路は0°Cの恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、水層からは酢酸エチルを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表6に示す。

[0080]

[表6]

	実施例 1 4
HFP0流速 (g/min.)	0.08
HFP0 (g)	4.02
HFP0 (mmol)	24.2
mol比 (EDA/HFP0)	3.1
背圧 (MPa)	なし
恒温槽温度 (°C)	0
GC定量収率 (%)	100
単離収率 (%)	94.5

[0081] (実施例 1 5)

有機溶媒を酢酸ブチルに変えた他は、実施例 7～8と同様にして実施した。すなわち、実施例 7と同様な管状反応器を使用し、EDAの4.49 g (74.7 mmol)と酢酸ブチル40.0 gの溶液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の1つから0.8 ml/分の流速で導入した。さらに水の12.0 mlを管状反応器の入口の1つから0.2 ml/分の流速で導入した。滞留時間は6.2分であった。さらに別の入口からは、HFP0を気体のままマスフローメーターを用いて0.05 g/分の流速で60分間導入した。反応流路は0°Cの恒温槽に浸漬した。さらに得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、水層からは酢酸ブチルを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表7に示す。

[0082]

[表7]

	実施例 15
HFPO流速 (g/min.)	0.05
HFPO (g)	2.94
HFPO (mmol)	17.7
mol比 (EDA/HFPO)	4.2
背圧 (MPa)	なし
恒温槽温度 (°C)	0
GC定量収率 (%)	99.0
単離収率 (%)	93.1

[0083] (実施例 16)

有機溶媒をMTBEに変えた他は、実施例7～8と同様にして実施した。すなわち、実施例7と同様な管状反応器を使用し、EDAの4.49g (74.7mmol) とトリーブチルメチルエーテル (MTBE) 33.5gの溶液を、定量ポンプを用いて、管状反応器の入口の1つから0.8ml/分の流速で導入した。さらに水の12.0mlを管状反応器の入口の1つから0.2ml/分の流速で導入した。滞留時間は6.2分であった。さらに別の入口からは、HFPOを気体のままマスフローメーターを用いて0.05g/分の流速で60分間導入した。反応流路は0℃の恒温槽に浸漬した。

得られた反応粗液を、速やかに有機層と水層を分離し、水層からはMTBEを用いて抽出し、有機層と合わせてエバポレーターで濃縮して3-トリフルオロメチルー5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの固体を得た。結果を表8に示す。

[0084]

[表8]

	実施例 16
HFP0流速 (g/min.)	0.05
HFP0 (g)	3.10
HFP0 (mmol)	18.7
mol比 (EDA/HFP0)	4.0
背圧 (MPa)	なし
恒温槽温度 (°C)	0
GC定量収率 (%)	99.4
単離収率 (%)	92.2

[0085] (実施例 17)

反応規模を大きくするために、管状反応器としてマイクロリアクター装置（ステンレス製、反応流路の直径 2.4 mm、反応流路長 20 m）を用いて実施した。反応器の入口の一方から EDA の 1,082 g (18.0 mmol) 及びアセトニトリル 5,000 g の溶液に、水を 1,440 g 加えて 7.8 L とした混合液を、定量ポンプを用いて、15 ml/分の流速で導入した。滞留時間は 6.0 分であった。もう一方の入口からは、HFP0 の 996.1 g (6.0 mmol) を気体のままマスフローメーターを用いて 1.66 g/分の流速で 600 分（10 時間）かけて導入した。なお、マイクロリアクターの冷却用流路には -5 °C の冷媒を導入し、背圧バルブは開放して実施した。

得られた粗液を速やかに 2 層分離し、有機層を水洗後、溶媒を留去し、939.8 g の褐色固体を得た。分析の結果、3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2 (1H)-オンの純度は 98.3 % であり、収率は 92.7 % であった。

[0086] (実施例 18)

有機溶媒としてクロロホルムを使用した他は、実施例 17 と同様にして実施した。すなわち、実施例 17 と同様のマイクロリアクター装置を用い、入口の 1 つから EDA の 1,082 g (18.0 mmol) とクロロホルム 8,000 g の混合溶液を、定量ポンプを用いて 11.0 ml/分の流速で導入し

