



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I579274 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：102114082

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D231/18 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/20 美國 61/635,969

(71)申請人：龍馬躍公司(美國) Merial Limited (US)

美國

(72)發明人：曼恩 查爾斯 Q MENG, CHARLES Q. (US)；占新喜 ZHAN, XINXI (CN)；李衡翼 LEE, HYOUNG (KR)；勒 希爾 迪 費洛伊斯 洛伊克 LE HIR DE FALLOIS, LOIC (FR)；拉布洛塞 尚 羅伯特 LABROSSE, JEAN-ROBERT (FR)；穆海瑟 米契 MULHAUSER, MICHEL (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 4826867

US 5580843

US 6316477B1

US 2008/0031902A1

WO 2005/023775A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 77 頁

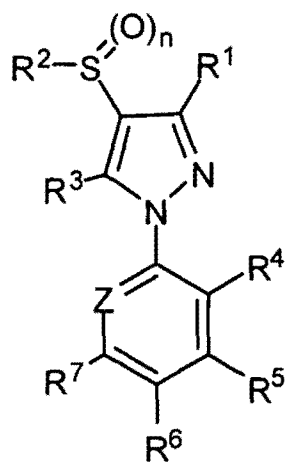
(54)名稱

製備 1-芳基-5-烷基吡唑化合物的改良方法

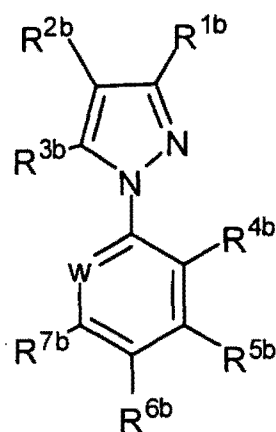
IMPROVED PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 1-ARYL-5-ALKYL PYRAZOLE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供用於製備式(I)及(IB)之 1-芳基吡唑化合物的改良方法：



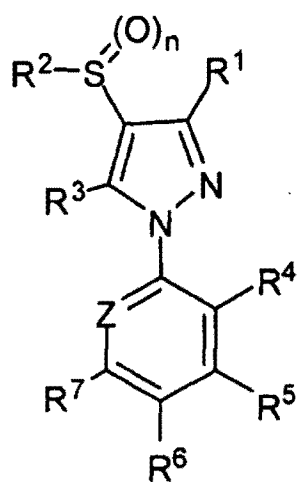
(I)



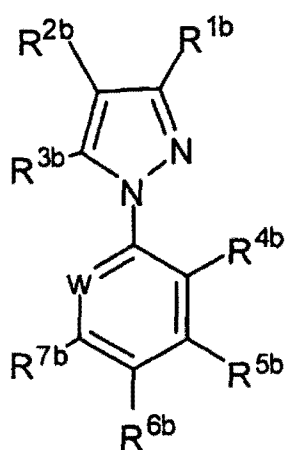
(IB)

其在吡唑環之 5 位置處經碳連接之官能基取代。所述方法高效且可縮放規模且不利於危險的次磺醯基鹵化物試劑。

Provided are improved processes for the preparation of 1-aryl pyrazole compounds of formula (I) and (IB):



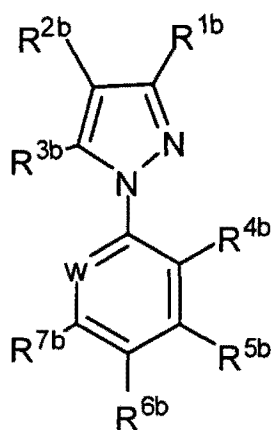
(I)



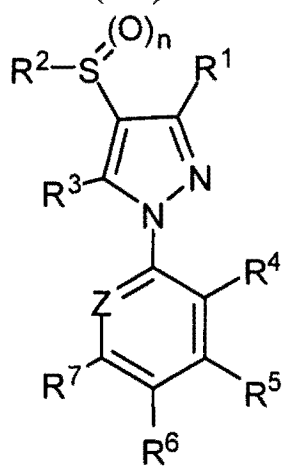
(IB)

which are substituted at the 5-position of the pyrazole ring with a carbon-linked functional group. The process described are efficient and scalable and do not utilize hazardous sulfenyl halide reagents.

特徵化學式：



(IB)



(I)

發明摘要

※ 申請案號：102114082

※ 申請日：102. 4. 19

※IPC 分類：C07D.231/18 (2006.01)

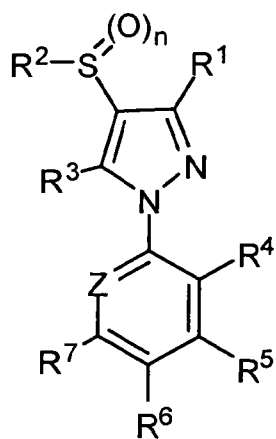
【發明名稱】

製備1-芳基-5-烷基吡唑化合物的改良方法

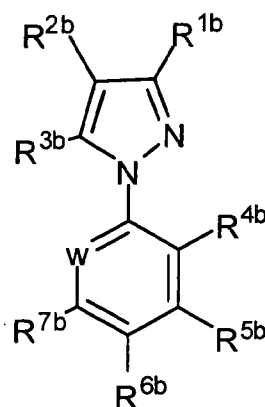
IMPROVED PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 1-ARYL-5-ALKYL PYRAZOLE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供用於製備式(I)及(II)之1-芳基吡唑化合物的改良方法：



(I)

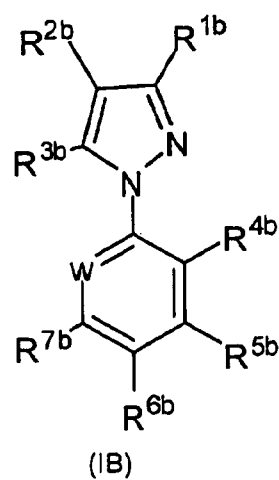
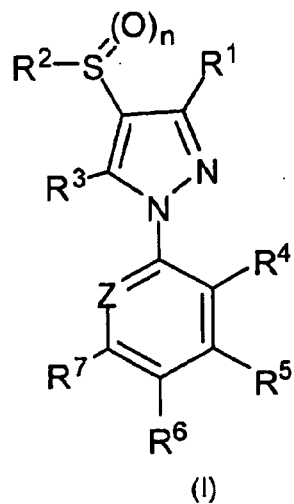


(II)

其在吡唑環之5位置處經碳連接之官能基取代。所述方法高效且可縮放規模且不利用危險的次磺醯基鹵化物試劑。

【英文】

Provided are improved processes for the preparation of 1-aryl pyrazole compounds of formula (I) and (IB):



which are substituted at the 5-position of the pyrazole ring with a carbon-linked functional group. The process described are efficient and scalable and do not utilize hazardous sulfonyl halide reagents.

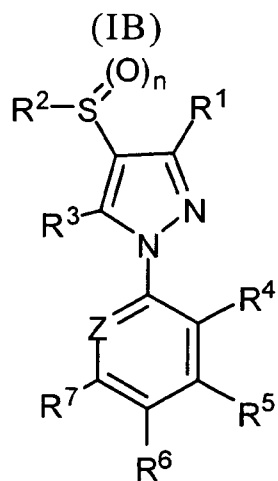
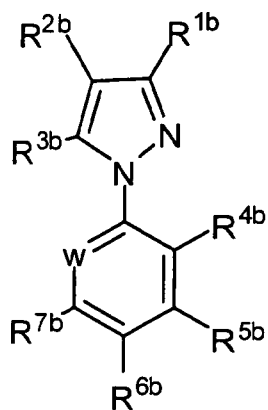
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

製備1-芳基-5-烷基吡唑化合物的改良方法

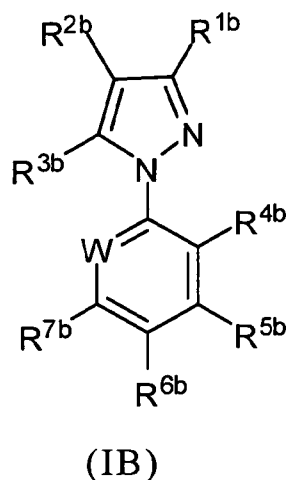
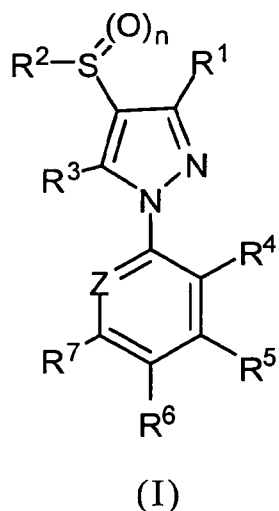
IMPROVED PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 1-ARYL-5-ALKYL PYRAZOLE COMPOUNDS

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2012年4月20日申請之美國臨時申請案第61/635,969號的優先權，其以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於製備通式(I)及(II)之1-芳基-吡唑化合物的方法：



其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Z 、 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{7B} 及 W 及 n 如下文所定義。式(I)及(II)化合物適用於處理及保護動物抵抗外寄生物。

【先前技術】

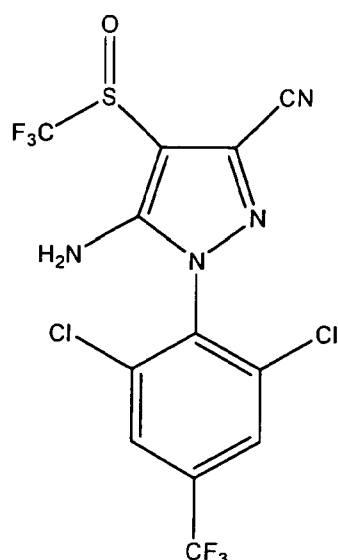
諸如哺乳動物及鳥類之動物常易受寄生物侵染。此等寄生物可為外寄生物，諸如蚤(貓櫛頭蚤(*Ctenocephalides felis*)、櫛頭蚤屬

(*Ctenocephalides* sp.) 及其類似物)、壁虱(包括扇頭壁蝨屬(*Rhipicephalus* sp.)、真壁虱屬(*Ixodes* sp.)、矩頭壁蝨屬(*Dermacentor* sp.)、大壁虱屬(*Amblyomma* sp.)及其類似物)、蟎(毛囊蟲屬(*Demodex* sp.)、穿孔疥癬蟲屬(*Sarcoptes* sp.)、耳疥癬蟲屬(*Otodectes* sp.)及其類似物)、虱(毛虱屬(*Trichodectes* sp.)、姬螯蟎屬(*Cheyletiella* sp.)、顎虱屬(*Linognathus* sp.)及其類似物)及蠅(包括角蠅屬(*Hematobia* sp.)、蠅屬(*Musca* sp.)、螫蠅屬(*Stomoxys* sp.)、皮蠅屬(*Dermatobia* sp.)、錐蠅屬(*Cochliomyia* sp.))、蚊子(蚊科(family *Culicidae*))及其類似物。動物亦可能易受諸如絲狀蟲(*filaria*)及蠕蟲(worm)之內寄生物感染。

此項技術中已知對諸多外寄生物(包括節肢動物及昆蟲)展現高度活性之化合物。一種所述類別之化合物為芳基吡啶，其例如在美國專利第5,122,530號；第5,246,255號；第5,576,429號；第5,885,607號；第6,010,710號；第6,083,519號；第6,096,329號；第6,685,954號；EP 0 234 119及EP 0 295 117 (美國專利第5,232,940號；第5,547,974號；第5,608,077號；第5,714,191號；第5,916,618號及第6,372,774號)；EP 0 352 944 (美國專利第4,963,575號)；EP 0 780 378 (美國專利第5,817,688號；第5,922,885號；第5,994,386號；第6,124,339號；第6,180,798號及第6,395,906號)；EP 0 846 686 (美國專利第6,069,157號)；及WO 98/28278中提及，該等專利均以引用的方式併入本文中。

已知芳基吡啶對外寄生物(諸如蚤及壁虱)具有卓越活性。在此化合物家族中，已發現氟蟲腓(*fipronil*)(5-胺基-3-氟基-1-(2,6-二氯-4-三氟-甲基苯基)-4-三氟甲基亞磺醯基吡啶)對抗昆蟲及蟎格外有效。氟蟲腓為處理及控制貓及犬之蚤、壁虱及羽虱之熟知Frontline®家族產品的活性成分。氟蟲腓結合於無脊椎動物神經元之細胞膜中的 γ 胺基丁酸(GABA)受體，使通道的關閉形式功能上穩定，從而導致死亡。

氟蟲腓具有以下化學結構：



氟蟲腓已商業化若干年，用於農業部門及保護動物抵抗外寄生物。因此，已知大規模製備氟蟲腓的有效方法。

最近，對外寄生物(包括蚤及壁虱)展現非凡活性的1-芳基-5-烷基吡唑衍生物報導於Lee等人之WO 2008/005489及US 2008/0031902 (現為美國專利第7,759,381 B2號)中，其以引用的方式併入本文中。1-芳基-5-烷基吡唑化合物與氟蟲腓的不同之處尤其在於其在吡唑環的5位置經烷基或鹵烷基而非胺基取代。此外，公開案中描述之某些1-芳基-5-烷基吡唑化合物包括苯環及4-亞磺醯基上的混合鹵素取代。製備氟蟲腓的已知方法不適用於合成新穎1-芳基-5-烷基吡唑化合物。

WO 02/058690及US 2004/0087627係指藉由1,3-二酮與帶有1-羥基-1-(三氟甲基)乙基取代基之苯基肼反應合成帶有(2,2,2-三氟-1-羥基-1-(三氟甲基)乙基)取代基之吡唑(流程4，第11頁，US 2004/0087627)。提及藉由此方法合成特定化合物5-甲基-1-[(1-羥基-1-(三氟甲基)乙基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(US 2004/0087627，第23頁-第24頁，實例8)。然而，似乎不存在製備3,4,5-二取代吡唑的實例，除非在5-胺基存在下或當所有三個取代相同(甲基)時。

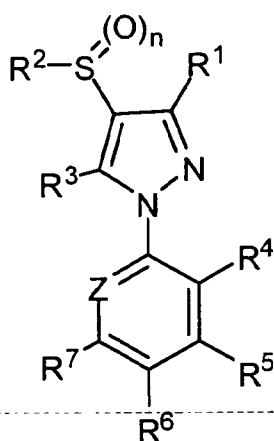
在US 2005/0020564(第10頁，流程3)中亦提及3-酯-4-未經取代之吡唑之合成。

WO 2008/005489及US 2008/0031902 A1描述藉由以下方法合成1-芳基-5-烷基吡啶化合物：藉由使次磺醯基鹵化物試劑與1,3-二酮化合物反應製備2-硫基-1,3-二酮衍生物，其與適合經取代之芳基肼化合物進一步反應產生1-芳基-5-烷基吡啶化合物，1-芳基-5-烷基吡啶化合物可進一步精製產生所要吡啶化合物。然而，所述方法利用鹵烷基次磺醯基鹵化物試劑(例如三氟甲基次磺醯基氯及二氯氟甲基次磺醯基氯)，該等試劑特別危險且難以找到來源。因此，需要製備1-芳基吡啶化合物之改良方法，該等化合物在吡啶環之5位置含有碳連接之基團，包括1-芳基-5-烷基吡啶化合物，該方法具成本有效性且可適於按比例放大。

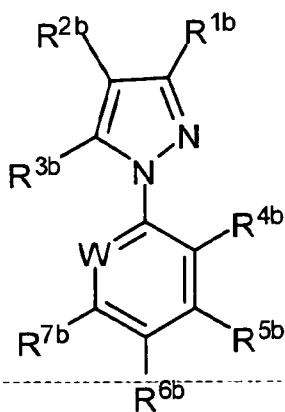
本文引用或參考的任何及所有文獻(「本文引用之文獻」)，及本文引用文獻中引用或參考之所有文獻，以及本文或以引用方式併入本文中的任何文獻中提及之任何產品之任何製造商說明書、描述、產品規格及產品表均以引用的方式併入本文中且可用於實施本發明。本申請案中任何文件之引用或識別並非承認該文件可用作本發明之先前技術。

【發明內容】

本發明提供用於製備下文所示之式(I)及(II)之1-芳基吡啶化合物的改良方法，其中變數 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Z 、 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{7B} 及 W 及 n 在本文中定義。



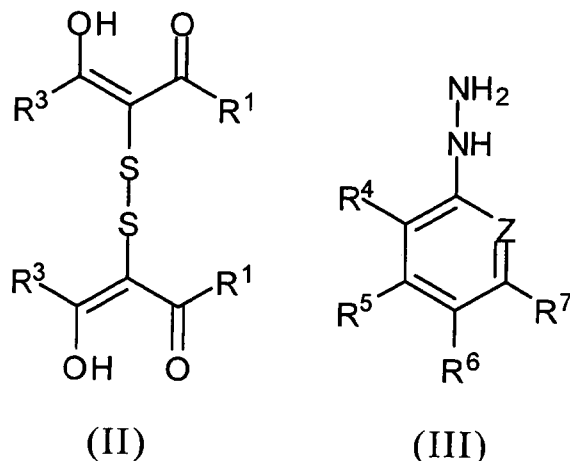
(I)



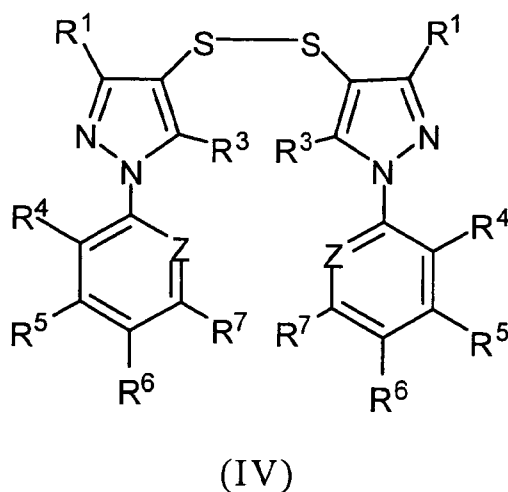
(II)

在本發明之第一態樣中，提供用於製備式(I)化合物之方法，其包含

(i) 使式(II)之二硫化物化合物與式(III)之芳基肼反應



其中 R^1 及 R^3 各自獨立地為氫、羥烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、甲醯基、芳基、雜環基、雜芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 或 $-C(S)NH_2$ ，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基或鹵烷基硫基；烷基或鹵烷基亞磺醯基；烷基或鹵烷基磺醯基；硝基、氰基及 $-C(S)NH_2$ ；且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及Z如下文針對式(I)化合物所定義，形成式(IV)之吡啶二硫化物

