



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102471279 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201080033970. 1

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

(22) 申请日 2010. 07. 27

代理人 张敏

(30) 优先权数据

61/230, 134 2009. 07. 31 US

61/361, 570 2010. 07. 06 US

(51) Int. Cl.

C07D 231/14 (2006. 01)

C07D 409/12 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/060884 2010. 07. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02011/012620 EN 2011. 02. 03

(71) 申请人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 王林华 J·T·艾伯特

权利要求书 6 页 说明书 13 页

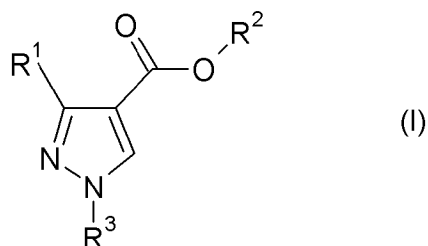
(54) 发明名称

吡唑的烷基化方法

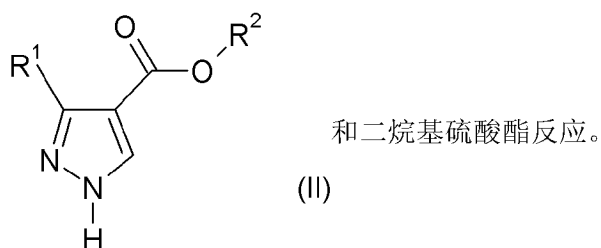
(57) 摘要

本发明提供一种用于制备具有式 I 的化合

物的方法：



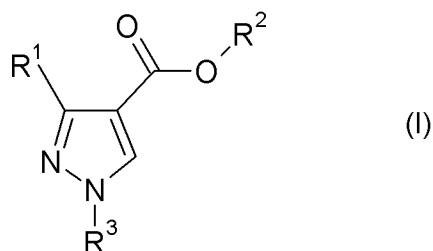
尤其是其中具有式 II 的化合物：



和二烷基硫酸酯反应。

R¹为 C₁-C₄卤代烷基；R²为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基；R³为甲基或乙基。

1. 一种用于制备具有式 I 的化合物的方法：

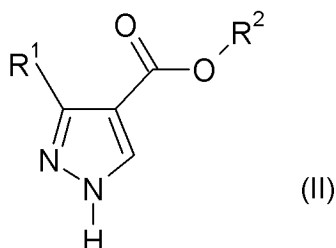


其中 R¹ 为 C₁-C₄ 卤代烷基；

R² 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基；且

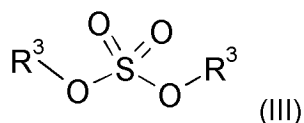
R³ 为甲基或是乙基；

其中具有式 II 的化合物：



(其中 R¹ 及 R² 如对式 I 的化合物的定义)

与具有式 III 的化合物反应：



(其中 R³ 如对式 I 的化合物的定义)。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中该反应在液体-液体双相溶剂系统中进行。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中该双相溶剂系统包含水与不可和水互混的有机溶剂。

4. 根据权利要求 2 或 3 的方法，其中该反应在相转移催化剂的存在下进行。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中该相转移催化剂为季磷盐或季铵盐。

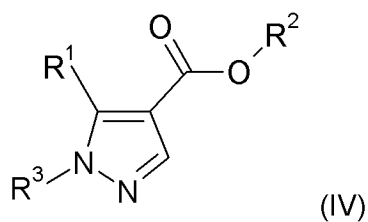
6. 根据权利要求 4 或 5 的方法，其中该相转移催化剂选自 1,4-二氮杂双环 [2,2,2] 辛烷 (DABCO)、四甲基氯化铵 (TMAC)、三辛酰基甲基氯化铵 (Aliquat 336®)、四丁基氯化铵 (TBAC)、四丁基溴化铵 (TBAB) 以及三苯基氯化磷 (TPPC)。

7. 根据前述权利要求中任一项的方法，其中具有式 III 的化合物以相对于具有式 II 的化合物的等摩尔至过量 2 倍摩尔的份量存在。

8. 根据前述权利要求中任一项的方法，其中该反应在碱的存在下进行。

9. 根据权利要求 8 的方法，其中该碱为氢氧化物或碳酸盐。

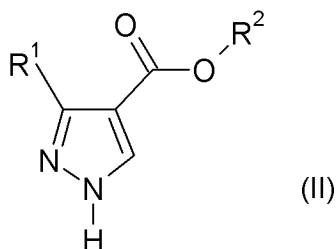
10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的方法，其中该方法包含通过蒸馏从式 IV 的化合物分离式 I 的化合物的步骤：



其中 R¹、R² 及 R³ 如按照权利要求 1 的方法中生成的具有式 I 的化合物的定义。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的方法, 其中 R² 为 C₁-C₆ 烷基。

12. 一种具有式 II 的化合物的位置选择性烷基化方法,

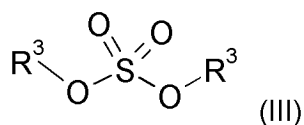


其中

R¹ 为 C₁-C₄ 卤代烷基;

R² 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基;

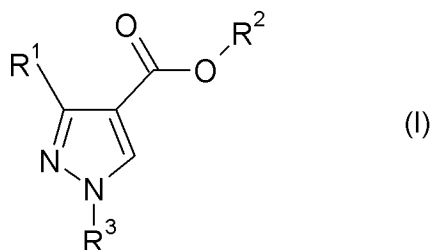
其中具有式 III 的化合物:



(其中 R³ 为甲基或是乙基)

作为烷基化试剂使用。

13. 一种用于制备具有式 I 的化合物的方法:



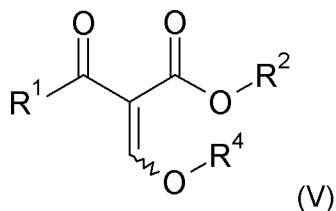
其中 R¹ 为 C₁-C₄ 卤代烷基;

R² 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基; 且

R³ 为甲基或是乙基;

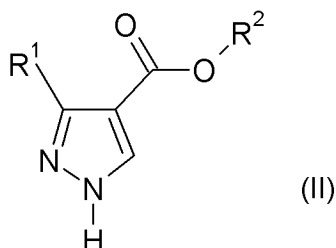
该方法包含

a) 使具有式 V 的化合物



(其中 R^1 及 R^2 如对式 I 的化合物的定义且 R^4 为氢、视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基)

在水与不可和水互混的有机溶剂的存在下和肼反应,以形成使具有式 II 的化合物:



(其中 R^1 及 R^2 与如对式 I 的化合物的定义);且

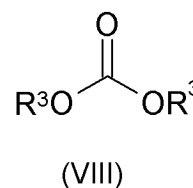
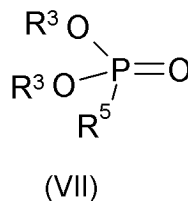
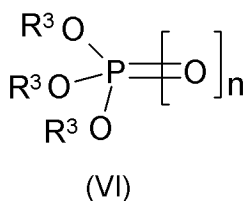
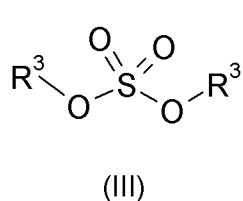
b) 使具有式 II 的化合物和烷基化试剂原位反应,以产生具有式 I 的化合物。

14. 根据权利要求 13 的方法,其中在步骤 a) 之后,在步骤 b) 中使具有式 II 的化合物和烷基化试剂反应之前,先将有机相从水相分离。

15. 根据权利要求 13 或 14 的方法,其中该不可和水互混的有机溶剂为芳香基溶剂和/或醚。

16. 根据权利要求 13 至 15 中任一项的方法,其中该烷基化试剂选自烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亚磷酸酯、烷基硫酸酯以及烷基碳酸酯。

