



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 706 864 B1

(51) Int. Cl.: C07D 231/14 (2006.01)

### Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

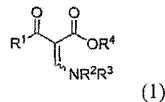
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

## (12) PATENTSCHRIFT

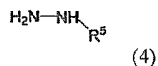
(21) Anmeldenummer:	02093/13	(73) Inhaber:	CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED, 5253, Oaza Okiube Ube-shi 755-0001 Yamaguchi (JP)
(22) Anmeldedatum:	18.06.2012	(72) Erfinder:	Masamune Okamoto, 350-1159 Saitama (JP) Hideaki Imura, 350-1159 Saitama (JP) Naoto Takada, 350-1159 Saitama (JP)
(43) Anmeldung veröffentlicht:	27.12.2012	(74) Vertreter:	BUGNION S.A., 10, route de Florissant 1206 Genève (CH)
(30) Priorität:	22.06.2011 JP 2011-138737 22.06.2011 JP 2011-138740	(86) Internationale Anmeldung:	PCT/JP 2012/065459
(24) Patent erteilt:	31.03.2016	(87) Internationale Veröffentlichung:	WO 2012/176717
(45) Patentschrift veröffentlicht:	31.03.2016		

### (54) Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung.

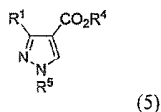
(57) Ein Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung der allgemeinen Formel (5) umfasst das Umsetzen eines 2-Acyl-3-aminoacrylsäureesters der allgemeinen Formel (1) mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel (4) in der Gegenwart einer Base



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander eine Alkylgruppe darstellen,



worin R<sup>5</sup> eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe darstellt,



worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> dieselben Bedeutungen wie oben aufweisen. Durch dieses Herstellungsverfahren ist es möglich, den 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester mit hoher Ausbeute und Selektivität und mit weniger Verfärbung herzustellen.

## Beschreibung

### Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung, die als Zwischenprodukt für pharmazeutische und agrochemische Produkte verwendbar ist.

### Stand der Technik

[0002] Es sind viele Verfahren zur Herstellung eines 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureesters durch Reaktion eines 2-Alkoxyethylenacrylats, in dem eine Alkoxygruppe als Abgangsgruppe fungiert, mit einem Hydrazin bekannt (siehe z.B. Patentdokumente 1 bis 3). Das Patentdokument 3 beispielsweise offenbart, dass ein Isomergemisch von Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat und Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat aus einer wässrigen Lösung von Ethyl-2-ethoxyethylen-4,4-difluoracetoacetat und Methylhydrazin erhalten werden kann.

[0003] Andererseits wurden Verfahren zur Herstellung eines 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureesters durch Reaktion eines Reaktionssubstrats, in welchem eine Aminogruppe als Abgangsgruppe fungiert, vorgeschlagen. Das Patentdokument 4 beispielsweise offenbart, dass ein 3-Perhalogen-substituiertes Pyrazol durch Reaktion eines 2-Perhalogenacryl-3-aminoacrylsäure-Derivates mit einem Hydrazin erhalten werden kann. Das Patentdokument 5 offenbart, dass ein 89,2:10,8-Gemisch aus Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat und seinem Isomer (Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat) durch Reaktion von Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat mit Methylhydrazin erhalten werden kann.

### Dokumente des Standes der Technik

#### Patentdokumente

[0004] Patentdokument 1: japanische offengelegte Patentveröffentlichung mit der Nr. 2000-128 763

[0005] Patentdokument 2: japanische offengelegte Patentveröffentlichung mit der Nr. 2000-212 166

[0006] Patentdokument 3: Veröffentlichung der internationalen Patentanmeldung mit der Nr. 06/090 778

[0007] Patentdokument 4: veröffentlichte japanische Übersetzung der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung mit der Nr. 2005-511 782

[0008] Patentdokument 5: veröffentlichte japanische Übersetzung der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung mit der Nr. 2007-509 850.

### Zusammenfassung der Erfindung

#### Aufgaben, die durch die Erfindung zu lösen sind

[0009] Im Fall der Herstellung von Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat nach dem Verfahren von Patentdokument 5 weist das resultierende Produkt eine Verfärbung auf. Obgleich die Ursache für eine derartige Verfärbung nicht klar ist, wird das Vorliegen einer nicht identifizierten Substanz vermutet, und zwar aufgrund der Tatsache, dass sowohl 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat als auch sein Isomer, das heisst Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat, fest und farblos sind. Für eine Verwendung der Pyrazol-Verbindung als Zwischenprodukt für pharmazeutische und agrochemische Produkte ist es nicht erwünscht, dass die nicht identifizierte Substanz, selbst in geringer Menge, in der Pyrazol-Verbindung enthalten ist.

[0010] Demnach besteht eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, einen 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester mit geringerer Verfärbung herzustellen.

#### Mittel zur Lösung der Aufgaben

[0011] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben festgestellt, dass es im Fall der Herstellung von 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat gemäss dem Verfahren von Patentdokument 5 möglich ist, das Auftreten von Verfärbung in dem resultierenden Produkt deutlich zu verringern, indem Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat zu Methylhydrazin in Toluol usw. in der Gegenwart einer Base zugegeben wird. Die vorliegende Erfindung basiert auf dieser Erkenntnis. Trotz der Tatsache, dass ein Ester, wie beispielsweise Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat bei Kontakt mit einer wässrigen basischen Lösung leicht hydrolysiert wird, tritt unter den Reaktionsbedingungen der vorliegenden Erfindung keine Hydrolyse auf, sodass das 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat mit hoher Ausbeute erhalten werden kann.

[0012] Es ist daher vorstellbar, Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat unter Verwendung eines Dialkylaminoacrylsäureesters als Ausgangsmaterial herzustellen. In diesem Fall läuft die Herstellung von Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat in den folgenden ersten und zweiten Schritten ab: Acylierung und Cyclisierung:



[0025] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss dem erfindungsgemässen Aspekt 4, wobei R<sup>1</sup> eine Fluoralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

[0026] [Erfindungsgemässer Aspekt 6]

[0027] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss dem erfindungsgemässen Aspekt 5, wobei R<sup>1</sup> eine Trifluormethylgruppe oder eine Difluormethylgruppe ist.

[0028] [Erfindungsgemässer Aspekt 7]

[0029] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss dem erfindungsgemässen Aspekt 4, wobei R<sup>1</sup> eine Chloralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

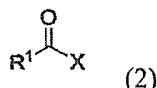
[0030] [Erfindungsgemässer Aspekt 8]

[0031] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss dem erfindungsgemässen Aspekt 7, wobei R<sup>1</sup> eine Dichlormethylgruppe ist.

