

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-522234

(P2016-522234A)

(43) 公表日 平成28年7月28日(2016.7.28)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C07D 401/04	(2006.01)	C O 7 D	401/04	4 C O 6 3
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B	61/00	3 0 0
				4 H O 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁)

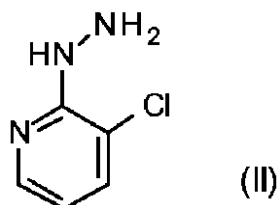
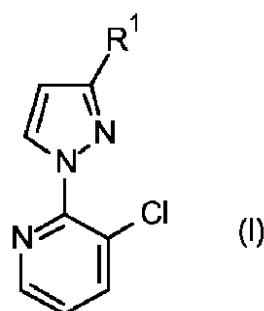
<p>(21) 出願番号 特願2016-520449 (P2016-520449)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成26年6月17日 (2014.6.17)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成28年2月8日 (2016.2.8)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2014/062709</p> <p>(87) 国際公開番号 W02014/202599</p> <p>(87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014.12.24)</p> <p>(31) 優先権主張番号 13173044.2</p> <p>(32) 優先日 平成25年6月20日 (2013.6.20)</p> <p>(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)</p>	<p>(71) 出願人 508020155 ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロッパ BASF SE ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフェン (番地なし) D-67056 Ludwigshafen, Germany</p> <p>(74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔</p> <p>(74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節</p> <p>(74) 代理人 100122389 弁理士 新井 栄一</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリジルヒドラジンからピリジルピラゾール化合物及びその誘導体を製造するための方法

(57) 【要約】

本発明は、式(II)のピリジルヒドラジンから出発する、式(I)のピリジルピラゾール化合物を製造するための方法に関する。本発明は、アントラニルアミド殺有害生物剤又はその前駆物質に至る、先行する且つ/又は後続するさらなる反応工程を含む方法にも関する。

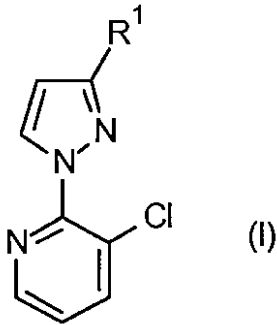


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

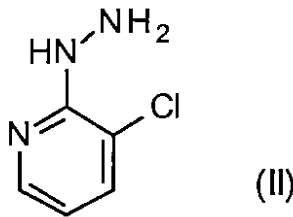
【化 1】



10

(式中、 R^1 は、 CF_3 及び CHF_2 から選択される)のピリジルピラゾール化合物を製造するための方法であって、式(II)

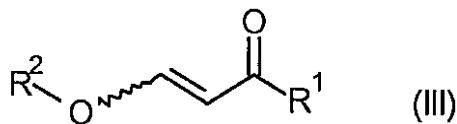
【化 2】



20

の化合物と式(III)

【化 3】



30

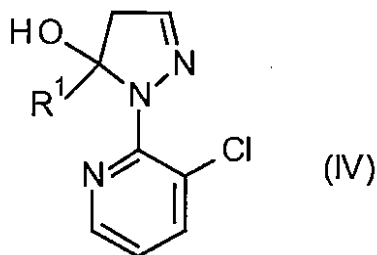
(式中、 R^1 は、上に定義された通りであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -シクロアルキル、アラルキル及びアリールから選択される)

の化合物とを酸の存在下で反応させる工程を含む、上記方法。

【請求項 2】

式 (IV)

【化 4】



40

(式中、 R^1 は、 CF_3 及び CHF_2 から選択される)の中間体を介して方法が進行する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

酸が、塩酸HCl、硫酸 H_2SO_4 及びリン酸 H_3PO_4 、好ましくは塩酸HCl及び硫酸 H_2SO_4 から選択される、請求項1又は2に記載の方法。

50

【請求項4】

酸が水性酸である、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

反応が、トルエン、エチルベンゼン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、クロロベンゼン、又はそれらの混合物、好ましくはトルエンから選択される溶媒中で実施される、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

反応が、60 から120 の間の温度で実施される、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

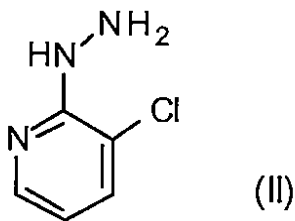
【請求項7】

R^1 が CF_3 である、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

式(II)

【化5】

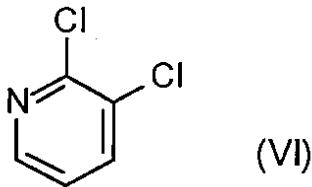


10

20

の化合物が、工程(i)において、ジクロロピリジン化合物(VI)と、

【化6】



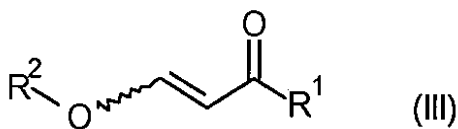
ヒドラジンとを反応させることにより製造され、その後請求項1から6のいずれか一項に記載の工程(ii)が続く、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項9】

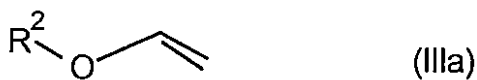
式(III)

【化7】



の化合物が、ビニルエーテル(IIIa)と、

【化8】

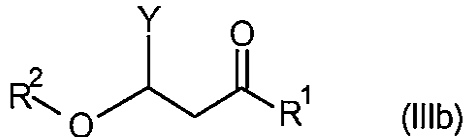


40

トリフルオロ-/ジフルオロアセチルクロリド、トリフルオロ-/ジフルオロアセチルブロミド、又はトリフルオロ-/ジフルオロアセチル無水物から選択される試薬とを反応させることにより製造され、

請求項1から6のいずれか一項に記載の工程(ii)で、粗製生成物として、場合により式(III b)

【化 9】



(式中、Yは、クロロ又はプロモであり、R¹は、請求項1から8のいずれか一項に定義された通りである)

の第一変換生成物と共に供給され、

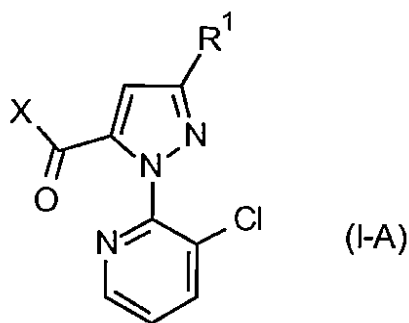
その後請求項1から6のいずれか一項に記載の工程(ii)が続く、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 10】

式(I-A)

【化 10】



20

(式中、

R¹は、請求項1から9のいずれか一項に定義された通りであり、

Xは、ハロゲン、好ましくはCl、OH、O-Mg-Cl、O-Mg-Br、イミダゾール、-O-CO-R^x、-O-CO-OR^x、-OSO₂R^x、-SR^yから選択され、

R^xは、C₁~C₆-アルキル、トリフルオロメチル及び場合によりC₁~C₆-アルキルで置換されているフェニル(好ましくはo-トルエン、m-トルエン、p-トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンとして)、又はハロゲンから独立して選択され、

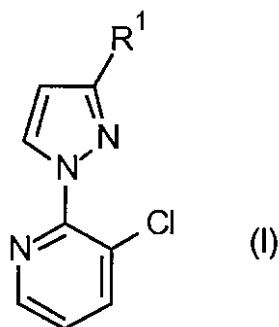
30

R^yは、C₁~C₆-アルキル、及び場合によりC₁~C₆-アルキルで置換されているフェニル(好ましくはo-トルエン、m-トルエン、p-トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンとして)、又はハロゲンから独立して選択される)

の化合物を製造するための方法であって、

a)式(I)

【化 11】



40

(式中、R¹は、請求項1から9のいずれか一項に定義された通りである)

の化合物を、請求項1から9のいずれか一項に基づく方法によりもたらすこと、

b)工程(iii)において、式(I)の化合物を対応する式(I-A)のカルボニル化合物へと反応させること

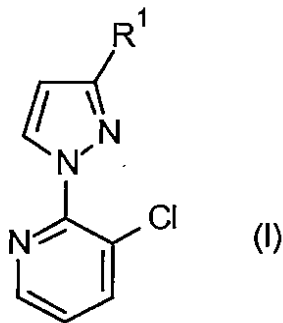
を含む、上記方法。

50

【請求項 1 1】

iii-a)式(I)

【化 1 2】



10

(式中、R¹は、請求項1から10のいずれか一項に定義された通りである)

の化合物を、

炭素に結合したマグネシウムを有するマグネシウム-有機塩基を用いて、又は第二級アミンから得られる、窒素に結合したマグネシウムを有するマグネシウムアミドを用いて、ハロゲン化リチウムの存在下で脱プロトン化する工程であって、塩基が、式(I)の化合物の少なくとも80%の脱プロトン化を達成するために十分な量で用いられる工程、及び

iii-b)工程(iii-a)で得られた生成物を、ホスゲン及び二酸化炭素から選択される試薬と反応させることによりカルボキシル化を行って、上に定義された式(I-A)の化合物を得る工程

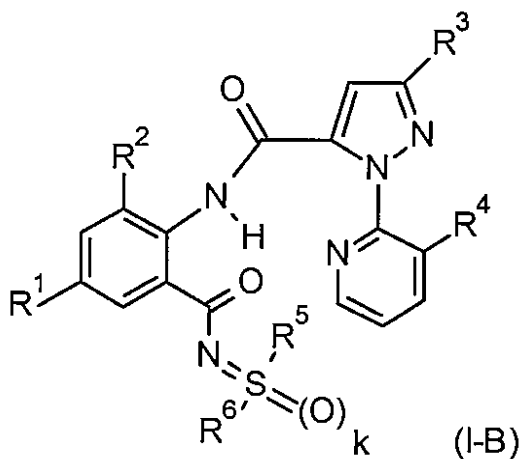
20

を含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 1 2】

式(I-B)

【化 1 3】



30

(式中、

40

R¹は、H、F、Cl、Br及びCNからなる群から選択され、

R²は、F、Cl、Br、I、CH₃からなる群から選択され、

R³は、Br、Cl、CHF₂、CF₃及びOCH₂Fからなる群から選択され、

R⁴は、Cl又はCF₃であり、

R⁵、R⁶は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキルからなる群から互いに独立して選択され、又は

R⁵及びR⁶は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒に、3、4、5、6、7、8、9若しくは10員環の飽和、部分的に不飽和若しくは完全に不飽和の環を形成しているC₂~C₇-アルキレン、C₂~C₇-アルケニレン若しくはC₆~C₉-アルキニレン鎖を表し、

kは、0又は1である)

50

のアントラニルアミド化合物、

又はその立体異性体、塩、互変異性体若しくはN-オキシド、又はその化合物若しくはその立体異性体、塩、互変異性体若しくはN-オキシドの多形結晶形態、共結晶若しくは溶媒和物を製造するための方法であって、

a) 式(I)の化合物を、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法によりもたらすこと、

b) 式(I)の化合物を、場合により請求項10に定義された対応する式(I-A)のカルボニル化合物を介して、式(I-B)の化合物に変換すること

を含む、上記方法。

【請求項13】

a) 式(I)の化合物を、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法によりもたらすこと、

b) 工程(iii)において、式(I)の化合物を請求項10又は11に記載の対応する式(I-A)のカルボニル化合物へと反応させること、

c) 工程(iv)において、式(I-A)の化合物を請求項12に定義された式(I-B)の化合物に変換すること

を含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

式(I-B)の化合物が、以下の化合物I-11、I-16、I-21、I-26、I-31からなる群から選択される、請求項12又は13に記載の方法。

【表1】

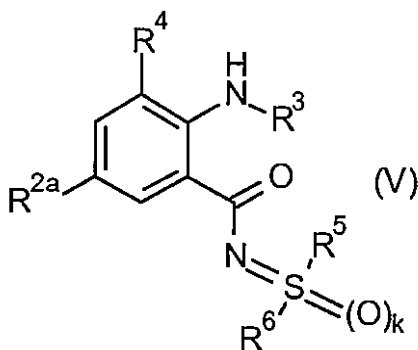
	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	k
I-11	Cl	CH ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0
I-16	Cl	Cl	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0
I-21	Cl	CH ₃	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	0
I-26	Cl	Cl	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	0
I-31	Br	Br	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0

【請求項15】

c) 中の工程(iv)が、

iv) 請求項9から11のいずれか一項に定義された式(I-A)の化合物と式(V)

【化14】



(式中、可変基R^{2a}、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びkは、それぞれ請求項12又は14のいずれかに定義された通りである)

の化合物とを塩基の存在下で反応させて、請求項12又は14に定義された式(I-B)の化合物を得ること

を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

式(IV)

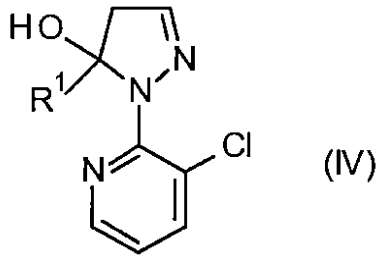
10

20

30

40

【化 1 5】



(式中、R¹は、CF₃及びCHF₂から選択される)

