



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104072408 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201410283380.4

(22)申请日 2011.03.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104072408 A

(43)申请公布日 2014.10.01

(30)优先权数据

2010-056718 2010.03.12 JP

2010-115703 2010.05.19 JP

2010-127207 2010.06.02 JP

(62)分案原申请数据

201180012762.8 2011.03.11

(73)专利权人 日本曹达株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 宫崎秀和 谷中悟 坪仓史朗

杉浦忠司 野田薰 铃木显吾

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 金世煜 苗堃

(51)Int.Cl.

C07D 213/75(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

(56)对比文件

CN 101006064 A, 2007.07.25, 说明书第5页最后1段至第6页第1段.

WO 2009014100 A1, 2009.01.29, 说明书第681段.

CN 101362730 A, 2009.02.11, 说明书全文.

审查员 费嘉

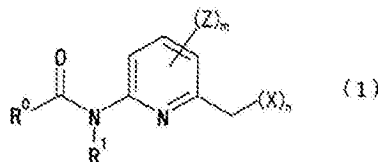
权利要求书1页 说明书26页

(54)发明名称

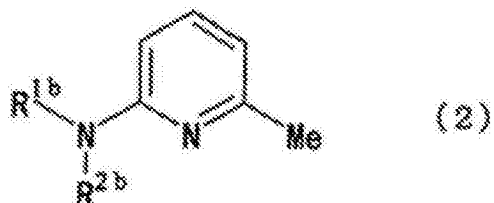
含有吡啶环的化合物、及卤代甲基吡啶衍生物以及四唑基脒衍生物的制造方法

(57)摘要

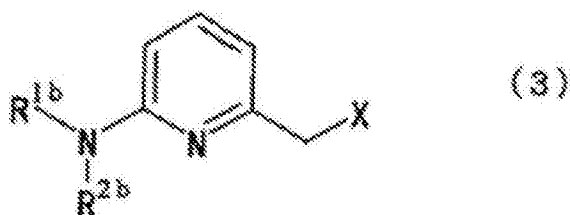
本发明提供能够在工业上有利地合成且可用作用于制造显示杀菌活性的四唑基脒衍生物的中间体的下述含有吡啶环的化合物、以及2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物以及四唑基脒衍生物的工业上有利的制造方法。所述含有吡啶环的化合物用式(1)表示(R^0 表示C1-6烷氧基、C1-6烷氧基C1-6烷氧基等, R^1 表示C1-2烷氧基羰基、乙酰基等, Z表示卤素原子、氰基等, X表示卤素原子, n为0~3中的任一整数)。



1. 式(3)表示的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法, 其中, 包括: 使式(2)表示的化合物与卤化剂在有机溶剂中反应的工序B1, 以及将所述工序B1中得到的反应生成物还原的工序B2, 其特征在于, 在季铵盐的存在下进行所述工序B2,



式(2)中, R^{1b} 表示无取代的烷氧基羰基,
 R^{2b} 表示无取代的苯甲酰基,



式(3)中, R^{1b} 和 R^{2b} 表示与上述相同的含义, X表示卤素原子。

2. 根据权利要求1所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法, 其中, 在碱的存在下进行所述工序B1。

3. 根据权利要求1或2所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法, 其中, 所述工序B1中的有机溶剂为苯或卤代烃类。

4. 根据权利要求1或2所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法, 其中, 卤化剂为溴化剂, 且X为溴原子。

含有吡啶环的化合物、及卤代甲基吡啶衍生物以及四唑基胍衍生物的制造方法

[0001] 本申请是中国申请号为201180012762.8的发明专利申请的分案申请(原申请的发明名称为“含有吡啶环的化合物、及卤代甲基吡啶衍生物以及四唑基胍衍生物的制造方法”,原申请的申请日为2011年3月11日)。

技术领域

[0002] 本发明涉及(1)适合作为农药中间体的含有吡啶环的化合物、(2)能够以高收率得到作为农药等的合成中间体有用的2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物的制造方法、以及(3)在工业上有利地制造对植物病害的防除效果优异的四唑基胍衍生物的方法。

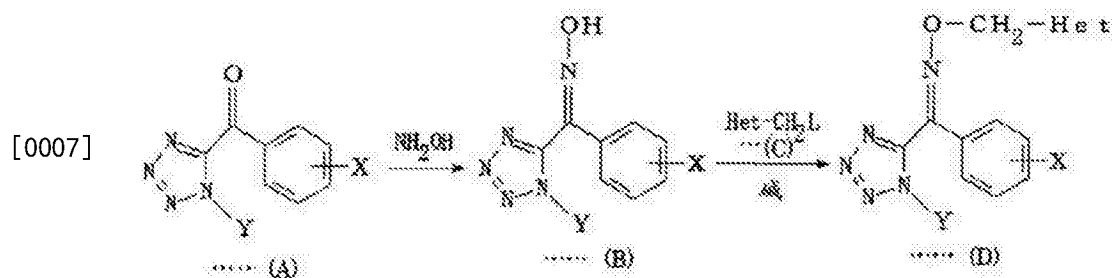
[0003] 本申请基于2010年3月12日在日本申请的日本特愿2010-056718号、2010年6月2日在日本申请的日本特愿2010-127207号、以及2010年5月19日在日本申请的日本特愿2010-115703号要求优先权,并将其内容援引于此。

背景技术

[0004] 作为卤代甲基吡啶衍生物的制造方法,例如在专利文献1中记载了以下方法:在2-氯-5-乙酰氨基甲基吡啶和二甲基甲酰胺的乙腈溶液中滴加草酰氯等氯化剂,接着将该混合物加热至80℃,从而制造2-氯-5-氯甲基吡啶。

[0005] 在专利文献2中记载了以下方法:在稀释剂的存在下,并且根据需要在氯化氢的存在下,在-20℃~+50℃的温度使氨基甲基吡啶与亚硝化剂或重氮化剂反应,从而制造氯甲基吡啶类。

[0006] 另外,在专利文献3中记载了以将6-氯-2-(三氯甲基)吡啶或6-氯-2-(二氯甲基)吡啶进行还原为特征的6-氯-2-(氯甲基)吡啶的制造方法。



[0008] 专利文献4等记载的四唑基胍衍生物的杀菌活性优异,被视为有望作为植物的病害防除剂的有效成分。作为其制造方法,公开了以下方法:使式(A)表示的四唑基甲酮衍生物与羟基胺反应而得到式(B)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物,接着,在碱的存在下,使式(C)表示的化合物反应,从而得到式(D)表示的四唑基胍衍生物。

[0009] 与本发明相关联地,在专利文献1~3中公开了卤代甲基吡啶衍生物的制造法。另外,在专利文献4和5中公开了具有与本发明的化合物类似的结构四唑基胍衍生物,并提出作为杀菌剂使用。

[0010] 现有技术文献

- [0011] 专利文献
 [0012] 专利文献1:日本特开平08-259539号公报
 [0013] 专利文献2:日本特开平07-017948号公报
 [0014] 专利文献3:日本特开昭56-43268号公报
 [0015] 专利文献4:日本特开2003-137875号公报
 [0016] 专利文献5:W02003/016303

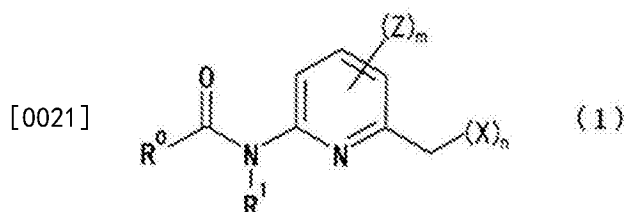
发明内容

[0017] 本发明的课题是提供(1)适合作为农药中间体的含有吡啶环的化合物、(2)能够以高收率得到作为农药等的合成中间体有用的2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物的制造方法、以及(3)在工业上有利地制造对植物病害的防除效果优异的四唑基脒衍生物的方法。

[0018] 本发明的发明人为了解决上述课题而进行了深入研究。其结果,发现(1)具有特定结构的含有吡啶环的化合物能够在工业上有利地合成,且可用于制造显示杀菌活性的四唑基脒衍生物的中间体;(2)使2-取代氨基-6-甲基吡啶衍生物与溴化剂在有机溶剂中反应,接着使该反应生成物、亚磷酸酯和碱在有机溶剂中反应,从而能够以高收率制造2-取代氨基-6-溴甲基吡啶衍生物;以及(3)如果使特定的2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物与四唑基羟基亚氨基衍生物反应,则能够得到作为新型制造中间体的四唑基脒衍生物,另外,使特定的2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物与四唑基羟基亚氨基衍生物反应,接着使碱作用于该反应生成物,从而能够在工业上有利地制造对植物病害的防除效果优异的四唑基脒衍生物。本发明基于该见解,进而反复进行研究,从而完成了本发明。

[0019] 即,本发明如下。

[0020] (1)式(1)表示的含有吡啶环的化合物。



[0022] (式(1)中, R^0 表示C1-6烷氧基、C1-6烷氧基C1-6烷氧基、C1-6烷氧基C1-6烷基、1,3-二噁烷-2-基C1-6烷基、 $CR^{01}C(=NOR^{02})$ 基(R^{01} 、 R^{02} 各自独立地表示C1-6烷基),

[0023] R^1 表示C1-2烷氧基羰基、乙酰基、可被硝基取代的苯甲酰基,

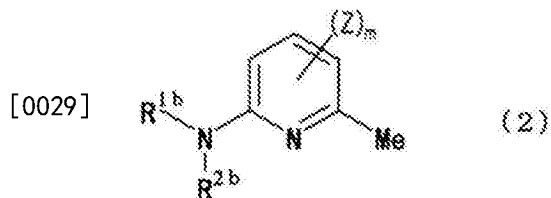
[0024] Z 表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 (R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。 p 表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数),

[0025] m 表示 Z 的取代数且为0~3中的任一整数, m 为2以上时,多个 Z 彼此可互相相同,也可不同,

[0026] X 表示卤素原子,

[0027] n 表示 X 的取代数且为0~3中的任一整数, n 为2以上时,多个 X 彼此可互相相同,也可不同。)

[0028] (2)式(3)表示的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法,其中,包括:使式(2)表示的化合物与卤化剂在有机溶剂中反应的工序B1,以及将上述工序B1中得到的反应生成物还原的工序B2。

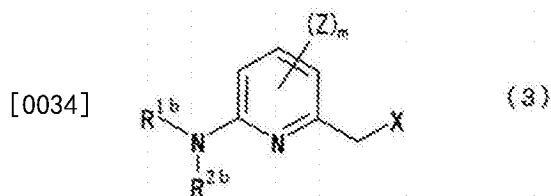


[0030] (式(2)中, R^{1b} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基,

[0031] R^{2b} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、无取代或具有取代基的酰基、无取代或具有取代基的芳基氧羰基、无取代或具有取代基的杂环氧羰基,

[0032] Z 表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 (R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。 p 表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数),

[0033] m 表示 Z 的取代数且为0~3中的任一整数, m 为2以上时,多个 Z 彼此可互相相同,也可不同。)



[0035] (式(3)中, R^{1b} 、 R^{2b} 、 Z 和 m 表示与上述相同的含义, X 表示卤素原子。)

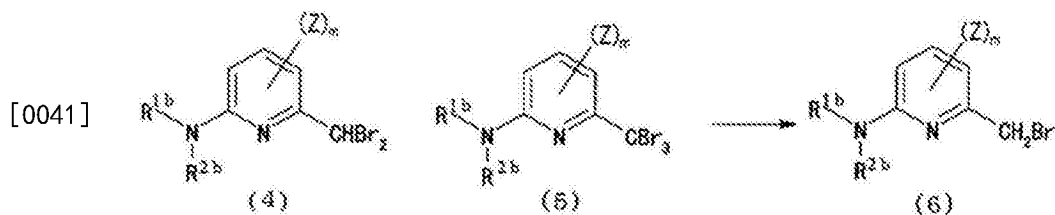
[0036] (3)上述(2)所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法,其中,在碱的存在下进行上述工序B1。

