



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103958496 B

(45)授权公告日 2017.05.24

(21)申请号 201280056937.X

(22)申请日 2012.11.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103958496 A

(43)申请公布日 2014.07.30

(30)优先权数据
11189973.8 2011.11.21 EP
61/561,975 2011.11.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.05.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/073128 2012.11.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/076092 EN 2013.05.30

(73)专利权人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国路德维希港

(72)发明人 M·多奇纳赫勒 K·科尔博尔

P·德施姆克 F·凯泽 M·拉克
T·弗拉塞托 G·维奇

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 张双双 刘金辉

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)

(56)对比文件
CN 1988803 A,2007.06.27,
CN 1988803 A,2007.06.27,
方红云等.新型有机镁试剂的研究进展.《化学通报》.2005,(第1期),第8-22页.

David A. Clark, et al..Synthesis of insecticidal fluorinated anthranilic diamides.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2008,第16卷第3163-3170页.

审查员 崔永涛

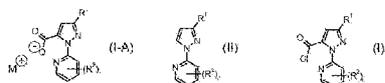
权利要求书7页 说明书41页

(54)发明名称

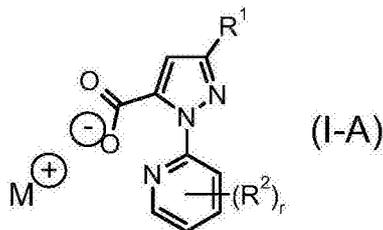
制备N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物及其衍生物的方法

(57)摘要

本发明涉及一种制备式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物的方法,包括如下步骤:i)用具有碳键合的镁的镁-有机碱使式(II)化合物脱质子化,其中变量R¹、R²和r各自如说明书和权利要求书所定义;以及ii)随后通过使在步骤(i)中得到的产物与选自二氧化碳或二氧化碳等价物的试剂反应而将其羧基化,得到式(I-A)化合物;还涉及进一步转化而得到式(I)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化合物。



1. 一种制备式 (I-A) 的 N-取代的 1H-吡唑-5-甲酸盐化合物的方法:



其中

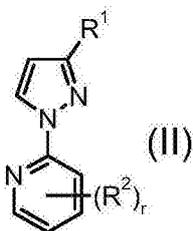
R¹选自卤素、C₁-C₄氟代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄氟代烷氧基-C₁-C₄烷基;r为1;

R²位于式 (I) 化合物的吡啶基结构部分的3位且选自卤素和CF₃;

M⁺为补偿羧酸根电荷的阳离子和阳离子等价物且包含Mg;

包括如下步骤:

i) 用具有碳键合的镁的镁-有机碱使式 (II) 化合物脱质子化:



其中变量R¹、R²和r各自如上所定义;

其中所述碱选自C₁-C₆烷基卤化镁和C₅-C₆环烷基卤化镁,以及

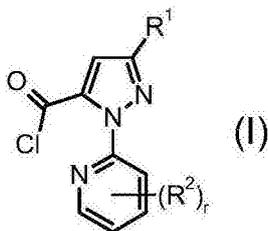
ii) 通过使在步骤 (i) 中得到的产物与二氧化碳或二氧化碳等价物反应而将其羧基化,得到式 (I-A) 化合物。

2. 根据权利要求1的方法,其中R¹选自卤素、CF₃、CHF₂和甲氧基。

3. 一种包括如下步骤的方法:

根据权利要求1提供式 (I-A) 化合物,和

(ii-a) 将式 I-A 的羧酸盐化合物转化为相应的式 (I) 的羰基氯化物:

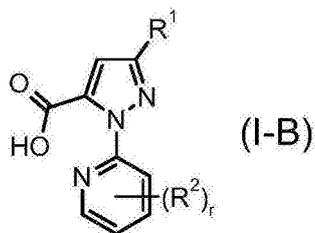


其中变量R¹、R²和r各自如权利要求1所定义。

4. 一种包括如下步骤的方法:

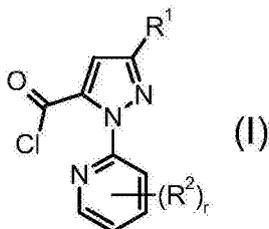
根据权利要求1提供式 (I-A) 化合物,

(ii-b) 将式 I-A 的羧酸盐化合物转化为相应酸化合物 (I-B):



其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如权利要求1所定义,且

(ii-c) 任选将酸化合物I-B转化相应的羰基氯化物I:



其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如权利要求1所定义。

5. 根据权利要求1、3或4中任一项的方法,其中式II化合物向式I-A的羧酸盐化合物的经由步骤(i)和(ii)的转化在非质子性有机溶剂或包含具有醚结构部分的非质子性溶剂的非质子性溶剂混合物中进行。

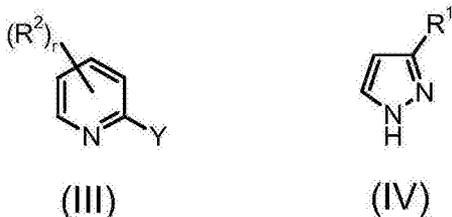
6. 根据权利要求3或4的方法,其中式I-A或I-B的化合物向式I的羰基氯化物的经由步骤(ii-a)或经由步骤(ii-b)和(ii-c)的转化在非极性溶剂中进行。

7. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中 R^2 位于式(I)化合物的吡啶基结构部分的3位且为氯。

8. 根据权利要求5的方法,其中 R^2 位于式(I)化合物的吡啶基结构部分的3位且为氯。

9. 根据权利要求6的方法,其中 R^2 位于式(I)化合物的吡啶基结构部分的3位且为氯。

10. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中式II化合物通过使式(III)化合物与式(IV)化合物在碱存在下反应而得到:



其中

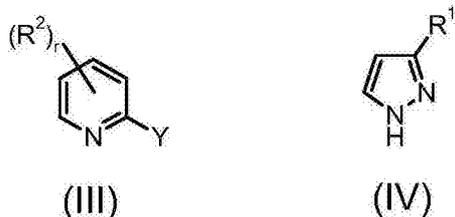
R^1 、 R^2 和 r 如权利要求1所定义;以及

Y选自卤素、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)R^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 和 $-NO_2$,其中 R^b 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基,其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 氟代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基,其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 氟代烷氧基的取代

基,

其中 R^f 、 R^g 相互独立地且每次出现时独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、苯基和苄基。

11. 根据权利要求5的方法, 其中式II化合物通过使式(III)化合物与式(IV)化合物在碱存在下反应而得到:



其中

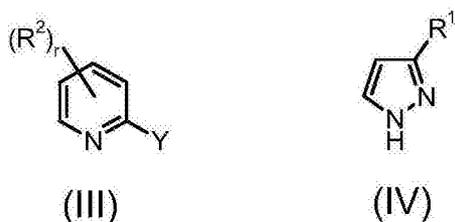
R^1 、 R^2 和 r 如权利要求1所定义; 以及

Y 选自卤素、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)R^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 和 $-NO_2$, 其中 R^b 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 氟代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 氟代烷氧基的取代基,

R^f 、 R^g 相互独立地且每次出现时独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、

C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、苯基和苄基。

12. 根据权利要求6的方法, 其中式II化合物通过使式(III)化合物与式(IV)化合物在碱存在下反应而得到:



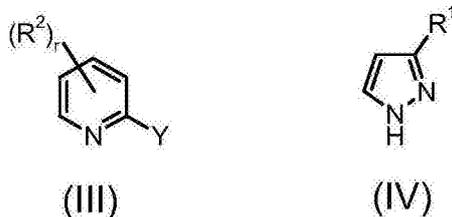
其中

R^1 、 R^2 和 r 如权利要求1所定义; 以及

Y 选自卤素、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)R^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 和 $-NO_2$, 其中 R^b 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 氟代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 氟代烷氧基的取代基,

R^f 、 R^g 相互独立地且每次出现时独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、苯基和苄基。

13. 根据权利要求7的方法, 其中式II化合物通过使式(III)化合物与式(IV)化合物在碱存在下反应而得到:



其中

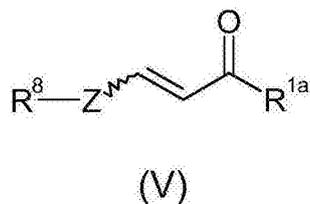
R^1 、 R^2 和 r 如权利要求1所定义; 以及

Y 选自卤素、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)R^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 和 $-NO_2$, 其中 R^b 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 氟代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 氟代烷氧基的取代基,

R^f 、 R^g 相互独立地且每次出现时独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、苯基和苄基。

14. 根据权利要求10的方法, 其中 Y 选自卤素。

15. 根据权利要求10的方法, 其中式(IV)化合物通过使式(V)化合物与肼或其盐或其水合物反应而得到:



其中

R^{1a} 选自 C_1 - C_4 氟代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 氟代烷氧基- C_1 - C_4 烷基;

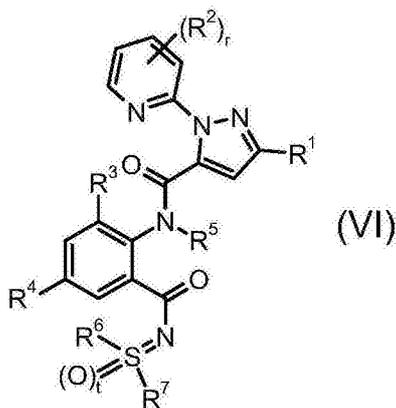
Z 为 O 、 S 或 NR^9 ; 以及

R^8 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代环烷基,

R^9 如果存在, 则选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代环烷基, 或

对于 Z 为 NR^9 , 结构部分 $Z-R^8$ 还可以形成5-7员饱和的 N -键合的杂环, 其除了氮原子以外, 可以具有一个其他杂原子或杂原子结构部分作为环成员, 其中其他杂原子或杂原子结构部分选自 O 、 S 和 N -(C_1 - C_4 烷基)。

16. 一种制备式(VI)的硫亚胺化合物的方法:



其中

R^1 、 R^2 和 r 各自如权利要求1、3或4中任一项所定义；

R^3 和 R^4 独立地选自卤素、氰基、叠氮基、硝基、 $-\text{SCN}$ 、 SF_5 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基，其中后提到的8个基团可以被一个或多个基团 R^a 取代； $-\text{Si}(R^f)_2R^g$ ， $-\text{OR}^{b1}$ ， $-\text{OS}(O)_nR^{b1}$ ， $-\text{SR}^{b1}$ ， $-\text{S}(O)_mR^{b1}$ ， $-\text{S}(O)_nN(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{N}(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{N}(R^{c1})C(=O)R^a$ ， $-\text{C}(=O)R^a$ ， $-\text{C}(=O)OR^{b1}$ ， $-\text{C}(=S)R^a$ ， $-\text{C}(=S)OR^{b1}$ ， $-\text{C}(=NR^{c1})R^a$ ， $-\text{C}(=O)N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{C}(=S)N(R^{c1})R^{d1}$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和 SO_2 的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

R^5 选自氢、氰基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 卤代烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_{10} 卤代炔基，其中后8个基团可以任选被一个或多个基团 R^a 取代； $-\text{N}(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{Si}(R^f)_2R^g$ ， $-\text{OR}^{b1}$ ， $-\text{SR}^{b1}$ ， $-\text{S}(O)_mR^{b1}$ ， $-\text{S}(O)_nN(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{C}(=O)R^a$ ， $-\text{C}(=O)OR^{b1}$ ， $-\text{C}(=O)N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{C}(=S)R^a$ ， $-\text{C}(=S)OR^{b1}$ ， $-\text{C}(=S)N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-\text{C}(=NR^{c1})R^a$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和 SO_2 的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

R^6 和 R^7 相互独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 卤代烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_{10} 卤代炔基，其中后8个基团可以任选被一个或多个基团 R^a 取代；

或者 R^6 和 R^7 一起表示 C_2 - C_7 亚烷基、 C_2 - C_7 亚烯基或 C_6 - C_9 亚炔基链，它们与所连接的硫原子一起形成3、4、5、6、7、8、9或10员饱和、部分不饱和或完全不饱和环，其中 C_2 - C_7 亚烷基链中的1-4个 CH_2 基团或者 C_2 - C_7 亚烯基链中的1-4个任意 CH_2 或 CH 基团或者 C_6 - C_9 亚炔基链中的1-4个任意 CH_2 基团可以被1-4个独立地选自 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 O 、 S 、 N 、 NO 、 SO 、 SO_2 和 NH 的基团替代，并且其中在 C_2 - C_7 亚烷基、 C_2 - C_7 亚烯基或 C_6 - C_9 亚炔基链中的碳和/或氮原子可以被1-5个独立地选自如下的取代基取代：卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基；若存在不止一个取代基，则所述取代基相互相同或不同；

R^a 选自 SF_5 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 $-\text{Si}(R^f)_2R^g$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(O)_mR^b$ 、 $-\text{S}(O)_nN(R^c)R^d$ 、 $-\text{N}$

(R^{c1}) R^{d1}, 可以被1、2、3、4或5个基团R^e取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环, 其中该杂环可以被一个或多个基团R^e取代;

或者两个孛位键合的基团R^a一起形成选自=CR^bRⁱ、=NR^{c1}、=NOR^b和=NNR^{c1}的基团;

或者两个基团R^a与它们所键合的碳原子一起形成含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6、7或8员饱和或部分不饱和碳环或杂环;

其中在不止一个R^a的情况下, R^a可以相同或不同;

R^b选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆氟代烯基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团: C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆氟代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆氟代烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆氟代烷基磺酰基、-Si(R^f)₂R^g、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆氟代烷氧基的取代基;

其中在不止一个R^b的情况下, R^b可以相同或不同;

R^c、R^d相互独立地且在每次出现时独立地选自氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆氟代烯基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团: C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆氟代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、-Si(R^f)₂R^g、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆氟代烷氧基的取代基;

或者R^c和R^d与它们所键合的氮原子一起形成可以另外含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环, 其中该杂环可以带有1、2、3或4个选自卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄氟代烷氧基的取代基;

R^{c1}为氢或具有对R^c所给含义之一;

R^{d1}为氢或具有对R^d所给含义之一;

R^e选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆氟代烯基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自C₁-C₄烷氧基的基团; C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆氟代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆氟代烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆氟代烷基磺酰基、-Si(R^f)₂R^g、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆氟代烷氧基的取代基;

其中在不止一个R^e的情况下, R^e可以相同或不同;

R^f、R^g相互独立地且每次出现时独立地选自C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基、苯基和苄基;

R^h、Rⁱ相互独立地且在每次出现时独立地选自氢、卤素、SF₅、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆氟代烯基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈氟代环烷基, 其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自C₁-C₄烷基和C₁-C₄氟代烷基的基团; C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆氟代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、-Si(R^f)₂R^g、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基, 其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2

或3个选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟代烷氧基、(C₁-C₆烷氧基)羰基、(C₁-C₆烷基)氨基和二(C₁-C₆烷基)氨基的取代基；

m为1或2,其中在几次出现的情况下,m可以相同或不同；

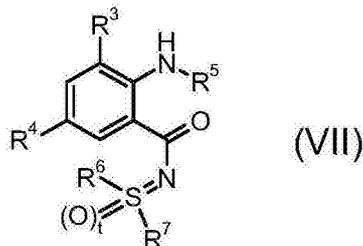
n为0、1或2;其中在几次出现的情况下,n可以相同或不同；

R^{b1}为氢或具有对R^b所给含义之一;和

t为0或1;

该方法包括通过权利要求3-15中任一项的方法提供式(I)化合物并且随后包括如下步骤:

iii) 使式(I)化合物与式(VII)化合物在碱存在下反应而得到式VI化合物:



其中变量R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和t各自如上所定义,

其中所述碱选自含氧碱和胺碱。

17. 根据权利要求16的方法,其中R³和R⁴独立地选自卤素、氰基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤代烷基。

18. 根据权利要求16或17的方法,其中R³选自卤素、甲基和卤代甲基且R⁴选自卤素、氰基、甲基和卤代甲基。

19. 根据权利要求16或17的方法,其中t为0且R⁶和R⁷相互独立地选自C₁-C₆烷基,或者R⁶和R⁷一起表示C₃-C₆亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成4、5、6或7员饱和环。

20. 根据权利要求18的方法,其中t为0且R⁶和R⁷相互独立地选自C₁-C₆烷基,或者R⁶和R⁷一起表示C₃-C₆亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成4、5、6或7员饱和环。

制备N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物及其衍生物的方法

[0001] 本发明涉及一种制备N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物及其衍生物,尤其是相应羰基氯化物(酰氯)的方法。本发明还涉及这些酰氯在制备为有用农药的邻氨基苯甲酰胺衍生物中的用途。

[0002] N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物及其相应酰氯,尤其是取代的1-吡唑-2-基-1H-吡唑-5-甲酰氯是用于在芳族氨基处带有1-吡唑-2-基-1H-吡唑-5-基羰基取代基的邻氨基苯甲酰胺衍生物的重要前体。该类化合物用作农药,尤其是杀虫剂,例如公开于W001/70671、W003/015518、W003/015519、W003/016284、W003/016300、W003/024222、W006/000336;W006/068669、W007/043677和W008/130021中。

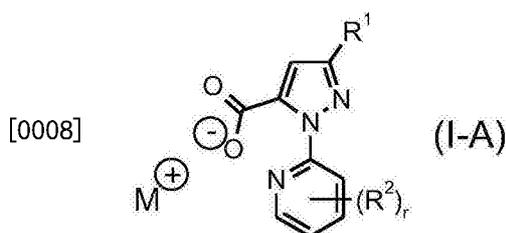
[0003] 为了制备取代的1-吡唑-2-基-1H-吡唑-5-甲酰氯,已经发现描述于W002/070483、W003/015519、W007/043677和W008/130021中的方法是有用的。它基于用正丁基锂或二异丙基氨基锂使1-吡唑-2-基-1H-吡唑化合物脱质子化,然后使所得锂化合物与二氧化碳反应成相应的羧酸,随后使用脱水性氯化剂如亚硫酸酰氯或草酰氯将其氯化而得到对应酰氯。全部要求作为中间体形成该吡唑-5-羧酸的类似合成途径例如描述于Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii1975,3,392-395;Heterocycles1985,23,943-951;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters2005,15,4898-4906;W006/000336;W006/068669;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters2007,17,6274-6279;Bioorganic&Medicinal Chemistry2008,16,3163-3170;Organic Reactions1979,26;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters2008,18,4438-4441以及W008/011131中。

[0004] 然而,这些现有技术程序存在几个限制,这使得它们很难适合工业规模生产。例如,将高度反应性有机锂碱如锂丁基锂、苯基锂或二异丙基氨基锂用于使吡唑类脱质子化在该合成中为潜在有害的步骤,尤其若大规模进行的话。此外,这些有机锂碱非常昂贵且要求非常低的反应温度,这本身已经导致过大的能量成本。额外地,已知程序要求的在少于4个步骤中使1-吡唑-2-基-1H-吡唑化合物转化成相应的吡唑-5-羧酰氯将是高度希望的,因为每一合成步骤是耗时耗能的且导致材料损失。

[0005] 本发明的目的是要提供制备N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐和N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化合物以及制备衍生于它们的邻氨基苯甲酰胺的吡唑羧酰胺的方法。这些方法应实施起来简单,要求4或3个或更少的步骤且适合工业规模生产。它们应额外廉价和安全且基于选择性反应。

[0006] 该目的由下文详细描述的方法实现。

[0007] 本发明第一方面涉及一种制备式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物的方法:



[0009] 其中

[0010] R^1 选自氢、卤素、氰基、 $-SF_5$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 $CBrF_2$ 、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 氟代环烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 氟代烯基，其中后提到的6个基团可以被一个或多个基团 R^a 取代； $-Si(R^f)_2R^g$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)_mR^b$ 、 $-S(O)_nN(R^c)R^d$ 、 $-N(R^{c1})R^{d1}$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或芳族杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

[0011] R^2 各自独立地选自卤素、 SF_5 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 氟代环烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 氟代烯基，其中后提到的6个基团可以被一个或多个基团 R^a 取代； $-Si(R^f)_2R^g$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)_mR^b$ 、 $-S(O)_nN(R^c)R^d$ 、 $-N(R^{c1})R^{d1}$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

[0012] R^a 选自 SF_5 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 氟代环烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 氟代烯基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(O)_mR^b$ 、 $-S(O)_nN(R^c)R^d$ 、 $-N(R^{c1})R^{d1}$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

[0013] 或者两个孪位键合的基团 R^a 一起形成选自 $=CR^hR^i$ 、 $=NR^{c1}$ 、 $=NOR^b$ 和 $=NNR^{c1}$ 的基团；

[0014] 或者两个基团 R^a 与它们所键合的碳原子一起形成含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6、7或8员饱和或部分不饱和碳环或杂环；

[0015] 其中在不止一个 R^a 的情况下， R^a 可以相同或不同；

[0016] R^b 选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 氟代烯基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 氟代环烷基，其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团： C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 氟代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 氟代烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 氟代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 氟代烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基，其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 氟代烷氧基的取代基；

[0017] 其中在不止一个 R^b 的情况下， R^b 可以相同或不同；

[0018] R^c 、 R^d 相互独立地且在每次出现时独立地选自氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 氟代烯基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 氟代环烷基，其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自如下的基团： C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 氟代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 氟代烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基，其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 氟代烷氧基的取代基；

[0019] 或者 R^c 和 R^d 与它们所键合的氮原子一起形成可以另外含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以带有1、2、3或4个选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 氟代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 氟代烷氧基的取代

基；

[0020] R^{c1} 为氢或具有对 R^c 所给含义之一；

[0021] R^{d1} 为氢或具有对 R^d 所给含义之一；

[0022] R^e 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基，其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自 C_1 - C_4 烷氧基的基团； C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 氟代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 氟代烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基，其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 氟代烷氧基的取代基；

[0023] 其中在不止一个 R^e 的情况下， R^e 可以相同或不同；

[0024] R^f 、 R^g 相互独立地且每次出现时独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、苯基和苄基；

[0025] R^h 、 R^i 相互独立地且在每次出现时独立地选自氢、卤素、 SF_5 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 氟代烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 氟代环烷基，其中后提到的6个基团可以任选带有1或2个选自 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 氟代烷基的基团； C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 氟代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 $-Si(R^f)_2R^g$ 、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基，其中后提到的4个基团可以未被取代、部分或完全被卤代和/或可以带有1、2或3个选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 $(C_1$ - C_6 烷氧基)羰基、 $(C_1$ - C_6 烷基)氨基和二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基的取代基；

[0026] m 为1或2，其中在几次出现的情况下， m 可以相同或不同；

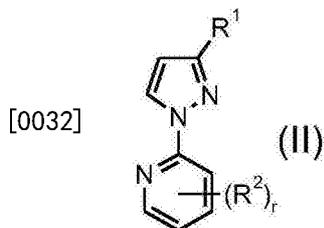
[0027] n 为0、1或2；其中在几次出现的情况下， n 可以相同或不同；

[0028] r 为0、1、2、3或4；

[0029] M^+ 为补偿羧酸根电荷的阳离子和阳离子等价物；

[0030] 包括如下步骤：

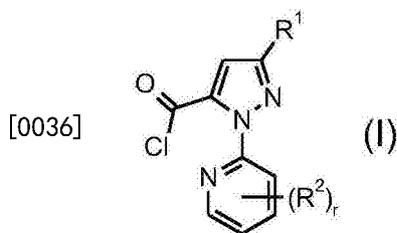
[0031] i) 用具有碳键合的镁的镁-有机碱使式 (II) 化合物脱质子化：



[0033] 其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如上所定义；以及

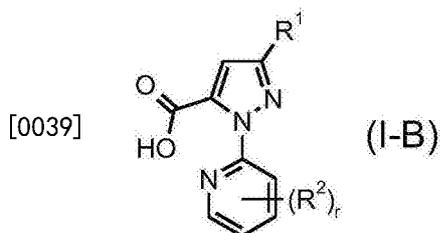
[0034] ii) 通过使在步骤 (i) 中得到的产物与二氧化碳或二氧化碳等价物反应而将其羧基化，得到式 (I-A) 化合物。

[0035] 本发明的另一方面涉及一种制备如本文所定义的式 (I-A) 的 N -取代的1H-吡唑-5-甲酸化合物盐的方法，其中式 I-A 的羧酸盐化合物在步骤 (ii-a) 中进一步转化为相应的式 (I) 的羰基氯化物：



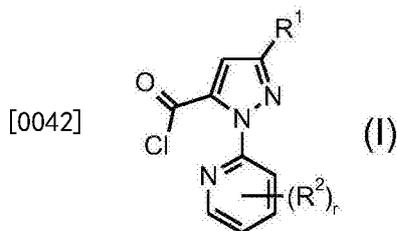
[0037] 其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如本文所定义。

[0038] 本发明的另一方面涉及制备如本文所定义的式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物的方法,其中式I-A的羧酸盐化合物在步骤(ii-b)中进一步转化为相应酸化合物(I-B):



[0040] 其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如本文所定义,且

[0041] 其中酸化合物(I-B)任选地在步骤(ii-c)中进一步转化相应的羰基氯化物(I):



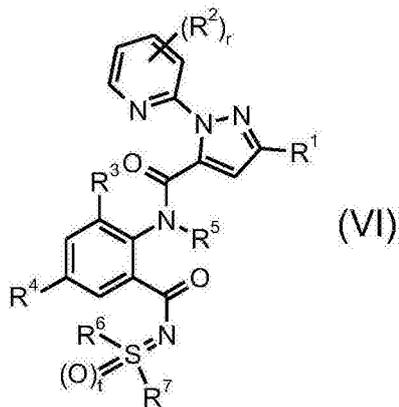
[0043] 其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如本文所定义。

[0044] 本发明的前述方法具有一系列优点,因为它克服了现有技术方法的上述缺点。例如,本发明方法事实上能够在在一个工艺步骤中制备式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物,因为在反应步骤i)之后得到的脱质子化的中间体没有在先后处理或纯化就原位转化成式(I-A)的产物。本发明方法还能够经由式I-A或I-A和I-B的有用中间体制备式(I)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化物。可分离式I-A的中间体或可将式I-A的中间体进一步直接转化为式I化合物或式I-B化合物而无需在先后处理或纯化。可将式I-B的中间体转化为式I化合物而无需在先后处理或纯化。如果该方法没有后处理或纯化步骤,则式(I)的羰基氯化物的制备实际上在一个工艺步骤中进行。这防止了在后处理或纯化过程中的损失,且这还节省时间、资源和/或能量。此外,在该转化完成后,可以借助包括结晶和溶剂蒸发在内的简单程序容易地分离和纯化酰氯I,以除去不希望的副产物。此外,该脱质子化步骤用廉价的格利雅试剂进行,这允许在温和温度下的选择性和高产率转化,这些转化可以安全和平稳地以工业规模进行。

[0045] 本发明方法的优点为该方法可以在温和温度下且使用安全和廉价的试剂进行,其就成本和安全方面而言是有利的。产率通常高且仅存在很少副产物,这节省时间、资源和能量。由于这些性能,该方法因此适合于工业规模,此为另一优点。

[0046] 本发明另一方面涉及一种制备式(VI)的硫亚胺化合物的方法:

[0047]



[0048] 其中

[0049] R^1 、 R^2 和 r 各自如本文和权利要求书所定义；

[0050] R^3 和 R^4 独立地选自卤素、氰基、叠氮基、硝基、-SCN、 SF_5 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基，其中后提到的8个基团可以被一个或多个基团 R^a 取代， $-Si(R^f)_2R^g$ ， $-OR^{b1}$ ， $-OS(O)_nR^{b1}$ ， SR^{b1} ， $-S(O)_mR^{b1}$ ， $-S(O)_nN(R^{c1})R^{d1}$ ， $-N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-N(R^{c1})C(=O)R^a$ ， $-C(=O)R^a$ ， $-C(=O)OR^{b1}$ ， $-C(=S)R^a$ ， $-C(=S)OR^{b1}$ ， $-C(=NR^{c1})R^a$ ， $-C(=O)N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-C(=S)N(R^{c1})R^{d1}$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和 SO_2 的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

[0051] R^5 选自氢、氰基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 卤代烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_{10} 卤代炔基，其中后8个基团可以任选被一个或多个基团 R^a 取代； $-N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-Si(R^f)_2R^g$ ， $-OR^{b1}$ ， $-SR^{b1}$ ， $-S(O)_mR^{b1}$ ， $-S(O)_nN(R^{c1})R^{d1}$ ， $-C(=O)R^a$ ， $-C(=O)OR^{b1}$ ， $-C(=O)N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-C(=S)R^a$ ， $-C(=S)OR^{b1}$ ， $-C(=S)N(R^{c1})R^{d1}$ ， $-C(=NR^{c1})R^a$ ，可以被1、2、3、4或5个基团 R^e 取代的苯基以及含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和 SO_2 的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环，其中该杂环可以被一个或多个基团 R^e 取代；

[0052] R^6 和 R^7 相互独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 卤代烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_{10} 卤代炔基，其中后8个基团可以任选被一个或多个基团 R^a 取代；

[0053] 或者 R^6 和 R^7 一起表示 C_2 - C_7 亚烷基、 C_2 - C_7 亚烯基或 C_6 - C_9 亚炔基链，它们与所连接的硫原子一起形成3、4、5、6、7、8、9或10员饱和、部分不饱和或完全不饱和环，其中 C_2 - C_7 亚烷基链中的1-4个 CH_2 基团或者 C_6 - C_7 亚烯基链中的1-4个任意 CH_2 或 CH 基团或者 C_6 - C_9 亚炔基链中的1-4个任意 CH_2 基团可以被1-4个独立地选自 $C=O$ 、 $C=S$ 、O、S、N、NO、SO、 SO_2 和NH的基团替代，并且其中在 C_2 - C_7 亚烷基、 C_2 - C_7 亚烯基或 C_6 - C_9 亚炔基链中的碳和/或氮原子可以被1-5个独立地选自如下的取代基取代：卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基；若存在不止一个取代基，则所述取代基相互相同或不同；

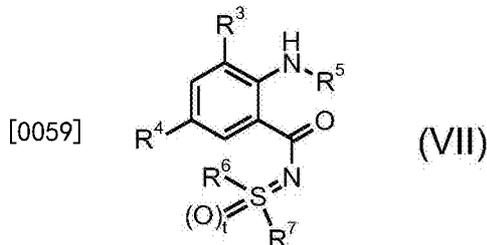
[0054] R^a 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 m 和 n 各自如本文和权利要求书中所定义；

[0055] R^{b1} 为氢或具有本文和权利要求书中对 R^b 所给含义之一；和

[0056] t 为0或1；

[0057] 该方法包括通过本文和权利要求书中所定义的方法提供式(I)化合物并且随后包括如下步骤：

[0058] iii) 使式(I)化合物与式(VII)化合物任选在碱存在下反应而得到式VI化合物：



[0060] 其中变量 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 t 各自如上所定义。

[0061] 在本发明上下文中，以上位概念使用的术语各自如下所定义：

[0062] 前缀 C_x-C_y 在具体情况下涉及可能碳原子的数目。

[0063] 术语“卤素”在每种情况下表示氟、溴、氯或碘，尤其是氟、氯或溴。

[0064] 术语“部分或完全被卤代”被认为是指给定基团的氢原子中一个或多个，例如1、2、3、4或5个或全部被卤原子，尤其是氟或氯替代。

[0065] 本文(以及在包含烷基的其他基团如烷氧基、烷基羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基和烷氧基烷基的烷基结构部分中)所用术语“烷基”在每种情况下表示通常具有1-10个碳原子，常常具有1-6个碳原子，优选1-4个碳原子，尤其是1-3个碳原子的直链或支化烷基。烷基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、正庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、1-甲基辛基、2-甲基庚基、1-乙基己基、2-乙基己基、1,2-二甲基己基、1-丙基戊基和2-丙基戊基。

[0066] 本文所用术语“亚烷基”(或链烷二基)在每种情况下表示如上所定义的烷基，其中在碳骨架的任何位置处的一个氢原子被另一键合位置替代，由此形成二价结构部分。

[0067] 本文(以及在包含卤代烷基的其他基团如卤代烷氧基和卤代烷硫基的卤代烷基结构部分中)所用术语“卤代烷基”在每种情况下表示通常具有1-10个碳原子，常常具有1-6个碳原子的直链或支化烷基，其中该基团的氢原子部分或全部被卤原子替代。优选的卤代烷基结构部分选自 C_1-C_4 卤代烷基，更优选 C_1-C_2 卤代烷基，更优选卤代甲基，尤其是 C_1-C_2 氟代烷基，如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等。

[0068] 本文(以及在氟代烷氧基、氟代烷硫基、氟代烷基亚磺酰基和氟代烷基磺酰基的氟代烷基单元中)所用术语“氟代烷基”在每种情况下表示通常具有1-10个碳原子，常常具有1-6个碳原子，尤其是1-4个碳原子的直链或支化烷基，其中该基团的氢原子部分或全部被

氟原子替代。其实例是氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、七氟异丙基、1-氟丁基、2-氟丁基、3-氟丁基、4-氟丁基、4,4,4-三氟丁基、氟代叔丁基等。

[0069] 本文(以及在包含环烷基的其他基团如环烷氧基和环烷基烷基的环烷基结构部分中)所用术语“环烷基”在每种情况下表示通常具有3-10个碳原子、3-8个碳原子或3-6个碳原子的单环或双环脂环族基团,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.1.1]己基、双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。

[0070] 本文(以及在包含卤代环烷基的其他基团如卤代环烷基甲基的卤代环烷基结构部分中)所用术语“卤代环烷基”在每种情况下表示通常具有3-10个碳原子、3-8个碳原子或3-6个碳原子的单环或双环脂环族基团,其中至少一个,例如1、2、3、4或5个氢原子被卤素,尤其是氟或氯替代。实例是1-和2-氟环丙基,1,2-、2,2-和2,3-二氟环丙基,1,2,2-三氟环丙基,2,2,3,3-四氟环丙基,1-和2-氯环丙基,1,2-、2,2-和2,3-二氯环丙基,1,2,2-三氯环丙基,2,2,3,3-四氯环丙基,1-、2-和3-氟环戊基,1,2-、2,2-、2,3-、3,3-、3,4-、2,5-二氟环戊基,1-、2-和3-氯环戊基,1,2-、2,2-、2,3-、3,3-、3,4-、2,5-二氯环戊基等。

[0071] 本文所用术语“氟代环烷基”表示如上所定义的卤代环烷基,其中一个或多个卤原子为氟原子。

[0072] 本文所用术语“链烯基”在每种情况下表示通常具有2-10个,优选2-4个碳原子的单不饱和烃基,例如乙烯基、烯丙基(2-丙烯-1-基)、1-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、甲代烯丙基(2-甲基丙-2-烯-1-基)、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-甲基丁-2-烯-1-基、2-乙基丙-2-烯-1-基等。

[0073] 本文所用术语“亚烯基”(或链烯二基)在每种情况下表示如上所定义的链烯基,其中在碳骨架的任何位置处的一个氢原子被另一键合位置替代,由此形成二价结构部分。

[0074] 本文所用术语“卤代烯基”一也可以表示为“可以被卤素取代的链烯基”一以及卤代链烯氧基、卤代烯基羰基等中的卤代烯基结构部分是指具有2-10个(“C₂-C₁₀卤代烯基”)或2-6个(“C₂-C₆卤代烯基”)碳原子和在任 何位置的双键的不饱和直链或支化烃基,其中在这些基团中的部分或所有氢原子被如上所述的卤原子,尤其是氟、氯和溴替代,例如氯代乙烯基、氯代烯丙基等。

[0075] 本文所用术语“氟代烯基”表示如上所定义的卤代烯基,其中一个或多个卤原子为氟原子。

[0076] 本文所用术语“炔基”表示通常具有2-10个,常常是2-6个,优选2-4个碳原子和一个或两个在任意位置处的叁键的不饱和直链或支化烃基,例如乙炔基、炔丙基(2-丙炔-1-基)、1-丙炔-1-基、1-甲基丙-2-炔-1-基)、2-丁炔-1-基、3-丁炔-1-基、1-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-1-基、1-甲基丁-2-炔-1-基、1-乙基丙-2-炔-1-基等。

[0077] 本文所用术语“亚炔基”(或炔二基)在每种情况下表示如上所定义的炔基,其中在碳骨架的任何位置处的一个氢原子被另一键合位置替代,由此形成二价结构部分。

[0078] 本文所用术语“卤代炔基”一也表示为“可以被卤素取代的炔基”一是指通常具有3-10个,常常为2-6个,优选2-4个碳原子和一个或两个在任何位置的叁键的不饱和直链或支化烃基(如上所述),其中在这些基团中的部分或所有氢原子被如上所述的卤原子,尤其是氟、氯和溴替代。

[0079] 本文所用术语“烷氧基”在每种情况下表示通常具有1-10个,常常为1-6个,优选1-4个碳原子的直链或支化烷基,其经由氧原子与该分子的其余部分键合。烷氧基的实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

[0080] 本文所用术语“卤代烷氧基”在每种情况下表示如上所定义的具有1-10个,常常为1-6个,优选1-4个,优选1-3个碳原子的直链或支化烷氧基,其中该基团的氢原子部分或全部被卤原子,尤其是氟原子替代。优选的卤代烷氧基结构部分包括C₁-C₄卤代烷氧基,尤其是卤代甲氧基,以及尤其还有C₁-C₂氟代烷氧基,如氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2-氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯-2-氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基等。

[0081] 本文所用术语“烷氧基烷基”在每种情况下表示通常包含1-6个,优选1-4个碳原子的烷基,其中1个碳原子带有如上所定义的通常包含1-10个,常常为1-6个,尤其是1-4个碳原子的烷氧基。实例是CH₂OCH₃、CH₂-OC₂H₅、正丙氧基甲基、CH₂-OCH(CH₃)₂、正丁氧基甲基、(1-甲基丙氧基)甲基、(2-甲基丙氧基)甲基、CH₂-OC(CH₃)₃、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-正丙氧基乙基、2-(1-甲基乙氧基)乙基、2-正丁氧基乙基、2-(1-甲基丙氧基)乙基、2-(2-甲基丙氧基)乙基、2-(1,1-二甲基乙氧基)乙基、2-甲氧基丙基、2-乙氧基丙基、2-正丙氧基丙基、2-(1-甲基乙氧基)丙基、2-正丁氧基丙基、2-(1-甲基丙氧基)丙基、2-(2-甲基丙氧基)丙基、2-(1,1-二甲基乙氧基)丙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、3-正丙氧基丙基、3-(1-甲基乙氧基)丙基、3-正丁氧基丙基、3-(1-甲基丙氧基)丙基、3-(2-甲基丙氧基)丙基、3-(1,1-二甲基乙氧基)丙基、2-甲氧基丁基、2-乙氧基丁基、2-正丙氧基丁基、2-(1-甲基乙氧基)丁基、2-正丁氧基丁基、2-(1-甲基丙氧基)丁基、2-(2-甲基丙氧基)丁基、2-(1,1-二甲基乙氧基)丁基、3-甲氧基丁基、3-乙氧基丁基、3-正丙氧基丁基、3-(1-甲基乙氧基)丁基、3-正丁氧基丁基、3-(1-甲基丙氧基)丁基、3-(2-甲基丙氧基)丁基、3-(1,1-二甲基乙氧基)丁基、4-甲氧基丁基、4-乙氧基丁基、4-正丙氧基丁基、4-(1-甲基乙氧基)丁基、4-正丁氧基丁基、4-(1-甲基丙氧基)丁基、4-(2-甲基丙氧基)丁基、4-(1,1-二甲基乙氧基)丁基等。