た。さらに入口の1つから水2,400gを、定量ポンプを用いて4.0ml/分の流速で導入した。滞留時間は6.0分であった。さらに入口の1つから、HFPOの996.1g(6.0mol)を気体のままマスフローメーターを用いて1.66g/分の流速で600分(10時間)かけて導入した。なお、マイクロリアクターの冷却用流路には0℃の冷媒を導入し、背圧バルブは開放して実施した。

得られた粗液を速やかに2層分離し、有機層を水洗後、溶媒を留去し、949.7gの褐色固体を得た。分析の結果、3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの純度は97.8%であり、収率は93.2%であった。

[0087] (実施例19)

有機溶媒として酢酸エチルを使用した他は、実施例17と同様にして実施した。すなわち、実施例17と同様のマイクロリアクター装置を用い、入口の1つからEDA1,448g(24.1mol)と酢酸エチル12,744gの混合溶液を、定量ポンプを用いて11.0ml/分の流速で導入した。さらに入口の1つから水4,780gを、定量ポンプを用いて3.3ml/分の流速で導入した。滞留時間は6.3分であった。さらに入口の1つから、HFPOの1,000g(6.0mol)を気体のままマスフローメーターを用いて0.69g/分の流速で1,440分(24時間)かけて導入した。なお、マイクロリアクターの冷却用流路には0℃の冷媒を導入し、背圧バルブは開放して実施した。

得られた粗液を速やかに2層分離し、有機層を水洗後、溶媒を留去し、960.1gの褐色固体を得た。分析の結果、3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの純度は98.9%であり、収率は94.9%であった。

[0088] (実施例20)

有機溶媒として酢酸エチルを使用し、各原料を別個に導入した他は、実施例17と同様にして実施した。すなわち、実施例17と同様のマイクロリア

クター装置を用い、入口の1つから酢酸エチル 12,744 g を定量ポンプを用いて 9.9 ml/分の流速で導入し、別の入口からEDA 1,448 g (24.1 mol) を定量ポンプを用いて 1.1 ml/分の流速で導入で導入した。さらに別の入口から水 4,780 g を、定量ポンプを用いて 3.3 ml/分の流速で導入した。滞留時間は 6.3 分であった。さらに入口の1つから、HFPO の 1,000 g (6.0 mol) を気体のままマスフローメーターを用いて 0.69 g/分の流速で 1,440 分 (24 時間) かけて導入した。なお、マイクロリアクターの冷却用流路には 0℃ の冷媒を導入し、背圧バルブは開放して実施した。

得られた粗液を速やかに 2 層分離し、有機層を水洗後、溶媒を留去し、989.8 g の褐色固体を得た。分析の結果、3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2 (1H)-オンの純度は 99.0 % であり、収率は 98.0 % であった。

[0089] (実施例 21)

有機溶媒として MTBE を使用した他は、実施例 17 と同様にして実施した。すなわち、実施例 17 と同様のマイクロリアクター装置を用い、入口の1つからEDA 1,448 g (24.1 mol) と t-ブチルメチルエーテル 10,591 g の混合溶液を、定量ポンプを用いて 11.1 ml/分の流速で導入した。さらに入口の1つから水 4,780 g を、定量ポンプを用いて 3.3 ml/分の流速で導入した。滞留時間は 6.3 分であった。さらに入口の1つから、HFPO の 1,000 g (6.0 mol) を気体のままマスフローメーターを用いて 0.69 g/分の流速で 1,440 分 (24 時間) かけて導入した。なお、マイクロリアクターの冷却用流路には 0℃ の冷媒を導入し、背圧バルブは開放して実施した。

得られた粗液を速やかに 2 層分離し、有機層を水洗後、溶媒を留去し、963.2 g の褐色固体を得た。分析の結果、3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロピラジン-2 (1H)-オンの純度は 96.7 % であり、収率は 93.1 % であった。

[0090] (実施例 22)

スタティックミキサーを使用した他は、実施例 19 と同様にして実施した。すなわち、実施例 17 で使用したマイクロリアクター装置の HFPO 導入口から 0.5 m 部分にスタティックミキサーを導入して実施例 19 と同様に反応を実施した。得られた粗液を速やかに 2 層分離し、有機層を水洗後、溶媒を留去し、989.3 g の褐色固体を得た。分析の結果、3-トリフルオロメチルー5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの純度は 99.1 % であり、収率は 96.0 % であった。

