

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年11月16日(16.11.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/195894 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 213/61 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 213/50 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/018068

(22) 国際出願日: 2017年5月12日(12.05.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2016-097353 2016年5月13日(13.05.2016) JP

(71) 出願人: 日産化学工業株式会社
(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/
JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町
3丁目7番地1 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 宇都宮 朋久(UTSUNOMIYA Tomohisa);
〒2748507 千葉県船橋市坪井西2丁目10
番1号 日産化学工業株式会社 物質科学
研究所内 Chiba (JP). 中村 俊之(NAKAMURA
Toshiyuki); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西
2丁目10番1号 日産化学工業株式会
社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 中山 陽介
(NAKAYAMA Yosuke); 〒2748507 千葉県船橋
市坪井西2丁目10番1号 日産化学工業株式
会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 楠岡 義之
(KUSUOKA Yoshiyuki); 〒2748507 千葉県船橋

市坪井西2丁目10番1号 日産化学工業株
式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP).

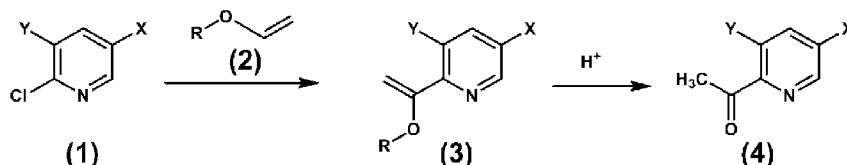
(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO Kenji et al.);
〒1010035 東京都千代田区神田紺屋町17番
地 S I A神田スクエア4階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,
RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2-ACETILPYRIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 2-アセチルピリジン化合物の製造方法



(57) Abstract: Provided is an industrial and safe method for producing a 2-acetylpyridine compound. A method for producing a 2-acetylpyridine compound represented by formula (4) by hydrolyzing a compound represented by formula (3), said compound being obtained by reacting a 2-chloropyridine compound represented by formula (1) and a vinyl ether compound represented by formula (2) with each other. (In the formulae, each of X and Y independently represents a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a nitro group, a C₁-C₆ alkyl group, a halo(C₁-C₆)alkyl group or the like; and R represents a C₁-C₈ alkyl group or the like.)

(57) 要約: 工業的かつ安全な2-アセチルピリジン化合物の製造方法を提供する。式(1)で表される2-クロロピリジン化合物と、式(2)で表されるビニルエーテル化合物とを反応させることで得られる式(3)で表される化合物を、加水分解することによる、式(4)で表される2-アセチルピリジン化合物の製造方法。〔式中、X及びYは各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキル等を表し、RはC₁~C₈アルキル等を表す。〕

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称： ２－アセチルピリジン化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品又はそれらの製造中間体として有用な２－アセチルピリジン化合物の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] ある種の２－アセチルピリジン化合物は生理活性化合物の中間体として有用であることが知られている（例えば、特許文献１及び特許文献２参照）。２－アセチルピリジン化合物の合成法としては、２－ハロピリジン化合物とビニルスズ化合物を用いる方法（例えば、特許文献３及び特許文献４参照）が知られている。さらに、例えば特許文献５及び非特許文献１のように、ピリジン環へのアセチル基の導入方法が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献１：国際公開第２００５／０５８８２８号
特許文献２：国際公開第２０１４／０１０７３７号
特許文献３：国際公開第２０１４／１４１１５３号
特許文献４：国際公開第２０１３／１８５１０３号
特許文献５：特開２００２－２１２１６７号公報

非特許文献

[0004] 非特許文献１：テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、２００８年、４９巻、４２号、６１０４頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] ２－アセチルピリジン化合物の合成法は多く知られているが、工業的に製造する場合、従来の技術では収率が低く副生物も多いことが課題であった。例えば、特許文献１に記載の２－シアノピリジン化合物とアルキルマグネシ

ウムハライド化合物を用いる方法では不純物が多く、また反応溶媒としてエーテル系の溶媒を用いている。一般的にエーテル系溶媒は、空気中の酸素等による酸化により爆発性の過酸化物を生成しやすく、大量に取り扱うには適していない。さらに、特許文献3及び特許文献4で用いられているビニルスズ化合物は、作業者の安全や、環境への負荷の観点から工業的な使用に適していない。また、特許文献5に記載の方法では、アセチル基が2つ導入されたビスアセチルピリジン化合物が生成しており、反応点を複数有するピリジン化合物を原料としてモノアセチルピリジン化合物を製造する場合、製品にビスアセチルピリジン化合物が不純物として混入する懸念がある。さらに、非特許文献1に記載の方法ではパラジウム触媒を多く使用しており、パラジウム触媒が製品へ混入した際の除去作業が容易ではない。また金属触媒の廃棄による環境への負荷の観点から工業的な使用に適していない。

課題を解決するための手段

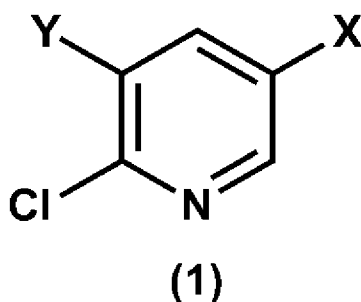
[0006] 本願発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、2-アルコキシビニルピリジン化合物及び2-アセチルピリジン化合物の簡便な製造法を見だし、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は下記〔1〕乃至〔11〕の記載に関するものである。

〔1〕

式（1）：

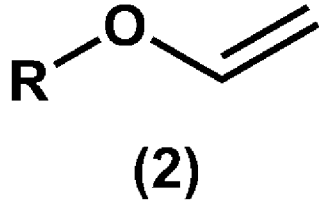
[化1]



〔式（1）中、X及びYは各々独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロ（ $C_1\sim C_6$ ）アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、ハロ（ $C_1\sim C_6$ ）アルコキシ、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、ハロ（ C_2

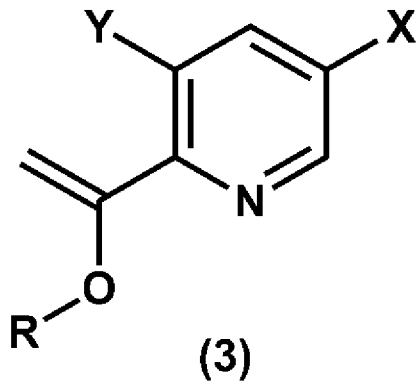
～C₈) アルケニル、C₂～C₈ アルキニル、ハロ (C₂～C₈) アルキニル、C₁～C₆ アルキルカルボニル又はC₁～C₆ アルコキシカルボニルを表す] で表される 2-クロロピリジン化合物と、式 (2) :

[化2]



[式 (2) 中、R はC₁～C₈ アルキル又は水酸基で任意に置換された (C₁～C₈) アルキルを表す] で表されるビニルエーテル化合物とを、ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒及び塩基性化合物の存在下で反応させることを特徴とする、式 (3) :

