(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118139853 A
(43)申请公布日 2024.06.04

(21)申请号 202280069447.7
(22)申请日 2022.11.16
(30)优先权数据
2021-188981 2021.11.19 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/042474 2022.11.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/090337 JA 2023.05.25
(71)申请人 日本曹达株式会社
地址 日本
(72)发明人 菅原绘里香
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 李书慧
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 233/64(2006.01)

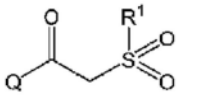
权利要求书1页 说明书14页

(54)发明名称

2—杂芳基吡啶化合物的制造方法

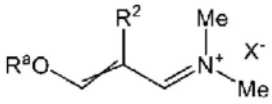
(57)摘要

本发明提供一种式(3)表示的化合物的制造方法,该制造方法包括:使式(1)表示的化合物与式(2)表示的化合物在碱的存在下进行化学反应,以及使上述化学反应的产物与氨或铵盐进行化学反应。



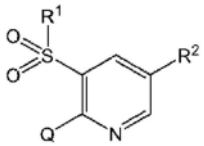
(1)

(式中,Q表示取代或无取代的五~六元或九~十元杂芳基,R^1表示C1~6烷基。)



(2)

(式中,R^2表示氢原子、取代或无取代的C1~6烷基、取代或无取代的C3~6环烷基、取代或无取代的苯基、或者取代或无取代的五~六元杂芳基,R^a表示C1~6烷基,X^-表示卤素离子。)

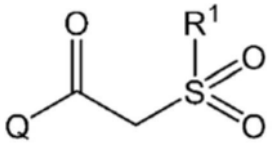


(3)

(式(3)中,Q、R^1和R^2表示与式(1)中和式(2)中的Q、R^1和R^2相同的含义)。

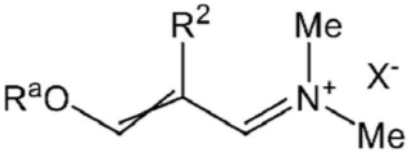
CN 118139853 A

1.一种式(3)表示的化合物的制造方法,包括:使式(1)表示的化合物与式(2)表示的化合物在碱的存在下进行化学反应,以及使所述化学反应的产物与氨或铵盐进行化学反应,



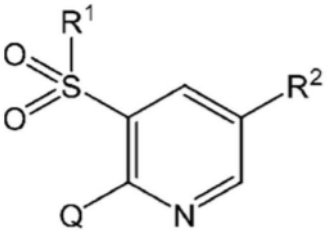
(1)

式(1)中,Q表示取代或无取代的五~六元或九~十元杂芳基,R^1表示C1~6烷基,



(2)

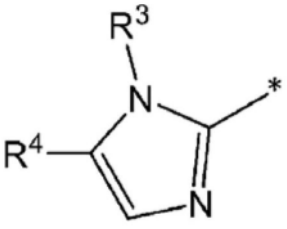
式(2)中,R^2表示氢原子、取代或无取代的C1~6烷基、取代或无取代的C3~6环烷基、取代或无取代的苯基、或者取代或无取代的五~六元杂芳基,R^a表示C1~6烷基,X^-表示卤素离子,



(3)

式(3)中,Q、R^1和R^2表示与式(1)中和式(2)中的Q、R^1和R^2相同的含义。

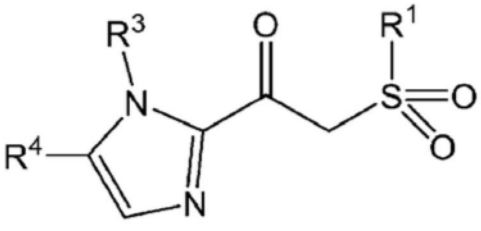
2.根据权利要求1所述的制造方法,其中,式(1)和式(3)中的Q为式(4)表示的基团,



(4)

式(4)中,*表示键合部位,R^3表示C1~6烷基,R^4表示氢原子、取代或无取代的C1~6烷基、取代或无取代的C2~6烯基、或者1,3—二氧杂环戊烷—2—基。

3.一种式(1a)表示的化合物,



(1a)

式(1a)中,R^1表示C1~6烷基,R^3表示C1~6烷基,R^4表示氢原子、取代或无取代的C1~6烷基、取代或无取代的C2~6烯基、或者1,3—二氧杂环戊烷—2—基。