[0091] (比較例 1)

ドライアイスコンデンサー及びガス吹き込み管を装着した 200 ml の 4 つ口フラスコに、エチレンジアミン 7.21 g (0.12 mol)、水 5 ml 及びクロロホルムを 50 ml 仕込み、-10℃に冷却した。ここに、ヘキサフルオロプロピレンオキサイド 6.64 g (0.04 mol) を内温 5℃～15℃に保ちながら 60 分かけて吹き込んだ。その後、室温下で 1 時間攪拌後、水 50 ml を添加した。反応液を分液し、水層をクロロホルムで抽出し、有機層を濃縮して、褐色固体を 4.51 g 得た。分析の結果、3-トリフルオロメチルー5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンであることが判明した。収率 67.9 % であった。

[0092] (比較例 2)

比較例 1 と同様に、エチレンジアミン 180.3 g (3 mol) と、HFPO 166.0 g (1 mol) を用いて反応を行った。ただし、HFPO 吹き込み時の発熱が大きいため、5℃～15℃を保っての HFPO の吹き込みに要した時間は 3 時間であった。比較例 1 と同様に後処理を行い、褐色固体が 66.4 g 得られた。3-トリフルオロメチルー5,6-ジヒドロピラジン-2(1H)-オンの収率は 40.0 % であった。

[0093] (実施例 21) ヒドロキシピラジン誘導体(III)の製造例

98%硫酸 6.00 g (60 mmol) のメタノール溶液 (10 ml) に 0℃以下にて、実施例 7 で得られた 3-トリフルオロメチルー5,6-ジヒ

ドロピラジーン-2 (1H)-オン 1.67 g (20 mmol) と 35% 過酸化水素水 2.14 g (22 mmol) を加え、25℃にて3時間撹拌した。反応後、過剰の過酸化水素を重亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、さらに水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。反応液をトルエンで抽出し、水洗後、トルエン溶液を濃縮して2.95 gの固体を得た。該固体は分析の結果、2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラジンであった。収率は90.0%であった。

[0094] (実施例22) ハロゲノピラジン誘導体(IV)の製造例

実施例21で得られた2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラジン 2.95 g を 10 g のトルエンに溶解し、塩化チオニル 2.36 g 及びジメチルホルムアミド(DMF)を0.1 g 加え、反応液を65℃に加熱して2時間撹拌した。反応液を冷却し、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。トルエン層を分液し、減圧濃縮後、蒸留にて2-クロロ-3-トリフルオロメチルピラジン 3.03 g を得た。収率92.3%であった。

産業上の利用可能性

[0095] 本発明によって得られるジヒドロピラジノン誘導体(I)、ヒドロキシピラジン誘導体(III)及びハロゲノピラジン誘導体(IV)は、それ自体又は他の有用な化合物に化学変換して用いることができる。例えば特開2012-62285号公報等に記載の方法等により、容易に3-ハロアルキルピラジーン-2-イルカルボン酸エステル化合物に誘導することができる。さらにアミド化することによって農園芸用殺ダニ剤(例えば、特開2006-008675号公報)、殺菌剤(例えば、国際公開第2007/072999等の有用な化合物を製造できる。

[0096] なお、2014年12月25日に出願された日本特許出願2014-262314号の明細書、特許請求の範囲、図面、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。

符号の説明

[0097] 1-A: 入口(例えば、エチレンジアミンあるいはエチレンジアミン酸塩)

1 - B : 入口 (例えば、有機溶媒)

2 : 原料 B (エポキシ化合物)

4 : 管状反応器

6 : 背圧弁 (Back Pressure Regulator)

1 - C : 入口 (例えば、水)

3 : マスフローメーター

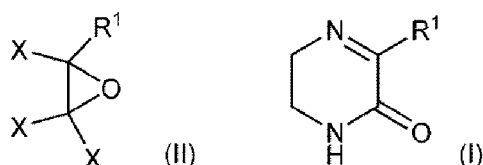
5 : 恒温槽 (冷却槽)

