202329919

(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 202329919 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111143656 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 16 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/10 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A01N41/10 (2006.01)*
A01N43/40 (2006.01) *A01N43/50 (2006.01)*
A61P33/00 (2006.01) *A01P7/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/11/19 日本 2021-188981

(71)申請人：日商日本曹達股份有限公司 (日本) NIPPON SODA CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：菅原絵里香 SUGAHARA, ERIKA (JP)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 27 頁

(54)名稱

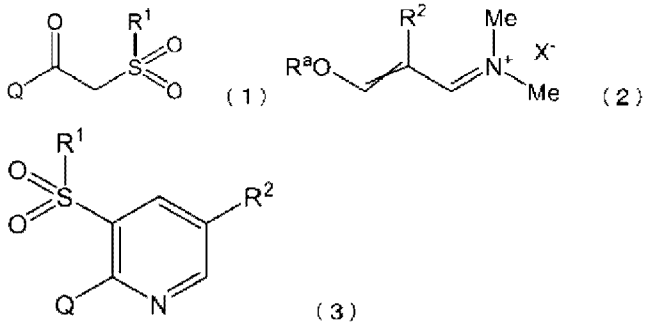
2-雜芳基吡啶化合物之製造方法

(57)摘要

本發明提供一種式（3）（式（3）中，Q、R^1、及R^2表示與式（1）中及式（2）中之其等相同者）所表示之化合物之製造方法，其包括以下步驟：使式（1）（式中，Q表示經取代或未經取代之5～6員或9～10員雜芳基，R^1表示C1～6烷基）所表示之化合物、與式（2）（式中，R^2表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C3～6環烷基、經取代或未經取代之苯基、或者經取代或未經取代之5～6員雜芳基，R^a表示C1～6烷基，X^-表示鹵化物離子）所表示之化合物，於鹼之存在下進行化學反應；及使上述化學反應之產物、與氨或銨鹽進行化學反應。

無

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】　2-雜芳基吡啶化合物之製造方法

【英文發明名稱】　無

【中文】

本發明提供一種式（3）（式（3）中，Q、R^1、及R^2表示與式（1）中及式（2）中之其等相同者）所表示之化合物之製造方法，其包括以下步驟：使式（1）（式中，Q表示經取代或未經取代之5～6員或9～10員雜芳基，R^1表示C1～6烷基）所表示之化合物、與式（2）（式中，R^2表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C3～6環烷基、經取代或未經取代之苯基、或者經取代或未經取代之5～6員雜芳基，R^a表示C1～6烷基，X^-表示鹵化物離子）所表示之化合物，於鹼之存在下進行化學反應；及使上述化學反應之產物、與氨或銨鹽進行化學反應。

【英文】

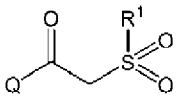
無

【指定代表圖】　無

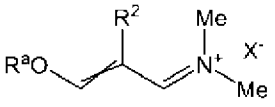
【代表圖之符號簡單說明】

無

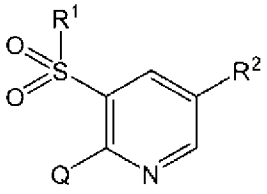
【特徵化學式】



（1）



（2）



（3）

【發明說明書】

【中文發明名稱】　2-雜芳基吡啶化合物之製造方法

【英文發明名稱】　無

【技術領域】

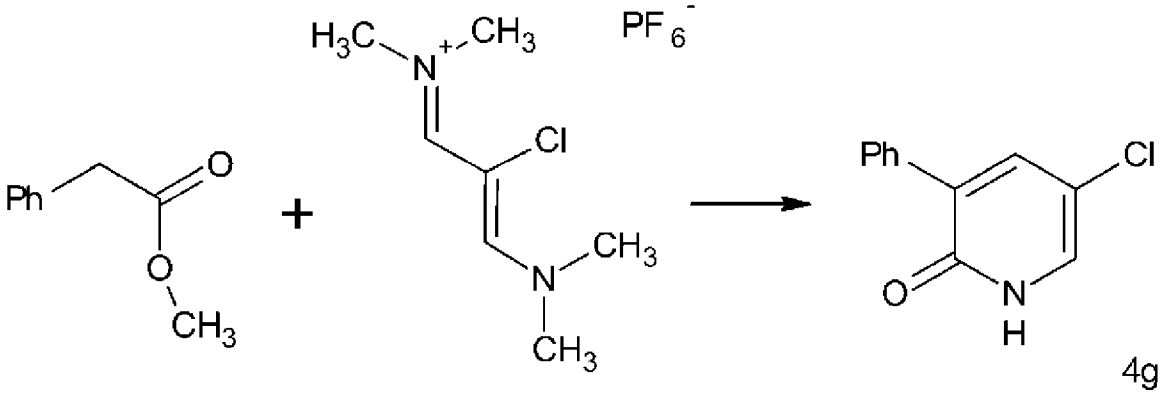
【0001】　本發明係關於一種2-雜芳基吡啶化合物之製造方法。

【先前技術】

【0002】　含氮雜環係構成「成為醫藥及農藥之前驅物（progenitor）之化合物」的主要部分結構（結構單元（Building Block））。近年來，具有吡啶環之有害節肢動物防除劑之開發盛行。例如，專利文獻1～5中記載了一種具有5員雜芳基、及含硫烴基之吡啶化合物。

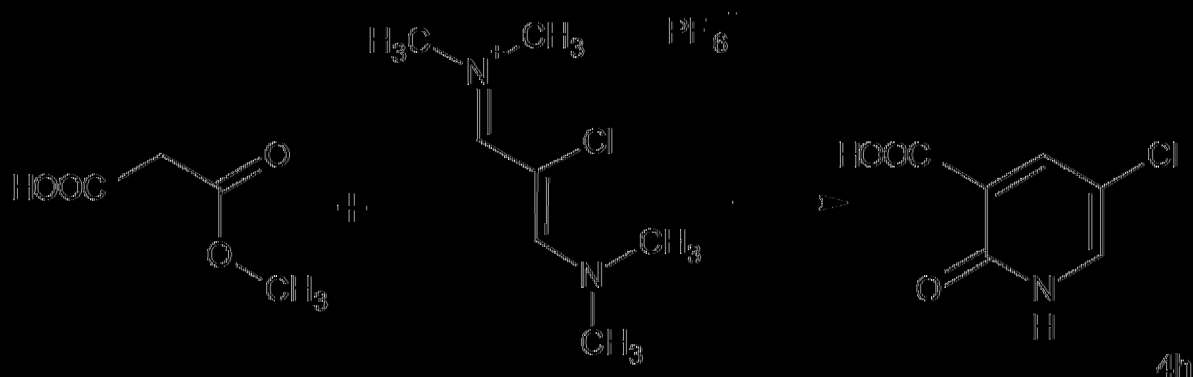
【0003】　又，非專利文獻1中揭示了：藉由2-氯-N,N-二甲胺基三亞甲鎓（trimethinium）六氟磷酸鹽、與苯乙酸甲酯及3-甲氧基-3-側氧丙酸（3-methoxy-3-oxopropanoic acid）之反應而製造3-苯基-5-氯-2-吡啶酮（4g）及3-羥基羰基-5-氯-2-吡啶酮（4h）。

