



(10) 授权公告号 CN 112930342 B

(45) 授权公告日 2024.10.11

(21) 申请号 201980069064.8

(22) 申请日 2019.09.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112930342 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(30) 优先权数据
62/736,498 2018.09.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2019/051063 2019.09.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/065652 EN 2020.04.02

(73) 专利权人 阿达玛马克西姆有限公司
地址 以色列比尔谢瓦市

(72) 发明人 T·泽尔 S·科恩

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 谢小寒 李园园

(51) Int.Cl.
C07D 277/32 (2006.01)
C07D 277/36 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 03095401 A1, 2003.11.20
W0 9847884 A1, 1998.10.29
Guangxiao Li等, Fluoroalkane
thioheterocyclic derivatives and their
antitumor activity, 《European Journal of
Medicinal Chemistry》, 2015, 第93卷423-430
页.

审查员 王勤耕

权利要求书4页 说明书17页 附图13页

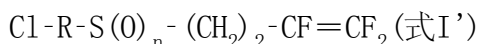
(54) 发明名称

制备联氟砜的方法和中间体

(57) 摘要

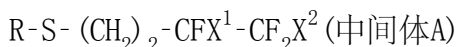
本发明提供了一种用于制备下式的杂环氟烯基砜及其硫醚和亚砜前体的方法: $C1-R-S(O)_n-(CH_2)_2-CF=CF_2$ (式I'), 其中R为杂环五元芳环, 且n为0、1或2, 所述方法包括下式的化合物的脱卤步骤以除去所述 X^1 和 X^2 原子: $C1-R-S(O)_n-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (中间体B), 其中 X^1 和 X^2 独立地为卤素原子。还包括新的中间体化合物。

1. 一种制备下式的杂环氟烯基砜及其硫醚和亚砜前体的方法：



其中R为杂环五元芳环并且n为0、1或2,所述方法包括以下步骤：

A) 获得任选地在第一有机溶剂中的具有下式的硫醚；

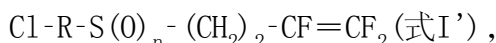


B) 任选地在第二有机溶剂中使中间体A环氯化,以制备具有下式的氯取代的硫醚：

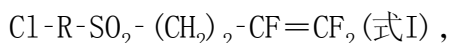


且任选地将中间体B氧化为其相应的氧化形式 $\text{Cl-R-S(O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$,其中n为1或2；

C) 在第三有机溶剂中将中间体B或其氧化形式脱卤以除去所述 X^1 和 X^2 原子并产生式I'的化合物：



且在n=0或n=1的情况下,任选地氧化所述式I'的化合物,以得到杂环氟烯基砜：

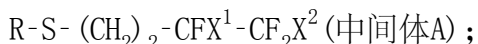


其中在连续步骤中使用的有机溶剂相同或不同。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中在第一有机溶剂中,使用式 $\text{L-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 的氟化卤代烷烃使硫醇R-SH烷基化以形成中间体A,其中R为杂环五元芳环,其中L为能够被硫醇基团取代的离去基团,且 X^1 和 X^2 为可以相同或不同的卤素原子。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中进行脱卤的中间体B为式 $\text{Cl-R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 的氯取代的硫醚,所述方法包括：

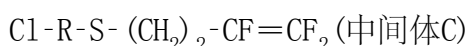
A) 使硫醇R-SH烷基化以得到中间体A：



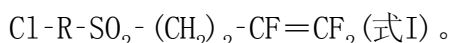
B) 使中间体A环氯化以制备中间体B：



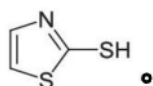
C) 中间体B脱卤以除去 X^1 和 X^2 卤素原子并制备下式的硫醚氟化烯烃：



且任选地氧化中间体C以得到杂环氟烯基砜：



4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述硫醇R-SH为2-巯基噻唑：

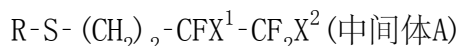


5. 根据权利要求2所述的方法,其中式 $\text{L-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 的氟化卤代烷烃为 $\text{Ha1-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$,其中Ha1为卤素。

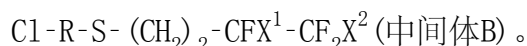
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述烷基化步骤包括在碱的存在下,在加热下,在第一有机溶剂中将2-巯基噻唑与氟化卤代烷基卤化物 $\text{Ha1-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 合并,使反应完成,收集后处理的有机溶液,并从后处理的有机溶液中分离并任选地纯化中间体A,或将含有中间体A的有机溶液带至环氯化步骤。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述氟化卤代烷基卤化物 $\text{Ha1-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 为1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷。

8. 根据权利要求3所述的方法, 其中环氯化反应包括在第二有机溶剂中, 将中间体A:

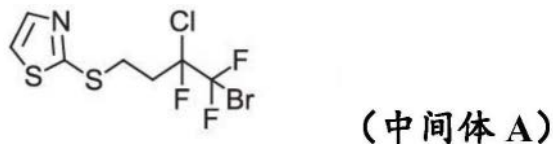


与氯化剂合并, 并从反应混合物中回收中间体B:

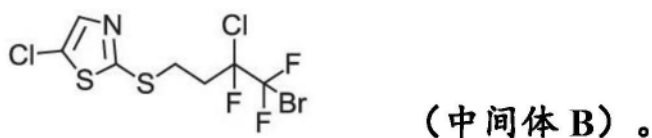


9. 根据权利要求8所述的方法, 其中所述氯化剂选自硫酰氯、元素氯、三氯异氰尿酸和N-氯琥珀酰亚胺。

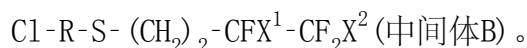
10. 根据权利要求8所述的方法, 其中进行环氯化反应的中间体A为下式:



以生成中间体B:



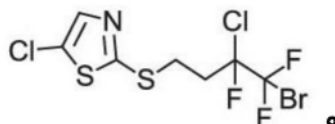
11. 根据权利要求1所述的方法, 其中下式的中间体B的脱卤反应包括使用还原剂, 以除去X¹和X²卤素原子,



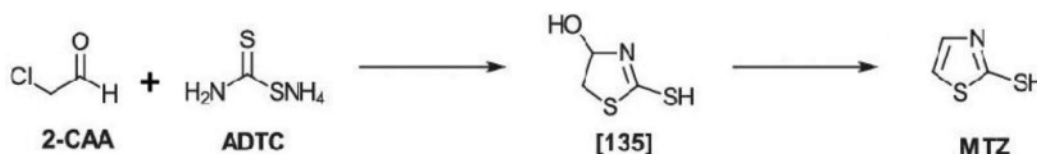
12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述还原剂为还原性金属。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中所述还原性金属为锌。

14. 根据权利要求11所述的方法, 其中进行脱卤反应的中间体B为下式:



15. 根据权利要求2所述的方法, 其中所用的硫醇为2-巯基噻唑, 其以在第一有机溶剂中的溶液的形式提供至烷基化步骤(A), 所述溶液为经下述步骤之后回收的后处理有机溶液: 在氯乙醛与二硫代氨基甲酸盐于酸性水性介质中的闭环反应以生成4-羟基-2-噻唑硫酮、其互变异构体或异构体, 使其脱水以得到所述2-巯基噻唑:



并收集所述2-巯基噻唑于所述第一有机溶剂中的后处理溶液。

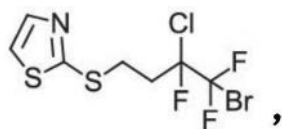
16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述第一有机溶剂为满足以下要求的水不互溶的有机溶剂:

1) 在25℃下, 2-巯基噻唑在第一溶剂中的溶解度不小于5重量%; 和

2) 所述溶剂对至少一种氯化试剂足够惰性。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其包括以下步骤:

在烷基化步骤完成后, 收集下式的化合物于第一有机溶剂中的后处理溶液:



以及将所述后处理溶液带至环氯化步骤,使得第一和第二有机溶剂相同,从而套叠2-巯基噻唑的合成和随后的烷基化和氯化反应。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中第一有机溶剂选自脂族腈和式R1-O-R2的醚,其中R1为脂族环且R2为直链或支链烷基。

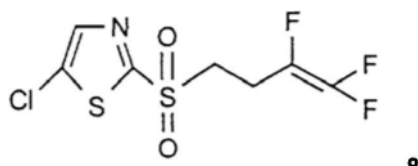
19. 根据权利要求18所述的方法,其中第一有机溶剂为脂族腈,其为正丁腈。

20. 根据权利要求15所述的方法,其中第一有机溶剂为C4-C5水不互溶的烷醇,所述方法包括分离烷基化产物和在氯化反应之前,将溶剂交换为第二有机溶剂的步骤。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中水不互溶的烷醇为1-戊醇,将其在氯化之前交换为卤化芳族烃。

22. 根据权利要求3所述的方法,其还包括氧化中间体C。

23. 根据权利要求1所述的方法,其中制备联氟砜:



24. 根据权利要求2所述的方法,其中式C1-R-SO₂-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²的中间体B的氧化形式进行脱卤,

所述方法包括:

A) 使硫醇R-SH烷基化以得到硫醚

R-S-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X² (中间体A);

B) 使中间体A环氯化,以制备下式的氯取代的硫醚化合物:

C1-R-S-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X² (中间体B);

C) 氧化中间体B以制备相应的中间体B的氧化形式,其为下式的砜:

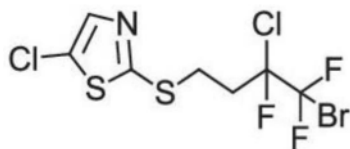
C1-R-SO₂-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²

D) 所述中间体B的氧化形式脱卤以得到杂环氟烯基砜:

C1-R-SO₂-(CH₂)₂-CF=CF₂ (式I),

其中在连续步骤中使用的有机溶剂相同或不同。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中进行氧化的中间体B为:

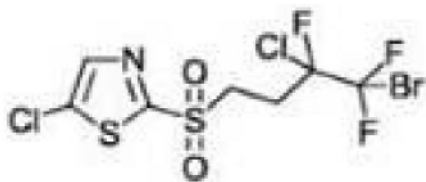


(中间体 B)。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中借助于由混合物KHSO₅•0.5KHSO₄•0.5K₂SO₄组成的氧化剂氧化中间体B。

27. 根据权利要求26所述的方法,其包括将试剂KHSO₅•0.5KHSO₄•0.5K₂SO₄逐渐添加至预先装有烷醇和中间体B1的反应容器中。

28. 根据权利要求25所述的方法, 其中进行脱卤的中间体B的氧化形式为:

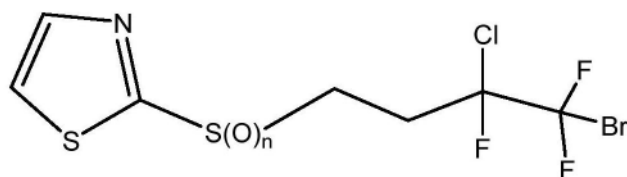


(中间体 B2)。

29. 根据权利要求24所述的方法, 其中脱卤反应包括使用还原性金属。

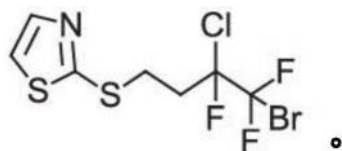
30. 根据权利要求29所述的方法, 其包括使用在四氢呋喃中的锌, 其中原位活化所述锌。

31. 下式的化合物, 或其酸加成盐,

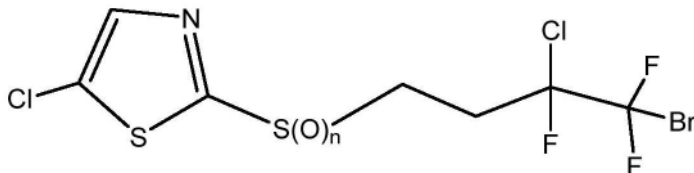


其中 $n=0, 1$ 或 2 。

32. 根据权利要求31所述的化合物, 其中 $n=0$:

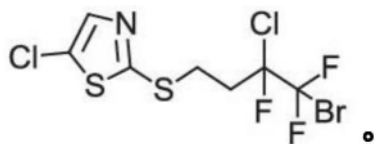


33. 下式的化合物, 或其酸加成盐,

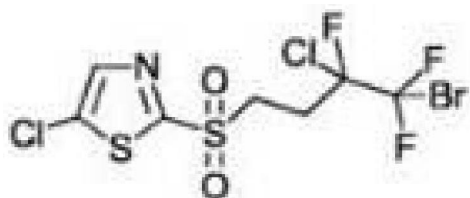


其中 $n=0, 1$ 或 2 。

34. 根据权利要求33所述的化合物, 其中 $n=0$:



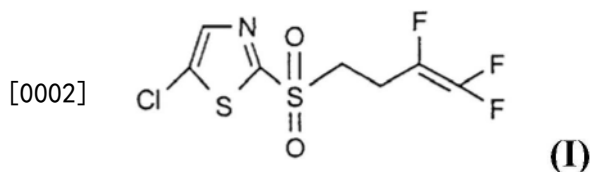
35. 根据权利要求33所述的化合物, 其中 $n=2$:



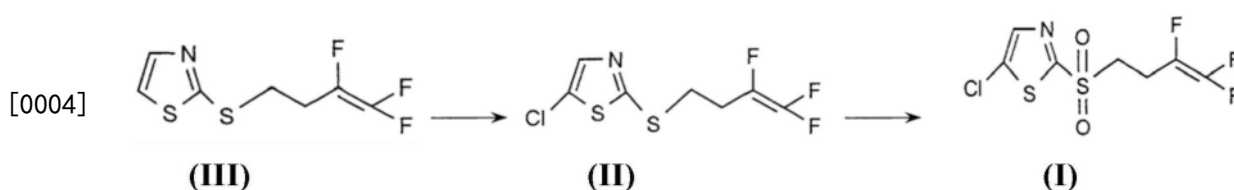
。

制备联氟砒的方法和中间体

[0001] 联氟砒 (Fluensulfone) ——属于杂环氟烯基砒类的强力杀线虫剂——具有以下化学结构:

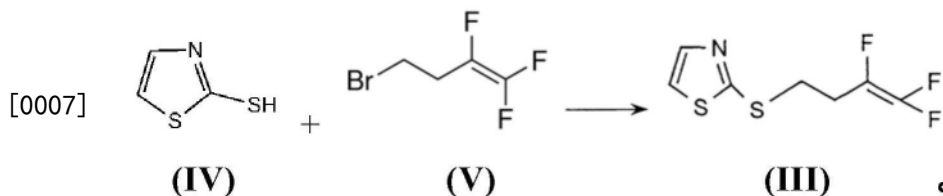


[0003] 联氟砒[化学名称:5-氯-2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)磺酰基]噻唑]作为乳化浓缩制剂在市场上为市售可得的。其首先在EP 1200418的实施例3中被报道,其通过以下描述的两步合成法制备:



[0005] 可以看出,合成由以下步骤组成:将氯原子添加至其芳环的式III的化合物{化学名称为2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代]噻唑}的氯化,然后氧化式II的含氯硫化物以生成磺酰基,得到联氟砒。因此,联氟砒的直接前体是式II的化合物。其化学名称为5-氯-2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代]噻唑。在下文中,其有时被称为“中间体C1”。

[0006] 从较早的出版物W0 86/07590中已知根据EP 1200418用作起始原料的式III的化合物。W0 86/07590的实施例16表明通过偶联2-巯基噻唑和1,1,2-三氟-4-溴-1-丁烯制备2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代]噻唑:

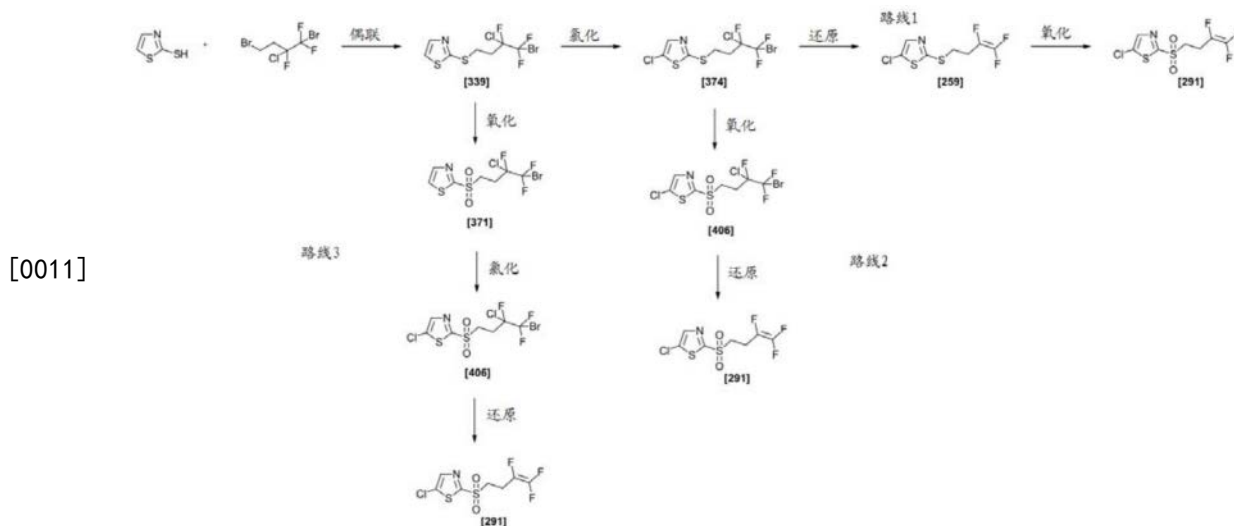


[0008] 实际上,如W0 86/07590中所示,式V的混合卤代烯烃在活性杂环氟烯基砒的形成中起重要作用,因为用卤代烯烃(V)使杂环硫醇(IV)烷基化直接将必需的氟烯基官能团引入化合物的结构中。因此,在现有技术中报道的杂环氟烯基砒的制备通常基于式V的混合卤代烯烃。

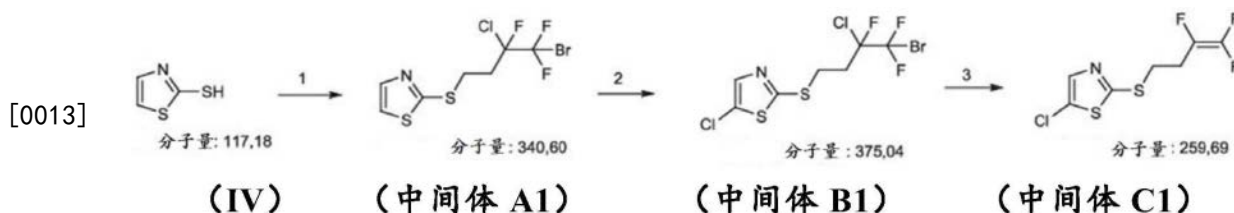
[0009] 然而,支持该发明而进行的实验工作表明,根据上述方案,杂环硫醇(IV)与卤代烯烃(V)的偶联是过早进行的,因为引入碳-碳双键会形成易于氯化的位点,因此将随后的环氯化反应转化为不想要的副产物。由于不想要的副反应,基于现有技术的联氟砒的合成遭受产率的下降。

[0010] 本发明人现已发现,杂环上带有卤素原子的杂环氟烯基砒(例如联氟砒)可以通过无需使用式V的混合卤代烯烃的合成途径获得。杂环硫醇(IV)的烷基化借助于混合的卤代烷烃代替混合的卤代烯烃(V)来实现,例如,使用1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷(BrCH_2 -

CH₂-CFC1-CF₂Br) 形成相应的硫化物(硫醚)。烷基化反应之后为氯化,以将氯原子仅连接至没有竞争性碳-碳双键的杂环上。之后,通过产生末端碳-碳双键的脱卤(例如,还原)反应将必需的碳-碳双键引入分子。关于将硫化物转化为磺酰基的氧化步骤,其可在氯化步骤或脱卤步骤之后进行。值得注意的是,氧化形式不会使其自身氯化。因此,可以通过在步骤顺序上彼此不同的路线来完成合成;该方法的主要要求是氯化步骤先于脱卤(还原)步骤。该方法的替代路线(路线1和路线2)以及在氯化步骤失败的路线3通过以下描述的反应方案举例说明(其中在2-巯基噻唑起始原料的烷基化步骤中使用上述1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷):



[0012] 优选根据路线1的合成途径;如下所示,其中箭头1、2、3分别对应于烷基化(偶联)、氯化 and 脱卤(还原)步骤。路线1的合成所经由的最优选的关键中间体分别称为中间体A1、B1和C1:



[0014] 通过套叠(telescoping)步骤(即,将反应混合物或后处理的溶液从一个步骤直接带至下一步骤,而不分离中间产物或交换溶剂)进一步提高上述方法的效率。在 multi-step 反应中,当从一个步骤进行到下一个时,通常需要替换溶剂。以下报告的一系列测试表明,所述合成途径适用于套叠设计,如下所述,以2-巯基噻唑(IV)的合成开始,然后使用相同的溶剂继续进行烷基化(1)和氯化(2)。选择的溶剂满足两个主要要求:(i)对2-巯基噻唑具有良好的增溶能力,即不低于10重量%;和(ii)对氯化足够的惰性。以下提供了可用于套叠方法中溶剂选择的测试。然而,本发明的方法不限于套叠设计;该方法可在进行一种或多种中间体的分离、其纯化和方法步骤之间的溶剂交换的情况下进行。例如,可以套叠2-巯基噻唑(IV)的合成和烷基化步骤(1),随后进行溶剂交换,然后进行氯化步骤(2)。

[0015] 因此,本发明主要涉及制备下式的杂环氟烯基砜及其硫醚和亚砜前体的方法:

[0016] Cl-R-S(O)_n-(CH₂)₂-CF=CF₂ (式I')

[0017] 其中R为杂环,优选五元、芳环(特别是噻唑);n为0、1或2,所述方法包括下式的化

合物的脱卤步骤:

[0018] $\text{Cl-R-S(O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ (中间体B)

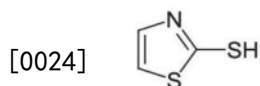
[0019] 其中 X^1 和 X^2 独立地为卤素原子,以除去所述 X^1 和 X^2 原子。

[0020] 特别地,该方法包括以下步骤:

[0021] 1) 在第一有机溶剂中,使用式 $\text{L-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 的氟化卤代烷烃使硫醇 R-SH 烷基化以形成具有下式的硫醚:

[0022] $\text{R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ (中间体A)

[0023] 其中R为杂环五元芳环,特别是选自噻吩、噻唑和噻二唑的含硫环,最优选噻唑,使得 R-SH 为下式的硫醇:



(IV),

[0025] 其中L为能够被硫醇基取代的离去基团,例如,L为卤素(例如溴或碘);且 X^1 和 X^2 为可以相同或不同的卤素原子(例如氯、溴或碘);

[0026] 2) 任选地在第二有机溶剂中使中间体A环氯化(即,可以进行无溶剂反应),以制备下式的氯取代的化合物:

[0027] $\text{Cl-R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ (中间体B)

[0028] 且任选地将中间体B氧化为其相应的氧化形式 $\text{Cl-R-S(O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$,其中n为1或2;

[0029] 3) 在第三有机溶剂中将中间体B或其氧化形式脱卤以除去所述 X^1 和 X^2 原子并产生下式的化合物:

[0030] $\text{Cl-R-S(O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CF=CF}_2$ ($n=0,1,2$; 式I'),

[0031] 且在 $n=0$ 或 $n=1$ 的情况下,任选地氧化式I'的化合物,以得到具有杀线虫活性的式I的杂环氟烯基砜:

[0032] $\text{Cl-R-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CF=CF}_2$ (式I)。

[0033] 应注意,式I'包含砜($n=2$,由式I具体确定)和其非氧化前体。特别地,当 $n=0$ 时,脱卤后得到硫醚氟化烯烃化合物,在本文中称为中间体C:

[0034] $\text{Cl-R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CF=CF}_2$ (中间体C)。

[0035] 还应注意,在连续步骤中使用的溶剂(例如,在烷基化和氯化中使用的第一和第二溶剂)可以相同或不同。

[0036] 该方法的优选变体包括:

[0037] A) 使硫醇 R-SH 烷基化以得到硫醚

[0038] $\text{R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ (中间体A);

[0039] B) 使中间体A环氯化,以制备下式的氯取代的硫醚化合物:

[0040] $\text{Cl-R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ (中间体B);

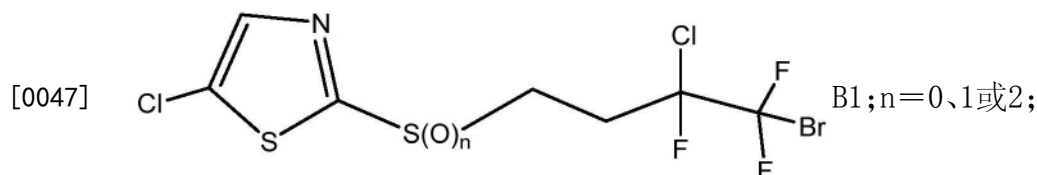
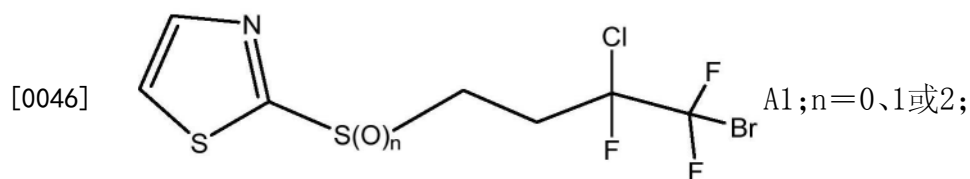
[0041] C) 中间体B脱卤以除去 X^1 和 X^2 卤素原子并制备下式的硫醚氟化烯烃:

[0042] $\text{Cl-R-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CF=CF}_2$ (中间体C)

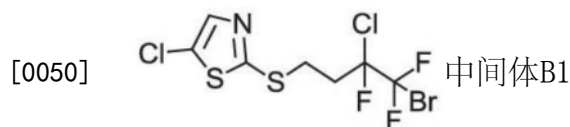
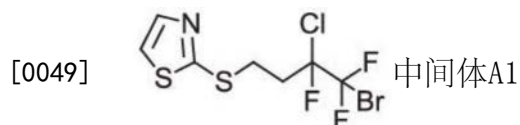
[0043] 且任选地氧化中间体C以得到杂环氟烯基砜(例如联氟砜):

[0044] $\text{Cl-R-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CF=CF}_2$ (式I)。

[0045] 优选地,R为噻唑, X^1 为Cl且 X^2 为Br。因此,分别由下式表示的中间体A1和B1构成本发明的其他方面:



[0048] 特别有用的为其中n=0的中间体A1和B1及其盐(酸加成盐):



[0051] 烷基化步骤(1)所需的起始原料为市售可得的可通过已知方法制备。

[0052] 其中离去基团L为卤素(Hal)的起始原料L-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²在本文称为“氟化卤代烷基卤化物”;当X¹和X²彼此不同时,起始原料称为“混合氟化卤代烷基卤化物”,例如1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷(Hal为Br,X¹为Cl且X²为Br)。这些化合物可以例如通过将卤素(Cl₂、Br₂)或混合卤素(BrCl、ICl、IBr)加至二氯甲烷中的式Hal-(CH₂)₂-CF=CF₂的4-卤代-1,1,2-三氟丁烯的双键上来制备,以得到式Hal-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²的邻位二卤化物(例如,相邻碳上的氯/溴/碘原子);或通过文献中可以找到的其他技术来制备,例如Shellhamer等人的论文[Journal of Organic Chemistry 73(12)第4532-4538页(2008)以及支持信息]。其他有用的技术包括使乙烯与CF₂X¹-CFX²X³反应,如Tarrant等人所记载的[The Journal of Organic Chemistry 34(4),第864-869页(1969)]。

[0053] 参与烷基化步骤的另一种起始原料硫醇(IV)——即2-巯基噻唑——可以通过如US 2,603,647和US 2,603,648中所示的环化反应获得,即,使硫氰基乙醛与硫化氢或与硫脲反应。

[0054] 良好地适于预期的套叠设计并因此形成本发明的另一方面的合成硫醇(IV)的优选方法包括从硫醇(IV)的合成中回收后处理溶液的步骤,其中将硫醇(IV)溶解在水不互溶的有机溶剂中,使得可以将后处理溶液带至烷基化步骤而不分离硫醇(IV)。

[0055] 该方法可以用以下所示和在US 5,994,553中记载的制备方法来实现,其包括氯乙醛(2-CAA)与二硫代氨基甲酸盐(缩写为DTC)的闭环反应,以得到4-羟基-2-噻唑烷硫酮(thiazolidinethione)(在以下描述的反应方案中的135,或其中羟基连接至环的5位碳上的异构体,或其互变异构体;下文统称为4-羟基-2-噻唑烷硫酮),随后脱水以失去一个水分子并得到2-巯基噻唑(缩写为MTZ):



[0057] 因此,2-巯基噻唑通过氯乙醛与二硫代氨基甲酸盐的闭环反应获得,其通常在室温下在酸性水性介质中进行,以形成4-羟基-2-噻唑烷硫酮、其异构体或异构体的混合物,随后在升高的温度下进行脱水反应,其中4-羟基-2-噻唑烷硫酮在水性介质中进行脱水,随后用水不互溶的有机溶剂萃取如此形成的2-巯基噻唑,由此回收由溶于水不互溶的有机溶剂的2-巯基噻唑组成的后处理有机溶液。

[0058] 优选地,2-巯基噻唑通过以下方法获得:使氯乙醛与二硫代氨基甲酸盐 $[_2\text{HNC}(\text{S})\text{S}^- \text{M}^+]$,其中 M^+ 优选为铵;铵盐在本文中缩写为ADTC;但还可以使用钠盐和钾盐]在酸性水环境中(酸性环境由无机酸或有机酸提供)反应,以形成4-羟基-2-噻唑烷硫酮的水性悬浮液,加热反应混合物,使反应至完成,用水不互溶的有机溶剂萃取反应混合物,将反应物质分离为有机相和水相,并从有机相中分离(并任选地纯化)2-巯基噻唑,或将含2-巯基噻唑的后处理有机溶液带至烷基化步骤。

[0059] 例如,通过加入无机酸(例如盐酸)或有机酸来酸化氯乙醛水溶液,随后将二硫代氨基甲酸盐的水溶液逐渐进给至反应容器。盐的添加进行一段时间,例如最高达数小时;在0至50℃、例如20至35℃的温度下进行添加。

