

(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2017-517513**(P2017-517513A)**(43) 公表日 **平成29年6月29日(2017.6.29)**(51) Int.Cl.
C07D 261/04 (2006.01)F I
C O 7 D 261/04テーマコード (参考)
4 C O 5 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2016-569396 (P2016-569396)
 (86) (22) 出願日 平成27年5月27日 (2015. 5. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年1月13日 (2017. 1. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/061623
 (87) 国際公開番号 W02015/181189
 (87) 国際公開日 平成27年12月3日 (2015. 12. 3)
 (31) 優先権主張番号 14170155.7
 (32) 優先日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 507203353
 バイエル・クroppサイエンス・アクチエ
 ンゲゼルシャフト
 ドイツ国、40789・モンハイム・アム
 ・ライン、アルフレート・ノベル・シュト
 ラーセ・50
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74) 代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジヒドロイソオキサゾール誘導体の製造方法

(57) 【要約】

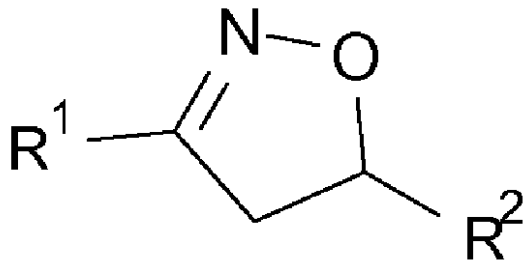
本発明は、ジヒドロイソオキサゾール誘導体の新規な製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) のジヒドロイソオキサゾール類 :

【化 1】



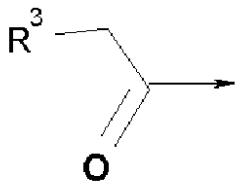
10

(I)

[式中、

R¹ は、ケトン (a)

【化 2】



20

であり ;

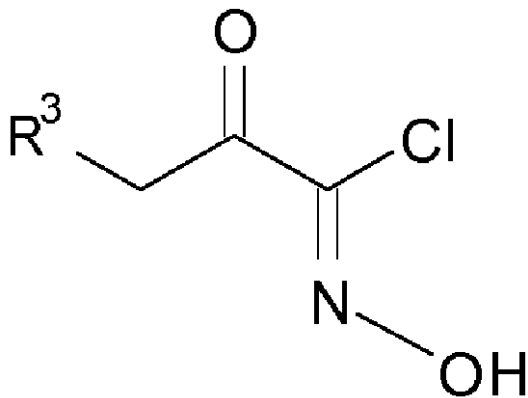
R² は、置換された 1 回以上互いに独立にハロゲンおよび C₁ - C₄ - アルキルスルホニルオキシによって置換されているフェニルであり ;

R³ は塩素もしくは臭素から選択される。] の製造方法であって、

30

下記式 (II) のヒドロキシイミノクロライド類 :

【化 3】

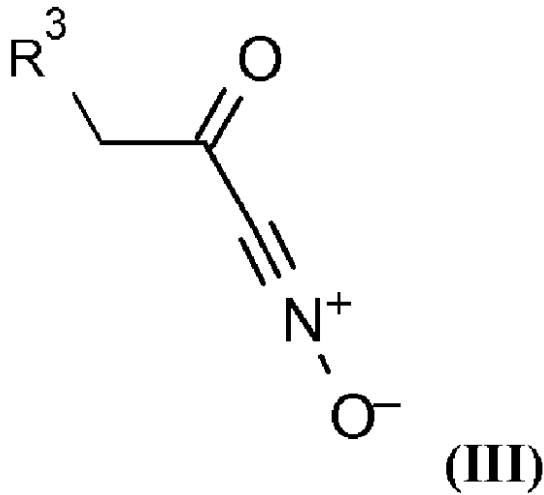


40

(II)

[式中、R³ は上記で定義の通りである。] を、脱離反応によって反応させて下記式 (I I) の化合物 :

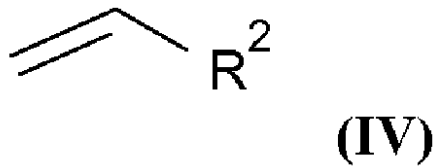
【化 4】



10

とし、それを、酸性 pH で塩基、酸および溶媒の存在下に、(IV) :

