



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201946902 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 16 日

(21) 申請案號：108115854

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 08 日

(51) Int. Cl.:

C07D213/74 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

(30) 優先權：2018/05/08

歐洲專利局

18171126.8

(71) 申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72) 發明人：爵詩雀科 彼得 JESCHKE, PETER (DE)；帕森諾克 賽吉 PAZENOK, SERGII (DE)

(74) 代理人：陳長文

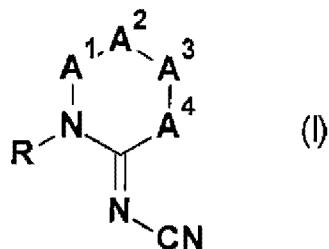
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 33 頁

(54) 名稱

製備含氮雜環化合物之方法

(57) 摘要

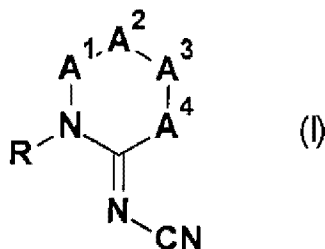
本發明係關於一種用於製備式(I)之含氮雜環化合物之改良方法



。

The present invention relates to an improved method for preparing nitrogen-containing heterocyclic compounds of formula (I)

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備含氮雜環化合物之方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR PREPARING NITROGEN-CONTAINING
HETEROCYCLES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於製備以下所展示之式(I)之含氮雜環化合物之改良方法。

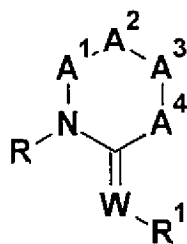
【先前技術】

【0002】 式(I)化合物及其殺蟲性能為已知的(參見WO 2017/005673 A1及專利申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案)。

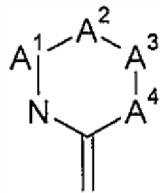
【0003】 迄今為止，此等化合物已藉由多步驟合成以不令人滿意之產率獲得(參見例如[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)吡啶亞基]氰胺之合成，WO 2017/005673A1)。作為在此情況下之中間產物，已知經取代之[1(2H),3'-聯吡啶]-2-硫酮及其製備。

【0004】 先前已知方法之缺點為不令人滿意之總產率及必要時，中間產物之分離及純化，此係因為該方法在製備規模上就時間、產率損失及成本方面付出了相當大的努力。

【0005】 WO 2017/005673 A1描述了下式化合物之製備

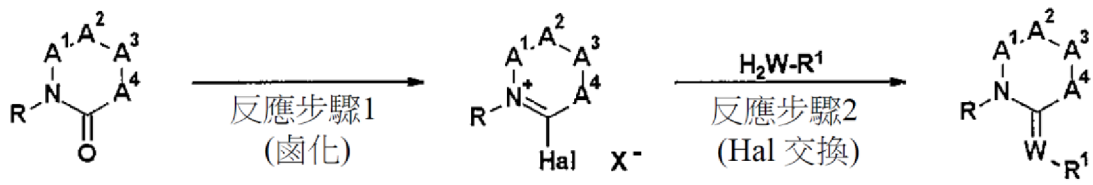


其中該式之結構單元



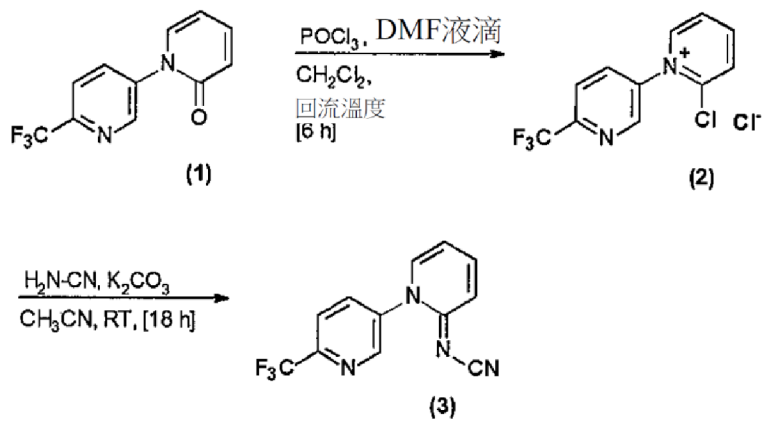
例如視情況經取代之2(1H)-吡啶亞基(例如，A1、A2、A3、A4 = CH)，其在N位置經基團R取代，且其中W-R1為基團=N-CN，藉由用氰胺交換活化鹵素(流程1)。

流程1：



【0006】 特定而言，WO2017/005673 A1描述[1-[6-三氟甲基-吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(化合物(3))之製備，該化合物係以6'-三氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(1)及磷醯氯為起始物質在含N,N-二甲基甲醯胺之二氯甲烷存在的情況下合成的聯吡啶(參見流程2)。

流程2：



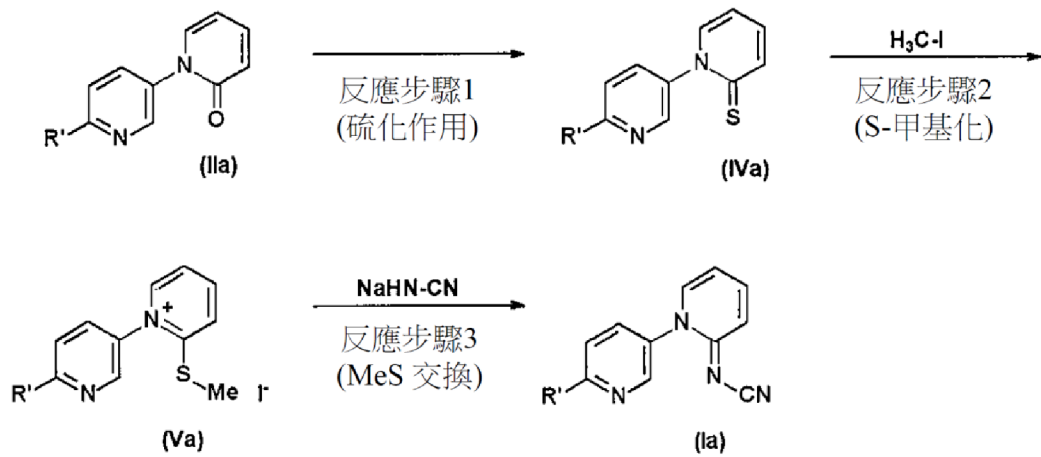
【0007】 在此情況下，將5倍等莫耳量之磷醯氯添加至6'-三氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(1)中，且在含碳酸鉀之乙腈存在的情況下使經分離之2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎗(2)與等莫耳量之氰胺反

應。以28%之產率獲得所需產物(3)。

【0008】 描述於WO2017/005673 A1中之方法為不利的，此係因為鹵素原子不充分地與氰胺之唯一弱鹼性胺基交換。此導致僅28%之低產率。

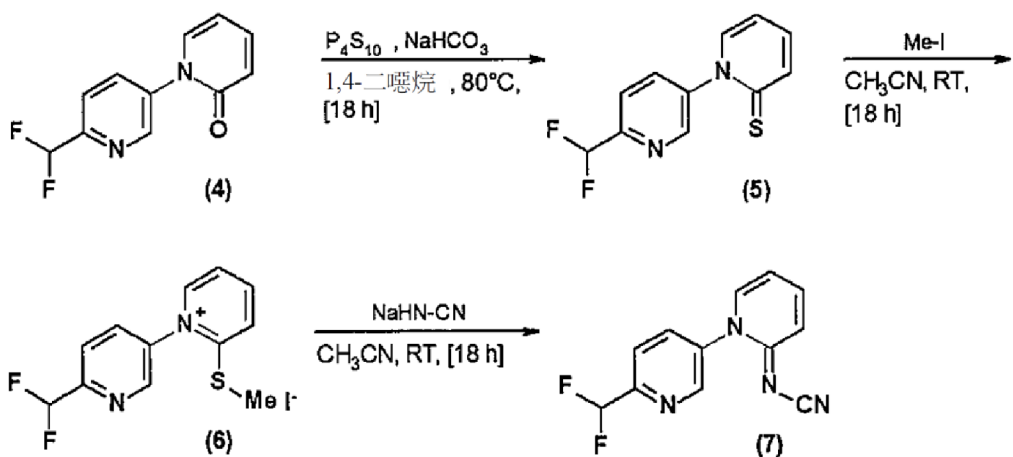
【0009】 申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案描述藉由使活化甲硫基與氰胺化鈉交換來製備式(Ia)之各種化合物(流程3)。