2—杂芳基吡啶化合物的制造方法

技术领域

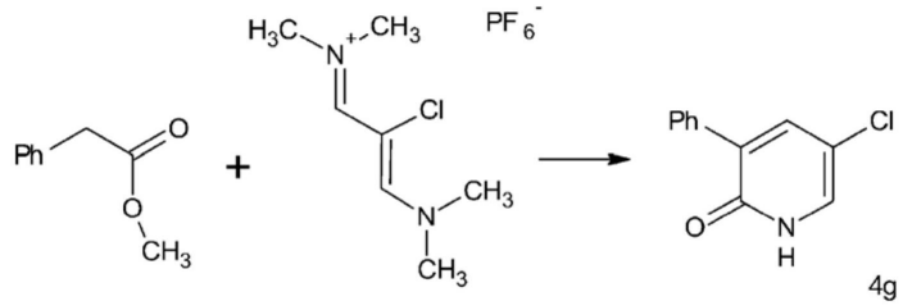
[0001] 本发明涉及一种2—杂芳基吡啶化合物的制造方法。

背景技术

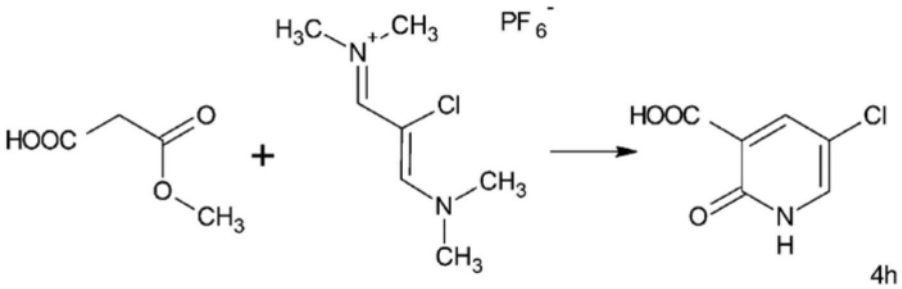
[0002] 含氮杂环是构成作为医药和农药原药的化合物的主要部分结构(组成部分,Building Block)。近年来,正在积极进行具有吡啶环的有害节肢动物防除剂的开发。例如,专利文献1～5中记载了一种具有五元杂芳基和含硫烃基的吡啶化合物。

[0003] 另外,非专利文献1公开了如下内容:通过2—氯—N,N—二甲基氨基三亚甲六氟磷酸盐(2-Chloro-1,3-bis(dimenthylamino)trimethinium hexafluorophosphate)与苯乙酸甲酯和3—甲氧基—3—氧代丙酸的反应来制造3—苯基—5—氯—2—吡啶酮(4g)和3—羟基羰基—5—氯—2—吡啶酮(4h)。

[0004]



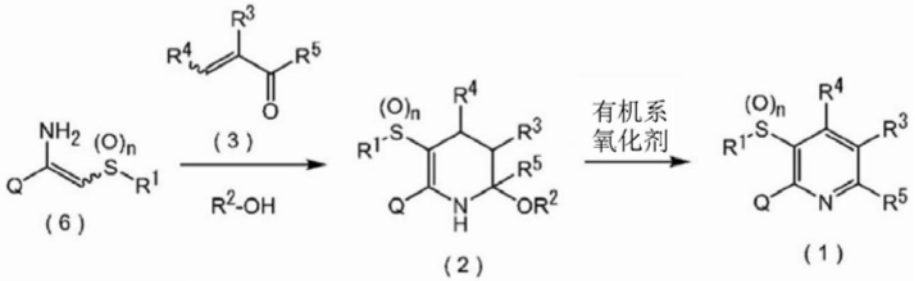
4g



4h

[0005] 专利文献6公开了基于下述方案的吡啶环的构建方法。

[0006]



[0007] 上述方案中,Q表示吡啶基等,R^1表示可具有1个以上卤素原子的C1～C6烷基,R^2表示可以具有1个以上卤素原子的C1～C6烷基等,R^3、R^4和R^5表示氢原子等,n表示0等。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:WO2017/016910A

[0011] 专利文献2:WO2017/050685A

[0012] 专利文献3:WO2020/050212A

[0013] 专利文献4:WO2020/071304A

[0014] 专利文献5:WO2020/090585A

[0015] 专利文献6:WO2018/194077A

[0016] 非专利文献

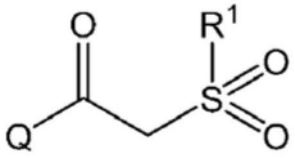
[0017] 非专利文献1:Jean-Francuois Marcoux et al."A General Preparation of Pyridines and Pyridones via the Annulation of Ketones and Esters"J.Org.Chem., Vol.66,No.12,2001,4194-4199

发明内容

[0018] 本发明的目的在于提供一种作为组成部分之一的具有含硫官能团的2—杂芳基吡啶化合物的制造方法。

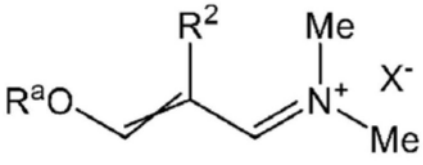
[0019] 为了实现上述目的而反复进行研究,结果完成了包含以下方式的本发明。

[0020] 〔1〕一种式(3)表示的化合物(以下有时称为化合物(3))的制造方法,其包括:使式(1)表示的化合物(以下有时称为化合物(1))与式(2)表示的化合物(以下有时称为化合物(2))在碱的存在下进行化学反应,以及使上述化学反应的产物与氨或铵盐进行化学反应。

[0021] 

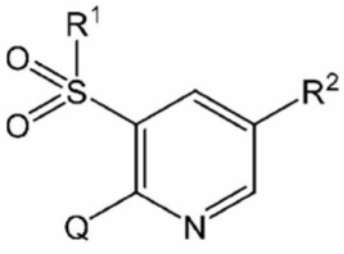
(1)

[0022] (式(1)中,Q表示取代或无取代的五~六元或九~十元杂芳基,R^1表示C1~6烷基。)

[0023] 

(2)