7 : 反応液受器

請求の範囲

【請求項1】 下記式（II）で表されるエポキシ化合物、エチレンジアミン、エチレンジアミン酸塩、及びエチレンジアミン水和物からなる群から選ばれる少なくとも1種のエチレンジアミン類、及び水を管状反応器に導入して、管状反応器中で反応させ、該管状反応器の出口から下記式（I）で表されるジヒドロピラジノン誘導体を含む反応生成物を連続的に得ることを特徴とするジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【化1】



（式中、R¹は炭素数1～6のハロアルキル基を表し、それぞれのXは、相互に独立してハロゲン原子を表す。）

【請求項2】 R¹が炭素数1～6のパーフルオロアルキル基であり、Xが全てフッ素原子である、請求項1に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【請求項3】 管式反応器に、さらに有機溶媒を導入する請求項1又は2に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【請求項4】 前記有機溶媒の比誘電率が3～60である、請求項3に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【請求項5】 管式反応器の反応流路の直径の最大値が5 cmである、請求項1～4のいずれかに記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【請求項6】 管式反応器中の滞留時間が0時間超、3時間以下である、請求項1～5のいずれか1項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【請求項7】 前記式（II）で表されるエポキシ化合物を気体状態で管状反応器に導入する、請求項1～6のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

【請求項8】 前記エチレンジアミン類を、有機溶媒を含む溶媒の溶液の状態で管

状反応器に導入する、請求項 3～7 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項9] 前記エチレンジアミンを有機溶媒からなる溶媒の溶液の状態で管状反応器に導入し、水を独立して管状反応器に導入する、請求項 3～8 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項10] 前記エチレンジアミン類を水と有機溶媒を含む溶液又は懸濁液の状態で管状反応器に導入する、請求項 8 に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項11] 前記エポキシ化合物、エチレンジアミン類、及び水をそれぞれ独立して管状反応器に導入する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項12] 前記エポキシ化合物、エチレンジアミン類、水、及び有機溶媒をそれぞれ独立して管状反応器に導入する、請求項 3～7 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項13] 前記エチレンジアミン類を含む原料が流通する管状反応器に、前記エポキシ化合物を導入する、請求項 1～12 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項14] 水の量が、アミン化合物中のエチレンジアミン量に対して 50 質量%以上である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項15] エポキシ化合物 (II) に対するエチレンジアミン類の量が 1～10 倍モルである、請求項 1～14 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項16] 前記エチレンジアミン類の供給速度が 0.1 $\mu\text{L}/\text{分}$ ～1000 $\text{mL}/\text{分}$ である、請求項 1～15 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

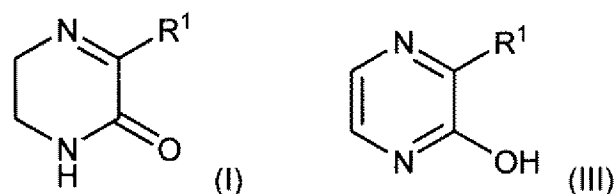
[請求項17] 反応生成物が水相と有機相を含む相を形成する、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項18] 管状反応器がマイクロリアクター型反応器である、請求項1～17のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項19] 管状反応器がマイクロミキサーを備えている、請求項1～18のいずれか一項に記載のジヒドロピラジノン誘導体の製造方法。

[請求項20] 請求項1～19のいずれか一項に記載の製造方法によって下式(I)で表されるジヒドロピラジノン誘導体を得て、次いで、該ジヒドロピラジノン誘導体を脱水素化又は酸化することを特徴とする下記式(III)で表されるヒドロキシピラジン誘導体の製造方法。

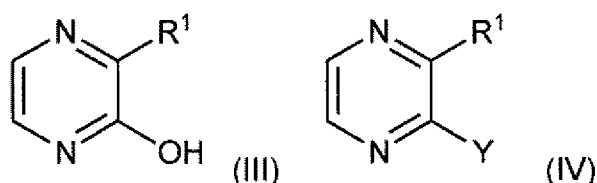
[化2]



(式中、R¹は、前記と同じ意味を表す。)