流程3：



【0010】 特定而言，描述[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)吡啶亞基]氰胺(化合物(7))之製備，該化合物係在含碳酸氫鈉之1,4-二噁烷存在的情況下以6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮及五硫化二磷為起始物質合成的且接著用碘代甲烷在乙腈中進行S-甲基化(流程4)。

流程4：



【0011】在此情況下，將10倍等莫耳量之碳酸氫鈉添加至化合物(4)中，且在5倍等莫耳量之五硫化二磷存在下進行硫化。隨後使經分離及純化之6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-硫酮(5)與10倍等莫耳量之碘代甲烷反應，且隨後使經分離之[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)碘化吡啶鎗(6)與2倍等莫耳量之氰胺化鈉在乙腈中反應。起初，以68%之產率獲得6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-硫酮(5)，隨後其以91.5%之產率經轉化以得到所需產物。

【0012】描述於申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案中用於製備式(Ia)化合物之方法為不利的，此係因為式(IVa)化合物必須在S-甲基化之前經分離及純化。此外，出於原子經濟性之原因，使用 P_4S_{10} 係不經濟的，此係因為其會導致大量含磷及含硫廢料。此導致總產率損失，硫化化合物之產率僅為68%。

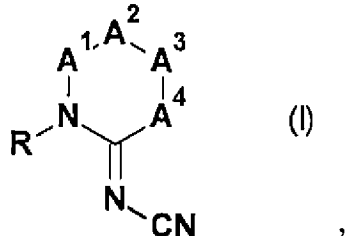
【0013】此外，描述於申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案中方法需要使用超出10倍等莫耳量的對健康有害之碘代甲烷。

【0014】因此，需要尋找用於製備指定化合物之方法，該方法有成本效益且可用於工業規模。亦需要以高產率及高純度獲得此等化合物，以使得其不必進行任何其他複雜的純化。

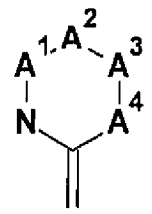
【發明內容】

【0015】 目前已找到用於製備某些含氮雜環化合物之簡化方法，該方法避免已知方法之缺點且實施簡單及具有成本效益，且可用於工業。

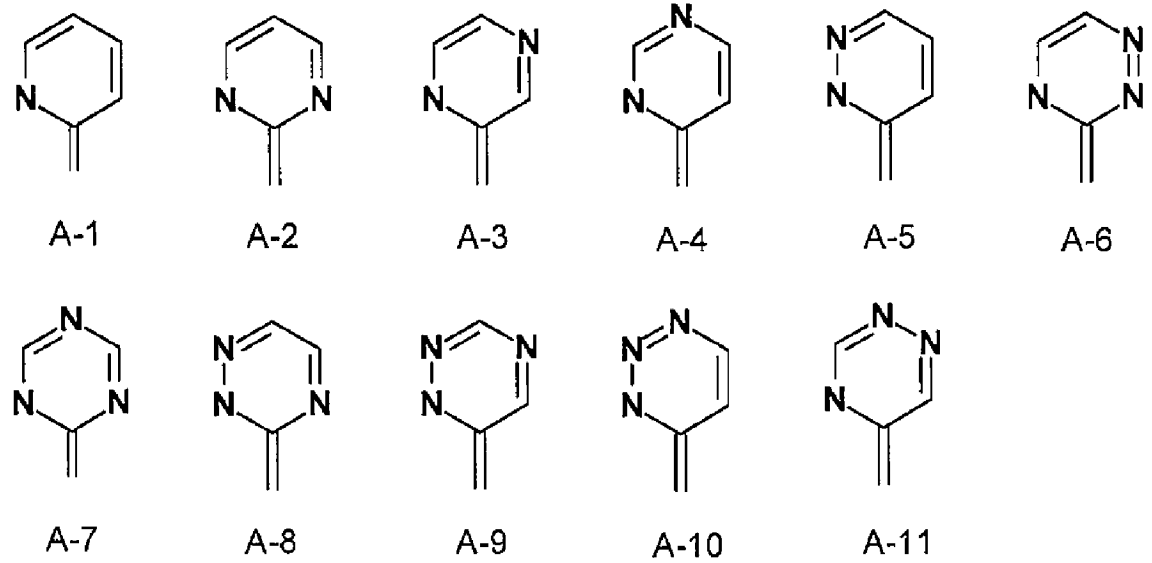
【0016】 相應地，本發明係關於一種用於製備式(I)化合物之方法



其中該式之結構單元



(α)為以下系列中之基團A

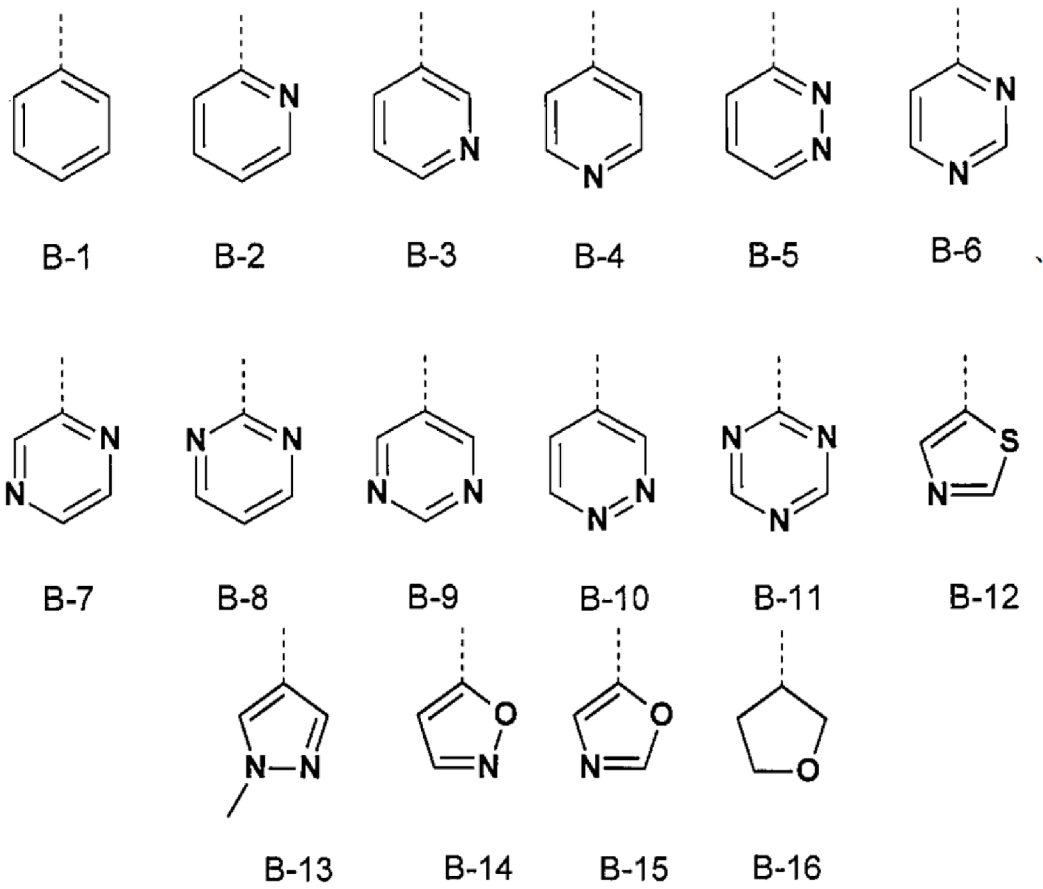


其中此等基團攜帶有m個取代基X，

X 為以下系列中之基團：鹵素、氰基(CN)、硝基、烷基、烷氧基、烷基硫基、烷基硫氧基、烷磺醯基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、鹵代烷基硫基、鹵烷基磺醯基、烷氧基羰基、烷基羰基及環烷基羰基，

m 為0、1及2系列中之數值，

R 為以下系列中之基團B

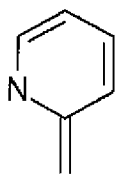


其中此等基團攜帶有n個取代基Y且虛線表示與基團A中之氮原子之鍵，

Y 為以下系列中之基團：鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、烷基硫基、鹵烷基硫基、烷基硫氧基、鹵代烷基硫氧基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、烷氧基羰基、烷基羰基、環烷基羰基、烷胺基、二烷胺基、烷基胺基磺醯基、二烷基胺基磺醯基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷基羰基胺基、烷氧基烷基羰基胺基、鹵代烷基羰基胺基、在各情況下視情況經取代之芳基及雜芳基，