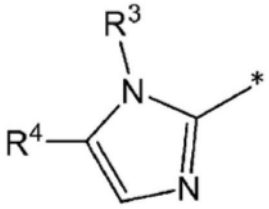
[0024] (式(2)中,R^2表示氢原子、取代或无取代的C1~6烷基、取代或无取代的C3~6环烷基、取代或无取代的苯基、或者取代或无取代的五~六元杂芳基,R^a表示C1~6烷基,X^-表示卤素离子。)

[0025] 

(3)

[0026] (式(3)中,Q、R^1和R^2表示与式(1)中和式(2)中的Q、R^1和R^2相同的含义。)

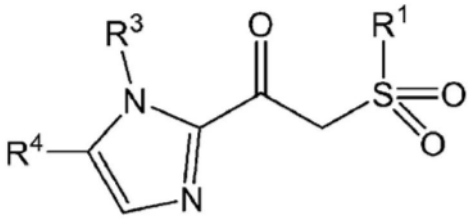
[0027] 〔2〕根据〔1〕所述的制造方法,其中,式(1)和式(3)中的Q为式(4)表示的基团。

[0028] 

（4）

[0029] (式(4)中,*表示键合部位,R^3表示C1～6烷基,R^4表示氢原子、取代或无取代的C1～6烷基、取代或无取代的C2～6烯基、或者1,3－二氧杂环戊烷－2－基。)

[0030] 〔3〕一种式(1a)表示的化合物。

[0031] 

（1a）

[0032] (式(1a)中,R^1表示C1～6烷基,R^3表示C1～6烷基,R^4表示氢原子、取代或无取代的C1～6烷基、取代或无取代的C2～6烯基、或者1,3－二氧杂环戊烷－2－基。)

[0033] 根据本发明的制造方法,能够以高收率得到式(3)表示的化合物。

具体实施方式

[0034] 本发明中,“无取代”的术语是指仅成为母核的基团。没有“取代”这样的记载而仅用成为母核的基团的名称记载时,只要没有特别说明,就是指“无取代”。

[0035] 另一方面,“取代”的术语是指成为母核的基团中的任一氢原子被与母核相同或不同结构的基团(取代基)取代。因此,“取代基”是与成为母核的基团键合的其它基团。取代基可以为1个,也可以为2个以上。2个以上的取代基可以相同,也可以不同。

[0036] “C1～6”等术语表示成为母核的基团的碳原子数为1～6个等。该碳原子数中不包含取代基中存在的碳原子的个数。例如,具有乙氧基作为取代基的丁基分类为C2烷氧基C4烷基。

[0037] “取代基”只要是化学上允许且具有本发明的效果,就没有特别限制。

[0038] 以下例示可成为“取代基”的基团。

[0039] 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等C1～6烷基;

[0040] 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;

[0041] 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;

[0042] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等C3～6环烷基;

[0043] 苯基;

[0044] 三～六元杂环基;

[0045] 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等C1～6烷氧基;

[0046] 苯氧基、萘氧基等C6～10芳氧基；

[0047] 噻唑氧基、吡啶氧基等五～六元杂芳氧基；

[0048] 甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等C1～6烷氧基羰基；

[0049] 氟基、氯基、溴基、碘基等卤素基团；

[0050] 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卤代烷基；

[0051] 三氟甲氧基、2－氯－正丙氧基、2,3－二氯丁氧基等C1～6卤代烷氧基；

[0052] 甲酰氨基；

[0053] 乙酰基氨基、丙酰基氨基、丁酰基氨基、异丙基羰基氨基等C1～6烷基羰基氨基；

[0054] 甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基等C1～6烷氧基羰基氨基；

[0055] 氨基羰基、二甲基氨基羰基、苯基氨基羰基、N－苯基－N－甲基氨基羰基等无取代或具有取代基的氨基羰基；

[0056] 甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基等C1～6烷基硫基；

[0057] 三氟甲硫基、2,2,2－三氟乙硫基等C1～6卤代烷硫基；

[0058] 甲基磺酰基、乙基磺酰基、叔丁基磺酰基等C1～6烷基磺酰基；

[0059] 三氟甲基磺酰基、2,2,2－三氟乙基磺酰基等C1～6卤代烷基磺酰基；

[0060] 氰基；硝基；

[0061] 另外，对于这些“取代基”，该取代基中的任一氢原子可以被不同结构的基团所取代。作为该情况下的取代基，可以举出C1～6烷基、C1～6卤代烷基、C1～6烷氧基、C1～6卤代烷氧基、卤素基团、氰基、硝基等。

[0062] 另外，上述“三～六元杂环基”是指包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的1～4个杂原子作为环的构成原子的基团。杂环基可以为单环和多环中的任一种。多环杂环基只要至少一个环为杂环，则剩余的环可以为饱和脂环、不饱和脂环或芳香环中的任一种。作为“三～六元杂环基”，可举出三～六元饱和杂环基、五～六元杂芳基、五～六元部分不饱和杂环基等。

[0063] 作为三～六元饱和杂环基，可以举出氮丙啶基、环氧基、吡咯烷基、四氢呋喃基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧杂环戊烷基、二烷基等。

[0064] 作为五元杂芳基，可以举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、唑基、异唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、二唑基、噻二唑基、四唑基等。

[0065] 作为六元杂芳基，可以举出吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0066] 作为五元部分不饱和杂环基，可以举出吡咯啉基、二氢呋喃基、咪唑啉基、吡唑啉基、唑啉基、异唑啉基等。

