

(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
2022年9月15日(15.09.2022)



(10) 国際公開番号

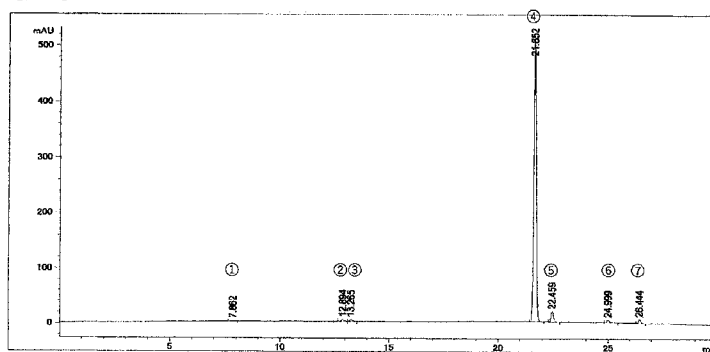
WO 2022/191139 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/009771
- (22) 国際出願日: 2022年3月7日(07.03.2022)
- (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 2021-037729 2021年3月9日(09.03.2021) JP
- (71) 出願人:石原産業株式会社(ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 浅川 堅一 (ASAKAWA Kenichi); 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号 石原産業株式会社内 Osaka (JP). 高橋 祐樹(TAKAHASHI Yuki); 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号 石原産業株式会社内 Osaka (JP). 森戸 大介(MORITO Daisuke); 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号 石原産業株式会社内 Osaka (JP). 釘屋 敦基(KUGIYA Atsuki); 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号 石原産業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人 T. S. パートナーズ, 外(T.S. PARTNERS et al.); 〒1010047 東京

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 3-BROMO-1-(3-CHLOROPYRIDIN-2-YL)-1H-PYRAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID ESTER

(54) 発明の名称: 3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステル_の製造方法

[図1]



AA Peak
BB Area

ピーク AA	RT [min]	面性 [%] BB
1	7.862	0.2903
2	12.894	0.7763
3	13.265	0.7113
4	21.652	93.1493
5	22.459	3.2535
6	24.999	0.7790
7	26.444	1.0403

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a method for producing an intermediate for the production of a high-purity anthranilamide-based pesticide with high yield and high efficiency. Provided is a method for producing a compound represented by formula (I) or a salt thereof, the method being characterized by comprising: (1) a step for reacting a compound represented by formula (II) or a salt thereof with POBr₃ without using a

WO 2022/191139 A1

都千代田区内神田一丁目18番13号内
神田中央ビル7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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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：

一 国際調査報告(条約第21条(3))

solvent or in a solvent; (2) a step for post-treating a reaction mixture produced in the step (1) to produce a compound represented by formula (III) or a salt thereof; and (3) a step for reacting the compound represented by formula (III) or the salt thereof produced in the step (2) with a peroxydisulfuric acid salt in a solvent comprising at least one amide-type solvent without adding sulfuric acid. This production method makes it possible to produce an intermediate for the production of a high-purity anthranilamide-based pesticide with high yield and high efficiency. The formulae (I), (II) and (III) are as described in the description.

(57) 要約：高純度なアントラニルアミド系殺虫剤の製造中間体の高収率かつ効率的な製造方法を提供する。式(1)で表される化合物又はその塩の製造方法であって、(1)無溶媒又は溶媒中で、式(11)で表される化合物又はその塩及び $POBr_3$ を反応させる工程、(2)前記工程(1)で得られた反応混合物を後処理し、式(111)で表される化合物又はその塩を得る工程、並びに(3)少なくとも一種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒中で、硫酸を添加せずに、前記工程(2)で得られた式(111)で表される化合物又はその塩、及びペルオキシ二硫酸塩を反応させる工程を含むことを特徴とする、式(1)で表される化合物又はその塩の製造方法を提供する。この製造方法では、高純度なアントラニルアミド系殺虫剤の製造中間体を高収率かつ効率的に製造することができる。式(1)、(11)及び(111)は明細書に記載の通り。

明 細 書

発明の名称：

3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、高純度な3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステル及び3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの高収率かつ効率的な工業的製造に適した製造方法に関する。

背景技術

[0002] 3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステル及び3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルは、アントラニルアミド系殺虫剤の重要な製造中間体である。これらの製造中間体の製造方法としては、特許文献1及び特許文献3~4が知られている。また、3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの類似化合物の製造方法も知られている（例えば、特許文献2及び非特許文献1）。

[0003] 特許文献1には、3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステル及び3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの製造方法として、スキーム2及びスキーム3が開示されている。

[0004] 特許文献1のスキーム2では、溶媒中で、2-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-オキソピラゾリジン-3-カルボン酸エステルを包含する化合物とハロゲン化剤を反応させるハロゲン化反応が記載されている。特許文

献1の実施例9Aでは、アセトニトリル溶媒中で、2-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-オキソピラゾリジン-3-カルボン酸エチルとPOBr₃を反応させた後、後処理時に複数回のろ過精製を行う、3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの製造が開示されている。

[0005] そして、特許文献1のスキーム3では、溶媒中で、酸の存在下で3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルを包含する化合物と酸化剤を反応させる酸化反応が記載されている。特許文献1の実施例12では、アセトニトリル溶媒、98%硫酸及び3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルを含む反応容器にペルオキシ二硫酸カリウムを添加し、3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルを製造する方法が開示されている。特許文献1の実施例12の反応収率は90%、及び反応生成物である3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルに約1%の1種類の構造不明物と0.5%のアセトニトリルを含むことが¹H-NMRより観察されたことが開示されている。

[0006] また、特許文献5~7においても、特許文献1のスキーム2及びスキーム3に相当する具体例が開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：国際公開第2003/016283号
特許文献2：国際公開第2015/058021号
特許文献3：中国特許出願公開第104557860号
特許文献4：中国特許出願公開第104496967号
特許文献5：国際公開第2003/015518号
特許文献6：国際公開第2003/015519号

特許文献7：国際公開第2003/024222号

[0008] 非特許文献1：Org. Process Res. Dev. 2019, 23, 2133-2141

発明の概要

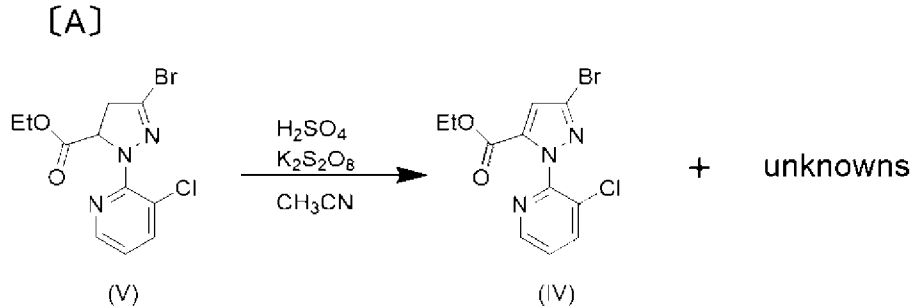
発明が解決しようとする課題

[0009] 農薬原体としてアントラニルアミド系殺虫剤を工業的に製造する場合、所定の規格に適合するように、高純度のアントラニルアミド系殺虫剤を高収率かつ安価に製造しなければならない。そのためには、アントラニルアミド系殺虫剤の製造中間体も高純度かつ高収率で製造する必要があり、さらに効率的に製造する方法が望まれている。

[0010] 本発明者らが、特許文献1のスキーム3に従って下記のスキーム〔A〕の通り、式(V)で表される3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(以下、化合物(V)ともいう)から式(IV)で表される3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(以下、化合物(IV)ともいう)を製造すると、その反応収率は特許文献1の実施例12に記載されている収率よりも低く、生成物には化合物(IV)に加えて構造不明の複数の不純物が含まれることがHPLCによるクロマトグラム(図1)及び¹H-NMRスペクトル(図2)より観察された。図1より、生成物には1%を超える不純物が2種類含まれることが明らかになった。さらに、その2種類の不純物以外に複数の不純物が生成物に含まれ、不純物の総量は6%を超えることが確認された。そして、特許文献1に記載された製造方法で得られた生成物からこれらの不純物を除去するには、特許文献1の実施例9Aに記載されているように、例えば、反応生成物をろ過精製する操作が複数回必要であることが想定されるため、特許文献1に記載された化合物(V)から化合物(IV)の製造方法は操作面で非効率的であると言える。したがって、特許文献1に記載された化合物(V)から化合物(IV)の製造方法は、高純度のアントラニルアミド系殺虫剤の製造中間体を高

