(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118076587 A
(43)申请公布日 2024.05.24

(21)申请号 202280068122.7
(22)申请日 2022.10.14
(30)优先权数据
2021-171113 2021.10.19 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/038421 2022.10.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/068200 JA 2023.04.27
(71)申请人 优迈特株式会社
地址 日本东京都
(72)发明人 清野淳弥 青津理恵 小金敬介
(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限责任公司 11258
专利代理师 朴今春
(51)Int.Cl.
C07D 231/20(2006.01)
C07D 231/52(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)

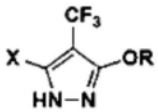
权利要求书2页 说明书18页

(54)发明名称

含氟吡唑化合物及其制造方法

(57)摘要

提供一种在3位具有卤素原子、含氧取代基或含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有含氧取代基的新型含氟吡唑化合物、以及能够简单地制造该含氟吡唑化合物的制造方法。一种下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物,在下述通式(1)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、-OA^1或-NA^1A^2,A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

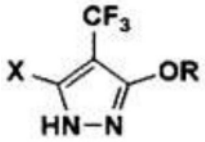


(1)

CN 118076587 A

1.一种下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物,其中,

[化学式1]



(1)

上述通式(1)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

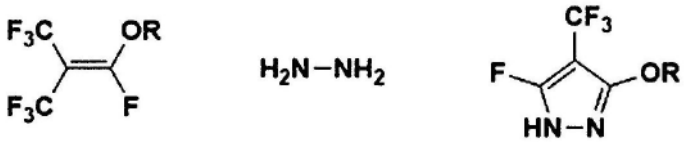
X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、$-OA^1$或$-NA^1A^2$,

A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

2.一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

通过使下述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐反应,得到下述通式(4)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[化学式2]



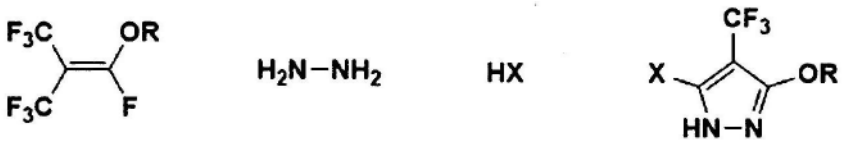
(2)　　(3)　　(4)

上述通式(2)～(4)中,R表示碳原子数为1～12的烃基。

3.一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

通过使下述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐和下述通式(5)所示的化合物反应,得到下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[化学式3]



(2)　　(3)　　(5)　　(1)

上述通式(1)～(3)和(5)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

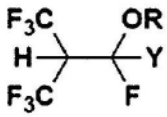
X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、$-OA^1$或$-NA^1A^2$,

A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

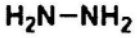
4.一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

通过使下述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐反应,得到下述通式(4)所示的含氟吡唑化合物的工序,

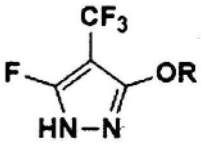
[化学式4]



(6)



(3)



(4)

上述通式(3)、(4)和(6)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

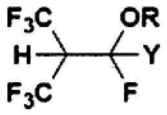
Y表示卤素原子、-OA^3、-SO_mA^3或-NA^3A^4,其中,m为0～3的整数,

A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的烃基。

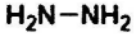
5.一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

通过使下述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐和下述通式(5)所示的化合物反应,得到下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[化学式5]



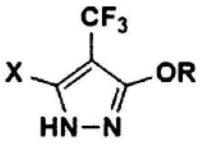
(6)



(3)



(5)



(1)

上述通式(1)、(3)、(5)和(6)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、-OA^1或-NA^1A^2,

A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团,Y表示卤素原子、-OA^3、-SO_mA^3或-NA^3A^4,其中,m为0～3的整数,A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的烃基。

含氟吡唑化合物及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含氟吡唑化合物及其制造方法。

背景技术

[0002] 一直以来,报告了含氟吡唑化合物具有各种生物活性。其中,对于在吡唑环的3位具有含氮取代基、在5位具有甲氧基的化合物,有望在医药、农药领域中使用。具体而言,关于具有3-杂芳基氨基-5-甲氧基-吡唑结构的化合物,在非专利文献1中报告了具有激酶jak2和jak3的抑制活性,非专利文献2中报告了具有原肌球蛋白受体激酶A的抑制活性。另外,在专利文献1中报告了在吡唑环的3位具有含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有羟基的化合物的制备方法。

[0003] 从上述的观点出发,期待活性的进一步提高,对在吡唑环的3位具有卤素原子、含氧取代基或含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有含氧取代基的化合物的开发有兴趣。

[0004] 在先技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特开昭61-118371号公报。

[0007] 非专利文献

[0008] 非专利文献1:生物有机与药物化学快报(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters),2013年,第23卷,第3105~3110页;

[0009] 非专利文献2:ACS药物化学快报(ACS Medicinal Chemistry Letters),2012年,第3卷,第705~709页。

发明内容

[0010] 发明要解决的问题

[0011] 对于在吡唑环的3位具有卤素原子、含氧取代基或含氮取代基、在5位具有含氧取代基的化合物,尚未报告向4位导入三氟甲基的反应例。这是因为,在三氟甲基的导入工序中,底物的反应性、反应的选择性的控制成为问题。另一方面,考虑专利文献1中报告的、通过将甲基化剂与在吡唑环的3位具有含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有羟基的化合物反应来将5位上的取代基转换为甲氧基。在这样的反应中,预想到对吡唑环的1位或2位也导入甲基,在选择率这样的反应效率方面存在进一步提高的余地。

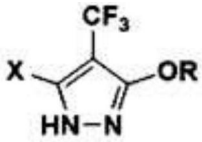
[0012] 因此,本发明人发现,通过使特定的原料反应,能够合成在吡唑环的3位具有卤素原子、含氧取代基或含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有含氧取代基的吡唑化合物,从而完成了本发明。即,本发明的目的在于提供以往未知的、在3位具有卤素原子、含氧取代基或含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有含氧取代基的新型含氟吡唑化合物、以及能够简单地制造该含氟吡唑化合物的制造方法。

[0013] 解决问题的手段

[0014] 本发明的主旨构成如下所述。

[0015] [1]一种下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物,其中,

[0016] [化学式1]

[0017] 

(1)