【化 5】



20

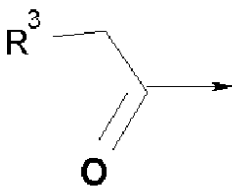
[式中、 R^2 は上記で定義の通りである。] を加えた後に、イン・サイツ (*in situ*) で式 (I) の化合物に変換する方法。

【請求項 2】

R^1 が、ケトン (a)

30

【化 6】



であり ;

R^2 が、塩素およびメチルスルホニルオキシで置換されたフェニルであり ;

40

R^3 が塩素である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

pH が 3 . 5 から 4 . 5 である請求項 1 および 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

酢酸および酢酸ナトリウムを含む緩衝溶液を用いる請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

殺菌剤製造における請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、ジヒドロイソキサゾール誘導体の新規な製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ジヒドロイソキサゾール類は、殺菌剤または除草剤有効成分（US 2011/0223257 A1、WO 1995/007897 A1）または抗癌HDAC-阻害剤のような薬剤（WO 2008/006561 A1）の貴重な前駆体である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】US 2011/0223257 A1

【特許文献2】WO 1995/007897 A1

【特許文献3】WO 2008/006561 A1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

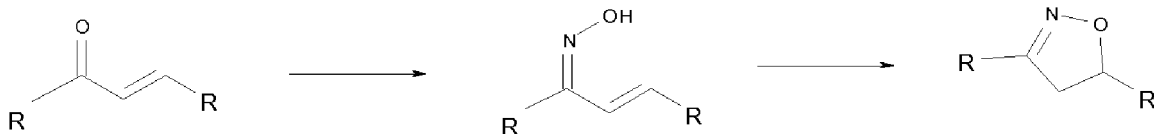
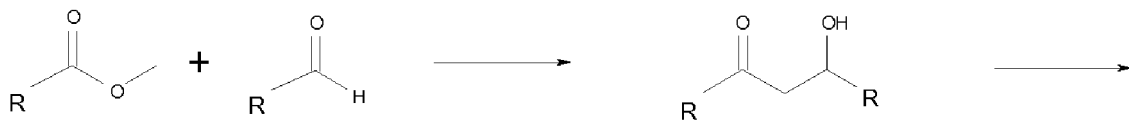
【0004】

公知のジヒドロイソキサゾール誘導体は、不飽和ケトンのヒドロキサム酸誘導体による処理およびその後の閉環（図式1）によって製造される。例は、A. A. R. Mohamed and M. H. A. Eman, *Monatsh. Chem.*, 140, 229 (2009), T. Shah and V. Desai, *J. Serb. Chem. Soc.*, 72, 443 (2007), S. B. Lohiya and B. J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, 25B, 279 (1996), S. R. Mohane, V. G. Thakare and B. N. Berad, *Asian J. Chem.*, 21, 7422 (2009), V. Tiwari, P. Ali and J. Meshram, *Ultrasonics Sonochem.*, 18, 911 (2011) or M. Kidwai, S. Kukreja and R. Thakur, *Lett. Org. Chem.*, 3, 135 (2006)にある。

【0005】

図式1：

【化1】



【0006】

この方法の欠点は、位置異性体が生じる可能性があること、最終生成物を得るのに複数の段階が必要であることである。

【0007】

あるいは、ジヒドロイソキサゾール誘導体は、1,3-双極子付加（Tetrahedron 2000, 56, 1057 - 1064; Chemical &

10

20

30

40

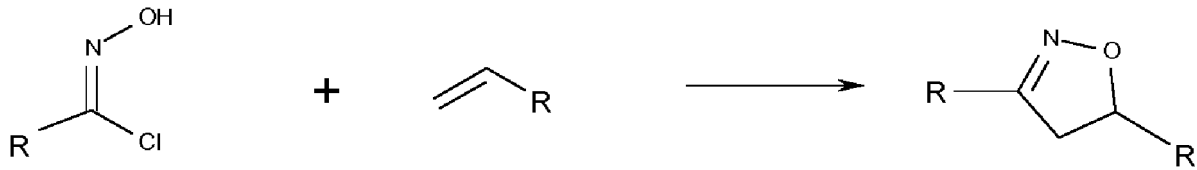
50

Pharmaceutical Bulletin 1976, 24, 1757またはWO2011/085170) (図式2) によって製造することができる。

【0008】

図式2:

【化2】



10

【0009】

この方法の欠点は、塩基を用いる必要があり、それは原料中に不安定な官能基が存在するか否かに応じて副反応を引き起こし得るという点である。それによって通常、仮に反応が進行すると収率低下につながる。

【0010】

上記で記載の先行技術を考慮すると、本発明の目的は、上記の欠点を持たず、従って高収率でジヒドロイソキサゾール誘導体を得る経路を与える方法を提供することにある。

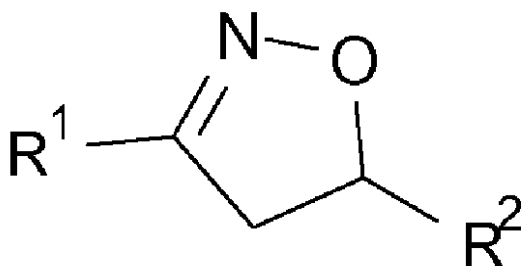
【課題を解決するための手段】

20

【0011】

上記の目的は、下記式(I)のジヒドロイソキサゾール類:

【化3】



(I)

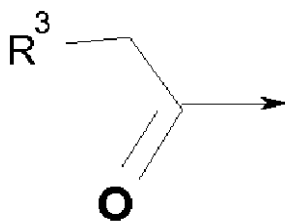
30

【0012】

[式中、

R¹ は、ケトン(a)

【化4】



40

【0013】

であり;

R² は、置換された1回以上互いに独立にハロゲンおよびC₁-C₄-アルキルスルホ

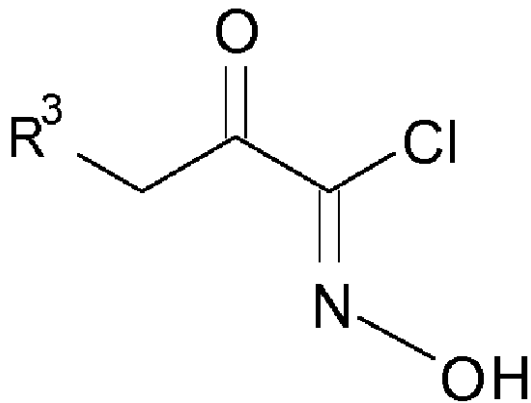
50

ニルオキシによって置換されていても良いフェニルであり；

R³ は塩素もしくは臭素から選択される。]の製造方法であって、

下記式 (II) のヒドロキシイミノクロライド類：

【化5】



(II)

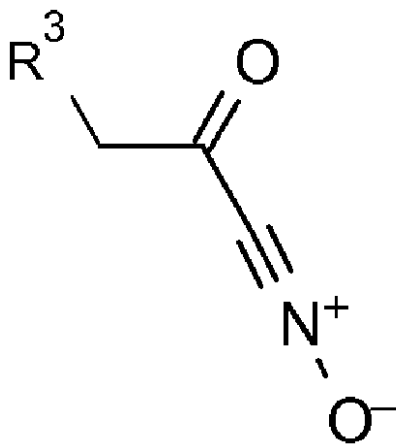
10

【0014】

[式中、R³ は上記で定義の通りである。]を、脱離反応によって反応させて下記式 (III) の化合物：

20

【化6】



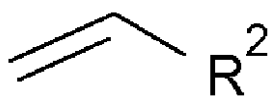
(III)

30

【0015】

とし、それを、酸性 pH で塩基、酸および溶媒の存在下に、(IV)：

【化7】



(IV)