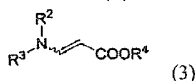
[0032] [Erfindungsgemässer Aspekt 9]

[0033] Das Verfahren zur Herstellung der Pyrazol-Verbindung gemäss einem der erfindungsgemässen Aspekte 1 bis 8, wobei der Reaktionsschritt die folgenden zweite Schritte (Unterschritte) umfasst:

einen ersten Schritt des Erhaltens eines Reaktorinhaltes, der den 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester der allgemeinen Formel (1) enthält, durch Umsetzen eines Carbonsäurehalogenids der allgemeinen Formel (2) mit einem Dialkylaminoacrylsäureester der allgemeinen Formel (3) in der Gegenwart einer organischen Base



worin R<sup>1</sup> dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel (1) aufweist,



worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> dieselben Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel (1) aufweisen, und

einen zweiten Schritt des Bildens einer Pyrazol-Verbindung der allgemeinen Formel (5) durch Mischen des Reaktorinhaltes, der durch den ersten Schritt erhalten wurde, einer anorganischen Base als die Base und eines substituierten Hydrazins als das Hydrazin der allgemeinen Formel (4).

[0034] [Erfindungsgemässer Aspekt 10]

[0035] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss dem erfindungsgemässen Aspekt 9, wobei im zweiten Schritt die Pyrazol-Verbindung der allgemeinen Formel (5) durch Mischen einer Zusammensetzung, die den Reaktorinhalt, der durch den ersten Schritt erhalten wurde, und die Base enthält, mit einer Zusammensetzung, die das substituierte Hydrazin enthält, gebildet wird.

[0036] [Erfindungsgemässer Aspekt 11]

[0037] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss den erfindungsgemässen Aspekten 9 oder 10, wobei die im ersten Schritt eingesetzte organische Base ein tertiäres Amin ist, und, wobei die im zweiten Schritt eingesetzte anorganische Base entweder Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid ist.

[0038] [Erfindungsgemässer Aspekt 12]

[0039] Das Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung gemäss einem der erfindungsgemässen Aspekte 9 bis 11, wobei das Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel (2) Difluoressigsäurefluorid ist.

[0040] In der vorliegenden Erfindung ist es möglich, den 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester mit hoher Ausbeute und Selektivität und mit geringerer Verfärbung zu produzieren. Ausserdem kann der Gehalt an einem Isomer (1,5-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester) in dem Produkt in der vorliegenden Erfindung auf einen sehr niedrigen Level begrenzt werden. Insbesondere kann in einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester effizient mit weniger Isomer durch Acylierung eines Dialkylaminoacrylsäureesters als Ausgangsmaterial in der Gegenwart einer organischen Base und danach durch Cyclisierung des Acylierungsreaktionsproduktes nach Zugabe einer anorganischen Base zu dem Reaktorinhalt ohne Entfernen eines Salzes aus dem Reaktorinhalt produziert werden.

#### Detaillierte Beschreibung der Ausführungsformen

[0041] Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung in Einzelheiten beschrieben werden.

[0042] In der folgenden Beschreibung können ein 1,3-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester und ein 1,5-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester als «1,3-Isomer» bzw. «1,5-Isomer» zum Zwecke der Unterscheidung einer Pyrazol-Verbindung mit 1,3-Substituenten von einer Pyrazol-Verbindung mit 1,5-Substituenten abgekürzt werden. Diese Abkürzungen sind aber nicht dazu bestimmt, spezifische Pyrazol-Verbindungen zu bezeichnen. Darüber hinaus bezieht sich der



Chinolin oder Chinaldin. Besonders bevorzugt ist Pyridin. Beispiele für das tertiäre Amin sind: symmetrische tertiäre Amine, zum Beispiel Trimethylamin, Triethylamin, Tri-n-propylamin, Triisopropylamin, Tri-n-butylamin, Tri-isobutylamin, Tri-sec-butylamin, Tri-tert-butylamin, Tri-n-amylamin, Tri-isoamylamin, Tri-sec-amylamin und Tri-tert-amylamin, und asymmetrische tertiäre Amine, zum Beispiel N-Methyldi-n-butylamin, N-Methyl-diisobutylamin, N-Methyldi-tert-butylamin, N,N-Diisopropylbutylamin, N,N-Dimethyldecylamin, N,N-Dimethylundecylamin, N,N-Dimethyldodecylamin und N-Methyldihexylamin. Im Hinblick auf Siedepunkt, Wasserlöslichkeit und Verfügbarkeit ist es bevorzugt, symmetrisches Amin zu verwenden. Unter anderen sind Trimethylamin, Triethylamin, Tri-n-propylamin, Triisopropylamin oder Tri-n-butylamin bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Triethylamin. Im vorliegenden Herstellungsverfahren ist Pyridin oder Triethylamin als die Base besonders bevorzugt.

**[0052]** Die Acylierung wird bei einer Temperatur von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $0$  bis  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt. Da die Reaktion durch den Reaktionsdruck nicht beeinflusst wird, gibt es keine besondere Beschränkung beim Reaktionsdruck. Im Allgemeinen genügt es, die Acylierung unter Druckbedingungen von Atmosphärendruck bis etwa  $1\text{ MPa}$  durchzuführen, obgleich die Acylierung unter Druckbedingungen von etwa  $0,1$  bis  $10\text{ MPa}$  durchgeführt werden kann. Die Reaktionszeit kann in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur und dem Gehaltsverhältnis des Reagens variieren. Die Reaktionszeit beträgt im Allgemeinen etwa  $10$  Minuten bis  $10$  Stunden. Die Reaktionszeit kann auf der Basis der Reduktion oder des Verschwindens des Reaktionssubstrats als Leitfaden durch Überwachung des Fortschreitens der Reaktion bestimmt werden.

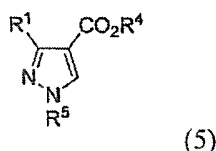
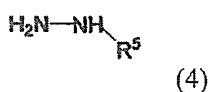
**[0053]** Bei der Acylierung wird der Dialkylaminoacrylsäureester in einer Menge von  $0,5$  bis  $3$  mol, vorzugsweise  $0,5$  bis  $1,5$  mol, besonders bevorzugt  $0,9$  bis  $1,1$  mol, pro  $1$  mol des Carbonsäurehalogenids verwendet. Die Base wird in einer Menge von  $0,5$  bis  $5$  mol, vorzugsweise  $0,8$  bis  $2$  mol, besonders bevorzugt  $0,9$  bis  $1,5$  mol, pro  $1$  mol des Carbonsäurehalogenids verwendet, obgleich es genügt, die Base in äquimolarer Menge zu dem Carbonsäurehalogenid zu verwenden.

**[0054]** Es ist möglich, die Acylierung durchzuführen, indem der Dialkylaminoacrylsäureester und die Base in dem Lösungsmittel gelöst werden, die resultierende Lösung bei einer Temperatur von niedriger als oder gleich der Obergrenze der Reaktionstemperatur gehalten wird und das Carbonsäurehalogenid in die Lösung geblasen wird. Alternativ ist es möglich, die Acylierung in einem Wäschersystem (scrubber system) durchzuführen. Die Base kann kontinuierlich oder sukzessiv mit fortschreitender Reaktion zugesetzt werden.

