



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102471315 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 28

(21) 申请号 201080035042. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 08. 05

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 307/66 (2006. 01)

(30) 优先权数据

09168068. 6 2009. 08. 18 EP

61/235, 878 2009. 08. 21 US

(56) 对比文件

WO 2007/115644 A1, 2007. 10. 18, 权利要求
1-12.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 07

审查员 郝鹏

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/004800 2010. 08. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/020564 DE 2011. 02. 24

(73) 专利权人 拜耳作物科学公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 诺伯特·刘

延斯-迪特玛·海因里希

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

公司 11002

代理人 瞿卫军

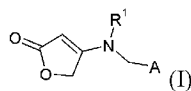
权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

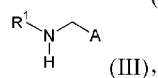
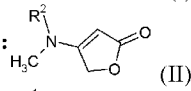
制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的方法

(57) 摘要

本发明涉及制备式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法, 包括任选地在布氏酸的存在下, 将式 (II) 的 4-(甲氨基) 呋喃-2(5H)-酮

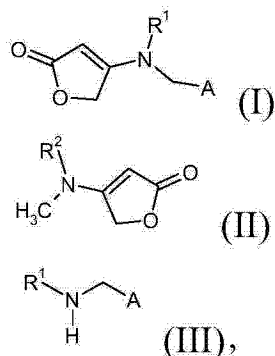


化合物与式 (III) 的胺反应: 其中



R¹和 A 具有本说明书中提及的定义。

1. 制备式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法, 包括在布氏酸的存在下, 将式 (II) 的 4-(甲氨基) 呋喃-2(5H)-酮化合物与式 (III) 的胺反应,

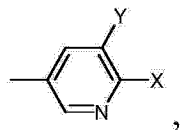


其中

R^1 表示氢、 C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -卤代烷基、 C_{2-12} -烯基、 C_{2-12} -卤代烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -卤代环烷基、 C_{1-12} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -卤代环烷基- C_{1-6} -烷基或芳基- C_{1-6} -烷基;

R^2 表示 C_{1-12} -烷基、芳基或芳基- C_{1-6} -烷基; 以及

A 表示吡啶-2-基、吡啶-4-基或吡啶-3-基, 其在 6-位任选地被 F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 或 OCF_3 取代; 或者表示哒嗪-3-基, 其在 6-位任选地被 Cl 或 CH_3 取代; 或者表示吡嗪-3-基、2-氯吡嗪-5-基或者表示在 2-位任选地被 Cl 或 CH_3 取代的 1,3-噻唑-5-基; 或者表示嘧啶基、吡唑基、苯硫基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,2,5-噻二唑基, 其任选地被 F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-3} -烷硫基或 C_{1-3} -烷基磺酰基取代, 其中 C_{1-4} -烷基、 C_{1-3} -烷硫基和 C_{1-3} -烷基磺酰基各基团可被 F 和 / 或氯取代; 或者表示下式的取代杂环基



1

其中

X 表示卤素、 C_{1-12} -烷基或 C_{1-12} -卤代烷基, 和

Y 表示卤素、 C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -卤代烷基、 C_{1-12} -卤代烷氧基、叠氮基或 CN,

其中所述芳基为具有 6-14 个碳原子的芳环。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中化合物 (III) 中,

R^1 表示 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -卤代烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -卤代环烷基、 C_{3-8} -卤代环烷基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基; 和

A 选自 6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、6-三氟甲氧基吡啶-3-基、6-氯-哒嗪-3-基、6-甲基-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基或 2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、2-三氟甲基嘧啶-5-基、5,6-二氟吡啶-3-基、5-氯-6-氟吡啶-3-基、5-溴-6-氟吡啶-3-基、