[0082] 本文所用术语“氟代烷氧基烷基”在每种情况下表示如上所定义的通常包含1-6个,优选1-4个碳原子的烷基,其中1个碳原子带有如上所定义的通常包含1-10个,常常为1-6个,尤其是1-4个碳原子的氟代烷氧基。实例是氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、1-氟乙氧基甲基、2-氟乙氧基甲基、1,1-二氟乙氧基甲基、1,2-二氟乙氧基甲基、2,2-二氟乙氧基甲基、1,1,2-三氟乙氧基甲基、1,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、五氟乙氧基甲基、1-氟乙氧基-1-乙基、2-氟乙氧基-1-乙基、1,1-二氟乙氧基-1-乙基、1,2-二氟乙氧基-1-乙基、2,2-二氟乙氧基-1-乙基、1,1,2-三氟乙氧基-1-乙基、1,2,2-三氟乙氧基-1-乙基、2,2,2-三氟乙氧基-1-乙基、五氟乙氧基-1-乙基、1-氟乙氧基-2-乙基、2-氟乙氧基-2-乙基、1,1-二氟乙氧基-2-乙基、1,2-二氟乙氧基-2-乙基、2,2-二氟乙氧基-2-乙基、1,1,2-三氟乙氧基-2-乙基、1,2,2-三氟乙氧基-2-乙基、2,2,2-三氟乙氧基-2-乙基、五氟乙氧基-2-乙基等。

[0083] 本文所用术语“烷硫基(也为烷基硫基或烷基-S-)”在每种情况下表示如上所定义的通常包含1-10个,常常为1-6个,优选1-4个碳原子的直链或支化饱和烷基,其经由硫原子在该烷基中的任何位置连接。实例是甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、2-丁

基硫基、异丁硫基、叔丁硫基等。

[0084] 本文所用术语“卤代烷硫基”是指如上所定义的烷硫基,其中氢原子部分或全部被氟、氯、溴和/或碘替代。实例是氟甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、1-氟乙硫基、2-氟乙硫基、2,2-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基、2-氯-2-氟乙硫基、2-氯-2,2-二氟-乙硫基、2,2-二氯-2-氟乙硫基、2,2,2-三氯乙硫基、五氟乙硫基等。

[0085] 本文所用术语“烷基亚磺酰基”和“S(O)_n-烷基”(其中n为1)是等价的且如本文所用表示经由亚磺酰基[S(O)]连接的如上所定义的烷基。例如,术语“C₁-C₆烷基亚磺酰基”是指经由亚磺酰基[S(O)]连接的如上所定义的C₁-C₆烷基。实例是甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、1-甲基乙基亚磺酰基(异丙基亚磺酰基)、丁基亚磺酰基、1-甲基丙基亚磺酰基(仲丁基亚磺酰基)、2-甲基丙基亚磺酰基(异丁基亚磺酰基)、1,1-二甲基乙基亚磺酰基(叔丁基亚磺酰基)、戊基亚磺酰基、1-甲基丁基亚磺酰基、2-甲基丁基亚磺酰基、3-甲基丁基亚磺酰基、1,1-二甲基丙基亚磺酰基、1,2-二甲基丙基亚磺酰基、2,2-二甲基丙基亚磺酰基、1-乙基丙基亚磺酰基、己基亚磺酰基、1-甲基戊基亚磺酰基、2-甲基戊基亚磺酰基、3-甲基戊基亚磺酰基、4-甲基戊基亚磺酰基、1,1-二甲基丁基亚磺酰基、1,2-二甲基丁基亚磺酰基、1,3-二甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丁基亚磺酰基、2,3-二甲基丁基亚磺酰基、3,3-二甲基丁基亚磺酰基、1-乙基丁基亚磺酰基、2-乙基丁基亚磺酰基、1,1,2-三甲基丙基亚磺酰基、1,2,2-三甲基丙基亚磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基亚磺酰基和1-乙基-2-甲基丙基亚磺酰基。

[0086] 本文所用术语“烷基磺酰基”和“S(O)_n-烷基”(其中n为2)是等价的且如本文所用表示经由磺酰基[S(O)₂]连接的如上所定义的烷基。例如,术语“C₁-C₆烷基亚磺酰基”是指经由磺酰基[S(O)₂]连接的如上所定义的C₁-C₆烷基。实例是甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、1-甲基乙基磺酰基(异丙基磺酰基)、丁基磺酰基、1-甲基丙基磺酰基(仲丁基磺酰基)、2-甲基丙基磺酰基(异丁基磺酰基)、1,1-二甲基乙基磺酰基(叔丁基磺酰基)、戊基磺酰基、1-甲基丁基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、3-甲基丁基磺酰基、1,1-二甲基丙基磺酰基、1,2-二甲基丙基磺酰基、2,2-二甲基丙基磺酰基、1-乙基丙基磺酰基、己基磺酰基、1-甲基戊基磺酰基、2-甲基戊基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基、4-甲基戊基磺酰基、1,1-二甲基丁基磺酰基、1,2-二甲基丁基磺酰基、1,3-二甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丁基磺酰基、2,3-二甲基丁基磺酰基、3,3-二甲基丁基磺酰基、1-乙基丁基磺酰基、2-乙基丁基磺酰基、1,1,2-三甲基丙基磺酰基、1,2,2-三甲基丙基磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基磺酰基和1-乙基-2-甲基丙基磺酰基。

[0087] 本文所用术语“烷基氨基”在每种情况下表示基团-NHR,其中R为通常具有1-6个,优选1-4个碳原子的直链或支化烷基。烷基氨基的实例是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、2-丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等。

[0088] 本文所用术语“二烷基氨基”在每种情况下表示基团-NRR',其中R和R'相互独立地为各自通常具有1-6个,优选1-4个碳原子的直链或支化烷基。二烷基氨基的实例是二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、甲基丁基氨基、甲基异丁基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、乙基丁基氨基、乙基异丁基氨基等。

[0089] 在基团中的前缀“-羰基”在每种情况下表示该基团经由羰基C=O与该分子的其余

部分键合。这例如在烷基羰基、卤代烷基羰基、烷氧羰基和卤代烷氧羰基中确实如此。

[0090] 本文所用术语“芳基”是指具有6-14个碳原子的单-、二-或三环芳族烃基。其实例包括苯基、萘基、茚基、甘菊环基、蒽基和菲基。芳基优选为苯基或萘基，尤其是苯基。

[0091] 本文所用术语“3、4、5、6、7或8员饱和碳环”是指单环完全饱和的碳环。该类环的实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷等。

[0092] 本文所用术语“3、4、5、6、7或8员部分不饱和碳环”和“5或6员部分不饱和碳环”是指为单环且具有一个或多个不饱和度的碳环。该类环的实例包括环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯等。

[0093] 本文所用术语“含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6或7员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环”[其中“完全不饱和”也包括“芳族”]表示单环基团，该单环基团是饱和、部分不饱和或完全不饱和的(包括芳族)。该杂环可以经由碳环成员或经由氮环成员与该分子的其余部分连接。

[0094] 3、4、5、6或7员饱和杂环的实例包括环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢咪喃-2-基、四氢咪喃-3-基、四氢噁吩-2-基、四氢噁吩-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吡唑烷-3-基、吡唑烷-4-基、吡唑烷-5-基、咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基、噁唑烷-2-基、噁唑烷-4-基、噁唑烷-5-基、异噁唑烷-3-基、异噁唑烷-4-基、异噁唑烷-5-基、噻唑烷-2-基、噻唑烷-4-基、噻唑烷-5-基、异噻唑烷-3-基、异噻唑烷-4-基、异噻唑烷-5-基、1,2,4-噁二唑烷-3-基、1,2,4-噁二唑烷-5-基、1,2,4-噻二唑烷-3-基、1,2,4-噻二唑烷-5-基、1,2,4-三唑烷-3-基、1,3,4-噁二唑烷-2-基、1,3,4-噻二唑烷-2-基、1,3,4-三唑烷-2-基、2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基、1,3-二噁烷-5-基、1,4-二噁烷-2-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、六氢哒嗪-3-基、六氢哒嗪-4-基、六氢嘧啶-2-基、六氢嘧啶-4-基、六氢嘧啶-5-基、哌嗪-2-基、1,3,5-六氢三嗪-2-基和1,2,4-六氢三嗪-3-基、吗啉-2-基、吗啉-3-基、硫代吗啉-2-基、硫代吗啉-3-基、1-氧硫代吗啉-2-基、1-氧硫代吗啉-3-基、1,1-二氧硫代吗啉-2-基、1,1-二氧硫代吗啉-3-基、六氢氮杂萘(azepan)-1-、-2-、-3-或-4-基、六氢氧杂萘(oxepan)-2-、-3-、-4-或-5-基、六氢-1,3-二氮杂萘基、六氢-1,4-二氮杂萘基、六氢-1,3-氧氮杂萘基(oxazepinyl)、六氢-1,4-氧氮杂萘基、六氢-1,3-二氧杂环庚三烯基(dioxepinyl)、六氢-1,4-二氧杂环庚三烯基等。3、4、5、6或7员部分不饱和杂环基的实例包括：2,3-二氢咪喃-2-基、2,3-二氢咪喃-3-基、2,4-二氢咪喃-2-基、2,4-二氢咪喃-3-基、2,3-二氢噁吩-2-基、2,3-二氢噁吩-3-基、2,4-二氢噁吩-2-基、2,4-二氢噁吩-3-基、2-吡咯啉-2-基、2-吡咯啉-3-基、3-吡咯啉-2-基、3-吡咯啉-3-基、2-异噁唑啉-3-基、3-异噁唑啉-3-基、4-异噁唑啉-3-基、2-异噁唑啉-4-基、3-异噁唑啉-4-基、4-异噁唑啉-4-基、2-异噁唑啉-5-基、3-异噁唑啉-5-基、4-异噁唑啉-5-基、2-异噻唑啉-3-基、3-异噻唑啉-3-基、4-异噻唑啉-3-基、2-异噻唑啉-4-基、3-异噻唑啉-4-基、4-异噻唑啉-4-基、2-异噻唑啉-5-基、3-异噻唑啉-5-基、4-异噻唑啉-5-基、2,3-二氢吡唑-1-基、2,

3-二氢吡唑-2-基、2,3-二氢吡唑-3-基、2,3-二氢吡唑-4-基、2,3-二氢吡唑-5-基、3,4-二氢吡唑-1-基、3,4-二氢吡唑-3-基、3,4-二氢吡唑-4-基、3,4-二氢吡唑-5-基、4,5-二氢吡唑-1-基、4,5-二氢吡唑-3-基、4,5-二氢吡唑-4-基、4,5-二氢吡唑-5-基、2,3-二氢噁唑-2-基、2,3-二氢噁唑-3-基、2,3-二氢噁唑-4-基、2,3-二氢噁唑-5-基、3,4-二氢噁唑-2-基、3,4-二氢噁唑-3-基、3,4-二氢噁唑-4-基、3,4-二氢噁唑-5-基、3,4-二氢噁唑-2-基、3,4-二氢噁唑-3-基、3,4-二氢噁唑-4-基、2-,3-,4-,5-或6-二-或四氢吡啶基、3-二-或四氢哒嗪基、4-二-或四氢哒嗪基、2-二-或四氢嘧啶基、4-二-或四氢嘧啶基、5-二-或四氢嘧啶基、二-或四氢吡嗪基、1,3,5-二-或四氢三嗪-2-基、1,2,4-二-或四氢三嗪-3-基、2,3,4,5-四氢[1H]氮杂萘-1-,2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、3,4,5,6-四氢[2H]氮杂萘-2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、2,3,4,7-四氢[1H]氮杂萘-1-,2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、2,3,6,7-四氢[1H]氮杂萘-1-,2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、四氢氧杂环庚三烯基,如2,3,4,5-四氢[1H]氧杂环庚三烯-2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、2,3,4,7-四氢[1H]氧杂环庚三烯-2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、2,3,6,7-四氢[1H]氧杂环庚三烯-2-,3-,4-,5-,6-或-7-基、四氢-1,3-二氮杂萘基,四氢-1,4-二氮杂萘基,四氢-1,3-氧氮杂萘基,四氢-1,4-氧氮杂萘基,四氢-1,3-二氧杂环庚三烯基和四氢-1,4-二氧杂环庚三烯基。

[0095] 3、4、5、6或7员完全不饱和(包括芳族)杂环基例如为5或6员完全不饱和(包括芳族)杂环。实例是2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、4-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、4-异噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,3,4-三唑-2-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基和2-吡嗪基。

[0096] 本文所用术语“含有1、2或3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子或杂原子基团作为环成员的3、4、5、6、7或8员饱和或部分不饱和碳环或杂环”表示如上所定义的任选含有1-3个选自N、O、S、NO、SO和SO₂的杂原子的饱和或不饱和3-8员环体系,完全不饱和环体系除外。

[0097] 下文就式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(VI)和(VII)化合物的各变量的优选实施方案所作说明单独以及优选相互组合地如就式(I)、(I-A)和(I-B)化合物以及本发明方法一样有效。

[0098] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)和(VI)化合物中,R¹优选为吸电子基团且优选选自卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷基、CBrF₂、C₅-C₆环烷基、C₅-C₆氟代环烷基、C₂-C₄链烯基、C₂-C₄氟代烯基,其中后提到的6个基团可以被取代1、2或3个基团R^a; -OR^b, -SR^b, -N(R^c)R^d, 可以被1、2或3个基团R^e取代的苯基以及含有1或2个选自N、O和S的杂原子或杂原子基团作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或芳族杂环,其中该杂环可以被1、2或3个基团R^e取代。在一个具体实施方案中,R¹如本文和权利要求书中所定义,条件为不为CBrF₂。

[0099] 更优选R¹选自卤素、C₁-C₄氟代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄氟代烷氧基-C₁-C₄烷基,特别是选自卤素、CF₃、CHF₂和甲氧基,具体选自CF₃和CHF₂。

[0100] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)和(VI)化合物中, R^2 各自优选独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 氟代烷基、 C_5-C_6 环烷基、 C_5-C_6 氟代环烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 氟代烯基,其中后提到的6个基团可以被一个或多个基团 R^a 取代; $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^{c1})R^{d1}$,可以被1、2或3个基团 R^e 取代的苯基以及含有1或2个选自N、O和S的杂原子或杂原子基团作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环,其中该杂环可以被1、2或3个基团 R^e 取代。

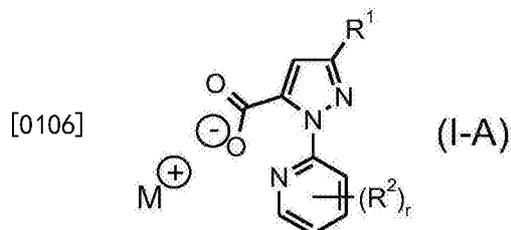
[0101] 更优选 R^2 各自独立地选自卤素和卤代甲基,尤其选自卤素和 CF_3 , R^2 具体为氯。

[0102] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)和(VI)化合物中, r 优选为1、2或3,尤其优选为1。当 r 为1时, R^2 优选位于式I、I-A、I-B、II或VI化合物的吡啶基结构部分的3位,即键合于位于该吡啶键的邻位的吡啶基结构部分的环碳原子上。

[0103] 在式(I-A)化合物中, M^+ 为补偿羧酸根阴离子的电荷的阳离子或阳离子等价物。由于使用碱, M^+ 通常包含镁阳离子。然而,如果该反应在包含另一阳离子的盐或盐状加合物存在下进行,则 M^+ 可至少部分或完全被不同的例如碱金属阳离子或碱土金属阳离子替换,其与镁阳离子不同。优选地, M^+ 为金属阳离子,尤其是碱金属阳离子或碱土金属阳离子,特别是 Li^+ 、 Na^+ 、 Ka^+ 、 $(Mg^{2+})/2$ 、 $(Ca^{2+})/2$ 。由于所用试剂, Mg 阳离子存在于反应混合物中。优选地, M^+ 为补偿羧酸根的电荷的阳离子或阳离子等价物且包含 Mg ,即镁阳离子。优选地, M^+ 包含镁阳离子,尤其是选自 $(Mg^{2+})/2$ 、 $(MgBr^+)$ 或 $(MgCl^+)$ 的镁阳离子。 M^+ 尤其是 $(Mg^{2+})/2$ 、 $(MgBr^+)$ 或 $(MgCl^+)$ 。在一个具体实施方案中, M^+ 为 $(Mg^{2+})/2$ 。

[0104] 式(I-B)的酸化合物例如由W002/070483或W003/015519已知,其中其在与锂有机碱,例如LDA反应之后得到。相应的式(I-A)的羧酸盐化合物尚未分离或描述。在粗后处理混合物中,可假设可能存在羧酸盐。然而,由于所用试剂的性质,羧酸盐则以其锂盐形式存在。

[0105] 因此,本发明另一方面涉及式I-A化合物:



[0107] 其中变量 R^1 、 R^2 和 r 各自如本文和权利要求书中所定义,且其中

[0108] M^+ 为补偿羧酸根的电荷的阳离子或阳离子等价物且包含镁,尤其是选自 $(Mg^{2+})/2$ 、 $(MgBr^+)$ 或 $(MgCl^+)$ 的镁阳离子。式I-A中的 M^+ 尤其是 $(Mg^{2+})/2$ 、 $(MgBr^+)$ 或 $(MgCl^+)$ 。

[0109] 在式(VI)和(VII)化合物中, R^3 和 R^4 优选相互独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_5-C_6 环烷基、 C_5-C_8 卤代环烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 卤代烯基,其中后提到的6个基团可以被一个或多个基团 R^a 取代; $-OR^{b1}$, $-OS(O)_nR^{b1}$, SR^{b1} , $-N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(=O)R^a$,可以被1、2或3个基团 R^e 取代的苯基以及含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环,其中该杂环可以被1、2或3个基团 R^e 取代。

[0110] 更优选 R^3 和 R^4 独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基。特别优选的 R^3 选自卤素、甲基和卤代甲基,具体选自氯、溴、甲基、 CF_3 和 CHF_2 ,并且 R^4 选自卤素、氰基、甲基和卤代甲基,具体选自氯、溴、氰基、 CF_3 和 CHF_2 。

[0111] 在式(VI)和(VII)化合物中, R^5 优选选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_5-C_6 环烷基、 C_5-C_6 卤代环烷基,其中后4个基团可以任选被一个或多个基团 R^a 取代; $-C(=O)R^a$;可以

被1、2或3个基团R^e取代的苯基以及含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环,其中该杂环可以被1、2或3个基团R^e取代。

[0112] 更优选R⁵各自选自自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和-C(=O)-C₁-C₄烷基,尤其选自自氢、C₁-C₃烷基和卤代甲基,R⁵具体为氢。

[0113] 在式(VI)和(VII)化合物中,t优选为0。在式(VI)和(VII)化合物中,其中t为0,R⁶和R⁷优选相互独立地选自自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₂-C₄链烯基、C₂-C₄卤代烯基,其中后6个基团可以任选被一个或多个基团R^a取代;