【0004】



4g

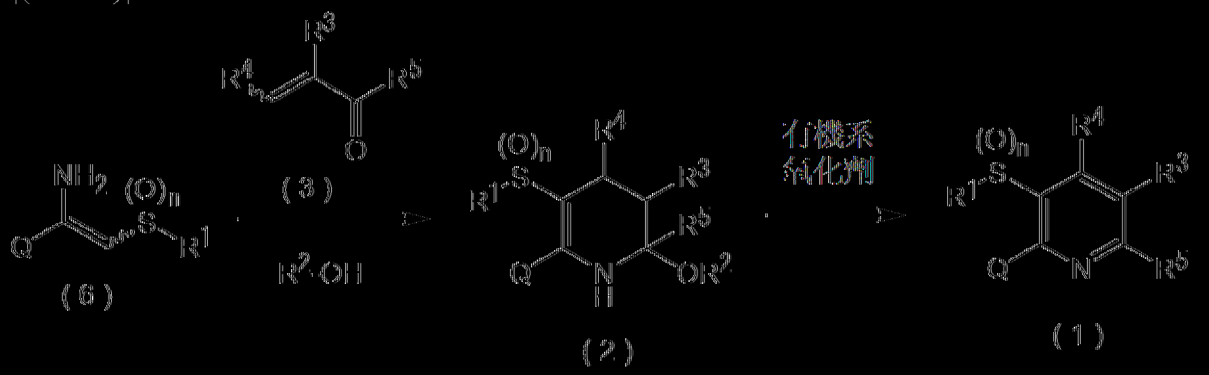
【0005】



4h

[0006] 專利文獻6中揭示了一種以下述模式（scheme）之吡啶環之構建方法。

[0007]



[0008] 上述模式中，Q表示吡啶基等，R^1表示可具有1個以上鹵素原子之C1～C6烷基，R^2表示可具有1個以上鹵素原子之C1～C6烷基等，R^3、R^4及R^5表示氫原子等，n表示0等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0009] [專利文獻1]WO 2017/016910 A

[專利文獻2]WO 2017/050685 A

[專利文獻3]WO 2020/050212 A

[專利文獻4]WO 2020/071304 A

[專利文獻5]WO 2020/090585 A

[專利文獻6]WO 2018/194077 A

[非專利文獻]

[0010] [非專利文獻1]Jean-Francuois Marcoux et al. "A General Preparation of Pyridines and Pyridones via the Annulation of Ketones and Esters" J. Org. Chem., Vol. 66, No. 12, 2001, 4194-4199

[發明內容]

[發明所欲解決之課題]

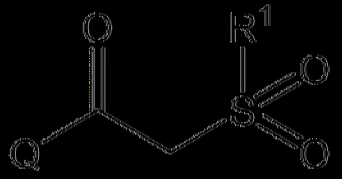
[0011] 本發明之目的在於提供一種作為結構單元之一之具有含硫官能基之2-雜芳基吡啶化合物之製造方法。

[解決課題之技術手段]

[0012] 為了達成上述目的，而反覆進行了研究，結果完成了包含以下態樣之本發明。

[0013] [1]一種式（3）所表示之化合物（以下，有時稱為化合物（3））之製造方法，其包括下述步驟：使式（1）所表示之化合物（以下，有時稱為化合物（1））、與式（2）所表示之化合物（以下，有時稱為化合物（2）），於鹼之存在下進行化學反應；及使上述化學反應之產物、與氨或銨鹽進行化學反應。

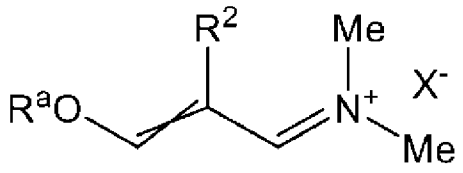
[0014]



（1）

[0015] （式（1）中，Q表示經取代或未經取代之5～6員或9～10員雜芳基，R^1表示C1～6烷基）。

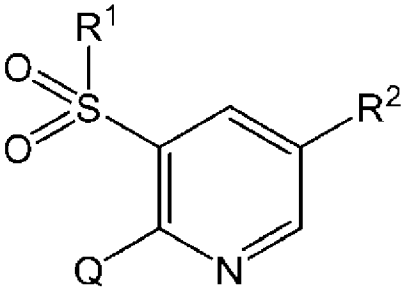
[0016]



（2）

【0017】 （式（2）中，R^2表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C3～6環烷基、經取代或未經取代之苯基、或者經取代或未經取代之5～6員雜芳基，R^a表示C1～6烷基，X^-表示鹵化物離子）。

【0018】

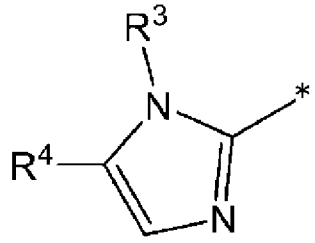


（3）

【0019】 （式（3）中，Q、R^1、及R^2表示與式（1）中及式（2）中之其等相同者）。

【0020】 [2]如[1]所記載之製造方法，其中，式（1）及式（3）中之Q為式（4）所表示之基。

【0021】

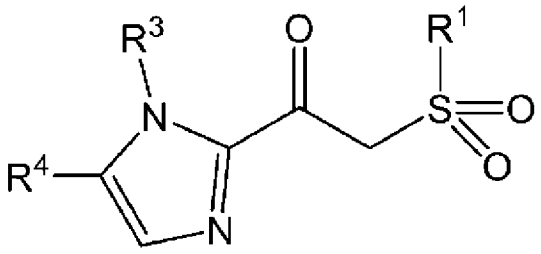


（4）

【0022】 （式（4）中，＊表示鍵結部位，R^3表示C1～6烷基，R^4表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C2～6烯基、或者1,3-二氧戊環-2-基（1,3-dioxolane-2-yl））。

【0023】 [3]一種式（1a）所表示之化合物。

【0024】



（1a）

【0025】 （式（1a）中，R^1表示C1～6烷基，R^3表示C1～6烷基，R^4表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C2～6烯基、或者1,3-二氧戊環-2-基）。

[發明之效果]

【0026】 根據本發明之製造方法，可高產率地獲得式（3）所表示之化合物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0027】 於本發明中，「未經取代」之用語意指僅為成為母核之基。當未記載有「經取代」而僅以成為母核之基之名稱進行記載時，只要無特別說明，便意指「未經取代」。