17. 据权利要求 13 至 15 中任一项的方法,其中该烷基化试剂选自具有式 III、VI、VII 与 VIII 的化合物:



其中

R^3 为甲基或是乙基;

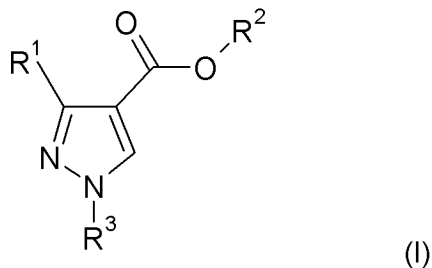
R^5 为氢、视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基;且

n 为 0 或是 1。

18. 根据权利要求 13 至 15 中任一项的方法,其中该烷基化试剂选自硫酸二甲酯与磷酸三甲酯。

19. 根据权利要求 13 至 18 中任一项的方法,其中步骤 b) 根据第 1 至 12 项中任一项进行。

20. 一种用于制备具有式 I 的化合物的方法:

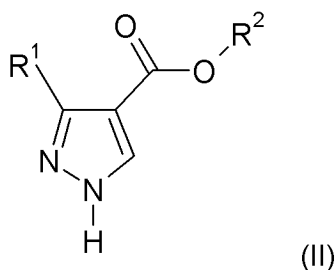


其中 R^1 为 C_1 - C_4 卤代烷基;

R^2 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基;且

R³ 为甲基或是乙基；

其中具有式 II 的化合物：



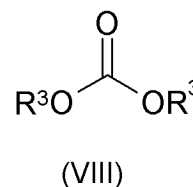
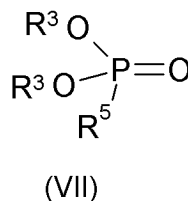
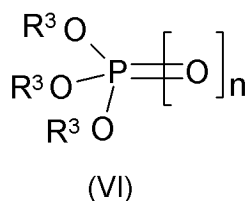
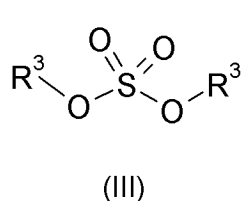
(其中 R¹ 及 R² 如对式 I 的化合物的定义)

和烷基化试剂在液体-液体双相溶剂系统中反应。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其中该双相溶剂系统包含水与不可和水互混的有机溶剂。

22. 根据权利要求 20 或 21 的方法, 其中该烷基化试剂选自烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亚磷酸酯、烷基硫酸酯以及烷基碳酸酯。

23. 根据权利要求 20 或 21 项的方法, 其中该烷基化试剂选自具有式 III、VI、VII 与 VIII 的化合物：



其中

R³ 为甲基或是乙基；

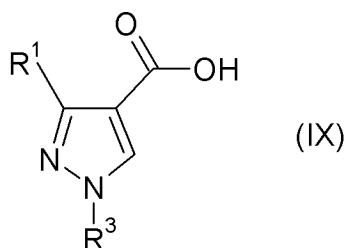
R⁵ 为氢、视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基；且

n 为 0 或是 1。

24. 根据权利要求 23 的方法, 其中该烷基化试剂选自具有式 III、VI 与 VII 的化合物。

25. 根据权利要求 20 或 21 的方法, 其中该烷基化试剂选自硫酸二甲酯与磷酸三甲酯。

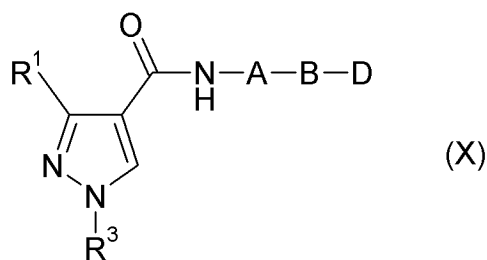
26. 一种用于制备具有式 IX 的化合物的方法,



其中 R¹ 为 C₁-C₄ 卤代烷基, R³ 为甲基或是乙基；

该方法包含使根据权利要求 1 至 25 中任一项所定义的方法制备的具有式 I 的化合物水解。

27. 一种用于制备具有式 X 的化合物的方法：



其中 R^1 为 C_1 - C_4 卤代烷基；

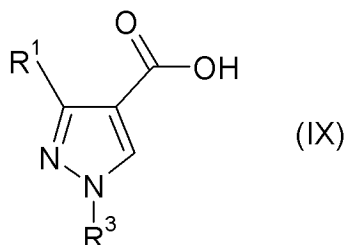
R^3 为甲基或是乙基；

A 为噻吩基、苯基或亚乙基，每种均视需要被独立选自卤素、甲基及甲氧基的一至三个基团取代；

B 为直接键接、亚环丙基、由环组成的双环 [2.2.1] 庚烷或双环 [2.2.1] 庚烯环；

D 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 卤亚烷基、苯基或是视需要被独立选自卤素与三卤甲基硫基的一至三个取代基取代的苯基；

该方法包含提供具有式 IX 的化合物：



(其中 R^1 为 C_1 - C_4 卤代烷基， R^3 为甲基或是乙基)

根据权利要求 26 中所述的方法；且

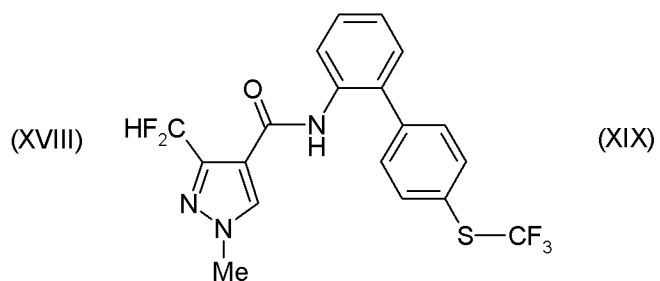
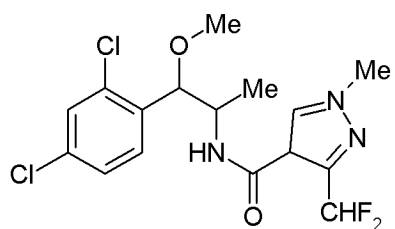
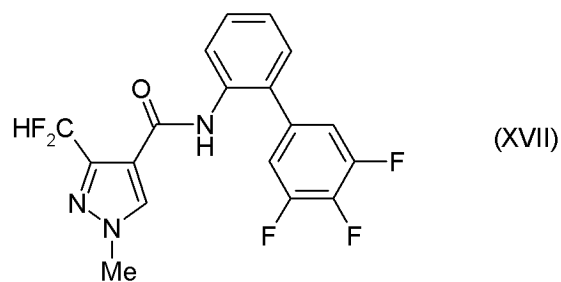
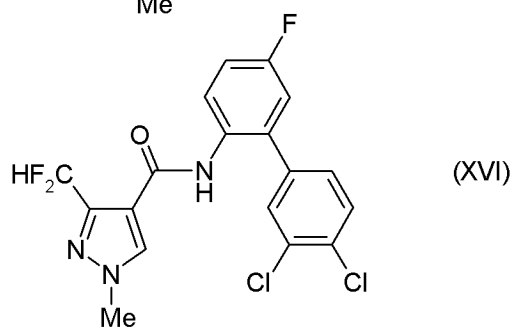
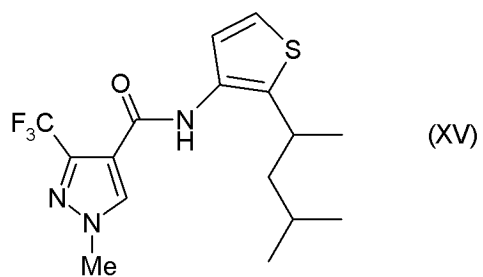
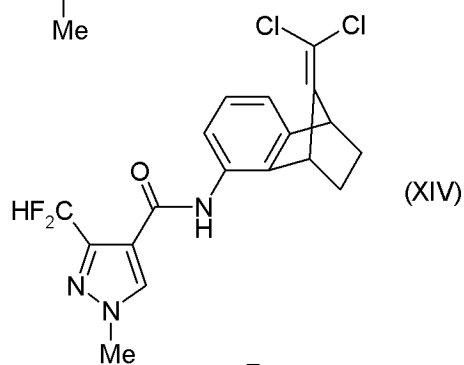
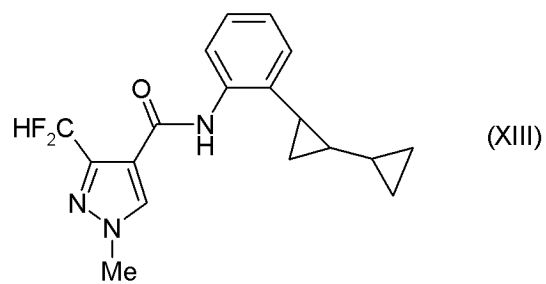
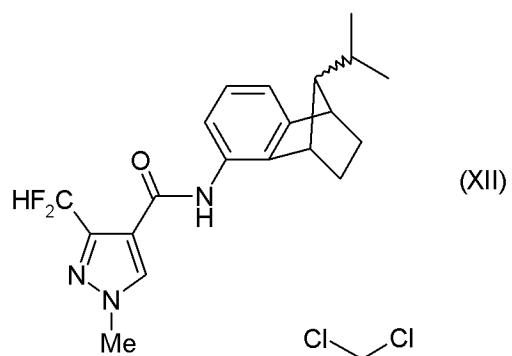
使具有式 IX 的化合物或对应酸性卤代物和具有式 XI 的化合物反应：