収率、かつ効率的に製造するには不適である。

[0011] [化1]



[0012] 特許文献1及び特許文献5～7には、化合物(V)から化合物(IV)の製造において反応生成物である化合物(IV)に約1%の1種類の構造不明の不純物及び0.5%のアセトニトリルを含むことは示唆されているが、その他の不純物の生成及び不純物の生成を抑制する手段に関する記載は無い。

[0013] 一方、特許文献2のスキーム1の工程bにおいて、ジヒドロ-1H-ピラゾール環上にアルコキシカルボニル基を有さない3-(3-クロロ-4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル)ピリジンを、ジメチルホルムアミド溶媒中でペルオキシ二硫酸カリウムと反応させる酸化反応が記載されている。しかしながら、特許文献2の実施例2は、反応収率は54%と低く、工業的製造方法に利用するためには大幅な収率改善の必要がある。さらに、3-ブromo-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの製造及びその不純物に関する記載は無い。

[0014] 非特許文献1のスキーム1には、特許文献2のスキーム1の工程bと同じ原料及び同じ酸化反応が記載されている。しかしながら、非特許文献1も特許文献2と同じように3-ブromo-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの製造及びその不純物に関する記載は無い。

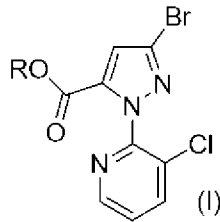
[0015] 一方、特許文献3及び4にも、3-ブromo-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの製造及びその不純物に関する具体的な記載が無い。

課題を解決するための手段

- [0016] 本発明者らは、より高純度な3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルを高収率かつ効率的に製造するために種々検討を行った。その検討の結果、3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルの製造において、酸化剤にペルオキソ二硫酸塩を用いた酸化反応において硫酸を添加しないことにより不純物の生成が抑えられることを見出した。
- [0017] そして、本発明者らは反応条件をさらに検討し、実質的に無水条件で酸化反応を実施することで、より高純度な3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルを高収率で製造することが可能であることを見出した。
- [0018] さらに、より高純度な3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルを効率的に製造するために、原料である3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルも高純度で効率的に製造することが望まれる。そこで、本発明者らが、特許文献1及び特許文献5～7に記載されている方法で3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルを製造すると、後処理工程で複数回のろ過精製が必要であり、操作が非常に煩雑であり、かつ反応生成物のロスが多かった。したがって、特許文献1及び特許文献5～7に記載の方法では、高純度な3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エステルを効率的に高収率で製造するには不適であることを見出した。
- [0019] そこで、特定の溶媒及び特定の反応試薬を選択し、反応条件及び後処理方法を改良することにより、従来の方法のような煩雑な操作を必要としない、不純物の含有量が非常に少ないアントラニルアミド系殺虫剤の製造中間体を高収率かつ効率的に製造できることを見出した。さらに、本発明の製造方法はスケールアップすることができ、工業的製造に適した製造方法であることを見出した。

[0020] すなわち、本発明は、式（Ⅰ）で表される化合物又はその塩（以下、単に化合物（Ⅰ）ともいう）：

[0021] [化2]

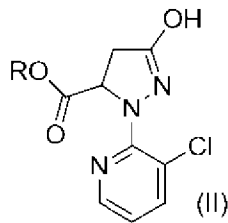


[0022] （式中、Rは、炭素原子数1～3のアルキル基である）

の製造方法であって、

（1）無溶媒又は溶媒中で、式（ⅠⅠ）で表される化合物又はその塩（以下、単に化合物（ⅠⅠ）ともいう）：

[0023] [化3]

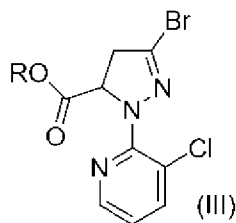


[0024] （式中、Rは、前述のとおりである）

とPOBr₃とを反応させる工程、

（2）上記工程（1）で得られた反応混合物を後処理し、式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物又はその塩（以下、単に化合物（ⅠⅠⅠ）ともいう）：

[0025] [化4]



[0026] （式中、Rは、前述のとおりである）

を得る工程、並びに

（3）少なくとも一種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒中で、硫酸を添加せ

ずに、上記工程（２）で得られた式（１１１）で表される化合物又はその塩とペルオキシ二硫酸塩とを反応させる工程、を含むことを特徴とする、式（１）で表される化合物又はその塩の製造方法を提供する。

発明の効果

[0027] 本発明によれば、アントラニルアミド系殺虫剤の製造に有用な製造中間体である化合物（１）及び化合物（１１１）を高純度かつ高収率で製造することができる。さらに、従来の化合物（１）及び化合物（１１１）の製造方法と比較して、本発明は高純度な化合物（１）及び化合物（１１１）をより高収率かつ効率的に製造することができる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]比較実施例２において得られた生成物のHPLC分析によるクロマトグラムである。

[図2]比較実施例２において得られた生成物の¹H-NMR分析によるスペクトルである。

発明を実施するための形態

[0029] [式（１）の化合物の製造方法]

本発明の化合物（１）の製造方法は、溶媒中で化合物（１１）とPOBr₃とを反応させる工程（１）、工程（１）で得られた反応混合物を後処理して化合物（１１１）を得る工程（２）、並びに少なくとも一種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒中で、硫酸を添加せずに、工程（２）で得られた化合物（１１１）とペルオキシ二硫酸塩とを反応させる工程（３）を含むことを特徴とする。

[0030] 式（１）、（１１）又は（１１１）として表される化合物の塩としては、農業上許容されるものであればあらゆるものを含み、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩など）、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩（例えば、ジメチルアンモニウム塩、トリエチルアンモニウム塩

など)、酸付加塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩類(リン酸一水素塩、リン酸二水素塩など)、過塩素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩など)などが挙げられる。式(1)、(11)又は(111)中のRとして示される炭素原子数1~3のアルキル基は、反応が進行する限り特に限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、及びイソプロピルが好ましく、エチルがより好ましい。

[0031] 本発明における化合物(11)は、当技術分野において公知の方法、例えば、特許文献1、5~7などに記載された方法又はそれに準じる方法により製造することができ、或いは市販品を使用することもできる。

[0032] 工程(1)の反応における化合物(11)と POBr_3 の使用量は、反応が進行する限り特に限定されないが、化合物(11)1モルに対して、例えば、0.3~2モル、好ましくは、0.4~1.5モル、より好ましくは、0.5~1モルの POBr_3 を使用することができる。

[0033] 工程(1)の反応において使用される溶媒としては、工程(1)の反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、ニトリル系溶媒(例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリルなど)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼンなど)、エーテル系溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アニソールなど)、エステル系溶媒(例えば、酢酸エチル、酢酸ブチルなど)、ケトン系溶媒(例えば、アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノンなど)、アミド系溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど)、芳香族炭化水素系溶媒(例えば、トルエン、キシレンなど)、極性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、酢酸など)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。また、工程(1)の反応は、無溶媒条件においても実施することができる。これらの中でも、工程(1)又は工程(3)のそれぞれの反応収率、並びに得られる化合物(1)又は(111)のそれぞれの純度の観点から、ニトリル系溶媒、ハロゲン系溶媒及び芳香族炭化水素系溶媒からなる群

から選択される少なくとも1種以上が好ましく、ニトリル系溶媒及びハロゲン系溶媒からなる群から選択される少なくとも1種以上がより好ましく、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン及びクロロベンゼンからなる群から選択される少なくとも1種以上がさらに好ましい。溶媒の使用量は、工程(1)の反応が進行する限り特に限定されないが、化合物(11)に対して、例えば、0.1~20倍量(V/W)、好ましくは、1~10倍量(V/W)、より好ましくは2~5倍量(V/W)である。

