



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109563048 B

(45) 授权公告日 2022. 05. 06

(21) 申请号 201780049500.6

(22) 申请日 2017.08.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109563048 A

(43) 申请公布日 2019.04.02

(30) 优先权数据
16184135.8 2016.08.15 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/070305 2017.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/033467 EN 2018.02.22

(73) 专利权人 拜耳农作物科学股份公司
地址 德国蒙海姆阿姆赖因

(72) 发明人 C.泽曼 J.W.J.肯尼迪
S.冯摩根斯特恩

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 侯婧 钟守期

(51) Int.Cl.
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01)
C07C 255/66 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105101800 A, 2015.11.25
WO 2015150252 A1, 2015.10.08
Helmut Dorn, et al..Über die Cyanäthylierung N-monosubstituierter Hydrazine.《Chem.Ber.》.1965, 第98卷

审查员 郭晓赞

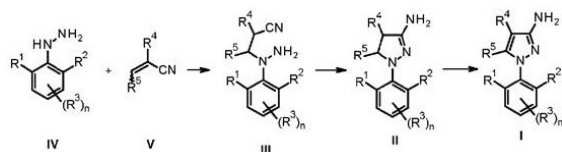
权利要求书3页 说明书11页

(54) 发明名称

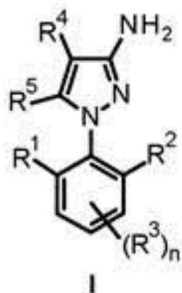
用于制备3-氨基-1-(2,6-二取代的苯基)吡唑的方法

(57) 摘要

本发明公开了3-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)吡唑的有效制备。



1. 用于制备式 (I) 的化合物的方法



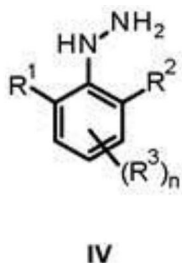
其中

R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地表示卤素，

n 代表0且

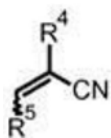
R^4 和 R^5 彼此独立地表示氢

其中，在第一步中，在0.01当量至0.8当量碱存在下，使式 (IV) 的化合物或其盐



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 具有上面提及的含义，

与作为E-或Z-异构体的式 (V) 的化合物反应



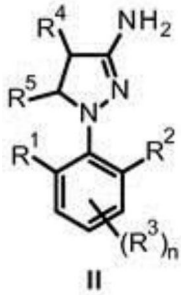
其中 R^4 和 R^5 具有上面提及的含义，

以得到式 (III) 的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 具有上面提及的含义，

在第二步中，将式 (III) 的化合物在酸存在下环化，得到式 (II) 的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 具有上面提及的含义，

在第三步中，将式(II)的化合物在氧化剂、催化量的碘化物源和有机酸的存在下转化为式(I)的化合物，其中所述氧化剂为无机过氧化物，所述碘化物源为无机碘化盐，并且所述有机酸为羧酸。

2. 根据权利要求1的方法，其中

R^1 代表氟

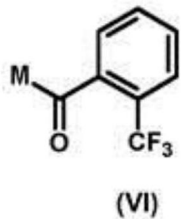
R^2 代表氟

n 代表0，

R^4 代表氢和

R^5 代表氢。

3. 根据权利要求2的方法，其还包括其中使通过根据权利要求2的方法获得的化合物与式(VI)的化合物反应



其中

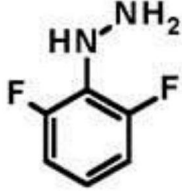
M代表卤素、羟基、烷氧基、烷基硫烷基、酰氧基或N-杂环基，
以获得式(VII)的化合物的步骤



4. 下式的化合物

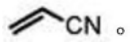


5. 用于制备根据权利要求4的化合物的方法,其中在0.01当量至0.8当量碱存在下使下式的化合物



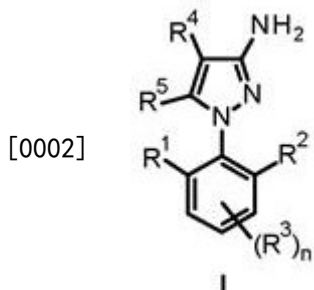
或其盐

与下式的丙烯腈反应



用于制备3-氨基-1-((2,6-二取代的苯基)吡唑)的方法

[0001] 本发明公开了通过将丙烯腈迈克尔加成到苯基肼、环化相应的迈克尔加合物和随后氧化得到的5-氨基-1-苯基-3,4-二氢吡唑的反应顺序有效制备的式(I) 3-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)吡唑



[0003] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 具有下面提及的含义。

[0004] 式(I)的化合物及其衍生物是用于合成可用于例如控制不需要的有害害虫的生物活性化合物的重要结构单元。

[0005] 已知的是各种酰氨基-吡唑已经展示具有作为例如害虫控制剂的重要的应用(例如,WO 2014/053450 A1、WO 2015/144652 A2、WO 2015/150252 A1)。

