



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105636441 B

(45)授权公告日 2018.06.15

(21)申请号 201480056340.4

(22)申请日 2014.10.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105636441 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(30)优先权数据

61/892,132 2013.10.17 US

62/001,928 2014.05.22 US

62/042,559 2014.08.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/061027 2014.10.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/058028 EN 2015.04.23

(73)专利权人 美国陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 Q·杨 B·洛尔斯巴赫 G·罗思

N·M·尼亚兹 J·尼森

小罗纳德·罗斯 G·惠特克

C·迪米西斯 K·格雷 Y·张

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 吴培善

(51)Int.Cl.

C07D 231/14(2006.01)

C07D 231/40(2006.01)

A01N 43/56(2006.01)

A01N 47/40(2006.01)

A01N 25/00(2006.01)

A01P 7/04(2006.01)

审查员 王伟民

权利要求书10页 说明书22页

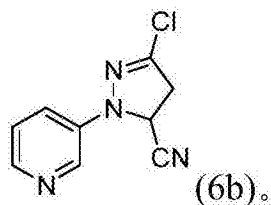
(54)发明名称

制备杀虫化合物的方法

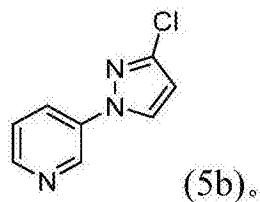
(57)摘要

本申请提供制备杀虫化合物的方法以及作为杀虫剂和制备杀虫化合物中两者都有用的化合物。本申请还涉及有效和经济的合成化学方法,用于以高收率由商业可得原料制备杀虫硫醚和杀虫亚砷。

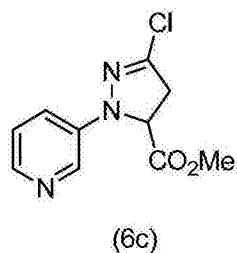
1. 方法, 其包括将 (E)-2-(2-(吡啶-3-基) 亚肼基) 乙酸 (6a) 在碱存在下与丙烯腈和氯源反应, 得到 3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b)



2. 方法, 其包括将 3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b) 在碱存在下脱氢氰酸, 得到 3-(3-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶 (5b)

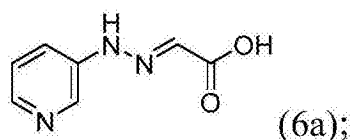


3. 方法, 其包括将 (E)-2-(2-(吡啶-3-基) 亚肼基) 乙酸 (6a) 在氯源、无机碱和亚化学计量的水的存在下与丙烯酸甲酯反应, 得到 3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c)

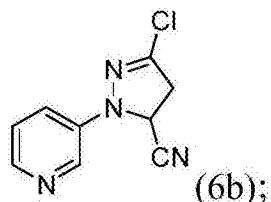


4. 方法, 其包括:

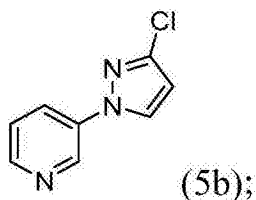
(a) 将 3-肼基吡啶二盐酸盐与二羟基乙酸反应, 得到 (E)-2-(2-(吡啶-3-基) 亚肼基) 乙酸 (6a)



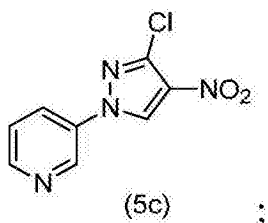
(b) 将 (E)-2-(2-(吡啶-3-基) 亚肼基) 乙酸 (6a) 在碱存在下与丙烯腈和氯源反应, 得到 3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b)



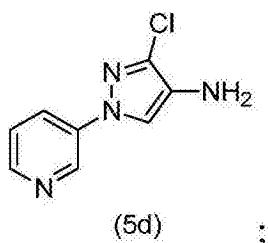
(c) 将 3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b) 在碱存在下脱氢氰酸, 得到 3-(3-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶 (5b)



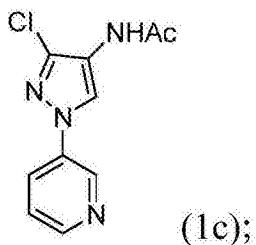
(d) 将3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶(5b)用硝酸(HNO₃)硝化,得到3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶(5c)



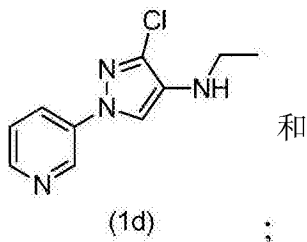
(e) 将3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶(5c)还原,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺(5d)



(f) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺(5d)在无机碱存在下用乙酸酐酰化,得到N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(1c)



(g) 将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(1c)还原,得到3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺(1d)



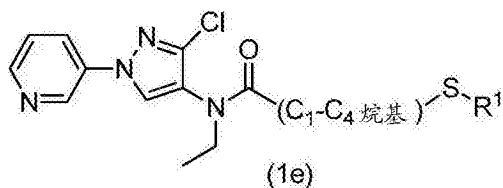
(h) 将3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺(1d)与式X¹C(=O)C₁-C₄-烷基-S-R¹的活化羰基硫醚反应

其中

R¹选自C₁-C₄-卤代烷基和C₁-C₄-烷基-C₃-C₆-卤代环烷基,和

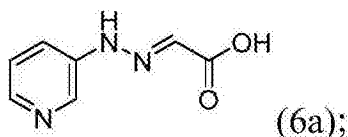
X¹选自Cl, OC(=O)C₁-C₄烷基,或活化羧酸

得到杀虫硫醚 (1e),

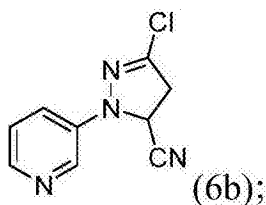


5. 方法, 其包括:

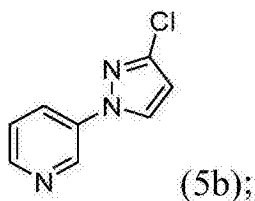
(a) 将3-胍基吡啶二盐酸盐与二羟基乙酸反应, 得到(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚胍基)乙酸 (6a)



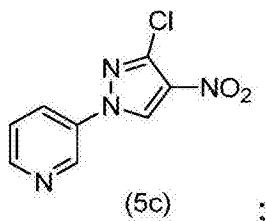
(b) 将(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚胍基)乙酸 (6a) 在碱存在下与丙烯腈和氯源反应, 得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b)



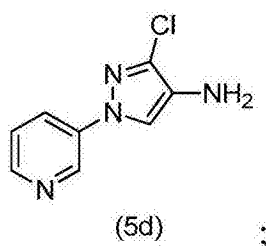
(c) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b) 在碱存在下脱氢氰酸, 得到3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b)



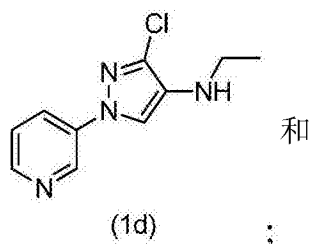
(d) 将3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b) 用硝酸(HNO₃)硝化, 得到3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5c)



(e) 将3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5c) 还原, 得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (5d)



(f) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (5d) 与乙醛缩合, 还原, 得到3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (1d)



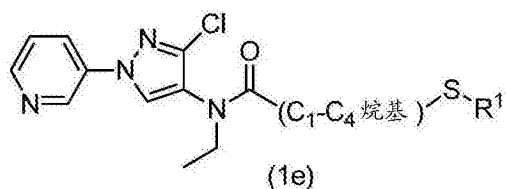
(g) 将3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺 (1d) 与式 $X^1C(=O)C_1-C_4$ -烷基-S- R^1 的活化羰基硫醚反应

其中

R^1 选自 C_1-C_4 -卤代烷基和 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_6 -卤代环烷基, 和

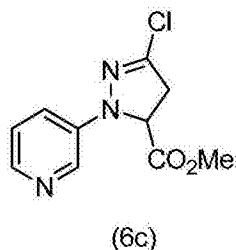
X^1 选自Cl, $OC(=O)C_1-C_4$ 烷基, 或活化羧酸,

得到杀虫硫醚 (1e),

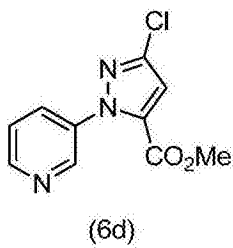


6. 权利要求4或5的方法, 其中3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b) 通过如下方法制备, 其包括:

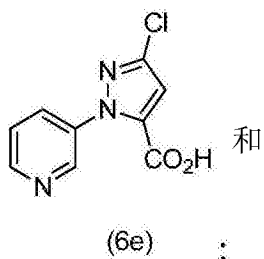
(a) 将(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚肼基)乙酸 (6a) 在氯源、碱和亚化学计量的水存在下与丙烯酸甲酯反应, 得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c)



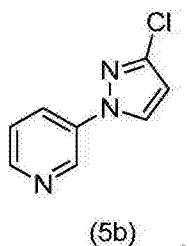
(b) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c) 用硝酸铈(IV) 二铵(CAN) 进行氧化, 得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d)



(c) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d) 水解, 得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e)

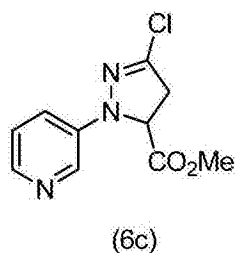


(d) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e) 在氧化铜(II)存在下脱羧,得到3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b)

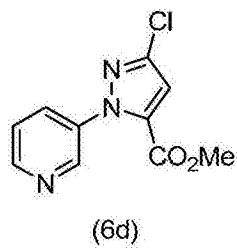


7. 权利要求4或5的方法,其中3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b) 通过如下方法制备,其包括:

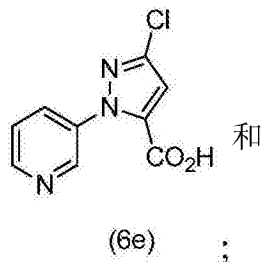
(a) 将(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚肼基)乙酸 (6a) 在氯源、无机碱和亚化学计量的水的存在下与丙烯酸甲酯反应,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c)



(b) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c) 用硝酸铈(IV)二铵(CAN)进行氧化,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d)



(c) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d) 皂化,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e)



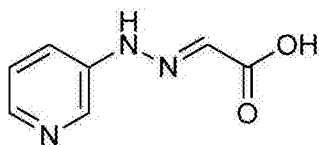
(d) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e) 在氧化铜(II)存在下脱羧,得到3-

(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b)



(5b)

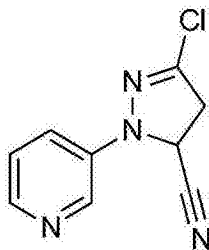
8. 化合物, 其为(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚肼基)乙酸盐 (6a)



·HCl

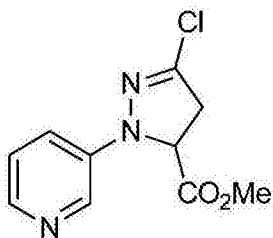
(6a)

9. 化合物, 其为3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b)



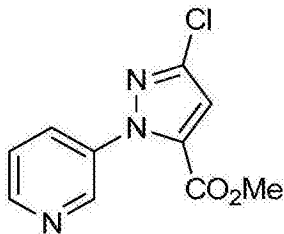
(6b)

10. 化合物, 其为3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c)



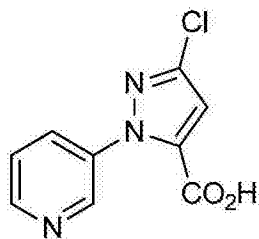
(6c)

11. 化合物, 其为3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d)



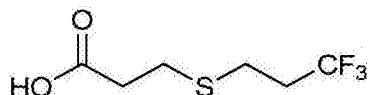
(6d)

12. 化合物, 其为3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e)



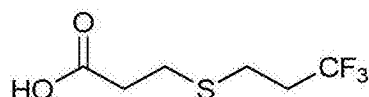
(6e)

13. 权利要求4或5的方法,其中 R^1 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$,适宜的活化羧酸、羧酸酐或羧酸的酰基氯由如下物质制备:



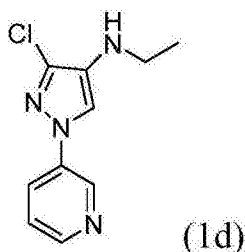
所述物质通过如下制备:将3-巯基丙酸及其酯在2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮引发剂和长波长紫外光存在下于惰性有机溶剂中与3,3,3-三氟丙烯进行光化学自由基偶联。