其中 A、B 及 D 如对具有式 X 的化合物的定义。

28. 根据权利要求 27 的方法，其中该具有式 X 的化合物具有式 XII 的化合物〔异吡瑞沙 (Isopyrazam)〕、具有式 XIII 的化合物〔昔达克珊 (Sedaxane)〕、具有式 XIV 的化合物、

具有式 XV 的化合物〔潘塞吡瑞 (Penthiopyrad)〕、具有式 XVI 的化合物〔拜克沙芬 (Bixafen)〕、具有式 XVII 的化合物〔福沙吡罗 (Fluxapyroxad)〕、具有式 XVIII 的化合物或具有式 XIX 的化合物：



吡唑的烷基化方法

[0001] 本发明涉及取代吡唑的位置选择性 N- 烷基化方法以及烷基磺酸酯用于取代吡唑的位置选择性 N- 烷基化方法的用途。

[0002] 例如在 WO 03/074491 中所述, N- 烷基化取代吡唑 (例如 3-(二氟甲基)-1- 甲基-1H- 吡唑-4- 甲酸乙酯 (DFPE)) 在制备杀真菌剂时是极具价值的中间体。

[0003] 根据 WO 95/25099, N- 烷基化取代吡唑可通过使对应的取代吡唑和烷基卤代物在碱性条件下反应来制备。然而, 在取代吡唑的 N- 烷基化反应中使用烷基卤代物是有顾虑的, 因为烷基卤代物具有毒性。再者, 此类化合物很昂贵, 此外就吡唑环的两个氮原子而言, 仅显示低度的位置选择性。因为此类理由, 该类方法尤其不适用于大量制备 N- 烷基化取代吡唑。

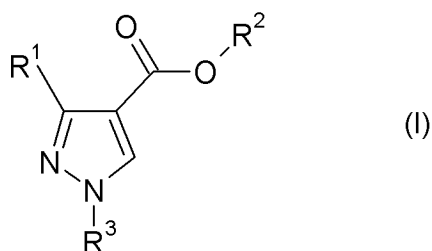
[0004] 根据 JP-2000-044541, N- 烷基化取代吡唑位置选择性可通过使对应的取代吡唑和甲酸二烷基酯反应并同时添加碱来制备。使用甲酸二烷基酯是不需要的, 因为此类化合物的反应性很低。再者, 该类 N- 烷基化反应的位置选择性一般取决于吡唑环上取代基的化学性质, 所以使用甲酸二烷基酯的 N- 烷基化反应在某些情况中显示的位置选择性不能令人满意。

[0005] 根据 WO 2006/045504, N- 烷基化取代吡唑可通过使对应的取代吡唑和三烷基磷酸酯反应而以位置选择性方式来制备。

[0006] 人们一直都需要找到从简单可取得的廉价起始材料开始、以商业规模制备 DFPE 的改良方法。

[0007] 本发明关于一种用于制备具有式 I 的化合物的方法：

[0008]



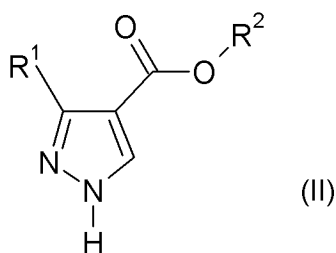
[0009] 其中 R¹ 为 C₁-C₄ 卤代烷基；

[0010] R² 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基；且

[0011] R³ 为甲基或是乙基；

[0012] 其中具有式 II 的化合物：

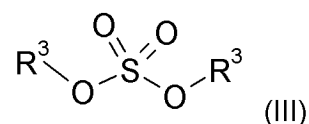
[0013]



[0014] (其中 R¹ 及 R² 如式 I 化合物的定义)

[0015] 与具有式 III 的化合物反应：

[0016]



[0017] (其中 R³ 如对式 I 的化合物的定义)。

[0018] 出现在上述取代基定义中的烷基基团可为直链或支链。举例来说,烷基基团可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,较佳为甲基或是乙基。卤素一般为氟、氯、溴或碘,较佳为氟。C₁-C₄ 卤代烷基基团衍生自所提及的 C₁-C₄ 烷基基团且较佳为二氟甲基或是三氟甲基。

[0019] 芳基指的是芳族烃环系统,其可为单环或是稠合在一起或通过共价键键接的多环。芳基基团的例子有苯基、萘基、四氢萘基、二氢茚基、茚基、蒽基、菲基以及联苯。

[0020] 杂芳基指的是包含单、双或三环系统的芳族烃环系统,其中出现至少一个氧、氮或硫原子作为环的成员。例子有呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、异喹啉基、二氮杂萘基、喹恶啉基、喹唑啉基、噌嗪基以及萘啶基。

[0021] R² 可为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基。这意味着烷基、芳基以及杂芳基基团可能带有或不带有一或多个相同或不同的取代基。通常同时不出现多于三个取代基。取代基的例子有:卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、卤烯基、环烯基、炔基、卤炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烯氧基、卤代烯氧基、炔氧基、卤代炔氧基、烷基硫基、卤代烷基硫基、环烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、烷基羰基、卤代烷基羰基、环烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基烷基、氰基、硝基、羟基、巯基、胺基、烷基胺基以及二烷基胺基。

[0022] 较佳的视需要取代基为 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₈ 环烷基 -C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、卤代 C₂-C₈ 烯基、C₃-C₈ 环 -C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、卤代 C₂-C₈ 炔基、C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷氧基、C₂-C₈ 烯氧基、卤代 C₂-C₈ 烯氧基、C₂-C₈ 炔氧基、卤代 C₂-C₈ 炔氧基、C₁-C₈ 烷基硫基、卤代 C₁-C₈ 烷基硫基、C₃-C₈ 环烷基硫基、C₂-C₈ 烯基硫基、C₂-C₈ 炔基硫基、C₁-C₈ 烷基羰基、卤代 C₁-C₈ 烷基羰基、C₃-C₈ 环烷基羰基、C₂-C₈ 烯基羰基、C₂-C₈ 炔基羰基、C₁-C₈ 烷氧基 -C₁-C₈ 烷基、氰基、硝基、羟基、巯基、胺基、C₁-C₈ 烷基胺基以及 C₁-C₈ 二烷基胺基。