**[0055]** Der so erhaltene Reaktorinhalt (Reaktionslösung), der den 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester enthält, kann im nachfolgenden Cyclisierungsschritt ohne Reinigung oder nach Abdestillieren des restlichen Lösungsmittels oder der Base (zum Beispiel Entfernung des Lösungsmittels durch Flash-Destillation) verwendet werden. Im Fall der Verwendung der organischen Base, zum Beispiel Pyridin oder Trialkylamin, zum Zwecke der Verhinderung der Erzeugung des Trimesinsäureesters, bildet die organische Base ein Salz mit dem Halogenwasserstoff, der bei der Acylierung erzeugt wird. Der Reaktorinhalt, der ein derartiges Salz enthält, kann direkt dem anschließenden Cyclisierungsschritt unterworfen werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass die Produktion eines ungünstigen Isomers (1,5-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester) als Nebenprodukt in der Gegenwart des Salzes beschleunigt wird. Es ist wünschenswert, das Salz durch Waschen mit Wasser usw. zu entfernen. Durch einen solchen Vorgang des Waschens mit Wasser kann allerdings die Wiedergewinnungsrate des 2-Acyl-3-aminoacrylsäureesters verringert werden, und zwar wegen der hohen Wasserlöslichkeit des 2-Acyl-3-aminoacrylsäureesters.

**[0056]** <Synthese von Pyrazol-Verbindung (Cyclisierung)>

**[0057]** Der oben erhaltene 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester der allgemeinen Formel (1) wird mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel (4) in der Gegenwart einer Base umgesetzt, wodurch eine Pyrazol-Verbindung der allgemeinen Formel (5) synthetisiert wird.



Da die Bedeutungen von  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  in den allgemeinen Formeln (1) und (5) dieselben wie oben sind, werden ab hier wiederholte Erklärungen von  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  weggelassen.

**[0058]** In den allgemeinen Formeln (4) und (5) stellt  $\text{R}^5$  eine Alkyl- oder Arylgruppe dar, die einen Substituenten aufweisen kann. Vorzugsweise ist  $\text{R}^5$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkoxyalkylgruppe mit  $1$  bis  $10$  Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe. Eine beliebige Anzahl von Wasserstoffatomen der Alkyl- oder Alkoxygruppe kann durch ein Halogenatom ersetzt sein. Ein Sauerstoffatom der Alkoxygruppe kann durch ein Schwefelatom ersetzt sein. Als Halogenatom kann Fluor, Chlor oder Brom verwendet werden. Spezifische Beispiele der Alkyl- oder Arylgruppe als  $\text{R}^5$  sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Cyclopropyl,

Cyclopentyl, Cyclohexyl und Phenyl. Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl oder tert-Butyl ist unter anderen bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Methyl.

**[0059]** Bevorzugte Beispiele des Hydrazins der allgemeinen Formel (4) sind substituierte Hydrazine, zum Beispiel Methylhydrazin und Ethylhydrazin. Im Hinblick auf Verfügbarkeit und Einfachheit der Handhabung ist es von Vorteil, das Hydrazin in Lösungsform zu verwenden, obgleich das Hydrazin in wasserfreier Form verwendet werden kann.

**[0060]** Die Cyclisierung wird in der Gegenwart der Base durchgeführt. Als Base wird geeigneterweise eine wasserlösliche anorganische Base verwendet. Die anorganische Base ist vorzugsweise ein Erdalkalimetall- oder Alkalimetallhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat. Es ist besonders vorteilhaft, ein Alkalimetallhydroxid als die Base zu verwenden. Spezifische Beispiele der Base sind Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Natriumhydrogencarbonat. Unter anderen ist Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid bevorzugt. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid ist bevorzugter. Kaliumhydroxid ist wegen der hohen Löslichkeit in wässrigen Lösungsmitteln und der Einfachheit bei der Verwendung, zum Beispiel Reinigung, besonders bevorzugt. Die verwendete Base weist nicht notwendigerweise eine Qualität hoher Reinheit auf. Es ist wirtschaftlich günstig, die Base mit Allzweckqualität zu verwenden, die als übliche industrielle Chemikalie oder übliches industrielles Reagens erhältlich ist.

**[0061]** Bei der Cyclisierung wird die Base im Allgemeinen in einer Menge von 0,05 bis 2 mol, vorzugsweise von 0,2 bis 0,6 mol, besonders bevorzugt von 0,3 bis 0,5 mol, pro 1 mol des 2-Acyl-3-aminoacrylsäureesters verwendet. Wenn die verwendete Menge der Base weniger als 0,05 mol ist, kann der Entfärbungseffekt niedrig sein. Wenn die verwendete Menge der Base 2 mol übersteigt, kann die Ausbeute des Zielproduktes infolge einer Hydrolyse des Ausgangsmaterials oder des Reaktionsproduktes verringert sein.

**[0062]** Es ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die Acylierung durch Verwendung der organischen Base durchzuführen, und danach die Cyclisierung durch die Zugabe der anorganischen Base zu dem resultierenden Reaktorinhalt ohne Entfernung des Salzes aus dem Reaktorinhalt durchzuführen. Im Allgemeinen wird die Bildungsmenge des Isomers (1,5-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester) in der Gegenwart des Salzes im Cyclisierungsreaktionssystem erhöht. In der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es jedoch möglich, die Bildungsmenge des Isomers (1,5-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester) auf einen niedrigen Level zu begrenzen, wenn die Cyclisierung durch die Zugabe der anorganischen Base ohne Entfernung des Salzes aus dem Reaktionssystem durchgeführt wird. In dieser bevorzugten Ausführungsform ist es vorteilhaft, ein tertiäres Amin als die organische Base in der Cyclisierung zu verwenden und Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid als die anorganische Base in der Cyclisierung zu verwenden. Darüber hinaus ist es bei der Cyclisierung möglich, die anorganische Base in einer Menge von 1,1 bis 1,3 mol, vorzugsweise 1,2 bis 2 mol, besonders bevorzugt 1,3 bis 1,5 mol, pro 1 mol des 2-Acyl-3-aminoacrylsäureesters in dieser bevorzugten Ausführungsform zu verwenden. Wenn die verwendete Menge der anorganischen Base weniger als 1,1 mol beträgt, kann der Retardierungseffekt für das 1,5-Isomer gering sein. Wenn die Menge der verwendeten anorganischen Base 3 mol übersteigt, kann die Ausbeute des Zielproduktes infolge einer Hydrolyse des Ausgangsmaterials oder des Reaktionsproduktes verringert sein. Es ist auch vorteilhaft, Difluoressigsäurefluorid als das Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel (2) zu verwenden.