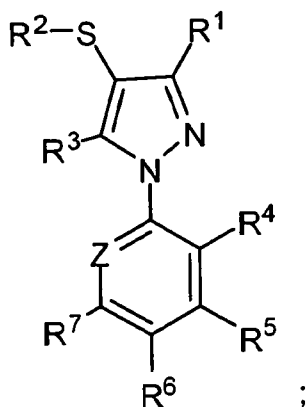


其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及Z如針對式(I)化合物所定義；

(ii) 使式(IV)化合物與式(V)化合物反應



其中 R^2 如上文針對式(I)化合物所定義且LG為離去基，形成式(VI)化合物：



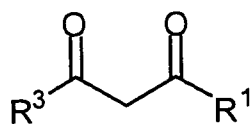
(VI)

(iii) 其中在式(VI)化合物中，若 R^1 或 R^3 為 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ，視情況將 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ 基團轉化為氰基、羥烷基、胺基烷基、二烷基胺基烷基、甲醯基、 $-C(O)R^8$ 或 $-C(S)NH_2$ ；及

(iv) 視情況氧化 $-SR^2$ 基團形成式(I)化合物；

其中步驟iii)與iv)之順序可交換。

在該方法之一個實施例中，藉由使式(VII)之 β -二酮



(VII)

與二硫二鹵試劑反應形成式(II)之二硫化物。

在另一實施例中，在步驟ii)中，式(IV)化合物與式(V)化合物之反應在還原劑存在下進行。在一個實施例中，還原試劑為肆(二甲基胺基)乙烯、硼氫化鈉、連二亞硫酸鈉、羥基甲烷亞磺酸鈉、羥基甲

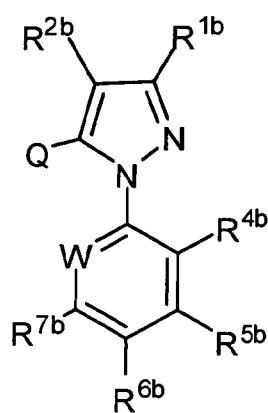
烷亞磺酸鋅、甲酸或甲酸钠。

在該方法之另一實施例中，製備式(I)化合物，其中 R^2 為烷基或鹵烷基； R^1 為 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；且 R^3 為烷基。

在該方法之另一實施例中，在步驟ii)中，式(V)化合物之離去基LG為碘。

在本發明之第二態樣中，提供用於製備式(IIb)化合物之方法，其包含

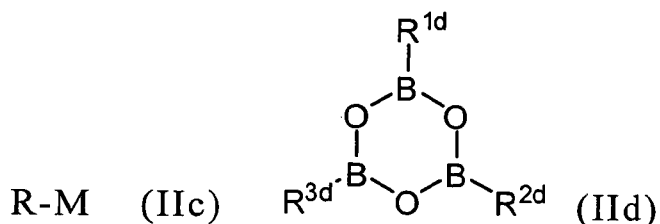
(i) 使式(IIb)化合物：



(IIb)

其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及W如下文針對式(IIb)化合物所定義且Q為碘、溴、氯或鹵烷基磺酸根；

與式(IIc)或(IIe)化合物反應：



其中R、 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{3d} 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基或雜環基，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基或雜環基可視情況經一或多個鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硝基、氰基及 $-C(S)NH_2$ 基團取代；M為 MgX 、 ZnX 、 RZn 、 BY_2 、 BF_3 或 SnR'_3 ；X

為碘、溴或氯；Y為OH或烷氧基，或各Y可為烷氧基，其為二醇衍生物 $Y-(CR''R''')_a-Y$ 之一部分，其中 R'' 及 R''' 獨立地為氫及 C_1-C_3 烷基且 a 為2、3或4；且 R' 為烷基或鹵烷基；

或

使式(IIB)化合物與 $R^{8b}NH_2$ 、 $(R^{8b})_2NH$ 、 $R^{8b}OH$ 、 $R^{8b}SH$ 或烯醇陰離子 $R^{8b}C(O)CH_2^-$ ，其中 R^{8b} 如下文針對式(IB)化合物所定義；

在過渡金屬催化劑存在下反應形成式(IB)化合物；

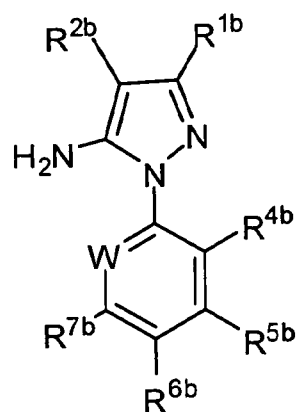
(ii) 其中若式(IB)化合物中之 R^{1b} 為 $-C(O)OR^{8b}$ 或 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ ，

則視情況經由官能基轉化將 $-C(O)OR^{8b}$ 或 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 基團轉化為氰基、羥烷基、胺基烷基、二烷基胺基烷基、甲醯基、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(S)NH_2$ ，其中 R^{8b} 、 R^{9b} 及 R^{10b} 如下文針對式(IB)化合物所定義；及

(iii) 其中若 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，則視情況氧化基團 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 及 m 如下文針對式(IB)化合物所定義，形成式(IB)化合物；

其中步驟ii)與iii)之順序可交換。

在一個實施例中，其中Q為I、Br或Cl之式(IIB)化合物藉由使式(IIIB)化合物：



(IIIB)

其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及 W 如下文針對式(IB)化合物所定義與Br、Cl或I來源在亞硝酸酯化合物 $T-ONO$ (其中 T 為氫或烷基)或其鹽存在下反應來製備。

在另一實施例中，步驟(i)之過渡金屬催化劑為鈀催化劑。

在該方法之另一實施例中，式T-ONO化合物為亞硝酸鈉、亞硝酸異戊酯或亞硝酸第三丁酯。

在另一實施例中，式(IIB)化合物中之變數Q為溴。

在該方法之步驟(i)的另一實施例中，式(IIc)化合物中之M為 ZnX 或 RZn 。在另一實施例中，M為 BY_2 。在另一實施例中，B為 BY_2 ，其中Y為羥基。

在該方法之另一實施例中，在步驟(i)中，式(IIB)化合物與式(IIId)化合物反應。在另一實施例中，式(IIB)化合物與三甲基硼氧雜環己烷反應。

在該方法之另一實施例中，在步驟(i)中，(IIB)化合物與M為 BY_2 之式(IIc)化合物或式(IIId)化合物反應，其中向反應混合物中進一步添加鹼。在一個實施例中，鹼為鹼金屬氫氧化物或鹼金屬碳酸鹽。

在該方法之一個實施例中，步驟(i)中之鈀催化劑係選自 $(Ph_3P)_4Pd$ 、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 $(CH_3CN)_2PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 或 $(dppf)PdCl_2$ 。

在另一實施例中，在步驟(i)中，式(IIIB)化合物與式(IIId)化合物在 $Pd_2(dba)_3$ 及碳酸鉀存在下反應。

在該方法之另一實施例中，式(IIB)化合物為氟蟲腓且式(IIId)化合物為三甲基硼氧雜環己烷。

在該方法之另一實施例中，自式(IIIB)化合物形成式(IIB)化合物時，T-ONO為亞硝酸鈉且Br來源為HBr。

改良方法尤其提供在不使用鹵烷基次磺醯氯試劑下獲得1-芳基-5-烷基-4-鹵烷基亞磺醯基或1-芳基-5-鹵烷基-4-鹵烷基亞磺醯基吡啶化合物之途徑，已知該等試劑特別危險且極難找到來源。此外，改良方法可適於按比例放大且提供所要1-芳基吡啶化合物的最佳產量及品質。

應注意在本發明及申請專利範圍中，諸如「包含(comprises)」、「包含(comprised)」、「包含(comprising)」及其類似形式之術語可具有美國專利法中賦予其之含義；例如其可意謂「包括(includes)」、「包括(included)」、「包括(including)」及其類似形式；且諸如「基本上由……組成(consisting essentially of)」及「基本上由……組成(consists essentially of)」之術語具有美國專利法中賦予其之含義，例如其容許未明確列出之要素，但不包括見於先前技術中或影響本發明之基本或新穎特性之要素。

另外應注意，本發明不欲在本發明範疇內涵蓋任何先前揭示之化合物、產物、該產物之製備方法或該產物之使用方法，此滿足美國專利商標局(U.S. Patent and Trademark Office) (35 U.S.C. 112，第一段)或歐洲專利局(European Patent Office) (EPC之第83條)的書面描述及可實施要求，使得申請者保留權利且因此揭示對任何先前所述之產物、該產物之製備方法或該產物之使用方法的棄權。因此本發明意欲不明確涵蓋先前技術明確揭示或新穎性被先前技術破壞之化合物、產物、產物或化合物之製備方法或產物或化合物之使用方法，包括(但不限於)本文提及之任何先前技術，包括(但不限於)美國專利第5,122,530號；第5,246,255號；第5,576,429號；第5,885,607號；第6,010,710號；第6,083,519號；第6,096,329號；第6,685,954號；EP 0 234 119及EP 0 295 117(等同於美國專利第5,232,940號；第5,547,974號；第5,608,077號；第5,714,191號；第5,916,618號及第6,372,774號)；EP 0 352 944 (等同於美國專利第4,963,575號)；EP 0 780 378 (等同於美國專利第5,817,688號；第5,922,885號；第5,994,386號；第6,124,339號；第6,180,798號及第6,395,906號)；EP 0 846 686 (等同於美國專利第6,069,157號)；及WO 98/28278 (均以引用的方式併入本文中)；且申請者明確保留向任何申請專利範圍請求項引入對任何先前

揭示之化合物、產物、產物之製備方法或產物之使用方法的棄權。

此等及其他實施例由以下【實施方式】揭示或由此變得顯而易見並由其所涵蓋。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

出於本申請案之目的，除非說明書中另外說明，否則以下術語具有下文引用之定義：

(1) 烷基係指直鏈、分支鏈碳鏈及環烴基團。在烷基的一個實施例中，碳原子數為1-20個碳原子，在烷基的其他實施例中，碳原子數為1-12、1-10或1-8個碳原子。在烷基的另一實施例中，碳原子數為1-6或1-4個碳原子。視烷基部分在分子上之位置而定亦涵蓋其他碳數範圍；

C_1 - C_{10} 烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、庚基、辛基、2-乙基己基、壬基及癸基及其異構體。 C_1 - C_4 烷基意謂例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基或1,1-二甲基乙基。

術語「烷基」所涵蓋之環狀烷基可稱為「環烷基」且包括具有3至10個碳原子且具有單個或多個稠合環者。環烷基之非限制性實例包

括金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及其類似基團。

本文所述之烷基及環烷基可未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的部分取代：烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羧基、醯基、醯氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基、醯胺基、芳基胺基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、疊氮基、硫氫基、亞胺基、磺酸、硫酸酯、磺醯基、硫基、亞磺醯基、胺磺醯基(sulfamonyl)、酯、磷醯基、氧磷基、磷醯基、膦、硫酯、硫醚、酸鹵化物、酸酐、脞、胼、胺基甲酸酯、膦酸、磷酸酯、膦酸酯或熟習此項技術者已知的不會抑制本發明化合物(未經保護或必要時經保護)之生物活性的任何其他可行官能基，例如Greene等人，*Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 第4版，2007中所教示，其以引用的方式併入本文中。

(2) 烯基係指具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈及分支鏈碳鏈。在烯基的一個實施例中，雙鍵數為1-3個，在烯基的另一實施例中，雙鍵數為1個。在烯基的一個實施例中，碳原子數為2-20個，在烯基的其他實施例中，碳原子數為2-12、2-10、2-8或2-6個。在烯基的另一實施例中，碳原子數為2-4個。視烯基部分在分子上之位置而定亦涵蓋其他碳-碳雙鍵及碳數範圍；

「C₂-C₁₀烯基」基團在鏈中可包括一個以上雙鍵。實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-

1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基及1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

(3) 炔基係指具有至少一個碳-碳參鍵的直鏈及分支鏈碳鏈。在炔基的一個實施例中，參鍵數為1-3個；在炔基的另一實施例中；參鍵數為1個。在炔基的一個實施例中，碳原子數為2-20個，在炔基的其他實施例中，碳原子數為2-12、2-10、2-8或2-6個。在炔基的另一實施例中，碳原子數為2-4個。視烯基部分在分子上之位置而定亦涵蓋其他碳-碳雙鍵及碳數範圍；

舉例而言，如本文所用之術語「C₂-C₁₀炔基」係指具有2至10個碳原子且含有至少一個參鍵之直鏈或分支鏈不飽和烴基，諸如乙炔基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基、正丁-1-炔-1-基、正丁-1-炔-3-基、正丁-1-炔-4-基、正丁-2-炔-1-基、正戊-1-炔-1-基、正戊-1-炔-3-基、正戊-1-炔-4-基、正戊-1-炔-5-基、正戊-2-炔-1-基、正戊-2-炔-4-基、正戊-2-炔-5-基、3-甲基丁-1-炔-3-基、3-甲基丁-1-炔-4-基、正己-1-

炔-1-基、正己-1-炔-3-基、正己-1-炔-4-基、正己-1-炔-5-基、正己-1-炔-6-基、正己-2-炔-1-基、正己-2-炔-4-基、正己-2-炔-5-基、正己-2-炔-6-基、正己-3-炔-1-基、正己-3-炔-2-基、3-甲基戊-1-炔-1-基、3-甲基戊-1-炔-3-基、3-甲基戊-1-炔-4-基、3-甲基戊-1-炔-5-基、4-甲基戊-1-炔-1-基、4-甲基戊-2-炔-4-基或4-甲基戊-2-炔-5-基及其類似基團。

(4) 芳基係指具有單環或多個稠合環之 C_6-C_{14} 芳族碳環結構。在一些實施例中，芳環可與非芳族環稠合，只要與核心結構之連接點係經由芳族環即可。芳基包括(但不限於)苯基、聯苯及萘基。在一些實施例中，芳基包括四氫萘基及茚滿基。芳基可未經取代或經一或多個選自以下之部分取代：鹵素、氰基、硝基、羥基、巰基、胺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、鹵環烷基、鹵環烯基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、鹵烷氧基、鹵烯基氧基、鹵炔基氧基、環烷氧基、環烯基氧基、鹵環烷氧基、鹵環烯基氧基、烷硫基、鹵烷硫基、芳硫基、環烷硫基、鹵環烷硫基、烷基亞磺醯基、烯基亞磺醯基、炔基-亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、鹵烯基亞磺醯基、鹵炔基亞磺醯基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、鹵烷基-磺醯基、鹵烯基磺醯基、鹵炔基磺醯基、烷基羰基、鹵烷基羰基、烷基胺基、烯基胺基、炔基胺基、二(烷基)胺基、二(烯基)-胺基、二(炔基)胺基或 SF_5 。在芳基的一個實施例中，該部分為苯基、萘基、四氫萘基、苯基環丙基及茚滿基；在芳基的另一實施例中，該部分為苯基。

(5) 烷氧基係指-O-烷基，其中烷基如(1)中所定義；

(6) 烷氧羰基係指-C(=O)-O-烷基，其中烷氧基如(5)中所定義；

(7) 作為字首之環(例如環烷基、環烯基、環炔基)係指在環中具有3至8個碳原子的飽和或不飽和環結構，其範疇欲與上文芳基之定

義分開且不同。在環的一個實施例中，環大小的範圍為4-7個碳原子；在環的另一實施例中，環大小的範圍為3-4。視環部分在分子上之位置而定亦涵蓋其他碳數範圍；

(8) 鹵素意謂原子氟、氯、溴及碘。名稱「鹵」(例如術語鹵烷基中所說明)係指單取代至全鹵取代的所有取代度(例如以甲基說明，如氯甲基(-CH₂Cl)、二氯甲基(-CHCl₂)、三氯甲基(-CCl₃))；

(9) 雜環 (heterocycle)、雜環狀 (heterocyclic)、雜環基 (heterocyclyl)或雜環(heterocyclo)係指在環中具有至少一個雜原子的完全飽和或不飽和環狀基團，例如4至7員單環，7至11員雙環或10至15員三環環系統。含有雜原子的雜環基之各環可具有1、2、3或4個選自氮原子、氧原子及/或硫原子之雜原子，其中氮及硫雜原子可視情況氧化且氮雜原子可視情況經四級鉍化。雜環基可在環或環系統之任何雜原子或碳原子處連接。

(10) 雜芳基係指具有5至15個原子，較佳5至10個原子且在環內具有一或多個氧、氮及硫雜原子，較佳1至4個雜原子或1至3個雜原子的單價芳族環。氮及硫雜原子可視情況經氧化。該等雜芳基可具有單環(例如吡啶基或呋喃基)或多個稠合環，只要連接點係經由雜芳基環原子即可。較佳雜芳基包括吡啶基、噻吩基、嘧啶基、三嗪基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、呋喃基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基及苯并噻吩基。雜芳基環可未經取代或經一或多個如上文針對芳基所述之部分取代。

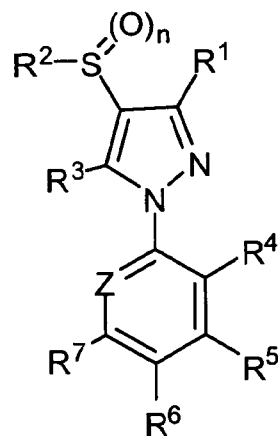
例示性單環雜環或雜芳基亦包括(但不限於)吡咯啉基、氧雜環丁烷基、吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑基、噻二唑基、噻啉基、異噻啉基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側

氧基吡咯啉基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砒、噻嗎啉基砒、1,3-二氧雜環戊烷基及四氫-1,1-二側氧基噻吩基、三唑基及其類似基團。

例示性雙環雜環基包括(但不限於)吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、吡啶基、四氫異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、吡啶基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(諸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氫異吲哚基、二氫喹啉基(諸如3,4-二氫-4-側氧基-喹啉基)、四氫喹啉基及其類似基團。

例示性三環雜環基包括(但不限於)咪唑基、苯并吲哚基(benzidolyl)、啡啉基、吡啶基、啡啶基、吡基及其類似物。

在本發明之第一態樣中，提供製備式(I)之1-芳基吡啶化合物之方法，其避免使用危險的次磺醯基鹵化物試劑：



(I)

其中：

R^1 及 R^3 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、氰基、羧基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烯基、炔基、甲醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-CO_2H$ 、-

$C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 或 $-C(S)NH_2$ ，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基或鹵烷硫基、烷基或鹵烷基亞磺醯基、烷基或鹵烷基磺醯基、硝基、氰基或 $-C(S)NH_2$ ；

R^2 為烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、環烷基或鹵環烷基；

R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^{12} 各自獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或硝基；