[0034] 工程(1)の反応形態について、化合物(11)、 $POBr_3$ 、及び溶媒の添加の順序は、特に限定されず、任意の順序で添加及び混合すればよい。化合物(11)、 $POBr_3$ 、及び溶媒の反応系への添加は、一度に又は分割して行ってもよいし、連続的であってもよい。例えば、添加の順序としては、すべての成分を一度に混合してもよいし、或いは、一部の成分を後で添加してもよく、このような添加の具体例としては、例えば、化合物(11)及び溶媒を混合し、そこに $POBr_3$ を添加する、などが挙げられる。

[0035] 工程(1)の反応温度は、通常、室温(20~30℃)~100℃程度、好ましくは、70~90℃程度である。上記工程(1)の反応時間は、通常、0.5~48時間程度、好ましくは、1~24時間程度、より好ましくは、1~8時間程度である。

[0036] 工程(1)の反応の終了後、工程(2)において、例えば、中和、抽出、蒸留、溶媒留去、洗浄、ろ過及び乾燥などの常法による後処理を行うことにより、化合物(111)を得る、例えば、単離することができる。その後、必要により、再結晶、洗浄、カラムクロマトグラフィーなどの常法により、化合物(111)を精製してもよい。或いは、化合物(111)を単離することなく、又は単離された化合物(111)を精製することなく、得られた化合物(111)をそのまま次の反応に使用することもできる。上記後処理としては、式(I)で表される化合物の純度向上の観点から、中和、抽出及び蒸留が好ましく、これらの組み合わせがより好ましい。

[0037] 工程(2)は、好ましくは、以下の工程を含むことを特徴とする。

(2-1) : 工程(1) で得られた反応混合物を塩基と混合し、混合物を得る工程、及び

(2-2) : 工程(2-1) で得られた混合物から工程(1) の溶媒を除去し、式(111) で表される化合物又はその塩を含む混合物を得る工程。

[0038] さらに、工程(2) は、より好ましくは、工程(2-2) の後に、以下の工程を含むことも特徴とする。

(2-3) : 溶媒を用いて工程(2-2) で得られた混合物から、式(111) で表される化合物又はその塩及び溶媒を含む抽出物を得る工程、及び

(2-4) : 工程(2-3) で得られた抽出物に含まれる溶媒をアミド系溶媒に置換する工程。

[0039] 工程(2-1) において使用される塩基としては、アルカリ金属の水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属の炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属の炭酸水素塩(例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば水酸化カルシウムなど)、アルカリ土類金属の炭酸塩(例えば炭酸カルシウムなど)、アルカリ土類金属の炭酸水素塩(例えば炭酸水素カルシウムなど)、又はこれらの混合物が挙げられる。これらの中でも、収率並びに得られる化合物(1) 又は(111) の純度の観点から、アルカリ金属の水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、及びアルカリ金属の炭酸水素塩(例えば炭酸水素ナトリウムなど) が好ましく、アルカリ金属の水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) がより好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムがさらに好ましい。塩基の形態は、工程(1) の反応をクエンチできる限り特に限定されないが、例えば、固形物、水溶液などが挙げられる。塩基の形態が水溶液の場合、水溶液中の塩基の濃度は例えば1~50重量%であり、好ましくは5~40重量%であり、より好ましくは10~30重量%である。塩基の使用量は、工程(1) の反応をクエンチできる限り特に限定されないが、化合物(111) 1モルに対して、例えば1~3モルであり、好ましくは1.5~2.

5モルであり、より好ましくは1.7～2モルである。反応混合物と塩基を混合する時の温度は、通常0～60℃程度であり、好ましくは、10～30℃程度である。また、この工程に要する時間は、通常、0.5～24時間程度であり、好ましくは0.5～8時間程度であり、より好ましくは1～8時間程度である。

[0040] さらに、工程（1）又は工程（3）のそれぞれの反応収率、並びに得られる化合物（1）又は（111）のそれぞれの純度の観点から、上記工程（1）で得られた反応混合物を塩基と混合して得られた混合物のpHは、例えば、6～12、好ましくは、7～10、より好ましくは、8～9である。

[0041] 工程（2-2）において工程（2-1）の混合物から工程（1）の溶媒を除去する操作としては、例えば、減圧下又は常圧下で溶媒を留去するなどの常法が使用できる。

[0042] 工程（2-3）において抽出で使用される溶媒は、工程（1）又は工程（3）のそれぞれの反応収率、及び純度に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼンなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチルなど）、芳香族炭化水素系溶媒（例えば、トルエン、キシレンなど）、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。これらの中でも、工程（1）又は工程（3）のそれぞれの反応収率、並びに得られる化合物（1）又は（111）のそれぞれの純度の観点から、工程（2-3）において抽出で使用される溶媒は、ハロゲン系溶媒及びエステル系溶媒からなる群から選択される少なくとも1種以上が好ましく、ジクロロメタン、酢酸エチル及び酢酸ブチルからなる群から選択される少なくとも1種以上がより好ましく、ジクロロメタン及び酢酸エチルからなる群から選択される少なくとも1種以上が特に好ましい。抽出で使用される溶媒の使用量は、化合物（111）に対して、例えば、0.5～15倍量（V/W）であり、好ましくは1～10倍量（V/W）であり、より好ましくは1～8倍量（V/W）である。工程（2-3）において抽出する操作、例えば、分液などの常法により、化合

物（111）及び抽出で使用される溶媒を含む混合物を得ることができる。

[0043] 工程（2-4）の溶媒の置換において使用されるアミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド及びこれらの混合溶媒などが挙げられる。これらの中でも、アミド系溶媒は、工程（3）の反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、及びこれらの混合溶媒が好ましい。特に、工程（3）の反応収率、及び得られる化合物（1）の純度の観点から、アミド系溶媒はジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、及びジメチルアセトアミドからなる群から選択される少なくとも1種以上が好ましく、ジメチルホルムアミド、及びジメチルアセトアミドからなる群から選択される少なくとも1種以上がより好ましい。アミド系溶媒の使用量は、工程（3）の反応収率、及び純度に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、化合物（111）に対して、例えば、1~20倍量（V/W）であり、好ましくは2~15倍量（V/W）であり、より好ましくは3~10倍量（V/W）である。工程（2-4）においてアミド系溶媒へ置換する操作、例えば、工程（2-3）の抽出で使用した溶媒を留去し、化合物（111）を得た後、その得られた化合物（111）と上記アミド系溶媒を混合するなどの常法により、化合物（111）及びアミド系溶媒を含む混合物を得ることができる。

[0044] 工程（3）は、少なくとも一種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒中で、硫酸を添加せずに、工程（2）で得られた化合物（111）とペルオキシ二硫酸塩とを反応させることを特徴とする。本発明において、硫酸を添加しないことにより、後述の実施例で示すように、得られる化合物（1）の純度が改善される。

[0045] 工程（3）の反応において使用されるペルオキシ二硫酸塩としては、工程（3）の反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、ペルオキシ二硫酸ナトリウム、ペルオキシ二硫酸カリウム、ペルオキシ二硫酸ア

ンモニウム、又はこれらの混合物が挙げられる。これらの中でも、工程（3）の反応で得られる化合物（1）の純度及び反応収率の観点から、ペルオキソ二硫酸ナトリウム、ペルオキソ二硫酸アンモニウムが好ましく、ペルオキソ二硫酸ナトリウムがより好ましい。工程（3）の反応における化合物（111）及びペルオキソ二硫酸塩の使用量は、工程（3）の反応が進行する限り特に限定されないが、化合物（111）1モルに対して、例えば、1～3モルであり、好ましくは1.2～2.5モルであり、より好ましくは1.4～2モルである。

[0046] 工程（3）の反応において使用されるアミド系溶媒は、工程（3）の反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及びこれらの混合溶媒などが挙げられる。これらの中でも、工程（3）の反応収率及び得られる化合物（1）の純度の観点から、工程（3）におけるアミド系溶媒は、ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミドからなる群から選択される少なくとも1種以上が好ましく、ジメチルホルムアミドがより好ましい。工程（3）の反応において使用されるアミド系溶媒の使用量は、工程（3）の反応が進行する限り特に限定されないが、化合物（111）に対して、例えば1～20倍量（V/W）であり、好ましくは2～15倍量（V/W）であり、より好ましくは3～10倍量（V/W）である。