[0037] (4)上述(2)或(3)所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法,其中,上述工序B1中的有机溶剂为苯或卤代烃类。

[0038] (5)上述(2)或(3)所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法,其中,在相转移催化剂的存在下进行上述工序B2。

[0039] (6)上述(2)或(3)所述的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法,其中,卤化剂为溴化剂,且 X 为溴原子。

[0040] (7)式(6)表示的溴化甲基吡啶衍生物的制造方法,其中,包括:使式(4)和/或式(5)表示的溴化甲基吡啶衍生物、亚磷酸酯和碱在有机溶剂中反应。



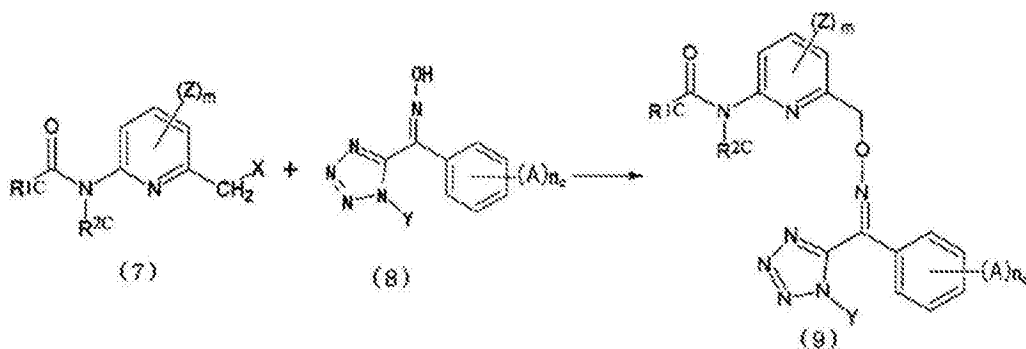
[0042] (式中, R^{1b} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基,

[0043] R^{2b} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、无取代或具有取代基的酰基、无取代或具有取代基的芳基氧羰基、无取代或具有取代基的杂环氧羰基,

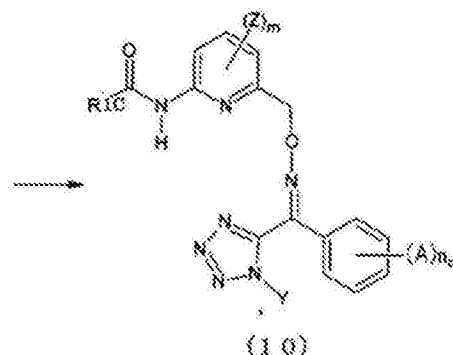
[0044] Z表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 (R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。p表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数),

[0045] m表示Z的取代数且为0~3中的任一整数, m为2以上时, 多个Z彼此可互相相同, 也可不同。)

[0046] (8)式(10)表示的四唑基脒衍生物的制造方法, 其中, 包括: 使式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物与式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物反应而得到式(9)表示的四唑基脒衍生物的工序C1, 以及使碱作用于上述工序C1中得到的式(9)表示的四唑基脒衍生物的工序C2。



[0047]



[0048] (式(7)中, R^{1C} 表示无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基,

[0049] R^{2C} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、无取代或具有取代基的酰基,

[0050] X表示卤素原子,

[0051] Z表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 (R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。p表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数),

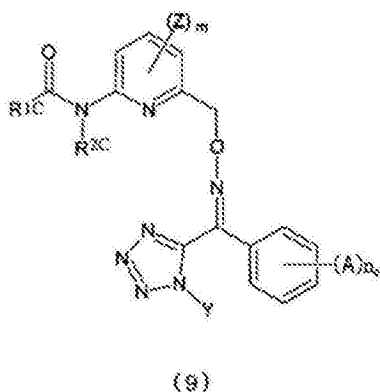
[0052] m表示Z的取代数且为0~3中的任一整数, m为2以上时, 多个Z彼此可互相相同, 也可不同,

[0053] 式(8)中, Y表示无取代或具有取代基的烷基,

[0054] A表示卤素原子、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基、氰基、无取代或具有取代基的烷基磺酰基、硝基、或者无取代或具有取代基的芳基,

[0055] n_c 表示A的取代数且为0~5中的任一整数, n_c 为2以上时, A彼此可互相相同, 也可不同。)

[0056] (9)式(9)表示的四唑基脒衍生物。



[0058] (式(9)中, R^{1c} 表示无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基,

[0059] R^{2c} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、无取代或具有取代基的酰基,

[0060] Z表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 (R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。p表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数),

[0061] m表示Z的取代数且为0~3中的任一整数, m为2以上时, 多个Z彼此可互相相同, 也可不同,

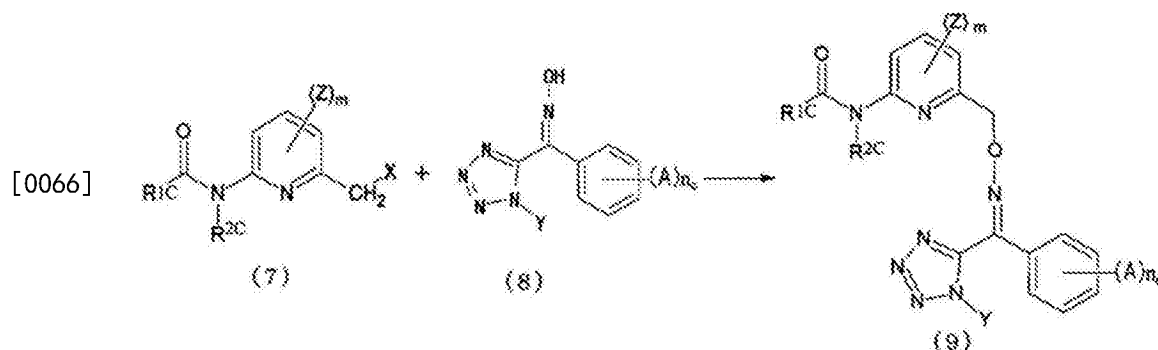
[0062] Y表示无取代或具有取代基的烷基,

[0063] A表示卤素原子、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基、氰基、无取代或具有取代基的烷基磺酰基、硝基、或者无取代或具有取代基的芳基,

[0064] n_c 表示A的取代数且为0~5中的任一整数, n_c 为2以上时, A彼此可互相相同, 也可不同。)

[0065] (10)式(9)表示的四唑基脒衍生物的制造方法, 其中, 包括: 使式(8)表示的四唑基

羟基亚氨基衍生物与式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物反应的工序C1。



[0067] (式中, R^{1C} 表示无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基,

[0068] R^{2C} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、无取代或具有取代基的酰基,

[0069] X表示卤素原子,

[0070] Z表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 (R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。p表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数),

[0071] m表示Z的取代数且为0~3中的任一整数, m为2以上时, 多个Z彼此可互相相同, 也可不同,

[0072] Y表示无取代或具有取代基的烷基,

[0073] A表示卤素原子、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基、氰基、无取代或具有取代基的烷基磺酰基、硝基、或者无取代或具有取代基的芳基,

[0074] n_c 表示取代数且为0~5中的任一整数, n_c 为2以上时, A彼此可互相相同, 也可不同。)

[0075] 本发明的含有吡啶环的化合物能够在工业上有利地合成, 且可用于制造显示杀菌活性的四唑基脒衍生物的中间体。另外, 根据本发明的制造方法, 能够以高选择率且以高收率得到2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物, 能够在工业上有利地制造对植物病害的防除效果优异的四唑基脒衍生物。

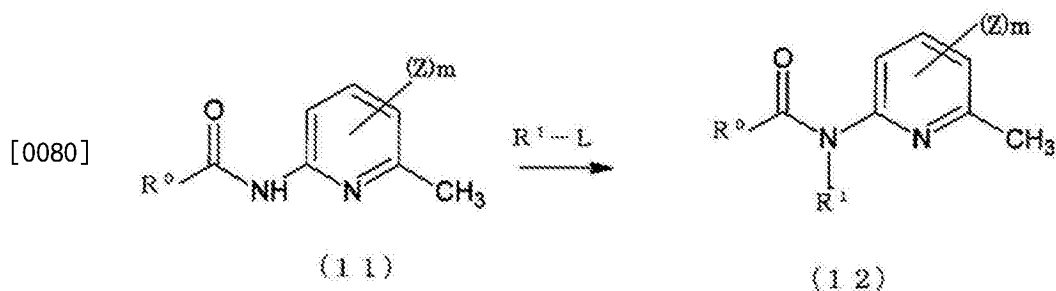
具体实施方式

[0076] 1. 适合作为农药中间体的含有吡啶环的化合物

[0077] 本发明的含有吡啶环的化合物是式(1)表示的化合物。

[0078] 该化合物能够如下地进行合成。

[0079] • $n=0$ 时

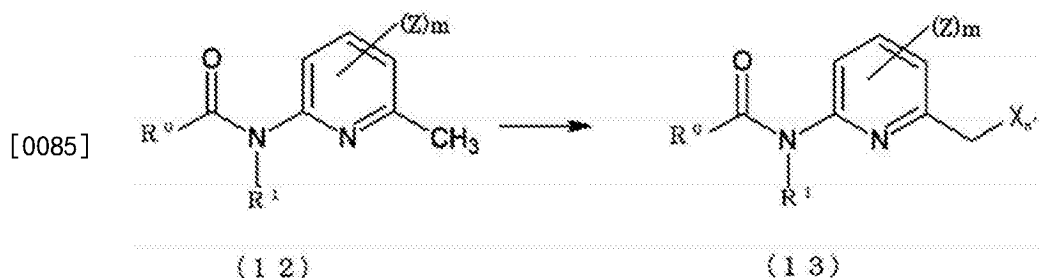


[0081] (式中, R^0 、 R^1 、 Z 、 m 表示与上述相同的含义, L 表示卤素原子等离去基团。)

[0082] 本发明的式(12)表示的化合物(以下标记为“化合物(12)”)可以通过使式(11)表示的化合物(以下标记为“化合物(11)”)与 R^1-L 表示的化合物作用而得到。应予说明, L 表示卤素原子等离去基团。

[0083] 作为 R^1-L 表示的化合物,可举出甲氧基甲酰氯、乙氧基甲酰氯、乙酰氯、苯甲酰氯、对硝基苯甲酰氯等。

[0084] • $n=1\sim 3$ 时



[0086] (式中, R^0 、 R^1 、 Z 、 m 、 X 表示与上述相同的含义, n' 为 $1\sim 3$ 中的任一整数。)

[0087] 本发明的式(13)表示的化合物(以下标记为“化合物(13)”)可通过将化合物(12)进行卤化而得到。该卤代反应可用公知的方法进行。

[0088] 该卤代反应可以使用卤素单体、磺酰氯、五氯化磷、 N -氯琥珀酰亚胺、 N -溴琥珀酰亚胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲、无水氯化铜、氯化铝等。

[0089] 本发明的化合物(1)的 R^0 表示C1-6烷氧基、C1-6烷氧基C1-6烷氧基、C1-6烷氧基C1-6烷基、1,3-二噁烷-2-基C1-6烷基、 $CR^{01}C(=NOR^{02})$ 基(R^{01} 、 R^{02} 各自独立地表示C1-6烷基)。

[0090] 作为 R^0 的C1-6烷氧基,例如可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。

[0091] 作为 R^0 的C1-6烷氧基C1-6烷氧基,例如可举出甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-乙氧基丁氧基、4-丁氧基丁氧基、1-丁氧基戊氧基、3-异丙氧基-2-甲基丙氧基、1-甲氧基-2-乙氧基乙氧基等。