40

【0016】

[式中、R² は上記で定義の通りである。]を加えた後に、イン・サイツ (in situ) で式 (I) の化合物に変換する方法によって達成した。

【0017】

驚くべきことに、式 (I) のピラゾール類は、本発明の条件下にて、良好な収率および

50

高純度で製造することができ、それは本発明による方法が、先行技術で既報の製造方法の上記欠点を克服するものであることを意味する。

【0018】

pHが7以下(酸性)である条件下では式(II)の化合物からのHClの脱離は予想されないと考えられることから、この反応は驚くべきものと考えられることができる。それどころか、これらの条件は通常、例えばJ. Org. Chem. 45, 3916 (1980)またはUS 5,064,844に記載のヒドロキシミノクロライドを製造するのに用いられる。従って、7よりかなり低いpHレベル、優先的にはpH3からpH5で、1,3-双極子(式III)を効率的に発生させ、その後アルケン誘導体で捕捉することで、式(I)の化合物を生成することができることを見出したことは非常に驚くべきことであった。

10

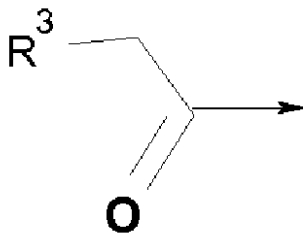
【0019】

好ましいのは、式(I)、(II)、(III)および(IV)の化合物の残基の定義が下記のように定義される本発明による方法である。

【0020】

R¹は、ケトン(a)

【化8】



20

【0021】

であり；

R²は、塩素およびメチルスルホニルオキシで置換されたフェニルであり；

R³は塩素である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

一般的定義

置換されていても良い基はモノ置換または多置換されていても良く、多置換の場合の置換基は同一であっても異なっても良い。

30

【0023】

上記式で提供される記号の定義では、下記の置換基を代表するものである総称を用いた。

【0024】

ハロゲン：フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくはフッ素、塩素、臭素、より好ましくはフッ素。

【0025】

アルキル：1から4個の炭素原子を有する飽和で直鎖もしくは分岐のヒドロカルビル基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチルなどのC₁-C₄-アルキル(これらに限定されるものではない)。この定義は、複合置換基、例えばアルキルスルホニル、アルコキシの一部としてのアルキルにも当てはまる。

40

【0026】

本発明の化合物は、いずれか可能な異なる異性体型の、特に立体異性体の、例えばEおよびZ異性体、トレオおよびエリトロ異性体、および光学異性体の混合物として、さらに適切な場合は互変異体の混合物としても存在し得る。EおよびZの両方の異性体が開示および特許請求され、トレオおよびエリトロ異性体、さらには光学異性体、これら異性体

50

のいずれかの混合物、さらには可能な互変異型も同様である。

【0027】

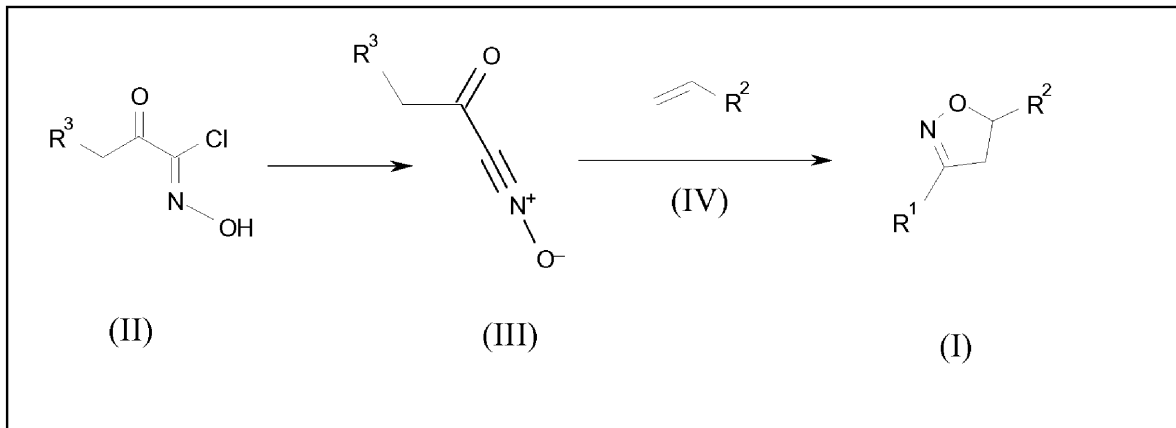
方法の説明

当該方法を図式3に示してある。

【0028】

図式3

【化9】



10

【0029】

20

式 (I I) のヒドロキシイミノクロライドを脱離反応によって反応させて式 (I I I) の化合物とし、それを、酸性 pH で塩基、酸および溶媒の存在下に (I V) を加えた後にイン・サイツで式 (I) の化合物に変換する。