[化3]



[式 (3) 中、X、Y 及びR は前記と同じ意味を表す。] で表される 2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[0007] [2]

X は、ハロゲン原子を表し、

Y は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁～C₆ アルキルを表し、

R は、C₁～C₈ アルキル又は水酸基で任意に置換された (C₁～C₆) アルキルを表す、[1] に記載の 2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[3]

Yは、ハロゲン原子又はC₁～C₆アルキルを表す、〔2〕に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

〔4〕

Yは、ハロゲン原子を表す、〔3〕に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

〔5〕

Rは、水酸基で任意に置換された(C₁～C₆)アルキルを表す、〔1〕乃至〔4〕のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[0008] 〔6〕

前記塩基性化合物が、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム又はジ(イソプロピル)エチルアミンである、〔1〕乃至〔5〕のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

〔7〕

溶媒中で反応させる、〔1〕乃至〔6〕のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

〔8〕

前記溶媒が1-ブタノール、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール及び1, 2-プロパンジオールからなる群から選択される少なくとも1種である、〔7〕に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[0009] 〔9〕

前記ホスフィン系配位子が、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン又は1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンである、〔1〕乃至〔8〕のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

〔10〕

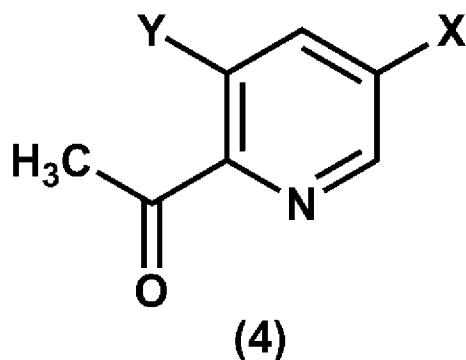
水を添加する工程を含む、〔1〕乃至〔9〕のいずれか1項に記載の2-

アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

〔 1 1 〕

〔 1 〕 乃至 〔 1 0 〕 に記載の方法で製造した式 (3) で表される化合物を、酸の存在下で、加水分解することによる、式 (4) :

[化4]



〔式 (4) 中、X 及び Y は前記と同じ意味を表す。〕 で表される 2 - アセチルピリジン化合物の製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明は、医農薬又はそれらの製造中間体として有用な 2 - アセチルピリジン化合物の工業的な製造方法を提供できる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の化合物並びに製造方法に用いる原材料となる化合物が 1 個又は 2 個以上の不斉炭素原子を有する場合には、本発明は全ての光学活性体、ラセミ体又はジアステレオマーを包含する。

次に本明細書において示した各置換基の具体例を以下に示す。ここでは、n- はノルマル、i- はイソ、s- はセカンダリー及び t- はターシャリーを各々意味し、m- はメタを意味する。

本発明におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。尚、本明細書中「ハロ」の表記もこれらのハロゲン原子を表す。

[0012] 本明細書中における「C_a ~ C_b アルキル」の表記は、炭素原子数が a ~ b 個よりなる直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を表し、式 (1) 中の X 及び Y の場

合、通常 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、式(2)中のRの場合、通常 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*s*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が具体例として挙げられ、各々の指定の炭素原子数の範囲で選択される。

[0013] 本明細書中における「ハロ($C_a \sim C_b$)アルキル」の表記は、前記の意味であるハロゲン原子によって炭素原子に結合した水素原子が任意に置換された前記の意味である $C_a \sim C_b$ アルキルを表し、通常、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルである。例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、クロロジフルオロメチル基、ブロモジフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ヘプタフルオロイソプロピル基、4-クロロブチル基、4-フルオロブチル基等が具体例として挙げられる。

[0014] 本明細書中における「水酸基で任意に置換された($C_a \sim C_b$)アルキル」は、それぞれ水酸基によって、炭素原子に結合した水素原子が任意に置換された炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる前記の意味であるアルキルを表し、通常

、水酸基で任意に置換された ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり、好ましくは水酸基で任意に置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、各々の指定の炭素原子数の範囲で選択される。

[0015] 本明細書中における「 $C_a \sim C_b$ アルコキシ」の表記は、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる前記の意味であるアルキル- O -基を表し、通常 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである。例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、 i -プロピルオキシ基、 n -ブチルオキシ基、 i -ブチルオキシ基、 s -ブチルオキシ基、 $tert$ -ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが具体例として挙げられる。

[0016] 本明細書中における「ハロ ($C_a \sim C_b$) アルコキシ」の表記は、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる前記の意味であるハロアルキル- O -基を表し、通常、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、好ましくはハロ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシである。例えばジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、クロロジフルオロメトキシ基、ブロモジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-クロロ1, 1, 2-トリフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピルオキシ基等が具体例として挙げられる。

[0017] 本明細書中における「 $C_a \sim C_b$ アルケニル」の表記は、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる直鎖状又は分岐鎖状で、且つ分子内に1個または2個以上の二重結合を有する不飽和炭化水素基を表し、通常、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルであり、好ましくは $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルエテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-3-ブテニル基等が具体例として挙げられる。

[0018] 本明細書における「ハロ ($C_a \sim C_b$) アルケニル」の表記は、炭素原子に結合した水素原子がハロゲン原子によって任意に置換された、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる直鎖状または分岐鎖状で、且つ分子内に1個又は2個以上

の二重結合を有する不飽和炭化水素基を表し、通常、ハロ ($C_2 \sim C_8$) アルケニルであり、好ましくはハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである。このとき、2個以上のハロゲン原子によって置換されている場合、それらのハロゲン原子は互いに同一でも、又は互いに相異なってもよい。例えば2-フルオロビニル基、2-クロロビニル基、1, 2-ジクロロビニル基、2, 2-ジクロロビニル基、2, 2-ジブロモビニル基、2-フルオロ-2-プロペニル基、2-クロロ-2-プロペニル基、3-クロロ-2-プロペニル基、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル基、2, 3-ジクロロ-2-プロペニル基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基、2, 3, 3-トリフルオロ-2-プロペニル基、2, 3, 3-トリクロロ-2-プロペニル基、1-(トリフルオロメチル)エテニル基、4, 4-ジフルオロ-3-ブテニル基、3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテニル基、2, 4, 4, 4-テトラフルオロ-2-ブテニル基、3-クロロ-4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテニル基等が具体例として挙げられる。

[0019] 本明細書中における「 $C_a \sim C_b$ アルキニル」の表記は、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる直鎖状又は分岐鎖状で、且つ分子内に1個又は2個以上の三重結合を有する不飽和炭化水素基を表し、通常 $C_2 \sim C_8$ アルキニルであり、好ましくは $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、3-メチル-1-ペンチニル基、4-メチル-1-ペンチニル基、3, 3-ジメチル1-ブチニル基等が具体例として挙げられる。