[0060] 加入ADTC后,4-羟基-2-噻唑烷硫酮从水溶液中沉淀并形成悬浮液。在ADTC添加完成后,将悬浮液在搅拌下再保持一段时间。

[0061] 为了将4-羟基-2-噻唑烷硫酮转化为2-巯基噻唑,将反应混合物加热至35℃至回流温度的温度,例如50至90℃。

[0062] 然后,反应混合物的后处理包括萃取2-巯基噻唑。萃取2-巯基噻唑的有机溶剂的选择决定了该方法是否适合套叠设计。即,技术人员可以选择非常适合2-巯基噻唑后处理步骤和后续氯化步骤的溶剂。影响溶剂选择的因素为水不互溶性、2-巯基噻唑的高增溶能力以及对氯化试剂的足够惰性,现在详细描述。

[0063] 对有机溶剂的主要要求是其在水中表现出差的溶解性。“水不互溶的有机溶剂”意指在室温下在水中的溶解度小于5.0g/100ml、优选小于3.0g/100ml、更优选小于1.0g/100ml且甚至更优选小于0.1g/100ml的溶剂。特别优选为溶解度小于0.05g/100ml的溶剂。可以考虑多种有机溶剂用于萃取2-巯基噻唑,例如烷基取代的苯(如甲苯)、卤化的脂族烃(如1,2-二氯乙烷)、脂族腈(如正丁腈,缩写为NBN;和异丁腈,缩写为IBN)、式R1-O-R2的醚(其中R1为脂族环,R2为直链或支链烷基(如环戊基甲基醚,缩写为CPME))、分子中不少于4个碳原子的高级醇(例如,异丁醇和正戊醇)以及酯(例如 $\text{CH}_3\text{-COO-R3}$,其中R3为具有不少于三个碳原子的直链或支链烷基(例如,乙酸异丙酯,缩写为IPAc))。

[0064] 然而,2-巯基噻唑在一些上述溶剂中表现相当低的溶解度;降低的溶解度可导致形成不溶相,其结果是所得的反应物质不易于进行后处理,例如,可难以实现相分离(例如,可需要添加额外的溶剂等以及额外的工作)。仍然有适合的溶剂类别可提供足够水平的2-巯基噻唑增溶,特别是脂族腈(例如NBN和IBN)、醚R1-O-R2(例如CPME)、高级醇(例如在分子中具有不少于四个碳原子(例如异丁醇和1-戊醇))以及酯 $\text{CH}_3\text{-COO-R3}$ (例如IPAc)。

[0065] 如上文所指出的,一旦完成2-巯基噻唑形成反应和后处理,收集后处理的有机溶

液。2-巯基噻唑可以通过常规技术(例如沉淀/结晶)从有机相中分离,并通过重结晶或色谱纯化进行纯化。然后将分离的2-巯基噻唑进行烷基化反应。然而,如果用于2-巯基噻唑形成反应的有机溶剂对氯化足够惰性,则可以将含有2-巯基噻唑的后处理溶液直接带至下一步骤(烷基化步骤),并随后带至氯化步骤。

[0066] 综上所述,从2-巯基噻唑后处理开始并进行到氯化反应,用于该方法中的优选的水不互溶的溶剂满足以下两个要求:

[0067] 1) 在25℃下2-巯基噻唑在第一溶剂中的溶解度不小于5重量%,优选不小于10重量%,更优选不小于15重量%,例如15至25重量%;和

[0068] 2) 溶剂对至少一种氯化芳环的氯化剂(例如, Cl_2 、硫酰氯、N-氯琥珀酰亚胺和三氯氰尿酸)足够惰性。

[0069] 在本发明的上下文中,可以通过不同的技术来测试溶剂以测定其对氯化的稳定性。例如,当在达到可接受的芳族氯化水平所需的条件(例如,温度、时间、催化剂和光照射)下用氯化试剂处理溶剂时,所形成的所述溶剂的氯化衍生物的量不超过相对于溶剂初始量的5%(优选<3%,更优选<1%),如通过适当的方法所测量的。

[0070] 以下提供测试以说明溶剂对硫酰氯是否足够惰性(例如,在40℃下将8ml溶剂与2ml SO_2Cl_2 搅拌5小时后,通过GC分析测得所述溶剂的氯化衍生物的水平小于5面积%;以及溶剂对氯气是否足够惰性(例如,以1ml/min的速率使氯起泡通过20ml溶剂2小时,然后关闭反应容器并在室温下搅拌样品8小时,通过GC分析测得所述溶剂的氯化衍生物的水平小于5面积%)。

[0071] NBN、IBN和CPME作为适用于套叠方法的溶剂产生自以下报告的实验工作。

[0072] 现在转到烷基化步骤(1),烷基化反应包括在碱的存在下,在加热下(例如,0℃至回流温度),在有机溶剂中将硫醇R-SH(例如2-巯基噻唑)与氟化卤代烷基卤代物 $\text{Ha1}-(\text{CH}_2)_2-\text{CFX}^1-\text{CF}_2\text{X}^2$ 合并,使反应完成,收集后处理的有机溶液,并从后处理的有机溶液中分离(并任选地纯化)中间体A,或将含有中间体A的有机溶液带至氯化步骤。

[0073] 例如,在反应容器中装入选自上述溶剂的溶剂(例如,醚、脂族烃和芳族烃、氯化溶剂、酯和酮;例如,四氢呋喃、甲苯、氯苯)和纯化的硫醇。可替代地,当准备套叠设计时,将粗的含有硫醇的后处理溶液(例如,含有2-巯基噻唑的NBN溶液或含有2-巯基噻唑的CPME溶液)直接添加至烷基化反应器。

[0074] 2-巯基噻唑:碱的摩尔比优选为0.01至10。合适的碱包括碱金属碳酸盐,例如 Na_2CO_3 和 K_2CO_3 ,以及碱金属氢氧化物。可以以固体形式(例如颗粒/微丸)或以水溶液的形式(例如,进给至反应混合物的溶液中碱金属碳酸盐的浓度为0.01M至饱和)添加碱。因此,反应混合物可以由具有添加的固体碱的单一有机相组成,或者由液态有机相和溶解有碱性试剂的液态水相组成的液-液双相系统组成。在这两种情况下,反应可以受益于相转移催化剂(例如四丁基溴化铵(TBAB))的加入;相对于2-巯基噻唑,相转移催化剂的载量通常为约0.1至10摩尔%。

[0075] 然后,将氟化卤代烷基卤化物 $\text{Ha1}-(\text{CH}_2)_2-\text{CFX}^1-\text{CF}_2\text{X}^2$ 、特别是混合氟化卤代烷基卤化物如1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷添加至优选加热的、剧烈搅拌的反应混合物中。应注意,2-巯基噻唑: $\text{Ha1}-(\text{CH}_2)_2-\text{CFX}^1-\text{CF}_2\text{X}^2$ 的摩尔比可在宽范围内变化,例如1:10至10:1,过量的1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷通过蒸馏容易地回收。过量的MTZ可通过沉淀/结晶回

收。

[0076] 在 $\text{Ha1}-(\text{CH}_2)_2-\text{CFX}^1-\text{CF}_2\text{X}^2$ 添加完成后,将反应混合物在搅拌下保持额外的一段时间。后处理包括添加水、酸化和相分离,以收集其中溶解有中间体A的后处理有机溶液。可以例如通过浓缩从后处理的有机溶液中分离出粗的中间体A,并进行纯化(例如,通过蒸馏或色谱清洗)。可替代地,将后处理溶液引导至氯化步骤。

[0077] 现在转到氯化步骤(2),氯化反应包括优选地在有机溶剂中,将中间体A和氯化剂合并(例如,通过向预先装有中间体A和有机溶剂的反应容器中添加氯化剂),完成反应并从反应混合物中回收中间体B。

[0078] 可以使用已知对芳族氯化有效的氯化剂,例如,仅指定几种主要的卤化剂, Cl_2 、硫酰氯、N-氯琥珀酰亚胺和三氯氰尿酸。可以使用对所考虑的氯化剂足够惰性的任何有机溶剂;这样的溶剂包括四氯化碳、氯仿、氯苯、1,2-二氯苯、1,3-二氯苯、乙腈和二甲基甲酰胺。然而,优选地,将在烷基化步骤中回收的后处理溶液干燥(例如,进行蒸馏以达到0.1重量/重量%水含量),并将干燥的溶液(例如,中间体A1在NBN中的溶液)装入氯化反应器。然后将氯化剂逐渐进给至反应器中。

[0079] 例如,借助硫酰氯实现中间体A1的氯化以形成中间体B1:

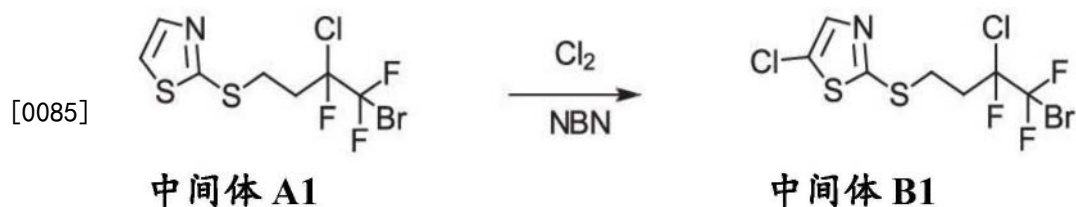


[0081] 将硫酰氯以纯净形式或用于溶解中间体A的相同有机溶剂(例如NBN)中的溶液形式进给至反应混合物中。 SO_2Cl_2 溶液的添加可以在一段时间内(例如最高达几小时)逐渐进行。氯化反应为放热的。

[0082] 在 SO_2Cl_2 添加完成后,在环境温度下将反应混合物搅拌额外一段时间,其间将反应物质定期取样,以通过适合的分析方法监测反应进程。

[0083] 后处理包括添加水、过滤并将滤液分离成有机相和水相。中间体B1通过除去挥发物从有机相分离,并任选地通过分馏或色谱清洗进行纯化,然后进行下一步骤(脱卤)。

[0084] 在本发明的另一个实施方案中,借助元素氯实现中间体A1的氯化以形成中间体B1:



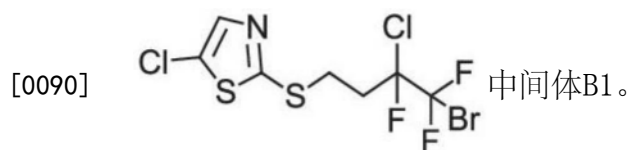
[0086] 将氯加入预先装有中间体A1、有机溶剂(例如,在烷基化步骤中回收的后处理的有机溶液;在氯化步骤之前干燥后处理的有机溶液)和有机碱(例如三乙胺)的反应容器中。起泡通过溶液并可与中间体A1反应的氯的量优选为约1.0至2.5当量。为了达到可接受的产率,需要供应给反应的氯的总量可依赖于反应温度(反应为放热的,冷却反应混合物并将其

保持在室温下可要求增加氯的量)。

[0087] 后处理包括用水洗涤并分离为有机相和水相。中间体B1通过除去挥发物从有机相分离,并任选地通过分馏或色谱纯化进行纯化,然后进行下一步骤(脱卤)。

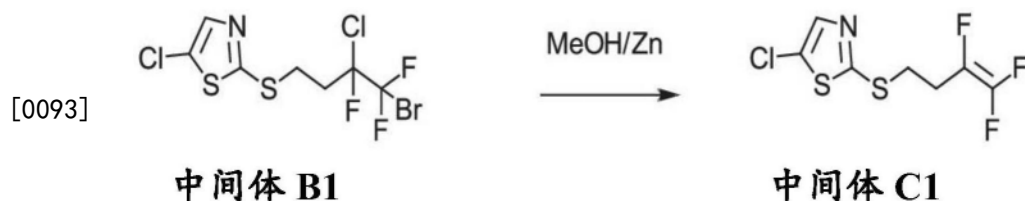
[0088] 如上文所指出的,存在使2-巯基噻唑的合成、烷基化(1)和氯化(2)的步骤套叠的替代方法。替代方法包括将含有2-巯基噻唑的后处理溶液(例如,在C4-C5水不互溶的烷醇(例如1-戊醇)中)带至烷基化步骤,分离烷基化产物(中间体A1)并在氯化反应之前溶剂交换为例如卤代芳族烃(例如氯苯)或选自上述氯化溶剂的列表中的另一种溶剂。

[0089] 现在转到脱卤步骤(3),消除中间体B[$\text{Cl-R-S-(CH}_2)_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$]的第1和2位的相邻碳原子上的两个卤素原子 X^1 和 X^2 优选使用还原剂(例如强还原性金属,特别是锌)来实现,所述中间体B为例如中间体B1:



[0091] 所述金属通常在高温下与合适的溶剂(例如低级醇(如甲醇或乙醇)或乙酸)结合使用效果良好。优选锌/甲醇组合;反应副产物为对应的卤化锌盐。还发现锌/甲醇组合物——已知其可用于简单的邻位二卤化物的脱卤——可有效地对带有卤化-氟化烷烃链的硫醚(中间体B1)进行选择性的脱卤,以得到相应的硫醚氟化烯烃(中间体C1)。

[0092] 优选的脱卤反应如下所示:

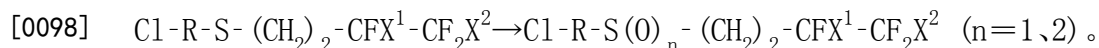


[0094] 脱卤反应通过向反应器中加入甲醇和锌金属(优选以颗粒或粉末形式,但还可以使用其他金属形式,例如丝状(wire)、片状(sheet)和绒线状(wool)),并将中间体B(例如B1)添加至反应混合物中而进行。

[0095] 锌:甲醇的重量比可在宽范围内变化。如果需要,可以在引入中间体B之前通过已知方法(例如借助少量的元素溴或添加卤化锌)活化金属。优选将含(任选活化的)锌介质加热至高温后,开始加入中间体B,尽管速率较慢,但反应还可在环境温度下进行。

[0096] 在中间体B的添加完成后,将反应混合物在高温下在搅拌下保持额外一段时间。将反应产物——中间体C,特别是中间体C1{5-氯-2-(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代}噻唑——通过常规技术(冷却、酸化和回收有机相)分离并通过分馏或色谱法纯化。

[0097] 最后,化合物C1{5-氯-2-(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代}噻唑可以进行氧化以生成联氟砜。氧化反应通过本领域已知方法完成,使用如在EP1200418和US 2006/0004196中所示的氧化剂,例如过氧化氢、间氯过氧苯甲酸、过氧乙酸、过氧苯甲酸、单过氧邻苯二甲酸镁、过氧单硫酸氢钾。氧化剂还可以用于完成本文所提及的其他氧化反应,以将硫化物转化为砜,即,将中间体B转化为其氧化形式:



[0099] 杀线虫活性材料(例如联氟砜)可用于EP 1200418中所记载的目的。

[0100] 现在转到路线2,在以上常规方案中可以看出,该方法在氯化步骤后转移至路线2,其中合成途径继续进行至中间体B的氧化,以生成相应的中间体B的砒形式,其经过脱卤生成活性化合物,即联氟砒。因此,通过包括以下步骤的方法来描述路线2:

[0101] A) 使硫醇R-SH烷基化以得到硫醚

[0102] $R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (中间体A);

[0103] B) 使中间体A环氯化,以生成下式的氯取代的硫醚化合物:

[0104] $Cl-R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (中间体B)