**[0063]** Die Cyclisierung wird vorzugsweise in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Beispiele für das Lösungsmittel sind: Wasser; aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Petrolether, n-Hexan, n-Heptan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol und Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlorethan und Trichlorethan; Ether, zum Beispiel Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Methyl-tert-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan und Anisol; Alkohole, zum Beispiel Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, i-Butanol, s-Butanol, t-Butanol und Cyclohexanol; Ketone, zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon und Cyclohexanon; Nitrile, zum Beispiel Acetonitril, Propionitril, n- oder Isobutyronitril und Benzonitril; Amide, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon und Hexamethylphosphoramid, Sulfoxide, zum Beispiel Dimethylsulfoxid, und Sulfolane, zum Beispiel Sulfolan. Unter anderen ist ein Kohlenwasserstoff- oder halogeniertes Kohlenwasserstofflösungsmittel bevorzugt. Besonders bevorzugt ist ein aromatisches Kohlenwasserstofflösungsmittel. Als aromatisches Kohlenwasserstofflösungsmittel ist Toluol, Xylol, Chlorbenzol, n-Hexan oder Cyclohexan in spezifischer Weise bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Toluol oder Xylol. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, in diesem Pyrazol-Syntheseschritt dasselbe Lösungsmittel wie das, das im vorangehenden Schritt zur Synthese von 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester verwendet wird, zu verwenden. Es ist besonders vorteilhaft, in dem 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester-Syntheseschritt und in dem Pyrazol-Syntheseschritt dasselbe Lösungsmittel in dem Fall zu verwenden, in dem das Reaktionsprodukt des vorangehenden Schritts der Synthese von 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester ohne Trennung oder Reinigung einer Pyrazol-Cyclisierungsreaktion unterworfen wird. Die obigen Lösungsmittel können in der Form eines Gemisches aus zwei oder mehreren davon verwendet werden.

**[0064]** Es ist bevorzugt, die Cyclisierung unter Niedrigtemperaturbedingungen durchzuführen. Im Hinblick auf die Durchführbarkeit wird die Cyclisierung bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt. Es ist allerdings ungünstig, die Cyclisierungstemperatur auf niedriger als  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  einzustellen, und zwar im Hinblick auf Durchführungsschwierigkeiten infolge einer Verfestigung oder Viskositätserhöhung des Lösungsmittels, Erhöhung bei den Kühlungskosten, Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit usw. Es ist auch ungünstig, die Cyclisierungstemperatur auf höher als  $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$  einzustellen, und zwar im Hinblick auf die Abnahme bei der Selektivität infolge des Auftretens einer Nebenreaktion. Da

die Reaktion durch den Reaktionsdruck innerhalb eines normalen Bereichs nicht beeinflusst wird, gibt es keine besondere Beschränkung beim Reaktionsdruck. Die Cyclisierung kann unter Druckbedingungen oder unter Bedingungen eines verringerten Drucks durchgeführt werden. Im Allgemeinen genügt es, die Cyclisierung unter Atmosphärendruckbedingungen ohne bewusste Druckanwendung oder Druckverringerung durchzuführen. Aus Sicherheitsgründen ist es nicht vorteilhaft, das Hydrazin, das ein starkes Reduktionsmittel ist, mit Luft in Kontakt zu bringen. Die Cyclisierung wird demnach vorzugsweise in einer Atmosphäre von Stickstoff, Argon usw. durchgeführt. Die Reaktionszeit variiert in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur und dergleichen. Die Reaktionszeit beträgt im Allgemeinen etwa 10 Minuten bis 10 Stunden.

**[0065]** In der Cyclisierungsreaktion gibt keine besondere Beschränkung bezüglich der Reihenfolge der Einführung der Reaktionssubstrate und der Hilfsmaterialien in das Reaktionssystem. Es ist einfach, die Base in der Form einer Zusammensetzung, die die Base, das Hydrazin und das Lösungsmittel enthält, zu handhaben, und es ist somit bevorzugt, diese Zusammensetzung mit einer Zusammensetzung, die den 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester enthält, in Kontakt zu bringen. Selbstverständlich kann die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch eine beliebige Technik entsprechend einer derartigen Intention gelöst werden. Spezifischer ausgedrückt, eine der obigen Zusammensetzungen kann vorzugsweise in die andere Zusammensetzung durch Tropfen oder Injektion unter Verwendung einer Dosierpumpe usw. eingeführt werden. In der obigen bevorzugten Ausführungsform kann der Reaktorinhalt, der durch den Acylierungsschritt erhalten wird, mit der anorganischen Base und dem substituierten Hydrazin vermischt werden. Es ist von Vorteil, eine Zusammensetzung, die den Reaktorinhalt, der durch den Acylierungsschritt erhalten wurde, und die anorganische Base enthält, mit einer Zusammensetzung, die das substituierte Hydrazin enthält, zu vermischen. Das Vermischen wird vorzugsweise allmählich derart durchgeführt, dass die Reaktionstemperatur die Obergrenze des obigen Temperaturbereichs nicht übersteigt, wobei das Fortschreiten der Reaktion, zum Beispiel Temperaturanstieg und Komponentenänderung des Reaktorinhalts, überwacht wird. Des Weiteren ist es vorteilhaft, den Reaktorinhalt zu rühren.

**[0066]** Die Pyrazol-Verbindung kann durch ein übliches Reinigungsverfahren gereinigt werden.

**[0067]** Ein Beispiel für ein Reinigungsverfahren umfasst das Waschen des Reaktorinhalts mit Wasser und Destillieren der resultierenden organischen Phase, um das Lösungsmittel aus der organischen Phase zu entfernen. Die Komponenten des Reaktorinhalts können in Abhängigkeit von dem Reinigungsverfahren zwischen dem Acylierungsschritt und dem Cyclisierungsschritt, der Verwendung des Lösungsmittels im Acylierungsschritt und Cyclisierungsschritt usw. variieren. Durch die Zwei-Phasen-Trennung des Reaktorinhalts wird die Pyrazol-Verbindung in die organische Phase extrahiert. In dieser organischen Phase können auch die organische Base und das organische Lösungsmittel (wenn verwendet), die im Acylierungsschritt verwendet wurden, enthalten sein. Andererseits wird ein eliminiertes sekundäres Amin, zum Beispiel Dimethylamin, in die wässrige Phase extrahiert. Das anorganische Fluorid, zum Beispiel Kaliumfluorid, ein anorganisches Hydroxid und das Hydrazin können auch in der wässrigen Phase enthalten sein. Es ist möglich, die Pyrazol-Verbindung durch Flash-Destillation der organischen Phase zu gewinnen. In diesem Fall kann das destillierte Lösungsmittel, das die Base enthält, im Acylierungsschritt wiederverwendet werden. Es ist alternativ machbar, die Pyrazol-Verbindung durch Waschen der organischen Phase mit Wasser, um die organische Base daraus zu entfernen, und danach Abdestillieren des Lösungsmittels aus dem organischen Lösungsmittel zu gewinnen. Die auf diese Weise gereinigte Pyrazol-Verbindung kann ausserdem einem Trocknen durch Erwärmen oder unter reduziertem Druck unterworfen werden.

**[0068]** Es ist möglich, das Isomer (1,5-disubstituierter Pyrazol-4-carbonsäureester), das in dem 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester enthalten ist, durch Kristallisation unter Verwendung eines Lösungsmittels zu entfernen. Alternativ ist es möglich, den 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester und sein Isomer durch Hydrolyse in 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäure umzuwandeln und danach durch Umkristallisation den 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester zu erhalten. Der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester kann ausserdem unter Verwendung einer Adsorptionssäule usw. gereinigt werden.

