



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104151294 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201410400178.5

(22)申请日 2009.04.16

(30)优先权数据

2008-108898 2008.04.18 JP

(62)分案原申请数据

200980113753.0 2009.04.16

(73)专利权人 石原产业株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 村井重夫 古藤亮二 吉泽博

大嶋武 村上胜美 栗津隆雄

上西久善 安东孝芳 中村忠司

安达规生 磯贝章彦

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 孙丽梅 段承恩

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

(56)对比文件

CN 87100436 A,1987.08.12,第43页表2合成实施例8.

CN 85109761 A,1986.12.17,说明书第7页式E.

CN 87100436 A,1987.08.12,第43页表2合成实施例8.

M. J. Gil, et al..SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF N-(2-PYRIDYLSULFENYL)UREADERIVATIVES. A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTINEOPLASTIC AGENTS.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.1999,第9卷第2321-2324页.

审查员 崔永涛

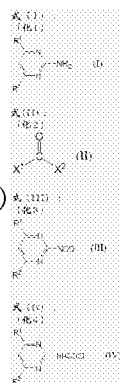
权利要求书1页 说明书19页

(54)发明名称

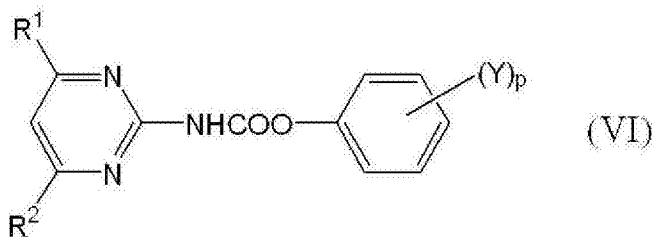
嘧啶系化合物的制造方法

(57)摘要

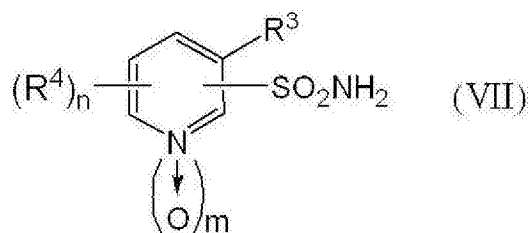
本发明提供通过操作简便且高收率、副产物少的方法来制造作为农药、医药等的中间体有用的嘧啶系化合物的方法。该方法是使式(I)所表示的化合物与式(II)所表示的化合物在吡啶类化合物的存在下反应来制造式(III)所表示的化合物、式(IV)所表示的化合物或它们的混合物的方法。(R¹、R²:甲基、甲氧基、乙氧基;X¹、X²:Cl、-



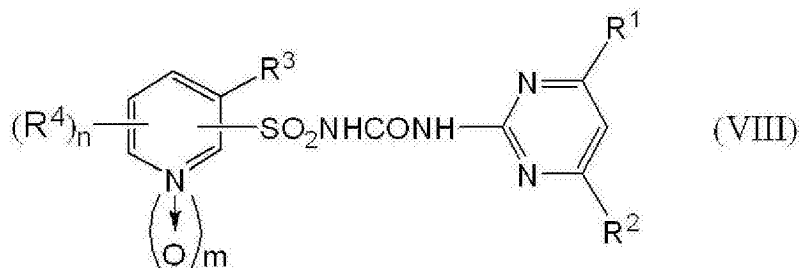
1. 一种制造式(VIII)所表示的化合物的方法,使式(VI)所表示的化合物与式(VII)所表示的化合物在碳酸钾的存在下进行反应,



式中,Y是烷基、芳基烷基或卤素,p是0~3的整数,当p为2以上时,Y可以彼此相同也可以不同,R¹和R²各自为甲基、甲氧基或乙氧基,R¹与R²可以彼此相同也可以不同,



式中,R³是-CF₃或-CON(R⁵)R⁶,R⁴是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基或-N(R⁷)R⁸,R⁵和R⁶各自为氢原子、烷基、卤代烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基、苯基或卤代苯基,在R⁵或R⁶的一者为氢原子的情况下,另一者为氢原子以外的基团,R⁵和R⁶可以与相邻的氮原子一起形成杂环,R⁵与R⁶可以彼此相同也可以不同,R⁷和R⁸各自为氢原子或烷基,R⁷与R⁸可以彼此相同也可以不同,n是0~2的整数,当n为2时,R⁴可以彼此相同也可以不同,m为0或1,



式中,R¹、R²、R³、R⁴、n和m如上所述。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,碳酸钾是微粉末。

嘧啶系化合物的制造方法

[0001] 本申请发明是申请号为200980113753.0、发明名称为嘧啶系化合物的制造方法、申请日为2009年4月16日的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及作为农药、医药等的有效成分的中间体化合物有用的嘧啶系化合物的制造方法。

背景技术

[0003] 专利文献1或专利文献2中公开了各种含有吡啶磺酰胺系化合物的除草剂。关于作为其制造用中间体化合物的嘧啶系化合物的制造方法,虽然各文献的实施例中有记载,但是并未公开在吡啶类化合物的存在下进行的方法。

[0004] 专利文献1:欧州专利申请公开公报EP0232067A2

[0005] 专利文献2:欧州专利申请公开公报EP0184385A1

发明内容

[0006] 上述专利文献中记载的嘧啶系化合物的制造方法,操作复杂、收率低或生成副产物等,有时在工业上未必可以令人满意。

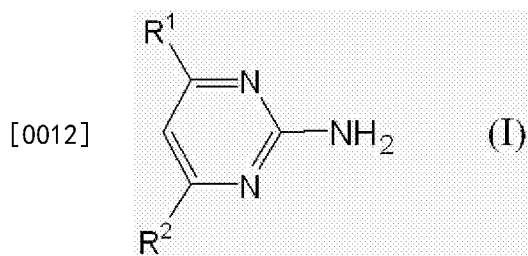
[0007] 本发明的目的在于提供操作简便且高收率、副产物少的在工业上也有用的嘧啶系化合物的制造方法。

[0008] 对于嘧啶系化合物的制造方法,本发明者们发现了操作简便且高收率、副产物少的方法。

[0009] 即,本发明涉及

[0010] (1)一种制造式(III)所表示的化合物、式(IV)所表示的化合物或它们的混合物的方法,使式(I)所表示的化合物与式(II)所表示的化合物在吡啶类化合物的存在下进行反应,

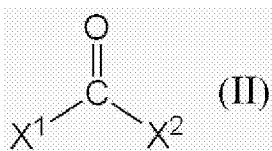
[0011] [化1]



[0013] 式中, R^1 和 R^2 各自为甲基、甲氧基或乙氧基、 R^1 与 R^2 可以彼此相同也可以不同,

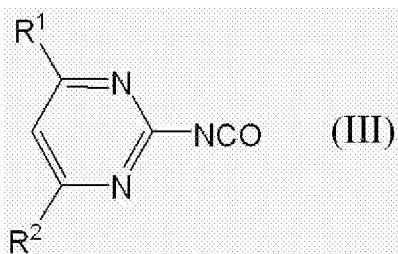
[0014] [化2]

[0015]

[0016] 式中, X^1 和 X^2 各自为氯原子或 $-\text{OCCl}_3$, X^1 与 X^2 可以彼此相同也可以不同,

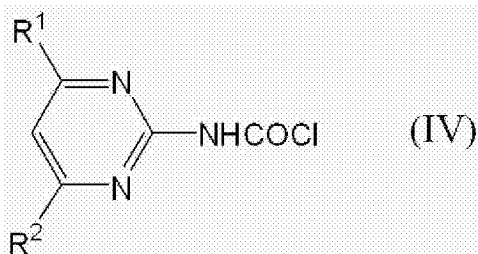
[0017] [化3]

[0018]

[0019] 式中, R^1 和 R^2 如上所述,

[0020] [化4]

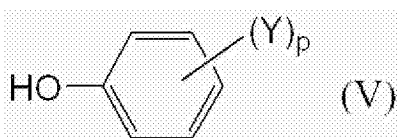
[0021]

[0022] 式中, R^1 和 R^2 如上所述。

[0023] (2)此外,本发明涉及一种制造式(VI)所表示的化合物的方法,使由上述(1)所述的方法制造的式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(V)所表示的化合物进行反应,