[0020] 本明細書中における「ハロ ($C_a \sim C_b$) アルキニル」の表記は、炭素原子に結合した水素原子がハロゲン原子によって任意に置換された、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなる直鎖状又は分岐鎖状で、且つ分子内に1個又は2個以上の三重結合を有する不飽和炭化水素基を表し、通常、ハロ ($C_2 \sim C_8$) アルキニルであり、好ましくはハロ ($C_2 \sim C_6$) アルキニルである。このとき、

2個以上のハロゲン原子によって置換されている場合、それらのハロゲン原子は互いに同一でも、又は互いに相異なっても良い。例えば2-クロロエチニル基、2-ブロモエチニル基、2-ヨードエチニル基、3-フルオロ-1-プロピニル基、3-クロロ-1-プロピニル基、3-クロロ-2-プロピニル基、3-ブロモ-1-プロピニル基、3-ブロモ-2-プロピニル基、3-ヨード-2-プロピニル基、3, 3-ジフルオロ-1-プロピニル基、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル基、3-ブロモ-1-ブチニル基、3-フルオロ-3-メチル-1-ブチニル基、3-クロロ-3-メチル-1-ブチニル基、3-ブロモ-3-メチル-1-ブチニル基等が具体例として挙げられる。

[0021] 本明細書中における「C_a~C_bアルキルカルボニル」の表記は、炭素原子数がa~b個よりなるアルキル基が結合したカルボニル基を表し、通常、C₁~C₆アルキルカルボニルであり、好ましくはC₁~C₄アルキルカルボニルである。例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、i-プロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、i-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基、s-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、1-メチルブチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、3-メチルブチルカルボニル基、1-エチルプロピルカルボニル基、1, 1-ジメチルプロピルカルボニル基、1, 2-ジメチルプロピルカルボニル基、ネオペンチルカルボニル基、n-ヘキシルカルボニル基、1-メチルペンチルカルボニル基、2-メチルペンチルカルボニル基、3-メチルペンチルカルボニル基、4-メチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、1, 2-ジメチルブチルカルボニル基、1, 3-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、2, 3-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロピルカルボニル基等が具体例として挙げられる。

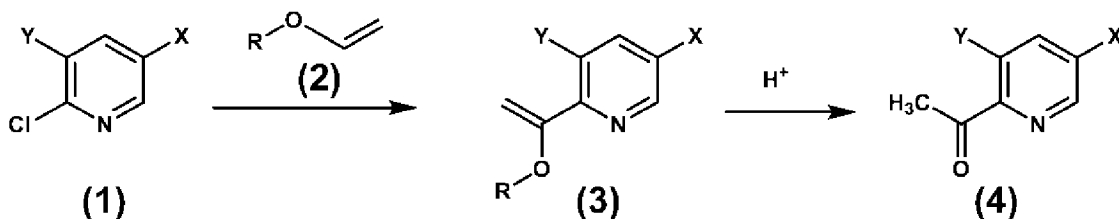
[0022] 本明細書中における「 $C_a \sim C_b$ アルコキシカルボニル」の表記は、炭素原子数が $a \sim b$ 個よりなるアルコキシ基が結合したカルボニル基を表し、通常、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルであり、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルである。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、 i -プロポキシカルボニル基、 n -ブトキシカルボニル基、 i -ブトキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基、 s -ブトキシカルボニル基、 n -ペンチルオキシカルボニル基、1-メチルブチルオキシカルボニル基、2-メチルブチルオキシカルボニル基、3-メチルブチルオキシカルボニル基、1-エチルプロピルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルプロピルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロピルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、 n -ヘキシルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-エチルブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブチルオキシカルボニル基、1, 3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルオキシカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロピルオキシカルボニル基等が具体例として挙げられる。

[0023] 次に本発明の、式(4)で表される2-アセチルピリジン化合物の製造方法について説明する。

式(4)で表される2-アセチルピリジン化合物は、以下の反応式1で示される方法により製造することができる。

[0024] (反応式1)

[化5]



(式中、X、Y及びRは前記と同じ意味を表す。)

式(1)で表される2-クロロピリジン化合物〔以下、化合物(1)と略称する。〕と、式(2)で表されるビニルエーテル化合物〔以下、化合物(2)と略称する。〕とを、溶媒中又は無溶媒で、ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒及び塩基性化合物の存在下、場合によっては配位子の存在下で反応させることにより、式(3)で表される化合物〔以下、化合物(3)と略称する。〕を製造することができる(以下、第1工程と記す。)。得られた化合物(3)を、酸の存在下で、加水分解させることにより、式(4)で表される2-アセチルピリジン化合物〔以下、化合物(4)と略称する。〕を製造することができる(以下、第2工程と記す)。

[0025] (第1工程)

化合物(3)は、化合物(1)と化合物(2)とを、溶媒中又は無溶媒で、ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒及び塩基性化合物の存在下、場合によっては配位子、場合によっては水の存在下で、反応させることにより製造することができる。

本反応で用いるホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)、ビス[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジアセテート、ジクロロ[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、

ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II)、ジクロロ [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] パラジウム (II)、ジクロロビス (トリ-オ-トリルホスフィン) パラジウム (II) 等が挙げられる。好ましくは、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) が挙げられる。より好ましくは、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) が挙げられる。

本反応では、触媒前駆体とホスフィン系配位子とを混合して生成する錯体を、ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒として用いることができる。上記錯体は、反応系中で調製することができ、場合によっては別途調製し、反応系中に加えることもできる。

本反応で用いる触媒前駆体としては、ジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム (II)、ジクロロジアミンパラジウム (II) ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム (II)、ジクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) パラジウム (II)、アリルパラジウムクロリドダイマー (II)、ビス (2-メチルアリル) パラジウムクロリドダイマー (II)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0)、アセチルアセトンパラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、トリフルオロ酢酸パラジウム (II)、トリフルオロメタンスルホン酸パラジウム (II)、塩化パラジウム (II)、パラジウム担持カーボン等が挙げられる。好ましくは塩化パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II) が挙げられる。より好ましくは酢酸パラジウム (II) が挙げられる。

本反応で用いるホスフィン系配位子としては、トリメチルホスフィン、トリ n-ブチルホスフィン、トリ t-ブチルホスフィン、トリエトキシホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリス (4-メチルフェニル) ホスフィン、トリス (4-メトキシフェニル) ホスフィン、1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1, 4-ビス (ジフェニル

ホスフィノ) ブタン、ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等が挙げられる。好ましくはトリフェニルホスフィン、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン又は1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンが挙げられ、より好ましくは1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンが挙げられる。ホスフィン系配位子の使用量は、触媒前駆体に対して10モル当量以下であり、好ましくは5モル当量以下であり、より好ましくは3モル当量以下であり、0.01モル当量以上であり、好ましくは0.1モル当量以上であり、より好ましくは1モル当量以上である。ホスフィン系配位子の使用量については、上記に記載の上限値及び下限値を任意に組み合わせることができる。