[0006] 3-氨基-1-苯基-吡唑的合成已描述于文献中。经典合成是两步方法。首先,通过苯基肼与丙烯腈在乙醇中与大量过量的NaOEt反应,制备作为中间体的5-氨基-1-苯基-3,4-二氢吡唑(*J. Chem. Soc.* 1954, 408;*Chem. Ber.* 1965, 98, 3377;*Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5845)。据报道,该反应通过迈克尔加成发生,得到 α -氰基乙基肼中间体,其然后原位环化成5-氨基-3,4-二氢吡唑。随后,将这些二氢吡唑衍生物氧化成相应的3-氨基-吡唑,这最常通过使用氧化剂如DDQ(US 2007/0112034 A1;*Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 817)、对-四氯苯醌(WO 2013/031922 A1)、 MnO_2 (*J. Med. Chem.* 2012, 55, 8211;US 2004/0116475 A1)或NBS(WO 2011/132017 A1)进行。

[0007] 另一种可能性是苯基肼直接转化为相应的3-氨基-1-苯基-吡唑。在这种情况下,肼与在双键上带有离去基团的丙烯腈衍生物反应。常见的例子是苯基肼与3-甲氧基丙烯腈(*Tetrahedron* 2013, 69, 8429;*Pharmaceuticals* 2015, 8, 257)、与3-氯-丙烯腈(*Sci. Synth.* 2002, 12, 15)或与3- Me_2N -丙烯腈衍生物(*Lett. Org. Chem.* 2015, 12, 187)的反应。

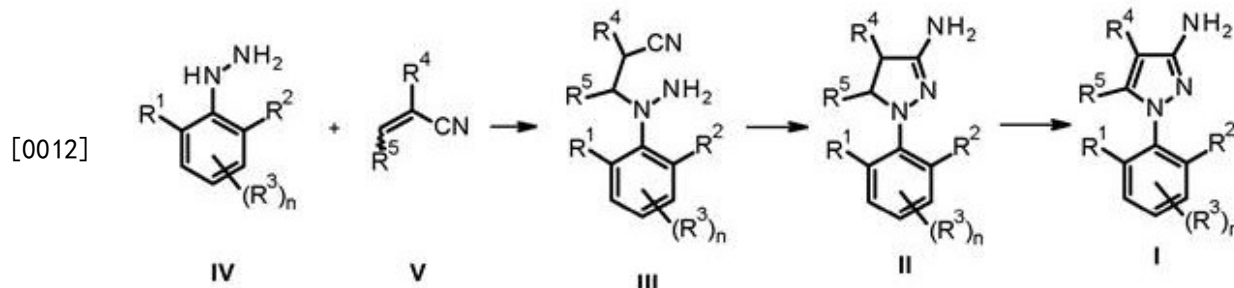
[0008] 另一种合成途径是苯基卤化物和3-氨基吡唑之间的C-N-偶联。这种偶联有一些先例,并且吡唑单元中三个氮之间的选择性似乎有利于在所需的1-位芳基化。已经报道了几种铜催化的3-氨基吡唑与芳基碘化物(WO 2015/172196 A1;*Bull. Korean Chem. Soc.* 2012, 33, 2067)或与苯基硼酸(WO 2010/014453 A1;*Chem. Comm.* 2014, 50, 12911)的偶联。

[0009] 通常,上述方法不能用于合成式(I)的3-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)吡唑。文献实例在苯基环上不帶或仅带有单个邻位取代基。值得注意的是,只能合成像这样具有非常有限的取代模式的衍生物。因此,对于3-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)吡唑的通用、简

单和可扩展的合成仍然存在未满足的需求。

[0010] 该问题通过发明逐步反应顺序来解决,该反应顺序从可容易获得的化合物开始并且不依赖于昂贵的催化剂或者需要从安全、经济或环境的观点来看对大规模生产不利的化学作用或试剂(方案1)。

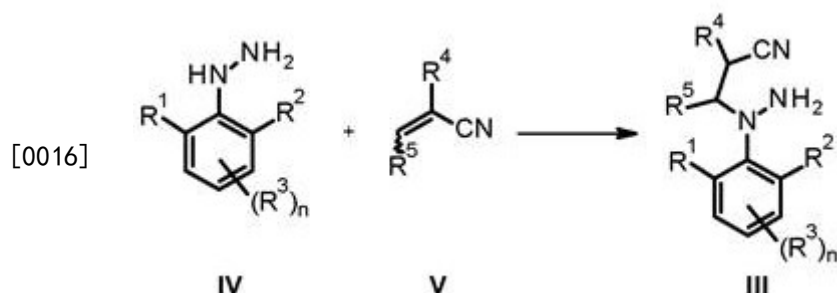
[0011] 方案1:



[0013] 本发明描述了式(I)的化合物的直接和方便的制备。结果表明,为了以良好的产率和纯度合成所需的式(I)的化合物,需要选择性地制备式(III)的迈克尔加合物。从式(IV)的肼和式(V)的丙烯腈开始,选择性的碱催化的迈克尔加成提供了式(III)的化合物,其选择性地和直接地经历酸触发的环化以形成式(II)的化合物。随后可将这些化合物氧化成所需的式(I)的化合物。这与上面提及的预定的具有原位环化的肼和丙烯腈的迈克尔加成(在至少化学计量的量的碱存在下)(*J. Chem. Soc.* 1954, 408;*Chem. Ber.* 1965, 98, 3377;*Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5845)不同。该方法在使用2,6-二取代的苯基肼,特别是2,6-二氟取代的苯基肼时不能令人满意地进行(参见对比实施例3')。

[0014] 本发明中描述的合成起始于通过式(V)的丙烯腈至式(IV)的苯基肼的碱催化的加成制备式(III)的迈克尔加合物(方案2)。

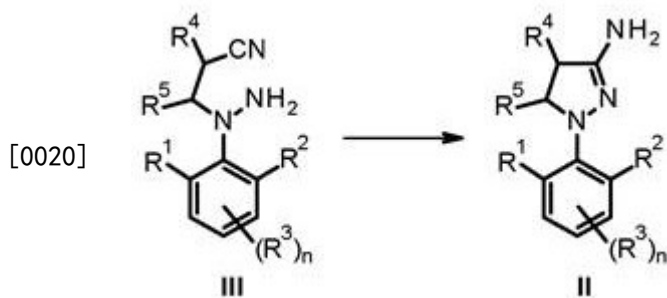
[0015] 方案2 (步骤1):



[0017] *Hahn*报道了在催化量的NaOH(50%) 和 NEt_3 存在下将丙烯腈选择性地加成到苯基肼中,仅提供了 α -氰基乙基异构体(*Soc. Sci. Lodz., Acta Chim.* 1962, 8, 37)。他强调严格观察反应条件的重要性,例如:从反应混合物中快速蒸馏迈克尔加合物。否则观察到环化成相应的二氢-吡啶。令人惊奇的是,发现对于2,6-二取代的苯基肼,需要仅催化量的仅一种碱。还发现,当没有直接从反应混合物中蒸馏出迈克尔加合物时, NEt_3 的存在对于加成反应既不是必需的,也没有观察到原位环化。

[0018] 本发明中的下一步是酸介导的式(III)的迈克尔加合物环化成式(II)的5-氨基-1-苯基-3,4-二氢吡啶(方案3)。

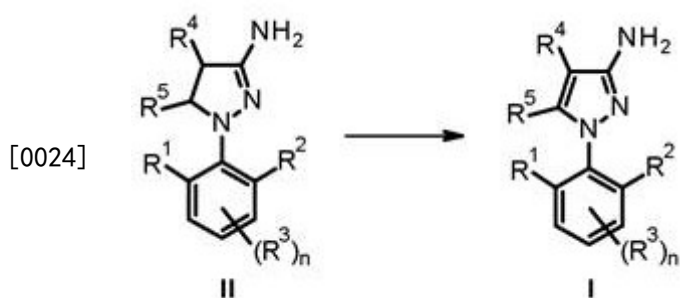
[0019] 方案3 (步骤2):



[0021] 文献已知的方法如上面提及的预定的具有原位环化的肼和丙烯腈的迈克尔加成通常使用大量过量的碱,通常为在作为溶剂的其相应的醇中的醇盐(*J. Chem. Soc.* 1954, 408;*Chem. Ber.* 1965, 98, 3377;*Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5845)。令人惊奇的是,发现式(III)的迈克尔加合物与酸,优选强酸进行快速和洁净的反应以得到所需的式(II)的环化产物。这是甚至更令人惊讶的,因为采用式(III)的迈克尔加合物进行碱催化的环化远非像酸催化的反应那样有效,产生更慢的反应且形成副产物和低至几乎没有任何产量。

[0022] 本发明中的第三步是将式(II)的苯基-二氢吡唑氧化成所需的式(I)的2,6-二取代的苯基肼(方案4)。

[0023] 方案4 (步骤3):

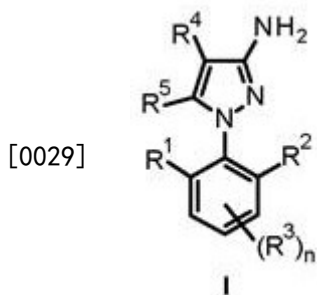


[0025] 如上所述,文献描述的方法最常使用以下氧化剂用于该反应:DDQ (US 2007/0112034 A1;*Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 817)、对-四氯苯醌(WO 2013/031922 A1)、 MnO_2 (*J. Med. Chem.* 2012, 55, 8211;US 2004/0116475 A1)或NBS (WO 2011/132017 A1)。然而,从安全、经济或环境的观点来看,这些试剂对于大规模生产是不利的。