另一方面，「經取代」之用語意指成為母核之基之任一氫原子經與母核相同或不同之結構之基（取代基）取代。因此，「取代基」係鍵結於成為母核之基之其他基。取代基可以為1個，亦可為2個以上。2個以上之取代基可相同，亦可不同。

「C1～6」等用語表示成為母核之基之碳原子數為1～6個等。該碳原子數不含存在於取代基中之碳原子之數量。例如，將具有乙氧基作為取代基之丁基分類為C2烷氧基C4烷基。

只要化學上容許，且具有本發明之效果，則「取代基」並無特別限制。

【0028】 以下例示出能夠作為「取代基」之基。

甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基等C1～6烷基；

乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基等C2～6烯基；

乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等C2～6炔基；

【0029】 環丙基、環丁基、環戊基、環己基等C3～6環烷基；

苯基；

3～6員雜環基；

【0030】 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等C1～6烷氧基；

苯氧基、萘氧基等C6～10芳氧基；

噻唑氧基（thiazolyloxy）、吡啶氧基等5～6員雜芳氧基；

【0031】 甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等C1～6烷氧基羰基；

【0032】 氟基、氯基、溴基、碘基等鹵素基；

氯甲基、氯乙基、三氟甲基、1,2-二氯-正丙基、1-氟-正丁基、全氟-正戊基等C1～6鹵烷基（haloalkyl）；

三氟甲氧基、2-氯-正丙氧基、2,3-二氯丁氧基等C1～6鹵烷氧基(haloalkoxy)；

【0033】 甲醯胺基；

乙醯胺基（acetylamino）、丙醯胺基（propanoylamino）、丁醯胺基（butylamino）、異丙基羰基胺基（isopropyl carbonylamino）等C1～6烷基羰基胺

基；

甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、正丙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基等C1～6烷氧基羰基胺基；

胺基羰基、二甲胺基羰基、苯基胺基羰基、N-苯基-N-甲基胺基羰基等未經取代或具有取代基之胺基羰基；

【0034】 甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基等C1～6烷硫基；

三氟甲硫基、2,2,2-三氟乙硫基等C1～6鹵烷硫基（haloalkylthio）；

甲磺醯基、乙磺醯基、第三丁磺醯基等C1～6烷基磺醯基；

三氟甲磺醯基、2,2,2-三氟乙磺醯基等C1～6鹵烷基磺醯基；

【0035】 氰基；硝基。

【0036】 又，該等「取代基」中，該取代基中之任一氫原子可經不同結構之基取代。作為該情形時之取代基，可例舉：C1～6烷基、C1～6鹵烷基、C1～6烷氧基、C1～6鹵烷氧基、鹵素基、氰基、硝基等。

【0037】 又，上述之「3～6員雜環基」係指包含選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群中之1～4個雜原子作為環之構成原子者。雜環基可為單環及多環之任一種。多環雜環基中，只要至少一個環為雜環，則其餘環可為飽和脂環、不飽和脂環或芳香環之任一種。作為「3～6員雜環基」，可例舉：3～6員飽和雜環基、5～6員雜芳基、5～6員部分不飽和雜環基等。

作為3～6員飽和雜環基，可例舉：氮丙啶基（aziridinyl）、環氧基、吡咯啶基、四氫呋喃基（tetrahydrofuranyl）、四氫噻唑基（thiazolidinyl）、哌啶基、哌啉基、味啉基、二氧雜環戊基（dioxolanyl）、二氧雜環己基（dioxanyl）等。

作為5員雜芳基，可例舉：吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基（oxadiazolyl）、噻二唑

基（thiadiazolyl）、四唑基等。

作為6員雜芳基，可例舉：吡啶基、吡哄基、嘧啶基、嗒哄基、三哄基等。

作為5員部分不飽和雜環基，可例舉：吡咯啉基、二氫呋喃基（dihydrofuranyl）、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基等。

作為6員部分不飽和雜環基，可例舉：二氫吡喃基（dihydropyranyl）等。

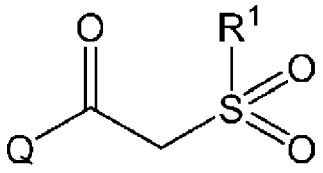
＜化合物（3）之製造方法＞

【0038】 本發明之化合物（3）之製造方法包括以下步驟：使化合物（1）與化合物（2），於鹼之存在下進行化學反應（以下，有時稱作第一反應）；及使第一反應之產物、與氨或銨鹽進行化學反應（以下，有時稱作第二反應）。

（化合物（1））

【0039】 化合物（1）由式（1）所表示。

【0040】



（1）

【0041】 式（1）中，R^1表示C1～6烷基。

R^1中之C1～6烷基可為直鏈，亦可為支鏈。作為R^1中之C1～6烷基，可例舉：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、異己基等。

【0042】 式（1）中，Q表示經取代或未經取代之5～6員或9～10員雜芳基。

【0043】 作為「5員雜芳基」，可例舉：吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基等。

作為「6員雜芳基」，可例舉：吡啶基、吡啡基、嘧啶基、嗒啡基、三啡基等。

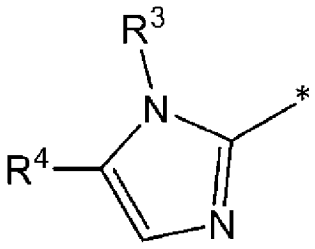
【0044】 作為「9員雜芳基」，可例舉：吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基（benzothienyl）、吲唑基（indazolyl）、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基等。

作為「10員雜芳基」，可例舉：異喹啉基（isoquinolinyl）、喹唑啉基（quinazolinyl）、1,2,4-苯并三啡基、1,2,3,4-苯并四啡基等。

【0045】 作為Q中之「5～6員或9～10員雜芳基」上之取代基，可例舉：氟基、氯基、溴基、碘基等鹵素基；甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基等C1～6烷基；二氟甲基、三氟甲基、全氟乙基、1,2,2,3,3,3-六氟丙基、全氟丙基、1,2,3,3,3-五氟-2-(三氟甲基)丙基等C1～6鹵烷基；乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等C2～6炔基；3,3,4,4,4-五氟丁-1-烯-1-基、2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基、2,2-二氯乙炔基、2,3,3,4,4,4-六氟丁-1-烯-1-基、2-氯-3,3,4,4,4-五氟丁-1-烯-1-基等C2～6鹵炔基；甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等C1～6烷氧基；二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基等C1～6鹵烷氧基；苯基；4-氯苯基、4-甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基等「經鹵素基、C1～6烷基、C1～6鹵烷基、或C1～6鹵烷氧基取代之苯基」；甲醯基、二甲氧基甲基、二乙氧基甲基、1,3-二氧戊環-2-基、或氰基。