[0114] 或者R⁶和R⁷一起表示C₄-C₅亚烷基或C₄-C₅亚烯基链,它们与所连接的硫原子一起形成5或6员饱和或部分不饱和环,其中C₄-C₅亚烷基链中的CH₂基团之一或C₄-C₅亚烯基链中的CH₂或CH基团之一可以被独立地选自O、S和N以及NH的基团替代,并且其中C₄-C₅亚烷基或C₄-C₅亚烯基链中的碳和/或氮原子可以被1或2个独立地选自卤素、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基的取代基取代。

[0115] 更优选R⁶和R⁷独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基,或者R⁶和R⁷一起表示C₄-C₅亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成5或6员环。特别优选R⁶和R⁷各自为C₁-C₆烷基,或者一起表示C₄-C₅亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成5或6员环。更优选R⁶和R⁷独立地选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基,或者R⁶和R⁷一起表示C₄-C₅亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成5或6员环。特别优选的R⁶和R⁷各自为C₁-C₄烷基,或者一起表示C₄-C₅亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成5或6员环。特别优选,当t为0时,R⁶和R⁷相互独立地选自C₁-C₆烷基,或者R⁶和R⁷一起表示C₃-C₆亚烷基链,它们与所连接的硫原子一起形成4、5、6或7员饱和和环。具体而言,R⁶和R⁷各自为甲基、异丙基或乙基,或者一起表示亚丁基链,它们与所连接的硫原子一起形成5员环。

[0116] 在式(VI)和(VII)化合物中,其中t为0,R⁶和R⁷的优选含义如上文在式(VI)和(VII)化合物中所述的优选含义,其中t为0。

[0117] 就此而言,变量R^a、R^b、R^c、R^d、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、m和n相互独立地优选具有下列含义之一:

[0118] R^a选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆氟代环烷基、C₂-C₄链烯基、C₂-C₄氟代烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基、氨基、二-C₁-C₄烷基氨基、苯基以及含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环,其中苯基和杂环可以被1、2或3个选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷基、C₅-C₆环烷基和C₅-C₆氟代环烷基的基团取代。

[0119] 更优选R^a选自C₁-C₄烷基和C₁-C₄氟代烷基、C₁-C₄烷氧基、二-C₁-C₄烷基氨基、苯基和含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环,尤其选自C₁-C₃烷基和C₁-C₂氟代烷基以及C₁-C₂烷氧基。

[0120] R^b选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷基、C₅-C₆环烷基、C₅-C₆氟代环烷基、C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷氧基-C₁-C₄烷基、苯基-C₁-C₄烷基、苯氧基-C₁-C₄烷基和吡啶基-C₁-C₄烷基,其中在后提到的3个基团中的苯基和吡啶基可以任选带有1或2个选自卤素、取代基C₁-C₄烷基、C₁-C₂氟代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₂氟代烷氧基的基团。

[0121] 更优选R^b选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟代烷基和苄基,尤其选自C₁-C₃烷基、C₁-C₂氟代烷基和苄基。

[0122] R^c 、 R^d 相互独立且每次出现独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟代烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_5 - C_6 氟代环烷基,其中后提到的4个基团可以任选带有1或2个选自 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 氟代烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 氟代烷硫基、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基的基团,其中后提到的4个基团可以带有1或2个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 氟代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_2 氟代烷氧基的取代基;或者 R^c 和 R^d 与它们所键合的氮原子一起形成可以另外含有1个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5或6员饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环,其中该杂环可以带有1或2个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 氟代烷基的取代基。

[0123] 更优选 R^c 、 R^d 相互独立且每次出现独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟代烷基和苄基,或者 R^c 和 R^d 与它们所键合的氮原子一起形成5或6员饱和或部分不饱和杂环。 R^c 、 R^d 尤其相互独立且每次出现独立地为 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_2 氟代烷基、苄基,或者与它们所键合的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环。

[0124] R^{b1} 为氢或具有对 R^c 所给优选含义之一。

[0125] R^{c1} 为氢或具有对 R^c 所给优选含义之一。

[0126] R^{d1} 为氢或具有对 R^d 所给优选含义之一。

[0127] R^e 选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟代烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 氟代烯基,其中后提到的4个基团可以任选带有1或2个选自 C_1 - C_2 烷氧基的基团; C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 氟代烷氧基、苯基、苄基、吡啶基和苯氧基,其中后提到的4个基团可以带有1或2个选自卤素、 C_1 - C_2 烷基和 C_1 - C_2 氟代烷基的取代基。

[0128] 更优选 R^e 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 氟代烷氧基,尤其选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_2 氟代烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 氟代烷氧基。

[0129] R^f 、 R^g 相互独立且每次出现独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基、苯基和苄基。

[0130] 更优选 R^f 、 R^g 相互独立且每次出现独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_5 - C_6 环烷基、苄基和苯基,尤其选自 C_1 - C_3 烷基、苄基和苯基。

[0131] R^h 、 R^i 相互独立且每次出现独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟代烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_5 - C_6 氟代环烷基,其中后提到的4个基团可以任选带有1或2个选自 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 氟代烷基的基团; C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 氟代烷氧基、苯基、吡啶基和苯氧基。

[0132] 更优选 R^h 、 R^i 相互独立且每次出现独立地选自氢、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_2 氟代烷基。

[0133] m 为1或2,其中在几次出现的情况下, m 可以相同或不同。更优选 m 为2。

[0134] n 为1或2,其中在几次出现的情况下, n 可以相同或不同。更优选 n 为2。

[0135] 在根据本发明第一方面制备N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物I-A的方法的步骤(i)中的转化是化合物II的吡唑环5位上的碳原子的脱质子化,即夺取所述位置中的质子。该转化通过使包括化合物II在内的起始化合物和碱使用合适的反应条件接触而进行,优选在溶剂中在惰性气氛下接触。

[0136] 对于本发明方法的步骤(i)中的脱质子化反应,可以使用选自如下镁-有机化合物,尤其是选自具有碳键合镁的镁-有机碱,如烷基和环烷基卤化镁,例如异丙基氯化镁或异丙基溴化镁的任何碱。对于本发明方法的步骤(i)中的脱质子化反应,还可以使用芳基卤化镁,尤其是苯基卤化镁如苯基溴化镁和苯基氯化镁。

[0137] 根据本发明的优选实施方案,本发明方法的步骤(i)中的碱选自 C_1 - C_6 烷基卤化镁

和C₅-C₆环烷基卤化镁,更优选选自C₁-C₄烷基氯化镁、C₁-C₄烷基溴化镁、C₅-C₆环烷基氯化镁和C₅-C₆环烷基溴化镁,尤其选自甲基氯化镁、乙基氯化镁、正丙基氯化镁、异丙基氯化镁、甲基溴化镁、乙基溴化镁、正丙基溴化镁、异丙基溴化镁。

[0138] 步骤(i)中所用碱通常以0.8-3.5mol,更优选1.0-3.0mol,特别是1.01-2.5mol,尤其是1.1-2.2mol的量使用,在每种情况下基于1mol式(II)化合物。

[0139] 根据本发明的特别实施方案,在本发明方法的步骤(i)中,镁-有机碱以通常为1.0-3.5mol,更优选1.3-3.0mol,特别是1.5-2.5mol,尤其是1.7-2.2mol的量使用,在每种情况下基于1mol式(II)化合物。也可以使用较少量的镁有机碱,例如0.8-1.7mol,尤其是1-1.5mol,在每种情况下基于1mol式(II)的化合物。

[0140] 除了镁-有机化合物以外,可以使用盐或盐状加合物,尤其是选自Fe(II)盐、Fe(III)盐、Cu(I)盐、Cu(II)盐、Ni(II)盐、Co(II)盐、Co(III)盐、Zn(II)盐、Li盐和Mg盐的金属盐。合适的金属盐例如为上述金属的卤化物、硫酸盐、碳酸盐和醇盐如甲醇盐或乙醇盐,尤其是卤化物,特别是氯化物和溴化物。特别优选的添加剂为锂盐,尤其是卤化锂,例如氯化锂或溴化锂,还有硫酸锂、碳酸锂和锂醇盐如甲醇锂或乙醇锂。在该实施方案,每摩尔在碱中的镁,金属盐的量通常为0.1-3mol,尤其是0.5-2mol,以金属计算。

[0141] 步骤(i)的脱质子化通常在非质子性有机溶剂或非质子性有机溶剂的混合物中进行。合适的非质子性有机溶剂在此例如包括具有醚结构部分的非质子性溶剂,例如脂族和环脂族C₃-C₈醚类,尤其是脂族C₃-C₆醚类,如二甲氧基乙烷、二甘醇二甲基醚、乙醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、甲基异丁基醚、甲基环戊基醚、叔丁基甲基醚和叔丁基乙基醚,脂环族C₃-C₆醚,如四氢呋喃(THF)、四氢吡喃、2-甲基四氢呋喃、3-甲基四氢呋喃和二噁烷,脂族烃类,如戊烷、己烷、庚烷和辛烷,还有石油醚,环脂族烃类,如环戊烷和环己烷,芳族烃,如苯、甲苯、二甲苯类和萘,或者这些溶剂相互之间的混合物。

[0142] 步骤(i)中的转化用溶剂优选包括至少一种具有醚结构部分的非质子性溶剂,其尤其选自脂族和脂环族醚类,尤其是C₃-C₆脂族醚类和C₄-C₆脂环族醚类,或其混合物。步骤(i)中的转化用溶剂尤其选自具有醚结构部分的非质子性溶剂,其尤其选自脂族和环脂族醚,尤其是脂族C₃-C₆醚类和脂环族C₄-C₆醚,或其混合物。优选将THF或二甲氧基乙烷或包含其的溶剂混合物用作溶剂。在一个具体实施方案中,将二甲氧基乙烷用作溶剂。在另一具体实施方案中,将四氢呋喃和二甲氧基乙烷的混合物用作溶剂。若化合物II首先存在于反应容器中的溶剂(优选二甲氧基乙烷)中,则可加入在相同溶剂中的碱,或在选自THF、乙醚或二甲氧基乙烷的不同溶剂中的碱。

[0143] 溶剂可含有非质子性酰胺或脲作为助溶剂,例如N-甲基吡咯烷酮,N,N-二甲基乙酰胺,N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU),N,N,N',N'-四甲基脲等。

[0144] 本发明方法步骤(i)中所用溶剂的总量基于1mol化合物II通常为500-6000g,优选600-5000g,尤其是800-3000g。

[0145] 优选使用基本无水,即水含量小于5000ppm,尤其是小于2000ppm,尤其是小于1000ppm的溶剂。通常,使在溶剂中所含的水与镁有机化合物反应,导致一定的碱损失,其可通过使用较大量的镁有机化合物补偿。

[0146] 步骤(i)的反应通常在温度控制下进行。

[0147] 步骤(i)的反应可任何类型的反应器中进行,例如反应容器,其连续或分批操作,或连续操作的管状反应区。反应容器可为密闭或未密闭反应容器,任选具有搅拌和/或冷却装置。管状反应区可具有静态或动态混合器。该反应器还可以为微反应器。

[0148] 适合步骤(i)中的反应的温度分布由几个因素,例如所用化合物II的反应性和所选择碱的类型,添加剂、溶剂或助溶剂(如果存在)的类型确定,并且可以由本领域熟练技术人员在单独情况下例如通过简单的初步试验确定。步骤(i)的脱质子化通常在-30℃至+50℃,尤其是-20℃至+20℃的温度,最优选在-5℃至+10℃的冷却下进行。

[0149] 反应物和添加剂(如果存在)原则上可以以任何所需顺序相互接触。例如,可以首先加入任选溶于溶剂中或者呈分散形式的化合物II,任选与添加剂一起,然后加入任选呈溶解或分散形式的碱,或者相反地,可以首先加入任选溶解或分散于溶剂中的碱,任选与添加剂一起,并与化合物II混合。或者,还可以同时将两种反应物,任选与添加剂一起供入反应器中。

[0150] 已经发现合适的是首先加入化合物II,优选在溶剂中的化合物II,然后取决于单独情况下的反应条件且尤其取决于待用的具体碱而将反应混合物调节到-20℃至50℃,优选-10℃至25℃的温度。随后逐步、连续或一次加入任选在溶剂中的碱,并使该反应继续一定时间,可能的话在相同温度下、在升高的温度下或在逐步提高的温度下,其中温度的上限为上文作为优选所述的温度范围的上限。

[0151] 对步骤(i)中的转化而言,使化合物II和碱在通常为-30℃至50℃,优选-20℃至30℃,尤其是-10℃至25℃范围内的设定温度下接触。随后通常在该设定温度下或者通过使用以该设定温度作为下限并且上限为-20℃至35℃,优选-15℃至30℃,尤其是-5℃至25℃或环境温度的温度梯度继续该转化。环境温度应理解为15-28℃,优选20-25℃。

[0152] 由本发明方法步骤(i)中的转化得到的反应产物通常不进行在先后处理 而进行根据本发明第一方面的方法的步骤(ii)中的转化。为此,通常直接将步骤(i)中的转化完成之后得到的反应混合物引入步骤(ii)中的转化中。

[0153] 根据本发明第一方面制备式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物的方法的步骤(ii)中的转化为在该方法的步骤(i)中得到的中间产物的羧基化。该转化包括存在于二氧化碳中的碳原子在衍生于化合物II的中间体的吡唑环5位中的脱质子化碳原子上的亲电攻击。所述亲电攻击导致羧酸根基团CO₂⁻的共价连接且因此导致形成N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物I-A。该反应通过使在步骤(i)中得到的中间体与二氧化碳或二氧化碳等价物使用合适的反应条件接触而进行,优选在溶剂中且在惰性气氛下接触而进行。

[0154] 合适的二氧化碳等价物为以与二氧化碳相同的方式反应或具有释放二氧化碳的能力的化合物。可使用这些二氧化碳等价物而不是氧化碳本身,只要其不含水,以避免副反应。然而,优选二氧化碳在作为步骤(ii)中的羧基化试剂。

[0155] 反应物原则上可以以任何所需顺序相互接触。例如,可以首先加入任选与额外溶剂混合的由步骤(i)得到的包括由步骤(i)中的脱质子化得到的中间产物的反应混合物,然后加入固体或气态二氧化碳,任选呈溶解形式,或鼓泡通过反应混合物,或者,替换地,通过合适的搅拌使反应容器的气氛与二氧化碳交换而使反应混合物与其接触。还可以将溶液或固体二氧化碳加入反应器中,且然后将由步骤(i)中的脱质子化得到的中间产物,优选作为溶液供入反应器。

[0156] 在步骤(i)的反应混合物在引发步骤(ii)中的羧基化之前与额外溶剂混合的情况下,所述额外溶剂为非质子性溶剂,其尤其选自本文以前提及的非质子性有机溶剂,尤其是作为优选提及的那些。优选该额外溶剂基本无水,即它具有的水含量小于2000ppm,尤其小于1000ppm。

[0157] 通常将二氧化碳或二氧化碳等价物以气态形式通过鼓泡通过反应混合物或通过同时在剧烈搅拌下将气氛改为二氧化碳,或溶于通常选自以前提及的非极性非质子性有机溶剂的合适溶剂中引入步骤(ii)的反应中。在另一实施方案中,将二氧化碳以固体形式引入步骤(ii)的反应中,例如通过将固体二氧化碳加入反应混合物中,优选在同时剧烈搅拌下。

[0158] 根据本发明的一个具体实施方案,步骤(ii)中的羧基化通过使气态二氧化碳鼓泡通过反应溶液而进行。优选地,气态二氧化碳为干燥的,即不含水。二氧化碳的压力为0.9-20巴,优选0.9-10巴,更优选0.95-2巴,最优选0.95-1.1巴。

[0159] 反应的步骤(ii)的进程取决于二氧化碳的消耗,其通常过量使用。该反应结束的确定通常通过监测反应焓而进行。一旦放热反应停止,则向式(I-A)的羧酸盐的转化完成且不再需要将二氧化碳引入反应混合物中。该反应结束的确定还可以通过分析层析,例如通过薄层层析或通过HPLC监测。

[0160] 步骤(ii)中的转化通常在温度控制下进行。

[0161] 步骤(ii)的反应可任何类型的反应器中进行,例如反应容器,其连续或分批操作,或连续操作的管状反应区。反应容器可为密闭或未密闭反应容器,任选具有搅拌和/或冷却装置。管状反应区可具有静态或动态混合器。该反应器还可以为微反应器。

[0162] 适合步骤(ii)中的反应的温度分布由几个因素,尤其是用于步骤(i)的脱质子化中的碱类型、在步骤(i)中得到的中间体的反应性和所选择的羧基化试剂确定,并且可以由本领域熟练技术人员在各种单独情况下通过常规措施如初步试验确定。该反应通常在-40℃至+80℃,尤其是-20℃至+50℃的温度下进行。

[0163] 需要的话通常将在步骤(i)完成之后得到的反应混合物调节至-30℃至+60℃,优选-20℃至+50℃的温度,然后加入任选溶于溶剂中或呈气态形式的羧基化试剂。使该反应继续一定时间,可能的话在相同温度下或替换地在升高的温度下或在逐步提高的温度下。优选地,温度通过羧基化试剂的加入速度控制:由于反应温度在大多数情况下在反应过程中会升高,较高的速度会提高反应混合物的温度。羧基化试剂的加入速度以使得反应混合物的温度保持在其中避免副反应而同时进行反应的方式调节。

[0164] 使来自步骤(i)的中间体和该试剂在步骤(ii)中在通常为-30℃至+60℃,优选-20℃至+50℃,尤其是-5℃至+45℃的设定温度下或环境温度下接触。随后通常在该设定温度下或者通过使用以该设定温度作为下限并且上限为-10℃至+60℃,优选-5℃至+50℃,尤其是0至+50℃或环境温度的温度梯度继续该转化,然后任选使该反应在上限温度下继续。

[0165] 在步骤(ii)中的转化之后得到的含有式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物作为产物的反应混合物可无需纯化用于下一步骤或可在将其引入随后的反应步骤之前进行后处理程序。还可以改变用于下一反应步骤中的溶剂,甚至是在不存在纯化步骤的情况下。在一个具体实施方案中,将在之前的步骤(ii)中使用的溶剂至少部分除去,且在为下一步骤的准备中,将粗反应混合物溶于不同的溶剂,优选脂族、环脂族或芳族烃,其可经氯

化,例如二氯甲烷、二氯乙烷、己烷、环己烷、氯苯或甲苯或其混合物。在另一具体实施方案中,不除去之前的步骤(ii)的溶剂而是将反应混合物,任选在洗涤和/或过滤之后,直接用于随后的步骤。

[0166] 可将式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物直接(步骤ii-a)或经由游离酸I-B(步骤ii-b+ii-c)转化相应酰氯(式I的N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化合物)。根据氯化步骤(ii-a)的羧酸盐(I-A)向酰氯(I)的直接转化通过与本领域已知用于由酸制备酰氯相同的方法进行,通过与本领域已知用于由酸制备酰氯相同的方法进行,通过使羧酸盐化合物(I-A)与氯化试剂,例如亚硫酸氯、五氯化磷、三氯化磷或草酰氯,任选在催化量的极性羧酰胺如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)存在下。例如US544654描述了羧酸的钠盐向相应酰氯的转化,该方法可通过类推在此适用。氯化步骤(ii-a)优选在非极性溶剂,例如脂族、环脂族或芳族烃,其可以经氯化,例如二氯甲烷、二氯乙烷、己烷、环己烷、氯苯或甲苯中进行。步骤(ii-a)的氯化还可以在用于脱质子化/羧基化的溶剂中或在这些溶剂与上述非极性溶剂的混合物中进行。步骤(ii-a)的氯化通常在-5℃至+140℃或0-110℃或优选0-25℃的温度下进行。步骤(ii-a)的氯化优选在0-25℃下使用草酰氯或在20-110℃下使用亚硫酸氯进行。