14. 权利要求4或5的方法,其中 R^1 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$,适宜的活化羧酸、羧酸酐或羧酸的酰基氯由如下物质制备:



所述物质通过如下制备:将3-巯基丙酸在温度为 -50°C 至 40°C 于2,2'-偶氮双(4-甲氧基-2,4-二甲基)戊腈(V-70)引发剂存在下于惰性有机溶剂中与3,3,3-三氟丙烯进行低温自由基引发的偶联。

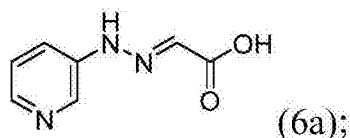
15. 权利要求4或5的方法,其中3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺(1d)



(1d)

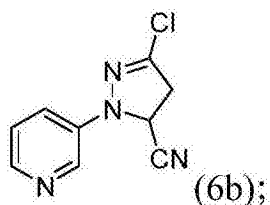
通过如下方法制备,其包括:

(a) 将3-胍基吡啶二盐酸盐与二羟基乙酸反应,得到(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚胍基)乙酸(6a)

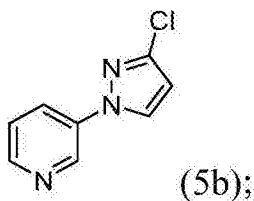


(6a);

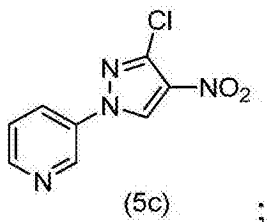
(b) 将(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚胍基)乙酸(6a)在碱存在下与丙烯腈和氯源反应,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈(6b)



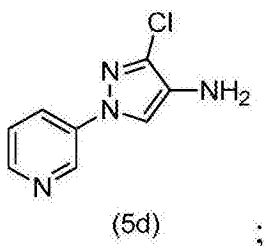
(c) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈 (6b) 在碱存在下脱氢氰酸,得到3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b)



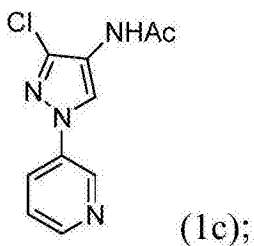
(d) 将3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b) 用硝酸 (HNO₃) 硝化,得到3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5c)



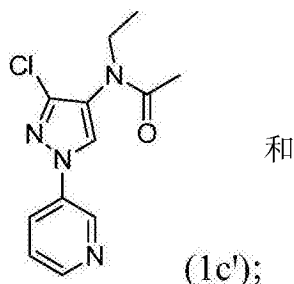
(e) 将3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5c) 还原,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (5d)



(f) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (5d) 在无机碱存在下用乙酸酐酰化,得到N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺 (1c)

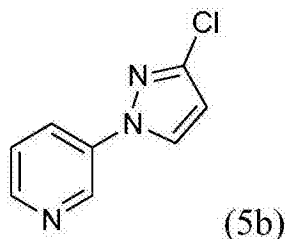


(g) 将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺 (1c) 在碱存在下与乙基溴进行烷基化,得到N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺 (1c')



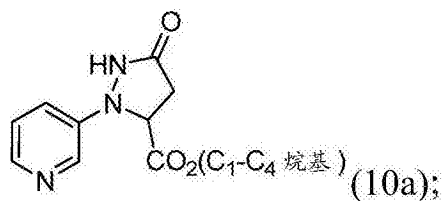
(h) 将 (1c') 在温度为 70℃ 至 90℃ 于水中与盐酸反应。

16. 权利要求 4 或 5 的方法, 其中 3-(3-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶 (5b), 即

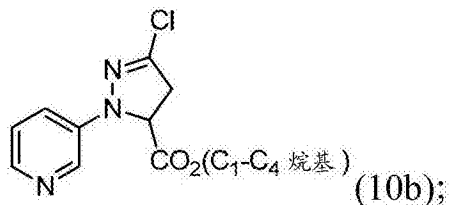


通过如下方法制备, 其包括:

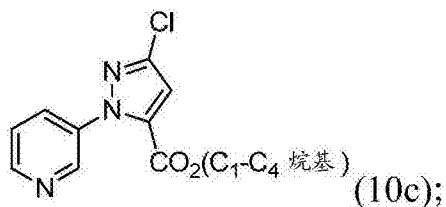
a) 将 3-胍基吡啶·二盐酸盐在温度为 25℃ 至 100℃ 于碱金属 C₁-C₄ 醇盐存在下在 C₁-C₄ 脂肪醇中用马来酸二-C₁-C₄ 烷基酯处理, 提供吡唑烷羧酸酯



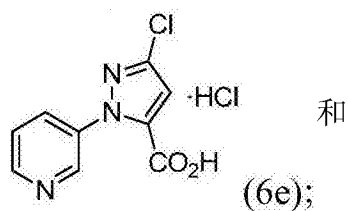
b) 将吡唑烷羧酸酯在温度为 25℃ 至 100℃ 于惰性有机溶剂中用氯化试剂处理, 提供氯化二氢吡唑羧酸酯



c) 将氯化二氢吡唑羧酸酯在温度为 25℃ 至 100℃ 于惰性有机溶剂中用氧化剂处理, 提供氯化吡唑羧酸酯

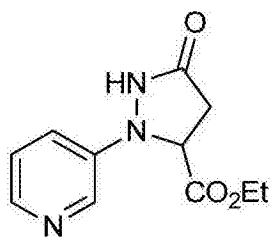


d) 将氯化吡唑羧酸酯在温度为 25℃ 至 100℃ 用盐酸水溶液处理, 提供 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐 (6e)



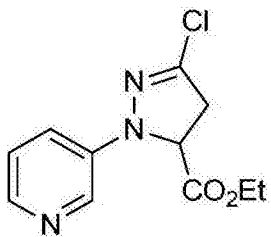
e) 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐盐酸盐 (6e) 在温度为80℃至140℃于极性非质子溶剂中用氧化铜(II)处理。

17. 化合物, 其为5-氧代-2-(吡啶-3-基)吡唑烷-3-羧酸乙酯 (化合物18.6)



(化合物 18.6)。

18. 化合物, 其为3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (化合物19.6)



(化合物 19.6)。

制备杀虫化合物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下美国临时申请的权益：序列号62/042,554、提交日为2014年8月27日；序列号62/001,928、提交日2014年5月22日；和序列号61/892,132、提交日2013年10月17日，将这些申请的整体内容在此明确通过参考方式并入本申请中。

背景技术

[0003] 本申请涉及有效和经济的合成化学方法，用于制备杀虫硫醚和杀虫亚砷。此外，本申请涉及需要用于其合成的某些新的化合物。将有利的是有效和高收率由商业可得原料制备杀虫硫醚和杀虫亚砷。

发明内容

[0004] 以下定义适用于整个本说明书中所用的术语，除非另外在具体情况下受限。

[0005] 如本申请所用的术语“烷基”表示支化或未支化的烃链。

[0006] 除非另外指明，否则本申请单独使用的术语“环烷基”为饱和环状烃基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

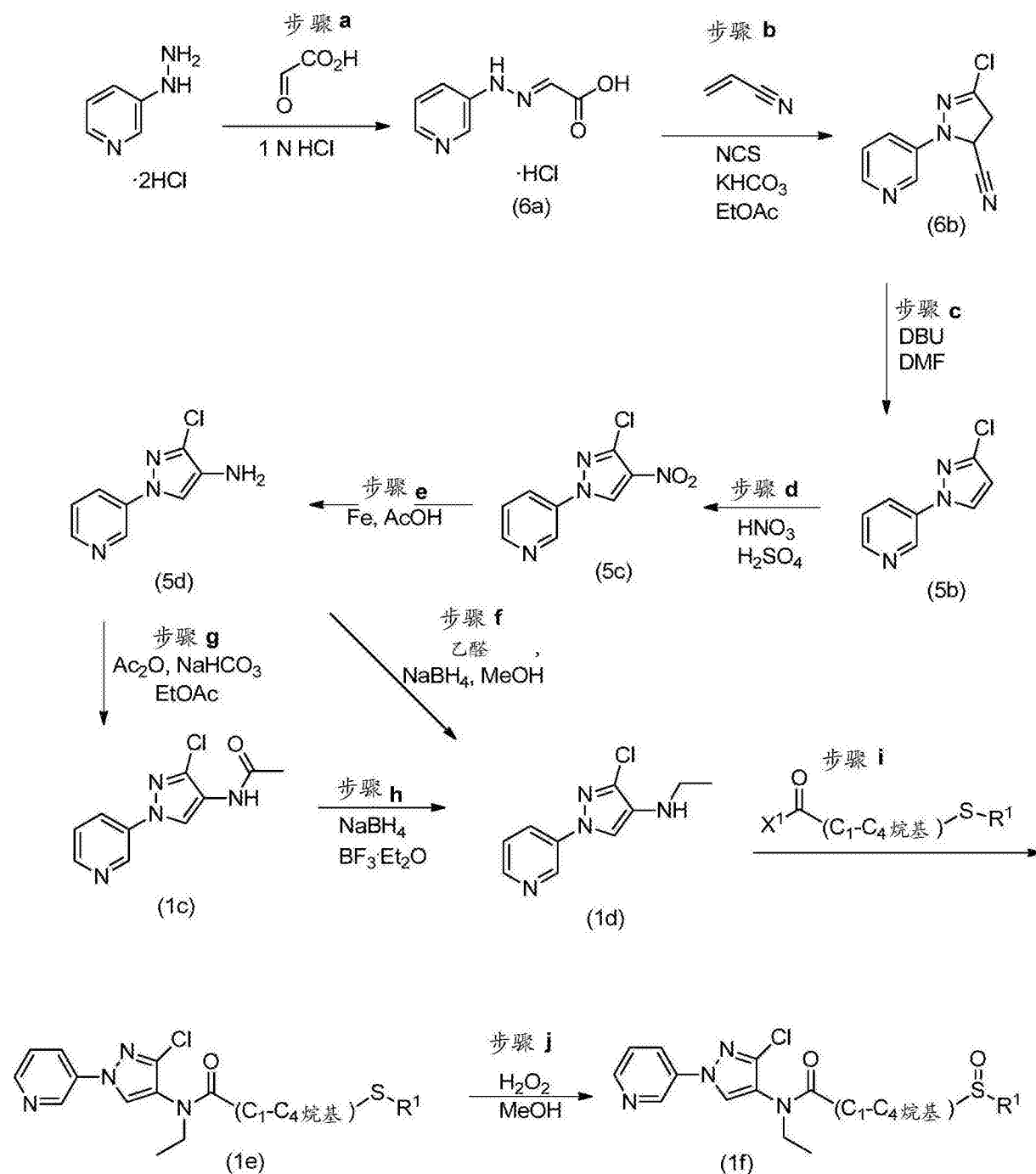
[0007] 如本申请所用作为另一基团一部分的术语“硫基”是指用作两个基团之间连接基的硫原子。

[0008] 如本申请单独或作为另一基团一部分所用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟和碘。

[0009] 下面详细描述本申请的化合物和方法。

[0010] 方案1

[0011]



[0012] 在方案1的步骤a中，将3-氨基吡啶二盐酸盐与二羟基乙酸反应，得到(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚肼基)乙酸(6a)。所述反应可在存在酸或不存在酸时完成，但是优选使用酸完成。例如，优选使用盐酸(HCl)。该反应可在质子溶剂例如水中进行。该反应可在温度为约0℃至约30℃进行。

[0013] 在方案1的步骤b中，将化合物(6a)与丙烯腈和氯源反应，得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈(6b)。氯源可为例如N-氯代丁二酰亚胺(NCS)。反应也在无机碱存在下进行，所述无机碱优选金属碳酸盐、金属氢氧化物、金属磷酸盐或金属氢化物，更优选碳酸氢钾(KHCO₃)。反应也在极性非质子溶剂中进行，所述极性非质子溶剂优选乙酸乙酯(EtOAc)。该反应可在温度为约-10℃至约30℃进行。

[0014] 在方案1的步骤c中,化合物(6b)进行脱氢氰酸,得到3-(3-氯-1H-吡啶-1-基)吡啶(5b)。该反应在促进脱氢氰酸的有机或无机碱存在下进行,所述有机或无机碱例如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)或氢氧化钾。反应可在极性溶剂中进行,所述极性溶剂例如N,N-二甲基-甲酰胺(DMF)、乙醇(EtOH)或四氢呋喃(THF)。该反应可在温度为约-10℃至约30℃进行。

[0015] 在方案1的步骤d中,化合物(5b)优选在硫酸(H₂SO₄)存在下用硝酸(HNO₃)硝化,得到3-(3-氯-4-硝基-1H-吡啶-1-基)吡啶(5c)。硝化可在温度为约-10℃至约30℃进行。