[0018] 上述通式(1)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

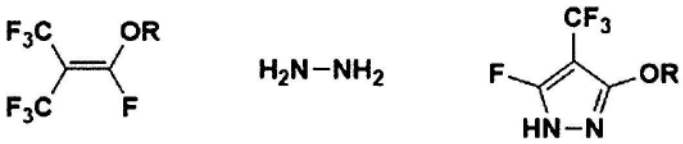
[0019] X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、$-OA^1$或$-NA^1A^2$,

[0020] A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

[0021] [2]一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

[0022] 通过使下述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐反应,得到下述通式(4)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[0023] [化学式2]

[0024] 

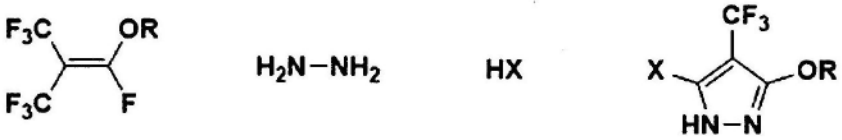
(2) (3) (4)

[0025] 上述通式(2)～(4)中,R表示碳原子数为1～12的烃基。

[0026] [3]一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

[0027] 通过使下述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐和下述通式(5)所示的化合物反应,得到下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[0028] [化学式3]

[0029] 

(2) (3) (5) (1)

[0030] 上述通式(1)～(3)和(5)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

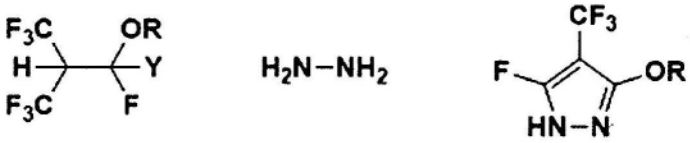
[0031] X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、$-OA^1$或$-NA^1A^2$,

[0032] A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

[0033] [4]一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

[0034] 通过使下述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐反应,得到下述通式(4)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[0035] [化学式4]

[0036] 

(6) (3) (4)

[0037] 上述通式(3)、(4)和(6)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

[0038] Y表示卤素原子、-OA^3、-SO_mA^3(m为0～3的整数)或-NA^3A^4,

[0039] A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的烃基。

[0040] [5]一种含氟吡唑化合物的制造方法,包括:

[0041] 通过使下述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐和下述通式(5)所示的化合物反应,得到下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物的工序,

[0042] [化学式5]

[0043] 

(6) (3) (5) (1)

[0044] 上述通式(1)、(3)、(5)和(6)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

[0045] X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、-OA^1或-NA^1A^2,

[0046] A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团,

[0047] Y表示卤素原子、-OA^3、-SO_mA^3(m为0～3的整数)或-NA^3A^4,

[0048] A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的烃基。

[0049] 发明效果

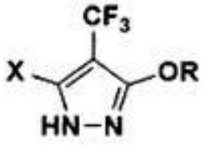
[0050] 能够提供一种在3位具有卤素原子、含氧取代基或含氮取代基、在4位具有三氟甲基、在5位具有含氧取代基的新型含氟吡唑化合物、以及能够简单地制造该含氟吡唑化合物的制造方法。

具体实施方式

[0051] (含氟吡唑化合物)

[0052] 本发明的含氟吡唑化合物由下述通式(1)表示。

[0053] [化学式6]

[0054] 

(1)

[0055] 上述通式(1)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

[0056] X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的

杂环基、-OA^1或-NA^1A^2，

[0057] A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

[0058] 本发明的含氟吡唑化合物在吡唑环的3位、4位及5位上具有特定的取代基(-X、-CF_3、-OR)，因此从结构扩展性的观点出发，可以具有优异的效果。特别是，可以期待所期望的生物活性(例如，激素、酶的抑制活性、杀菌活性、杀虫活性、除草活性)。特别是，作为杀菌活性，可以举出对人体、稻等农作物产生有害作用的菌的杀菌活性。另外，吡唑环的3位及5位上的取代基为不同的基团(-X和-OR)，因此这些基团可脱离或反应而容易地向非对称的结构进行衍生化，也可期待作为中间体的使用。更具体而言，通过在酸性条件下使含氟吡唑化合物反应，可以修饰-OR而得到衍生物。另外，可以通过在碱性条件下使含氟吡唑化合物反应，修饰-X而得到衍生物。一个实施方式的含氟吡唑化合物例如在有机半导体、液晶等电子材料的领域中也有用。

[0059] R只要是碳原子数为1～12的由碳原子和氢原子构成的烃基就没有特别限定，可以举出链状烃基、芳香族烃基、脂环式烃基等。链状烃基只要是合计的碳原子数为1～12就没有特别限定，可以是分支的链状烃基，也可以是未分支的链状烃基。芳香族烃基只要是合计的碳原子数为5～12就没有特别限定，可以是具有取代基的芳香族烃基，也可以是不具有取代基的芳香族烃基。另外，芳香族烃基可以具有稠合多环结构。脂环式烃基只要是合计的碳原子数为3～12就没有特别限定，可以是具有取代基的脂环式烃基，也可以是不具有取代基的脂环式烃基。另外，脂环式烃基可以具有桥环结构。

[0060] 作为链状烃基，可以举出：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等烷基；

[0061] 乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基等烯基；

[0062] 乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一碳炔基、十二碳炔基等炔基等。

[0063] 作为芳香族烃基，可以举出苯基、萘基。

[0064] 作为脂环式烃基，可以举出饱和或不饱和的环状烃基，作为环状烃基的例子，可以举出环丙基、环丁基、环己基、环戊基、金刚烷基、降冰片基等。

[0065] 优选地，R可以是碳原子数为1～10的烷基。通过R是碳原子数为1～10的烷基，能够容易地制备作为含氟吡唑化合物的原料的通式(2)的氟异丁烯衍生物和通式(6)的氟异丁烷衍生物。

[0066] 基团X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、-OA^1或-NA^1A^2，A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。在基团X为卤素原子的情况下，可以举出氟原子(F)、氯原子(Cl)、溴原子(Br)、碘原子(I)，优选氟原子。基团X为杂环基时，该杂环基包含氮、氧、或氮及氧这两者作为环原子。另外，选自由氮和氧组成的组中的至少一种杂原子的环原子数只要为1个以上就没有特别限定，可以为1个，也可以为2个以上，例如，作为该杂原子的环原子数，可以举出1个、2个、3个或4个。构成作为基团X的杂环基的环原子数没有特别限定，环原子数优选为3～14，更优选为4～10，进一步优选为5～6。作为基团X的杂环基可以是单环结构，也可以是多环结构，另外，可以是芳香族杂环基，也可以是脂环式杂环基。作为基团X的杂环基可以进一步具有与环原子键合