【0030】

本発明による反応に関して、pH レベルを制御することが非常に重要である。その反応は、緩衝系を加えるか弱塩基を加えて自然に脱離する H C l を捕捉することで、式 (I V)、(I I I) または (I) の化合物のさらなる脱プロトンがそれ以上生じないようにすることで酸性条件下で行う。好ましくは、pH レベルは pH 3 から pH 5 であり、より好ましくはそれは pH 3.5 から pH 4.5 である。

【0031】

30

弱塩基は、例えば、炭酸水素塩の群、例えば炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウムから、またはリン酸水素塩の群例えばリン酸 (二) 水素 (二) ナトリウムもしくはリン酸 (二) 水素 (二) カリウムから、または有機酸のアルカリ塩の群、例えば酢酸ナトリウムもしくは安息香酸ナトリウムから取ることができる。好ましいのは、炭酸水素ナトリウムである。

【0032】

緩衝系は、弱酸および弱酸の塩からなるものであり、それは例えば、酢酸 / 酢酸ナトリウムまたは酢酸 / 酢酸アンモニウムまたはギ酸 / ギ酸ナトリウムまたはリン酸二水素塩 / リン酸一水素塩から取ることができる。好ましいものは、酢酸 / 酢酸ナトリウムである。

【0033】

40

その反応は、塩化メチレンまたは 1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲンアルカンの群から、またはベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどの芳香族化合物の群から、または N, N - ジアルキルホルムアミド、-アセトアミド、N - メチルピロリドン、ジメチルプロピレン尿素、テトラメチル尿素などの極性非プロトン性溶媒の群から取った溶媒中、またはアセトニトリル類、プロピオニトリルまたはブチロニトリルなどのニトリル類中、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソ - プロパノール、n - ブタノールまたはイソ - ブタノールなどのアルコール類中、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類中、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類中、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのカルボン酸エステル類中で行うことができる。当該反応は、これらの溶媒の混合物中で行うこ

50

とができる。好ましくは、当該反応は、アセトニトリル、酢酸エチルまたはこれらの混合物中で行うことができる。有利には、その反応は、水の存在下に行うことができる。

【0034】

当該反応は、 -10 から使用される溶媒沸点の温度範囲で、好ましくは 0 から 50 の範囲で、より好ましくは 5 から 40 の範囲で行うことができる。

【0035】

式(I I)の化合物は公知であり、J. Org. Chem. 45, 3916 (1980)またはUS 5,064,844に記載の方法に従って製造することができる。

【0036】

式(I V)の化合物は公知である。それらは市販されているか、「Organic Synthesis」のような標準的な文献に、例えばOrganic Synthesis 1928, 8, 84; Organic Synthesis 1948, 28, 31; Organic Synthesis 1953, 33, 62; Organic Synthesis 1966, 46, 89; Organic Synthesis 2006, 83, 45に記載の手順に従って製造することができる。

