(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105407724 B
(45)授权公告日 2017.06.09

(21)申请号 201380072451.X
(22)申请日 2013.12.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105407724 A
(43)申请公布日 2016.03.16
(30)优先权数据
61/736,830 2012.12.13 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.08.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/074604 2013.12.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/093591 EN 2014.06.19

(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 P·L·约翰逊 J·M·伦加 N·C·詹彼得罗 G·T·惠特克 C·加利福德
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 王国祥

(51)Int.Cl.
A01N 43/40(2006.01)
(56)对比文件
WO 03087056 A1,2003.10.23,
安欣.CN201380072451X.《STN检索报告》.2016,第1-3页.
审查员 安欣

权利要求书6页 说明书39页

(54)发明名称

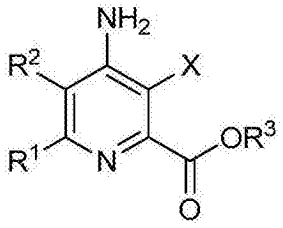
制备4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法

(57)摘要

4-氨基-3-氯-6-(取代的)吡啶甲酸酯由二氟乙酸或三氟乙酸,作为保护基团的三苯基甲基胺或叔丁基胺,3,3-二烷氧基丙-1-炔和取代的亚甲基胺通过一系列步骤制备。更特别地,本申请提供了由非吡啶来源制备4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法。这些吡啶甲酸酯可用作除草剂。

CN 105407724 B

1.制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法



I

其中

X表示Cl,Br或I,

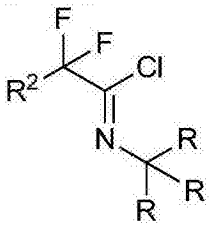
R^1表示H,C_1-C_6烷基,C_3-C_6环烷基,C_4-C_6环烷基烷基,C_3-C_6杂环,C_2-C_4烯基,或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基,所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基,

R^2表示H或F,以及

R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基,

所述方法包括以下步骤:

a)使二氟乙酸或三氟乙酸与三苯基甲基胺或叔丁基胺在三芳基膦和三烷基胺碱的存在下在四氯化碳溶剂中接触从而制备2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)



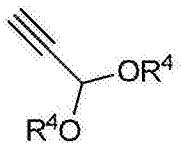
A

其中

R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5,和

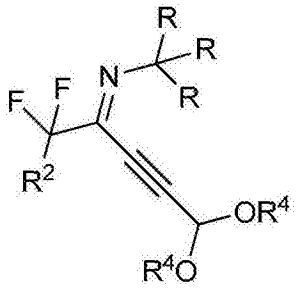
R^2表示H或F;

b)使2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)与3,3-二烷氧基丙-1-炔(式B)在碘化亚铜(I)、碱金属碘化物和碱金属磷酸盐的存在下在极性非质子溶剂中接触,从而制备式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛



B

其中R^4表示C_1-C_4烷基,



C

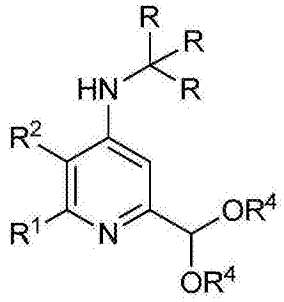
其中R、R^2和R^4如前限定；

c)在无机碱金属碱的存在下在极性非质子溶剂中在环境温度至100℃的温度使用式D的胺使式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛环化，从而制备式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)-吡啶-2-二烷基缩醛



D

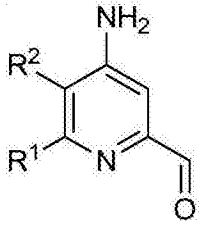
其中R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，



E

其中R、R^1、R^2和R^4如前限定；

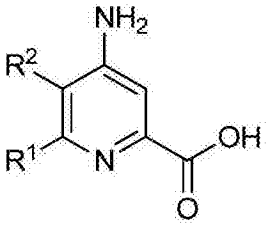
d)用无机酸在极性溶剂中使式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)吡啶-2-二烷基缩醛脱保护和水解，从而制备式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛



F

其中R^1和R^2如前限定；

e)用碱金属亚氯酸盐在无机酸和次氯酸清除剂的存在下在含水醇溶剂中将式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛氧化，从而制备式G的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸

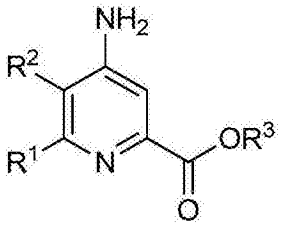


G

其中R^1和R^2如前限定；

f)用式R^3Y的化合物使式G的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸酯化，从而制备式H的4-氨基-

6-(取代的)吡啶甲酸酯,其中,Y表示OH,Cl,Br,或I,以及R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基,

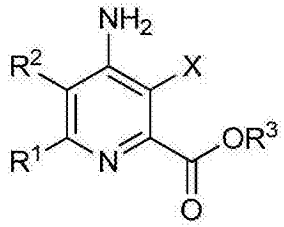


H

其中R^1、R^2和R^3如前限定;和

g)用卤素源使式H的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸酯氯化,从而制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯。

2.制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法



I

其中

X表示Cl,Br或I,

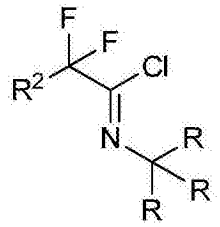
R^1表示H,C_1-C_6烷基,C_3-C_6环烷基,C_4-C_6环烷基烷基,C_3-C_6杂环,C_2-C_4烯基,或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基,所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基,

R^2表示H或F,以及

R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基,

所述方法包括以下步骤:

a)使二氟乙酸或三氟乙酸与三苯基甲基胺或叔丁基胺在三芳基膦和三烷基胺碱的存在下在四氯化碳溶剂中接触,从而制备2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)



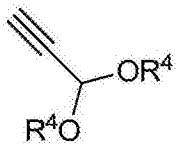
A

其中

R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5,和

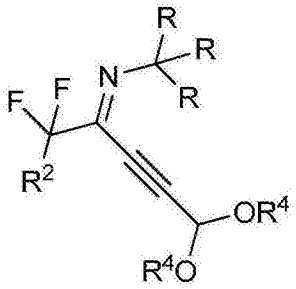
R^2表示H或F;

b)使2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)与3,3-二烷氧基丙-1-炔(式B)在碘化亚铜(I)、碱金属碘化物和碱金属磷酸盐的存在下在极性非质子溶剂中接触,从而制备式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛



B

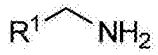
其中R^4表示C_1-C_4烷基，



C

其中R、R^2和R^4如前限定；

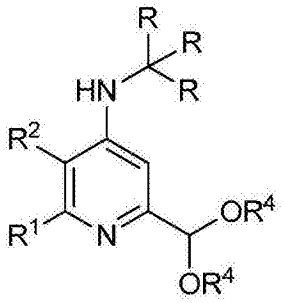
c)在无机碱金属碱的存在下在极性非质子溶剂中在环境温度至100℃的温度使用式D的胺使式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛环化，从而制备式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)-吡啶-2-二烷基缩醛



D

其中

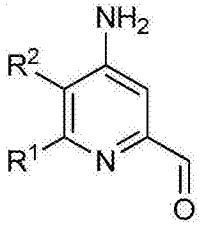
R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，



E

其中R、R^1、R^2和R^4如前限定；

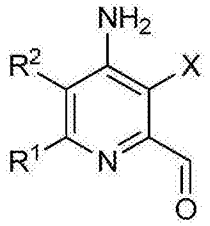
d)用无机酸在极性溶剂中使式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)吡啶-2-二烷基缩醛脱保护和水解，从而制备式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛



F

其中R^1和R^2如前限定；

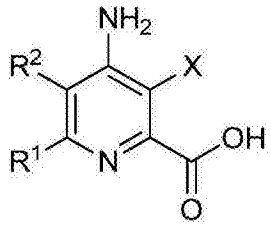
e)用卤素源使式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛卤化，从而制备式J的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲醛



J

其中R^1、R^2和X如前限定；

f)用碱金属亚氯酸盐在无机酸和次氯酸清除剂的存在下在含水醇溶剂中将式J的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲醛氧化，从而制备式K的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸

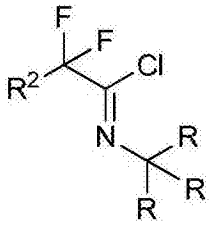


K

其中R^1、R^2和X如前限定；和

g)用式R^3Y的化合物使式K的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯化，从而制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯，其中，Y表示OH，Cl，Br，或I，和R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基。

3.式A的化合物



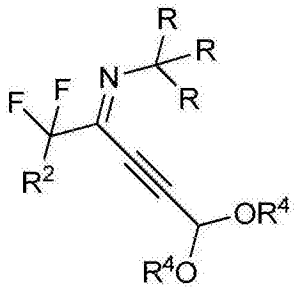
A

其中

R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，和

R^2表示H或F。

4.式C的化合物



C

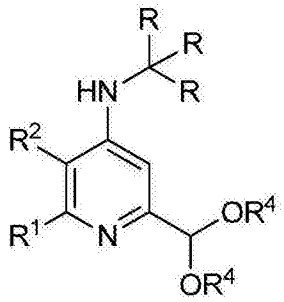
其中

R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，

R^2表示H或F，和

R^4表示C_1-C_4烷基。

5.式E的化合物



E

其中

R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，

R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，

R^2表示H或F，和

R^4表示C_1-C_4烷基。

制备4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法

技术领域

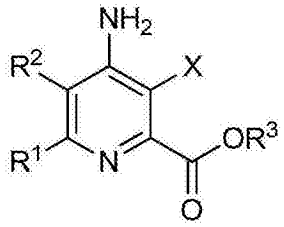
[0001] 本申请提供了制备4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法。更特别地,本申请提供了由非吡啶来源制备4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法。

背景技术

[0002] 美国专利6,784,137 B2和7,314,849 B2特别描述了某些4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(芳基)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(芳基)吡啶甲酸酯化合物以及它们作为除草剂的用途。美国专利7,432,227 B2特别描述了某些4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(烷基)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(烷基)吡啶甲酸酯化合物以及它们作为除草剂的用途。这些专利的每一篇均描述了如下制备4-氨基-5-氟-3-卤代吡啶甲酸酯起始原料:用1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸酯)将相应的5-未取代的吡啶氟化。这些专利的每一篇也均描述了由偶联反应制备4-氨基-6-(芳基)吡啶甲酸酯,所述偶联反应包括具有容易离去的基团的甲基吡啶或其在甲基吡啶环的6位的金属衍生物。有利的是,不依赖于金属辅助的偶联来制备4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯。有利的是,由非吡啶来源有效和高收率地制备4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯。也有利的是,不依赖于用昂贵的氟化剂如1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸酯)在吡啶环的5位进行直接氟化来制备4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯。

发明内容

[0003] 本申请提供了由非吡啶来源无需金属辅助的偶联且无需用昂贵的氟化剂如1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸酯)氟化即可制备4-氨基-3-卤代-5-氟-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法。更特别地,本申请提供了制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法

[0004] 

I

[0005] 其中

[0006] X表示Cl,Br或I,

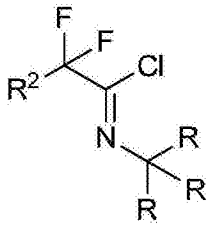
[0007] R^1表示H,C_1-C_6烷基,C_3-C_6环烷基,C_4-C_6环烷基烷基,C_3-C_6杂环,C_2-C_4烯基,或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基,所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基,

[0008] R^2表示H或F，和

[0009] R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基，

[0010] 所述方法包括以下步骤：

[0011] a)使二氟乙酸或三氟乙酸与三苯基甲基胺或叔丁基胺在三芳基膦和三烷基胺碱的存在下在四氯化碳溶剂中接触从而制备2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)

[0012] 

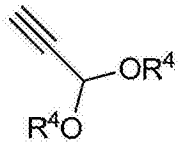
A

[0013] 其中

[0014] R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，和

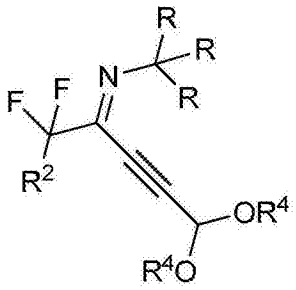
[0015] R^2表示H或F；

[0016] b)使2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)与3,3-二烷氧基丙-1-炔(式B)在碘化亚铜(I)、碱金属碘化物和碱金属磷酸盐的存在下在极性非质子溶剂中接触，从而制备式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛

[0017] 

B

[0018] 其中R^4表示C_1-C_4烷基，

[0019] 

C

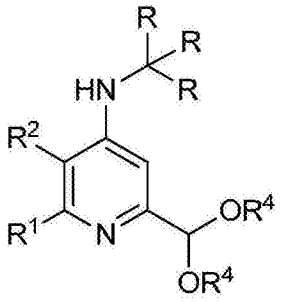
[0020] 其中R、R^2和R^4如前限定；

[0021] c)在无机碱金属碱的存在下在极性非质子溶剂中在约环境温度至约100℃的温度使用式D的胺使式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛环化，从而制备式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)-吡啶-2-二烷基缩醛

[0022] 

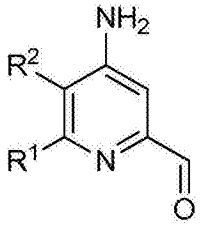
D

[0023] 其中R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，

[0024]  E

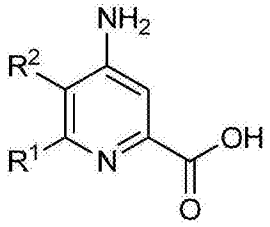
[0025] 其中R、R^1、R^2和R^4如前限定；

[0026] d)用无机酸在极性溶剂中使式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)吡啶-2-二烷基缩醛脱保护和水解，从而制备式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛

[0027]  F

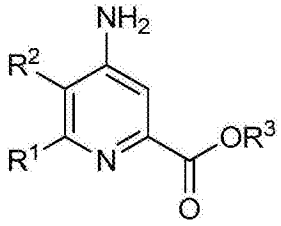
[0028] 其中R^1和R^2如前限定；

[0029] e)用碱金属亚氯酸盐在无机酸和次氯酸清除剂的存在下在含水醇溶剂中将式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛氧化，从而制备式G的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸

[0030]  G

[0031] 其中R^1和R^2如前限定；

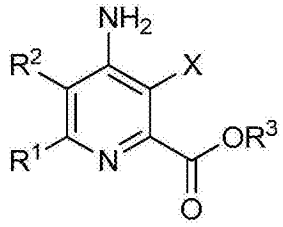
[0032] f)用式R^3Y的化合物使式G的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸酯化，从而制备式H的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸酯，其中Y表示OH，Cl，Br，或I，以及R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基，

[0033]  H

[0034] 其中R^1、R^2和R^3如前限定；和

[0035] g)用卤素源使式H的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲酸酯氯化，从而制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯。

[0036] 卤化(步骤g))也可以在步骤d)之后立即在醛上进行。因此，本申请也提供了制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯的方法

[0037]  I

[0038] 其中

[0039] X表示Cl，Br或I，

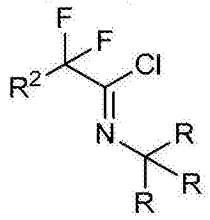
[0040] R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，

[0041] R^2表示H或F，和

[0042] R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基，

[0043] 所述方法包括以下步骤：

[0044] a)使二氟乙酸或三氟乙酸与三苯基甲基胺或叔丁基胺在三芳基膦和三烷基胺碱的存在下在四氯化碳溶剂中接触，从而制备2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)

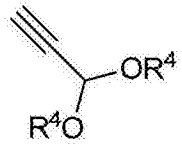
[0045]  A

[0046] 其中

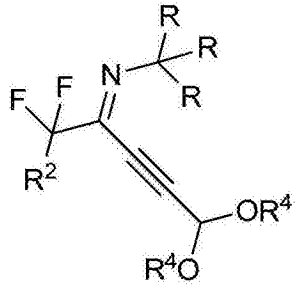
[0047] R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，和

[0048] R^2表示H或F；

[0049] b)使2,2-二氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯或2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基或叔丁基)乙亚胺代酰氯(式A)与3,3-二烷氧基丙-1-炔(式B)在碘化亚铜(I)、碱金属碘化物和碱金属磷酸盐的存在下在极性非质子溶剂中接触，从而制备式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛

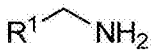
[0050]  B

[0051] 其中R^4表示C_1-C_4烷基，

[0052]  C

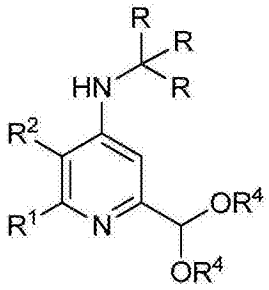
[0053] 其中R、R^2和R^4如前限定；

[0054] c)在无机碱金属碱的存在下在极性非质子溶剂中在约环境温度至约100℃的温度使用式D的胺使式C的(亚氨基)戊-2-炔二烷基缩醛环化，从而制备式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)-吡啶-2-二烷基缩醛

[0055]  D

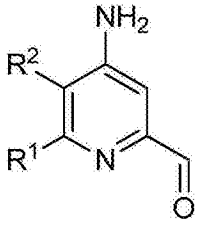
[0056] 其中

[0057] R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，

[0058]  E

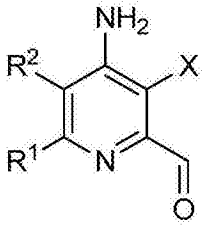
[0059] 其中R、R^1、R^2和R^4如前限定；

[0060] d)用无机酸在极性溶剂中使式E的三苯基甲基或叔丁基保护的4-氨基-6-(取代的)吡啶-2-二烷基缩醛脱保护和水解，从而制备式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛

[0061]  F

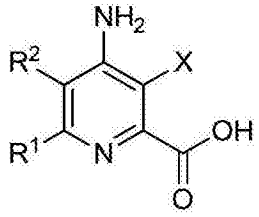
[0062] 其中R^1和R^2如前限定；

[0063] e)用卤素源使式F的4-氨基-6-(取代的)吡啶甲醛卤化，从而制备式J的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲醛

[0064]  J

[0065] 其中R^1、R^2和X如前限定；

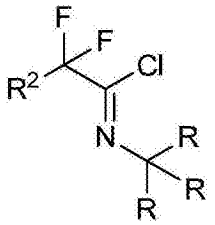
[0066] f)用碱金属亚氯酸盐在无机酸和次氯酸清除剂的存在下在含水醇溶剂中将式J的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲醛氧化，从而制备式K的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸

[0067]  K

[0068] 其中R^1、R^2和X如前限定；和

[0069] g)用式R^3Y的化合物使式K的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯化，从而制备式I的4-氨基-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯，其中Y表示OH，Cl，Br，或I，和R^3表示C_1-C_{12}烷基或未取代或取代的C_7-C_{11}芳基烷基。

[0070] 另一种实施方式是式A的化合物

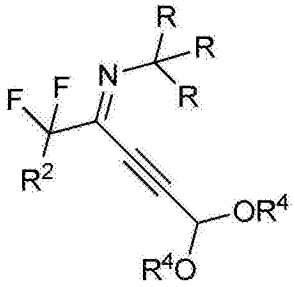
[0071]  A

[0072] 其中

[0073] R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，和

[0074] R^2表示H或F。

[0075] 另一种实施方式是式C的化合物

[0076]  C

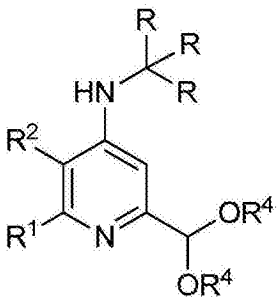
[0077] 其中

[0078] R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，和

[0079] R^2表示H或F，和

[0080] R^4表示C_1-C_4烷基。

[0081] 另一种实施方式是式E的化合物

[0082]  E

[0083] 其中

[0084] R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代

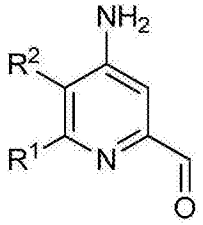
有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，