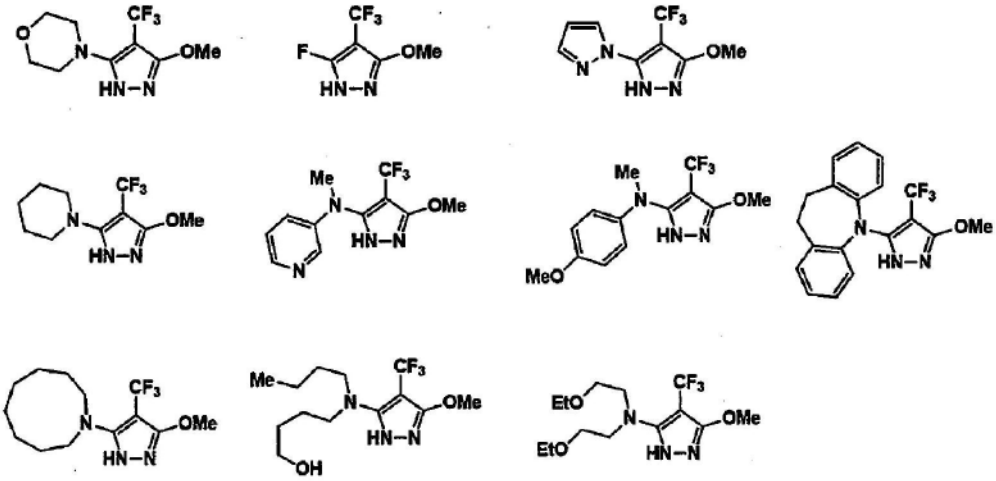
的取代基,也可以根据杂原子的数量、种类、环的大小、环原子数、取代基的数量、种类、有无等,对含氟吡唑化合物赋予期望的特性。

[0067] 更具体而言,关于作为基团X的杂环基,可以举出吡咯基、吡啶基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、咔唑基、呫吨基、菲啶基、吩恶嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吲哚基、异吲哚啉基、氮杂环壬烷基(azonanyl)、噻唑基、吩噻嗪基等。在作为基团X的杂环基中的环原子上可以进一步键合取代基,也可以不键合取代基。作为与环原子键合的取代基,例如可以举出卤素原子、烃基、含氧取代基、含氮取代基、含硫取代基。

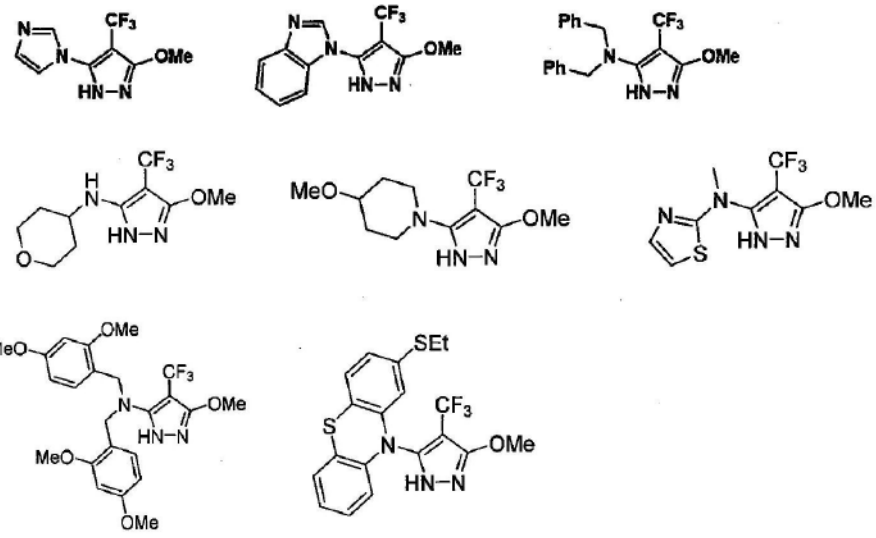
[0068] 作为基团X的-OA^1中所含的A^1表示氢原子或碳原子数为1~10的有机基团。另外,作为基团X的-NA^1A^2中所含的A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1~10的有机基团。在A^1、A^2表示碳原子数为1~10的有机基团的情况下,A^1、A^2可以具有碳原子、氢原子以外的原子,作为A^1、A^2,例如可以举出上述R中碳原子数为1~10的烃基、杂环基、含氧取代基,作为碳原子数为1~10的烃基,可以举出芳香族烃基、烷基等。更具体而言,作为A^1、A^2,可以举出氧杂环己基(oxanyl)、具有取代基或不具有取代基的苯基、具有取代基或不具有取代基的苯基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、噻唑基等。

[0069] 作为通式(1)所示的含氟吡唑化合物,具体可以举出以下的化合物。

[0070] [化学式7]



[0071]



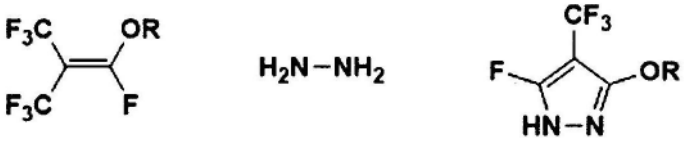
[0072] (含氟吡唑化合物的制造方法)

[0073] 一个实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法包括:

[0074] (a)通过使下述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐反应,得到下述通式(4)所示的含氟吡唑化合物的工序。

[0075] [化学式8]

[0076]



(2) (3) (4)

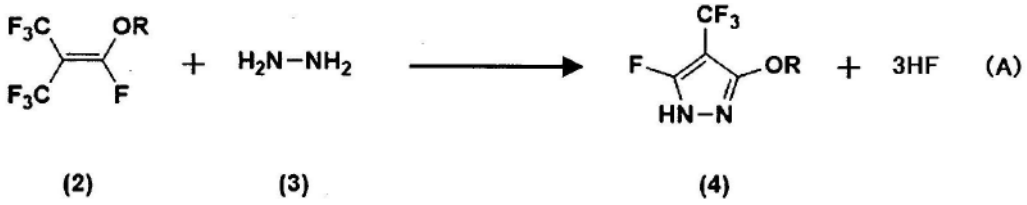
[0077] 上述通式(2)~(4)中,R表示碳原子数为1~12的烃基。

[0078] 优选地,得到上述(a)的含氟吡唑化合物的工序优选在氟化物离子捕捉剂的存在下进行。优选地,使上述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与上述通式(3)所示的化合物或其盐在氟化物离子捕捉剂的存在下反应。氟化物离子捕捉剂只要是具有捕捉氟离子的功能的物质就没有特别限定,作为氟化物离子捕捉剂,可以举出锂、钠、镁、钾、钙、四甲基铵、三氟乙酸、七氟丁酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸、九氟丁烷磺酸、双(三氟甲