【0046】 於本發明中，Q較佳為式（4）所表示之基。

【0047】

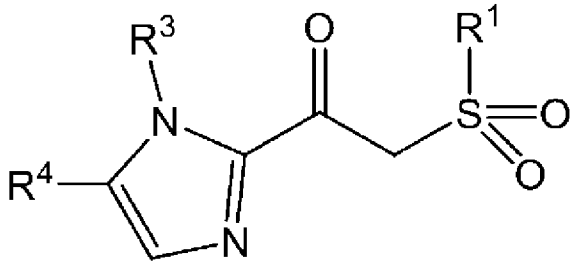


（4）

【0048】 （式（4）中，＊表示鍵結部位，R^3表示C1～6烷基，R^4表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C2～6烯基、或者1,3-二氧戊環-2-基）。

【0049】 具體而言，化合物（1）較佳為式（1a）所表示之化合物（以下，有時稱為化合物（1a））。

【0050】



（1a）

【0051】 式（1a）中，R^1表示C1～6烷基，R^3表示C1～6烷基，R^4表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C2～6烯基、或者1,3-二氧戊環-2-基。

化合物（1a）係新穎化合物，其可用作本發明之製造方法中之原料物質。

【0052】 作為R^3及R^4中之C1～6烷基，可例舉與R^1中之C1～6烷基相同者。

【0053】 作為R^4中之C2～6烯基，可例舉：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

【0054】 作為R^4中之「C1～6烷基」及「C2～6烯基」上之取代基，可例舉：氟基、氯基、溴基、碘基等鹵素基；羥基；甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等C1～6烷氧基；2-氯-正丙氧基、2,3-二氯丁氧基、三氟甲氧基等C1～6鹵烷氧基；苯基；4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基等「經鹵素基、C1～6鹵烷基、或C1～6鹵烷氧基取代之苯基」；或氰基。其等之中，較佳為鹵素基。

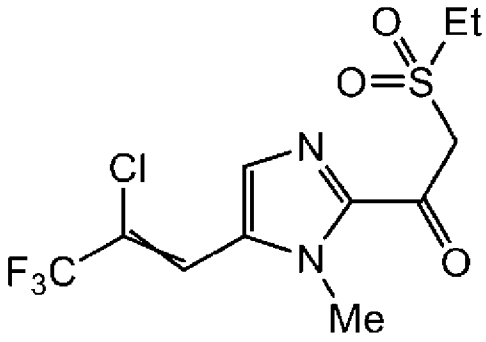
【0055】 作為R^4中之鹵素基取代C1～6烷基，可例舉：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、1-氯-2,2,3,3,3-五氟丙基、1,2,2,3,3,3-六氟丙基、全氟丙基、2,2,2-三氟-1-三氟甲基乙基、全氟異丙基、4-氟丁基、1,4,4,4-四氟丁基、2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基、1,2,2,3,3,4,4,4-八氟丁基、全氟丁基、3,3,3-三氟-2-三氟甲基丙基、1-氯-2,3,3,3-四氟-2-三氟甲基丙基、1,2,3,3,3-五氟-2-三氟甲基丙基、全氟戊基、全氟己基等。

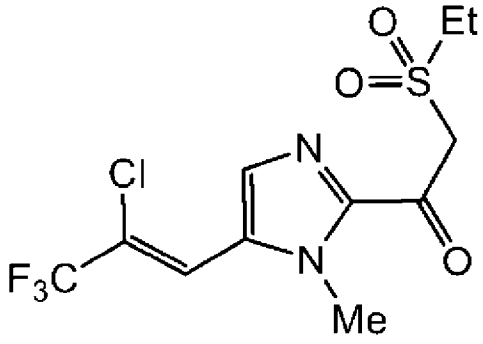
【0056】 作為R^4中之鹵素基取代C2～6烯基，可例舉：2,3,3,3-四氟-1-丙烯基、3,3,3-三氟-1-丙烯基、2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基、2-溴-3,3,3-三氟-1-丙烯基、3,3,3-三氟-2-三氟甲基-1-丙烯基、3,3,4,4,4-五氟-1-丁烯基、2,3,3,4,4,4-六氟-1-丁烯基、2-氯-3,3,4,4,4-五氟-1-丁烯基等C2～6鹵烯基等。

R^4較佳為2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基。2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基之立體異構可為E體/Z體之混合，亦可為單一Z體、單一E體。

【0057】 用於本發明之化合物（1）可為藉由公知之方法而自合成所得者，亦可為市售者。具體而言，可例舉以下之化合物等。

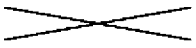
【0058】





【0059】 化學式中之下述標示係立體配置未確定之雙鍵（undefined double stereo bond）。

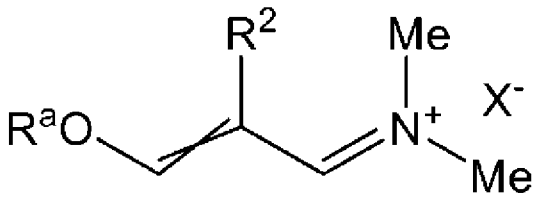
【0060】



【0061】 （化合物（2））

【0062】 化合物（2）由式（2）所表示。

【0063】



（2）

【0064】 式（2）中，R^2表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C3～6環烷基、經取代或未經取代之苯基、或者經取代或未經取代之5～6員雜芳基。

【0065】 作為R^2中之C1～6烷基，可例舉與R^1中之C1～6烷基相同者。

【0066】 作為R^2中之「C1～6烷基」上之取代基，可例舉：氟基、氯基、溴基、碘基等鹵素基；羥基；甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等C1～6烷氧基；2-氯-正丙氧基、2,3-二氯丁氧基、三氟甲氧基等C1～6鹵烷氧基；苯基；4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基等「經鹵素基、C1～6鹵烷基、或C1～6鹵烷氧基取代之苯基」；或氰基。其等之中，較佳為鹵素基。

【0067】 作為R^2中之鹵素基取代C1～6烷基，可例舉：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、1-氯-2,2,3,3,3-五氟丙基、1,2,2,3,3,3-六氟丙基、全氟丙基、2,2,2-三氟-1-三氟甲基乙基、全氟異丙基、4-氟丁基、1,4,4,4-四氟丁基、2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基、1,2,2,3,3,4,4,4-八氟丁基、全氟丁基、3,3,3-三氟-2-三氟甲基丙基、1-氯-2,3,3,3-四氟-2-三氟甲基丙基、1,2,3,3,3-五氟-2-三氟甲基丙基、全氟戊基、全氟己基等。

【0068】 作為R^2中之C3～6環烷基，可例舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0069】 R^2中之5～6員雜芳基係包含選自由氮原子、氧原子及硫原子所組