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリジルピラゾール化合物及びその誘導体、詳細にはピリジルピラゾールカルボニル化合物を製造するための方法に関する。本発明は又、有用な殺有害生物剤 (pesticide) であるアントラニルアミド誘導体を製造するための、これらのピリジルピラゾールカルボニル化合物の使用にも関する。したがって、ピリジルピラゾール化合物は、アントラニルアミド誘導体の重要な前駆物質である。そのような化合物は、例えば、WO 01/70671、WO 03/015518、WO 03/015519、WO 03/016284、WO 03/016300、WO 03/024222、WO2003/062221、WO2003/027099、WO2004/067528、WO2003/106427、WO 06/000336、WO 06/068669、WO 07/043677、WO2008/126933、WO2008/126858、及びWO2008/130021において、並びにWO2007/006670、WO2013/024009、WO2013/024010、WO2013/024003、WO2013/024004、WO2013/024005、WO2013/024006、WO2013/024169、WO2013/024170、WO2013/024171において開示されている、殺有害生物剤としての、特に殺虫剤としての使用が見出されている。

【背景技術】

【0002】

WO2010/037688には、例えばビニルエーテル及びヒドラジンから出発するNH-ピラゾール化合物を製造するための方法が記載されている。しかしながら、それに続くピリジルピラゾール化合物への反応では、例えば、使用されるジクロロピリジンが高価であり且つ過剰に使用しなければならず、用いられる極性溶媒は高価であり且つ回収が困難であり、反応の結果、所望されない副反応が起こる傾向があるという数々の欠点に苦慮している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】 WO 01/70671

【特許文献 2】 WO 03/015518

【特許文献 3】 WO 03/015519

【特許文献 4】 WO 03/016284

【特許文献 5】 WO 03/016300

【特許文献 6】 WO 03/024222

【特許文献 7】 WO2003/062221

【特許文献 8】 WO2003/027099

【特許文献 9】 WO2004/067528

【特許文献 10】 WO2003/106427

【特許文献 11】 WO 06/000336

【特許文献 12】 WO 06/068669

【特許文献 13】 WO 07/043677

【特許文献 14】 WO2008/126933

【特許文献 15】 WO2008/126858

10

20

30

40

50

【特許文献 16】 WO2008/130021
 【特許文献 17】 WO2007/006670
 【特許文献 18】 WO2013/024009
 【特許文献 19】 WO2013/024010
 【特許文献 20】 WO2013/024003
 【特許文献 21】 WO2013/024004
 【特許文献 22】 WO2013/024005
 【特許文献 23】 WO2013/024006
 【特許文献 24】 WO2013/024169
 【特許文献 25】 WO2013/024170
 【特許文献 26】 WO2013/024171
 【特許文献 27】 WO2010/037688

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、ピリジルピラゾール化合物を製造するための、且つそれに由来するピラゾールカルボキサミド又はアントラニルアミドを製造するための、代替の又は改善された方法を提供することである。これらの方法は、実行に移すのが簡単で、4又は3以下の工程を必要とし、産業規模の生産に適するべきである。該方法は、良好な収率及び良好な製品純度を有し、容易に入手できる出発物質から出発するべきである。該方法は、さらに費用がかからず安全で、選択的な反応に基づくべきである。該目的は、以下に詳細を記述する方法により達成される。

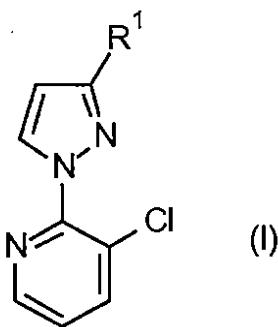
20

【課題を解決するための手段】

【0005】

第1の態様において、本発明は、式(I)

【化1】

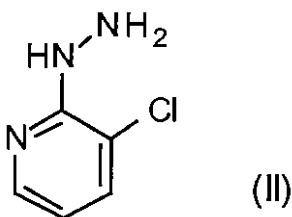


30

(式中、R¹は、CF₃及びCHF₂から選択される)

のピリジルピラゾール化合物を製造するための方法であって、式(II)

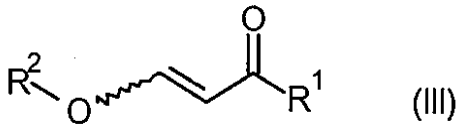
【化2】



40

の化合物と式(III)

【化3】



(式中、R¹は、上に定義された通りであり、

R²は、C₁~C₆-アルキル、C₂~C₆-シクロアルキル、アラルキル及びアリアルから選択される)

の化合物とを酸の存在下で反応させる工程を含む、上記方法に関する。

【0006】

この製造方法は、工程(ii)として以下でも言及する。

【0007】

上述のように、アントラニルアミド殺有害生物剤に関して、式(1)の化合物の一種であるピリジルピラゾール化合物である前駆物質が必要である。通例、この化合物の製造は、文献において、DMF中の炭酸カリウムの存在下で125において、3-置換NH-ピラゾールと2,3-ジクロロピリジンとをカップリングさせることにより達成された。(Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005年)4898~4906頁)。

【0008】

この方法には、有益な産業上の用途を考慮するといくつかの欠点がある。該製造方法は、水の非存在を必要とし、DMFは水中での後処理の後、容易に回収できず、2,3-ジクロロピリジンは選択性を支持するために過剰に使用されなければならない。それにもかかわらず、副生成物としての2重-置換ピリジンの形成は回避できず、収率はほとんど改善することができない。

【0009】

WO2013/024008及びWO2013/076092においても、例えばETFBO及びヒドラジンから3-置換NH-ピラゾールを合成し、次に3-置換NH-ピラゾールと2,3-ジクロロピリジンとをカップリングさせることによる手法を用いている。工程2における出発物質として2,3-ジクロロピリジンを基準として、全般的収率は57%(工程1:77.5%、工程2:74%)である。出発物質としてNH-ピラゾールを基準として、化合物Iの全般的収率は63%(工程1:77.5%、工程2:81.5%)である。

【0010】

工程1において、収率が92%の高さ(WO2010/037688、Solvayに記載された通り)が推定されたとしても、算出され得る最良の全般的収率(工程2:81.5%を含む)は、75%に過ぎないであろう。

【0011】

産業規模での製造方法は、通例、より高い収率を必要とし、精製不足の問題という結果につながることも多い。

【0012】

収率が高いとより経済的であり、したがって大いに望ましい。

【0013】

したがって、本発明の目的は、式(1)の化合物の一種であるピリジルピラゾール化合物を製造するための経済的な方法を提供することであった。

【0014】

この目的は、新規な本製造方法の経路により達成された。本経路は、工程の特定の適応を場合により含む、工程の入れ替えを活用している。本発明は、ピリジルヒドラジンII(例えば2,3-ジクロロピリジンとヒドラジンから得られる)と式IIIのビニルエーテルとをカップリングさせるための方法に関する。

【0015】

式(II)の反応化合物は、文献において周知の手順により得ることができる。例えばジクロロピリジンとヒドラジンとを反応させて式(II)の化合物を卓越した収率で、特に90%超

10

20

30

40

50

の収率で得られることは周知であり、例えば2,3-ジクロロピリジンとヒドラジン水和物との反応に関するJOC 35 S.810(1970年)を参照されたい。例えば、EP441718及びCN102584694には、化合物IIに関して92%から98%の間の収率が記載されている。本出願において、例えば実施例2で、工程(ii)の収率が93.7%であることを参照されたい。2,3-ジクロロピリジンから出発した全般的収率は、したがって、86~92%である。

【0016】

これは、文献に記載されている又は文献から算出される63%又は75%という最大収率より著しく高い。

【0017】

上述のように、WO2010/037688には、例えば、ビニルエーテル及びヒドラジンから出発する、NH-ピラゾール化合物を製造するための方法が記載されている。WO2010/037688には、N-ヘテロアリアル-置換ピラゾールの合成も、N-ピリジル-置換ピラゾールの合成も記載されていない(Yは窒素、又はさらにはNHR3であり得、R3はアルキルアリアル又はアラルキル残基である)ことに留意されたい。WO2010/037688には、出発物質としてのアルキル-又はアリアル-置換(又はヘテロアリアル-置換)のヒドラジンに関する例はない。

10

【0018】

文献に基づくと、ETFBOのような式(III)の化合物と、フェニル置換(ヘテロアリアルではない)ヒドラジンとの反応は、フェニルピラゾール生成物には至らない(例えば、J. Heterocycl. Chem. 30, 1156(1993年))。Eur. J. Med. Chem. 2003年、38、p.157 ffの出版物にはパラ-置換フェニルヒドラジン塩酸塩とETFBOとをエタノール中で加熱することにより3-CF₃-置換N-フェニルピラゾールを得る反応が開示されている。実験部分(164頁の6.1.1.)では、所望の生成物と5-CF₃-置換の異性体との60:40混合物を得ると記載されている。選択性は低い。所望の化合物は、クロマトグラフィー後にわずか40%の収率で単離され得る。この反応は、本発明の反応物を用いて再実験されており、比較例C1を参照されたい。低選択性及び中等度の収率が証明された。したがって、この製造方法は産業上の用途にはおそらく適さない。

20

【0019】

したがって、当業者は、3-ハロアルキル置換アリアル又はヘタリアルピラゾールに関する選択的製造方法としてこの反応を用いることは避けるであろう。

【0020】

Eur. J. Med. Chem. 2003年、38、p. 157 ffで用いられている手法は、Tetrahedron 67 (2011年)5663において、フェニルヒドラジン及び4-NO₂-フェニルヒドラジンと反応させたETFBOのClCF₂類縁体に関してさらに展開されている。該反応は、この場合、本発明の反応物を用いて再実験もされており、比較例C2を参照されたい。所望されない異性体との混合物中の所望の生成物は、検出され得るが、主要生成物は異なる化合物である。したがって、この製造方法は産業上の用途にはおそらく適さない。

30

【0021】

したがって、当業者は、3-ハロアルキル置換アリアル又はヘタリアルピラゾールに関する選択的製造方法としてこの反応を用いることは避けるであろう。

【0022】

アルキル-置換ヒドラジンを用いる反応は、異性体の混合物に至る。例えばTetrahedron Lett. 2012年(53)、p. 5488、Eur. J. Org. Chem. 2004年、695_709、Org. Biomol. Chem.、2009年、7、2155~2161頁に記載されているように、置換フェニルピラゾールに到達するためには、代替的により複雑な経路を用いなければならない。

40

【0023】

N-ヘテロアリアル置換ヒドラジンとETFBOとを反応させるという試みは、記載されていない。したがって、本発明に基づく方法が、特に、高選択性を伴い且つ高収率であり、特に、順序の異なる反応工程を有する周知の方法より高収率で式(1)の化合物に至るということは、大いに驚くべきことである。

【発明を実施するための形態】

50

【0024】

本発明の方法は、前述の先行技術の製造方法の欠点を克服するという一連の利点に関連している。本発明の方法、特に工程(ii)は、式(1)のピリジルピラゾール化合物を高収率で且つ卓越した位置選択性でもたらす。望ましくない副生成物に至る所望されない副反応は、最小限に抑えられる。このため、例えば、蒸留(又は製造方法工程中の後期での蒸留/結晶化)により行うことができる精製は容易となる。生成物は、精製されることなく次の反応工程で使用され得ることがある。これにより、後処理又は精製中の損失を防ぎ、また時間、資源及び/又はエネルギーも節約する。さらに、本発明の方法の利点は、该方法が中等度の温度で実行され得る点である。溶媒は、回収され再使用され得る。用いられる試薬は、安全で且つ費用がかからず、費用及び安全面を考慮すると望ましい。反応物は、安価であり且つ容易に入手できるか又は容易に製造され得る。したがって、これらの特性により、該方法は、産業規模での生成に適切であり、それはさらなる利点である。

10

【0025】

工程(ii)で言及する反応で使用される酸は、プロトン酸であり、無機酸又は有機酸から選択され得る。一実施形態において、酸は、濃HCl、濃硫酸、濃リン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸から選択され得る。一実施形態において、酸は、塩酸HCl、硫酸 H_2SO_4 及びリン酸 H_3PO_4 、好ましくは塩酸HCl及び硫酸 H_2SO_4 から選択される。別の実施形態において、酸は、濃HCl及び濃硫酸 H_2SO_4 から選択され得る。別の実施形態において、酸は、気体のHClである。

20

【0026】

一実施形態において、酸は、水性酸である。水性酸とは、それぞれの酸と水との混合物を意味する。一実施形態において、それぞれの酸がHClである場合、水の量は63~75%又は63~70%であり得る。

【0027】

一実施形態において、酸は濃塩酸である。濃塩酸は、20 において、飽和HCl水溶液1リットルが720gのHClを含有することを意味する、飽和溶液までの濃度と理解され得る。別の実施形態において、酸は、濃硫酸である。濃硫酸は、98%まで硫酸を含有し得る。