[0067] 作为六元部分不饱和杂环基，可以举出二氢吡喃基等。

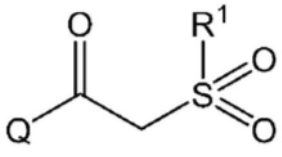
[0068] ＜化合物(3)的制造方法＞

[0069] 本发明的化合物(3)的制造方法包括：使化合物(1)与化合物(2)在碱的存在下进

行化学反应(以下有时称为第一反应),以及使第一反应的产物与氨或铵盐进行化学反应(以下有时称为第二反应)。

[0070] (化合物(1))

[0071] 化合物(1)由式(1)表示。

[0072] 

(1)

[0073] 式(1)中,R^1表示C1～6烷基。

[0074] R^1中的C1～6烷基可以为直链,也可以为支链。作为R^1中的C1～6烷基,可以举出甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、2－甲基丁基、2,2－二甲基丙基、异己基等。

[0075] 式(1)中,Q表示取代或无取代的五～六元或九～十元杂芳基。

[0076] 作为“五元杂芳基”,可以举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基等。

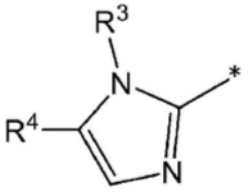
[0077] 作为“六元杂芳基”,可以举出吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0078] 作为“九元杂芳基”,可以举出吲哚基,异吲哚基,苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基等。

[0079] 作为“十元杂芳基”,可举出异喹啉基、喹唑啉基、1,2,4－苯并三嗪基、1,2,3,4－苯并四嗪基等。

[0080] 作为Q中的“五～六元或九～十元杂芳基”上的取代基,可以举出氟基、氯基、溴基、碘基等卤素基团;甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、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卤代烷基;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卤代炔基;甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等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卤代烷氧基;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被卤素基团、C1～6烷基、C1～6卤代烷基或C1～6卤代烷氧基取代的苯基;甲酰基、二甲氧基甲基、二乙氧基甲基、1,3－二氧杂环戊烷－2－基或氰基。

[0081] 本发明中,Q优选为式(4)表示的基团。

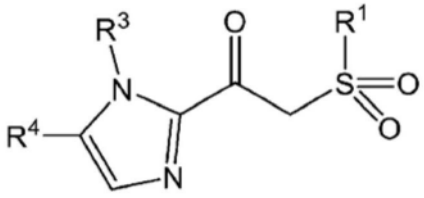
[0082] 

(4)

[0083] (式(4)中,*表示键合部位,R^3表示C1～6烷基,R^4表示氢原子、取代或无取代的C1～

6烷基、取代或无取代的C2～6烯基、或者1,3－二氧杂环戊烷－2－基。)

[0084] 具体而言,化合物(1)优选式(1a)表示的化合物(以下有时称为化合物(1a))。

[0085] 

(1a)

[0086] 式(1a)中,R^1表示C1～6烷基,R^3表示C1～6烷基,R^4表示氢原子、取代或无取代的C1～6烷基、取代或无取代的C2～6烯基、或者1,3－二氧杂环戊烷－2－基。

[0087] 化合物(1a)是新型化合物,作为本发明的制造方法中的基质是有用的。

[0088] 对于R^3和R^4中的C1～6烷基,可以举出与R^1中的C1～6烷基相同的基团。

[0089] 作为R^4中的C2～6烯基,可以举出乙烯基、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。

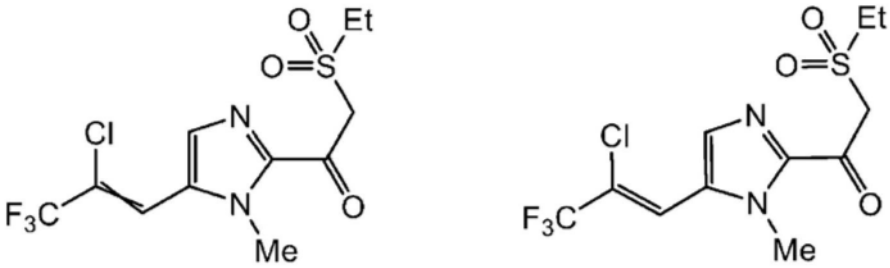
[0090] 作为R^4中的“C1～6烷基”和“C2～6烯基”上的取代基,可以举出氟基、氯基、溴基、碘基等卤素基团;羟基;甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等C1～6烷氧基;2－氯－正丙氧基、2,3－二氯丁氧基、三氟甲氧基等C1～6卤代烷氧基;苯基;4－氯苯基、4－三氟甲基苯基、4－三氟甲氧基苯基等被卤素基团、C1～6卤代烷基或C1～6卤代烷氧基取代的苯基;或者氰基。其中,优选卤素基团。

[0091] 作为R^4中的卤素取代C1～6烷基,可以举出氟甲基、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、全氟异丙基、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。

[0092] 作为R^4中的卤素取代C2～6烯基,可以举出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卤代烯基等。

[0093] R^4优选为2－氯－3,3,3－三氟－1－丙烯基。2－氯－3,3,3－三氟－1－丙烯基的立体异构体可以是E型/Z型的混合,也可以是单一的Z型、单一的E型。