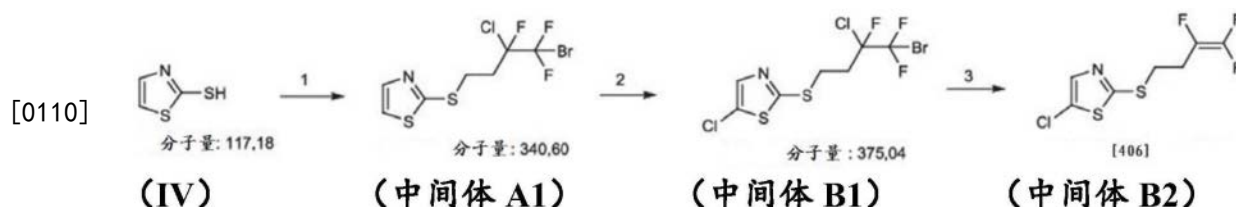
[0105] C) 使中间体B氧化以生成下式的相应的砒:

[0106] $Cl-R-SO_2-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (中间体B,砒形式)

[0107] D) 中间体B的砒形式脱卤以得到杂环氟烯基砒(即杀线虫活性物质):

[0108] $Cl-R-SO_2-(CH_2)_2-CF=CF_2$ (式I)

[0109] 根据线路2的优选合成途径如下所示,经过中间体A1、B1和B2,其中箭头1、2、3分别对应于烷基化(偶联)、氯化 and 氧化步骤:



[0111] 由于路线1和2共有烷基化(1)和氯化(2)步骤,因此以下描述涉及氧化反应(3)和随后的脱卤以得到活性化合物。

[0112] 氧化试剂选自上文列出例如在将硫化物转化为相应的砒时能够实现良好收率的强氧化剂的列表。例如,可以使用由1摩尔的过氧单硫酸氢钾与0.5摩尔的硫酸氢钾和0.5摩尔的硫酸钾组成的混合物($KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$,作为**Oxone®**市售可得)。盐混合物不溶于有机溶剂,但能够在水/有机溶剂体系(例如烷醇-水(例如,甲醇-水或乙醇-水)或乙酸-水)中进行氧化反应,优选在低温下进行以防止活性氧损耗(例如,可以使用最高达25°C,且甚至是低于10°C的温度),任选地在弱碱性pH范围内。氧化反应完成后,过滤不溶的盐并除去醇溶剂,通过萃取后处理水相来回收产物。

[0113] 因此,氧化反应的优选变体包括将试剂 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ 的水溶液逐步加入至预先装有烷醇(例如甲醇)和中间体B1(即,2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]-5-氯-1,3-噻唑}的反应容器中。

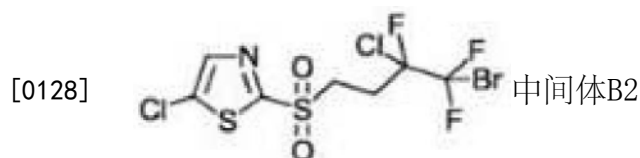
[0114] 将试剂 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ 的总量分为几个部分,在两个连续的阶段(对应于 $-SO \rightarrow -SO_2-$)将其提供给反应,其中每个阶段包括在搅拌下,在低于10°C的温度下以水溶液的形式添加主要部分(例如,约1.0-1.1当量的试剂)和在高于10°C的温度下(例如约室温下)添加辅助部分(例如,少于0.1当量的试剂)。第二阶段在pH控制下进行,其中借助于碱(例如碱金属氢氧化物)将反应混合物的pH保持为弱碱性。

[0115] 例如,该方法包括以下步骤:

[0116] -在2-8°C、例如约5°C的温度下,将第一主要量的水溶液形式的试剂(例如1.0-1.1当量)逐渐添加到反应混合物中;

[0117] -将悬浮液在搅拌下保持在17-23°C、例如约20°C的温度下;

- [0118] -向悬浮液加入第一辅助量,例如少于0.1当量;
- [0119] -将悬浮液保持在搅拌下;
- [0120] -将悬浮液冷却至2-8℃、例如约5℃;
- [0121] -将反应混合物的pH调节至弱碱性范围,例如8至9;
- [0122] -逐渐添加第二主要量的水溶液形式的试剂(例如1.0-1.1当量);
- [0123] -在所述pH范围内,将在搅拌下的悬浮液保持在17-23℃、例如约20℃的温度下;
- [0124] -向悬浮液添加第二辅助量,例如少于0.1当量;
- [0125] 并保持悬浮液在搅拌下以完成氧化反应。
- [0126] 通过分离不溶的盐(例如通过过滤)、任选地用还原剂处理液相以消除残留的氧化剂、除去液相的烷醇组分(例如通过蒸馏)以及从水相回收氧化产物B2(例如通过用合适的有机溶剂萃取)对反应混合物进行后处理,随后例如通过蒸发萃取剂从萃取剂中收集白色固体形式的氧化产物B2。
- [0127] 所得中间体B2——其化学名称为2-(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基磺酰基)-5-氯-1,3-噻唑——构成本发明的另一方面:



[0129] 然后,中间体B2进行脱卤以得到杀线虫活性化合物,例如联氟砒。条件与上述路线1的脱卤步骤中应用的条件相似。选择的还原剂为锌(例如以粉末或颗粒形式);但这次脱卤反应优选在加热下在醚(如四氢呋喃)中进行,例如在通过已知方法原位活化锌后,在回流的THF中进行,例如借助于添加剂和促进剂的化学活化可以通过添加少量的元素卤素(碘或液态溴的晶体)、添加卤化锌、亚铜盐或铜盐(例如溴化铜)。脱卤步骤中可以使用的其他溶剂为DMF和甲醇。

[0130] 优选在将含(任选活化的)锌介质加热至高温之后开始添加中间体B2,尽管速度较慢,但反应还可在环境温度下进行。跟踪反应进程(例如,液相色谱-质谱分析)以确定中间体B2的转化。如果需要,将补充量的上述添加剂和促进剂引入反应混合物中。然后,例如在回流和搅拌下持续数小时使反应达到完全。

[0131] 回收活性化合物的后处理包括过滤未反应的金属、酸化、萃取步骤和纯化(例如通过柱色谱方法和其他方法)。

[0132] 缩写

[0133] 在本文中化合物通过其分子量和以下缩写可互换标识;当存在互变异构体时,其也被本文所用的结构和名称所涵盖:

[0134] 2-CAA:氯乙醛

[0135] ADTC:二硫代氨基甲酸铵盐

[0136] 135:4-羟基-2-噻唑烷硫酮

[0137] MTZ,117:2-巯基噻唑

[0138] 1,4-DiBr:1,4-二溴-2-氯-1,1,2-三氟丁烷

[0139] 339:2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]噻唑

[0140] 374:在本文中可互换命名为5-氯-2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]噻唑;和2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]-5-氯-1,3-噻唑

[0141] 259:5-氯-2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代]噻唑

[0142] 406:2-(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基磺酰基)-5-氯-1,3-噻唑

实施例

[0143] 分析方法

[0144] 1) LC-MS分析

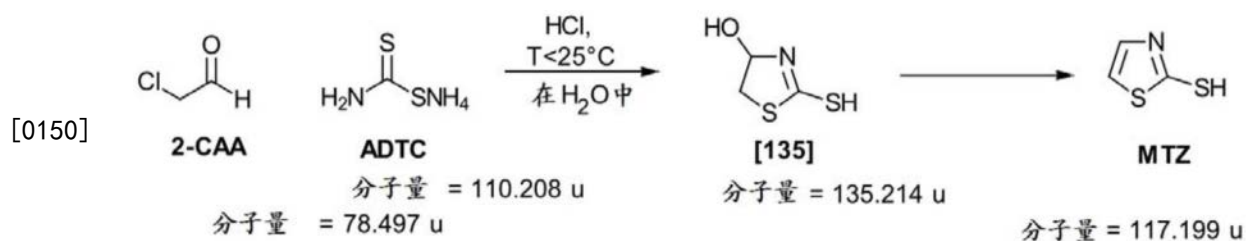
[0145] 使用Thermo Scientific LC/MS系统进行LC-MS分析,该系统由带有脱气器的Accela 600泵、Accele PDA检测器、Acela自动取样器和Exacitve MS检测器(Orbitrap)组成。使用Hypersil Gold Column(250x4.6mm, LOT7327, #0160665T)进行测量,并将柱温箱的温度设置为40℃。使用了以下程序:0-2分钟:50:50的MeCN(乙腈)和甲酸(+0.1M甲酸水溶液)的混合物。2-8分钟:MeCN与甲酸的比例选择为60:40。8-15分钟,使用MeCN与甲酸的比例为95:5。在15-18分钟,使用MeCN与甲酸的比例为30:70。在每个时间间隔,流量设置为1000μl/min。记录的总运行时间为15,测量的波长范围为230-360nm,A通道设置为254nm。

[0146] 2) GC-MS分析

[0147] 使用配备有Restek Rxi-5Sil MS柱的Thermo Scientific GC/MS型号ITQ1100进行GC-MS分析。使用以下烘箱温度程序:初始温度=34℃,初始时间2分钟,以40℃/min加热至125℃,然后在无保持时间的情况下以10℃/min加热至330℃的最终温度。然后将该最终温度保持5分钟,之后达到温度程序的终点。

[0148] 制备1

[0149] 2-巯基噻唑(化合物IV)的制备

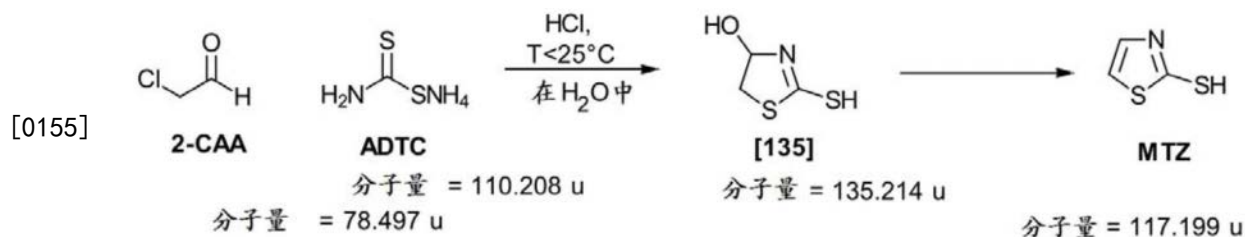


[0151] 根据在US 5,994,553中记载的方法制备2-巯基噻唑。当反应完成时,使用总量为50.0g的2-氯乙醛,将反应混合物冷却至20℃,并用400g NBN萃取一次,再用100g NBN萃取两次。

[0152] 将有机萃取物合并在一起。通过对溶液进行相对于分析标准的定量分析,在NBN溶液中获得MTZ,产率约为75-80%。

[0153] 制备2

[0154] 2-巯基噻唑(化合物IV)的制备



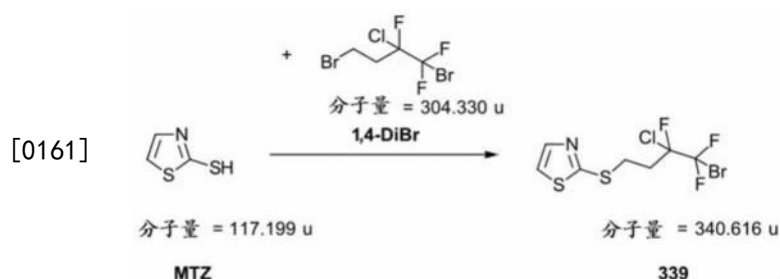
[0156] 根据在US 5,994,553中记载的方法制备2-巯基噻唑。当反应完成时,使用总量为110g的2-氯乙醛,添加1-戊醇(200克)并将温度升高至70℃。将反应物搅拌1.5小时直到反应完成。

[0157] 将混合物冷却至20℃并过滤,随后进行相分离。用戊醇萃取水相两次(2x50克)以得到MTZ在戊醇中的溶液。

[0158] 实施例1(路线1)

[0159] 通过化合物IV的烷基化制备中间体A1

[0160] 2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]噻唑



[0162] 向配备有搅拌器、回流冷凝器、温度计和pH计的1L反应器中,加入制备1中获得的MTZ于NBN中的溶液(350g的16.5重量%的MTZ溶液,492.79mmol,1.0当量)和水(25g),随后在搅拌下逐滴加入氢氧化钠水溶液(15重量%)以达到pH 4。

[0163] 然后,将TBAB(7.54g,23.41mmol)添加至反应混合物中,随后添加1,4-DiBr(143.5g,468.12mmol,0.95当量)。然后缓慢加入Na₂CO₃(11.53g,122.7mmol,0.23当量)。然后将反应混合物加热至70℃,并加入氢氧化钠水溶液(约100g的15重量%溶液)以达到pH~8-8.2。将反应混合物在搅拌下保持约1小时,在此期间定期取样反应混合物以追踪反应的进程。

[0164] 将反应混合物冷却至室温。借助于HCl水溶液(32重量%)将pH校正至4。过滤反应混合物。将滤液分离为水相和有机相。有机相(440g)由~35重量%的溶于NBN的标题产物(中间体A1)组成。产率:~95%,通过相对于分析标准的定量分析。溶液无需进一步纯化即可用于氯化反应中。

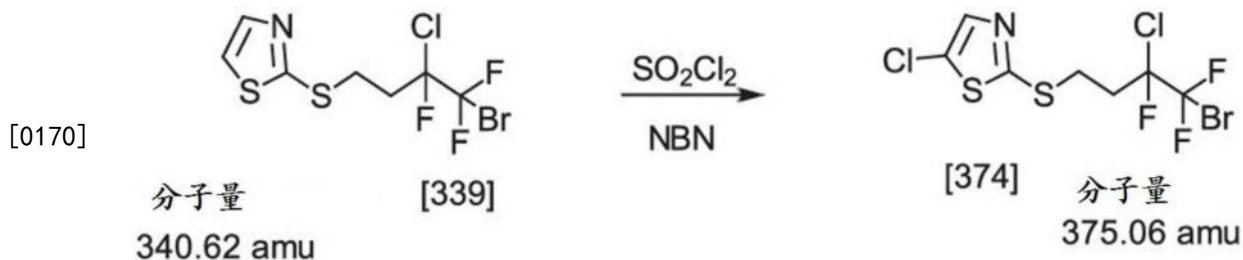
[0165] 通过如上所述的GC-MS分析确认了中间体A1。因此,注入纯化的样品(通过柱分离纯化),在10.56分钟的保留时间处产生一个单峰。该峰的MS质谱图显示了在m/z 340.6附近的预期的分裂形式(splitting pattern)的质量峰。

[0166] 色谱图和质谱图分别在图1A和1B中示出。1HNMR、13CNMR和19FNMR光谱分别附在图2A、2B和2C中。

[0167] 实施例2(路线1)

[0168] 通过使用SO₂Cl₂使中间体A1氯化来制备中间体B1

[0169] 5-氯-2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]噻唑



[0171] 氯化反应在1000ml反应器中进行,该反应器装有实施例1中获得的干燥的中间体A1于NBN中的溶液(504.0g的28.0重量%于NBN中的溶液)。在25℃下,在2.5小时内逐滴添加硫酰氯(70g,以于NBN中的50%溶液形式添加)。所述添加为放热的;观察到最高达5℃的温度上升。

[0172] 在SO₂Cl₂添加完成后,将反应混合物在环境温度下搅拌额外90分钟,在此期间定期取样反应物质以监测反应进程。如果反应不再进行,需要添加额外量的SO₂Cl₂。再搅拌60分钟后,将反应定期取样。