【0028】

酸の量は、広範囲にわたり変化し得る。酸の量は、例えば、0.05~10当量[=「eq」、化合物(II)に関する]、又は0.1~5当量、又は0.1~3当量、又は0.15~3当量、又は0.15~2当量で変化し得る。例えば、酸の量は、例として、硫酸の場合は0.15~1当量、濃塩酸の場合は2当量までであり得る。一実施形態において、酸は、化合物(II)に関して化学量論未満の比で使用される。「化学量論未満」の比とは、当量数が1より小さい、例えば0.05当量、0.1当量、0.15当量、0.2当量、0.25当量、0.3当量、0.35当量、0.5当量、0.6当量、0.7当量、0.75当量、0.8当量、0.9当量を意味する。一実施形態において、当量数は、0.5より小さい。

30

【0029】

一実施形態において、反応は、溶媒中で実施される。一実施形態において、反応は、トルエン、エチルベンゼン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、クロロベンゼン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、又はそれらの混合物から選択される有機溶媒中で実施される。

40

【0030】

一実施形態において、反応は、芳香族溶媒である溶媒中で実施される。一実施形態において、芳香族溶媒は、トルエン、エチルベンゼン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、クロロベンゼン、又はそれらの混合物、好ましくはトルエンから選択される。一実施形態において、反応は、非芳香族の有機溶媒中で実施される。一実施形態において、非芳香族の有機溶媒は、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン又はそれらの混合物から選択される。

【0031】

反応が実施される温度(反応温度)は、広範囲にわたり変化し得、当業者に周知であり、

50

用いられる溶媒の還流温度に応じて変わることが多い。一実施形態において、反応は、15～150、又は20～150、又は20～120、又は25～120、又は30～120、又は40～120、又は50～120、又は60～120、又は70～120の間の温度で実施される。

【0032】

反応の持続時間は、酸の量に応じて、且つ反応温度に応じて変化する。反応の終結は、当業者に周知の方法、例えば、薄層クロマトグラフィー、HPLCにより検知され得る。一実施形態において、反応は、20時間まで加熱しながら還流して実施される。

【0033】

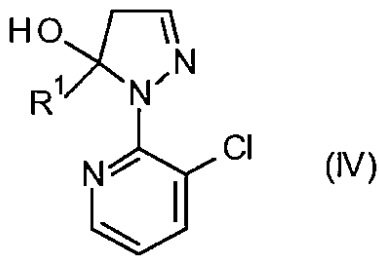
式(II)の化合物、(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジンと、式(III)の化合物[R²=エチルである場合の式(III)の化合物:「ETFBO」(4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-ブタ-3-エン-2-オン)]との変換は、これまでに記載されていない。

10

【0034】

本発明に基づく結果は、酸を添加しない同一の反応が、式(IV)

【化4】



20

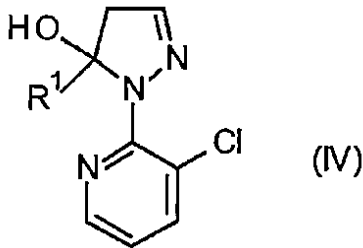
(式中、R¹は、CF₃及びCHF₂から選択される)

の化合物の顕著な形成に至るという事実を考慮すると驚くべきものである。

【0035】

一実施形態において、本発明は、式(IV)

【化5】



30

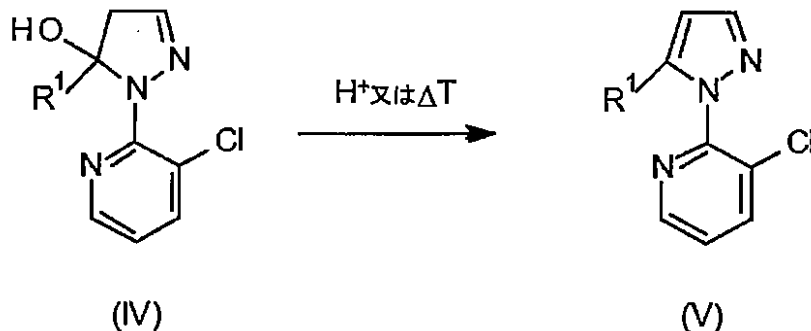
(式中、R¹は、CF₃及びCHF₂から選択される)

の化合物に関する。

【0036】

脱水反応により(例えば温度上昇又は酸添加により)、式(IV)の化合物は、式(V)

【化6】



40

(式中、R¹は、CF₃及びCHF₂から選択される)

50

の化合物に変換され得る。

【0037】

式(IV)の化合物は、室温(20~25°C)における反応相手との混合時に、本発明に基づく条件下でも形成される。さらに、酸の存在下で加熱しながら還流する反応時に、式(I)の化合物が高収率で得られる。式(V)の化合物は、わずかな程度のみ(副生成物)形成される。

【0038】

本発明に基づく方法は、反応相手を添加する順序に依存しない。溶媒中に酸を供給し、次にそこに式(II)の化合物を添加するか、又は溶媒中に式(II)の化合物を供給し、次にそこに酸を添加し、その後、式(III)の化合物を例えば室温(20~25)で添加することは可能である。式(III)の化合物は、1回で添加するか、若しくは時間をかけて分けて(連続的に又は複数回に分けて)投入し得る。式(III)の化合物は、もたらされた反応混合物の加熱後のみに添加することも可能である。式(III)の化合物は、純粋な化合物として、又は溶媒中の溶液として、好ましくは選択された溶媒中の溶液として添加され得る。

10

【0039】

さらなる実施形態において、添加の順序は、式(II)及び(III)の化合物を20~30 で溶媒中に供給し、続いて酸を25~30 で添加するというものである。

【0040】

さらなる実施形態において、添加の順序は、酸を溶媒中に供給し、続いて式(III)及び(II)の化合物を室温(通例、20~25)で添加するというものである。

20

【0041】

さらなる実施形態において、添加の順序は、酸を溶媒中に供給し、続いて式(III)の化合物を室温(通例、20~25)で添加し、続いて式(II)の化合物を最後の成分として添加するというものである。

【0042】

当業者には、反応終了後の反応混合物の最良の後処理は周知である。冷却後、通例、酸を含有する反応水相を除去する。有機相を水で、中和を達成するためにできる限りNaHCO₃、Na₂CO₃又はNaOH等の塩基の使用下で洗浄する。溶媒除去(蒸留、例えば低温、減圧下で、できる限り水の共沸混合物を除去)する際に、式(I)の化合物が、高収率で粗製生成物として得られる。

30

【0043】

式(I)の化合物は、最初に記載した殺虫性化合物を得るための次の反応工程中に粗製生成物として使用され得る。代替的に、式(I)の化合物は、当業者に周知の方法により精製され得、最初に記載した殺虫性化合物を得るための次の反応工程中に純粋な化合物として使用され得る。

【0044】

好ましい実施形態において、添加の順序は、:1.)式(II)の化合物、2.)酸、例えば硫酸H₂SO₄、3.)室温(通例、20~25)で式(III)の化合物、4.)加熱して還流である。

【0045】

代替の実施形態において、添加の順序は、:1.)式(II)の化合物、及び酸、例えば硫酸H₂SO₄、2.)1~2時間加熱して還流、3.)2に基づいて加熱後、式(III)の化合物の添加である。

40

【0046】

別の代替の実施形態において、添加の順序は、:1.)式(III)の化合物及び酸、例えば塩酸、2.)室温(通例、20~25)で式(II)の化合物、3.)加熱して還流である。

【0047】

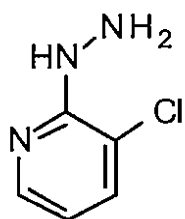
別の代替の実施形態において、添加の順序は、:1.)室温(通例、20~25)で式(II)の化合物及び式(III)の化合物、2.)酸、例えば硫酸H₂SO₄、3.)加熱して還流である。この実施形態において、式(V)の異性体が形成され得、それにより所望の化合物(I)の収率が低減する。

50

【0048】

上述のように、式(II)の化合物は、ジクロロピリジン及びヒドラジンから出発して得ることができる。したがって、第2の態様において、本発明は本明細書に記載の方法であって、式(II)

【化7】

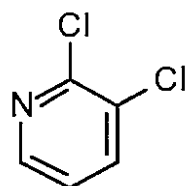


(II)

10

の化合物が、工程(i)において、ジクロロピリジン化合物(VI)と、

【化8】



(VI)

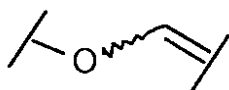
ヒドラジンとを反応させることにより製造され、その後本明細書に記載の工程(ii)が続く、上記方法に関する。

20

【0049】

式(III)の化合物は、購入され得るか、又は文献、例えば、Chemistry Letters Vol. 5(1976年)No. 5 p.499~502、EP744400A2、WO2010/037688における周知の手順に基づいて合成され得る。化学式において一般的に、結合

【化9】



は、二重結合における立体形状が定義されていないことを表す。全ての立体異性体は、該反応に適切である。

30

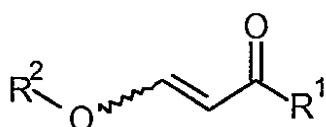
【0050】

R¹=トリフルオロメチルである場合、その物質は「ETFBO」(4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-ブタ-3-エン-2-オン)と呼ばれる。

【0051】

したがって、さらなる態様において、本発明は、本明細書に記載の方法であって、式(III)

【化10】

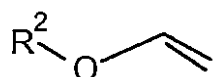


(III)

40

の化合物が、ビニルエーテル(IIIa)と、

【化11】



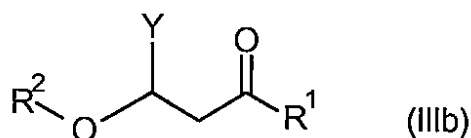
(IIIa)

トリフルオロ-/-ジフルオロアセチルクロリド、トリフルオロ-/-ジフルオロアセチルプロミド、又はトリフルオロ-/-ジフルオロアセチル無水物から選択される試薬とを反応させることにより製造され、

50

本明細書に記載の工程(ii)で、粗製生成物として、場合により式(IIIb)

【化12】



(式中、Yは、クロロ又はプロモであり、R¹は、先行する請求項のいずれか一項に定義された通りである)

の第一変換生成物と共に供給され、

その後本明細書に記載の工程(ii)が続く、上記方法に関する。

10

【0052】

この工程は、工程(ib)と呼ばれ得る。

【0053】

したがって、本発明のさらなる態様は、前述の方法工程(ii)と、式(II)の反応物に至る先行する方法工程(i)と、及び/若しくは式(III)の反応物に至る先行する方法工程(ib)と、若しくは式(I)の生成物がさらなる生成物に変換される後続する方法工程との組み合わせ、又は前述の方法と、先行する及び後続する方法工程との組み合わせに関する。工程(i)の方法に関して述べられた利点は、これらの方法工程の組み合わせに関しても存在する。

【0054】

20

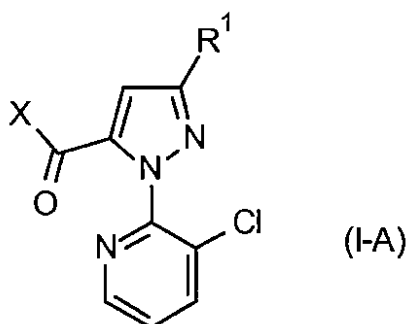
したがって、本発明は、式(I)の化合物の後続する反応のための方法に関する。式(I)の化合物の誘導体は、アントラニルアミド殺虫剤、特にその塩化カルボニルの合成において有用である、例えば置換された式(I-A)の1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-カルボニル化合物である。置換された1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの製造に関して、WO 02/070483、WO 03/015519、WO 07/043677及びWO 08/130021に記載された方法が、有用であることが見出されている。特に有用な製造方法は、WO2013/024007及びWO2013/076092に記載されている。

【0055】

したがって、さらなる態様において、本発明は、式(I-A)

【化13】

30



(式中、

40

R¹は、本明細書に定義された通りであり、

Xは、ハロゲン、好ましくはCl、OH、O-Mg-Cl、O-Mg-Br、イミダゾール、-O-CO-R^x、-O-CO-OR^x、-OSO₂R^x、-SR^yから選択され、

R^xは、C₁~C₆-アルキル、トリフルオロメチル及び場合によりC₁~C₆-アルキルで置換されているフェニル(好ましくはo-トルエン、m-トルエン、p-トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンとして)、又はハロゲンから独立して選択され、

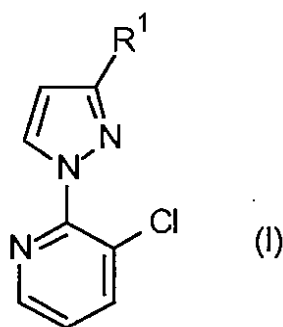
R^yは、C₁~C₆-アルキル、及び場合によりC₁~C₆-アルキルで置換されているフェニル(好ましくはo-トルエン、m-トルエン、p-トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンとして)、又はハロゲンから独立して選択される)

の化合物を製造するための方法であって、

50

a) 式(1)

【化14】



10

(式中、R¹は、上に定義された通りである)