成之群中之1、2、3或4個雜原子作為環構成原子之5員環或6員環。當雜原子為2個以上時，其等可相同，亦可不同。

作為5員雜芳基，可例舉：吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基等。

作為6員雜芳基，可例舉：吡啶基、吡啉基、嘧啶基、吡啉基、三啉基等。

[00170] 作為R^2中之「C3～6環烷基」、「苯基」、或「5～6員雜芳基」上之取代基，可例舉：氟基、氯基、溴基、碘基等鹵素基；甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基等C1～6烷基；氯甲基、氯乙基、三氟甲基、1,2-二氯正丙基、1-氟正丁基等C1～6鹵烷基；羥基；甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等C1～6烷氧基；2-氯正丙氧基、2,3-二氟丁氧基、三氟甲氧基等C1～6鹵烷氧基；或氧基。

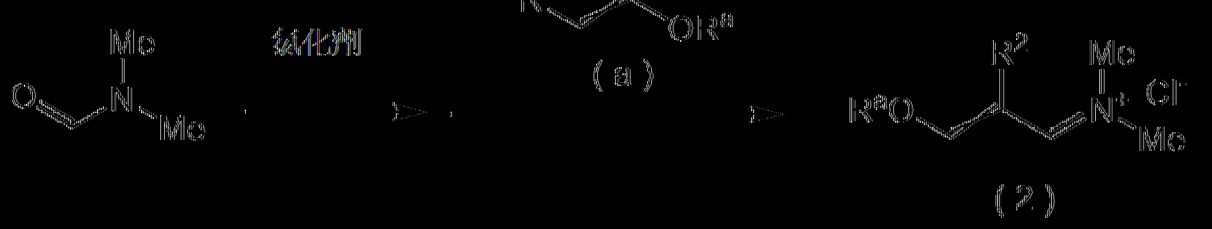
[00171] 式（2）中，R^a表示C1～6烷基。作為R^a中之C1～6烷基，可例舉與R^1中之C1～6烷基相同者。

[00172] 式（2）中，X^-表示鹵化物離子。作為X^-中之鹵化物離子，可例舉：氟化物離子、氯化物離子、溴化物離子、碘化物離子。

[00173] 用於本發明之化合物（2）可為藉由公知之方法、例如WO 2020/009132 A1中所記載之方法而合成所得者，亦可為市售者。

例如，可根據以下所示之模式進行合成。

[00174]



（2）

[00175] 即，上述係使化合物（a）與二甲基甲醯胺及氯化劑進行反應之

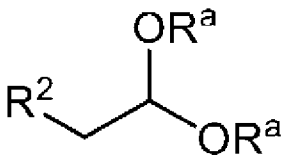
方法。

作為氯化劑，只要為與二甲基甲醯胺進行反應而產生Vilsmeier試劑者即可，例如可例舉：氯、光氣、草醯氯、亞硫醯氯、磷醯氯等。化合物（a）中之R^2、R^a表示與式（2）中之其等相同之含義。

【0076】 又，亦可同樣地使用化合物（b）來代替化合物（a）。

化合物（b）中之R^2、R^a表示與式（2）中之其等相同之含義。

【0077】



（b）

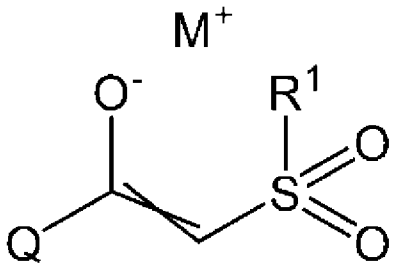
【0078】 化合物（2）之使用量並無特別限定，相對於化合物（1）1莫耳，例如為1.0～5.0莫耳，較佳為1.0～2.0莫耳。

【0079】 作為第一反應中存在之鹼，例如可例舉：碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀等無機鹼；三乙胺、四甲基乙二胺、N,N-二異丙胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、4-甲基味啉、1-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷（簡稱：DABCO）、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、吡啶、4-(二甲胺基)吡啶、2,6-二甲基吡啶等有機鹼。其等之中，較佳為有機鹼。

鹼之使用量並無特別限定，相對於化合物（1）1莫耳，例如為1.0～10.0莫耳。

【0080】 藉由無機鹼與化合物（1）之共存，有時使化合物（1）之一部分或全部轉化（烯醇化）為化合物（1'），但對第一反應無任何影響。

【0081】



（1’）

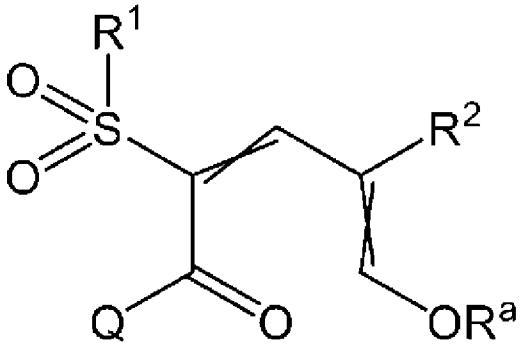
【0082】 式（1'）中，M^+表示抗衡陽離子，Q及R^1表示與式（1）中之其等相同者。

【0083】 第一反應及第二反應可於無溶劑或溶劑中進行。

若化合物（1）或化合物（1'）於反應溫度為液狀，則可不使用溶劑。考慮到操作性，反應較佳為於有機溶劑中進行。有機溶劑只要對於化合物（1）或化合物（1'）而言為不活性，便並無特別限定。作為有機溶劑，例如可例舉：二乙醚、二異丙醚、二乙二醇二甲醚（製品名：diglyme）、四氫呋喃（簡稱：THF）等醚類；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷（簡稱：DCE）等鹵化烴類；戊烷、己烷、環己烷、庚烷、辛烷等脂肪族烴類；甲苯、二甲苯等芳香族烴類；N,N-二甲基甲醯胺（簡稱：DMF）、N,N'-二甲基伸丙基脲（簡稱：DMPU）、六甲基磷酸三醯胺（簡稱：HMPA）等非質子極性溶劑；乙腈等。有機溶劑之使用量並無特別限定，相對於化合物（1）或化合物（1'）1重量份，較佳為10～500重量份。

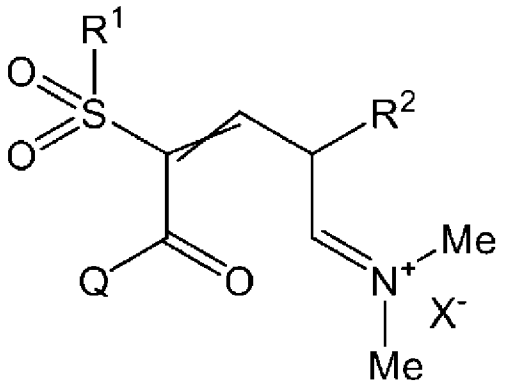
【0084】 詳情雖不明確，但推測藉由第一反應而生成式（5）、式（6）、式（7）等所表示之化合物。