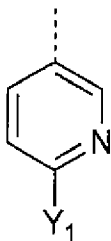
n 為0、1及2系列中之數值，或

(β) 為基團



A-1 ,

R 為基團

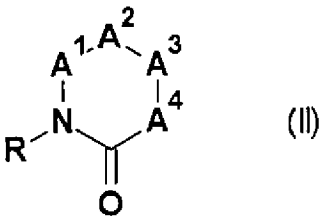


B-3' ,

其中虛線表示與基團A-1中之氮原子之鍵，且

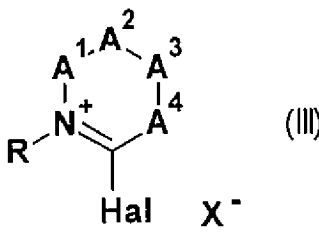
Y₁ 為以下系列中之基團：經氰基取代之鹵代烷基、C₁-C₄-鹵代烷氧基、C₁-C₄-鹵烷基硫基、C₁-C₄-鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₄-鹵烷磺醯基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄-烷硫基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基亞磺醯基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基磺醯基-C₁-C₄-烷基；及經鹵素、氰基、烷基或鹵代烷基取代之環烷基，

其特徵為在第一步驟中，式(II)化合物



其中R、A¹、A²、A³及A⁴具有上述定義，

藉助於鹵化劑經轉化成式(III)化合物

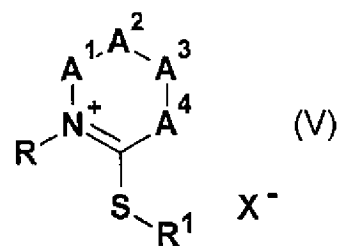


其中Hal為鹵素原子且X⁻為鹵陰離子，

且隨後此等化合物在第二反應步驟中與式(IV)之烷基硫醇鹽反應
 $R^1-S^- M^+(IV)$ ，

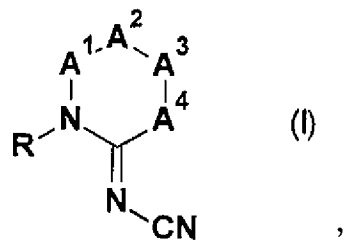
其中 R^1 為烷基且 M^+ 為陽離子，

以得到式(V)化合物，

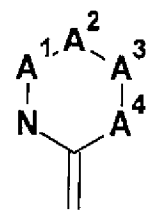


且此等化合物接著在第三反應步驟中在氰胺存在下且視情況在鹼存在下反應以得到式(I)化合物。

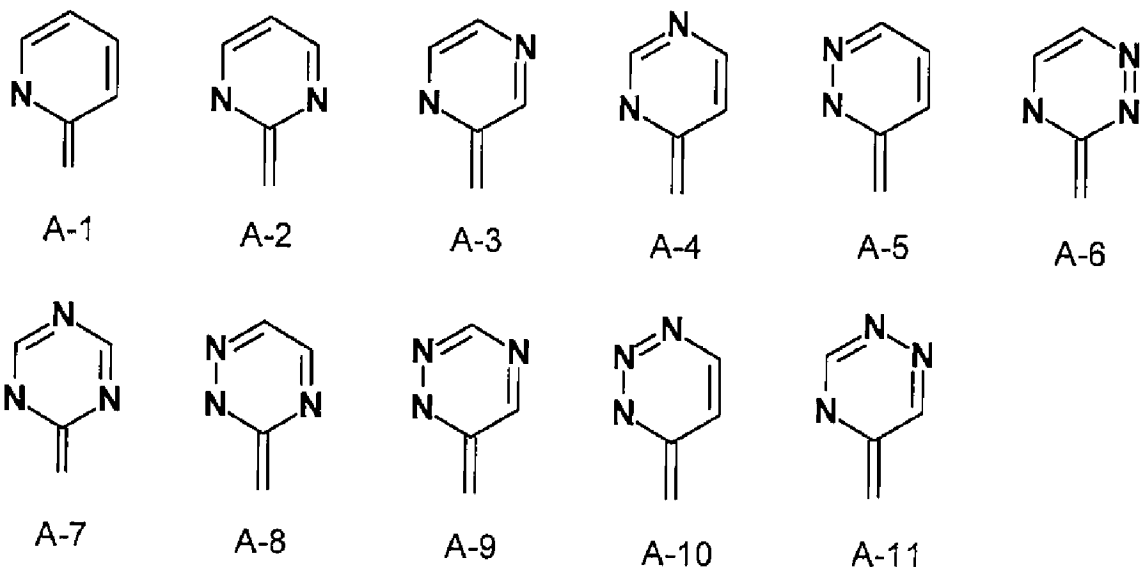
【0017】 優先考慮製備式(I)化合物



其中該式之結構單元



(α)為以下系列中之基團A

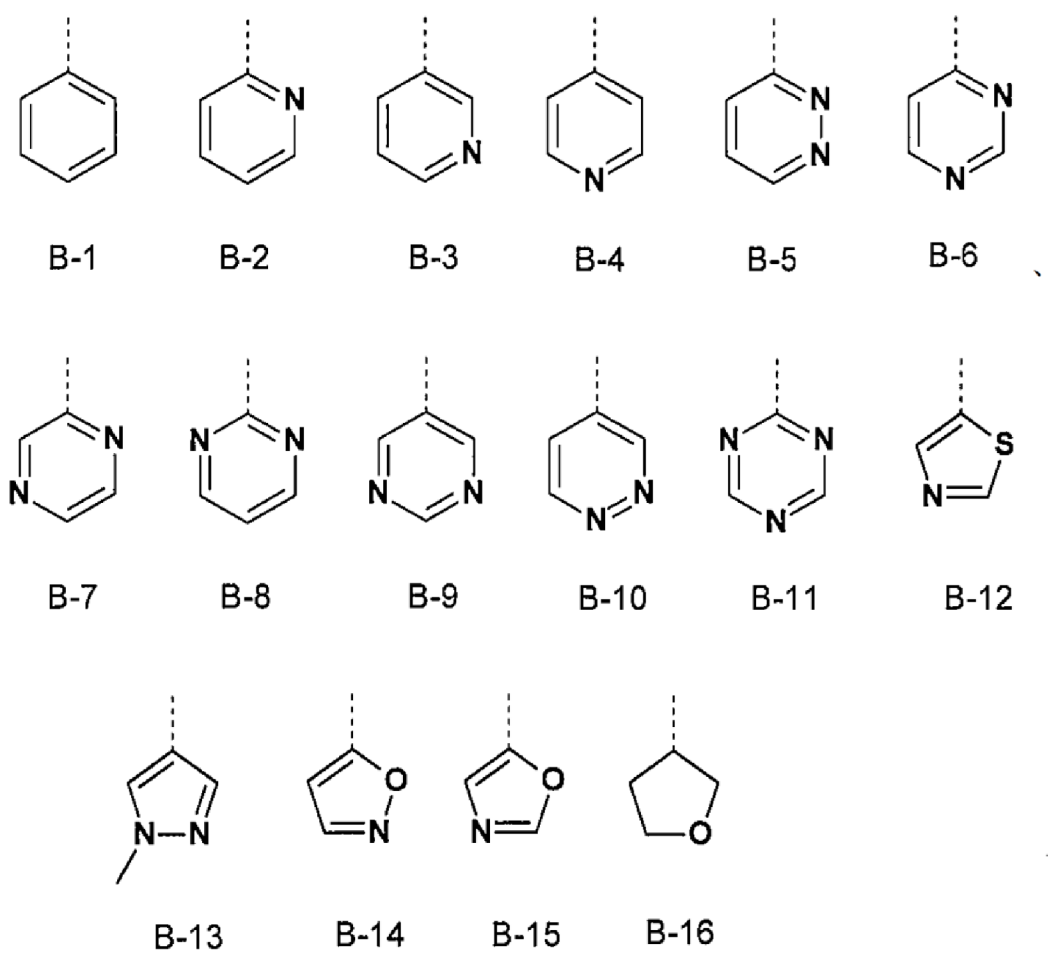


其中此等基團攜帶有m個取代基X，

X 為以下系列中之基團：鹵素、氰基、硝基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷硫基、C₁-C₄-烷基硫氧基、C₁-C₄-烷基磺醯基、鹵代-C₁-C₄-烷基、鹵代-C₁-C₄-烷氧基、鹵代-C₁-C₄-烷硫基、鹵代-C₁-C₄-烷磺醯基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基羰基及C₃-C₆-環烷基羰基，

m 為0、1及2系列中之數值，

R 為以下系列中之基團B

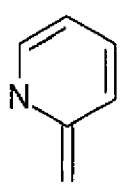


其中此等基團攜帶有n個取代基Y且虛線表示與基團A中之氮原子之鍵，

Y 為以下系列中之基團：鹵素、氰基、硝基、胺基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基、鹵代-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、鹵代-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷硫基、鹵代-C₁-C₄-烷硫基、C₁-C₄-烷基硫氧基、鹵代-C₁-C₄-烷基硫氧基、C₁-C₄-烷基磺醯基、鹵代-C₁-C₄-烷基磺醯基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基羰基、C₃-C₆-環烷基羰基、C₁-C₄-烷胺基、二(C₁-C₄-烷基)胺基、C₁-C₄-烷胺基磺醯基、二(C₁-C₄-烷基)胺基磺醯基、C₁-C₄-烷胺基羰基、二(C₁-C₄-烷基)胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基羰基胺基、鹵代-C₁-C₄-烷基羰基胺基、在各情況下視情況經取代之芳基及5員至6員雜芳基，且