[0023] 更佳的视需要取代基为 C₁-C₄ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₆ 环烷基 -C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、卤代 C₂-C₄ 烯基、C₃-C₆ 环 -C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、卤代 C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷氧基、C₂-C₄ 烯氧基、卤代 C₂-C₄ 烯氧基、C₂-C₄ 炔氧基、卤代 C₂-C₄ 炔氧基、C₁-C₄ 烷基硫基、卤代 C₁-C₄ 烷基硫基、C₃-C₆ 环烷基硫基、C₂-C₄ 烯基硫基、C₂-C₄ 炔基硫基、C₁-C₄ 烷基羰基、卤代 C₁-C₄ 烷基羰基、C₃-C₆ 环烷基羰基、C₂-C₄ 烯基羰基、C₂-C₄ 炔基羰基、C₁-C₄ 烷氧基 -C₁-C₄ 烷基、氰基、硝基、羟基、巯基、胺基、C₁-C₄ 烷基胺基以及 C₁-C₄ 二烷基胺基。

[0024] 甚至更佳的视需要取代基为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代 C_1-C_4 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基以及胺基。

[0025] 视需要取代的芳基的代表性例子包括了 2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、2- 溴苯基、3- 溴苯基、4- 溴苯基、2- 甲基苯基、3- 甲基苯基、4- 甲基苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 甲氧基苯基、2- 氰基苯基、3- 氰基苯基、4- 氰基苯基、2- 三氟甲基苯基、3- 三氟甲基苯基、4- 三氟甲基苯基、2- 三氟甲氧基苯基、3- 三氟甲氧基苯基、4- 三氟甲氧基苯基、2,3- 二氟苯基、2,4- 二氟苯基、2,5- 二氟苯基、2,6- 二氟苯基、3,4- 二氟苯基、3,5- 二氟苯基、2,3- 二氯苯基、2,4- 二氯苯基、2,5- 二氯苯基、2,6- 二氯苯基、3,4- 二氯苯基、3,5- 二氯苯基、2,3- 二溴苯基、2,4- 二溴苯基、2,5- 二溴苯基、2,6- 二溴苯基、3,4- 二溴苯基、3,5- 二溴苯基、2,3- 二甲基苯基、2,4- 二甲基苯基、2,5- 二甲基苯基、2,6- 二甲基苯基、3,4- 二甲基苯基、3,5- 二甲基苯基、2,3- 二甲氧基苯基、2,4- 二甲氧基苯基、2,5- 二甲氧基苯基、2,6- 二甲氧基苯基、3,4- 二甲氧基苯基、3,5- 二甲氧基苯基、2,3- 二氰基苯基、2,4- 二氰基苯基、2,5- 二氰基苯基、2,6- 二氰基苯基、3,4- 二氰基苯基、3,5- 二氰基苯基、2,3- 双(三氟甲基)苯基、2,4- 双(三氟甲基)苯基、2,5- 双(三氟甲基)苯基、2,6- 双(三氟甲基)苯基、3,4- 双(三氟甲基)苯基、3,5- 双(三氟甲基)苯基、2,3- 双(三氟甲氧基)苯基、2,4- 双(三氟甲氧基)苯基、2,5- 双(三氟甲氧基)苯基、2,6- 双(三氟甲氧基)苯基、3,4- 双(三氟甲氧基)苯基、3,5- 双(三氟甲氧基)苯基、2- 氯-5- 氟苯基、2- 氟-5- 甲基苯基、2- 氟-5- 甲氧基苯基、5- 氯-2- 氟苯基、2- 氯-5- 甲基苯基、2- 氯-5- 甲氧基苯基、5- 氟-2- 甲基苯基、5- 氯-2- 甲基苯基、5- 甲氧基-2- 甲基苯基、5- 氟-2- 甲氧基苯基、5- 氯-2- 甲氧基苯基以及 2- 甲氧基-5- 甲基苯基。

[0026] 视需要取代的杂芳基的代表性例子包括了 5- 甲基-3- 三氟甲基吡唑-1- 基、3- 甲基-5- 三氟甲基吡唑-1- 基、3,5- 双- 三氟甲基吡唑-1- 基、3,5- 二甲基吡唑-1- 基、5- 乙基-3- 三氟甲基吡唑-1- 基、5- 甲基-3- 三氟甲氧基吡唑-1- 基、2- 甲基-4- 三氟甲基咪唑-1- 基、4- 甲基-2- 三氟甲基咪唑-1- 基、2,4- 双- 三氟甲基咪唑-1- 基、2,4- 二甲基咪唑-1- 基、2- 乙基-4- 三氟甲基咪唑-1- 基、2- 甲基-4- 三氟甲氧基咪唑-1- 基、5- 甲基-3- 三氟甲基[1,2,4] 三唑-1- 基、3- 甲基-5- 三氟甲基[1,2,4] 三唑-1- 基、3,5- 双- 三氟甲基[1,2,4] 三唑-1- 基以及 3,5- 二甲基[1,2,4] 三唑-1- 基、5- 乙基-3- 三氟甲基[1,2,4] 三唑-1- 基、5- 甲基-3- 三氟甲氧基[1,2,4] 三唑-1- 基。

[0027] 举例来说,烷氧基本身或作为另一取代基的一部分是(取决于所提及的碳原子数目)甲氧基、乙氧基、1- 丙氧基、2- 丙氧基、正丁氧基、2- 正丁氧基或 2- 叔丁氧基。

[0028] 举例来说,烯基本身或作为另一取代基一部分的烯基是乙烯基、烯丙基、丙烯-1- 基、丁烯-2- 基、丁烯-3- 基、戊烯-1- 基、戊烯-3- 基、己烯-1- 基或是 4- 甲基-戊烯-3- 基,具体取决于所提及的碳原子数目。

[0029] 举例来说,炔基本身或作为另一取代基一部分的是乙炔基、丙炔-1- 基、丙炔-2- 基、丁炔-1- 基、丁炔-2- 基、1- 甲基-2- 丁炔基、己炔-1- 基或是 1- 乙基-2- 丁炔基,具体取决于所提及的碳原子数目。

[0030] R^1 较佳为二氟甲基或是三氟甲基;

[0031] R^2 较佳为 C_1-C_8 烷基、苯基或是苯基- C_1-C_8 烷基,其中烷基、苯基以及苯基烷基各自视需要被一个或多个(如 1 至 3 个)下列基团取代: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧

基、卤代 C_1-C_4 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基以及胺基。 R^2 更佳为 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_8 卤代烷基、苯基或苯甲基,其中苯基与苯甲基各自视需要被卤素(如 1 至 3 个卤素原子)取代。 R^2 更佳为 C_1-C_6 烷基。 R^2 甚至更佳为 C_1-C_4 烷基。 R^2 最佳为甲基或乙基。

[0032] R^3 较佳为甲基。

[0033] 根据本发明的方法较佳适用于制备具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 C_1-C_4 卤代烷基; R^2 为 C_1-C_6 烷基; R^3 为甲基或是乙基。