10

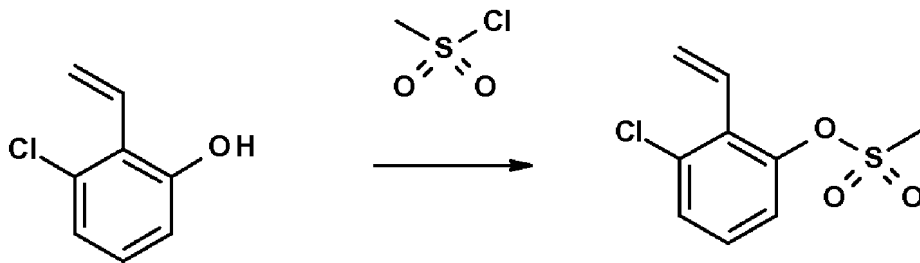
【0037】

実施例

3-クロロ-2-ビニルフェニルメタンスルホネートの製造

【化10】

20



【0038】

トルエン 50 mLに溶かした3-クロロ-2-ビニルフェノール 6 g (0.038 mol)を冷却して 0 から 5 とする。トリエチルアミン 4.4 g (0.043 mol)を加え、メタンスルホン酸クロライド 4.9 g (0.043 mol)のトルエン(5 mL)中溶液を 15 分以内で 0 から 5 で加える。 1 時間攪拌後、反応混合物を氷に注ぐ。相を分離し、水相をトルエン 25 mLで抽出する。合わせた有機相を水 25 mLで洗浄する。溶媒を減圧下に 30 で蒸留し、残留物をヘプタン/*tert*-ブチルメチルエーテルから結晶化させる。

30

【0039】

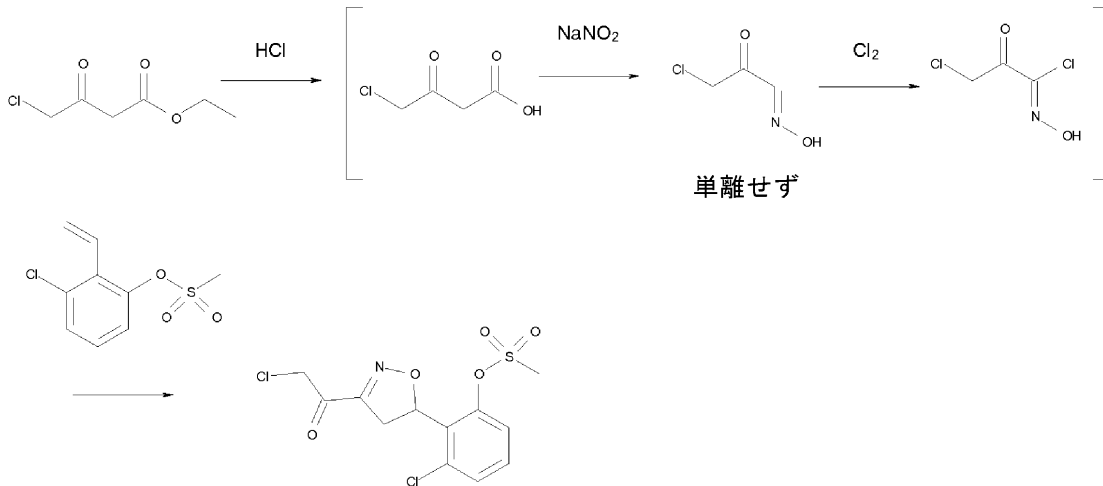
純度 95% の3-クロロ-2-ビニルフェニルメタンスルホネート 5 gが得られる(収率: 56%)。

【0040】

40

3-クロロ-2-[3-(クロロアセチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル]フェニルメタンスルホネートの製造

【化 1 1】



10

【0041】

4 - クロロアセト酢酸エチル 9.2 g (0.55 mol) および 37% 塩酸 54.2 g の混合物を 25 で 24 時間攪拌する。混合物を 40 で減圧下に濃縮して 32.0 g とし、冷却して 5 とする。内部温度が 10 を超えないようにして 20% 水酸化ナトリウム 21.5 g を加える。混合物を冷却して 0 とし、20% 亜硝酸ナトリウム溶液 15.9 g を 15 分かけて加える。ガス発生が認められ、最後に) - 1 - クロロ - 3 - (ヒドロキシミノ) アセトンが沈澱する。0 で 30 分間攪拌後、混合物を酢酸エチル 360 mL で 1 回、酢酸エチルそれぞれ 120 mL で 2 回抽出する。合わせた有機相に、炭酸水素ナトリウム 5.1 g および水 2.9 g を加える。0 から 5 の温度で、30 分かけて塩素ガス 37.6 g を導入する。0 から 5 で 30 分間攪拌した後、混合物の半量を分離し、それに 3 - クロロ - 2 - ビニルフェニルメタンスルホネート 46.4 g (0.199 mol) を加える。混合物を昇温させて 35 とし、攪拌しながら、25% 炭酸水素カリウム水溶液を加えることで混合物の pH を 4.3 から 4.5 に調節する。クロロオキシム溶液の第 2 の半量を 1 時間後に加える。35 での攪拌をさらに 4 時間続け、その間、25% 炭酸水素カリウム合計 12.9 g で pH を 4.3 から 4.5 に維持する。混合物を冷却して 20 とし、相を分離する。有機相を、減圧下に 30 で濃縮して 10.6 g とする。エタノール 160 mL を残留油状物に加え、混合物を加熱して 70 とし、次に、中間シード付与しながら、混合物をゆっくり冷却して 20 とする。生成物が沈澱し、攪拌を 0 で 1 時間攪拌する。生成物を濾過し、冷エタノールで洗浄し、30 で真空乾燥する。