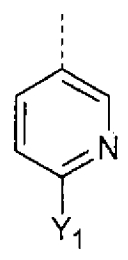
n 為0、1及2系列中之數值，或

(β) 為基團



A-1 , 且

R 為基團

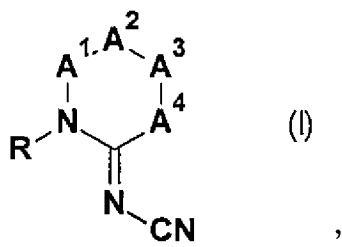


B-3' ,

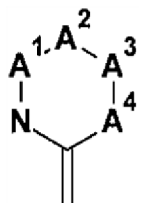
其中

Y₁ 為以下系列中之基團：氰基氟甲基、氰基二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、二氟甲基亞磺基、三氟甲基亞磺基、二氟甲基磺基、三氟甲基磺基、H₃C-O-F₂C、H₃C-S-F₂C、H₃C-S(O)-F₂C、H₃C-O₂S-F₂C、H₃C-S-H₂C、H₃C-S(O)-H₂C、H₃C-O₂S-H₂C、1-氟環丙基、1-氰基環丙基及1-三氟甲基環丙基。

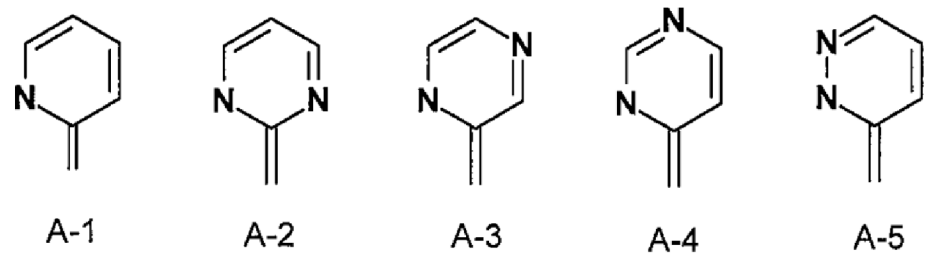
【0018】 特別優先考慮製備式(I)化合物



其中該式之結構單元



(α)為以下系列中之基團A

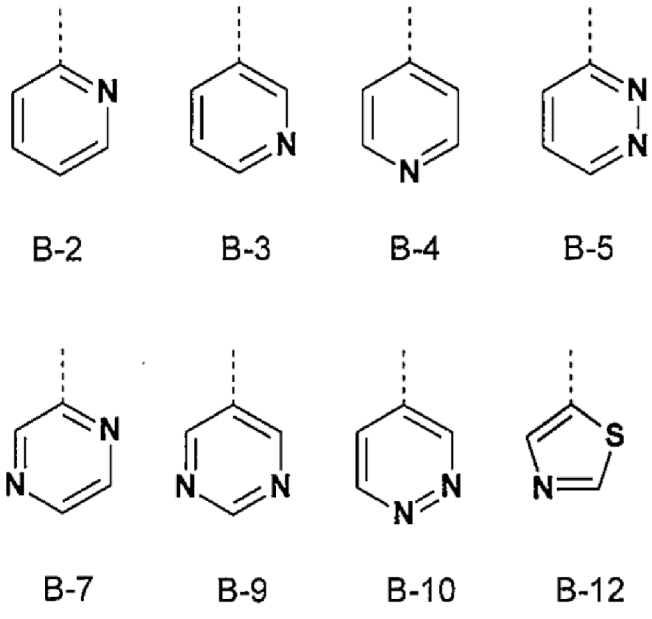


其中此等基團攜帶有m個取代基X，

X 為以下系列中之基團：鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、鹵代- C_1 - C_4 -烷基，

m 為0、1及2系列中之數值，

R 為以下系列中之基團B



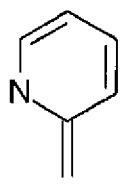
其中此等基團攜帶有n個取代基Y且虛線表示與基團A中之氮原子之鍵，

Y 為以下系列中之基團：鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基、鹵代- C_1 - C_4 -烷基、鹵代- C_1 - C_4 -烷氧基、鹵代- C_1 - C_4 -烷硫

基、C₁-C₄-烷基硫氧基、鹵代-C₁-C₄-烷基硫氧基、C₁-C₄-烷基磺醯基、鹵代-C₁-C₄-烷基磺醯基，視情況經以下系列中之取代基取得的5員雜芳基：鹵素、氰基、C₁-C₄-烷基、鹵代-C₁-C₄-烷基、鹵代-C₁-C₄-烷氧基、鹵代-C₁-C₄-烷基硫基、C₁-C₄-烷基硫氧基、鹵代-C₁-C₄-烷基硫氧基、C₁-C₄-烷基磺醯基、鹵代-C₁-C₄-烷基磺醯基，其中雜芳基表示例如N-吡啶基、N-咪唑基或N-1,2,4-三唑基，且

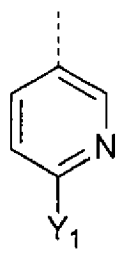
n 為0、1及2系列中之數值，或

(β) 為基團



A-1 , 且

R 為基團

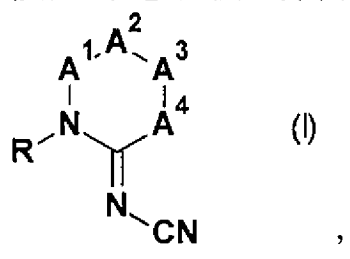


B-3' ,

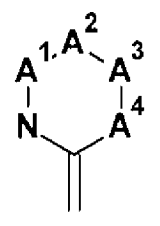
其中

Y₁ 為以下系列中之基團：氰基氟甲基、氰基二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、二氟甲基亞磺醯基、三氟甲基亞磺醯基、二氟甲基磺醯基、三氟甲基磺醯基、H₃C-O-F₂C、H₃C-S-F₂C、H₃C-S(O)-F₂C、H₃C-O₂S-F₂C、H₃C-S-H₂C、H₃C-S(O)-H₂C、H₃C-O₂S-H₂C、1-氟環丙基、1-氰基環丙基及1-三氟甲基環丙基。

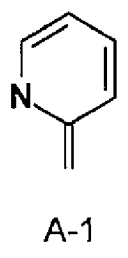
【0019】 非常特別地優先考慮製備式(I)化合物



其中該式之結構單元



(α)為基團A-1

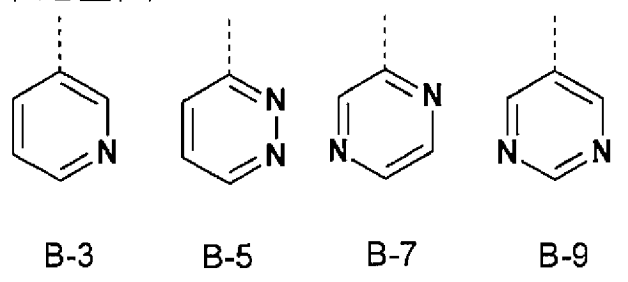


其中此等基團攜帶有m個取代基X，

X 為以下系列中之基團：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基及二氟甲基，

m 為0、1及2系列中之數值，

R 為以下系列中之基團



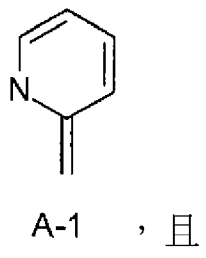
其中此等基團攜帶有n個取代基Y且虛線表示與基團A中之氮原子之鍵，

Y 為以下系列中之基團：氟、氯、溴或碘、氰基、甲基、氟甲基、

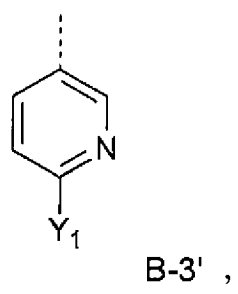
二氟甲基、三氟甲基、二氟氯甲基、二氟溴甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、二氟甲基亞磺基、三氟甲基亞磺基、二氟甲基磺基、三氟甲基磺基、N-三唑基及吡唑基，該吡唑基視情況經以下系列中之取代基取代：氟、氯、碘、氰基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及甲硫基，

n 為0、1及2系列中之數值，或

(β) 為基團



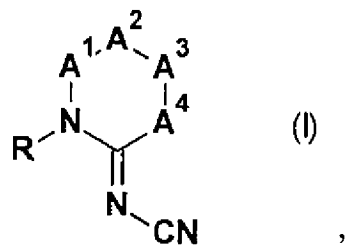
R 為基團



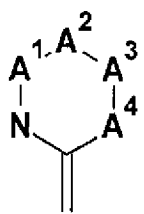
其中

Y₁ 為以下系列中之基團：氰基氟甲基、氰基二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、二氟甲基亞磺基、三氟甲基亞磺基、二氟甲基磺基、三氟甲基磺基、H₃C-O-F₂C、H₃C-S-F₂C、H₃C-S(O)-F₂C、H₃C-O₂S-F₂C、H₃C-S-H₂C、H₃C-S(O)-H₂C、H₃C-O₂S-H₂C、1-氟環丙基、1-氰基環丙基及1-三氟甲基環丙基。