【0085】



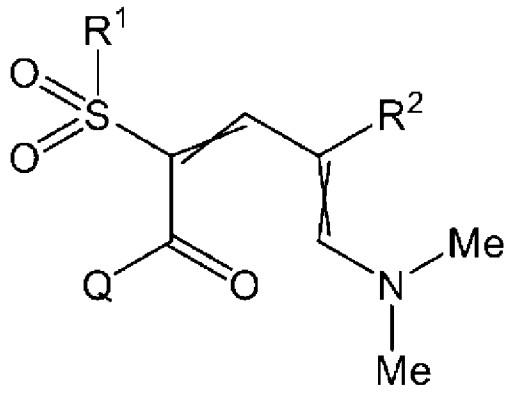
（5）

【0086】



（6）

【0087】



（7）

【0088】 式（5）、式（6）、及式（7）中，Q、R^1、及R^2表示與式（1）中及式（2）中之其等相同者。

【0089】 作為氨，可使用：氨氣、氨水。作為銨鹽，可例舉：氯化銨、乙酸銨、碳酸銨、硫酸銨、硝酸銨等。

氨或銨鹽之使用量並無特別限定，相對於化合物（1）1莫耳，例如為1.0～5.0莫耳，較佳為1.5～3.0莫耳。

【0090】 用於第一反應之化合物（1）、化合物（2）、鹼、及視需要使用之有機溶劑之「向反應場所之添加順序」並無特別限制。

用於第二反應之第一反應之產物、氨或銨鹽、及視需要使用之有機溶劑之「向反應場所之添加順序」並無特別限制。

【0091】 一實施方式包括以下步驟：於有機溶劑或無溶劑中，將化合物（1）與鹼進行混合而獲得混合液，向該混合液中添加化合物（2）並加以攪拌，而完成第一反應，繼而向包含第一反應之產物之溶液中添加氨或銨鹽並加以攪拌，而

完成第二反應。

各物質分別可一次性添加所有量，或者緩慢少量地添加。

可於單一之反應器中逐次進行第一反應與第二反應，亦可於第一反應器中進行第一反應，將第一反應之產物轉移至第二反應器中，於第二反應器中進行第二反應。

第一反應結束後，利用有機溶劑進行提取而獲得有機層，對該有機層進行乾燥、濃縮等後處理。進而，亦可視需要藉由再結晶、層析法等操作對第一反應之產物進行純化。

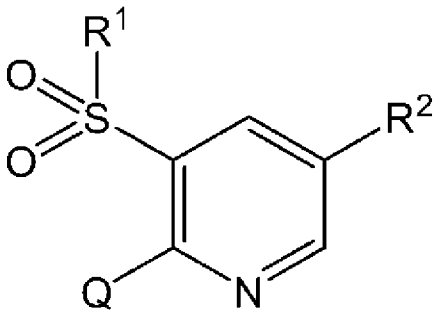
【0092】 進行第一反應時之溫度並無特別限制，例如為0℃～50℃。進行第一反應時之壓力並無特別限制，例如為0.1～1 MPa，較佳為0.1～0.5 MPa。反應時間並無特別限定，例如為0.5小時～24小時。第一反應較佳為於不活性氣體環境下進行。

【0093】 進行第二反應時之溫度可適當地選擇，例如為50℃～120℃。可進行加熱回流以達到高溫。加熱回流過程中，可蒸餾去除第一反應等中所產生之低沸點物。進行第二反應時之壓力例如為0.1～1 MPa，較佳為0.1～0.5 MPa。第二反應中可使用有機溶劑。所使用之有機溶劑可根據反應溫度，由低沸點者置換成高沸點者。第二反應之時間例如為1小時～24小時。第二反應較佳為於不活性氣體環境下進行。

（化合物（3））

【0094】 藉由本發明之製造方法所獲得之化合物（3）由式（3）所表示。

【0095】



（3）

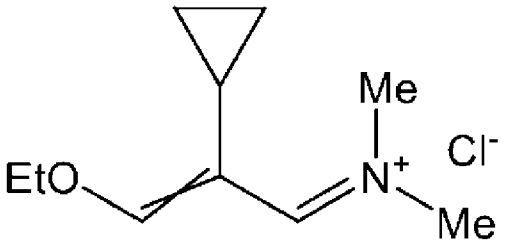
【0096】 式（3）中，Q、R^1、及R^2表示與式（1）中及式（2）中之其等相同者。

【0097】 第二反應結束後，利用有機溶劑進行提取而獲得有機層，對該有機層進行乾燥、濃縮等後處理。進而，可視需要藉由再結晶、層析法等操作進行純化。

[實施例]

【0098】 以下，示出實施例來更具體地說明本發明。再者，本發明並不限定於下述實施例。

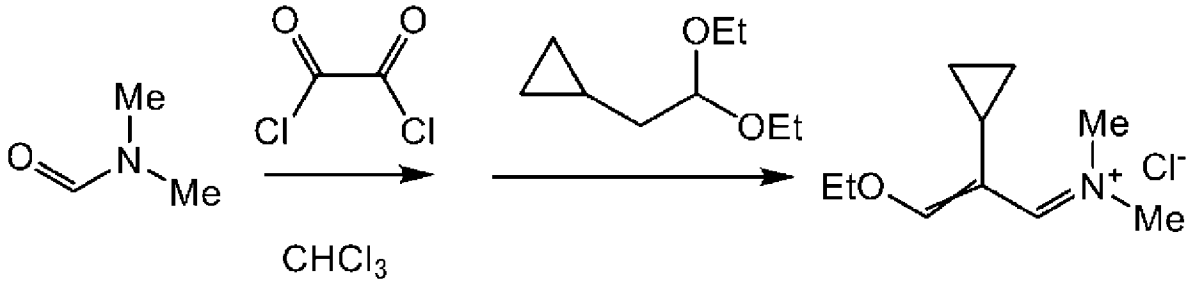
【0099】 [參考例1]



（2a）

【0100】 2-環丙基-3-乙氧基-N,N-二甲基丙-2-烯-1-氯化亞胺[2-cyclopropyl-3-ethoxy-N,N-dimethylprop-2-en-1-iminium chloride]（式（2a））之合成

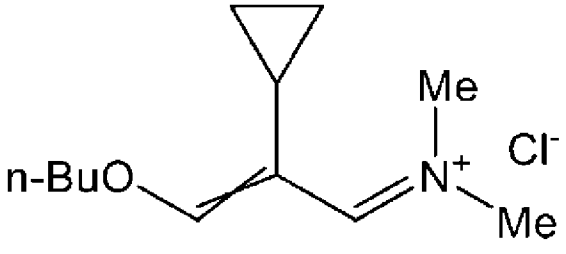
【0101】



【0102】 於冰浴冷卻下，向草醯氯（0.38 g）與氯仿（3 mL）之混合液中滴加N,N-二甲基甲醯胺（0.22 g）與氯仿（1 mL）之混合液。滴加結束後，於室溫攪拌30分鐘。將所獲得之溶液冷卻至0℃。向該溶液中添加(2,2-二乙氧基乙基)環丙烷（0.16 g）與氯仿（1 mL）之混合液，並於加熱回流下攪拌2小時，從而獲得包含目標化合物之溶液（以下，稱作溶液（2a））。