の化合物を、本明細書に記載の方法[工程(ii)、場合により先行する工程(i)及び/又は工程(ib)を伴う]によりもたらすこと、

b) 工程(iii)において、式(1)の化合物を対応する式(1-A)のカルボニル化合物へと反応させること

を含む、上記方法に関する。

【0056】

一実施形態において、本発明は、式(1-A)のカルボニル化合物が、XがClである酸塩化物である、方法に関する。

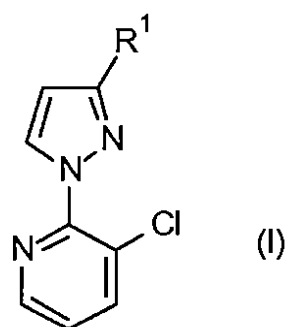
20

【0057】

さらなる実施形態において、本発明は、上述の方法であって、

iii-a) 式(1)

【化15】



30

(式中、R¹は、上に定義された通りである)

の化合物を、

炭素に結合したマグネシウムを有するマグネシウム-有機塩基を用いて、又は第二級アミンから得られる、窒素に結合したマグネシウムを有するマグネシウムアミドを用いて、ハロゲン化リチウムの存在下で脱プロトン化する工程であって、塩基が、式(1)の化合物の少なくとも80%の脱プロトン化を達成するために十分な量で用いられる工程、及び

40

iii-b) 工程(iii-a)で得られた生成物を、ホスゲン及び二酸化炭素から選択される試薬と反応させることによりカルボキシル化を行って、上に定義された式(1-A)の化合物を得る工程

を含む、上記方法に関する。

【0058】

さらなる実施形態において、本発明は、上述の方法に関し、式(1)の化合物の、式(1-A)のカルボニル化合物への変換(工程iii)は、非プロトン性有機溶媒中又はエーテル部分を有する非プロトン性溶媒を含む非プロトン性溶媒混合物中で行われる。

【0059】

方法工程(iii)の詳細は、優先態様及び実施例と共にWO2013/024007及びWO2013/076092

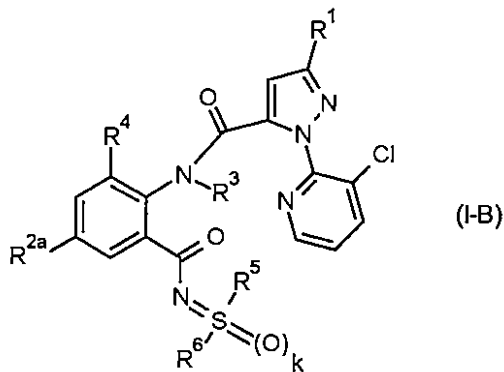
50

に見出すことができる。

【0060】

上述のように、本発明は、工程(ii)を含む方法工程の組み合わせに関する。したがって、さらなる態様において、本発明は、式(I-B)

【化16】



10

(式中、

R^1 は、先行する請求項のいずれか一項に定義された通りであり、

R^{2a} は、水素、ハロゲン、ハロメチル及びシアノからなる群から選択され、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^4 は、ハロゲン、メチル及びハロメチルからなる群から選択され、

20

R^5 、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ -アルキニルからなる群から互いに独立して選択され、前述の脂肪族基及び脂環式基は、1~10個の置換基 R^e 、及び非置換であるか若しくは1~5個の置換基 R^f を有するフェニルで置換されていてもよく、又は

R^5 及び R^6 は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒に、3、4、5、6、7、8、9若しくは10員環の飽和、部分的に不飽和若しくは完全に不飽和の環を形成している $C_2 \sim C_7$ -アルキレン、 $C_2 \sim C_7$ -アルケニレン若しくは $C_6 \sim C_9$ -アルキニレン鎖を表し、 $C_2 \sim C_7$ -アルキレン鎖中の1~4個の CH_2 基、又は $C_2 \sim C_7$ -アルケニレン鎖中の1~4個の CH_2 若しくはCH基のいずれか、又は $C_6 \sim C_9$ -アルキニレン鎖中の1~4個の CH_2 基のいずれかは、C=O、C=S、O、S、N、NO、SO、 SO_2 及びNHからなる群から独立して選択される1~4個の基により置き換えられていてもよく、 $C_2 \sim C_7$ -アルキレン、 $C_2 \sim C_7$ -アルケニレン若しくは $C_6 \sim C_9$ -アルキニレン鎖中の炭素及び/若しくは窒素原子は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ -ハロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル及び $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニルからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく、2個以上の置換基が存在する場合、前記置換基は、互いに同一若しくは異なってもよく、

30

R^a は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニルからなる群から選択され、前述の基の1つ以上の CH_2 基は、C=O基により置き換えられていてもよく、且つ/又は前述の基の脂肪族及び脂環式部分は、非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びフェノキシから選択される1個若しくは2個の置換基を有していてもよく、最後の4個の基は非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、($C_1 \sim C_6$ -アルコキシ)カルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ及びジ-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)アミノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基を有し、

40

R^b は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_6$ -

50

アルキルスルホニルからなる群から選択され、前述の基の1つ以上のCH₂基は、C=O基により置き換えられていてもよく、且つ/又は前述の基の脂肪族及び脂環式部分は、非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₄アルコキシ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びフェノキシから選択される1個若しくは2個の置換基を有していてもよく、最後の4個の基は非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、及び(C₁~C₆-アルコキシ)カルボニルから選択される1個、2個若しくは3個の置換基を有し、

R^c、R^dは、水素、シアノ、C₁~C₆-アルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、C₃~C₈-シクロアルキルからなる群から互いに独立して、出現する毎に独立して選択され、前述の基の1つ以上のCH₂基は、C=O基により置き換えられていてもよく、且つ/又は前述の基の脂肪族及び脂環式部分は、非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₄アルコキシ、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₁~C₆-アルキルチオ、C₁~C₆-アルキルスルフィニル、C₁~C₆-アルキルスルホニル、C₁~C₆-ハロアルキルチオ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びフェノキシから選択される1個若しくは2個の基を有していてもよく、最後に述べた4個の基は非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ及び(C₁~C₆-アルコキシ)カルボニルから選択される1個、2個若しくは3個の置換基を有し、又は

R^c及びR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として1個若しくは2個のさらなるヘテロ原子若しくはN、O、S、NO、SO及びSO₂から選択されるヘテロ原子基をさらに含有し得る、3、4、5、6又は7員環の飽和、部分的に不飽和若しくは完全に不飽和の複素環を形成し得、複素環は、ハロゲン、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₄-アルコキシ若しくはC₁~C₄-ハロアルコキシで場合により置換されていてもよく、

R^eは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、-SH、-SCN、C₁~C₆-アルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、C₃~C₈-シクロアルキルからなる群から独立して選択され、前述の基の1つ以上のCH₂基は、C=O基により置き換えられていてもよく、且つ/又は前述の基の脂肪族及び脂環式部分は、非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₄アルコキシ、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₁~C₆-アルキルチオ、C₁~C₆-アルキルスルフィニル、C₁~C₆-アルキルスルホニル、C₁~C₆-ハロアルキルチオ、-OR^a、-NR^cR^d、-S(O)_nR^a、-S(O)_nNR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^cR^d、-C(=O)OR^b、-C(=S)R^a、-C(=S)NR^cR^d、-C(=S)OR^b、-C(=S)SR^b、-C(=NR^c)R^b、-C(=NR^c)NR^cR^d、フェニル、ベンジル、ピリジル及びフェノキシ、

から選択される1個若しくは2個の基を有していてもよく、

最後の4個の基は非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、及びC₁~C₆-ハロアルコキシから選択される1個、2個若しくは3個の置換基を有し、又は

2個の隣接基R^eは、互いに=O、=CH(C₁~C₄-アルキル)、=C(C₁~C₄-アルキル)C₁~C₄-アルキル、=N(C₁~C₆-アルキル)若しくは=NO(C₁~C₆-アルキル)の基を形成し、

R^fは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、-SH、-SCN、C₁~C₆-アルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、C₃~C₈-シクロアルキルからなる群から独立して選択され、前述の基の1つ以上のCH₂基は、C=O基により置き換えられていてもよく、且つ/又は前述の基の脂肪族及び脂環式部分は、非置換であるか、部分的若しくは完全にハロゲン化されていてもよく、且つ/又はC₁~C₄アルコキシ、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₁~C₆-アルキルチオ、C₁~C₆-アルキルスルフィニル、C₁~C₆-アルキルスルホニル、C₁~C₆-ハロアルキルチオ、-OR^a、-NR^cR^d、-S(O)_nR^a、-S(O)_nNR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^cR^d、-C(=O)OR^b、-C(=S)R^a、-C(=S)NR^cR^d、-C(=S)OR^b、-C(=S)SR^b、-C(=NR^c)R^b、及び-C(=NR^c)NR^cR^d;

から選択される1個若しくは2個の基を有していてもよく、

kは、0又は1であり、

10

20

30

40

50

nは、0、1又は2である)

のアントラニルアミド化合物、

又はその立体異性体、塩、互変異性体若しくはN-オキシド、又はその化合物若しくはその立体異性体、塩、互変異性体若しくはN-オキシドの多形結晶形態、共結晶若しくは溶媒和物を製造するための方法であって、

a) 式(1)の化合物を、本明細書に記載の方法[工程(ii)、場合により先行する工程(i)及び/又は工程(ib)を伴う]によりもたらすこと、

b) 式(1)の化合物を、場合により本明細書に記載の対応する式(1-A)のカルボニル化合物を介して、式(1-B)の化合物に変換すること

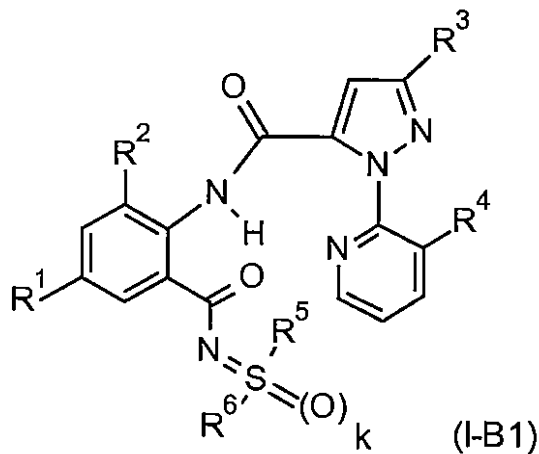
を含む、上記方法に関する。

10

【0061】

一実施形態において、本発明は、式(1-B1)

【化17】



20

(式中、

R¹は、H、F、Cl、Br及びCNからなる群から選択され、

R²は、F、Cl、Br、I、CH₃からなる群から選択され、

R³は、Br、Cl、CHF₂、CF₃及びOCH₂Fからなる群から選択され、

R⁴は、Cl又はCF₃であり、

R⁵、R⁶は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキルからなる群から互いに独立して選択され、又は

R⁵及びR⁶は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒に、3、4、5、6、7、8、9若しくは10員環の飽和、部分的に不飽和若しくは完全に不飽和の環を形成しているC₂~C₇-アルキレン、C₂~C₇-アルケニレン若しくはC₆~C₉-アルキニレン鎖を表し、

kは、0又は1である)

30

のアントラニルアミド化合物、

又はその立体異性体、塩、互変異性体若しくはN-オキシド、又はその化合物若しくはその立体異性体、塩、互変異性体若しくはN-オキシドの多形結晶形態、共結晶若しくは溶媒和物を製造するための方法であって、

a) 式(1)の化合物を、本明細書に記載の方法[工程(ii)、場合により先行する工程(i)及び/又は工程(ib)を伴う]によりもたらすこと、

b) 式(1)の化合物を、場合により本明細書に記載の対応する式(1-A)のカルボニル化合物を介して、式(1-B)の化合物に変換すること

を含む、方法に関する。

40

【0062】

一実施形態において、本発明は、式(1-B1)のアントラニルアミド化合物を製造するための上述の方法であって、式(1-B1)の化合物が、以下の化合物I-11、I-16、I-21、I-26、I-31からなる群から選択される、方法に関する。

50

【 0 0 6 3 】

【表 1】

	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	k
I-11	Cl	CH ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0
I-16	Cl	Cl	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0
I-21	Cl	CH ₃	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	0
I-26	Cl	Cl	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	0
I-31	Br	Br	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0

【 0 0 6 4 】

10

さらなる態様において、本発明は、式(I-B)又は(I-B1)のアントラニルアミド化合物を製造するための方法であって、

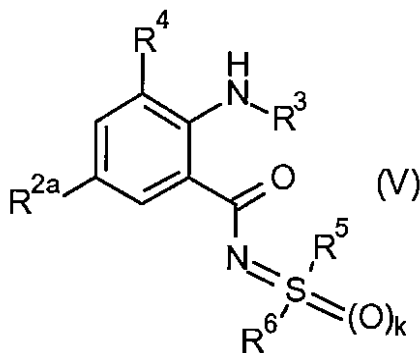
- a) 式(I)の化合物を、本明細書に記載の方法[工程(ii)、場合により先行する工程(i)及び/又は工程(ib)を伴う]によりもたらすこと、
 b) 工程(iii)において、式(I)の化合物を本明細書に記載の対応する式(I-A)のカルボニル化合物へと反応させること、
 c) 工程(iv)において、式(I-A)の化合物を本明細書に記載の式(I-B)の化合物に変換することを含む、上記方法に関する。

