

(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2017-523168

(P2017-523168A)

(43) 公表日 平成29年8月17日(2017.8.17)

(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
B01J 27/122 (2006.01)	B O 1 J 27/122	Z 4 G 1 6 9
B01J 31/30 (2006.01)	B O 1 J 31/30	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2017-501350 (P2017-501350)	(71) 出願人	501035309 ダウ アグロサイエンシズ エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成26年10月17日 (2014.10.17)		
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月11日 (2017.1.11)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/061023		アメリカ合衆国 インディアナ州 46268, インディアナポリス, ジオンス
(87) 国際公開番号	W02016/018443		ヴィレ ロード, 9330
(87) 国際公開日	平成28年2月4日 (2016.2.4)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(31) 優先権主張番号	62/031,557	(72) 発明者	リー, シヤオユン アメリカ合衆国ミシガン州48642ミド ランド・シーニツクドライブ606
(32) 優先日	平成26年7月31日 (2014.7.31)	(72) 発明者	ヤン, チヤン アメリカ合衆国インディアナ州46077 ザイオンズビル・ミアーズドライブ114 37
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3 - (3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジンの製造方法

(57) 【要約】

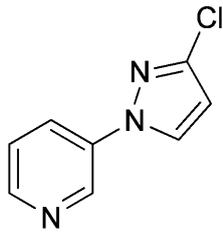
3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジンの調製を 3 - プロモピリジンと市販の 3 - アミノピラゾールのカップリングを起させ、 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジンを結晶化で精製しそしてアミノ基をクロロ基にザントマイヤー反応で変化させることによって実施する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b)

【化 1】



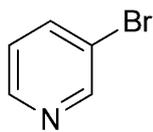
(5b)

10

の製造方法であって、

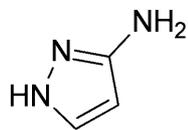
a) 3 - ブロモピリジン

【化 2】



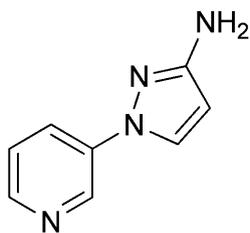
に 3 - アミノピラゾール

【化 3】



を用いた処理を温度が約 75 から約 155 の水混和性極性非プロトン有機溶媒中で触媒量の塩化銅および塩基を存在させて受けさせることで 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a)

【化 4】



(8a)

30

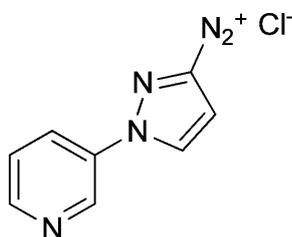
を生じさせ、

b) 前記 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) を水から結晶化させ、

c) 前記 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) に亜硝酸ナトリウムを用いた処理を温度が約 0 から約 25 の塩酸水溶液中で受けさせることでジ

40

【化 5】



(8b)

50

を生じさせ、そして

d) 前記ジアゾニウム塩 (8b) に塩化銅を用いた処理を約 0 から約 25 の温度で受けさせる、
ことを含んで成る方法。

【請求項 2】

前記水混和性極性非プロトン有機溶媒がアセトニトリル、ジメチルスルホキサイド、N - メチルピロリジノン、N, N - ジメチルホルムアミドまたは N, N - ジメチルアセトアミドである請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記水混和性極性非プロトン有機溶媒が N, N - ジメチルアセトアミドである請求項 2 記載の方法。

10

【請求項 4】

水に混和しない有機溶媒を段階 d) で添加することで発泡を抑制する請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、下記の米国仮出願：2014年7月31日付けで出願した連続番号62/031,557 (この開示は引用することによって明らかに全体が本出願に組み入れられる) の利点を請求するものである。