[參考例2]

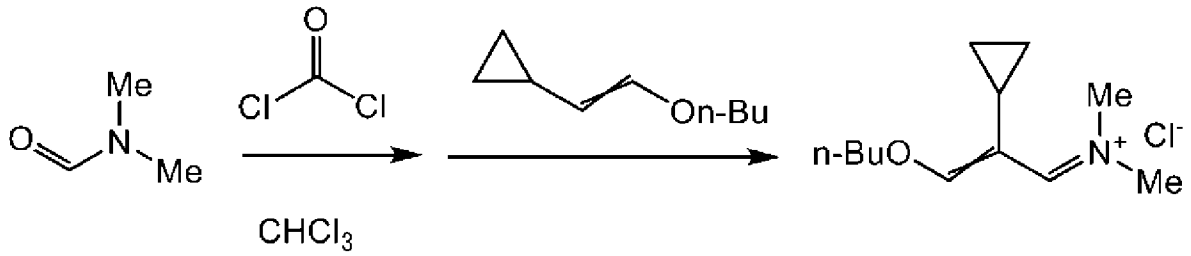
【0103】



（2 b）

【0104】 N-(3-丁氧基-2-環丙基亞烯丙基)-N-甲基甲烷氯化銨[N-(3-butoxy-2-cyclopropylallylidene)-N-methylmethanaminium chloride]（式（2b））之合成

【0105】



【0106】 於冰浴冷卻下，向N,N-二甲基甲醯胺（8.01 g）與氯仿（150 mL）之混合液吹入光氣（14.8 g）。吹入結束後，於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。對該反應混合物進行減壓而自其中蒸餾去除50 mL氯仿，並且清除光氣氣體。將所獲得之減壓蒸餾去除殘渣加熱至65℃。

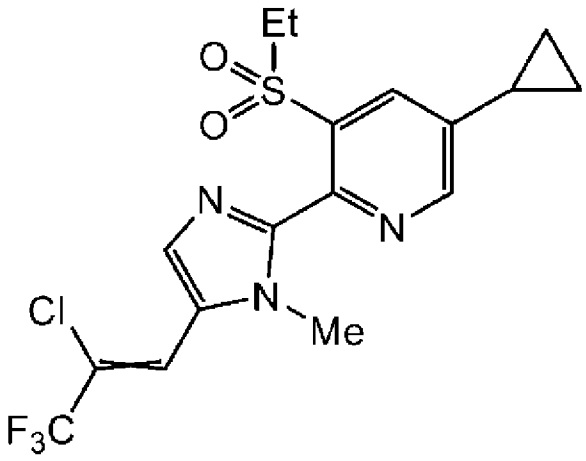
向該溶液中，歷時30分鐘滴加(2-丁氧基乙烯基)環丙烷（13.82 g）後，於65

℃攪拌2小時。

對所獲得之反應混合物進行減壓濃縮，而獲得包含目標化合物（式（2b）之化合物）之殘渣23.34 g。

[實施例1]

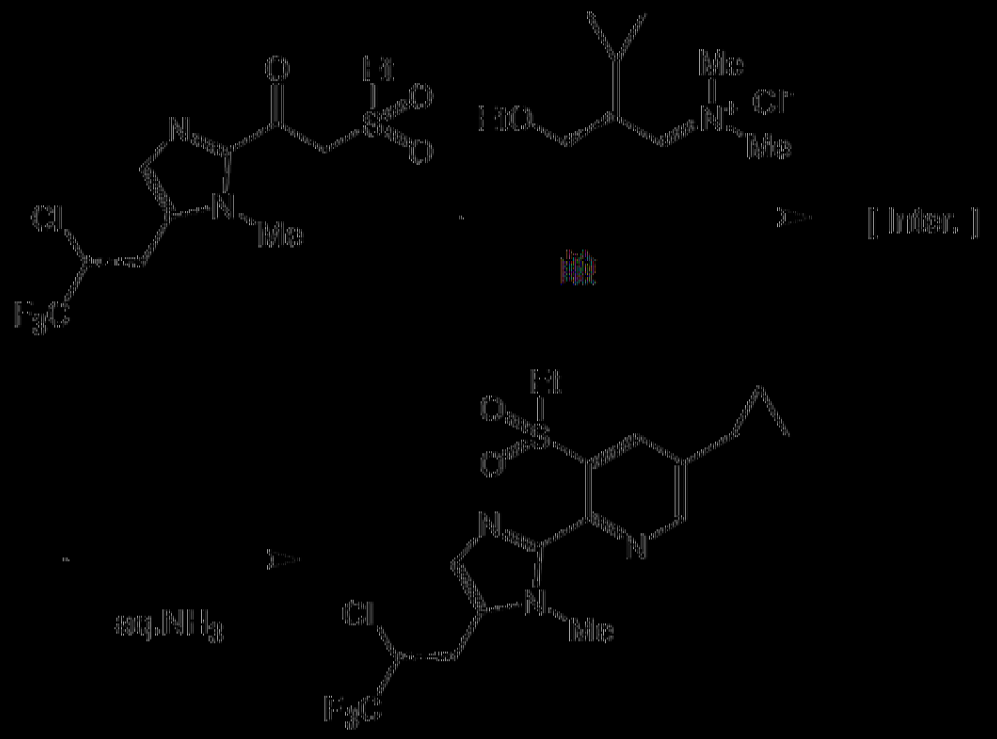
【0107】



（３ａ）

【0108】 根據以下之步驟，製造2-(5-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-5-環丙基-3-(乙磺醯基)吡啶[英文名：2-(5-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-5-cyclopropyl-3-(ethylsulfonyl)pyridine]（式（3a））。

【0109】



[0110] 將溶液（2a）冷卻至0℃。向其中加入三乙胺（0.84 mL）、1-[5-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-1-甲基吡唑-3-基]-2-(乙磺醯基)乙烷-1-酮（0.34 g）及氯仿（3 mL）之混合液。其後，於室溫攪拌9小時。

[0111] 將所獲得之溶液冷卻至0℃。其後，加入乙醇（5 mL）及28%氨水（0.18 mL），並於30℃攪拌3小時。

[0112] 向所獲得之溶液中加入水，並利用氯仿進行提取。利用無水硫酸鎂使有機相乾燥，於減壓下進行濃縮，從而以產率47%獲得目標化合物。

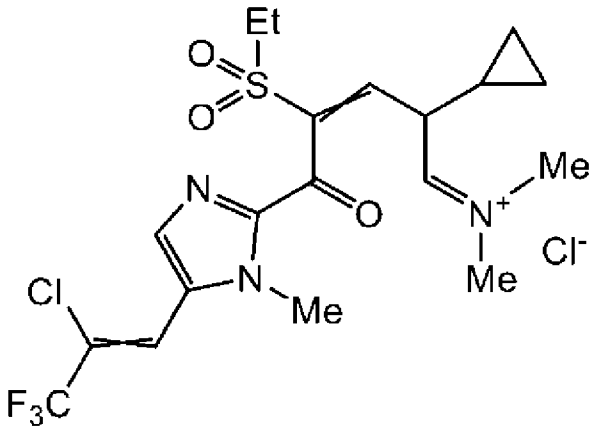
[0113] 認為中間物（Inter.）係由以下化學式所表示之化合物等。

[0114]