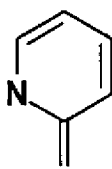
【0020】 另外，非常特別優先考慮製備式(I)化合物



其中該式之結構單元

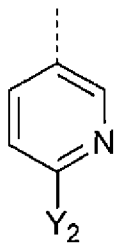


為基團A-1



A-1

R 為基團



B-3" 且

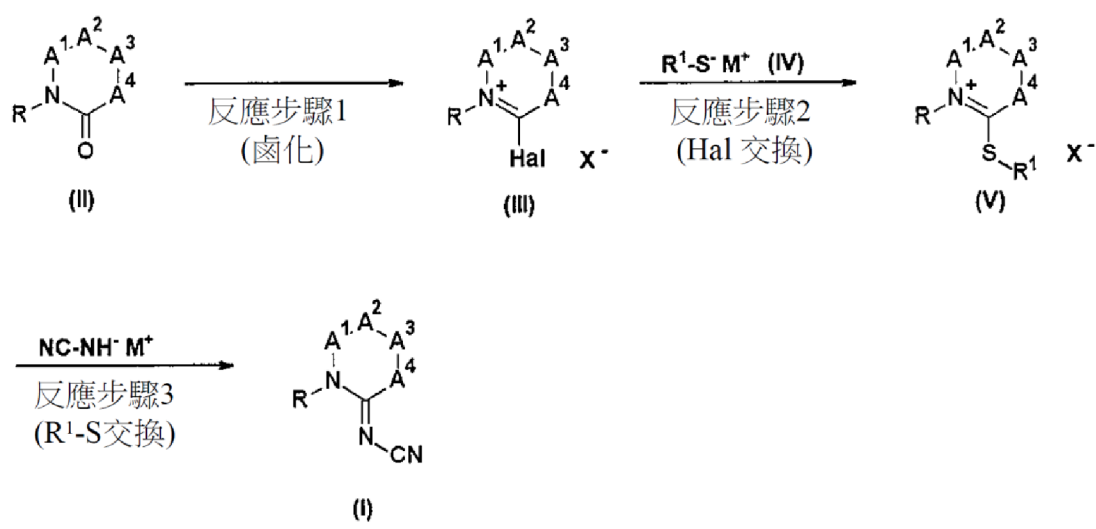
Y₂ 為以下系列中之基團：二氟甲基、三氟甲基、二氟氯甲基、二氟溴甲基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。

【0021】 式(I)化合物可藉由根據本發明之方法以良好產率製備。

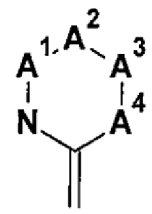
【實施方式】

【0022】 根據本發明之用於製備式(I)化合物之反應序次展示於流程5中：

流程5



【0023】 在反應流程5中，結構單元



及R具有上文給出之定義。Hal為鹵素原子，諸如氯或溴。X⁻為鹵離子，諸如氯離子或溴離子。M⁺為鈉⁺、鉀⁺、鉍⁺、½鈣⁺⁺，或為四甲銨離子、四乙銨離子或四苯基鎂離子。R¹為C₁-C₆烷基，較佳地甲基或乙基，或為苯甲基。

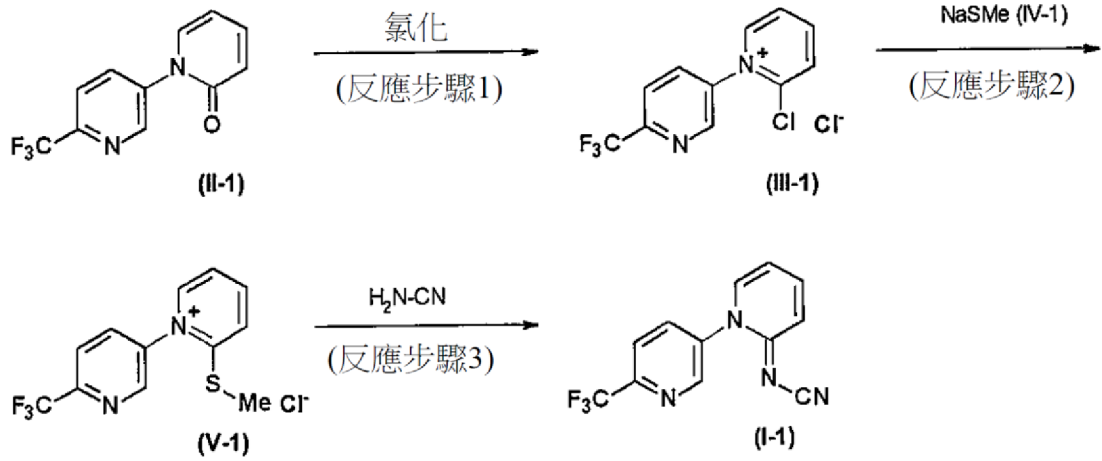
【0024】 根據本發明之方法，式(II)化合物在第一反應步驟中在適合之鹵化劑存在下反應以形成式(III)之活化鹵素化合物，該活化鹵素化合物隨後在第二反應步驟中經轉化成式(V)化合物，該式(V)化合物在第三反應步驟中反應以得到式(I)化合物。

【0025】 式(II)化合物(其中R、A¹、A²、A³及A⁴具有上述定義)及其製備為已知的(參見WO 2017/005673 A1及專利申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案)。

【0026】 若在根據本發明之方法中，6'-三氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(A¹、A²、A³、A⁴ = CH；R=6-三氟甲基吡啶-3-基)(II-1)用作式

(II)化合物，則起初2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎗 (III-1) ($\text{Hal} = \text{Cl}$, $\text{X}^- = \text{Cl}^-$)藉由與氯化劑反應來形成，在第二反應步驟中，該氯化劑使用例如甲硫醇鈉(IV-1)反應以得到[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎗(V-1) ($\text{X}^- = \text{Cl}^-$)。接著與氰胺反應得到式(I-1)之[1-6-三氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺($\text{R} = 6\text{-三氟甲基吡啶-3-基}$)； A1 、 A2 、 A3 、 $\text{A4} = \text{CH}$) (流程6，參見製備實例1)。

流程6



反應步驟1:

【0027】 根據本發明，使用諸如亞硫醯氯、光氣、二光氣、三光氣、乙二醯氯、磷醯氯、五氯化磷及磷醯溴等鹵化劑進行活化(鹵化，反應步驟1)。優先考慮磷醯氯及亞硫醯氯。當使用磷醯溴或五溴化磷時，形成相應的經取代溴化吡啶鎗($\text{X}^- = \text{Br}^-$)。藉由添加催化劑加速鹵化步驟。適合之催化劑為N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二丁基甲醯胺、吡啶或甲吡啶。反應步驟1通常在標準壓力下進行。亦可在壓力下進行反應，例如使用光氣或亞硫醯氯時。在反應步驟1中，所使用之鹵化劑與式(II)化合物之莫耳比例如在約12至約1之範圍內。比率較佳地在約10至約2之範圍內，尤其較佳地在約6至2之範圍內。原則上可使用大量的鹵化劑，但一般而言不經

濟。

【0028】 反應步驟1之適合溶劑或稀釋劑為二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、甲苯、氯苯、乙酸異丙酯及乙腈。

【0029】 反應步驟1通常在20℃至120℃之溫度範圍內進行，且視情況在溶劑或稀釋劑存在下進行。反應較佳地在約80℃且無溶劑或稀釋劑下進行。

反應步驟2:

【0030】 在第二反應步驟中，式(III)化合物藉由與式(IV)之烷基硫醇鹽反應而轉化以得到式(V)化合物。

【0031】 在反應步驟2中，烷基硫醇鹽(IV)與式(III)之鹵素化合物之莫耳比可例如在約6至約1之範圍內。比率較佳地在約4.5至約1.5之範圍內，尤其較佳地在約3.5至2之範圍內。原則上可使用大量的烷基硫醇鹽(IV)，但一般而言不經濟。

【0032】 適合之烷基硫醇鹽為甲烷硫醇鈉或乙烷硫醇鈉(例如，NaSMe、NaSEt)、甲烷硫醇鉀或乙烷硫醇鉀(例如，KSMe、KSEt)或PhCH₂SNa。亦可在鹼(諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉或乙醇鈉、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀)存在下使用硫醇化合物(R¹SH)。烷基硫醇及烷基硫醇鹽可商購。在反應步驟2中，烷基硫醇鹽(IV)與鹼之莫耳比可例如在約1至0.5之範圍內。鹼及烷基硫醇鹽較佳以化學計量使用。

【0033】 反應步驟2之反應持續時間在約2至約25小時之範圍內，較佳地在4至20小時之範圍內。

【0034】 反應步驟2通常在0℃至40℃之溫度範圍內進行。反應較佳地在室溫下在溶劑或稀釋劑中進行。

反應步驟3:

【0035】 在反應步驟3中，氰胺與式(V)之化合物之莫耳比可例如在約5至約1之範圍內。比率較佳地在約4至約1.5之範圍內，尤其較佳地在約3至2之範圍內。原則上可使用大量的氰胺，但一般而言不經濟。

【0036】 反應步驟3通常在鹼存在下進行。適合的為無機鹼(諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸銨、氫氧化銨、乙酸鈉、乙酸鉀、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀或氟化鉀)，或有機鹼(諸如三烷基胺、吡啶、烷基吡啶(甲基吡啶))、磷氮烯及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯(DBU)。優先考慮碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鉀及甲醇鈉。

【0037】 在步驟3中，使用式 NH_2CN 之氰胺。亦可分別製備氰胺化鈉或氰胺化鉀(NaNHCN 或 KNHCN)，且將其用於反應步驟3中而無需額外的鹼。

【0038】 反應步驟3通常在 0°C 至 40°C 之溫度範圍內進行。反應較佳地在室溫下在溶劑或稀釋劑中進行。

【0039】 在反應條件下，用於反應步驟1、2及3之適合溶劑或稀釋劑包括所有惰性有機溶劑，例如脂族或芳族烴(諸如石油醚、甲苯)、鹵化烴(諸如氯甲苯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷)、醚(諸如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷)、酯(諸如乙酸乙酯或乙酸甲酯)、硝基烴(諸如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、腈(諸如乙腈、苯甲腈)、醯胺(諸如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯苯胺、N-甲基吡咯啉酮、六甲基磷醯胺)，以及二甲亞砷或水或所提及溶劑之混合物。

【0040】 反應步驟1之較佳溶劑或稀釋劑為二氯甲烷、二氯乙烷、

氯仿、甲苯、氯苯、乙酸異丙酯、四氫呋喃及乙腈。

【0041】 反應步驟3之反應持續時間在約1至約4小時之範圍內。較長的反應時間為可能的，但一般而言不經濟。

【0042】 為了處理反應混合物，分離出溶劑或稀釋劑且用水攪拌剩餘殘留物。接著可例如藉由分離出沈澱結晶物(參見製備實例1)或藉由層析純化來分離式(I)化合物。

【0043】 根據本發明之方法以良好產率及高純度獲得式(I)化合物。使用根據本發明之方法，可獲得比描述於WO 2017/005673 A1或申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案中之方法顯著更好的產率。

【0044】 亦發現，根據本發明之方法在較佳實施例中可作為一鍋式製程(one-pot process)實施。在此情況下，不分離式(III)及(V)之中間產物且視情況純化。亦可實施該方法以分離式(III)之中間產物，但不分離式(V)之中間產物。亦可實施該方法以不分離式(III)之中間產物，但分離式(V)之中間產物。

方法及中間產物之描述

【0045】 產物藉由¹H NMR光譜法及/或LC-MS(液相層析質譜法)表徵。

【0046】 LogP值係根據OECD準則117 (EC指令92/69/EEC)藉由使用反相(RP)管柱(C18)之HPLC (高效液相層析)根據以下方法來測定：

[a]以0.1%甲酸水溶液及乙腈(含有0.1%甲酸)作為溶離劑，在pH 2.7下進行酸性範圍內之LC-MS測定；線性梯度自10%乙腈至95%乙腈。

[b]以0.001莫耳碳酸氫銨水溶液及乙腈作為溶離劑，在pH 7.8下進行中性範圍內之LC-MS測定；線性梯度自10%乙腈至95%乙腈。

【0047】 使用具有已知logP值(藉由在兩個連續烷酮之間線性內插而基於滯留時間測定之logP值)之未分支烷-2-酮(具有3至16個碳原子)進行校準。

【0048】 使用裝有流量探頭(體積60 μ l)之Bruker Avance 400測定NMR光譜。在個別情況下，用Bruker Avance II 600量測NMR光譜。

【0049】

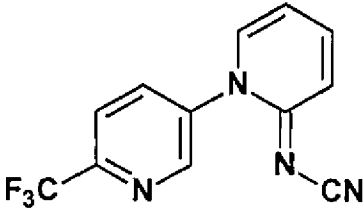
實例：

本發明藉由以下實例更詳細地闡明，而不將本發明限制於此等實例。

【0050】

實例1:(發明性)

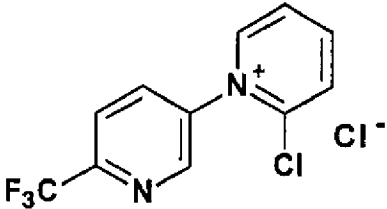
[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(I-1)



【0051】

步驟1：式(III)化合物之合成

2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎓(III-1)



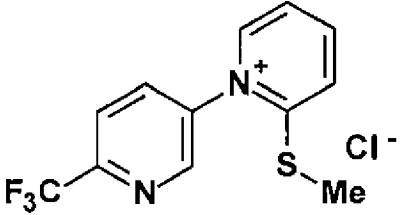
【0052】 將1.0 g (4.16 mmol)之6'-三氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(II-1)(用於製備，參見WO 2017/005673A1)與4.93 g (32.18 mmol；3.0 ml)之磷醯氯在80°C下持續攪拌1.5小時。隨後將反應混合物在減壓下濃縮

至乾燥，且使所獲得之2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎬(II-1)根據步驟2進一步直接反應。

【0053】

步驟2：式(V)化合物之合成

[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎬(V-1)]



【0054】 起初將1.23 g (4.16 mmol)之2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎬(III-1)裝入20 ml乙腈中，添加0.87 g (12.48 mmol)甲硫醇鈉(IV-1)，且將混合物在室溫下攪拌18小時。反應混合物隨後在不分離[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎬(V-1)]的情況下根據步驟3直接進一步反應。

【0055】

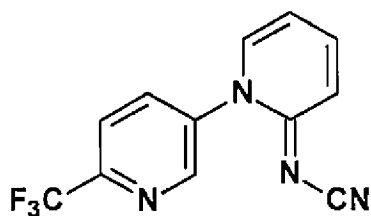
步驟3：[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)-吡啶亞基]氰胺(I-1)

向來自步驟2之溶解於20 ml乙腈中之1.28 g (4.16 mmol)之[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎬(V-1)]中添加0.53 g (8.31 mmol)氰胺化鈉，且將混合物在室溫下攪拌2小時。對於處理，將反應混合物在減壓下濃縮，且用水攪拌剩餘殘留物。將沈澱結晶物分離且脫水。由此得到981 mg (93.1%純度， 89.27%產率)之[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)-吡啶亞基]氰胺(I-1)。

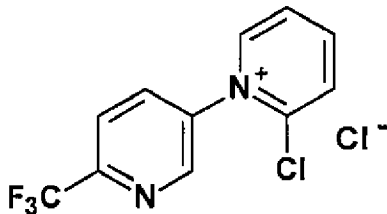
【0056】

實例2：(描述於2017/005673A1中)

[1-6-三氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(3)



2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎗(2)之合成



【0057】 向溶解於40 ml二氯甲烷中之1.0 g (4.16 mmol)之6'-三氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(1)中依次添加1.9 ml (20.8 mmol)之磷醯氯及一滴N,N-二甲基甲醯胺。隨後將反應混合物在回流溫度下攪拌6小時。隨後將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥，且經分離之2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎗(2)根據步驟3進一步直接反應。

【0058】

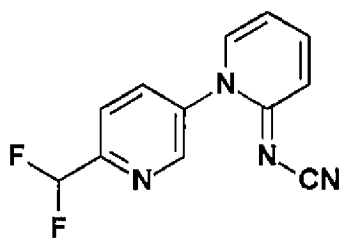
[1-6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)-吡啶亞基]氰胺(3)之合成