R^6 為鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{11}$ 或 SF_5 ；

Z 為氮或 $C-R^{12}$ ；

R^8 為烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

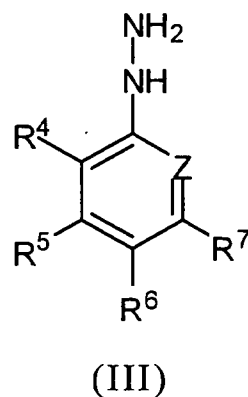
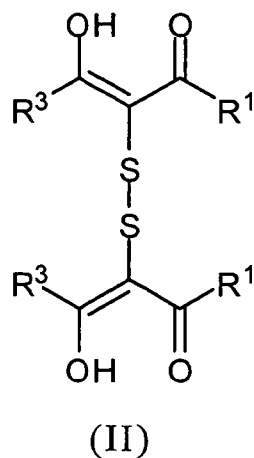
R^9 及 R^{10} 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、羥基或烷氧基；

R^{11} 為烷基或鹵烷基；及

m 及 n 獨立地為0、1或2；

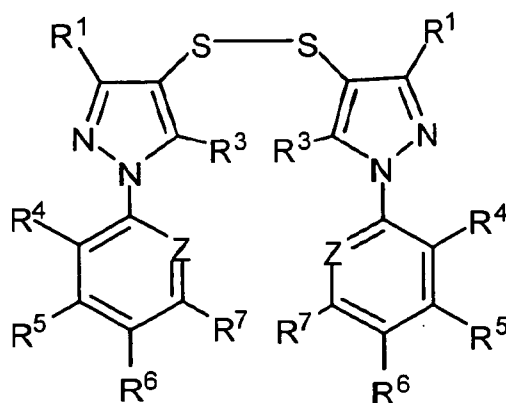
其包含：

i) 使式(II)之二硫化物化合物與式(III)之芳基肼反應



其中 R^1 及 R^3 各自獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷

基、羥烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烯基、炔基、甲醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 或 $-C(S)NH_2$ ，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基或鹵烷硫基、烷基或鹵烷基亞磺醯基、烷基或鹵烷基磺醯基、硝基、氰基或 $-C(S)NH_2$ ；且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z 如針對式(I)化合物所定義，形成式(IV)之吡啶二硫化物



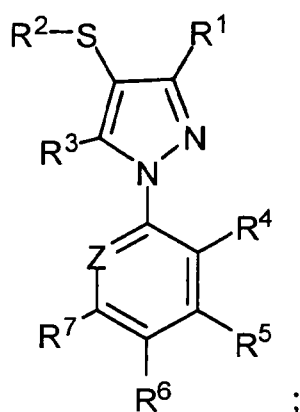
(IV)

其中 R^1 及 R^3 如上文針對式(II)所定義；且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z 如針對式(I)化合物所定義；

ii) 使式(IV)化合物與式(V)化合物反應



其中 R^2 如上文針對式(I)化合物所定義且 LG 為離去基，形成式(VI)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z 如上文針對式(I)化合物所定義



iii) 其中若式 (VI) 化合物中之 R^1 或 R^3 為 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ，則視情況經由官能基轉化將 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ 基團轉化為氰基、羥烷基、胺基烷基、二烷基胺基烷基、甲醯基、 $-C(O)R^8$ 或 $-C(S)NH_2$ ；及

iv) 視情況氧化基團 $-SR^2$ 形成式 (I) 化合物；

其中步驟 iii) 及 iv) 之順序可交換。

熟習此項技術者應瞭解本文所述方法之合成步驟的順序可變化且將尤其視諸如特定基質中存在的其他官能基的性質、關鍵中間物之可用性及欲採用之保護基策略(若存在)(參看例如「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」, Greene及Wuts編, Wiley-Interscience, (1999))之因素而定。顯然，該等因素亦將影響合成步驟中所用試劑之選擇。

此外，應瞭解某些較佳式 (I) 化合物可藉由適當選擇式 (VII) 化合物中之基團 R^1 及 R^3 及式 (III) 化合物中之基團 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z 製備。此外，熟習此項技術者將顯而易見，某些式 (I) 化合物可藉由進一步精製化合物中存在之官能基製備，例如藉由使用熟知官能基轉型將吡唑環之3或5位置的酯 $-C(O)OR^8$ 轉化為羧酸、羥甲基、醯胺及其類似物。此外，如美國專利第7,759,381號(以引用的方式併入本文中)中所述，酯基或醯胺基可轉化為氰基。舉例而言，酯基可經水解成羧酸，

隨後形成醯胺且以諸如 SOCl_2 之脫水劑處理醯胺形成氰基。可藉由以硫化氫處理自相應氰基形成基團 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ，如美國專利第6,265,430號及第6,518,296號中所述，其以全文引用之方式併入本文中。

在一個實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^1 為氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^3 為視情況經一或多個鹵素原子取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^3 為視情況經1至5個鹵素原子取代之甲基或乙基。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^3 為甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 CF_3 、乙基、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷基。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^2 為甲基、乙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_2\text{F}$ 或 $-\text{CF}_2\text{Cl}$ 。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^1 為氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ； R^3 為視情況經一或多個鹵素原子取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且 R^5 及 R^7 各自為氫。

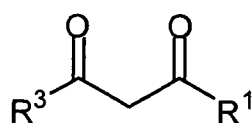
在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^1 為氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ； R^3 為視情況經1至5個鹵素原子取代之甲基或乙基； R^5 及 R^7 各自為氫；且 R^4 為鹵素。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^1 為氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ； R^3 為視情況經1至5個鹵素原子取代之甲基或乙基； R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷基； R^5 及 R^7 各自為氫； Z 為 C-R^{12} ；且 R^4 及 R^{12} 為氫或氟。

在另一實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^1 為氰基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 或 $-C(S)NH_2$ ； R^3 為甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 CF_3 、乙基、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 或 $-CHFCH_2CF_3$ ；且 R^2 為甲基、乙基、 $-CF_3$ 、 $-CCl_2F$ 或 $-CF_2Cl$ 。

在一較佳實施例中，本發明方法可用於製備式(I)化合物，其中 R^1 為氰基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ； R^3 為甲基；且 R^2 為 CF_3 、 $-CCl_2F$ 或 $-CF_2Cl$ ； R^5 及 R^7 各自為氫； Z 為 $C-R^{12}$ ；且 R^4 及 R^{12} 為氯或氟。

式(II)之二硫化物化合物可藉由使式(VII)之1,3-二羰基化合物：



(VII)

其中 R^1 及 R^3 如針對式(II)化合物所定義，與各硫原子上具有離去基之二硫化物試劑(如式 $LG-S-S-LG$ 中，其中 LG 為離去基)反應製備。在一個實施例中，二硫化物試劑為二硫二鹵試劑。在一較佳實施例中，二硫二鹵試劑為二硫二氯($Cl-S-S-Cl$)或二硫二溴($Br-S-S-Br$)。

此項技術中熟知具有多種不同 R^1 及 R^3 基團之式(VII)之1,3-二羰基化合物，包括 R^1 及/或 R^3 為烷基、鹵烷基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、烯基、炔基、芳基、雜環基及雜芳基之化合物。此外，此項技術中亦已知在2位置經取代之1,3-二羰基化合物且已例如描述於例如Chem. Ber. 1973, 106, 1418-1422；J. Org. Chem., 1973, 38, 2809-2813；J. Org. Chem. 1981, 46, 153-157；J. Org. Chem. 1984, 49, 3494-3498；及美國專利第3,742,046號中，其以引用的方式併入本文中。下表1提供此項技術中已知的大量式(VII)之1,3-二酮化合物的極有限研究，該等化合物以其CAS註冊號提及。

表1：非限制性式(VII)化合物

R ¹	R ³	CAS編號
CF ₃	甲基	367-57-7
CF ₂ CF ₃	甲基	356-40-1
CO ₂ H	乙基	4383-93-1
CO ₂ H	甲基	5699-58-1
CO ₂ H	正丙基	60415-20-5
CO ₂ Me	甲基	20577-61-1
CO ₂ Et	乙基	13246-52-1
CONH ₂	甲基	725240-73-3
CONH ₂	Ph	66287-48-4
CONH ₂	第三丁基	362685-25-4
CONHPh	甲基	503300-35-4
甲基	-C=CH ₂	52204-69-0
甲基	-C(CH ₃)=CH ₂	20583-46-4
甲基	-CH ₂ -CH=CH ₂	53754-66-8
甲基	$\text{—}\equiv\text{—H}$	92836-61-8
甲基	$\text{—}\equiv\text{—Me}$	1259209-00-1
甲基	$\text{—}\equiv\text{—Ph}$	115546-08-2
甲基	苯并咪唑-2-基	106-971-56-6
CF ₃	N-甲基咪唑-2-基	942223-89-4
Ph	苯并咪唑-2-基	840523-77-5
環丙基	苯并咪唑-2-基	1284702-45-9
甲基	3-吡啶基	3594-37-4
甲基	環己基	15972-15-3

此外，式(VII)化合物可藉由應用或採用化學文獻中所述之已知方法製備。此項技術中熟知製備式(VII)化合物之方法，且可獲得具有不同取代模式之大量化合物(參看例如Levine, R.等人, *JACS*, **1945**, 67, 第1510頁-第1512頁及Fargeas, V.等人, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10359-10364)。

在一些實施例中，式(VII)之1,3-二羰基化合物與二硫化物試劑LG-S-S-LG(包括二硫二鹵試劑)的反應可在鹼存在下進行。在其他實施例中，式(VII)之1,3-二羰基化合物與二硫化物試劑LG-S-S-LG的反應可在路易斯酸(Lewis acid)存在下進行。適合鹼包括鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽、碳酸氫鹽、氫氧化物及醇鹽；及有機胺鹼，包括(但不限於)三乙胺、二異丙基乙胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-3-烯(DBN)；

1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)；1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)及其類似物；及鹼金屬鹽胺鹼，包括(但不限於)二異丙胺基鋰(LDA)、六甲基二矽氮烷鈉或鋰及其類似物。

可用於式(VII)化合物與基團LG-S-S-LG(包括二硫二鹵試劑)之反應中的路易斯酸包括銅鹽，包括(但不限於) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 TiCl_4 、 BF_3 -醚合物、三氟甲磺酸鈦III、 ZnCl_2 、三氟甲烷磺酸鏷III及其類似物。特別較佳的路易斯酸為 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 。其他適合路易斯酸亦可用於實現反應。

反應可在獲得適合反應轉化率而無過度副產物形成的任何溫度範圍進行。反應溫度包括(但不限於)約 -78°C 至所用溶劑之沸點，包括約 -78°C 至約 110°C ；約 -78°C 至約 80°C ；約 -78°C 至約 50°C ；約 -78°C 至約 30°C ；約 -78°C 至約 20°C ；或約 -78°C 至約 0°C 。在其他實施例中，反應在約 0°C 至約 50°C ；約 0°C 至約 30°C ；或約 $^\circ\text{C}$ 至約 20°C 下操作。

在某些較佳實施例中，當使用鹼時，反應在較冷溫度下開始，接著升溫以確保完全反應。在其他實施例中，反應溫度可保持恆定一段時間，直至獲得適合反應轉化率。熟習此項技術者將能夠藉由監測反應物之純度及轉化率來確定獲得適合反應速率同時保持雜質形成量最少的最佳反應溫度。

反應可在不干擾式(VII)化合物或二硫化物試劑或不與其反應的溶劑，諸如非反應性有機溶劑存在下進行。非反應性有機溶劑包括(但不限於)非質子性有機溶劑，包括芳族溶劑，諸如甲苯、二甲苯、乙基苯、苯甲醚及其類似物；氯化溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿；醚，諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二噁烷、乙醚、甲基第三丁基醚及其類似物；酯溶劑，包括烷基酯，諸如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯及其類似物。在一些實施例中，可不使用溶劑或使用鹼作為溶劑及鹼來進行反應。

自式(VII)化合物與二硫化物試劑LG-S-S-LG之反應獲得的式(II)化合物可藉由此項技術中已知之方法分離及純化，或可不進行分離及/或純化直接使用。在一個實施例中，式(II)化合物藉由濕磨或自合適溶劑中結晶或藉由層析法純化。

類似地，此項技術中先前已描述式(III)化合物。舉例而言，式(III)之芳基胼化合物的製備已特別說明於美國專利第4,909,832號；第4,810,720號；第4,127,575號；第3,609,158號；第5,256,364號；英國專利公開案第GB1469610號及第GB2136427號；及J. Chem. Soc. C, 1971, 167-174中(均以引用的方式併入本文中)。式(III)之芳基胼化合物亦可藉由修改已知方法來製備(例如Advanced Organic Chemistry,第3版, Jerry March, Wiley-Interscience, New York中所述)。

式(III)化合物或其鹽與式(II)化合物產生式(IV)化合物之反應可在有機溶劑中，在約-20°C至約100°C之溫度下進行。通常，反應可在約0°C至約70°C，約0°C至約50°C，約0°C至約30°C，或約0°C至約20°C之溫度下進行。反應更通常可在約-5°C至約5°C，約-5°C至約10°C，或0°C至約10°C之溫度下進行。在其他實施例中，反應在約15°C至約25°C或約20°C至約30°C之溫度下操作。

反應可在多種有機溶劑中進行，包括(但不限於)C₁-C₄醇溶劑，諸如乙醇、甲醇或異丙醇；鹵化溶劑，諸如二氯甲烷、氯仿及其類似物；芳族溶劑，諸如甲苯、二甲苯、乙苯及其類似物；醚溶劑，諸如四氫呋喃、乙醚及其類似物；醯胺溶劑，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)及其類似物。

在某些實施例中，反應較佳在酸催化劑或路易斯酸催化劑存在下進行。適合酸包括(但不限於)羧酸類，諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、苯甲酸、反丁烯二酸及其類似物；礦物酸類，包括氫氯酸、硫酸及磷酸；磺酸類，包括甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、對甲苯

磺酸及其類似物。合適路易斯酸催化劑包括(但不限於)TiCl₄、BF₃-醚合物、Cu(OAc)₂、三氟甲磺酸銦III、ZnCl₂、三氟甲烷磺酸鏷III及其類似物。

式(IV)化合物可藉由此項技術中已知之標準技術分離及純化，諸如自適合溶劑結晶或藉由層析法。在一些實施例中，視式(II)化合物之取代模式而定，反應可產生區位異構化合物(例如若R¹ ≠ R³)。在此等環境中，在進行其他反應之前純化產物通常將為適用的。然而，在非所要異構體之量可接受的某些其他實施例中，較佳進一步處理式(IV)化合物直接用於下一步驟中，以避免高成本的分離及/或純化步驟。此外，可發現提供式(IV)化合物的一種區位異構體作為主要產物的某些取代模式及條件。

吡啶二硫化物化合物已描述於例如Alabaster等人, *Journal of the Chemical Society*, 1965, 第4974頁-第4978頁；*Journal of the Chemical Society -C*, 1970, 第78頁-第81頁；及*Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1*, 1976, 第428頁-第433頁中。此項技術中已描述R³為-NH₂之式(IV)化合物，例如美國專利第4,810,720號；第4,804,675號；第5,283,337號；第5,232,940號；第6,881,848號(均以引用的方式併入本文中)，及Clavel等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1992, 第3371頁-第3375頁。如此等公開案中所述，R³為NH₂之式(IV)化合物可藉由與鹽酸水溶液在諸如乙醇之溶劑中反應自相應4-硫氰基-5-胺基吡啶化合物製備。4-硫氰基-5-胺基吡啶化合物為已知的(參看例如*Farmaco Ed. Sci.* 1983, 38, 274-282)或藉由使4-未經取代-5-胺基吡啶化合物與硫氰酸銨在溴及乙酸存在下在-20°C至20°C之溫度下反應獲得。

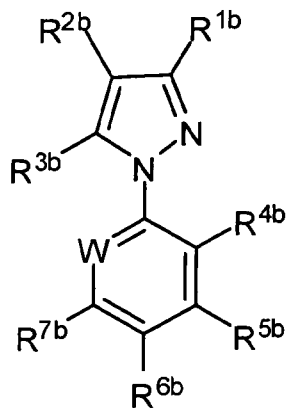
然而，申請者已發現藉由已知方法不容易獲得吡啶環5位置處之R³為碳連接之基團的式(IV)之二硫化物化合物(例如其中基團R³由碳原子連接於吡啶)，當3位置含有羰基或氰基取代基時尤其如此。此外，

用來製備相應吡啶二硫化物化合物的5位置經碳連接之基團取代的4-硫氰基吡啶化合物(尤其在3位置具有羰基或氰基者)亦不容易藉由此項技術中報導之反應條件製備。因此，本發明之式(IV)化合物之製備並不簡單，且藉由已知方法獲取此等化合物成問題。

藉由使 R^3 為 NH_2 之式(IV)化合物與全氟烷基鹵化物在還原劑存在下反應可將該等化合物轉化為 R^3 為 NH_2 ， R^2 為全氟烷基且 n 為0之式(I)化合物。此方法描述於例如美國專利第4,810,720號；第4,804,675號；第5,283,337號；第5,232,940號；第6,881,848號(均以引用之方式併入本文中)，及Clavel等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1992, 第3371頁-第3375頁中。然而，申請者已發現 R^3 不為胺基之式(IV)化合物，尤其 R^1 為羰基或氰基之化合物的反應不使用先前技術中所述用於製造式(I)化合物的反應條件進行。因此，當 R^3 不為胺基時，式(IV)之二硫化物化合物的中間物不容易獲得式(I)化合物。因此，本發明之態樣1提供用於合成 R^3 為碳連接之官能基的式(I)化合物之改良方法。使用此項技術中已知用於苯基吡啶化合物的合成方法不容易獲得此等化合物。

然而，申請者已驚奇地發現當使用式(V)化合物 R^2 -LG(較佳其中LG為鹵素原子)在作為還原劑之肆(二甲基胺基)乙烯(TDAE)存在下進行反應時， R^3 為由碳原子連接於吡啶環之官能基的式(IV)之二硫化物化合物提供式(I)化合物。

本發明之第二態樣提供用於製備式(IB)化合物之方法，其避免使用危險的次磺醯基鹵化物試劑：



(IB)

其中：

R^{1b} 為氫、氰基、鹵素、 R^{8b} 、甲醯基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 、

● $C(O)OR^{8b}$ 、 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{2b} 為 R^{8b} 或 $-S(O)_mR^{11b}$ ；