[0173] 当到达反应终点时,将水(250g)加入到反应容器中并将反应混合物搅拌15分钟。通过滤纸过滤反应混合物。滤纸用少量的NBN洗涤。将滤液分离为水相和有机相。有机相(~750g)由17.5重量%的溶于NBN中的标题产物(中间体B1)组成。产率:~84%,通过相对于分析标准的定量分析。

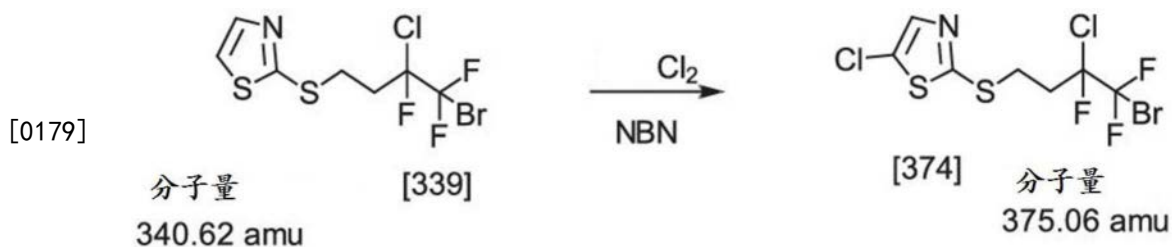
[0174] 通过如上所述的LC-MS分析确认了中间体B1。因此,注入纯化的样品(通过柱分离法纯化),在11-19分钟的保留时间处产生一个单峰。该峰的MS质谱图显示了在m/z 375.8附近的预期的分裂形式的质量峰。

[0175] 色谱图和质谱图分别在图3A和3B中示出。1HNMR、13CNMR和19FNMR光谱分别附在图4A、4B和4C中。

[0176] 实施例3(路线1)

[0177] 通过使用氯气使中间体A1氯化来制备中间体B1

[0178] 5-氯-2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]噻唑



[0180] 氯化反应在1个三颈烧瓶反应器中进行。将如实施例1中获得的中间体A1于NBN中的溶液在旋转蒸发仪上蒸发,然后与甲苯进行额外的共蒸发。加入蒸馏的NBN(水含量不大于0.1重量/重量),以提供~25重量%的中间体A1于加入到反应器中的NBN中的溶液。将三乙胺(0.1当量)加入溶液中。使氯气进给到反应器中;使用校准的鼓泡器调节气体量。气体的流速为0.6-0.9mmol/min。添加的氯的总量为约1.7当量。

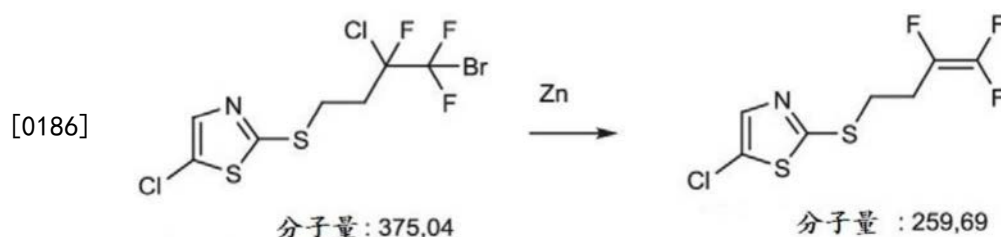
[0181] 使用烧结Nr.4,将反应混合物通过硅藻土(decelite)进行过滤。将有机滤液用30ml的氯化钠水溶液(5重量%)洗涤两次。完成相分离后,收集标题产物(中间体B1)于NBN中的溶液(含量为24%,表明产率为95%,通过相对于分析标准的定量分析)。

[0182] 该样品的LC-MS分析与实施例2中观察到的相同。

[0183] 实施例4 (路线1)

[0184] 通过使用金属锌脱卤由中间体B1制备中间体C1。

[0185] 5-氯-2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯-1-基)硫代]噻唑



[0187] 通过在旋转蒸发器上蒸发溶液,从实施例2的NBN溶液中分离中间体B1。将粗的粘性物质(163g)溶解在甲醇(100g)中。

[0188] 1L反应器中装有140ml甲醇和32.4g金属锌(锌颗粒+60;可从Numinor获得),并在搅拌下加热至50℃。然后,在1.5小时内逐滴添加中间体B1在甲醇中的溶液。添加完成后,将反应混合物回流并再搅拌2小时,并定期取样混合物以跟踪反应的进程。

[0189] 将该反应混合物冷却至5℃。缓慢加入1M HCl溶液直至获得pH<3的pH(在冷却下)。从反应混合物(MeOH)中蒸发挥发物。过滤所得的两相体系。分离有机相;标题产物的含量为约60重量%,对应于最高达85%的产率,通过相对于分析标准的定量分析。

[0190] 实施例5

[0191] 套叠方法的溶剂选择

[0192] 在室温下估计2-巯基噻唑在多种溶剂中的溶解度。将大量的2-巯基噻唑加入测试的溶剂。将混合物搅拌过夜。通过过滤除去残留的固体。然后通过相对于分析标准的定量分析来分析溶液,以测定2-巯基噻唑的浓度。结果记录在表1中。

[0193] 表1

[0194]	溶剂	2-巯基噻唑的溶解度 (重量%)
	MCB(单氯苯)	2.4
	甲苯	2.2
	戊醇	19.1
[0195]	IPAc (乙酸异丙酯)	14.8
	NBN (正丁腈)	28.9
	IBN (异丁腈)	20.2
	CPME (环戊基甲基醚)	6.5
	1,2-二氯苯	1.91
	1,2-二氯乙烷	8.43

[0196] 测试了满足产生2-巯基噻唑的相当高浓度的溶液(>5重量%)的选择标准的一些

溶剂,以测定对使用硫酰氯或气态氯作为氯化试剂的氯化反应的惰性。氯化反应的条件和结果——通过GC分析测得的氯化产物——在表2中列出。

[0197] 表2

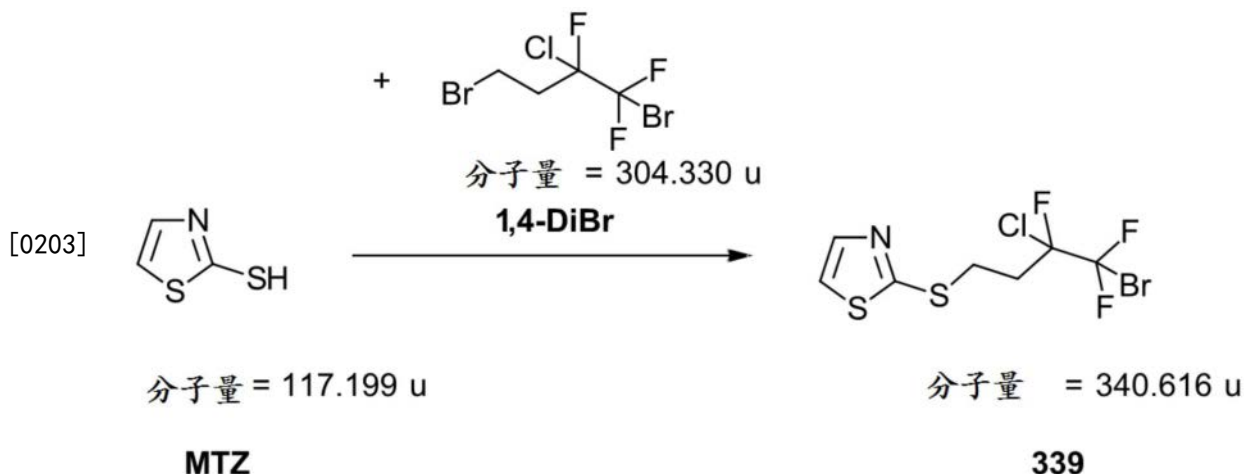
	用 Cl_2 氯化 Cl_2 鼓泡(1 mL/min)通过 20 mL 相应的溶剂 2 小时,然后密封反应容器并在室温下搅拌 8 h	用 SO_2Cl_2 氯化 添加 SO_2Cl_2 (~20 重量%) 在 40°C 下搅拌 5 小时
[0198] NBN	单氯化、二氯化的 NBN, 2 面积%	单氯化、二氯化的 NBN, 0.4 面积%
IBN	杂质, 3.7 面积%	杂质, 14 面积%
CPME	分解(多于 10 个峰)	未检测到杂质

[0199] 结果表明,NBN、IBN和CPME适用作套叠方法的溶剂,因为它们满足两个测试要求(溶解高浓度的2-巯基噻唑,以及对至少一种氯化剂呈惰性)。

[0200] 实施例6(路线1)

[0201] 通过化合物IV的烷基化制备中间体A1

[0202] 2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]噻唑



[0204] 向配备有搅拌器、回流冷凝器、温度计和pH计的1L反应器中加入如制备2中获得的MTZ于戊醇中的溶液(350g的14.3重量%MTZ溶液)和水(25g),随后在搅拌下逐滴添加氢氧化钠水溶液(45重量%)以达到pH 4。

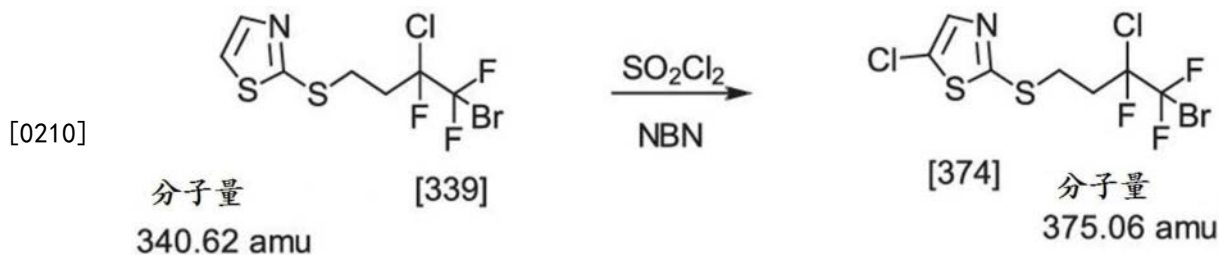
[0205] 然后,将TBAB(6.6g)加入到反应混合物中,随后加入1,4-DiBr(124g)。然后缓慢加入 Na_2CO_3 (10g)。然后将反应混合物加热至 35°C ,并加入氢氧化钠水溶液(45重量%溶液)以达到pH~8-8.5。将反应混合物保持在搅拌下约1小时,在此期间定期取样反应混合物以追踪反应的进程。

[0206] 将反应混合物冷却至室温。借助于HCl水溶液(32重量%)将pH校正至4。过滤反应混合物。将滤液分离为水相和有机相。通过蒸馏除去有机相(其含有标题产物(中间体A1))中的有机溶剂,随后对产物进行顶部蒸馏。90%产率。如在实施例1中所述,鉴定中间体A1。

[0207] 实施例7(路线1)

[0208] 使用 SO_2Cl_2 使中间体A1氯化制备中间体B1

[0209] 2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]-5-氯-1,3-噻唑



[0211] 在1000ml反应器中进行氯化反应,该反应器装有中间体A1 (100g的96.6重量%) 和干燥的MCB 300克。在25℃下,在1小时内逐滴加入硫酰氯 (45g)。该添加不是放热的。

[0212] 在SO₂Cl₂添加完成后,将反应混合物在50℃下搅拌额外30分钟,在此期间定期取样反应物质以监测反应进程。如果反应不再进行,需要添加额外量的SO₂Cl₂。在再搅拌60分钟期间,对反应进行定期采样。

[0213] 当到达反应终点时,将水 (200g) 加入反应容器中并将反应混合物搅拌15分钟。将各相分为水相和有机相。在减压下从有机相除去有机溶剂以获得粗产物 (中间体B1)。产率: ~90%,通过相对于分析标准的定量分析。如在实施例2中所述,鉴定中间体B1。

[0214] 实施例8 (路线2)

[0215] 氧化中间体B1以生成中间体B2

[0216] 2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)磺酰基]-5-氯-1,3-噻唑

[0217] 在5℃下,在30分钟内,在搅拌下,向2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基)硫代]-5-氯-1,3-噻唑 (9.5g, 0.025mol, 1.0当量) 于甲醇 (190ml, 20体积) 中的溶液中逐滴加入 **Oxone®** (8.56g, 0.0278mol, 1.1当量) 于水 (45.6ml, 4.80体积) 中的溶液。随后,将白色悬浮液在20℃下搅拌1.5小时。该时间之后,再次加入 **Oxone®** (0.43g, 1.39mmol, 0.06当量),并将混合物再搅拌60分钟。随后,将混合物再次冷却至5℃,用4M NaOH调节pH为8-9,并在60分钟内逐滴加入 **Oxone®** (8.56g, 0.0278mol, 1.1当量) 于水 (45.6ml, 4.80体积) 中的溶液,其中pH仍保持在8-9。然后将混合物在pH控制下在20℃下搅拌60分钟。该时间之后,再次添加 **Oxone®** (0.26g, 0.09mmol, 0.033当量),并将混合物再搅拌60分钟。

[0218] 抽滤除去盐,白色残余物用甲醇洗涤两次,然后将滤液与亚硫酸氢钠溶液 (9.50ml, 1.0体积) 一起搅拌。抽真空从滤液中蒸馏出甲醇部分。加入乙酸乙酯,并从水性、两相残余物中分离出有机相,并将水相用乙酸乙酯再萃取3次。合并的有机相用硫酸钠干燥并蒸发,以得到9.7g白色固体形式的标题产物,产率为94%。LCMS和NMR证实其结构;¹HNMR、¹³CNMR和¹⁹FNMR光谱分别附在图5A、5B和5C中。

[0219] 实施例9 (路线2)

[0220] 通过用金属锌脱卤由中间体B2制备联氟砜。

[0221] 反应烧瓶中装有锌 (粉末, 2.4g, 36.9mmol, 3.0当量) 和无水THF (100ml)。加入三滴Br₂,并将反应混合物搅拌30分钟以活化Zn。加入ZnCl₂ (3.34g, 24.6mmol, 2.0当量),并使温度达到回流温度。然后加入2-[(4-溴-3-氯-3,4,4-三氟丁基磺酰基)-5-氯-1,3-噻唑 (5.0g, 12mmol, 1.0当量),并将反应混合物在回流下搅拌24小时。该时间后,根据LCMS分析实现部分转化。加入1当量 (12mmol) 的ZnCl₂,并使反应继续额外7小时。然后滤除锌残余物,并向滤液中加入2M HCl,随后加入AcOEt。分离有机层,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并减压浓缩,以得到3.7g粗产物。向残余物中加入Et₂O,并滤除沉淀的晶体。浓缩滤液,并通过柱色谱法