**[0069]** Es ist effektiv, den 1,3-disubstituierten Pyrazol-4-carbonsäureester, der in dem vorliegenden Herstellungsverfahren produziert wird, mit einem nicht-polaren Lösungsmittel zu waschen. Der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester kann zu einem hohen Reinheitsgrad von 99,9% oder höher gereinigt werden, indem anstelle einer Umkristallisationsbehandlung mit dem nicht-polaren Lösungsmittel gewaschen wird. Bezüglich des nicht-polaren Lösungsmittels gibt es keine besondere Beschränkung. Beispiele für das nicht-polare Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Cyclohexan, Pentan, Hexan und Heptan. Das Waschen wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0 bis 25 °C durchgeführt. Wenn die Waschtemperatur niedriger als 0 °C ist, kann die Effizienz der Verunreinigungsentfernung gering sein. Wenn die Waschtemperatur höher als 25 °C ist, kann der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester eluiert werden und die Wiedergewinnungsrate kann verringert werden. Es kann eine beliebige Waschtechnik eingeführt werden, zum Beispiel Waschen unter Rühren, Waschen durch Giessen oder eine Kombination davon. Es ist bevorzugt, zuerst ein Waschen durch Rühren, Filtration und danach Waschen durch Giessen durchzuführen.

**[0070]** Allerdings ist es machbar, die polare Substanz oder eine spezifische Verunreinigung zu entfernen, indem der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester, der das 1,5-Isomer enthält, in einem organischen Lösungsmittel gelöst und danach die resultierende Behandlungslösung mit Salzsäure in Kontakt gebracht wird. In diesem Fall weist das organische Lösungsmittel vorzugsweise eine geringe Wasserlöslichkeit auf. Beispiele für ein derartiges organisches Lösungsmittel sind Benzol, Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Diisopropylether, Methylchlorid und Chloroform. Toluol oder Xylol ist unter anderen bevorzugt. Die Behandlungslösung kann hergestellt werden, indem die Pyrazol-Verbindung mit dem obigen Lösungsmittel vermischt wird. In dem Fall, in dem das organische Lösungsmittel in dem Reaktorinhalt nach dem Cyclisierungsschritt

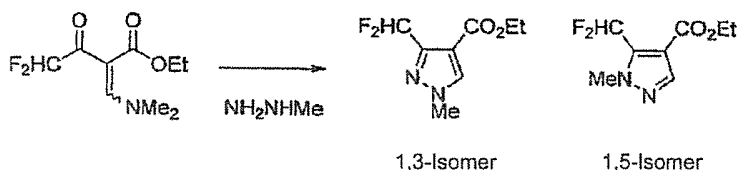


enthalten ist, kann der Reaktorinhalt direkt einem Waschen mit Wasser unterzogen werden, um daraus das sekundäre Amin usw. zu entfernen. Die Kontakttemperatur beträgt im Allgemeinen 0 bis 80 °C. Es genügt, die Kontakttemperatur auf eine normale Temperatur ohne Erwärmen oder Kühlen einzustellen. Obgleich es keine besondere Beschränkung für das Kapazitätsverhältnis der Behandlungslösung und der Salzsäure gibt, liegt das Kapazitätsverhältnis der Behandlungslösung und der Salzsäure vorzugsweise im Bereich von 9/1 bis 1/1. Wenn die verwendete Menge der Salzsäure den obigen Bereich übersteigt, kann die Raumausbeute der Kontaktbehandlung verschlechtert werden. Wenn die verwendete Menge der Salzsäure geringer als der obige Bereich ist, kann ein ungünstiges Resultat, zum Beispiel Erhöhung der Behandlungszeit oder Unzulänglichkeit der Behandlungseffizienz, auftreten. Die Behandlungszeit variiert in Abhängigkeit vom Gehalt der polaren Substanz usw., der Konzentration der Salzsäure, dem Kapazitätsverhältnis der Behandlungslösung und der Salzsäure, dem Mischungs- und Zustand der Behandlungslösung usw. Im Allgemeinen liegt die Behandlungszeit in einem Bereich von 30 Minuten bis 3 Stunden. Die Kontaktbehandlung kann durch ein beliebiges Mittel, zum Beispiel einen normalen Rührtank, einen statischen Mischer oder ein Umwälzpumpensystem, durchgeführt werden. Es ist einfach, die Kontaktbehandlung durch Vermischen der Behandlungslösung mit der Salzsäure in einem Rührtank, Ruhenlassen der resultierenden Lösung und dadurch Abtrennen der polaren Substanz oder der spezifischen Verunreinigung durchzuführen. Die Pyrazol-Verbindung kann nach der Kontaktbehandlung durch Abtrennen der organischen Behandlungslösung von der Salzsäure oder Destillieren des Lösungsmittels aus der organischen Behandlungslösung gewonnen werden.

### Beispiele

**[0071]** Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend detaillierter anhand der folgenden Beispiele beschrieben. Es soll betont werden, dass die folgenden Beispiele veranschaulichend sind und es nicht beabsichtigt ist, die vorliegende Erfindung darauf zu beschränken. Die Analyse von organischen Substanzen in jeder Reaktionslösung wurde durch einen Gaschromatographen (mit einem FID-Detektor) durchgeführt. Die Resultate der Zusammensetzungsanalyse sind in Einheiten von Flächen-% angegeben. Der Gehalt an Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)-acrylat (DFAAE) in der Reaktionslösung wurde, basierend auf der Masse einer festen Substanz, die durch Abdestillieren von Toluol aus der Reaktionslösung nach Waschen der Reaktionslösung mit Wasser erhalten wurde, bestimmt.

**[0072]** [Vergleichsbeispiel 1]



**[0073]** Ein 500 ml-Dreihalskolben wurde mit einem Tropftrichter und einem Thermometer ausgestattet und unter einem Stickstoffballon dicht abgeschlossen. In diesen Kolben wurden 9,0 g Wasser, 100 ml Toluol und 6,0 g (0,13 mol) Monomethylhydrazin gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Rühren auf –10 °C oder darunter in einem Niedrigtemperatur-Thermostat, dessen Temperatur auf –15 °C eingestellt war, gekühlt. Dann wurden 110 g einer Toluol-Lösung enthaltend 22,6 Massen-% Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat (DFAAE) durch den Tropftrichter in den Kolben getropft, wobei die Tropfrate der Toluol-Lösung derart reguliert wurde, dass die Innentemperatur des Kolbens nicht über –10 °C anstieg. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Reaktion für 1 Stunde bei –12 °C fortgesetzt. Die Innentemperatur des Kolbens wurde dann auf 0 °C erhöht. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde durch Zusatz von 100 ml Wasser getrennt. Die organische Phase wurde durch einen Scheidetrichter gewonnen und mit 100 ml Wasser gewaschen, wodurch eine Toluol-Lösung (193 g) gewonnen wurde.

**[0074]** Die oben erhaltene Toluol-Lösung wurde mit einem Gaschromatographen analysiert. Als Ergebnis wurde bestätigt, dass: der Gehalt an Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (Zielverbindung, 1,3-Isomer) 9,7 Flächen-% war; der Gehalt an Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,5-Isomer) 0,7 Flächen-% war und der Gehalt an anderen Verbindungen, ausser Toluol, 0,03 Flächen-% war. Das Verhältnis der Zielverbindung zu dem Isomer war 93,7:6,7. Als Nächstes wurden 100 ml der Toluol-Lösung als Probe in ein Kolorimeter gegeben und visuell mit Standard-Hazen-Lösungen verglichen. Die Nummer der Standard-Hazen-Lösung, die der Probe in der Farbe am nächsten kam, war 500. Ausserdem wurde die Toluol-Lösung auch mit JIS-Farbproben verglichen. Die Farbe der Toluol-Lösung kam unter den JIS-Farbproben einer stark rötlichen «Himawari-iro» am nächsten.