20

【背景技術】

【0002】

本発明は 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジンの改良製造方法に関する。

【0003】

とりわけ、特定の (3 - ハロ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミドおよびカルバメートおよびそれらを有害生物防除剤として用いることが特許文献 1 に記述されている。そのような化合物を生じさせる経路は、3 - プロモピリジンと 3 - クロロピラゾールの直接的カップリングで 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジンを生じさせることを伴っていた。前記 3 - クロロピラゾールの調製は a) 1 H - ピラゾールを 2 - ジメチルスルファモイルクロライドおよび水素化ナトリウムで処理して N, N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - スルホンアミドを生じさせ、b) 前記 N, N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - スルホンアミドをパークロロエタンおよび n - ブチルリチウムで処理して 3 - クロロ - N, N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - スルホンアミドを生じさせそして c) トリフルオロ酢酸を用いて N, N - ジメチルスルホンアミドを 3 - クロロ - N, N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - スルホンアミドから除去して 3 - クロロピラゾールを得ることで実施された。

30

【0004】

その開示された方法でもたらされる収率は低く、(3 - クロロピラゾール) を生じさせるのが困難な出発材料に頼っておりかつ生成物を高純度形態で単離するのは困難である。そのような問題無しに 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5b) を調製する方法が得られれば、これは好ましいことである。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】US 20130288893 (A1)

【発明の概要】

【0006】

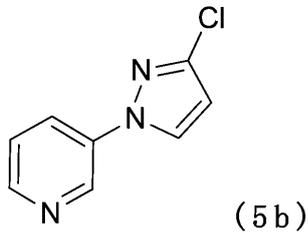
要約

50

本発明は、3 - プロモピリジンと市販の3 - アミノピラゾールのカップリングを起させ、3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン (8 a) を結晶化で精製しそしてアミノ基をクロロ基にザントマイヤー反応で変化させることによるといった代替法を提供するものである。このように、本発明は3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン (5 b)

【0007】

【化1】



10

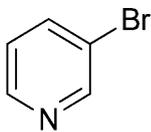
【0008】

の製造方法に関し、この方法は、

a) 3 - プロモピリジン

【0009】

【化2】



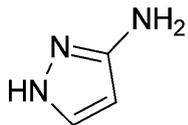
20

【0010】

に3 - アミノピラゾール

【0011】

【化3】



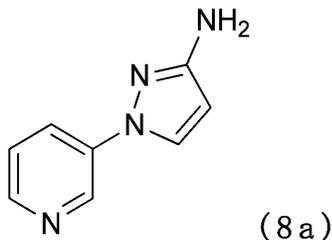
30

【0012】

を用いた処理を温度が約75 から約155 の水混和性極性非プロトン有機溶媒中で触媒量の塩化銅 (I) および塩基を存在させて受けさせることで3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン (8 a)

【0013】

【化4】



40

【0014】

を生じさせ、

b) 前記3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン (8 a) を水から結晶化させ、

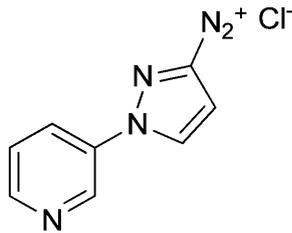
c) 前記3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン (8 a) に亜硝酸ナトリウムを用いた処理を温度が約0 から約25 の塩酸水溶液中で受けさせることでジ

50

アゾニウム塩 (8 b)

【 0 0 1 5 】

【 化 5 】



10

【 0 0 1 6 】

を生じさせ、そして

d) 前記ジアゾニウム塩 (8 b) に塩化銅を用いた処理を約 0 から約 2 5 の温度で受けさせる、

ことを含んで成る。

【 0 0 1 7 】

詳細な説明

本発明は、3 - プロモピリジンと市販の3 - アミノピラゾールのカップリングを起させ、この3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) を結晶化で精製しそしてアミノ基をクロロ基にザントマイヤー反応で変化させることによる3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) の改良製造方法を提供するものである。