[0026] 通过发明一种简单、环境友好且具有成本效益的方案解决了这个问题。*Maleki*等人描述了用于通过取代的二氢吡唑的芳构化(通过使用 H_2O_2 /AcOH/KI系统)合成吡唑的一锅法(*Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, 32, 4366)。报告的最佳结果是用10当量 H_2O_2 、2当量AcOH和1当量KI获得的。据报道减少了例如KI的量直接导致产量大幅下降。通过使用该方法,也可以将式(II)的苯基-二氢吡唑氧化成所需的式(I)的2,6-二取代的苯基肼。然而,非常令人惊讶地发现,可以显著降低所应用试剂的当量,而没有产量或选择性的任何损失。因此,远小于10当量的氧化剂(优选 H_2O_2)和仅催化量的碘化物源是必需的。

[0027] 本申请涉及每个步骤1至3本身,所有三个步骤的组合,步骤1和步骤2的组合以及步骤2和步骤3的组合。

[0028] 本发明公开了用于制备式(I)的化合物的有效合成途径



[0030] 其中

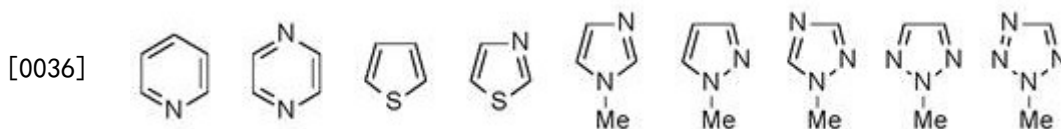
[0031] R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地表示卤素、氰基、硝基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_2-C_6) 烯氧基、 (C_2-C_6) 炔氧基、 (C_3-C_6) 环烷氧基、苯基、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_3-C_6) 环烷基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基磺酰基，

[0032] n 代表来自0、1和2组成的组中的数字，其中 $n>1$ 时， R^3 可以相同或不同且

[0033] R^4 和 R^5 彼此独立地表示氢、氰基、硝基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷氧基、苯基、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。

[0034] 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 代表芳基时，它是苯基、萘基或蒽基，并且是未取代的或被1-4个取代基取代的，所述取代基独立地选自以下列表： C_{1-4} -烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-4} -卤代烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-4} -烷氧基（其可以是直链的、环状的或支链的）、卤素、硝基、腈基或结构 $C(=O)NR^aR^b$ 的基团（其中 R^a 和 R^b 独立地选自H和 C_{1-4} -烷基（其可以是直链或支链的））。

[0035] 当 R^4 或 R^5 代表杂芳基时，它是含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的4-、5-或6-元环，并且特别选自下组：



[0037] 其可以通过任何环碳原子与分子的其余部分连接。该杂环是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自以下列表： C_{1-4} -烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-4} -卤代烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-4} -烷氧基（其可以是直链的或支链的）、腈、硝基、卤素或结构 $C(=O)NR^aR^b$ 的基团（其中 R^a 和 R^b 独立地选自H或 C_{1-4} -烷基（其可以是直链的或支链的））。

[0038] 在本发明的优选实施方案中

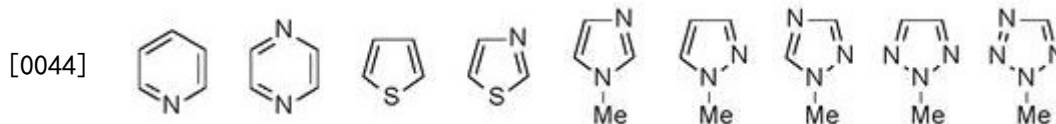
[0039] R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地表示卤素、氰基、硝基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_2-C_3) 烯基、 (C_2-C_3) 炔基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、苯基、 (C_1-C_3) 烷基、芳基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基、具有1-7个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_3) 烷基、具有1-7个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷基硫基、具有1-7个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_3) 烷基硫基、 (C_1-C_3) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_3) 烷基磺酰基，

[0040] n 代表来自0、1和2组成的组中的数字，其中 $n>1$ 时， R^3 可以相同或不同且

[0041] R^4 和 R^5 彼此独立地表示氢、氰基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、苯基、 (C_1-C_3) 烷基、芳基、杂芳基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基、具有1-7个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_3) 烷基、具有1-7个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷基硫基、具有1-9个相同的或不同的卤素原子的卤代 (C_1-C_3) 烷基硫基。

[0042] 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 代表芳基时，它是苯基或萘基，并且是未取代的或被1-3个取代基取代的，所述取代基独立地选自以下列表： C_{1-3} -烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-3} -卤代烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-3} -烷氧基（其可以是直链的、环状的或支链的）、卤素、硝基、腈基或结构 $C(=O)NR^aR^b$ 的基团（其中 R^a 和 R^b 独立地选自H和 C_{1-3} -烷基（其可以是直链的或支链的））。

[0043] 当 R^4 或 R^5 代表杂芳基时，它是含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的4-、5-或6-元环，并且特别选自下组：