**[0075]** [Beispiel 1]

**[0076]** Dasselbe Experiment wie das von Vergleichsbeispiel 1 wurde durchgeführt, ausser, dass eine wässrige Lösung von NaOH (1,8 g) in 9,0 g Wasser anstelle von 9,0 g Wasser verwendet wurde; dadurch wurde eine Toluol-Lösung (191 g) erhalten.

**[0077]** Die oben erhaltene Toluol-Lösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass: der Gehalt an Zielverbindung 9,58 Flächen-% war; der Gehalt an 1,5-Isomer: 0,02 Flächen-% war, und der Gehalt an anderen Verbindungen, ausser Toluol, 0,01 Flächen-% war. Als Nächstes wurden 100 ml der Toluol-Lösung als Probe in ein Kolorimeter gegeben und visuell mit Standard-Hazen-Lösungen verglichen. Die Nummer der Standard-Hazen-Lösung, die in der Farbe der Probe am nächsten kam, war 300. Ausserdem wurde die Toluol-Lösung auch mit

JIS-Farbproben verglichen. Die Farbe der Toluol-Lösung kam «Kariyasu-iro» am nächsten, war damit weniger rötlich als die von Vergleichsbeispiel 1.

[0078] Darüber hinaus wurde die Toluol-Lösung mittels Rotationsverdampfer konzentriert, mit 25 g Hexan versetzt und bei 5 °C für 1 Stunde mit einem Magnetrührer gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde abfiltriert, mit Hexan gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wodurch 17,7 g eines weissen Kristalls erhalten wurde. Dieser Kristall wurde in Aceton gelöst und mit einem Gaschromatographen analysiert. Es wurde bestätigt, dass der Gehalt an Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat in dem Kristall 99,9 Flächen-% war.

[0079] [Herstellungsbeispiel (Herstellung von Standard-Hazen-Lösungen)]

[0080] Die Standard-Hazen-Lösungen, die in Vergleichsbeispiel 1 und in Beispiel 1 verwendet wurden, wie sie in der Tabelle 1 angegeben sind, wurden hergestellt, indem eine Farbstandardlösung (1000 Grad), hergestellt von Kanto Chemical Co., Ltd., mit destilliertem Wasser verdünnt wurde. Die Standard-Hazen-Lösung Nr. 300 wurde zum Beispiel hergestellt, indem 30 ml der Ausgangs-Farbstandardlösung in einen Messkolben gegeben wurden und die Lösung mit destilliertem Wasser auf 100 ml verdünnt wurde. Dasselbe gilt für die anderen.

[0081] Die Testresultate von Vergleichsbeispiel 1 und Beispiel 1 sind in der Tabelle 1 angegeben.

[0082] Tabelle 1

	Isomer-Verhältnis		Nummer der Standard-Hazen-Lösung	am nächsten kommende Farbe unter JIS-Farbproben		
	1,3-Isomer	1,5-Isomer		JIS-Farbenname	Hexadezimaler Farb-Code	RGB-Wert
Vergleichsbeispiel 1	93,3	6,7	500	Himawari-iro	#FFBB00	2551870
Beispiel 1	99,8	0,2	300	Kariyasu-iro	#EAD56B	234213103

1,3-Isomer: Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat

1,5-Isomer: Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat

[0083] Wie aus der Tabelle 1 zu sehen ist, wurde der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester effizient mit weniger Verfärbung durch Reaktion des 2-Acyl-3-monoacrylsäureesters mit dem Hydrazin in der Gegenwart der Base produziert.

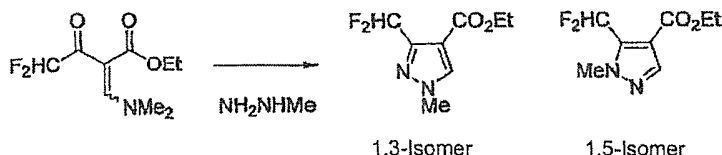
[0084] [Synthesebeispiel 1]

[0085] Synthese von Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat (DFAAE)

[0086] Ein 2000-ml-Dreihalskolben wurde mit einem Blasrohr, einem Thermometer und einem Trockeneiskühler ausgestattet und mit Stickstoff abgedichtet. In diesen Kolben wurden 143 g Ethyl-3-N,N-dimethylaminoacrylat (DMAE), 570 g Toluol und 111g Triethylamin (Et<sub>3</sub>N) gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Kühlen des Kolbens in einem Wasserbad bei 20°C gerührt. Danach wurden 111 g Difluoressigsäurefluorid (Reinheit: 95%) mit einer Rate von 1 g/min in den Kolbenreaktor durch das Blasrohr eingeleitet. Nach Beendigung der Einleitung wurde die Reaktion für 1 Stunde durch Rühren der Reaktionslösung bei 30 °C fortgesetzt und vollendet.

[0087] Die Menge des Reaktorinhalts (Reaktionslösung), die so erhalten worden war, betrug 927 g. Die Reaktionslösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass: der Gehalt an DFAAE 8,22 Flächen-% betrug; der Gesamtgehalt an Et<sub>3</sub>N und einem Salz von Et<sub>3</sub>N und Wasserstofffluorid (Et<sub>3</sub>NnHF-Salz) 10,48 Flächen-% betrug (das Et<sub>3</sub>NnHF-Salz zeigte einen breiten Peak mit etwa 1 Flächen-%). Der Gehalt an DMAE betrug 0,082 Flächen-% und der Gehalt an Toluol betrug 80,62 Flächen-%.

[0088] [Vergleichsbeispiel 2]



[0089] Ein 500-ml-Dreihalskolben wurde mit einem Tropftrichter und einem Thermometer ausgestattet und unter einem Stickstoffballon dicht abgeschlossen. In diesen Kolben wurden 9,0 g Wasser, 100 ml Toluol und 6,0 g (0,13 mol) Monomethylhydrazin gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Rühren auf -10 °C oder darunter in einem Niedrigtemperatur-Thermostaten, dessen Temperatur auf -15 °C eingestellt war, gekühlt. Danach wurden 102 g der in Synthesebeispiel 1 erhaltenen Lösung (Reaktionslösung, DFAAE: 0,11 mol) allmählich durch den Tropftrichter derart in den Kolben getropft, dass die Innentemperatur des Kolbens -10 °C nicht überstieg. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Reaktionslösung für 1 Stunde bei -12 °C unter Rühren gehalten. Die Innentemperatur des Kolbens wurde dann auf 0 °C erhöht. Die Reaktionslösung wurde danach mit Zugabe von 100 ml Wasser getrennt. Die organische Phase wurde durch

einen Scheidetrichter gewonnen, mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann einer Filtration und Lösungsmitteldestillation unterworfen. Als ein Ergebnis wurden 21,0 g eines rohen Pyrazols erhalten (Ausbeute an rohem Produkt: 93,6%). Das rohe Pyrazol wurde in Aceton gelöst. Die so erhaltene Acetonlösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass die Gesamt-Pyrazolreinheit (das heisst, die Gesamtreinheit von Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat und Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat) 99,1 Flächen-% war. Das Verhältnis des 1,3-Isomeren zu dem 1,5-Isomeren war 30,4:69,6. Bei der Synthese des Pyrazols aus DMAE war die Gesamt-Pyrazolausbeute 92,7% und die Ausbeute an 1,3-Isomer war 28,2%.