前記ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒の使用量は、化合物 (1) に対して1モル当量以下であり、好ましくは0.1モル当量以下であり、より好ましくは0.02モル当量以下であり、0.000001モル当量以上であり、好ましくは0.0001モル当量以上であり、より好ましくは0.002モル当量以上である。ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒の使用量の範囲については、上記に記載の上限値及び下限値を任意に組み合わせることができる。

[0026] 本反応で用いる塩基性化合物としては、例えば、有機塩基、無機塩基が挙げられる。有機塩基としては、ピリジン、2, 6 - ジメチルピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、N, N - ジメチルアニリン等の芳香族アミン、トリエチルアミン、トリ n - ブチルアミン、ジ (イソプロピル) エチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] - 7 - ウンデセン、1, 4 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン等の脂肪族アミンが挙げられる。無機塩基としては、水酸化テトラメチルアンモニウム、水酸化トリメチルベンジルアンモニウム又は水酸化テトラブチルアンモニウム等の水酸化四級アンモニウム塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナト

リウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム又は水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム又はジ（イソプロピル）エチルアミン、より好ましくは、炭酸ナトリウム又は炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

[0027] 塩基性化合物の使用量は、化合物（１）に対して２０モル当量以下であり、好ましくは１０モル当量以下であり、より好ましくは５モル当量以下であり、０．０１モル当量以上であり、好ましくは０．１モル当量以上である。塩基性化合物の使用量の範囲については、上記に記載の上限値及び下限値を任意に組み合わせることができる。

[0028] 本反応は、必要に応じて水を添加して行うことができる。水の添加量としては、化合物（１）に対して１００モル当量以下であり、好ましくは１０モル当量以下であり、より好ましくは４モル当量以下であり、は０．０１モル当量以上であり、好ましくは０．１モル当量以上であり、より好ましくは１モル当量以上である。水の使用量の範囲については、上記に記載の上限値及び下限値を任意に組み合わせることができる。

[0029] 反応温度は、通常－９０～２００℃であり、好ましくは６０～２００℃、より好ましくは１００～１６０℃である。

反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１分～１００時間、好ましくは１０分～４８時間、より好ましくは１時間～２４時間である。

[0030] 第１工程は、必要に応じて溶媒を用いることができる。本反応で溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素溶媒、ベンゼン、

キシレン、トルエン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、1, 3-プロパンジオールモノメチルエーテル、ジエチレングリコール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル等のエステル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。好ましくは、アルコール溶媒、アミド溶媒及びジメチルスルホキシド、より好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、1, 3-プロパンジオールモノメチルエーテル、ジエチレングリコール、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、より好ましくは、1-ブタノール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール又はジメチルスルホキシド、より好ましくは1, 2-プロパンジオールが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を混合して使用することもできる。

[0031] (第2工程)

化合物(4)は、化合物(3)を、溶媒中又は無溶媒で、酸存在下、加水分解することにより製造することができる。

本反応で用いる酸としては、塩酸、硫酸又はリン酸等の無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。好ましくは、塩酸、硫酸又はリン酸、より好ましくは塩酸又は硫酸が挙げられる。酸の使用量は、

化合物（３）に対して１０モル当量以下であり、好ましくは５モル当量以下であり、０．０１モル当量以上であり、好ましくは０．１モル当量以上である。尚、第１工程で得られる化合物（３）を精製することなく第２工程に用いた場合、第２工程で用いる酸の使用量は、化合物（１）に対して１０モル当量以下であり、好ましくは５モル当量以下であり、０．０１モル当量以上であり、好ましくは０．１モル当量以上である。酸の使用量の範囲については、上記に記載の上限値及び下限値を任意に組み合わせることができる。

[0032] 反応温度は、通常－９０～２００℃であり、好ましくは０～１００℃、より好ましくは０～８０℃である。

反応時間は、反応基質の濃度、反応温度によって変化するが、通常１分～１００時間、好ましくは１０分～４８時間、より好ましくは１時間～２４時間である。

[0033] 第２工程は、必要に応じて溶媒を用いることができる。本反応で溶媒を用いる場合、用いられる溶媒としては反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素溶媒、ベンゼン、キシレン、トルエン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、エチレングリコール、１，２－プロパンジオール、１，３－プロパンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、１，３－プロパンジオールモノメチルエーテル、ジエチレングリコール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ターシャリーブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル等のエステル溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン溶媒、ジメチルスルホキシド、水等が挙げられる。好ましくは、アルコール溶媒、アミド溶媒

、ジメチルスルホキシド又は水、より好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、1, 3-プロパンジオールモノメチルエーテル、ジエチレングリコール、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド又は水、より好ましくは、1-ブタノール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール、ジメチルスルホキシド又は水が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を混合して使用することもできる。

[0034] 第1工程及び第2工程は、必要であれば窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で実施できる。

第1工程及び第2工程において、反応終了後の反応混合物は、直接濃縮する、又は有機溶媒に溶解し、水洗後に得られた有機層を濃縮する、又は氷水に投入し、有機溶媒による抽出後に得られた有機層を濃縮するといった、通常の後処理を行ない、目的の化合物を得ることができる。また、精製の必要が生じたときには、再結晶、カラムクロマトグラフ、薄層クロマトグラフ、液体クロマトグラフ分取、蒸留等の任意の精製方法によって分離、精製することができる。

[0035] 第1工程で得られる化合物(3)は、反応終了後、精製、単離することなく、連続して第2工程に用いることもできる。第1工程及び第2工程を連続して行うとは、第1工程において生成した生成物を、単離・精製操作を行わずに第2工程を実施することを表す。尚、第1工程及び第2工程を行う反応容器は、各々、同一であっても異なってもよい。

第1工程及び第2工程を、連続して行う場合に使用する溶媒としては、反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、第1工程と同じ溶媒が挙げられる。

[0036] ここで用いる化合物(1)の或る物は公知化合物であり、一部は市販品として入手できる。また、それ以外のものも文献記載の既知の方法、例えば、

国際公開 2002/22583 号に記載の、2-ピリドン化合物を2-クロロピリジン化合物に変換する方法、米国特許第 4703123 号に記載の、ピリジン環上のハロゲン原子を還元的に水素原子に置換する方法、国際公開第 2009/114589 号に記載の、3-アミノピリジン化合物のアミノ基をハロゲン原子に置換する方法等に準じて合成することができる。

ここで用いる化合物(2)の或る物は公知化合物であり、一部は市販品として入手できる。また、それ以外のものも文献記載の既知の方法、例えば特開平 04-198144 号公報に記載の、アルキン化合物にアルコールを付加させる方法、国際公開第 2009/063926 号に記載の、アセタール化合物からアルコールを脱離させる方法等に準じて合成することができる。