[0024] [化5]

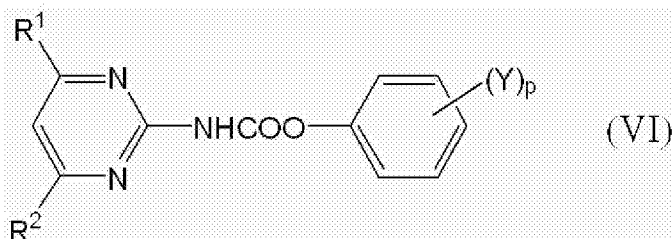
[0025]



[0026] 式中, Y是烷基、芳基烷基或卤素, p是0~3的整数, 当p为2以上时, Y可以彼此相同也可以不同,

[0027] [化6]

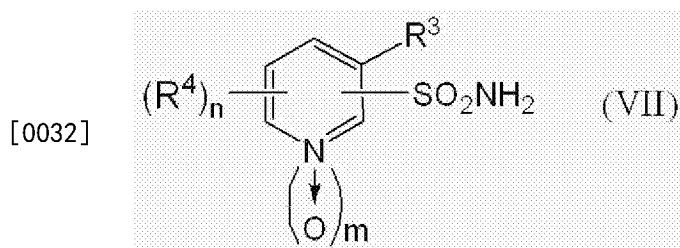
[0028]

[0029] 式中, R^1 、 R^2 、Y和p如上所述。

[0030] (3)此外,本发明涉及一种制造式(VIII)所表示的化合物的方法,使由上述(1)所述的方法制造的式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(VII)所表示的化

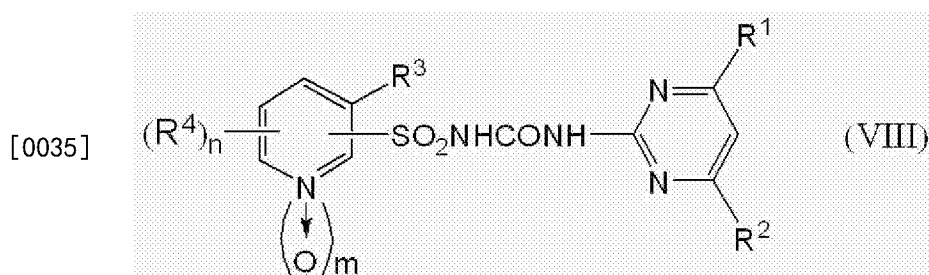
合物进行反应，

[0031] [化7]



[0033] 式中， R^3 是 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{R}^6$ ， R^4 是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基或 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ ， R^5 和 R^6 各自为氢原子、烷基、卤代烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基、苯基或卤代苯基，在 R^5 或 R^6 的一者为氢原子的情况下，另一者为氢原子以外的基团， R^5 和 R^6 可以与相邻的氮原子一起形成杂环， R^5 与 R^6 可以彼此相同也可以不同， R^7 和 R^8 各自为氢原子或烷基， R^7 与 R^8 可以彼此相同也可以不同， n 是0~2的整数，当 n 为2时， R^4 可以彼此相同也可以不同， m 是0或1，

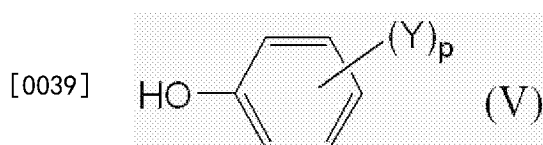
[0034] [化8]



[0036] 式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 m 如上所述。

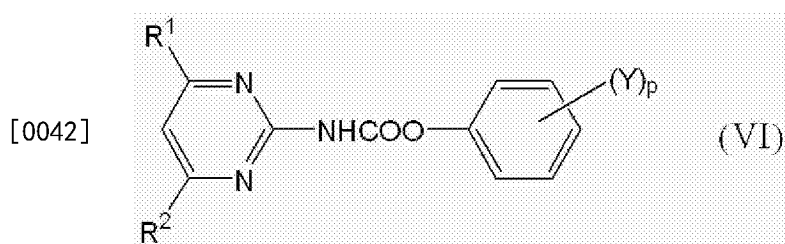
[0037] (4)此外，本发明涉及一种制造式(VIII)所表示的化合物的方法，使由上述(1)所述的方法制造的式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(V)所表示的化合物反应来制造式(VI)所表示的化合物，进而使式(VI)所表示的化合物与式(VII)所表示的化合物进行反应，

[0038] [化9]



[0040] 式中， Y 和 p 如上所述，

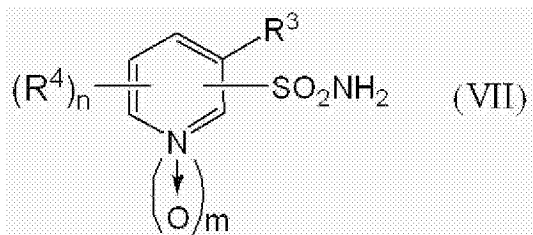
[0041] [化10]



[0043] 式中， R^1 、 R^2 、 Y 和 p 如上所述，

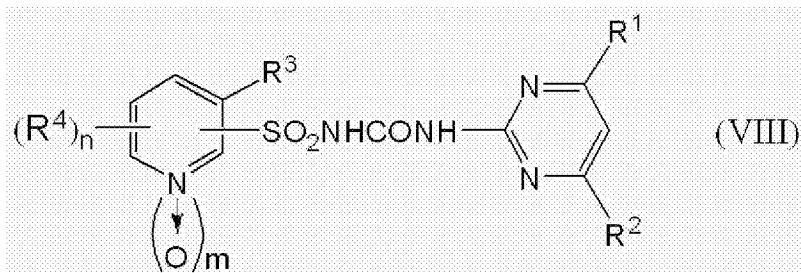
[0044] [化11]

[0045]

[0046] 式中, R^3 、 R^4 、 n 和 m 如上所述,

[0047] [化12]

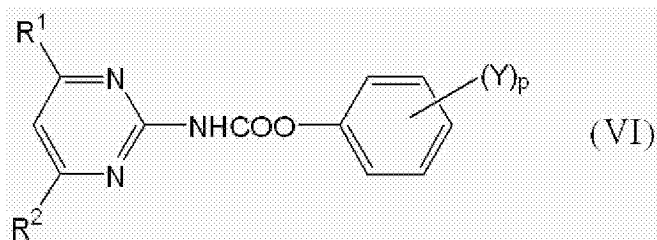
[0048]

[0049] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 m 如上所述。

[0050] (5)此外,本发明涉及一种制造式(VIII)所表示的化合物的方法,使式(VI)所表示的化合物与式(VII)所表示的化合物进行反应,

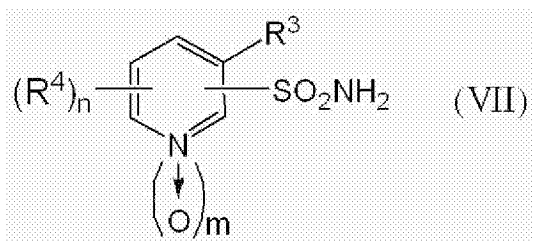
[0051] [化13]

[0052]

[0053] 式中, R^1 、 R^2 、 Y 和 p 如上所述,

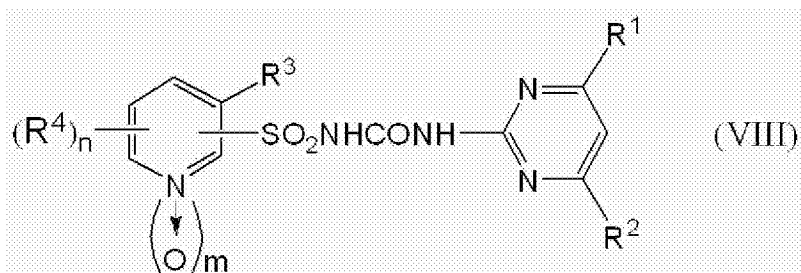
[0054] [化14]

[0055]

[0056] 式中, R^3 、 R^4 、 n 和 m 如上所述,

[0057] [化15]

[0058]