[0016] 在方案1的步骤e中,将化合物(5c)还原,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-胺(5d)。例如,化合物(5c)可用铁在乙酸(AcOH)中还原。也可将化合物(5c)用铁和氯化铵(NH₄Cl)还原。或者,该还原可使用本领域中其他技术进行,例如,化合物(5c)可在氢(H₂)存在下使用钨碳还原。该反应可在温度为约-10℃至约30℃进行。

[0017] 在方案1的步骤g中,将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-胺(5d)用乙酰化剂乙酰化,所述乙酰化剂例如乙酰氯或乙酸酐,优选乙酸酐(Ac₂O),得到N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)乙酰胺(1c)。酰化在碱存在下进行,所述碱优选无机碱,例如碳酸氢钠(NaHCO₃),优选极性溶剂,例如乙酸乙酯和/或四氢呋喃。该反应可在温度为约-10℃至约30℃进行。

[0018] 在方案1的步骤h中,将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)乙酰胺(1c)还原,得到3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-胺(1d)。反应在氢化物源和酸源存在下进行,所述氢化物源优选硼氢化钠(NaBH₄),所述酸源例如布朗斯台德酸或路易斯酸,优选路易斯酸,优选三氟化硼合乙醚(BF₃·Et₂O)。已令人惊讶地发现,反应的收率受三氟化硼合乙醚(购自不同供应商,目前优选Sigma Aldrich产品号175501)品质影响。该反应可在温度为约-10℃至约70℃进行。

[0019] 或者,代替步骤g和h,在方案1的步骤f中,将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-胺(5d)与乙醛缩合,随后还原亚胺中间体,得到3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-胺(1d)。可将反应在温度为约-10℃至约40℃于极性质子溶剂例如甲醇(MeOH)中用氢化物源例如硼氢化钠进行。

[0020] 在方案1的步骤i中,将3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-胺(1d)与表示为X¹C(=O)C₁-C₄-烷基-S-R¹的活化羰基硫醚反应,得到杀虫硫醚(1e)。R¹选自C₁-C₄-卤代烷基和C₁-C₄-烷基-C₃-C₆-卤代环烷基,优选R¹选自CH₂CH₂CF₃或CH₂(2,2-二氟环丙基)。X¹选自Cl, OC(=O)C₁-C₄烷基,或形成活化羧酸的基团。当X¹为Cl或OC(=O)C₁-C₄烷基时,反应可在碱优选碳酸氢钠存在下进行,得到杀虫硫醚(1e)。当X¹为Cl或OC(=O)C₁-C₄烷基时,反应也可在不存在碱下进行,得到杀虫硫醚(1e)。或者,当X¹C(=O)C₁-C₄-烷基-S-R¹为如下试剂等活化的活化羧酸时可在温度为约0℃至约80℃完成反应:丙基磷酸三环酸酐(2,4,6-tripropyl-trioxatraphosphinane-2,4,-trioxide)(T₃P),羰基二咪唑(CDI),二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC),优选丙基磷酸三环酸酐和羰基二咪唑;该反应也可在温度为约-10℃至约30℃于胺碱例如二异丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺(TEA)存在下在极性非质子溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃(THF)或二氯甲烷(CH₂Cl₂)中用以下物质促进:脲鎓(uronium)或磷鎓活化基团例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲六氟磷酸盐(HATU)或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基

磷(PyBOP),形成杀虫硫醚(1e)。活化羰基硫醚可以由 $X^1C(=O)C_1-C_4\text{-烷基-S-R}^1$ (其中 X^1 为OH)制备, $X^1C(=O)C_1-C_4\text{-烷基-S-R}^1$ (其中 X^1 为OH)可以通过如下制备:将表示为 $X^1C(=O)C_1-C_4\text{-烷基-S-R}^1$ (其中 X^1 为 $OC_1-C_4\text{-烷基}$)的相应酯硫醚与金属氢氧化物例如氢氧化锂(LiOH)在极性溶剂例如甲醇或四氢呋喃中反应。

[0021] 或者, $X^1C(=O)C_1-C_4\text{-烷基-S-R}^1$ (其中 X^1 为OH或 $OC_1-C_4\text{-烷基}$)可以通过如下制备:将3-巯基丙酸及其酯在2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮引发剂和长波长紫外光存在下与3,3,3-三氟丙烯在惰性有机溶剂中光化学自由基偶联。虽然需要化学计量的3-巯基丙酸或其酯以及3,3,3-三氟丙烯,但由于其低沸点,通常使用过量的3,3,3-三氟丙烯来补偿常规损失。通常使用约1至约10mol%的引发剂即2,2-二甲氧基-2-苯基-苯乙酮,优选约5mol%。长波长紫外光有时称为“不可见光”,波长范围为约400至约365纳米。光化学偶联在惰性有机溶剂中进行。通常的惰性有机溶剂必须保持液体至约-50℃,必须保持对自由基条件的相对惰性,以及必须在反应温度溶解反应物。优选的惰性有机溶剂为芳香族和脂肪族烃如甲苯。反应进行的温度不是关键的,但通常为约-50℃至约35℃。但是,温度较低,对于提高选择性就较好。首先,重要的是保持温度低于3,3,3-三氟丙烯的沸点,即约-18℃至约-16℃。在典型反应中,将惰性有机溶剂冷却至小于约-50℃,将3,3,3-三氟丙烯鼓泡到溶剂中。加入3-巯基丙酸或其酯和2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮,将长波功能(366nm)UVP灯(4瓦特)打开。3-巯基丙酸或其酯充分转化之后,将灯关闭,除去溶剂。

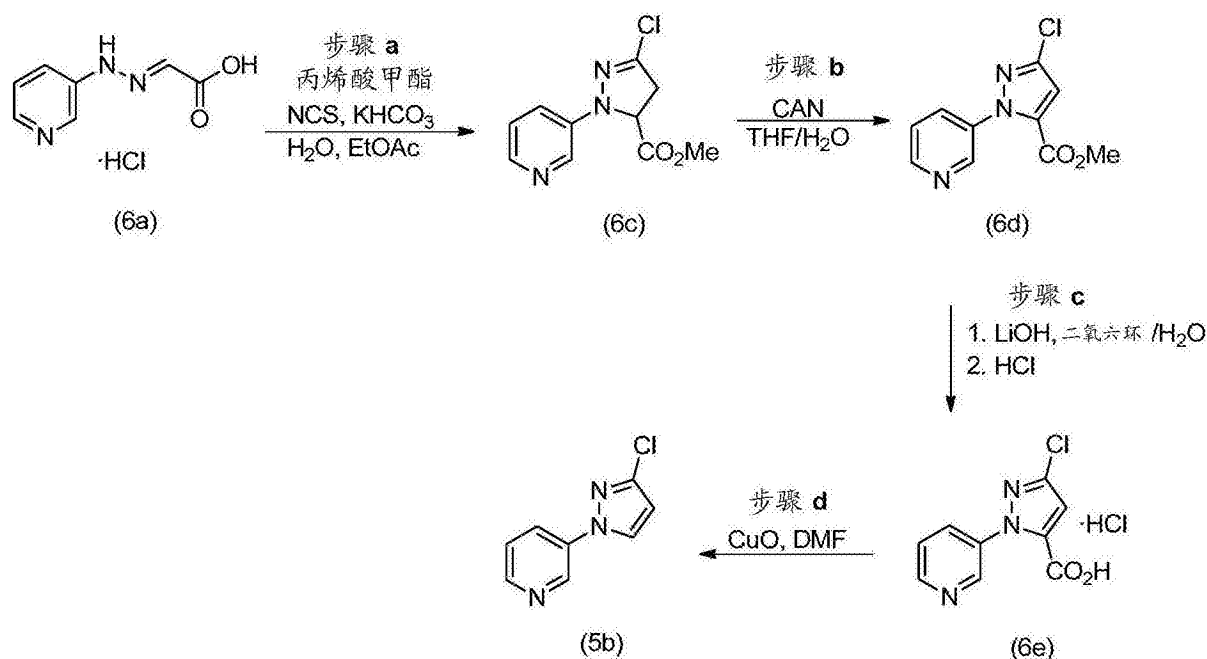
[0022] 3-((3,3,3-三氟丙基)巯基)丙酸也可以通过如下制备:将3-巯基丙酸在温度为约-50℃至约40℃于2,2'-偶氮双(4-甲氧基-2,4-二甲基)戊腈(V-70)引发剂存在下与3,3,3-三氟丙烯在惰性有机溶剂中进行低温自由基引发的偶联。虽然需要化学计量的3-巯基丙酸和3,3,3-三氟丙烯,但由于其低沸点,通常使用过量的3,3,3-三氟丙烯来补偿常规损失。通常使用约1至约10mol%的引发剂即V-70,优选约5mol%。在惰性有机溶剂中进行低温自由基引发的偶联。通常的惰性有机溶剂必须保持液体至约-50℃,必须保持对自由基条件的相对惰性,以及必须在反应温度溶解反应物。优选的惰性有机溶剂为甲苯、乙酸乙酯和甲醇。反应进行的温度为约-50℃至约40℃。首先,重要的是保持温度低于3,3,3-三氟丙烯的沸点,即约-18至约-16℃。将溶液冷却至小于约-50℃,将3,3,3-三氟丙烯转移到反应混合物中。在室温搅拌24小时之后,将反应混合物加热至约50℃保持约1小时,分解任何残留的V-70引发剂,随后冷却,除去溶剂。

[0023] 在方案1的步骤j中,将硫醚(1e)在甲醇中用过氧化氢(H_2O_2)氧化,得到杀虫亚砷(1f)。

[0024] 或者,3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶(5b)可通过方案2中披露的反应途径制备。

[0025] 方案2

[0026]



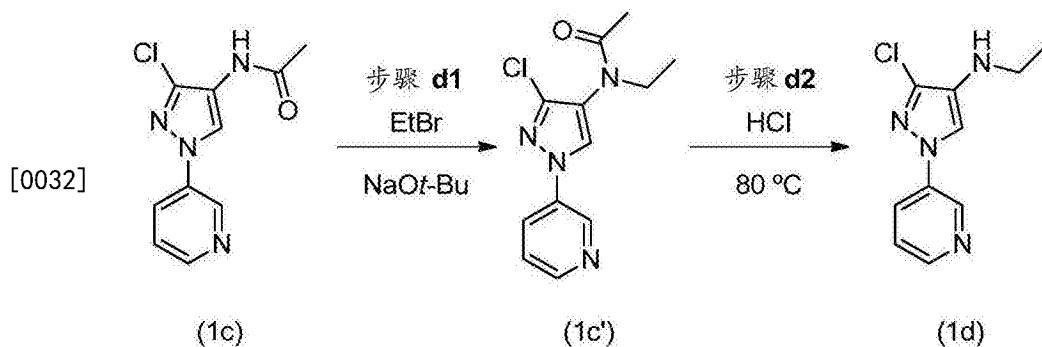
[0027] 在方案2的步骤a中, (E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚肼基)乙酸 (6a) 与丙烯酸甲酯在氯源如N-氯代丁二酰亚胺、无机碱(优选金属碳酸盐、金属氢氧化物、金属磷酸盐或金属氢化物,更优选碳酸氢钾)和极性非质子溶剂(优选乙酸乙酯)存在下并且加入亚化学计量的水进行反应,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c)。该反应可在温度为约-10℃至约30℃进行。

[0028] 在方案2的步骤b中,将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c) 在温度为约0℃至约30℃于水和极性溶剂例如四氢呋喃中用硝酸铈(IV)二铵(CAN)氧化,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d)。令人惊讶地发现,步骤b中的氧化也可在温度为约0℃至约30℃于极性溶剂例如丙酮中用高锰酸钾(KMnO₄)作为氧化剂进行。但是,发现例如过硫酸钾(K₂S₂O₈)、五氧化二碘(I₂O₅)、氧化铜(CuO)和过氧化氢等的许多标准氧化过程不起作用。

[0029] 在方案2的步骤c中,将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d) 在温度为约0℃至约30℃于无机碱优选金属氢氧化物或其水合物例如氢氧化锂水合物(LiOH·H₂O)存在下、在水和极性溶剂例如二氧六环中皂化,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e)。或者,该过程也可通过如下完成:通过将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d) 在温度为约30℃至约100℃暴露至浓酸例如盐酸在水中进行水解。