[0047] 工程（2-1）～工程（2-4）を行う場合、工程（3）の反応において、工程（2-4）で得られた化合物（111）及びアミド系溶媒を含む混合物と上記記載のペルオキソ二硫酸塩を使用すればよい。この場合、反応に悪影響を及ぼさない限り、工程（3）の反応の溶媒は工程（2-3）の溶媒を含んでいてもよい。

[0048] 工程（3）の反応の形態について、化合物（111）、ペルオキソ二硫酸塩、溶媒の添加の順序は、特に限定されず、任意の順序で添加及び混合すればよい。化合物（111）、ペルオキソ二硫酸塩、溶媒の反応系への添加は、一度に又は分割して行ってもよいし、連続的であってもよい。ここで、工

程（２－４）～工程（３）を行う場合、必要に応じて溶媒を添加してもよい。例えば、添加の順序としては、例えば、化合物（１１１）及び溶媒を混合して得られた混合物にペルオキシ二硫酸塩を添加する、などが挙げられる。これらの中でも、工程（３）の反応収率及び得られる化合物（１）の純度の観点から、化合物（１１１）及び溶媒の混合物にペルオキシ二硫酸塩を添加する時の温度は通常、室温（２０～３０℃）～１００℃程度であり、好ましくは５０～８０℃程度である。工程（３）で使用する溶媒は、工程（３）の反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは少なくとも１種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒であり、そのアミド系溶媒の割合は好ましくは７０～１００％、より好ましくは８０～１００％、さらに好ましくは１００％である。

[0049] さらに、工程（３）の反応は、実質的に無水条件で行われることが好ましい。工程（３）の反応の実質的に無水条件とは、少なくとも１種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒及び化合物（１１１）の混合物の水分値の範囲が、工程（３）の反応に悪影響を及ぼさない数値範囲を意味する。その具体的な水分値は、上記工程（３）の反応が進行する限り特に限定されないが、上記工程（３）の反応収率及び得られる化合物（１）の純度の観点から、例えば、５，０００ｐｐｍ以下であり、好ましくは３，０００ｐｐｍ以下であり、より好ましくは１，０００ｐｐｍ以下である。工程（３）の反応が実質的に無水条件で進行するための操作としては、例えば、工程（３）の反応において硫酸を使用しない、脱水溶媒を使用する、又は共沸脱水を行うなどの操作を利用できる。この操作により、実質的に無水条件で工程（３）の反応を行うことができる。

[0050] 工程（３）の反応温度は、通常、室温（２０～３０℃）～１００℃程度であり、好ましくは６０～８０℃程度である。工程（３）の反応時間は、通常、０．５～２４時間程度であり、好ましくは０．５～８時間程度であり、より好ましくは、１～５時間程度である。

[0051] 工程（３）の反応の終了後、必要に応じて、例えば、中和、抽出、洗浄、

乾燥などの常法による後処理を行うことにより、化合物（１）を単離することができる。その後、必要により、再結晶、洗浄、カラムクロマトグラフィーなどの常法により、化合物（１）を精製してもよい。あるいは、単離された化合物（１）を精製することなく、そのまま次のアントラニルアミド系殺虫剤の製造中間体の製造に使用することもできる。

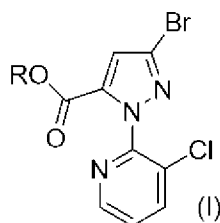
[0052] 本反応により得られる化合物（１）の純度は、通常、９０％以上であり、好ましくは９５％以上であり、より好ましくは９８％以上である。また、本反応により得られる化合物（１）に含有される個々の不純物の量は、通常、それぞれ２％以下であり、好ましくはそれぞれ１％以下であり、より好ましくは不純物を実質的に含有しない。また、本反応により得られる化合物（１）に含有される不純物の総量は、通常、それぞれ２％以下であり、好ましくはそれぞれ１％以下であり、より好ましくは不純物を実質的に含有しない。ここで、“不純物を実質的に含有しない”とは、不可避免的に混入する不純物の量であって、使用されるアントラニルアミド系殺虫剤に悪影響を与えない程度の量を意味する。このような化合物（１）を使用してアントラニルアミド系殺虫剤の重要な製造中間体を製造することにより、農薬原体としての規格を満たす高純度のアントラニルアミド系殺虫剤を製造することができる。

[0053] 本発明の方法における種々の構成要素は、前述した複数の例示や条件の中から、例えば、前述した通常範囲の例示及び条件だけでなく好ましい範囲の例示及び条件の中から適宜選択し、かつ、相互に組み合わせることができる。

[0054] 以下に本発明の好ましい実施形態の一例を列記するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[１] 式（１）で表される化合物又はその塩：

[0055] [化5]

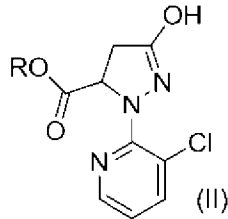


[0056] (式中、Rは、炭素原子数1～3のアルキル基である)

の製造方法であって、

(1) 無溶媒又は溶媒中で、式(ⅠⅠ)で表される化合物又はその塩：

[0057] [化6]

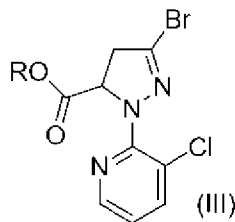


[0058] (式中、Rは、前述のとおりである)

と POBr_3 とを反応させる工程、

(2) 工程(1)で得られた反応混合物を後処理し、式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物又はその塩(以下、単に化合物(ⅠⅠⅠ)ともいう)：

[0059] [化7]



[0060] (式中、Rは、前述のとおりである)

を得る工程、並びに

(3) 少なくとも一種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒中で、硫酸を添加せずに、工程(2)で得られた式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物又はその塩とペルオキシ二硫酸塩とを反応させる工程、

を含む、式(Ⅰ)で表される化合物又はその塩の製造方法。

[2] 工程(2)が、以下の工程を含む、[1]に記載の製造方法：

(2-1)：工程(1)で得られた反応混合物を塩基と混合し、混合物を得る工程、及び

(2-2)：工程(2-1)で得られた混合物から工程(1)の溶媒を除去し、式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物又はその塩を含む混合物を得る工程。

[3] 工程(2-2)の後に以下の工程を含む、[2]に記載の製造方法：
(2-3)：溶媒を用いて工程(2-2)で得られた混合物から、式(11)で表される化合物又はその塩及び溶媒を含む抽出物を得る工程、及び
(2-4)：工程(2-3)で得られた抽出物に含まれる溶媒をアミド系溶媒に置換する工程。

[4] 工程(3)におけるペルオキソ二硫酸塩との反応が、実質的に無水条件で行われることを特徴とする、[1]～[3]のいずれか一項に記載の製造方法。

[5] 工程(1)の溶媒が、ニトリル系溶媒、ハロゲン系溶媒及び芳香族炭化水素系溶媒からなる群から選択される1種以上である、[1]～[4]のいずれか一項に記載の製造方法。

[6] 工程(1)の溶媒が、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン及びクロロベンゼンからなる群から選択される1種以上である、[5]に記載の製造方法。

[7] 工程(2-1)において使用される塩基が、アルカリ金属の水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、及びアルカリ金属の炭酸水素塩(例えば炭酸水素ナトリウムなど)からなる群から選択される少なくとも1種以上である、[2]～[6]のいずれか一項に記載の製造方法。

[8] 工程(2-1)の塩基が、アルカリ金属の水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)である、[2]～[6]のいずれか一項に記載の製造方法。

[9] 工程(2-1)の塩基が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである、[2]～[6]のいずれか一項に記載の製造方法。

[10] 工程(2-1)の塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸水素ナトリウムである、[2]～[6]のいずれか一項に記載の製造方法。