(100 % DCM) 纯化, 以得到纯的无色油状的所需产物, 产率为 47 %。

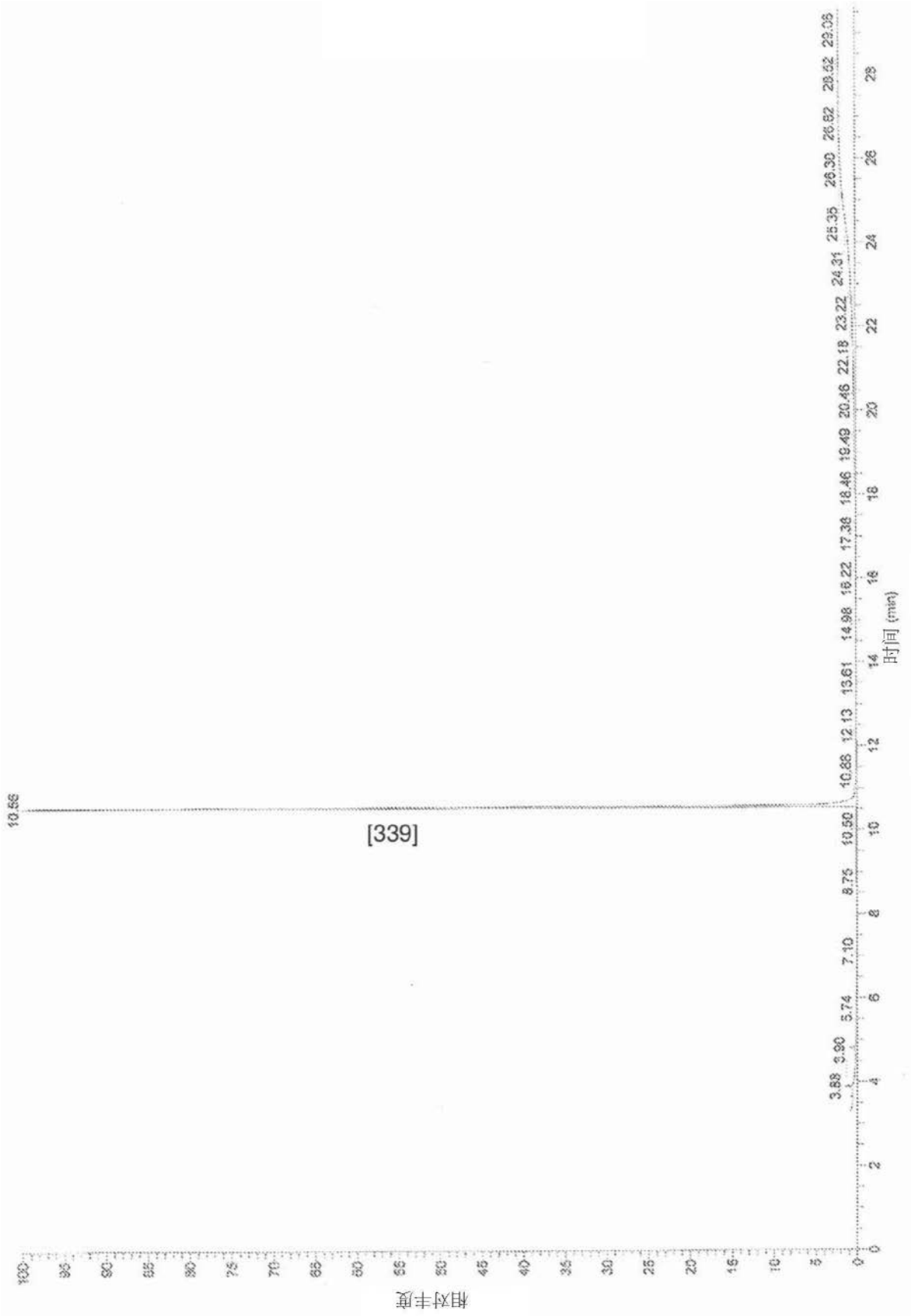


图1A

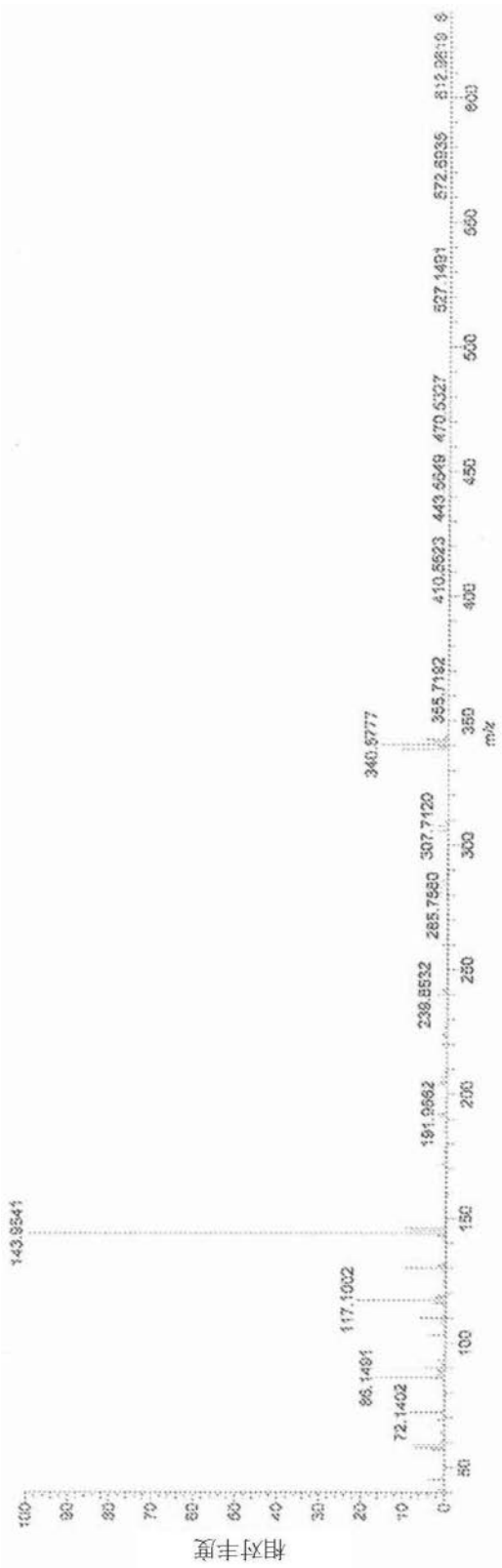


图1B

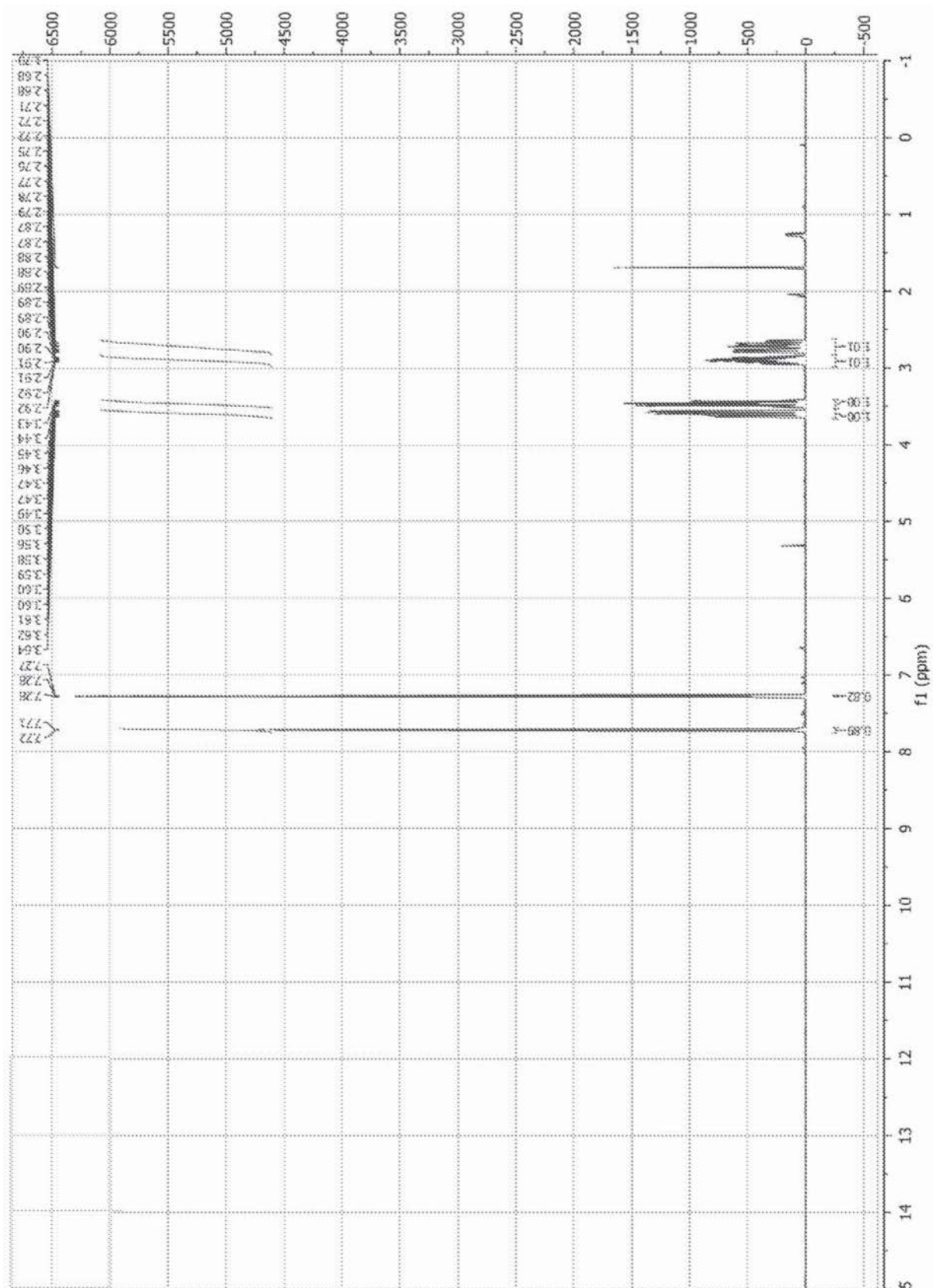


图2A

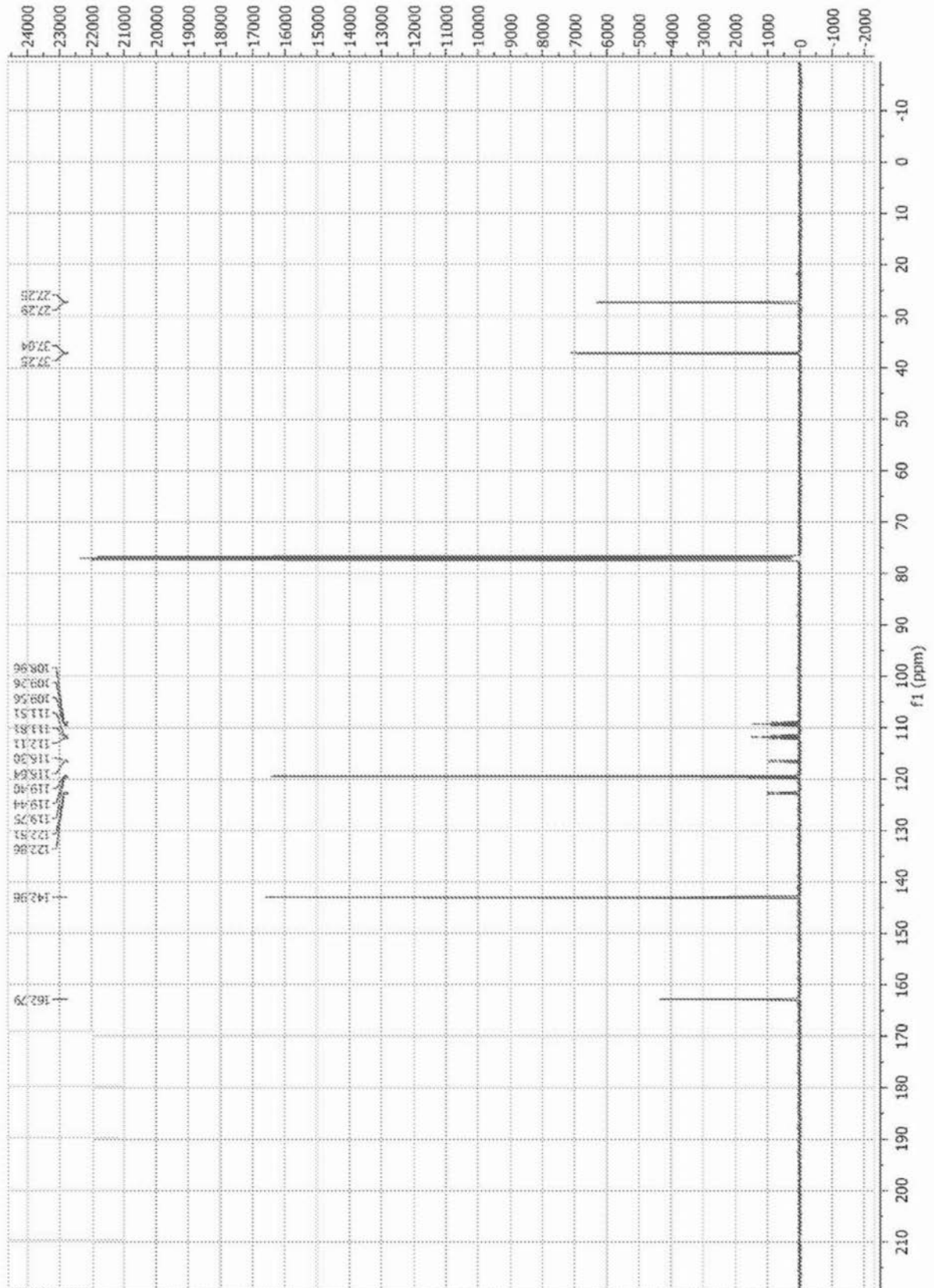