R^{3b} 為烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、雜芳基、 $R^{8b}NH$ 、 $(R^{8b})_2N$ 、 $R^{8b}O$ 、 $R^{8b}S$ 或 $R^{8b}C(O)CH_2-$ ，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硝基、氰基或 $-C(S)NH_2$ ；

● R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 及 R^{13b} 各自獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或硝基；

R^{6b} 為鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-S(O)_nR^{12b}$ 或 SF_5 ；

W 為氮或 $C-R^{13b}$ ；

R^{8b} 為烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、芳基、雜環基或雜芳基；

R^{9b} 及 R^{10b} 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、羥基或烷氧基；

R^{11b} 為烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、環烷基或鹵環烷基；

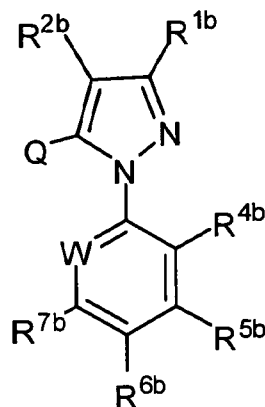
R^{12b} 為烷基或鹵烷基；

m 為 0、1 或 2；及

n 為 0、1 或 2；

其包含：

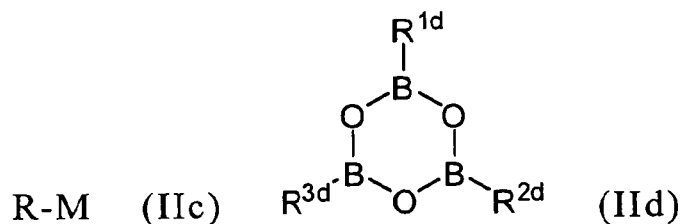
(i) 使式 (IIB) 化合物：



(IIB)

其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及 W 如上文針對式 (IB) 化合物所定義且 Q 為碘、溴、氯或鹵烷基磺酸根 ($-\text{OS}(\text{O})_2$ 鹵烷基)，包括 (但不限於) 三氟甲磺酸根 (三氟甲烷磺酸根)；

與式 (IIc) 或 (IIId) 化合物反應：



其中 R 、 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{3d} 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硝基、氰基或 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ； M 為 MgX 、 ZnX 、 RZn 、 BY_2 、 BF_3 或 SnR'_3 ； X 為碘、溴或氯； Y 為 OH 或烷氧基，或各 Y 可為烷氧基，其為二醇衍生物 $Y-(\text{CR}''\text{R}''')_a-Y$ 之一部分，其中 R'' 及 R''' 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基且

a為2、3或4；且R'為烷基或鹵烷基；

或

使式(IIB)化合物與 $R^{8b}NH_2$ 、 $(R^{8b})_2NH$ 、 $R^{8b}OH$ 、 $R^{8b}SH$ 或烯醇陰離子 $R^{8b}C(O)CH_2^-$ ，其中 R^{8b} 如針對式(IB)化合物所定義；

在過渡金屬催化劑存在下反應形成式(IB)化合物；

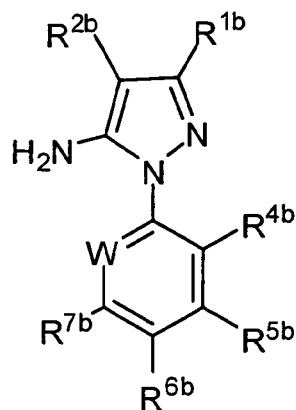
(ii) 其中若式(IB)化合物中之 R^{1b} 為 $-C(O)OR^{8b}$ 或 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ ，則視情況經由官能基轉化將 $-C(O)OR^{8b}$ 或 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 基團轉化為氰基、羥烷基、胺基烷基、二烷基胺基烷基、甲醯基、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(S)NH_2$ ，其中 R^{8b} 、 R^{9b} 及 R^{10b} 如上文針對式(IB)所定義；及

(iii) 其中若 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，則視情況氧化基團 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 及m如上文針對式(IB)化合物所定義，形成式(IB)化合物；

其中步驟ii)及iii)之順序可交換。

此項技術中已知式(IIB)化合物，其中Q為Br、Cl或I，例如EP 0 295 117及US 5,232,940中，其皆以引用的方式併入本文中。此外，此等化合物可自下文所示之式(IIIB)之5-胺基-取代之芳基吡唑化合物製備。

在該方法之一個實施例中，藉由使式(IIIB)化合物：



(IIIB)

其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及W如上文針對式(IB)化合物所定義，與Br、Cl或I來源在亞硝酸酯化合物T-ONO(其中T為氫或烷

基)或其鹽存在下反應製備Q為I、Br或Cl之式(IIB)化合物。亞硝酸酯化合物T-ONO之實例包括(但不限於)亞硝酸鹽，諸如NaNO₂，及亞硝酸烷酯，諸如亞硝酸異戊酯、亞硝酸第三丁酯及其類似物。

此項技術中已知多種5-胺基吡啶化合物，且已廣泛報導此等化合物之合成。舉例而言，可藉由應用或修改已知方法(亦即化學文獻中迄今使用或描述之方法)製備式(IIB)化合物：一般必要時在吡啶環形成之後改變取代基；或美國專利第5,232,940號；第5,618,945號；第5,306,694號；第4,772,312號；第4,804,675號；第4,614,533號；第3,402,308號；第6,620,943號；EP 0 295 117及WO 2009/077853中之一或多者中所述之方法，其均以全文引用的方式併入本文中。

此項技術中熟知胺基取代之芳基化合物經由中間物重氮鹽轉化為鹵素取代之芳基化合物。用於此轉型之一種熟知方法稱為山德邁耳反應(Sandmeyer Reaction) (參看例如Advanced Organic Chemistry, 第3版, Jerry March, Wiley-Interscience, New York; Butler, R.N., diazotization of amines, 參看Chemical Reviews, 1975, 第75(2)卷, 241-257)。山德邁耳反應涉及以氯化亞銅處理芳基重氮鹽獲得相應芳基氯。亦可使用HBr或HCl在無銅之情況下進行重氮鹽甚至鹵化物之轉化且稱為蓋特曼反應(Gatterman reaction)。亦可一個步驟中自相應胺藉由多種方法製備芳基溴及芳基氯，包括以亞硝酸酯試劑及CuCl₂或CuBr₂處理胺。此對應於自胺形成重氮鹽，隨後將中間物鹽轉化為所要芳基鹵化物。亦可自相應芳基重氮鹽藉由與適合碘來源(包括(但不限於)KI、NaI、LiI及其類似物)反應製備芳基碘。

文獻中亦已描述與吡啶化合物的某些反應。舉例而言，Colomer等人描述藉由使5-胺基-1H-吡啶-4-甲腈重氮化來合成吡啶并[3,4-d][1,2,3]三嗪-4-酮(Colomer及Moyano, Tetrahedron Lett., 2011, 52(14), 1561-1565)。Yamamoto等人描述自相應5-胺基吡啶化合物合成5-氯吡啶化

合物(J. Heterocyclic Chemistry, 1991, 28(6), 1545-1547)。Gorja等人描述自相應5-胺基吡啶化合物製備5-碘-吡啶-4-甲酸化合物，隨後進行鈀催化之炔化(Gorja等人, Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2009, 5(64))。然而，此等公開案中所述之吡啶化合物具有與式(IIIB)之苯基吡啶化合物不同的取代模式。

該方法中所用之亞硝酸酯化合物 T-ONO 的量可變化以實現式(IIIB)化合物至式(IIB)化合物的最佳轉化。在一個實施例中，每莫耳式(IIIB)化合物可使用約0.8至約5當量亞硝酸酯化合物。在另一實施例中，可使用約1.0至約4當量。在另一實施例中，可使用約1.0至約3.0當量亞硝酸酯化合物。在另一實施例中，可使用約2.0當量亞硝酸酯化合物。

在一個實施例中，Br、Cl或I來源將為HBr、HCl或HI。當使用氫鹵酸作為鹵離子來源時，可調整酸之量獲得式(IIIB)化合物至式(IIB)化合物的最佳轉化。在一個實施例中，所用氫鹵酸將為酸之水溶液。在另一實施例中，所用酸之量將為每莫耳式(IIIB)化合物約1當量至約20當量。在另一實施例中，將使用約1當量至約10當量酸。在其他實施例中，將使用約2當量至約8當量酸。在另一實施例中，將使用約3當量至約7當量酸。在本發明之一特定實施例中，將使用約5當量酸。

在另一實施例中，Br、Cl或I來源將為溴、氯或碘。

在另一實施例中，Br、Cl或I來源將為酸的鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽、銻鹽或鉀鹽。在一個實施例中，可使用溴化鈉、溴化鋰、溴化鉀或溴化銻。在另一實施例中，可使用氯化鈉、氯化鋰、氯化鉀或氯化銻。在另一實施例中，可使用碘化鈉、碘化鋰、碘化鉀或碘化銻。所用鹼金屬鹽之量可變化。在一個實施例中，每莫耳式(IIIB)化合物可使用約0.5至約10當量鹽。在另一實施例中，可使用約0.5至約5當量鹽。在另一實施例中，可使用約1.0至約3當量鹼金屬鹽。舉例而

言，在本發明之一個實施例中，發現向式(IIIB)化合物(1當量)與3當量 NaNO_2 及5當量 HBr 之反應中添加1.2當量 KBr 作為溴離子來源，在 0°C 下30分鐘及 50°C 下5小時後，達成86.5%產物形成。

在另一實施例中， Br 、 Cl 或 I 來源將為亞銅(I)或銅(II)氯化物、溴化物或碘化物。亞銅(I)或銅(II)鹵化物可以每莫耳式(IIIB)化合物催化量或化學計算量使用。在一個實施例中，可使用約0.2當量至約2當量銅鹵化物。在另一實施例中，該方法中可使用約0.3至約2當量或約0.3至約1.5當量亞銅(I)或銅(II)鹵化物。舉例而言，發現0.3當量 CuBr 與2當量 NaNO_2 及5當量 HBr 有效提供所要產物。類似地，發現1當量 CuBr 提供所要產物。在其他實施例中，發現使用0.5當量 CuBr 或 CuBr_2 提供至所要產物之有效轉化。

在另一實施例中， Br 、 Cl 或 I 來源將為溴仿、氯仿或碘仿。

在另一實施例中，使用不同 Br 、 Cl 或 I 來源之組合進行反應。舉例而言，可使用亞銅(I)鹵化物或銅(II)鹵化物及鹼金屬鹵化物鹽進行反應。在一個實施例中，以 CuBr_2 及/或 CuBr 及 KBr 進行式(IIIB)化合物提供式(IIB)化合物之反應。在另一實施例中，以 CuBr_2 及/或 CuBr 及 NaBr 進行反應。在另一實施例中，以 CuBr_2 及/或 CuBr 及 LiBr 進行反應。在另一實施例中，以 CuBr_2 及/或 CuBr 及 CsBr 進行反應。

在一個實施例中，以 CuCl_2 及/或 CuCl 及 KCl 進行式(IIIB)化合物提供式(IIB)化合物之反應。在另一實施例中，以 CuCl_2 及/或 CuCl 及 NaCl 進行反應。在另一實施例中，以 CuCl_2 及/或 CuCl 及 LiCl 進行反應。在另一實施例中，以 CuCl_2 及/或 CuCl 及 CsCl 進行反應。在另一實施例中，以 CuI_2 及/或 CuI 及 KI 進行式(IIIB)化合物提供式(IIB)化合物之反應。在另一實施例中，以 CuI_2 及/或 CuI 及 NaI 進行反應。在另一實施例中，以 CuI_2 及/或 CuI 及 LiI 進行反應。在另一實施例中，以 CuI_2 及/或 CuI 及 CsI 進行反應。

在本發明之一個實施例中，式(IIIB)化合物至式(IIB)化合物之轉化將使用每莫耳式(IIIB)化合物約2至約5當量T-ONO以及約3至約8當量氫鹵酸HX (其中X為Br、Cl或I)的組合。在另一實施例中，該方法將使用約3至約5當量T-ONO及約3至約6當量HX。在另一實施例中，該方法將使用約3當量T-ONO及約3當量HX。在另一實施例中，該方法將使用約3當量T-ONO及約5當量HX。

重氮鹽形成-鹵化反應可在獲得適合反應轉化率而無過量副產物形成的任何溫度範圍進行。反應溫度包括(但不限於)-78°C至所用溶劑之沸點，包括約-78°C至80°C，約-20°C至約80°C，約-10°C至約60°C或約0°C至約50°C。在其他實施例中，反應在約0°C至約20°C，約0°C至約30°C或約0°C至約40°C下操作。在其他實施例中，反應可在約20°C至約80°C，約30°C至約60°C或約40°C至約60°C之溫度下操作。在一個實施例中，反應在約50°C下操作。

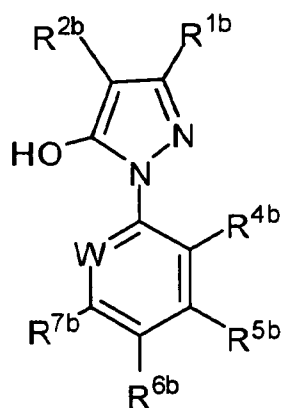
應理解，在某些實施例中，可能較佳在較低溫度下開始反應，接著使混合物升溫達到合理轉化速率。舉例而言，可能需要在低溫(諸如低於約環境溫度，包括約0°C)下添加試劑，接著使反應混合物升溫至適合溫度範圍(諸如上述溫度範圍中之一者，包括約50°C)以改良轉化速率及實現適合反應轉化率。

熟習此項技術者將能夠藉由監測隨反應進展反應混合物之組成及反應轉化率來確定獲得適合反應速率同時保持雜質形成最少的最佳反應溫度。此可使用標準層析技術進行，諸如高壓液相層析法(HPLC)及其類似技術。

在一些實施例中，可在不干擾反應或不與起始物質、產物或試劑反應的溶劑存在下進行反應。適用溶劑包括此項技術中已知的非反應性及/或非親核性有機溶劑。非親核性溶劑包括(但不限於)烴溶劑、芳族溶劑、醚、鹵化溶劑、酯溶劑、酮溶劑、醯胺溶劑、腈溶劑及其

類似物。烴溶劑包括庚烷、環己烷、甲基環己烷、異辛烷及其類似物，芳族溶劑包括(但不限於)甲苯、二甲苯、乙苯、苯甲醚及其類似物。醚包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙醚、甲基第三丁基醚、丁醚及其類似物。酯溶劑包括烷基酯，諸如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯及其類似物。腈溶劑包括乙腈及其類似物。酮溶劑包括丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異丙基酮以及其他溶劑。醯胺溶劑包括二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮及其類似物。

在另一實施例中，可藉由使下文所示在5位置具有羥基之式(IVB)化合物，其中變數 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及W如上文針對式(IB)化合物所定義，與式 $R^T S(O)_2-L$ 化合物，其中 R^T 為鹵烷基且L為離去基，反應形成Q為磺酸鹵烷基酯之式(IIB)化合物。



(IVB)

此項技術中已知在吡唑環上具有5-羥基之苯基吡唑化合物，例如WO 01/40195、US 6,569,886、EP 0 385 809及US 5,047,550中，其均以引用的方式併入本文中。此外，可藉由在酸性介質中以水處理中間物重氮鹽製備在吡唑環之5位置具有5-羥基之苯基吡唑化合物(參看Advanced Organic Chemistry, 第3版, Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 第601頁)。當然，可使用其他製備5-羥基取代化合物之方法。

在一些實施例中，L可為三氟甲磺酸根-OS(O)₂CF₃。適合試劑包括(但不限於)三氟甲烷磺酸酐、*N*-苯基-雙(三氟甲烷)磺醯亞胺、*N*-(5-氯-2-吡啶基)雙(三氟甲烷)磺醯亞胺、三氟甲烷磺酸2-氯吡啶鎊(包括在樹脂載體上)及*N*-(4-第三丁基苯基)雙(三氟甲烷磺醯亞胺)及其類似物。

式(IVB)化合物與R^TS(O)₂-L之反應可在適合非反應性溶劑中進行，包括上文提供之非反應性烴溶劑、芳族溶劑、醚、鹵化溶劑、酯溶劑、酮溶劑、醯胺溶劑、腈溶劑及其類似物。

反應可在適合溫度下進行以實現至產物之所要轉化，包括(但不限於)-78°C至溶劑沸點。適合溫度範圍可包括(但不限於)約-78°C至100°C，約-78°C至約80°C，約-78°C至約50°C，約-78°C至約30°C，約-78°C至約20°C，約-78°C至0°C，約-78°C至約-20°C。在其他實施例中，反應在約-20°C至約20°C，約-20°C至約10°C或約-20°C至約0°C下操作。如上文所述，應理解，在某些實施例中可能較佳在較低溫度下開始反應，接著使混合物升溫達到合理轉化速率。

在式(IIIB)化合物形成式(IIB)化合物之反應完成後，可處理反應混合物以淬滅試劑且自反應混合物純化所要產物。可使用此項技術中已知的任何適合處理程序移除淬滅且移除過量試劑及分離產物。此項技術中已知芳基或雜芳基胺製造相應鹵化物之反應的適合處理程序且熟習此項技術者將能夠確定適合程序。

在一個實施例中，濃縮反應混合物以移除過量反應溶劑及/或以另一溶劑置換反應溶劑來純化及分離產物。舉例而言，可能需要以不混溶溶劑置換與水混溶之溶劑，使得混合物可以水萃取以移除水溶性組分。因此，在一個實施例中，蒸餾反應混合物以移除一部分反應溶劑且添加不與水混溶之第二溶劑。此項技術中熟知不與水混溶之溶劑且包括烴溶劑、醚溶劑、酯溶劑、芳族溶劑、鹵化溶劑及其類似物。

在一個實施例中，藉由蒸餾移除反應溶劑且置換為醚溶劑，諸如甲基第三丁基醚。

所得混合物接著可以水性洗滌液洗滌以淬滅及自混合物移除氧化組分及酸性組分。在一個實施例中，混合物可以硫代硫酸鈉 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 水溶液洗滌以移除氧化副產物，諸如溴。在另一實施例中，混合物可以稀鹼性水溶液洗滌移除酸性組分。適合鹼包括鹼金屬碳酸鹽及碳酸氫鹽、氫氧化物以及其他鹼。在另一實施例中，混合物可以水及鹽水進一步洗滌。