20

【 0 0 1 8 】

1 番目の段階で、3 - プロモピリジンと3 - アミノピラゾールのカップリングを温度が約 7 5 から約 1 5 5 の水混和性極性非プロトン有機溶媒中で触媒量の塩化銅および塩基を存在させて起させることで3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) を生じさせる。3 - プロモピリジンと3 - アミノピラゾールが化学量論的量が必要であるが、しばしば3 - アミノピラゾールを過剰量で用いる方が便利である。3 - アミノピラゾールを約 1 0 モルパーセントから約 5 0 モルパーセントの過剰量にするのが好適である。このカップリングを塩化銅を約 5 モルパーセントから約 5 0 モルパーセント、好適には塩化銅を約 1 5 モルパーセントから約 3 0 モルパーセント存在させて実施する。その塩化銅は塩化銅 (I) または塩化銅 (I I) のいずれであってもよい。このカップリングはまた塩基も存在させて実施する。3 - プロモピリジンと塩基が化学量論的量が必要であるが、しばしば塩基を約 1 . 5 倍から約 2 倍の過剰量で用いる方が便利である。アルカリ金属の炭酸塩が好適な塩基である。このカップリングを水混和性極性非プロトン有機溶媒中で実施する。水に溶解する極性非プロトン有機溶媒には、ニトリル、例えばアセトニトリルなど、スルホキサイド、例えばジメチルスルホキサイドなどおよびアミド、例えば N - メチルピロリジノン、N , N - ジメチルホルムアミドおよび N , N - ジメチルアセトアミドなどが含まれる。N , N - ジメチルホルムアミドが特に好適である。

30

【 0 0 1 9 】

典型的な反応では、塩化銅 (I) 、3 - アミノピラゾール、炭酸カリウムおよび N , N - ジメチルホルムアミドを反応槽に窒素雰囲気下で導入しそして3 - プロモピリジンを徐々に加える。その混合物の加熱を約 1 1 0 で3 - プロモピリジンの大部分が反応するまで行う。その混合物を冷却した後、溶媒の大部分を減圧下で除去する。粗3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) を便利に単離しそして水を用いて結晶化させることでその精製を行う。

40

【 0 0 2 0 】

次に、その精製した3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) に亜硝酸ナトリウムを用いた処理を温度が約 0 から約 2 5 の塩酸水溶液中で受けさせてジアゾニウム塩を生じさせた後にそのジアゾニウム塩に塩化銅を用いた処理を約 0

50

から約 25 °C の温度で受けさせることでそれを所望の 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) に変化させる。これらの反応体は化学量論的量で必要であるが、しばしば反応体を 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) に対して過剰量で用いる方が便利である。このように、塩酸水溶液を大過剰量で反応媒体として用いる。亜硝酸ナトリウムを約 1.5 倍から約 2 倍の過剰量で用いる。塩化銅を約 5 モルパーセントから約 50 モルパーセントの過剰量、好適には約 15 モルパーセントから約 30 モルパーセントの過剰量で用いる。この塩化銅は塩化銅 (I)、塩化銅 (II) または銅粉のいずれであってもよい。反応中に発泡を抑制する目的で、水に混和しない有機溶媒、例えばトルエンまたはクロロホルムなどをジアゾニウム塩に塩化銅を用いた処理を受けさせている間に添加してもよい。

10

【 0 0 2 1 】

典型的な反応では、3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) と塩酸水溶液の混合物を混合しながら約 0 °C に冷却する。温度を約 5 °C 未満に維持しながら亜硝酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加する。その懸濁液を約 0 °C で約 2 時間攪拌する。別の容器内で塩化銅 (I) とトルエンの混合物を約 0 °C に冷却しそしてジアゾニウム塩の冷却懸濁液を温度が約 5 °C 未満に維持されるような速度で添加する。その混合物を温めてほぼ周囲温度にする。反応が完了した後の混合物を水酸化ナトリウム水溶液で処理することで pH を約 8 から約 10 に調整する。その結果としてもたらされた溶液に水に混和しない有機溶媒を用いて抽出を受けさせる。その溶媒を除去した後、3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) を次の段階で直接用いてもよいか、或