**[0090]** [Beispiel 2]

**[0091]** Es wurde dasselbe Experiment wie das von Vergleichsbeispiel 2 durchgeführt, ausser, dass eine wässrige Lösung von 8,6 g Kaliumhydroxid (KOH, 1,4 Äquivalente bezogen auf DFAAE) in 9,0 g Wasser anstelle von 9,0 g Wasser verwendet wurde. In diesem Experiment wurden 20,5 g rohes Pyrazol erhalten (Ausbeute an rohem Produkt: 91,4%). Das rohe Pyrazol wurde in Aceton gelöst. Die so erhaltene Acetonlösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass die Gesamt-Pyrazolreinheit 99,3 Flächen-% war. Das Verhältnis des 1,3-Isomers zu dem 1,5-Isomer war 98,5:1,5. Bei der Synthese des Pyrazols aus DMAE war die Gesamt-Pyrazolausbeute 90,7% und die Ausbeute des 1,3-Isomers war 89,4%.

**[0092]** [Beispiel 3]

**[0093]** Es wurde dasselbe Experiment wie das von Vergleichsbeispiel 2 durchgeführt, ausser, dass eine wässrige Lösung von 6,2 g Natriumhydroxid (NaOH, 1,4 Äquivalente bezogen auf DFAAE) in 9,0 g Wasser anstelle von 9,0 g Wasser verwendet wurde. In diesem Experiment wurden 21,5 g eines rohen Pyrazols erhalten (Ausbeute an rohem Produkt: 95,8%). Das rohe Pyrazol wurde in Aceton gelöst. Die so erhaltene Acetonlösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass die Gesamt-Pyrazolreinheit 72,6 Flächen-% war. Das Verhältnis des 1,3-Isomers zu dem 1,5-Isomer war 92,7:7,3. Bei der Synthese des Pyrazols aus DMAE war die Gesamt-Pyrazolausbeute 69,6% und die Ausbeute des 1,3-Isomers war 64,5%.

**[0094]** [Beispiel 4]

**[0095]** Es wurde dasselbe Experiment wie das von Vergleichsbeispiel 2 durchgeführt, ausser, dass eine Lösung von  $\text{Et}_3\text{N}$  (11 g) in 9,0 g Wasser anstelle von 9,0 g Wasser verwendet wurde. In diesem Experiment wurden 20,6 g eines rohen Pyrazols erhalten (Ausbeute an rohem Produkt: 91,8%). Das rohe Pyrazol wurde in Aceton gelöst. Die so erhaltene Acetonlösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass die Gesamt-Pyrazolreinheit 96,3 Flächen-% war. Das Verhältnis des 1,3-Isomers zu dem 1,5-Isomer war 59,6:40,4. Bei der Synthese des Pyrazols aus DMAE betrug die Gesamt-Pyrazolausbeute 88,4% und die Ausbeute des 1,3-Isomers war 52,7%.

**[0096]** [Referenzbeispiel 1]

**[0097]** Eine Lösung von DFAAE in Toluol wurde in einer Menge von 384 g durch zweimaliges Waschen von 463 g der in Synthesebeispiel 1 erhaltenen Reaktionslösung mit 250 g Wasser erhalten. Als 10 g dieser Lösung einer Lösungsmitteldestillation unterworfen wurden, wurden 2,45 g DFAAE erhalten. Basierend auf der theoretischen Ausbeute von DFAAE in der Reaktion von Synthesebeispiel 1 war die Wiedergewinnungsrate von DFAAE durch Waschen mit Wasser 90%.

**[0098]** Danach wurde dasselbe Experiment wie das von Vergleichsbeispiel 2 durchgeführt, indem 113 g der oben erhaltenen DFAAE-Toluol-Lösung (DFAAE: 0,12 mol) verwendet wurden, ohne dass die Mengen der anderen Substrate geändert wurden. In diesem Versuch wurden 21,3 g eines rohen Pyrazols erhalten (Ausbeute an rohem Produkt: 87,0%). Das rohe Pyrazol wurde in Aceton gelöst. Die so erhaltene Aceton-Lösung wurde durch einen Gaschromatographen analysiert. Als Resultat wurde bestätigt, dass die Gesamt-Pyrazolreinheit 99,5 Flächen-% war. Das Verhältnis des 1,3-Isomers zu dem 1,5-Isomer war 92,5:7,5. Bei der Synthese des Pyrazols aus DMAE war die Gesamt-Pyrazolausbeute 86,6% und die Ausbeute des 1,3-Isomers war 80,1%.

**[0099]** Die Testresultate des Vergleichsbeispiels 2, der Beispiele 2 bis 4 und des Referenzbeispiels 1 sind in der Tabelle 2 angegeben.

**[0100]** Tabelle 2

	Waschen mit Wasser	$\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{nHF}$ -Salz	zugeetzte Base	DFAAE (mol)	Menge an rohem Pyrazol (g)
Vergleichsbeispiel 2	nicht erfolgt	vorhanden	keine	0,11	21,0
Beispiel 2	nicht erfolgt	vorhanden	KOH	0,11	20,5
Beispiel 3	nicht erfolgt	vorhanden	NaOH	0,11	21,5
Beispiel 4	nicht erfolgt	vorhanden	$\text{Et}_3\text{N}$	0,11	20,6
Referenzbeispiel 1	erfolgt	nicht vorhanden	keine	0,12	21,3

[0101] Tabelle 2

	Pyrazol-Rate (Flächen-%)	Isomeren-Verhältnis		Ausbeute an Gesamt- Pyrazol (%)	Ausbeute (%) an 1,3-Isomer
		1,3-Isomer	1,5-Isomer		
Vergleichs- beispiel 2	99,1	30,4	69,6	92,7	28,2
Beispiel 2	99,3	98,5	1,5	90,7	89,4
Beispiel 3	72,6	92,7	7,3	69,6	64,5
Beispiel 4	96,3	59,6	40,4	88,4	52,7
Referenz- beispiel 1	99,5	92,5	7,5	86,6	80,1

1,3-Isomer: Ethyl-3-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat

1,5-Isomer: Ethyl-5-(difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat

DFAAE: Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-(dimethylamino)acrylat

Ausbeute an Gesamt-Pyrazol: Gesamte Ausbeute an 1,3-Isomer und 1,5-Isomer

Ausbeute an Gesamt-Pyrazol (%) = {Menge an rohem Pyrazol (g) x Pyrazol-Rate (Flächen-%)} / {DFAAE (mol) x 204 (Molekulargewicht)}

Ausbeute (%) an 1,3-Isomer = Ausbeute an Gesamt-Pyrazol (%) x (Isomeren-Verhältnis von 1,3-Isomer)

**[0102]** Wie aus der Tabelle 2 zu ersehen ist, wurde der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester durch die Verwendung der anorganischen Base effizienter hergestellt als durch die Verwendung der organischen Base in der Cyclisierungsreaktion. Wenn die Cyclisierungsreaktion durch Zusatz der anorganischen Base ohne Entfernung des Salzes aus dem Reaktorinhalt, der durch die Acylierungsreaktion erhalten worden war, durchgeführt wurde, wurde der 1,3-disubstituierte Pyrazol-4-carbonsäureester effizient durch Begrenzung der Erzeugungsmenge des 1,5-Isomeren erhalten.