[0030] 在方案2的步骤d中,将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (6e) 在温度为约80℃至约140℃于氧化铜(II)存在下在极性溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中进行脱羧,得到3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5b)。令人惊讶地发现,该脱羧仅在氧化铜(II)存在下发生。来自文献的几种已知脱羧试剂,例如盐酸(参见替代合成路线,实施例14)、硫酸和三氟乙酸钯(II)/三氟乙酸(Pd(TFA)₂/TFA)(参见“CE-5”)得不到所需产物。

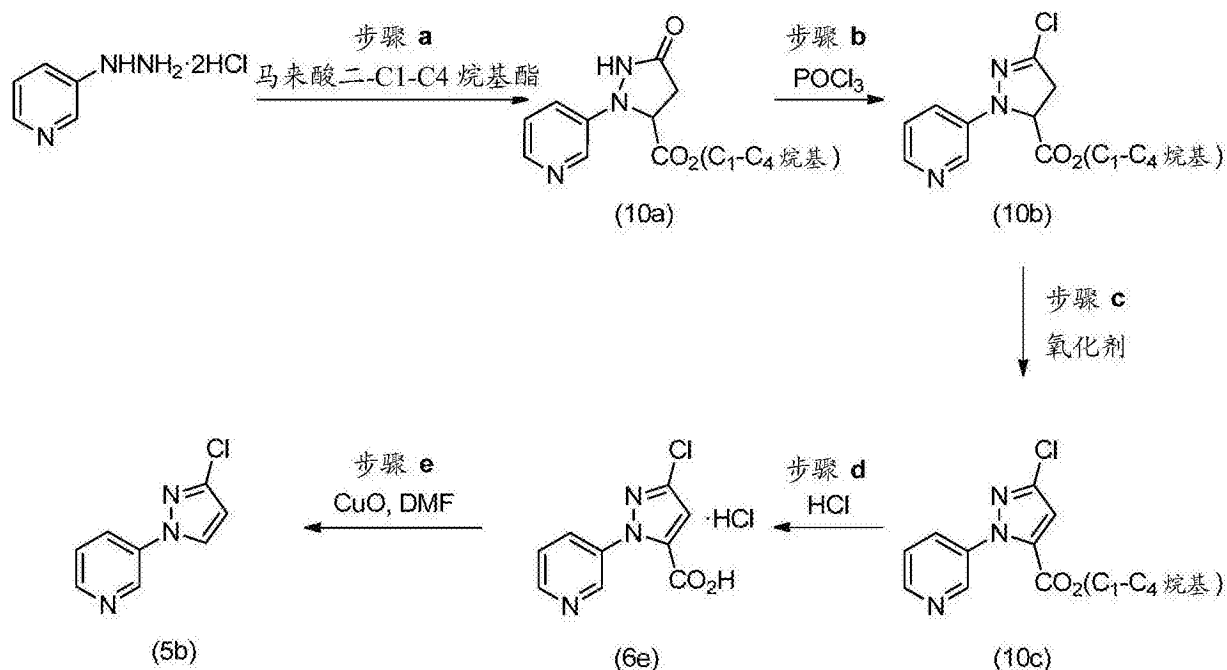
[0031] 方案3



[0033] 3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺 (1d) 可通过方案3中披露的反应途径顺序制备。在步骤d1中,可将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺 (1c) 在温度为约20℃至约40℃于碱(例如氢化钠(NaH)、叔丁醇钠(NaOt-Bu)、叔丁醇钾(KOt-Bu)或叔戊醇钠)存在下于极性非质子溶剂例如四氢呋喃中与乙基溴(EtBr)经过时间段约60小时至约168小时进行烷基化,得到N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺 (1c')。已经发现,使用碘化物添加剂例如碘化钾(KI)或碘化四丁铵(TBAI),可将发生反应所需时间减少至约24小时。也已经发现,在约50℃至约70℃于密封反应器中加热反应(防止损失乙基溴),也使反应时间减少至约24小时。在步骤d2中,可将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺 (1c') 在温度为约50℃至约90℃用盐酸在水中处理,得到3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺 (1d)。也可进行方案3中披露的反应途径顺序而不分离N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺 (1c')。

[0034] 方案4

[0035]



[0036] 在方案4的步骤a中,将3-肼基吡啶·二盐酸盐在温度为约25℃至约100℃于碱金属C₁-C₄醇盐存在下在C₁-C₄脂肪醇中用马来酸二-C₁-C₄烷基酯例如马来酸二乙酯处理,提供吡唑烷羧酸酯 (10a)。虽然需要化学计量的3-肼基吡啶·二盐酸盐和马来酸二-C₁-C₄烷基酯,但经常方便的是使用约1.5倍至约2倍过量的马来酸二-C₁-C₄烷基酯。在碱金属C₁-C₄醇

盐碱例如乙醇钠存在下进行环化。经常方便的是使用约2倍至约5倍过量的碱。在C₁-C₄脂肪醇例如乙醇中进行环化。最方便的是醇盐碱和醇溶剂相同,例如乙醇中的乙醇钠。

[0037] 在方案4的步骤b中,可将吡唑烷羧酸酯(10a)在温度为约25℃至约100℃于惰性有机溶剂中用氯化试剂处理,提供氯化二氢吡唑羧酸酯(10b)。适宜的氯化试剂包括三氯氧磷和五氯化磷。优选三氯氧磷。经常方便的是使用约1.1倍至约10倍过量的氯化试剂。在对氯化试剂惰性的有机溶剂中进行氯化。适宜的溶剂包括腈例如乙腈。三氯氧磷作为氯化试剂时,乙腈是优选溶剂。

[0038] 在方案4的步骤c中,可将氯化二氢吡唑羧酸酯(10b)在温度为约25℃至约100℃于有机溶剂中用氧化剂处理,提供氯化吡唑羧酸酯(10c)。适宜的氧化剂包括氧化锰(IV)和过硫酸钠/硫酸。经常方便的是使用约1.5倍至约15倍过量的氧化剂。在对氧化剂惰性的有机溶剂中进行氧化。适宜的溶剂包括腈例如乙腈。氧化锰(IV)(MnO₂)或过硫酸钠/硫酸作为氧化剂时,乙腈是优选溶剂。

[0039] 在方案4的步骤d中,可将氯化吡唑羧酸酯(10c)然后通过温度为约25℃至约100℃于盐酸水溶液中处理转化为所需3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐(6e)。虽然需要化学计量的试剂,但经常方便的是使用相对于氯化吡唑羧酸酯过量的试剂。因此,使用大过量的盐酸水溶液作为反应介质。或者,可以将氯化吡唑羧酸酯在温度为约0℃至约30℃于水和极性溶剂例如二氧六环中,在无机碱优选金属氢氧化物或其水合物例如氢氧化锂水合物(LiOH·H₂O)存在下皂化,得到3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸(6e)。

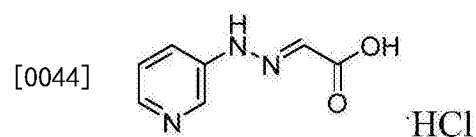
[0040] 在方案4的步骤e中,将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐(6e)在温度为约80℃至约140℃于氧化铜(II)存在下于极性溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中脱羧,得到3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶(5b)。令人惊讶地发现,该脱羧仅在氧化铜(II)存在下发生。从文献得知的几种已知脱羧试剂,例如盐酸(参见替代合成路线,实施例14)、硫酸和三氟乙酸钡(II)/三氟乙酸(参见“CE-7”)得不到所需产物。

实施例

[0041] 给出以下实施例,更好说明本申请的方法。

[0042] 化合物实施例

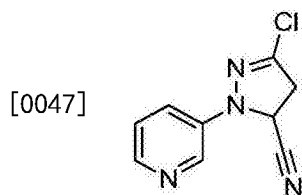
[0043] 实施例1: (E)-2-((2-吡啶-3-基)亚肼基)乙酸盐(6a)



[0045] 将二羟基乙酸(50%在水中)(54.5mL,494mmol)和1N盐酸(~100mL)加入到3-肼基吡啶二盐酸盐(60.0g,330mmol),将反应混合物在室温(约22℃)搅拌2小时,此时固体已经开始沉淀。反应搅拌24小时,此时LC/MS表明反应完全。将混合物使用乙腈(1L)转移至烧瓶。将混合物由乙腈(1L)共沸三次。将所得悬浮液过滤,提供绿色固体,将绿色固体用乙腈洗涤,在40℃真空干燥,提供所需产物(68.3g,98%):mp 173-174℃;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.55(d,J=1.2Hz,1H),8.61(d,J=2.5Hz,1H),8.40(dt,J=5.4,0.9Hz,1H),8.14(ddd,J=8.7,2.6,1.2Hz,1H),7.91(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),7.43(d,J=1.0Hz,1H);¹³C NMR(101MHz,DMSO) δ164.29,143.15,133.15,131.85,127.97,127.61,126.30;ESIMS m/z 166

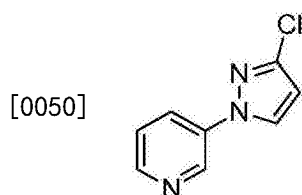
([M+H]⁺)。

[0046] 实施例2:3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈(6b)



[0048] 将(E)-2-((2-吡啶-3-基)亚肼基)乙酸盐(2.00g,9.42mmol)在乙酸乙酯(47.1mL)中搅拌。加入N-氯代丁二酰亚胺(2.36g,19.3mmol)、丙烯腈(1.85mL,28.3mmol)和碳酸氢钾(2.86g,28.3mmol)。加入水(0.05mL),将混合物在室温搅拌18小时。加入饱和含水氯化钠(盐水,50mL),将混合物通过Celite®过滤。将滤饼用乙酸乙酯(40mL)洗涤,分层。合并有机层,干燥,浓缩,提供残留物。将所得残留物通过急骤柱层析使用80-100%乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化,提供所需产物为橙色固体(1.40g,57.5%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.51(dd,J=2.9,0.7Hz,1H),8.33(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),7.51(ddd,J=8.4,2.9,1.4Hz,1H),7.30(ddd,J=8.5,4.7,0.8Hz,1H),5.06(dd,J=11.3,5.9Hz,1H),3.64(dd,J=17.4,11.3Hz,1H),3.51(dd,J=17.4,5.9Hz,1H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ 143.34,142.79,140.11,136.16,123.92,121.93,115.80,51.39,43.04;ESIMS m/z 207([M+H]⁺)。

[0049] 实施例3:3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶(5b)

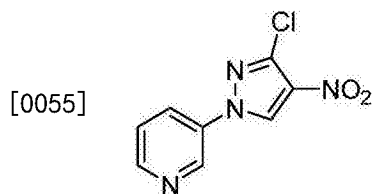


[0051] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲腈(0.500g,2.42mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6.05mL)中搅拌。加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.543mL,3.63mmol),将暗色混合物在室温搅拌过夜。LC/MS分析表明反应完全。将混合物浓缩,将暗色油溶解在乙酸乙酯中,用15%含水氯化锂(LiCl)和盐水洗涤。将有机部分经硫酸钠(Na₂SO₄)干燥,浓缩。将残留物通过急骤柱层析使用乙酸乙酯纯化。将纯馏分浓缩,将残留物在45℃真空干燥,得到所需产物为白色固体(450mg,93%):mp:66-68℃;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.93(d,J=27Hz,1H),8.57(dd,J=4.8,1.4Hz,1H),8.02(ddd,J=8.3,2.7,1.5Hz,1H),7.91(d,J=2.6Hz,1H),7.47-7.34(m,1H),6.45(d,J=2.6Hz,1H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ 148.01,142.72,140.12,135.99,128.64,126.41,124.01,108.0。

[0052] 3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶的替代合成路线(方案2)

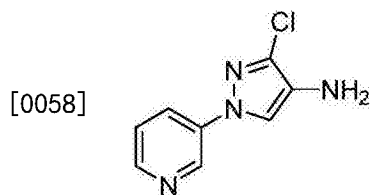
[0053] 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐(1.00g,3.65mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中搅拌。加入氧化铜(II)(58.0mg,0.730mmol),将反应在120℃加热16小时,此时~20%反应完全。加入另外的氧化铜(II)(112mg,1.46mmol),反应搅拌5小时,此时通过薄层色谱法(TLC)[洗脱液:乙酸乙酯]得知反应完全。将混合物用氢氧化铵(NH₄OH)和水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用15%氯化锂洗涤,浓缩,提供橙色固体。将残留物通过急骤柱层析使用乙酸乙酯作为洗脱液纯化,将纯馏分浓缩,提供所需产物为白色固体(481mg,69.7%)。光谱表征与先前制备的产物一致。

[0054] 实施例4:3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5c)