[0167] 式(I-A)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸盐化合物向相应游离碳酸(I-B)的转化,步骤(ii-b)通过反应条件的酸化进行,例如通过加入水性酸,例如盐酸、硫酸、磷酸等。可将所得酸化合物I-B分离或用于下一反应步骤而无需纯化。优选地,酸化合物I-B至少通过在水性介质中后处理而纯化且在干燥后由有机相分离。

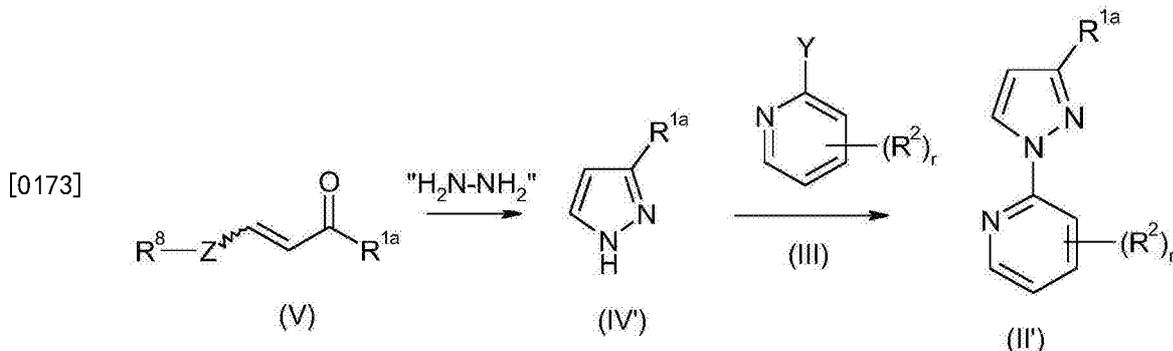
[0168] 式(I-B)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酸化合物向相应酰氯(式I的N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化合物)的转化,步骤(ii-c),通过制备酰氯的标准方法进行,例如如Organikum, Wiley-VCH, Weinheim, 第21版, 2001, 第498页所述,例如通过使I-B与氯化试剂,例如亚硫酸氯或草酰氯,任选在催化量的极性羧酰胺如DMF存在下进行。氯化步骤(ii-c)优选在非极性溶剂,例如脂族、环脂族或芳族烃,其可以经氯化,例如二氯甲烷、二氯乙烷、己烷、环己烷、氯苯或甲苯,尤其是在甲苯中进行。氯化步骤(ii-c)优选在-5℃至+140℃或0-110℃,尤其是0-25℃的温度下使用草酰氯或在20-110℃的温度下使用亚硫酸氯进行。

[0169] 可对步骤(ii-a)或(ii-b+ii-c)中的转化之后得到的含有式(I)的N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化合物作为产物的反应混合物进行后处理程序,然后引入随后的反应步骤。然而,还可以使用由I-A或I-B与氯化试剂反应,任选在过滤之后得到的粗反应混合物。该后处理通常通过本领域已知可以用于类似反应的非水措施进行。优选通过过滤出可能存在的固体而后处理反应混合物,任选在将该反应混合物与非极性非质子性溶剂混合之后,该非极性非质子性溶剂通常为脂族醚类,无环醚类,脂族烃或环脂族烃,芳族烃类或上述溶剂的混合物,尤其是环己烷或甲苯,具体为甲苯。若存在的话,将过滤的固体用该溶剂洗涤,合并的滤液通过蒸发浓缩并将残余物用通常与之前所用相同的非极性非质子性溶剂萃取。可再次滤出未溶解的固体,用该溶剂洗涤并将产物与所得滤液分离,例如通过经由蒸发或蒸馏除去溶剂或通过诱发结晶,任选地在浓缩滤液之后。如此得到的粗N-取代的1H-吡唑-5-甲酰氯化合物I可以直接用于根据本发明第二方面的方法的步骤(iii)中或者送入其他用途。或者可以为随后的应用将其保留或事先进一步纯化。为了进一步纯化,可以使用一种或多种本领域熟练技术人员已知的方法,例如重结晶、蒸馏、升华、区域融化、熔体结晶或层析。然而,优选使化合物II以直接在该后处理程序之后得到的原料形式进行随后的合成步骤。

[0170] 式(II)化合物例如由W02003/015519或W02003/106427已知或者它们可以类似于其中或W02008/126858, W02008/126933, W02008/130021, W02007/043677以及Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 4898-4906中所述方法制备。

[0171] 根据本发明的其他实施方案,与式(II)化合物的不同之处在于具有取代基 R^{1a} 而不是取代基 R^1 的式(II')化合物例如可以通过下列方案1中所示反应顺序制备。

[0172] 方案1:



[0174] 在方案1中,变量 r 和 R^2 如上所定义。变量 Z 、 Y 、 R^{1a} 和 R^8 具有下列含义:

[0175] Z 为 O 或 S 或 NR^9 ;

[0176] Y 为合适的离去基团如卤素、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)R^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 和 $-NO_2$,其中 R^b 具有上面对 R^b 所给含义之一,并且其中 R^b 尤其为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或者未被取代或带有1、2或3个选自卤素和 C_1 - C_4 烷基的基团的苯基,且其中 Y 尤其是卤素、 $-S(O)_2R^b$ 或 $-OS(O)R^b$,其中 R^b 如上所定义,且其中 R^b 尤其是 C_1 - C_4 烷基;

[0177] R^{1a} 具有对如本文和权利要求书中所定义的 R^1 所给含义之一,但卤素、氰基和 $-SF_5$ 除外,其中 R^{1a} 尤其是选自 C_1 - C_4 氟代烷基、 $CBrF_2$ 和 C_1 - C_4 氟代烷氧基烷基,例如 CH_2OCHF_2 ,尤其是选自 CF_3 、 CHF_2 、 $CBrF_2$ 和 CH_2OCHF_2 ;

[0178] R^8 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代环烷基;且其中 R^8 尤其是 C_1 - C_6 烷基;

[0179] R^9 如果存在,则选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代环烷基,优选 R^9 为 C_1 - C_6 烷基,或

[0180] 对于 Z 为 NR^9 ,结构部分 $Z-R^8$ 还可以形成5-7员饱和的N-键合的杂环基团,其除了氮原子以外,可以具有一个其他杂原子或杂原子结构部分作为环成员,其中其他杂原子或杂原子结构部分选自 O 、 S 和 N -(C_1 - C_4 烷基),该类杂环基团的实例包括1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-甲基-4-哌嗪基、4-吗啉基和4-硫代吗啉。

[0181] 若变量 r 、 Z 、 Y 、 R^8 、 R^{1a} 和 R^2 单独以及尤其是组合具有下列含义,则方案1的反应特别成功:

[0182] r 为1;

[0183] Z 为 O ;

[0184] Y 为卤素、 $-S(O)_2R^b$ 或 $-OS(O)R^b$,其中 R^b 如上所定义,并且其中 R^b 尤其为 C_1 - C_4 烷基;

[0185] R^8 为 C_1 - C_6 烷基;

[0186] R^{1a} 选自 C_1 - C_4 氟代烷基、 $CBrF_2$ 和 C_1 - C_4 氟代烷氧基烷基,如 CH_2OCHF_2 ,尤其选自 CF_3 、

CHF₂、CBrF₂和CH₂OCHF₂;

[0187] R²选自卤素和C₁-C₄氟代烷基,尤其选自卤素和CF₃,特别优选如下式III化合物,其中r为1且其中R²相对于取代基Y的连接点位于邻位。此时,R²尤其选自卤素和C₁-C₄氟代烷基,尤其选自卤素和CF₃,R²更具体为氯。

[0188] 若变量r、Z、Y、R⁸、R^{1a}和R²单独以及尤其是组合具有下列含义,则方案1的反应特别成功:

[0189] r为1;

[0190] Z为NR⁹;

[0191] Y为卤素、-S(O)₂R^b或-OS(O)R^b,其中R^b如上所定义,并且其中R^b尤其为C₁-C₄烷基;

[0192] R⁸为C₁-C₆烷基;

[0193] R⁹为C₁-C₆烷基,或

[0194] 对于Z为NR⁹,结构部分Z-R⁸还可以形成5-7员饱和的N-键合的杂环基团,该杂环基团选自1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-甲基-4-哌嗪基、4-吗啉基和4-硫代吗啉;

[0195] R^{1a}选自C₁-C₄氟代烷基、CBrF₂和C₁-C₄氟代烷氧基烷基,如CH₂OCHF₂,尤其选自CF₃、CHF₂、CBrF₂和CH₂OCHF₂;

[0196] R²选自卤素和C₁-C₄氟代烷基,尤其选自卤素和CF₃,特别优选如下式III化合物,其中r为1且其中R²相对于取代基Y的连接点位于邻位。此时,R²尤其选自卤素和C₁-C₄氟代烷基,尤其选自卤素和CF₃,R²更具体为氯。

[0197] 因此,在第一步中方案1的方法包括使式V化合物与胍或水合胍或其盐反应。在第二步中使如此得到的式IV'的吡啶化合物与吡啶化合物III反应而得到式(II')化合物。第一和第二步骤的反应可以类似于WO2008/126858,WO2008/126933,WO2008/130021,WO2007/043677以及Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters2005,15,4898-4906中所述方法进行。

[0198] 根据方案1所示第一反应,使式V化合物与胍或水合胍或其盐反应。该反应通常通过使式V化合物与胍或水合胍或其盐在溶剂中接触而实现。

[0199] 合适的溶剂包括水和极性质子性有机溶剂及其混合物。可以用于方案1的步骤1中的合适极性质子性溶剂的实例尤其是醇类,如C₁-C₄链烷醇,C₂-C₄链烷二醇,例如乙二醇或丙二醇,二-和三-C₂-C₃亚烷基醚,如二甘醇或三甘醇,单-C₁-C₄烷基醚,尤其是C₂-C₄链烷二醇的单甲基醚,例如乙二醇单甲基醚,或单-C₁-C₄烷基醚,尤其是二-或三-C₂-C₃亚烷基醚的单甲基醚及其混合物。优选的有机溶剂选自C₁-C₄链烷醇,特别优选乙醇。

[0200] 胍或胍盐优选以每摩尔式(V)化合物为0.7-10mol,优选0.9-5mol,尤其是1-3mol的量使用。

[0201] 已经发现有利的是在酸存在下进行方案1的第一反应。该酸可以以催化量或化学计算量使用。酸的量可以优选以催化量使用,尤其是以每摩尔化合物V为0.001-0.2mol,尤其是0.01-0.1mol的量使用,但是还可以以更高量使用酸。合适的酸尤其是强酸如盐酸、硫酸、硝酸,或有机磺酸如烷基磺酸或芳基磺酸。可以分开加入碱,但还可以通过使用胍与强酸的盐而加入酸,例如通过使用胍的单盐酸盐或二盐酸盐。

[0202] 根据方案1中所示第一反应的反应通常在0-150℃,优选10-120℃的温度下进行。反应温度原则上可以高至反应混合物在给定反应压力下的沸点。反应压力通常并不重要且

可以为0.9-2巴,特别是0.9-1.5巴,尤其是0.9-1.1巴。

[0203] 可以通过常规技术,例如通过蒸馏或萃取将如此得到的吡唑与反应混合物分离。可在分离该吡唑化合物之前中和该酸,但是还可以从酸性反应混合物中分离吡唑化合物,例如通过蒸馏。

[0204] 根据方案1中所示第二反应,使式(III)化合物与吡唑化合物IV反应。化合物IV的量基于每摩尔化合物III通常为0.8-1.2mol,尤其是0.9-1.1mol。

[0205] 该反应通常通过使式(IV)化合物与化合物III在溶剂中接触而实现。在本发明的具体实施方案中,方案1中所示第二反应在非质子性有机溶剂或非质子性有机溶剂的混合物中进行。合适的非质子性溶剂实例是卤代烷烃,如二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷,芳族烃,如甲苯、二甲苯类或氯苯,开链醚类,如乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚或甲基异丁基醚,环醚,如四氢呋喃、1,4-二噁烷或2-甲基四氢呋喃,脂族羧酸的N,N-二-C₁-C₄烷基酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,N-C₁-C₄烷基内酰胺如N-甲基吡咯烷酮,亚砷如二甲亚砷,腈类如乙腈或丙腈,以及吡啶类,如吡啶、2,6-二甲基吡啶或2,4,6-三甲基吡啶。优选该反应在极性非质子性溶剂,尤其是选自脂族羧酸的N,N-二-C₁-C₄烷基酰胺如N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺以及N-C₁-C₄烷基内酰胺如N-甲基吡咯烷酮的溶剂中进行。

[0206] 已经发现有利的是在碱存在下进行方案1的第二反应。该碱可以以催化量或化学计算量使用。碱的量可以优选以至少几乎化学计算量使用,例如以每摩尔化合物IV为0.9-5mol,尤其是1-2mol的量使用。合适的碱尤其是含氧碱。合适的含氧碱包括但不限于氢氧化物,尤其是碱金属氢氧化物,如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,碳酸盐,尤其是碱金属碳酸盐,如碳酸锂、碳酸钠或碳酸钾,碳酸氢盐,尤其是碱金属碳酸氢盐,如碳酸氢锂、碳酸氢钠或碳酸氢钾,磷酸盐或磷酸氢盐,尤其是碱金属磷酸盐或磷酸氢盐,如磷酸锂、磷酸钠或磷酸钾,或磷酸氢锂、磷酸氢钠或磷酸氢钾,醇盐,尤其是碱金属醇盐,如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或者叔丁醇钠或叔丁醇钾,羧酸盐,尤其是碱金属羧酸盐,如甲酸锂、甲酸钠或甲酸钾,乙酸锂、乙酸钠或乙酸钾,丙酸钠或丙酸钾。合适的胺碱包括但不限于氨和有机胺,尤其是脂族或环脂族胺类,例如二-C₁-C₄烷基胺,三-C₁-C₄烷基胺,C₃-C₆环烷基胺,C₃-C₆环烷基-二-C₁-C₄烷基胺或环状胺如二甲胺、二乙胺、二异丙胺、环己基胺、二甲基环己基胺、三甲胺、二乙胺或三乙胺、哌啶和N-甲基哌啶。优选的碱是碱金属碳酸盐,尤其是碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯。

[0207] 根据方案1中所示第二反应的反应通常在50-200℃,优选80-180℃的温度下进行。原则上反应温度可以高至反应混合物在给定反应压力下的沸点。反应压力通常并不重要且可以为0.9-2巴,特别是0.9-1.5巴,尤其是0.9-1.1巴。

[0208] 在该反应中形成的式(II')化合物可以通过常规方法而与反应混合物分离,例如通过蒸馏或通过由反应混合物结晶或沉淀,优选在除去不溶性副产物之后。式II'化合物还可以通过将水加入反应混合物中并用合适溶剂萃取如此得到的混合物而与反应混合物分离。适合萃取目的的溶剂基本与水不溶混且能够溶解足够量的化合物II'。还可以通过蒸除溶剂、将如此得到的残余物与水混合并用合适溶剂萃取如此得到的混合物而浓缩反应混合物。合适溶剂的实例为脂族烃类,如链烷烃类,例如戊烷、己烷或庚烷,环脂族烃类,如环烷烃,例如环戊烷或环己烷,卤代烷烃类,如二氯甲烷或氯仿,芳族烃,如苯、甲苯、二甲苯类或氯苯,开链醚类,如乙醚、甲基叔丁基醚或甲基异丁基醚,或酯类,如乙酸乙酯或丙酸乙酯。

[0209] 被分离的产物II'可以例如通过结晶或蒸馏进一步纯化。然而,该产物通常已经以不要求进一步的纯化步骤的纯度得到。

[0210] 式V的乙烯基(硫)醚化合物可以大规模市购或可以使用熟练技术人员熟知的有机化学标准方法容易地生产。同样,式(III)化合物易得或者可以通过类似于有机化学的常规方法制备。

[0211] 在根据本发明第二方面的制备式(VI)的硫亚胺化合物的方法的步骤(iii)中,使式(VII)化合物与式(I)的吡唑化合物反应而得到式(VI)化合物。步骤(iii)的反应可以类似于例如如W02003/015519、W02006/062978、W02008/07158或W02009/111553中所述羧酰氯与芳族胺的常规酰胺化反应进行。惊人的是,基团 $N=S(O)_tR^6R^7$ 不会干扰该酰胺化反应。相反,式VI化合物可以以高产率和高纯度得到。

[0212] 式(VII)化合物和式(I)化合物通常优选以化学计算量或几乎化学计算量使用。式(VII)化合物与式(I)化合物的相对摩尔比通常为1.1:1-1:2,优选1.1:1-1:1.2,尤其是1.05:1-1:1.1。

[0213] 已经发现有利的是在碱存在下进行步骤(iii)的反应。合适的碱包括在反应介质中可溶或不可溶的碱。该碱可以以催化量或化学计算量使用。碱的量优选基于每摩尔化合物I为0.9-2mol,尤其是1-1.8mol。

[0214] 合适的碱包括但不限于含氧碱和胺碱。合适的含氧碱包括但不限于碳酸盐,尤其是碱金属碳酸盐,如碳酸锂、碳酸钠或碳酸钾,磷酸盐,尤其是碱金属磷酸盐,如磷酸锂、磷酸钠或磷酸钾。合适的胺碱包括但不限于有机叔胺,尤其是脂族或环脂族叔胺,例如三-C₁-C₄烷基胺,C₃-C₆环烷基-二-C₁-C₄烷基胺,环状叔胺和吡啶类如二甲基环己基胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶或喹啉。优选的碱是碱金属碳酸盐,如碳酸锂、碳酸钠或碳酸钾以及叔胺,尤其是三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶或2,4,6-三甲基吡啶。

[0215] 除了该碱外或者代替该碱,可以使用酰胺化催化剂。合适的酰胺化催化剂是二烷基氨基吡啶类如4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(4-DMAP)。该催化剂通常基于每摩尔式(I)化合物以0.001-1mol,特别是0.005-0.2mol,尤其是0.01-0.1mol的量使用。

[0216] 在本发明的具体实施方案中,步骤(iii)的反应在有机溶剂或有机溶剂混合物中进行。适合进行步骤(iii)的反应的溶剂优选为非质子性溶剂及其混合物。非质子性溶剂的实例是脂族烃类,如链烷烃类,例如戊烷、己烷或庚烷、辛烷,环脂族烃类,如环烷烃,例如环戊烷或环己烷,卤代烷烃类,如二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷,芳族烃,如苯、甲苯、二甲苯类、~~苯~~或氯苯,开链醚类,如乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚或甲基异丁基醚,环醚类,如四氢呋喃、1,4-二噁烷或2-甲基四氢呋喃,腈类,如乙腈或丙腈,上述吡啶类如吡啶、2,6-二甲基吡啶或2,4,6-三甲基吡啶,脂族羧酸的N,N-二-C₁-C₄烷基酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,以及N-C₁-C₄烷基内酰胺如N-甲基吡咯烷酮。对进行步骤(iii)的反应特别优选的溶剂是环己烷、二氯甲烷、氯苯、甲苯、吡啶、四氢呋喃和N,N-二甲基甲酰胺,及其混合物。