本発明は2-アルコキシビニルピリジン化合物又は2-アセチルピリジン化合物の工業的な製造法として優れたものである。具体的には従来の製造方法と比較して収率の向上、転化率の向上、副生物の低減などが挙げられる。

実施例

[0037] 以下に本発明の合成例を実施例として具体的に述べることで、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

[0038] 合成例に記載の定量分析とは、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた内部標準法による定量分析であり、下記の分析条件A、B又はCにて行った。

また、合成例に記載のピーク面積比率とは、HPLCのクロマトグラム中に検出されたピークの総面積を100%とし、下記の計算式に従い、各ピークの面積との比率を算出したものである。

$$\text{各ピーク面積比率} = \text{各ピークの面積} / \text{ピークの総面積} \times 100$$

[0039] [HPLC分析条件]

[分析条件A]

カラム ; Inertsil ODS-4, 4.6×250mm, 5 μ m (GL Science社製)

溶離液 ; アセトニトリル : 水 : トリフルオロ酢酸

$$= 2000:1000:3 \text{ (体積比)}$$

温度 ; 40°C

流速 ; 1.0ml/min.

波長 ; 254nm

測定量 ; 3 μ l

標準物質 ; 4-tert-ブチルビフェニル

[0040] [分析条件B]

カラム ; Inertsil ODS-4, 4.6×250mm, 5 μ m (GL Science社製)

溶離液 ; アセトニトリル : 0.1 体積%トリフルオロ酢酸水溶液

=60:40 (15分間) → (25分間) → 95:5 (30分間) (体積比、グラ

ジエント溶出法)

温度 ; 40°C

流速 ; 1.0ml/min.

波長 ; 225nm

測定量 ; 1 μ l

標準物質 : 4-メチルビフェニル

[0041] [分析条件C]

カラム ; Inertsil ODS-SP, 4.6×250mm, 5 μ m (GL Science社製)

溶離液 ; アセトニトリル : 水 : トリフルオロ酢酸

=2000:1000:1 (体積比)

温度 ; 40°C

流速 ; 1.2ml/min.

波長 ; 225nm

測定量 ; 3 μ l

標準物質 : 4-メチルビフェニル

また、合成例に記載のプロトン核磁気共鳴スペクトル（以下、 ^1H -NMRと記載する。）のケミカルシフト値は、基準物質として Me_4Si （テトラメチルシラン）を用い、重クロロホルム溶媒中で、300MHz（機種 ; JNM-ECX300、JEOL社製）にて測定した。

¹H-NMRのケミカルシフト値における記号は、dはダブルット、mはマルチプレットの意味を表す。

[0042] [合成例]

合成例 1

1-((3,5-ジクロロピリジン-2-イル)エタノン [以下、化合物(4-1)と略称する。]の合成

2,3,5-トリクロロピリジン 1.0 g を 1,2-プロパンジオール 3.0 g に懸濁させ、該反応混合液に酢酸パラジウム 12 mg、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン 68 mg、炭酸ナトリウム 0.64 g 及びテトラメチレングリコールモノビニルエーテル 1.56 g を順次添加し、120℃にて19時間攪拌して反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、該反応液にメタノール 8 ml 及び10質量%塩酸 4.5 ml を加え、室温にて1時間攪拌して加水分解反応させた。得られた反応液をHPLC(分析条件A)にて定量分析した結果、化合物(4-1)が757 mg 生成していることを確認した(収率72.7%)。

[0043] 合成例 2

4-((1-((3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ビニル)オキシ)ブタン-1-オール [以下、化合物(3-1)と略称する。]の合成

2,3,5-トリクロロピリジン 3.0 g を 1,2-プロパンジオール 6.0 g に懸濁させ、得られた反応混合液に水 0.3 g、炭酸ナトリウム 1.91 g、テトラメチレングリコールモノビニルエーテル 4.76 g、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン 27.2 mg 及び酢酸パラジウム 7.4 mg を順次添加し、反応容器内を窒素で置換した後、120℃で16時間攪拌して反応させた。反応終了後、得られた反応液を室温まで冷却した後、水 20 ml 及びトルエン 20 ml を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：4～1：1のグラジエント、体積比)で精製し、化合物(3-1) 4.3 g を無色油状物として得た。

^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.76–3.67 (m, 3H), 1.94–1.63 (m, 6H).

[0044] 合成例 3

2, 3, 5-トリクロロピリジン 1.0 g 及び炭酸水素ナトリウム 1.03 g を n -ブタノール 3.0 g に懸濁させ、得られた反応混合液にテトラメチレングリコールモノビニルエーテル 1.91 g、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 135.6 mg、酢酸パラジウム 24.6 mg を順次添加し、窒素雰囲気下、120℃にて15時間攪拌して反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、該反応液を HPLC (分析条件 C) にて分析した。その結果、化合物 (3-1) のピーク面積比率は 48.4%であった (転化率 76.7%)。

[0045] 合成例 4～7

合成例 3 に記載した工程に準じて、塩基性化合物を適時変更して反応を行った。反応停止後の HPLC 分析結果から算出した化合物 (3-1) のピーク面積比率及び転化率を第 1 表に記載する。

[0046] 第 1 表

[表1]

合成例	塩基性化合物	反応時間 (時間)	転化率 (%)	化合物(3-1) (%)
3	炭酸水素ナトリウム	15	76.7	48.4
4	炭酸ナトリウム	15	94.3	65.7
5	リン酸三ナトリウム	17	19.9	17.5
6	リン酸水素二カリウム	12	32.9	27.1
7	ジ (イソプロピル) エチルアミン	15	17.1	13.5

[0047] 合成例 8

2, 3, 5-トリクロロピリジン 1.0 g 及び炭酸水素ナトリウム 1.03 g を n -ブタノール 3.0 g に懸濁させ、得られた反応混合液にテトラメチレングリコールモノビニルエーテル 1.91 g、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 67.8 mg、酢酸パラジウム 12.3 mg を順次

添加し、窒素雰囲気下、120℃にて24時間攪拌して反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、HPLC（分析条件C）にて分析した。その結果、化合物（3-1）のピーク面積比率は66.6%であった（転化率99.2%）。該反応液にメタノール8ml及び10質量%塩酸4.5mlを加えて室温にて1時間攪拌した。HPLC（分析条件C）にて定量分析した結果、化合物（4-1）が645mg生成していることを確認した（収率62.0%）。

[0048] 合成例9

合成例8に記載した工程に準じて、溶媒を適時変更して反応を行った。反応停止後のHPLC分析結果から算出した化合物（3-1）のピーク面積比率及び転化率、及び定量分析結果から算出した化合物（4-1）の収率を第2表に記載する。尚、合成例11の「-」の欄は、化合物（3-1）のピーク面積比率を確認した後の操作を行わなかった。

[0049] 第2表

[表2]