[0045] 其可以通过任何环碳原子与分子的其余部分连接。该杂环是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自以下列表： C_{1-3} -烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-3} -卤代烷基（其可以是直链的、环状的或支链的）、 C_{1-3} -烷氧基（其可以是直链的或支链的）、腈、硝基、卤素或结构 $C(=O)NR^aR^b$ 的基团（其中 R^a 和 R^b 独立地选自H或 C_{1-3} -烷基（其可以是直链的或支链的））。

[0046] 在本发明的特别优选的实施方案中

[0047] R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地表示溴、氯、氟、氰基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_3) 烷基硫基，

[0048] n 代表来自0和1组成的组中的数字，其中 $n=1$ 时， R^3 优选在4位且

[0049] R^4 和 R^5 彼此独立地表示氢、氰基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、三氟甲基、 (C_1-C_3) 烷基硫基。

[0050] 在本发明的非常特别优选的实施方案中

[0051] R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地表示氯、氟、三氟甲基，

[0052] n 代表来自0和1组成的组中的数字，其中 $n=1$ 时， R^3 是在4位且

[0053] R^4 和 R^5 代表氢。

[0054] 在本发明的另一非常特别优选的实施方案中，

[0055] R¹代表氟，

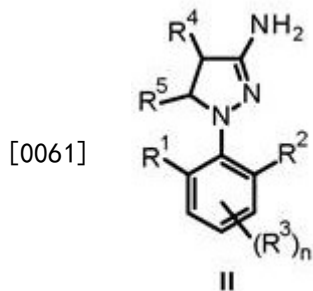
[0056] R²代表氟，

[0057] n代表0，

[0058] R⁴代表氢和

[0059] R⁵代表氢。

[0060] 式(I)的3-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)吡唑通过用由氧化剂、碘化物源和酸组成的氧化系统氧化由式(II)的5-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)二氢吡唑制备



[0062] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和n具有与上面针对式(I)的化合物所提供的相同的定义。

[0063] 式(II)的二氢吡唑氧化成式(I)的吡唑可以纯净地或在溶剂的存在下进行。在使用溶剂的反应中，溶剂如酰胺(例如DMF、DMAc、NMP)、腈(例如MeCN、PrCN)、醇(例如MeOH、EtOH、(i)-PrOH、(n)-BuOH)、醚(例如Et₂O、2-甲基四氢呋喃、THF、MTBE)、酯(例如MeOAc、EtOAc、(i)-PrAc、BuOAc)、碳酸酯(例如碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯)、芳烃或其卤代衍生物(例如甲苯、二甲苯、氯苯)、烃或其卤代衍生物(例如甲基环己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷)、亚砜(例如二甲基亚砜、环丁砜)、酮(例如丙酮、甲基异丁基酮)或水可以单独使用或作为其两种或者更多种的混合物使用。优选使用腈、醇、水或其混合物。特别优选使用MeOH、EtOH、(i)-PrOH、(n)-BuOH、MeCN、PrCN、水或这些溶剂中的两种或更多种的混合物。

[0064] 当在溶剂或溶剂混合物中进行氧化时，所得混合物中式(II)的二氢吡唑的浓度可以在1%-50%(w/w)之间，尽管10%-40%(w/w)的范围是优选的。

[0065] 氧化剂可以是无机过氧化物，如H₂O₂或有机过氧化物，如烷基氢过氧化物或烷基芳基氢过氧化物。优选的氧化剂是H₂O₂。一般1当量式(II)的二氢吡唑与0.9当量至5当量的氧化剂，优选与1-3当量且更优选与1-2当量的氧化剂反应。

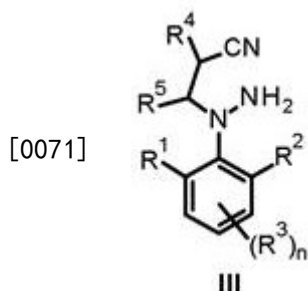
[0066] 碘化物源可以是无机碘化盐，例如NaI、KI、CsI或AgI或另一种含碘化物的化合物如HI。优选的碘化物源是NaI、KI或HI。式(II)的二氢吡唑与碘化物源之间的反应化学计量可以为0.01当量至0.5当量，尽管0.02-0.5当量的范围是优选的且0.02-0.1当量的范围是特别优选的。

[0067] 酸可以是矿物酸(例如HI)、羧酸(例如甲酸、乙酸)或磺酸(例如MsOH、pTsOH)。优选的酸是羧酸或HI。一般1当量的式(II)的二氢吡唑与0.1当量至1当量的酸，优选与0.2-1当量且更优选与0.2-0.8当量的酸反应。

[0068] 反应可在-40℃至180℃之间进行，并且优选在-10℃至120℃之间，并且特别优选在10℃至90℃之间进行。

[0069] 反应可在0.1巴至10巴之间的压强下进行，并且优选在0.8巴至1.2巴之间进行。

[0070] 式(II)的5-氨基-1-((2,6-二取代的)苯基)二氢吡唑通过酸介导的环化由式(III)的 α -氰基乙基肼制备



[0072] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 具有与上面针对式(II)的化合物所提供的相同的定义。