烷磺酰基)酰亚胺、双(九氟丁烷磺酰基)酰亚胺、N,N-六氟丙烷-1,3-二磺酰亚胺、四苯基硼酸、四[3,5-双(三氟甲基)苯基]硼酸、四(五氟苯基)硼酸盐。认为来自氟化物离子捕捉剂的阳离子在反应中捕捉从通式(2)所示的氟异丁烯衍生物游离的氟离子,以在有机溶剂中溶解性低的盐析出,由此促进反应,能够以高收率得到上述通式(4)所示的含氟吡唑化合物。上述通式(2)和(4)中的R优选表示碳原子数为1～10的烷基。

[0079] 通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与通式(3)所示的化合物的上述(a)的反应表示为下述反应式(A)。

[0080] [化学式9]

[0081] 

[0082] 上述反应式(A)中,通式(3)的化合物可以为盐的形态。在成为盐的形态的情况下,可以举出通式(3)的化合物的构成肼基的氨基部分(-NH_2)被阳离子化为(-NH_3^+),与抗衡离子形成盐的方式。抗衡离子只要是1价阴离子就没有特别限定,例如可以举出F^-、Cl^-、Br^-、I^-等卤化物离子。

[0083] 在一个实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法中,可以一步进行上述(A)的反应。因此,能够简单地得到上述通式(4)的含氟吡唑化合物。此外,在上述(a)的反应中,在通式(2)的氟异丁烯衍生物与通式(3)的化合物的肼基之间形成环状的吡唑结构。来自氟异丁烯衍生物的F、CF_3和-OR分别位于该吡唑结构的3位、4位和5位。

[0084] 上述(a)的反应优选在卤化氢捕捉剂的存在下进行。卤化氢捕捉剂是具有捕捉氟化氢(HF)的功能的物质,所述氟化氢由在上述(A)的反应式中来自通式(3)的化合物中的肼基的氢原子和来自通式(2)的氟异丁烯衍生物的氟原子形成。作为卤化氢捕捉剂,可以使用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、氟化钠、氟化钾、吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、二氮杂双环壬烯、二氮杂双环十一碳烯、甲基三氮杂双环癸烯、二氮杂双环辛烷、磷腈碱那样的有机氮衍生物。

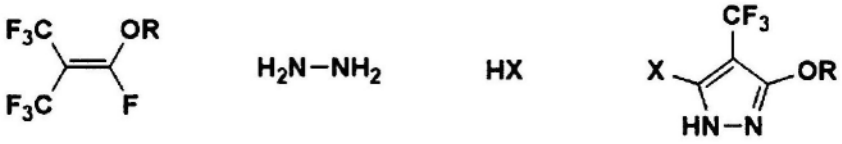
[0085] 上述(a)的反应时的反应温度优选为0～100℃,更优选为5～80℃,进一步优选为10～40℃。上述(a)的反应时的反应时间优选为1～36小时,更优选为2～24小时,进一步优选为4～18小时。

[0086] 作为上述(a)的反应中使用的溶剂,可以举出四氢呋喃、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲基吡咯烷酮、二甲基亚乙基脲、四甲基脲、二甲基亚砜、环丁砜之类的非质子性极性溶剂,或者,水这样的质子性极性溶剂与二氯甲烷、甲苯、二乙醚之类的非水溶性溶剂的两相类溶剂等。另外,作为上述(a)的反应的催化剂,可以使用苄基三乙基氯化铵这样的季铵卤化物、季鏻卤化物、冠醚类等。

[0087] 其他实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法包括:

[0088] (b)通过使下述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐和下述通式(5)所示的化合物反应,得到下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物的工序。

[0089] [化学式10]

[0090] 

(2) (3) (5) (1)

[0091] 上述通式(1)～(3)和(5)中,R表示碳原子数为1～12的烃基,

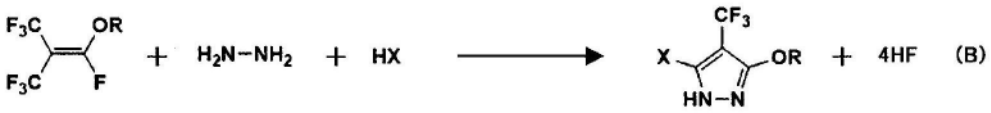
[0092] X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、$-OA^1$或$-NA^1A^2$,

[0093] A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。

[0094] 优选地,得到上述(b)的含氟吡唑化合物的工序优选在氟化物离子捕捉剂的存在下进行。优选使上述通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与上述通式(3)所示的化合物或其盐和上述通式(5)所示的化合物在氟化物离子捕捉剂的存在下反应。氟化物离子捕捉剂只要是具有捕捉氟离子的功能的物质就没有特别限定,可以举出与上述工序(a)中使用的氟化物离子捕捉剂同样的氟化物离子捕捉剂。认为来自氟化物离子捕捉剂的阳离子在反应中捕捉从通式(2)所示的氟异丁烯衍生物游离的氟离子,以在有机溶剂中溶解性低的盐析出,由此促进反应,能够以高收率得到上述通式(1)所示的含氟吡唑化合物。上述通式(1)和(2)中的R优选表示碳原子数为1～10的烷基。

[0095] 通式(2)所示的氟异丁烯衍生物与通式(3)和(5)所示的化合物的上述(b)的反应表示为下述反应式(B)。

[0096] [化学式11]

[0097] 

(2) (3) (5) (1)

[0098] 上述反应式(B)中,通式(3)的化合物可以为盐的形态。在成为盐的形态的情况下,可以举出通式(3)的化合物的构成肼基的氨基部分($-NH_2$)被阳离子化为($-NH_3^+$),与抗衡离子形成盐的方式。抗衡离子只要是1价阴离子就没有特别限定,例如可以举出F^-、Cl^-、Br^-、I^-等卤化物离子。