图2B

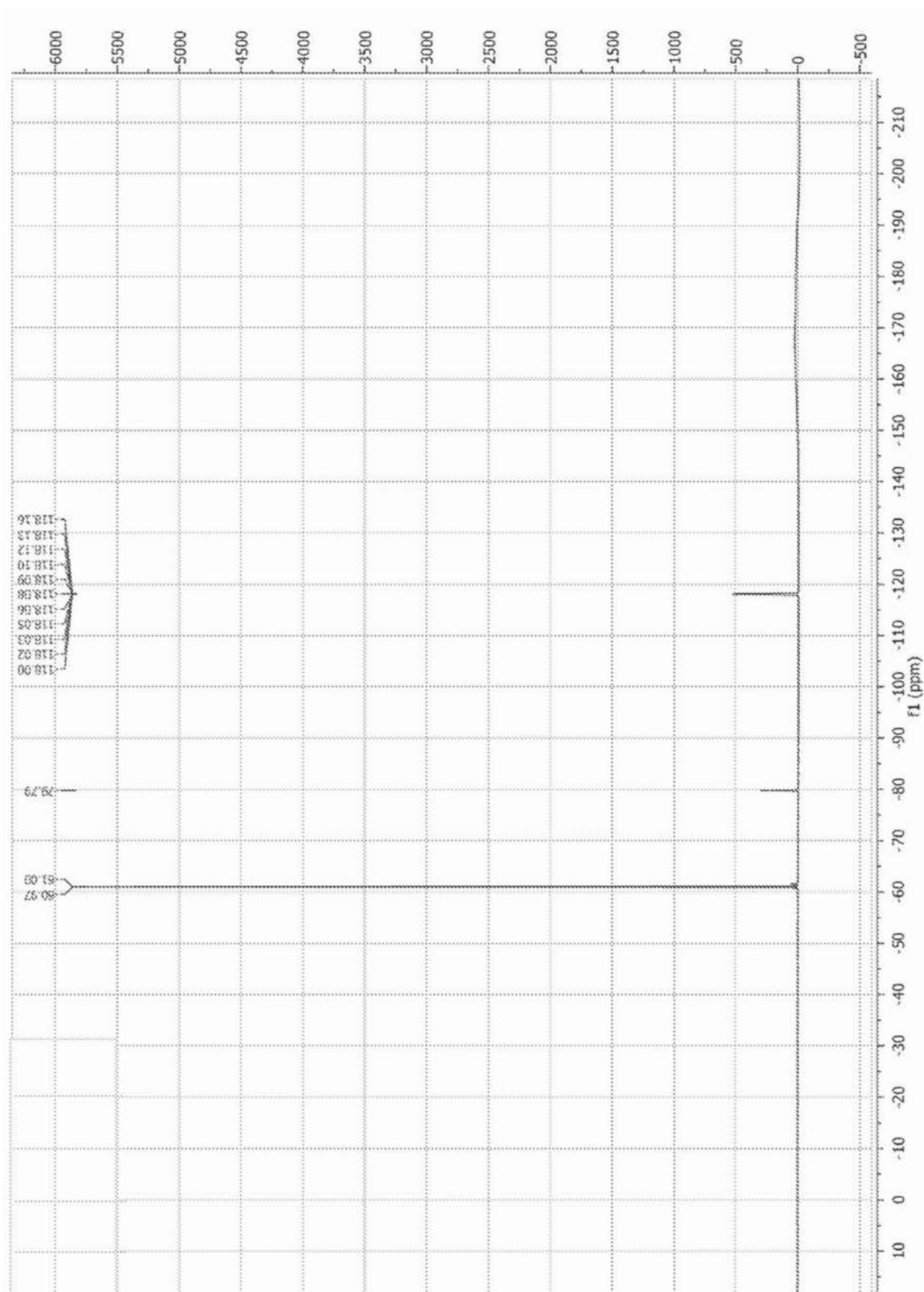


图2C

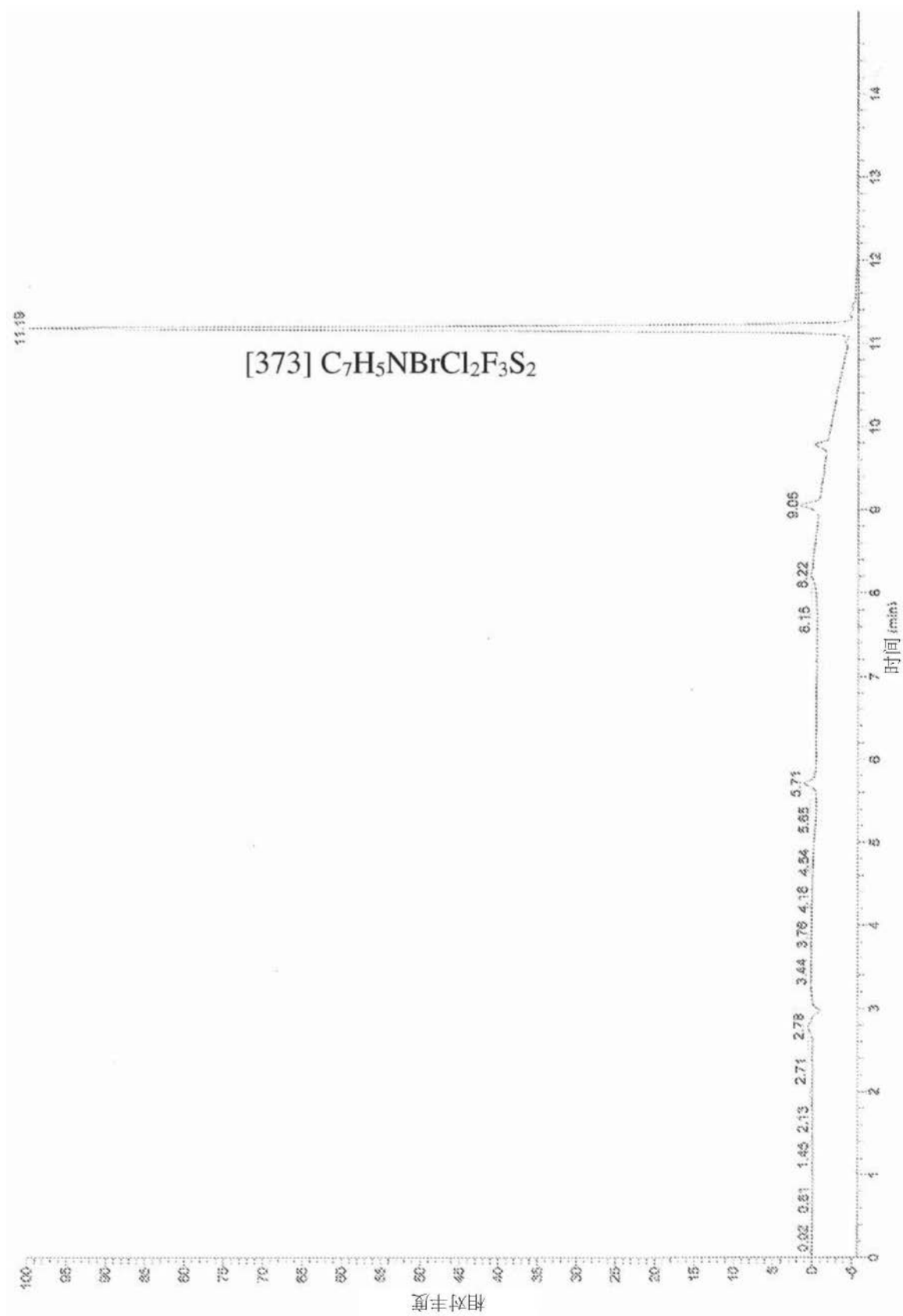


图3A

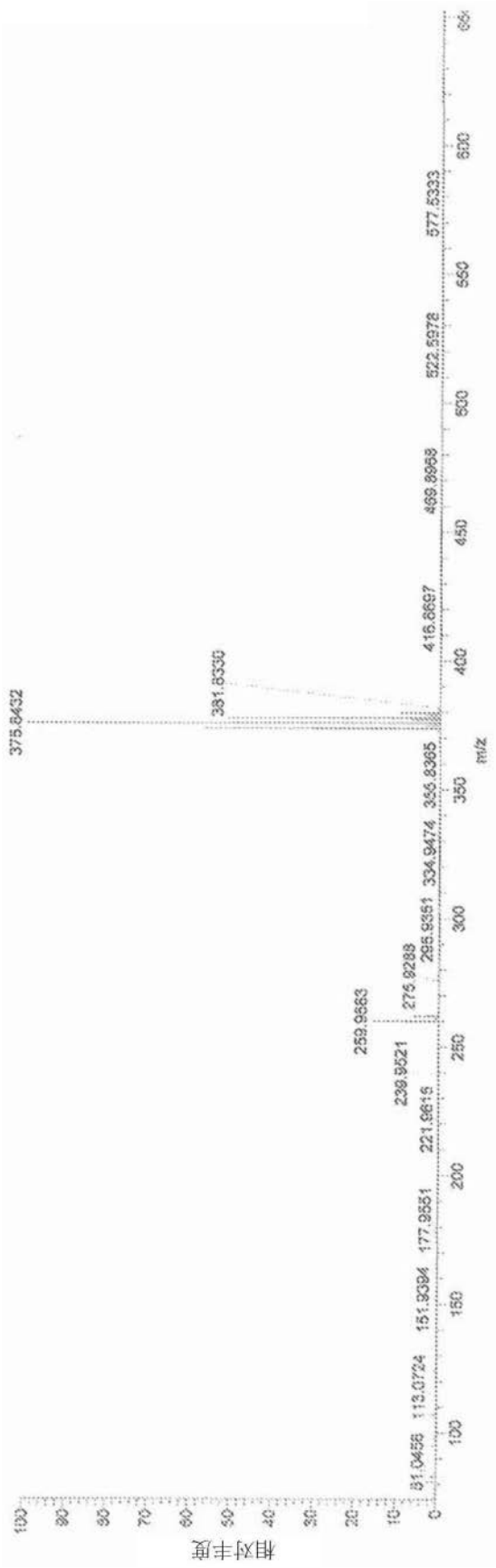


图3B

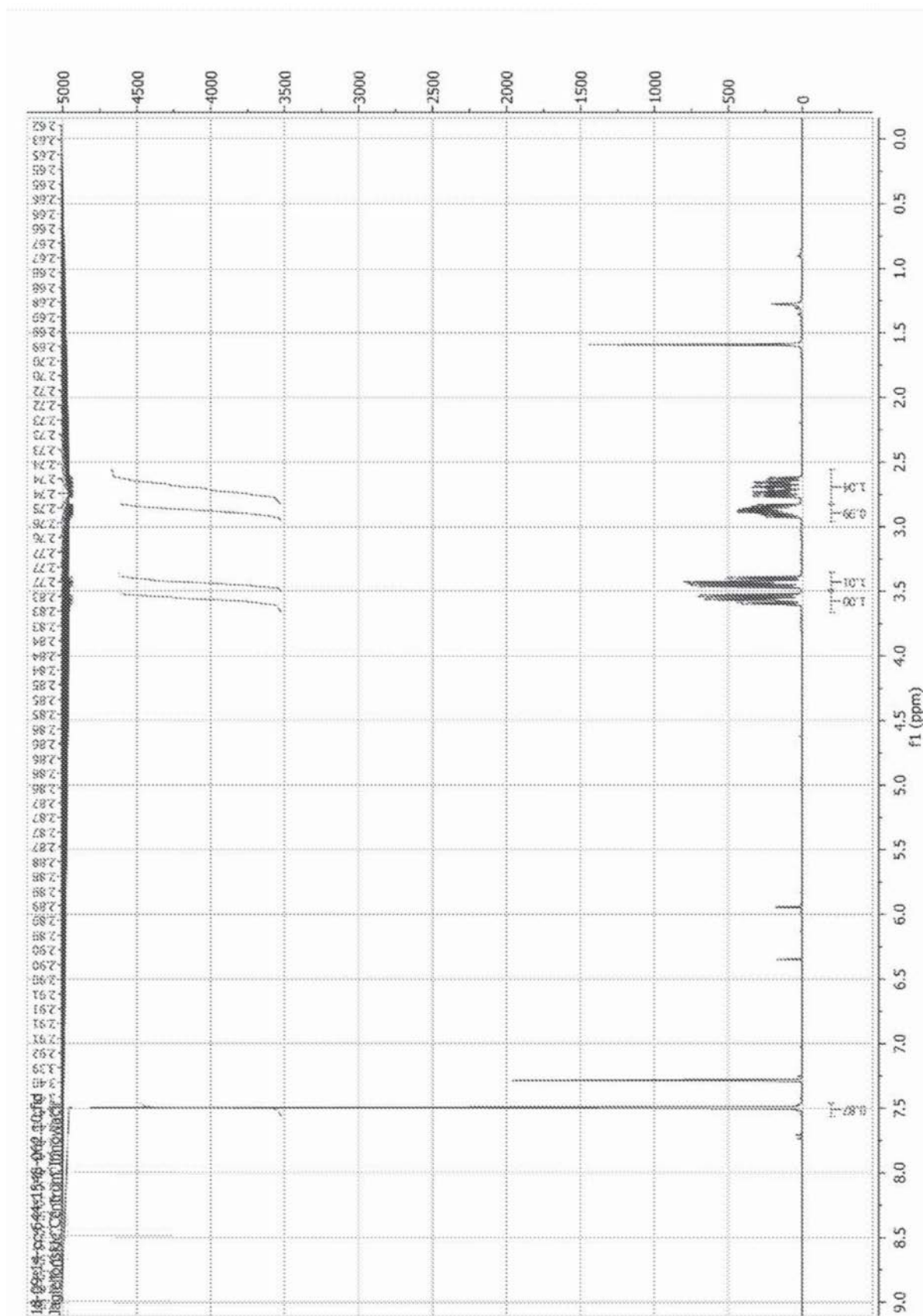


图4A

