



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104245676 B

(45)授权公告日 2016.09.21

(21)申请号 201380007228.7

F.R.勒鲁 F.焦尔纳尔

(22)申请日 2013.01.31

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104245676 A

代理人 石克虎 林森

(43)申请公布日 2014.12.24

(51)Int.Cl.

C07D 231/14(2006.01)

(30)优先权数据

12356001.3 2012.02.01 EP

(56)对比文件

CN 101228156 A,2008.07.23,实施例14步骤A.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.30

CN 1871204 A,2006.11.29,全文.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/051930 2013.01.31

Yagupolskii等.Reaction of 1,1,2-trifluoro-2-chloroethyl-N,N-diethylamine with N,N-dichloroarene-sulfamides and some compounds with mobile hydrogen-atoms.《Zh. Organicheskoi Khim.》.1978,第14卷(第12期),第2493-2496页.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/113829 DE 2013.08.08

审查员 占跃晨

(73)专利权人 拜耳农作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

专利权人 法国国家科学研究中心

(72)发明人 S.帕泽诺克 N.卢伊 J-P.沃尔

权利要求书1页 说明书21页

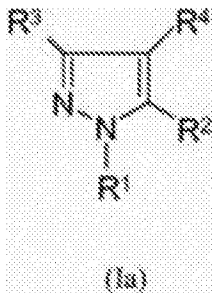
(54)发明名称

用于制备3,5-双(氟烷基)吡啶-4-甲酸衍生物和3,5-双(氟烷基)吡啶类化合物的方法

(57)摘要

本发明涉及新的3,5-双(氟烷基)吡啶-4-甲酸衍生物,和涉及用于制备3,5-双(氟烷基)吡啶-4-甲酸衍生物和3,5-双(氟烷基)吡啶类化合物的方法。

1. 用于制备通式(Ia)的3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物的方法,



其中

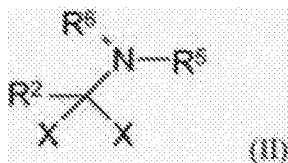
R¹选自H、CH₃、CH₂COO-(C₁₋₁₂)-烷基, 和

R²和R³相互独立地选自CF₃、CF₂H、CF₂Cl;

R⁴选自COOH、(C=O)OR⁵,

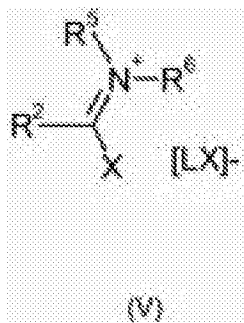
R⁵选自C₁₋₆-烷基,

其特征在于,在步骤A)中,通式(II)的α,α-二卤胺类化合物,



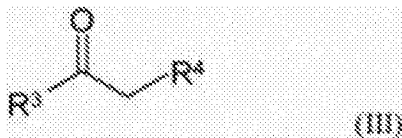
其中R²和R⁵如上述所定义,R⁶选自C₁₋₆-烷基,X为Cl或F,

在路易斯酸的作用下转变为通式(V)化合物;



其中R²、R⁵、R⁶和X如上述所定义,

通式(V)化合物在碱的作用下与通式(III)的化合物反应,



其中R³和R⁴基团如上述所定义,和

在步骤B)中进行所得产物与通式(IV)的胍类化合物的反应,



其中R¹如上所定义。

用于制备3,5-双(氟烷基)吡唑-4-甲酸衍生物和3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物的方法

[0001] 本发明涉及新的3,5-双(氟烷基)吡唑-4-甲酸衍生物,和涉及用于制备3,5-双(氟烷基)吡唑-4-甲酸衍生物和3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物的方法。

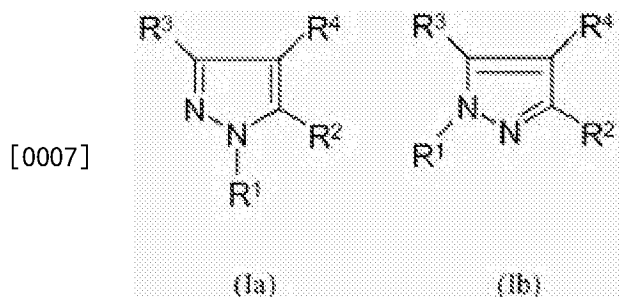
[0002] 多氟烷基吡唑基羧酸衍生物和3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物是活性杀真菌成分的价值前体(参见WO 03/070705和WO 2008/013925)。