[11] 工程(2-3)及び(2-4)の溶媒が、ハロゲン系溶媒又はエステル系溶媒である、[3]～[10]のいずれか一項に記載の製造方法。

[12] 工程(2-3)及び(2-4)の溶媒が、ジクロロメタン、酢酸エチル及び酢酸ブチルからなる群から選択される少なくとも1種以上である、

[3]～[11]のいずれか一項に記載の製造方法。

[13] 工程(2-3)及び(2-4)の溶媒が、ジクロロメタン及び酢酸エチルからなる群から選択される少なくとも1種以上である、[3]～[11]のいずれか一項に記載の製造方法。

[14] 工程(3)のペルオキシ二硫酸塩が、ペルオキシ二硫酸ナトリウム、ペルオキシ二硫酸カリウム、及びペルオキシ二硫酸アンモニウムからなる群から選択される少なくとも1種以上である、[1]～[13]のいずれか一項に記載の製造方法。

[15] 工程(3)のペルオキシ二硫酸塩が、ペルオキシ二硫酸ナトリウム、又はペルオキシ二硫酸アンモニウムである、[1]～[13]のいずれか一項に記載の製造方法。

[16] 工程(3)のペルオキシ二硫酸塩が、ペルオキシ二硫酸ナトリウムである、[1]～[13]のいずれか一項に記載の製造方法。

[17] 工程(3)におけるアミド系溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド及びジメチルアセトアミドからなる群から選択される少なくとも1種以上である、[1]～[16]のいずれか一項に記載の製造方法。

[18] 工程(3)におけるアミド系溶媒が、ジメチルホルムアミド、及びジメチルアセトアミドからなる群から選択される少なくとも1種以上である、[1]～[17]のいずれか一項に記載の製造方法。

[19] 工程(3)におけるアミド系溶媒が、ジメチルホルムアミドである、[1]～[18]のいずれか一項に記載の製造方法。

[20] 工程(3)のアミド系溶媒がジメチルホルムアミドであり、ペルオキシ二硫酸塩がペルオキシ二硫酸ナトリウムである、[1]～[18]のいずれか一項に記載の製造方法。

実施例

[0061] 次に本発明の実施例を記載するが、本発明はこれらに限定して解釈されるものではない。

[0062] 本実施例における¹H-NMRの分析条件は以下の通りである。

- ・使用機器：日本電子株式会社製JNM-ECX500
- ・測定溶媒：重ジメチルスルホキシド
- ・共鳴周波数：500MHz

[0063] 本実施例におけるHPLCの分析条件は以下の通りである。

[反応追跡]

- ・使用機器：株式会社島津製作所製Nexera XSシリーズ
- ・カラム：株式会社クロマニックテクノロジーズ製 SunShell C 18 2.6 μm (2.1×100mm)
- ・検出：UV検出器(254nm)
- ・カラム温度：40℃
- ・流速：0.5ml/min
- ・移動相：A液：0.1%ギ酸水溶液、及びB液：アセトニトリル
グラジエント条件は以下の通りである。

[0064] [表1]

時間(分)	0	0.5	3.0	4.0	5.0	5.1	6.0
A液(%)	70	70	30	10	10	70	70
B液(%)	30	30	70	90	90	30	30

[0065] [純度分析]

- ・使用機器：Agilent Technologies社製 1260 Infinity
- ・カラム：Cadenza CD-C18 3μm 4.6×150mm
- ・検出：UV検出器(254nm)
- ・カラム温度：45℃
- ・流速：1.0ml/min
- ・移動相：A液：0.1%ギ酸水溶液、及びB液：アセトニトリル

グラジエント条件は以下の通りである。

[0066] [表2]

時間 (分)	0	15	30
A液 (%)	75	55	10
B液 (%)	25	45	90

[0067] 本実施例における水分値を測定する際の分析条件は以下の通りである。

- ・ 使用機器：平沼産業社製、AQ-2250
- ・ 使用試薬：平沼産業社製、アクアライトRS-A 一般用水分測定発生液
- ・ 方式：電量法
- ・ 電解セル：一室セル

[0068] [実施例1] 化合物(V)の合成

純度96%の1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(以下、単に化合物(VI)ともいう。)20gとアセトニトリル15.1gの混合物に、オキシ臭化リン14.0gとアセトニトリル15.1gの混合物を室温で滴下し反応混合物を得た。その反応混合物を還流温度に昇温し、同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(V)が99.0面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を20~30℃に冷却し、同温度で水20gをゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物に60~62℃の間で20%水酸化ナトリウム水溶液24mlを加え、pHを約8に調整した。pHを調整された混合物を60℃で20分間攪拌し、その混合物からアセトニトリルを常圧下留去した後、ジクロロメタン105.6gで抽出を行い、化合物(V)とジクロロメタンを含む混合物124.2gを得た。

[0069] [実施例2] 化合物(IV)の合成

実施例1で得られた化合物(V)とジクロロメタンを含む混合物62.1g中のジクロロメタンを、ジメチルホルムアミド94.7g(8vol.)に置換し、化合物(V)とジメチルホルムアミドを含む混合物を得た。その混合物に、ペルオキソ二硫酸ナトリウム17.6g(2.0eq.)を60

℃下で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(IV)が92.0面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を氷冷し、同温度で水142.1gをゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物を20~30℃で1時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、得られた結晶を水で洗浄し、温風乾燥機で一晩乾燥することで、化合物(IV)10.1gを得た。(収率:85%(2Steps)、純度:99%)

[0070] [実施例3] 化合物(IV)の合成

(1) 純度99%の化合物(VI)900gとアセトニトリル1,415gの混合物に、オキシ臭化リン628gとアセトニトリル707gの混合物を室温で滴下し、反応混合物を得た。その反応混合物を還流温度に昇温し、同温度で2時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(V)が99.4面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を20℃まで冷却し、同温度で水900gをゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物に20%水酸化ナトリウム水溶液1,219gを加えてpHを約9に調整した。pHが調整された混合物を20~30℃で一晩攪拌した。そして、その混合物からアセトニトリルを減圧留去し、ジクロロメタン2,376gで抽出を行い、化合物(V)とジクロロメタンを含む混合物を得た。その混合物にジメチルホルムアミド5,947gを添加し、減圧下でジメチルホルムアミドに溶媒を置換し、化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物を得た。この際、HPLCを用いた純度分析の結果から反応は定量的に進行することを確認し、化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物の水分値は約3,000ppmであった。

[0071] (2) 続いて、前工程(1)で得られた化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物にペルオキシ二硫酸ナトリウム1,268gを60~70℃で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度下で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(IV)が86.4面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を20℃まで冷却し、同温度下で水2

、 213 g をゆっくり滴下し混合物を得た。得られた混合物を 20～30℃ で 1 時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、化合物 (I V) を含む白色結晶を得た。得られた結晶を水で洗浄し、温風乾燥機で一晩乾燥させることで、化合物 (I V) の粗結晶を得た (収率 : 65% (2 Steps)、純度 : 74%)。その粗結晶を水に懸濁させ、ろ過し、得られた結晶を温風乾燥機で一晩乾燥させることで、化合物 (I V) の結晶を得た (純度 96.9%)。

[0072] [実施例 4]

化合物 (V) 5 g とジメチルホルムアミド 28.3 g の混合物に、ペルオキソニ硫酸ナトリウム 7.16 g を 60～110℃ で添加し反応混合物を得た。表 3 中の E n t r y 2～4 については、表記の水分値となるように適宜水を添加した。得られた反応混合物を同温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、同温度で水 45.0 g をゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物を 20～30℃ で 1 時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、化合物 (I V) を含む結晶を得た。得られた結晶を水で洗浄し、温風乾燥機で一晩乾燥させ化合物 (I V) を得た。化合物 (V) とジメチルホルムアミドの混合物の水分値並びに反応温度について条件検討し、その結果を以下の表 3 に記載した。その結果より、本発明の反応条件によれば、幅広い温度範囲において高純度の化合物 (I V) が得られることが認められた。

[0073] [表 3]

E n t r y	反応温度 (°C)	水分値 (ppm)	収率 (%)	純度 (%)
1	60	456	82.9	99.9
2	60	1,030	83.3	96.9
3	60	2,303	84.9	97.9
4	60	5,061	76.5	95.7
5	70	391	84.2	98.9
6	80	438	80.1	98.0
7	90	583	66.0	99.1
8	100	454	74.3	96.1
9	110	440	67.9	96.1