5-碘-6-氟吡啶-3-基、5-氟-6-氯吡啶-3-基、5,6-二氯吡啶-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-碘-6-氯吡啶-3-基、5-氟-6-溴吡啶-3-基、5-氯-6-溴吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶-3-基、5-氟-6-碘吡啶-3-基、5-氯-6-碘吡啶-3-基、5-溴-6-碘吡啶-3-基、5-甲基-6-氟吡啶-3-基、5-甲基-6-氯吡啶-3-基、5-甲基-6-溴吡啶-3-基、5-甲基-6-碘吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氟吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氯吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-溴吡啶-3-基或5-二氟甲基-6-碘吡啶-3-基。

3. 根据权利要求1或2所述的方法、其中所述布氏酸选自磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸氢钾、三氟乙酸、乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所用的式(II)的化合物与式(III)的胺摩尔比为1:0.5至1:10。

制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的方法

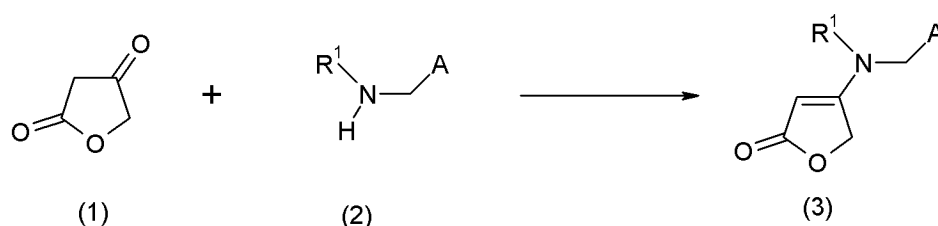
[0001] 本发明涉及制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的方法。

[0002] EP-A-0539588 和 WO 2007/115644 中公开了某些取代的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物可作为杀虫的化合物。它们可以通过多种方法制备。

[0003] 因此,例如,杂环化合物 (Heterocycles) Vol. 27, No. 8, 第 1907-1923 页 (1988) 和 EP-A-0539588 描述了烯胺羰基化合物 (3) 可由无水季酮酸 (tetronic acid) (1) 和胺 (2) 制备,如反应路线 1 所示。然而,由于无水季酮酸 (1) 不能经济地制备,该方法不太适合工业生产烯胺羰基化合物。

[0004] 反应路线 1:

[0005]



[0006] 迄今为止季酮酸还不能够大量地商业获得,因此它必需利用上述方法,从乙酰乙酸乙酯出发通过溴化和后续的氢化来制备 (参见合成通讯 (Synthetic Communication), 11 (5), 第 385-390 页 (1981))。季酮酸的产率相对较低 (通常低于 40%) 和季酮酸必需无水的条件导致了高成本。

[0007] 制备季酮酸的另一种方法描述于瑞士专利申请 503722。4-氯乙酰乙酸乙酯与芳香胺反应得到 3-芳基氨基巴豆酸内酯 (3-arylamino crotonolactone), 随后经矿物酸处理而释放出季酮酸。仅可通过在高度真空下蒸馏来分离季酮酸, 其不利于该方法的工业应用。

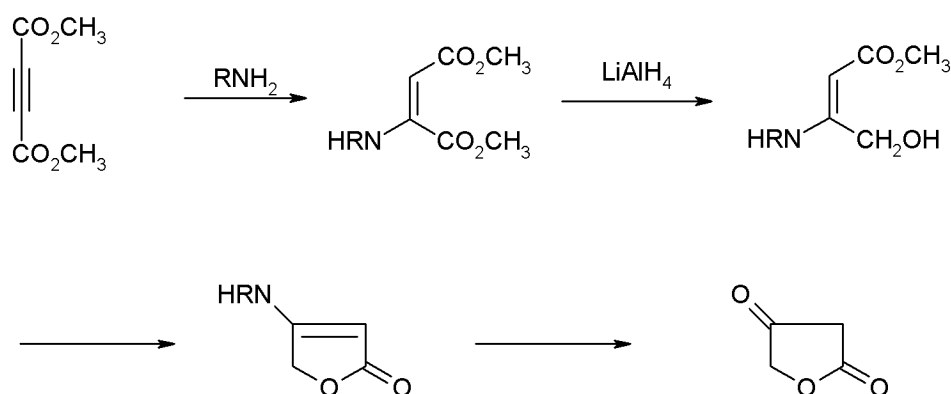
[0008] EP-A-0153615 同样描述了多级制备季酮酸的方法, 其起始物为 2,4-二氯乙酰乙酸乙酯, 不太适用于工业生产。该方法需要多个复杂的阶段, 且得到 65% 的相对中等产率的所需季酮酸。