合成例	溶媒	反応時間 (時間)	転化率 (%)	化合物(3-1) (%)	化合物(4-1) 収率(%)
8	1-ブタノール	24	99.2	66.6	62.0
9	ジメチルスルホキシド	22	52.3	35.8	-

[0050] 合成例10

2, 3, 5-トリクロロピリジン2.0g及び炭酸ナトリウム2.56gを1, 2-エタンジオール6.0gに懸濁させ、該反応混合液にテトラメチレングリコールモノビニルエーテル3.81g、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン135.6mg、酢酸パラジウム24.6mgを順次添加し、窒素雰囲気下、120℃にて19時間攪拌して反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、HPLC（分析条件C）にて分析した。その結果、化合物（3-1）のピーク面積比率は47.9%であった（転化率100%）。該反応液にメタノール15ml及び10質量%塩酸9mlを加

えて室温にて1時間攪拌した。HPLC（分析条件C）にて定量分析した結果、化合物（4-1）が799mg生成していることを確認した（収率38.4%）。

[0051] 合成例11

合成例10に記載した工程に準じて、溶媒を適時変更して反応を行った。反応停止後のHPLC分析結果から算出した化合物（3-1）のピーク面積比率及び転化率、及び定量分析結果から算出した化合物（4-1）の収率を第3表に記載する。

[0052] 第3表

[表3]

合成例	溶媒	反応時間 (時間)	転化率 (%)	化合物(3-1) (%)	化合物(4-1) 収率(%)
10	エチレングリコール	19	100	47.9	38.4
11	1,2-プロパンジオール	19	88.1	74.8	76.6

[0053] 合成例12

（第1工程）

2, 3, 5-トリクロロピリジン2.0g及び炭酸ナトリウム1.28gを1, 2-プロパンジオール4.0gに懸濁させ、得られた反応混合液にテトラメチレングリコールモノビニルエーテル3.18g、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン18.1mg、酢酸パラジウム5mgを順次添加し、窒素雰囲気下、120℃にて21時間攪拌して反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、HPLC（分析条件B）にて分析した。その結果、化合物（3-1）のピーク面積比率は83.4%であった（転化率は99.3%）。

（第2工程）

該反応液にメタノール15ml及び10質量%塩酸9mlを加えて室温にて1時間攪拌した。HPLC（分析条件B）にて定量分析した結果、化合物（4-1）が1.70g生成していることを確認した（収率83.3%）。

[0054] 合成例 1 3 及び合成例 1 4

合成例 1 2 に記載した工程に準じて、配位子を適時変更して反応を行った。反応停止後の H P L C 分析結果から算出した化合物 (3-1) のピーク面積比率及び転化率、及び定量分析結果から算出した化合物 (4-1) の収率を第 4 表に記載する。尚、表中「DPPP」は「1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン」、「DPPF」は「1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン」、「DPPB」は「1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン」を表す。

[0055] 第 4 表

[表4]

合成例	配位子	反応時間 (時間)	転化率 (%)	化合物(3-1) (%)	化合物(4-1) 収率(%)
12	DPPP	21	99.3	83.4	83.3
13	DPPF	16	96.6	56.1	57.7
14	DPPB	18	99.9	78.6	75.1

[0056] 合成例 1 5

2, 3, 5-トリクロロピリジン 2.0 g 及び炭酸ナトリウム 1.28 g を 1, 2-プロパンジオール 4.0 g に懸濁させ、得られた反応混合液に水 200 mg、テトラメチレングリコールモノビニルエーテル 3.18 g、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 18.1 mg、酢酸パラジウム 5 mg を順次添加し、窒素雰囲気下、120℃にて 21 時間攪拌し、反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、該反応液にメタノール 15 ml 及び 10 質量%塩酸 9 ml を加えて室温にて 1 時間攪拌した。H P L C (分析条件 B) にて定量分析した結果、化合物 (4-1) が 1.75 g 生成していることを確認した (収率 85.9%)

[0057] 合成例 1 6

合成例 1 5 に記載した工程に準じて、水の添加量を適時変更して反応を行った。反応停止後の H P L C 分析結果から算出した転化率、及び定量分析結果から算出した化合物 (4-1) の収率を第 5 表に記載する。尚、表中「当

量」は、2, 3, 5-トリクロロピリジンに対しての、水のモル当量を表す。

[0058] 第5表

[表5]

合成例	水の添加量(当量)	転化率 (%)	化合物(4-1) 収率(%)
12	—	99.3	83.3
15	1.0	98.7	85.9
16	2.0	97.9	85.8

[0059] 合成例 17

2, 3, 5-トリクロロピリジン 75.0 g 及び炭酸ナトリウム 47.9 g を 1, 2-プロパンジオール 150.0 g、水 27.0 g に懸濁させ、得られた反応混合液にテトラメチレングリコールモノビニルエーテル 119.3 g、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン 678.0 mg、酢酸パラジウム 184.5 mg を順次添加し、窒素雰囲気下、120℃にて12時間攪拌して反応させた。得られた反応液を室温まで冷却した後、該反応液を HPLC（分析条件 B）にて分析した。その結果、化合物（3-1）のピーク面積比率は 80.4% であった（転化率 99.1%）。

[0060] 合成例 18

合成例 12 に記載した第 1 工程に準じて、2, 3, 5-トリクロロピリジン 10.02 g を反応させて化合物（3-1）を合成し（反応時間 15 時間）、該反応液にトルエン 30 g を加え、水 50 g で洗浄して化合物（3-1）のトルエン溶液 55.03 g を得た。

[0061] 合成例 19

合成例 18 で作成した化合物（3-1）のトルエン溶液 13.72 g に 16.5 質量%硫酸水溶液 8.92 g を添加し、30℃で3時間攪拌して反応させた。得られた反応液にトルエン 3 g を加え、水 8 g で洗浄した。得られた有機層を HPLC（分析条件 B）にて定量分析した結果、化合物（4-1）が 2.16 g 精製していることを確認した（収率 83.0%）。

[0062] 合成例 20

合成例 19 に記載した工程に準じて、酸の量を変更して反応を行った。定量分析結果から算出した化合物 (4-1) の収率を第 6 表に記載する。

[0063] 第 6 表

[表6]