[0085] R各自表示CH_3或R各自表示C_6H_5，

[0086] R^2表示H或F，和

[0087] R^4表示C_1-C_4烷基。

[0088] 另一种实施方式是式F的化合物

[0089]  F

[0090] 其中

[0091] R^1表示H，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_4-C_6环烷基烷基，C_3-C_6杂环，C_2-C_4烯基，或取代有1至4个下述取代基的苯基、芳基烷基或杂芳基烷基，所述取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基，和

[0092] R^2表示H或F。

具体实施方式

[0093] 本申请使用的术语“烷基”和“链烯基”及派生术语例如“烷氧基”包括它们范围内的直链或支链部分。

[0094] 本申请使用的术语“芳基烷基”是指苯基取代的烷基(其总共具有7至11个碳原子)，例如苄基(-$CH_2C_6H_5$)，2-甲基萘基(-$CH_2C_{10}H_7$)和1-苯乙基或2-苯乙基(-$CH_2CH_2C_6H_5$或-$CH(CH_3)C_6H_5$)。苯基本身可以是未取代的或取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基硫基、C(O)OC_1-C_6烷基，或者其中两个邻近的取代基共同作为-O$(CH_2)_n$O-，其中n＝1或2，条件是所述取代基是空间相容的并且满足化学键接和应变能量的规则。

[0095] 除非另有明确限制，否则术语“卤素”以及派生术语例如“卤代”是指氟，氯，溴和碘。

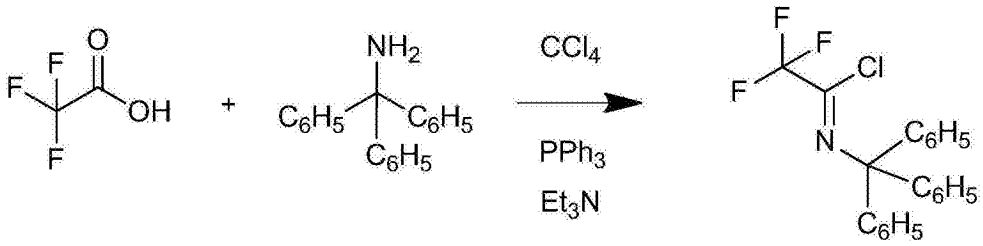
[0096] 取代有1至4个独立选自卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基的苯基可以具有任何选择方向，但是4-取代的苯基、2,4-二取代的苯基、2,3,4-三取代的苯基、2,4,5-三取代的苯基、和2,3,4,6-四取代的苯基异构体是优选的。

[0097] 本申请使用的术语“杂环”是指包含3-6个碳原子和至少一个N、O或S原子的环，例如吡啶、噻唑或四氢呋喃。杂环可以是未取代的或取代有1至4个独立选自具有任何方向的卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或C_1-C_4卤代烷氧基的取代基。杂环可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的。

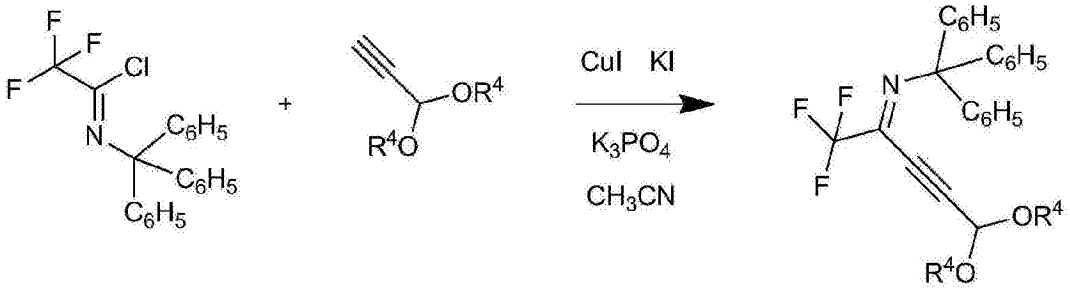
[0098] 本申请使用的术语“杂芳基烷基”是指总共具有4至10个碳原子的杂环取代的烷基，例如噻唑-2-基甲基(-$CH_2C_3H_2NS$)或噻吩-2-基甲基(-$CH_2C_4H_3S$)。

[0099] 4-氨基-5-氟-3-氯-6-(取代的)吡啶甲酸酯由三氟乙酸、三苯基甲基胺、3,3-二烷氧基丙-1-炔和取代的亚甲基胺通过一系列步骤制备。

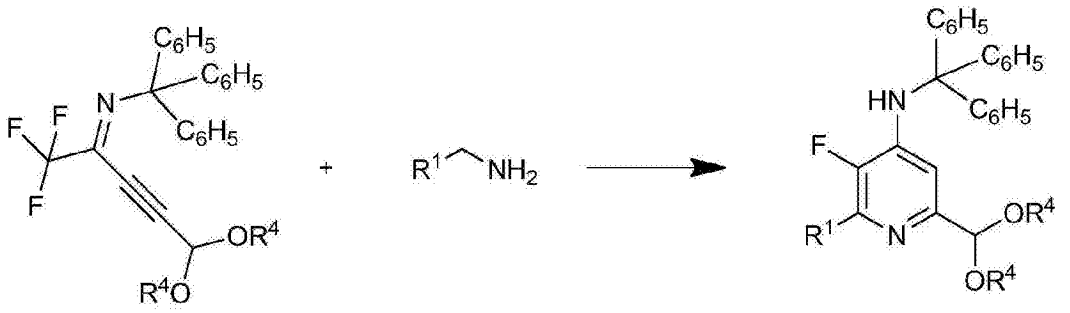
[0100] a)



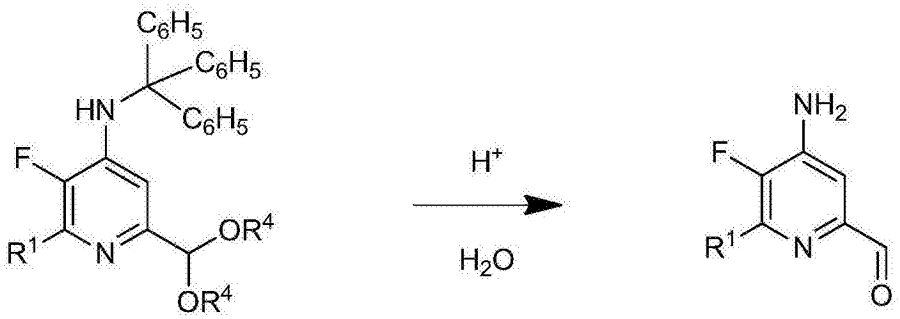
[0101] b)



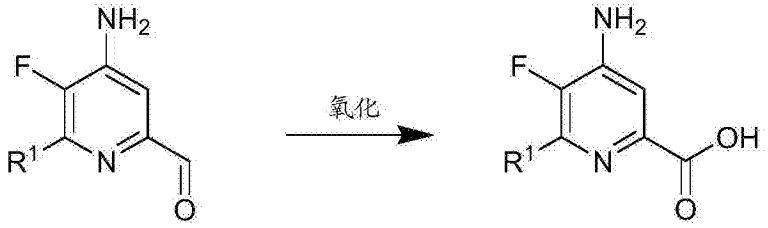
[0102] c)



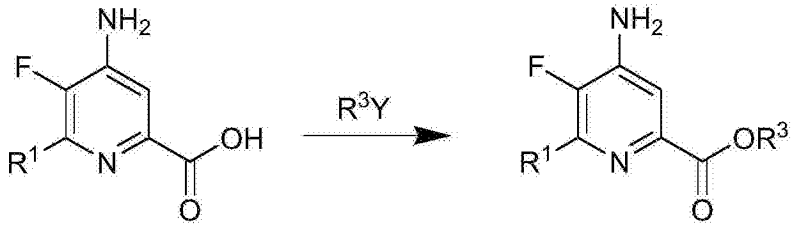
[0103] d)



[0104] e)



[0105] f)



[0106] g) 

[0107] 4-氨基-3-氯-6-(取代的)吡啶甲酸酯类似地由二氟乙酸、三苯基甲基胺、3,3-二烷氧基丙-1-炔和取代的亚甲基胺制备。

[0108] 对于4-氨基-5-氟-3-氯-6-(取代的)吡啶甲酸酯和4-氨基-3-氯-6-(取代的)吡啶甲酸酯两者,三苯基甲基胺保护基团可以由叔丁基胺保护基团代替。

[0109] 在步骤a)中,三氟乙酸与三苯基甲基胺和四氯化碳在三芳基膦和三烷基胺碱的存在下反应,制得2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯。尽管对于每当量三氟乙酸需要一当量的三苯基甲基胺,但是通常便利的是使用过量的三苯基甲基胺,通常过量10至20%。类似地,过量的三烷基胺碱也是优选的。通常方便的是,使用远远过量的三芳基膦,通常过量2至4倍。四氯化碳虽然用作反应物,但是其也便利地用作初始反应的溶剂。反应是放热的,因此便利的是如下控制放热:外部冷却,以及控制向三氟乙酸、三烷基胺和三芳基膦在四氯化碳中的混合物添加三苯基甲基胺的四氯化碳溶液。在初始的放热减弱之后,通常将反应混合物加热至回流,直到完成转化。

[0110] 在典型的反应中,将约3当量三苯基膦和三氟乙酸在四氯化碳中的混合物在冰浴中冷却至约0℃,添加20%过量的三乙胺。继续冷却,缓慢添加约20%过量的三苯基甲基胺在四氯化碳中的溶液。在完成添加之后,将混合物加热至约70℃并保持几小时。在冷却之后,用己烷萃取反应混合物,将溶剂蒸发,得到粗制的2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基)-乙亚胺代酰氯。

[0111] 在步骤b)中,2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯与3,3-二烷氧基丙-1-炔在碘化亚铜(I)、碱金属碘化物和碱金属磷酸盐的存在下在极性非质子溶剂中偶联,制得N-(5,5-二烷氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺。尽管对于每当量乙亚胺代酰氯需要一当量的3,3-二烷氧基丙-1-炔,但是通常便利地使用过量的3,3-二烷氧基丙-1-炔,通常为过量10至20%。类似地,10至20%摩尔过量的碱金属碘化物和碱金属磷酸盐通常是优选的。反应是在碘化亚铜(I)中的催化反应,通常使用约0.1至约0.3当量的碘化亚铜(I)。偶联反应在极性非质子溶剂中在约40℃至约100℃的温度进行。优选的极性非质子溶剂包括:醚,例如四氢呋喃;酯,例如乙酸乙酯;腈,例如乙腈;酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮;和亚砜,例如二甲基亚砜。无水溶剂是优选的,其中尤其优选无水乙腈。

[0112] 在典型的反应中,将2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯和稍微过量的3,3-二乙氧基丙-1-炔与约0.3当量的碘化亚铜(I)和稍微过量的磷酸钾和碘化钾在无水乙腈中混合。将混合物在氮气气氛下在约60℃加热,直到反应完成。冷却之后,将萃取溶剂例如卤化烃与水一起添加到混合物中。回收有机层,用盐水洗涤,并干燥。将溶剂蒸发,得到粗制的N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺。

[0113] 在步骤c)中,N-(5,5-二烷氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺与取代有H、烷基、环烷基、链烯基或(取代的)苯基、芳基烷基或杂芳基烷基的亚甲基胺在无机碱金属碱的存在下在极性非质子溶剂中反应,制得三苯基甲基-保护的4-氨基-5-氟-6-

(取代的)吡啶二烷基缩醛。尽管对于每当量N-(5,5-二烷氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺需要一当量取代的亚甲基胺,但是通常便利地使用过量的取代的亚甲基胺,通常为2至4倍过量。适宜的无机碱金属碱包括锂、钠、钾和铯的氢氧化物、碳酸盐和磷酸盐。碳酸铯是特别优选的。通常,方便的是,使用2至4倍过量的无机碱金属碱。优选的极性非质子溶剂包括:醚,例如四氢呋喃;酯,例如乙酸乙酯;腈,例如乙腈;酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮;和亚砜,例如二甲基亚砜。无水溶剂是优选的,其中尤其优选无水四氢呋喃和二甲基亚砜。反应通常在从约环境温度至约100℃的温度进行。

[0114] 在典型的反应中,将N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺与约2.5至3倍过量的(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)甲胺和约2.5至3倍过量的碳酸铯在无水四氢呋喃中混合。将混合物在约80℃加热,直到反应完成。冷却之后,将萃取溶剂例如卤化烃与水一起添加到混合物中。回收有机层,用盐水洗涤,并干燥。将溶剂蒸发,得到粗制的2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺。

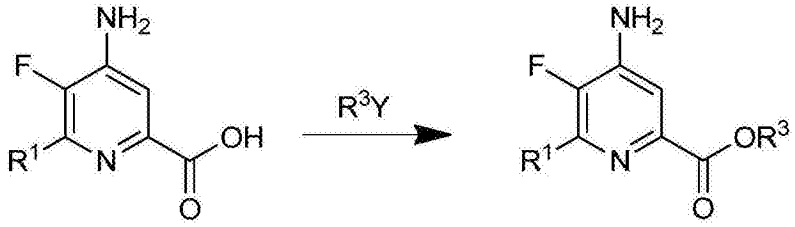
[0115] 在步骤d)中,在极性溶剂中在从约环境温度至约100℃的温度用无机酸处理三苯基甲基-保护的4-氨基-5-氟-6-(取代的)吡啶-2-二烷基缩醛,制得4-氨基-5-氟-6-(取代的)吡啶甲醛。适宜的无机酸包括硫酸和磷酸,其中硫酸是优选的。无机酸通常作为水溶液使用。需要约一当量的无机酸,但是优选过量10至30%。脱保护/水解便利地在极性溶剂例如乙腈与水的混合物中进行。

[0116] 在典型的反应中,在乙腈-水的混合物中用1M(摩尔浓度)硫酸溶液处理2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺。将混合物在回流温度加热,直到反应完成。将混合物添加到二氯甲烷中,分离有机层,用盐水洗涤,并干燥。将溶剂蒸发,得到粗制的4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲醛。

[0117] 在步骤e)中,用碱金属亚氯酸盐在无机酸盐和次氯酸清除剂的存在下在有机溶剂含水混合物中将4-氨基-5-氟-6-(取代的)吡啶甲醛氧化,制得4-氨基-5-氟-6-(取代的)吡啶甲酸。尽管对于将醛氧化为羧酸需要一当量的亚氯酸钠,但是通常便利地使用2-8当量。在水与无机溶剂例如乙腈或叔丁醇的混合物中在稍酸性条件(pH 3-5)下进行氧化反应,所述稍酸性条件通过添加2-10当量的无机酸盐例如磷酸氢二钠实现。为避免由在氧化过程中形成的次氯酸发生不期望的反应,添加2-30当量的清除剂,例如2-甲基-2-丁烯、间苯二酚或氨基磺酸。

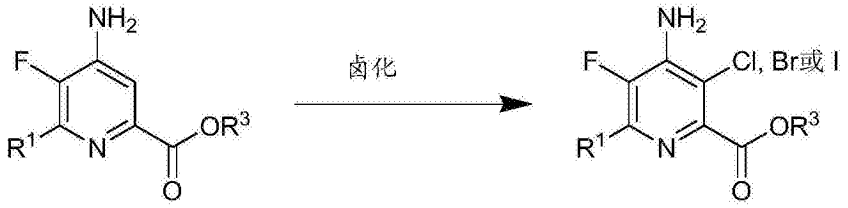
[0118] 在典型的反应中,用过量的亚氯酸钠、20-30当量的2-甲基-2-丁烯和约5当量的磷酸氢二钠在叔丁醇/水混合物中将4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲醛氧化。将混合物在约80℃加热,直到反应完成。冷却之后,用稀盐酸处理混合物,并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离并干燥。蒸发溶剂,得到粗制的4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲酸。

[0119] 在步骤f)中,将4-氨基-5-氟-6-(取代的)吡啶甲酸酯化。吡啶甲酸的酯如下制备:使用任何数目的适当活化剂例如用于肽偶联的那些例如二环己基碳二亚胺(DCC)或羰基二咪唑(CDI)使吡啶甲酸与醇偶联;或者使相应的酸与适当的芳基烷基醇在酸催化剂的存在下反应。或者,酯可以如下制备:使吡啶甲酸与烷基卤化物或芳基烷基卤化物在碱的存在下反应。这些过程是有机化学工作者熟知的,并且描述于,例如,每个专利申请公开2012/0190551A1。

[0120] 

[0121] 在典型的反应中，4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸与稍微过量的苄基溴和约2当量碳酸钾在极性非质子溶剂例如二甲基亚砜或N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中反应。4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲酸苄基酯如下回收：使反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配，分离，并干燥有机层，蒸发溶剂。

[0122] 在步骤g)中，用卤素源使4-氨基-5-氟-6-(取代的)吡啶甲酸酯卤化，制得式I的4-氨基-5-氟-3-卤代-6-(取代的)吡啶甲酸酯。在卤化反应中，通过使3-未取代的吡啶甲酸与卤素源在惰性溶剂中反应将氯、溴或碘原子引入到吡啶甲酸的3-位。

[0123] 

[0124] 当3-位的卤素原子是Cl时，氯源可以是氯单质(Cl_2)本身或试剂例如磺酰氯、N-氯琥珀酰亚胺或1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮。当使用氯单质或磺酰氯时，使用大大过量的氯化剂。当使用氯气时，反应在惰性溶剂(优选地，溶剂为例如二氯甲烷，二氯甲烷-水或乙酸)中进行。当使用磺酰氯时，反应可以在惰性溶剂例如二氯甲烷中进行或在纯的磺酰氯中进行。反应所进行的温度并不关键，但是通常为约0℃至约45℃，优选为约10℃至约30℃。典型的反应通常需要约0.5至约5小时。氯化反应通常在环境大气压进行。

[0125] 当使用的氯化剂是N-氯琥珀酰亚胺或1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮时，反应使用化学计量量的氯化试剂进行。对于使用1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮作为氯化剂的氯化反应，发现乙内酰脲中的两个氯都反应了。反应在惰性极性溶剂例如DMF或乙腈中进行。反应所进行的温度并不关键，但是通常为约20℃至约85℃，优选为约50℃至约80℃。当乙腈用作溶剂时，便利地在回流温度进行反应。典型的反应通常需要约0.5至约5小时。氯化反应通常在环境大气压进行。

[0126] 当3-位的卤素原子是Br时，溴源可以是溴单质(Br_2)本身或试剂例如磺酰溴、N-溴琥珀酰亚胺或1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮。当Br_2用作溴化剂时，可以大大过量使用，且反应在惰性溶剂(优选地，溶剂为例如二氯甲烷，二氯甲烷-水或乙酸)中进行。反应所进行的温度并不关键，但是通常为约0℃至约45℃，优选为约10℃至约30℃。典型的反应通常需要约0.5至约5小时。溴化反应通常在环境大气压进行。

[0127] 当使用的溴化剂是N-溴琥珀酰亚胺或1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮时，反应使用化学计量量的溴化试剂进行。反应在惰性极性溶剂例如DMF或乙腈中进行。反应所进行的温度并不关键，但是通常为约20℃至约85℃，优选为约50℃至约80℃。当乙腈用作溶剂时，便利地在回流温度进行反应。典型的反应通常需要约0.5至约5小时。溴化反应通常在环境大气压进行。

[0128] 当3-位的卤素原子是I时，碘源可以是碘单质(I_2)本身或试剂例如一氯化碘或N-碘琥珀酰亚胺。高碘酸可以与I_2联用。当I_2用作碘化试剂时，可以使用大大过量的I_2，且反应在惰性溶剂(优选地，溶剂为例如二氯甲烷，二氯甲烷-水、甲醇或乙酸)中进行。反应所进行的温度并不关键，但是通常为约0℃至约45℃，优选为约10℃至约30℃。典型的反应通常需要约0.5至约5小时。碘化反应通常在环境大气压进行。

[0129] 在典型的反应中，用0.55当量的1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮在乙腈中处理4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲酸苄基酯。将反应混合物在回流下搅拌1小时。在冷却至室温之后，加入水，使产物沉淀。