將1.2 g (4.16 mmol)之2-氯-1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎗(2)攪拌在80 ml乙腈中，添加192.4 mg (4.57 mmol)之氰胺及661.1 mg (4.78 mmol)之碳酸鉀，且將混合物在室溫下攪拌約18小時。對於處理，過濾出沈澱鹽。隨後將整個反應混合物在減壓下濃縮且剩餘粗產物藉由矽膠管柱層析(行動相：環己烷-丙酮梯度)純化。由此得到310 mg (99.04%純度、28.2%產率)之[1-6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)-吡啶亞基]氰胺。

【0059】

實例3：(發明性)

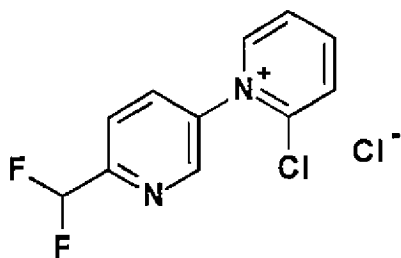
[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)-吡啶亞基]氰胺(I-2)



【0060】

步驟1：式(III)化合物之合成

2-氯-1-(6-二氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎧(III-2)

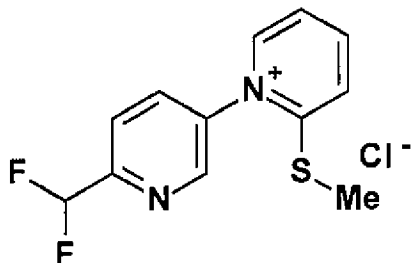


【0061】 將1.08 g (4.87 mmol)之6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(II-2)(用於製備,參見申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案)與5.77 g (37.65 mmol ; 3.0 ml)之磷醯氯在80℃下攪拌1.5小時。隨後將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥,且使所獲得之1.35 g (理論值99.9%)之2-氯-1-(6-二氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎧(III-2)根據步驟2進一步直接反應。

【0062】

步驟2：式(V)化合物之合成

[1-6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎧(V-2)



【0063】 起初將1.35 g (4.87 mmol)之2-氯-1-(6-二氟甲基吡啶-3-基)氯化吡啶鎧(III-2)裝入30 ml乙腈中,添加0.68 g (9.73 mmol)甲硫醇鈉(IV-1),且將混合物在室溫下攪拌18小時。過濾後,將反應混合物濃縮,

且使所形成之1.41 g(理論值99.8%)之[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎊(V-2)根據步驟3進一步直接反應。

【0064】

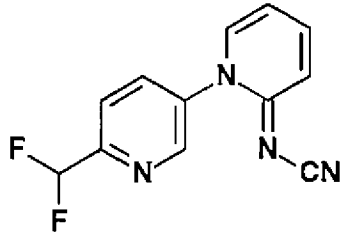
步驟3：[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(1H)-吡啶亞基]氰胺(I-2)

向來自步驟2之溶解於15 ml乙腈中之1.40 g (4.86 mmol)之[1-[6-三氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)氯化吡啶鎊(V-2)中添加0.62 g (8.31 mmol)之氰胺化鈉，且將混合物在室溫下攪拌2小時。對於處理，在減壓下濃縮反應混合物，且剩餘殘留物經吸收至矽藻土上，且藉由矽膠管柱層析(行動相：環己烷-丙酮梯度)純化。由此得到510 mg (99.4%純度，42.3%產率)之[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(I-2)。

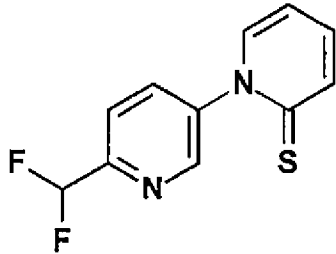
【0065】

實例4：(描述於申請案號為17204401.8之歐洲專利申請案中)

[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(7)



6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-硫酮(5)之合成

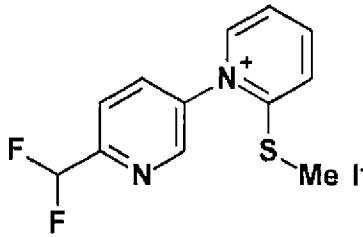


【0066】 將1.20 g (5.4 mmol)之6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-酮(4)及4.53 g (54.0 mmol)之碳酸氫鈉攪拌在40 ml之1,4-二噁烷中。添加6.00 g (27.0 mmol)之五硫化二磷之後，將反應混合物在80℃下攪拌約18

小時。對於處理，冷卻後之反應混合物經由矽藻土過濾，用二氯甲烷沖洗且在減壓下濃縮至乾燥。剩餘之殘留物藉由矽膠管柱層析(梯度：環己烷-丙酮)純化。由此得到0.88 g (理論值68.3%)之6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-硫酮(5)。

【0067】

[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)碘化吡啶鎗(6)之合成



起初將850.0 mg (3.5 mmol)之6'-二氟甲基-[1(2H),3'-聯吡啶]-2-硫酮(5)裝入50 ml之乙腈中，添加5063.6 mg (35.6 mmol)之碘甲烷，且將混合物在室溫下攪拌約18小時。LC-MS對照顯示反應已結束。隨後將反應混合物在減壓下濃縮，且使剩餘之粗產物(6)不進一步純化而在下一反應步驟中反應。

【0068】

[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(7)之合成

向溶解於50 ml之乙腈中之1330.6 mg (3.5 mmol)之[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2-(甲硫基)碘化吡啶鎗(6)中添加448.1 mg (7.0 mmol)之氰胺化鈉。隨後將反應混合物在室溫下攪拌18小時。對於處理，將反應混合物過濾，在減壓下濃縮有機相，且剩餘之殘留物藉由矽膠管柱層析(行動相梯度：環己烷：丙酮梯度)純化。由此得到789.0 mg (理論值91.5%)之[1-[6-二氟甲基吡啶-3-基]-2(1H)-吡啶亞基]氰胺(7)。



201946902

【發明摘要】

【中文發明名稱】

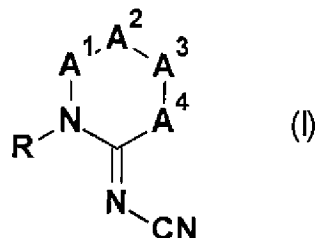
製備含氮雜環化合物之方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR PREPARING NITROGEN-CONTAINING
HETEROCYCLES

【中文】

本發明係關於一種用於製備式(I)之含氮雜環化合物之改良方法



【英文】

The present invention relates to an improved method for preparing
nitrogen-containing heterocyclic compounds of formula (I)

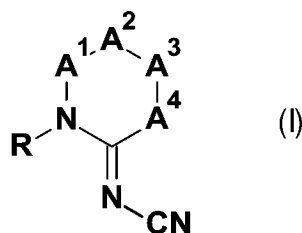
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