[0099] 在基团X为卤素原子的情况下,可以举出氟原子(F)、氯原子(Cl)、溴原子(Br)、碘原子(I),优选氟原子。基团X为杂环基时,该杂环基包含氮、氧、或氮及氧这两者作为环原子。另外,选自由氮和氧组成的组中的至少一种杂原子的环原子数只要为1个以上就没有特别限定,可以为1个,也可以为2个以上,例如,作为该杂原子的环原子数,可以举出1个、2个、3个或4个。构成作为基团X的杂环基的环原子数没有特别限定,环原子数优选为3～14,更优选为4～10,进一步优选为5～6。作为基团X的杂环基可以是单环结构,也可以是多环结构,另外,可以是芳香族杂环基,也可以是脂环式杂环基。作为基团X的OA^1中所含的A^1表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。另外,作为基团X的$-NA^1A^2$中所含的A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的有机基团。在A^1、A^2表示碳原子数为1～10的有机基团的情况

下，A^1、A^2可以具有碳原子、氢原子以外的原子，作为A^1、A^2，例如可以举出上述R中碳原子数为1～10的烃基、杂环基、含氧取代基，作为碳原子数为1～10的烃基，可以举出芳香族烃基、烷基等。

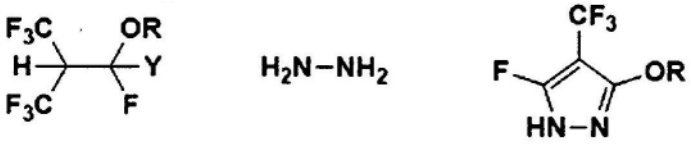
[0100] 在其他实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法中，可以一步进行上述(B)的反应。因此，能够简单地得到上述通式(1)的含氟吡唑化合物。此外，在上述(b)的反应中，在通式(2)的氟异丁烯衍生物与通式(3)的化合物的脒基之间形成环状的吡唑结构。来自通式(5)所示的化合物的X、来自氟异丁烯衍生物的CF_3和-OR分别位于该吡唑结构的3位、4位和5位。

[0101] 上述(b)的反应时的反应温度优选为0～100℃，更优选为5～80℃，进一步优选为10～40℃。上述(b)的反应时的反应时间优选为1～36小时，更优选为2～24小时，进一步优选为4～18小时。在上述(b)的反应中，可以使用与上述(a)同样的卤化氢捕捉剂和溶剂。

[0102] 其他实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法包括：

[0103] (c)通过使下述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐反应，得到下述通式(4)所示的含氟吡唑化合物的工序。

[0104] [化学式12]

[0105] 

(6) (3) (4)

[0106] 上述通式(3)、(4)和(6)中，R表示碳原子数为1～12的烃基，

[0107] Y表示卤素原子、$-OA^3$、$-SO_mA^3$(m为0～3的整数)或$-NA^3A^4$，

[0108] A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1～10的烃基。

[0109] 优选地，得到上述(c)的含氟吡唑化合物的工序优选在氟化物离子捕捉剂的存在下进行。优选地，使上述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与上述通式(3)所示的化合物或其盐在氟化物离子捕捉剂的存在下反应。氟化物离子捕捉剂只要是具有捕捉氟离子的功能的物质就没有特别限定，作为氟化物离子捕捉剂，可以举出锂、钠、镁、钾、钙、四甲基铵、三氟乙酸、七氟丁酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸、九氟丁烷磺酸、双(三氟甲烷磺酰基)酰亚胺、双(九氟丁烷磺酰基)酰亚胺、N,N-六氟丙烷-1,3-二磺酰亚胺、四苯基硼酸、四[3,5-双(三氟甲基)苯基]硼酸、四(五氟苯基)硼酸盐。认为来自氟化物离子捕捉剂的阳离子在反应中捕捉从通式(6)所示的氟异丁烷衍生物游离的氟离子，以在有机溶剂中溶解性低的盐析出，由此促进反应，能够以高收率得到上述通式(4)所示的含氟吡唑化合物。上述工序(c)的通式(4)和(6)的化合物中的R优选表示碳原子数为1～10的烷基。

[0110] 通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与通式(3)所示的化合物的上述(c)的反应表示为下述反应式(C)。

[0111] [化学式13]

[0112] 

(6) (3) (4)

[0113] 上述反应式(C)中,通式(3)的化合物可以分别为盐的形态。在成为盐的形态的情况下,可以举出通式(3)的化合物的构成脒基的氨基部分(-NH_2)被阳离子化为(-NH_3^+),与抗衡离子形成盐的方式。抗衡离子只要是1价阴离子就没有特别限定,例如可以举出F^-、Cl^-、Br^-、I^-等卤化物离子。

[0114] 关于作为Y的卤素原子,可以举出F、Cl、Br、I。作为Y的-OA^3、-SO_mA^3(m为0~3的整数)中所含的A^3表示氢原子或碳原子数为1~10的烃基。作为Y的-NA^3A^4中所含的A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1~10的烃基。A^3、A^4表示碳原子数为1~10的烃基时,例如,在上述R中可以设为碳原子数为1~10的烃基。

[0115] 在其他实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法中,可以一步进行上述(C)的反应。因此,能够简单地得到上述通式(4)的含氟吡唑化合物。另外,在上述(c)的反应中,在通式(6)的氟异丁烷衍生物与通式(3)的化合物的脒基之间形成环状的吡唑结构。来自氟异丁烷衍生物的F、CF_3和-OR分别位于该吡唑结构的3位、4位和5位。

[0116] 上述(c)的反应时的反应温度优选为0~100℃,更优选为5~80℃,进一步优选为10~40℃。上述(c)的反应时的反应时间优选为1~36小时,更优选为2~24小时,进一步优选为4~18小时。在上述(c)的反应中,可以使用与上述(a)同样的卤化氢捕捉剂和溶剂。

[0117] 其他实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法包括:

[0118] (d)通过使下述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与下述通式(3)所示的化合物或其盐和下述通式(5)所示的化合物反应,得到下述通式(1)所示的含氟吡唑化合物的工序。

[0119] [化学式14]

[0120] 

(6) (3) (5) (1)