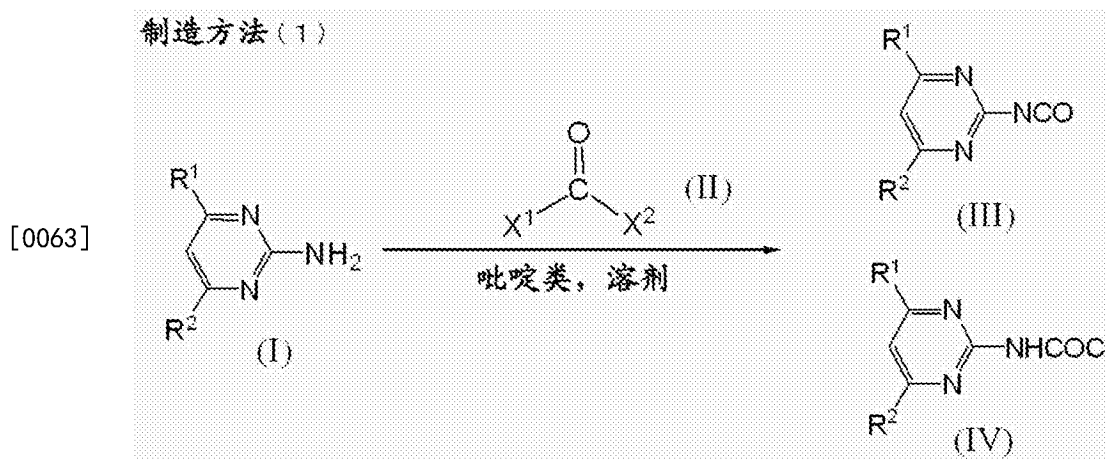
[0059] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 m 如上所述。

[0060] 根据本发明,可以通过操作简便且高收率、副产物少的方法来制造上述式(III)或式(IV)的化合物。此外,根据本发明,可以制造上述式(III)或式(IV)的化合物,接着通过操作简便且高收率、副产物少的方法来制造作为农药有效成分有用的式(VIII)的化合物。

具体实施方式

[0061] 以下对本发明的制造方法进行详述。

[0062] [化16]



[0064] 上述式中, R^1 、 R^2 、 X^1 和 X^2 如上所述。

[0065] 在制造方法(1)中,作为式(II)的化合物的具体例,可列举碳酰氯(光气)、氯甲酸三氯甲酯(双光气)、碳酸双(三氯甲酯)(三光气)等。其中,优选列举碳酰氯(光气)。

[0066] 在制造方法(1)中,式(II)的化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1当量式(I)的化合物,式(II)的化合物为1.0~3.0当量,优选为1.25~1.75当量。另外,此处所谓的1当量式(II)的化合物,例如,相对于1摩尔式(I)的化合物,在碳酰氯的情况下相当于1摩尔,在氯甲酸三氯甲酯的情况下相当于0.5摩尔,在碳酸双(三氯甲酯)的情况下相当于1/3摩尔。

[0067] 制造方法(1)中的式(I)的化合物与式(II)的化合物可以以任意的顺序添加混合,例如可以预先调制式(II)的化合物的溶液,向其中添加式(I)的化合物,也可以预先调制式(I)的化合物的溶液,向其中添加式(II)的化合物。优选列举预先调制式(II)的化合物的溶液,向其中添加式(I)的化合物。

[0068] 制造方法(1)可以在溶剂的存在下进行。作为溶剂,只要是在反应中为惰性的溶剂就可以是任何溶剂,可列举例如,二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷等卤代烃类;苯、甲苯、二甲苯、硝基苯、氯苯等芳香族烃类;乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯等酯类;乙醚、1,4-二噁烷、四氢呋喃(THF)、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;吡啶、喹啉等含氮芳香族化合物等。作为溶剂,可以适当选择这些溶剂中的1种或2种以上。在这些溶剂中,可优选列举卤代烃、芳香族烃类等,更优选列举二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯等。

[0069] 溶剂的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1重量份式(I)的化合物,溶剂为3~30重量份,优选为10~25重量份。

[0070] 制造方法(1)可以在吡啶类化合物的存在下进行。作为吡啶类化合物,由于原料、

溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,可列举例如,被烷基取代了的吡啶、被氨基取代了的吡啶、被烷基氨基取代了的吡啶、被烷基和氨基取代了的吡啶、吡啶等。在使用具有取代基的吡啶类化合物的情况下,吡啶类化合物中的取代基个数可以是1~5个的任一种,取代基的位置可以是吡啶的2~6位的任一种。作为吡啶类化合物,可以适当选择这些吡啶类化合物中的1种或2种以上。在这些吡啶类化合物中,可优选列举被烷基取代了的吡啶、吡啶等,更优选列举被甲基或乙基取代了的吡啶、吡啶等,更优选列举3-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、吡啶等,进一步优选列举3-甲基吡啶、吡啶等。

[0071] 吡啶类化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不同,而且由于有时不将制造方法(1)中获得的式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物进行纯化而接着在下述制造方法(2)、(3)或(4)中使用,因此不能笼统规定,但是通常相对于1摩尔式(I)的化合物,吡啶类化合物为0.05~3.0摩尔,优选为0.075~2.75摩尔。

[0072] 此外,吡啶类化合物可以以任意的顺序添加混合,例如其添加可以与式(I)的化合物、式(II)的化合物、溶剂的添加一前一后地进行,也可以与它们中的任一种或全部同时添加。优选列举将式(I)的化合物与式(II)的化合物混合,然后添加吡啶类化合物。

[0073] 制造方法(1)根据需要可以在碱性化合物的存在下进行。在该情况下,有时可获得提高收率、抑制副产物的生成等期望结果。作为碱性化合物,可列举例如,三乙胺、三正丙胺、三异丙胺、三正丁胺、三仲丁胺、三异丁胺、三叔丁胺、二乙基异丙基胺、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、N-甲基吡咯烷等链状或环状的脂肪族胺;N,N-二甲基苯胺等芳香族胺;碳酸钠、碳酸钾等碱金属碳酸盐;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸氢盐;碳酸钡、碳酸钙等碱土类金属碳酸盐;氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU);1,5-二氮杂二环[4.3.0]-5-壬烯(DBN);喹啉等。作为碱性化合物,可以适当选择这些碱性化合物中的1种或2种以上。其中,作为优选的碱性化合物,可列举链状或环状的脂肪族胺等,更优选列举三乙胺等。

[0074] 碱性化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不同,而且由于有时不将制造方法(1)中获得的式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物进行纯化而接着在下述制造方法(2)、(3)或(4)中使用,因此不能笼统规定,但是通常相对于1当量式(I)的化合物,碱性化合物为0.1~7.0当量,优选为2.0~5.5当量。另外,此处所谓的1当量碱性化合物,相对于1摩尔式(I)的化合物,例如,在三乙胺那样的1价碱性化合物的情况下相当于1摩尔,在碳酸钠那样的2价碱性化合物的情况下相当于0.5摩尔。

[0075] 此外,碱性化合物可以以任意的顺序添加混合,例如其添加可以与式(I)的化合物、式(II)的化合物、溶剂、吡啶类化合物的添加一前一后地进行,也可以与它们中的任一种或全部同时添加。优选列举与吡啶类化合物同时添加碱性化合物。

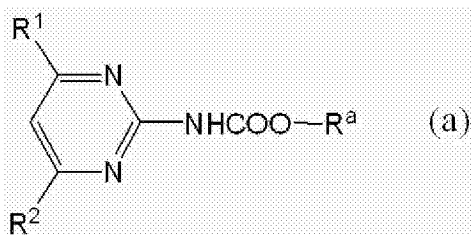
[0076] 制造方法(1)的反应温度由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,此外,可以任意地进行加热、冷却,通常可以在0~50℃,优选在10~40℃的范围进行。

[0077] 制造方法(1)的反应时间由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,通常为1分钟~24小时,优选为1分钟~3小时。

[0078] 制造方法(1)中的式(III)或式(IV)的化合物的生成可以如下确认:例如,取出反应混合物的一部分,将由作为反应产物的式(III)或式(IV)的化合物与甲醇、乙醇、丙醇等醇类反应而得到的式(a)所表示的氨基甲酸烷基酯用液相色谱进行检测。