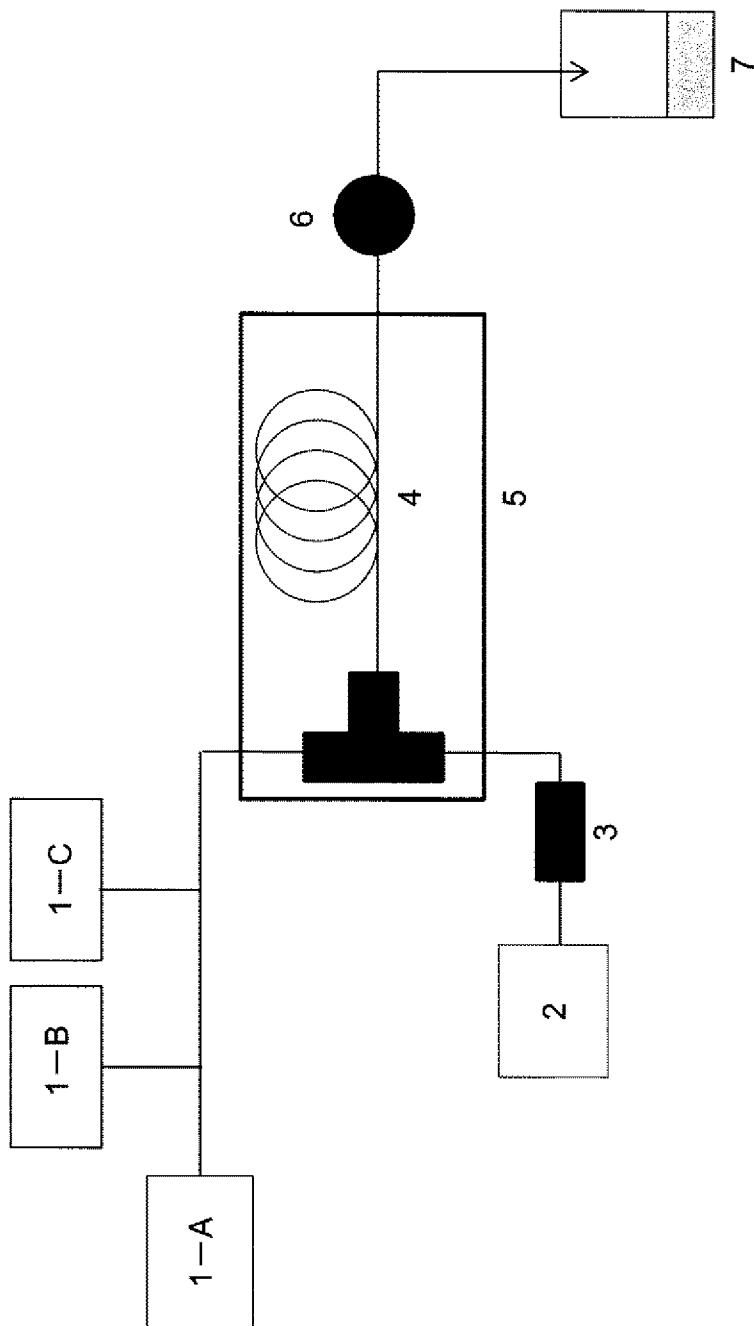
[請求項21] 請求項20に記載の製造方法によって下式(III)で表わされるヒドロキシピラジン誘導体を得て、次いで、該ヒドロキシピラジン誘導体をハロゲン化することを特徴とする下記式(IV)で表されるハロゲノピラジン誘導体の製造方法。

[化3]



(式中、R¹は前記と同じ意味を表し、Yはハロゲン原子を表す。)

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D241/08(2006.01)i, C07D241/16(2006.01)i, C07D241/18(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)

C07D241/08, C07D241/16, C07D241/18

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/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	WO 2010/122793 A1 (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 28 October 2010 (28.10.2010), entire text; particularly, examples 3, 4; paragraphs [0010], [0013] (Family: none)	1-21
Y	ZABORENKO, N. et al, Kinetic and Scale-Up Investigations of Epoxide Aminolysis in Microreactors at High Temperatures and Pressures, Organic Process Research & Development, 2011, Vol.15, No.1, pp.131-139	1-21
Y	NAGAKI, A. et al, Generation and Reactions of Oxiranyllithiums by Use of a Flow Microreactor System, Chemistry - A European Journal, 2010, Vol.16, No.47, pp.14149-14158	1-21

☒ 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
14 March 2016 (14.03.16)

Date of mailing of the international search report
05 April 2016 (05.04.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/086354