[0092] 作为 R^0 的C1-6烷氧基C1-6烷基,例如可举出甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丁基、甲氧基丁基、甲氧基己基、丙氧基辛基、2-甲氧基-1,1-二甲基乙基、1-乙氧基-1-甲基乙基、1-乙氧基-2-甲氧基乙基等。

[0093] 作为 R^0 的1,3-二噁烷-2-基C1-6烷基,例如可举出1,3-二噁烷-2-基-甲基、1,3-二噁烷-2-基-乙基等。

[0094] R^0 的 $CR^{01}C(=NOR^{02})$ 基的 R^{01} 和 R^{02} 各自独立地表示甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正己基等C1-6烷基。

[0095] 作为 R^0 的 $CR^{01}C(=NOR^{02})$ 基,例如可举出 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOC_3H_7)$ 、 $C_2H_5C(=NOCH_3)$ 等。

[0096] 本发明的化合物(1)、化合物(12)和化合物(13)的 R^1 表示C1-2烷氧基羰基、乙酰基、可被硝基取代的苯甲酰基。

[0097] 作为 R^1 的C1-2烷氧基羰基,例如可举出甲氧基羰基、乙氧基羰基。

[0098] 作为 R^1 的可被硝基取代的苯甲酰基,可举出对硝基苯甲酰基等。

[0099] 另外,式(1)、式(12)和式(13)中的Z和m表示与下述说明的式(7)中的Z和m相同的Z和m。

[0100] 式(1)中的X表示卤素原子,作为卤素原子,可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。其中,优选氯原子或溴原子,特别优选溴原子。

[0101] 本发明的化合物(1)可作用于制造显示杀菌活性的四唑基胍衍生物的中间体。

[0102] 2.能够以高收率得到作为农药等的合成中间体有用的2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物的制造方法

[0103] 本发明的卤代甲基吡啶衍生物的制造方法包括:使式(2)表示的化合物与卤化剂在有机溶剂中反应的工序B1,以及将在上述工序B1中得到的反应生成物进行还原的工序B2。

[0104] [工序B1]

[0105] 本发明的制造方法中使用的原料物质为式(2)表示的化合物。

[0106] 式(2)中的 R^{1b} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基。该取代基只要是在卤代反应中为惰性的取代基就没有特别限定。该烷氧基羰基中的烷氧基优选由1~6个碳原子构成。

[0107] 作为 R^{1b} 中的无取代的烷氧基羰基,可举出甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等。

[0108] 作为 R^{1b} 中的具有取代基的烷氧基羰基,可举出氰基甲氧基羰基、1-氰基乙氧基羰基、2-氰基乙氧基羰基、硝基甲氧基羰基、氯甲氧基羰基、氟甲氧基羰基、二氟甲氧基羰基、三氟甲氧基羰基、2-氟乙氧基羰基、2,2,2-三氟乙氧基羰基、甲氧基甲氧基羰基、乙氧基甲氧基羰基、1-甲氧基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2-氯乙氧基甲氧基羰基等。

[0109] 在这些之中, R^{1b} 优选为无取代的烷氧基羰基,更优选构成烷氧基的碳原子为1~6个的无取代的烷氧基羰基,特别优选叔丁氧基羰基。

[0110] 式(2)中的 R^{2b} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、无取代或具有取代基的酰基、无取代或具有取代基的芳基氧羰基、或者无取代或具有取代基的杂环氧羰基。

[0111] 作为 R^{2b} 中的无取代的烷氧基羰基,可举出甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等。

[0112] 作为 R^{2b} 中的具有取代基的烷氧基羰基,可举出氰基甲氧基羰基、1-氰基乙氧基羰基、2-氰基乙氧基羰基、硝基甲氧基羰基、氯甲氧基羰基、氟甲氧基羰基、二氟甲氧基羰基、三氟甲氧基羰基、2-氟乙氧基羰基、2,2,2-三氟乙氧基羰基、甲氧基甲氧基羰基、乙氧基甲氧基羰基、1-甲氧基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2-氯乙氧基甲氧基羰基等。

[0113] R^{2b} 中的酰基是氢原子、烷基、烯基、炔基、芳基、或杂环基与羰基结合而成的基团。

[0114] 作为无取代的酰基,可举出甲酰基、乙酰基、丙酰基、正丙基羰基、正丁基羰基、辛酰基、异丙基羰基、异丁基羰基、三甲基乙酰基、异戊酰基等烷基羰基;丙烯酰基、甲基丙烯酰基等烯基羰基;丙炔酰基等炔基羰基;苯甲酰基等芳基羰基;2-吡啶基羰基、噻吩基羰基等杂环羰基等。

[0115] 作为 R^{2b} 中的具有取代基的酰基,可举出氟乙酰基、氯乙酰基、硝基乙酰基、氰基乙酰基、甲氧基乙酰基、二溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、三溴乙酰基、3,3,3-三氟丙酰基、3,3,3-三氯丙酰基、2,2,3,3,3-五氟丙酰基、4-氯苯甲酰基等。

[0116] 作为 R^{2b} 中的无取代的芳基氧羰基,可举出苯基氧羰基、1-萘基氧羰基、2-萘基氧羰基、萹基氧羰基、茛基氧羰基、茛满基氧羰基、四氢化萘基氧羰基等。

[0117] 作为 R^{2b} 中的具有取代基的芳基氧羰基,可举出6-甲基苯基氧羰基、4-甲基苯基氧羰基、4-氟苯基氧羰基、4-氯苯基氧羰基、2,4-二氯苯基氧羰基、3,4-二氯苯基氧羰基、3,5-二氯苯基氧羰基、2,6-二氟苯基氧羰基、4-三氟甲基苯基氧羰基、4-甲氧基苯基氧羰基、3,4-二甲氧基苯基氧羰基、3,4-亚甲基二氧苯基氧羰基、3-苯氧基苯基氧羰基、4-三氟甲氧基苯基氧羰基、4-甲氧基-1-萘基氧羰基等。

[0118] 作为 R^{2b} 中的无取代的杂环氧羰基,可举出呋喃-2-基氧羰基、呋喃-3-基氧羰基、噻吩-2-基氧羰基、噻吩-3-基氧羰基、吡咯-2-基氧羰基、吡咯-3-基氧羰基、噁唑-2-基氧羰基、噁唑-4-基氧羰基、噁唑-5-基氧羰基、噻唑-2-基氧羰基、噻唑-4-基氧羰基、噻唑-5-基氧羰基、异噁唑-3-基氧羰基、异噁唑-4-基氧羰基、异噁唑-5-基氧羰基、异噻唑-3-基氧羰基、异噻唑-4-基氧羰基、异噻唑-5-基氧羰基、咪唑-2-基氧羰基、咪唑-4-基氧羰基、咪唑-5-基氧羰基、吡唑-3-基氧羰基、吡唑-4-基氧羰基、吡唑-5-基氧羰基、1,3,4-噁二唑-2-基氧羰基、1,3,4-噻二唑-2-基氧羰基、1,2,3-三唑-4-基氧羰基、1,2,4-三唑-3-基氧羰基、1,2,4-三唑-5-基氧羰基等不饱和五元杂环氧羰基;吡啶-2-基氧羰基、吡啶-3-基氧羰基、吡啶-4-基氧羰基、5-氯-3-吡啶基氧羰基、3-三氟甲基-2-吡啶基氧羰基、哒嗪-3-基氧羰基、哒嗪-4-基氧羰基、吡嗪-2-基氧羰基、嘧啶-5-基氧羰基、1,3,5-三嗪-2-基氧羰基、1,2,4-三嗪-3-基氧羰基等不饱和六元杂环氧羰基;四氢呋喃-2-基氧羰基、四氢吡喃-4-基氧羰基、哌啶-3-基氧羰基、吡咯烷-2-基氧羰基、吗啉基氧羰基、哌啶基氧羰基、哌嗪基氧羰基、N-甲基哌嗪基氧羰基、氮丙啶基氧羰基、氮杂环丁烷基氧羰基、吡咯烷基氧羰基、噁唑啉-2-基氧羰基等饱和或部分不饱和杂环氧羰基等。

[0119] 作为 R^{2b} 中的具有取代基的杂环氧羰基,可举出3-三氟甲基吡啶-2-基氧羰基、4-三氟甲氧基-2-吡啶基氧羰基、3-甲基-1-吡唑基氧羰基、4-三氟甲基-1-咪唑基氧羰基、3,4-二氟吡咯烷基氧羰基等。

[0120] 在这些之中,式(2)中的 R^{2b} 优选为无取代或具有取代基的苯甲酰基。苯甲酰基所具有的取代基只要是在卤代反应中为惰性的取代基,就没有特别限定。

[0121] 作为 R^{2b} 中的具有取代基的苯甲酰基,可举出2,6-二甲氧基苯甲酰基、3,5-硝基苯甲酰基、2,4,6-三氯苯甲酰基、4-氯苯甲酰基等。

[0122] 式(2)中的Z和m表示与下述说明的式(7)中的Z和m相同的Z和m。

[0123] 在工序B1中使用的卤化剂只要是在公知的合成反应中用于卤化的卤化剂,就没有特别限定。

[0124] 作为卤化剂,包括其本身成为卤化剂的化合物、以及在反应体系中能够转化为卤化剂的化合物。作为卤化剂的例子,可举出溴(Br_2)、氯(Cl_2)、溴化氢、氯化氢、溴化锂、溴化钾、溴化钠、溴化镁、溴化钙、溴化钡、溴化铝、三溴化磷、五溴化磷等金属溴化物;溴化铵、四甲基溴化铵、四乙基溴化铵、四正丁基溴化铵等溴化铵盐;三甲基甲硅烷基溴、 BrF 、 BrF_3 、 BrF_5 、 BrCl 、 BrCl_3 、溴-吡啶配位化合物、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲、1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲、亚硫酸溴、次氯酸盐、次溴酸盐、氰尿酸氯、N-溴丁二酰亚胺(NBS)、N-氯丁二酰亚胺(NCS)、N-碘丁二酰亚胺(NIS)、二甲基二氯乙内酰脲、三氯异氰尿酸等。在这些之中,优选溴化剂,更优选二甲基二溴乙内酰脲。

[0125] 卤化剂的使用量没有特别限定,相对于式(2)表示的化合物1摩尔,作为卤素原子,优选为0.1~10摩尔,更优选为1~5摩尔。

[0126] 作为在工序B1中使用的有机溶剂,例如可举出二乙基醚、丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷之类的醚类;氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烷、二氯乙稀之类的卤代烃类;苯、甲苯、二甲苯之类的芳香族烃类;戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环己烷之类的脂肪族烃类;乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯之类的酯类;丙酮、甲乙酮、环己酮、乙腈、丙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三胺、环丁砜、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮之类的极性非质子性溶剂;乙酸之类的质子性溶剂;水等。