在另一實施例中，反應混合物可藉由使混合物經適合過濾器過濾移除固體物質，且可藉由此項技術中已知的技術純化產物。

視規模而定，可濃縮所得有機溶液提供固體，其可藉由層析法或再結晶進一步純化，或可處理混合物以使固體自溶液中直接結晶析出。

在另一實施例中，冷卻反應混合物，接著藉由蒸餾除去一部分反應溶劑濃縮。溶劑可置換為另一溶劑，產物在冷卻時將自該溶劑中結晶。轉換溶劑後，可加熱混合物以溶解全部固體，接著冷卻以結晶析出產物。在一個實施例中，移除反應溶劑且置換為異丙醇。在一個實施例中，當混合物冷卻至環境溫度或更低溫度時，所要產物在適合濃度下自異丙醇中結晶。此項技術中亦熟知鹵基取代之芳基或雜芳基化合物與多種親核試劑的產生經取代芳基或雜芳基化合物的過渡金屬催化之偶合反應(參看例如：「Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions」, Wiley-VCH publishers, 1998, F. Diedrich及P.J. Stang, 第4章, T.N. Mitchell；「Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis」, L. Kurti, B. Czako編, Elsevier Academic Press, 2005；Suzuki等人, *Tetrahedron Letters* 20 (36): 3437-3440；Corriu, R. J. P. 及 Masse, J. P., *Journal of the Chemical Society, Chemical*

Communications 1972, (3): 144a ; Suzuki, A.等人 *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457 ; Kumada, Makoto等人, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (12): 4374-4376 ; Stille, J. K.等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636 ; E-I. Negishi等人, *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* **1977**, (19): 683 ; Heck, R.F.等人, *J. Org. Chem.*, 1972, **37** (14): 2320-2322 ; Heck, R.F., *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146 ; Heck, R.F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009 ; Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*: 46-49 ; Hartwig, J.F., *Pure Appl. Chem* **1999**, *71* (8): 1416-1423 ; Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Topics in Curr. Chem.* **2002**, *219*: 131-209 ; Buchwald等人, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 805-818 ; Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 852-860)。WO 2008/005489及US 2008/0031902 描述5-溴取代之吡啶化合物與三丁基乙烯基錫烷在肆(三苯膦)鈀存在下產生5-乙基取代之化合物的反應，5-乙基取代之化合物隨後還原形成5-乙基取代之化合物。然而，此金屬催化之反應未用於在一個步驟中在吡啶環之5位置直接引入烷基取代基。

在一個實施例中，該方法步驟(i)中之過渡金屬催化劑為鈀催化劑。在另一實施例中，金屬催化劑為銅催化劑。在另一實施例中，金屬催化劑為鎳或銻催化劑。在另一實施例中，催化劑為錳催化劑，包括(但不限於) MnCl_2 。

此項技術中熟知鈀催化劑且包括Pd(0)及P(II)來源。在一個實施例中，鈀/碳可用作催化劑。在另一實施例中，可使用鈀催化劑物質，其通常將包括結合於鈀金屬之一或多個配位體。

此項技術中已知多種配位體，包括膦配位體，其通常較佳(參看例如C. Amatore及A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180及511-528)。適用於該方法中之膦配位體包括(但不限於)三苯膦、三(鄰甲苯基)膦(CAS號6163-58-2)、三(2-呋喃基)膦(CAS號5518-52-5)、1,2-雙

(二苯膦基)乙烷(dppe, CAS號1663-45-2)、1,4-雙(二苯膦基)丁烷(dppb)、2,3-雙(二苯膦基)丁烷(Chiraphos)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(Xantphos)、1,2-雙(2,5-二甲基磷啉基)苯(Me-DuPhos)、二苯膦基]乙基二環己基膦(Josiphos)、雙(二苯膦基)甲烷(dppm, CAS號2071-20-7)、1,4-雙(二苯膦基)丁烷(CAS號7688-25-7)、1,3-雙(二苯膦基)丙烷(dppp, CAS號6737-42-4)、1,2-雙(二環己基膦基)乙烷(dcpe, CAS號23743-26-2)、三環己基膦(CAS號2622-14-2)、三丁基膦(CAS號998-40-3)、三-第三丁基膦(CAS號13716-12-6)、參(五氟苯基膦)(CAS號1259-35-4)、參(2,4,6-三甲基苯基)膦(CAS號23897-15-6)、2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(binap)、(2-聯苯)二-第三丁基膦(CAS號224311-51-7)、(2-聯苯)二環己基膦(CAS號247940-06-3)、2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(「第三丁基XPhos」, CAS號564483-19-8)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(「Sphos」, CAS號657408-07-6)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(「DavePhos」, CAS號213697-53-1)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(「Xphos」, CAS號564483-18-7)及其類似物。

此外，鈀偶合反應可使用N-雜環碳烯配位體進行(參看例如 Hillier, A.C.等人, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 69-82)，包括(但不限於)氯化1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑鎊(CAS號141556-45-8)、氯化1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎊(CAS號250285-32-6)、四氟硼酸1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎊(CAS號282109-83-5)、四氟硼酸1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑鎊(CAS號141556-45-8)及其類似物。

催化劑可衍生自預先形成之錯合物，諸如 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ 、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ (二氯化[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈀(II))及其類似物，或催化劑可自鈀來源(包括(但不限於) PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 及其類似物)與適合配位體之組

合原位形成。在一個實施例中，催化劑為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。在另一實施例中，向反應混合物中添加諸如二異丙基乙胺、三乙胺或其類似物之胺鹼來穩定催化劑。

在另一實施例中，鈀催化劑可為鈀/木炭。多種類型之鈀/木炭催化劑可自Johnson-Matthey及其他來源購得。

在另一實施例中，催化劑將為載體鈀催化劑。此等催化劑包括載於包括金屬結合部分之聚合物載體上的金屬(諸如鈀)。在一個實施例中，載體聚合物為鈀/聚合物基纖維，包括(但不限於)聚烯烴基纖維，諸如來自Johnson-Matthey的Smopex[®]聚烯烴基纖維。

在另一實施例中，載體催化劑為聚合物錨定之均質催化劑，其中鈀金屬共價結合於聚合物鏈，該聚合物鏈可進一步連接於不溶於常見有機溶劑中的惰性聚烯烴纖維。適合載體催化劑包括以商標名稱FibreCat[®]自Johnson-Matthey出售者，尤其Johnson-Matthey出售之1000系列FibreCat[®]載體聚合物。當然，可使用其他類型之載於聚合物載體上的鈀催化劑，包括(但不限於)基於聚苯乙烯之載體催化劑及其類似物。

在一些實施例中，需要自存在催化劑之溶劑及/或溶液移除氧，以避免配位體氧化及催化劑去穩定。此可以此項技術中已知的任何方式進行，諸如藉由交替地向混合物施加真空，隨後引入氮氣或另一適合惰性氣體使混合物脫氣。或者，可將氮氣或另一惰性氣體鼓泡通過含有催化劑之溶劑或溶液。

在該方法之一些實施例中，當步驟(i)之反應使用式(IIc)化合物(其中M為 BY_2)或式(IIId)化合物進行時，除催化劑外，可能必需向反應混合物中添加適合鹼。適合鹼包括(但不限於)鹼金屬氫氧化物或醇鹽，諸如 NaOH 、 LiOH 及 KOH ；鹼土金屬氫氧化物或醇鹽；鹼金屬碳酸鹽，包括鈉、鉀及銣碳酸鹽；鹼土金屬碳酸鹽；鹼金屬及鹼土金屬

磷酸鹽；鹼金屬乙酸鹽；鹼土金屬乙酸鹽；及胺鹼，諸如三烷基胺，包括(但不限於)三乙胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)；1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-3-烯(DBN)；1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)及其類似物。

在一個實施例中，該方法之步驟(i)包含使Q為溴或碘之式(IIB)化合物反應。在另一實施例中，該方法之步驟(i)包含使Q為三氟甲磺酸酯之式(IIB)化合物反應。

在另一實施例中，該方法之步驟(i)包含使Q為溴、碘或三氟甲磺酸酯之式(IIB)化合物與式(IIc)化合物(其中M為 ZnX 、 RZn 或 BY_2 ；X為溴或氯；R為視情況經一或多個鹵素原子取代之甲基或乙基；且Y為OH或烷氧基)反應。

在另一實施例中，該方法之步驟(i)包含使Q為溴、碘或三氟甲磺酸酯之式(IIB)化合物與式(IIId)化合物(其中 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{3d} 獨立地為 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 鹵烷基)反應。

熟習此項技術者將顯而易見本發明方法可經調適以用於藉由針對式(IIB)、(IIIB)或(IVB)化合物中之變數 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及W選擇適當基團來製備某些具有某些較佳取代模式之式(IB)之芳基吡啶化合物。

熟習此項技術者亦將瞭解，在本文所述方法之範疇內，所採用合成步驟之順序可變化且將尤其視諸如特定基質中存在的其他官能基之性質、關鍵中間物之可用性及欲採用之保護基策略(若存在)之因素而定(參看例如「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」，Greene及Wuts編，Wiley-Interscience, (1999))。明顯地，該等因素亦將影響用於該等合成步驟之試劑的選擇。

步驟(i)中之鈹偶合反應通常在不干擾反應之溶劑中進行。適用溶劑包括(但不限於)烴溶劑、芳族溶劑、醚、鹵化溶劑、酯溶劑、酮

溶劑、醯胺溶劑、腈溶劑及其類似物。烴溶劑包括庚烷、環己烷、甲基環己烷、異辛烷及其類似物，芳族溶劑包括(但不限於)甲苯、二甲苯、乙苯、苯甲醚及其類似物。醚包括(但不限於)四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙醚、甲基第三丁基醚、丁基醚、二噁烷及其類似物。酯溶劑包括烷基酯，諸如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯及其類似物。腈溶劑包括乙腈及其類似物。酮溶劑包括丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異丙基酮以及其他溶劑。醯胺溶劑包括二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮及其類似物。

在一些實施例中，在該方法之步驟(i)中，式(IIc)化合物將以式(IIb)化合物之量計約0.8至約5莫耳當量存在。在一些實施例中，該方法之步驟(i)中所用式(IIc)化合物之量相較於式(IIb)化合物將莫耳過量，使得可獲得最佳反應轉化率及產量。在一些實施例中，式(IIc)化合物將以約1.0至約5莫耳當量、約1.0至約3莫耳當量、約1.0至約2當量或約1.0至約1.5莫耳當量之量存在。在另一實施例中，式(IIc)化合物之量將為約1.0至約1.3莫耳當量。

在其他實施例中，在該方法之步驟(i)中，式(IId)化合物將以式(IIb)化合物之量計約0.3至約5莫耳當量存在。在另一實施例中，式(IId)化合物將以約0.3至約2當量存在。在一些實施例中，該方法之步驟(i)中所用的式(IId)化合物之量相較於式(IIb)化合物將略微莫耳過量，使得可獲得最佳反應轉化率及產量。在一些實施例中，式(IId)化合物將以約1.0至約2莫耳當量、約1.0至約1.5當量、約1.0至約1.3莫耳當量或約1.0至約1.2莫耳當量之量存在。

在另一實施例中，步驟(i)中之式(IId)化合物之量將以式(IIb)化合物計小於1莫耳當量存在，因為式(IId)化合物含有三個可能參與反應之甲基。在一個實施例中，式(IId)化合物將以式(IIb)化合物的約0.3

至約1.0莫耳當量存在。在另一實施例中，式(II_d)化合物將以式(II_B)化合物的0.3至0.9當量，約0.5至約0.9當量或約0.7至約0.9莫耳當量存在。

在一些實施例中，用於該方法之步驟(i)的催化劑之量為式(II_B)之吡啶化合物的約0.001至約0.5莫耳當量，約0.01至約0.5當量，約0.01至約0.25當量，約0.01至約0.15當量或約0.01至約0.1當量。在其他實施例中，所用催化劑之量為約0.01至約0.05，約0.01至約0.025當量或約0.025至約0.075當量。在一個實施例中，使用約0.05莫耳當量鈀催化劑。

在一些實施例中，若反應混合物中使用鹼，則可能需要使用過量鹼。在一些實施例中，所用鹼之量為式(II_B)之吡啶化合物的約0.5至約20莫耳當量。在其他實施例中，鹼之量為約1至約10當量，約1至約8當量或約1至約5當量。在其他實施例中，所用鹼之量為約2至約8當量，約3至約7當量或約3至約5當量。

在本發明之另一實施例中，可在不分離或純化任何中間物下，在一個步驟中自式(II_B)之5-胺基化合物製備式(II_A)化合物。在一個實施例中，式(II_B)化合物轉化為重氮鹽，該重氮鹽可在鈀催化劑存在下參與式(II_c)或(II_d)化合物之偶合反應。在另一實施例中，式(II_B)化合物可自式(II_B)化合物形成且未進行分離即直接與式(II_c)或(II_d)化合物反應。

在形成式(II_A)化合物之反應完成後，可處理反應混合物以移除過量試劑及自反應混合物純化所要產物。可採用此項技術中已知的任何適合處理程序來淬滅及移除過量試劑，及純化及分離產物。

在一個實施例中，混合物可添加至水或水溶液中，且混合，以將非所要組分萃取至水層中。可分離各層且以有機溶劑反萃取水層。合併之有機層可使用鹽水進一步洗滌。

視規模而定，可濃縮所得有機溶液以提供固體，其可藉由層析法或再結晶進一步純化。在另一實施例中，可進一步加工所處理之混合物，使固體直接自溶液中結晶析出。

在一個實施例中，反應混合物可使用活性碳處理，以移除雜質及鈀催化劑。在一段合適時間後，可過濾混合物，以移除活性碳及雜質。在一些實施例中，可通過合適過濾介質(諸如矽藻土(Celite®))之濾餅過濾，來幫助移除活性碳及雜質。

在另一實施例中，藉由蒸餾除去一部分溶劑來濃縮濾液。可加熱混合物以溶解固體，接著緩慢冷卻以使產物自溶液中結晶。在另一實施例中，溶劑可置換為另一溶劑，讓產物在冷卻時自該溶劑中結晶。產物與適當溶劑依適合濃度混合後，可加熱混合物以溶解全部固體，接著緩慢冷卻以使產物結晶析出。在一個實施例中，當混合物冷卻至環境溫度或更低溫度時，所要產物在合適濃度下自異丙醇中結晶。

在一個實施例中，本發明方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{1b} 為氫、氰基、鹵素、 R^{8b} 、甲醯基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 、 $-C(O)OR^{8b}$ 、 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{2b} 為 R^{8b} 或 $-S(O)_mR^{11b}$ ；

R^{3b} 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 鹵環烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_5-C_{14} 雜芳基、 C_5-C_{14} 雜環基、 $R^{8b}NH$ 、 $(R^{8b})_2N$ 、 $R^{8b}O$ 、 $R^{8b}S$ 或 $R^{8b}C(O)CH_2-$ ，其中各 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_5-C_{14} 雜環基或 C_5-C_{14} 雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷氧基、胺基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_1-C_6 二烷基胺基、硝基、氰基或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 及 R^{13b} 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6

鹵烷基、氰基或硝基；

R^{6b} 為鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-S(O)_nR^{12b}$ 或 SF_5 ；

W 為氮或 $C-R^{13b}$ ；

R^{8b} 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 鹵環烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 鹵烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 鹵炔基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_5-C_{14} 雜環基或 C_5-C_{14} 雜芳基；

R^{9b} 及 R^{10b} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、羥基或 C_1-C_6 烷氧基；

R^{11b} 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 鹵烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 鹵炔基、 C_3-C_8 環烷基或 C_3-C_8 鹵環烷基；

R^{12b} 為 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

m 為 0、1 或 2；及

n 為 0、1 或 2。

在另一實施例中，該方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{1b} 為氰基、 $-C(O)OR^{8b}$ 、 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ；

R^{3b} 為 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵烷基；

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 及 R^{13b} 各自獨立地為氫或鹵素；

R^{6b} 為 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 鹵烷氧基或 SF_5 ；

W 為 $C-R^{13b}$ ；

R^{8b} 為 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{9b} 及 R^{10b} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{11b} 為 C_1-C_3 鹵烷基；

R^{12b} 為 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

m 為 0、1 或 2；及

n 為0、1或2。

在本發明之另一實施例中，該方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{1b} 為氰基或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ；

R^{3b} 為視情況經1至5個鹵素原子取代的甲基或乙基；

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 及 R^{13b} 各自獨立地為氫或鹵素；

R^{6b} 為 C_1 - C_6 鹵烷基；

W 為 $C-R^{13b}$ ；

R^{11b} 為 CF_3 、 $CClF_2$ 或 CCl_2F ；

M 為0、1或2；及

n 為0、1或2。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{1b} 為氰基、 $-C(O)R^{8b}$ 、 $-C(O)OR^{8b}$ 、 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 或 $-C(S)NH_2$ 。

在本發明第二態樣之另一實施例中，本發明方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{3b} 為視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基。

在本發明第二態樣之另一實施例中，本發明方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{3b} 為視情況經1至5個鹵素原子取代之甲基或乙基。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 為 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 鹵烷基。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式(1B)化合物，其中 R^{3b} 為甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 CF_3 、乙基、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 或 $-CHFCH_2CF_3$ ； W 為 CR^{13b} ； R^{4b} 及 R^{13b} 為鹵素； R^{5b} 及 R^{7b} 為氫；且 R^{6b} 為 CF_3 。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 為甲基、乙基、 $-CF_3$ 、 $-CCl_2F$ 或 $-CF_2Cl$ 。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{1b} 為氰基、 $-C(O)R^{8b}$ 、 $-C(O)OR^{8b}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 或 $-C(S)NH_2$ ；且 R^{3b} 為視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{1b} 為氰基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；且 R^3 為視情況經 1 至 5 個鹵素原子取代之甲基或乙基。

在本發明第二態樣之另一實施例中，本發明方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{1b} 為氰基； R^3 為視情況經 1 至 5 個鹵素原子取代之甲基或乙基；且 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 為 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 鹵烷基。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{1b} 為氰基； R^{3b} 為甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 CF_3 、乙基、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 或 $-CHFCH_2CF_3$ ；且 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 為甲基、乙基、 $-CF_3$ 、 $-CCl_2F$ 或 $-CF_2Cl$ 。

在本發明第二態樣之一個實施例中，本發明方法可用於製備式 (IB) 化合物，其中 R^{1b} 為氰基； R^{3b} 為甲基或乙基；且 R^{2b} 為 $-S(O)_mR^{11b}$ ，其中 R^{11b} 為 CF_3 、 $-CCl_2F$ 或 $-CF_2Cl$ 。