[0074] [比較実施例1]

化合物(V) 5.0 g にジメチルホルムアミド 28.3 g 及び 97%濃硫酸 2.95 g を添加し混合物を得た。得られた混合物の水分値は約 1,900 ppm であった。得られた混合物にペルオキシ二硫酸ナトリウム 7.16 g を 60~70℃で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度で1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、同温度で水 45.0 g をゆっくり滴下し混合物を得た。得られた混合物を 20~30℃で1時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、化合物(IV)を含む結晶を得た。得られた結晶を水で洗浄、温風乾燥機で一晩乾燥させ化合物(IV)を得た。反応温度並びにその反応結果は、以下の表4の通りであった。実施例4の表3に記載のEntry 1と比較実施例1の表4に記載のEntry 10とを比較し、97%濃硫酸を添加した条件では、化合物(V)、ジメチルホルムアミド及び97%濃硫酸の混合物の水分値は高く、反応収率の低下が認められた。

[0075] [表4]

Entry	反応温度 (°C)	水分値 (ppm)	収率 (%)	純度 (%)
10	60	1,916	76.1	98.5

[0076] [比較実施例2]

特許文献1に記載の反応条件を基に、化合物(V) 10 g とアセトニトリル 75 mL の混合物に、97%濃硫酸 6.0 g を室温で添加し混合物を得た。得られた混合物の水分値は約 1,900 ppm であった。その後、その混合物にペルオキシ二硫酸カリウム 12.2 g を添加し反応混合物を得た。その得られた反応混合物を還流温度まで昇温し、同温で2時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(IV)の生成、及び未反応の化合物(V)を確認した。その反応混合物を 55℃まで冷却し、ろ過することで固形物を除去し、アセトニトリル 12 mL で2回洗浄を行った。ろ液を約 50 mL まで濃縮した後、濃縮された反応物を水 100 mL に添加し混合物を得た。得られた混合物を同温度で1時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、

化合物（ⅠⅤ）を含む粗結晶を得た。得られた粗結晶を25 mLの20%アセトニトリル水溶液と20 mLの水で洗浄し、温風乾燥機で一晩乾燥させ、化合物（ⅠⅤ）を得た。化合物（Ⅴ）及びアセトニトリルの混合物の水分値、反応温度並びにその反応結果は以下の表5の記載の通りであった。特許文献1に記載の反応条件で反応を実施したが、特許文献1に記載された反応結果（反応収率90%、及び反応生成物である化合物（ⅠⅤ）に約1%の1種類の不純物を含む）よりも低純度かつ低収率であった。さらに、実施例4の表3のEntry 6及び比較実施例2の表5のEntry 11を比較した結果、実施例4の表3のEntry 6の条件では比較実施例2の条件よりも純度及び収率の向上が認められた。

[0077] [表5]

Entry	反応温度 (°C)	水分値 (ppm)	収率 (%)	純度 (%)
11	83	1,982	62.9	86.5

[0078] [実施例5] 化合物（Ⅴ）の合成

化合物（ⅤⅠ）3 gとクロロベンゼン33.2 gの混合物に、オキシ臭化リン3.19 gとクロロベンゼン13.2 gの混合物を室温で滴下し反応混合物を得た。その反応混合物を100°Cに昇温し、同温度で終夜攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物（Ⅴ）が97.8面積%で生成したことを確認した。

[0079] [実施例6] 化合物（ⅠⅤ）の合成

化合物（Ⅴ）4 gとジメチルホルムアミド29.3 gの混合物（水分値約330 ppm）に、ペルオキソ二硫酸カリウム6.27 gを60°Cで添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度で1.5時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物（ⅠⅤ）が生成したことを確認した。

[0080] [実施例7] 化合物（ⅠⅤ）の合成

化合物（Ⅴ）5 gとジメチルホルムアミド28.3 gの混合物（水分値約953 ppm）に、ペルオキソ二硫酸アンモニウム5.48 gを60°Cで添

加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(IV)が生成したことを確認した。上記記載の定法の後処理を行い、化合物(IV)を得た。

[0081] [実施例8]

3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソプロピル(以下、単に化合物(VII))ともいう)の合成

(1) 純度91.8面積%の1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソプロピル5g(残り9.2%は化合物(VI))とアセトニトリル3.9gの混合物に、オキシ臭化リン3.3gとアセトニトリル3.9gの混合物を室温で滴下し、反応混合物を得た。その反応混合物を還流温度に昇温し、同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソプロピル(以下、単に化合物(VIII))ともいう)が91.0面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を26℃まで冷却し、同温度で水5gをゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物に20%水酸化ナトリウム水溶液7.6gを加えてpHを約7.8に調整し20~30℃で20分攪拌した。pHが調整された混合物からアセトニトリルを常圧下留去した後、ジクロロメタン19.8gで抽出を行い、化合物(VIII)とジクロロメタンを含む混合物を得た。化合物(VIII)とジクロロメタンを含む混合物にジメチルホルムアミド33gを添加し、常圧下でジメチルホルムアミドに溶媒を置換し、化合物(VIII)とジメチルホルムアミドの混合物を得た。

[0082] (2) 続いて、前工程(1)で得られた化合物(VIII)とジメチルホルムアミドの混合物にペルオキソ二硫酸ナトリウム6.7gを60~70℃で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度下で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(VII)が81.0面積%で生

成したことを確認した。上記記載の定法の後処理を行い、化合物（V I I）の粗結晶を得た。得られた粗結晶は、カラムクロマトグラフィーにて精製を行い、化合物（V I I）を得た（純度：97.5面積%）。

[0083] [実施例9] 化合物（I V）の合成

(1) 純度99%の化合物（V I）10gとアセトニトリル7.9gの混合物に、オキシ臭化リン6.9gとアセトニトリル15.7gの混合物を室温で滴下し、反応混合物を得た。その反応混合物を還流温度に昇温し、同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物（V）が93.0面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を20℃まで冷却し、同温度下で5%水酸化ナトリウム水溶液48.8gを加えてpHを約8に調整し、20～30℃で15分攪拌した。そして、pHが調整された混合物からアセトニトリルを常圧下留去し、留去後の混合物に再度10%水酸化ナトリウム水溶液4.3gを加えてpHを約7に調整した。得られた混合物は酢酸エチル63gで抽出を行い、化合物（V）と酢酸エチルを含む混合物を得た。その混合物にジメチルホルムアミド66gを添加し、常圧下でジメチルホルムアミドに溶媒を置換し、化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物を得た。この際、HPLCを用いた純度分析の結果から反応は定量的に進行することを確認した。得られた化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物の水分値は約7,800ppmであった。

[0084] (2) 続いて、前工程（1）で得られた化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物に酢酸エチルを27g加え、常圧下で共沸脱水を行い、その混合物の水分値を約2,000ppmまで脱水した。更に、酢酸エチルを27g加え、常圧下で共沸脱水を行ったところ、化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物の水分値は約1,000ppmまで脱水された。脱水された混合物にペルオキシ二硫酸ナトリウム13.6gを60～70℃で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度下で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物（I V）が94.6面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を20℃まで冷却し、同温度下で水100gを

ゆっくり滴下し混合物を得た。得られた混合物を20～30℃で1時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、化合物(IV)を含む白色結晶を得た。得られた結晶を水で洗浄し、温風乾燥機で一晩乾燥することで、化合物(IV)の粗結晶を得た(収率:81.7%(2Steps)、純度:92%)。その粗結晶を水に懸濁し、ろ過し、得られた結晶を温風乾燥機で一晩乾燥することで、化合物(IV)の結晶を得た(収率:79.6%(2Steps)、純度:97.1%)。