[0003] 通常通过使具有两个离去基团的丙烯酸衍生物与胍类化合物反应来制备吡唑羧酸衍生物(参见WO 2009/112157和WO 2009/106230)。WO 2005/042468公开了一种通过使酰卤类化合物与二烷基氨基丙烯酸酯反应,随后与烷基胍类化合物进行环化来制备2-二卤酰基-3-氨基丙烯酸酯的方法。WO 2008/022777描述了一种通过使 α,α -二氟胺类化合物在路易斯酸的存在下与丙烯酸衍生物反应,随后与烷基胍类化合物反应来制备3-二卤甲基吡唑-4-甲酸衍生物的方法。

[0004] 通过使双全氟烷基二酮类化合物(例如1,1,1,5,5,5-六氟乙酰基丙酮)与胍类化合物反应来制备3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物(参见Pashkevich等人,Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981),26(1),105-7),其中产率仅为27-40%。多氟烷基二酮类化合物的合成、分离和纯化是非常复杂的,因为这些化合物一般挥发性非常高并且毒性很高。3,5-双全氟烷基吡唑-4-甲酸酯类是未知的。

[0005] 鉴于上述现有技术,本发明的目的是提供一种方法,所述方法没有前述缺点并由此给出一种以高产率获得3,5-双(氟烷基)吡唑-4-甲酸衍生物和3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物的区域选择性路线。

[0006] 上述目的通过一种用于制备通式(Ia)和(Ib)的3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物的方法来实现,



[0008] 其中

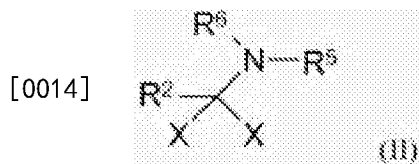
[0009] R^1 选自H、 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{6-18} -芳基、 C_{7-19} -芳基烷基或 C_{7-19} -烷基芳基、 CH_2CN 、 CH_2CX_3 、 CH_2COOH 、 $CH_2COO-(C_{1-12})$ -烷基,和

[0010] X相互独立地是F、Cl、Br、I;

[0011] R^2 和 R^3 相互独立地选自 C_1-C_6 -卤烷基;

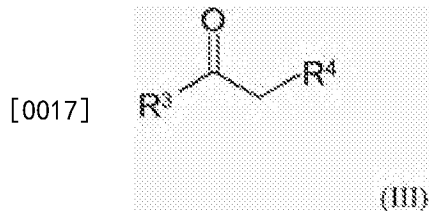
[0012] R^4 选自H、Ha1、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、 CN 和 $(C=O)NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 相互独立地选自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{6-18} -芳基、 C_{7-19} -芳基烷基或 C_{7-19} -烷基芳基,或者其中 R^5 和 R^6 与它们所键接的氮原子一起可以形成五元或六元环;

[0013] 其特征在于,在步骤A)中,通式(II)的 α,α -二卤胺类化合物,

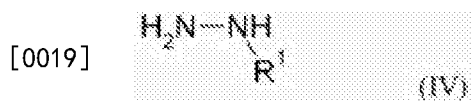


[0015] 其中X为Cl或F,

[0016] 与通式(III)的化合物反应,



[0018] 其中R²和R³基团如上述所定义,和在步骤B)中进行与通式(IV)的胍类化合物反应,



[0020] 其中R¹如上所定义。

[0021] 令人惊讶地,在本发明的条件下,可以制备具有良好产率和区域选择性以及高纯度的通式(I)的吡唑类化合物,因此根据本发明的方法克服了在现有技术中先前所述制备方法的上述缺点。

[0022] 优选地,根据本发明的方法,其中对在通式(Ia)和(Ib)的化合物中的基团定义如下:

[0023] R¹选自H、C₁₋₁₂-烷基、CH₂CN、CH₂COO-(C₁₋₁₂)-烷基,和

[0024] R²和R³相互独立地选自CF₃、CF₂H、CF₂Cl;

[0025] R⁴选自COOH、(C=O)OR⁵、CN和(C=O)NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶相互独立地选自C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₆₋₁₈-芳基、C₇₋₁₉-芳基烷基或C₇₋₁₉-烷基芳基,或者其中R⁵和R⁶与它们所键接的氮原子一起可以形成五元或六元环。

[0026] 特别优选地,根据本发明的方法,其中对在通式(Ia)和(Ib)的化合物中的基团定义如下:

[0027] R¹选自H、CH₃、CH₂COO-(C₁₋₁₂)-烷基,和

[0028] R²和R³相互独立地选自CF₃、CF₂H、CF₂Cl;

[0029] R⁴选自COOH、(C=O)OR⁵。

[0030] 一般定义

[0031] 在本发明的内容中,除非另有不同定义,否则术语“卤素”(Hal)包括选自氟、氯、溴和碘的元素,优选氟、氯和溴,更优选氟和氯。

[0032] 任选取代的基团可以是单取代或多取代的,其中在多取代的情形中,取代基可以相同或不同。

[0033] 卤烷基:具有1-6个和优选1-3个碳原子的直链或支化的烷基基团(如上说明的那样),其中在这些基团中,一些或所有氢原子可以如上所述那样被卤素原子取代,例如(但不限于)C₁-C₃-卤烷基,诸如,氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二

氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基和1,1,1-三氟丙-2-基。此定义也适用于作为复合取代基(例如卤烷基氨基烷基等)的成分的卤烷基,除非在别处另有定义。优选被一个或多个卤素原子取代的烷基基团,例如三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CHF₂)、CF₃CH₂、CF₂Cl或CF₃CCl₂。

[0034] 在本发明上下文中,除非另有不同定义,否则烷基基团是直链、支化或环状的饱和烃基团。定义C₁-C₁₂-烷基包括本发明中对烷基基团所定义的最宽范围。具体地,此定义包括,例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基和叔丁基、正-戊基、正-己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正-庚基、正-壬基、正-癸基、正-十一基或正-十二基。

[0035] 在本发明上下文中,除非另有不同定义,否则烯基基团是含有至少一个单不饱和度(双键)的直链、支化或环状的烃基团。定义C₂-C₁₂-烯基包括本发明中对烯基基团所定义的最宽范围。具体地,此定义包括,例如乙烯基;烯丙基(2-丙烯基)、异丙烯基(1-甲基乙烯基);丁-1-烯基(巴豆基)、丁-2-烯基、丁-3-烯基;己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基;庚-1-烯基、庚-2-烯基、庚-3-烯基、庚-4-烯基、庚-5-烯基、庚-6-烯基;辛-1-烯基、辛-2-烯基、辛-3-烯基、辛-4-烯基、辛-5-烯基、辛-6-烯基、辛-7-烯基;壬-1-烯基、壬-2-烯基、壬-3-烯基、壬-4-烯基、壬-5-烯基、壬-6-烯基、壬-7-烯基、壬-8-烯基;癸-1-烯基、癸-2-烯基、癸-3-烯基、癸-4-烯基、癸-5-烯基、癸-6-烯基、癸-7-烯基、癸-8-烯基、癸-9-烯基;十一-1-烯基、十一-2-烯基、十一-3-烯基、十一-4-烯基、十一-5-烯基、十一-6-烯基、十一-7-烯基、十一-8-烯基、十一-9-烯基、十一-10-烯基;十二-1-烯基、十二-2-烯基、十二-3-烯基、十二-4-烯基、十二-5-烯基、十二-6-烯基、十二-7-烯基、十二-8-烯基、十二-9-烯基、十二-10-烯基、十二-11-烯基;丁-1,3-二烯基或戊-1,3-二烯基。