[0094] 本发明中使用的化合物(1)可以是利用公知的方法自行合成的化合物,也可以是市售的化合物。具体而言,可以举出以下的化合物等。

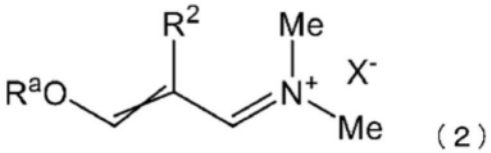
[0095] 

[0096] 化学式中的下述表示是立体构型未确定的双键(undefined double stereo bond)。

[0097] 

(化合物(2))

[0098] 化合物(2)由式(2)表示。

[0099] 

(2)

[0100] 式(2)中,R^2表示氢原子、取代或无取代的C1～6烷基、取代或无取代的C3～6环烷基、取代或无取代的苯基、或者取代或无取代的五～六元杂芳基。

[0101] 对于R^2中的C1～6烷基,可以举出与R^1中的C1～6烷基相同的基团。

[0102] 作为R^2中的“C1～6烷基”上的取代基,可举出氟基、氯基、溴基、碘基等卤素基团;羟基;甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等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卤代烷氧基;苯基;4－氯苯基、4－三氟甲基苯基、4－三氟甲氧基苯基等被卤素基团、C1～6卤代烷基或C1～6卤代烷氧基取代的苯基;或者氰基。其中,优选卤素基团。

[0103] 作为R^2中的卤素取代C1～6烷基,可以举出氟甲基、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、全氟异丙基、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。

[0104] 作为R^2中的C3～6环烷基,可以举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0105] R^2中的五～六元杂芳基是包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的1、2、3或4个杂原子作为环构成原子的五元环或六元环。杂原子为2个以上时,它们可以相同,也可以不同。

[0106] 作为五元杂芳基,可以举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基等。

[0107] 作为六元杂芳基,可以举出吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0108] 作为R^2中的“C3～6环烷基”、“苯基”或“五～六元杂芳基”上的取代基,可以举出氟基、氯基、溴基、碘基等卤素基团;甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、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－

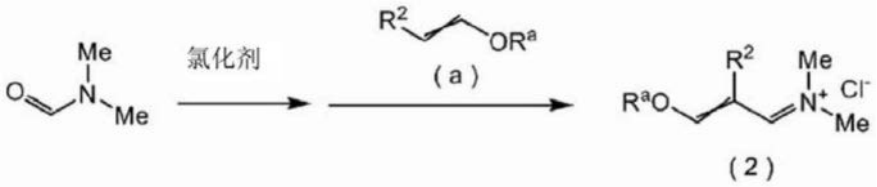
正丁基等C1～6卤代烷基;羟基;甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等C1～6烷氧基;2－氯－正丙氧基、2,3－二氯丁氧基、三氟甲氧基等C1～6卤代烷氧基;或者氰基。

[0109] 式(2)中,R^a表示C1～6烷基。作为R^a中的C1～6烷基,可以举出与R^1中的C1～6烷基相同的基团。

[0110] 式(2)中,X^-表示卤素离子。作为X^-中的卤素离子,可举出氟离子、氯离子、溴离子、碘离子。

[0111] 本发明中使用的化合物(2)可以是利用公知的方法例如WO2020/009132A中记载的方法自行合成的化合物,也可以是市售的化合物。

[0112] 例如,可以利用以下所示的方案进行合成。

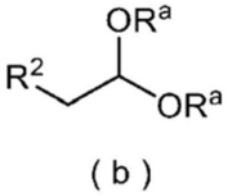
[0113] 

[0114] 即,一种使化合物(a)与二甲基甲酰胺和氯化剂进行反应的方法。

[0115] 作为氯化剂,只要与二甲基甲酰胺反应而生成Vilsmeier试剂即可,例如可以举出氯、光气、草酰氯、亚硫酰氯、磷酰氯等。化合物(a)中的R^2、R^a表示与式(2)中的R^2、R^a同样的含义。

[0116] 另外,也可以同样地使用化合物(b)代替化合物(a)。

[0117] 化合物(b)中的R^2、R^a表示与式(2)中的R^2、R^a同样的含义。

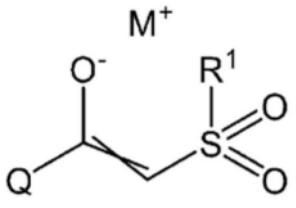
[0118] 

[0119] 化合物(2)的使用量没有特别限定,相对于化合物(1)1摩尔,例如为1.0～5.0摩尔,优选为1.0～2.0摩尔。

[0120] 作为第一反应中存在的碱,例如可以举出碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、氢化钾等无机碱;三乙胺、四甲基乙二胺、N,N－二异丙胺、N,N－二甲基苯胺、N,N－二乙基苯胺、4－甲基吗啉、1－氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,4－二氮杂双环[2.2.2]辛烷(简称:DABCO)、1,8－二氮杂双环[5.4.0]十一碳－7－烯、1,5－二氮杂双环[4.3.0]壬－5－烯、吡啶,4－(二甲基氨基)吡啶、2,6－二甲基吡啶等有机碱。其中,优选有机碱。

[0121] 碱的使用量没有特别限定,相对于化合物(1)1摩尔,例如为1.0～10.0摩尔。

[0122] 由于无机碱与化合物(1)的共存而存在化合物(1)的一部分或全部转化(烯醇化)为化合物(1')的情况,但对第一反应没有任何影响。

[0123] 