[0079] [化17]

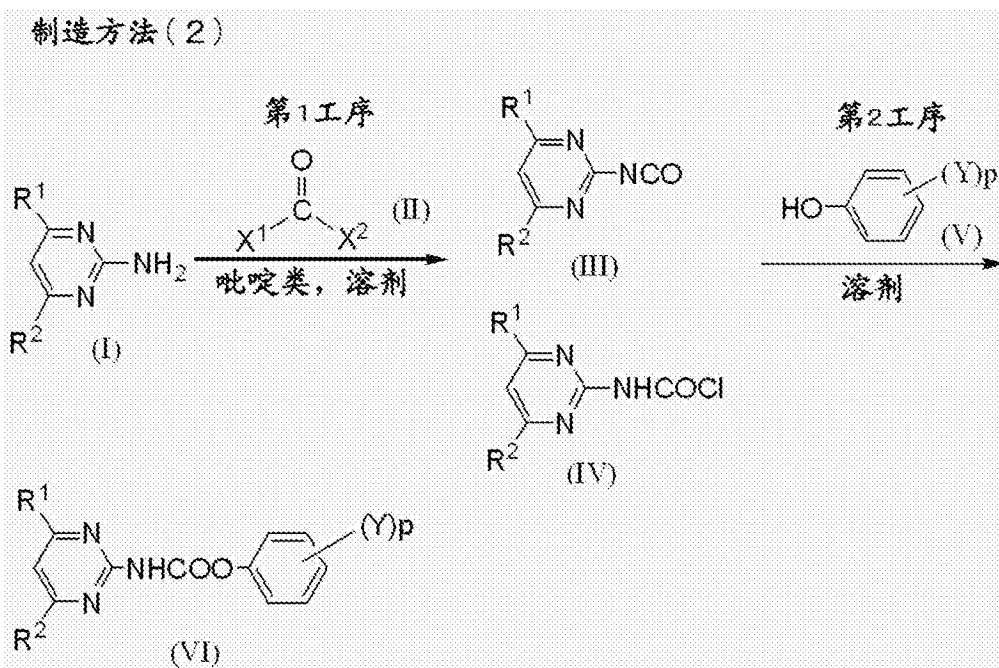
[0080]

[0081] (式中, R^1 和 R^2 与上述相同, R^a 是烷基)。

[0082] 具体而言,可以通过作为原料的式(I)的化合物与上述氨基甲酸烷基酯的峰比值来确认。

[0083] [化18]

[0084]

[0085] 上述式中, R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y 和 p 如上所述。[0086] 作为 Y 的具体例,可列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、苄基、氯原子等。

[0087] 制造方法(2)的第1工序根据上述制造方法(1)进行。

[0088] 在制造方法(2)的第2工序中,式(V)的化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1摩尔式(I)的化合物,式(V)的化合物为1.0~3.0摩尔,优选为1.0~1.75摩尔。

[0089] 制造方法(2)的第2工序中的式(III)或式(IV)的化合物与式(V)的化合物可以以任意的顺序添加混合,例如可以预先调制式(V)的化合物与溶剂的混合物,在不对第1工序中获得的反应混合物进行纯化的情况下将其添加至上述式(V)的化合物与溶剂的混合物中,也可以将式(V)的化合物直接添加到第1工序中获得的反应混合物中、或者预先调制式(V)的化合物与溶剂的混合物,然后添加至第1工序中获得的反应混合物中。优选列举在不将式(V)的化合物与溶剂混合的情况下将其添加至第1工序中获得的反应混合物中。

[0090] 制造方法(2)的第2工序可以在溶剂的存在下进行。作为溶剂,只要是在反应中为

惰性的溶剂就可以是任何溶剂,可列举例如,上述制造方法(1)中例示的溶剂等。作为溶剂,可以适当选择这些溶剂中的1种或2种以上。在这些溶剂中,优选列举卤代烃、芳香族烃,更优选列举二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯。

[0091] 溶剂的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1重量份式(I)的化合物,溶剂为3~30重量份,优选为10~25重量份。

[0092] 制造方法(2)的第2工序根据需要可以在吡啶类化合物、碱性化合物或它们两者的存在下进行。制造方法(2)的第2工序也可以在第1工序之后,在第1工序中使用的吡啶类化合物或根据需要使用的碱性化合物残存的条件下进行。此外,制造方法(2)的第2工序也可以添加吡啶类化合物或碱性化合物来进行。作为吡啶类化合物、碱性化合物,由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,可列举例如,上述制造方法(1)中例示的吡啶类化合物、碱性化合物等。吡啶类化合物、碱性化合物可以适当选择这些吡啶类化合物、碱性化合物中的1种或2种以上。在这些吡啶类化合物中,优选列举被烷基取代了的吡啶、吡啶等,更优选列举被甲基或乙基取代了的吡啶、吡啶等,更优选列举3-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、吡啶等,更优选列举3-甲基吡啶、吡啶等。此外,在碱性化合物中,优选列举链状或环状的脂肪族胺等,更优选列举三乙胺等。

[0093] 吡啶类化合物或碱性化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1当量式(I)的化合物,吡啶类化合物或碱性化合物各自的使用量或它们的合计使用量为0.1~3.5当量,优选为0.1~3.25当量。

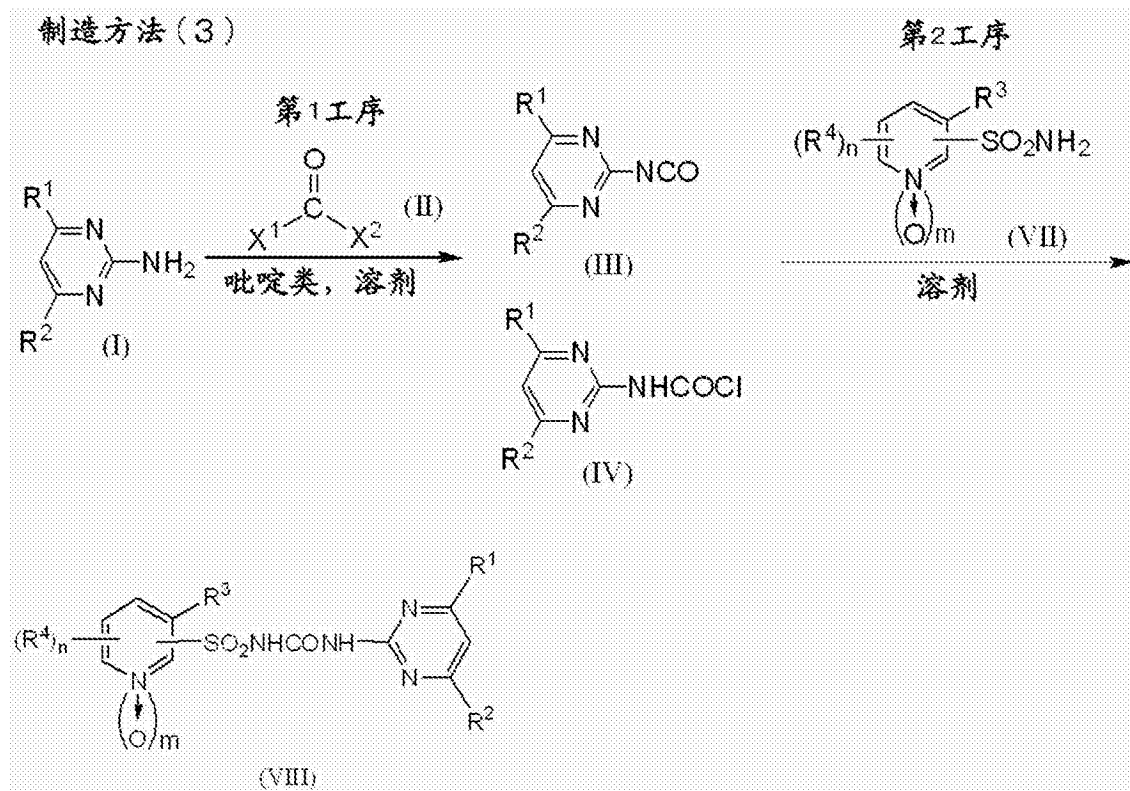
[0094] 此外,吡啶类化合物或碱性化合物可以以任意的顺序添加混合,例如其添加可以与式(III)的化合物、式(IV)的化合物、式(V)的化合物、溶剂的添加一前一后地进行,也可以与它们中的任一种或全部同时添加。此外,也可以在第1工序中添加吡啶类化合物和/或碱性化合物,在第2工序中不新添加,而直接使用。