20

【 0 0 2 2 】

以下の実施例は本発明を例示する目的で示すものである。

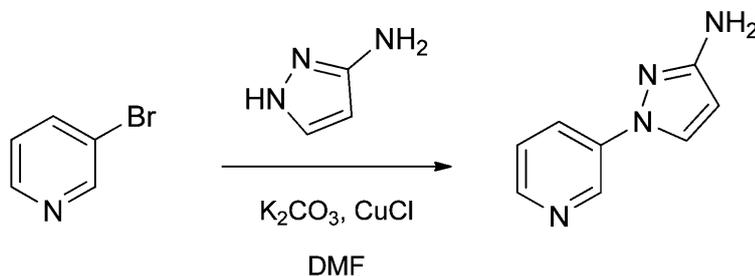
【 実施例 】

【 0 0 2 3 】

1. 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (8 a) の調製

【 0 0 2 4 】

【 化 6 】



30

【 0 0 2 5 】

4 口丸底フラスコ (500 mL) に塩化銅 (I) (2.51 g、25.3 ミリモル)、1 H - ピラゾール - 3 - アミン (15.8 g、190 ミリモル)、炭酸カリウム (35.0 g、253 ミリモル) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) を仕込んだ。その混合物を窒素下で 10 分間攪拌した後、3 - プロモピリジン (12.2 mL、127 ミリモル) を加えた。その混合物を 110 °C に 18 時間加熱し、その時点の HPLC 分析で 3 - プロモピリジンが ~ 15.5 % 残存していることが示された。その反応物を 20 °C に冷却した後、濃縮することで褐色の残留物を得た。水 (200 mL) を加え、その結果として生じた懸濁液を 20 °C で 2 時間攪拌した後、濾過した。固体を水 (2 x 50 mL) で濯いだ後、乾燥させることで淡緑色の固体を得た。その固体を水 (200 mL) に入れて懸濁させ、その結果として生じた懸濁液を 90 °C に 2 時間加熱した後、Celite (登録商標) 詰め物に通す熱濾過を実施した。その詰め物を熱水 (50 mL) で濯いだ。その濾液を一緒にして 20 °C に冷却することで黄色の懸濁液を得て、それを 20 °C で 2 時

40

50

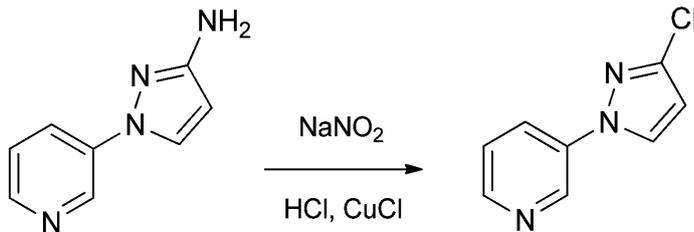
間攪拌した後、濾過した。固体を水 (2 × 50 mL) で濯いだ後、空気乾燥させることで所望生成物を明黄色の結晶性固体として得た (11.6 g、57%) : 融点 169 - 172、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 - 8.82 (m、1 H)、8.33 (dd、J = 4.6、1.5 Hz、1 H)、8.24 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、8.00 (ddd、J = 8.4、2.7、1.4 Hz、1 H)、7.42 (ddd、J = 8.5、4.6、0.8 Hz、1 H)、5.80 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、5.21 (s、2 H)、¹³C NMR (101 MHz、DMSO-d₆) 157.67、144.68、138.00、136.22、128.30、123.95、123.17、97.08、EIMS m/z 161 ([M+H]⁺)。 10