[0009] 制备季酮酸的另一种方法以丙二酸酯和氯乙酰氯化物为起始物, 公开于 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1972), 9/10, 1225-1231。该方法得到了所需的目标化合物, 但产率仅为 43%。

[0010] 四面体快报 (Tetrahedron Letters), No. 31, 第 2683-2684 页 (1974) 还描述了季酮酸的制备, 其在反应路线 2 中得以重制。所用的起始原料为丁炔二酸二甲酯。

[0011] 反应路线 2:

[0012]



[0013] 该方法的不足在于仅 30% 的低总产率, 且使用昂贵的起始原料, 例如氢化铝锂 (LiAlH_4)。

[0014] 以季酮酸为起始物, 制备在氮上取代的 4-氨基-2(5H)-呋喃酮的方法描述于杂环化合物 (Heterocycles), Vol. 27, No. 8, 1988, 1907-1923。该方法以 4-氯乙酰乙酸乙酯为起始物, 与相应的胺反应, 该反应在一个步骤中实施得到氨基呋喃。将冰醋酸和胺一起加入到 4-氯乙酰乙酸乙酯的苯溶液中, 将所得混合物回流几小时。该合成中 4-甲氨基-2(5H)-呋喃酮的产率仅为 40%。

[0015] 制备取代的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的另一种方法描述于 Mowafak 等杂环化学杂志 (J. Heterocyclic Chem.), 21, 1753-1754 (1984)。该方法以甲基 4-羟基乙酰乙酸内酯 (methyl tetronate) 为起始物, 通过与胺反应制备所需化合物。甲基 4-羟基乙酰乙酸内酯的制备是在干燥溶剂中通过多级合成, 并使用昂贵的化学品, 例如 4-溴-3-甲氧基丁-3-烯甲酸酯, 因此该方法不利于工业化。

[0016] EP-A-0123095 公开一种方法, 其中 4-羟基乙酰乙酰胺 (tetronamide) 由 3-氨基-4-乙酰氧基巴豆酯 (3-amino-4-acetoxycrotonic ester) 制备。然而, 起始原料 3-氨基-4-乙酰氧基巴豆酯昂贵, 因此只能通过昂贵的步骤制备, 以致于这种合成也非常不适用于工业生产。

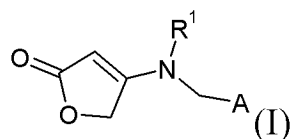
[0017] WO 2007/115644 描述了具体的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的制备, 例如 4-[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] (3,3-二氯丙-2-烯-1-基) 氨基] 呋喃-2(5H)-酮的制备, 通过将 4-[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] 氨基] 呋喃-2(5H)-酮与 3-溴-1,1-二氯丙-1-烯反应, 或将 4-[(2-氟乙基) 氨基] 呋喃-2(5H)-酮与 2-氯-5-氯甲基吡啶反应。这些反应优选地用锂或钠的氢化物实现。同样, 这些底物非常昂贵, 出于安全原因, 操作很困难。

[0018] 因此, 基于这些现有技术, 本发明的目的是提供一种制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法, 其可以容易且经济地实施, 使得该方法还可以用于工业化生产 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物, 并得到高产率和足够纯度的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物, 从而无需复杂的纯化方法。

[0019] 本发明发现了一种制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法, 其避免了上述不足, 可以容易且经济地实施, 特别是由于本发明的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物可以良好的产率和高纯度获得, 因此, 通常不需要对直接反应产物进行复杂的后处理或纯化。

[0020] 因此, 本发明涉及下述的制备式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法:

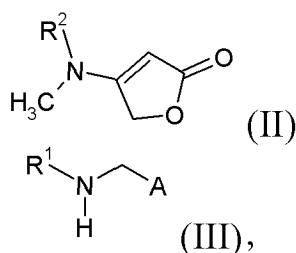
[0021]



[0022] 其中 R¹ 和 A 表示下文进一步定义的化学基团。

[0023] 本发明制备式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羧酸内酯化合物的方法包括任选地在布氏酸 (Bronstedt acid) 的存在下, 将式 (II) 的 4-(甲氨基) 呋喃-2(5H)-酮化合物与式 (III) 的胺反应,

[0024]



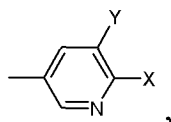
[0025] 其中

[0026] R¹ 表示氢、C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-卤代烷基、C₂₋₁₂-烯基、C₂₋₁₂-卤代烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₈-环烷基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-卤代环烷基、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-卤代环烷基-C₁₋₆-烷基或芳基-C₁₋₆-烷基, 优选地 R¹ 表示 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-卤代烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₈-环烷基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-卤代环烷基、C₃₋₈-卤代环烷基-C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基, 特别优选地表示甲基、乙基、丙基、丙烯基、乙烯基、烯丙基、炔丙基、环丙基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或 2-氟环丙基, 尤其特别优选地表示甲基、乙基、正丙基、正丙-2-烯基、正丙-2-炔基、环丙基、甲氧基乙基、2-氟乙基或 2,2-二氟乙基;

[0027] R² 表示 C₁₋₁₂-烷基、芳基或芳基-C₁₋₆-烷基, 优选地 R² 表示 C₁-C₆-烷基、苯基或芳基-C₁₋₆-烷基, 特别优选地表示甲基或乙基; 和

[0028] A 表示吡啶-2-基、吡啶-4-基或吡啶-3-基, 其在 6-位任选地被 F、Cl、Br、CH₃、CF₃ 或 OCF₃ 取代; 或者表示哒嗪-3-基, 其在 6-位任选地被 Cl 或 CH₃ 取代; 或者表示吡嗪-3-基、2-氯吡嗪-5-基, 或者表示在 2-位任选地被 Cl 或 CH₃ 取代的 1,3-噻唑-5-基; 或者表示嘧啶基、吡唑基、苯硫基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,2,5-噻二唑基, 其任选地被 F、Cl、Br、CN、NO₂、C₁₋₄-烷基、C₁₋₃-烷硫基或 C₁₋₃-烷基磺酰基取代, 其中 C₁₋₄-烷基、C₁₋₃-烷硫基和 C₁₋₃-烷基磺酰基各基团可被 F 和 / 或氯取代; 或者表示下式的取代杂环基

[0029]



[0030] 其中

[0031] X 表示卤素、C₁₋₁₂-烷基或 C₁₋₁₂-卤代烷基, 和

[0032] Y 表示卤素、C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-卤代烷基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基、叠氮基或 CN;

[0033] 优选地 A 表示选自下组的取代杂环基: 6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡

啉-3-基、6-甲基吡啉-3-基、6-三氟甲基吡啉-3-基、6-三氟甲氧基吡啉-3-基、6-氯-1,4-哒嗪-3-基、6-甲基-1,4-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基或2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、2-三氟甲基嘧啶-5-基、5,6-二氟吡啉-3-基、5-氯-6-氟吡啉-3-基、5-溴-6-氟吡啉-3-基、5-碘-6-氟吡啉-3-基、5-氟-6-氯吡啉-3-基、5,6-二氯吡啉-3-基、5-溴-6-氯吡啉-3-基、5-碘-6-氯吡啉-3-基、5-氟-6-溴吡啉-3-基、5-氯-6-溴吡啉-3-基、5,6-二溴吡啉-3-基、5-氟-6-碘吡啉-3-基、5-氯-6-碘吡啉-3-基、5-溴-6-碘吡啉-3-基、5-甲基-6-氟吡啉-3-基、5-甲基-6-氯吡啉-3-基、5-甲基-6-溴吡啉-3-基、5-甲基-6-碘吡啉-3-基、5-二氟甲基-6-氟吡啉-3-基、5-二氟甲基-6-氯吡啉-3-基、5-二氟甲基-6-溴吡啉-3-基或5-二氟甲基-6-碘吡啉-3-基,特别优选地A表示选自下组的取代杂环基:6-氟吡啉-3-基、6-氯吡啉-3-基、6-溴吡啉-3-基、6-氯-1,4-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、5-氟-6-氯吡啉-3-基、5,6-二氯吡啉-3-基、5-溴-6-氯吡啉-3-基、5-氟-6-溴吡啉-3-基、5-氯-6-溴吡啉-3-基、5,6-二溴吡啉-3-基、5-甲基-6-氯吡啉-3-基、5-氯-6-碘吡啉-3-基或5-二氟甲基-6-氯吡啉-3-基,尤其特别优选地A表示选自下组的取代杂环基:6-氯吡啉-3-基、6-溴吡啉-3-基、6-氯-1,4-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基、5-氟-6-氯吡啉-3-基和5-氟-6-溴吡啉-3-基。

[0034] 令人惊奇地,发现在本发明的反应或转化中,式(II)化合物中甲基烷基氨基变换为式(III)的胺产生了非常好的产率,且季酮酸在反应条件下不发生二聚,尽管根据化学会志(J. Chem. Soc.) (1947) 第1365页,预期会发生这种二聚作用。

[0035] 此外,本发明的反应可以在溶剂(稀释剂)的存在下实施。溶剂优选的使用量为可使反应混合物在整个反应过程期间保持易于搅拌。实施本发明方法或反应的适合的溶剂为在反应条件下呈惰性的所有有机溶剂。根据本发明,溶剂也可理解为纯溶剂的混合物的含义。

[0036] 本发明适合的溶剂特别为卤代烃,如氯代烃类(如四氯乙烯、四氯乙烷、二氯丙烷、二氯甲烷、二氯丁烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烷、三氯乙烯、五氯乙烷、二氟苯、1,2-二氯乙烷、氯苯、溴苯、二氯苯、氯甲苯、三氯苯),醚类(如乙基丙基醚、甲基叔丁基醚、正丁醚(n-butyl ether)、苯甲醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲醚、二乙醚、二甲基乙二醇二苯基醚、二丙醚、二异丙醚、二正丁醚(di-n-butyl ether)、二异丁醚、二异戊醚、乙二醇二甲醚、异丙基乙基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环、二氯二乙醚以及环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚醚),硝基烃类(如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基丙烷、硝基苯、硝基氯苯、邻硝基甲苯),腈类(如乙腈、甲腈、丙腈、丁腈、异丁腈、苄腈、苯腈、间氯苄腈)和二氧四氢噻吩和二甲基亚砷、四亚甲基亚砷、二丙基亚砷、苄甲基亚砷、二异丁基亚砷、二丁基亚砷、二异戊基亚砷;砷类,如二甲基、二乙基、二丙基、二丁基、二苯基、二己基、甲基乙基、乙基丙基、乙基异丁基和五亚甲基砷,脂肪族、脂环族或芳香族烃类(如戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、壬烷、含有沸点范围例如从40℃至250℃的成分的所谓“石油溶剂(white spirit)”,伞花烃、沸点范围从70℃至190℃的苯馏分、环己烷、甲基环己烷、石油醚、石脑油、辛烷、苯、甲苯、二甲苯;酯类,如甲基、乙基、丁基和异丁基乙酸酯,以及二甲基、二丁基和乙烯基甲酸酯),酰胺类(如六亚甲基磷酰三胺、甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二丙基甲酰胺、N,N-二丁基甲酰胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基己内酰胺、1,3-二

甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶、辛基吡咯烷酮、辛基己内酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉二酮(imidazolinedione)、N-甲酰哌啶、N,N'-1,4-二甲酰哌啶),和脂肪醇类(如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和正丁醇)或其混合物。