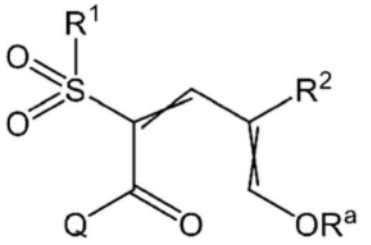
（1’）

[0124] 式(1’)中,M^+表示抗衡阳离子,Q和R^1表示与式(1)中的Q和R^1相同的含义。

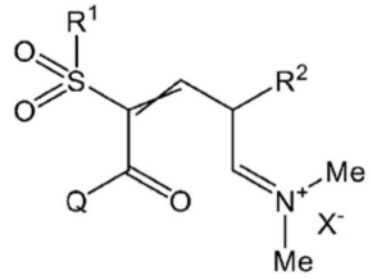
[0125] 第一反应和第二反应可以在无溶剂或溶剂中进行。

[0126] 如果化合物(1)或化合物(1’)在反应温度下为液体,则可以不使用溶剂。考虑到操作性,优选反应在有机溶剂中进行。有机溶剂只要是对化合物(1)或化合物(1’)为非活性的有机溶剂,就没有特别限定。作为有机溶剂,例如可以举出二乙醚、二异丙醚、二乙二醇二甲醚(产品名:diglyme)、四氢呋喃(简称:THF)等醚类;二氯甲烷、氯仿、1,2—二氯乙烷(简称:DCE)等卤代烃类;戊烷、己烷、环己烷、庚烷、辛烷等脂肪族烃类;甲苯、二甲苯等芳香族烃类;N,N—二甲基甲酰胺(简称:DMF)、N,N’—二甲基亚丙烯基脲(简称:DMPU)、六甲基磷酰三胺(简称:HMPA)等非质子极性溶剂;乙腈等。有机溶剂的使用量没有特别限定,相对于化合物(1)或化合物(1’)1重量份,优选为10～500重量份。

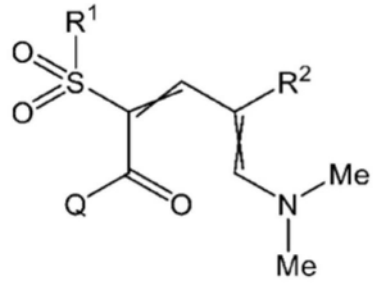
[0127] 详细情况尚不明确,但推测通过第一反应而生成式(5)、式(6)、式(7)等表示的化合物。



（5）

[0128] 

（6）



（7）

[0129] 式(5)、式(6)、和式(7)中,Q、R^1和R^2表示与式(1)中和式(2)中的Q、R^1和R^2相同的含

义。

[0130] 作为氨,可以使用氨气、氨水。作为铵盐,可以举出氯化铵、乙酸铵、碳酸铵、硫酸铵、硝酸铵等。

[0131] 氨或铵盐的使用量没有特别限定,相对于化合物(1)1摩尔,例如为1.0～5.0摩尔,优选为1.5～3.0摩尔。

[0132] 第一反应中使用的化合物(1)、化合物(2)、碱和根据需要使用的有机溶剂的向反应中的添加顺序没有特别限制。

[0133] 第二反应中使用的第一反应的产物、氨或铵盐以及根据需要使用的有机溶剂的向反应中的添加顺序没有特别限制。

[0134] 一个实施方式包括:将化合物(1)和碱在有机溶剂或无溶剂中混合而得到混合液,在该混合液中添加化合物(2)进行搅拌,完成第一反应,接着在含有第一反应的产物的溶液中添加氨或铵盐进行搅拌,完成第二反应。

[0135] 各物质分别可以一次性添加所有量或逐渐少量添加。

[0136] 可以在单一的反应器中依次进行第一反应和第二反应,也可以在第一反应器中进行第一反应,并将第一反应的产物移至第二反应器中,在第二反应器中进行第二反应。

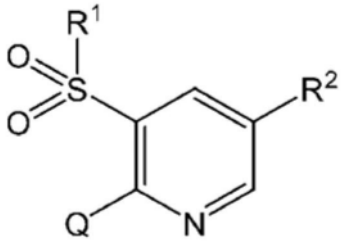
[0137] 第一反应结束后,用有机溶剂进行萃取,对得到的有机层进行干燥、浓缩等后处理。进而,可以根据需要通过重结晶、层析法等操作对第一反应的产物进行纯化。

[0138] 进行第一反应时的温度没有特别限制,例如为0℃～50℃。进行第一反应时的压力没有特别限制,例如为0.1～1MPa,优选为0.1～0.5MPa。反应时间没有特别限定,例如为0.5小时～24小时。第一反应优选在非活性气体气氛下进行。

[0139] 进行第二反应时的温度可以适当地选择,例如为50℃～120℃。为了达到高温,可以进行加热回流。加热回流中,可以馏去在第一反应等中生成的低沸点物。进行第二反应时的压力例如为0.1～1MPa,优选为0.1～0.5MPa。第二反应中可以使用有机溶剂。使用的有机溶剂可以根据反应温度由低沸点的有机溶剂置换为高沸点的有机溶剂。第二反应的时间例如为1小时～24小时。第二反应优选在非活性气体气氛下进行。

[0140] (化合物(3))