[0121] 上述通式(1)、(3)、(5)和(6)中,R表示碳原子数为1~12的烃基,

[0122] X表示包含选自由卤素原子、氮和氧组成的组中的至少一种杂原子作为环原子的杂环基、-OA^1或-NA^1A^2,

[0123] A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1~10的有机基团,

[0124] Y表示卤素原子、-OA^3、-SO_mA^3(m为0至3的整数)或-NA^3A^4,

[0125] A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1~10的烃基。

[0126] 优选地,得到上述(d)的含氟吡唑化合物的工序优选在氟化物离子捕捉剂的存在下进行。优选地,使上述通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与上述通式(3)所示的化合物或其盐和上述通式(5)所示的化合物在氟化物离子捕捉剂的存在下反应。氟化物离子捕捉剂只要是具有捕捉氟离子的功能的物质就没有特别限定,作为氟化物离子捕捉剂,可以举出与上述(c)中使用的氟化物离子捕捉剂同样的氟化物离子捕捉剂。认为来自氟化物离子捕捉剂的阳离子在反应中捕捉从通式(6)所示的氟异丁烷衍生物游离的氟离子,以在有机溶剂中溶解性低的盐析出,由此促进反应,能够以高收率得到上述通式(1)所示的含氟吡唑化合物。上述工序(d)的通式(1)和(6)的化合物中的R优选表示碳原子数为1~10的烷基。

[0127] 通式(6)所示的氟异丁烷衍生物与通式(3)和(5)所示的化合物的上述(d)的反应

表示为下述反应式(D)。

[0128] [化学式15]

[0129] 

[0130] 上述反应式(D)中,通式(3)的化合物可以分别为盐的形态。在成为盐的形态的情况下,可以举出通式(3)的化合物的构成脒基的氨基部分(-NH_2)被阳离子化为(-NH_3^+),与抗衡离子形成盐的方式。抗衡离子只要是1价阴离子就没有特别限定,例如可以举出F^-、Cl^-、Br^-、I^-等卤化物离子。

[0131] 在基团X为卤素原子的情况下,可以举出氟原子(F)、氯原子(Cl)、溴原子(Br)、碘原子(I),优选氟原子。基团X为杂环基时,该杂环基包含氮、氧、或氮及氧这两者作为环原子。另外,选自由氮和氧组成组中的至少一种杂原子的环原子数只要为1个以上就没有特别限定,可以为1个,也可以为2个以上,例如,作为该杂原子的环原子数,可以举出1个、2个、3个或4个。构成作为基团X的杂环基的环原子数没有特别限定,环原子数优选为3~14,更优选为4~10,进一步优选为5~6。作为基团X的杂环基可以是单环结构,也可以是多环结构,另外,可以是芳香族杂环基,也可以是脂环式杂环基。作为基团X的-OA^1中所含的A^1表示氢原子或碳原子数为1~10的有机基团。另外,作为基团X的-NA^1A^2中所含的A^1、A^2各自独立地表示氢原子或碳原子数为1~10的有机基团。在A^1、A^2表示碳原子数为1~10的有机基团的情况下,A^1、A^2可以具有碳原子、氢原子以外的原子,作为A^1、A^2,例如可以举出上述R中碳原子数为1~10的烃基、杂环基、含氧取代基,作为碳原子数为1~10的烃基,可以举出芳香族烃基、烷基等。

[0132] 关于作为Y的卤素原子,可以举出F、Cl、Br、I。作为Y的-OA^3、-SO_mA^3(m为0~3的整数)中所含的A^3表示氢原子或碳原子数为1~10的烃基。作为Y的-NA^3A^4中所含的A^3、A^4各自独立地表示氢原子或碳原子数为1~10的烃基。A^3、A^4表示碳原子数为1~10的烃基时,例如,在上述R中可以设为碳原子数为1~10的烃基。

[0133] 在其他实施方式的含氟吡唑化合物的制造方法中,可以一步进行上述(D)的反应。因此,能够简单地得到上述通式(1)的含氟吡唑化合物。另外,在上述(d)的反应中,在通式(6)的氟异丁烷衍生物与通式(3)的化合物的脒基之间形成环状的吡唑结构。来自通式(5)所示的化合物的X、来自氟异丁烷衍生物的CF_3和-OR分别位于该吡唑结构的3位、4位和5位。

[0134] 上述(d)的反应时的反应温度优选为0~100℃,更优选为5~80℃,进一步优选为10~40℃。上述(d)的反应时的反应时间优选为1~36小时,更优选为2~24小时,进一步优选为4~18小时。在上述(d)的反应中,可以使用与上述(a)同样的卤化氢捕捉剂。

[0135] 在上述(d)的反应中,可以使用与上述(c)的反应同样的溶剂和催化剂。

[0136] 以上,对本发明的实施方式进行了说明,但本发明并不限定于上述实施方式,包含本发明的概念以及权利要求书中所含的所有方式,能够在本发明的范围内进行各种改变。

[0137] 实施例

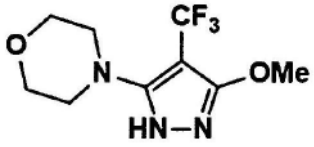
[0138] 接着,为了进一步明确本发明的效果,对实施例进行说明,但本发明并不限定于这些实施例。

[0139] (实施例1)

[0140] 5-甲氧基-3-(4-吗啉基)-4-三氟甲基吡唑的制备

[0141] 冰水冷却下,在甲醇(MeOH)30g中加入肼二盐酸盐2.0g(19mmol)、1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯4.0g(19mmol),得到溶液1。接着,以内温不超过10℃的方式,将用甲醇15g溶解二异丙基乙胺5.4g(42mmol)而得到的溶液2滴加到溶液1中,将得到的混合溶液升温至室温。约16小时后,冰水冷却,将用甲醇20g溶解吗啉9.1g(105mmol)而得到的溶液3滴加到该混合溶液中,升温至室温。约8小时后,通过使用己烷-乙酸乙酯=7:3混合溶剂的硅胶柱纯化,将下述式(E)所示的5-甲氧基-3-(4-吗啉基)-4-三氟甲基吡唑分离1.2g。5-甲氧基-3-(4-吗啉基)-4-三氟甲基吡唑的分离收率为25%。

[0142] [化学式16]

[0143]  (E)

[0144] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0145] 质谱(APCl,m/z):251($[M]^+$)

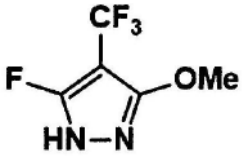
[0146] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:3.91(s,3H),3.81(dd,4H),3.14(dd,4H)

[0147] (实施例2)