合成例	酸	酸の当量	化合物(4-1) 収率(%)
12	塩酸	1.0	83.3
19	硫酸	1.0	83.0
20	硫酸	0.5	84.8

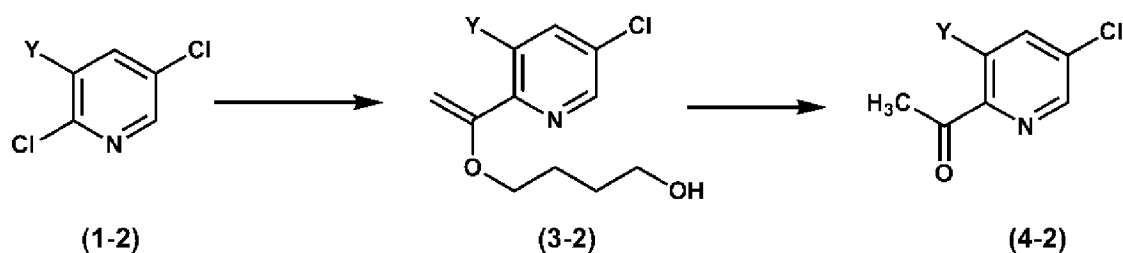
[0064] 合成例 21 及び合成例 22

原料として 2, 5-ジクロロ-3-メチルピリジン 4.04 g (合成例 21) 又は 2, 5-ジクロロピリジン 4.00 g (合成例 22) を用いて、合成例 12 の第 1 工程に準じた方法により得られた 2-アルコキシビニルピリジン化合物のピーク面積比率 (分析条件 B) と転化率、及び第 2 工程終了後の 2-アセチルピリジン化合物のピーク面積比率 (分析条件 B) を第 7 表に記載する。

尚、第 2 工程は、以下の方法により行った。第 1 工程の反応液にトルエン 12.1 g を添加し、水 20 g で洗浄した。有機層に 2 質量%塩酸 13.0 ml を加えて室温にて 3 時間攪拌した。

[0065] 第 7 表

[化6]



[0066]

[表7]

合成例	Y	反応時間 (時間)	転化率 (%)	式(3-2) (%)	式(4-2) (%)
21	CH ₃	17	99.7	91.7	96.6
22	H	17	100	69.0	86.3

産業上の利用可能性

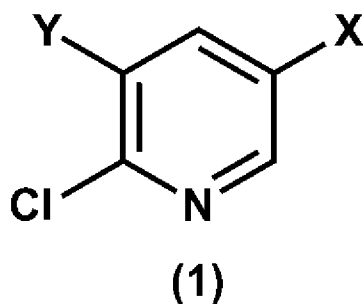
[0067] 本発明は、2-アルコキシビニルピリジン化合物又は2-アセチルピリジン化合物を簡便に製造する方法として、極めて有用である。

なお、2016年5月13日に出願された日本特許出願2016-097353号の明細書、特許請求の範囲、及び要約書の全内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

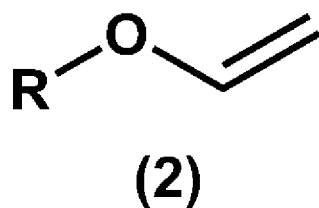
[請求項1] 式(1) :

[化1]



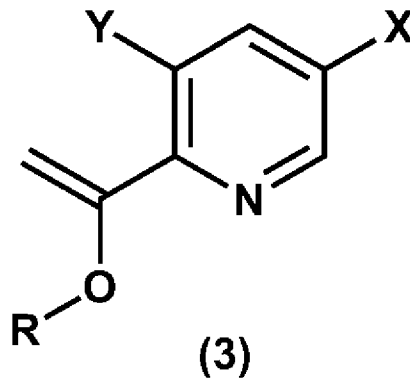
[式(1)中、X及びYは各々独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、ハロ($C_2 \sim C_8$)アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ハロ($C_2 \sim C_8$)アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルを表す]で表される2-クロロピリジン化合物と、式(2) :

[化2]



[式(2)中、Rは $C_1 \sim C_8$ アルキル又は水酸基で任意に置換された($C_1 \sim C_8$)アルキルを表す]で表されるビニルエーテル化合物とを、ホスフィン系配位子を有するパラジウム触媒及び塩基性化合物の存在下で反応させることを特徴とする、式(3) :

[化3]



[式(3)中、X、Y及びRは前記と同じ意味を表す。]で表される2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項2]

Xは、ハロゲン原子を表し、

Yは、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、

Rは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル又は水酸基で任意に置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルを表す、請求項1に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項3]

Yは、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す、請求項2に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項4]

Yは、ハロゲン原子を表す、請求項3に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項5]

Rは、水酸基で任意に置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルを表す、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項6]

前記塩基性化合物が、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム又はジ(イソプロピル)エチルアミンである、請求項1乃至5のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項7]

溶媒中で反応させる、請求項1乃至6のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項8]

前記溶媒が、1-ブタノール、ジメチルスルホキシド、エチレング

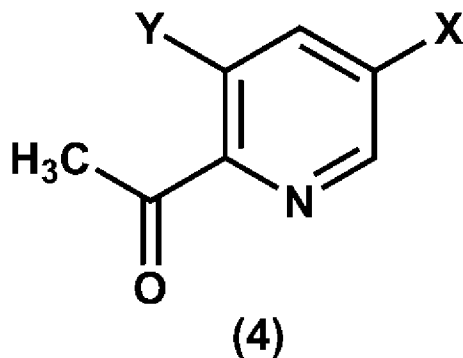
リコール及び1, 2-プロパンジオールからなる群から選択される少なくとも1種である、請求項7に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項9] 前記ホスフィン系配位子が、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン又は1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンである、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項10] 水を添加する工程を含む、請求項1乃至9のいずれか1項に記載の2-アルコキシビニルピリジン化合物の製造方法。

[請求項11] 請求項1乃至10に記載の方法で製造した式(3)で表される化合物を、酸の存在下で、加水分解することによる、式(4)：

[化4]



[式(4)中、X及びYは前記と同じ意味を表す。]で表される2-アセチルピリジン化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/018068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/61(2006.01)i, C07D213/50(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213/61, C07D213/50, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2015/030057 A1 (Fujifilm Corp.), 05 March 2015 (05.03.2015), referential examples 22-15(2), (6), 22-20-2 & US 2016/0168139 A1 Reference examples 22-15(2), (6), 22-20-2 & EP 3042900 A1	11 1, 5-11 2-4
X Y A	WO 2014/141153 A1 (NOVARTIS AG), 18 September 2014 (18.09.2014), Intermediate 55; Step 2 & JP 2016-514124 A & US 2016/0039802 A1 & EP 2970242 A1 & CA 2903176 A & AU 2014229283 A & KR 10-2015-0127197 A & CN 105209460 A & EA 201591753 A & MX 2015012822 A	11 1, 5-11 2-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 June 2017 (27.06.17)

Date of mailing of the international search report
11 July 2017 (11.07.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/018068