[0037] 本发明的方法或反应中,优选使用二氧六环、丁腈、丙腈、乙腈、乙酸丁酯、DME、甲苯、甲基-THF、二氯苯、氯苯、正庚烷、异丁醇、正丁醇、乙醇、甲基叔丁基醚、异丙基乙基醚和其混合物作为溶剂。

[0038] 根据所用的起始化合物,本发明的方法或反应可以这样进行,即不添加溶剂。

[0039] 本发明适合的布氏酸原则上为所有的有机和无机酸。根据本发明,布氏酸优选为磷酸(H_3PO_4)、硫酸(H_2SO_4)、盐酸(HCl)、氢溴酸(HBr)、氢氟酸(HF)、硫酸氢钾($KHSO_4$)、三氟乙酸、乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸。根据本发明,特别优选磷酸、硫酸、硫酸氢钾和三氟乙酸。

[0040] 布氏酸可以为无水的或含水的形式,如85%浓度的磷酸或37%浓度的盐酸。出于经济原因,优选使用商业上可获得的酸浓度。

[0041] 所用的布氏酸与式(III)的胺比例可以不同。优选地,布氏酸与式(III)的胺比例范围为约5:0.8至约1:1.5,尤其是约3:0.9至1:1.2,特别是约1.5:1至约1:1.1。

[0042] 本发明的方法一般可在真空下、大气压下或超大气压力下实施。

[0043] 所用的温度可以根据所用的起始原料而有所不同。本发明的反应或方法可以在约20°C至约200°C的温度范围内实施,优选地,在约20°C至约150°C的温度范围内。

[0044] 所用的式(II)和(III)化合物的化学计量可以在较宽的范围内变化。所用式(II)化合物与式(III)的胺摩尔比可以为约1:0.5至约1:10,尤其是约1:1至约1:6,特别是约1:1.05至约1:2。原则上可以大量使用式(III)的化合物,但出于经济原因这是不利的。

[0045] 如果反应在溶剂中实施,反应结束后可以通过蒸馏除去溶剂。这能够在室温或升高的温度下于大气压或减压下实现。

[0046] 在反应结束后,所得的铵盐可以通过用水萃取除去。所需的式(I)化合物的分离能够通过常规方法、尤其是结晶来实现。

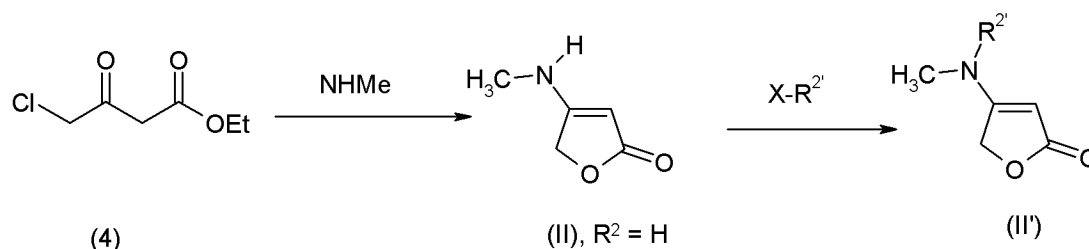
[0047] 式(II)的4-(甲氨基)呋喃-2(5H)-酮衍生物在一些实例中是已知的和/或可以通过常规方法制备。

[0048] 式(II)的化合物(其中 R^2 表示甲基)的制备描述于例如杂环化合物(Heterocycles)Vol. 27,8,1988,1907-1923。式(II)的化合物(其中 R^2 表示氢)的制备描述于例如WO 2009/036898中。

[0049] 本发明式(II)化合物(其中 R^2 表示H或烷基)的一种合成路线如反应路线3所示。以4-氯乙酰乙酸乙酯(4)为起始物制备式(II)的化合物,其中 R^2 表示H,然后与烷基化试剂 $X-R^{2'}$ 反应。此处 $R^{2'}$ 表示本发明的烷基,X表示适当的离去基团。适当的离去基团是那些在基本(prevaling)反应条件下具有足够离核性的基团,例如卤素(如Cl、Br或碘)、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或 SO_2Me ,尤其是Cl、Br和甲磺酸盐。