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUMAR, D. et al, Surfactant micelles as microreactors for the synthesis of quinoxalines in water: scope and limitations of surfactant catalysis, RSC Advances, 2013, Vol.3, No.35, pp.15157-15168	1-21
A	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, Kagaku Benran Kiso Hen, revised 5th edition, Maruzen Co., Ltd., 2004 Nen, ISBN 978-4-6210-7341-4, pages I-770 to I-777, II-620 to II-622	4
A	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, Kagaku Benran Oyo Kagaku Hen, 6th edition, Maruzen Co., Ltd., 2003 Nen, ISBN 978-4-6210-7138-0, pages 167 to 176	1-21
A	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, 5th edition Jikken Kagaku Koza 4 Kiso Hen IV Yuki·Kobunshi·Seikagaku, 2003 Nen, ISBN 978-4-6210-7283-7, pages 158 to 161	1-21
A	JP 2003-529579 A (Merck Patent GmbH), 07 October 2003 (07.10.2003), & US 2003/0163001 A1 & WO 2001/074760 A1 & EP 1268406 A1	1-21
A	JP 2003-529603 A (Merck Patent GmbH), 07 October 2003 (07.10.2003), & US 2003/0158421 A1 & WO 2001/074822 A1 & EP 1268485 A1	1-21
A	JP 2003-532646 A (Merck Patent GmbH), 05 November 2003 (05.11.2003), & US 2003/0055293 A1 & WO 2001/083466 A1 & EP 1276733 A1	1-21
A	JP 2004-501115 A (Merck Patent GmbH), 15 January 2004 (15.01.2004), & US 2003/0181733 A1 & WO 2001/092225 A1 & EP 1284965 A1	1-21
A	JP 2004-501879 A (Merck Patent GmbH), 22 January 2004 (22.01.2004), & WO 2002/000576 A1 & EP 1296915 A1	1-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D241/08(2006.01)i, C07D241/16(2006.01)i, C07D241/18(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. C07D241/08, C07D241/16, C07D241/18

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/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 請求項の番号
Y	WO 2010/122793 A1 (日本農薬株式会社) 2010.10.28 全文、特に実施例 3, 4、段落 0010、0013 (ファミリーなし)	1-21
Y	ZABORENKO, N. et al, Kinetic and Scale-Up Investigations of Epoxide Aminolysis in Microreactors at High Temperatures and Pressures, Organic Process Research & Development, 2011, Vol. 15, No. 1, pp. 131-139	1-21

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

14.03.2016

国際調査報告の発送日

05.04.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

安藤 倫世

4 P

9837

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 請求項の番号
Y	NAGAKI, A. et al, Generation and Reactions of Oxiranyllithiums by Use of a Flow Microreactor System, Chemistry - A European Journal, 2010, Vol.16, No.47, pp.14149-14158	1-21
Y	KUMAR, D. et al, Surfactant micelles as microreactors for the synthesis of quinoxalines in water: scope and limitations of surfactant catalysis, RSC Advances, 2013, Vol.3, No.35, pp.15157-15168	1-21
A	日本化学会編, 化学便覧 基礎編 改訂第5版, 丸善株式会社, 2004年, ISBN 978-4-6210-7341-4, pp. I-770~I-777, II-620~II-622	4
A	日本化学会編, 化学便覧 応用化学編 第6版, 丸善株式会社, 2003年, ISBN 978-4-6210-7138-0, pp.167-176	1-21
A	日本化学会編, 第5版 実験化学講座4 基礎編 IV 有機・高分子・生化学, 2003年, ISBN 978-4-6210-7283-7, pp.158-161	1-21
A	JP 2003-529579 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング) 2003.10.07, & US 2003/0163001 A1 & WO 2001/074760 A1 & EP 1268406 A1	1-21
A	JP 2003-529603 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング) 2003.10.07, & US 2003/0158421 A1 & WO 2001/074822 A1 & EP 1268485 A1	1-21
A	JP 2003-532646 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング) 2003.11.05, & US 2003/0055293 A1 & WO 2001/083466 A1 & EP 1276733 A1	1-21
A	JP 2004-501115 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング) 2004.01.15, & US 2003/0181733 A1 & WO 2001/092225 A1 & EP 1284965 A1	1-21
A	JP 2004-501879 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング) 2004.01.22, & WO 2002/000576 A1 & EP 1296915 A1	1-21