熟習此項技術者將顯而易見，可藉由進一步精製化合物中存在之官能基來製備某些式 (I) 及 (IB) 化合物，例如藉由使用熟知官能基轉型將吡啶環的 3 或 5 位置之酯 $-C(O)OR^{8b}$ 轉化為羧酸、羧甲基、醯胺及其類似物。此外，如美國專利第 7,759,381 號中所述，可藉由水解成羧酸，形成醯胺及以脫水劑(諸如 $SOCl_2$)處理醯胺將酯基轉化為氰基。可藉由以硫化氫處理自相應氰基形成基團 $-C(S)NH_2$ ，如美國專利第

6,265,430號及第6,518,296號中所述，其以全文引用之方式併入本文中。

在本發明之另一實施例中，藉由使 R^3 及 R^{3b} 分別為經甲基之相應式(I)及(II)化合物與鹵化試劑(包括溴化試劑，諸如溴或N-溴丁二烯亞胺與三苯膦、氫溴酸之混合物；或氟化試劑，諸如三氟化二甲基胺基硫、三氟化二乙基胺基硫(DAST™)或三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(Deoxofluor™))反應形成 R^3 及 R^{3b} 為鹵甲基之式(I)及(II)化合物。反應一般在諸如二氯甲烷、氯仿之溶劑中且一般在 -100°C 至 40°C 之溫度下進行。該等方法之概述見於Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, R.C. Larock, 第353頁-第360頁中。

修飾式(I)及(II)化合物中之官能基的官能基修飾步驟包括(但不限於)：

- (a) 酯或醯胺水解成羧酸 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；
- (b) 脫羧基步驟；
- (c) 羧酸與胺偶合形成醯胺；
- (d) 羧酸轉化為醯基鹵；
- (e) (i) $-\text{CO}_2\text{H}$ 部分還原成 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；
- (ii) 形成 $-\text{CHO}$ 之氧化步驟；
- (iii) 甲醯基、酯基或醯胺基與烷基或芳基金屬親核試劑(諸如格林納試劑(Grignard reagent)(例如 $R^8\text{-Mg-鹵素}$ 或 $R^{8b}\text{-Mg-鹵素}$)或有機鋰試劑(例如 $R^8\text{-Li}$ 或 $R^{8b}\text{-Mg-鹵素}$ ，其中 R^8 及 R^{8b} 如上文針對式(I)或(II)所定義)反應；
- (iv) 額外氧化步驟；或
- (ia) $-\text{CO}_2\text{H}$ 部分與試劑反應形成相應N-甲氧基-N-甲基醯胺(韋恩瑞波醯胺(Weinreb amide))；及
- (iia) 與諸如格林納試劑之烷基或芳基金屬親核試劑(例如

R^8 -Mg-鹵素或 R^{8b} -Mg-鹵素，其中 R^8 及 R^{8b} 如上文針對式(I)或(IB)所定義)或有機鋰試劑(例如 R^8 -Li或 R^{8b} -Li，其中 R^8 及 R^{8b} 如上文針對式(I)或(IB)所定義)反應。

March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (第6版), Michael B. Smith 及 Jerry March 編, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), 第1448頁, (2007)中描述自韋恩瑞波醯胺的一般酮形成。

在一個實施例中，在吡唑環的3及/或5位置上具有羧基- CO_2H 之式(I)或(IB)化合物的脫羧基提供相應位置為氫的化合物。

在本發明之另一實施例中，脫羧基步驟之後進行鹵化步驟提供式(I)或(IB)化合物，其中吡唑環上的相應位置為鹵素原子。脫羧基之後進行鹵化的一般方法之實例為Morimoto等人，「Synthesis of Halosulfuron-methyl via Selective Chlorination at 3- and/or 5-position of Pyrazole-4-carboxylates」, *J. Het. Chem.*, 34: 537-540 (1997)。

在本發明之另一實施例中，使具有羧酸取代基之式(I)或(IB)化合物與胺 HNR^9R^{10} 或 $HNR^{9b}R^{10b}$ ，其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{9b} 及 R^{10b} 如上文針對式(I)及(IB)所定義，在諸如二環己基碳化二亞胺及其類似物之偶合劑存在下反應形成式(I)化合物，其中 R^1 及/或 R^3 為 $CONR^9R^{10}$ ；或式(IB)化合物，其中 R^{1b} 及/或 R^{3b} 為 $CONR^{9b}R^{10b}$ 。此轉型之一般描述描述於*March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure* (第6版), Michael B. Smith 及 Jerry March 編, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), 第1430頁-第1434頁 (16-74 - Acylation of Amines by Carboxylic Acids - Amino-de-hydroxylation), (2007)中。

在本發明之另一實施例中，官能基修飾法包含使 R^1 及/或 R^3 為 $C(O)NH_2$ 之式(I)化合物或 R^{1b} 為 $C(O)NH_2$ 之式(IB)化合物與諸如亞硫醯

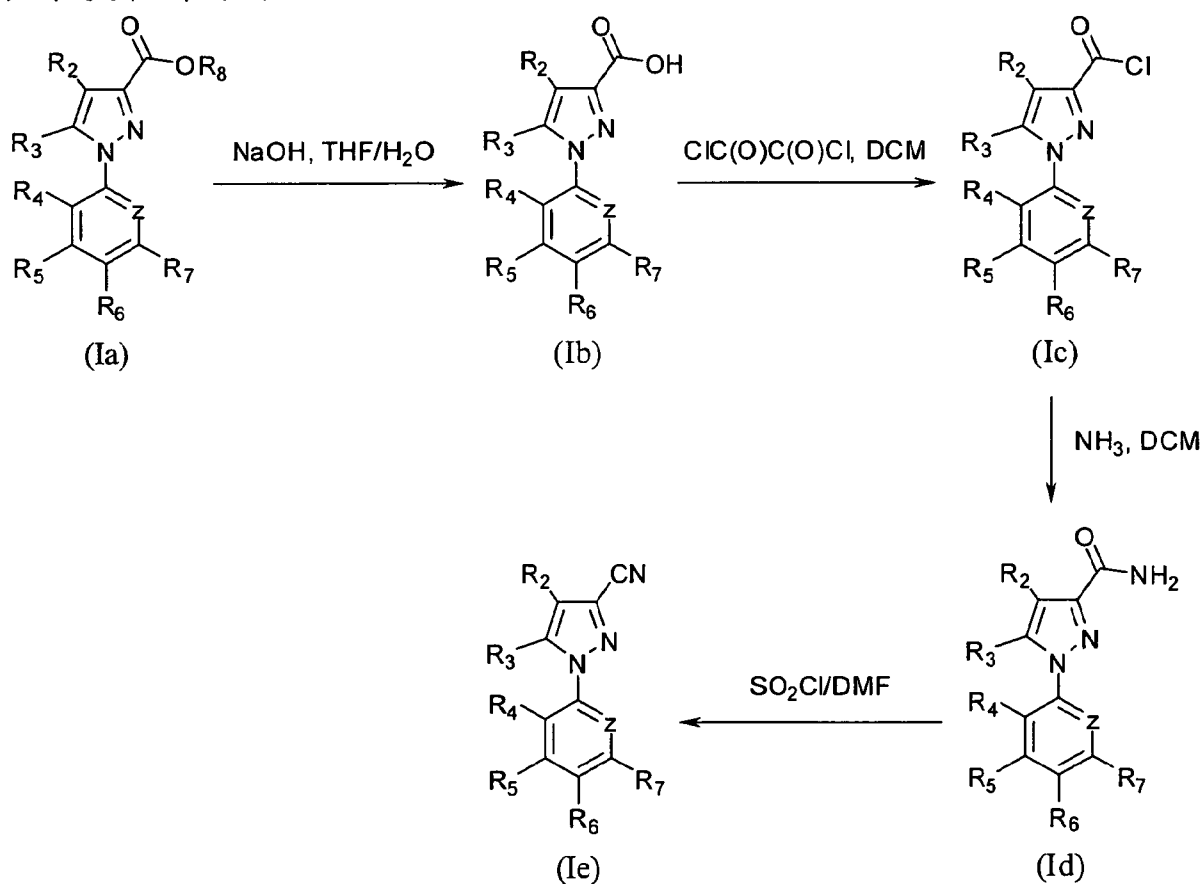
氨、乙二醯氨及其類似物之脫水劑反應形成 R^1 及/或 R^3 為氰基之式(I)化合物或 R^{1b} 為氰基之式(II)化合物。此轉型之一般描述描述於 *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure* (第6版), Michael B. Smith 及 Jerry March 編, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), 第1549頁-第1550頁 (17-30 - Dehydration of Unsubstituted Amides - *N,N*-dihydro-*C*-oxo-bielimination), (2007)中。

在本發明之另一實施例中, 該方法進一步包含使 R^1 及/或 R^3 為醯胺- $C(O)NH_2$ 之式(I)化合物或 R^{1b} 為 $-C(O)NH_2$ 之式(II)化合物與2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(稱為勞森試劑(*Lawesson's reagent*))及相關試劑反應形成 R^1 及/或 R^3 為 $C(S)NH_2$ 之式(I)之硫醯胺或 R^{1b} 為 $C(S)NH_2$ 之式(II)化合物。此轉型之一般描述描述於 *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure* (第6版), Michael B. Smith 及 Jerry March 編, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), 第1277頁-第1278頁 (16-11 - The Addition of H_2S and Thiols to Carbonyl Compounds - *O*-Hydro-*C*-mercapto-addition), (2007)中。

在本發明之另一實施例中, 該方法包含: (i) 吡啶環上的 $-CO_2H$ 部分還原成 $-CH_2OH$; (ii) $-CH_2OH$ 部分氧化形成 $-CHO$ 部分; (iii) $-CHO$ 部分與格林納試劑(例如 R^8-Mg -鹵素或 $R^{8b}-Mg$ -鹵素)或有機鋰試劑(R^8-Li 或 $R^{8b}-Li$)反應; 及(iv) 額外氧化步驟。

在本發明之另一實施例中, 該方法另外包含: (i) 吡啶環上的 $-CO_2H$ 部分還原成 $-CH_2OH$; (ii) $-CH_2OH$ 部分氧化形成式(IIa)化合物中之 $-CHO$ 部分; (iii) 與格林納試劑(例如 R^8-Mg -鹵素或 $R^{8b}-Mg$ -鹵素)或有機鋰試劑(例如 R^8-Li 或 $R^{8b}-Li$)反應; 及(iv) 所得羥基部分之額外還原步驟獲得 R^1 及/或 R^3 為 R^8 之式(I)化合物或 R^{1b} 為 R^{8b} 之式(II)化合物。

在本發明之一個較佳實施例中，其中式(I)化合物中之 R^1 為 $-C(O)OR^8$ 或式(II)化合物中之 R^{1b} 為 $-C(O)OR^8$ ，化合物進一步衍生，經由4步驟方法將酯基轉化為CN基團，其中步驟1包含水解酯基形成羧酸，步驟2包含使羧酸與鹵化劑反應形成酰基鹵，步驟3包含使酰基鹵與氨反應形成未經取代之酰胺基 $-C(O)NH_2$ ，及步驟4包含使帶有未經取代之酰胺基的化合物與諸如 $SOCl_2$ 之脫水劑反應形成在吡唑環之3位置處經氰基取代的式(I)或(II)化合物。此方法描述於以引用之方式併入本文中的Lee等人之美國專利第7,759,381 B2號，且針對式(I)化合物在以下流程中說明：



本發明所用之酸、鹼及溶劑以及個別方法步驟(諸如烷基化、格林納反應/試劑、鹵化及氧化)對一般技術人員將顯而易見(例如 *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (第5版), Furniss 等人, Longman Scientific & Technical (1989); *Protective Groups in Organic Synthesis* (第3版), Greene & Wuts, Wiley Interscience (1999); *March's*

Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (第6版), March & Smith, Wiley, (2007); *Advanced Organic Chemistry (Part A - Structure and Mechanisms - 第4版)*, Carey & Sundberg, Springer Science (2000); *Advanced Organic Chemistry (Part B - Reaction and Synthesis - 第4版)*, Carey & Sundberg, Springer Science (2001); *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Kurti及Czako, Academic Press (2005)。

本發明藉由以下進一步說明本發明的非限制性實例進一步描述，且不欲或不應解釋為限制本發明之範疇。

實例

所有溫度均以攝氏度為單位給出，室溫意謂20至25°C。試劑購自商業來源或遵照文獻程序製備。

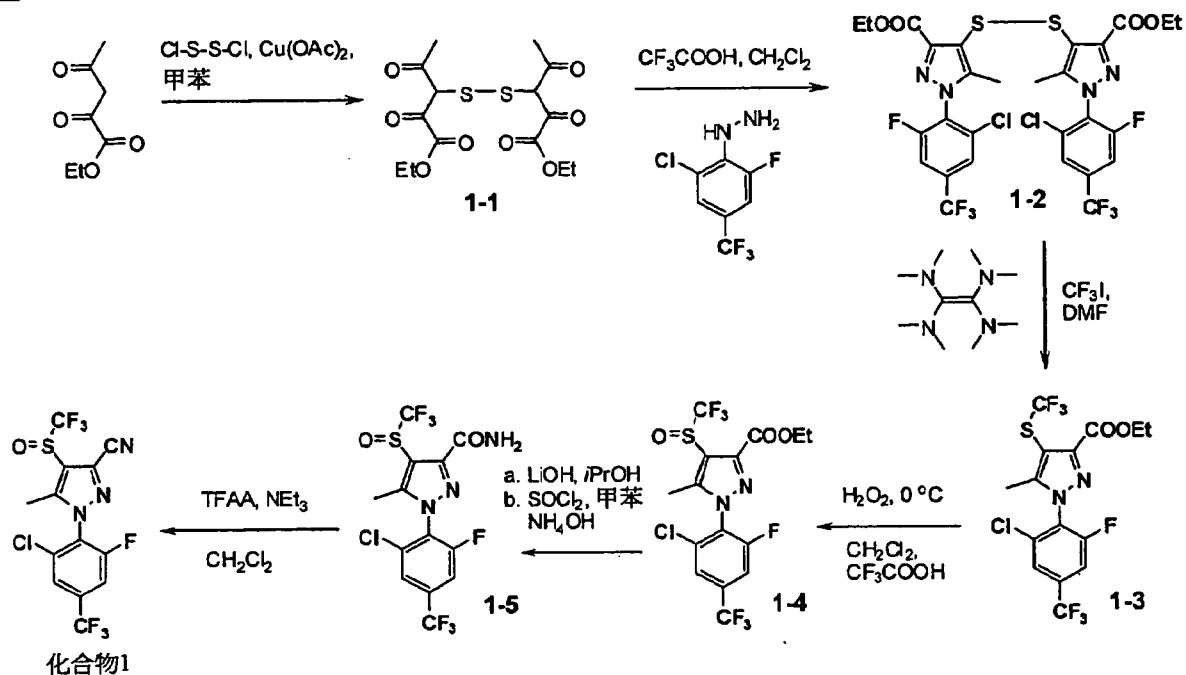
除非另外註釋，否則藉由將粗殘餘物溶解於少量適當溶劑(較佳純化中所用之溶劑)中且經由裝填矽膠之管柱溶離混合物來進行管柱層析純化。在一些情況下，藉由Chromeleon™軟體管理之HPLC純化系統使用50 mm Varian Dynamax HPLC 21.4 mm Microsorb Guard-8 C8管柱純化化合物。分析所得溶離份，適當時合併，接著蒸發提供經純化物質。

於Varian INOVA NMR光譜儀[400 MHz (1H)及377 MHz (19F)]上記錄質子及氟磁共振(分別1H NMR及19F NMR)譜。所有光譜均在指定溶劑中測定。化學位移參考1H NMR之各別溶劑峰的殘餘質子峰以四甲基矽烷(TMS)低場的ppm報導。質子間偶合常數以赫茲(Hz)報導。使用ThermoFinnigan AQA MS ESI儀，使用Phenomenex Aqua 5 micron C18 125A 50 × 4.60 mm管柱及經3分鐘H₂O中55% MeOH: 1% CH₃CN至100% MeOH之線性梯度獲得LC-MS譜。保持100% MeOH持續2分鐘。使用Thomas Hoover毛細熔點設備測定熔點且未校正。

實例1：製備1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺基-噻基-1H-吡唑-3-甲腈(化合物1)

使用如流程1中所描繪及下文所述之本發明第一態樣之方法製備化合物1。

流程1



3-(1-乙氧基乙二噻基-2-側氧基-丙基二硫基)-2,4-二側氧基-戊酸乙酯 (1-1)

在 7°C 下，向二側氧基正戊酸乙酯(20 g, 126 mmol)於甲苯(300 mL)中之經充分攪拌之溶液中添加乙酸銅(II) (27.5 g, 151 mmol)且所得混合物在 7°C 下攪拌1.5小時，接著冷卻至 0°C 。在 0°C 下，向混合物中緩慢添加一氯化硫(9.4 g, 70 mmol)且在 0°C 下再攪拌反應混合物2.5小時。向反應混合物中添加鹽酸水溶液(1 N, 350 mL)且所得混合物在室溫下攪拌16小時。過濾反應混合物，分離濾液之各層且以甲苯萃取水層。減壓濃縮經合併之有機層。以乙醇(110 mL)稀釋殘餘物。藉由抽吸過濾收集所得沈澱物且以乙醇洗滌獲得呈綠色固體狀之3-(1-乙氧基乙二噻基-2-側氧基-丙基二硫基)-2,4-二側氧基-戊酸乙酯(13.5

g, 36 mmol, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 6H), 2.46 (s, 6H), 3.74 (m, 2H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 4H)。

苯基吡啶二硫化物(1-2)

在0°C下，向2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基肼(7.3 g, 42 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(18.6 g, 160 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物1小時且添加3-(1-乙氧基乙二醯基-2-側氧基-丙基二硫基)-2,4-二側氧基-戊酸乙酯(7.2 g, 19 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物1小時，隨後緩慢升溫至室溫。減壓蒸發揮發物。藉由管柱層析，以庚烷/EtOAc溶離純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之所要產物(2)(7.5 g, 11 mmol, 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 - 1.43 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.37 - 4.50 (m, 4H), 7.47 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.8 (d, *J*=7.9 Hz, 1F), -113.5 (d, *J*=8.6 Hz, 1F), -63.7 (s, 3F), -63.7 (s, 3F)。

1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基硫基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1-3)

在-60°C下，向二硫化物2 (3.9 g, 5.9 mmol)於DMF (20 mL)中之經充分攪拌之溶液中相繼添加四(二甲胺基)乙烯(2.1 g, 10.5 mmol)及碘三氟甲烷(5.0 g, 25.5 mmol)。反應混合物緩慢升溫至-5°C。反應燒瓶轉移至冰浴且在0°C下再攪拌1小時。以乙醚及水淬滅反應物。以乙醚稀釋反應混合物且分離各層。乾燥(MgSO₄)且減壓濃縮有機層。藉由管柱層析，以庚烷/EtOAc溶離純化殘餘物獲得呈灰白色固體狀之1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基硫基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(3.6 g, 8.0 mmol, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.3 (d,