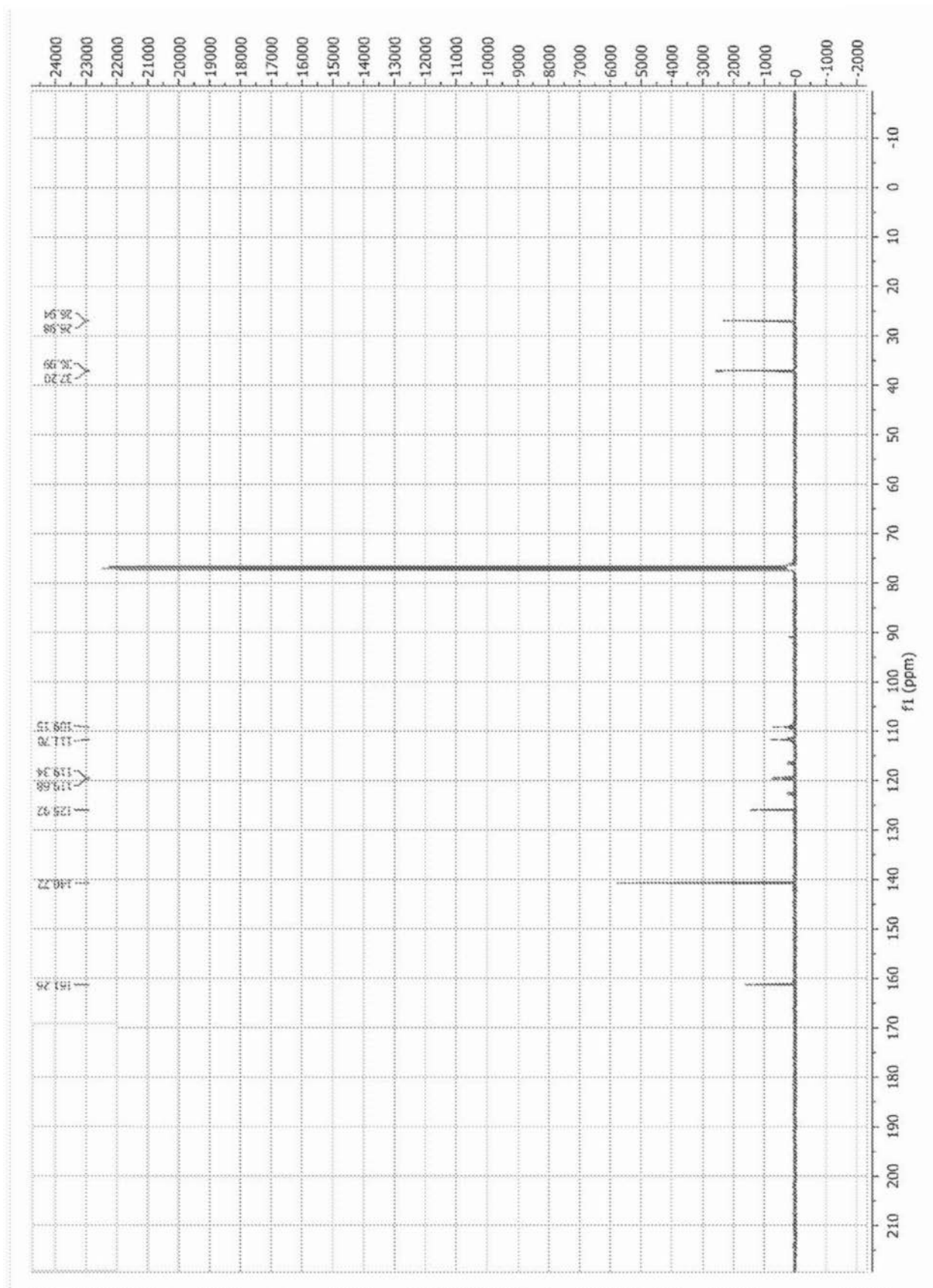


图4B

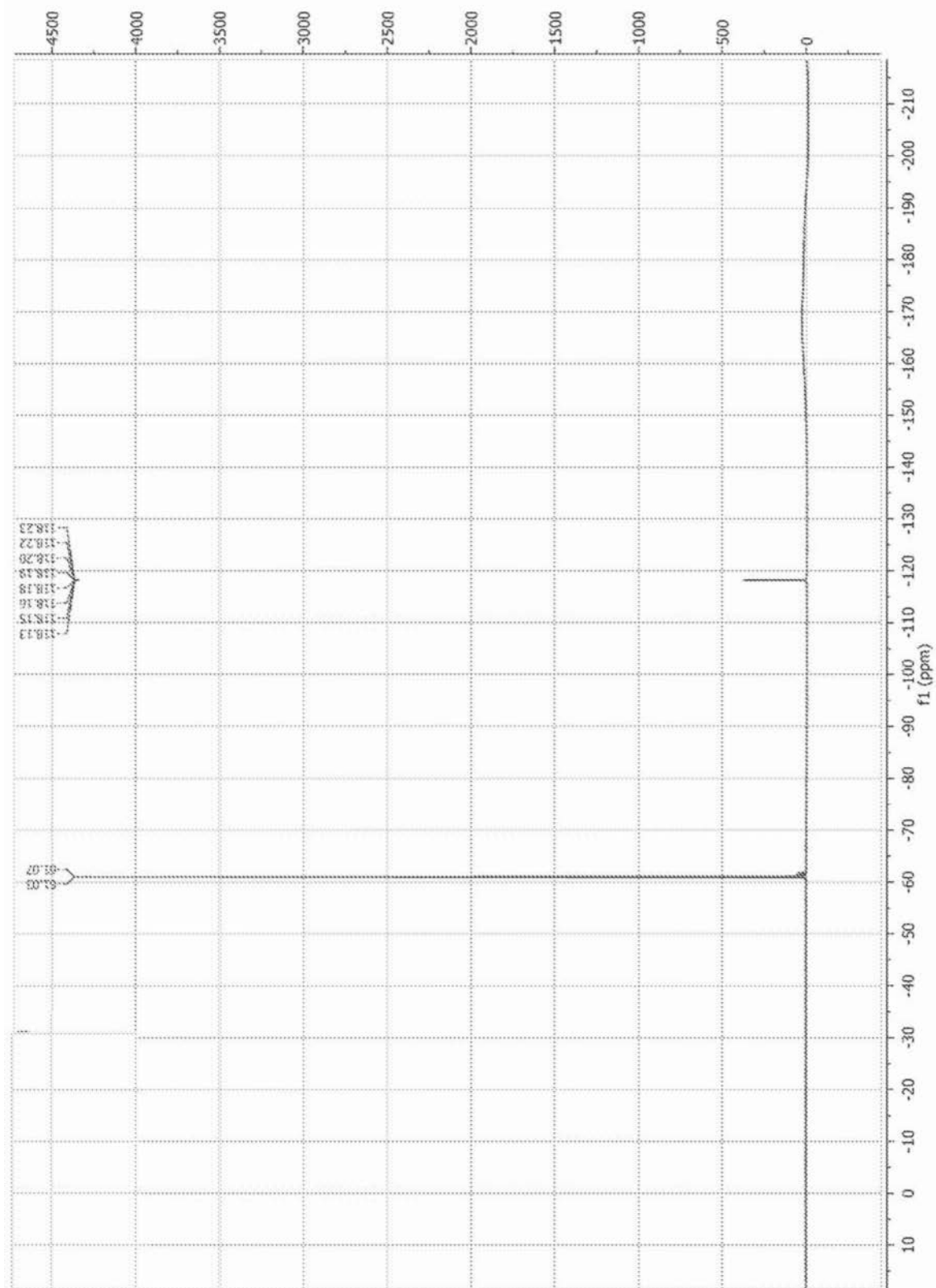


图4C

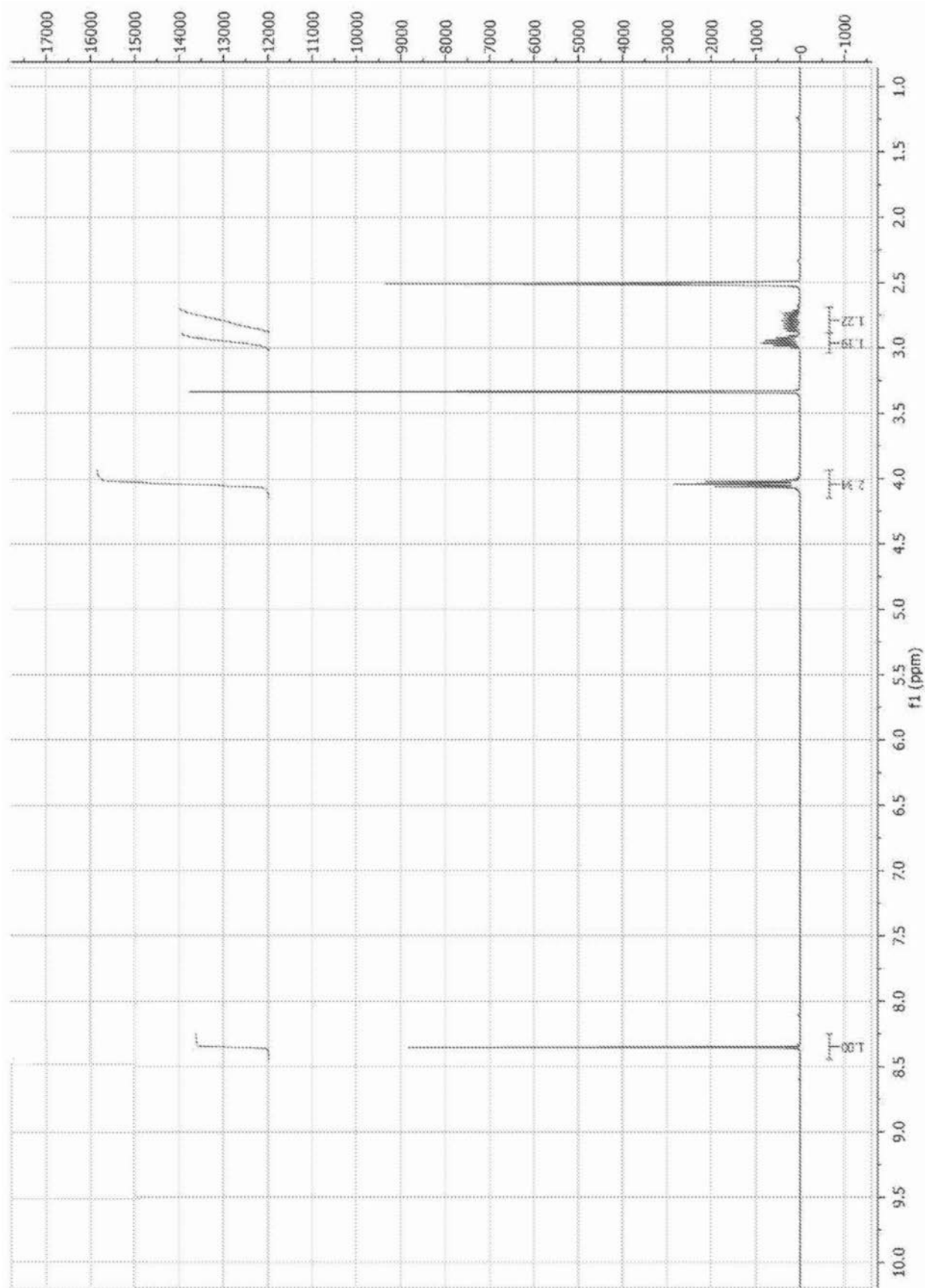


图5A

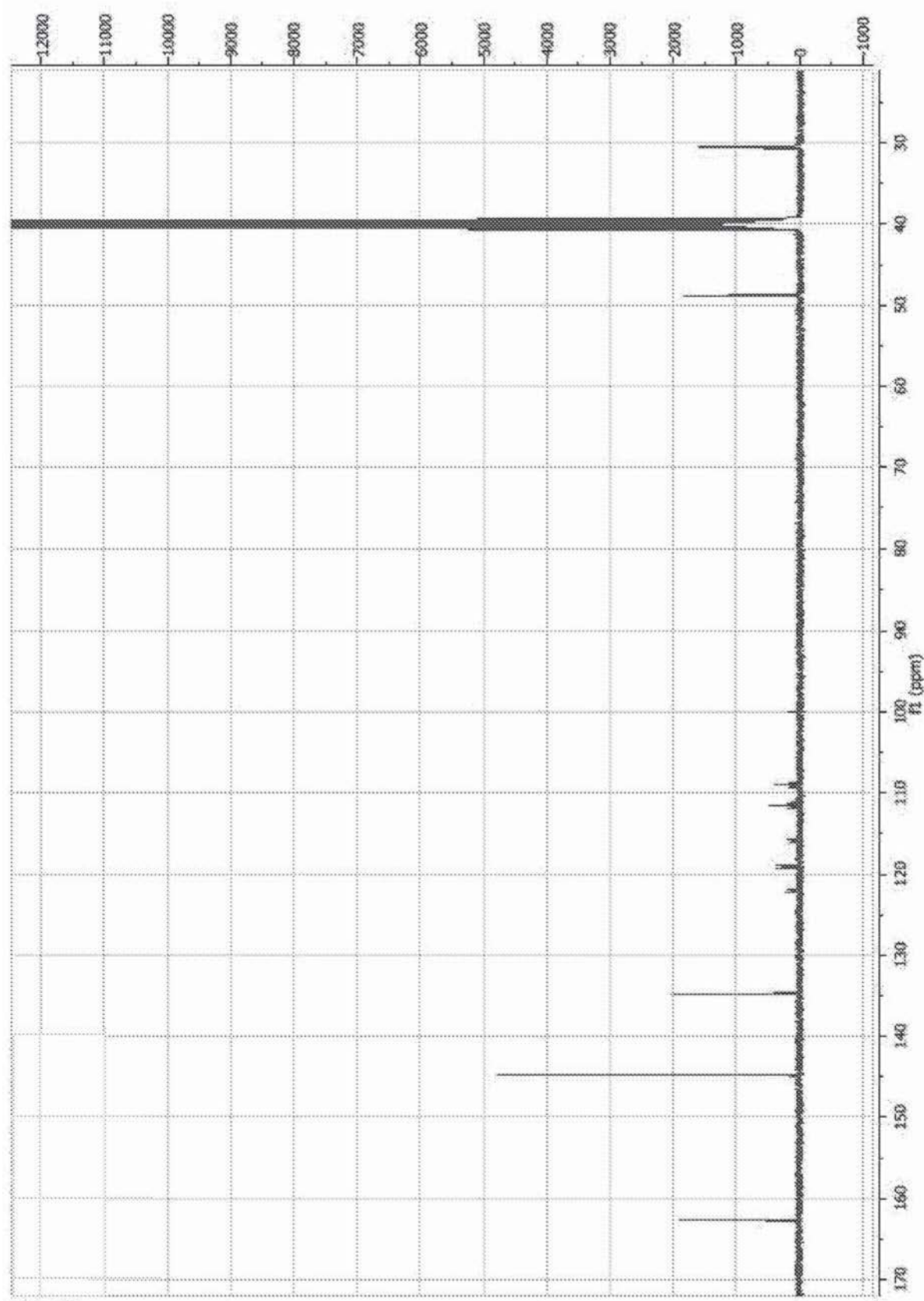


图5B

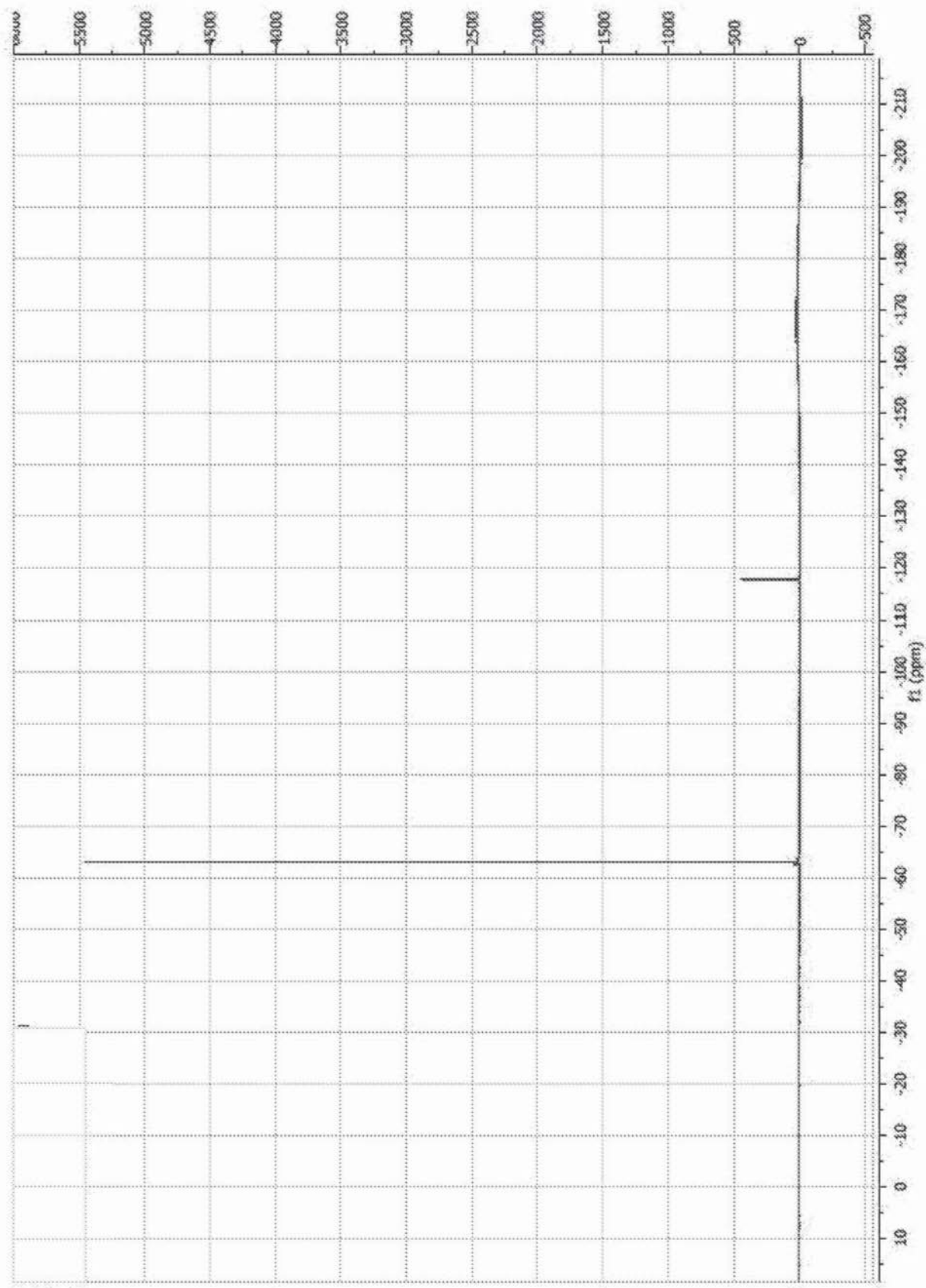


图5C