[0217] 根据本发明方法的步骤(iii)的反应通常在-40°C至+150°C,优选0-110°C,更优选20-80°C的温度下进行。原则上反应温度可以高至反应混合物在给定反应压力下的沸点,但

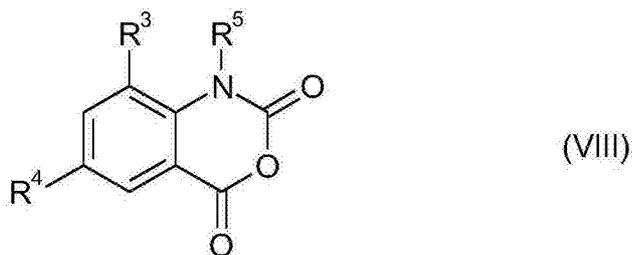
优选保持在所示下限值。反应压力通常并不重要且可以为0.9-2巴,特别是0.9-1.5巴,尤其是0.9-1.1巴。

[0218] 步骤(iii)的反应通过使式(VII)化合物与合适量的式(I)化合物在上述反应条件下进行。该反应例如可以以下列方式进行:将该碱和式(VII)化合物在合适有机溶剂中的溶液或悬浮液加入合适的反应容器中。向该混合物中加入式(I)化合物,优选作为在有机溶剂中的溶液或悬浮液。式(I)化合物的加入可以一次进行或者优选连续或分几次进行。需要的话可以向所得混合物中加入催化剂。该催化剂可以以纯净形式加入,以在合适有机溶剂中的溶液或作为悬浮液加入。

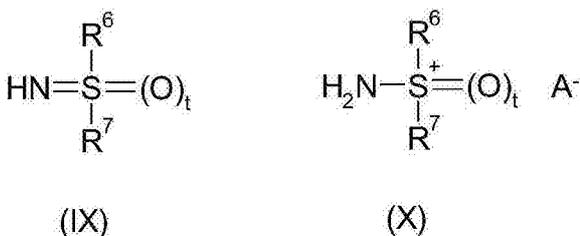
[0219] 在步骤(iii)的反应中形成的式(VI)化合物可以通过常规方法与反应混合物分离,例如通过过滤或用水萃取而从反应混合物中除去碱,然后通过蒸除溶剂而浓缩。或者,可以将反应混合物用水稀释并冷却至-30°C至+30°C的温度以将该酰胺化合物从溶剂或溶剂混合物中沉淀。沉淀的酰胺化合物VI可以通过常规手段,例如通过过滤、离心等与液体反应混合物分离。式VI的酰胺化合物还可以通过将水加入反应混合物中并用合适溶剂萃取如此得到的混合物而与反应混合物分离。适合萃取目的的溶剂基本与水不溶混且能够溶解足够量的化合物VI。还可以通过蒸除溶剂、将如此得到的残余物与水混合并用合适溶剂萃取如此得到的混合物而浓缩反应混合物。合适溶剂的实例是脂族烃类,如链烷烃,例如戊烷、己烷或庚烷,环脂族烃类,如环烷烃,例如环戊烷或环己烷,卤代烷烃类,如二氯甲烷或氯仿,芳族烃类,如苯、甲苯、二甲苯类或氯苯,开链醚类,如乙醚、二异丙基醚、二正丙基醚、二正丁基醚、甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚或甲基异丁基醚,或酯类,尤其是乙酸或丙酸的C₁-C₄烷基酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯或丙酸乙酯。

[0220] 如此得到的式(VI)化合物例如可以通过结晶或层析或组合措施进一步纯化。然而,该产物通常已经以不要求进一步的纯化步骤的纯度得到。

[0221] 本发明涉及一种制备式(VII)化合物的方法。该方法在下文称为“方法 VII”。根据第一实施方案,方法VII包括使式(VIII)化合物与式(IX)化合物反应。根据第二实施方案,方法VII包括使式(VIII)化合物与式(X)化合物反应。



[0222]



[0223] 其中R³、R⁴、R⁵、t、R⁶和R⁷如本文和权利要求书中所定义且其中A⁻为在水中在标准条件(298K;1.013巴)下测定的pK_B为至少10的阴离子的当量。

[0224] 对于在方法VII中的转化,特别优选如下式(VIII)化合物,其中R⁵如本文和权利要求书中所定义且其中R³具有本文和权利要求书中所给含义之一或为氢以及R⁴具有本文和权利要求书中所给含义之一或为氢。优选式(VIII)中的基团R³和R⁴相互独立地选自氢、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和氰基,其中R³和R⁴可以相同或不同。

[0225] 在本发明方法VII中,优选如下式(IX)和(X)化合物,其中变量t为0且其中R⁶和R⁷相互独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆卤代烯基,其中烷基、链烯基和环烷基可以任选被一个或多个,例如1或2个基团R^a取代,其中R^a如上所定义且尤其具有上面对R^a所给优选含义之一。特别优选如下式(IX)和(X)化合物,其中变量t为0且其中R¹和R²相互独立地更优选选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和C₃-C₆环烷基-C₁-C₄烷基。

[0226] 同样优选如下式(IX)和(X)化合物,其中变量t为0且其中R¹和R²一起表示C₄-C₆亚烷基或C₄-C₆亚烯基,它们与所连接的硫原子一起形成5、6或7员饱和或部分不饱和环,其中C₄-C₆亚烷基链中的1或2个CH₂基团或C₄-C₆亚烯基链中的1或2个任何CH₂或CH基团可以被1或2个独立地选自O、S、N和NH的基团替代。还特别优选如下式(IX)和(X)化合物,其中变量t为0且其中R¹和R²一起优选表示C₄-C₆亚烷基,它们与所连接的硫原子一起形成5、6或7员饱和环。

[0227] 在式(X)化合物中,A⁻为在水中在标准条件(298K;1.013巴)下测定的pK_B为至少10的阴离子的当量。就此而言,“当量”是指实现电中性所要求的阴离子量。例如,若该阴离子带有一个负电荷,则当量为1,而若该阴离子带有两个负电荷,则当量为1/2。合适阴离子是在水中在标准条件(298K;1.013巴)下测定的碱度常数pK_B为至少10,尤其是至少12的那些。合适的阴离子包括无机离子如SO₄²⁻、HSO₄⁻、Cl⁻、ClO₄⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、HPO₄⁻,以及有机离子如甲基磺酸根、三氟甲基磺酸根、三氟乙酸根、苯基磺酸根、甲苯磺酸根、~~苯~~磺酸根等。

[0228] 在方法VII中,式(IX)或(X)化合物通常基于每摩尔方法VII中所用式(XIII)化合物以0.9-2mol,优选0.9-1.5mol,更优选0.9-1.2mol,尤其是0.95-1.1mol的量使用。

[0229] 已经发现有利的是在碱存在下进行方法VII的反应。合适的碱包括在反应介质中可溶或不可溶的碱。该碱可以以催化量或化学计算量使用。碱的量优选可以基于每摩尔化合物VIII为0.1-2mol,尤其是0.9-1.5mol或基于每摩尔化合物IX或X为0.1-2mol,尤其是0.9-1.5mol。在具体实施方案中,该碱基于每摩尔化合物VIII以至少0.9mol,尤其是至少1mol,例如0.9-2mol,尤其是1-1.5mol的量使用,尤其若使用式(X)化合物的话。

[0230] 合适的碱包括但不限于含氧碱和胺碱。合适的含氧碱包括但不限于就前面就方案1的反应提到的那些。优选的碱是含氧碱,尤其是也称为碱金属链烷醇盐的碱金属醇盐,尤其是链烷醇钠和链烷醇钾,如甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾。也可以使用含氧碱和胺碱的混合物。同样优选选自上述胺碱,尤其是选自上述叔胺的碱。

[0231] 在本发明的具体实施方案中方法VII的反应在有机溶剂或有机溶剂混合物中进行。适合进行反应VII的溶剂可以是质子性或非质子性溶剂及其混合物,优选非质子性溶剂。非质子性溶剂的实例是脂族烃类,如链烷烃类,例如戊烷、己烷或庚烷,环脂族烃类,如环烷烃,例如环戊烷或环己烷,卤代烷烃类,如二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷,芳族烃,如苯、甲苯、二甲苯类或氯苯,开链醚类,如乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚或甲基异丁基醚,

环醚类,如四氢呋喃、1,4-二噁烷或2-甲基四氢呋喃,酯类,尤其是上述C₁-C₄烷基的乙酸酯和丙酸酯,如乙酸乙酯、乙酸丁酯或丙酸乙酯,脂族或环脂族碳酸酯,如碳酸二乙酯、碳酸亚乙酯(1,3-二氧杂戊环-2-酮)或碳酸亚丙酯(4-甲基-1,2-二氧杂戊环-2-酮)。合适的非质子性溶剂还可以为吡啶类如吡啶、2,6-二甲基吡啶或2,4,6-三甲基吡啶,脂族羧酸的N,N-二-C₁-C₄烷基酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,以及N-C₁-C₄烷基内酰胺如N-甲基吡咯烷酮。极性质子性溶剂的实例是C₁-C₄链烷醇,如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇,C₂-C₄链烷二醇,如乙二醇或丙二醇,醚链烷醇类,如二甘醇,亚砷类,如二甲亚砷,及其混合物。优选该反应在非质子性溶剂或非质子性溶剂混合物中进行。

[0232] 根据方法VII的反应通常在-40℃至+150℃,优选0-110℃,更优选0-80℃的温度下进行。原则上反应温度可以高至反应混合物在给定反应压力下的沸点,但优选保持在所示下限值。反应压力通常并不重要且可以为0.9-2巴,特别是0.9-1.5巴,尤其是0.9-1.1巴。

[0233] 方法VII的反应通过使化合物VIII与合适量的式(IX)或(X)化合物在上述反应条件下反应而进行。该反应例如可以以下列方式进行:将式(VIII)化合物在合适有机溶剂中的溶液或悬浮液加入合适反应容器中。向该混合物中加入式(IX)或(X)化合物,优选作为在有机溶剂中的溶液或悬浮液。化合物IX或X的加入可以一次进行或者优选连续或分几次进行。需要的话可以向所得混合物中加入碱。该碱可以以纯净形式加入,以在合适有机溶剂中的溶液或悬浮液加入。碱的加入可以一次进行或者优选连续或分几次进行。还可以加入该化合物以及需要的话同时加入该碱。

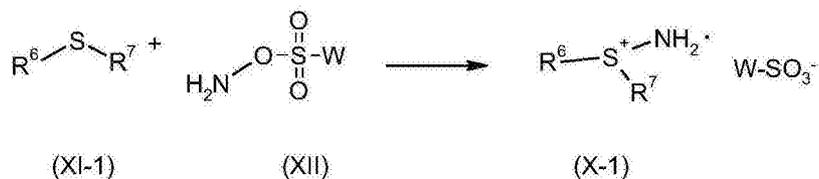
[0234] 在方法VII的反应中形成的式(VII)化合物可以通过常规方法与反应混合物分离,例如通过加入水并随后用合适溶剂萃取,然后通过蒸除溶剂而浓缩。适合萃取目的的溶剂基本与水不溶混且能够溶解式VII化合物。实例是脂族烃类,如链烷烃,例如戊烷、己烷或庚烷,环脂族烃类,如环烷烃,例如环戊烷或环己烷,卤代烷烃类,如二氯甲烷或氯仿,芳族烃,如苯、甲苯、二甲苯类或氯苯,开链醚类,如乙醚、甲基叔丁基醚或甲基异丁基醚,或酯类,如乙酸乙酯或丙酸乙酯。

[0235] 被分离的产物可以例如通过结晶或层析或组合措施进一步纯化。然而,该产物通常已经以不要求进一步的纯化步骤的纯度得到。

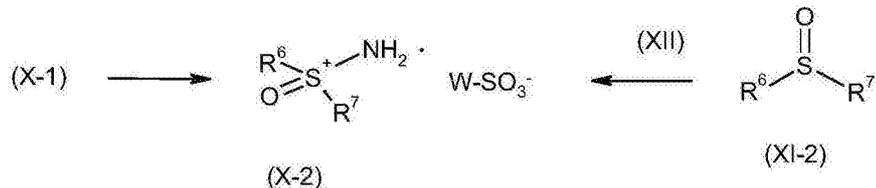
[0236] 式(IX)和(X)化合物由现有技术已知,例如由W02007/006670;W02008/141843;Y. Tamura等,Tetrahedron 1975,31,3035-3040;Fujii等,Heteroatom Chemistry 2004,15(3),246-250;Johnson等,J. Org. Chem. 1989,54,986-988;Yoshimura等,J. Org. Chem. 1976,41,1728-1733;Appel等,Chem. Ber. 1962,95,849-854以及Chem. Ber. 1966,99,3108-3117已知;或由Young等,J. Org. Chem. 1987,52,2695-2699已知;或者它们可以类似于其中所述方法或者类似于W02008/141843、US6,136,983及其中所引用的文献中所述方法制备。

[0237] 制备式(X)化合物的特别合适方法描述于下面的方案2中。

[0238] 方案2:



[0239]



[0240] 在方案2中, R^6 和 R^7 如上所定义。 W 可以为任何不干扰该反应的基团,如 OH 、 NH_2 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、芳基或杂芳基,其中后两个基团未被取代或被1、2或3个优选选自卤素和 C_1 - C_4 烷基的基团 R^e 取代。 W 优选为 OH 或优选为芳族基团如苯基,后者任选被一个或多个选自卤素和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,例如苯基、4-甲基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在具体实施方案中, W 为 OH 。

[0241] 根据方案2中所述第一反应,使式(XII)的磺酰羟胺与式(XI-1)的硫化物反应,得到对应于其中 $t=0$ 的式X化合物的式(X-1)化合物。该反应可以通过使式(XI)和(XII)化合物接触而进行。

[0242] 式(XII)化合物优选基于每摩尔式(XI-1)化合物以0.7-1.1mol,优选0.8-1.0mol,尤其是0.85-0.99mol的量使用。

[0243] 已经发现有利的是在碱存在下进行方案2的第一反应。该碱可以以催化量或化学计算量使用。碱的量可以优选基于每摩尔化合物II为0.9-2mol,尤其是0.9-1.5mol或基于每摩尔化合物XII为1.0-1.2mol。

[0244] 合适的碱尤其包括含氧碱。合适的含氧碱包括但不限于就步骤(iii)的反应所提及的那些。优选的碱是碱金属醇盐,尤其是链烷醇钠和链烷醇钾,如甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾。

[0245] 在本发明的具体实施方案中,方案2中所示第一反应在有机溶剂或有机溶剂混合物中进行。合适的溶剂包括但不限于极性质子性或非质子性溶剂及其混合物,优选质子性溶剂。极性非质子性溶剂的实例是卤代烷烃,如二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷,卤代芳族烃,如氯苯,开链醚类,如乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚或甲基异丁基醚,环状醚类,如四氢呋喃,1,4-二噁烷或2-甲基四氢呋喃,或酯类,如乙酸乙酯或丙酸乙酯,脂族羧酸的 N 、 N -二- C_1 - C_4 烷基酰胺如 N 、 N -二甲基甲酰胺、 N 、 N -二甲基乙酰胺,以及 N - C_1 - C_4 烷基内酰胺如 N -甲基吡咯烷酮。极性质子性溶剂的实例是 C_1 - C_4 链烷醇如甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇, C_2 - C_4 链烷二醇,如乙二醇或丙二醇,以及醚链烷醇如二甘醇,及其混合物。优选该反应在质子性溶剂或其与非质子性溶剂的混合物中进行。该溶剂尤其为 C_1 - C_4 链烷醇或 C_1 - C_4 链烷醇混合物。

[0246] 根据方案2中所示第一反应的反应通常在 -50°C 至 $+20^\circ\text{C}$,优选 -40°C 至 10°C ,更优选 -40°C 至 $+5^\circ\text{C}$ 的温度下进行。反应压力通常并不重要且可以为0.9-2巴,特别是0.9-1.5巴,尤其是0.9-1.1巴。

[0247] 方案2的第一反应通过使化合物XI-1与合适量的式XII化合物在上述反应条件下

反应而进行。该反应例如可以以下列方式进行：将任选含有碱的式 (XI-1) 化合物在合适有机溶剂中的溶液或悬浮液加入合适反应容器中。在上述温度下向该混合物中加入化合物 XII，优选作为在有机溶剂中的溶液或悬浮液。化合物 XII 的加入可以一次进行或者优选连续或分几次进行。

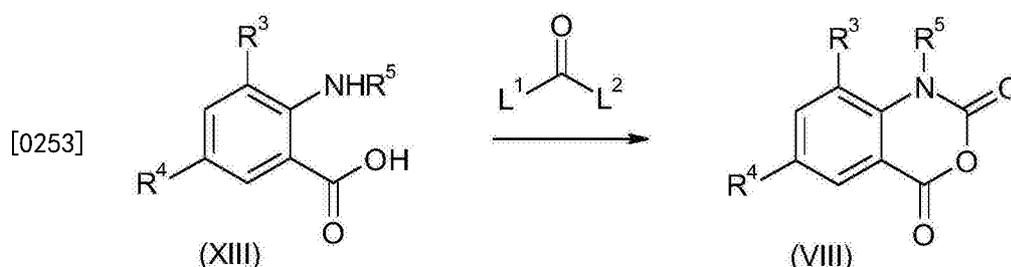
[0248] 在该反应中形成的式 (X-1) 化合物可以通过常规方法与反应混合物分离，例如通过从反应混合物结晶或沉淀，优选在除去不溶性副产物之后。沉淀或结晶可以通过浓缩反应混合物、冷却反应混合物或向反应混合物中加入“反溶剂”而实现。反溶剂是化合物 X-1 在其中不可溶或者仅微溶的有机溶剂。合适的反溶剂包括但不限于脂族烃类，如链烷烃，例如戊烷、己烷或庚烷，环脂族烃类，如环烷烃，例如环戊烷或环己烷，芳族烃，如苯、甲苯、二甲苯类或氯苯，以及开链醚类，如乙醚、甲基叔丁基醚或甲基异丁基醚。

[0249] 被分离的产物可以例如通过结晶或用溶剂如乙腈研制进一步纯化。然而，该产物通常已经以不要求进一步的纯化步骤的纯度得到。

[0250] 其中 t 为 1 的式 (X) 化合物 (化合物 X-2) 可以类似于例如 Dillard 等, *Journal of Medicinal Chemistry* 1980, 23, 717-722 中所述的方法由式 (X-1) 化合物通过用合适氧化剂氧化而制备。式 (X-2) 化合物还可以在如 XI-1 与 XII 反应所述的类似条件下使亚砷 XI-2 与胺化剂，如化合物 XII，尤其是氨氧基磺酸 $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ 反应而制备。

[0251] 式 (VIII) 化合物由现有技术已知，例如由 W02003/016284 和 Coppola, *Synthesis* 1980, 第 505-536 已知，或者它们可以通过类似于其中所述方法制备。化合物 VIII 还可以通过使邻氨基苯甲酸衍生物 XIII 与碳酸酯或其等价物如光气、双光气 (氯甲酸三氯甲基酯)、三光气 (碳酸二 (三氯甲基) 酯)、碳酸二烷基酯或氯甲酸烷基酯如方案 3 所示反应而制备。

[0252] 方案 3:



[0254] 在方案 3 中， R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义。 L^1 为卤素，尤其是氯， C_1 - C_4 烷氧基，尤其是甲氧基或乙氧基，1-咪唑基或 C_1 - C_4 卤代烷氧基如三氯甲氧基。 L^2 为卤素，尤其是氯，三氯甲氧基，1-咪唑基， $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基，尤其是甲氧基或乙氧基。合适的式 $\text{C}(=\text{O})\text{L}^1\text{L}^2$ 化合物的实例是光气、双光气，三光气，甲基或乙基氯甲酸酯，羰基二咪唑，碳酸二甲酯和碳酸二乙酯。XIII 与 $\text{C}(=\text{O})\text{L}^1\text{L}^2$ 的反应可以类似于 W02007/43677 中所述方法实现。

[0255] 本文所述反应在该类反应常见的反应容器中进行，其中该反应可以连续、半连续或分批进行。

实施例

[0256] 化合物例如通过偶联的高效液相色谱法/质谱法 (HPLC/MS)、 ^1H -NMR 和/或其熔点表征。使用下列分析程序：

[0257] HPLC分析柱:来自德国Merck KgaA的RP-18柱Chromolith Speed ROD。洗脱:乙腈+0.1%三氟乙酸(TFA)/水+0.1%三氟乙酸(TFA),比例为5:95-95:5,5分钟,40℃。

[0258] UPLC分析柱:Phenomenex Kinetex1.7 μ m XB-C18100A;50 \times 2.1mm;移动相:A:水+0.1%三氟乙酸(TFA);B:乙腈+0.1%TFA;梯度:5-100%B,1.50分钟;100%B,0.20分钟;流动:0.8-1.0mL/min,1.50分钟,60℃。MS方法:ESI正型

[0259] $^1\text{H-NMR}$:信号由相对于四甲基硅烷的化学位移(ppm)、其多重性及其积分(所给氢原子的相对数)表征。使用下列缩写表征信号的多重性:m=多重峰,q=四重峰,t=三重峰,d=双峰和s=单峰。

[0260] 原料

[0261] 6,8-二氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮和6-氯-8-甲基-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮根据W02007/43677制备。

[0262] S,S-二异丙基-S-氨基脲2,4,6-三甲基苯基磺酸盐根据Y.Tamura等,Tetrahedron,1975,31,3035-3040制备。

[0263] 实施例P.1:S,S-二甲基脲胺(sulfinium)硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$)

[0264] 在-5℃至0℃下向甲醇钠(15.76g,30%甲醇溶液,87.54mmol,1.100当量)在甲醇(60mL)中的溶液中加入二甲硫醚(5.44g,6.40mL,87.6mmol,1.10当量)。向该混合物中加入羟胺-O-磺酸(9.00g,79.6mmol)在甲醇(60mL)中的预冷溶液(-20℃)并将内部温度维持为-5℃至0℃。在室温下搅拌过夜之后通过过滤除去所有固体。真空浓缩滤液并将残余物用乙腈(50mL)研制而得到标题化合物(7.88g,39%)。

[0265] 类似于实施例P.1制备下列化合物:

[0266] S,S-二乙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{乙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0267] S-乙基-S-异丙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{乙基}$, $\text{R}^2=\text{异丙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0268] S,S-二异丙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=2\text{-丙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0269] 四氢- λ^4 -噁吩-1-基胺基磺酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=1,4\text{-亚丁基}$, $\text{A}^- = 2,4,6\text{-三甲基苯基磺酸根}$)根据Y.Tamura等,Tetrahedron,1975,31,3035-3040制备,

[0270] 四氢- λ^4 -噁吩-1-基胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=1,4\text{-亚丁基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0271] λ^4 -1,3-二硫戊环-1-基胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=2\text{-硫杂丁烷-1,4-二基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0272] λ^4 -噻烷(thian)-1-基胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{戊烷-1,5-二基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0273] S,S-二(环丙基甲基)脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{环丙基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0274] S,S-二(2-环丙基乙基)脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=2\text{-环丙基乙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0275] S,S-二(环丁基甲基)脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{环丁基甲基}$, $\text{A}^- = 1/$

2SO_4^{2-}),

[0276] S,S-二(环戊基甲基)脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{环戊基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0277] S-环丙基甲基-S-乙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{乙基}$, $\text{R}^2=\text{环丙基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0278] S-(2-环丙基乙基)-S-乙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{乙基}$, $\text{R}^2=2\text{-环丙基乙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0279] S-(2-环丙基乙基)-S-异丙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=2\text{-丙基}$, $\text{R}^2=2\text{-环丙基乙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0280] S-(1-环丙基乙基)-S-异丙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=2\text{-丙基}$, $\text{R}^2=1\text{-环丙基乙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0281] S-环丁基甲基-S-乙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{乙基}$, $\text{R}^2=\text{环丁基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0282] S-环戊基甲基-S-乙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{乙基}$, $\text{R}^2=\text{环戊基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0283] S-环丙基甲基-S-异丙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=2\text{-丙基}$, $\text{R}^2=\text{环丙基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0284] S-环丁基甲基-S-异丙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=2\text{-丙基}$, $\text{R}^2=\text{环丁基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0285] S-环戊基甲基-S-异丙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=2\text{-丙基}$, $\text{R}^2=\text{环戊基甲基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0286] S,S-二正丙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{正丙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0287] S-乙烯基-S-乙基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{乙基}$, $\text{R}^2=\text{乙烯基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0288] S,S-二正丁基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{正丁基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0289] S,S-二正戊基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{正戊基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0290] S,S-二正己基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{正己基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0291] S,S-二(2-乙基己基)脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=2\text{-乙基己基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0292] S,S-二(3-甲基-2-丁基)脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=3\text{-甲基-2-丁基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0293] S,S-二(3-甲基-1-丁基)脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=3\text{-甲基-1-丁基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0294] S,S-二(2-甲基丙基)脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{R}^2=2\text{-甲基丙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0295] S-异丙基-S-甲基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{甲基}$, $\text{R}^2=\text{异丙基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0296] S-2-丁基-S-甲基脬胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $\text{R}^1=\text{甲基}$, $\text{R}^2=2\text{-丁基}$, $\text{A}^- = 1/2\text{SO}_4^{2-}$),

[0297] S-3-甲基-2-丁基-S-甲基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =甲基, R^2 =3-甲基-2-丁基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0298] S-3-甲基-2-丁基-S-乙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =乙基, R^2 =3-甲基-2-丁基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0299] S-3-甲基-2-丁基-S-异丙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =2-丙基, R^2 =3-甲基-2-丁基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0300] S,S-二(2-羟基乙基)脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 $R^1 = R^2 = 2$ -羟基乙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0301] S-(4-氟苯基)-S-甲基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =甲基, R^2 =4-氟苯基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0302] S-正戊基-S-2-羟基乙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =正戊基, R^2 =2-羟基乙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0303] S-乙基-S-环丙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =乙基, R^2 =环丙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0304] S-2-丙基-S-环丙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =2-丙基, R^2 =环丙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0305] S-甲基-S-乙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =甲基, R^2 =乙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0306] S-甲基-S-正丙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =甲基, R^2 =正丙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$),

[0307] S-(2-氯乙基)-S-乙基脲胺硫酸盐(化合物IV-1,其中 R^1 =2-氯乙基, R^2 =乙基, $A^- = 1/2SO_4^{2-}$)。

[0308] 实施例P.2:8-溴-6-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0309] 在15分钟内向2-氨基-3-溴-5-氯苯甲酸(10.0g,39.9mmol)在二噁烷(170mL)中的溶液中加入光气(20%,在甲苯中,42.0mL,79.9mmol)。将该反应在环境温度下搅拌48小时,然后真空浓缩。将所得固体粉碎并进一步真空干燥,得到所需产物(12.6g,114%),其不经进一步纯化用于下一步骤中。

[0310] 类似于实施例P.2制备下列化合物:

[0311] 6,8-二氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,

[0312] 6,8-二溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,

[0313] 可类似于实施例P.2制备下列化合物:

[0314] 6-氯-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,

[0315] 6-溴-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,

[0316] 6-氰基-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,

[0317] 6-氯-8-三氟甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0318] 8-氯-6-三氟甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,

- [0319] 6-溴-8-三氟甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0320] 8-溴-6-三氟甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0321] 8-氯-6-氰基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0322] 6-溴-8-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0323] 8-溴-6-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0324] 6-氯-8-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0325] 6-氯-8-环丙基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0326] 6-氯-8-乙基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0327] 6-二氟甲氧基-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0328] 6-氰基-8-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0329] 6-氟-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0330] 6-碘-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0331] 6-硝基-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0332] 6-(5-氯-2-噻吩基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0333] 6-(3-吡唑-1H-基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0334] 6-(3-异噁唑基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0335] 6-(羟基亚氨基甲基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0336] 6-(甲氧基亚氨基甲基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,
- [0337] 6-(二甲基亚胍基甲基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,和
- [0338] 6-(2,2,2-三氟乙基亚胍基甲基)-8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮。
- [0339] 实施例P.3:1-(3-氯-2-吡啶基)-3-三氟甲基-1H-吡唑
- [0340] a) 将2.71kg 1,1,1-三氟-4-甲氧基丁-3-烯-2-酮、2.44kg乙醇和3.10kg水加入反应容器中。依次加入20ml浓盐酸和0.80kg水合肼,将该混合物加热至回流并保持4小时。将该混合物冷却并通过加入10%NaOH水溶液中和至pH为约4-5。然后蒸发该混合物。加入甲苯并再次将该混合物蒸发而得到2kg纯度>85%的粗3-三氟甲基吡唑。
- [0341] 将1.72kg (10.75mol) 在步骤a)中得到的粗3-三氟甲基吡唑、1.75kg (11.83mol) 2,3-二氯吡啶和4.73kg二甲基甲酰胺加入反应容器中。加入2.97kg (21.50mol) 碳酸钾,将该混合物在搅拌下加热至120℃并在120-125℃下再保持3小时。将反应混合物冷却至25℃并倾入20升水中。将如此得到的混合物用5L叔丁基甲基醚萃取两次。合并的有机相用4L水洗涤,然后蒸发至干。加入甲苯并将该混合物再次蒸发至干。由此得到2.7kg标题化合物(纯度由GC测定>75%;产率81.5%)。该产物可以通过蒸馏纯化。

[0342] 通过¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 表征: $\delta = 6.73$ (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H)。

[0343] 制备式(VII)化合物

[0344] 实施例P.4: 2-氨基-5-氯-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基(sulfanylidene))-3-甲基苯甲酰胺

[0345] 在室温下向6-氯-8-甲基-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮(3.00g, 12.8mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入二甲基铈胺硫酸盐(2.25g, 8.93mmol, 0.70当量)和叔丁醇钾(1.58g, 14.0mmol, 1.10当量)。将该混合物搅拌1.5小时, 此时加入水并分离各层。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层在硫酸钠上干燥并真空浓缩。残余物通过在硅胶上快速层析而纯化, 得到标题化合物(2.63g, 84%)。

[0346] 通过HPLC-MS表征: 1.855min, M=245.00。

[0347] 实施例P.5: 2-氨基-5-氯-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺

[0348] 在室温下向6-氯-8-甲基-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮(3.00g, 12.8mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入二-2-丙基铈胺硫酸盐(3.76g, 8.93mmol, 0.70当量)和叔丁醇钾(1.58g, 14.0mmol, 1.10当量)。将该混合物搅拌1.5小时, 此时加入水并分离各层。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层在硫酸钠上干燥并真空浓缩。残余物通过在硅胶上快速层析而纯化, 得到标题化合物(2.89g, 69%)。

[0349] 通过UPLC-MS表征: 1.044min, M=329.1;

[0350] 通过¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 表征: $\delta = 1.04$ (m, 12H), 2.06 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 6.62 (br. s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)。

[0351] 实施例P.6: 2-氨基-5-氯-N-(二-2-甲基丙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺

[0352] 在室温下向6-氯-8-甲基-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮(12.17g, 0.06mol)在无水DMSO(100mL)中的溶液中加入二-2-甲基丙基铈胺硫酸盐(14.56g, 0.04mol, 0.70当量)和三乙胺(9.19mL, 6.67g, 0.07mol, 1.15当量)。将该混合物搅拌4.5小时, 然后滴加入冰水中。将该混合物用二氯甲烷萃取, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥并真空浓缩。残余物用醚研制, 得到标题化合物(8.3g, 46%)。

[0353] 通过¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 表征: $\delta = 1.04$ (m, 12H), 2.06 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 6.62 (br. s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)。

[0354] 实施例P.7: 2-氨基-5-氯-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺

[0355] 在室温下向6-氯-8-甲基-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮(2g, 0.01mol)在无水碳酸亚丙酯(30mL)中的溶液中加入二-2-乙基铈胺硫酸盐(2.04g, 0.01mol, 0.70当量)和三乙胺(1.38mL, 1.0gg, 0.01mol, 1.05当量)。将该混合物搅拌4.5小时, 然后滴加入冰水中。将该混合物用二氯甲烷萃取, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥并真空浓缩。残余物用醚研制, 得到标题化合物(1.43g, 55%)。

[0356] 通过¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 表征: $\delta = 1.39$ (t, 6H), 2.13 (s, 3H), 3.02 (q, 4H), 5.95 (br. S, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

[0357] 实施例P.8: 2-氨基-3,5-二氯-N-(二-2-甲基丙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺

[0358] 类似于实施例P.7的方法制备该标题化合物。

[0359] 产率:60%

[0360] 通过¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 表征: δ = 1.23 (d, 6H), 1.38 (d, 6H), 3.42 (m, 2H), 7.02 (br. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

[0361] 通过实施例P.4-P.8中所述方法, 制备下表C.1概括的其中t=0, R⁵=H的式VII化合物:

[0362] 表C.1: 其中t=0且R⁵=H的式VII化合物

[0363]

Cpd.	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	HPLC/MS (方法)
S. 3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	2.159min, m/z = 273.0 (A)
S. 4	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	Cl	Cl	
S. 5	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	Cl	Cl	3.346min, m/z = 321.05 (A)
S. 6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	2.821min, m/z = 292.9 (A)
S. 7	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	CH ₃	Cl	1.191min, m/z = 325.5 (B)
S. 8	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	Cl	Cl	1.391min, m/z = 320.8 (B)
S. 9	CH ₂ -c-Pr	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	1.197min, m/z = 299.1 (B)
S. 10	CH ₂ -c-Pr	CH (CH ₃) ₂	Cl	Cl	3.200min, m/z = 333.0 (A)
S. 11	CH ₂ -c-Pr	CH (CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	2.433min, m/z = 313.0 (A)
S. 12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	3.218min, m/z = 327.00 (A)
S. 13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	3.291min, m/z = 372.90 (A)
S. 14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	2.980min, m/z = 338.90 (A)
S. 15	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Br	2.970min, m/z = 338.90 (A)
S. 16	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	3.604min, m/z = 355.05 (A)
S. 17	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	CF ₃	Br	3.677min, m/z = 400.95 (A)
S. 18	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	Br	Cl	3.390min, m/z = 366.95 (A)
S. 19	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	Cl	Br	3.381min, m/z = 366.95 (A)
S. 20	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	Br	Br	3.409min, m/z = 410.90 (A)
S. 21	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	1.046min, m/z = 301.1 (B)
S. 22	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	3.441min, m/z = 320.95 (A)
S. 23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	1.102min, m/z = 383.0 (B)
S. 24	CH (CH ₃) ₂	CH (CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	2.510min, m/z = 301.05 (A)

[0364] CH₂-c-Pr = CH₂-环丙基

[0365] 类似于实施例P.4-P.8制备/可以制备如下化合物:

[0366] 2-氨基-5-氯-N-(四氢-λ⁴-亚噻吩基)-3-甲基苯甲酰胺,

[0367] 2-氨基-5-氯-N-(二乙基-λ⁴-硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,

[0368] 2-氨基-5-溴-N-(二-2-丙基-λ⁴-硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,

[0369] 2-氨基-5-溴-N-(二甲基-λ⁴-硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,

[0370] 2-氨基-5-溴-N-(二乙基-λ⁴-硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,

[0371] 2-氨基-5-溴-N-(四氢-λ⁴-亚噻吩基)-3-甲基苯甲酰胺,

- [0372] 2-氨基-5-氰基-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,
[0373] 2-氨基-5-氰基-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,
[0374] 2-氨基-5-氰基-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,
[0375] 2-氨基-5-氰基-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)-3-甲基苯甲酰胺,
[0376] 2-氨基-3,5-二氯-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0377] 2-氨基-3,5-二氯-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0378] 2-氨基-3,5-二氯-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0379] 2-氨基-3,5-二氯-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)苯甲酰胺,
[0380] 2-氨基-3,5-二溴-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0381] 2-氨基-3,5-二溴-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0382] 2-氨基-3,5-二溴-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0383] 2-氨基-3,5-二溴-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)苯甲酰胺,
[0384] 2-氨基-5-溴-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0385] 2-氨基-5-溴-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0386] 2-氨基-5-溴-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0387] 2-氨基-5-溴-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0388] 2-氨基-3-氯-5-氰基-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0389] 2-氨基-3-氯-5-氰基-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0390] 2-氨基-3-氯-5-氰基-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0391] 2-氨基-3-氯-5-氰基-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)苯甲酰胺,
[0392] 2-氨基-3-溴-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0393] 2-氨基-5-氯-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0394] 2-氨基-5-氯-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0395] 2-氨基-5-氯-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0396] 2-氨基-5-氯-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
[0397] 2-氨基-3-溴-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0398] 2-氨基-3-溴-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0399] 2-氨基-3-溴-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0400] 2-氨基-3-氯-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0401] 2-氨基-3-氯-N-(二甲基- λ^4 -硫亚基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0402] 2-氨基-3-氯-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0403] 2-氨基-3-氯-N-(四氢- λ^4 -亚噻吩基)-5-三氟甲基苯甲酰胺,
[0404] 2-氨基-3-溴-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)-5-氯苯甲酰胺,
[0405] 2-氨基-3-溴-N-(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-5-氯苯甲酰胺,
[0406] 2-氨基-3,5-二氯-N-(乙基-2-丙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0407] 2-氨基-5-氯-N-(乙基-2-丙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,
[0408] 2-氨基-5-氯-N-(二-2-甲基丙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺,
[0409] 2-氨基-3,5-二氯-N-(二-2-甲基丙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,
[0410] 2-氨基-3,5-二氯-N-(二-环丙基甲基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺。

[0411] 制备实施例

[0412] 制备式(I-A)化合物

[0413] 实施例A.1:2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酸盐

[0414] 在装有温度计、隔膜、氮气入口和搅拌棒的反应容器中,将2.0g (8.1mmol) 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-三氟甲基-1H-吡啶溶于15ml无水二甲氧基乙烷中。借助注射器在搅拌下滴加8.08ml异丙基氯化镁在四氢呋喃中的2M溶液(16.1mmol, 2.0当量),同时用冰浴冷却该容器并将内部温度保持为约5℃。将该混合物再在5℃下搅拌3小时。然后撤走冰浴并将二氧化碳鼓泡通过混合物,使温度提高至28℃。在10分钟之后,放热反应停止且使该混合物冷却,所有挥发组分通过蒸发除去。残余物含有标题化合物(5.61g,纯度>71%)与2-甲基丙酸氯化镁(chloromagnesium 2-methyl propionate)的混合物。该混合物不经进一步纯化直接用于下一步骤中。

[0415] 制备式(I)化合物(实施例S.1至S.7)

[0416] 实施例S.1:2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酰氯

[0417] 在装有温度计、隔膜、氮气入口和搅拌棒的反应容器中,将10.0g (40.4mmol) 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-三氟甲基-1H-吡啶溶于50ml无水二甲氧基乙烷中。借助注射器在搅拌下滴加40.4ml异丙基氯化镁在四氢呋喃中的2M溶液(80.8mmol, 2.0当量),同时用冰浴冷却该容器并将内部温度保持为约5℃。将该混合物再在5℃下搅拌2小时。然后撤走冰浴并将二氧化碳鼓泡通过混合物,使温度提高至28℃。在10分钟之后,放热反应停止且使该混合物冷却,所有挥发组分通过蒸发除去。使含有羧酸盐化合物I-A的残余物溶于50mL二氯甲烷并加入一滴无水DMF。向该混合物中加入14.41g (121.2mmol, 3.0当量)亚硫酰氯并加热至回流并保持3小时。在冷却之后,通过过滤除去所得沉淀并将母液真空浓缩而得到13.0g标题化合物(纯度>85%,产率为100%),其不经进一步纯化用于下一步骤中。

[0418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.43-7.54 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.52 (m, 1H) .