[0085] [実施例10] 化合物(IV)の合成

(1) 純度99%の化合物(VI)5gとアセトニトリル11.7gの混合物に、オキシ臭化リン3.8gとアセトニトリル7.8gの混合物を30～40℃で滴下し、反応混合物を得た。その反応混合物を還流温度に昇温し、同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物(V)が99.0面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を30℃まで冷却し、同温度で水15gをゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物に20%水酸化カリウム水溶液11.7gを加えてpHを約7.4に調整した。pHが調整された混合物を20～30℃で15分攪拌した後、その混合物からアセトニトリルを常圧下留去した。再度、20%水酸化カリウム水溶液0.9gを加えてpHを7.5に調整した後、酢酸エチル27gで抽出を行い、化合物(V)と酢酸エチルを含む混合物を得た。その混合物にジメチルホルムアミド18.7g添加し、常圧下でジメチルホルムアミドに溶媒を置換し、化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物を得た。化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物の水分値は約7,000ppmであった。

[0086] (2) 続いて、前工程(1)で得られた化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物に酢酸エチル17.8gを加え、常圧下で共沸脱水を行った。得られた化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物の水分値は約2,500ppmまで脱水された。脱水された化合物(V)とジメチルホルムアミドの混合物にペルオキシ二硫酸ナトリウム6.9gを60～70℃で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度下で18時間攪拌した。HP

LCにて反応チェックを行い、化合物（I V）が87.3面積%で生成したことを確認した。

反応混合物を20℃まで冷却し、同温度下で水40gをゆっくり滴下し混合物を得た。得られた混合物を20～30℃で1時間攪拌した。生じたスラリーをろ過し、化合物（I V）を含む白色結晶を得た。得られた結晶を水で洗浄し、温風乾燥機で一晩乾燥し化合物（I V）を得た（収率：81.6%（2 Steps）、純度：97.1%）。

[0087] [実施例11] 化合物（I V）の合成

(1) 純度99%の化合物（V I）5gとアセトニトリル15.7gの混合物に、オキシ臭化リン3.5gとアセトニトリル3.9gの混合物を室温で滴下し、反応混合物を得た。その反応混合物を還流温度に昇温し、同温度で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物（V）が99面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を15℃まで冷却し、同温度で水25gをゆっくり滴下し混合物を得た。その混合物に炭酸水素ナトリウム3.9gを加えてpHを約7.7に調整した。pHが調整された混合物を20～30℃で1時間攪拌した後、その混合物からアセトニトリルを常圧下留去した。得られた残渣に酢酸ブチル22.1gを加えて抽出を行い、化合物（V）と酢酸ブチルを含む混合物を得た。その混合物にジメチルホルムアミド34.9gを添加し、常圧下でジメチルホルムアミドに溶媒を置換し、化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物を得た。化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物の水分値は約250ppmであった。

[0088] (2) 続いて、前工程(1)で得られた化合物（V）とジメチルホルムアミドの混合物にペルオキソ二硫酸ナトリウム5.68gを60～70℃で添加し反応混合物を得た。得られた反応混合物を同温度下で1時間攪拌した。HPLCにて反応チェックを行い、化合物（I V）が95.2面積%で生成したことを確認した。その反応混合物を30℃まで冷却し、同温度下で水44.5gをゆっくり滴下し混合物を得た。得られた混合物を加熱し水に溶解させた後、冷却し結晶を析出させた。生じた結晶をろ過し、化合物（I V）の結

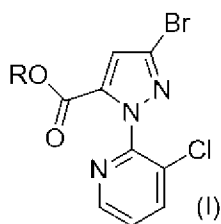
晶を得た（収率：62%（2 Steps）、純度：99%）。

なお、2021年3月9日に出願された日本特許出願2021-037729号の明細書、特許請求の範囲、及び要約書及び図面の全内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式(Ⅰ)で表される化合物又はその塩

[化1]



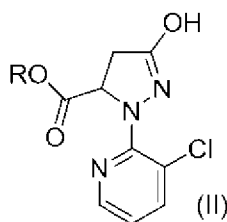
(式中、Rは、炭素原子数1～3のアルキル基である)

の製造方法であって、

(1) 無溶媒又は溶媒中で、

式(ⅠⅠ)で表される化合物又はその塩

[化2]

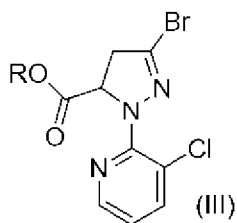


(式中、Rは、前述のとおりである)

と POBr_3 とを反応させる工程、

(2) 前記工程(1)で得られた反応混合物を後処理し、式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物又はその塩

[化3]



(式中、Rは、前述のとおりである)

を得る工程、並びに

(3) 少なくとも一種類以上のアミド系溶媒を含む溶媒中で、硫酸を

添加せずに、

前記工程（２）で得られた式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物又はその塩とペルオキシ二硫酸塩とを反応させる工程、
を含むことを特徴とする、式（Ⅰ）で表される化合物又はその塩の製造方法。

[請求項2] 前記工程（２）が、以下の工程を含むことを特徴とする、請求項１記載の製造方法：

（２－１）前記工程（１）で得られた反応混合物を塩基と混合し、混合物を得る工程、及び

（２－２）前記工程（２－１）で得られた混合物から前記工程（１）の溶媒を除去し、式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物又はその塩を含む混合物を得る工程。

[請求項3] 前記工程（３）における前記ペルオキシ二硫酸塩との反応が、実質的に無水条件で行われることを特徴とする、請求項１又は請求項２に記載の製造方法。

[請求項4] 前記工程（２－２）の後に、以下の工程を含むことを特徴とする、請求項２又は３に記載の製造方法：

（２－３）溶媒を用いて前記工程（２－２）で得られた混合物から、式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物又はその塩及び溶媒を含む抽出物を得る工程、及び

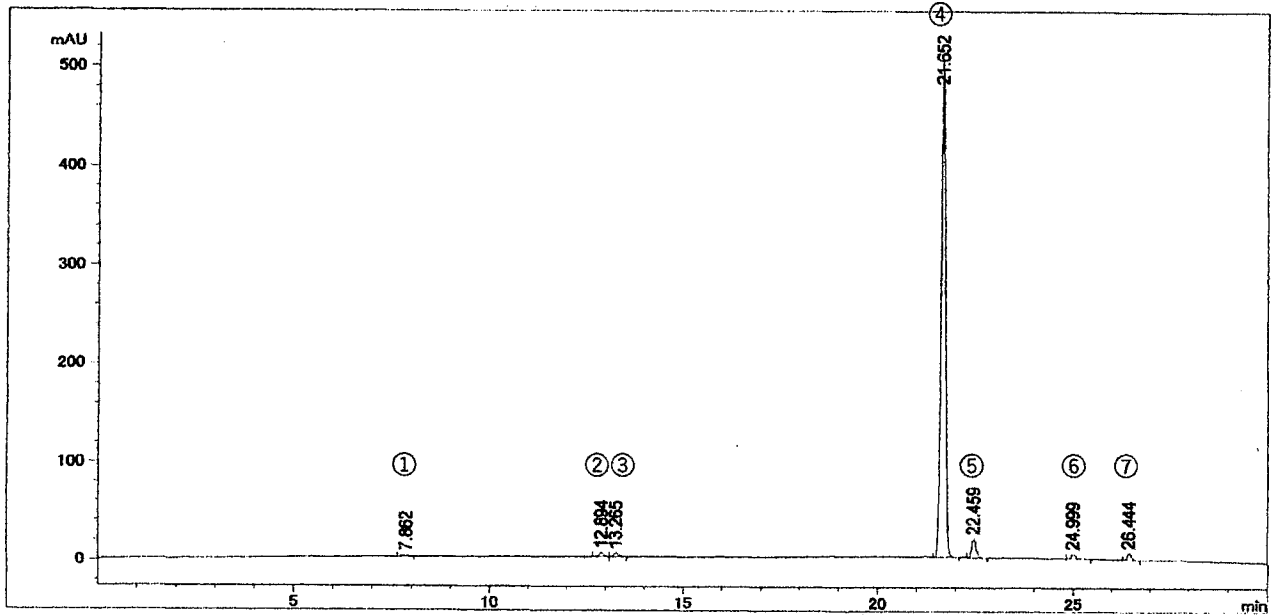
（２－４）前記工程（２－３）で得られた抽出物に含まれる溶媒をアミド系溶媒に置換する工程。