[0148] 3-氟-5-甲氧基-4-三氟甲基吡唑的制备

[0149] 冰水冷却下,在30g的THF中加入肼二盐酸盐2.0g(19mmol)、1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯4.0g(19mmol),得到溶液1。接着,以内温不超过10℃的方式,将用30g的THF溶解二异丙基乙胺14g(105mmol)而得到的溶液2滴加到溶液1中,升温至室温。约16小时后,将反应混合物使用己烷-乙酸乙酯=7:3混合溶剂进行硅胶柱纯化,将下述式(F)所示的3-氟-5-甲氧基-4-三氟甲基吡唑分离70mg。3-氟-5-甲氧基-4-三氟甲基吡唑的分离收率为2%。

[0150] [化学式17]

[0151]  (F)

[0152] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0153] 质谱(APCl,m/z):184($[M]^+$)

[0154] (实施例3)

[0155] 代替实施例1的1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯而使用1,1,1,3,3-五氟-3-甲氧基-2-三氟甲基-丙烷的5-甲氧基-3-(4-吗啉基)-4-三氟甲基吡唑的制造

[0156] 冰水冷却下,在甲醇30g中加入肼二盐酸盐2.0g(19mmol)、1,1,1,3,3-五氟-3-甲氧基-2-三氟甲基-丙烷4.4g(19mmol),得到溶液1。接着,以内温不超过10℃的方式,将用甲醇20g溶解二异丙基乙胺8.1g(63mmol)而得到的溶液2滴加到溶液1中,将得到的混合溶液升温至室温。约16小时后,冰水冷却,将用甲醇20g溶解吗啉9.1g(105mmol)而得到的溶液3滴加到该混合溶液中,升温至室温。约8小时后,将反应混合物使用己烷-乙酸乙酯=7:3混

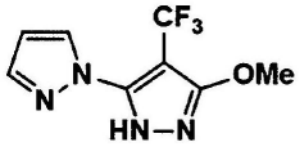
合溶剂进行硅胶柱纯化,将5-甲氧基-3-(4-吗啉基)-4-三氟甲基吡唑分离。得到的目标物的分析结果与实施例1的生成物相同。

[0157] (实施例4)

[0158] 5-甲氧基-3-(1-吡唑基)-4-三氟甲基吡唑的制备

[0159] 冰水冷却下,在甲醇30g中加入肼二盐酸盐2.0g(19mmol)、1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯4.0g(19mmol),得到溶液1。接着,以内温不超过10℃的方式,将用甲醇15g溶解三乙胺3.8g(38mmol)而得到的溶液2滴加到溶液1中,将得到的混合溶液升温至室温。约16小时后,冰水冷却,将用甲醇30g溶解吡唑1.3g(19mmol)和三乙胺8.5g(84mmol)而得到的溶液3滴加到该混合溶液中,升温至室温。约8小时后,将反应混合物使用己烷-乙酸乙酯=7:3混合溶剂进行硅胶柱纯化,将下述式(G)所示的5-甲氧基-3-(1-吡唑基)-4-三氟甲基吡唑分离0.2g。5-甲氧基-3-(1-吡唑基)-4-三氟甲基吡唑的分离收率为5%。

[0160] [化学式18]

[0161]  (G)

[0162] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0163] 质谱(APCl,m/z):232([M]$^+$)

[0164] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.90(d,1H),7.78(d,1H),6.52(dd,1H),4.03(s,3H)

[0165] (实施例5)

[0166] 1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环壬烷(1-(3-methoxy-4-trifluoromethyl-1h-pyrazol-5-yl)azonane)的制备

[0167] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.6mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入八亚甲基亚胺3.1g(24.0mmol)并升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用己烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,将下述式(H)所示的1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环壬烷分离0.6g(1.9mmol)。1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环壬烷的分离收率为41%。

[0168] [化学式19]

[0169]  (H)

[0170] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0171] 质谱(APCl,m/z):292.6([M+H]$^+$)

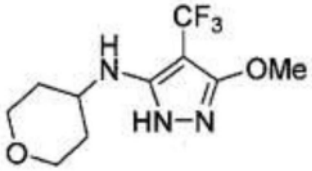
[0172] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:3.90(s,3H),3.25-3.32(m,4H),1.62-1.72(m,8H),1.49-1.59(m,4H)

[0173] (实施例6)

[0174] 3-甲氧基-N-(恶嗪-4-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的制备

[0175] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.7mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入4-氨基四氢吡喃盐酸盐0.7g(4.8mmol)和三乙胺2.4g(23.9mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,将下述式(I)所示的3-甲氧基-N-(恶嗪-4-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺分离0.1g(0.5mmol)。3-甲氧基-N-(氧杂-4-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的分离收率为10%。

[0176] [化学式20]

[0177] 

(I)

[0178] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0179] 质谱(APCl,m/z):266.5([M+H]$^+$)

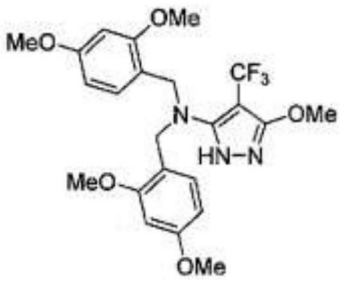
[0180] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:4.11-4.16(m,1H),4.00(ddd,J=11.9,3.7,3.3Hz,2H),3.90(s,3H),3.47(ddd,J=11.9,11.3,2.1Hz,2H),3.28-3.39(m,1H),1.95-2.02(m,2H),1.51-1.62(m,2H)

[0181] (实施例7)

[0182] N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的制备

[0183] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.6mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入双(2,4-二甲氧基苄基)胺1.5g(4.8mmol)和三乙胺1.9g(19.1mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,将下述式(J)所示的N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺分离0.3g(0.6mmol)。N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的分离收率为13%。

[0184] [化学式21]

[0185] 

(J)

[0186] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0187] 质谱(APCl,m/z):483.0([M+H]$^+$)

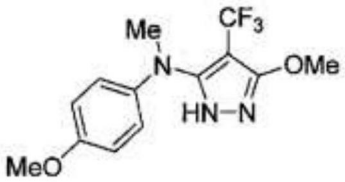
[0188] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:9.19(br,1H),7.15(d,J=8.3Hz,2H),6.42-6.48(m,4H),4.24(s,3H),3.87(s,3H),3.80(s,1H)

[0189] (实施例8)

[0190] 3-甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的制备

[0191] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.8mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入N-甲基-对茴香胺0.7g(4.8mmol)和三乙胺1.9g(19.3mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,得到下述式(K)所示的3-甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的混合物0.1g。

[0192] [化学式22]

[0193] 

(K)

[0194] 得到的目标物的分析结果如下所述。

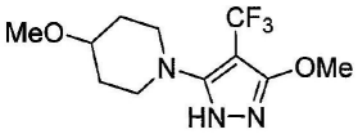
[0195] 质谱(APCl,m/z):302.6([M+H]$^+$)