【0026】

2. 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (5 b) の調製

【0027】

【化7】



20

【0028】

3つ口丸底フラスコ (100 mL) に 3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (0.500 g、3.12 ミリモル) および塩酸 (37 重量%、3 mL) を仕込んだ。その混合物を 0 に冷却した後、亜硝酸ナトリウム (0.431 g、6.24 ミリモル) を水 (3 mL) に入れることで生じさせた溶液を分割して < 5 で加えた。その結果として生じた黄色の懸濁液を 0 で 2 時間攪拌した。別の 3つ口丸底フラスコ (100 mL) に塩化銅 (I) (0.371 g、3.75 ミリモル) およびトルエン (3 mL) を仕込んだ。それを 0 に冷却した後、前記黄色の懸濁液を分割して < 5 で加えた。その結果として得た混合物を 20 に温めて 18 時間攪拌した。それを 50% の水酸化ナトリウムで塩基性にして pH を 10 にした後、酢酸エチル (2 × 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を濃縮乾固させた後、その残留物にフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製を 0 - 10% の酢酸エチル / ヘキサンを溶離剤として用いて受けさせた。所望生成物が入っている画分を濃縮することで表題の化合物を白色の固体として得た (0.340 g、61%) : 融点 104 - 106、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.93 (d、J = 2.7 Hz、1 H)、8.57 (dd、J = 4.8、1.4 Hz、1 H)、8.02 (ddd、J = 8.3、2.7、1.5 Hz、1 H)、7.91 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、7.47 - 7.34 (M、1 H)、6.45 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、¹³C NMR (101 MHz、CDCl₃) 148.01、142.72、140.12、135.99、128.64、126.41、124.01、108.08、EIMS m/z 179 ([M]⁺)。 30 40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/61023
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - C07D 231/14; A01N 43/46; A61K 31/415 (2014.01) CPC - C07D 403/04; C07D231/14 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) IPC(B): C07D 231/14; A01N 43/46; A61K 31/415 (2014.01) CPC: C07D 403/04; C07D231/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 548/364.1; 374.1; 514/406 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Thomson innovation (US Grant, AU Innov, CA App, US App, AU Grant, FR App, EP Grant, AU App, DE Util, EP App, GB App, DE Grant, WO App, CA Grant, DE App, JP App, KR Grant, KR App, Other, JP Util, KR Util, CN Util, JP Grant, CN Grant, CN App, VN Grant, MY Grant), Sureche, google, Pubwest. Terms: pyrazole, 3-(3-chloro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine, pyrazo		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,965,032 B2 (FREUDENBERGER) 15 November 2005 (15.11.2005) col 9, ln 63 - col 10, ln 7; col 12, ln 28-56; col 15, ln 13-42; col 19, ln 1-27; col 19, ln 61 - col 20, ln 21	1-4
A	US 2006/0167020 A1 (DICKERSON et al.) 27 July 2006 (27.07.2006) para [0132]-[0133]	1-4
A	US 2013/0109566 A1 (NIYAZ et al.) 02 May 2013 (02.05.2013) para [0110]-[0111], Scheme I; Scheme II; para [0164]-[0165], [0272]	1-4
A	US 2006/0287541 A1 (NISHINO et al.) 21 December 2006 (21.12.2006) para [0021], [0038], [0040], [0042]	1-4
A	US 2013/0288893 A1 (Buyse et al.) 31 October 2013 (31.10.2013) entire document	1-4
A	US 4,407,803 A (HAVIV et al.) 04 October 1983 (04.10.1983) entire document especially col 2, ln 55-64; col 4, ln 50-56	1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 20 November 2014 (20.11.2014)		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OsP: 571-272-7774

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

(72)発明者 ロースバツク, ベス
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 2 2 0 インディアナポリス・ハーバーフオードアベニュー 6 0 3 4

(72)発明者 デイアミーチズ, カール
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 2 3 6 インディアナポリス・エコーリツジレーン 1 1 3 2 1

(72)発明者 パイス, アン・エム
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 0 3 2 カーマル・アルウインロード 7 4 3

(72)発明者 ロス, ジュニア, ロナルド
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 0 7 7 ザイオンズビル・ウエストホーゾーンズストリート 4 4 5

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

4G169 AA06 BA21B BA47A BB08A BB08B BB20A BB20B BC31A BC31B BD12A

BD12B BE16B CB25 CB67 CB77 DA02