[0095] 制造方法(2)的第2工序的反应温度由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,此外,可以任意地进行加热、冷却,通常可以在0~100℃,优选在40~80℃的范围进行。

[0096] 制造方法(2)的第2工序的反应时间由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,通常为1分钟~24小时,优选为30分钟~3小时。

[0097] [化19]

[0098]



[0099] 上述式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 m 如上所述。

[0100] 制造方法(3)的第1工序根据上述制造方法(1)进行。

[0101] 在制造方法(3)的第2工序中,式(VII)的化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1摩尔式(I)的化合物,式(VII)的化合物为0.9~3.0摩尔,优选为0.9~1.1摩尔。

[0102] 制造方法(3)的第2工序中的式(III)或式(IV)的化合物与式(VII)的化合物可以以任意的顺序添加混合,例如,可以预先调制式(VII)的化合物与溶剂的混合物,在不对第1工序中获得的反应混合物进行纯化的情况下将其添加至上述式(VII)的化合物与溶剂的混合物中,也可以直接将式(VII)的化合物添加至第1工序中获得的反应混合物中,或者预先调制式(VII)的化合物与溶剂的混合物,将其添加至第1工序中获得的反应混合物中。优选列举预先调制式(VII)的化合物与溶剂的混合物,在不对第1工序中获得的反应混合物进行纯化的情况下将其添加至上述式(VII)的化合物与溶剂的混合物中。

[0103] 制造方法(3)的第2工序可以在溶剂的存在下进行。作为溶剂,只要是在反应中为惰性的溶剂就可以是任何溶剂,可列举例如,制造方法(1)中例示的溶剂等。作为溶剂,可以适当选择这些溶剂中的1种或2种以上。在这些溶剂中,优选列举卤代烃、芳香族烃类等,更优选列举二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯等。

[0104] 溶剂的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1重量份式(I)的化合物,溶剂为3~35重量份,优选为13~30重量份。

[0105] 制造方法(3)的第2工序根据需要可以在吡啶类化合物、碱性化合物或它们两者的存在下进行。制造方法(3)的第2工序也可以在第1工序之后,在第1工序中使用的吡啶类化合物或根据需要使用的碱性化合物残存的条件下进行。此外,制造方法(3)的第2工序也可

以添加吡啶类化合物或碱性化合物来进行。作为吡啶类化合物、碱性化合物,由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,可列举例如上述制造方法(1)中例示的吡啶类化合物、碱性化合物等。吡啶类化合物、碱性化合物可以适当选择这些吡啶类化合物、碱性化合物中的1种或2种以上。在这些吡啶类化合物中,优选列举被烷基取代了的吡啶、吡啶等,更优选列举被甲基或乙基取代了的吡啶、吡啶等,更优选列举3-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、吡啶等,更优选列举3-甲基吡啶、吡啶等,更优选列举3-甲基吡啶。此外,在碱性化合物中,优选列举链状或环状的脂肪族胺等,更优选列举三乙胺等。

[0106] 吡啶类化合物或碱性化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1当量式(I)的化合物,吡啶类化合物或碱性化合物各自的使用量或它们的合计使用量为2.0~8.5当量,优选为2.0~7.5当量。

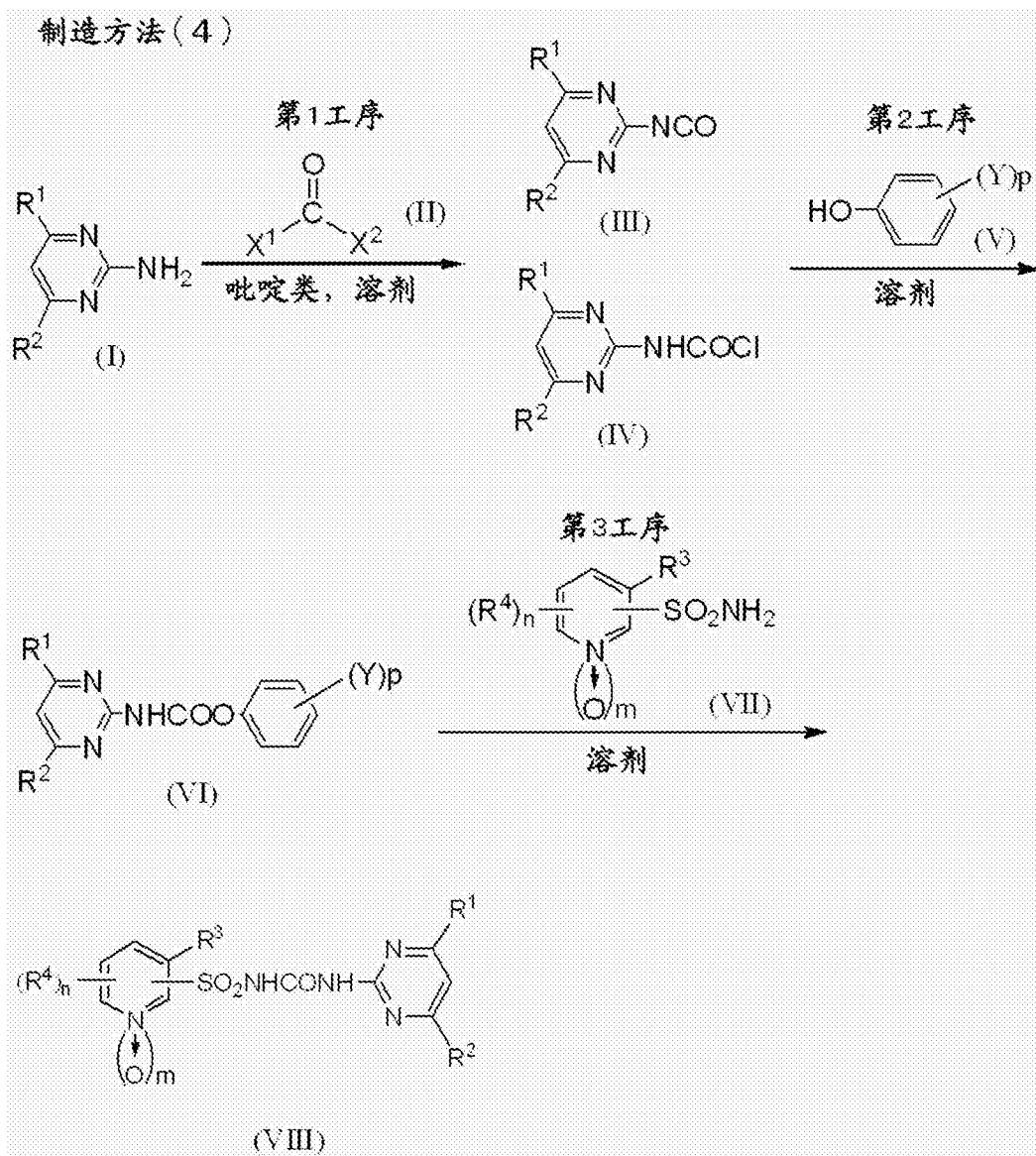
[0107] 此外,吡啶类化合物或碱性化合物可以以任意的顺序添加混合,例如其添加可以与式(III)的化合物、式(IV)的化合物、式(VII)的化合物、溶剂的添加一前一后地进行,也可以与它们中的任一种或全部同时添加。此外,可以在第1工序中添加吡啶类化合物和/或碱性化合物,在第2工序中不再新添加,而直接使用。优选列举在第1工序中添加吡啶类化合物和/或碱性化合物,在第2工序中不再新添加,而直接使用。

[0108] 制造方法(3)的第2工序的反应温度由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,此外,可以任意地进行加热、冷却,通常可以在0~50℃,优选在10~40℃左右的范围进行。

[0109] 制造方法(3)的第2工序的反应时间由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,通常为1分钟~24小时,优选为30分钟~3小时。

[0110] [化20]

[0111]