[0196] (实施例9)

[0197] 3-甲氧基-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑的制备

[0198] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.7mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌17小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入4-甲氧基哌啶0.6g(4.8mmol)和三乙胺1.9g(19.2mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,得到下述式(L)所示的3-甲氧基-5-(4-甲氧基哌啶-1-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑的混合物0.2g。

[0199] [化学式23]

[0200] 

(L)

[0201] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0202] 质谱(APCl,m/z):280.8([M+H]$^+$)

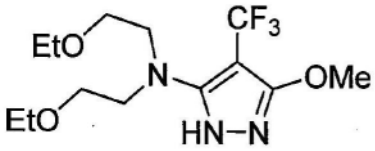
[0203] ^{19}F-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:-55.85(s,3F)

[0204] (实施例10)

[0205] N,N-双(2-乙氧基乙基)-3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的制备

[0206] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.6mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入双(2-乙氧基乙基)胺0.8g(4.9mmol)和三乙胺2.0g(19.4mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,得到下述式(M)所示的N,N-双(2-乙氧基乙基)-3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-胺的混合物0.1g。

[0207] [化学式24]

[0208] 

(M)

[0209] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0210] 质谱(APCl,m/z):327.0([M+H]$^+$)

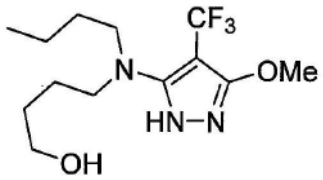
[0211] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:10.38(br,1H),3.90(s,1H),3.61(t,J＝4.7Hz,4H),3.53(q,J＝7.0Hz,4H),3.46(t,J＝4.9Hz,4H),1.23(t,J＝7.0Hz,6H)

[0212] (实施例11)

[0213] 4-[丁基(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-1-丁醇的制造

[0214] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.7mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入4-(丁基氨基)-1-丁醇0.7g(5.0mmol)和三乙胺1.9g(19.2mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌8小时后,将得到的反应混合物使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,得到下述式(N)所示的4-[丁基(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-1-丁醇的混合物0.1g。

[0215] [化学式25]

[0216] 

(N)

[0217] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0218] 质谱(APCl,m/z):311.0([M+H]$^+$)

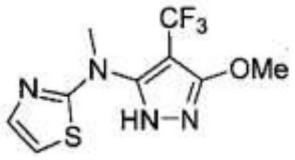
[0219] ^{19}F-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:-54.59(s,3F)

[0220] (实施例12)

[0221] N-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)-N-甲基-2-噻唑胺的制备

[0222] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.5mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌17小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入N-甲基-2-噻唑胺0.5g(4.7mmol)和三乙胺1.9g(19.2mmol),升温至回流。接着,将溶液搅拌8小时后,空冷至室温,使用已烷-乙酸乙酯混合溶剂对得到的反应混合物进行硅胶柱纯化,得到下述式(O)所示的N-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)-N-甲基-2-噻唑胺的混合物0.03g。

[0223] [化学式26]

[0224] 

(O)

[0225] 得到的目标物的分析结果如下所述。

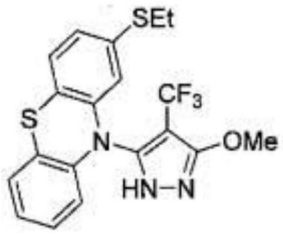
[0226] 质谱(APCl,m/z):279.8([M+H]$^+$)

[0227] (实施例13)

[0228] 2-(乙基硫基)-10-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)-10H-吩噻嗪的制备

[0229] 用甲醇13ml溶解肼二盐酸盐0.5g(4.8mmol),冷却至0℃后,以不超过室温的方式,加入1,3,3,3-四氟-1-甲氧基-2-三氟甲基-1-丙烯1.0g(4.7mmol)和三乙胺1.0g(9.6mmol),升温至室温。将得到的溶液搅拌16小时后,冷却至0℃,以不超过室温的方式,加入2-乙基硫代吩噻嗪1.2g(4.8mmol)和三乙胺1.9g(19.1mmol),升温至室温。接着,将溶液搅拌25小时后,将得到的反应混合物使用己烷-乙酸乙酯混合溶剂进行硅胶柱纯化,得到下述式(P)所示的2-(乙基硫基)-10-(3-甲氧基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-基)-10H-吩噻嗪的混合物0.02g。

[0230] [化学式27]

[0231] 

(P)

[0232] 得到的目标物的分析结果如下所述。

[0233] 质谱(EI,m/z):423.1([M]$^+$)

[0234] 对稻瘟病的评价试验(500ppm)

[0235] 使实施例2、9中制作的含氟吡唑化合物分别以成为50,000ppm的方式溶解于DMSO(二甲基亚砜)中,得到DMSO溶液。在3mL的溶解的PDA培养基中分别添加30μL的含有实施例2或9中制作的含氟吡唑的DMSO溶液和DMSO,用移液管进行搅拌,放入6孔板的孔中并使其固化(实施例2、9中制作的含氟吡唑化合物分别放入3个孔中)。用直径为0.4cm的生研冲头按培养基切取在PDA培养基中生长的稻瘟病菌(Pyricularia oryzae,MAFF101511),将它们放置在含有实施例2或9的含氟化合物的6孔板的PDA培养基的中央,在27℃下生长。3天后测定菌丝的直径。

[0236] 另外,除了不另外用实施例2和9的含氟吡唑化合物进行处理以外,与上述同样地,在添加了DMSO的3个PDA培养基上使稻瘟病菌生长,测定3天后的菌丝的直径。将这样得到的3个菌丝伸长的平均值作为“无处理的菌丝伸长的长度平均”。

[0237] 如下方式计算菌丝伸长的抑制率(%)。

[0238] 抑制率=｛(无处理的菌丝伸长的长度平均-用实施例2或9中制作的含氟吡唑化合物处理后的菌丝伸长的长度平均)/无处理的菌丝伸长的长度平均｝×100

[0239] [表1]

[0240]

试验化合物	抑制率(%)
实施例2	95
实施例9	88

[0241] 将实施例2或9中制作的含氟吡唑化合物的抑制率示于上述表1。如上述表1所示,使用实施例2和9的含氟吡唑化合物时表示高抑制率,可以说这些含氟吡唑化合物对稻瘟病

具有优异的杀菌活性。