[0127] 在这些之中,从副反应被抑制、式(2)表示的化合物中的甲基的卤代容易选择性地进行的观点考虑,优选苯或卤代烃类。

[0128] 在本发明中,优选在碱的存在下进行工序B1。如果在反应体系内存在碱,则副反应被抑制,对式(2)所示化合物中的甲基的卤代反应更容易选择性地进行的。

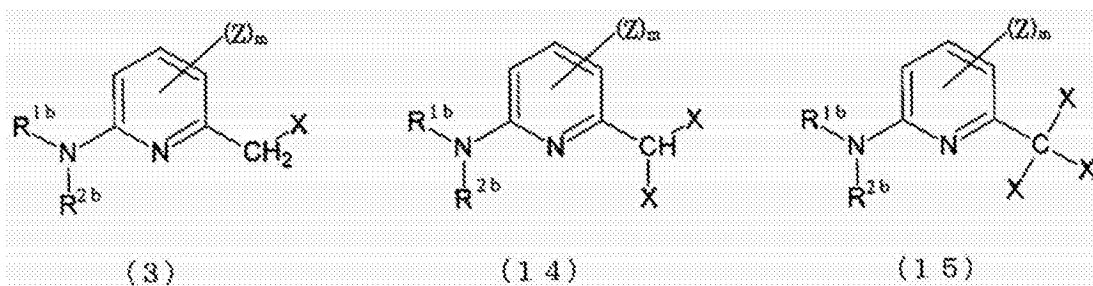
[0129] 作为碱,可举出氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;氢氧化镁、氢氧化钙等碱土金属氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸钙、碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸盐;氢化钠、氢化钙等氢化物;甲醇钠、乙醇钠、甲醇镁等金属醇盐;三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、4-(二甲基氨基)吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯等有机碱等。这些碱可以单独使用一种或将两种以上组合使用。在这些之中,优选碳酸氢钠。

[0130] 相对于式(2)表示的化合物1摩尔,碱的使用量优选为0.1~10摩尔,更优选为0.5~2摩尔。

[0131] 式(2)表示的化合物与卤化剂的反应在其顺序等方面没有特别限定。例如,可以在有机溶剂中添加式(2)表示的化合物和根据需要而添加的碳酸氢钠,一边向其中缓慢添加卤化剂一边进行反应。从反应开始时至反应结束时的温度可以为恒定,也可以发生变化,优选为0~200℃的范围,更优选为室温~150℃的范围。

[0132] 经过该工序B1,式(2)表示的化合物中的甲基被选择性地卤化。其结果,作为反应生成物,能够得到含有式(3)表示的单卤代甲基吡啶衍生物、式(14)表示的二卤代甲基吡啶衍生物和/或式(15)表示的三卤代甲基吡啶衍生物的反应生成物。用公知的方法纯化该反应生成物而以高纯度分离得到式(3)表示的单卤代甲基吡啶衍生物需要成本和时间。于是,本发明进行以下说明的工序B2。

[0133]



[0134] (工序B2)

[0135] 将在工序B1中得到的式(3)、式(14)、式(15)的混合反应生成物还原的方法没有特别限定。

[0136] 例如,可举出包括在酸和金属的存在下、在有机溶剂中使工序B1中得到的反应生成物发生反应的工序的方法,包括在有机溶剂中添加氢而使工序B1中得到的反应生成物发生反应的工序的方法等。

[0137] 作为在上述方法中使用的酸,可举出盐酸、硫酸、磷酸等无机酸;乙酸、丙酸、酪酸等有机酸。

[0138] 作为在上述方法中使用的金属,可举出锌、铁、锡、钴、镍、铝等。金属优选为微粉末。

[0139] 酸和金属的各使用量只要是产生还原所必需的量的氢的足够量,就没有特别限制。所需的氢的量相对于式(14)表示的卤代甲基吡啶衍生物1摩尔优选为0.6~1.5摩尔,相对于式(15)表示的卤代甲基吡啶衍生物1摩尔优选为1.2~3.0摩尔。

[0140] 该还原反应通常可以在从-20℃至回流温度的范围的温度、优选为20~40℃下进行。

[0141] 在工序B1中,将通过使用溴化剂作为卤化剂而得到的、X为溴原子的反应生成物进行还原时,作为优选的方法可举出包括如下工序的方法,所述工序是:使在工序B1中得到的反应生成物、即式(4)表示的溴化甲基吡啶衍生物和/或式(5)表示的溴化甲基吡啶衍生物、亚磷酸酯和碱在有机溶剂中反应。

[0142] 在上述方法中使用的亚磷酸酯、即phosphite是用 $P(OR)_3$ 表示、磷的氧化值为+3的化合物。R为氢原子、烷基、芳基等,3个R中的至少一个为氢原子以外的基团。

[0143] 作为亚磷酸酯,可举出亚磷酸三苯酯、亚磷酸三(壬基苯基)酯、亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯、亚磷酸三壬酯、亚磷酸三癸酯、亚磷酸三辛酯、亚磷酸三(十八烷基)酯、二硬脂基季戊四醇二亚磷酸酯、亚磷酸三环己酯、亚磷酸单丁基二苯基酯、亚磷酸单辛基二苯基酯、二硬脂基季戊四醇二亚磷酸酯、双(2,4-二叔丁基苯基)季戊四醇亚磷酸酯、双(2,6-二叔丁基-4-甲基苯基)季戊四醇亚磷酸酯、2,2-亚甲基双(4,6-二叔丁基苯基)辛基亚磷酸酯、亚磷酸二甲酯、亚磷酸二乙酯、亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯等。

[0144] 亚磷酸酯的使用量,相对于式(4)表示的溴化甲基吡啶衍生物1摩尔优选为0.1~20摩尔,相对于式(5)表示的溴化甲基吡啶衍生物1摩尔优选为0.2~40摩尔。

[0145] 作为在上述方法中使用的碱,可举出氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;氢氧化镁、氢氧化钙等碱土金属氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸钙等碳酸盐;氢化钠、氢化钙等氢化物;甲醇钠、乙醇钠、甲醇镁等金属醇盐;三乙基胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、4-(二甲基氨基)吡啶、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-烯等有机碱等。

[0146] 碱的使用量,相对于式(4)表示的溴化甲基吡啶衍生物1摩尔优选为0.1~10摩尔,相对于式(5)表示的溴化甲基吡啶衍生物1摩尔优选为0.2~20摩尔。

[0147] 在工序B1中得到的反应生成物、亚磷酸酯和碱的反应对其顺序没有特别限制。例如,可以一边在含有工序B1中得到的反应生成物的有机溶剂溶液中缓慢添加亚磷酸酯和碱以及根据需要的相转移催化剂一边进行反应。从反应开始时至反应结束时的温度可以为恒定也可以发生变化,优选-70℃~+100℃的范围,更优选-10℃~+50℃的范围。

[0148] 作为在工序B2中使用的有机溶剂,没有特别限定,可举出与在工序B1中使用的有机溶剂相同的有机溶剂。还可以不从工序B1中得到的反应液中回收反应生成物而将工序B1中得到的反应液直接用于工序B2。

[0149] 在本发明中,优选在相转移催化剂的存在下进行工序B2。

[0150] 作为相转移催化剂,例如可举出季铵盐;四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、苄基三甲基氯化铵、苄基三甲基溴化铵等季铵盐;12-冠醚-4,18-冠醚-6、苯并-18-冠醚-6等大环状聚醚类等。在这些之中,优选季铵盐。

[0151] 作为季铵盐,可举出四甲基氯化铵、四乙基氯化铵、四正丙基氯化铵、苄基三甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、苄基三丙基氯化铵等氯化物;四甲基溴化铵、四乙基溴化铵、四正丙基溴化铵、四丁基溴化铵、苄基三甲基溴化铵、苄基三乙基溴化铵、苄基三丙基溴化铵等溴化物;四甲基碘化铵、四乙基碘化铵、四正丙基碘化铵、苄基三甲基碘化铵、苄基三乙基碘化铵、苄基三丙基碘化铵等碘化物等。在这些之中,优选四丁基溴化铵。

[0152] 相转移催化剂的使用量,相对于式(2)表示的化合物1摩尔优选为0.001摩尔~10摩尔、更优选为0.01~1摩尔。通过在该范围内使用相转移催化剂,能够收率良好地得到目标物。

[0153] 通过经过该工序B2,式(14)表示的二卤代甲基吡啶衍生物和/或式(15)表示的三卤代甲基吡啶衍生物转化为式(3)表示的单卤代甲基吡啶衍生物。由此,反应体系中的式(3)表示的单卤代甲基吡啶衍生物的含有率变高,变得容易分离。

[0154] 在上述工序B1~B2中的各反应结束后,可以进行通常的后处理操作。并且,可将作为目标的式(3)表示的单卤代甲基吡啶衍生物分离。另外,如果需要生成物的纯化,则可以采用蒸馏、萃取、重结晶或柱色谱等公知惯用的纯化方法。

[0155] 目标生成物的结构可通过¹H-NMR谱、IR谱、质谱的测定、元素分析等进行鉴定、确认。

[0156] 通过本发明的制造方法得到的卤代甲基吡啶衍生物可用作:有助于农学院艺作物生长的农药制剂的有效成分的制造中间体,甲壳类、贝类的附着防止剂的有效成分的制造中间体,杀菌剂的有效成分的制造中间体,或者墙壁、浴缸或鞋、衣服的防菌·防霉剂的有效成分的制造中间体。通过经过该制造中间体,能够便宜且有效地制造农药制剂、杀菌剂、防菌·防霉剂等的有效成分。

[0157] 3.在工业上有利地制造对植物病害的防除效果优异的四唑基脒衍生物的方法

[0158] 本发明的式(9)表示的四唑基脒衍生物为新型物质,作为式(10)表示的四唑基脒衍生物的制造中间体而有用。

[0159] 式(9)表示的四唑基脒衍生物的制造方法包括使式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物与式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物反应的工序C1。

[0160] 另外,式(10)表示的四唑基脒衍生物的制造方法包括上述工序C1、以及使碱作用于上述工序C1中的反应生成物的工序C2。

[0161] (工序C1)

[0162] 本发明的制造方法的原料物质为式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物。

[0163] 式(7)中的 R^{1C} 表示无取代或具有取代基的烷基、或者无取代或具有取代基的烷氧基。 R^{1C} 中的取代基只要是对与式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物的反应为惰性的取代基,就没有特别限定。

[0164] R^{1C} 中的烷基可以为直链状,也可以为支链状,还可以是环状。另外,该烷基优选构成碳原子数为1~6的烷基。

[0165] 作为无取代的烷基,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正辛基;环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、2,2-二甲基环丙基、~~莰~~基等。

[0166] 作为具有取代基的烷基,可举出氯甲基、氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丁基、甲氧基丁基、甲氧基己基、丙氧基辛基、2-甲氧基-1,1-二甲基乙基、1-乙氧基-1-甲基乙基、甲酯基甲基、1-乙酯基-2,2-二甲基-3-环丙基;羟甲基、羟乙基、1-羟丙基等。作为具有取代基的烷基,优选卤代烷基。

[0167] R^{1C} 中的烷氧基可以为直链也可以为支链状,还可以为环状。该烷氧基优选构成碳原子数为1~6的烷氧基。

[0168] 作为无取代的烷氧基,可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正癸氧基;环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、~~莰~~基氧基等。

[0169] 作为具有取代基的烷氧基,例如可举出氯甲氧基、氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-乙氧基丁氧基、4-丁氧基丁氧基、1-丁氧基戊氧基、氟甲氧基甲氧基、二氯甲氧基甲氧基、1,2-二溴-3-甲氧基丙氧基、3-异丙氧基-2-甲基丙氧基等。

[0170] 在式(7)中, R^{2C} 表示无取代或具有取代基的烷氧基羰基、或者无取代或具有取代基的酰基,作为具体例,可举出与上述 R^{2b} 相同的基团。

[0171] 在这些之中,式(7)中的 R^{2C} 优选无取代或具有取代基的苯甲酰基。

[0172] 作为具有取代基的苯甲酰基,可举出2,6-二甲氧基苯甲酰基、3,5-硝基苯甲酰基、2,4,6-三氯苯甲酰基、4-氯苯甲酰基等。

[0173] 式(7)中的X表示卤素原子。作为卤素原子,可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。在这些之中,优选氯原子或溴原子。

[0174] 式(7)中的Z表示卤素原子、氰基、硝基、羟基、硫醇基、甲酰基、羧基、无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、无取代或具有取代基的杂环基、 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 、或 CO_2R^3 。