[0073] 式(III)的 α -氰基乙基肼环化成式(II)的二氢吡唑可以纯净地或在溶剂的存在下进行。在使用溶剂的反应中,溶剂如酰胺(例如DMF、DMAc、NMP)、腈(例如MeCN、PrCN)、醇(例如MeOH、EtOH、(*i*)-PrOH、(*n*)-BuOH)、醚(例如Et₂O、2-甲基四氢呋喃、THF、MTBE)、酯(例如MeOAc、EtOAc、(*i*)-PrAc、BuOAc)、碳酸酯(例如碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯)、芳烃或其卤代衍生物(例如甲苯、二甲苯、氯苯)、烃或其卤代衍生物(例如甲基环己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷)、亚砜(例如二甲基亚砜、环丁砜)、酮(例如丙酮、甲基异丁基酮)或水可以单独使用或作为其两种或者更多种的混合物使用。不使用溶剂或使用腈、醇、醚、酯、水或其混合物是优选的。特别优选使用腈、醚、酯或水,或这些溶剂中的两种或更多种的混合物。

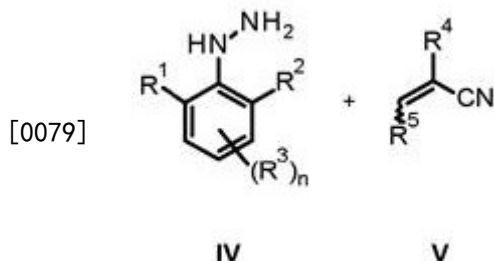
[0074] 当在溶剂或溶剂混合物中进行环化时,所得混合物中式(II)的二氢吡唑的浓度可以在1%-50%(w/w)之间,尽管10%-40%(w/w)的范围是优选的。

[0075] 酸可以是矿物酸(例如,HCl、H₂SO₄、H₃PO₄)或有机酸(例如,CF₃CO₂H、CH₃SO₃H、CF₃SO₃H、pTsOH、MsOH)。优选的酸是矿物酸如HCl或H₂SO₄。一般1当量的式(III)的 α -氰基乙基肼与0.01当量至10当量的酸,优选与0.1-5当量且更优选与0.1-2当量的酸反应。

[0076] 反应可在-40℃至180℃之间进行,并且优选在-10℃至150℃之间且特别优选在40℃至120℃之间进行。

[0077] 反应可在0.1巴至10巴之间的压强下进行,且优选在0.8巴至1.2巴之间下进行。

[0078] 式(III)的 α -氰基乙基肼通过碱催化的迈克尔加成由式(IV)的(2,6-二取代的)苯基肼和式(V)的丙烯腈制备



[0080] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 具有与上面针对式(III)的化合物所提供的相同的定义。

[0081] 可以使用式(IV)的游离肼或使用这种肼的盐进行反应。当使用这种盐时,它可以是式(IV)的肼的盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐或4-甲苯磺酸盐。优选使用游离肼或其盐酸盐。这些式(IV)的肼中的许多是可商购的或易于合成的,例如

通过相应的苯基卤化物的重氮化和随后的还原。

[0082] 本领域技术人员还将意识到式 (V) 的丙烯腈可以作为*E*-或*Z*-异构体存在,并且这些异构体可以互变。如果需要,通常可以通过标准分离技术(例如,色谱法、重结晶、蒸馏)分离这些异构体。本发明包括这些异构形式中的任一种及其混合物的用途。这些式 (V) 的丙烯腈中的许多是可商购的。

[0083] 式 (IV) 的 (2,6-二取代的) 苯基肼和式 (V) 的丙烯腈的迈克尔加成可以纯净地或在溶剂的存在下进行。在使用溶剂的反应中,溶剂如酰胺(例如DMF、DMAc、NMP)、腈(例如MeCN、PrCN)、醇(例如MeOH、EtOH、(*i*)-PrOH、(*n*)-BuOH)、醚(例如Et₂O、2-甲基四氢呋喃、THF、MTBE)、酯(例如MeOAc、EtOAc、(*i*)-PrAc、BuOAc)、碳酸酯(例如碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯)、芳烃或其卤代衍生物(例如甲苯、二甲苯、氯苯)、烃或其卤代衍生物(例如甲基环己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷)、亚砷(例如二甲基亚砷、环丁砷)或酮(例如丙酮、甲基异丁基酮)可以单独使用或作为其两种或者更多种的混合物使用。不使用溶剂或使用腈作为溶剂是优选的。