[0056] 向100mL圆底烧瓶装入3-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶 (2.0g, 11mmol) 和浓硫酸 (4mL)。将该悬浮液冷却至 $\sim 5^{\circ}\text{C}$, 将2:1 (v/v) 浓硝酸/硫酸 (3mL, 通过将浓硫酸加入至搅拌和冷却的硝酸溶液制备) 以使得内部温度保持 $<15^{\circ}\text{C}$ 的速度逐滴加入。允许反应温热至 20°C 和搅拌18小时。将反应混合物样品小心稀释到水中, 用50%氢氧化钠 (NaOH) 碱化, 用乙酸乙酯萃取。对有机层的分析表明反应完全。将反应混合物在 $<20^{\circ}\text{C}$ 小心加入到冰冷水 (100mL) 中, 在 $<20^{\circ}\text{C}$ 用50%氢氧化钠碱化。将所得浅黄色悬浮液搅拌2小时, 过滤。将滤饼用水 ($3 \times 20\text{mL}$) 漂洗, 干燥, 提供灰白色固体 (2.5g, 定量): mp $141-143^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1H), 9.23-9.06 (m, 1H), 8.75-8.60 (m, 1H), 8.33 (ddd, $J=8.4, 2.8, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (ddd, $J=8.5, 4.7, 0.7\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 149.49, 140.75, 136.02, 134.43, 132.14, 131.76, 127.22, 124.31; EIMS m/z 224 ($[\text{M}]^+$)。

[0057] 实施例5:3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (5d)



[0059] 向100mL的3-颈圆底烧瓶装入3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (2.40g, 10.7mmol)、乙酸 (4mL)、乙醇 (4.8mL) 和水 (4.8mL)。将混合物冷却至 5°C , 将铁粉 (2.98g, 53.4mmol) 经 ~ 15 分钟逐渐加入。允许反应在 20°C 搅拌18小时和用水稀释至50mL。将混合物通过Celite[®]过滤, 将滤液小心用50%氢氧化钠溶液碱化。将所得悬浮液通过Celite[®]过滤, 将滤液用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将有机物经硫酸钠干燥, 浓缩至干燥, 提供棕褐色固体, 将其在真空下进一步干燥18小时 (2.2g, 定量): mp $145-147^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (dd, $J=2.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.45 (dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (ddd, $J=8.4, 2.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.3, 4.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146.35, 138.53, 135.72, 132.09, 130.09, 124.29, 124.11, 114.09; EIMS m/z 194 ($[\text{M}]^+$)。

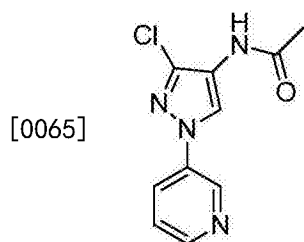
[0060] 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺的替代合成路线

[0061] 将3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (1.00g, 4.45mmol) 和钯碳 (10wt%, 0.05g, 0.467mmol) 在甲醇 (20mL) 中的悬浮液用氮 (N_2) 吹扫三次, 随后用氢吹扫三次。将反应在 20°C 于40psi氢下搅拌4小时。此后反应用氮吹扫三次, 通过薄层色谱法 [洗脱液: 10% 甲醇/二氯甲烷] 分析表明反应完全。反应混合物通过Celite[®]垫过滤, 将垫用甲醇 ($2 \times 10\text{mL}$) 漂洗。将滤液浓缩至干燥, 提供略显粉色的固体 (0.82g, 95%)。光谱表征与先前制备的产物一致。

[0062] 3-(3-氯-4-氨基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (5d) 的替代合成路线

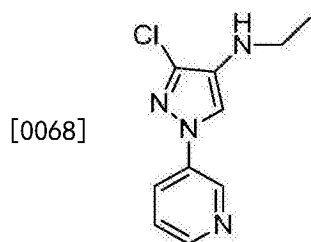
[0063] 在250mL 3-颈圆底烧瓶中加入3-(3-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶(5.00g, 21.8mmol)、乙醇(80mL)、水(40mL)和氯化铵(5.84g, 109mmol)。将悬浮液在氮气流下搅拌5分钟, 然后加入铁粉(4.87g, 87.2mmol)。将反应混合物加热至回流($\sim 80^{\circ}\text{C}$), 在此保持4小时。4小时之后, 将取出的反应等份试样通过HPLC分析显示反应已经完全转化。将乙酸乙酯(120mL)和Celite[®](10g)加入到反应混合物, 使得搅拌10分钟。然后将黑色悬浮液经过Celite[®]垫过滤, 将垫用乙酸乙酯(80mL)漂洗。将反应混合物用饱和碳酸氢钠(30mL)洗涤, 对有机层进行分析。分析给出(4.19g, 99%)的产物。将有机溶剂在真空中除去, 给出棕色粗制固体, 不用进一步纯化即可使用。

[0064] 实施例6: N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(1c)



[0066] 向100mL三颈圆底烧瓶装入3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺(1.00g, 5.14mmol)和乙酸乙酯(10mL)。加入碳酸氢钠(1.08g, 12.9mmol), 随后在 $< 20^{\circ}\text{C}$ 逐滴加入乙酸酐(0.629g, 6.17mmol)。将反应在 20°C 搅拌2小时, 提供悬浮液, 此时薄层色谱法分析[洗脱液: 乙酸乙酯]表明反应完全。将反应用水(50mL)稀释, 将所得悬浮液过滤。将固体用水(10mL)漂洗, 随后用甲醇(5mL)漂洗。将固体在 20°C 于真空下进一步干燥, 提供所需产物为白色固体(0.804g, 66%); mp $169-172^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.84(s, 1H), 9.05(dd, $J=2.8$, 0.8Hz, 1H), 8.82(s, 1H), 8.54(dd, $J=4.7$, 1.4Hz, 1H), 8.20(ddd, $J=8.4$, 2.8, 1.4Hz, 1H), 7.54(ddd, $J=8.3$, 4.7, 0.8Hz, 1H), 2.11(s, 3H); ^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 168, 12, 147, 46, 139, 42, 135.46, 133.60, 125.47, 124.21, 122.21, 120, 16, 22.62; EIMS m/z 236($[\text{M}]^+$)。

[0067] 实施例7: 3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺(1d)



[0069] 向100mL 3-颈圆底烧瓶装入N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(475mg, 2.01mmol)和四氢呋喃(10mL)。加入三氟化硼合乙醚(0.63mL, 5.02mmol), 将混合物搅拌15分钟, 给出悬浮液。加入硼氢化钠(228mg, 6.02mmol), 将反应在 60°C 加热4小时, 此时薄层色谱法分析[洗脱液: 乙酸乙酯, 样品通过如下制备: 将反应混合物用盐酸处理, 随后进行碳酸氢钠碱化和乙酸乙酯萃取]表明反应完全。加入水(10mL)和浓盐酸(1mL), 将反应在 60°C 加热1小时。将反应混合物冷却至室温, 蒸馏除去四氢呋喃。将混合物用饱和含水碳酸氢钠中和至 $\text{pH} \sim 8$, 提供悬浮液, 将其搅拌1小时, 过滤。将滤饼用水(10mL)漂洗, 在真空下干燥, 提供白色固体(352mg, 79%); mp $93-96^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.99(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.44(dd, $J=4.6$, 1.4Hz, 1H), 8.10(ddd, $J=8.4$, 2.7, 1.4Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.50

(dd, $J=8.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.63 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.06–2.92 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 146.17, 138.31, 135.81, 132.82, 130.84, 124.10, 123.96, 112.23, 40.51, 14.28; EIMS m/z 222 ($[\text{M}]^+$)。

[0070] 3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺(1d)的替代合成路线

[0071] 向3-颈100mL圆底烧瓶装入3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺(5d) (500mg, 2.57mmol) 和甲醇(5mL)。将混合物搅拌5分钟, 给出透明溶液。加入乙醛(136mg, 3.09mmol), 将反应在20℃搅拌6小时。加入硼氢化钠(194mg, 5.14mmol), 将反应在20℃搅拌1小时, 此时薄层色谱法分析[洗脱液: 乙酸乙酯]表明, 剩余一些原料和形成主要产物。将反应混合物用水(10mL)猝灭和在减压下浓缩, 除去甲醇。加入乙酸乙酯(10mL), 将有机层浓缩至干燥。将残留物通过急骤柱层析使用20–40%乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化。将含有纯产物的馏分合并, 浓缩, 提供白色固体(328mg, 58%)。光谱表征与先前制备的产物一致。

[0072] 3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺的替代合成路线

[0073] 步骤1.N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺(1c')

[0074] 向100-mL 3-颈圆底烧瓶装入N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(5.00g, 21.1mmol) 和四氢呋喃(50mL)。加入叔丁醇钠(3.05g, 31.7mmol) (使温度从22℃升至27.9℃), 随后加入溴乙烷(4.70mL, 63.4mmol)。将反应在35℃搅拌168小时, 此时HPLC分析表明仅2.9% (曲线下面积, AUC) 原料剩余。将反应混合物浓缩, 给出棕色残留物, 将其用乙酸乙酯(50mL) 和水(50mL) 稀释。将水层用乙酸乙酯(4×50mL) 萃取, 将合并的有机物浓缩, 给出棕色残留物。将残留物溶解在二氯甲烷(2×10mL) 中, 通过急骤柱层析使用60–100%乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化。将含有纯产物的馏分合并, 浓缩, 提供标题产物为黄色固体(4.20g, 74%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J=2.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.62 (dd, $J=4.8, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (ddd, $J=8.3, 2.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=8.3, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.71 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 170.69, 148.56, 140.89, 139.95, 135.64, 126.22, 126.08, 124.86, 124.09, 43.77, 22.27, 13.15; mp: 87–91℃; ESIMS m/z 265 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0075] 步骤1.N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺(1c')

[0076] 向100-mL 3-颈圆底烧瓶装入N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(1.66g, 7.0mmol) 和四氢呋喃(16mL)。加入叔丁醇钠(0.843g, 8.77mmol, 1.25eq) 和乙基溴(0.78mL, 10.52mmol, 1.5eq), 将反应器封隔。将反应在58℃搅拌24小时, 此时HPLC分析表明仅1.97% 原料剩余。将混合物浓缩, 给出棕色残留物, 将其溶解在水(20mL) 和乙酸乙酯(20mL) 中。将水层用乙酸乙酯(2×20mL) 萃取, 将合并的有机物浓缩至干燥。将残留物经过硅胶塞(40g 二氧化硅), 用乙酸乙酯(200mL) 洗脱。将滤液浓缩至干燥, 并且进一步在20℃于真空下干燥, 提供黄色固体(1.68g, 89%)。表征与先前方法制备的样品相一致。

[0077] 步骤1.N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺(1c')

[0078] 在125mL 3-颈圆底烧瓶中加入N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(2.57g, 9.44mmol)、四氢呋喃(55mL) 和叔丁醇钠(1.81g, 18.9mmol)。将悬浮液搅拌5分钟, 然后加入乙基溴(1.41mL, 18.9mmol) 和碘化四丁铵(67mg, 0.2mmol)。然后将所得灰色悬浮液加热至38℃。将反应在3小时之后分析, 发现已经81% 反应完全, 24小时之后发现反应已经完全。允许反应混合物冷却至环境温度, 用氢氧化铵/甲酸(HCO_2H) 缓冲剂(10mL) 猝灭。然

后将混合物用四氢呋喃 (40mL)、乙酸乙酯 (120mL) 以及饱和碳酸氢钠 (30mL) 稀释。分层, 将水层用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。合并有机层, 加入硅胶 (37g)。将溶剂在真空中除去, 给出固体, 将固体使用半自动硅胶柱色谱 (RediSep Silica 220g柱; 己烷 (0.2% 三乙胺) / 乙酸乙酯, 40/60至0/100梯度洗脱系统, 流量150mL/分钟) 纯化, 浓缩之后, 给出橙色固体, 称重为 (2.19g, 88%)

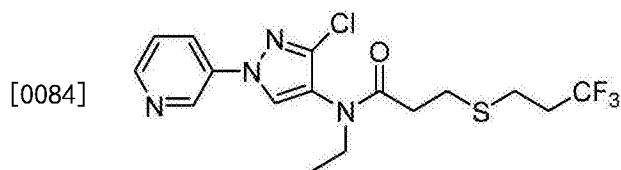
[0079] 步骤2.3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺 (1d)

[0080] 将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基乙酰胺 (1.8g, 6.80mmol) 在1N 盐酸 (34mL) 中的溶液在80℃加热18小时, 此时HPLC分析表明仅1.1%原料剩余。将反应混合物冷却至20℃, 用50wt%氢氧化钠碱化至pH>9。将所得悬浮液在20℃搅拌2小时, 过滤。将滤饼用水 (2×5mL) 漂洗, 调节30分钟, 风干, 提供灰白色固体 (1.48g, 95%); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (dd, J=2.8, 0.8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 8.11 (ddd, J=8.4, 2.8, 1.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.4, 4.7, 0.8Hz, 1H), 4.63 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.00 (qd, J=7.1, 5.8Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 146.18, 138.31, 135.78, 132.82, 130.84, 124.08, 123.97, 112.23, 40.51, 14.28; ESIMS 223 ([M+H]⁺)。

[0081] 3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺的替代合成路线

[0082] 向100-mL 3-颈圆底烧瓶装入N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基) 乙酰胺 (5g, 21.13mmol) 和四氢呋喃 (50mL)。加入叔丁醇钠 (4.06g, 42.3mmol) (使温度从升22℃至27.6℃), 随后加入乙基溴 (6.26mL, 85mmol)。将反应在35℃搅拌144h, 此时仅3.2% (AUC) 原料剩余。将反应混合物浓缩, 给出棕色残留物, 将其在1N盐酸 (106mL, 106mmol) 中溶解, 在80℃加热24小时, 此时HPLC分析表明原料已经耗尽。将反应冷却至20℃, 用50%氢氧化钠碱化至pH>9。将所得悬浮液在20℃搅拌1小时, 过滤, 将滤饼用水 (25mL) 漂洗, 提供棕色固体 (5.18g)。将所得粗制产品溶解在乙酸乙酯中, 经过使用乙酸乙酯 (500mL) 作为洗脱液的硅胶塞 (50g)。将滤液浓缩至干燥, 提供白色固体 (3.8g, 80%)。

[0083] 实施例8: N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基) 硫基) 丙酰胺 (化合物8.6)



[0085] 向100mL三颈圆底烧瓶装入3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (5.00g, 22.5mmol) 和乙酸乙酯 (50mL)。加入碳酸氢钠 (4.72g, 56.1mmol), 随后在<20℃逐滴加入3-((3,3,3-三氟丙基) 硫基) 丙酰氯 (5.95g, 26.9mmol) 2小时, 此时HPLC分析表明反应完全。将反应用水 (50mL) 稀释 (废气排放 (off-gassing)), 分层。将水层用乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 将合并的有机层浓缩至干燥, 提供浅棕色固体 (10.1g, 定量)。将粗制产品的小样通过急骤柱层析使用乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化, 得到分析样品: mp 79-81℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.8, 1.4Hz, 1H), 8.24 (ddd, J=8.4, 2.8, 1.4Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=8.4, 4.7, 0.8Hz, 1H), 3.62 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.41 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.08 (t, J=

7.1Hz, 3H)。EIMS m/z 406 ($[M]^+$)。

[0086] N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酰胺的替代合成路线

[0087] 向20mL小瓶装入3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸(0.999g, 4.94mmol)和乙腈(5mL)。加入羰基二咪唑(0.947g, 5.84mmol)(废气排放)和1H-咪唑盐酸盐(0.563g, 5.39mmol),将反应在20℃搅拌4小时。加入3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺(1.00g, 4.49mmol),将反应在75℃搅拌42小时,此时HPLC分析表明转化率为96%。将反应冷却至20℃,浓缩至干燥。将残留物通过急骤柱层析使用80%乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化。将纯馏分合并,浓缩,提供浅黄色固体(1.58g, 86%)。

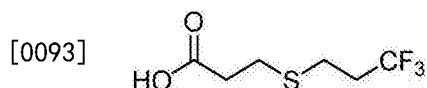
[0088] N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酰胺的替代合成路线

[0089] 将3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸(2.18g, 10.8mmol)和3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺(2.00g, 8.98mmol)在乙酸乙酯(16mL)中的溶液冷却至5℃。将二异丙基乙胺(5.15mL, 29.6mmol)在0-5℃经30分钟逐滴加入,随后在0-5℃经30分钟加入丙基磷酸三环酸酐(4.00g, 12.6mmol)。允许反应温热至25-30℃和搅拌2h。反应完全时,将反应混合物冷却至0-5℃,用水(12mL)猝灭。分层,将水层用乙酸乙酯(30mL)萃取。将合并的有机层浓缩,提供所需产物为油(3.40g, 94%)。

[0090] N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酰胺的替代合成路线

[0091] 向500mL配备有搅拌棒、热电偶和氮入口的三颈圆底烧瓶装入3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺(40.10g, 91.7wt%, 165.1mmol)和二氯甲烷(199.1g),制备棕色溶液,其在混合时吸热。将3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸(52.51g, 70.0wt%, 166.6mmol)经20分钟经由注射泵加入,保持温度低于30℃。随着加入,反应由透明棕色变为芥末黄色浆液,再变为透明棕色。1小时之后,加入水(123.3g),随后加入20wt%氢氧化钠(40.3g)。测试pH为~13。混合15分钟之后,允许分层50分钟。将水层(172.1g)用甲醇(119.62g)和2N盐酸(28.20g)处理,给出透明溶液,pH~1(320.0g, 0.1wt%活性物质, 0.3730g活性物质, 0.5%收率损失)。将有机层(278.1g)收集到500mL烧瓶中进行蒸馏。将蒸馏头与500mL含有有机层的三颈圆底烧瓶连接。将约2/3的二氯甲烷蒸馏,然后加入甲醇,继续蒸馏除去残留的二氯甲烷和甲苯。继续蒸馏直到甲苯小于2.5wt%。一旦二氯甲烷和甲苯已经由甲醇置换(98.49g甲醇溶液, 65.2wt%, 其由HPLC内标法测定得知, 64.2g活性物质, 95.8%过程中收率(in process yield)),确定罐内收率(in-pot yield)。向容纳粗制N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)-丙酰胺溶液的烧瓶中加入甲醇(61.82g),得到40wt%溶液,烧瓶配备有氮入口和在227RPM的顶置式搅拌器(香蕉状叶片)。一次性加入水(35.23g),将溶液在26.8℃用N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酰胺(96mg)接种。在室温搅拌过夜之后,将暗棕色浆液用冰浴冷却至1℃并且持续5小时。将固体通过过滤经过粗制玻璃熔块进行分离。将巧克力棕色砂质固体用冷的1:1v:v甲醇/水(80mL, 74.2g)洗涤。允许湿饼(70.58g)风干过夜至恒定质量,给出标题化合物为棕色固体(52.3g, 94.1wt%, 其由HPLC内标法测定得知, 49.23g活性物质, 73.5%收率)。

[0092] 实施例9:3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸



[0094] 向100mL的3-颈圆底烧瓶装入3-溴丙酸(500mg, 3.27mmol)和甲醇(10mL),加入氢氧化钾(KOH, 403mg, 7.19mmol),随后加入3,3,3-三氟丙烷-1-硫醇(468mg, 3.60mmol)。将混合物在50℃加热4小时,之后将其用2N盐酸酸化,用甲基叔丁基醚(MTBE, 2×10mL)萃取。将有机层浓缩至干燥,提供浅黄色油(580mg, 88%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.83 (td, $J=7.1$, 0.9Hz, 2H), 2.78-2.64 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 2H)。

[0095] 3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸的替代合成路线

[0096] 向100mL不锈钢帕尔(Parr)反应器装入偶氮二异丁腈(AIBN, 0.231g, 1.41mmol), 甲苯(45mL), 3-巯基丙酸(3.40g, 32.0mmol), 和辛基酰苯(octanophenone) (526.2mg) 作为内标, 并且将其用氮吹扫和压力检查。将反应器用干冰冷却, 将3,3,3-三氟丙烯(3.1g, 32.3mmol)冷凝到反应器中。将冰浴除去, 将反应器加热至60℃, 搅拌27小时。反应的内部收率通过使用辛基酰苯内标确定为80%。释放压力, 将粗制混合物从反应器取出。将混合物通过旋转蒸发浓缩, 加入50mL 10%氢氧化钠。将溶液用甲基叔丁基醚(50mL)洗涤, 然后将其用6N盐酸酸化至pH~1。将产物用100mL甲基叔丁基醚萃取, 经硫酸镁(MgSO_4)干燥, 过滤, 浓缩, 给出粗制标题化合物为油(5.34g, 26.4mmol, 83%, 87.5面积%, 根据GC得知): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.83 (td, $J=7.1$, 0.9Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 4H), 2.47-2.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 177.68, 125.91 (q, $J=277.1\text{Hz}$), 34.58 (q, $J=28.8\text{Hz}$), 34.39, 26.63, 24.09 (q, $J=3.3\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -66.49。

[0097] 3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸的替代合成路线

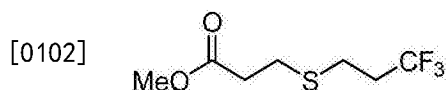
[0098] 向250mL三颈圆底烧瓶装入甲苯(81mL)并且用干冰/丙酮浴冷却至<-50℃。将3,3,3-三氟丙烯(10.28g, 107.0mmol)鼓泡到溶剂中, 除去冰浴。加入3-巯基丙酸(9.200g, 86.70mmol)和2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(1.070g, 4.170mmol), 打开长波灯(366nm, 4瓦特UVP灯)(起始温度:-24℃)。反应由于来自灯的热而达到27.5℃的高温。将反应在不可见光搅拌4小时。4小时之后, 关闭不可见光, 将反应通过旋转蒸发(41℃, 6mm Hg)浓缩, 给出浅黄色的油(18.09g, 51:1的线性:支化异构体, 90wt%的线性异构体, 通过GC内标法分析得知, 16.26g活性物质, 93%)。将粗制物质溶解在10%氢氧化钠w/w(37.35g)中, 用甲苯(30mL)洗涤, 除去非极性杂质。将水层用盐酸(2N, 47.81g)酸化至pH~2-3, 用甲苯(50mL)萃取。将有机层用水(40mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 通过旋转蒸发浓缩, 给出浅黄色的油(14.15g, 34:1的线性:支化异构体, 94wt%线性异构体, 通过GC内标法分析得知, 13.26g活性物质, 76%)。

[0099] 3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸的替代合成

[0100] 向100mL不锈钢帕尔反应器装入3-巯基丙酸(3.67g, 34.6mmol), 甲苯(30.26g), 和2,2'-偶氮双(4-甲氧基-2,4-二甲基)戊腈(V-70, 0.543g, 1.76mmol), 将反应器用干冰/丙酮浴冷却, 用氮吹扫, 压力检查。将3,3,3-三氟丙烯(3.20g, 33.3mmol)经由转移筒体加入, 允许反应温热至20℃。24小时之后, 将反应加热至50℃ 1小时, 分解任何残留的V-70引发剂。允许反应冷却到室温。将溶液通过旋转蒸发浓缩, 提供标题化合物(6.80g, 77.5wt%线性异构体, 通过GC内标法分析得知, 5.27g活性物质, 76%, 200:1线性:支化, 通过GC得知,

40:1线性:支化,通过氟NMR得知)。

[0101] 实施例10:3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸甲酯(化合物10.6)



[0103] 向100mL不锈钢帕尔反应器装入偶氮二异丁腈(0.465g,2.83mmol),甲苯(60mL),和3-巯基丙酸甲酯(7.40g,61.6mmol),将其用氮吹扫和压力检查。将反应器用干冰冷却,将3,3,3-三氟丙烯(5.7g,59.3mmol)冷凝到反应器中。除去冰浴,将反应器加热至60℃和搅拌至24小时。停止加热,使反应在室温放置过夜。将混合物从反应器除去,浓缩为黄色液体。将液体通过真空蒸馏(2托,85℃)蒸馏,收集三个馏分:馏分1(1.3g,6.01mmol,10%,70.9面积%,通过GC得知),馏分2(3.7g,17.1mmol,29%,87面积%,通过GC得知),馏分3(4.9g,22.7mmol,38%,90.6面积%,通过GC得知):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.71(s,3H),2.82,(td,J=7.3,0.7Hz,2H),2.75-2.68(m,2H),2.63(td,J=7.2,0.6Hz,2H),2.47-2.31(m,2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ172.04,125.93(q,J=277.2Hz),51.86,34.68(q,J=28.6Hz),34.39,27.06,24.11(q,J=3.3Hz);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ-66.53。

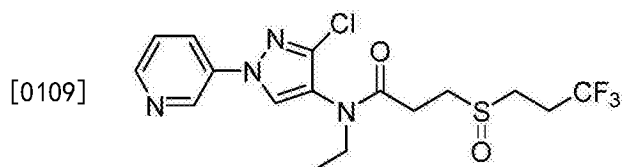
[0104] 3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸甲酯的替代合成路线