20

30

【0042】

純度 97% の 3 - クロロ - 2 - [3 - (クロロアセチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] フェニルメタンスルホネート 55.6 g が得られた (収率: 77%)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/061623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D261/04 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 2009/094445 A2 (DU PONT [US]; KAMIREDDY BALREDDY [US]; PASTERIS ROBERT JAMES [US]; HAN) 30 July 2009 (2009-07-30) page 132; example 6A -----	1-5
A	WO 2011/085170 A1 (DU PONT [US]; LIEPA ANDRIS JURIS [AU]; PASTERIS ROBERT JAMES [US]; STE) 14 July 2011 (2011-07-14) pages 98-100; example 4B -----	1-5
A	WO 2013/127808 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]) 6 September 2013 (2013-09-06) page 31 - page 33; example 1h ----- -/--	1-5
<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
8 July 2015		16/07/2015
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 Sotoca Usina, E

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/061623

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HIDEMITSU UNO ET AL: "Stepwise intramolecular cycloaddition of nitrile oxide equivalents derived from the Lewis acid-promoted reaction of 1-nitroalkadienes and allylic stannanes", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 2, 1 January 1989 (1989-01-01), page 289, XP055134713, ISSN: 0300-922X, DOI: 10.1039/p19890000289 Scheme 2; pages 289-292, paragraph Results and Discussion</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/061623

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2009094445 A2	30-07-2009	AU 2009206468 A1	30-07-2009		
		CN 101970432 A	09-02-2011		
		CN 103965187 A	06-08-2014		
		EP 2260032 A2	15-12-2010		
		EP 2402332 A2	04-01-2012		
		JP 5529044 B2	25-06-2014		
		JP 2011510928 A	07-04-2011		
		KR 20100119552 A	09-11-2010		
		US 2010292275 A1	18-11-2010		
		WO 2009094445 A2	30-07-2009		
		WO 2011085170 A1	14-07-2011	AU 2011204323 A1	28-06-2012
CN 102791133 A	21-11-2012				
EP 2521450 A1	14-11-2012				
ES 2534516 T3	23-04-2015				
JP 5715646 B2	13-05-2015				
JP 2013516483 A	13-05-2013				
KR 20120112755 A	11-10-2012				
US 2012309752 A1	06-12-2012				
WO 2011085170 A1	14-07-2011				
WO 2013127808 A1	06-09-2013			EP 2820015 A1	07-01-2015
				TW 201348232 A	01-12-2013
		US 2015031541 A1	29-01-2015		
		UY 34650 A	30-09-2013		
		WO 2013127808 A1	06-09-2013		

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, ST, 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, 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 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 オムバーガー, ギュンター
ドイツ国、6 5 8 1 7・エップシュタイン、グレフリッヘ・シュトラーセ・3 0
- (72)発明者 フォード, マルク・ジェイムズ
ドイツ国、6 5 2 0 7・ヴィースバーデン - ブレッケンハイム、バッハヴェーク・3
- (72)発明者 ヒューゲル, アンドレアス
ドイツ国、6 5 8 4 3・ズルツバハ、ヴァルトシュトラーセ・1
- (72)発明者 土屋 知己
フランス国、6 9 0 0 1・リヨン、リュ・リヴェ・2
- Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE02 AF01 FA11 FB01 FC01