[0419] 实施例S.1a:2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酰氯

[0420] 在装有温度计、隔膜、氮气入口和搅拌棒的反应容器中,将5.61g实施例A.1中得到的2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酸盐溶于50ml二氯甲烷中并加入1滴无水DMF。向该混合物中在室温下加入3.08g (24.3mmol, 3.0当量)草酰氯并搅拌过夜。在真空浓缩之后,使所得残余物溶于二氯甲烷中并将所得沉淀通过过滤除去。将所得母液真空浓缩而得到3.05g标题化合物(纯度>82%,产率为100%),其不经进一步纯化用于下一步骤中。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ 数据(400MHz, CDCl_3)对应于实施例S.1得到的数据。

[0422] 实施例S.1b:2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酸

[0423] 在装有温度计、隔膜、氮气入口和搅拌棒的反应容器中,将5.61g实施例A.1中得到的2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酸盐溶于50ml水中并加入浓盐酸水溶液以调节pH为2。将该混合物用乙酸乙酯萃取并将合并的有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并真空浓缩而得到标题化合物(2.3g, 98%) .

[0424] 通过HPLC-MS表征: R_t = 3.295min; m/z = 291.95

[0425] 实施例S.1c:2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酰氯

[0426] 在装有温度计、隔膜、氮气入口和搅拌棒的反应容器中,将0.5g (1.7mmol) 实施例

S.1b中得到的2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-甲酸溶于10ml二氯甲烷中并加入1滴无水DMF。向该混合物中在0℃下加入0.65g (5.14mmol, 3.0当量) 草酰氯并在室温下搅拌过夜。在真空浓缩之后,使所得残余物溶于二氯甲烷中并将所得沉淀通过过滤除去。将所得母液真空浓缩而得到0.58g标题化合物(纯度>91%,产率为100%),其不经进一步纯化用于下一步骤中。

[0427] $^1\text{H-NMR}$ 数据(400MHz, CDCl_3)对应于实施例S.1得到的数据。

[0428] 类似于实施例S.1、S.1a或S.1c可以制备下列化合物:

[0429] 实施例S.2: 2-(3-氯吡啶-2-基)-5-溴-2H-吡唑-3-甲酰氯

[0430] 实施例S.3: 2-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-甲酰氯

[0431] 实施例S.4: 2-(3-氯吡啶-2-基)-5-二氟甲基-2H-吡唑-3-甲酰氯

[0432] 实施例S.5: 2-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-二氟甲基-2H-吡唑-3-甲酰氯

[0433] 实施例S.6: 2-(3-氯吡啶-2-基)-5-甲氧基-2H-吡唑-3-甲酰氯

[0434] 实施例S.7: 2-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-甲氧基-2H-吡唑-3-甲酰氯

[0435] 式(VI)化合物的制备(实施例1-56)

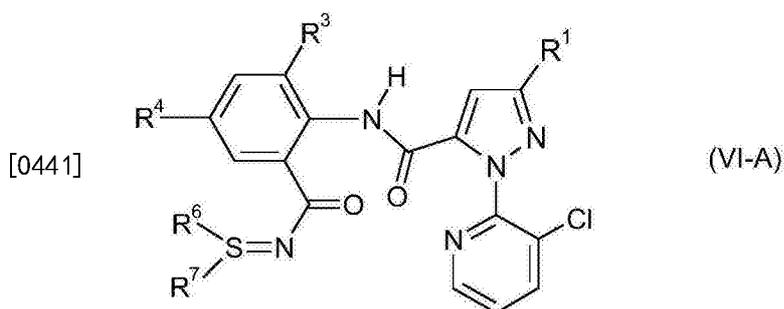
[0436] 实施例1: 2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2,4-二氯-6-[(二乙基- λ^4 -硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡唑-3-甲酰胺

[0437] 在室温下向碳酸钾(0.51g, 3.7mmol, 1.50当量)和2-氨基-3,5-二氯-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺(0.72g, 2.5mmol)在二氯甲烷(5mL)中的悬浮液中加入由S.1获得的粗2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基)吡唑-3-甲酰氯(1.00g, 2.74mmol, 1.11当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。在搅拌过夜之后,滤出所有固体。母液用水洗涤,分离,并在 Na_2SO_4 上干燥。在浓缩之后,将所得固体用醚研磨以得到标题化合物(0.95g, 68%)。

[0438] 由 $^1\text{H-NMR}$ 表征(400MHz, DMSO-d_6):

[0439] $\delta = 1.13$ (t, 6H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.73 (s, 1H)。

[0440] 为描述于下表中的式(VI-A)化合物的实施例2-56的化合物可类似于实施例1所述方法制备:



[0442] 化合物VI-A为其中 $t=0$, $R^2=\text{Cl}$ 且 $R^5=\text{H}$ 的式VI化合物

[0443]

Ex.	R^6	R^7	R^3	R^4	R^1	HPLC/MS-Log P
2	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Cl	Cl	CF_3	3.890 min*; m/z = 596.00

[0444]

Ex.	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ¹	HPLC/MS– Log P
3	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CF ₃	3.372 min*; m/z = 539.95
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	CF ₃	3.543 min*; m/z = 564.00
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	CF ₃	3.599 min*; m/z = 546.05
7	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	3.704 min*; m/z = 574.00
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	CF ₃	3.478 min*; m/z = 544.05
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	CF ₃	3.633 min*; m/z = 611.85
10	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	CF ₃	3.630 min*; m/z = 639.90
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	CF ₃	1.127 min**; m/z = 655.9
12	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	CF ₃	3.665 min*; m/z = 683.90
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	CF ₃	1.231 min**; m/z = 600.0
14	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	CF ₃	1.169 min**; m/z = 628.1
15	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	CF ₃	1.248 min**; m/z = 645.9
16	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	CF ₃	1.308 min**; m/z = 673.9
17	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	CF ₃	CF ₃	1.301 min**; m/z = 646.1
18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	CF ₃	CF ₃	1.350 min**; m/z = 673.9
19	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CF ₃	CF ₃	1.284 min**; m/z = 673.9
20	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CF ₃	CF ₃	1.358 min**; m/z = 600.1
21	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CN	CF ₃	1.171 min**; m/z = 557.3
22	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CN	CF ₃	1.262 min**; m/z = 585.3
23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	CF ₃	1.179 min**; m/z = 537.3
24	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	CF ₃	1.253 min**; m/z = 565.3
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	Br	3.277 min*; m/z = 556.0
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Br	3.067 min*; m/z = 529.9
27	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Br	3.309 min*; m/z = 557.9
28	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	Br	Log P: 2.9 [pH=10.0]
29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	Br	3.184 min*; m/z = 575.8

[0445]

Ex.	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ¹	HPLC/MS– Log P
30	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Br	3.015 min*; m/z = 549.8
31	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	Br	
32	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Br	3.538 min*; m/z = 605.8
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	CHF ₂	
34	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	CHF ₂	1.060 min**; m/z = 500.2
35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	CHF ₂	1.134 min**; m/z = 528.2
36	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	CHF ₂	1.225 min**; m/z = 556.3
37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	CHF ₂	
38	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CHF ₂	1.062 min**; m/z = 520.2
39	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	CHF ₂	1.144 min**; m/z = 549.9
40	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	CHF ₂	1.240 min**; m/z = 578.0
41	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	CHF ₂	1.148 min**; m/z = 594.1
42	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	CHF ₂	1.205 min**; m/z = 622.2
43	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	CHF ₂	1.171 min**; m/z = 638.1
44	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	CHF ₂	1.245 min**; m/z = 666.1
45	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	CHF ₂	
46	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	CHF ₂	
47	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	CHF ₂	
48	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	CHF ₂	
49	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	CF ₃	CHF ₂	
50	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	CF ₃	CHF ₂	
51	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CF ₃	CHF ₂	
52	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CF ₃	CHF ₂	
53	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CN	CHF ₂	
54	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CN	CHF ₂	
55	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	CHF ₂	3.035 min*; m/z = 519.0
56	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	CHF ₂	3.277 min*; m/z = 547.1

[0446] *HPLC分析柱:来自德国Merck KgaA的RP-18柱Chromolith Speed ROD。洗脱:乙腈

+0.1%三氟乙酸(TFA)/水+0.1%三氟乙酸(TFA),比例为5:95-95:5,5分钟,在40℃下。

[0447] **UPLC分析柱:Phenomenex Kinetex1.7 μ m XB-C18100A;50 \times 2.1mm;移动相:A:水+0.1%三氟乙酸(TFA);B:乙腈+0.1%TFA;梯度:5-100%B,1.50分钟;100%B,0.20分钟;流动:0.8-1.0mL/min,1.50分钟,60℃。

[0448] ***logP测定经由在来自CombiSep的cePro9600TM上的毛细管电泳进行。

[0449] 实施例57:2-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-氯-2-甲基-6-[(二乙基- λ^4 -硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0450] 在40L反应器中加入在5.5L二甲氧基乙烷(水含量小于100ppm)中的5.5kg(纯度为94%,20.9mol)1-(3-氯吡啶-2-基)-3-三氟甲基-1H-吡啶。将温度调节为0℃且在140分钟内加入22.0L异丙基氯化镁在四氢呋喃中的2M溶液(44.0mol,2.1当量)。将该混合物在0℃下搅拌180分钟以完成脱质子化。使二氧化碳鼓泡通过反应混合物90分钟,通过外部冷却保持温度在20℃下直至放热反应停止。将该混合物在室温下搅拌过夜。将18L溶剂混合物减压(150-250巴)除去。加入11.5L1,2-二氯乙烷并通过在60℃/100毫巴下蒸馏除去10L溶剂混合物。该程序重复两次并最后加入含有25mL N,N-二甲基甲酰胺的10L新鲜1,2-二氯乙烷。将该混合物的温度调节为60℃并以确保安全处理气体放出的速率加入9.9kg(83.2mol,4.0当量)亚硫酸氯。将该混合物在60℃下搅拌3小时并此后在室温下搅拌过夜。在反应过程中观测到盐的沉淀。减压(60-70℃,100毫巴)除去过量亚硫酸氯和低沸物。在搅拌变得困难时,三次加入新鲜的1,2-二氯乙烷(每次10-20L)。最后加入6L1,2-二氯乙烷并通过过滤除去固体。将固体用10L1,2-二氯乙烷洗涤两次。将所得溶液(45.4kg)直接用于下一步骤。

[0451] 在80L反应器中加入在35.5kg1,2-二氯乙烷中的3.57kg(13.1mol)2-氨基-5-氯-3-甲基-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺,随后加入3.13kg(31.0mol)三乙胺。分次加入在之前步骤中得到的2-(3-氯吡啶-2-基)-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-甲酰氯的溶液(总计44kg)直到HPLC显示2-氨基-5-氯-3-甲基-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺的完全转化。将该混合物在室温下搅拌60小时。将该混合物依次用10L1%盐酸水溶液、10L5%碳酸氢钠水溶液和10L水洗涤。丢弃水相。在减压(50℃,100毫巴)下由有机相除去38L溶剂。加入25L甲基叔丁基醚并将该混合物在室温下搅拌过夜。将温度调节至10℃并通过过滤除去沉淀的产物。将残余物用5L甲基叔丁基醚洗涤并在氮气流中干燥。产率为3.8kg(纯度为93.2%,6.5mol,31%基于1-(3-氯吡啶-2-基)-3-三氟甲基-1H-吡啶)。在母液中存在额外600g产物。

[0452] 通过HPLC表征:4.36min.

[0453] *HPLC分析柱:Zorbax Eclipse XDB-C18,1,8 μ m50*4,6mm,Agilent.洗脱:乙腈/水+0.1%磷酸,比例为25:75-100:0,7分钟,30℃,250巴,流速:1.5mL/min.

[0454] 通过¹H-NMR表征(500MHz,DMSO)[δ]:10.87(s,1H),8.53(d,1H),8.22(d,1H),7.75(s,1H),7.65(m,2H),7.40(s,1H),3.09(m,2H),2.92(m,2H)1.15(m,6H).

[0455] 实施例58a:2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2,4-二氯-6-[(二乙基- λ^4 -硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0456] 向2-氨基-3,5-二氯-N-(二乙基- λ^4 -硫亚基)苯甲酰胺(8.82g,25.6mmol)在吡啶(30mL)中的溶液中加入N,N-二甲基氨基吡啶(312mg,2.56mmol,10.0mol%)。在90℃下滴加2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯(10.90g,29.12mmol,1.100当量)在吡啶(50mL)中的溶液并将该混合物搅拌1小时。将该混合物冷却并真空浓缩。加入水并将该混合

物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。在硅胶上快速层析得到标题化合物(4.12g,28%)。

[0457] 通过¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)表征:δ=1.13(t,6H),2.91(m,2H),3.08(m,2H),7.67(dd,1H),7.77(s,2H),7.89(s,1H),8.22(d,1H),8.51(d,1H),10.73(s,1H)。

[0458] 实施例58b:2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2,4-二氯-6-[(二乙基-λ⁴-硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0459] 在60℃下向碳酸钾(7.78g,56.3mmol,1.10当量)和2-氨基-3,5-二氯-N-(二乙基-λ⁴-硫亚基)苯甲酰胺(15.00g,51.16mmol)在甲苯(50mL)中的悬浮液中加入2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯(17.62g,51.15mmol,1.000当量)在甲苯(55mL)中的溶液。在该温度下1.5小时后冷却该混合物并加入水。通过过滤收集所得沉淀,用水和石油醚洗涤并干燥,得到标题化合物(18.73g,65%)。

[0460] 通过¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)表征:δ=1.13(t,6H),2.91(m,2H),3.08(m,2H),7.67(dd,1H),7.77(s,2H),7.89(s,1H),8.22(d,1H),8.51(d,1H),10.73(s,1H)。

[0461] 实施例59a:合成2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2,4-二氯-6-[(二-2-丙基-λ⁴-硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0462] 在60℃下向碳酸钾(0.892g,6.46mmol,1.10当量)和2-氨基-3,5-二氯-N-(二-2-丙基-λ⁴-硫亚基)苯甲酰胺(2.05g,5.87mmol)在甲苯(30mL)中的悬浮液中加入2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯(2.02g,5.87mmol,1.00当量)在甲苯(20mL)中的溶液。在该温度下45分钟后将该混合物冷却并加入水。通过过滤收集所得沉淀,用水和甲苯洗涤并干燥,得到标题化合物(3.07g,84%)。

[0463] 通过UPLC-MS表征:1.395min,M=602.1(UPLC分析柱:Phenomenex Kinetex1,7μm XB-C18100^a;50x2.1mm;移动相:A:水+0.1%三氟乙酸(TFA);B:乙腈+0.1%TFA;梯度:5-100%B,1.50分钟;100%B0.20min;流动:0,8-1,0mL/min,1.50分钟,60℃)

[0464] 实施例59b:合成2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2,4-二氯-6-[(二-2-丙基-λ⁴-硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0465] 在室温下向6,8-二氯-1H-3,1-苯并咪唑-2,4-二酮(2.50g,10.8mmol)在无水碳酸亚丙酯(20mL)中的溶液中加入二-2-甲基丙基脍胺硫酸盐(2.75g,7.53mmol,0.70当量)和三乙胺(1.14g,11.3mmol,1.10当量)。将该混合物搅拌3小时。将所得混合物的1/3转移到分开的反应烧瓶中并直接用于下一转化。

[0466] 在室温下向上面所得2-氨基-3,5-二氯-N-(二-2-丙基-λ⁴-硫亚基)苯甲酰胺(6.7mL;~3.6mmol)的溶液中加入碳酸钾(0.60g,4.3mmol,1.20当量)和2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰氯(1.34g,4.31mmol,1.20当量)在甲苯(10mL)中的溶液。在该温度下6小时后将该混合物倾于水上并用少量乙醇在声下处理。通过过滤收集所得沉淀,用水和二异丙醚洗涤并干燥,得到标题化合物(1.29g,60%)。

[0467] 通过¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)表征:δ=1.18(d,6H),1.22(d,6H),3.30(m,2H),7.68(dd,1H),7.75(m,2H),7.81(s,1H),8.21(d,1H),8.54(d,1H),10.76(s,1H)。

[0468] 实施例60:合成2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2-甲基-4-氯-6-[(二乙基-λ⁴-硫亚基)氨基甲酰基]苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0469] 在室温下向碳酸钾(0.71g,10mmol,1.3当量)和2-氨基-3-甲基-5-氯-N-(二乙基-

λ^4 -硫亚基) 苯甲酰胺 (1.42g, 3.96mmol) 在碳酸亚丙酯 (20mL) 中的悬浮液中加入 2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基) 吡啶-3-甲酰氯 (1.35g, 4.35mmol, 1.10 当量) 在碳酸亚丙酯 (10mL) 中的溶液。在该温度下 24 小时后将该混合物倾于水上并在剧烈搅拌下添加乙醇。通过过滤收集所得固体, 其含有纯标题化合物 (1.57g, 73%)。

[0470] ^1H NMR (500MHz, DMSO) $[\delta]$: 10.87 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.15 (m, 6H)。

[0471] 实施例 61: 2-(3-氯-2-吡啶基)-N-[2-甲基-4-氯-6-[(二-2-丙基- λ^4 -硫亚基) 氨基甲酰基] 苯基]-5-(三氟甲基) 吡啶-3-甲酰胺

[0472] 在 22°C 下向二-2-异丙基脲胺硫酸盐 (192g, 0.53mol, 0.68 当量) 在 DMSO (700mL) 中的悬浮液中加入 6-氯-8-甲基-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮 (162g, 0.77mol) 在无水 DMSO (300mL) 中的溶液, 然后在 22°C 下加入三乙胺 (117.4mL, 84.75g, 0.85mol, 1.1 当量)。将该混合物搅拌 6 小时, 然后滴加到冰水中。将该混合物用二氯甲烷萃取, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥并真空浓缩。将残余物用二异丙醚研制, 得到标题化合物 (189.9g, 82%)。

[0473] 通过 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) 表征: $\delta=1.40$ (2×d, 12H), 2.11 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 6.05 (br. s, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)。

[0474] 在 60°C 下向碳酸钾 (9.73g, 70.0mmol, 1.10 当量) 和 2-氨基-5-氯-N-(二异丙基- λ^4 -硫亚基)-3-甲基苯甲酰胺 (18.7g, 62.4mmol, 1.00 当量) 在甲苯 (80mL) 中的悬浮液中加入 2-(3-氯-2-吡啶基)-5-(三氟甲基) 吡啶-3-甲酰氯 (20.1g, 64.1mmol, 1.03 当量) 在甲苯 (40mL) 中的溶液。在 60°C 下 35 分钟后将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 稀释。有机相用水 (50mL), 0.1M HCl (50mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩而在再结晶之后得到 24.4g (66%) 标题化合物。

[0475] 通过 ^1H -NMR (400MHz, DMSO-d_6) 表征: $\delta=1.20$ (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.88 (s, 1H)。