[0112] 上述式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 、 p 、 n 和 m 如上所述。

[0113] 制造方法(4)的第1工序根据上述制造方法(1)进行,第2工序根据上述制造方法(2)进行。

[0114] 在制造方法(4)的第3工序中,式(VII)的化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1摩尔式(I)的化合物,式(VII)的化合物为0.9~3.0摩尔,优选为0.9~1.1摩尔。

[0115] 在制造方法(4)的第3工序中,式(VI)的化合物与式(VII)的化合物可以以任意的顺序添加混合,例如,可以预先调制式(VII)的化合物与溶剂的混合物,向其中添加对第2工序中获得的反应混合物进行分液操作而得到的式(VI)的化合物与溶剂的混合物,也可以将式(VII)的化合物直接添加至对第2工序中获得的反应混合物进行分液操作而得到的式(VI)的化合物与溶剂的混合物中,或者预先调制式(VII)的化合物与溶剂的混合物,将其添加至对第2工序中获得的反应混合物进行分液操作而得到的式(VI)的化合物与溶剂的混合物中。优选列举在不将式(VII)的化合物与溶剂混合的情况下将其添加至对第2工序中获得的反应混合物进行分液操作而得到的式(VI)的化合物与溶剂的混合物中。

[0116] 制造方法(4)的第3工序可以在溶剂的存在下进行。作为溶剂,只要是在反应中为惰性的溶剂就可以是任意溶剂,可列举例如,上述(1)的制造方法中例示的溶剂等。作为溶剂,可以适当选择它们中的1种或2种以上。在这些溶剂中,优选列举卤代烃、芳香族烃类等,更优选列举二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯等。

[0117] 溶剂的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,通常相对于1重量份式(I)的化合物,溶剂为3~30重量份,优选为10~25重量份。

[0118] 制造方法(4)的第3工序可以根据需要在吡啶类化合物、碱性化合物或它们两者的存在下进行。制造方法(4)的第3工序也可以在第1工序或第2工序之后,在第1工序或第2工序中使用的吡啶类化合物或根据需要使用的碱性化合物残存的条件下进行。此外,制造方法(4)的第3工序可以添加吡啶类化合物或碱性化合物来进行。作为吡啶类化合物、碱性化合物,由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,例如,可列举上述制造方法(1)中例示的吡啶类化合物、碱性化合物等。吡啶类化合物、碱性化合物可以适当选择这些吡啶类化合物、碱性化合物中的1种或2种以上。在这些中,优选列举碱金属碳酸盐、DBU等,更优选列举碳酸钾、DBU等,更优选列举碳酸钾等。此外,在碱性化合物在常温下为固体的情况下,如果根据需要进行粉碎而作为微粉末使用,则反应性增加、收率提高等,因而有时更优选。

[0119] 吡啶类化合物或碱性化合物的使用量由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,但是通常相对于1当量式(I)的化合物,吡啶类化合物或碱性化合物各自的使用量或它们的合计使用量为0.5~4.0当量,优选为1.0~2.2当量。

[0120] 此外,吡啶类化合物或碱性化合物可以以任意的顺序添加混合,例如其添加可以与式(VI)的化合物、式(VII)的化合物、溶剂的添加一前一后地进行,也可以与它们中的任一种或全部同时添加。此外,还可以在第1工序中添加吡啶类化合物或碱性化合物,在第2工序或第3工序中不再新添加而使用。

[0121] 制造方法(4)的第3工序的反应温度由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,此外,可以任意地进行加热、冷却,通常可以在0~100℃,优选在40~80℃的范围进行。

[0122] 制造方法(4)的第3工序的反应时间由于原料、溶剂的种类、反应条件的不同而不能笼统规定,通常为1分钟~24小时,优选为30分钟~3小时。

[0123] 以下记载本发明的优选方式的一例,但是本发明不限于此。

[0124] (a)上述制造方法(1)的方法,预先将式(II)的化合物与二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯混合,向其中单独添加或与二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯一起添加式(I)的化合物,然后添加3-甲基吡啶和三乙胺,从而制造式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物。

[0125] (b)上述制造方法(3)的方法,预先将式(II)的化合物与二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯混合,向其中单独添加或与二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯一起添加式(I)的化合物,然后添加3-甲基吡啶和三乙胺,从而制造含有式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物的反应混合物,将该反应混合物添加到式(VII)的化合物与二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯的预先混合物中,从而制造式(VIII)的化合物。

[0126] (c)使式(VI)的化合物与式(VII)的化合物反应来制造式(VIII)的化合物的方法。

[0127] (d)上述制造方法(1)的方法,其特征在于,式(I)的化合物与式(II)的化合物的反应在吡啶类化合物和碱性化合物的存在下进行。

[0128] (e)上述制造方法(2)的方法,其特征在于,式(I)的化合物与式(II)的化合物的反应以及式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(V)的化合物的反应在吡啶类化合物和碱性化合物的存在下进行。

[0129] (f)上述制造方法(3)的方法,其特征在于,式(I)的化合物与式(II)的化合物的反应以及式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(VII)的化合物的反应在吡啶类化合物和碱性化合物的存在下进行。

[0130] (g)上述制造方法(d)、(e)或(f)的方法,吡啶类化合物是被烷基取代了的吡啶或吡啶,碱性化合物是链状或环状的脂肪族胺。

[0131] (h)上述制造方法(d)、(e)或(f)的方法,吡啶类化合物是3-甲基吡啶,碱性化合物是三乙胺。

[0132] (i)上述制造方法(4)的方法,其特征在于,式(I)的化合物与式(II)的化合物的反应以及式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(V)的化合物的反应在吡啶类化合物和碱性化合物的存在下进行,式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应在碱性化合物的存在下进行。

[0133] (j)上述制造方法(i)的方法,式(I)的化合物与式(II)的化合物的反应以及式(III)的化合物、式(IV)的化合物或它们的混合物与式(V)的化合物的反应中使用的吡啶类化合物是被烷基取代了的吡啶或吡啶,这些反应中使用的碱性化合物是链状或环状的脂肪族胺,式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应中使用的碱性化合物是碳酸钾。

[0134] (k)上述制造方法(c)的方法,其特征在于,式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应在碱性化合物的存在下进行。

[0135] (l)上述制造方法(k)的方法,碱性化合物是碳酸钾。

[0136] (m)上述制造方法(1)的方法,使式(I)的化合物与式(II)的化合物在吡啶类化合物的存在下反应来制造式(III)的化合物。

[0137] (n)上述制造方法(2)的方法,使由式(I)的化合物与式(II)的化合物在吡啶类化合物的存在下反应而制造的式(III)的化合物与式(V)的化合物反应,来制造式(VI)的化合物。

[0138] (o)上述制造方法(3)的方法,使由式(I)的化合物与式(II)的化合物在吡啶类化合物的存在下反应而制造的式(III)的化合物与式(VII)的化合物反应,来制造式(VIII)的化合物。

[0139] (p)上述制造方法(4)的方法,使由式(I)的化合物与式(II)的化合物在吡啶类化合物的存在下反应而制造的式(III)的化合物与式(V)的化合物反应来制造式(VI)的化合物,使该式(VI)的化合物与式(VII)的化合物反应来制造式(VIII)的化合物。

[0140] (q)上述制造方法(1)、(2)、(3)、(4)或(c)的方法, R^1 和 R^2 同时为甲氧基。

[0141] (r)上述制造方法(3)、(4)或(c)的方法, R^1 和 R^2 同时为甲氧基, R^3 为二甲基氨基羰基或三氟甲基, n 和 m 各自为0。

[0142] 实施例

[0143] 接下来记载本发明的实施例,但是本发明不限于这些实施例。

[0144] 以下记载制造方法的实例。

[0145] 需说明的是,¹H-NMR是质子的核磁共振分光法(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy),其记载化合物的鉴定中使用的化学位移(Chemical Shift, δ)的测定数据。使用氘代氯仿(CDCl₃)作为溶剂来测定。

[0146] 此外,GC/MS是气相色谱法/质谱法(Gas Chromatography/Mass Spectrometry),m/z是质量/电荷数,EI是电子轰击电离法(Electron Ionization),LC/MS是液相色谱法/质谱法(Liquid Chromatography/Mass Spectrometry),FAB是快速原子轰击法(Fast Atom Bombardment),它们记载各个化合物的鉴定中使用的测定数据。