[0130] 在其中卤化剂不与醛官能团反应的那些情况下，卤化(步骤g)也可以在式F的醛上进行。

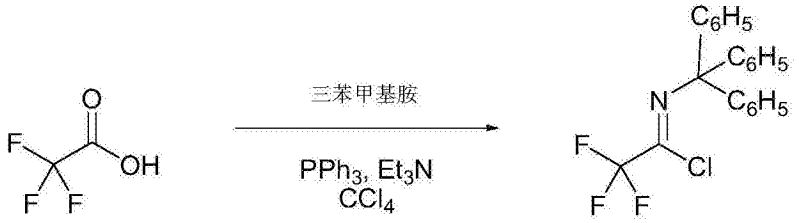
[0131] 通过这些过程任一种获得的产物可以通过常规方法(例如蒸发或萃取)回收，并且可以通过标准过程(例如重结晶或色谱法)纯化。

[0132] 所述实施方式和以下实施例的目的是说明，并不意图限制所附权利要求的范围。在不背离要求保护的主题内容的精神和范围的情况下，关于本申请所述组合物的其它修改、用途、或组合对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0133] 实施例

[0134] 术语吡啶甲酸酯、吡啶甲醛和吡啶甲酸也在本申请分别表示为吡啶-2-甲酸、吡啶-2-甲醛和吡啶-2-甲酸。

[0135] 实施例1. 2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯

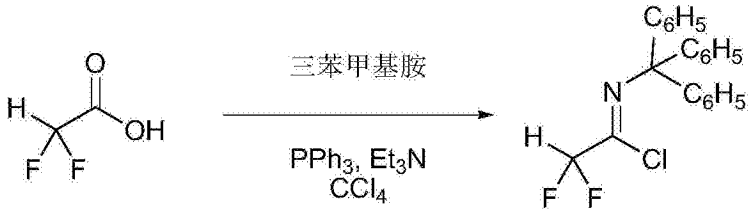
[0136] 

[0137] 向装备有磁力搅拌器、添加漏斗和J-KEM温度探头的1-升(L)三颈圆底烧瓶中装入三苯基甲基胺(24.90克(g)，96毫摩尔(mmol)，Alfa Aesar)和四氯化碳(150毫升(mL))。将溶液在冰浴(<5℃)中冷却并用按份添加的三氟乙酸(6.13mL，80mmol)处理。添加的速率使得保持温度≤10℃。一旦已经将混合物冷却回低于5℃，将其用三乙胺(13.4mL，96mmol，无放热)逐滴处理。一旦完成添加三乙胺，则移走冰浴，用回流冷凝器替换掉添加漏斗，用加热套将反应混合物加热至65℃。然后逐份(每次5-10g)添加三苯基膦(Ph_3P；62.9g，240mmol)。每次添加三苯基膦时，温度先是下降2-3℃然后升至～70℃。将反应混合物冷却至65-66℃，然后添加另外的Ph_3P(在反应混合物中形成沉淀物，Ph_3P=O)。一旦已经添加了全部的三苯基膦，则将反应混合物加热至76℃。

[0138] 在76℃搅拌～2小时(h)之后，将反应混合物冷却至室温，并用己烷(400mL)处理。在快速搅拌～30分钟(min)之后，将混合物过滤通过布式漏斗。使收集的固体再悬浮于己烷(400mL)中，将悬浮液搅拌几分钟，并过滤。将滤液合并，真空浓缩，得到固体。用己烷(～300mL)将固体制浆，将其过滤通过滤纸。将滤液(黄色溶液)真空浓缩，得到14.32g淡黄色固体。将通过过滤移除的固体合并，在己烷(500mL)中搅拌。己烷相的TLC分析显示何为产物。将混合物过滤，将固体再次用己烷(500mL)搅拌。通过将固体真空过滤通过烧结玻璃漏斗

(fritted glass funnel)来将固体除去。将滤液与14.32g淡黄色固体合并。将溶剂真空移除,得到30.37g淡黄色固体。将粗制物质从乙腈(~250mL);冷却之后形成晶体)中结晶。在冰箱中静置2h之后,通过真空过滤移除晶体,并用冷乙腈洗涤。将物质空气干燥几分钟,然后在真空烘箱(40-50℃)中干燥,得到作为细的白色针状物的标题产物(21.97g,73%):mp 144-145℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.19(m,15H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-71.24;EIMS m/z 373(M^+),338,296,243,219,193,165,143,127,119,77;IR(薄膜)3070,1712,1488,1444,1270,1162,1151,946,770cm^{-1}。

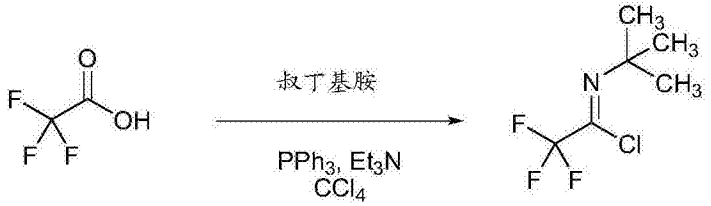
[0139] 实施例2. 2,2-二氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯

[0140] 

[0141] 向装备有磁力搅拌器、添加漏斗和J-KEM温度探头的1-L三颈圆底烧瓶中装入三苯基甲基胺(24.90g,96mmol,Alfa Aesar)和四氯化碳(150mL)。将溶液在冰浴(<5℃)中冷却并用按份添加的二氟乙酸(5.03mL,80mmol)处理。添加的速率使得保持温度<10℃。一旦已经将混合物冷却回低于5℃,将其用三乙胺(13.4mL,96mmol,无放热)逐滴处理。一旦完成添加三乙胺,则移走冰浴,用回流冷凝器替换掉添加漏斗,用加热套将反应混合物加热至65℃。然后逐份(每次5-10g)添加三苯基膦(Ph_3P;62.9g,240mmol)。每次添加三苯基膦时,温度先是下降2-3℃然后升至~70℃。将反应混合物冷却至65-66℃,然后添加另外的Ph_3P(在反应混合物中形成沉淀物,Ph_3P=O)。一旦已经添加了全部的三苯基膦,则将反应混合物加热至76℃。

[0142] 在76℃搅拌~2h之后,将反应混合物冷却至室温,并用己烷(400mL)处理。在快速搅拌~30min之后,将混合物过滤通过布式漏斗。使收集的固体再悬浮于加热至50℃的己烷(400mL)中,将悬浮液搅拌几分钟,并过滤。(该过程重复四次;第五次时在己烷中似乎没有所需产物了)。将己烷萃取物过滤通过滤纸并真空浓缩,得到29.09g淡褐色固体。将粗制物料从乙腈(~250mL)中重结晶。在冰箱中静置过夜之后,通过真空过滤移除晶体,并用冷乙腈洗涤。将固体空气干燥几小时,然后在真空烘箱(40-50℃,高真空)中干燥,得到作为奶油色固体的2,2-二氟-N-(三苯基甲基)-乙亚胺代酰氯(17.83g,63%):mp 154-156℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.09(m,15H),6.22(t,J=55.4Hz,1H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-117.50。

[0143] 实施例3.N-叔丁基-2,2,2-三氟乙亚胺代酰氯

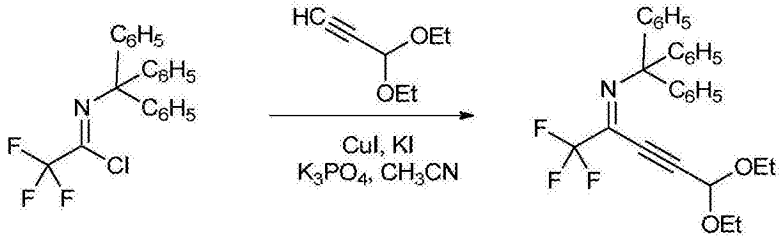
[0144] 

[0145] 向装备有磁力搅拌器、添加漏斗和J-KEM温度探头的1-L三颈圆底烧瓶中装入叔丁基胺(31.5mL,0.30摩尔(mol))和四氯化碳(200mL)。将溶液在冰浴(<5℃)中冷却并用一次

性添加的三氟乙酸(19mL,0.25mol,放热至60℃并伴随形成白色沉淀物)处理。一旦已经将混合物冷却回低于5℃,将其用三乙胺(42mL,0.30mol,无放热)逐滴处理。一旦完成添加,则移走冰浴,用回流冷凝器替换掉添加漏斗,用加热套将反应混合物加热至65℃。然后逐份(每次10-20g)添加三苯基膦(192g,1.248mol)。如果存在,也仅能观察到极少的放热,直到已经添加了~75%的三苯基膦。此时,温度逐渐升至高于70℃(变得均匀),这时发生非常剧烈的放热,且温度快速升至高于80℃。通过在冰浴中间歇冷却来控制放热。一旦放热减弱(形成白色沉淀物),则逐份添加剩余的三苯基膦。一旦已经添加了全部的三苯基膦,则将反应混合物加热至76℃。

[0146] 在76℃搅拌~2h之后,将反应混合物冷却至室温并用己烷(500mL)处理。在快速搅拌~30min之后,将混合物过滤通过布式漏斗。使收集的固体再悬浮于己烷(500mL)中,将悬浮液搅拌几分钟,并过滤。将滤液真空浓缩(真空管道(house vac.),浴温<10℃)。存在大量固体。将残留物用戊烷处理并过滤。真空移除溶剂(真空管道,浴温<10℃)得到9.23g深黄色液体。使用短程蒸馏头将粗制物料蒸馏。N-叔丁基-2,2,2-三氟乙亚胺代酰氯(5.84g,13%)分离为无色液体:bp 35-44℃(103mmHg);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.42(s,9H)。EIMS m/z 187(M^+),172,157,136,117,69,57。

[0147] 实施例4.N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基-1,1,1-三苯基甲胺

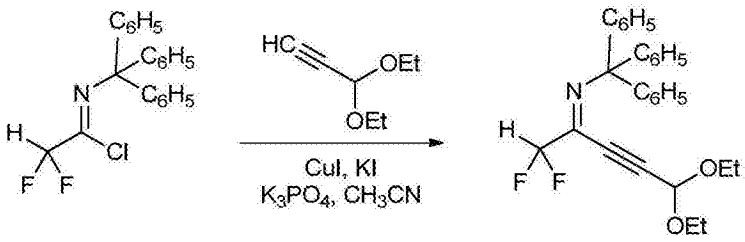
[0148] 

[0149] 向装备有磁力搅拌器、回流冷凝器和J-KEM温度探头的500mL三颈圆底烧瓶中装入炔丙醛二乙基缩醛(5.13g,40mmol),无色乙腈(Aldrich Sure/Seal™;125mL)和2,2,2-三氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯(14.95g,40mmol)。将碘化钾(KI;6.64g,40mmol)、磷酸钾(K_3PO_4;11.04g,52mmol)和碘化亚铜(I)(CuI;2.29g,12mmol)混合并用研钵和杵将其磨成细粉末,然后将其添加到反应混合物中。添加另外的乙腈(25mL),使用加热套在N_2气氛下将所得混合物加热至60℃。在60℃搅拌过夜之后,将等分的反应混合物在乙酸乙酯(EtOAc)和水(H_2O)之间分配,并通过薄层色谱(TLC;95/5己烷/EtOAc)和气相色谱-质谱(GC-MS)分析。两种方法都显示亚胺代酰氯起始原料仍与一种主产物以及炔烃二聚物共同存在。通过添加20摩尔%(mol%)的以下试剂处理反应混合物:炔丙醛二乙基缩醛(1g),KI(1.33g),CuI(0.56g)和K_3PO_4(2.20g)。反应混合物的温度升至70℃。

[0150] 在70℃保持另外3h之后,TLC和GC-MS仍显示剩余亚胺代酰氯起始原料。在总计~24h之后,将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷(CH_2Cl_2;400mL)稀释,过滤通过滤纸,用H_2O(1x 150mL)和氯化钠饱和水溶液(NaCl;1x 150mL)洗涤。将有机相干燥(硫酸钠;Na_2SO_4),过滤,真空浓缩,得到22.02g黄色油状物(其在冰箱中静置之后凝固)。将粗制物料溶解于热的己烷,装载在硅胶柱上,通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,330g RediSep硅胶柱,流速=100mL/min,在254纳米(nm)检测,溶剂A=己烷,溶剂B=CH_2Cl_2。使用线性梯度,在100%A(6min)开始,历时50min行进至60%B。使用该体系可实现非常良好的分离,但是所需产物以>60个级分缓慢地从柱上下来。将包含主产物的级分

合并并真空浓缩，得到作为白色固体的所需产物(12.11g，65％)：mp 84-86℃；^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.45-7.04(m，15H)，4.88(d，J＝1.2Hz，1H)，3.39(m，4H)，1.13(td，J＝7.1，1.2Hz，6H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-71.29；EIMS m/z 465(M+)，436，394，366，346，243，165，103，75。

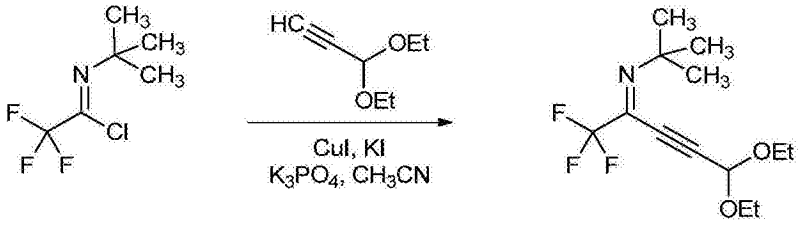
[0151] 实施例5.N-(5，5-二乙氧基-1，1-二氟戊-3-炔-2-亚基)-1，1，1-三苯基甲胺

[0152] 

[0153] 将2，2-二氟-N-(三苯基甲基)乙亚胺代酰氯(2.80g，7.87mmol)在无水乙腈(CH_3CN；30mL)中的混合物用炔丙醛二乙基缩醛(1.1mL，7.87mmol)处理。将碘化钾(1.31g，7.87mmol)、磷酸钾(2.17g，10.23mmol)和碘化亚铜(I)(0.45g，2.36mmol)混合并用研钵和杵将其磨成细粉末，然后将其添加到反应混合物中。将反应混合物放进油浴并加热至60℃。

[0154] 在60℃保持2h之后，将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配并通过TLC(90/10已烷/EtOAc)分析。TLC分析表明所有的亚胺代酰氯已经消耗。将反应混合物冷却至室温，用EtOAc(75mL)稀释，用H_2O(2x 25mL)和饱和NaCl(1x 25mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到3.46g黄色膏状物。将粗制物料溶解于己烷/EtOAc，装载在硅胶柱上，通过使用以下设置的色谱法纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，80g RediSep硅胶柱，流速＝60mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝EtOAc。使用线性梯度，在100％A(2min)开始，历时20min行进至30％B。N-(5，5-二乙氧基-1，1-二氟戊-3-炔-2-亚基)-1，1，1-三苯基甲胺(2.230g，63％)分离为白色固体：mp 173-175℃；^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.33-7.13(m，15H)，6.21(t，J＝55.8Hz，1H)，4.90(s，1H)，3.39(qq，J＝9.5，7.1Hz，4H)，1.13(t，J＝7.1Hz，6H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-117.88(s)；EIMS m/z 447(M^+)，418，402，376，348，328，243，165，115，103，75。

[0155] 实施例6.N-(5，5-二乙氧基-1，1，1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-2-甲基丙-2-胺

[0156] 

[0157] 向装备有磁力搅拌器、回流冷凝器和J-KEM温度探头的250mL三颈圆底烧瓶中装入炔丙醛二乙基缩醛(3.99g，31mmol)，无水CH_3CN(Aldrich Sure/Seal™；80mL)和N-叔丁基-2，2，2-三氟乙亚胺代酰氯(5.84g，231mmol)。将碘化钾(5.17g，31mmol)、磷酸钾(8.59g，40.5mmol)和碘化亚铜(I)(1.78g，9.34mmol)混合并用研钵和杵将其磨成细粉末，然后将其添加到反应混合物中。使用加热套在氮气(N_2)氛围下将所得黄色混合物加热至60℃。

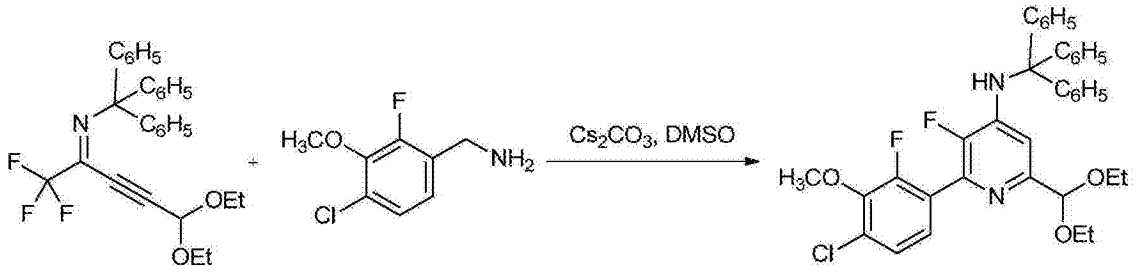
[0158] 在60℃搅拌过夜(16h)之后，将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配并通过TLC(80/20已烷/EtOAc)和GC-MS分析。TLC分析显示存在少量炔烃起始原料并形成一种主产物。通过GC-MS表明，主产物具有所需产物的正确质量(极弱的M^+)。将反应混合物冷却至室

温，用CH_2Cl_2(300mL)稀释，用H_2O(1x 100mL)和饱和NaCl(1x 100mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到6.91g深黄色油状物。

[0159] 将粗制物料溶解于己烷，装载在硅胶柱上，通过使用以下设置的色谱法纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，220g RediSep硅胶柱，流速＝100mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝EtOAc。使用线性梯度，在100％A(5min)开始，历时35min行进至20％B。该过程未能干净地分离主产物和副产物。将包含主产物的级分合并，真空浓缩，得到5.342g无色液体。将从柱-1分离的混合物(5.342g)溶解于己烷，装载在硅胶柱上，通过使用以下设置的色谱法纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，120g RediSep硅胶柱，流速＝85mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝CH_2Cl_2。使用线性梯度，在100％A(3min)开始，历时35min行进至40％B，然后历时5分钟行进至100％B，且在100％B保持10min。N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-2-甲基丙-2-胺(4.507g，52％)分离为无色液体：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ5.44(s，1H)，3.74(dq，J＝9.5，7.1Hz，2H)，3.64(dq，J＝9.5，7.1Hz，2H)，1.42(s，9H)，1.25(t，J＝7.1Hz，6H)；EIMS m/z 279(M^+)，264，234，190，177，150，108，57；IR(薄膜)2978，2936，1646.351，1316，1201，1132，1053，1022，715cm^{-1}。

[0160] 实施例7. 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0161]

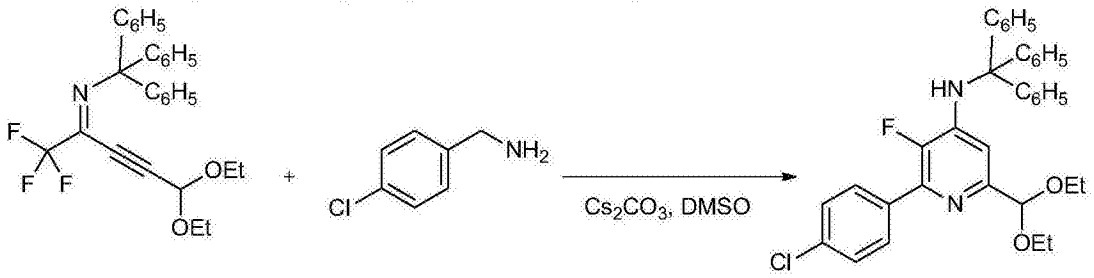


[0162] 在N_2氛围下向装备有磁力搅拌器的100mL圆底烧瓶中装入N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(2.33g，5mmol)和无水二甲基亚砜(DMSO，Aldrich Sure/Seal；25mL)。一旦所有的炔烃都溶解，则将4-氯-2-氟-3-甲氧基苄基胺(2.84g，15mmol，3当量(equiv))添加到溶液中。将所得淡黄色溶液在室温搅拌2min，然后通过一次性加入碳酸铯(4.07g，12.5mmol，2.5当量)处理。将反应烧瓶放进已经预加热至80℃的油浴中。在80℃保持2h之后，将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配，并通过TLC(80/20己烷/EtOAc)分析。TLC分析表明所有的炔烃起始原料已经消耗，并且形成一种主产物。将反应混合物冷却至室温，用EtOAc(150mL)稀释，用H_2O(3x 50mL)和饱和NaCl(1x 50mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到4.63g橙色固体。