[0050] 反应路线3:

[0051]



[0052] 在本发明的上下文中,术语“烷基”,无论单独还是与其它术语 结合使用,例如卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、卤代环烷基烷基和芳基烷基,其应理解为饱和的、可为支链或直链的具有 1-12 个碳原子的脂肪烃基团的含义。 C_{1-12} -烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。这些烷基中,尤其优选 C_{1-6} -烷基。尤其优选 C_{1-4} -烷基,特别是甲基和乙基。

[0053] 根据本发明,术语“烯基”应理解为具有至少一个双键的直链或支链 C_{2-12} -烯基的含义,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁烷二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-戊烷二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基和 1,4-己烷二烯基。这些中优选 C_{2-6} -烯基,尤其优选 C_{2-4} -烯基。

[0054] 根据本发明,术语“炔基”应理解为具有至少一个三键的直链或支链 C_{2-12} -炔基的含义,例如乙炔基、1-丙炔基和炔丙基。这些中优选 C_{2-6} -炔基,尤其优选 C_{3-4} -炔基。炔基也可以具有至少一个双键。

[0055] 根据本发明,术语“环烷基”应理解为 C_{3-8} -环烷基的含义,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。这些中优选 C_{3-6} -环烷基。

[0056] 根据本发明,术语“芳基”应理解为具有 6-14 个碳原子的芳环的含义,优选苯基。

[0057] 术语“芳基烷基”应理解为本发明定义的“芳基”与“烷基”结合的含义,该基团一般通过烷基键合。这些的实例有苄基、苯乙基或 α -甲基苄基,尤其优选苄基。

[0058] 在本发明的上下文中,卤素取代的基团,例如卤代烷基,其含义应理解为单或多卤化多至最大可能的取代基数量的基团。在多卤化的情况下,卤素原子可以相同或不同。卤素表示氟、氯、溴或 碘,尤其是氟、氯或溴。

[0059] 本文中术语“烷氧基”,无论单独还是与其它术语结合,例如卤代烷氧基,应理解为 O-烷基的含义,术语“烷基”具有上述提及的含义。

[0060] 任选地取代基可为单-或多取代,在多取代的情况下,取代基可以相同或不同。

[0061] 参考以下实施例更详细地解释本发明,但本发明并不限于所述实施例。

[0062] 制备实施例:

[0063] 4-(二甲氨基)呋喃-2(5H)-酮的制备

[0064] 将 2g (0.18mol) 4-(甲氨基)呋喃-2(5H)-酮引入到 20ml 1,2-二甲氧基乙烷中,加入 0.72g 氢氧化钠。将 2.2g 二甲基硫酸酯于 5ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液定量 (metred) 加入到悬液中并在 40℃ 搅拌 5 小时。真空下除去溶剂,向残余物中加入 50ml 水。然后用 50ml 二氯甲烷萃取该混合物。有机相经硫酸钠干燥,然后在真空下蒸发。得到 1.2g 4-(二甲氨基)呋喃-2(5H)-酮固体,纯度为 96% (产率 51%)。

[0065] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 298\text{K}) \delta$:2.93(s, 6H), 4.59(s, 1H), 4.69(s, 2H)。

[0066] 实施例 1

[0067] 室温下将 3.9g 硫酸氢钾加入到 4.1g 4-(二甲氨基)呋喃-2(5H)-酮与 5g N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺于 50ml 丁腈中的悬液中。将混合物回流 8 小时。然后,在室温下冷却并用 50ml 水洗涤 2 次。真空下除去溶剂。得到 6g 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基呋喃-2(5H)-酮,纯度为 92% (产率 82%)。

[0068] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 298\text{K}) \delta$:3.53(td, 2H), 4.52(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.83(s, 1H), 5.96(tt, 1H), 7.37(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 8.27(d, 1H)。