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2014-528904 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 October 2014 (30.10.2014), examples 92 A), B) & US 2013/0090341 A1 examples 92 A), B) & US 2014/0088118 A1 & US 2014/0088146 A1 & US 2014/0228373 A1 & US 2015/0376205 A1 & US 2016/0326136 A1 & US 2017/0145031 A1 & WO 2013/054822 A1 & EP 2763979 A1 & UY 34365 A & TW 201329068 A & AU 2012321815 A & CO 6940432 A & CA 2851087 A & CN 103842356 A & AR 88226 A & CR 20140151 A & KR 10-2014-0072902 A & IL 231678 D & EA 201490747 A & AP 201407606 D & MX 2014004253 A & PE 11202014 A & MA 35623 B & NZ 623185 A & ZA 201402424 B	11 1, 5-11 2-4
X Y A	WO 2006/077821 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 27 July 2006 (27.07.2006), referential examples 19, 20 & US 2010/0160304 A1 Reference examples 19, 20 & EP 1844768 A1	11 1, 5-11 2-4
X Y A	WO 2007/028083 A2 (ELI LILLY AND CO.), 08 March 2007 (08.03.2007), Preparation 96 & JP 2009-507034 A & JP 5155864 B2 & US 2008/0269196 A1 & US 2011/0269745 A1 & EP 1924561 A2 & CA 2619448 A & CN 101258131 A & BR PI0615048 A & AU 2006287202 A & DK 1924561 T & ES 2397400 T & PT 1924561 E & SI 1924561 T & CY 1113558 T	11 1, 5-11 2-4
Y	XU, Dan et al., Palladium-catalyzed regiocontrolled internal heteroarylation of electron-rich olefins with heteroaryl halides, Tetrahedron Letters, 2008, 49(42), pp, 6104-6107	1-11
Y	JP 2009-102264 A (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 14 May 2009 (14.05.2009), claims; paragraphs [0018] to [0026]; examples (Family: none)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/018068

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/191437 A1 (GILEAD PHARMASSET LLC), 17 December 2015 (17.12.2015), page 115, line 1 to page 118, line 16 & US 2015/0361073 A1 & EP 3154984 A1 & AU 2015274967 A & CA 2951138 A & KR 10-2017-0015493 A & CN 106488920 A & TW 201609744 A & IL 248960 D	1-11
Y	WO 2014/010737 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 16 January 2014 (16.01.2014), synthesis example 2; step 1 & US 2015/0210630 A1 Synthetic example 2; Step 1 & JP 2017-8056 A & US 2016/0318919 A1 & EP 2873658 A1 & AU 2013287590 A & CA 2878247 A & IL 236649 A & CN 104428282 A & KR 10-2015-0036434 A & RU 2015104656 A & KR 10-2017-0010446 A & CO 7200263 A	1-11
A	BENG, Timothy K. et al., Direct Access to Functionalized Azepanes by Cross-Coupling with α -Halo Eneformamides, Organic Letters, 2014, 16(3), pp. 916-919	1-11
A	GOEGSIG, Thomas M. et al., Heteroaromatic Tosylates as Electrophiles in Regioselective Mizoroki-Heck-Coupling Reactions with Electron- Rich Olefins, Chemistry - A European Journal, 2009, 15(24), pp. 5950-5955	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D213/61(2006.01)i, C07D213/50(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D213/61, C07D213/50, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y A	WO 2015/030057 A1 (富士フイルム株式会社) 2015.03.05, 参考例 22-15(2), (6)、参考例 22-20-2 & US 2016/0168139 A1, Reference Example 22-15(2), (6), Reference Example 22-20-2 & EP 3042900 A1	11 1, 5-11 2-4
X Y A	WO 2014/141153 A1 (NOVARTIS AG) 2014.09.18, Intermediate 55, Step 2 & JP 2016-514124 A & US 2016/0039802 A1 & EP 2970242 A1 & CA	11 1, 5-11 2-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.06.2017

国際調査報告の発送日

11.07.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早乙女 智美

4 P

3759

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	2903176 A & AU 2014229283 A & KR 10-2015-0127197 A & CN 105209460 A & EA 201591753 A & MX 2015012822 A	
X Y A	JP 2014-528904 A (武田薬品工業株式会社) 2014. 10. 30, 実施例 92 A), B) & US 2013/0090341 A1, Example 92 A), B) & US 2014/0088118 A1 & US 2014/0088146 A1 & US 2014/0228373 A1 & US 2015/0376205 A1 & US 2016/0326136 A1 & US 2017/0145031 A1 & WO 2013/054822 A1 & EP 2763979 A1 & UY 34365 A & TW 201329068 A & AU 2012321815 A & CO 6940432 A & CA 2851087 A & CN 103842356 A & AR 88226 A & CR 20140151 A & KR 10-2014-0072902 A & IL 231678 D & EA 201490747 A & AP 201407606 D & MX 2014004253 A & PE 11202014 A & MA 35623 B & NZ 623185 A & ZA 201402424 B	11 1, 5-11 2-4
X Y A	WO 2006/077821 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2006. 07. 27, 参考例 19, 20 & US 2010/0160304 A1, Reference Example 19, 20 & EP 1844768 A1	11 1, 5-11 2-4
X Y A	WO 2007/028083 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 2007. 03. 08, Preparation 96 & JP 2009-507034 A & JP 5155864 B2 & US 2008/0269196 A1 & US 2011/0269745 A1 & EP 1924561 A2 & CA 2619448 A & CN 101258131 A & BR PI0615048 A & AU 2006287202 A & DK 1924561 T & ES 2397400 T & PT 1924561 E & SI 1924561 T & CY 1113558 T	11 1, 5-11 2-4
Y	XU, Dan et al., Palladium-catalyzed regiocontrolled internal heteroarylation of electron-rich olefins with heteroaryl halides, Tetrahedron Letters, 2008, 49(42), pp, 6104-6107	1-11
Y	JP 2009-102264 A (日本農薬株式会社) 2009. 05. 14, 特許請求の範囲、段落[0018]-[0026]、実施例 (ファミリーなし)	1-11
Y	WO 2015/191437 A1 (GILEAD PHARMASSET LLC) 2015. 12. 17, 第 115 頁第 1 行—第 118 頁第 16 行 & US 2015/0361073 A1 & EP 3154984 A1 & AU 2015274967 A & CA 2951138 A & KR 10-2017-0015493 A & CN 106488920 A & TW 201609744 A & IL 248960 D	1-11
Y	WO 2014/010737 A1 (日産化学工業株式会社) 2014. 01. 16, 合成例 2、工程 1	1-11

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	& US 2015/0210630 A1, Synthetic Example 2, Step 1 & JP 2017-8056 A & US 2016/0318919 A1 & EP 2873658 A1 & AU 2013287590 A & CA 2878247 A & IL 236649 A & CN 104428282 A & KR 10-2015-0036434 A & RU 2015104656 A & KR 10-2017-0010446 A & CO 7200263 A	
A	BENG, Timothy K. et al., Direct Access to Functionalized Azepanes by Cross-Coupling with α -Halo Eneformamides, Organic Letters, 2014, 16(3), pp. 916-919	1-11
A	GOEGSIG, Thomas M. et al., Heteroaromatic Tosylates as Electrophiles in Regioselective Mizoroki-Heck-Coupling Reactions with Electron-Rich Olefins, Chemistry - A European Journal, 2009, 15(24), pp. 5950-5955	1-11