[0175] Z中的卤素原子可举出与X中的卤素原子相同的卤素原子。

[0176] Z中的无取代的氨基是具有 NH_2 -结构的基团。作为具有取代基的氨基,可举出甲基氨基、二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、叔丁氧基羰基甲基氨基、叔丁氧基羰基氨基、乙酰基甲基氨基、乙酰基乙基氨基、苯甲酰基甲基氨基等。

[0177] Z中的无取代或具有取代基的烷基可举出与上述 R^{10} 中的无取代或具有取代基的烷基相同的基团。

[0178] Z中的无取代或具有取代基的烯基优选构成碳原子数为2~8的烯基。

[0179] 作为无取代的烯基,可举出乙烯基、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。

[0180] 作为具有取代基的烯基,可举出2-氯乙烯基、2-氟乙烯基、3,3,3-三氟-1-戊烯基、1,2,2-三氟乙烯基、2,3,3-三氟-2-丙烯基、2,3,3-三碘-2-丙烯基、2-甲氧基乙烯基等。

[0181] Z中的无取代或具有取代基的炔基优选构成碳原子数为2~8的炔基。

[0182] 作为无取代的炔基,可举出乙炔基、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、2-甲基-3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-甲基-3-戊炔基、1-己炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基等。

[0183] 作为具有取代基的炔基,可举出2-氯乙炔基、2-氟乙炔基、3-氟-1-丙炔基、3,3,3-三氟-1-丙炔基、3-氟-2-丙炔基、3-碘-2-丙炔基等。

[0184] Z中的无取代或具有取代基的芳基为单环或多环的芳基。多环芳基只要至少一个环是芳香环即可,其余的环可以是饱和脂环、不饱和脂环或芳香环中的任一种。

[0185] 作为无取代的芳基,可举出苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、茚基、茚满基、四氢化萘基等。

[0186] 作为具有取代基的芳基,可举出6-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,6-二氟苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-亚甲基二氧苯基、3-苯氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-甲氧基-1-萘基等。

[0187] 作为Z中的无取代的杂环基,可举出呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基等不饱和五元杂环基;吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、5-氯-3-吡啶基、3-三氟甲基-2-吡啶基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、吡嗪-2-基、嘧啶-5-基、1,3,5-三嗪-2-基、1,2,4-三嗪-3-基等不饱和六元杂环基;四氢呋喃-2-基、四氢吡喃-4-基、哌啶-3-基、吡咯烷-2-基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、噁唑啉-2-基等饱和或部分不饱和杂环基等。

[0188] 作为具有取代基的杂环基,可举出3-三氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲氧基-2-吡啶基、3-甲基-1-吡唑基、4-三氟甲基-1-咪唑基、3,4-二氟吡咯烷基等。

[0189] Z中的 OR^3 、 $S(O)_pR^3$ 、 COR^3 和 CO_2R^3 中的 R^3 表示无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、或者无取代或具有取代基的杂环基。 p 表示括号内的氧原子的数目且为0~2中的任一整数。

[0190] 作为 R^3 中的无取代或具有取代基的氨基、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烯基、无取代或具有取代基的炔基、无取代或具有取代基的芳基、以及无取代或具有取代基的杂环基,可举出与上述 R^{1C} 和Z的说明中所示的那些基团相同的基团。

[0191] 作为 OR^3 的具体例,可举出甲氧基、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、甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、乙烯基氧基、1-丙烯基氧基、2-丙烯基氧基、乙炔基氧基、1-丙炔基氧基、2-丙炔基氧基、氨基氧基、甲基氨基氧基、二乙基氨基氧基、甲氧基羰基氨基氧基、苯氧基、三氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟乙氧基等。

[0192] 作为 $S(O)_pR^3$ 的具体例,可举出二甲基氨基硫基、氯甲基硫基、3-丁烯基硫基、乙炔基硫基、3-甲基苯基硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、1-丁烯基亚磺酰基、1-己炔基亚磺酰基、2,3-二甲基苯基亚磺酰基、甲基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、N-乙基-N-甲基氨基磺酰基、正己基磺酰基、2-甲基-2-丁烯基磺酰基、2-丙炔基磺酰基、2-萘基磺酰基、苯基磺酰基、2-硝基苯基磺酰基、对甲苯磺酰基等。

[0193] 作为 COR^3 的具体例,可举出乙酰基、苯甲酰基、丙酰基、异丙基羰基、叔丁基羰基、环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、乙烯基羰基、1-丙烯基羰基、2-丙烯基羰基、异丙烯基羰基、1-丙炔基羰基、2-丙炔基羰基、3-丁烯基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、N-甲基-N-乙基氨基羰基、氮丙啶基羰基、氮杂环丁烷基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、吗啉基羰基、哌嗪基羰基、N-甲基哌嗪基羰基等。

[0194] 作为 CO_2R^3 的具体例,可举出甲氧基羰基、三氟甲氧基羰基、1-戊烯基氧羰基、2-丙炔基氧羰基、苯氧基羰基等。

[0195] 在这些之中,作为式(7)中的Z,优选卤素原子、无取代或具有取代基的氨基、无取代的烷基、 OR^3 和 SR^3 ,进一步优选无取代或具有取代基的氨基、无取代的烷基、 OR^3 和 SR^3 。作为Z中的无取代或具有取代基的氨基,优选无取代的氨基和二烷基氨基,作为无取代的烷基,优选构成碳原子数为1~4的基团,作为 OR^3 ,优选构成碳原子数为1~4的烷氧基,作为 SR^3 ,优选构成碳原子数为1~4的烷硫基。

[0196] 式(7)中的 m 表示Z的取代数且为0~3中的任一整数。 m 为2以上时,多个Z彼此可互相相同,也可不同。特别优选 m 为0。

[0197] 式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物例如能够通过使结构对应的2-取代氨基-6-甲基吡啶衍生物与卤化剂反应而得到。

[0198] 在工序C1中,与式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物反应的物质为式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物。

[0199] 式(8)中,Y表示无取代或具有取代基的烷基。Y中的无取代或具有取代基的烷基可举出与上述 R^{1C} 的说明中所示的烷基相同的基团。在Y中,无取代或具有取代基的烷基优选无取代的烷基,更优选构成碳原子数为1~6的无取代的烷基,进一步优选甲基。

[0200] 式(8)中,A表示卤素原子、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷

氧基、氰基、无取代或具有取代基的烷基磺酰基、硝基、或者无取代或具有取代基的芳基。

[0201] A中的卤素原子、无取代或具有取代基的烷基、无取代或具有取代基的烷氧基、以及无取代或具有取代基的芳基可以举出与上述 R^{1c} 和Z的说明中所示的那些基团相同的基团。在A中,作为无取代或具有取代基的烷基,优选无取代的烷基或卤代烷基,更优选构成碳原子数为1~6的无取代的烷基或构成碳原子数为1~6的卤代烷基。在A中,作为无取代或具有取代基的烷氧基,优选无取代的烷氧基或卤代烷氧基,更优选构成碳原子数为1~6的无取代的烷氧基或构成碳原子数为1~6的卤代烷氧基。

[0202] 作为A中的无取代的烷基磺酰基,可举出甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、叔丁基磺酰基等。作为具有取代基的烷基磺酰基,可举出2-吡啶基甲基磺酰基、3-吡啶基甲基磺酰基、氯甲基磺酰基;氰基甲基磺酰基、1-氰基乙基磺酰基、2-氰基乙基磺酰基、硝基甲基磺酰基、氯甲基磺酰基、氟甲基磺酰基、二氟甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、2-氟乙基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、甲氧基甲基磺酰基、乙氧基甲基磺酰基、1-甲氧基乙基磺酰基、2-甲氧基乙基磺酰基、2-氯乙氧基甲基磺酰基等。在A中,作为无取代或具有取代基的烷基磺酰基,优选无取代的烷基磺酰基,更优选构成碳原子数为1~6的无取代的烷基磺酰基。

[0203] 式(8)中, n_c 表示A的取代数且为0~5中的任一整数。 n_c 为2以上时,A彼此可互相相同,也可不同。特别优选 n_c 为0。

[0204] 工序C1中的式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物与式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物的反应是卤素基团与羟基进行偶联的公知反应。该反应例如可按照日本特开2003-137875号公报、W003/016303号小册子记载的方法进行。一般,该反应在碱的存在下进行。

[0205] 作为在该反应中使用的碱,可举出氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;氢氧化镁、氢氧化钙等碱土金属氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸钙等碳酸盐;氢化钠、氢化钙等氢化物;甲醇钠、乙醇钠、甲醇镁等金属醇盐;三乙基胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、4-(二甲基氨基)吡啶、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-烯等有机碱等。这些碱可以单独使用一种或将两种以上组合使用。

[0206] 相对于式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物1摩尔,工序C1中的碱的使用量通常为0.01~100摩尔,优选为0.1~5摩尔。

[0207] 工序C1中的反应可以在溶剂存在下或无溶剂下进行。

[0208] 作为使用的溶剂,只要是对本反应为惰性的溶剂,就没有特别限定。例如,可举出戊烷、己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯等烃系溶剂;二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等卤素系溶剂;乙腈、丙腈等腈系溶剂;二乙基醚、二噁烷、四氢呋喃等醚系溶剂;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等酰胺系溶剂;二甲基亚砷等亚砷系溶剂;水;以及它们的混合溶剂等。

[0209] 式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物与式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物的反应对其顺序等没有特别限定。例如,也可在含有式(7)表示的卤代甲基吡啶衍生物的有机溶剂溶液中添加碱和式(8)表示的四唑基羟基亚氨基衍生物而进行反应。

[0210] 工序C1中的从反应开始时至反应结束时的温度可以为恒定,也可以发生变化,通常为-70℃~+200℃的范围的温度,优选为-20℃~+100℃的范围的温度。反应时间根据反

应规模等也有不同,通常为30分钟~24小时。

[0211] 通过经过该工序C1,能够在工业上有利地得到式(9)表示的四唑基脒衍生物。式(9)表示的四唑基脒衍生物为新型物质,是作为以下所述的式(10)表示的四唑基脒衍生物的制造中间体有用的物质。

[0212] 应予说明,式(9)中的 R^{1C} 、 R^{2C} 、Z、m、A、nc和Y表示与式(7)或式(8)中的那些符号相同的含义。

[0213] (工序C2)

[0214] 接着,在工序C2中,通过使碱作用于上述工序C1中的反应生成物,能够得到式(10)表示的四唑基脒衍生物。

[0215] 应予说明,可以不进行经过上述工序C1而得到的反应液的纯化操作,而使反应生成物、即式(9)表示的四唑基脒衍生物与碱反应,也可以进行经过上述工序C1而得到的反应液的纯化操作,将反应生成物、即式(9)表示的四唑基脒衍生物分离,并使其与碱作用。作为纯化操作,可举出蒸馏、重结晶或柱色谱等。

[0216] 在工序C2中使用的碱只要是能够使式(9)表示的四唑基脒衍生物中的 R^{2C} 脱离的碱,就没有特别限定。例如,作为碱,可举出氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;氢氧化镁、氢氧化钙等碱土金属氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸钙等碳酸盐;氢化钠、氢化钙等氢化物;甲醇钠、乙醇钠、甲醇镁等金属醇盐;三乙基胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、4-(二甲基氨基)吡啶、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-烯等有机碱等。这些碱可以单独使用一种或将两种以上组合使用。

[0217] 相对于式(9)表示的四唑基脒衍生物1摩尔,工序C2中的碱的使用量通常为0.01~100摩尔,优选为0.1~5摩尔。应予说明,不从在工序C1中得到的反应液中除去碱而直接将工序C1中得到的反应液用于工序C2时,可以考虑在工序C1中使用的碱的量来调整工序C2中添加的碱的量。