[0036] 在本发明上下文中,除非另有不同定义,否则炔基基团是含有至少一个双不饱和度(三键)的直链、支化或环状的烃基团。定义C₂-C₁₂-炔基包括本发明中对炔基基团所定义的最宽范围。具体地,此定义包括,例如乙炔基(乙炔基(Acetylenyl));丙-1-炔基和丙-2-炔基。

[0037] 环烷基:具有3-8个,优选3-6个碳环成员的单环饱和烃基团,例如(但不限于)环丙基、环戊基和环己基。此定义也适用于作为复合取代基的成分的环烷基,例如环烷基烷基等,除非在别处另有定义。

[0038] 在本发明上下文中,除非另有不同定义,否则芳基基团是可具有一个、二个或三个选自O、N、P和S的杂原子的芳族烃基团。定义C₆₋₁₈-芳基包括本发明中对具有5-18个骨架原子的芳基基团所定义的最宽范围,其中所述碳原子可被杂原子替换。具体地,此定义包括,例如苯基、环庚三烯基、环辛四烯基、萘基和蒽基;2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基和1,3,4-三唑-2-基;1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基;3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、1,3,5-三嗪-2-基和1,2,4-三嗪-3-基。

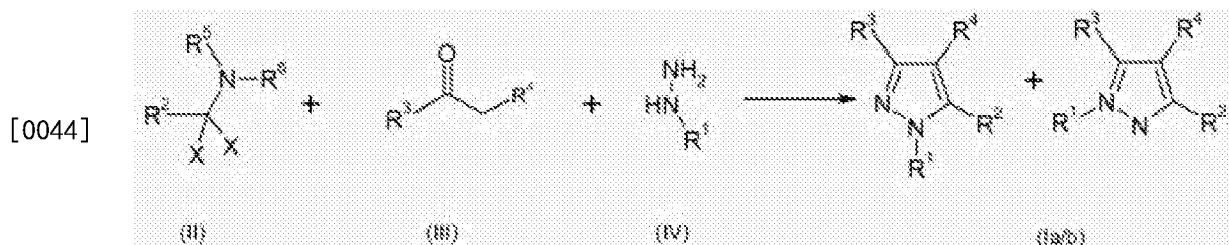
[0039] 在本发明上下文中,除非另有不同定义,否则芳基烷基基团(芳烷基基团)是被芳基基团取代的烷基基团,其可具有一个C₁₋₈-亚烷基链并且在芳基骨架中可以具有一个或多个选自O、N、P和S的杂原子。定义C₇₋₁₉-芳烷基基团包括本发明中对在骨架和亚烷基链中具有总计7-19个原子的芳基烷基基团所定义的最宽范围。具体地,此定义包括,例如苯甲基和苯乙基。

[0040] 在本发明上下文中,除非另有不同定义,否则烷基芳基基团(烷芳基基团)是被烷基基团取代芳基基团,其可具有一个C₁₋₈-亚烷基链并且在芳基骨架中可以具有一个或多个选自O、N、P和S的杂原子。定义C₇₋₁₉-烷基芳基基团包括本发明中对在骨架和亚烷基链中具有总计7-19个原子的烷基芳基基团所定义的最宽范围。具体地,此定义包括,例如甲苯基或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、3,4-二甲基苯基或3,5-二甲基苯基。

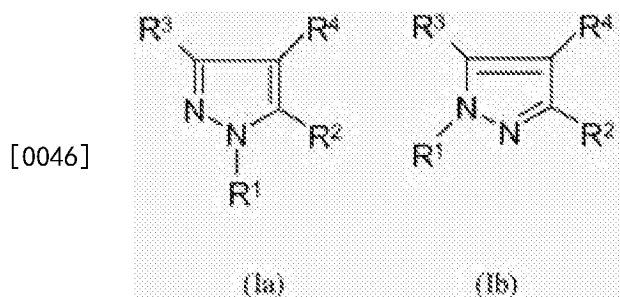
[0041] 在本发明上下文中使用的术语“中间体”描述了在根据本发明方法中出现的和被制备用于进一步的化学处理并在其中被消耗或使用以便被转化为另一种物质的物质。中间体常常可以被分离和中间存储或在随后的反应步骤中不被在先分离地使用。术语“中间体”还包括通常不稳定和短暂存在的中间体,其在多阶段反应(阶段反应)中短暂出现并且在反应过程的能量曲线中可以将其归属为局部最小值。