[0163] 将粗制物料溶解于CH_2Cl_2，装载在硅胶柱上，通过使用以下设置的色谱法再纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，80g RediSep硅胶柱，流速＝60mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝EtOAc。使用线性梯度，在100％A(2min)开始，历时20min行进至60％B。2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.243g，73％)分离为桃色固体：mp 177-180℃；^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.37-7.19(m，17H)，6.34(d，J＝6.5Hz，1H)，5.90(d，J＝4.5Hz，1H)，5.09(s，1H)，3.98(d，J＝1.0Hz，3H)，3.30(dq，J＝9.4，7.1Hz，2H)，3.16(dq，J＝9.4，7.0Hz，2H)，1.03(t，J＝7.0Hz，6H)；^{19}F NMR

(376MHz,$CDCl_3$)δ-128.23(d,J=33.8Hz),-146.89(d,J=33.1Hz);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{36}H_{33}ClF_2N_2O_3$,计算值为614.2148;实测值,614.2156。

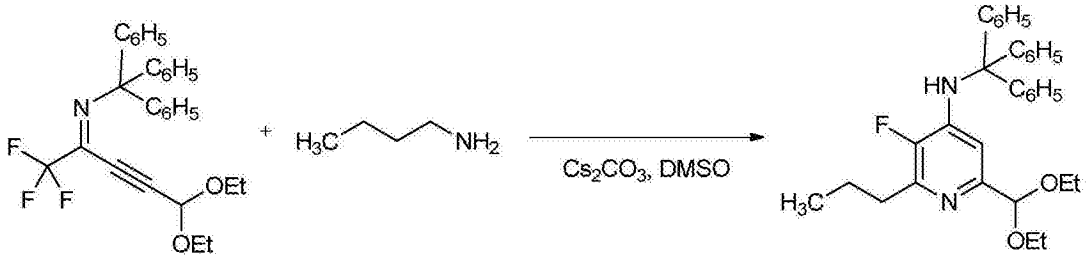
[0164] 实施例8. 2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0165] 

[0166] 向装备有磁力搅拌器和回流冷凝器的25mL圆底烧瓶中装入N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(931mg,2mmol)和无水DMSO(Aldrich Sure/Seal™;10mL)。一旦所有炔烃已经溶解,则添加4-氯苄基胺(0.73mL,6mmol)(溶液由无色变为淡黄色),然后添加碳酸铯(1.63g,5mmol,稍微加热)。将所得混合物放进已经预加热至80℃的油浴中。在80℃搅拌2h之后,将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配,并通过TLC(90/10己烷/EtOAc)和液相色谱-质谱(LC-MS)分析。TLC分析表明所有的炔烃起始原料已经消耗。

[0167] 将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(75mL)稀释,用H_2O(3x 25mL)和饱和NaCl(1x 25mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到1.69g黄色油状物。将粗制物料溶解于己烷,装载在硅胶柱上,通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,80g RediSep硅胶柱,流速=60mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(5min)开始,历时20min行进至30%B。将包含干净主产物的级分合并,真空浓缩。将残留的油状物用己烷处理并浓缩(3x~5mL),得到作为淡褐色固体的标题化合物(914mg,81%):mp 143-145℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.94-7.81(m,2H),7.44-7.36(m,2H),7.36-7.18(m,15H),6.28(d,J=6.3Hz,1H),5.89(d,J=4.8Hz,1H),5.10(s,1H),3.30(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),3.17(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),1.03(t,J=7.0Hz,6H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-150.09(s);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{35}H_{32}ClFN_2O_2$,计算值为566.2136;实测值,566.2124。

[0168] 实施例9. 6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-丙基-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

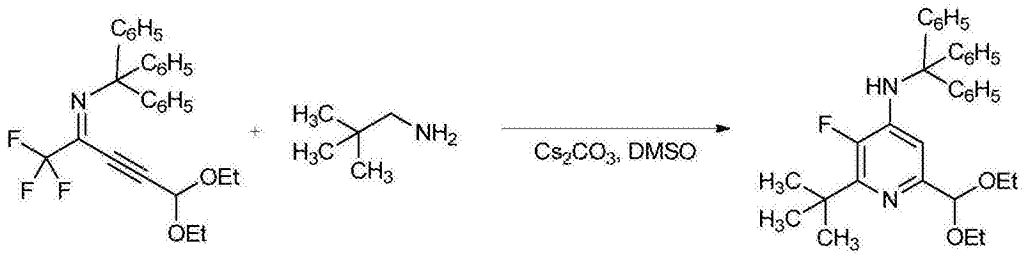
[0169] 

[0170] 在室温历时2min向N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(4.66g,10mmol)在无水DMSO(30mL)的磁力搅拌溶液中添加正丁基胺(2.97mL,30.0mmol)。温度升至30℃,将反应混合物搅拌30min。向淡黄色溶液中添加碳酸铯(8.15g,25.00mmol),将反应混合物加热至100℃并保持16h。

[0171] 在冷却至室温之后,将橙色反应混合物添加到EtOAc(100mL)和H_2O(100mL)中。将

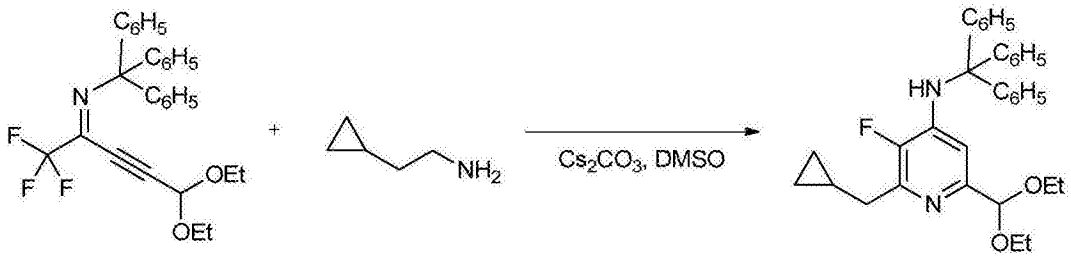
水层用EtOAc(100mL)洗涤,将合并的有机层用水(3x 100mL)、NaCl饱和溶液(100mL)洗涤,并干燥($MgSO_4$)。移除溶剂得到5.34g粘稠黄色油状物。在用10%EtOAc/己烷洗脱的硅胶上进行快速柱色谱法,得到作为接近无色玻璃状物的6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-丙基-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(4.21g,83%),使其结晶:mp 111-112℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(m,15H),6.15(d,J=6.6Hz,1H),5.72(d,J=4.4Hz,1H),5.03(s,1H),3.25(dq,J=9.4,7.1Hz,2H),3.12(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),2.71(ddd,J=9.1,7.0,2.9Hz,2H),1.69(h,J=7.4Hz,2H),1.00(t,J=7.1Hz,6H),0.95(d,J=7.4Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ151.88(d,J=5.9Hz),147.12(d,J=244.6Hz),146.37(d,J=14.6Hz),144.28,140.57(d,J=9.7Hz),128.90,128.19,127.19,107.52,102.28,71.16,61.21,33.66,22.32,15.06,14.00;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-152.53(dd,J=6.1,3.4Hz);HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{32}H_{35}FN_2O_2$,计算值为498.268;实测值,498.2683。

[0172] 2-(叔丁基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0173] 

[0174] 使用实施例9的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(2.328g,5mmol)、碳酸铯(4.07g,12.50mmol)、2,2-二甲基丙-1-胺(1.307g,15.00mmol)和无水DMSO(20mL)得到作为灰白色固体的2-(叔丁基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.61g,97%):mp168-169.5℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.28(m,15H),6.16(d,J=6.1Hz,1H),5.71(d,J=5.2Hz,1H),5.01(s,1H),3.29(dd,J=9.5,7.1Hz,2H),3.17(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),1.36(d,J=1.3Hz,9H),1.01(t,J=7.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ151.67(d,J=9.9Hz),150.42(d,J=5.9Hz),147.83(d,J=249.5Hz),144.45,141.00(d,J=10.3Hz),128.91,128.14,127.12,107.63,102.63,71.04,61.35,36.75(d,J=5.1Hz),29.00(d,J=3.5Hz),15.09;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-145.99;HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{33}H_{37}FN_2O_3$,计算值为512.2839;实测值,512.2851。

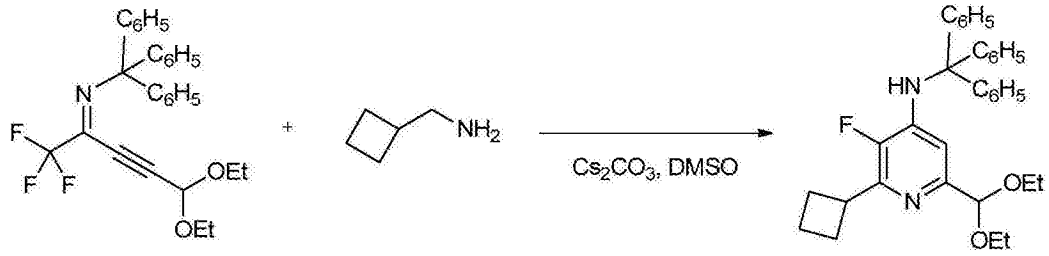
[0175] 2-(环丙基甲基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0176] 

[0177] 使用实施例9的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(4.66g,10mmol)、2-环丙基乙胺(1.277g,15.00mmol)、碳酸铯(8.15g,25.00mmol)和DMSO(30mL)得到5.2g粘稠橙色油状物,使其结晶。从醚/己烷中重结晶得到作为淡褐色固体的2-(环丙基甲基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(4.53g,87%):mp 120-121℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.28(m,15H),6.17(d,J=6.6Hz,1H),5.73(d,J=

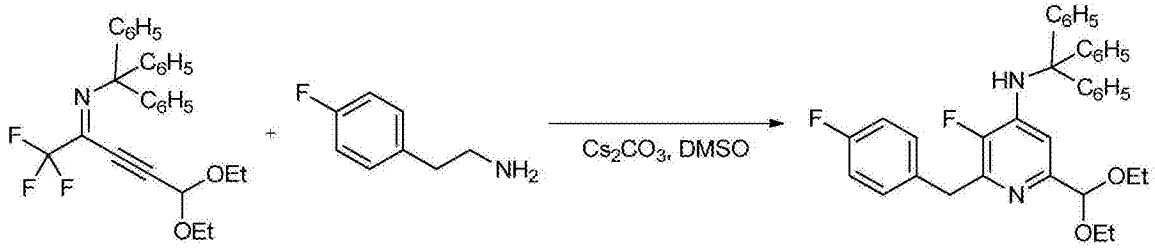
4.4Hz,1H),5.04(s,1H),3.26(dq,J=9.4,7.1Hz,2H),3.13(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),2.67(dd,J=6.8,2.8Hz,2H),1.12(m,1H),1.01(t,J=7.0Hz,6H),0.45(m,2H),0.25(m,2H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ151.89(d,J=5.9Hz),147.06(d,J=259.0Hz),145.92,144.28,140.65(d,J=9.8Hz),128.90,128.19,127.20,107.66,102.28,71.16,61.22,36.47,15.06,10.52,4.54;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-152.19;HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{33}H_{35}FN_2O_2$,计算值为510.2683;实测值,510.2691。

[0178] 2-环丁基-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0179] 

[0180] 使用实施例9的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(2.79g,6mmol)、环丁基甲胺盐酸盐(0.803g,6.60mmol)、碳酸铯(7.82g,24.00mmol)和DMSO(30mL)得到3.1g橙色固体。在用5%EtOAc/己烷洗脱的硅胶上进行柱色谱法,得到作为灰白色固体的2-环丁基-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.44g,78%):mp 121-122℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.26(m,15H),6.13(d,J=6.5Hz,1H),5.68(d,J=4.4Hz,1H),5.06(s,1H),3.80(m,1H),3.27(dq,J=9.4,7.1Hz,2H),3.15(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),2.46(m,2H),2.23(m,2H),2.01(m,1H),1.87(m,1H),1.01(t,J=7.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ151.67(d,J=5.9Hz),147.83,146.68(d,J=259.1Hz),144.35,140.29(d,J=9.7Hz),128.92,128.18,127.17,107.37,102.52,71.05,61.29,35.89(d,J=2.1Hz),27.21(d,J=1.7Hz),18.67,15.11;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-152.93;HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{33}H_{35}FN_2O_2$,计算值为510.2683;实测值,510.2685。

[0181] 6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(4-氟苄基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

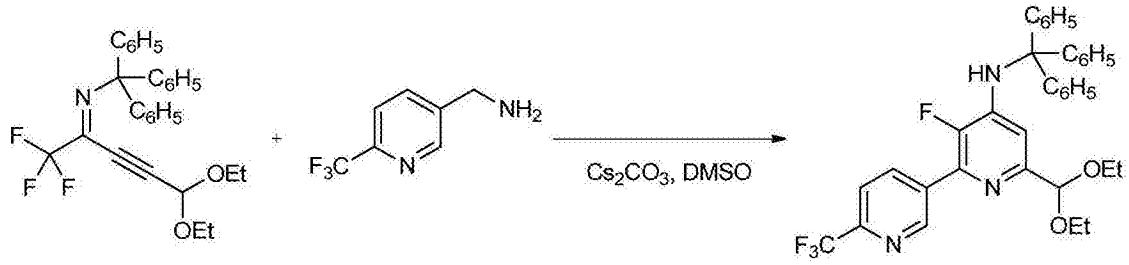
[0182] 

[0183] 使用实施例9的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(4.66g,10mmol)、2-(4-氟苯基)乙胺(1.670g,12.00mmol)、碳酸铯(8.15g,25.00mmol)和DMSO(30mL)得到作为黄色玻璃状物的6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(4-氟苄基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(3.25g,56.4%),使其从CH_3CN(25mL)中结晶:mp 129-130℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(m,19H),6.94(m,2H),6.19(d,J=6.6Hz,1H),5.71(d,J=4.3Hz,1H),5.06(s,1H),4.05(d,J=2.9Hz,2H),3.23(dq,J=9.4,7.1Hz,2H),3.13(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),1.00(t,J=7.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ161.48(d,J=243.8Hz),152.10(d,J=5.9Hz),147.04(d,J=246.0Hz),144.65(d,J=13.9Hz),144.13,140.88(d,J

=9.4Hz),134.69(d,J=3.1Hz),130.28(d,J=7.8Hz),128.86,128.20,127.24,114.99(d,J=21.2Hz),108.23,101.87,71.24,61.05,37.45,15.05;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-117.27,-151.26(dd,J=6.6,3.6Hz);HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{36}H_{34}F_2N_2O_2$,计算值为564.2588;实测值,564.2595。

[0184] 6-(二乙氧基甲基)-3-氟-6'-(三氟甲基)-N-三苯基甲基-[2,3'-联吡啶]-4-胺

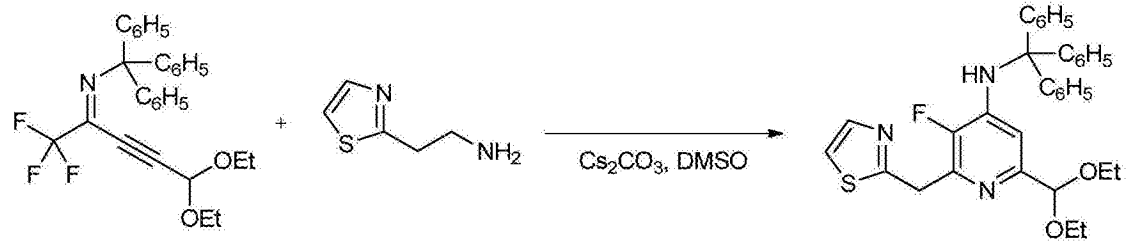
[0185]



[0186] 使用实施例9的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(2.328g,5mmol)、(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺(1.057g,6.00mmol)、碳酸铯(4.07g,12.50mmol)和DMSO(20mL)得到3.1g深橙色油状物。在用10%EtOAc/己烷洗脱的硅胶上进行柱色谱法,得到作为灰白色固体的6-(二乙氧基甲基)-3-氟-6'-(三氟甲基)-N-三苯基甲基-[2,3'-联吡啶]-4-胺(1.45g,47.2%):mp 58-60℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.27(s,1H),8.44(d,J=8.3Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.33(m,15H),6.35(d,J=6.4Hz,1H),5.96(d,J=4.6Hz,1H),5.11(s,1H),3.32(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),3.20(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),1.04(t,J=7.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ153.41(d,J=5.5Hz),150.04(d,J=9.2Hz),147.52(d,J=250.3Hz),147.51(d,J=34.0Hz),143.82,141.93(d,J=9.7Hz),137.90,137.49(d,J=4.9Hz),134.54,128.85,128.38,127.45,120.03(d,J=2.7Hz),109.35,102.10,71.40,61.53,15.06;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-67.86,-149.56;HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{35}H_{31}F_4N_3O_2$,计算值为601.2351;实测值,601.2355。

[0187] 6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(噻唑-2-基甲基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

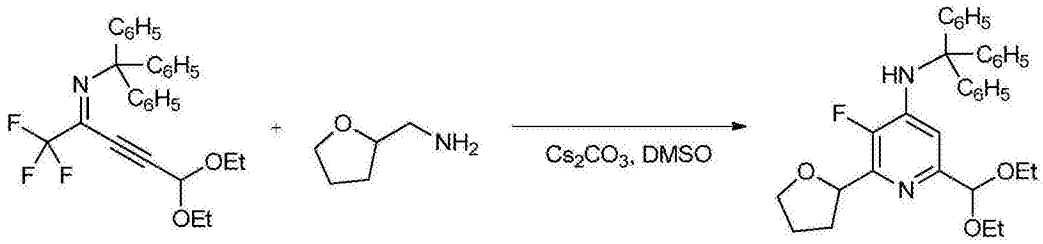
[0188]



[0189] 使用实施例9的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(2560mg,5.5mmol)、2-(噻唑-2-基)乙胺盐酸盐(996mg,6.05mmol)、碳酸铯(7168mg,22.00mmol)和DMSO(30mL)得到2.35g深橙色胶状物。在用EtOAc/己烷梯度洗脱的硅胶上进行柱色谱法,得到作为黄色玻璃状物的6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(噻唑-2-基甲基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(521.5mg,16.61%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70(d,J=3.3Hz,1H),7.28(m,15H),7.21(d,J=3.3Hz,1H),6.23(d,J=6.6Hz,1H),5.79(d,J=4.2Hz,1H),5.08(s,1H),4.51(d,J=2.8Hz,2H),3.25(dq,J=9.4,7.1Hz,2H),3.14(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),1.01(t,J=7.0Hz,6H);^{13}NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ167.44,152.47(d,J=

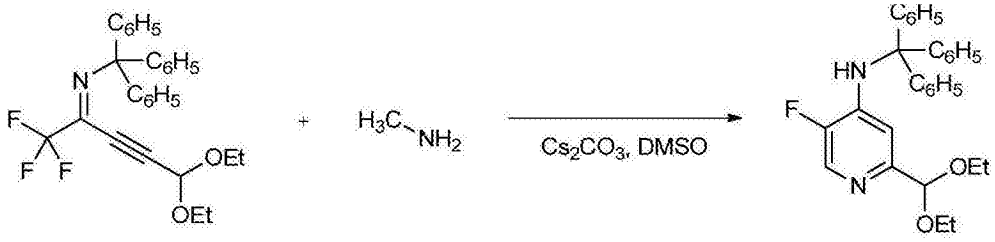
5.8Hz),147.01(d,J=247.7Hz),144.03,142.06,141.43(d,J=14.0Hz),141.10(d,J=9.3Hz),128.86,128.24,127.29,119.17,108.62,101.75,71.29,61.13,35.75,15.05;19F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-150.49;HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{33}H_{32}FN_3O_2S$,计算值为553.2199;实测值,553.2206。