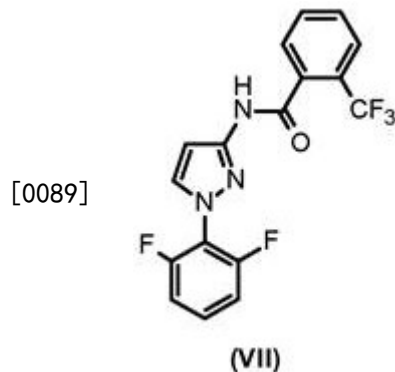
[0084] 当迈克尔加成在溶剂或溶剂混合物中进行时,所得混合物中式 (II) 的二氢吡唑的浓度可以在1%-50% (w/w) 之间,尽管10%-40% (w/w) 的范围是优选的。

[0085] 碱可以是无机碱(例如,NaOH、KOH)(作为含水溶液或纯物质(neat))或有机碱(例如,Et₃N、DIPEA、醇盐)。优选的碱是无机碱,如NaOH或KOH。一般1当量的式 (IV) 的苯基肼与约1当量的式 (V) 的丙烯腈在0.01当量至0.8当量碱的存在下,优选在0.01-0.5当量的碱的存在下且更优选在0.01-0.2当量的碱的存在下反应。

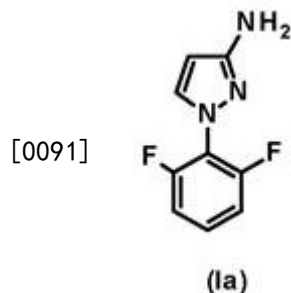
[0086] 反应可在-40°C至180°C之间进行,并且优选在-10°C至120°C之间且特别优选在10°C至100°C之间进行。

[0087] 反应可在0.1巴至10巴之间的压强下进行,且优选在0.8巴至1.2巴之间进行。

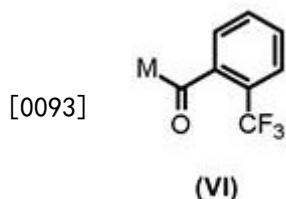
[0088] 本发明还涉及用于制备式 (VII) 的化合物的方法



[0090] 其可以通过使通过根据本发明的方法获得的式 (Ia) 化合物



[0092] 与式(VI)的化合物反应获得



[0094] 其中

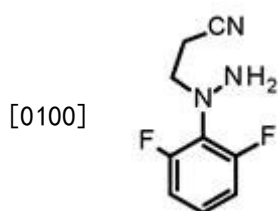
[0095] M代表卤素、羟基、烷氧基、烷基硫烷基、酰氧基、N-杂环基(例如咪唑基)或代表羧基且优选代表卤素,更优选氯。

[0096] 式(VI)化合物可以预活化或原位活化。可以使用式(VI)的化合物,例如,作为酰卤(例如M=氯)。在这种情况下,反应有利地在升高的温度下在没有碱的条件下或在较低温度下在碱(例如三乙胺或氢氧化钠)存在下进行。然而,也可以在偶联剂例如二环己基碳二亚胺和添加剂如1-羟基-1H-苯并三唑存在下使用羧酸(M=OH)(W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 1970, 103, 788)。此外,可以使用偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、1,1'-羰基-1H-咪唑、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐和类似化合物。原则上,用于进行制备方法的合适的偶联剂是允许形成酰胺键的所有化合物(参见,例如,E. Valeur, M. Bradley *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 606;S.-Y. Han, Y.-A. Kim *Tetrahedron* 2004, 60, 2447)。此外,还可以使用对称或混合酸酐制备式(VII)的化合物(G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Calahan, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5012)。这里,可以使用各种氯甲酸酯,例如氯甲酸异丁酯和氯甲酸仲丁酯。例如,同样可以使用异戊酰氯和新戊酰氯(参见W02014/53450A1)。

[0097] 已知式(VII)的化合物可用于控制动物害虫,包括节肢动物、昆虫和线虫,参见W02014/053450 A1。

[0098] 实施例:

[0099] 实施例1:3-(N-氨基-2,6-二氟-苯胺基)丙腈的合成

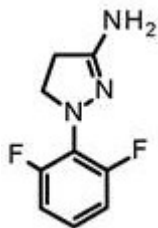


[0101] 将(2,6-二氟苯基)肼(88.6g,0.62mol)在250mL MeCN中的溶液用2.6mL(0.05mol) NaOH(50%)处理并加热至50℃。随后,在20分钟内滴加丙烯腈(34.3g,0.65mol)。温度保持低于60℃。在50℃下搅拌1小时后,蒸馏出大部分MeCN。将反应用200mL水稀释,用150mL EtOAc萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤一次,经Na₂SO₄干燥,并蒸发溶剂,得到3-(N-氨基-2,6-二氟-苯胺基)丙腈(110.0g,90%产率,96.2%HPLC-纯度),为白色固体。

[0102] ¹H NMR (CD₃CN) δ (ppm)=7.1-7.2 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 4.1 (br s, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.7 (t, 2H)。

[0103] 实施例2:2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡唑-5-胺的合成

[0104]