【 0 0 6 5 】

20

さらなる態様において、本発明は、本明細書に記載の式(I-B)のアントラニルアミド化合物を製造するための方法であって、c)中の方法工程(iv)が、iv)本明細書に記載の式(I-A)の化合物と式(V)

【化 1 8】



30

(式中、可変基R^{2a}、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びkは、それぞれ請求項14又は16に定義された通りである)

の化合物とを塩基の存在下で反応させて、本明細書に定義された式(I-B)の化合物を得ることを含む、上記方法に関する。

【 0 0 6 6 】

40

さらなる態様において、本発明は、式(I-B)のアントラニルアミド化合物を製造するための方法であって、式(I-B)の化合物において、

- R¹は、本明細書に定義された通りであり、
 R^{2a}は、Cl、Br、シアノであり、
 R³は、水素、メチルであり、
 R⁴は、メチル、Cl、Brであり、
 R⁵及びR⁶は、同一であり、且つメチル、エチル、イソプロピルから選択され、
 kは0である、
 上記方法に関する。

【 0 0 6 7 】

50

本発明の文脈において、一般的に使用される用語は、それぞれ以下に定義する通りである。

【0068】

接頭辞 $C_x \sim C_y$ は、特定の場合に、存在可能な炭素原子の数を指す。

【0069】

「ハロゲン」という用語は、それぞれの場合に、フッ素、臭素、塩素又はヨウ素、詳細には、フッ素、塩素又は臭素を指す。

【0070】

「部分的に又は完全にハロゲン化された」という用語は、所与の基の水素原子の1個以上、例えば、1、2、3、4若しくは5個又は全部が、ハロゲン原子、詳細には、フッ素又は塩素によって置き換えられたことを意味すると受け取られる。

10

【0071】

本明細書で使用される場合の(加えてアルキル基を含む他の基、例えば、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル及びアルコシアルキルのアルキル部分における)「アルキル」という用語は、それぞれの場合に、通常1~10個の炭素原子、しばしば1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子、特に1~3個の炭素原子を有する直鎖又は分岐のアルキル基を意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、2-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、1,2-ジメチルヘキシル、1-プロピルペンチル、及び2-プロピルペンチルである。

20

【0072】

本明細書で使用される「アルキレン」(又はアルカンジイル)という用語は、それぞれの場合、炭素主鎖の任意の位置にある1個の水素原子がさらなる1個の結合部位によって置き換えられ、したがって2価部分を形成する、上に定義されたアルキル基を指す。

30

【0073】

本明細書で使用される「ハロアルキル」(及びハロアルキル基を含む他の基、例えば、ハロアルコキシ及びハロアルキルチオのハロアルキル部分において)という用語は、それぞれの場合、通常炭素原子1~10個、しばしば炭素原子1~6個を有する直鎖又は分枝アルキル基を指し、この基の水素原子は、ハロゲン原子によって部分的又は全体的に置換されている。好ましいハロアルキル部分は、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキルから、より好ましくは $C_1 \sim C_2$ -ハロアルキルから、より好ましくはハロメチルから、詳細には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチルなどの $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルから選択される。

40

【0074】

本明細書で使用される「フルオロアルキル」(及びフルオロアルコキシ、フルオロアルキルチオ、フルオロアルキルスルフィニル及びフルオロアルキルスルホニルのフルオロアルキル単位において)という用語は、それぞれの場合、通常炭素原子1~10個、しばしば炭素原子1~6個、詳細には炭素原子1~4個を有する直鎖又は分枝アルキル基を指し、この基の水素原子は、フッ素原子によって部分的又は全体的に置換されている。その例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエ

50

チル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イル、1,1,1-トリフルオロプロパ-2-イル、ヘプタフルオロイソプロピル、1-フルオロブチル、2-フルオロブチル、3-フルオロブチル、4-フルオロブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、フルオロ-tert-ブチルなどである。

【0075】

本明細書で使用される「シクロアルキル」(及びシクロアルキル基を含む他の基、例えば、シクロアルコキシ及びシクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分において)という用語は、それぞれの場合、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル及びビシクロ[2.2.2]オクチルなど、通常炭素原子3~10個、炭素原子3~8個、又は炭素原子3~6個を有する一又は二環式の脂環式基を指す。

10

【0076】

本明細書で使用される「ハロシクロアルキル」(及びハロシクロアルキル基を含む他の基、例えば、ハロシクロアルキルメチルのハロシクロアルキル部分において)という用語は、それぞれの場合、通常炭素原子3~10個、炭素原子3~8個又は炭素原子3~6個を有する一又は二環式の脂環式基を指し、少なくとも1個、例えば、1、2、3、4又は5個の水素原子が、ハロゲン、詳細にはフッ素又は塩素によって置換されている。例は、1-及び2-フルオロシクロプロピル、1,2-、2,2-及び2,3-ジフルオロシクロプロピル、1,2,2-トリフルオロシクロプロピル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル、1-及び2-クロロシクロプロピル、1,2-、2,2-及び2,3-ジクロロシクロプロピル、1,2,2-トリクロロシクロプロピル、2,2,3,3-テトラクロロシクロプロピル、1-、2-及び3-フルオロシクロペンチル、1,2-、2,2-、2,3-、3,3-、3,4-、2,5-ジフルオロシクロペンチル、1-、2-及び3-クロロシクロペンチル、1,2-、2,2-、2,3-、3,3-、3,4-、2,5-ジクロロシクロペンチルなどである。

20

【0077】

本明細書で使用される「フルオロシクロアルキル」という用語は、1個以上のハロゲン原子がフッ素原子である、上で定義されたハロシクロアルキル基を指す。

【0078】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、それぞれの場合、通常2~10個、好ましくは2~4個の炭素原子を有する一不飽和炭化水素基、例えば、ビニル、アリル(2-プロペン-1-イル)、1-プロペン-1-イル、2-プロペン-2-イル、メタリル(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、1-メチルブタ-2-エン-1-イル、2-エチルプロパ-2-エン-1-イルなどを指す。

30

【0079】

本明細書で使用される「アルケニレン」(又はアルケンジイル)という用語は、それぞれの場合、炭素主鎖の任意の位置にある1個の水素原子がさらなる1個の結合部位によって置き換えられ、したがって2価部分を形成する、上に定義されたアルケニル基を指す。

【0080】

「ハロゲンによって置換されていてもよいアルケニル」としても表すことができる、本明細書で使用される「ハロアルケニル」という用語、及びハロアルケニルオキシ、ハロアルケニルカルボニルなどにおけるハロアルケニル部分は、炭素原子2~10個(「C₂~C₁₀-ハロアルケニル」)又は2~6個(「C₂~C₆-ハロアルケニル」)と任意の位置の二重結合とを有する不飽和直鎖又は分枝炭化水素基を指し、こうした基の水素原子の一部又は全部は、上記のハロゲン原子、詳細には、フッ素、塩素及び臭素によって置換されており、例えば、クロロビニル、クロロアリルなどが挙げられる。

40

【0081】

本明細書で使用される「フルオロアルケニル」という用語は、1個以上のハロゲン原子がフッ素原子である、上に定義されたハロアルケニル基を指す。

【0082】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、炭素原子通常2~10個、しばしば2

50

~6個、好ましくは2~4個と任意の位置の1個又は2個の三重結合とを有する不飽和直鎖又は分枝炭化水素基、例えば、エチニル、プロパルギル(2-プロピン-1-イル)、1-プロピン-1-イル、1-メチルプロパ-2-イン-1-イル)、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-1-イル、1-ペンチン-1-イル、3-ペンチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、1-メチルブタ-2-イン-1-イル、1-エチルプロパ-2-イン-1-イルなどを指す。

【0083】

本明細書で使用される「アルキニレン」(又はアルキンジイル)という用語はそれぞれの場合、炭素主鎖の任意の位置にある1個の水素原子がさらなる1個の結合部位によって置き換えられ、したがって2価部分を形成する、上に定義されたアルキニル基を指す。

【0084】

「ハロゲンによって置換されていてもよいアルキニル」としても表される、本明細書で使用される「ハロアルキニル」という用語は、通常炭素原子3~10個、しばしば2~6個、好ましくは炭素原子2~4個と任意の位置の1個又は2個の三重結合(上記したように)とを有する不飽和直鎖又は分枝炭化水素基を指し、こうした基の水素原子の一部又は全部は、上記のハロゲン原子、詳細には、フッ素、塩素及び臭素によって置き換えられる。

10

【0085】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、それぞれの場合、酸素原子を介して分子の残余と結合する通常炭素原子1~10個、しばしば炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個を有する直鎖又は分枝アルキル基を指す。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブチルオキシ、2-ブチルオキシ、イソ-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシなどである。

20

【0086】

本明細書で使用される「ハロアルコキシ」という用語はそれぞれの場合、この基の水素原子がハロゲン原子、詳細にはフッ素原子によって部分的に又は全体的に置き換えられる、炭素原子1~10個、しばしば炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個、好ましくは炭素原子1~3個を有する、上で定義された直鎖又は分枝アルキル基を指す。好ましいハロアルコキシ部分として、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルコキシ、詳細にはハロメトキシ、及びまた詳細には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-フルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-クロロ-2-フルオロエトキシ、2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エトキシ、2,2-ジクロロ-2-フルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどの $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルコキシなどが挙げられる。

30

【0087】

本明細書で使用される「アルコキシ-アルキル」という用語は、それぞれの場合、通常炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個を含むアルキルを指し、1個の炭素原子は、上に定義されたように通常炭素原子1~10個、しばしば1~6個、詳細には1~4個を含むアルコキシ基を有する。例は、 CH_2OCH_3 、 $CH_2-OC_2H_5$ 、*n*-プロポキシメチル、 $CH_2-OCH(CH_3)_2$ 、*n*-ブトキシメチル、(1-メチルプロポキシ)-メチル、(2-メチルプロポキシ)メチル、 $CH_2-OC(CH_3)_3$ 、2-(メトキシ)エチル、2-(エトキシ)エチル、2-(*n*-プロポキシ)-エチル、2-(1-メチルエトキシ)-エチル、2-(*n*-ブトキシ)エチル、2-(1-メチルプロポキシ)-エチル、2-(2-メチルプロポキシ)-エチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)-エチル、2-(メトキシ)-プロピル、2-(エトキシ)-プロピル、2-(*n*-プロポキシ)-プロピル、2-(1-メチルエトキシ)-プロピル、2-(*n*-ブトキシ)-プロピル、2-(1-メチルプロポキシ)-プロピル、2-(2-メチルプロポキシ)-プロピル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)-プロピル、3-(メトキシ)-プロピル、3-(エトキシ)-プロピル、3-(*n*-プロポキシ)-プロピル、3-(1-メチルエトキシ)-プロピル、3-(*n*-ブトキシ)-プロピル、3-(1-メチルプロポキシ)-プロピル、3-(2-メチルプロポキシ)-プロピル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)-プロピル、2-(メトキシ)-ブチル、2-(エトキシ)-ブチル、2-(*n*-プロポキシ)-ブチル、2-(1-メチルエトキシ)-ブチル、2-(*n*-ブトキシ)-ブチル、2-(1-メチルプロポキシ)-ブチル、2-(2-メチルプロポキシ)-ブチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)-ブチル、3-(メトキシ)-ブチル、3-(エトキシ)-ブチル、3-(*n*-プロポキシ)

40

50

-ブチル、3-(1-メチルエトキシ)-ブチル、3-(n-ブトキシ)-ブチル、3-(1-メチルプロポキシ)-ブチル、3-(2-メチルプロポキシ)-ブチル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)-ブチル、4-(メトキシ)-ブチル、4-(エトキシ)-ブチル、4-(n-プロポキシ)-ブチル、4-(1-メチルエトキシ)-ブチル、4-(n-ブトキシ)-ブチル、4-(1-メチルプロポキシ)-ブチル、4-(2-メチルプロポキシ)-ブチル、4-(1,1-ジメチルエトキシ)-ブチルなどである。

【0088】

本明細書で使用される「フルオロアルコキシ-アルキル」という用語は、それぞれの場合、上で定義された通常炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個を含むアルキルを指し、1個の炭素原子は、上に定義されたようにフルオロアルコキシ基を有し、上に定義されたように通常炭素原子1~10個、しばしば1~6個、詳細には1~4個を含む。例は、フルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、1-フルオロエトキシメチル、2-フルオロエトキシメチル、1,1-ジフルオロエトキシメチル、1,2-ジフルオロエトキシメチル、2,2-ジフルオロエトキシメチル、1,1,2-トリフルオロエトキシメチル、1,2,2-トリフルオロエトキシメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシメチル、ペンタフルオロエトキシメチル、1-フルオロエトキシ-1-エチル、2-フルオロエトキシ-1-エチル、1,1-ジフルオロエトキシ-1-エチル、1,2-ジフルオロエトキシ-1-エチル、2,2-ジフルオロエトキシ-1-エチル、1,1,2-トリフルオロエトキシ-1-エチル、1,2,2-トリフルオロエトキシ-1-エチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ-1-エチル、ペンタフルオロエトキシ-1-エチル、1-フルオロエトキシ-2-エチル、2-フルオロエトキシ-2-エチル、1,1-ジフルオロエトキシ-2-エチル、1,2-ジフルオロエトキシ-2-エチル、2,2-ジフルオロエトキシ-2-エチル、1,1,2-トリフルオロエトキシ-2-エチル、1,2,2-トリフルオロエトキシ-2-エチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ-2-エチル、ペンタフルオロエトキシ-2-エチル、などである。