[0218] 工序C2中的反应可在溶剂存在下或无溶剂下进行。作为使用的溶剂,只要是对本反应为惰性的溶剂,就没有特别限定。作为具体例,可举出与工序C1的说明中例示的溶剂相同的溶剂。如果使工序C2中使用的溶剂与工序C1中使用的溶剂相同,则从工序C1向工序C2转移时,不需要进行溶剂的置换,因此在制造成本方面有利。

[0219] 使碱作用于工序C1中的反应生成物的顺序等没有特别限制。例如,可以在含有工序C1中的反应生成物、即式(9)表示的四唑基脒衍生物 的有机溶剂溶液中添加碱而进行反应。

[0220] 工序C2中的从反应开始时至反应结束时的温度可以为恒定,也可以发生变化,通常为0℃~溶剂沸点的范围的温度,优选为10~60℃的范围的温度。反应时间根据碱浓度、反应规模等而也有不同,通常为5分钟~24小时。

[0221] 通过经过该工序C2,能够在工业上有利地得到式(10)表示的四唑基脒衍生物。

[0222] 应予说明,式(10)中的 R^{1C} 、Z、m、A、nc和Y表示与式(7)或式(8)中的那些符号相同的含义。

[0223] 在工序C2的反应结束后,可以进行通常的后处理操作。并且,可将作为目标的式(10)表示的四唑基脒衍生物分离。另外,如果需要生成物的进一步纯化,则可以采用蒸馏、

萃取、重结晶或柱色谱等公知惯用的纯化方法。

[0224] 目标生成物的结构可通过¹H-NMR谱、IR谱、质谱的测定、元素分析等进行鉴定、确认。

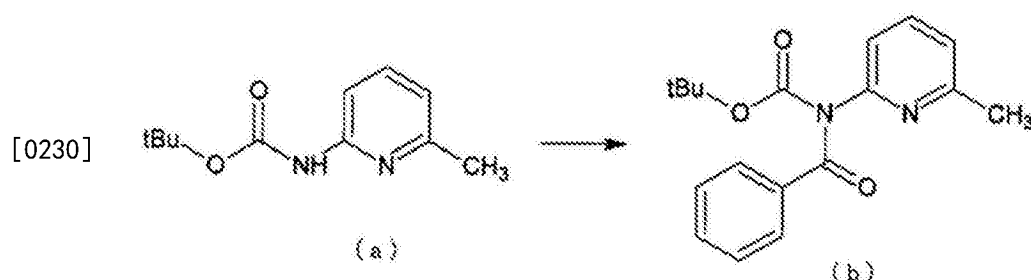
[0225] 在本发明的制造方法中得到的式(10)表示的四唑基脒衍生物可以制成盐。该盐可以按照常规方法通过使酸作用于式(10)表示的四唑基脒衍生物来制造。

[0226] 通过本发明的制造方法得到的式(10)表示的四唑基脒衍生物或其盐适合作为杀菌剂等的有效成分。该杀菌剂可以用作例如：有助于农园艺作物生长的农药制剂，甲壳类、贝类的附着防止剂，或者墙壁、浴缸或鞋、衣服的防菌、防霉剂。

[0227] 实施例

[0228] 接着，举出实施例，进一步详细说明本发明，但本发明不应解释为仅限于这些实施例。

[0229] (实施例A1)

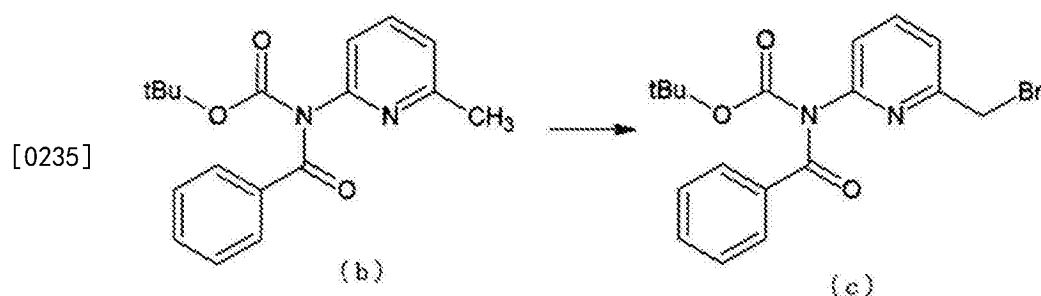


[0231] 将化合物(a)10.52g(2.5mmol)溶解于甲苯1.25ml(0.5L/mol)中。在室温下将化合物(a)溶液滴加到在甲苯/N,N-二甲基甲酰胺的4/1混合溶剂(2L/mol)中添加氢化钠(55%)0.13g(1.2eq)而得到的液体中，在该温度下熟化30分钟。

[0232] 然后，在冷却条件下滴加苯甲酰氯0.42g(1.2eq)，在该温度下熟化20分钟。

[0233] 用乙酸乙酯(2L/mol)萃取2次，用饱和食盐水(2L/mol)清洗，用无水硫酸镁干燥，过滤浓缩。然后，将得到的结晶用冷却的正己烷(2L/mol)清洗。得到了式(b)表示的化合物(以下标记为“化合物(b)”)0.66g。收率为84.6%。

[0234] (实施例A2)

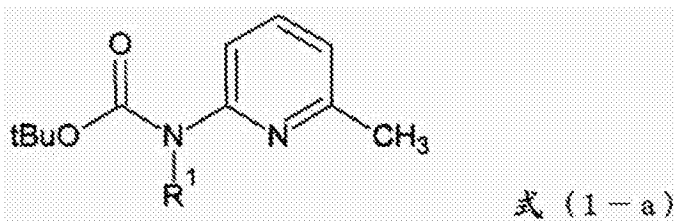


[0236] (溴化)

[0237] 将化合物(b)0.31g(1mmol)溶解于氯苯4ml(4L/mol)中，向其中依次添加2,5-二叔丁基对苯二酚0.29g(1eq.)、2,2'-偶氮二异丁腈0.03g(0.2eq.)，在90℃搅拌1小时。将该液体冷却至室温。用1N-氢氧化钠水溶液清洗，用无水硫酸镁干燥，接着将溶剂减压馏去。将残渣用硅胶柱色谱(展开溶剂：己烷/乙酸乙酯=3/1)纯化，得到了式(c)表示的化合物0.15g(收率38%)。

[0238] 利用与上述制造方法相同的方法得到了表1所示的式(1-a)表示的化合物和表2所示的式(1-b)表示的化合物、表3所示的式(1)表示的化合物。将这些化合物的物性等示于表1和表2。应予说明,表中的MeOCO表示甲氧基羰基、EtOCO表示乙氧基羰基、Ac表示乙酰基、Bz表示苯甲酰基。

[0239]



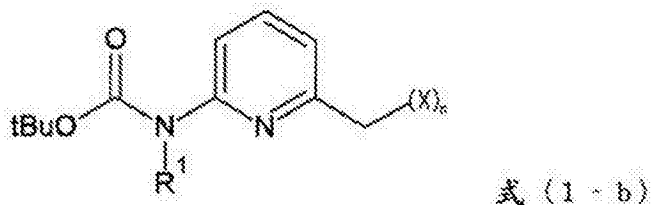
[0240] [表1]

[0241] 表1

[0242]

化合物编号	R ¹	物性	NMR
a-1	MeOCO	m.p. 57.5-57.6°C	
a-2	EtOCO		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.2(t, 3H), 1.4(s, 9H), 2.5(s, 3H), 4.2(q, 2H), 7.0(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.6(t, 1H)
a-3	Ac	m.p. 77.4-77.5°C	
a-4	Bz	m.p. 93.7-93.8°C	
a-5	p-NO ₂ -Bz	m.p. 114.8-114.9°C	

[0243]



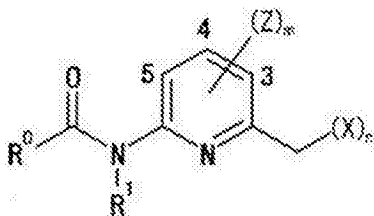
[0244] [表2]

[0245] 表2

[0246]

化合物编号	X	n	R ¹	物性	NMR
a-6	Br	1	MeOCO	m.p. 82.8–82.9°C	
a-7	Br	1	EtOCO	m.p. 63.9–64.0°C	
a-8	Br	1	Ac	m.p. 98.6–100.4°C	
a-9	Br	1	Bz		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.3(s, 9H), 4.4(s, 2H), 7.29(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.4(d, 2H), 7.5(d, 1H), 7.8(m, 3H)
a-10	Cl	1	Bz		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.3(s, 9H), 4.6(s, 2H), 7.3(d, 1H), 7.45(m, 3H), 7.5(d, 1H), 7.8(m, 3H)
a-11	Cl	1	p-NO ₂ -Bz	m.p. 89.5–89.6°C	

[0247]



式 (1)

[0248] [表3]

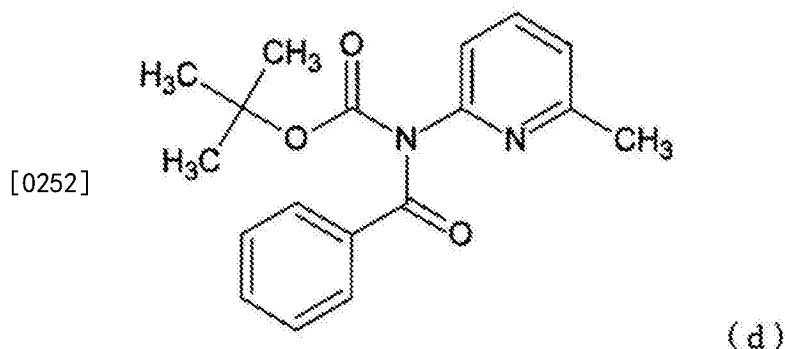
[0249] 表3

[0250]

化合物编号	R ⁰	R ¹	(Z) _m	(X) _n
a-12	tBuO	MeOCO	H	F
a-13	tBuO	EtOCO	H	Cl
a-14	tBuO	Ac	H	Br ₃
a-15	tBuO	Bz	H	I
a-16	tBuO	p-NO ₂ -Bz	H	Br ₂
a-17	MeOCH ₂ O	MeOCO	H	H
a-18	EtOC ₂ H ₄ CH(Me)O	Bz	H	H
a-19	iPrOC ₃ H ₆ O	Ac	H	H
a-20	(MeO) ₂ CHCH ₂ C(Me) ₂ O	EtOCO	H	H
a-21	MeOC ₂ H ₄ CH(EtO)O	Ac	H	H
a-22	MeOCH ₂	Bz	H	Br ₂
a-23	(MeO) ₂ CH ₂	p-NO ₂ -BZ	H	Br
a-24	MeC(EtO) ₂	Ac	H	H
a-25	(MeO) ₂ C ₂ H ₄	MeOCO	H	H
a-26	EtOCH ₂	EtOCO	H	H