$J=7.9$ Hz, 1F), -63.8 (s, 3F), -44.4 (s, 3F)。

1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1-4)

在 0°C 下，向1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基硫基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.2 g, 2.7 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.4 mL)。在 0°C 下，向反應混合物中添加過氧化氫水溶液(30重量%，0.9 g, 8.3 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物6小時。藉由添加亞硫酸鈉(0.8 g)於水(12 mL)中之溶液淬滅反應物。以二氯甲烷萃取所得混合物。乾燥(Na_2SO_4)且減壓濃縮有機層。藉由管柱層析，以庚烷/EtOAc溶離純化殘餘物獲得呈白色固體狀之1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.2 g, 2.6 mmol, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.36 - 4.55 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -113.2 (d, $J=7.9$ Hz, 0.5F), -112.8 (d, $J=9.2$ Hz, 0.5F), -74.0 (s, 1.5F), -73.8 (s, 1.5F), -63.8 (s, 3F)。

1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲醯胺(1-5)

a. 1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲酸

在 0°C 下，向1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.2 g, 2.6 mmol)於異丙醇(10 mL)及水(2.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.2 g, 8.4 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物2小時。向反應混合物中添加鹽酸水溶液(37重量%，0.9 mL)及水(7 mL)。以EtOAc萃取所得混合物。有機層以水洗滌，乾燥(MgSO_4)且減壓濃縮獲得呈灰白色固體狀之1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-

苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲酸(1.1 g)。此物質未經純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.52 (s, 3H), 7.56 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.4 (d, *J*=8.6 Hz, 0.5F), -112.9 (d, *J*=7.9 Hz, 0.5F), -73.9 (s, 1.5F), -73.7 (s, 1.5F), -63.8 (s, 3F)。

b. 1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲醯胺(1-5)

在室溫下，向1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲酸(1.07 g)於甲苯(5.4 mL)中之溶液中添加DMF(0.03 mL)，接著添加亞硫醯氯(0.49 g, 4.1 mmol)。在60°C下加熱反應混合物2小時。反應混合物冷卻至室溫後，在0°C下將其逐滴添加至氫氧化銨水溶液(20%，3.5 mL)中。所得混合物在以水稀釋後使用EtOAc萃取。有機層經(MgSO₄)乾燥且減壓濃縮獲得呈灰白色固體狀之1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲醯胺(1.17 g)。此物質未經純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.49 (s, 3H), 5.89 (br. s., 1H), 6.72 (br. s., 1H), 7.57 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.4 (d, *J*=7.9 Hz, 0.5F), -113.1 (d, *J*=8.6 Hz, 0.5F), -74.0 (s, 1.5F), -73.8 (s, 1.5F), -63.8 (d, *J*=1.3 Hz, 3F)。

1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物1)

在0°C下，向1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲醯胺(0.98 g)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中相繼添加三乙胺(0.63 g, 6.2 mmol)及三氟乙酸酐(0.89 g, 4.2 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物3小時，且藉由在0°C下添加水(2.0 mL)淬滅。所得混合物在升溫至室溫之後以二氯甲烷萃取。乾燥(Na₂SO₄)且減壓

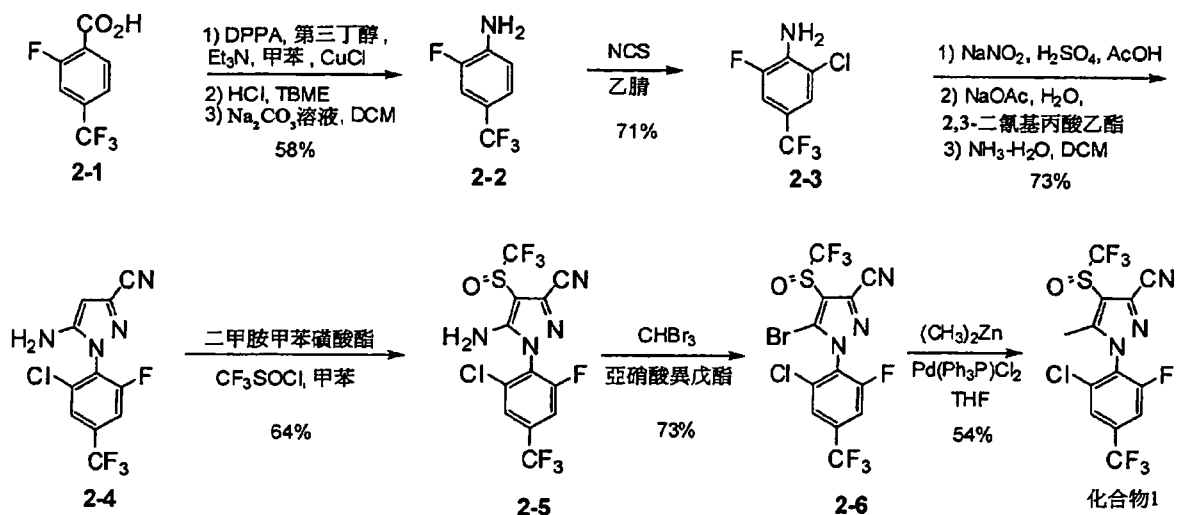
濃縮有機層。藉由管柱層析，以庚烷/EtOAc溶離純化殘餘物獲得呈白色固體狀之1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(0.85 g, 2.0 mmol, 三步驟99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.45 (s, 3H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.76 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113.3 (d, *J*=7.9 Hz, 0.5F), -113.0 (d, *J*=7.9 Hz, 0.5F), -73.9 (s, 1.5F), -73.8 (s, 1.5F), -63.9 (s, 3F)。

實例2：根據本發明第二態樣製備1-(2-氯-6-氟-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲烷亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物1)

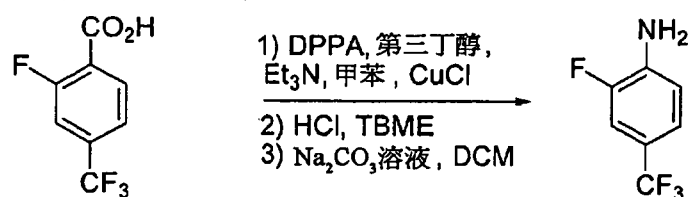
使用如流程2中所描繪及下文所述之本發明第二態樣之方法製備化合物1。如流程2中所示，以羧酸**2-1**為起始物質，以6步驟合成在苯環上具有混合氯-氟取代之化合物1。然而，熟習此項技術者應瞭解該方法可以任何容易獲得之式(IIIB)之5-胺基苯基吡啶化合物，諸如氟蟲腈、式(IIIB)之5-鹵基-1-芳基吡啶或5-鹵烷基磺酸酯化合物或其他適合苯基吡啶化合物。

羧酸**2-1**經由柯提斯重排(Curtius rearrangement)轉化成苯胺**2-2**。接著，以NCS氯化**2-2**獲得苯胺**2-3**。苯胺**2-3**與2,3-二氰基丙酸乙酯環縮合，接著脫羧基獲得吡啶**2-4**。以CF₃SOCl₂亞磺醯化吡啶**2-4**獲得**2-5**。**2-5**之胺基與溴交換獲得**2-6**。**2-6**與Me₂Zn的鈹偶合之交聯提供所要甲基化產物化合物1。

流程2



步驟1 合成2-氟-4-(三氟甲基)苯胺



在室溫下，向2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(1 kg, 4.805 mol, 1.00當量(eq.))及CuCl (14.26 g, 0.144 mol, 0.03 eq.)於*t*-BuOH (11.7 L)中之溶液中逐滴添加三乙胺(TEA, 533.8 g, 5.286 mol, 1.10 eq.)。接著，將溶液加熱至50°C且在50-60°C下向溶液中逐滴添加二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA, 1393 g, 5.045 mol, 1.05 eq.)。在80~85°C下加熱隔夜後，真空濃縮溶液。將殘餘物溶解於H₂O中且過濾。以乙酸乙酯萃取濾液。有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於第三丁基甲基醚(TBME)中且鼓泡通入HCl (氣體)持續2小時。收集濾液且溶解於水中，且以2 M NaOH鹼化。以TBME萃取溶液。乾燥且真空濃縮有機層獲得呈紅色油狀之2-氟-4-(三氟甲基)苯胺(498 g, 58%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H)

MS: $m/z = 180$ [M+H]⁺

步驟2 合成2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯胺



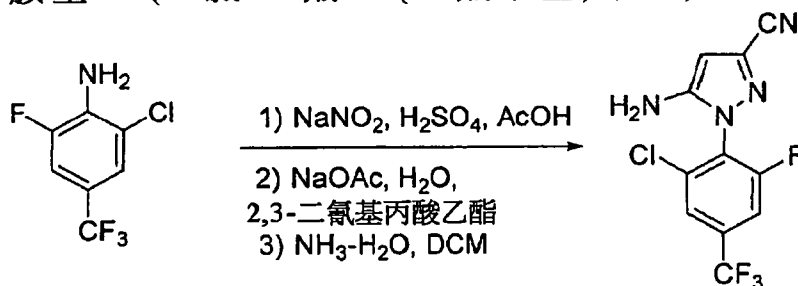
向2-氟-4-(三氟甲基)苯胺(498 g, 2.783 mmol, 1.00 eq.)於乙腈(5 L)中之溶液中添加N-氯丁二醯亞胺(NCS, 408 g, 3.06 mmol, 1.1 eq.)。接著，在回流下加熱溶液3小時，接著真空濃縮，以石油醚(PE 1 L)稀釋且過濾。真空濃縮濾液獲得紅色油狀物。藉由真空蒸餾純化油性產物獲得呈黃色液體狀之2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯胺(420 g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H)

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -63.24 (s, 3F), -111.04 (s, 1F)

MS: $m/z = 214$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟3 合成5-胺基-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲腈



在0~5°C下，向經攪拌濃 H_2SO_4 (473 mL)中分若干份添加 NaNO_2 (81.63 g, 1.18 mol, 1.20 eq.)。接著，將混合物加熱至45~50°C且在此溫度下攪拌1小時。此酸混合物冷卻至0°C且保存以用於下一步驟中。

在室溫下，向2-氯-6-氟-4-三氟甲基苯胺(210 g, 985.9 mmol)於乙酸(1.05 L)中之溶液中添加濃 H_2SO_4 (44.45 mL)。接著，在0°C下，將溶液逐滴添加至上述 H_2SO_4 - NaNO_2 混合物中。接著將混合物加熱至

50°C。攪拌1小時後，在5~10°C下將此反應混合物添加至1,2-二氰基-3-羥基丙-2-烯(224 g, 1.48 mol, 1.5 eq.)及無水乙酸鈉(1.68 kg, 20.4 mol, 13.78 eq.)於H₂O (1.05 L)中之懸浮液中。攪拌1小時後，以水稀釋此反應混合物且以二氯甲烷(DCM)萃取。有機層與30%氫氧化銨溶液一起劇烈攪拌隔夜。分離有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮獲得黃色固體。固體自乙酸乙酯(EA)中再結晶獲得呈黃色固體狀之5-胺基-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)-苯基)-1*H*-吡唑-3-甲腈(220 g, 73%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.83 (s, 2H)

MS: *m/z* = 305 [M+H]⁺

步驟4 合成5-胺基-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基亞磺基)-1*H*-吡唑-3-甲腈



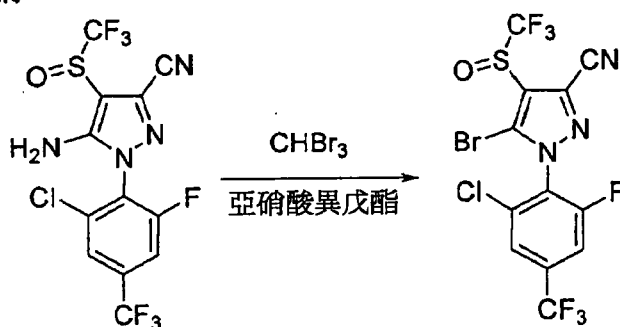
向5-胺基-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-3-甲腈(140 g, 459.6 mmol, 1.00 eq.)及二甲胺甲苯磺酸酯(151.8 g, 698.6 mmol, 1.52 eq.)於甲苯(840 mL)中之溶液中添加CF₃SOCl (89.7 g, 588.3 mmol, 1.28 eq.)。混合物在40°C下攪拌16小時後，氮氣鼓泡通過溶液且使溶液冷卻至室溫。接著，將混合物倒入2 L冰/水中且在0°C下攪拌1小時。藉由過濾分離沈澱之固體且真空乾燥。固體以甲苯再結晶獲得呈黃色固體狀之5-胺基-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基亞磺基)-1*H*-吡唑-3-甲腈(125 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 5.26 (s, 2H)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 63.40 (s, 3F), -74.71 (d, $J = 42.86$ Hz, 3F), -110.96 (s, 1F)

MS: $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟5 合成5-溴-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基亞磺醯基)-1*H*-吡唑-3-甲腈

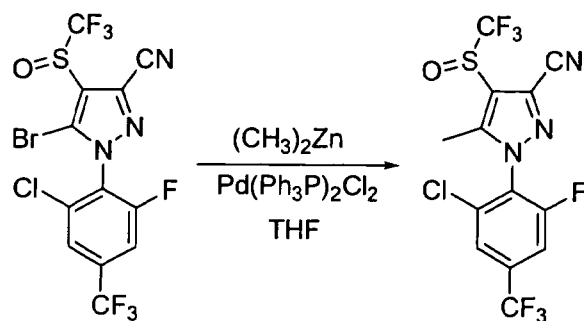


在55~60°C下，向5-胺基-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基亞磺醯基)-1*H*-吡唑-3-甲腈(130 g, 310.3 mmol, 1.00 eq.)於 CHBr_3 (520 mL)中之溶液中逐滴添加亞硝酸異戊酯(109 g, 930.8 mmol, 3.00 eq.)。在添加完所有亞硝酸異戊酯後，在60°C下攪拌溶液30分鐘。接著真空濃縮混合物獲得紅色固體。固體以異丙醇再結晶獲得呈黃色固體狀之5-溴-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基亞磺醯基)-1*H*-吡唑-3-甲腈(110 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (m, 1H)。

MS: $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟6：1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-(三氟甲基亞磺醯基)-1*H*-吡唑-3-甲腈(化合物1)



在氮氣下，向5-溴-1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基亞磺基)-1H-吡啶-3-甲腈(210 g, 432 mol, 1.00 eq.)於脫氣THF (600 mL)中之溶液中添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15.18 g, 21.63 mmol, 0.05 eq.)。以氮氣吹拂反應混合物。接著在室溫下向溶液中添加Me₂Zn (1.2 M甲苯溶液) (300 mL, 360 mmol, 0.83 eq.)。所得混合物加熱至40~45°C持續5小時。接著，將溶液冷卻至室溫且倒入冰/H₂O中，且以乙酸乙酯萃取。乾燥有機層，真空濃縮且藉由矽膠(PE: EA =20:1~10:1)純化獲得115 g黃色固體。此固體以EtOH再結晶獲得呈白色固體狀之1-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-(三氟甲基亞磺基)-1H-吡啶-3-甲腈(99 g, 54%)。

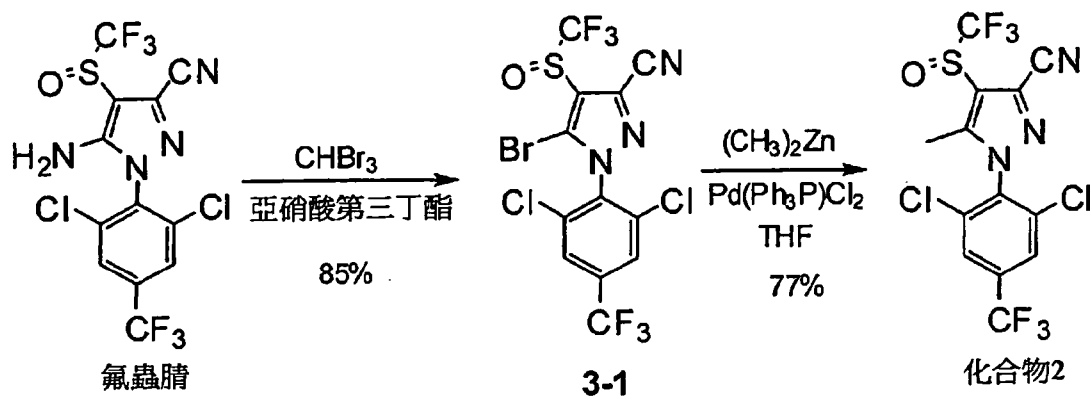
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3 H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 及7.76 (s, 1 H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 63.40 (d, J = 29.61 Hz, 3F), -73.47 (dd, J = 6.77 Hz, J = 27.64 Hz, 3F), -112.60 (d, J = 79.8 Hz, 1F)

MS: *m/z* = 420 [M+H]⁺。

實例3：根據本發明之第二態樣製備1-(2,6-二氯-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基亞磺基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物2)

使用如流程3中所描繪及下文所述之本發明第二態樣之方法製備化合物2。用於流程3中所描繪方法之起始物質為氟蟲腈、熟知及市售5-胺基吡啶化合物(參看例如EP 0 295 117)。僅以兩個步驟自氟蟲腈製備化合物2，總產率65%。

流程3



步驟1：5-溴-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亞磺醯基-3--1H-吡啶-3-甲腈(化合物3-1)

在氮氣氛圍下，相繼將1160 g (20 eq.)溴仿及100 g 氟蟲腓(1 eq.)裝入反應容器中。接著將混合物加熱至50-60°C，且添加1344 g 亞硝酸第三丁酯(2.0 eq.)。混合物在55-60°C下老化3小時，此時存在1%以下起始物質。此後，在70-80°C下，將反應混合物真空濃縮至1體積。以5體積異丙醇稀釋濃縮混合物，接著以每10分鐘10°C之速率加熱至回流且老化30分鐘。混合物接著以每10分鐘10°C之速率冷卻至約0°C ± 5°C且在此溫度下老化半小時，隨後濾出固體。固體以異丙醇洗滌且在約40°C ± 5°C下真空乾燥獲得92 g呈黃色固體狀之所要產物(80%產率，純度98%)。

步驟2：1-(2,6-二氯-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物2)