[0034] 根据本发明的方法尤其较佳适用于制备具有式 I 的化合物,其中 R^1 为二氟甲基或是三氟甲基; R^2 为甲基或是乙基; R^3 为甲基。

[0035] 根据本发明的方法尤其适用于制备具有式 I 的化合物,其中 R^1 为二氟甲基。

[0036] 根据本发明的方法尤其极为适用于制备具有式 I 的化合物,其中 R^1 为二氟甲基; R^2 为乙基且 R^3 为甲基。

[0037] 具有式 III 的化合物较佳为硫酸二甲酯。

[0038] 该反应较佳在双相溶剂系统,尤其是液体-液体双相溶剂系统,如包含水与不可和水互混的有机溶剂的系统中进行。「不可和水互混」一词意指当该有机溶剂在根据本发明方法的条件下与水混合时,会形成两层分开的液体相。适宜的有机溶剂为视需要经卤化的芳香烃溶剂、酮溶剂、视需要经卤化的烃溶剂或是醚溶剂。在该定义中,卤素一般为氟、氯、溴和/或碘,较佳为氟、溴和/或氯。较佳的溶剂为芳香基有机溶剂(如含有苯基基团的溶剂)和/或醚类。较佳的实例有甲苯、二甲苯、三甲苯、叔丁基苯、氯苯、1,2-二氯苯、十氢萘、二丁醚、二戊醚、二苯醚以及苯胺。在某些情况中,可使用不止一种溶剂。甲苯与水或是二甲苯与水的混合物较佳作为溶剂使用。

[0039] 当反应使用单相溶剂系统进行时,该溶剂较佳为上文所说明的有机溶剂,较佳为甲苯与二甲苯,尤其是甲苯。

[0040] 本方法较佳使用相转移催化剂进行。适宜的相转移催化剂为季磷盐,举例来说如(烷基) $_4P^+Hal^-$ 、(芳族) $_4P^+Hal^-$ 、烷基芳族 $-P^+Hal^-$ 等等(Hal 表示卤代物)或是季铵盐,举例来说如四烷基铵盐酸盐或氢氧化物、四芳族铵盐酸盐或氢氧化物、烷基芳族铵盐酸盐或氢氧化物等等,举例来说,其在以下文献中说明:C. M. Starks, C. L. Liotta, M. C. Halpern, Phase Transfer Catalysis; Chapman & Hall; New York. 1994。

[0041] 该相转移催化剂较佳选自 1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)、四甲基氯化铵(TMAC)、三辛酰基甲基氯化铵(Aliquat 336®)、四丁基氯化铵(TBAC)、四丁基溴化铵(TBAB)以及三苯基氯化磷(TPPC)。

[0042] 相转移催化剂在本发明的反应中大致上以每摩尔具有式 I 的化合物配 0.001 至 0.1 摩尔的量使用。较佳为每摩尔具有式 I 的化合物配 0.01 至 0.05 摩尔的量。

[0043] 方法较佳在碱的存在下进行。碱可为任何适宜的碱。举例来说,适宜的碱为氢氧化物与碳酸盐,如碱金属氢氧化物与碱金属碳酸盐。举例来说,较佳的实例有碳酸钠、碳酸钾等等。较佳将氢氧化钠作为碱使用。提供的碱的数量使 pH 为 9 至 13、较佳为 9.5 至 12.5、更佳为 10.5 至 12、最佳为 10.8 至 11.5。

[0044] 根据本发明的反应较佳于 $0^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 、较佳 $10^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 、尤其 $15^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 的温度范围内进行。

[0045] 在根据本发明的反应中,具有式 III 的化合物通常以相对具有式 II 的化合物的等

摩尔份量或过量使用, 较佳以过量多达 10 倍摩尔数、尤其以过量多达 5 倍摩尔数、更尤其以等摩尔至过量 2 倍摩尔数、甚至更尤其以等摩尔至过量 1.5 倍摩尔数使用。最好的是具有式 III 的化合物相对于具有式 II 的化合物摩尔数稍微过量, 如超过等摩尔至过量 1.4 倍摩尔数, 如过量 1.05 倍至 1.3 倍摩尔数。

[0046] 根据本发明的方法极为尤其适用于制备具有式 I 的化合物 (其中 R^1 为二氟甲基, R^2 为乙基且 R^3 为甲基), 其通过使具有式 II 的化合物 (其中 R^1 为二氟甲基且 R^2 为乙基) 和具有式 III 的化合物 (其中 R^3 为甲基) 在双相溶剂系统中、在碱与相转移催化剂的存在下反应。根据本发明的方法尤其特别适用于制备具有式 I 的化合物 (其中 R^1 为二氟甲基, R^2 为乙基且 R^3 为甲基), 其通过使具有式 II 的化合物 (其中 R^1 为二氟甲基且 R^2 为乙基) 和具有式 III 的化合物 (其中 R^3 为甲基) 在 0°C 至 100°C 的温度范围内在双相溶剂系统中、在碱与相转移催化剂的存在下反应, 具有式 III 的化合物以相对于具有式 II 的化合物的等摩尔至过量 2 倍使用。

[0047] 具有式 II 的化合物为已知或可以类似于文献中的已知方法制备。举例来说, 该类化合物可由 3-氧-甲酸酯制备, 其以通过和原甲酸三甲酯的反应以及和胍的后续反应的两步骤合成为基础。举例来说, 该类反应在 JP-2000-044541 中说明。用于制备具有式 II 的化合物的另一合成途径在 JP-2001-322983 说明, 其中, 举例来说, 3-三氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯从 3-氯-4,4,4-三氟-2-甲酸基-2-丁烯酸乙酯起始通过和胍反应来制备。具有式 III 的化合物可于市面上购得。

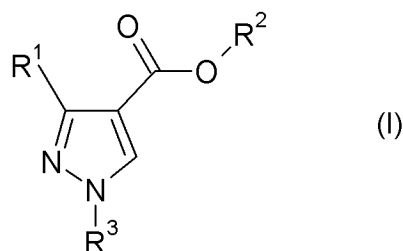
[0048] 本发明还涉及具有式 III 的化合物用于具有式 II 的化合物的位置选择性烷基化反应的用途。

[0049] 本发明还涉及具有式 II 的化合物的位置选择性烷基化方法, 其中具有式 III 的化合物作为烷基化试剂使用。

[0050] 表 1 是展示本发明具有式 I 的化合物的例子。

[0051] 表 1: 具有式 I 的化合物:

[0052]



[0053]

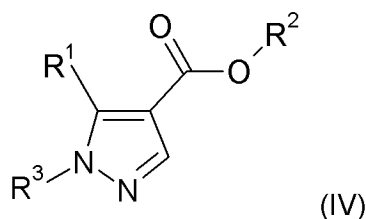
化合物编号	R ₁	R ₂	R ₃
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A5	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A6	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A7	CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A8	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

[0054] 本发明使以高产量同时具高度位置选择性及低成本的受控方式将取代吡唑烷基化成为可能。

[0055] 本发明另一优点是可通过连续真空蒸馏来纯化所需产物 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (DFPE), 首先是移除不需要的 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE), 然后是 DFPE。还可通过结晶纯化。

[0056] 因此, 该方法可包括通过蒸馏从该方法所形成的任何具有式 IV

[0057]



[0058] (其中 R¹、R² 及 R³ 如上文所定义)

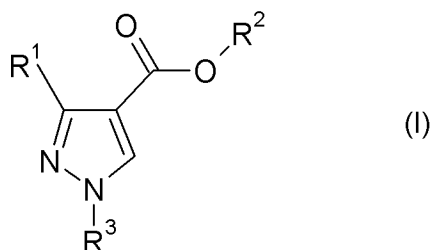
[0059] 的化合物分离具有式 I 的化合物的步骤。

[0060] 该方法可包含通过如结晶纯化具有式 I 的化合物。

[0061] 用于本发明方法的起始材料的特征在于现成可取得性及操作便利性, 并且成本不高。

[0062] 另一方面, 本发明提供一种用于制备具有式 I 的化合物的方法:

[0063]



[0064] 其中 R¹ 为 C₁-C₄ 卤代烷基;

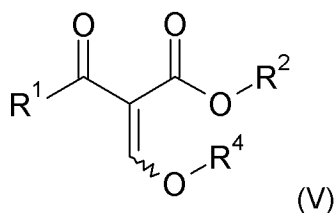
[0065] R² 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基; 且

[0066] R³ 为甲基或是乙基;

[0067] 该方法包含

[0068] a) 使具有式 V 的化合物

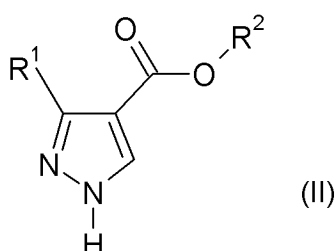
[0069]



[0070] (其中 R^1 及 R^2 如对式 I 的化合物的定义且 R^4 为氢、视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基)

[0071] 在水与不可和水互混的有机溶剂的存在下和肼反应,以形成使具有式 II 的化合物:

[0072]



[0073] (其中 R^1 及 R^2 与如对式 I 的化合物的定义);且

[0074] b) 使具有式 II 的化合物和烷基化试剂原位反应,以产生具有式 I 的化合物。

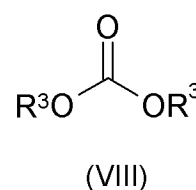
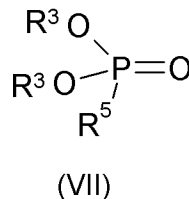
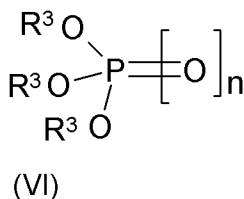
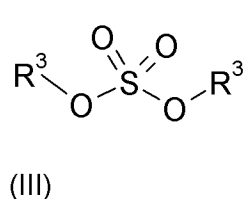
[0075] R^1 、 R^2 、 R^3 的较佳定义和上述所给定相同。最佳的是 R^1 为二氟甲基, R^2 为 C_1 - C_6 烷基,如乙基, R^4 为氢或 C_1 - C_6 烷基,更佳为 C_1 - C_6 烷基,如乙基, R^3 为甲基。

[0076] 举例来说,使具有式 II 的化合物和烷基化试剂原位反应意指在具有式 II 的化合物和烷基化试剂反应之前并未将其从粗反应混合物中分离。因此,从具有式 II 的化合物制备具有式 I 的化合物的反应可为「一釜」反应,如步骤 b) 可在步骤 a) 之后于同一容器内进行。此简化了该方法的设备需求。

[0077] 在具有式 V 的化合物和肼反应之后,有机相将含有具有式 I 的化合物。在具有式 II 的化合物和烷基化试剂反应之前,可先将有机相和水相分开。随后可将烷基化试剂加至有机相。烷基化反应还可使用双相溶剂系统进行。

[0078] 烷基化试剂可选自己知的烷基化试剂。举例来说,适宜的烷基化试剂可包括烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亚磷酸酯、烷基硫酸酯以及烷基碳酸酯,举例来说为具有式 III、VI、VII 或 VIII 的化合物:

[0079]



[0080] 其中

[0081] R^3 为甲基或是乙基;

[0082] R^5 为氢、视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基, 较佳为氢或是 C_1-C_6 烷基, 如乙基 ; 且

[0083] n 为 0 或是 1。

[0084] 较佳的烷基化试剂为具有式 III 与 VI 的化合物, 尤其是烷基磷酸酯与烷基磺酸酯。硫酸二甲酯与硫酸三甲酯尤其较佳。

[0085] 在步骤 a) 中, 肼可以相对于具有式 V 的化合物的等摩尔份量、以次等摩尔份量或以过量使用, 肼较佳以相对于具有式 V 的化合物的稍微过量使用。这样, 肼 : 具有式 V 的化合物的摩尔比例较佳为 1 : 0.8 至 1 : 1.2, 较佳为 1 : 1.1。肼可以水溶液形式使用。

[0086] 步骤 a) 中的较佳有机溶剂如上文以具有式 III 的化合物使具有式 II 的化合物烷基化中所述。

[0087] 方法步骤 a) 较佳在 -20°C 至 50°C 、较佳 0°C 至 50°C 、尤其 5°C 至 25°C 的温度范围内进行。

[0088] 方法步骤 a) 的反应时间大致上为 15 分钟至 48 小时, 较佳为 15 分钟至 18 小时, 更佳为 15 分钟至 5 小时或从 1 至 5 小时。该步骤可以在常压、高压或低压下进行。在一具体实施例中, 该步骤在常压下进行。

[0089] 步骤 a) 的一个实例是包含下列的方法步骤 : 制备一种含肼或肼水合物与一有机溶剂的溶液, 制备具有式 V 的化合物溶于该有机溶剂的悬浮液 / 溶液, 并混合该溶液与悬浮液或者两种溶液。可将包含肼的溶液加至具有式 V 的化合物溶于有机溶剂的悬浮液 / 溶液中, 反之亦然。在一具体实例中, 可将具有式 V 的化合物溶于有机溶剂的悬浮液 / 溶液加至包含肼的溶液中。

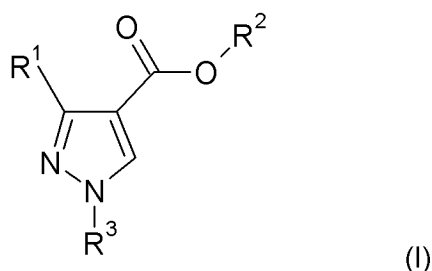
[0090] 步骤 b) 可在上文在具有式 II 的化合物和具有式 III 的化合物反应时所说明的类似条件下进行。较佳的是, 步骤 b) 使用上文所说明的根据本发明的具有式 III 的化合物进行。

[0091] 具有式 V 的化合物按照被烷氧基基团 $-OR_2$ 取代的双键而言存在两种异构物 : E 与 Z 异构物。两个异构物或其混合物均可用于根据本发明的方法。

[0092] 举例来说, 具有式 V 的化合物在 WO 2008/113447 说明。

[0093] 在另一方面中, 本发明提供一种用于制备具有式 I 的化合物的方法 :

[0094]



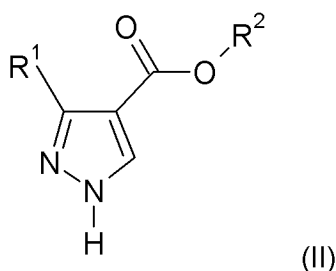
[0095] 其中 R^1 为 C_1-C_4 卤代烷基 ;

[0096] R^2 为视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基 ; 且

[0097] R^3 为甲基或是乙基 ;

[0098] 其中具有式 II 的化合物 :

[0099]



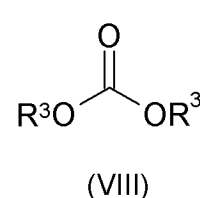
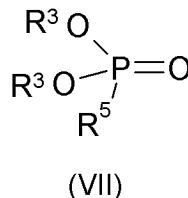
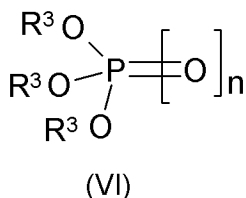
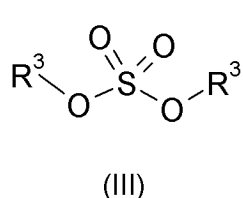
[0100] (其中 R^1 及 R^2 如对式 I 的化合物的定义)