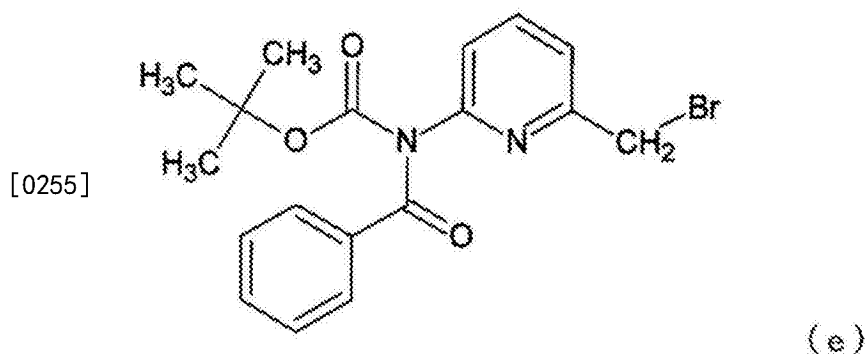
a-27	1,3-二氧杂环己烷-2-基-甲基	MeOCO	H	H
a-28	1,3-二氧杂环己烷-2-基-乙基	EtOCO	H	F
a-29	1,3-二氧杂环己烷-2-基-丙基	Ac	H	G1
a-30	1,2-二氧杂环己烷-2-基-丁基	Bz	H	Br
a-31	1,3-二氧杂环己烷-2-基-戊基	p-NO ₂ -Bz	H	I
a-32	MeC=NOMe	MeOCO	H	H
a-33	MeC=NOnPr	EtOCO	H	H
a-34	EtC=NOEt	Ac	H	H
a-35	nPrC=NOMe	Bz	H	H
a-36	iPrC=NOMe	D-NO ₂ -Bz	H	H

[0251] (实施例B1): 苯甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯的制造



[0253] 在经氮置换的反应器中加入N,N-二甲基甲酰胺40ml,向其中添加氢化钠5.23g(纯度55%)和甲苯160ml。在20℃~25℃的温度范围,在该悬浮液中经20分钟滴加(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯20.8g的甲苯50ml溶液。滴加结束后,在20℃~25℃的温度范围搅拌30分钟。然后,冷却至5℃以下,在0℃~5℃的温度范围,经15分钟滴加 苯甲酰氯 13.9ml。滴加结束后,在0℃~5℃的温度范围搅拌10分钟。然后,将反应液注入冰水200ml中,分液成有机层和水层。将水层用甲苯20ml萃取,与之前的有机层混合。将其用水50ml清洗2次,接着,用饱和食盐水50ml清洗1次。减压除去溶剂。在残渣中添加己烷,将其减压浓缩。在残渣中添加己烷50ml,加热至60℃。然后缓慢冷却至10℃。在10℃以下搅拌30分钟。过滤该液体。将固态物用己烷20ml清洗2次,加热干燥。得到了式(d)表示的化合物29.1g(93%)。

[0254] (实施例B2): 苯甲酰基-(6-溴甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯的制造



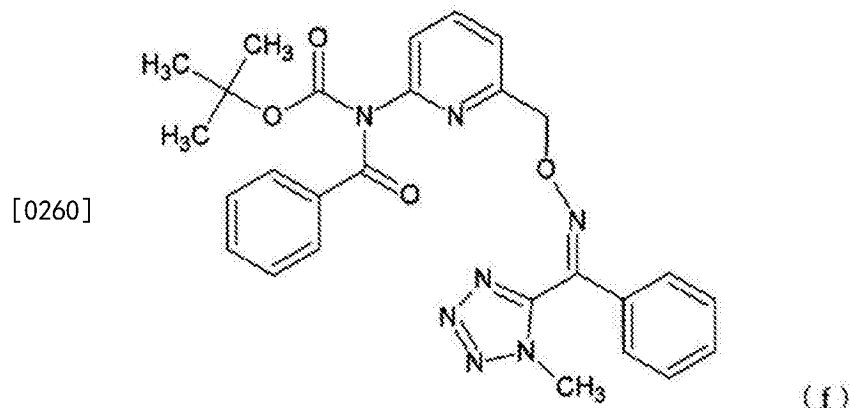
[0256] 将苯甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯29.1g溶解于氯苯372ml中。向

其中添加碳酸氢钠7.8g。加热至90℃,接着添加偶氮二异丁腈3.1g,将1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲26.6g分成10份,经80分钟进行添加。添加结束后,在90℃搅拌30分钟。然后,冷却至室温,用1当量的氢氧化钠140ml清洗,接着用水70ml和饱和食盐水23ml的混合水进行清洗。

[0257] 将得到的有机层冷却至5℃以下,一边用薄层色谱法确认反应一边分别分开添加50%氢氧化钠14.9g、亚磷酸二乙酯12.0ml和四丁基氯化铵1.5g。添加结束后,在0℃~5℃的温度范围搅拌15分钟。

[0258] 用薄层色谱法确认了二溴体和三溴体的斑点消失、且式(e)表示的化合物(单溴体)生成。反应液不进行后处理而直接用于实施例B3。

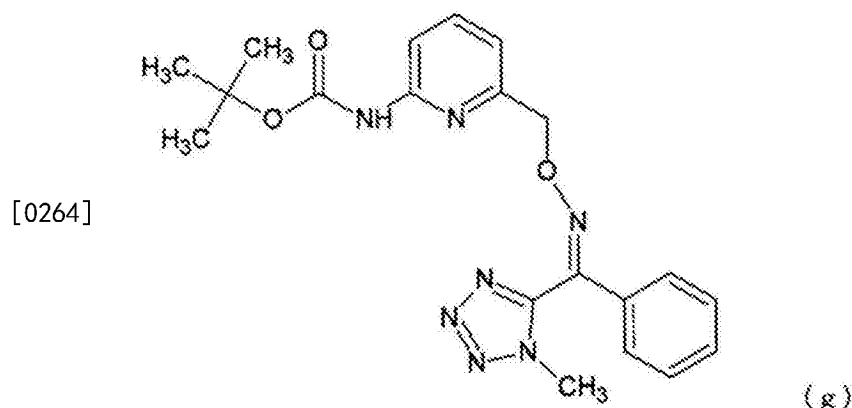
[0259] (实施例B3): 苯甲酰基-{6-([Z]-(1-甲基-1H-5-四唑基)苯基亚甲基氨基氧甲基)-2-吡啶基}氨基甲酸叔丁酯的制造



[0261] 在实施例B2中得到的反应液中添加20%氢氧化钠37.2g,在20℃~25℃的温度范围搅拌30分钟。然后,添加(1-甲基-1H-5-四唑基)-苯基-甲酮肟18.9g,在20℃~25℃的温度范围搅拌3.5小时。

[0262] 用薄层色谱法确认了目标物消失、且生成式(f)表示的化合物。反应液不进行后处理而直接用于实施例B4。

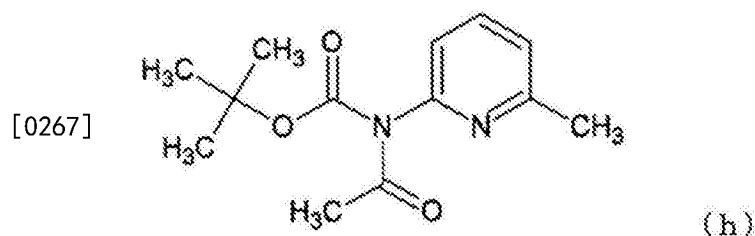
[0263] (实施例B4): {6-([Z]-(1-甲基-1H-5-四唑基)苯基亚甲基氨基氧甲基)-2-吡啶基}氨基甲酸叔丁酯的制造



[0265] 在实施例B3中得到的反应液中添加20%氢氧化钠37.2g,在40℃搅拌15小时。用薄层色谱法确认了原料消失、且目标物生成。然后,将反应液分液成有机层与水层。将有机层用1当量的氢氧化钠93ml清洗。用氯苯23ml萃取水层,与之前的有机层混合,将其用饱和食

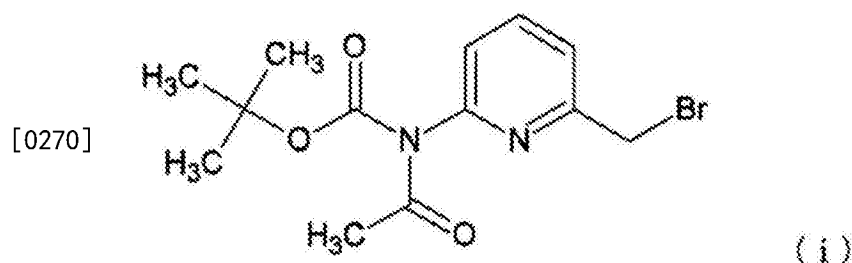
盐水47ml清洗。减压除去溶剂,在残渣中添加甲醇,减压浓缩。再进行2次甲醇添加-减压浓缩。向其中添加甲醇47ml,进行加热回流而制成均匀溶液。然后,缓慢冷却至10℃,在10℃以下搅拌30分钟。过滤该液体。将固态物用甲醇19ml清洗2次,加热干燥。得到了式(g)表示的化合物26.6g。该固态物的熔点为141.5~141.6℃。自苯甲酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(实施例B2)的连续收率(通し收率)为70%。

[0266] (实施例B5):乙酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯的制造



[0268] 代替苯甲酰氯而使用乙酰氯,除此以外,以与制造例B1相同的方法制造式(h)表示的化合物。该化合物的熔点为77.4~77.5℃。

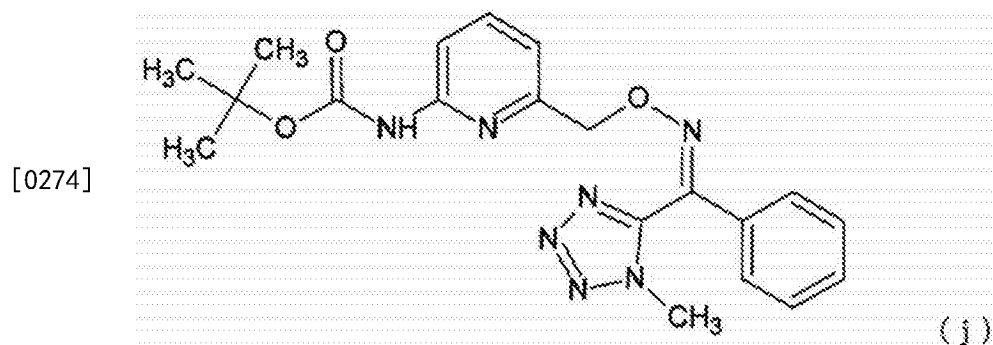
[0269] (实施例B6):乙酰基-(6-溴甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯的制造



[0271] 将乙酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯1.05g(4.2mmol)溶解于氯苯17ml(4L/mol)中。向其中加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲1.2g(1当量)和2,2'-偶氮二异丁腈0.14g(20mol%),在90℃搅拌1小时。然后,冷却反应液,将析出物过滤,将滤液浓缩至约一半的量。

[0272] 在冷却下在得到的残渣中加入亚磷酸二乙酯0.58g和二异丙基乙基胺0.54g,在室温下搅拌19小时。用薄层色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:4(容量比))确认原料消失后,用氯仿萃取3次。将萃取物用无水硫酸镁干燥,过滤,接着减压除去溶剂。

[0273] (实施例B7):{6-([Z]-(1-甲基-1H-5-四唑基)苯基亚甲基-氨基氧甲基)-2-吡啶基}氨基甲酸叔丁酯的制造

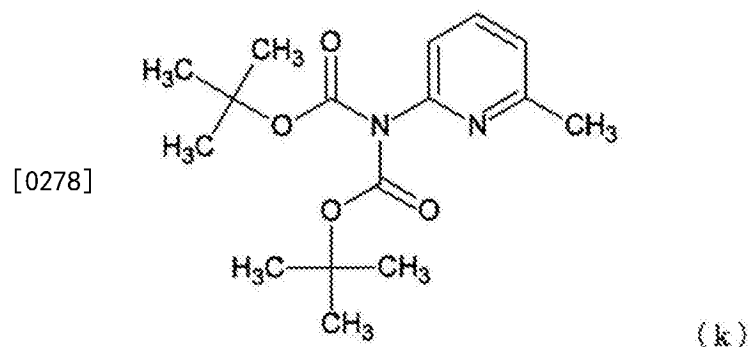


[0275] 将(1-甲基-1H-5-四唑基)-苯基-甲酮-肟0.85g溶解于氯苯6ml(1.5L/mol)中。在0℃下向其中滴加20%氢氧化钠水溶液1.75ml(2当量)、四丁基溴化铵0.27g(20mol%)、以及