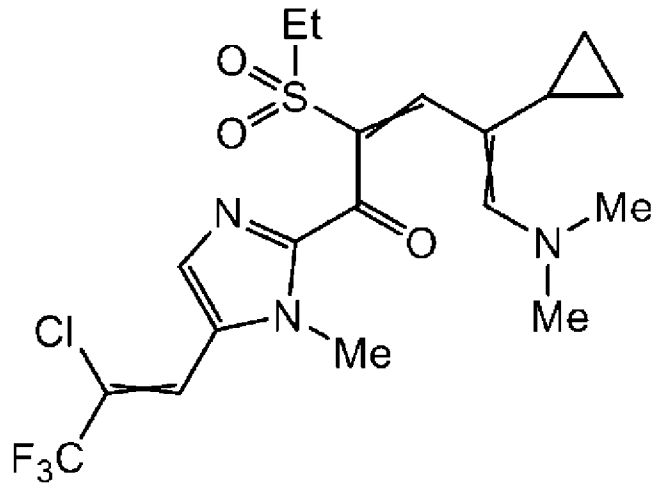
（5a）

【0115】



（6 a）

【0116】



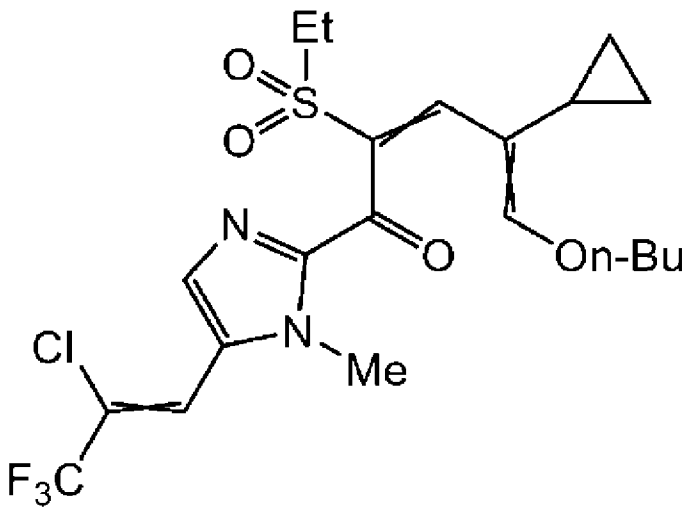
（7 a）

【0117】 [實施例2]

使用參考例2中所獲得之式（2b）之化合物來代替式（2a）之化合物，除此以外，以與實施例1同樣之方式進行操作，從而獲得式（3a）之化合物。

於該情形時，認為中間物（Inter.）係上述式（6a）及式（7a）所表示之化合物、及以下式（5b）所表示之化合物。

【0118】



（5 b）

[產業上之可利用性]

【0119】 本發明之製造方法可有效率地獲得構成「成為醫藥及農藥之前驅物之化合物」的主要部分結構，即具有含硫官能基之2-雜芳基吡啶化合物。

【符號說明】

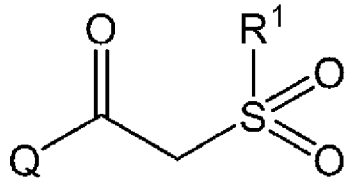
無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式（3）所表示之化合物之製造方法，其包括以下步驟：

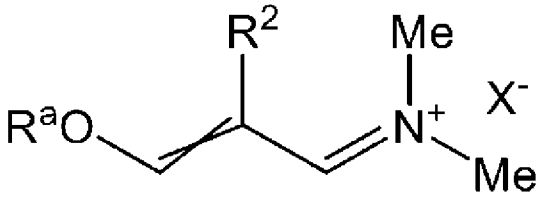
使式（1）所表示之化合物與式（2）所表示之化合物，於鹼之存在下進行化學反應；及

使上述化學反應之產物、與氨或銨鹽進行化學反應；



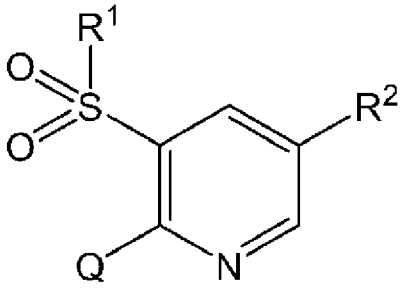
（1）

（式（1）中，Q表示經取代或未經取代之5～6員或9～10員雜芳基，R^1表示C1～6烷基），



（2）

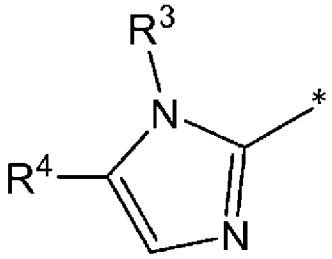
（式（2）中，R^2表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C3～6環烷基、經取代或未經取代之苯基、或者經取代或未經取代之5～6員雜芳基，R^a表示C1～6烷基，X^-表示鹵化物離子），



（3）

（式（3）中，Q、R^1、及R^2表示與式（1）中及式（2）中之其等相同者）。

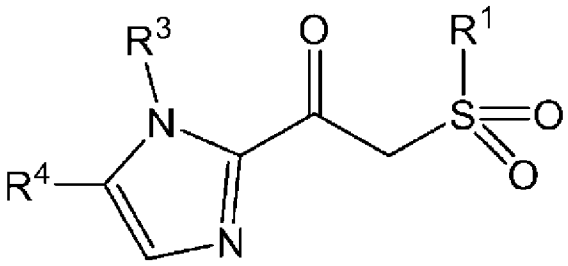
【請求項2】如請求項1之製造方法，其中，式（1）及式（3）中之Q為式（4）所表示之基，



（4）

（式（4）中，＊表示鍵結部位，R^3表示C1～6烷基，R^4表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C2～6烯基、或者1,3-二氧戊環-2-基（1,3-dioxolane-2-yl））。

【請求項3】一種式（1a）所表示之化合物，



（１ａ）

（式（1a）中，R^1表示C1～6烷基，R^3表示C1～6烷基，R^4表示氫原子、經取代或未經取代之C1～6烷基、經取代或未經取代之C2～6烯基、或者1,3-二氧戊環-2-基）。