[0141] 本发明的制造方法中得到的化合物(3)由式(3)表示。

[0142] 

(3)

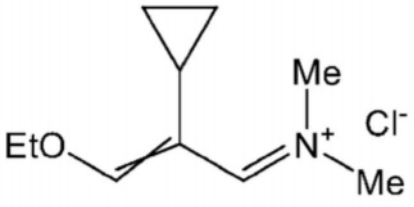
[0143] 式(3)中,Q、R^1和R^2表示与式(1)中和式(2)中的Q、R^1和R^2相同的含义。

[0144] 第二反应结束后,用有机溶剂萃取,将得到的有机层进行干燥、浓缩等后处理。进而,可以根据需要通过重结晶、层析法等操作来进行纯化。

[0145] 实施例

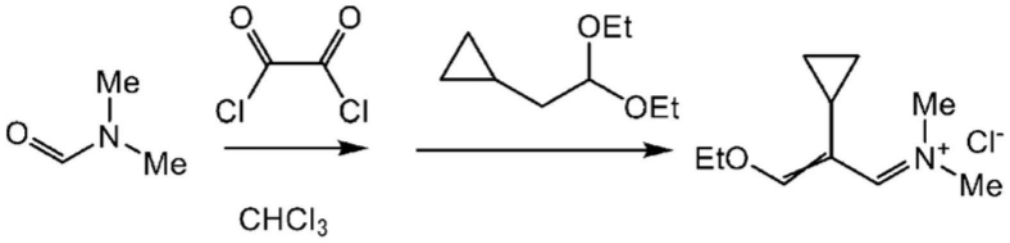
[0146] 以下,示出实施例对本发明进行更具体的说明。应予说明,本发明不受下述实施例所限定。

[0147] 〔参考例1〕

[0148] 

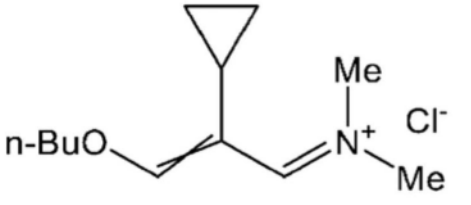
（2a）

[0149] 2－环丙基－3－乙氧基－N,N－二甲基－丙－2－烯－1－氯化亚氨〔2-cyclopropyl-3-ethoxy-N,N-dimethylprop-2-en-1-iminium chloride〕(式(2a))的合成

[0150] 

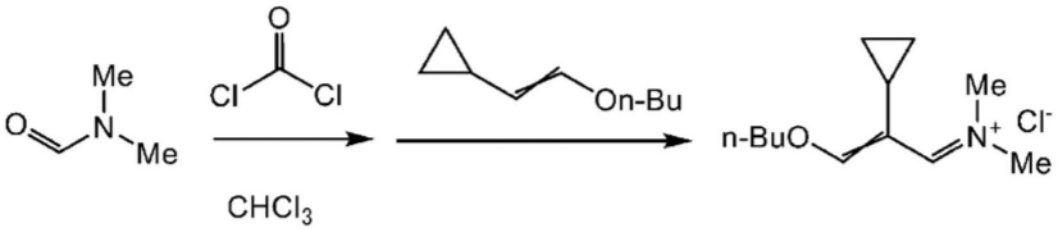
[0151] 冰冷下,在草酰氯(0.38g)与氯仿(3mL)的混合液中滴加N,N－二甲基甲酰胺(0.22g)与氯仿(1mL)的混合液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟。将得到的溶液冷却至0℃。向该溶液中添加(2,2－二乙氧基乙基)环丙烷(0.16g)与氯仿(1mL)的混合液,在加热回流下搅拌2小时,得到含有目标化合物的溶液(以下称为溶液(2a))。

[0152] 〔参考例2〕

[0153] 

（2b）

[0154] N－(3－丁氧基－2－环丙基亚烯丙基)－N－甲基甲烷氯化铵〔N-(3-butoxy-2-cyclopropylallylidene)-N-methylmethanaminium chloride〕(式(2b))的合成

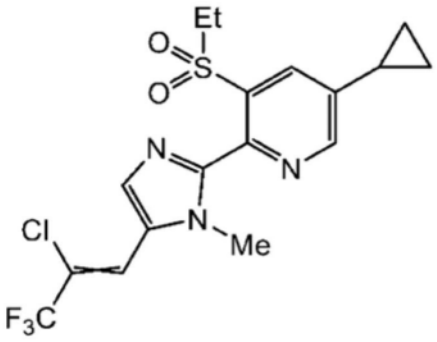
[0155] 

[0156] 冰冷下,向N,N－二甲基甲酰胺(8.01g)与氯仿(150mL)的混合液中吹送光气(14.8g)。吹送结束后,在冰冷却下搅拌30分钟。从该反应混合物中减压馏去50mL氯仿,同时赶出光气气体。将得到的减压馏去残渣加温至65℃。