[請求項5] 前記工程（１）の溶媒が、ニトリル系溶媒及びハロゲン系溶媒からなる群から選択される少なくとも１種以上である、請求項１から４のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項6] 前記工程（１）の溶媒が、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン及びクロロベンゼンからなる群から選択される少なくとも１種以上である、請求項５に記載の製造方法。

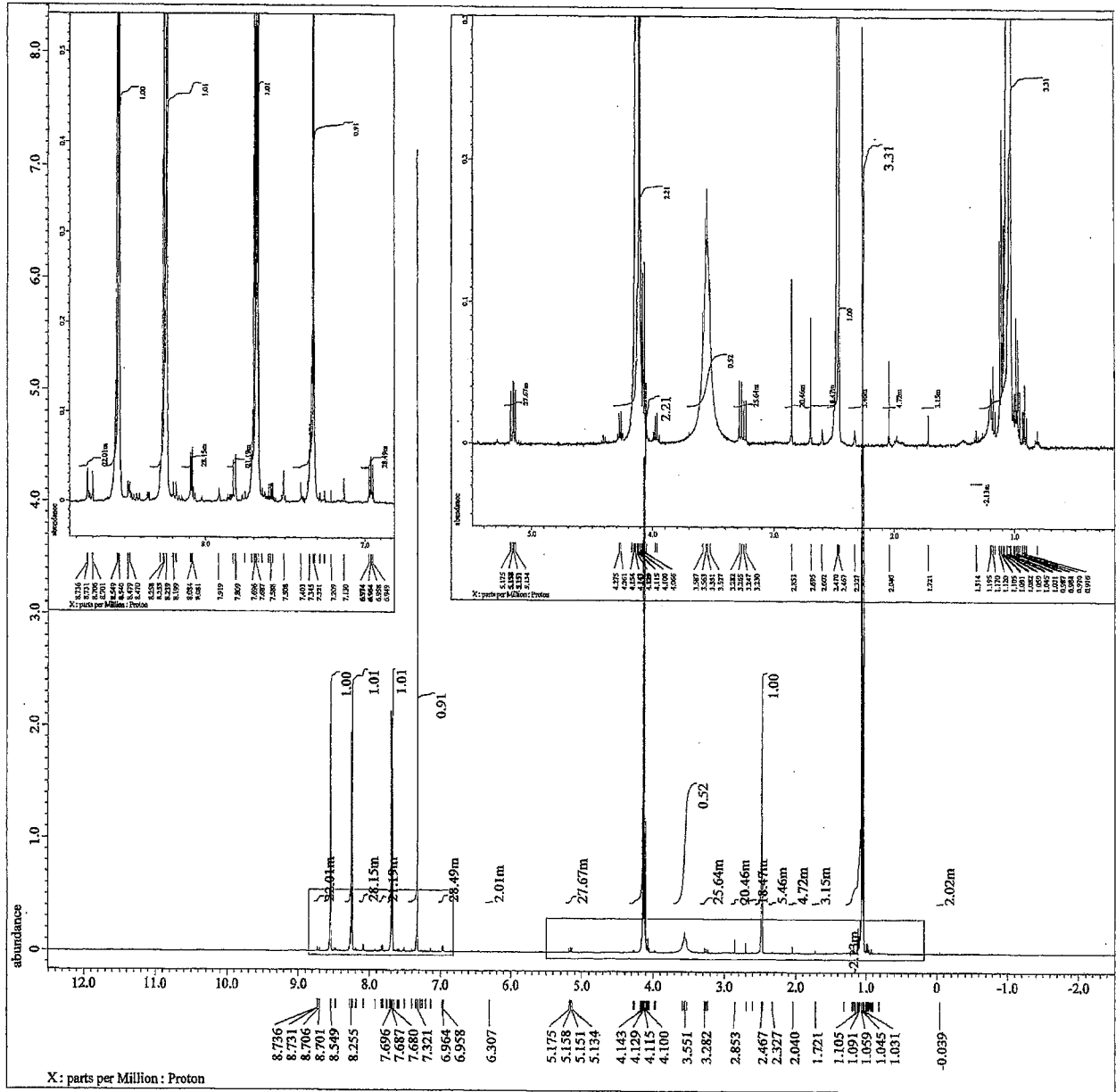
- [請求項7] 前記ペルオキシ二硫酸塩が、ペルオキシ二硫酸ナトリウム、ペルオキシ二硫酸カリウム及びペルオキシ二硫酸アンモニウムからなる群から選択される少なくとも1種以上である、請求項1から6のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項8] 前記塩基が、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選択される少なくとも1種以上である、請求項2及び請求項4から6のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項9] 前記工程(2-3)及び(2-4)の溶媒が、ジクロロメタン、酢酸エチル及び酢酸ブチルからなる群から選択される少なくとも1種以上である、請求項4に記載の製造方法。
- [請求項10] 前記工程(2-3)及び(2-4)の溶媒が、ジクロロメタン及び酢酸エチルからなる群から選択される少なくとも1種以上である、請求項4に記載の製造方法。
- [請求項11] 前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び炭酸水素ナトリウムからなる群から選択される少なくとも1種以上である、請求項2及び請求項4から6のいずれか一項に記載の製造方法。

[図 1]



ピーク	RT [min]	面性 [%]
1	7.862	0.2903
2	12.894	0.7763
3	13.265	0.7113
4	21.652	93.1493
5	22.459	3.2535
6	24.999	0.7790
7	26.444	1.0403

[2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/009771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/04(2006.01)i FI: C07D401/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) 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.
A	CN 109320498 A (LIER CHEMICAL CO., LTD.) 12 February 2019 (2019-02-12) claims, test examples 1-3, example 1	1-11
A	YU, Chang-chun et al. Synthesis of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid esters with DDQ. Journal of Zhejiang University Science Edition, 2013, 40(1), pp. 67-70, 75, DOI: 10.3785/j.issn.1008-9497.2013.01.015 entire text	1-11
A	QIANG, Yang et al. Development of a Scalable Process for the Insecticidal Candidate Tyclopyrazoflor. Part 2. Fit-for-Purpose Optimization of the Route to Tyclopyrazoflor Featuring [3 + 2] Cyclization of 3-Hydrazinopyridine · 2HCl and Methyl Acrylate. Organic Process Research & Development, 2019, 23(10), pp. 2133-2141, DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00128 page 2135, right column to page 2136 right column, 3. Optimization of the Oxidation of column 33	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 10 May 2022		Date of mailing of the international search report 17 May 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/009771

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 109320498 A	12 February 2019	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 401/04(2006.01)i FI: C07D401/04		
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）） C07D401/04 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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/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
A	CN 109320498 A (LIER CHEMICAL CO., LTD.) 12.02.2019 (2019-02-12) 請求の範囲、試験例1-3、実施例1	1-11
A	YU, Chang-chun et al., Synthesis of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid esters with DDQ, Journal of Zhejiang University Science Edition, 2013, 40(1), pp. 67-70, 75, DOI: 10.3785/j.issn.1008-9497.2013.01.015 全文	1-11
A	QIANG, Yang et al., Development of a Scalable Process for the Insecticidal Candidate Tyclopyrazoflor. Part 2. Fit-for-Purpose Optimization of the Route to Tyclopyrazoflor Featuring [3 + 2] Cyclization of 3-Hydrazinopyridine · 2HCl and Methyl Acrylate, Organic Process Research & Development, 2019, 23(10), pp. 2133-2141, DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00128 第2135頁右欄-第2136頁右欄、3. Optimization of the Oxidation of 33欄	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “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	
国際調査を完了した日	10.05.2022	国際調査報告の発送日 17.05.2022
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 早乙女 智美 4P 3759 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

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
A	ZENG, Ji-Chao et al., Facile synthesis of polysubstituted 2,3-dihydropyrroles and pyrroles from Mn(OAc) ₃ -promoted oxidative cyclization of alkenes with amines/alkyne esters or enaminone esters, Tetrahedron Letters, 2018, 59(16), pp. 1576-1580, DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.025 表4, 5	1-11

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/009771

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 109320498 A	12.02.2019	(ファミリーなし)	