[0101] 和烷基化试剂在液体-液体双相溶剂系统中反应。

[0102] 该双相溶剂系统较佳为例如如上文所述的水与不可和水互混的有机溶剂。

[0103] 烷基化试剂可选自己知的烷基化试剂。举例来说,适宜的烷基化试剂可包括烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亚磷酸酯、烷基硫酸酯以及烷基碳酸酯,举例来说为具有式 III、VI、VII 或 VIII 的化合物:

[0104]



[0105] 其中

[0106] R^3 为甲基或是乙基;

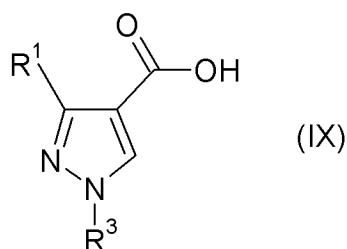
[0107] R^5 为氢、视需要取代的烷基、视需要取代的芳基或是视需要取代的杂芳基,较佳为氢或是 C_1-C_6 烷基,如乙基;且

[0108] n 为 0 或是 1。

[0109] 该烷基化试剂较佳为具有式 III、VI 或 VII 的化合物,更佳为具有式 III 的化合物。更佳的烷基化试剂为具有式 III 与 VI 的化合物,尤其是烷基磷酸酯与烷基磺酸酯。硫酸二甲酯与硫酸三甲酯尤其较佳。

[0110] 另一方面,本发明提供一种用于制备具有式 IX 的化合物的方法:

[0111]



[0112] 其中 R^1 为 C_1-C_4 卤代烷基, R^3 为甲基或是乙基;

[0113] 该方法包含使如上文所述制备的具有式 I 的化合物水解。

[0114] 具有式 I 的化合物的水解作用可通过下列步骤完成:

[0115] i) 通过下列使该化合物原位皂化,最终形成具有式 IX 的化合物

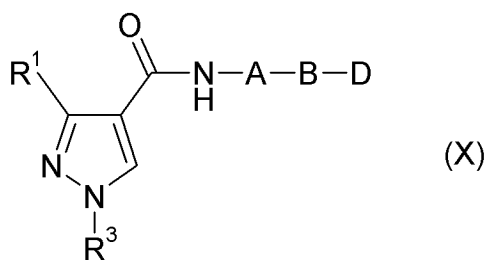
[0116] ii) 加碱以形成具有式 IX 的化合物的阴离子;

[0117] iii) 加酸以形成具有式 IX 的化合物;

[0118] 如 W02008/145257 中所述

[0119] 另一方面,本发明提供一种用于制备具有式 X 的化合物的方法:

[0120]



[0121] 其中 R^1 为 C_1-C_4 卤代烷基, R^3 为甲基或是乙基;

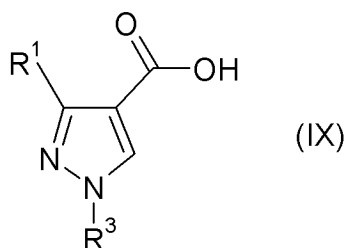
[0122] A 为噻吩基、苯基或亚乙基,每种均视需要被独立选自卤素、甲基及甲氧基的一至三个基团取代;

[0123] B 为直接链接、亚环丙基、由环组成的双环 [2.2.1] 庚烷或双环 [2.2.1] 庚烯环;

[0124] D 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 卤亚烷基、苯基或是视需要被独立选自卤素与三卤甲基硫基的一至三个取代基取代的苯基;

[0125] 该方法包含提供具有式 IX 的化合物:

[0126]



[0127] (其中 R^1 为 C_1-C_4 卤代烷基且 R^3 为甲基或是乙基)

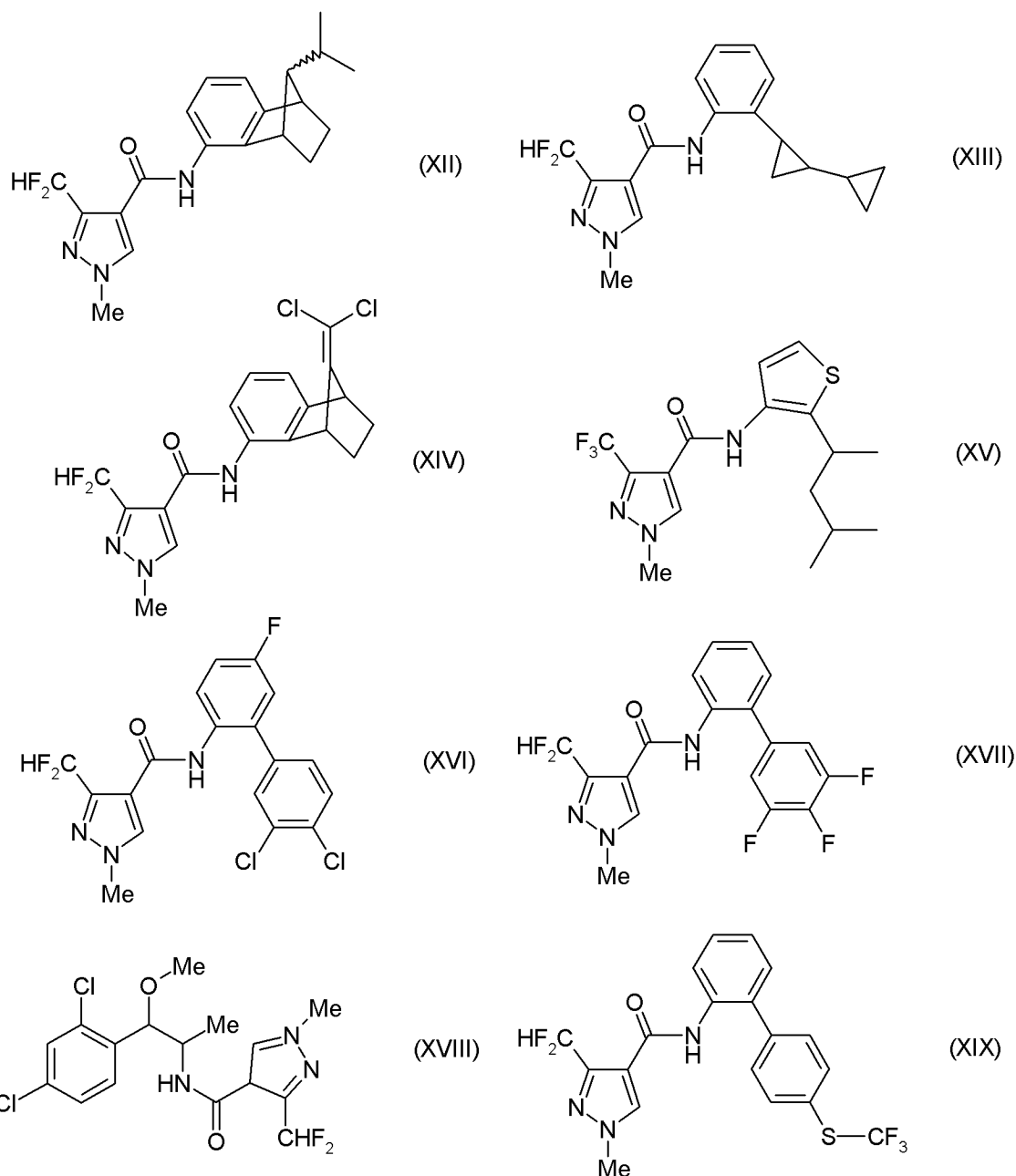
[0128] 使具有式 IX 的化合物或对应酸性卤代物和具有式 XI 的化合物反应:

[0129] $H_2N-A-B-D$ (XI)