[0147] 实施例1

[0148] (1)向四口烧瓶(以下为反应槽A)中投入预先调制的14.4重量%的碳酰氯/1,2-二氯乙烷溶液410g和1,2-二氯乙烷1050g,再在搅拌下投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶63.7g(纯度为97.3%)。然后,经15分钟滴加三乙胺182g和3-甲基吡啶74g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟,从而获得了包含4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯和4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰氯的反应混合物。其生成的确认如下进行:从反应混合物中分取反应液2~3滴,投入到无水甲醇约1mL中,进行氨基甲酸甲酯化,采用液相色谱来分析是否获得N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0149] (2)向另一四口烧瓶(以下为反应槽B)中投入2-氨基磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺90.6g(纯度为96.0%) and 1,2-二氯乙烷300g,此时,在搅拌下将上述工序(1)中获得的反应混合物从反应槽A泵送进料至反应槽B。进料后,将反应槽A用1,2-二氯乙烷100g洗涤,将该洗涤液也进料至反应槽B。然后,在室温下搅拌30分钟。将反应混合物加入底下带旋塞的四口烧瓶中,用水提取。在得到的水层和有机层中,将有机层用浓硫酸洗涤,然后用水洗涤。将这些洗涤液合并,在搅拌下向其中添加上述水层,从而析出了固体。将所得的固体用布氏漏斗(Buchner funnel)过滤,水洗2次。将所得的固体在暖风干燥机中干燥,从而获得了2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰基氨磺酰基)-N,N-二甲基烟酰胺133.4g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为81%。

[0150] 实施例2

[0151] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的4.3重量%的碳酰氯/二氯甲烷溶液704.88g和二氯甲烷51.15g,再在水冷下在20℃下一边搅拌一边投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶31.00g。然后,在保持30℃以下的同时滴加三乙胺90.9g和3-甲基吡啶1.86g的混合溶液30分钟。滴加结束后,在室温下搅拌2小时,从而获得了包含4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯和4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰氯的反应混合物。该生成的确认与上述实施例1同样地进行。

[0152] (2)向另一四口烧瓶中投入2-氨基磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺43.95g和二氯甲烷145.03g,在搅拌下在30℃以下向其中滴加上述工序(1)中获得的反应混合物。滴加结束后,在室温下使其反应1小时。向反应混合物中投入水,搅拌,静置,然后分液出上部的水层。向水层中加入硫酸(当量水溶液),将pH值调整为3~4。将生成的浆料用布氏漏斗过滤,从而获得了结晶。将结晶用水洗涤,在减压下干燥,从而获得了2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰基氨磺酰基)-N,N-二甲基烟酰胺68.88g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为84%。

[0153] 实施例3

[0154] (1)向四口烧瓶中投入1,2-二氯乙烷175g和氯甲酸三氯甲酯7.4g,向其中投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶7.78g。然后,在用冰冷却下保持20℃以下的同时滴加三乙胺15.2g和3-甲基吡啶0.46g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟,从而获得了包含4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯和4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰氯的反应混合物。

[0155] (2)向上述工序(1)中获得的反应混合物中投入苯酚4.94g,在50℃下使其反应1小时。向反应溶液中加入稀盐酸(当量水溶液),搅拌,静置,分液除去上层的水层。将所得的1,2-二氯乙烷溶液用无水硫酸钠脱水,然后将无水硫酸钠通过过滤除去。然后,在减压下从滤液中蒸馏除去1,2-二氯乙烷,将残渣干燥,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯15.64g(纯度为83.6%)。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的收率为95%。

[0156] 实施例4

[0157] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的15.1重量%的碳酰氯/二氯甲烷溶液429g和二氯甲烷554g,在用冰冷却下冷却至20℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶77.6g。在用冰冷却下保持20℃以下的同时采用旋转泵将三乙胺116.4g和3-甲基吡啶4.8g的混合溶液导入四口烧瓶中。导入后,在室温下搅拌30分钟,从而获得了包含4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯和4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰氯的反应混合物。

[0158] (2)向上述工序(1)中获得的反应混合物中投入苯酚49.5g,加热回流1小时。向反应混合物中加入水并搅拌,静置,分液除去上层的水层,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯的二氯甲烷溶液。

[0159] (3)将上述工序(2)中获得的二氯甲烷溶液投入另一四口烧瓶中,向其中投入2-氨基磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺108.9g和微粉末的碳酸钾69.1g,加热回流1小时。然后,加水搅拌,静置。分液除去下层的有机层,向水层滴加浓盐酸,使得pH值为3以下,析出了结晶。将析出的结晶过滤,用水洗涤,然后干燥,从而获得了2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰基氨基磺酰基)-N,N-二甲基烟酰胺178.7g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为87%。

[0160] 实施例5

[0161] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的5.50重量%的碳酰氯/氯苯溶液576.0g,冷却至30℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶31.0g。然后,在冰水冷却下保持30℃以下的同时滴加三乙胺90.9g和3-甲基吡啶1.86g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌1小时,从而获得了包含4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯和4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰氯的反应混合物。

[0162] (2)向另一四口烧瓶中投入3-三氟甲基吡啶-2-磺酰胺44.5g(纯度为96.4%)和氯苯178.6g,在30℃以下向其中投入上述工序(1)中获得的反应混合物。投入后,在室温下搅拌1小时。向反应混合物中投入水,分液除去氯苯层。向水层中滴加硫酸(当量水溶液),将pH值调整成2.2~2.5,析出了结晶。将析出的结晶过滤,然后干燥,从而获得了1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-3-[(3-三氟甲基吡啶-2-基)磺酰基]脲68.5g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为84%。

[0163] 实施例6

[0164] (1)向四口烧瓶中投入二氯甲烷185g和氯甲酸三氯甲酯7.4g,向其中投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶7.76g。然后,在用冰冷却下保持20℃以下的同时滴加三乙胺12.7g和3-甲基吡啶0.46g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟,从而获得了包含4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯和4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰氯的反应混合物。

[0165] (2)向上述工序(1)中获得的反应混合物中投入苯酚7.1g,加热回流1小时。将反应混合物采用稀盐酸(当量水溶液)进行洗涤,然后静置,分液除去上层的水层,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯的二氯甲烷溶液。

[0166] (3)将上述工序(2)中获得的二氯甲烷溶液投入另一四口烧瓶中,向其中投入2-氨基磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺11.5g和微粉末的碳酸钾6.91g,加热回流1小时。然后,加水搅拌,静置,分液除去下层的有机层。向该有机层中加水搅拌,静置,再次分液除去下层的有机层。将所得的全部水层合并,滴加浓盐酸使得pH值为3以下,析出了结晶。将析出的结晶过滤,水洗,然后干燥,从而获得了2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基甲酰基氨磺酰基)-N,N-二甲基烟酰胺19.3g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为94%。

[0167] 实施例7

[0168] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的3.9重量%的碳酰氯/二氯甲烷溶液572.2g,冷却至20℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶23.3g。然后,在冰水冷却下保持20℃以下的同时滴加三乙胺68.3g和3-甲基吡啶1.4g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟。

[0169] (2)将上述工序(1)中获得的反应混合物采用硅藻土过滤以除去不溶解物。然后,在减压下蒸馏除去二氯甲烷和三乙胺。接着,进行减压蒸馏,从而获得了4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯12.8g(以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为47%)。

[0170] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm, 5.85(s, 1H), 3.90(s, 6H), GC/MS m/z (EI+)=181

[0171] 实施例8

[0172] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的5.5重量%的碳酰氯/氯苯溶液1336.9g,冷却至20℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶71.7g。然后,在冰水冷却下保持20℃以下的同时滴加三乙胺209.5g和3-甲基吡啶4.3g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟。

[0173] (2)将上述工序(1)中获得的反应混合物采用硅藻土过滤以除去不溶解物。然后,在减压下蒸馏除去氯苯和三乙胺。接着,进行减压蒸馏,从而获得了4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯13.4g(以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为16%)。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm, 5.85(s, 1H), 3.90(s, 6H), GC/MS m/z (EI+)=181