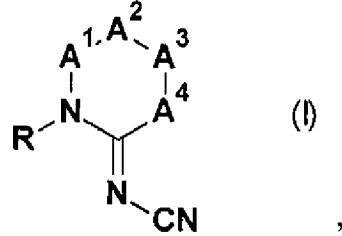
【特徵化學式】



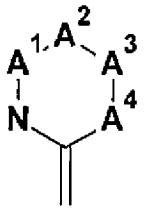
【發明申請專利範圍】

【第1項】

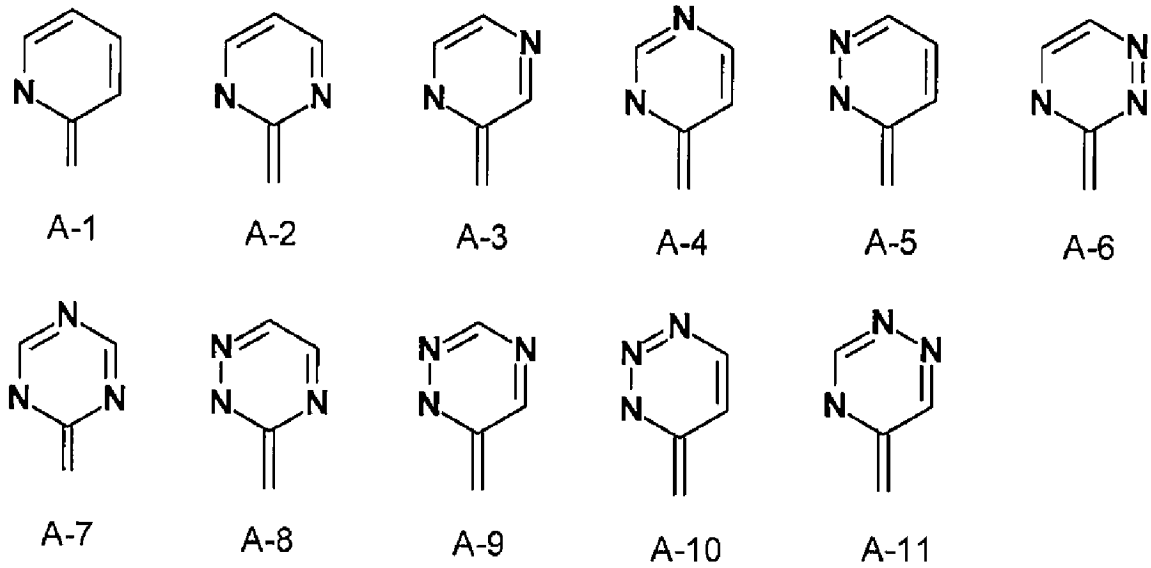
一種用於製備式(I)化合物之方法



其中該式之結構單元



(α)為以下系列中之基團A

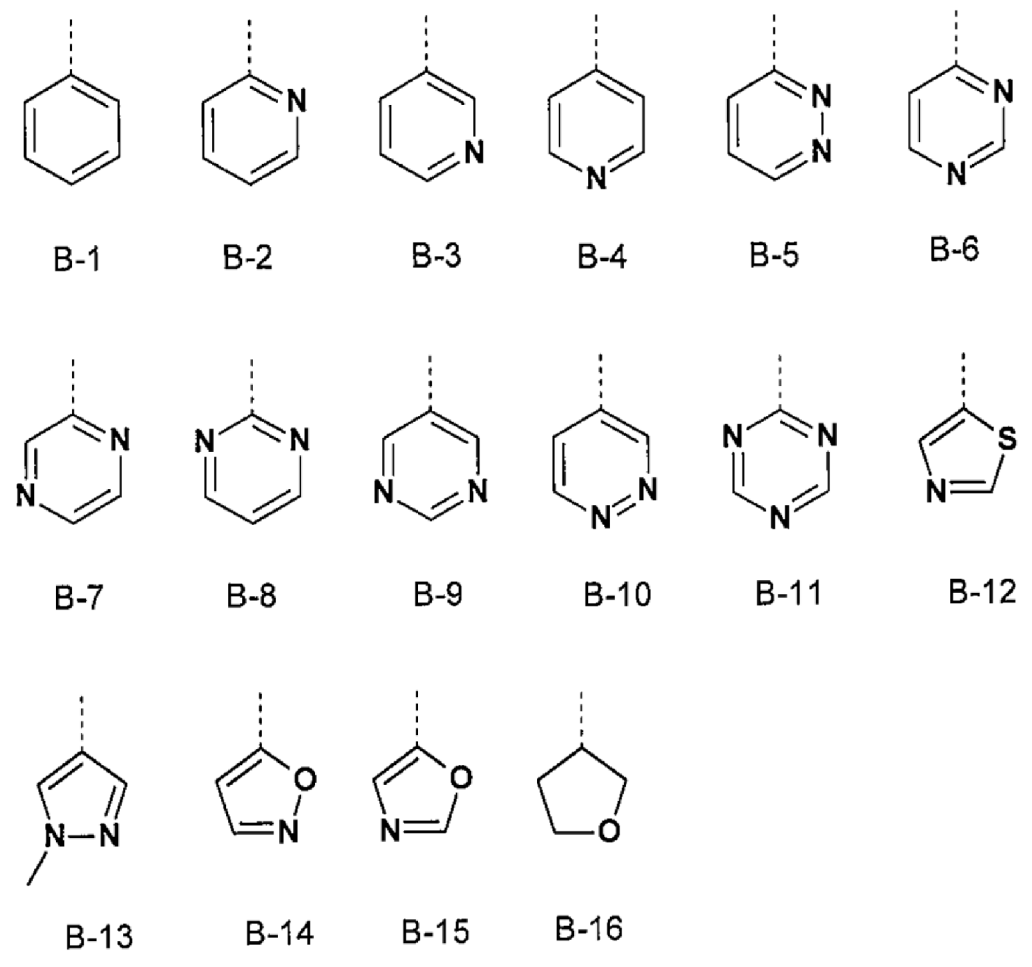


其中此等基團攜帶有m個取代基X，

X 為以下系列中之基團：鹵素、氰基(CN)、硝基、烷基、烷氧基、
烷基硫基、烷基硫氧基、烷基磺醯基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、鹵烷基硫
基、鹵烷基磺醯基、烷氧基羰基、烷基羰基及環烷基羰基，

m 為0、1及2系列中之數值，

R 為以下系列中之基團B

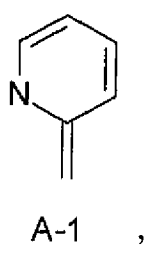


其中此等基團攜帶有n個取代基Y且虛線表示與基團A中之氮原子之鍵，

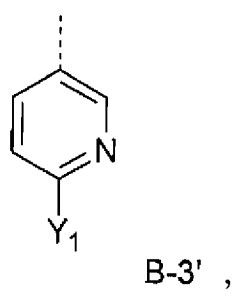
Y 為以下系列中之基團：鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、烷基硫基、鹵代烷基硫基、烷基硫氧基、鹵代烷基硫氧基、烷基磺醯基、鹵代烷基磺醯基、烷氧基羰基、烷基羰基、環烷基羰基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基胺基磺醯基、二烷基胺基磺醯基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、烷氧基烷基羰基胺基、鹵代烷基羰基胺基、在各情況下視情況經取代之芳基及雜芳基，

n 為0、1及2系列中之數值，或

(β) 為基團



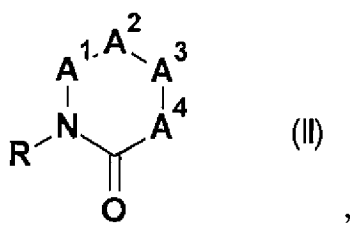
R 為基團



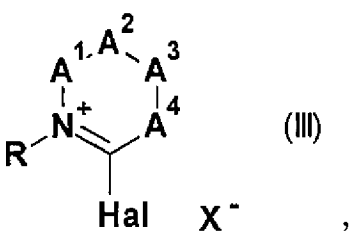
其中虛線表示與基團A-1中之氮原子之鍵，且

Y₁ 為以下系列中之基團：經氰基取代之鹵代烷基、C₁-C₄-鹵代烷氧基、C₁-C₄-鹵代烷基硫基、C₁-C₄-鹵代烷基亞磺醯基、C₁-C₄-鹵代烷基磺醯基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄-烷基硫基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基亞磺醯基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基磺醯基-C₁-C₄-烷基；及經鹵素、氰基、烷基或鹵代烷基取代之環烷基，

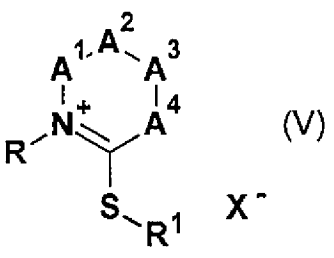
其特徵為在第一反應步驟中，式(II)化合物



其中R、A¹、A²、A³及A⁴具有上述定義，
藉助於鹵化劑經轉化成式(III)化合物



其中Hal為鹵素原子且X⁻為鹵陰離子，
且隨後此等化合物在第二反應步驟中與式(IV)之烷基硫醇鹽反應
R¹-S⁻ M⁺(IV)，
其中R¹為烷基且M⁺為陽離子，
以得到式(V)化合物，



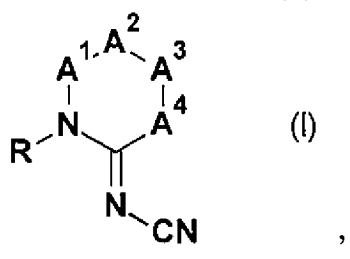
且此等化合物接著在第三反應步驟中在氰胺存在下且視情況在鹼存在下經反應以得到式(I)化合物。

【第2項】

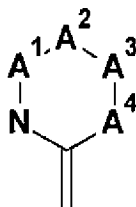
如請求項1之方法，其係在不分離式(III)化合物及式(V)化合物之情況下進行。

【第3項】

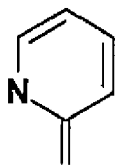
如請求項1或2之方法，其用於製備式(I)化合物



其中該式之結構單元

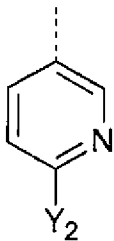


為基團A-1



A-1 ,

R為基團



B-3" 且

Y₂ 為以下系列中之基團：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟氯
甲基、二氟溴甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及五氟乙基。