10

20

【0089】

本明細書で使用される「アルキルチオ」(またアルキルスルファニル又はアルキル-S-)という用語はそれぞれの場合、アルキル基中の任意の位置で硫黄原子を介して結合する、炭素原子1~10個を通常含み、しばしば炭素原子1~6個を、好ましくは炭素原子1~4個を含む、上で定義された直鎖又は分枝飽和アルキル基を指す。例は、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソ-プロピルチオ、n-ブチルチオ、2-ブチルチオ、イソ-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどである。

30

【0090】

本明細書で使用される「ハロアルキルチオ」という用語は、水素原子がフッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素によって部分的に又は完全に置換される、上で定義されたアルキルチオ基を指す。例は、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、1-フルオロエチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2,2-ジフルオロエチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、2-クロロ-2-フルオロエチルチオ、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチルチオ、2,2-ジクロロ-2-フルオロエチルチオ、2,2,2-トリクロロエチルチオ、ペンタフルオロエチルチオなどである。

【0091】

「アルキルスルフィニル」及び「S(O)_n-アルキル」(nは1である)は、等価であり、本明細書では、スルフィニル[S(O)]基を介して結合した、上で定義されたアルキル基を指す。例えば、「C₁~C₆-アルキルスルフィニル」という用語は、スルフィニル[S(O)]基を介して結合した、上で定義されたC₁~C₆-アルキル基を指す。例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、1-メチルエチルスルフィニル(イソプロピルスルフィニル)、ブチルスルフィニル、1-メチルプロピルスルフィニル(sec-ブチルスルフィニル)、2-メチルプロピルスルフィニル(イソブチルスルフィニル)、1,1-ジメチルエチルスルフィニル(tert-ブチルスルフィニル)、ペンチルスルフィニル、1-メチルブチルスルフィニル、2-メチルブチルスルフィニル、3-メチルブチルスルフィニル、1,1-ジメチルプロピルスルフィニル、1,2-ジメチルプロピルスルフィニル、2,2-ジメチルプロピルスルフィニル、1-エチルプロピルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、1-メチルペンチル

40

50

スルフィニル、2-メチルペンチルスルフィニル、3-メチルペンチルスルフィニル、4-メチルペンチルスルフィニル、1,1-ジメチルブチルスルフィニル、1,2-ジメチルブチルスルフィニル、1,3-ジメチルブチルスルフィニル、2,2-ジメチルブチルスルフィニル、2,3-ジメチルブチルスルフィニル、3,3-ジメチルブチルスルフィニル、1-エチルブチルスルフィニル、2-エチルブチルスルフィニル、1,1,2-トリメチルプロピルスルフィニル、1,2,2-トリメチルプロピルスルフィニル、1-エチル-1-メチルプロピルスルフィニル及び1-エチル-2-メチルプロピルスルフィニルである。

【0092】

「アルキルスルホニル」及び「S(O)_n-アルキル」(nが2である)は、等価であり、本明細書では、スルホニル[S(O)₂]基を介して結合した、上で定義されたアルキル基を指す。例えば、「C₁~C₆-アルキルスルホニル」は、スルホニル[S(O)₂]基を介して結合した、上で定義されたC₁~C₆-アルキル基を指す。例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、1-メチルエチルスルホニル(イソプロピルスルホニル)、ブチルスルホニル、1-メチルプロピルスルホニル(sec-ブチルスルホニル)、2-メチルプロピルスルホニル(イソブチルスルホニル)、1,1-ジメチルエチルスルホニル(tert-ブチルスルホニル)、ペンチルスルホニル、1-メチルブチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、3-メチルブチルスルホニル、1,1-ジメチルプロピルスルホニル、1,2-ジメチルプロピルスルホニル、2,2-ジメチルプロピルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル、1-メチルペンチルスルホニル、2-メチルペンチルスルホニル、3-メチルペンチルスルホニル、4-メチルペンチルスルホニル、1,1-ジメチルブチルスルホニル、1,2-ジメチルブチルスルホニル、1,3-ジメチルブチルスルホニル、2,2-ジメチルブチルスルホニル、2,3-ジメチルブチルスルホニル、3,3-ジメチルブチルスルホニル、1-エチルブチルスルホニル、2-エチルブチルスルホニル、1,1,2-トリメチルプロピルスルホニル、1,2,2-トリメチルプロピルスルホニル、1-エチル-1-メチルプロピルスルホニル及び1-エチル-2-メチルプロピルスルホニルである。

10

20

【0093】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、それぞれの場合、基-NHRを指し、Rは、通常炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個を有する直鎖又は分枝アルキル基である。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、2-ブチルアミノ、イソ-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノなどである。

30

【0094】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれの場合、基-NRR'を指し、R及びR'は、互いに独立に通常炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個を有する直鎖又は分枝アルキル基である。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、メチルイソブチルアミノ、エチルプロピルアミノ、エチルイソプロピルアミノ、エチルブチルアミノ、エチルイソブチルアミノなどである。

40

【0095】

基中の接尾語「-カルボニル」は、それぞれの場合、基が、カルボニルC=O基を介して分子の残余と結合していることを示す。これは、例えば、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及びハロアルコキシカルボニルにおいてそうである。

【0096】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、炭素原子6~14個を有する一、二又は三環芳香族炭化水素基を指す。その例として、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントラセニル及びフェナントレニルが挙げられる。アリールは、好ましくは、フェニル又はナフチル、特にフェニルである。

50

【0097】

本明細書で使用される「3、4、5、6、7又は8員飽和炭素環」という用語は、単環式の全飽和炭素環を指す。かかる環の例として、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどが挙げられる。

【0098】

「3、4、5、6、7又は8員部分不飽和炭素環」及び「5又は6員部分不飽和炭素環」という用語は、単環で1個以上の不飽和度を有する炭素環を指す。かかる環の例として、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなどが挙げられる。

【0099】

本明細書で使用される「環員としてN、O、S、NO、SO及びSO₂から選択される1、2又は3個のヘテロ原子若しくはヘテロ原子基を含む3、4、5、6又は7員飽和、部分不飽和、又は完全不飽和複素環」(「完全不飽和/全不飽和」として「芳香族」も挙げられる)という用語は、飽和、部分不飽和、又は全不飽和(芳香族を含めた)である単環基を指す。複素環は、炭素環員を介して又は窒素環員を介して分子の残余に結合することができる。

10

【0100】

3、4、5、6又は7員飽和複素環の例として、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル、ピラゾリジン-5-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル、オキサゾリジン-2-イル、オキサゾリジン-4-イル、オキサゾリジン-5-イル、イソオキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-4-イル、イソオキサゾリジン-5-イル、チアゾリジン-2-イル、チアゾリジン-4-イル、チアゾリジン-5-イル、イソチアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-4-イル、イソチアゾリジン-5-イル、1,2,4-オキサジアゾリジン-3-イル、1,2,4-オキサジアゾリジン-5-イル、1,2,4-チアジアゾリジン-3-イル、1,2,4-チアジアゾリジン-5-イル、1,2,4-トリアゾリジン-3-イル、1,3,4-オキサジアゾリジン-2-イル、1,3,4-チアジアゾリジン-2-イル、1,3,4-トリアゾリジン-2-イル、2-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、1,3-ジオキサン-5-イル、1,4-ジオキサン-2-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ヘキサヒドロピリダジン-3-イル、ヘキサヒドロピリダジン-4-イル、ヘキサヒドロピリミジン-2-イル、ヘキサヒドロピリミジン-4-イル、ヘキサヒドロピリミジン-5-イル、ピペラジン-2-イル、1,3,5-ヘキサヒドロトリアジン-2-イル及び1,2,4-ヘキサヒドロトリアジン-3-イル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、1-オキソチオモルホリン-2-イル、1-オキソチオモルホリン-3-イル、1,1-ジオキソチオモルホリン-2-イル、1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-、-2-、-3-又は-4-イル、オキセパン-2-、-3-、-4-又は-5-イル、ヘキサヒドロ-1,3-ジアゼピニル、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピニル、ヘキサヒドロ-1,3-オキサゼピニル、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピニル、ヘキサヒドロ-1,3-ジオキセピニル、ヘキサヒドロ-1,4-ジオキセピニルが挙げられる。

20

30

【0101】

3、4、5、6又は7員部分不飽和複素環の例として、2,3-ジヒドロフル-2-イル、2,3-ジヒドロフル-3-イル、2,4-ジヒドロフル-2-イル、2,4-ジヒドロフル-3-イル、2,3-ジヒドロチエン-2-イル、2,3-ジヒドロチエン-3-イル、2,4-ジヒドロチエン-2-イル、2,4-ジヒドロチエン-3-イル、2-ピロリン-2-イル、2-ピロリン-3-イル、3-ピロリン-2-イル、3-ピロリン-3-イル、2-イソオキサゾリン-3-イル、3-イソオキサゾリン-3-イル、4-イソオキサゾリン-3-イル、2-イソオキサゾリン-4-イル、3-イソオキサゾリン-4-イル、4-イソオキサゾリン-4-イル、2-イソオキサゾリン-5-イル、3-イソオキサゾリン-5-イル、4-イソオキサゾリン-5-イル、2-イソチアゾリン-3-イル、3-イソチアゾリン-3-イル、4-イソチアゾリン-3-イル、2-イソチアゾリン-4-イル、3-イソチアゾリン-4-イル、4-イソチアゾリン-4-イル、2-イソチアゾリン-5-イル、3-イソチアゾリン-5-イル、4-イソチアゾリン-5-イル、2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル、2,3-ジヒドロピラゾール-2-イル、2,3-ジヒドロ

40

50

ピラゾール-3-イル、2,3-ジヒドロピラゾール-4-イル、2,3-ジヒドロピラゾール-5-イル、3,4-ジヒドロピラゾール-1-イル、3,4-ジヒドロピラゾール-3-イル、3,4-ジヒドロピラゾール-4-イル、3,4-ジヒドロピラゾール-5-イル、4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル、4,5-ジヒドロピラゾール-3-イル、4,5-ジヒドロピラゾール-4-イル、4,5-ジヒドロピラゾール-5-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-2-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-3-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-4-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-5-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-2-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-3-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-4-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-5-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-2-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-3-イル、3,4-ジヒドロオキサゾール-4-イル、2-, 3-, 4-, 5-又は6-ジ-又はテトラヒドロピリジニル、3-ジ-又はテトラヒドロピリダジニル、4-ジ-又はテトラヒドロピリダジニル、2-ジ-又はテトラヒドロピリミジニル、4-ジ-又はテトラヒドロピリミジニル、5-ジ-又はテトラヒドロピリミジニル、ジ-又はテトラヒドロピラジニル、1,3,5-ジ-又はテトラヒドロトリアジン-2-イル、1,2,4-ジ-又はテトラヒドロトリアジン-3-イル、2,3,4,5-テトラヒドロ[1H]アゼピン-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、3,4,5,6-テトラヒドロ[2H]アゼピン-2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、2,3,4,7-テトラヒドロ[1H]アゼピン-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、2,3,6,7-テトラヒドロ[1H]アゼピン-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、テトラヒドロオキセピニル、例えば2,3,4,5-テトラヒドロ[1H]オキセピン-2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、2,3,4,7-テトラヒドロ[1H]オキセピン-2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、2,3,6,7-テトラヒドロ[1H]オキセピン-2-, -3-, -4-, -5-, -6-又は-7-イル、テトラヒドロ-1,3-ジアゼピニル、テトラヒドロ-1,4-ジアゼピニル、テトラヒドロ-1,3-オキサゼピニル、テトラヒドロ-1,4-オキサゼピニル、テトラヒドロ-1,3-ジオキセピニル及びテトラヒドロ-1,4-ジオキセピニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0102】

3、4、5、6又は7員完全不飽和(芳香族を含めた)複素環は、例えば、5又は6員全不飽和(芳香族を含めた)複素環である。例は、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、4-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、4-イソチアゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1,3,4-トリアゾール-2-イル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル及び2-ピラジニルである。

【0103】

本明細書で使用される「環員としてN、O、S、NO、SO及びSO₂から選択される1、2又は3個のヘテロ原子若しくはヘテロ原子基を含む3、4、5、6、7又は8員飽和、又は部分不飽和炭素環、又は複素環」という用語は、完全不飽和環系を除く、上で定義したようにN、O、S、NO、SO及びSO₂から選択される1~3個のヘテロ原子を場合により含む飽和又は不飽和3~8員環系を指す。

【0104】

優先態様

反応条件及び優先態様に関して、方法工程(iii)及び(iv)の詳細は、式(I-B)の化合物にスルフィミン部分を導入し得る方法の詳細と共に、WO2013/076092中に見出すことができる。

【0105】

式(I)、(I-A)、(I-B)、(III)及び(V)の化合物の可変基の、以下に述べた好ましい実施形態に関する所見は、単独でも、同様に好ましくは式(I)、(I-A)及び(I-B)の化合物に関する互いの組み合わせにおいても、同様に本発明に基づく方法に関する互いの組み合わせにおいても有効である。