[0190] 6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(四氢呋喃-2-基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0191] 

[0192] 使用实施例8的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(4.66g,10mmol)、(四氢呋喃-2-基)甲胺(3.03g,30.0mmol)、碳酸铯(8.15g,25.00mmol)和DMSO(30mL)得到5.2g褐色固体。在用20%EtOAc/己烷洗脱的硅胶上进行柱色谱法,得到作为白色固体的6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(四氢呋喃-2-基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(4.48g,84%):mp149-150℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(m,15H),6.21(d,J=6.6Hz,1H),5.78(d,J=4.5Hz,1H),5.13(t,J=7.0Hz,1H),5.05(s,1H),4.07(m,1H),3.91(td,J=7.8,5.5Hz,1H),3.25(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),3.12(m,2H),2.21(m,3H),1.99(m,1H),1.00(dt,J=8.7,7.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ151.98(d,J=5.8Hz),148.35,145.88,145.01(d,J=10.9Hz),141.01(d,J=9.3Hz),128.86,128.22,127.22,108.55,102.25,71.08,69.01,61.28(d,J=22.5Hz),30.49,26.48,15.06(d,J=2.0Hz);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-149.56(m);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$calcd for $C_{33}H_{35}FN_2O_2$,526.2632;实测值,526.2619。

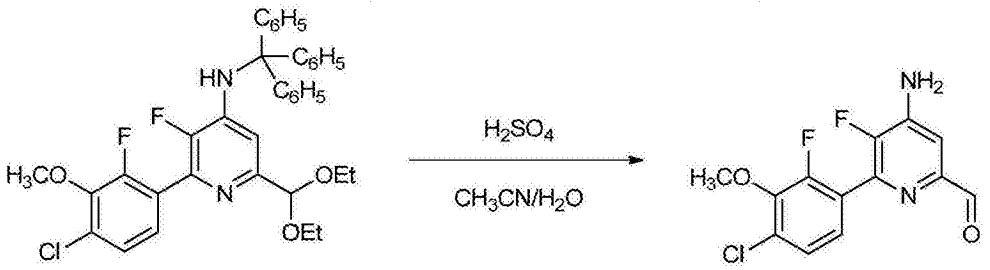
[0193] 2-(二乙氧基甲基)-5-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0194] 

[0195] 使用实施例8的过程、N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(4.66g,10mmol,甲胺(33重量百分比(wt%)在乙醇中;4.98mL,40.0mmol)、碳酸铯(8.15g,25.00mmol)和DMSO(30mL)得到4.43g深橙色油状物。在用20%EtOAc/己烷洗脱的硅胶上进行柱色谱法,得到作为灰白色固体的2-(二乙氧基甲基)-5-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.85g,61.2%):mp 125-127℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.13(d,J=3.1Hz,1H),7.28(m,15H),6.27(d,J=7.4Hz,1H),5.76(d,J=4.0Hz,1H),5.06(s,1H),3.26(dq,J=9.4,7.1Hz,2H),3.17(dq,J=9.4,7.0Hz,2H),1.02(t,J=7.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ153.19(d,J=4.3Hz),149.13(d,J=246.2Hz),143.98,140.96(d,J=8.8Hz),134.27(d,J=21.8Hz),128.84,128.27,127.32,109.03,101.77,71.20,61.21,15.04;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-152.74;HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{29}H_{29}FN_2O_2$,计算值为456.2213;实测值,

456.2217。

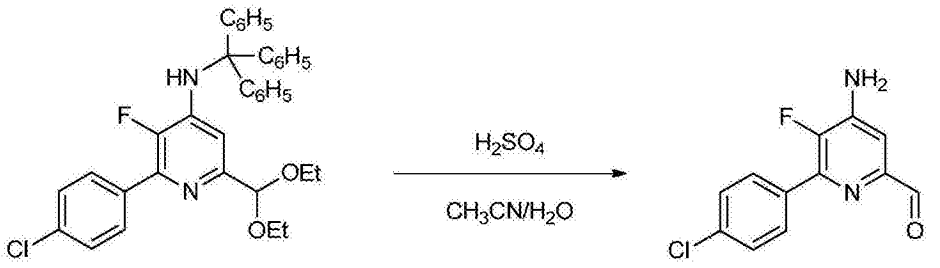
[0196] 实施例10. 4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛

[0197] 

[0198] 将2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.117g,3.44mmol)、CH_3CN(15mL)、水(15mL)和1当量浓度(N)H_2SO_4(7.5mL)的混合物放进油浴中并加热至80℃。在80℃保持2h之后,将等分的反应混合物在EtOAc和10%碳酸氢钠($NaHCO_3$)之间分配,并通过高效液相色谱(HPLC)和TLC(80/20己烷/EtOAc)分析。TLC和HPLC分析表明仅剩余痕量的起始原料(通过HPLC分析为~2%)以及存在基本上一种极性较大的产物。

[0199] 将反应混合物冷却至室温。将沉淀物通过真空过滤移除,用2:2:1CH_3CN/H_2O/1N H_2SO_4洗涤。该白色固体的HPLC分析表明其为三苯基甲醇且没有所需产物。将滤液转移至分离漏斗,用EtOAc(150mL)稀释,用10%$NaHCO_3$处理。在水层中形成白色沉淀物,其不容易被萃取进有机相。将各层分离,将水相用EtOAc(3x 50mL)、CH_2Cl_2(1x 50mL)和EtOAc(1x 50mL)萃取。该化合物出乎意料地在EtOAc和CH_2Cl_2中都具有低溶解度。将合并的有机萃取物用饱和NaCl(1x 50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到1.04g淡褐色固体。将固体与己烷(20mL)搅拌。搅拌2h之后,将固体通过真空过滤移除,用己烷洗涤。将固体空气干燥几小时,得到作为淡褐色固体的标题化合物(0.941g,92%):mp 191-193℃;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),7.49(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),6.84(s,2H),3.94(d,J=0.8Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-129.20(d,J=27.4Hz),-139.73(d,J=27.3Hz);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$calcd for $C_{13}H_9ClF_2N_2O_2$,298.0321;实测值,298.0322。

[0200] 实施例11. 4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛

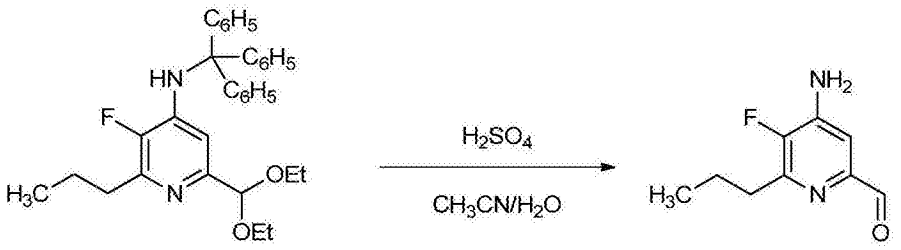
[0201] 

[0202] 将2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(723mg,1.28mmol)、CH_3CN(5mL)、水(5mL)和1N H_2SO_4(2.5mL)的混合物放进油浴中并加热至78℃。在78℃保持2h之后,将等分的反应混合物在EtOAc和10%$NaHCO_3$之间分配,并通过HPLC和TLC(80/20己烷/EtOAc)分析。TLC和HPLC分析都表明所有的起始原料已经消耗,且形成基本上一种极性较大的产物。

[0203] 将反应混合物冷却至室温(存在白色沉淀物),用EtOAc(75mL)稀释,用10%$NaHCO_3$(1x 25mL,在水相中形成并且萃取进有机相)和饱和NaCl(1x25mL)洗涤。将有机相干燥

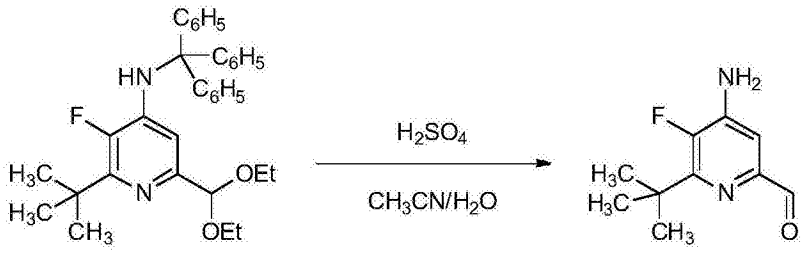
(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到0.65g白色固体。将粗制物料溶解于CH_2Cl_2/EtOAc并用1.5g硅藻土处理。真空移除溶剂，将残留物放进固体定量装载器(solid load cartridge)，通过使用以下设置的色谱法纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，40g RediSep硅胶柱，流速＝40mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝EtOAc。使用线性梯度，在100％A(1min)开始，历时15min行进至60％B。将包含主产物的级分合并，真空浓缩。标题化合物(287mg，90％)分离为松软的白色固体：mp 173-176℃；^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.95(s，1H)，7.96(dd，J＝8.5，1.4Hz，2H)，7.48(d，J＝8.6Hz，2H)，7.33(d，J＝6.4Hz，1H)，4.55(s，2H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-142.53(s)；HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$，对于$C_{12}H_{18}ClFN_2O$，计算值为250.0309；实测值，250.0315。

[0204] 实施例12. 4-氨基-5-氟-6-丙基吡啶甲醛

[0205] 

[0206] 将6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-丙基-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(3.74g，7.50mmol)、浓(conc)H_2SO_4(1.5mL)、CH_3CN(35mL)和水(35mL)的磁力搅拌的混合物加热至回流并保持2h。在冷却至室温之后，将混合物添加到CH_2Cl_2(100mL)和H_2O(50mL)中。将水层用另外的CH_2Cl_2(50mL)洗涤。将水层用碳酸钠(Na_2CO_3)饱和溶液碱化并用CH_2Cl_2(2x 50mL)洗涤。将合并的有机层用H_2O(50mL)、NaCl饱和溶液(50mL)洗涤，并干燥($MgSO_4$)。移除溶剂得到作为白色固体的4-氨基-5-氟-6-丙基吡啶甲醛(1.21g，84％)：mp113-114℃；.^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.88(s，1H)，7.23(d，J＝6.7Hz，1H)，4.42(br s，2H)，2.82(m，3H)，1.77(m，2H)，1.00(t，J＝7.4Hz，3H)：^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ193.06，150.03(d，J＝25.6Hz)，148.71(d，J＝5.5Hz)，148.70(d，J＝213.1Hz)，141.32(d，J＝12.6Hz)，107.56(d，J＝3.7Hz)，33.32(d，J＝1.4Hz)，21.85(d，J＝1.2Hz)，13.90；^{19}F NMR(376MHz $CDCl_3$)δ-144.42(m)；HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$，对于$C_9H_{12}ClFN_2O$，计算值为182.0855；实测值，182.0854。

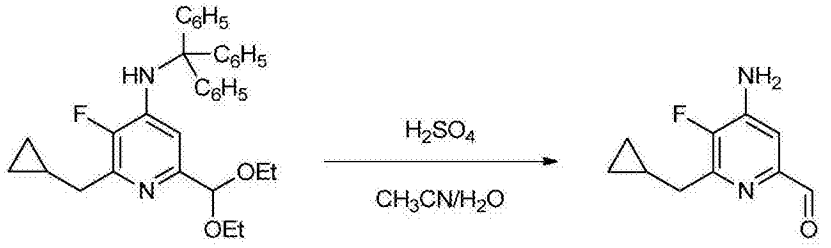
[0207] 4-氨基-6-(叔丁基)-5-氟吡啶甲醛

[0208] 

[0209] 使用实施例12的过程、2-(叔丁基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2461mg，4.8mmol)、conc H_2SO_4(1mL)、CH_3CN(35mL)和H_2O(35mL)得到作为白色固体的4-氨基-6-(叔丁基)-5-氟吡啶甲醛(718mg，73.2％)：mp 129-130℃；^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.86(s，1H)，7.26(d，J＝6.3Hz，2H)，4.37(s，2H)，1.43(d，J＝1.5Hz，9H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ193.06，149.83(d，J＝14.8Hz)，148.90(d，J＝253.5Hz)，148.71(d，J＝5.5Hz)，141.32(d，J＝12.6Hz)，107.56(d，J＝3.7Hz)，33.32(d，J＝1.4Hz)，21.85(d，J＝1.2Hz)，

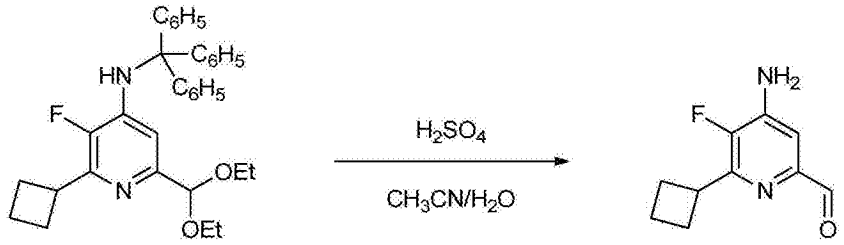
13.90;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-137.45(d,J=4.6Hz);HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{10}H_{13}FN_2O$,计算值为196.1012;实测值,196.0994。

[0210] 4-氨基-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲醛

[0211] 

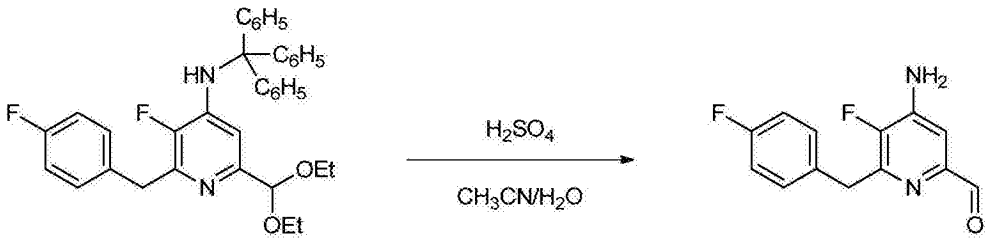
[0212] 使用实施例12的过程、2-(环丙基甲基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(4.34g,8.5mmol)、conc H_2SO_4(1mL)、CH_3CN(35mL)和H_2O(35mL)得到作为灰白色固体的4-氨基-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲醛(1.48g,88%):mp 99-100℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.89(s,1H),7.25(d,J=6.7Hz,1H),4.40(br s,2H),2.76(dd,J=7.0,2.9Hz,2H),1.17(m,1H),0.50(m,2H),0.29(m,2H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ193.10,149.43(d,J=15.4Hz),148.84(d,J=253.6Hz),148.73(d,J=5.4Hz),141.49(d,J=12.6Hz),107.76(d,J=3.8Hz),36.25(d,J=1.8Hz),10.16(d,J=1.5Hz),4.56;^{19}F NMR(376MHz $CDCl_3$)δ-144.19。HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{10}H_{11}FN_2O$,计算值为194.0855;实测值,194.0857。

[0213] 4-氨基-6-环丁基-5-氟吡啶甲醛

[0214] 

[0215] 使用实施例12的过程、2-环丁基-6-(二乙氧基甲基)-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.298g,4.5mmol)、conc H_2SO_4(1mL)、CH_3CN(35mL)和H_2O(35mL)得到作为白色固体的4-氨基-6-环丁基-5-氟吡啶甲醛(0.780g,88%):mp134-135℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.92(s,1H),7.22(d,J=6.7Hz,1H),4.34(s,2H),3.90(m,2H),2.51(pd,J=9.3,2.4Hz,3H),2.32(qt,J=8.5,2.7Hz,3H),2.03(m,4H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ193.39,151.45(d,J=14.5Hz),148.62(d,J=5.4Hz),148.24(d,J=253.9Hz),141.03(d,J=12.5Hz),107.43(d,J=3.6Hz),35.38(d,J=2.0Hz),27.00(d,J=1.6Hz),18.64;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-144.82;HRMS-ESI(m/z)[M+H]$^+$,对于$C_{10}H_{11}FN_2O$,计算值为194.0855;实测值,194.0855。

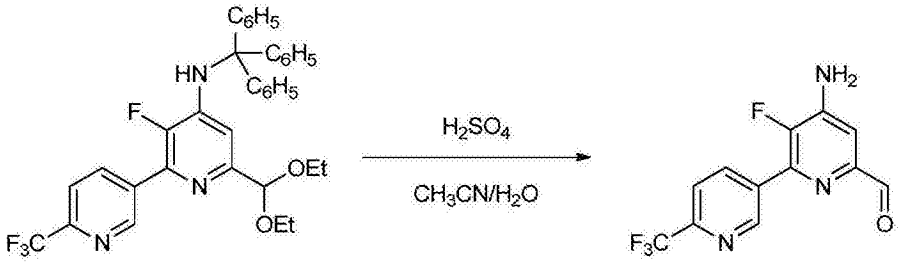
[0216] 4-氨基-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲醛

[0217] 

[0218] 使用实施例12的过程、6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(4-氟苄基)-N-三苯基甲基吡

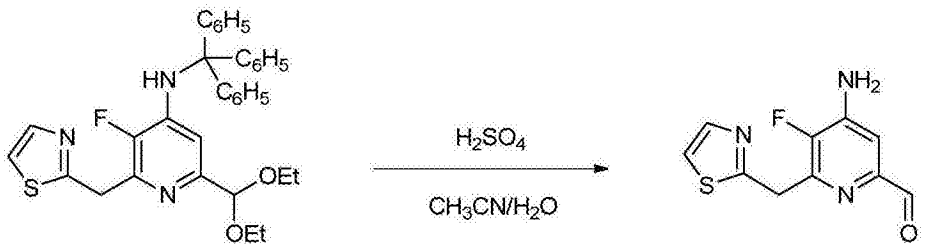
啶-4-胺(2.82g,5mmol)、conc H_2SO_4(1mL)、CH_3CN(35mL)和H_2O(35mL)得到作为白色固体的4-氨基-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲醛(1.05g,83%):mp 130-131℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.87(s,1H),7.29(m,2H),7.25(d,J=6.7Hz,1H),6.97(m,2H),4.45(s,2H),4.14(d,J=3.1Hz,2H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ192.85,161.67(d,J=244.6Hz),148.87(d,J=5.4Hz),148.70(d,J=254.7Hz),148.03(d,J=13.7Hz),141.77(d,J=12.3Hz),133.71(d,J=2.7Hz),130.32(d,J=8.1Hz),115.30(d,J=21.3Hz),108.09(d,J=3.9Hz),37.09;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-116.54(m),-143.54(dt,J=6.1,2.7Hz);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{13}H_{10}F_2N_2O$,计算值为248.0761;实测值,248.0763。

[0219] 4-氨基-3-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲醛

[0220] 

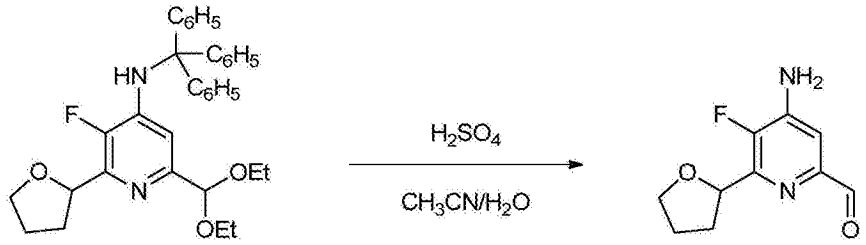
[0221] 使用实施例12的过程、6-(二乙氧基甲基)-3-氟-6'-(三氟甲基)-N-三苯基甲基-[2,3'-联吡啶]-4-胺(1203mg,2mmol)、conc H_2SO_4(0.5mL)、CH_3CN(25mL)和H_2O(25mL)得到作为白色固体的4-氨基-3-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲醛(248mg,0.861mmol,43.0%):mp 166-167℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.97(s,1H),9.35(s,1H),8.54(d,J=8.2Hz,1H),7.84(d,J=8.2Hz,1H),7.40(d,J=6.5Hz,1H),4.67(s,2H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ192.35,149.96(d,J=8.9Hz),149.50(d,J=5.2Hz),149.03(d,J=260.1Hz),145.2,143.03(d,J=12.4Hz),140.95,137.48(d,J=5.3Hz),133.55,122.83,120.25(d,J=2.7Hz),108.70(d,J=4.3Hz);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-67.98,-142.26;HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{12}H_7F_4N_3O$,计算值为285.0525;实测值,285.0525。