在氮氣氛圍下，相繼將600 ml (3.0體積)四氫呋喃及200 g 化合物3-1 (1.0 eq.)裝入反應容器中。藉由向溶液中引入氮氣使混合物脫氣30分鐘。接著，向容器中添加43 g Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.018 eq.)且使混合物升溫至25-30°C。隨後在25-35°C下逐滴添加320 ml 二甲基鋅於甲苯中之1M溶液。所得混合物加熱至35-45°C且老化16小時，此時存在< 1%起始物質。確認反應完全後，將其冷卻至20-25°C，接著緩慢添加

至水(1.5 L)中。混合物以乙酸乙酯萃取兩次，且經合併之有機層以鹽水洗滌(兩次)。有機層接著與活性碳一起在20-25°C下攪拌30分鐘且過濾。在40-45°C下將濾液真空濃縮至1體積且添加7體積異丙醇。將經稀釋混合物加熱至回流持續1小時，接著冷卻至10-15°C，老化5小時且過濾。固體以異丙醇洗滌且在35°C下真空乾燥產生105 g黃色固體(純度98%，產率60%)。

實例4：製備5-溴-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物3-1)

使用如下文所述之本發明第二態樣之另一實施例製備化合物3-1。

在20°C下，在反應容器中，在攪拌下，將60 g 氟蟲腈(137 mmol，1.0 eq.)溶解於60 ml乙腈中。隨後經30分鐘添加78 ml HBr於水中之48%溶液(686 mmol，5 eq.)。所得混合物冷卻至0°C且添加28 g NaNO₂ (412 mmol，3.0 eq.)於180 ml水中之溶液。在0°C下30分鐘後，經50分鐘將反應混合物加熱至50°C且在50°C下再老化1小時，此時氟蟲腈之量小於1%。在50°C下濃縮混合物移除乙腈，在此期間，產物開始結晶。接著將混合物冷卻至20°C。添加異丙醇(10 ml，0.2體積)且在20°C下攪拌混合物30分鐘。所得混合物在20°C下過濾且以水(3 × 50 ml)洗滌固體。在50°C下真空乾燥固體獲得72.2 g所要產物。藉由將混合物加熱至回流，隨後冷卻至20°C，過濾產物且以異丙醇(2 × 0.5體積)洗滌固體，自異丙醇(2.0體積)中再結晶來純化粗產物。在50°C下真空乾燥經分離之固體獲得37.66 g產物(61.0%產率，97.4%純度)。

實例5：製備5-溴-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物3-1)

使用如下文所述之本發明第二態樣之另一實施例製備化合物3-

1。

在氮氣氛圍下，將102.2 g CuBr_2 (2.5 eq.)添加至200 ml (2.5體積)乙腈中。此後添加28.31 g第三丁腈(1.5 eq.)及額外40 ml (0.5體積)乙腈。所得混合物加熱至60°C且在攪拌下經30分鐘添加含氟蟲腈(80 g, 1 eq.)之400 ml (5體積)。接著藉由蒸餾移除乙腈(5體積)將反應混合物濃縮至3體積，接著將混合物冷卻至25°C。添加甲基第三丁基醚(400 ml, 5體積)、水(80 ml, 2體積)及1 N HCl (140 ml, 3體積)，且攪拌混合物。使各相沈降且移除酸性水層。有機層接著以20%氫氧化銨(400 ml, 5體積)及鹽水(400 ml, 5體積)依序洗滌。藉由蒸餾將所得有機層濃縮至2體積。繼續蒸餾溶劑，同時添加5體積(400 ml)異丙醇來置換乙腈。將混合物加熱至80°C，接著緩慢冷卻至20°C以使產物結晶。過濾所得混合物且以0.5體積異丙醇洗滌濾餅兩次。在45°C下真空乾燥產物獲得72.15 g所要產物(78.7%產率，83%純度)。藉由加熱至80°C，接著緩慢冷卻至20°C，自2體積異丙醇中再結晶來純化粗產物。在45°C下真空乾燥經分離之固體獲得63.06 g (68.8%產率，純度89.3%)。

實例6：1-(2,6-二氯-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物2)

使用如下文所述之本發明第二態樣之另一實施例自化合物3-1製備化合物2。

向含有370 ml (10體積)乙酸正丁酯之反應容器中添加37 g化合物3-1 (0.07 mol, 1.0 eq.)、40.82 g碳酸鉀(0.30 mol, 4 eq.)、3.38 g $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 eq.)及7.42 g三甲基硼氧雜環己烷(0.06 mol, 0.8 eq.)。接著將混合物經1小時40分鐘加熱至120°C且再老化2.5小時，此時存在<1%起始物質。接著將反應混合物冷卻至20°C。將經冷卻之反應混合物添加至各別容器中，隨後以50 ml (1.35體積)乙酸正丁酯沖洗且在

20°C 下與 1.85 g 活性碳一起攪拌 30 分鐘。所得混合物接著經矽藻土 (Celite® 545) 過濾且以 50 ml 乙酸正丁酯洗滌濾餅。向濾液中添加水 (150 ml, 4 體積) 且在 20°C 下攪拌混合物 5 分鐘。分離各層且移除水層。真空濃縮所得有機層獲得 31.2 g 產物 (97.0% 產率, 76.6% 純度)。藉由自異丙醇中結晶純化粗產物獲得所要產物, 77.2% 產率, 94.8% 純度。

實例 7: 1-(2,6-二氫-4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-4-三氟甲基亞磺醯基-1H-吡啶-3-甲腈(化合物 2)

使用如下文所述之本發明第二態樣之另一實施例自化合物 3-1 製備化合物 2。

檢驗使用多種聚合物作載體之催化劑的化合物 3-1 與 0.8 當量三甲基硼氧雜環己烷的反應。所測試催化劑由 Johnson-Matthey 以商標名稱 FibreCat® 出售。活性鈀金屬共價連接於聚合物鏈且活性聚合物進一步連接於不溶於反應溶劑中之惰性聚烯烴纖維。因此, 化合物 3-1 與 0.8 當量三甲基硼氧雜環己烷、4 當量 K_2CO_3 及 0.2 當量適當均質聚合物作載體之鈀催化劑在乙酸正丁酯中混合且加熱至 100°C。

下表顯示使用三種不同 FibreCat® 催化劑的反應結果。可藉由簡單過濾反應混合物且進一步加工濾液以移除溶劑或使產物自溶液中結晶來分離產物。

催化劑	反應時間(h) (100°C)	化合物 3-1% (HPLC)	化合物 2% (HPLC)	估算產率 (HPLC分析)
FibreCat® 1001	2	6	55	62
FibreCat® 1001	15	Nd	54	62
FibreCat® 1007	2	24	35	23
FibreCat® 1007	15	0.7	32	23
FibreCat® 1032	2	30	44	45
FibreCat® 1032	15	Nd	50	45

Nd = 未偵測

該實例表明本發明之第二態樣可使用聚合物作載體之鈀催化劑

進行。

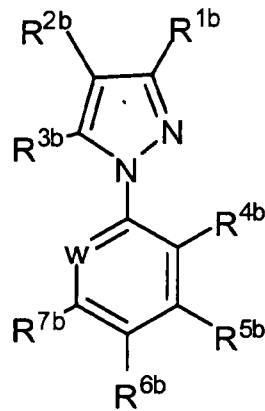
因此已詳細描述本發明之多個實施例，應理解上述段落定義之本發明不限於上文說明書闡述之特定細節，因為其可能有許多明顯變化而不悖離本發明之精神或範疇。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種製備式(1B)之1-芳基吡唑化合物的方法，



(1B)

其中：

R^{1b} 為氫、氰基、鹵素、 R^{8b} 、甲醯基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 、 $-C(O)OR^{8b}$ 、 $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ 或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{2b} 為 R^{8b} 或 $-S(O)_mR^{11b}$ ；

R^{3b} 為烷基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、雜芳基、 $R^{8b}NH$ 、 $(R^{8b})_2N$ 、 $R^{8b}O$ 、 $R^{8b}S$ 或 $R^{8b}C(O)CH_2-$ ，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硝基、氰基或 $-C(S)NH_2$ ；

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 及 R^{13b} 各自獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或硝基；

R^{6b} 為鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-S(O)_nR^{12b}$ 或 SF_5 ；

W 為氫或 $C-R^{13b}$ ；

R^{8b} 為烷基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、鹵

烯基、炔基、鹵炔基、芳基、雜環基或雜芳基；

R^{9b} 及 R^{10b} 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、羥基或烷氧基；

R^{11b} 為烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、環烷基或鹵環烷基；

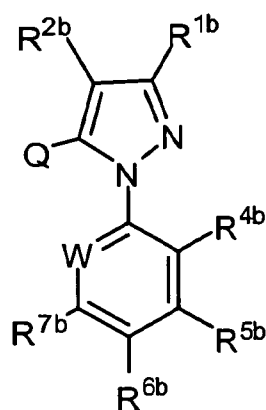
R^{12b} 為烷基或鹵烷基；

m為0、1或2；及

n為0、1或2；

其包含：

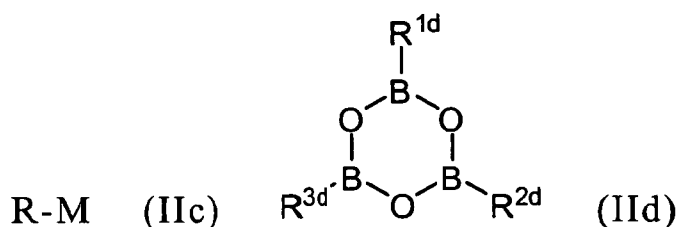
(i) 使式(IIB)化合物：



(IIB)

其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及 W 如上文針對式(IB)化合物所定義且 Q 為碘、溴、氯或鹵烷基磺酸根；

與式(IIc)或(IIId)化合物：



其中 R 、 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{3d} 獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基或雜環基，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基或雜環基可視情況經一或多個鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷

基胺基、二烷基胺基、硝基、氰基或-C(S)NH₂基團取代；M為MgX、ZnX、RZn、BY₂或BF₃；X為碘、溴或氯；Y為OH或烷氧基，或各Y可為烷氧基，其為二醇衍生物Y-(CR''R''')_a-Y之一部分，其中R''及R'''獨立地為氫或C₁-C₃烷基且a為2、3或4；

或

使式(IIB)化合物與R^{8b}NH₂、(R^{8b})₂NH、R^{8b}OH、R^{8b}SH或烯醇陰離子R^{8b}C(O)CH₂⁻反應，其中R^{8b}如上文針對式(IIA)化合物所定義；

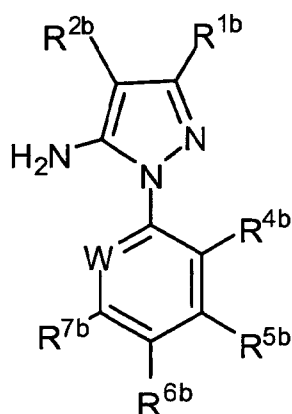
在過渡金屬催化劑存在下反應，形成式(IIA)化合物；

(ii) 其中若式(IIA)化合物中之R^{1b}為-C(O)OR^{8b}或-C(O)NR^{9b}R^{10b}，則視情況經由官能基修飾法將-C(O)OR^{8b}或-C(O)NR^{9b}R^{10b}基團轉化為氰基、羥烷基、胺基烷基、二烷基胺基烷基、甲醯基、-C(O)R^{8b}或-C(S)NH₂，其中R^{8b}、R^{9b}及R^{10b}如上文針對式(IIA)化合物所定義；及

(iii) 其中若R^{2b}為-S(O)_mR^{11b}，則視情況氧化基團-S(O)_mR^{11b}形成式(IIA)化合物，其中R^{11b}及m如上文針對式(IIA)化合物所定義；

其中步驟ii)及iii)之順序可交換。

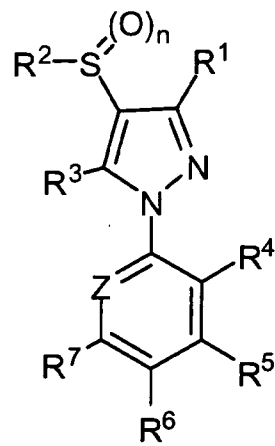
2. 如請求項1之方法，其中Q為I、Br或Cl之式(IIA)化合物係藉由使式(IIIB)化合物：



(IIIB)

其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及W如請求項1中針對式(IIb)化合物所定義，與Br、Cl或I來源及亞硝酸酯化合物T-ONO或其鹽反應來製備，其中T為氫或烷基。

3. 如請求項1之方法，其中該過渡金屬催化劑為鈀催化劑。
4. 如請求項2之方法，其中T-ONO為亞硝酸鈉、亞硝酸異丙酯或亞硝酸第三丁酯。
5. 如請求項1之方法，其中Q為溴。
6. 如請求項1之方法，其中M為 ZnX 或 RZn 。
7. 如請求項1之方法，其中M為 BY_2 。
8. 如請求項7之方法，其中Y為羥基。
9. 如請求項1之方法，其中使式(IIb)化合物與式(IIc)化合物反應。
10. 如請求項9之方法，其中式(IIc)化合物為三甲基硼氧雜環己烷。
11. 如請求項1之方法，其中在步驟(i)中，使式(IIb)化合物與M為 BY_2 之(IIc)化合物或式(IIc)化合物反應，且其中該方法進一步包含向該反應混合物中添加鹼。
12. 如請求項11之方法，其中該鹼為鹼金屬氫氧化物或鹼金屬碳酸鹽。
13. 如請求項3之方法，其中該鈀催化劑係選自 $(Ph_3P)_4Pd$ 、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 $(CH_3CN)_2PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 或 $(dppf)PdCl_2$ 。
14. 如請求項1之方法，其中在步驟(i)中，使式(IIb)化合物與式(IIc)化合物在 $Pd_2(dba)_3$ 及碳酸鉀存在下反應。
15. 如請求項2之方法，其中式(IIb)化合物為氟蟲腓(fipronil)。
16. 如請求項4之方法，其中T-ONO為亞硝酸鈉且Br來源為HBr。
17. 一種製備式(I)之1-芳基吡啶化合物之方法，



(I)

其中：

R¹及R³各自獨立地為氫、氰基、羥烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、甲醯基、芳基、雜環基、雜芳基、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁹R¹⁰或-C(S)NH₂，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基或鹵烷硫基；烷基或鹵烷基亞磺醯基；烷基或鹵烷基磺醯基；硝基、氰基及-C(S)NH₂；

R²為烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、環烷基或鹵環烷基；

R⁴、R⁵、R⁷及R¹²各自獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或硝基；

R⁶為鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、硝基、-C(O)R¹¹、-S(O)_mR¹¹或SF₅；

Z為氫或C-R¹²；

R⁸為烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R⁹及R¹⁰獨立地為氫、烷基、鹵烷基、羥基或烷氧基；

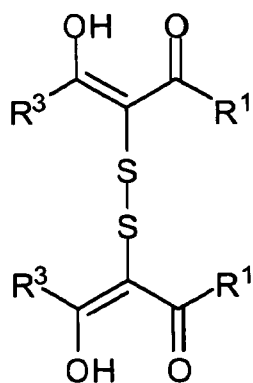
R^{11} 為烷基或鹵烷基；

n 為 0、1 或 2；及

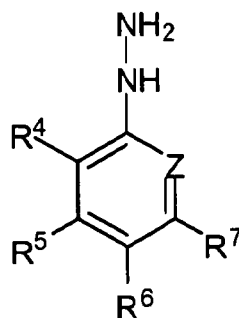
m 為 0、1 或 2；

其包含：

(i) 使式(II)之二硫化物化合物與式(III)之芳基肼反應

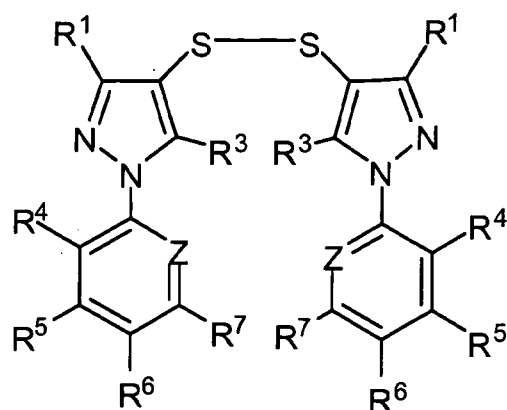


(II)



(III)

其中 R^1 及 R^3 各自獨立地為氫、羥烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烯基、炔基、甲醯基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 或 $-C(S)NH_2$ ，其中各烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基可視情況經以下一或多者取代：鹵素、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基或鹵烷基亞磺醯基；烷基或鹵烷基磺醯基；硝基、氰基及 $-C(S)NH_2$ ；且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z 係如針對式(I)化合物所定義，形成式(IV)之吡啶二硫化物



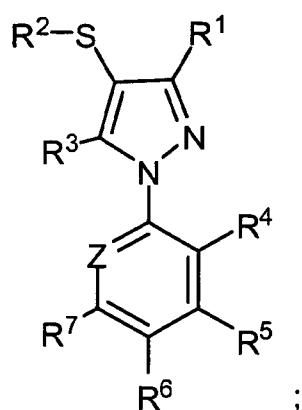
(IV)

其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z 如針對式(I)化合物所定義；

(ii) 使式(IV)化合物與式(V)化合物反應



其中 R^2 如上文針對式(I)化合物所定義且 LG 為離去基，形成式(VI)化合物



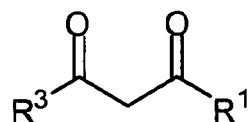
(VI)

(iii) 其中若在式(VI)化合物中， R^1 或 R^3 為 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ，則視情況將式(VI)化合物中之 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ 基團轉化為氰基、羥烷基、胺基烷基、二烷基胺基烷基、甲醯基、 $-C(O)R^8$ 或 $-C(S)NH_2$ ；及

(iv) 視情況氧化 $-SR^2$ 形成式(I)化合物；

其中步驟iii)及iv)之順序可交換。

18. 如請求項17之方法，其中式(II)之二硫化物係由式(VII)之 β -二酮



(VII)

與二硫二鹵試劑反應形成。

19. 如請求項17之方法，其中在步驟ii)中，式(IV)化合物與式(V)化合物之反應係在還原劑存在下進行。
20. 如請求項19之方法，其中該還原劑為肆(二甲基胺基)乙烯、硼氫化鈉、連二亞硫酸鈉、羥基甲烷亞磺酸鈉、羥基甲烷亞磺酸鋅、甲酸或甲酸钠。
21. 如請求項17之方法，其中 R_2 為烷基或鹵烷基；
 R_1 為 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；及
 R^3 為烷基。
22. 如請求項17之方法，其中在步驟ii)中，離去基LG為碘。