【0106】

本発明の一実施形態において、R¹はCF₃である。特に、式(I)、(I-A)、(I-B)、(III)、(IIIb)及び(IV)の化合物並びにそれらに関する方法において、R¹はCF₃である。

さらなる実施形態において、 R^1 は CHF_2 である。特に、式(I)、(I-A)、(I-B)、(III)、(III b)及び(IV)の化合物並びにそれらに関する方法において、 R^1 は CHF_2 である。

【0107】

式(I-B)及び(V)の化合物において、 R^{2a} は、水素、ハロゲン、ハロメチル又はシアノ、好ましくは、 R^{2a} は、Cl又はBr又はシアノであり、最も好ましくはClである。 R^4 は、ハロゲン、メチル及びハロメチルから、好ましくはメチル、Cl、Brからなる群から、最も好ましくはメチルから選択される。

【0108】

式(I-B)及び(V)の化合物において、 R^3 は、水素又はメチル、好ましくは水素である。

【0109】

式(I-B)及び(V)の化合物において、 t は好ましくは0である。

【0110】

式(I-B)及び(V)の化合物において、 t が0である場合、 R^5 及び R^6 は、好ましくは水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -ハロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -ハロアルケニルから互いに独立して選択され、最後の6個の基は、1つ以上の R^a 基により場合により置換されていてもよく、

又は R^6 及び R^7 は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、5若しくは6員環の飽和若しくは部分的に不飽和の環を形成している $C_4 \sim C_5$ -アルキレン若しくは $C_4 \sim C_5$ -アルケニレン鎖を表し、 $C_4 \sim C_5$ -アルキレン鎖中の CH_2 基の1つ又は $C_4 \sim C_5$ -アルケニレン鎖中の CH_2 若しくは CH 基の1つは、O、S及びN並びにNHから独立して選択される基により置き換えられていてもよく、 $C_4 \sim C_5$ -アルキレン若しくは $C_4 \sim C_5$ -アルケニレン鎖中の炭素及び/若しくは窒素原子は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルコキシから独立して選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていてもよい。

【0111】

より好ましくは R^5 及び R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルから独立して選択されるか、又は R^5 及び R^6 は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、5若しくは6員環を形成している $C_4 \sim C_5$ -アルキレン鎖を表す。詳細には、好ましい R^5 及び R^6 は、それぞれ $C_1 \sim C_6$ -アルキルであるか、又は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、5若しくは6員環を形成している $C_4 \sim C_5$ -アルキレン鎖を表す。さらに好ましくは、 R^5 及び R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキルから独立して選択されるか、又は R^5 及び R^6 は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、5若しくは6員環を形成している $C_4 \sim C_5$ -アルキレン鎖を表す。詳細には、好ましい R^5 及び R^6 は、それぞれ $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、5若しくは6員環を形成している $C_4 \sim C_5$ -アルキレン鎖を表す。詳細には、好ましくは、 t が0である場合、 R^5 及び R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルから互いに独立して選択されるか、又は R^5 及び R^6 は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、4、5、6若しくは7員環の飽和環を形成している $C_3 \sim C_6$ -アルキレン鎖を表す。特に、 R^5 及び R^6 は、それぞれメチル、イソプロピル若しくはエチルであるか、又は一緒に、それらが結合している硫黄原子と一緒にあって、5員環を形成しているブチレン鎖を表す。

【0112】

式(I-B)及び(V)の化合物において、 t が1である場合、 R^5 及び R^6 の好ましい意味は、式(VI)及び(VII)の化合物において、 t が0である場合に上述された通りの好ましい意味である。

【0113】

本文脈では、可変である R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 m 及び n は、互いに独立に、好ましくは以下の意味の一つを有する：

【0114】

R^a は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -フルオロシクロアルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -フルオロアルケニル、 $C_1 \sim C_4$ -ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、アミノ、ジ- $(C_1 \sim C_4$ -アルキル)-アミノ、フェニル及び環員としてN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和複素環から選択され、フェニル及び複素環は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル及び $C_5 \sim C_6$ -フルオロシクロアルキルから選択される1、2又は3個の基によって置換されていてもよい。

【0115】

より好ましくは、 R^a は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル及び $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ジ- $(C_1 \sim C_4$ -アルキル)-アミノ、フェニル及び環員としてN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和複素環から選択され、詳細には $C_1 \sim C_3$ -アルキル及び $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ -アルコキシから選択される。

10

【0116】

R^b は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -フルオロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェノキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びピリジル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル(最後に記載の3個の基中のフェニル及びピリジルは、場合により、ハロゲン、置換基 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及び $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルコキシから選択される1又は2個の基を有していてもよい)から選択される。

20

【0117】

より好ましくは R^b は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル及びベンジルから選択され、詳細には $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキル及びベンジルから選択される。

【0118】

R^c 、 R^d は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -フルオロシクロアルキル(最後に記載の4個の基は、場合により、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキルチオから選択される1個又は2個の基を有していてもよい)、フェニル、ベンジル、ピリジル及びフェノキシ(最後に記載の4個の基は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及び $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルコキシから選択される1又は2個の置換基を有していてもよい)から選択され、又は R^c 及び R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環員として、N、O及びSから選択される1個のさらなるヘテロ原子を含んでよい5又は6員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和複素環を形成し、複素環は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル及び $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキルから選択される1又は2個の置換基を有していてもよい。

30

【0119】

より好ましくは R^c 、 R^d は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル及びベンジルから選択され、又は R^c 及び R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5又は6員の飽和又は部分不飽和複素環を形成する。詳細には、 R^c 及び R^d は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキル、ベンジルであり、又はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジン又はピペリジン環を形成する。

40

【0120】

R^{b1} は、水素であり、又は R^c に対して示された好ましい意味の一つを有する。

【0121】

R^{c1} は、水素であり、又は R^c に対して示された好ましい意味の一つを有する。

【0122】

R^{d1} は、水素であり、又は R^d に対して示された好ましい意味の一つを有する。

【0123】

R^e は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、C

50

$C_2 \sim C_4$ -フルオロアルケニル(最後に記載の4個の基は、場合により、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシを有していてもよい)、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルコキシ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びフェノキシ(最後に記載の4個の基は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル及び $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルから選択される1及び2個の置換基を有していてもよい)から選択される。

【0124】

より好ましくは、 R^e は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及び $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルコキシから、詳細には $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルコキシから選択される。

【0125】

R^f 、 R^g は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_2$ -アルキル、フェニル及びベンジルから選択される。

10

【0126】

より好ましくは、 R^f 、 R^g は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル、ベンジル及びフェニルから、詳細には $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ベンジル及びフェニルから選択される。

【0127】

R^h 、 R^i は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ -フルオロシクロアルキル(最後に記載の4個の基は、場合により、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル及び $C_1 \sim C_3$ -フルオロアルキルから選択される1又は2個の基を有していてもよい)、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -フルオロアルコキシ、フェニル、ピリジル及びフェノキシから選択される。

20

【0128】

より好ましくは、 R^h 、 R^i は、互いに独立に及びそれぞれの出現において独立に、水素、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル及び $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルから選択される。

【0129】

m は、1又は2であり、複数回出現する場合には、 m は、同じか又は異なっていてよい。より好ましくは、 m は2である。

【0130】

n は、1又は2であり、複数回出現する場合には、 n は、同じか又は異なっていてよい。より好ましくは、 n は2である。

30

【実施例】

【0131】

化合物は、例えば、高速液体クロマトグラフィーにより、 ^1H -/ ^{13}C -NMRにより及び/又は融点又は沸点により特徴づけることができる。以下の分析手順が使用された。

分析HPLCカラム: Zorbax Eclipse XDB-C18 1.8 μm 50*4,6mm, Agilent(登録商標)、溶出: 20:80~80:20の比で、アセトニトリル+0.1体積% H_3PO_4 /水+0.1体積% H_3PO_4 、40 で11分間、212nmにおいてUV検出。

^1H -/ ^{13}C -NMR。シグナルは、テトラメチルシランに対する化学シフト(ppm)により、シグナルの多重度により、且つシグナルの積分(所与の水素原子の相対数)により特徴づけられる。シグナルの多重度を特徴づけるために、以下の略語: m =多重項、 q =4重項、 t =3重項、 d =2重項及び s =1重項が用いられる。

40

$m.p.$ は融点であり、 $b.p.$ は沸点である。

室温は、通例、20~25 を意味する。

【0132】

出発物質

2,3-ジクロロピリジンは、Aldrichから購入した。

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン(II)は、JOC 35 S.810 (1970年)に基づいて、2,3-ジクロロピリジンとヒドラジン水和物との反応から製造した。純度は、95.9重量%~99.3重量%

50

であって、通例、実施例の記述中で表される。

ETFBO(4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-ブタ-3-エン-2-オン)は、Chem. Lett., pp. 499 ~ 502, 1976年に基づいて製造したが、又は例えばSolvayから購入してもよい。

【0133】

比較例

比較例C1: Europ. J. Med. Chem 2003_38_S157ffを参照されたい。

a) (3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン塩酸塩の製造

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン20.5gを、トルエン210gと共に500mlフラスコに入れた。濃塩酸19gを添加した後、混合物を加熱して還流させ、共沸蒸留により水16.5gを除去した。固体生成物を濾過により単離し、50 /10mbarで乾燥し、黄色がかった固体23.8gを得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO): /ppm=7.03(m, 1H)、7.91(m, 1H)、8.21(m, 1H)、9.38(s, NH)、10.45s 幅広、NH₃⁺)

b) エタノール中における(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン塩酸塩とETFBOとの反応

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン塩酸塩10gを、エタノール105gと共に250mlフラスコに入れた。次に、ETFBO9.4gを室温(21)で添加した。反応混合物を加熱して還流(78 °C)させた。4時間後、均質の橙色反応混合物のHPLC検定により、3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン及びその異性体、3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ピリジンの4:1の比における形成が示された。溶媒の蒸発後、褐色油脂12.9gを得た。蒸発残留物中の所望の3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ピリジンの収率は、定量的HPLC分析により64%であると算出され、所望されない異性体の収率は、16%であると決定された。

【0134】

比較例C2: Tetrahedron 67 (2011年) p. 5663を参照されたい。

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン20.5gを、エタノール210gと共に500mlフラスコに入れた。次に、ETFBO25.3gを室温(21)で添加した。反応混合物を加熱して還流(78 °C)させた。4時間後及び14時間後、均質の橙色反応混合物のHPLC検定により、所望の3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン及びその異性体3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジンがごく微量のみ示された。蒸発残留物をジソプロピルエーテル20mlで微細化した後、該反応の主要生成物を、11.5gの量の固体として単離した。生成物は、NMR分析により、8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[4,3-a]ピリジンと特徴づけられた。

生成物の特徴:

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): /ppm = 113.55 (d), 119.54 (s), 124.32 (d), 127.15 (d), 138.12 (d), 146.40(s)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): /ppm =6.98 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.58(d, 1H), 9.40 (s, 1H)

【0135】

本発明の実施例:

[実施例1]

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン20.7g(99.3重量%)をトルエン210g中で懸濁させた。次に、ETFBO25.2gを室温(21)で添加した。29 まで加温する際に、橙色溶液が形成された(HPLC検定: 2-(3-クロロ-2-ピリジル)-3-(トリフルオロメチル)-4H-ピラゾール-3-オールを含有)。続いて、25 で、濃硫酸2.1gを添加し、溶液を21時間、還流下で加熱した。25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察された。有機相は、異性体の3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン及び3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジンを5.2:1の比で含有した(HPLC検定)。

生成物の特徴:

a) 3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン

化合物を粗製生成物として単離し、NMR分光分析法により特徴づけられ、周知の文献(Bioo

10

20

30

40

50

rg. Med. Chem. Lett. 15 (2005年) 4898 ~ 4906頁)に基づいて製造された化合物と同一であることが見出された。

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO): /ppm = 107.10 (d), 121.34 (q, ^1J (C,F) = 268.6 Hz), 125.35 (s), 134.14 (d), 126.57 (d), 141.02(d), 142.70 (q, ^2J (C,F) = 37.5 Hz), 147.19 (s), 147.56 (d)

^1H -NMR (400 MHz, DMSO): /ppm = 7.1 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (d, 1H).

b.p.: 140 /10 mbar

b)3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン

化合物を分取クロマトグラフィーにより粗製生成物の試料から単離し、NMR分光分析法により特徴づけられた。

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): /ppm = 108.67 (d), 119.56 (q, ^1J (C,F) = 269.2 Hz), 126.33 (d), 129.60 (s), 133.34 (q, ^2J (C,F) = 40.1 Hz), 139.65(d), 140.40 (d), 146.93 (d), 147.93 (d)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): /ppm = 6.86 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.54 (d, 1H).