[0222] 4-氨基-5-氟-6-(噻唑-2-基甲基)吡啶甲醛

[0223] 

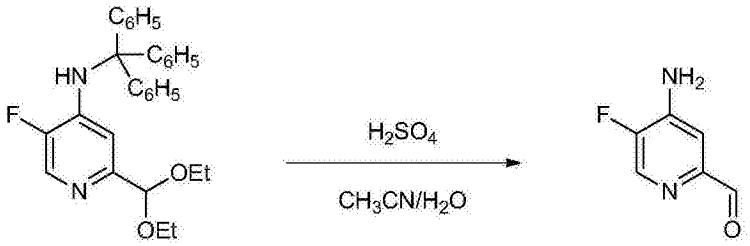
[0224] 使用实施例12的过程、6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(噻唑-2-基甲基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(471mg,0.85mmol)、conc H_2SO_4(0.5mL)、CH_3CN(10mL)和H_2O(10mL)得到作为灰白色固体的标题化合物(0.145g,71%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.88(s,1H),7.72(d,J=3.3Hz,1H),7.28(d,J=6.7Hz,1H),7.26(d,J=3.4Hz,1H),4.59(d,J=2.8Hz,2H),4.56(br s,2H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-142.44;HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{10}H_8FN_3OS$,计算值为237.0372;实测值,237.0363。

[0225] 4-氨基-5-氟-6-(四氢呋喃-2-基)吡啶甲醛

[0226] 

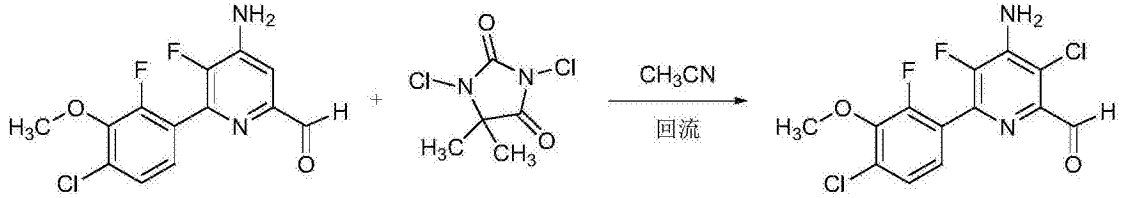
[0227] 使用实施例12的过程、6-(二乙氧基甲基)-3-氟-2-(四氢呋喃-2-基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(4.21g,8mmol)、conc H_2SO_4(1mL)、CH_3CN(35mL)和H_2O(35mL)得到作为白色固体的4-氨基-5-氟-6-(四氢呋喃-2-基)吡啶甲醛(1.61g,95%):mp 122-123℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.90(s,1H),7.28(d,J=6.7Hz,1H),5.26(td,J=7.1,1.7Hz,1H),4.46(br s,2H),4.17(dt,J=7.9,6.9Hz,1H),3.98(td,J=7.8,5.6Hz,1H),2.29(m,2H),2.19(m,1H),2.05(m,1H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ193.12,148.75(d,J=5.2Hz),148.60(d,J=11.7Hz),148.53(d,J=256.8Hz),142.02(d,J=12.1Hz),108.33(d,J=4.1Hz),75.70,69.26,30.78(d,J=0.9Hz),26.28;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-144.90(d,J=6.6Hz);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{10}H_{11}FN_2O_2$,计算值为210.0805;实测值,210.0803。

[0228] 4-氨基-5-氟吡啶甲醛

[0229] 

[0230] 按照实施例12的过程,使用2-(二乙氧基甲基)-5-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(457mg,1mmol)、conc H_2SO_4(0.2mL)、CH_3CN(5mL)和H_2O(5mL)得到作为白色固体的4-氨基-5-氟吡啶甲醛(126mg,87%):mp 133-135℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.90(s,1H),8.34(d,J=2.7Hz,1H),7.36(d,J=7.5Hz,1H),4.47(br s,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-144.44;HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_6H_5FN_2O$,计算值为140.0386;实测值,140.0384。

[0231] 实施例13. 4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛

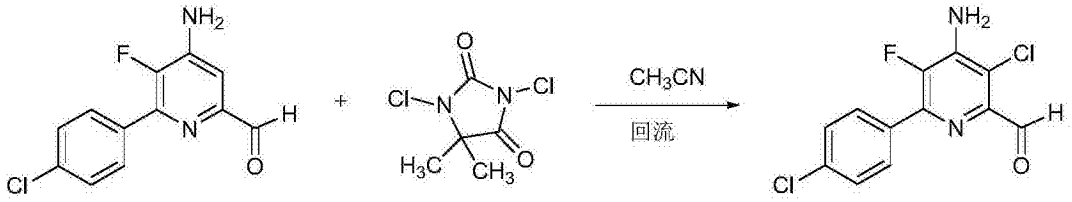
[0232] 

[0233] 向装备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的100mL圆底烧瓶中装入4-氨基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛(0.851g,2.85mmol),CH_3CN(30mL)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.309g,1.567mmol,0.55当量)。将所得淡黄色混合物在室温搅拌5min,然后在N_2氛围下加热至回流。回流搅拌30min之后,反应混合物变为黄色的均匀溶液。在回流搅拌60min之后,将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配,并通过TLC(80/20己烷/EtOAc)和HPLC分析。TLC和HPLC都表明所有的起始原料已经消耗,并且形成基本上一种极性稍小的产物。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(150mL)稀释,用H_2O(1x 50mL)、稀亚

硫酸氢钠(1.0g $NaHSO_3$/50mL H_2O;1x 50mL)和饱和NaCl(1x 50mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到1.00g褐色固体。

[0234] 将粗制物料溶解于丙酮并用3g硅藻土处理。真空移除溶剂,将残留物放进固体定量装载器,通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,40g RediSep硅胶柱,流速=40mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在95%A/5%B(1min)开始,历时15min行进至100%B。所需产物以30个级分从柱上下来,并且似乎并未产生任何分离。将包含主产物的级分合并,真空浓缩,得到0.870g淡褐色固体。^1H NMR仍显示存在5,5-二甲基乙内酰脲的污染。将含杂质的物料与H_2O/CH_3CN的2:1混合物(15mL)搅拌。在搅拌3h之后,将固体通过真空过滤移除,用1:1H_2O/CH_3CN(10mL)洗涤。将固体空气干燥1小时,然后转移至25mL圆底烧瓶,用CH_3CN处理,真空浓缩(4x 5mL)。标题化合物(749mg,79%)分离为淡褐色固体:mp 192-196℃;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.97(s,1H),7.51(dd,J=8.5,1.2Hz,1H),7.41-7.31(m,1H),7.15(s,2H),3.94(s,4H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-129.20(d,J=27.9Hz),-134.34(d,J=28.0Hz);HRMS-ESI(m/z)$[M+H]^+$,对于$C_{13}H_8Cl_2F_2N_2O_2$,计算值为331.9931;实测值,331.9930。

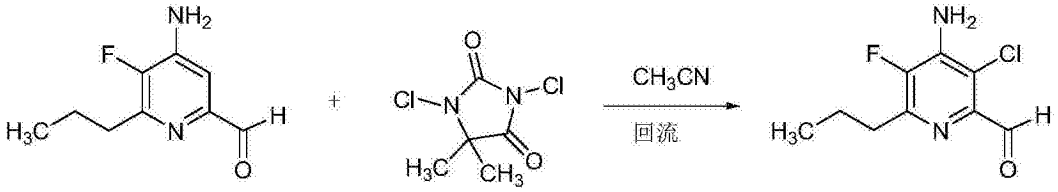
[0235] 实施例14. 4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛

[0236] 

[0237] 将4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛(257mg,1.03mmol)在CH_3CN中的混合物(10mL;不均匀)用1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(111mg,0.564mmol)处理,同时在室温在N_2氛围下搅拌。反应混合物逐渐变为黄色均匀溶液。在室温搅拌90min之后,将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配,并通过TLC(80/20己烷/EtOAc)和HPLC分析。HPLC分析仍显示存在起始原料(SM)(~1:1SM/产物)。在室温保持另外30min之后,将反应混合物加热至回流。在30min内,反应混合物的颜色变为绿色。回流搅拌60min之后,HPLC分析表明所有的起始原料均已消耗。

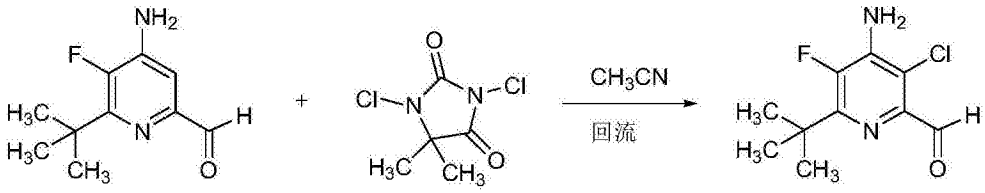
[0238] 将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(75mL)稀释,用H_2O(1x 25mL)、稀亚硫酸氢钠(0.5g $NaHSO_3$/25mL H_2O,1x 25mL)和饱和NaCl(1x 25mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到0.33g绿色固体。将粗制物料溶解于EtOAc并用1g硅藻土处理。真空移除溶剂,将残留物放进固体定量装载器(solid loading cartridge),通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,24g RediSep硅胶柱,流速=40mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(1min)开始,历时10min行进至70%B。将包含主产物的级分合并,真空浓缩。标题化合物(232mg,79%)分离为淡褐色固体:mp 166-169℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.12(s,1H),7.99-7.93(m,2H),7.50-7.45(m,2H),4.98(s,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-137.68(s);ESIMS m/z 286($[M+H]^+$),283($[M-H]^-$)。

[0239] 实施例15. 4-氨基-3-氯-5-氟-6-丙基吡啶甲醛

[0240] 

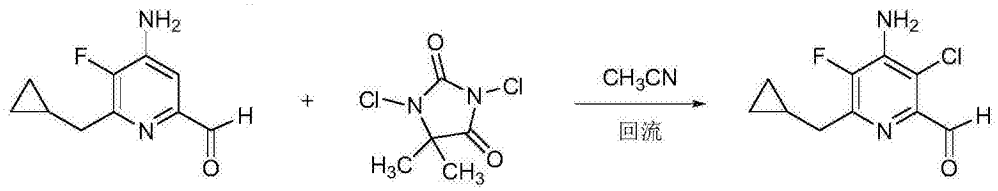
[0241] 向装备有搅拌棒和回流冷凝器的烧瓶中添加4-氨基-5-氟-6-丙基吡啶甲醛(0.250g,1.372mmol)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.149g,0.755mmol)。将烧瓶密封,抽气并回填N_2。添加乙腈(13.72mL),将反应混合物在室温搅拌～5min,然后加热至回流(～2h)。历经2h,反应混合物的颜色由黄色变为橙色,然后变为绿色。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用H_2O洗涤。将各层分离,将有机层用稀亚硫酸氢钠、然后用饱和NaCl洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并与硅胶共同浓缩。通过快速色谱法(硅胶;EtOAc,己烷)纯化得到作为灰白色固体的4-氨基-3-氯-5-氟-6-丙基吡啶甲醛(97mg,32.6%):mp 89-91℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.09(s,1H),4.81(s,2H),2.81(m,2H),1.76(m,2H),0.99(t,J=7.4Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-139.62;^{13}C NMR(101MHz,CDCl3)δ191.27,152.80,149.26,146.64,141.87,139.82,115.77,37.04,28.53。

[0242] 4-氨基-6-(叔丁基)-3-氯-5-氟吡啶甲醛

[0243] 

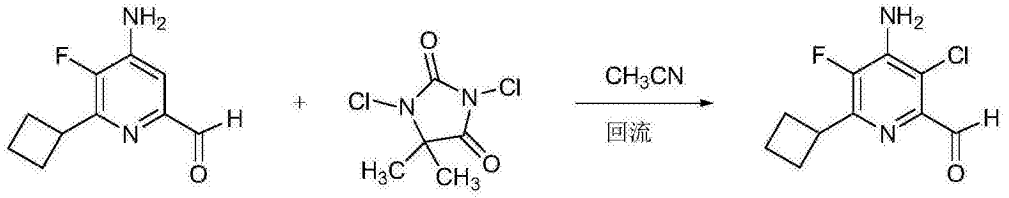
[0244] 使用实施例15的过程、4-氨基-6-(叔丁基)-5-氟吡啶甲醛(0.5g,2.55mol)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.276g,1.401mol)、CH_3CN(26mL)得到作为黄色油状物的4-氨基-6-(叔丁基)-3-氯-5-氟吡啶甲醛(423mg,70.5%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.01(s,1H),4.76(d,J=7.2Hz,3H),1.42(d,J=1.6Hz,9H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-132.69;^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ191.27,152.89,149.20,146.51,141.75,139.93,36.97,28.39;EIMS m/z 230。

[0245] 4-氨基-3-氯-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲醛

[0246] 

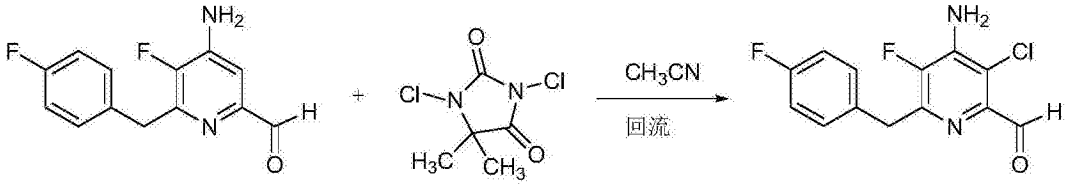
[0247] 使用实施例15的过程、4-氨基-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲醛(0.5g,2.57mmol)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.279g,1.416mmol)和CH_3CN(26mL)得到作为橙色油状物的4-氨基-3-氯-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲醛(138mg,0.604mmol,23.44%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.09(s,1H),4.83(s,3H),2.75(dd,J=7.0,2.8Hz,3H),1.26(t,J=7.1Hz,1H),0.50(m,3H),0.28(dt,J=6.2,4.6Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-139.49;^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ190.47,148.35,147.05,145.79,143.11,139.40,116.45,36.23,10.04,4.51。

[0248] 4-氨基-3-氯-6-环丁基-5-氟吡啶甲醛

[0249] 

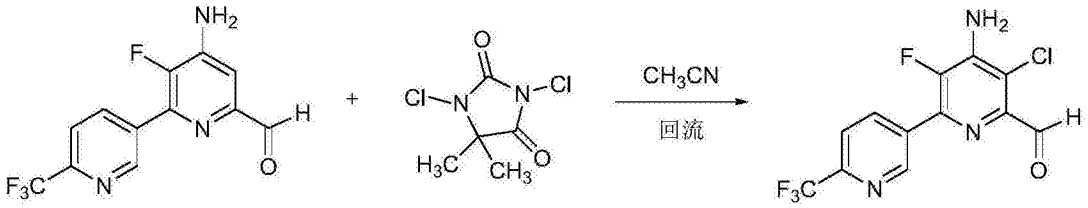
[0250] 使用实施例15的过程、4-氨基-6-环丁基-5-氟吡啶甲醛(0.5g,2.57mol)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.279g,1.416mol)和CH_3CN(26mL)得到作为红色泡沫状物的4-氨基-3-氯-6-环丁基-5-氟吡啶甲醛(289mg,45.7%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.09(s,1H),4.77(d,J=9.4Hz,2H),3.87(ttdd,J=9.3,8.3,2.3,1.1Hz,2H),2.49(m,2H),2.30(m,2H),2.10(m,1H),1.95(tddd,J=13.4,7.1,3.5,2.1Hz,1H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-140.24;^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ191.04,149.06,147.71,145.14,142.84,139.20,115.84,35.24,26.86,18.62;EIMS m/z 228。

[0251] 4-氨基-3-氯-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲醛

[0252] 

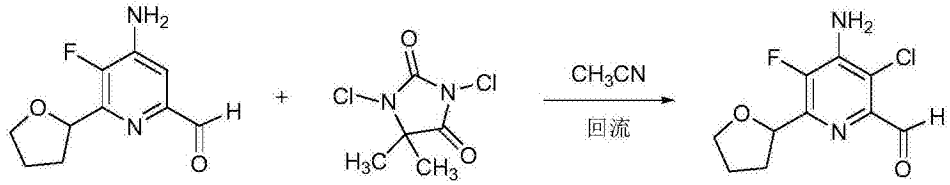
[0253] 使用实施例15的过程、4-氨基-5-氟-6-(4-氟苄基)-吡啶甲醛(0.5g,2.014mmol)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.218g,1.108mmol)和CH_3CN(20mL)得到作为橙色固体的4-氨基-3-氯-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲醛(428mg,73.7%):mp 109-111℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.08(s,1H),7.28(m,3H),6.97(m,2H),4.84(s,2H),4.14(d,J=3.1Hz,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-116.40,-139.04;^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ190.27,162.96,160.53,148.18,145.80,145.67,145.61,143.17,139.85,139.72,133.24,130.38,130.31,115.47,115.26,37.10,37.08;EIMS m/z282。

[0254] 4-氨基-5-氯-3-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲醛

[0255] 

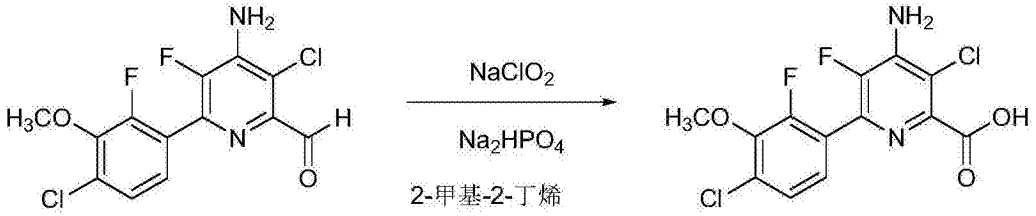
[0256] 使用实施例15的过程、4-氨基-3-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲醛(200mg,0.701mmol)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(76mg,0.386mmol)和CH_3CN(7mL)得到作为黄色固体的4-氨基-5-氯-3-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲醛(182mg,69.8%):mp 147-149℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.14(s,1H),9.34(d,J=2.0Hz,1H),8.54(m,1H),7.84(m,1H),5.13(s,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-68.02,-137.62。

[0257] 4-氨基-3-氯-5-氟-6-(四氢呋喃-2-基)吡啶甲醛

[0258] 

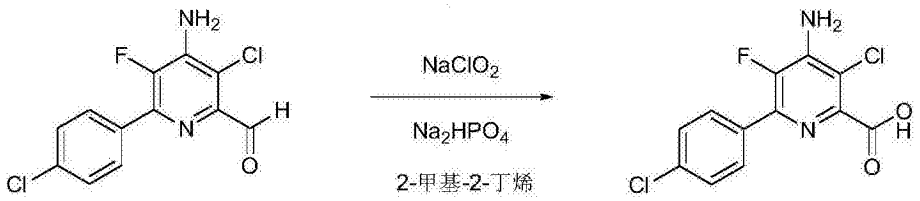
[0259] 使用实施例15的过程、4-氨基-5-氟-6-(四氢呋喃-2-基)吡啶甲醛(0.5g,2.379mmol)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.258g,1.308mmol)和CH_3CN(24mL)得到作为黄色油状物的4-氨基-3-氯-5-氟-6-(四氢呋喃-2-基)吡啶甲醛(59mg,10.14%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.04(m,1H),5.24(td,J=7.0,1.7Hz,1H),4.86(d,J=9.6Hz,2H),4.11(m,1H),3.98(td,J=7.8,5.6Hz,1H),2.30(m,2H),1.26(m,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-140.28;^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ190.69,148.31,146.23,145.56,143.05,139.88,75.77,69.34,30.51,26.31;EIMS m/z 243。

[0260] 实施例16. 4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酸

[0261] 