[0130] 其中 A、B 及 D 如对具有式 X 的化合物的定义。

[0131] 具有式 X 的化合物较佳为具有式 XII 的化合物(异吡瑞沙(Isopyrazam))、具有式 XIII 的化合物(昔达克珊(Sedaxane))、具有式 XIV 的化合物、具有式 XV 的化合物(潘塞吡瑞(Penthiopyrad))、具有式 XVI 的化合物(拜克沙芬(Bixafen))、具有式 XVII 的化合物(福沙吡罗(Fluxapyroxad))、具有式 XVIII 的化合物或是具有式 XIX 的化合物:

[0132]



[0133] 具有式 IX 的化合物或对应酸性卤代物和具有式 XI 的化合物反应的步骤可根据已知方法进行,例如如 W0 2004/035589 或是 W0 2009/135860 中所述。举例来说,具有式 I 的化合物可以诸如亚硫酸氯、草酰氯、光气、SF₄、DAST、双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(deoxofluor)、亚硫酸溴的卤化剂处理,以提供酸性卤素,如酰氯,其随后可在适宜的碱(如 LiOH、KOH、NaOH、NEt₃、NaHCO₃、KHCO₃、Na₂CO₃ 或 K₂CO₃)的存在下在诸如甲苯、二甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯或 DMF 的溶剂中、在例如 -10℃ 至 30℃ 的温度和具有式 XI 的化合物反应。

[0134] 异吡瑞沙、昔达克珊、潘塞吡瑞、福沙吡罗以及拜克沙芬是已知的杀真菌剂。具有式 XIV 的化合物从如 W0 2007/048556 已知,具有式 XVIII 的化合物从如 W0 2010/000612 已知,具有式 XIX 的化合物从如 W0 2008/053044 已知。

实施例:

[0135] 实施例·1:使用双相溶剂系统制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙

酯 (DFPE)[0136] 实施例 1a

[0137] 将 19g (0.10mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (60ml)、水 (70ml) 与四甲基氯化铵 (0.2g) 混合。一边搅拌一边将 4.6g 的 25% 氢氧化钠水溶液 (0.03mol) 加入。使该混合物冷却至 15℃。然后, 在 2 小时内同时加入 15.1g 硫酸二甲酯 (0.12mol) 与 11.2g 的额外氢氧化钠 (0.07mol), 并使 pH 维持在 10.8 至 11.0 且釜温维持在 15℃。使反应混合物在相同温度下搅拌, 同时通过加入额外氢氧化钠溶液使 pH 维持在 10.8 至 11.0。将底层水相分离去除。将有机相真空浓缩, 得到 20.0g 粗产物, 其为 DFPE 与 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE) 呈 70 : 30 的混合物。

[0138] 通过在 95℃ /5mbar 真空蒸馏以移除不需要的异构 DFPE, 接着于甲醇-水中再结晶来纯化所欲的 DFPE 产物。获得 11.8g (99.9%, 0.06mol) 的 DFPE。DFPE 还可通过于 110℃ /1mbar 真空蒸馏来分离并纯化。

[0139] 实施例 1b

[0140] 将 19g (0.10mol) 的 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (60ml)、水 (35ml) 与四丁基溴化铵 (0.2g) 混合。一边搅拌一边将 4.6g 的 25% 氢氧化钠水溶液 (0.03mol) 加入。使该混合物冷却至 15℃。然后, 在 2 小时内同时加入 15.1g 硫酸二甲酯 (0.12mol) 与 11.2g 的额外氢氧化钠 (0.07mol), 并使 pH 维持在 10.8 至 11.0 且釜温维持在 15℃。使反应混合物在相同温度下搅拌, 同时通过加入额外氢氧化钠溶液使 pH 维持在 10.8 至 11.0。将底层水相分离去除。以 GC 分析有机相, 显示其含有 20.0g 粗产物, 该粗产物为 DFPE 与 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE) 呈 70 : 30 的混合物。合并收率为 95%。

[0141] 实施例 1c

[0142] 将 63.8g (0.336mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (260ml) 与水 (52ml) 混合。一边搅拌一边将 18.0g 的 25% 氢氧化钠水溶液 (0.112mol) 加入。然后, 在 2 小时内同时加入 49.6g 硫酸二甲酯 (0.390mol) 与 45.3g 的额外氢氧化钠 (0.283mol), 并使 pH 维持在 11.3 至 11.6 且釜温维持在 25℃。使反应混合物在相同温度下搅拌 2 小时, 同时通过加入额外氢氧化钠溶液使 pH 维持在 11.3-11.6。将底层水相分离去除。以 GC 分析有机相, 显示其含有 64.5g 粗产物, 该粗产物为 DFPE 与 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE) 呈 62 : 38 的混合物。合并收率为 94%。

[0143] 实施例 •2 : 使用单相溶剂系统制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (DFPE)

[0144] 实施例 2a

[0145] 将 31.9g (0.17mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (110ml)、34.8g 碳酸钾 (0.5mol) 与四甲基氯化铵 (1.2g) 混合。然后, 在 2 小时内加入 26.4g 硫酸二甲酯 (0.21mol), 同时使釜温维持在 25℃。使反应混合物在相同温度下再搅拌 2 小时。加水 (200g) 以溶解固体副产物。将底层水相分离去除。以 GC 分析有机相, 显示其含有 32.3g 粗产物, 该粗产物为 DFPE 与 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE) 呈 58 : 42 的混合物。合并收率为 95%。

[0146] 实施例 2b

[0147] 将 31.9g (0.17mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (110ml) 与 34.8g 碳酸钾 (0.5mol) 混合。然后, 在 2 小时内加入 26.4g 硫酸二甲酯 (0.21mol), 同时使釜温维持在 25℃。使反应混合物在相同温度下再搅拌 2 小时。加水 (200g) 以溶解固体副产物。将底层水相分离去除。以 GC 分析有机相, 显示其含有 32.2g 粗产物, 该粗产物为 DFPE 与 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE) 呈 58 : 42 的混合物。合并收率为 95%。

[0148] 实施例 • 3,3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (DFPE) 的一釜制各法

[0149] 在 15-20℃ 下搅拌甲苯 (450ml) 与胍单水合物 (48.8g, 0.98mol) 的混合物。历时 2 小时将 2-[1-乙氧基-亚甲-(Z)-基]-4,4-二氟-3-氧-丁酸乙酯 (175.3g, 91.5% 强度, 0.72mol) 经由注射器注入, 同时使温度维持在 15-20℃。使反应物在 15-20℃ 再维持 30 分钟, 待反应完成。

[0150] 随后将反应混合物加温至 30℃, 以溶解固体产物。将底层水相滗出。用 2% HCl (50ml) 冲洗有机相, 以移除残余的胍。将两水相合并, 使用甲苯 (50ml) 萃取。该甲苯萃取物含有额外 3-4% 的 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯收率, 将其与产物溶液合并。

[0151] 将粗制 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯的甲苯溶液搅拌并冷却至 20℃。依序加入水 (260ml)、四甲基氯化铵 (10% 水溶液, 15.0g) 与 25% NaOH 溶液 (36-60g)。在 20℃ 以历时 2 小时将硫酸二甲酯 (99.5%, 94.5g, 0.75mol) 与额外的 25% NaOH 同时加入, 并使 pH 维持在 10.5 与 12.0 之间。在 2 小时最终反应之后, 将底层水相分离去除。

[0152] 待溶剂蒸发去除后, 对粗反应物进行真空蒸馏, 得到 46.5g 的 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (异构 DFPE) 的馏分。蒸馏残余物含有 86.3g 的 DFPE 与少于 1.0g 的异构 DFPE, 可直接水解以制造对应酸。