m.p.: 40 -41

c)2-(3-クロロ-2-ピリジル)-3-(トリフルオロメチル)-4H-ピラゾール-3-オール

酸を添加する前に、化合物を分取カラムクロマトグラフィーにより反応混合物から単離した。

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): /ppm = 45.76 (t), 92.64 (q, ^2J (C,F) = 32.8 Hz), 120.90 (d), 123.69 (s), 125.12 (q, ^1J (C,F) = 285.0 Hz), 140.48(d), 141.42 (d), 143.43 (d), 153.89 (s)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): /ppm = 3.14 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.53 (s, 幅広 OH)

m.p.: 63

【0136】

[実施例2]

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン21.4g(95.9重量%)をトルエン210g中で懸濁させた。次に、濃硫酸4.2g(0.3当量)を室温(25)で添加した。その後、ETFB025.2gを添加し、混合物を1時間、還流下で加熱した。25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察され、それを除去した。有機相は、異性体の3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン及び3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジンを63:1の比で含有した(HPLC検定)。

有機相を飽和 NaHCO_3 溶液及び水で洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかかった透明な油脂35.4gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン93.7重量%)、収率93.7%。

【0137】

[実施例3]

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン21.0g(97.8重量%)をトルエン210g中で懸濁させた。次に、濃硫酸2.1g(0.15当量)を室温(25)で添加した。その後、ETFB025.2gを添加し、混合物を23時間、還流下で加熱した。25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察され、それを除去した。有機相は、異性体の3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン及び3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジンを23:1の比で含有した(HPLC検定)。

有機相を飽和 NaHCO_3 溶液及び水で洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかかった透明な油脂34.9gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン93.65重量%)、収率92.3%。

【0138】

[実施例4]

10

20

30

40

50

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン21.0g(97.8重量%)をトルエン210g中で懸濁させた。次に、濃硫酸4.2g(0.3当量)を室温(25)で添加した。その後、混合物を加熱して還流し、ETFBO25.2gを2時間にわたり添加した。混合物を合計で19時間、還流下で加熱した。25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察され、それを除去した。

有機相を飽和NaHCO₃溶液及び水で洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかった透明な油脂34.5gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン93.6重量%)、収率91.2%。

【0139】

[実施例5]

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン20.6g(100重量%)をトルエン210g中で懸濁させた。次に、濃塩酸27.11g(約2当量)を室温(25)で添加した。その後、ETFBO25.2gを添加し、15分後、混合物を1時間、還流下で加熱した。25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察され、それを除去した。有機相を飽和NaHCO₃溶液及び水で洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかった透明な油脂34.3gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン94.95重量%)、収率91.7%。

【0140】

[実施例6]

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン20.6g(100重量%)をトルエン210g中で懸濁させた。次に、濃硫酸14.0g(約1当量)を室温(25)で添加した。その後、ETFBO25.2gを添加し、15分後、混合物を3時間、還流下で加熱した。25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察され、それを水100gで希釈し、除去した。有機相は、異性体の3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン及び3-クロロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジンを40:1の比で含有した(HPLC検定)。有機相を飽和NaHCO₃溶液及び水で洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかった透明な油脂33.0gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン93.65重量%)、収率87.0%。

【0141】

[実施例7]

トルエン210gと濃塩酸13.8g(約1当量)とを室温(25)で混合した。次に、ETFBO25.2gを添加した。30分間攪拌した後、(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン20.6g(100重量%)を添加し、還流下で加熱した。

55 まで加熱中に採取された試料のHPLC検定:2-(3-クロロ-2-ピリジル)-3-(トリフルオロメチル)-4H-ピラゾール-3-オール)形成の証明。

還流下1時間後に採取された試料のHPLC検定:3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン)形成の証明。

25 まで冷却した後、少量の反応水相が観察され、それを除去した。

有機相を飽和NaHCO₃溶液及び水で洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかった透明な油脂33.7gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン96.1重量%)、収率91.2%。

【0142】

[実施例8]

(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン154.5g(100重量%)をトルエン1565g中で懸濁させ、80 まで加熱した。次に、濃塩酸117g(約1.1当量)及び水27gを添加し、二相の液体/液体混合物を得た。その後、ETFBO183g計算量98.9重量%を30分中に投入した。投入中、温度が87 まで上昇し、結果として軽微な還流をもたらした。投入後、混合物を85 まで1時間、還流下で維持する。25 まで冷却した後、反応水相を分離した。トルエン溶液を、第一に水500gとNaOH50g(10重量%)溶液との混合物を用いて、第二に水750gを用いて洗浄した。洗浄後、有機相を50 /1mbarで濃縮した。透明な橙色油脂264.7gを得た(定量的HPLC:所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン97重量%)、収率96%。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 3 】

[実施例9]

トルエン150gを10℃まで冷却した。次に、トリフルオルアセチルクロリド29gを気体として導入した。次に、エチルビニルエーテル16.5gとピリジン17.4gとの混合物を30分にわたり添加し、それにより温度は15℃まで上昇に至った。投入後、混合物を10℃で2時間、そして25℃で2時間維持した。水150gを添加し、沈殿した塩を溶解した。水相を除去した後、(3-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジン31.5g(100重量%)、濃塩酸22.8g、水5.3及びトルエン179gの熱(80℃)混合物に、トルエン溶液を30分にわたり投入した。得られた反応混合物を85℃で1時間維持した。25℃まで冷却した後、水相を除去した。有機相を飽和NaHCO₃溶液150g及び水150gで洗浄し、溶媒を除去した後、赤褐色がかった透明な油脂35.3gを得た(定量的HPLC: 所望の異性体3-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1イル]ピリジン88重量%)、トリフルオルアセチルクロリドを基準として収率57%。

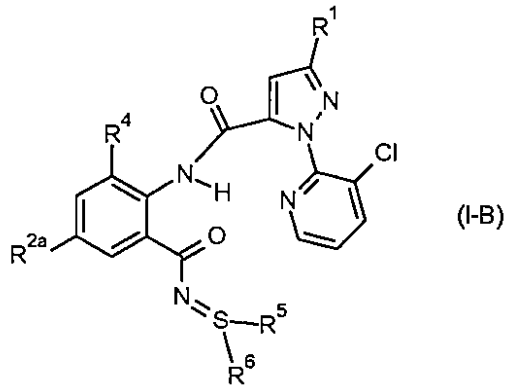
10

【 0 1 4 4 】

式(1)の化合物を、式(1-A)、(1-B)の化合物、及び必要な中間体に変換し得る方法の詳細な記述は、WO2013/076092に見出すことができる。

そこで与えられた手順及び類似した方法に従い、以下の式(1-B-1)の化合物を合成することができ、それはk=0であり、且つR³=Hである式(1-B)

【化19】



20

の化合物である。

30

【 0 1 4 5 】

【表 2】

Ex. I-B	R ⁵	R ⁶	R ⁴	R ^{2a}	R ¹
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	CF ₃
2	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	CF ₃
3	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CF ₃
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	CF ₃
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	CF ₃
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	CF ₃
7	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	CF ₃
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	CF ₃
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	CF ₃
10	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	CF ₃
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	CF ₃
12	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	CF ₃
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	CF ₃
14	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	CF ₃
15	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	CF ₃
16	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	CF ₃
17	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	CF ₃	CF ₃
18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	CF ₃	CF ₃
19	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CF ₃	CF ₃
20	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CF ₃	CF ₃
21	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CN	CF ₃
22	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CN	CF ₃
23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	CF ₃
24	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	CF ₃
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	Br
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Br
27	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Br
28	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	Br
29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	Br
30	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Br
31	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	Br
32	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Br
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	CHF ₂
34	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	CHF ₂
35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	CHF ₂
36	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	CHF ₂
37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	CHF ₂
38	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CHF ₂
39	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	CHF ₂
40	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	CHF ₂
41	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	CHF ₂
42	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	CHF ₂
43	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	CHF ₂
44	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	CHF ₂
45	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	CHF ₂
46	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	CHF ₂
47	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	CHF ₂
48	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	CHF ₂
49	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	CF ₃	CHF ₂
50	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	CF ₃	CHF ₂
51	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CF ₃	CHF ₂
52	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CF ₃	CHF ₂
53	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CN	CHF ₂
54	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CN	CHF ₂
55	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	CHF ₂
56	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	CHF ₂

10

20

30

40

、及びWO2013/024010を参照されたい。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/062709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 ADD.		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/043677 A1 (SUMITOMO CHEMICAL CO [JP]; IKEGAMI HIROSHI [JP]; JACHMANN MARKUS [JP];) 19 April 2007 (2007-04-19) cited in the application Pages 482-483: reference preparation example 14.	1-16
A	WO 2013/024008 A1 (BASF SE [DE]; KOERBER KARSTEN [DE]; DESHMUKH PRASHANT [DE]; KAISER FLO) 21 February 2013 (2013-02-21) cited in the application Page 50, scheme 4; page 101, example P3.	1-16
A	WO 2013/076092 A1 (BASF SE [DE]) 30 May 2013 (2013-05-30) cited in the application Page 26, scheme 1; page 44, example P.3.	1-16
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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
25 July 2014		05/08/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, Thomas

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/062709

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/037688 A1 (SOLVAY [BE]; BRAUN MAX [DE]) 8 April 2010 (2010-04-08) cited in the application Abstract; claims 1, 6, 12. -----	1-16
A	BALSAMO ET AL.: "Synthesis of heteroaromatic analogues of (2-aryl-1-cyclopentenyl-1-alkylidene)-(arylmethoxy)amine COX-2 inhibitors: effects on the inhibitory activity of the replacement of the cyclopentene central core with pyrazole, thiophene or isoxazole ring", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 157-168, XP004413075, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01448-4 cited in the application Page 160, figure 3; page 164, paragraph 6.1.1. -----	1-16
A	IAROSHENKO ET AL.: "A general strategy for the synthesis of difluoromethyl-containing pyrazoles, pyridines and pyrimidines", TETRAHEDRON, vol. 67, no. 31, 19 May 2011 (2011-05-19), pages 5663-5677, XP028233327, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2011.05.085 [retrieved on 2011-05-27] cited in the application Abstract; page 5667, scheme 5: reaction of 15 + 19 -> 20; page 5668, paragraph 3.8; page 5675, paragraph 3.8.47. -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/062709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007043677 A1	19-04-2007	AR 056208 A1	26-09-2007
		AU 2006300182 A1	19-04-2007
		BR P10617221 A2	24-11-2009
		CA 2623202 A1	19-04-2007
		DK 1937664 T3	18-07-2011
		EP 1937664 A1	02-07-2008
		EP 2251336 A1	17-11-2010
		JP 2013047270 A	07-03-2013
		KR 20080059202 A	26-06-2008
		PT 1937664 E	07-07-2011
		TW 200800018 A	01-01-2008
		TW 201234964 A	01-09-2012
		US 2009181956 A1	16-07-2009
		US 2011071291 A1	24-03-2011
		WO 2007043677 A1	19-04-2007
		WO 2013024008 A1	21-02-2013
CA 2842857 A1	21-02-2013		
CN 103842336 A	04-06-2014		
EP 2742021 A1	18-06-2014		
KR 20140064849 A	28-05-2014		
US 2014155451 A1	05-06-2014		
WO 2013024008 A1	21-02-2013		
WO 2013076092 A1	30-05-2013	AU 2012342564 A1	12-06-2014
		WO 2013076092 A1	30-05-2013
WO 2010037688 A1	08-04-2010	CA 2735921 A1	08-04-2010
		CN 102164898 A	24-08-2011
		EP 2334645 A1	22-06-2011
		JP 2012504153 A	16-02-2012
		KR 20110066201 A	16-06-2011
		US 2011178297 A1	21-07-2011
		US 2013237710 A1	12-09-2013
		WO 2010037688 A1	08-04-2010

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, LT, 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

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100180862

弁理士 花井 秀俊

(72)発明者 ツィエルケ, トーマス

ドイツ連邦共和国 6 7 4 5 4 ハスロツホ, リースリングシュトラッセ 1 2

(72)発明者 ドムレス, モニカ

ドイツ連邦共和国 6 7 2 2 7 フランケンタール, カロリーネンシュトラッセ 2 2

(72)発明者 コラディン, クリストファー

ドイツ連邦共和国 6 7 3 7 7 ゴンマースハイム, リートブルクシュトラッセ 1 1

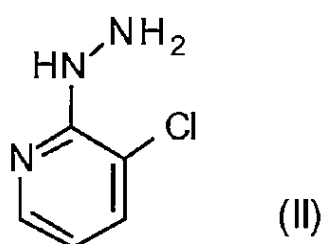
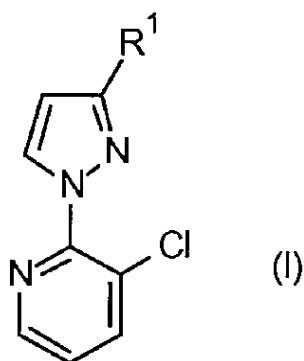
(72)発明者 ケルバー, カルステン

ドイツ連邦共和国 6 9 2 1 4 エッペルハイム, ヒンテレ リスゲヴァン 2 6

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC22 DD12 EE03 EE05

4H039 CA42 CA71 CD40 CH10

【要約の続き】



【選択図】なし