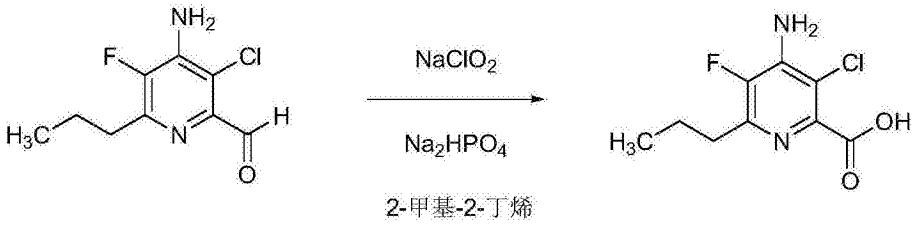
[0262] 向装备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的25mL圆底烧瓶中装入4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶-2-甲醛(400mg,1.201mmol)和叔丁醇(6mL)。快速搅拌和用加热枪加热也未能溶解所有醛。添加另外的丁醇(2mL),但是仍未能形成均匀溶液。将混合物用H_2O(2mL)、2-甲基-2-丁烯(1mL)、磷酸氢二钠二水合物(Na_2HPO_4;341mg,2.402mmol,2当量)处理,最后一次性添加亚氯酸钠(326mg,3.60mmol,3当量)。将混合物在室温搅拌5min,然后放进油浴并加热至85℃。在85℃搅拌60min之后,反应混合物最终变为淡黄色均匀溶液。在83℃搅拌过夜(12h)之后,将等分的反应混合物在EtOAc和1摩尔浓度(M)盐酸(HCl)之间分配,并通过HPLC和LC-MS分析。HPLC分析表明所有的起始原料均已消耗,并且形成一种极性稍大的主产物以及多种副产物。LC-MS分析显示一种主产物具有所需产物的正确质量。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(15mL)稀释,用1M HCl(1x 5mL)、H_2O(1x 5mL)和饱和NaCl(1x 5mL)洗涤。合并的水洗涤物的HPLC分析显示仅存在痕量的所需产物。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到414mg奶油色固体。将粗制物料与Et_2O(5mL)搅拌。在搅拌3h之后,通过真空过滤并用Et_2O洗涤移除固体。将固体空气干燥几小时,然后在真空下干燥。标题化合物(348mg,83%)分离为白色固体:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.66(s,1H),7.47(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.31(dd,J=8.4,7.1Hz,1H),7.04(s,2H),3.93(s,4H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-129.10(d,J=28.3Hz),-138.56(d,J=28.4Hz);ESIMS m/z 349($[M+H]^+$),347($[M-H]^-$)。

[0263] 实施例17. 4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶甲酸

[0264] 

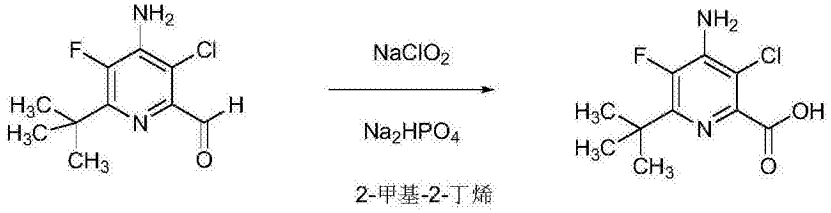
[0265] 将4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶甲醛(105mg,0.37mmol)溶解于叔丁醇(2.2mL)。水(800μL)、2-甲基-2-丁烯(1.0mL,700mg,10mmol)、磷酸氢二钠(276mg,2mmol)和亚氯酸钠(106mg,1.2mmol)添加到压接密封的微波小瓶中。将反应物混合,将反应容器密封,加热至80℃并保持16h。然后将反应混合物冷却至环境温度,将混合物用1N HCl(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。在搅拌5min之后,将各层分离,将水层用EtOAc(4x 5mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干燥,得到95mg油状棕色固体。将固体溶解于最少量的1N氢氧化钠(NaOH)水溶液中,并用4N HCl水溶液缓慢中和,直到出现白色/棕色沉淀物。将沉淀物收集并干燥,得到4-氨基-3-氯-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶甲酸(78mg,72%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.5(br s,1H),7.96-7.86(m,2H),7.59-7.75(m,2H),6.1(br s,2H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-141.07;ESIMS m/z 299.4([M-H]$^-$)。

[0266] 实施例18. 4-氨基-3-氯-6-丙基-5-氟吡啶甲酸

[0267] 

[0268] 向装备有磁力搅拌棒的微波小瓶中装入4-氨基-3-氯-6-丙基-5-氟吡啶甲醛(15.9mg,0.072mmol)和叔丁醇(1.0mL)。将混合物用H_2O(0.40mL)、2-甲基丁-2-烯(100μL,0.10mmol)、磷酸氢二钠(21.6mg,0.100mmol)处理,最后一次性添加亚氯酸钠(19.28mg,0.206mmol)。将混合物加热至85℃并保持16h。将等分的反应混合物通过LC-MS分析。LC-MS分析显示一种主产物具有所需产物的正确质量。将反应在N_2下蒸发至干燥。通过反相色谱法进行纯化得到4-氨基-3-氯-6-丙基-5-氟吡啶甲酸(4.7mg,27.9%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.60(s,1H),4.98(m,2H),2.76(m,2H),1.75(m,2H),0.99(m,3H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-139.98;ESIMS m/z 231.2([M-H]$^-$)。

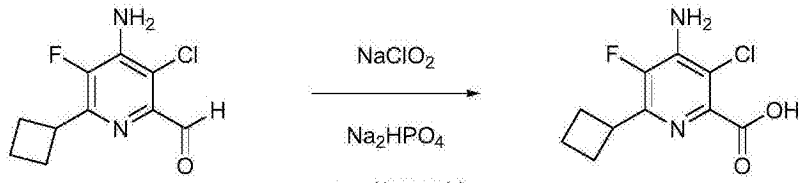
[0269] 实施例19. 4-氨基-6-(叔丁基)-3-氯-5-氟吡啶甲酸

[0270] 

[0271] 向装备有磁力搅拌棒的微波小瓶中装入4-氨基-6-(叔丁基)-3-氯-5-氟吡啶甲醛(316mg,1.370mmol)和叔丁醇(6.85mL)。将混合物用H_2O(2.283mL)、2-甲基丁-2-烯(1.1mL,1.370mmol)、磷酸氢二钠(389mg,2.74mmol)处理。最后,一次性添加亚氯酸钠(372mg,4.11mmol)。将混合物在微波炉中加热至70℃并保持2h。将等分的反应混合物通过LC-MS分析。LC-MS分析显示一种主产物具有所需产物的正确质量。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀

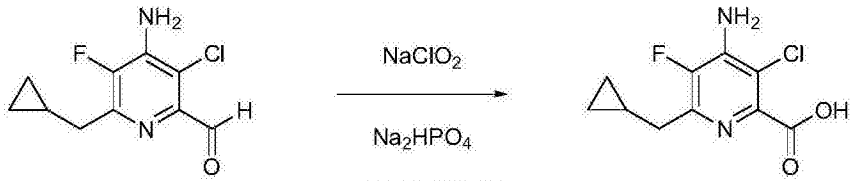
释，用1M HCl(1x 5mL)、H_2O(1x 5mL)和饱和NaCl(1x 5mL)洗涤。合并的水洗涤物的HPLC分析显示仅存在痕量的所需产物。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到414mg奶油色固体。将粗制物料与Et_2O(~5mL)搅拌。在搅拌~3h之后，通过真空过滤并用Et_2O洗涤移除固体。将固体空气干燥几小时，然后在真空下干燥。标题化合物(348mg，>99%)分离为白色固体：mp 149-151℃；^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ11.60(s，1H)，4.97(s，2H)，1.41(d，J=1.5Hz，9H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-132.92；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ161.62，151.12，149.21，146.63，141.58，117.18，36.69，28.37。

[0272] 实施例20. 4-氨基-3-氯-6-环丁基-5-氟吡啶甲酸

[0273] 

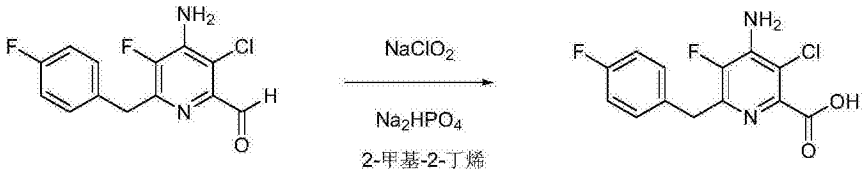
[0274] 向装备有磁力搅拌棒的微波小瓶中装入4-氨基-3-氯-6-环丁基-5-氟吡啶甲醛(209mg，0.914mmol)和叔丁醇(4.57mL)。将混合物用水(1.523mL)、2-甲基丁-2-烯(0.8mL，0.914mmol)、磷酸氢二钠(260mg，1.828mmol)处理，最后一次性添加亚氯酸钠(248mg，2.74mmol)。将混合物在微波炉中加热至70℃并保持2h。在室温搅拌过夜之后，将等分的反应混合物通过LC-MS分析。LC-MS分析显示一种主产物具有所需产物的正确质量。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释，用1M HCl(1x 5mL)、H_2O(1x 5mL)和饱和NaCl(1x 5mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。将粗制残留物用Et_2O磨碎，移除Et_2O得到作为黄色固体的4-氨基-3-氯-6-环丁基-5-氟吡啶甲酸(94mg，39.9%)：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)11.60(s，1H)，δ4.94(d，J=18.2Hz，2H)，3.86(ttdd，J=9.1，8.2，2.1，1.0Hz，1H)，2.35(dddd，J=13.1，6.9，3.4，1.8Hz，3H)，2.12(m，2H)，1.95(m，2H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-140.30；ESIMS m/z 243([M-H]$^-$)。

[0275] 实施例20. 4-氨基-3-氯-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲酸

[0276] 

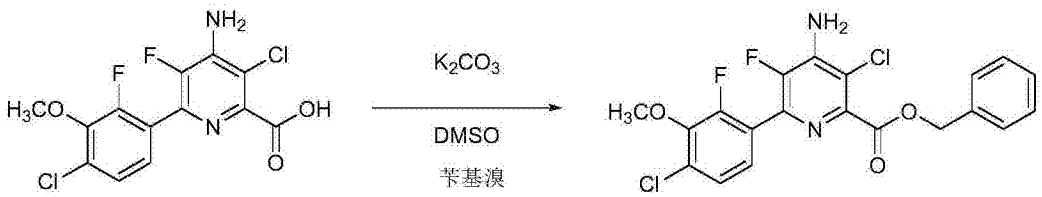
[0277] 向装备有磁力搅拌棒的微波小瓶中装入4-氨基-3-氯-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲醛(63mg，0.276mmol)和叔丁醇(1.378mL)。将混合物用H_2O(0.459mL)、2-甲基丁-2-烯(0.3mL，0.276mmol)、磷酸氢二钠(78mg，0.551mmol)处理，最后一次性添加亚氯酸钠(74.8mg，0.827mmol)。将混合物在微波炉中加热至70℃并保持2h。将等分的反应混合物通过LC-MS分析。LC-MS分析显示一种主产物具有所需产物的正确质量。将反应混合物在N_2下蒸发至干燥。通过反相色谱法纯化得到4-氨基-3-氯-6-(环丙基甲基)-5-氟吡啶甲酸(6.2mg，9.5%)：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ11.60(s，1H)，5.00(m，2H)，2.70(dd，J=7.0，2.6Hz，2H)，1.17-1.02(m，1H)，0.60-0.48(m，2H)，0.27(m，2H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-139.97；ESIMS m/z 243.2([M-H]$^-$)。

[0278] 实施例21. 4-氨基-3-氯-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲酸

[0279] 

[0280] 向装备有磁力搅拌棒的微波小瓶中装入4-氨基-3-氯-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲醛(280mg,0.991mmol)和叔丁醇(4.95mL)。将混合物用H_2O(1.651mL)、2-甲基丁-2-烯(0.94mL,0.991mmol)、磷酸氢二钠(281mg,1.981mmol)处理,最后一次性添加亚氯酸钠(269mg,2.97mmol)。将混合物在微波炉中加热至70℃并保持2h。将等分的反应混合物通过LC-MS分析。LC-MS分析显示一种主产物具有所需产物的正确质量。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,用1M HCl(1x 5mL)、H_2O(1x 5mL)和饱和NaCl(1x 5mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。将粗制物料与Et_2O(5mL)搅拌。搅拌之后,通过真空过滤并用Et_2O洗涤移除固体。将固体空气干燥几小时,然后在真空下干燥。4-氨基-3-氯-5-氟-6-(4-氟苄基)吡啶甲酸(40mg,12.84%)分离为灰白色固体:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.60(s,1H),7.22(m,2H),7.00(m,2H),5.03(s,2H),4.08(m,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-115.76,-139.38;ESIMS m/z 297($[M-H]^-$)。

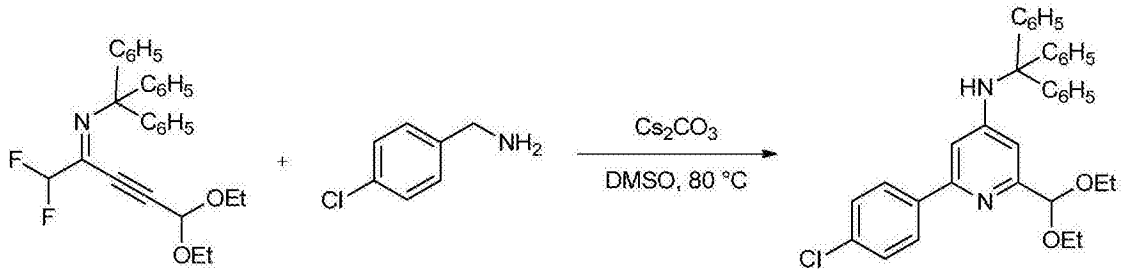
[0281] 实施例22. 4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酸苄基酯

[0282] 

[0283] 向包含磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-2-甲酸(519mg,1.487mmol)和无水DMSO(10mL)。向该溶液中添加碳酸钾粉末(K_2CO_3,325目;311mg,2.97mmol,2.0当量),然后添加苄基溴(0.23mL,1.933mmol,1.3当量)。将所得混合物在室温在N_2氛围下搅拌。在搅拌过夜(17h)之后,将等分的反应混合物在1M HCl和EtOAc之间分配,并通过HPLC和TLC分析。HPLC分析表明基本上所有的起始羧酸均已消耗(剩余~0.5%)。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H_2O(3x 10mL)和饱和NaCl(1x 10mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到0.72g淡黄色固体。将粗制物料溶解于CH_2Cl_2(2mL),装载在硅胶柱上,通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,24g RediSep硅胶柱,流速=40mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(1min)开始,历时10min行进至75%B。将包含干净的所需产物的级分合并,真空浓缩。标题化合物(593mg,91%)分离为白色固体:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.42(m,2H),7.42-7.31(m,3H),7.26(d,J=3.6Hz,2H),5.43(s,2H),4.92(s,2H),3.98(d,J=1.2Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-128.20(d,J=32.8Hz),-137.74(d,J=34.5Hz);ESIMS m/z 439($[M+H]^+$),437($[M-H]^-$)。

[0284] 实施例23. 2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

[0285]

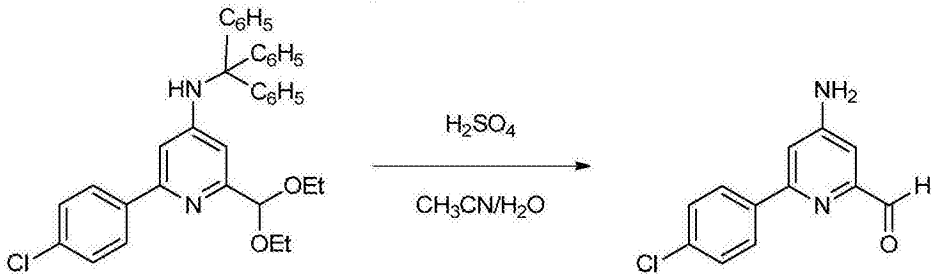


[0286] 向装备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的25mL圆底烧瓶中装入N-(5,5-二乙氧基-1,1-二氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基甲胺(0.885g,2mmol)和无水DMSO(Aldrich Sure/Seal™;10mL)。一旦全部的炔烃均已溶解,则添加4-氯苄基胺(0.73mL,6mmol),然后添加碳酸铯(1.63g,5mmol)。溶液的颜色由淡黄色变为深绿色。将所得混合物放进预加热至80℃的油浴中。在80℃搅拌2h之后,将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配,并通过TLC(90/10已烷/EtOAc)分析。TLC分析表明所有的炔烃起始物料均已消耗。

[0287] 将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(75mL)稀释,用H_2O(3x 25mL)和饱和NaCl(1x 25mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到1.88g黄色油状物。将粗制物料溶解于己烷和少量EtOAc,装载在硅胶柱上,通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,80g RediSep硅胶柱,流速=60mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(3min)开始,历时20min行进至30%B。将包含干净主产物的级分合并,真空浓缩,得到0.590g深黄色粘稠油状物。将残留物用己烷处理并浓缩(多次),得到作为褐色泡沫状物的2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(0.540g,49%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46(d,J=8.5Hz,2H),7.35-7.20(m,17H),6.67(d,J=1.8Hz,1H),6.35(s,1H),5.58(s,1H),5.31(s,1H),3.69-3.58(m,2H),3.57-3.46(m,2H),1.20(t,J=7.1Hz,6H);IR(薄膜)3471,3057,2972,2871,1597,1488,1445,1089,1058cm^{-1};HRMS-ESI m/z([M+H]$^+$),对于$C_{35}H_{33}ClN_2O_2$,计算值为548.2231;实测值,548.2238。

[0288] 实施例24. 4-氨基-6-(4-氯苯基)吡啶-2-甲醛

[0289]



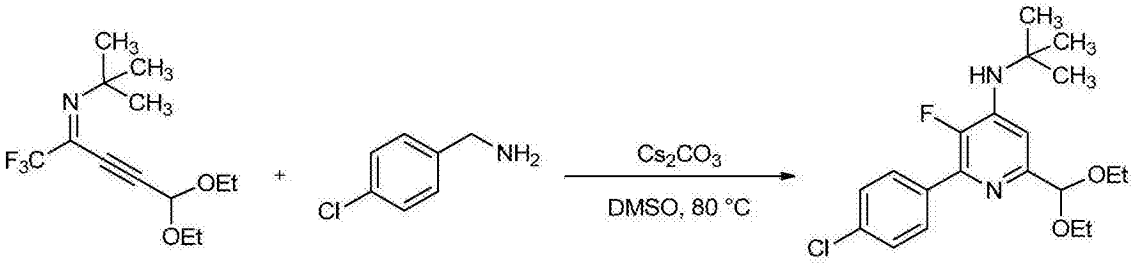
[0290] 将2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(194mg,0.35mmol)在CH_3CN(2mL)和H_2O(2mL)中的混合物用1M H_2SO_4(1mL)处理。将所得溶液放进已经预加热至80℃的油浴中。在80℃保持90min之后,将等分的反应混合物在EtOAc和10%$NaHCO_3$之间分配,并通过TLC(80/20已烷/EtOAc)和HPLC分析。分析表明所有的起始原料均已消耗。但是,通过HPLC分析表明似乎仍存在中间体(移除三苯基甲基基团的缩醛,~17%)。在回流下搅拌另外60min(总共2.5h)之后,HPLC分析仍显示存在~8%的中间体。将反应混合物在80℃加热另外90min(总共4h),然后将其冷却至室温,并过滤通过0.45μm Whatman PTFE滤片(以

除去三苯基甲基醇)。

[0291] 将滤液用10％$NaHCO_3$中和，用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的EtOAc萃取物用H_2O(1x 10mL)、饱和NaCl(1x 10mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到93mg褐色油状物。将粗制物料溶解于CH_2Cl_2，装载在硅胶柱上，通过使用以下设置的色谱法纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，12g RediSep硅胶柱，流速＝30mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝EtOAc。使用线性梯度，在100％A(1min)开始，历时11min行进至100％B。4-氨基-6-(4-氯苯基)吡啶-2-甲醛(46mg，56％)分离为淡黄色固体：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ10.04(s，1H)，7.99-7.87(m，2H)，7.48-7.40(m，2H)，7.15(d，J＝2.2Hz，1H)，7.09(d，J＝2.2Hz，1H)，4.44(s，2H)；HRMS-ESI m/z([M+H]$^+$)，对于$C_{12}H_9ClN_2O$，计算值为232.0403；实测值，232.0408。