[0105] 向500mL三颈圆底烧瓶装入甲苯(200mL),用干冰/丙酮浴冷却至<-50℃。将3,3,3-三氟丙烯(21.8g,227mmol)通过使气体鼓泡经过冷却溶剂冷凝到反应中,除去冰浴。加入3-巯基丙酸甲酯(26.8g,223mmol)和2,2-二甲氧基-2-苯基-苯乙酮(2.72g,10.61mmol),将置于2厘米玻璃壁内的UVP灯(4瓦特)转换到长波功能(366纳米)。反应由于来自灯的热而达到35℃。4小时之后,所有三氟丙烯为反应消耗或煮沸出反应。将灯关闭,将反应在室温搅拌过夜。22小时之后,更多三氟丙烯(3.1g)在室温鼓泡经过混合物,将灯打开另外2小时。反应已达到93%的转化,因此不再加入三氟丙烯。将灯关闭,混合物在旋转蒸发器(40℃,20托)上浓缩,给出黄色液体(45.7g,21.3:1线性:支化异构体,75wt%纯的线性异构体,其通过GC内标分析确定,34.3g活性物质,71%的罐内收率)。

[0106] 3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸甲酯的替代合成路线

[0107] 向100mL不锈钢帕尔反应器装入3-巯基丙酸甲酯(4.15g,34.5mmol),甲苯(30.3g),和2,2'-偶氮双(4-甲氧基-2,4-二甲基)戊腈(V-70,0.531g,1.72mmol),将反应器用干冰/丙酮浴冷却,用氮吹扫,压力检查。将3,3,3-三氟丙烯(3.40g,35.4mmol)经由转移筒体加入,允许反应温热至20℃。23小时之后,将反应加热至50℃ 1小时,分解任何残留的V-70引发剂。允许反应冷却到室温。将溶液浓缩,提供标题化合物(7.01g,66%,70.3wt%线性异构体,通过GC内标法分析得知,4.93g活性物质,66%,24:1线性:支化,通过GC得知,18:1线性:支化,通过氟NMR得知)。

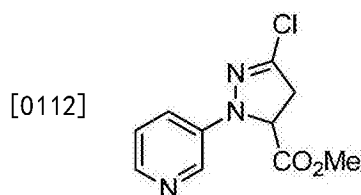
[0108] 实施例11:N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)亚砷基)丙酰胺(化合物11.6)



[0110] 将N-(3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-乙基-3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)

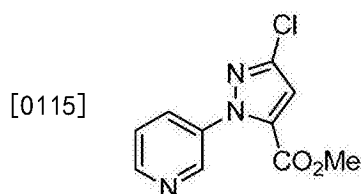
丙酰胺 (57.4g, 141mmol) 在甲醇 (180mL) 中搅拌。向所得溶液使用注射器逐滴加入过氧化氢 (43.2mL, 423mmol)。将溶液在室温搅拌6小时, 在该时间点LCMS分析表明, 原料耗尽。将混合物倒入二氯甲烷 (360mL) 中, 用含水碳酸钠 (Na_2CO_3) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 提供浓稠的黄色油状物。将粗制产品由急骤柱层析使用0-10% 甲醇/乙酸乙酯作为洗脱液纯化, 将纯馏分合并, 浓缩, 提供所需产物为油状物 (42.6g, 68%) : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (dd, $J=2.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (ddd, $J=8.4, 2.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (ddd, $J=8.4, 4.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.61 (q, $J=7.4, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); ESIMS m/z 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0111] 实施例12: 3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6c)



[0113] 将(E)-2-(2-(吡啶-3-基)亚肼基)乙酸盐 (13.6g, 64.1mmol) 在乙酸乙酯 (250mL) 中搅拌。加入N-氯代丁二酰亚胺 (17.9g, 131mmol) 和反应搅拌10分钟。加入丙烯酸甲酯 (35.2mL, 385mmol), 随后加入碳酸氢钾 (19.4g, 192mmol)。加入水 (0.05mL), 将混合物在18℃搅拌。反应温度从18℃经1小时升至21℃和反应搅拌20小时。加入水 (300mL) 以及饱和碳酸钠水溶液 (~100mL)。将混合物通过Celite®过滤, 将滤液用乙酸乙酯 (2×500mL) 萃取。将有机层干燥, 浓缩。将残留物通过急骤柱层析使用50-100% 乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化, 提供所需产物为橙色油状物 (10.1g, 62.5%) : ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J=2.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.4, 2.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (ddd, $J=8.5, 4.7, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.81 (dd, $J=12.4, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (dd, $J=17.8, 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.34 (dd, $J=17.8, 6.9\text{Hz}$, 1H); ESIMS m/z 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0114] 实施例13: 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (6d)

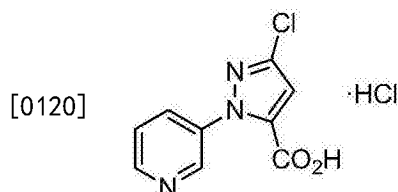


[0116] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (2.63g, 11.0mmol) 在0℃于四氢呋喃 (50mL) 和水 (50mL) 中搅拌。分批加入硝酸铈(IV) 二铵 (15.0g, 27.4mmol), 将反应在室温搅拌18小时。薄层色谱法分析表明原料耗尽。将混合物用乙酸乙酯 (2×300mL) 萃取, 将有机层干燥, 浓缩。将残留物通过急骤柱层析使用50-100% 乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化。将纯馏分浓缩, 提供所需产物为黄色固体 (1.50g, 52%) : mp 99-102℃; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.83 (dd, $J=5.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.35 (ddd, $J=8.3, 2.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (ddd, $J=8.3, 5.2, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 158.34, 149.90, 146.89, 141.39, 136.09, 134.77, 133.30, 123.14, 112.01, 52.53; ESIMS m/z 238 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0117] 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯的替代合成路线

[0118] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(0.500g, 2.09mmol)在丙酮(10mL)中搅拌。一次性加入高锰酸钾(0.330g, 2.09mmol), 将反应在室温搅拌过夜, 此时薄层色谱法分析(70%乙酸乙酯/己烷)表明<50%反应完全。加入另外的高锰酸钾(520mg, 3.29mmol), 反应搅拌另外的4小时。将混合物过滤, 浓缩, 将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机部分经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将残留物通过急骤柱层析使用80-100%乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化, 提供所需产物为白色固体(180mg 36%)。

[0119] 实施例14: 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐(6e)



[0121] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(3.83g, 16.1mmol)在二氧六环(53.7mL)中搅拌。将橙色悬浮液加热直到得到溶液。加入在水(26.9mL)中的氢氧化锂水合物(1.01g, 24.2mmol), 提供暗红色溶液。将反应在室温搅拌1小时, 此时LCMS显示相应酸为主要产物。将橙色混合物浓缩至干燥, 将残留物与4N盐酸在二氧六环(100mL)中混合。将悬浮液加热至回流持续1小时, 允许其冷却至室温。将所得悬浮液过滤, 将滤饼用二氧六环漂洗。将固体在50℃真空干燥, 提供所需产物为白色固体(4.00g, 91%); mp 244-246℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (dd, J=2.5, 0.7Hz, 1H), 8.82 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 8.35 (ddd, J=8.3, 2.4, 1.4Hz, 1H), 7.85 (ddd, J=8.3, 5.2, 0.7Hz, 1H), 7.25 (s, 1H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 158.71, 146.00, 143.44, 140.36, 137.00, 136.83, 125.19, 111.71; ESIMS m/z 224 ([M+H]⁺)。

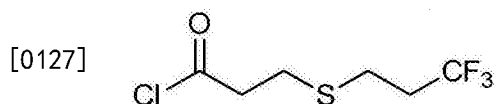
[0122] 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐的替代合成路线

[0123] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(1.5g, 6.0mmol)在浓盐酸(25mL)中搅拌。反应混合物加热回流, 提供黄色溶液。加热过夜之后, 固体已经沉淀, 混合物的LCMS分析表明反应完全。允许混合物冷却至室温, 加入二氧六环(50mL)。将混合物浓缩至干燥。加入乙腈(50mL), 将所得混合物浓缩。将残留物在40℃真空干燥, 提供所需产物为黄色固体(1.6g, 97%)。

[0124] 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐的替代合成路线

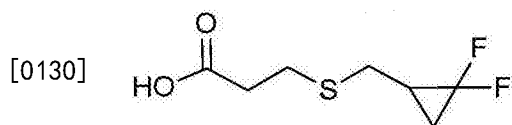
[0125] 向3-颈圆底烧瓶(100mL)装入3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.200g, 0.795mmol)和盐酸(37%, 4mL)。将反应在90℃加热18小时和允许冷却至20℃。将二氧六环(5mL)加入至所得悬浮液, 浓缩至干燥。加入二氧六环(5mL), 将悬浮液再次浓缩, 提供白色固体。加入二氧六环(5mL), 将所得悬浮液在20℃搅拌1小时。将固体过滤, 将固体用二氧六环(2mL)漂洗。将滤饼在20℃于真空下干燥, 提供标题化合物为白色固体(0.218g, 100%); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (dd, J=2.5, 0.7Hz, 1H), 8.84 (dd, J=5.3, 1.4Hz, 1H), 8.41 (ddd, J=8.3, 2.5, 1.4Hz, 1H), 7.88 (ddd, J=8.3, 5.2, 0.7Hz, 1H), 7.26 (s, 1H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 158.71, 146.00, 143.44, 140.36, 137.76, 137.00, 136.83, 125.19, 111.71。

[0126] 实施例15: 3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酰氯



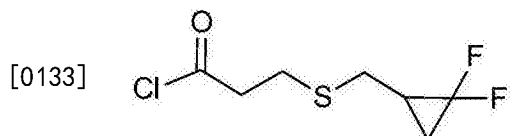
[0128] 向干燥的5L配备有磁搅拌器、氮入口、回流冷凝器和温度计的圆底烧瓶装入在二氯甲烷(3L)中的3-((3,3,3-三氟丙基)硫基)丙酸(188g, 883mmol)。然后经50分钟逐滴加入亚硫酰氯(525g, 321mL, 4.42mol)。将反应混合物加热至回流(约36℃)2小时,然后冷却至室温。在真空下于旋转式蒸发器上浓缩,随后蒸馏(40托,从123-127℃收集产物),给出标题化合物为透明无色液体(177.3g, 86%) : ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -66.42, -66.43, -66.44。

[0129] 实施例16: 3-(((2,2-二氟环丙基)甲基)硫基)丙酸



[0131] 将粉状氢氧化钾(423mg, 7.54mmol)和2-(溴甲基)-1,1-二氟环丙烷(657mg, 3.84mmol)在室温顺序加入到搅拌的3-巯基丙酸(400mg, 3.77mmol)在甲醇中(2mL)的溶液。将所得白色悬浮液在65℃搅拌3小时,用1N盐酸水溶液猝灭,用乙酸乙酯稀释。分离有机相,将水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,给出标题分子为无色油状物(652mg, 84%) : IR (KBr薄膜) 3025, 2927, 2665, 2569, 1696 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.85 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.56 (m, 4H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.53 (dddd, $J=12.3, 11.2, 7.8, 4.5\text{Hz}$, 1H), 1.09 (dtd, $J=13.1, 7.6, 3.7\text{Hz}$, 1H); ESIMS m/z 195.1 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。

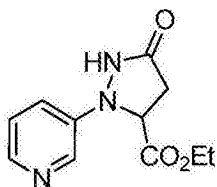
[0132] 实施例17: 3-(((2,2-二氟环丙基)甲基)硫基)丙酰氯



[0134] 在3L配备有顶置式搅拌器、温度探针和加料漏斗和氮入口的3-颈圆底烧瓶中装入在搅拌下立即吸收于二氯甲烷(140mL)中的3-(((2,2-二氟环丙基)-甲基)硫基)丙酸(90.0g, 459mmol)。在室温,在搅拌下逐滴加入在二氯甲烷(100mL)中的亚硫酰氯(170mL, 2293mmol)。将反应混合物加热至40℃,加热2小时。通过 ^1H NMR确定反应完全(取出反应混合物的等份试样,经由旋转式蒸发器浓缩)。允许反应冷却至室温,将混合物转移至干燥的3L圆底烧瓶,经由旋转式蒸发器浓缩。这导致95g蜂蜜色油状物。将内容物通过纸重力过滤,将纸用二乙醚(10mL)漂洗。将漂洗物加入到烧瓶。这给出透明黄色液体。将液体置于旋转式蒸发器上,除去二乙醚。这给出92.4g黄色油状物。将油状物进行库格尔诺(Kugelrohr)蒸馏(bp 100-110℃/0.8-0.9mm Hg),提供标题化合物为无色油状物(81.4g, 81%) : ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.27-3.12 (m, 2H), 2.89 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.67 (ddd, $J=6.8, 2.6, 1.0\text{Hz}$, 2H), 1.78 (ddq, $J=13.0, 11.3, 7.4\text{Hz}$, 1H), 1.64-1.46 (m, 1H), 1.09 (dtd, $J=13.2, 7.7, 3.7\text{Hz}$, 1H)。