[0157] 用30分钟向该溶液中滴加(2－丁氧基乙烯基)环丙烷(13.82g)后,在65℃下搅拌2小时。

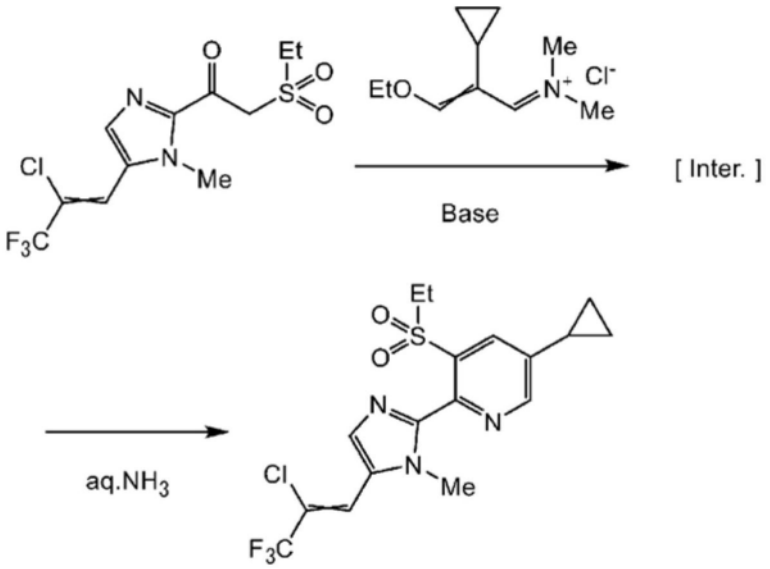
[0158] 对得到的反应混合物进行减压浓缩,得到含有目标化合物(式(2b)的化合物)的残渣23.34g。

[0159] 〔实施例1〕

[0160] 

(3a)

[0161] 按照以下步骤,制造2－(5－(2－氯－3,3,3－三氟丙－1－烯－1－基)－1－甲基－1H－咪唑－2－基)－5－环丙基－3－(乙基磺酰基)吡啶〔英文名称: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))。

[0162] 

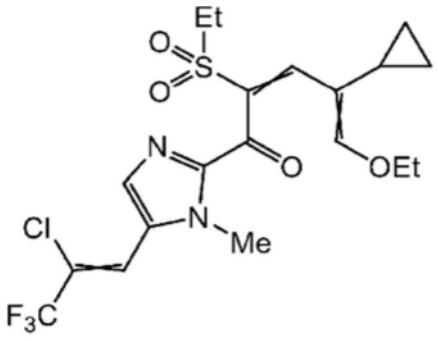
[0163] Base:碱

[0164] 将溶液(2a)冷却至0℃。向其中加入三乙胺(0.84mL)、1－[5－(2－氯－3,3,3－三氟丙－1－烯－1－基)－1－甲基咪唑－2－基]－2－(乙基磺酰基)乙烷－1－酮(0.34g)和氯仿(3mL)的混合液。然后,在室温下搅拌9小时。

[0165] 将得到的溶液冷却至0℃。然后,加入乙醇(5mL)和28％氨水(0.18mL),在30℃下搅拌3小时。

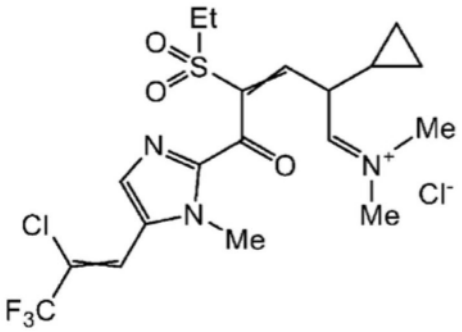
[0166] 向得到的溶液中加入水,用氯仿萃取。用无水硫酸镁使有机相干燥,减压下浓缩,以收率47％得到目标化合物。

[0167] 认为中间体(Inter.)是以下化学式表示的化合物等。

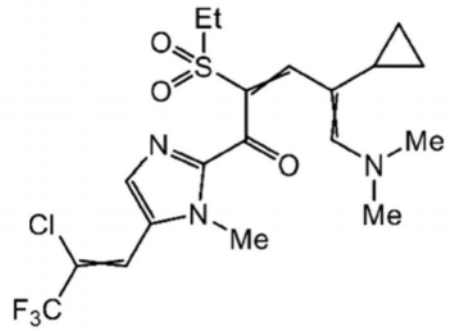


（5 a）

[0168]



（6 a）



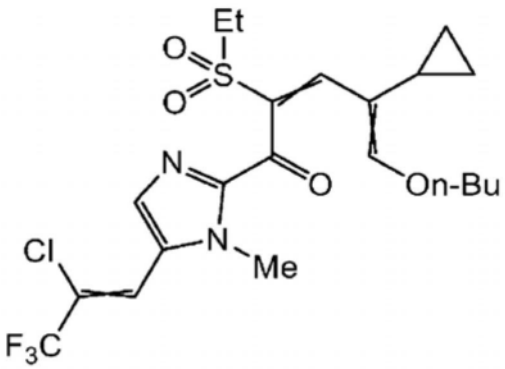
（7 a）

[0169] 〔实施例2〕

[0170] 使用参考例2中得到的式(2b)的化合物来代替式(2a)的化合物,除此之外,与实施例1同样地得到式(3a)的化合物。

[0171] 在该情况下,认为中间体(Inter.)为上述式(6a)和式(7a)表示的化合物以及以下式(5b)表示的化合物。

[0172]



（5 b）

[0173] 产业上的可利用性

[0174] 本发明的制造方法能够有效地得到构成作为医药和农药原药的化合物的主要部分结构即具有含硫官能团的2—杂芳基吡啶化合物。