[0292] 实施例25.N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟吡啶-4-胺

[0293]

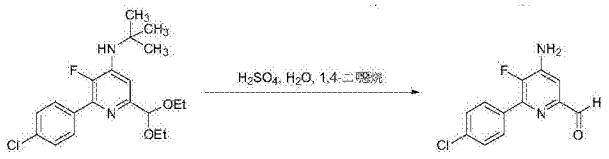


[0294] 向包含磁力搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入N-叔丁基-2,2,2-三氟乙亚胺代酰氯(2.50g，8.95mmol)、4-氯苄基胺(3.3mL，26.9mmol)、DMSO(45mL)，最后装入碳酸铯(7.29g，22.4mmol)。将所得混合物在N_2氛围下加热至80℃。在80℃搅拌90min之后，将等分的反应混合物在EtOAc和H_2O之间分配，并通过TLC(80/20己烷/EtOAc)分析。TLC分析表明所有的炔烃起始物料均已消耗，且形成一种主产物。

[0295] 将反应混合物冷却至室温，用EtOAc(150mL)稀释，用H_2O(3x 50mL)和饱和NaCl(1x 50mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到4.93g深黄色油状物。将粗制物料溶解于己烷，装载在硅胶柱上，通过使用以下方法的色谱法纯化：Teledyne-Isco CombiFlash Companion，120g RediSep硅胶柱，流速＝85mL/min，在254nm检测，溶剂A＝己烷，溶剂B＝EtOAc。使用以下的阶梯式梯度：100％A(5min)，95％A/5％B(5min)，90％A/10％B(5min)，85％A/15％B(5min)，80％A/20％B(5min)，75％A/25％B(5min)，最后70％A/30％B(5min)。将包含"干净"主产物的级分合并，真空浓缩。N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟吡啶-4-胺(2.987g，88％)分离为琥珀色油状物：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.83(dd，J＝8.6，1.5Hz，2H)，7.40(d，J＝8.6Hz，1H)，7.10(d，J＝6.4Hz，1H)，5.33(s，1H)，4.56(d，J＝5.1Hz，1H)，3.77(dq，J＝9.4，7.0Hz，2H)，3.62(dq，J＝9.5，7.0Hz，2H)，1.46(s，9H)，1.27(t，J＝7.1Hz，6H)；^{19}F NMR(376MHz，$CDCl_3$)δ-150.71(t，J＝5.7Hz)；EIMS m/z 380(M$^+$)，379，336，307，291，251，236，223，186，103，75，57。

[0296] 实施例26. 4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛

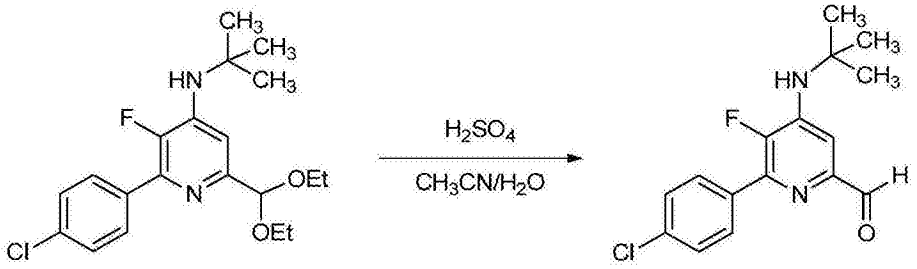
[0297]



[0298] 向25mL圆底烧瓶中装入N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟吡啶-4-胺(250mg,0.67mmol),1,4-二噁烷(10mL)和6M H_2SO_4(1mL)。将所得外观混浊的混合物在室温在N_2氛围下搅拌。在室温搅拌过夜(～16h)之后,将等分的反应混合物在1M HCl和EtOAc之间分配,并通过HPLC分析。HPLC分析显示仅存在起始物料。将反应混合物加热至80℃。实际上温度升至100℃,这是由于温度探头没有完全下降进入加热板。在80-100℃搅拌2h之后,HPLC分析表明所有的起始原料均已消耗,并且仅存在痕量的中间体4-N-叔丁基吡啶-2-甲醛(主要为所需产物,>75%)。

[0299] 将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用$NaHCO_3$的水溶液(1.5g,在15mL H_2O中)小心处理。将各相分离,将有机相用H_2O(1x 10mL)和饱和NaCl(1x 10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到149mg褐色固体。将粗制物料溶解于CH_2Cl_2和EtOAc的混合物,装载在硅胶柱上,通过使用以下方法的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,24g RediSep硅胶柱,流速=40mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用以下梯度:在100%A(1min)开始且历时2min行进至85%A/15%B(线性);在85%A保持3min然后历时6min行进至50%A/50%B(线性);在50%A保持5min。4-氨基-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛(88mg,54%)分离为白色固体:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.95(s,1H),8.09-7.80(m,2H),7.53-7.45(m,2H),7.33(d,J=6.4Hz,1H),4.55(s,2H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-142.53;EIMS m/z 250(M^+),221,187,167,158,140,133,94,75。

[0300] 实施例27. 4-(叔丁基氨基)-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶-2-甲醛

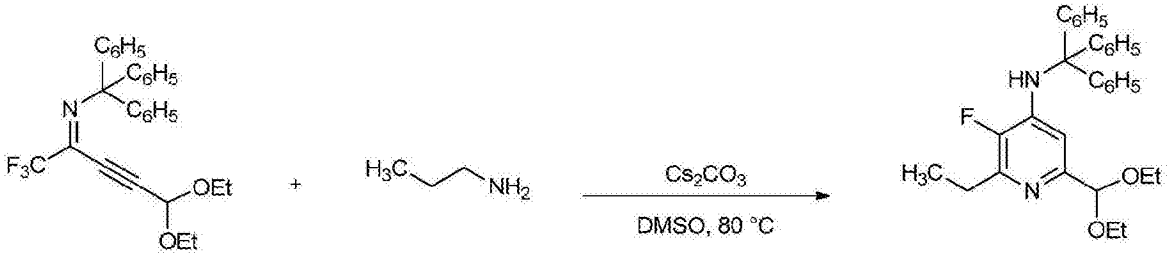
[0301] 

[0302] 将N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)-3-氟吡啶-4-胺(130mg,0.34mmol)在CH_3CN(1mL)和H_2O(1mL)中的混合物用1M H_2SO_4(0.5mL)处理,得到淡黄色溶液。将反应烧瓶放进油浴中并加热至78℃。在4h之后,将等分的反应混合物在EtOAc和10%$NaHCO_3$之间分配,并通过HPLC分析。HPLC分析显示所有的起始物料均已消耗,且仅形成痕量的所需产物(主要是醛与叔丁基胺仍未消耗)。在78℃搅拌20h之后,HPLC分析仍显示仅有痕量的所需产物(<2%)。在该点停止反应。

[0303] 将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(15mL)稀释,用10%$NaHCO_3$(1x5mL)和饱和NaCl(1x 5mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到113mg棕色固体。将粗制物料溶解于己烷,装载在硅胶柱上,通过使用以下设置的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,12g RediSep硅胶柱,流速=30mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(1min)开始,历时12min行进至60%B。将包含主产物的级分合并,真空浓缩。4-(叔丁基氨基)-6-(4-氯苯基)-5-氟吡啶甲醛(85mg,81%)分离为淡褐色固体:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.95(s,1H),7.96-7.87(m,2H),7.52-7.40(m,3H),4.72(d,J=4.8Hz,1H),1.50(s,9H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-142.42(s);HRMS-ESI m/z([M+H]$^+$),对于$C_{16}H_{16}ClFN_2O$,计算值为306.0935;实测值,306.0933。

[0304] 实施例28. 6-(二乙氧基甲基)-2-乙基-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺

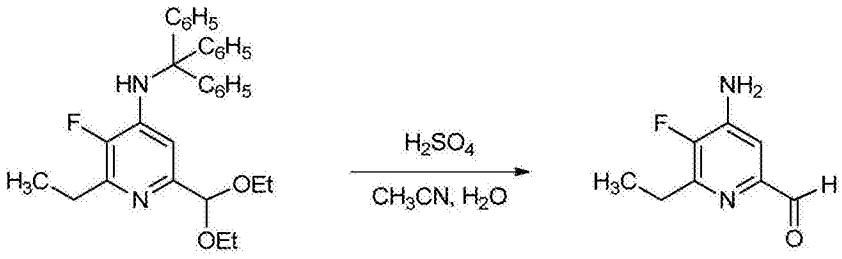
[0305]



[0306] 向装备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的100mL圆底烧瓶中装入N-(5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-亚基)-1,1,1-三苯基-甲胺(3.00g,6.44mmol)和无水DMSO(30mL)。一旦所有炔烃都已溶解,则在N_2氛围下将丙胺(2.65mL,32.2mmol,5当量)逐滴添加到溶液中。将所得淡黄色溶液在室温搅拌～15min,然后通过一次性添加碳酸铯(5.25g,16.11mmol,2.5当量)来处理,并加热至100℃。在100℃搅拌过夜(～15h)之后,将等分的反应混合物在H_2O和EtOAc之间分配,并通过TLC(80/20己烷/EtOAc)分析。TLC分析表明所有的炔烃起始原料均已消耗,且形成一种主产物。将反应混合物冷却,用EtOAc(150mL)稀释,用H_2O(3x 50mL)和饱和NaCl(1x 50mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到3.61g琥珀色油状物。将粗制物料溶解于己烷,装载在硅胶柱上,通过使用以下方法的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,80g RediSep硅胶柱,流速＝60mL/min,在254nm检测,溶剂A＝己烷,溶剂B＝EtOAc。使用线性梯度,在100%A(2min)开始,历时20min行进至50%B。将包含主产物的级分合并,真空浓缩。6-(二乙氧基甲基)-2-乙基-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.498g,80%)分离为淡黄色固体:mp 113-115℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.39-7.16(m,15H),6.15(d,J＝6.5Hz,1H),5.72(d,J＝4.5Hz,1H),5.02(s,1H),3.26(dq,J＝9.4,7.0Hz,2H),3.13(dq,J＝9.4,7.0Hz,2H),2.77(qd,J＝7.6,2.8Hz,2H),1.25(t,J＝7.6Hz,3H),1.01(t,J＝7.0Hz,6H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-153.05;ESIMS m/z 485([M+H]$^+$),483([M-H]$^-$)。

[0307] 实施例29. 4-氨基-6-乙基-5-氟吡啶甲醛

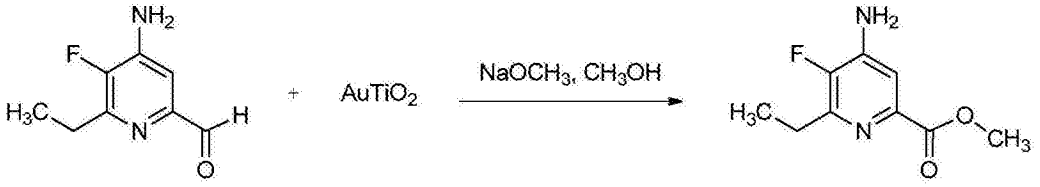
[0308]



[0309] 将6-(二乙氧基甲基)-2-乙基-3-氟-N-三苯基甲基吡啶-4-胺(2.44g,5.03mmol)在CH_3CN(10mL)和H_2O(10mL)中的混合物用1N H_2SO_4(10mL)处理并加热至80℃。在80℃保持～90分钟之后,将等分的反应混合物在10%$NaHCO_3$和EtOAc之间分配,并通过HPLC和TLC(80/20己烷/EtOAc)分析。两种分析均表明所有起始原料均已消耗。将反应混合物冷却至室温并过滤通过烧结玻璃漏斗以除去沉淀的三苯基甲基醇,用1:1CH_3CN/H_2O洗涤。将滤液用EtOAc(75mL)稀释,用10%$NaHCO_3$(1x 25mL,起初小心地洗涤)、H_2O(1x 25mL)和饱和NaCl(1x 25mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到0.91g淡黄色固体。将粗制物料溶解于EtOAc并用1.5g硅藻土处理。真空移除溶剂,将残留物放进固体定量装载器,通过使用

以下方法的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash Companion,40g RediSep硅胶柱,流速=40mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(1min)开始,历时14min行进至60%B。将包含主产物的级分合并,真空浓缩。4-氨基-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲醛(739mg,87%)分离为白色固体:mp 135-137℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.88(s,1H),7.23(d,J=6.7Hz,1H),4.40(s,2H),2.87(qd,J=7.6,2.8Hz,2H),1.32(t,J=7.6Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-144.86;EIMS m/z 168(M^+),167,139,112,85。

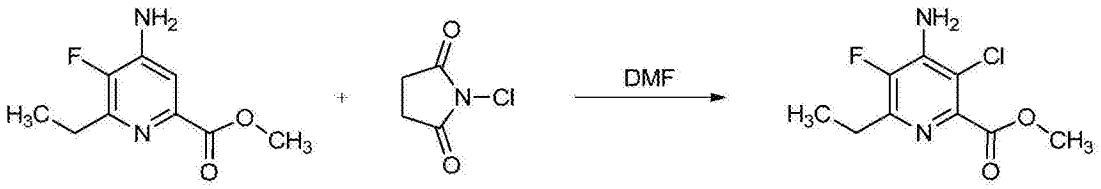
[0310] 实施例30. 4-氨基-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯

[0311] 

[0312] 使用在二氧化钛上的金用于将醛氧化为羧酸酯的参考文献:Mardsen,C.;Taarning,E.;Hansen,D.;Johnson,L.Klitgaard,S.K.;Egeblad,K.;Christensen,C.H。Green Chem.2008,10,168-170。

[0313] 1%在二氧化钛上的金挤出物购自Strem(产品编号79-0165)。将"杆状物(rods)"称重放进1打兰(dram)的小瓶(329mg,0.012mmol,0.02当量)中,磨成粉末,并添加到10mL圆底烧瓶中,然后添加甲醇(4mL)。向该混合物中添加4-氨基-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲醛(100mg,0.595mmol)以及甲醇钠在甲醇中的溶液(25wt%在甲醇中;27μL,0.118mmol,0.2当量)。将所得混合物在向大气环境敞开的室温搅拌。在室温保持2h之后,将等分的反应混合物过滤通过硅藻土和玻璃棉的塞,用甲醇稀释,通过GC-MS、TLC(70/30己烷/EtOAc)和HPLC分析。GC-MS分析显示仅存在痕量的起始原料(~5%);通过TLC检测没有起始原料。在4h之后,将反应混合物过滤通过用甲醇洗涤的0.45μm Whatman PTFE滤片。将黄色滤液真空浓缩,得到128mg黄色固体。将粗制物料用EtOAc(5mL)处理,用H_2O(2x 1mL)和饱和NaCl(1x 1mL)洗涤。通过使有机相穿过5mL一次性吸管中的Na_2SO_4的塞而使其干燥。将滤液收集在15mL梨形瓶中并真空浓缩,得到120mg褐色固体。将固体溶解于CH_2Cl_2,装载在硅胶柱上,通过使用以下方法的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash R_f,12g RediSep硅胶柱,流速=30mL/min,在254nm检测,溶剂A=己烷,溶剂B=EtOAc。使用线性梯度,在100%A(1min)开始,历时4min行进至40%B,在40%B保持3min,然后历时4min线性到达100%B。将包含主产物的级分合并,真空浓缩。4-氨基-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(91mg,77%)分离为白色固体:mp 100-102℃;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=6.6Hz,1H),4.37(s,4H),3.95(d,J=1.3Hz,5H),2.93-2.78(m,4H),1.33-1.21(m,4H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-147.27;EIMS m/z 198(M^+),165,140,118,110,83。

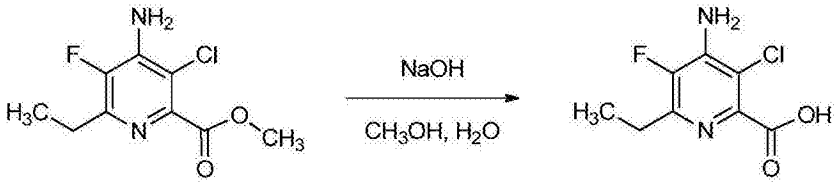
[0314] 实施例31. 4-氨基-3-氯-6-乙基-5-氟吡啶甲酸甲酯

[0315] 

[0316] 将4-氨基-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(100mg,0.505mmol)在无水DMF(3mL)中

的溶液用N-氯琥珀酰亚胺(67mg,0.505mmol)处理。在室温搅拌45min之后,将等分的反应混合物在EtOAc和稀亚硫酸氢钠(1g/50mL H_2O)之间分配并通过HPLC分析。HPLC分析显示主要存在所需产物,以及存在少量起始原料和二氯化的副产物(~8%)。在另外15min之后,将小等分溶解于甲醇并通过HPLC分析,其显示从45min开始无变化。将反应混合物转移至25mL梨形瓶,用EtOAc(15mL)稀释,用H_2O(3x 5mL)和饱和NaCl(1x 5mL)洗涤。通过使有机相穿过一次性吸管中的Na_2SO_4/$MgSO_4$的塞而使其干燥。将滤液收集在35mL梨形瓶中并真空浓缩,得到94mg淡黄色油状物。将粗制物料溶解于装载在反相C18柱上的CH_3CN(~0.5mL),并通过使用以下方法的色谱法纯化:Teledyne-Isco CombiFlash R_f,26g RediSep反相C18柱,流速=35mL/min,在254nm检测,溶剂A=H_2O与0.1%甲酸,溶剂B=CH_3CN。使用以下梯度:90%A(1min),然后历时3min行进至40%B,在40%B保持2min,然后历时3.5min行进至100%B。将包含主产物的级分合并,真空浓缩。将残留物用CH_3CN处理并真空浓缩(进行多次以除去残留的水)。4-氨基-3-氯-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(51mg,43%)分离为无色油状物,其迅速结晶为白色固体:mp 88-91℃;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.76(s,2H),3.97(s,3H),2.82(qd,J=7.6,2.8Hz,2H),1.26(t,J=7.6Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-143.22;EIMS m/z 232(M^+),200,174,172.44,137,117,110,83。

[0317] 实施例32. 4-氨基-3-氯-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸

[0318] 

[0319] 将4-氨基-3-氯-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(16mg,0.069mmol)在甲醇(2mL)中的溶液用1N NaOH处理。反应混合物颜色变为淡黄色。在室温搅拌~2h之后,将等分的反应混合物用甲醇稀释,用HPLC分析。HPLC分析显示主要存在起始原料以及仅存在少量的所需产物。将反应容器放进油浴并加热至60℃。在~90min之后注意到,所有的溶剂已经从反应容器中蒸发。将反应容器中的残留物用另外的甲醇(2mL)处理。在60℃保持2h之后,HPLC分析仍显示剩余少量起始原料(~15%)。将反应混合物用另外1N NaOH(30μL)处理,继续在60℃加热。在60℃保持4h之后,HPLC分析显示仅存在痕量的起始原料(~2%)。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残留物溶解于H_2O(1mL)并用EtOAc(2x 1mL)洗涤。将水相用2M HCl(~pH 1-2)酸化,用CH_2Cl_2(3x 1mL)萃取。通过使有机萃取物穿过一次性吸管中的Na_2SO_4的塞而使其干燥,将其合并,真空浓缩,得到2mg淡褐色固体。将水相用NaCl(不饱和)处理,用EtOAc(3x 1mL)处理。将EtOAc萃取物与CH_2Cl_2萃取物合并,真空浓缩,得到6mg淡褐色固体。水相的HPLC分析显示仍剩余显著量的所需产物。将水相用NaCl饱和,并用CH_3CN(6x 1mL)萃取。[在用3x 1mL的CH_3CN萃取之后,总质量为11mg,在用另外3x 1mL的CH_3CN萃取之后,萃取的总质量为16mg]。真空移除溶剂。4-氨基-3-氯-6-乙基-5-氟吡啶-2-甲酸(16mg,100%)为浅褐色固体:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.77(s,1H),2.67(qd,J=7.6,2.7Hz,1H),1.16(t,J=7.5Hz,1H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-143.86;ESIMS m/z 219($[M+H]^+$)。