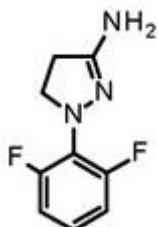


[0105] 将3-(N-氨基-2,6-二氟-苯胺基)丙腈(110.0g,0.56mol)在200mL MeCN中的溶液用94mL HCl水溶液(32%)处理并加热至回流保持5小时。将反应混合物冷却至50℃并加入192mL NaOH水溶液(20%)。在50℃下搅拌15分钟后,分离各相,且有机相经Na₂SO₄干燥。真空除去有机相的溶剂,剩余的固体从甲苯重结晶,得到2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡啶-5-胺(104.9g,95%产率,96.8%HPLC-纯度),为浅米色固体。

[0106] ¹H NMR (CD₃CN) δ (ppm)=7.0-7.1 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 4.4 (br s, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H)。

[0107] 实施例3:作为一锅法通过3-(N-氨基-2,6-二氟-苯胺基)丙腈合成2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡啶-5-胺

[0108]

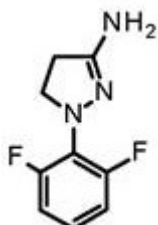


[0109] 将(2,6-二氟苯基)肼(35.4g,0.25mol)在100mL MeCN中的溶液用1.0mL (0.02mol) NaOH(50%)处理并加热至50℃。随后,在20分钟内滴加丙烯腈(13.7g,0.26mol)。温度保持低于60℃。在50℃下搅拌1小时后,加入38mL HCl水溶液(32%)并将反应加热至回流保持5小时。将反应混合物冷却至50℃并加入77mL NaOH水溶液(20%)。在50℃下搅拌15分钟后,分离各相,有机相经Na₂SO₄干燥。真空除去有机相的溶剂,且剩余的固体从甲苯重结晶,得到2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡啶-5-胺(41.9g,85%产率,96.5% HPLC-纯度),浅米色固体。

[0110] ¹H NMR (CD₃CN) δ (ppm)=7.0-7.1 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 4.4 (br s, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H)。

[0111] 对比实施例3':2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡啶-5-胺的合成

[0112]

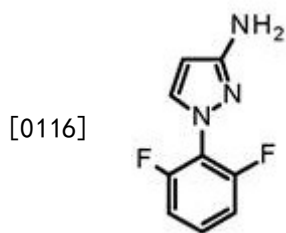


[0113] 在室温下用NaOMe(1.94g,10.7mmol)处理丙烯腈(345mg,6.4mmol)在5mL EtOH中的溶液并搅拌30分钟。然后,加入(2,6-二氟苯基)肼(1.0g,5.4mmol),并将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至室温并加入20 mL水。用DCM(3×20mL)萃取后,将合并的有机相用Na₂SO₄干燥并蒸发。得到2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡啶-5-胺(770mg,32%产

率,44.3% HPLC-纯度),为棕色油状物。

[0114] $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ (ppm)=7.0-7.1 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 4.4 (br s, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H)。

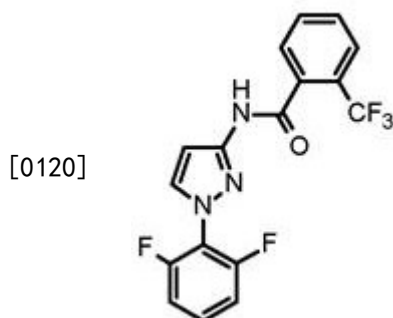
[0115] 实施例4:1-(2,6-二氟苯基)吡唑-3-胺(Ia)的合成



[0117] 在40℃下在1小时内向2-(2,6-二氟苯基)-3,4-二氢吡唑-5-胺(10.0g, 50.7mmol)、KI(420mg, 2.5mmol)和AcOH(1.5g, 25.0mmol)在50mL MeCN中的溶液中加入 H_2O_2 (3.5g, 53.2mmol, 50%)。温度保持低于65℃。在50℃下搅拌1小时后,用9mL NaOH水溶液(20%)和4mL NaHSO_3 水溶液(40%)淬灭反应。然后蒸馏掉大部分MeCN并形成悬浮液。过滤并随后重结晶固体,得到1-(2,6-二氟苯基)吡唑-3-胺(7.8g, 80%产率, 96.7% HPLC-纯度),为米色固体。

[0118] $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ (ppm) = 7.5 (d, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 5.8 (d, 1H), 4.1 (br s, 2H)。

[0119] 实施例5:N-[1-(2,6-二氟苯基)吡唑-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(VII)的合成



[0121] 在50℃下在2小时内向1-(2,6-二氟苯基)吡唑-3-胺(56.0g, 0.29mmol)在425mL甲苯中的溶液中加入2-(三氟甲基)苯甲酰氯(60.4g, 0.29mmol)并在50℃下再搅拌1小时。在随后加热至回流保持6小时后,冷却反应混合物,过滤沉淀的固体并用100mL甲苯洗涤两次。得到N-[1-(2,6-二氟苯基)吡唑-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(96.8g, 91%产率, 99.7% HPLC-纯度),为棕色固体。

[0122] $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ (ppm) = 9.2 (br. s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.0 (d, 1H)。