[0135] 实施例18: 5-氧代-2-(吡啶-3-基)吡唑烷-3-羧酸乙酯(化合物18.6)

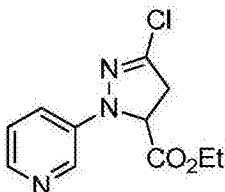
[0136]



[0137] 向4-颈圆底烧瓶(250mL)装入乙醇钠(21wt%在乙醇中,56mL,192mmol)。加入3-胍基吡啶·二盐酸盐(10.0g,55.0mmol),使得温升为20℃至32℃。允许反应冷却至20℃,加入马来酸二乙酯(13.4mL,82.0mmol),将反应在60℃加热3小时。将反应冷却至20℃,用乙酸猝灭。将反应混合物用水(100mL)稀释和用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机物浓缩至干燥,将残留物由急骤柱层析使用乙酸乙酯作为洗脱液纯化至标题化合物为蓝色油状物(6.60g,51%):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.40(s,1H),8.40-8.26(m,1H),8.19(dd,J=4.4,1.6Hz,1H),7.47-7.21(m,2H),4.77(dd,J=9.8,2.1Hz,1H),4.22(qd,J=7.1,1.7Hz,2H),3.05(dd,J=17.0,9.8Hz,1H),1.99(s,1H),1.25(t,J=7.1Hz,3H);¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ170.37,146.60,142.60,137.28,123.54,121.94,65.49,61.32,32.15,20.72,13.94;ESIMS m/z 236([M+H]⁺)。

[0138] 实施例19:3-氯-1-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(化合物19.6)

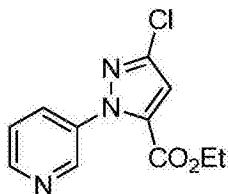
[0139]



[0140] 向3-颈圆底烧瓶(100mL)装入5-氧代-2-(吡啶-3-基)吡唑烷-3-羧酸乙酯(8.50g,36.1mmol)和乙腈(40mL)。装入三氯氧磷(4.05mL,43.4mmol),将反应在60℃加热2小时。将反应冷却至20℃,加入水(100mL)。加入碳酸钠以调节pH至8,将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机层浓缩至干燥,将残留物通过急骤柱层析使用30-80%乙酸乙酯/乙烷作为洗脱液纯化,提供标题化合物为黄色油状物(7.30g,79%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.30(dd,J=2.9,0.8Hz,1H),8.17(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),7.38(ddd,J=8.4,2.8,1.4Hz,1H),7.18(ddd,J=8.4,4.7,0.7Hz,1H),4.79(dd,J=12.4,6.9Hz,1H),4.24(qd,J=7.1,1.1Hz,2H),3.55(dd,J=17.7,12.4Hz,1H),3.33(dd,J=17.8,6.9Hz,1H),1.25(t,J=7.1Hz,3H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ169.65,141.90,141.33,141.09,135.13,123.53,120.37,62.89,62.35,42.45,14.03;ESIMS m/z 254([M+H]⁺)。

[0141] 实施例20:3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

[0142]



[0143] 向3-颈圆底烧瓶(100mL)装入3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-二氢吡唑-5-羧酸乙酯(2.00g,7.88mmol)和乙腈(20mL)。加入氧化锰(IV)(3.43g,39.4mmol),使得温升为20℃至21℃。将反应在60℃搅拌18小时。加入另外的氧化锰(IV)(3.43g,39.4mmol),反应在80℃搅拌6小时。将混合物通过Celite®垫过滤,将垫用乙酸乙酯(20mL)漂洗。将合并的滤液浓缩至

干燥,将残留物由急骤柱层析使用10-60%乙酸乙酯/己烷纯化。将纯馏分浓缩至干燥,干燥之后提供白色固体(1.84g,93%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79 (ddd, $J=8.2, 2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (ddd, $J=8.2, 4.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.27 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 157.90, 149.88, 147.01, 141.41, 136.24, 135.27, 133.34, 123.11, 111.97, 61.87, 13.98; ESIMS m/z 252 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0144] 3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的替代合成路线

[0145] 向小瓶(20mL)装入3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-二氢吡唑-5-羧酸乙酯(0.500g, 1.97mmol)和乙腈(5mL)。加入过硫酸钠(0.799g, 2.96mmol),随后加入硫酸(0.733g, 7.88mmol)(观察到温升)。将反应在60℃加热18小时。将反应冷却至20℃并且倒入水(20mL)中。将混合物用碳酸钠碱化至pH 9,用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将有机层浓缩为残留物,将残留物由急骤柱层析使用50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液纯化,提供标题化合物为白色固体(0.280g,56%)。

[0146] 方法实施例

[0147] 实施例A对于桃蚜(“GPA”) (桃蚜(*Myzus persicae*)) (MYZUPE.)的生物测定

[0148] GPA为桃树的最重要的蚜虫害虫,导致生长减慢,叶子枯萎,和各种组织死亡。GPA也是危险的,因为其充当将植物病毒例如马铃薯病毒Y和马铃薯卷叶病毒运输至茄科/马铃薯科茄科(Solanaceae)成员,和各种花叶病毒运输至许多其他粮食作物的媒介物。GPA侵袭尤其如下植物:花椰菜,牛蒡,白菜,胡萝卜,花椰菜,萝卜(daikon),茄子,绿豆,生菜,澳洲坚果(macadamia),木瓜,辣椒,甘薯,西红柿,豆瓣菜,和西葫芦(zucchini)。GPA也侵袭许多观赏作物,例如康乃馨,菊花,开花的白菜(flowering white cabbage),一品红(poinsettia)和玫瑰。GPA已发展为对许多农药有抗性。

[0149] 本申请披露的几个分子针对GPA使用下述程序进行测试。

[0150] 将生长在3英寸罐中、具有2-3小片(3-5cm)真叶的甘蓝幼苗用作测试底物。幼苗在化学施用之前的一天由20-5-GPA(无翅成虫和若虫阶段)侵染。单根幼苗的四个桩子(post)用于各处理。测试化合物(2mg)溶解在2mL丙酮/甲醇(1:1)溶剂中,形成1000ppm测试化合物的储备溶液。将储备溶液用0.025%吐温20在水中稀释5倍,得到在200ppm测试化合物的溶液。将手持式吸尘器式喷雾器用于将溶液喷雾到甘蓝叶的两侧直到流出。将参考植物(溶剂对照)用仅含有20体积%的丙酮/甲醇(1:1)溶剂的稀释剂喷雾。将经处理的植物在分级之前于约25℃和环境相对湿度(RH)在保藏室中保持三天。通过在显微镜下计数每株植物的活蚜虫个数进行评价。防治%通过使用如下阿博特(Abbott)校正公式测量(W.S.Abbott, “A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide” J.Econ.Entomol 18 (1925), pp.265-267)。

[0151] 校正的防治% = $100 * (X - Y) / X$

[0152] 其中

[0153] X = 溶剂对照植物上的活蚜虫个数,和

[0154] Y = 经处理的植物上的活蚜虫个数

[0155] 结果显示于标题为“表1: GPA (MYZUPE) 和甘薯粉虱-爬行物(sweetpotato whitefly-crawler) (BEMITA) 评级量表”的表中。

[0156] 实施例B对于甘薯粉虱爬行物(烟粉虱(*Bemisia tabaci*)) (BEMITA.)的生物测定

[0157] 自十九世纪后叶,甘薯粉虱即烟粉虱 (*Bemisia tabaci*) (粉虱 (*Gennadius*)) 在美国就已经有记录。1986年,烟粉虱 (*Bemisia tabaci*) 在佛罗里达州变为极端经济害虫。粉虱通常以其寄主植物叶片的下表面为食。从卵孵化开始,微小爬行物阶段就在叶片周围移动直到叶片插入爬行物极小、线状的口器,从而通过从韧皮部吸吮汁液进食。成虫和若虫分泌蜜露(主要从韧皮部取食植物的糖),蜜露是一种粘稠液体,其中生长暗黑色霉菌。严重侵染成虫及子代可导致幼苗死亡,或长成植物的活力减弱或收成降低,这仅因为去除汁液。蜜露可棉粘在一起,使得难以捕获(gin),因此价值降低。烟霉生长在蜜露覆盖的底物上,使叶子见不到光,减少光合作用,降低农作物品质等级。它传播植物病原病毒,所述病毒从未侵袭栽培作物和诱导植物生理失调,例如番茄不规则成熟和西葫芦(squash)银叶病。粉虱对许多以前有效的杀虫剂有抗性。

[0158] 将生长在3英寸罐中、具有1小片(3-5cm)真叶的棉花植物在测试底物使用。将植物置于具有粉虱成虫的室内。允许成虫产卵2-3天。2-3天产卵期之后,将植物从成虫粉虱室取出。将成虫使用手持Devilbliss喷雾器(23psi)从树叶吹落。将卵侵染的植物(每株植物100-300个卵)在82°F和50%RH置于保藏室内5-6天用于卵孵化和爬行物阶段发育。四株棉花植物用于各处理。将化合物(2mg)溶解在1mL丙酮溶剂中,形成2000ppm储备溶液。将储备溶液用0.025%吐温20在水中稀释10倍,得到在200ppm的测试溶液。手持Devilbliss喷雾器用于将溶液喷雾到棉叶两侧直到流出。参考植物(溶剂对照)仅用稀释剂喷雾。分级之前,将经处理的植物在约82°F和50%RH保持在保藏室中8-9天。通过在显微镜下计数每株植物的活若虫个数进行评价。杀虫活性通过使用阿博特(Abbott)校正公式(参见上述)测量并且显示于表1中。

[0159] 表1 GPA (MYZUPE) 和甘薯粉虱-爬行物 (BEMITA) 评级量表

[0160]

实施例化合物	BEMITA	MYZUPE
6a	B	B
6b	D	B
6c	A	B
6d	D	B
6e	D	B
化合物8.6	A	A
化合物11.6	A	A
化合物18.6	B	B
化合物19.6	B	B

死亡率的防治%

评级

80-100

A

[0161] 大于 0 - 小于 80

B

未能测试

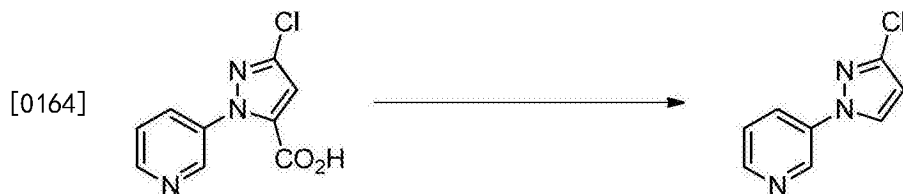
C

该生物测定中未注意到活性

D

[0162] 对比实施例

[0163] 实施例CE-5:3-氯-N-乙基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-胺



[0165] 尝试用硫酸脱羧:

[0166] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐 (1.00g, 2.50mmol) 溶解在温热的环丁酮 (12.5mL) 中。加入硫酸 (1.35mL, 25.0mmol), 将反应混合物加热至100℃。搅拌1小时之后, LCMS表明, 未发生反应。将反应在130℃进一步加热2小时, 在该时间点LCMS表明没有变化。加入另外的硫酸 (4mL), 将反应在150℃加热2小时, 此时LCMS显示新的主峰, 其不对应于所需产物。

[0167] 尝试用三氟乙酸钪 (II) /三氟乙酸脱羧:

[0168] 将3-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸盐 (1.00g, 2.50mmol) 溶解在二甲基亚砜 (0.625mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (11.9mL) 的混合物中。加入三氟乙酸 (1.93mL, 25.0mmol), 随后加入三氟乙酸钪 (II) (0.332g, 1.00mmol)。将反应在100℃加热过夜, 此时LCMS表明, 已经发生反应但未形成所需产物。

[0169] 应该理解的是, 虽然根据详细阐述的具体实施方式在本申请中描述了本发明, 但通过说明本发明一般原则的方式给出这种实施方式, 本发明不必限于此。在不脱离本发明真正的精神和范围的前提下, 对于本领域技术人员来说, 任何给定的物质、工艺步骤或化学式中的某些修改和变化将容易变得显而易见, 应当认为所有这种修改和变化都在所附权利要求的范围内。