[0175] 实施例9

[0176] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的13.8重量%的碳酰氯/二氯甲烷溶液161.6g和二氯甲烷410g,冷却至30℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶23.3g。然后,在冰水冷却下保持30℃以下的同时滴加三乙胺68.3g和3-甲基吡啶1.4g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌2小时。

[0177] (2)向上述工序(1)中获得的反应混合物中投入甲醇5.04g,在室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入稀盐酸(当量水溶液)并搅拌,静置,分液除去上层的水层。将所得的有机层用无水硫酸钠脱水,然后将无水硫酸钠通过过滤来除去。然后,在减压下蒸馏除去二氯甲烷,干燥,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯36.6g(纯度为85.1%)。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的收率为97%。

[0178] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}, 7.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.73(\text{s}, 1\text{H}), 3.91(\text{s}, 6\text{H}), 3.78(\text{s}, 3\text{H})$, LC/MS $m/z(\text{FAB}^+) = 214$

[0179] 由此可知,上述工序(1)中生成了4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯。

[0180] 实施例10

[0181] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的9.2重量%的碳酰氯/氯苯溶液258.7g和氯苯126g,冷却至30℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶23.3g。然后,在冰水冷却下保持30℃以下的同时滴加三乙胺68.3g和3-甲基吡啶1.4g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌2小时。

[0182] (2)向上述工序(1)中获得的反应混合物中投入甲醇5.04g,在室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入稀盐酸(当量水溶液)并搅拌,静置,分液除去上层的水层。将所得的有机层用无水硫酸钠脱水,然后将无水硫酸钠通过过滤来除去。然后,在减压下蒸馏除去氯苯,干燥,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯37.7g(纯度为84.8%)。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的收率为97%。

[0183] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}, 7.62(\text{s}, 1\text{H}), 5.73(\text{s}, 1\text{H}), 3.90(\text{s}, 6\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H})$, LC/MS $m/z(\text{FAB}^+) = 214$

[0184] 由此可知,上述工序(1)中生成了4,6-二甲氧基嘧啶-2-基-异氰酸酯。

[0185] 实施例11

[0186] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的3.9重量%的碳酰氯/二氯甲烷溶液572.2g,冷却至30℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶23.3g。然后,在冰水冷却下保持30℃以下的同时滴加三乙胺68.3g和3-甲基吡啶1.4g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌2小时。

[0187] (2)向另一四口烧瓶中投入2-氨基磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺32.7g和二氯甲烷108.8g,在30℃以下向其中投入上述工序(1)中获得的反应混合物。投入后,在室温下搅拌1小时。向反应混合物投入水,分液除去二氯甲烷层。向所得的水层中滴加浓盐酸,将水层酸化,析出了结晶。

[0188] 将析出的结晶过滤,然后干燥,从而获得了2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酰基氨磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺56.5g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为91%。

[0189] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta\text{ppm}, 8.70-8.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.75-7.73(\text{m}, 1\text{H}), 7.57-7.53(\text{m}, 1\text{H}), 5.79(\text{s}, 1\text{H}), 4.02(\text{s}, 6\text{H}), 3.11(\text{s}, 3\text{H}), 2.90(\text{s}, 3\text{H})$, LC/MS $m/z(\text{FAB}^+) = 411$

[0190] 实施例12

[0191] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的9.2重量%的碳酰氯/氯苯溶液258.7g和氯苯126g,冷却至30℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶23.3g。然后,在冰水冷却下保持30℃以下的同时滴加三乙胺68.3g和3-甲基吡啶1.4g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌1小时。

[0192] (2)向另一四口烧瓶中投入3-三氟甲基吡啶-2-磺酰胺32.3g和氯苯134.2g,在30℃以下向其中投入上述工序(1)中获得的反应混合物。投入后,在室温下搅拌1小时。向反应混合物中投入水,分液除去氯苯层。向所得的水层中滴加浓盐酸,将水层酸化,析出了结晶。将析出的结晶过滤,然后干燥,从而获得了1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-3-[(3-三氟甲基吡啶-2-基)磺酰基]脲51.6g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为

84%。

[0193] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta_{\text{ppm}}, 8.79-8.77(\text{m}, 1\text{H}), 8.25-8.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.69-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 5.81(\text{s}, 1\text{H}), 3.99(\text{s}, 6\text{H}), \text{LC/MS } m/z(\text{FAB}^+) = 408$

[0194] 实施例13

[0195] (1)向四口烧瓶中投入预先调制的13.8重量%的碳酰氯/二氯甲烷溶液419.6g和二氯甲烷406g,冷却至20℃以下,投入2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶69.9g。然后,在冰水冷却下保持20℃以下的同时滴加三乙胺107.1g和3-甲基吡啶4.2g的混合溶液。滴加结束后,在室温下搅拌30分钟。

[0196] (2)向上述工序(1)中获得的反应混合物中投入苯酚44.5g,加热回流1小时。向反应溶液中加入稀盐酸(当量水溶液)并搅拌,静置,分液除去上层的水层,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯的二氯甲烷溶液。将本工序中获得的反应溶液均等地分成3份,在以后的反应中使用。

[0197] (3)向在上述工序(2)中获得的反应溶液的1/3中加入稀盐酸(当量水溶液)并搅拌,静置,分液除去上层的水层。将所得的有机层用无水硫酸钠脱水,然后将无水硫酸钠通过过滤来除去。然后,在减压下蒸馏除去二氯甲烷,干燥,从而获得了N-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯46.6g(纯度为84.1%)。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的收率为95%。

[0198] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta_{\text{ppm}}, 7.85(\text{s}, 1\text{H}), 7.40-7.36(\text{m}, 2\text{H}), 7.25-7.17(\text{m}, 3\text{H}), 5.78(\text{s}, 1\text{H}), 3.97(\text{s}, 6\text{H}), \text{LC/MS } m/z(\text{FAB}^+) = 276$

[0199] (4)向在上述工序(2)中获得的反应溶液的1/3中投入2-氨基磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺32.7g和微粉末的碳酸钾20.7g,加热回流1小时。向反应混合物中投入水,分液除去有机层。向该有机层中加水并搅拌,静置,再次分液除去有机层。将所得的水层合并,滴加浓盐酸以酸化,析出了结晶。将析出的结晶过滤,然后干燥,从而获得了2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酰基氨磺酰基-N,N-二甲基烟酰胺54.1g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为88%。

[0200] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta_{\text{ppm}}, 8.70-8.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.75-7.75(\text{m}, 1\text{H}), 7.57-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 5.78(\text{s}, 1\text{H}), 4.00(\text{s}, 6\text{H}), 3.12(\text{s}, 3\text{H}), 2.90(\text{s}, 3\text{H}), \text{LC/MS } m/z(\text{FAB}^+) = 411$

[0201] (5)向在上述工序(2)中获得的反应溶液的1/3中投入3-三氟甲基吡啶-2-磺酰胺32.3g和微粉末的碳酸钾20.7g,加热回流1小时。向反应混合物中投入水,分液除去有机层。向该有机层加水并搅拌,静置,再次分液除去有机层。将所得的水层合并,滴加浓盐酸以酸化,析出了结晶。将析出的结晶过滤,然后干燥,从而获得了1-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-3-[(3-三氟甲基吡啶-2-基)磺酰基]脒51.2g。该化合物的以2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为基准的粗收率为84%。

[0202] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta_{\text{ppm}}, 8.78(\text{d}, J=4.4\text{Hz}, 1\text{H}), 8.24(\text{d}, J=8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.66(\text{dd}, J=8.0, 4.5\text{Hz}, 1\text{H}), 5.81(\text{s}, 1\text{H}), 3.99(\text{s}, 1\text{H}), \text{LC/MS } m/z(\text{FAB}^+) = 408$

[0203] 产业可利用性

[0204] 根据本发明,可以通过简便的操作且高收率地制造式(III)或式(IV)的化合物。而且,由于可以高收率且杂质少、简便地制造作为农药有效成分有用的式(VIII)的化合物等磺酰脒系化合物,因此产业上的可利用性极高。

[0205] 另外,引用2008年4月18日申请的日本专利申请2008-108898号的说明书、权利要求书和摘要的全部内容,作为本发明的说明书的内容。