**[0103]** <Synthesebeispiel 2>

**[0104]** Ein 1000-ml-Dreihalskolben wurde mit einem Blasrohr, einem Thermometer und einem Trockeneiskühler ausgestattet und mit Stickstoff abgeschlossen. In diesen Kolben wurden 72 g Ethyl-3-N,N-dimethylaminoacrylat (DMAE), 285 g Toluol und 56 g Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) gegeben. Die resultierende Lösung wurde gerührt, während der Kolben in einem Wasserbad gekühlt wurde. Dann wurden 56 g Difluoressigsäurefluorid (Reinheit: 95%) mit einer Rate von 0,5 g/min durch das Blasrohr in den Kolbenreaktor eingeführt. Nach Beendigung der Einführung wurde die Reaktion für 1 Stunde durch Rühren der Reaktionslösung bei 30 °C fortgesetzt und vollendet.

**[0105]** Die Menge des Reaktorinhalts (Reaktionslösung), die so erhalten wurde, war 463 g. Die Reaktionslösung wurde zweimal mit 250 g Wasser gewaschen, um  $\text{Et}_3\text{NnHF}$ -Salz daraus zu entfernen. Damit wurden 382 g einer 25,9 Massen%-DFAAE-Toluol-Lösung erhalten.

**[0106]** Ein 2000-ml-Dreihalskolben wurde mit einem Tropftrichter und einem Thermometer ausgestattet und unter einem Stickstoffballon abgeschlossen. In diesen Kolben wurden 36,0 g Wasser, 6,4 g Natriumhydroxid, 400 ml Toluol und 24,0 g (0,52 mol) Monomethylhydrazin gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Rühren auf -10 °C oder darunter in einem Niedrigtemperatur-Thermostat, dessen Temperatur auf -15 °C eingestellt war, gekühlt. Dann wurden 375 g der mit Wasser gewaschenen DFAAE-Toluol-Lösung (DFAAE: 0,11 mol) allmählich durch den Tropftrichter derart in den Kolben eingetropft, dass die Innentemperatur des Kolbens -10 °C nicht überstieg. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Lösung für 1 Stunde bei -12 °C unter Rühren gehalten. Die Innentemperatur des Kolbens wurde dann auf 0 °C erhöht. Die so erhaltene Lösung wurde durch Zusatz von 400 ml Wasser getrennt. Die organische Phase wurde durch einen Scheidetrichter gewonnen und mit 400 ml Wasser gewaschen, wodurch 702 g einer 9,7 Massen-% Pyrazol-Toluol-Lösung erhalten wurden.

**[0107]** <Beispiele 1 bis 4 für Waschen mit Salzsäure>

**[0108]** In einen Dreihalskolben mit einem Thermometer und einem Rückflusskühler wurden 150 g der in Synthesebeispiel 2 erhaltenen Pyrazol-Toluol-Lösung und 50 g Salzsäure mit einer in Tabelle 1 gezeigten Konzentration gegeben (35 Massen-%, 25 Massen-%, 17 Massen-%, 10 Massen-%). Das resultierende Gemisch wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Danach wurde die abgetrennte organische Phase konzentriert. Das so erhaltene rohe Pyrazol wurde durch Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) nach dem folgenden Analyseverfahren und dem folgenden Probenvorbereitungsverfahren analysiert.

**[0109]** <HPLC-Analyseverfahren>

**[0110]** Analytische Vorrichtung: Agilent HP-1000-LC-System

Durchflussgeschwindigkeit: 1 ml/min

6 mM Methansulfonsäure: ACN = 6:4, allmählich geändert zu 3:7 über 30 Minuten

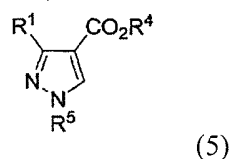
UV-Detektor:  $\lambda = 210 \text{ nm}$

Säule: Cadenza CD-C18 (Durchmesser: 4,6 mm, Länge: 250 mm, Partikelgröße: 3  $\mu\text{m}$ )



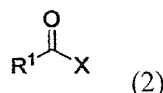
## CH 706 864 B1

worin R<sup>5</sup> eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe ist,

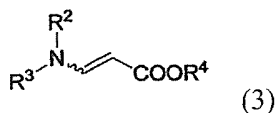


worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> dieselben Bedeutungen wie oben aufweisen.

2. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Base eine anorganische Base ist.
3. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 2, wobei die Base ein Alkalimetallhydroxid ist.
4. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sup>1</sup> eine halogenierte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist.
5. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 4, wobei R<sup>1</sup> eine Fluoralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
6. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 5, wobei R<sup>1</sup> eine Trifluormethylgruppe oder eine Difluormethylgruppe ist.
7. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 4, wobei R<sup>1</sup> eine Chloralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
8. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 7, wobei R<sup>1</sup> eine Dichlormethylgruppe ist.
9. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der Reaktionsschritt die folgenden zwei Schritte umfasst:  
einen ersten Schritt des Erhaltens eines Reaktorinhaltes, der den 2-Acyl-3-aminoacrylsäureester der allgemeinen Formel (1) enthält, durch Umsetzen eines Carbonsäurehalogenids der allgemeinen Formel (2) mit einem Dialkylaminoacrylsäureester der allgemeinen Formel (3) in der Gegenwart einer organischen Base



worin R<sup>1</sup> dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel (1) aufweist,



worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> dieselben Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel (1) aufweisen, und

einen zweiten Schritt des Bildens einer Pyrazol-Verbindung der allgemeinen Formel (5) durch Vermischen des Reaktorinhaltes, der durch den ersten Schritt erhalten wurde, einer anorganischen Base als die Base und eines substituierten Hydrazins als das Hydrazin der allgemeinen Formel (4).

10. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 9, wobei im zweiten Schritt die Pyrazol-Verbindung der allgemeinen Formel (5) durch Vermischen einer Zusammensetzung, die den Reaktorinhalt, der durch den ersten Schritt erhalten wurde, und die Base enthält, mit einer zweiten Zusammensetzung, die das substituierte Hydrazin enthält, gebildet wird.
11. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach Anspruch 9 oder 10, wobei die organische Base, die im ersten Schritt verwendet wird, ein tertiäres Amin ist, und, wobei die anorganische Base, die im zweiten Schritt verwendet wird, entweder Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid ist.
12. Verfahren zur Herstellung einer Pyrazol-Verbindung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei das Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel (2) Difluoressigsäurefluorid ist.