将实施例B6中得到的残渣溶解于氯苯3ml(0.8L/mol)而得到的液体。在室温下搅拌一晚。用薄层色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:4)确认原料消失后,用氯仿萃取3次。将有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,接着减压除去溶剂。将残渣用自动分取装置(山善公司制)进行纯化,以收率67.4%得到了乙酰基-{6-([Z]-(1-甲基-1H-5-四唑基)苯基亚甲基-氨基氧甲基)-2-吡啶基}氨基甲酸叔丁酯。

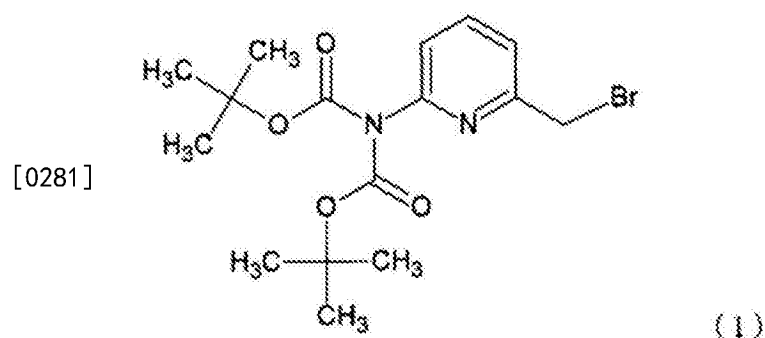
[0276] 将得到的乙酰基-{6-([Z]-(1-甲基-1H-5-四唑基)苯基亚甲基-氨基氧甲基)-2-吡啶基}氨基甲酸叔丁酯1.28g(2.835mmol)溶解于甲醇23ml(8L/mol)中。向其中加入10%氢氧化钠水溶液3.51ml(3当量),在室温下搅拌15小时。接着,浓缩反应液。将其进行水洗、己烷清洗,接着用少量的甲醇清洗。然后,进行风干,得到了目标物0.98g(收率84.5%)。自(乙酰基-(6-甲基-吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例B6)的连续收率为73.8%。

[0277] (实施例B8):叔丁氧基羰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯的制造



[0279] 将6-甲基-吡啶-2-基胺38g、双(叔丁氧基羰基)氧化物169g、三乙基胺18ml(2.48g)和吡啶18ml(1.84g)溶解于二甲基甲酰胺340ml中。将该液体缓慢加热。一边观察产生的二氧化碳的状态一边最终将液体温度上升至90℃。在该温度下熟化5小时。用薄层色谱法确认原料消失后,将反应液注入饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各500ml的混合液中,接着用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩。然后,进行柱纯化,得到了目标物81g(74.7%)。

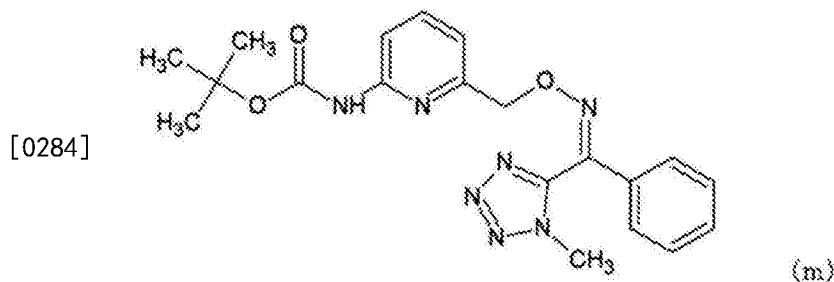
[0280] (实施例B9):2-双(叔丁氧基羰基)氨基-6-溴甲基-吡啶的制造



[0282] 在叔丁氧基羰基-(6-甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯102.8g(334mmol)中加入2,2'-偶氮二异丁腈10.95g(20mol%)和氯苯1330ml。向其中加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲95.31g,以2℃/分钟将液体温度上升至90℃,在该温度下熟化1小时。然后,将反应液冷却至20℃,将晶析物过滤,将氯苯馏去一半的量。将得到的残渣冷却至10℃以下,加入二异丙基乙基胺46.03g(43ml)和亚磷酸二乙酯43.08g(58ml),在室温下熟化16.5小时。用薄层色谱法确认原料消失后,用3当量的盐酸300ml清洗,进而用饱和食盐水500ml清洗。将其

用无水硫酸镁干燥, 过滤, 得到了2-双(叔丁氧基羰基)氨基-6-溴甲基-吡啶溶液。

[0283] (实施例B10): {6-([Z]-(1-甲基-1H-5-四唑基)苯基亚甲基-氨基氧甲基)-2-吡啶基}氨基甲酸叔丁酯的制造

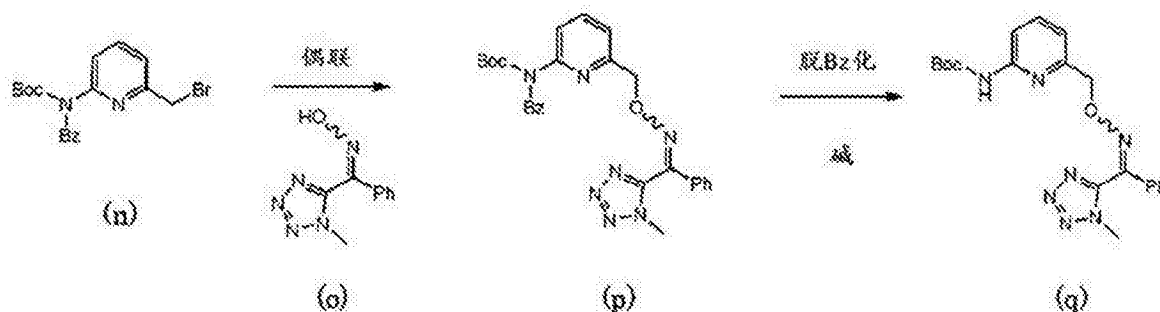


[0285] 在实施例B9中得到的2-双(叔丁氧基羰基)氨基-6-溴甲基-吡啶溶液中加入(1-甲基-1H-5-四唑基)-苯基-甲酮-肟67.7g、1当量的氢氧化钠水溶液667ml和四丁基溴化铵5.4g(5mol%), 在室温下熟化2小时。用薄层色谱法确认原料消失后, 添加水500ml和氯仿500ml, 进行萃取。用氯仿500ml萃取水层, 用水500ml进行清洗。将其用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将得到的残渣溶解于甲醇2.5l中, 在室温下向其中加入1当量的氢氧化钠水溶液1l。在室温下进行约20小时反应。

[0286] 将析出的结晶过滤。将得到的结晶用水500ml清洗3次, 在干燥器中干燥, 得到了目标物的Z体98.16g(纯度98.5%、收率72.6%)。另一方面, 在滤液中加入水5L, 用乙酸乙酯1000ml进行3次萃取。用水1l清洗乙酸乙酯层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将得到的残渣用Biotage分取装置进行纯化, 得到了6.1g的目标物(E:Z体混合)。合计收率为77.1%。

[0287] 实施例C1

[0288]



[0289] 在将式(n)表示的化合物5.87g(15mmol)溶解于氯苯44mL而成的溶液54.7g中加入浓度5重量%的NaOH水溶液48.0g(60mmol)、四丁基溴化铵0.24g(0.75mmol)、式(o)表示的化合物3.77g(纯度97.0wt%, 18mmol)。

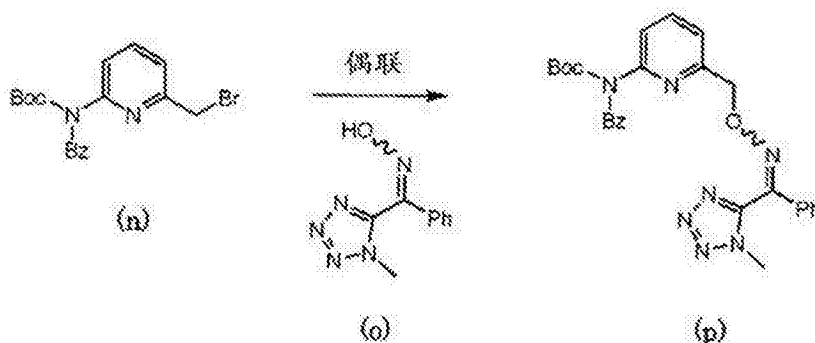
[0290] 将其在室温下搅拌4小时, 用高效液相色谱法确认了式(n)表示的化合物的消失和式(p)表示的化合物的生成。

[0291] 将该反应液升温至40℃, 加入浓度28重量%的NaOH水溶液4.29g(30mmol)。在40℃搅拌2.5小时。然后, 静置一晚。接着在40℃搅拌3.5小时。将该反应液进行分液而得到有机相, 将该有机相依次用浓度1mol/L的NaOH水溶液和水清洗。将清洗后的有机相用蒸发器浓缩, 将得到的残渣用甲醇进行晶析, 得到了白色结晶6.08g(14.8mmol, 收率99%)。

[0292] 得到的白色结晶显示与W003/016303的表3的化合物编号(3)-8相同的物性值。确认了得到的白色结晶为式(q)表示的化合物。

[0293] 实施例C2

[0294]



[0295] 将式(n)表示的化合物0.47g(1.28mmol)溶解于乙腈5mL中,装入碳酸钾0.2g(1.4mmol)。加入式(o)表示的化合物0.3g(1.4mmol),在室温下搅拌30分钟。然后,静置一晚。将该反应液过滤,将滤液减压浓缩。将得到的残渣用柱色谱进行纯化而得到了白色结晶300mg(0.58mmol,收率46%)。得到的白色结晶的NMR测定结果如下。

[0296] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm}): 1.25(\text{s}, 9\text{H}), 3.87(\text{s}, 3\text{H}), 5.30(\text{s}, 2\text{H}), 7.21-7.81(\text{m}, 13\text{H})$ 。

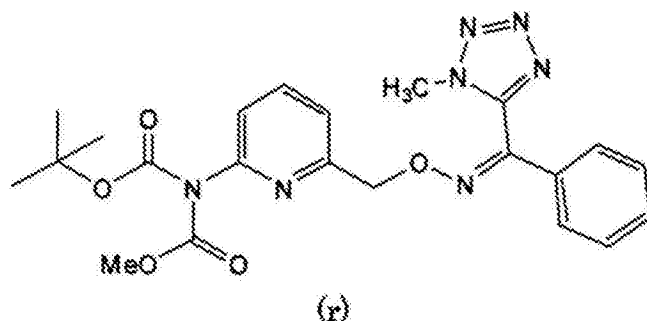
[0297] 确认了得到的白色结晶为式(p)表示的化合物。

[0298] 实施例C3

[0299] 将式(n)表示的化合物替换为2-(叔丁氧基羰基甲氧基羰基氨基)-6-溴甲基吡啶,除此以外,按照与实施例C2相同的方法得到式(r)表示的化合物。式(r)表示的化合物的NMR测定结果如下。

[0300] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm}) 1.41(\text{s}, 9\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 5.38(\text{s}, 2\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.26(\text{d}, 1\text{H}), 7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{m}, 1\text{H}), 7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.78(\text{t}, 1\text{H})$ 。

[0301]



[0302] 产业上的可利用性

[0303] 本发明的含有吡啶环的化合物能够在工业上有利地合成,且可作用于制造显示杀菌活性的四唑基胍衍生物的中间体。另外,根据本发明的制造方法,能够以高选择率且以高收率得到2-取代氨基-6-卤代甲基吡啶衍生物,能够在工业上有利地制造对植物病害的防除效果优异的四唑基胍衍生物。