[0042] 本发明的化合物可以任选地以不同的可能异构体形式的混合物存在,特别是立体异构体,例如E和Z异构体,苏型和赤型异构体以及光学异构体,任选也可以是互变异构体的混合物。E和Z异构体二者都被公开和要求保护,苏型和赤型异构体,以及光学异构体,这些异构体的任意混合物,以及可能的互变异构体形式也被公开和要求保护。

[0043] 示意图1中说明了所述方法:



[0045] 本发明还提供通式(Ia)或(Ib)的3,5-双(氟烷基)吡唑类化合物,



[0047] 其中,

[0048] R¹选自H、C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₆₋₁₈-芳基、C₇₋₁₉-芳基烷基或C₇₋₁₉-烷基芳基、CH₂CN、CH₂CX₃、CH₂COOH、CH₂COO-(C₁₋₁₂)-烷基;

[0049] X相互独立地是F、Cl、Br、I;

[0050] R²和R³选自C₁₋₆-卤烷基基团,

[0051] R^4 选自H、F、Cl、Br、COOH、 $(C=O)OR^5$ 、CN和 $(C=O)NR^5R^6$ ，其中 R^5 和 R^6 相互独立地选自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{6-18} -芳基、 C_{7-19} -芳基烷基或 C_{7-19} -烷基芳基，或者其中 R^5 和 R^6 与它们所键接的氮原子一起可以形成五元或六元环。

[0052] 在本发明优选的实施方案中，通式(Ia)和(Ib)中的基团如下所定义：

[0053] R^1 选自H、甲基、 $-CH_2COOH$ 、 CH_2COOR^5 、 CH_2CN 、 CH_2CX_3 ；

[0054] X相互独立地是F、Cl；

[0055] R^2 和 R^3 选自二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基和1,1,1-三氟丙-2-基；

[0056] R^4 选自H、Br、 $COOCH_3$ 、 $COOEt$ 、 $COOC_3H_7$ 、CN和 $CONMe_2$ 、 $CONEt_2$ 。

[0057] 在本发明的一个特别优选实施方案中，通式(Ia)和(Ib)中的基团如下所定义：

[0058] R^1 选自H、 CH_2COOH 、 CH_2COOMe 、 CH_2CN ，

[0059] R^2 和 R^3 选自三氟甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、五氟乙基；

[0060] R^4 选自H、Br、COOH。

[0061] 非常特别优选给出的通式(I)的化合物中：

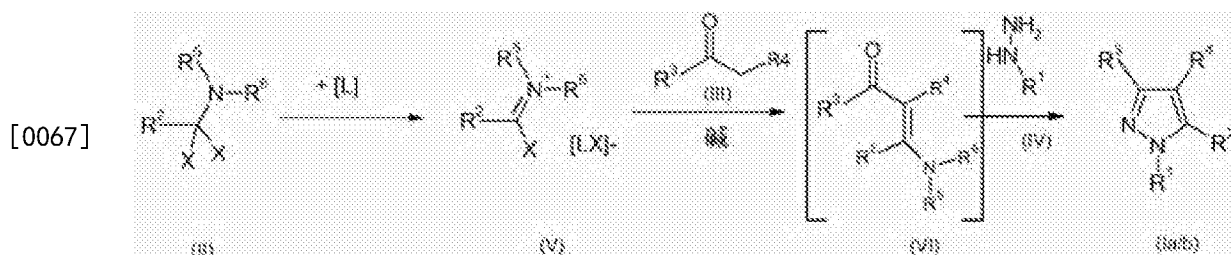
[0062] $R^1=H$ ； $R^2=R^3=CF_2H$ 和 $R^4=COOEt$ ，或

[0063] $R^1=H$ ； $R^2=R^3=CF_2H$ 和 $R^4=COOH$ ，或

[0064] $R^1=CH_2COOEt$ ； $R^2=R^3=CF_2H$ 和 $R^4=COOEt$ 。

[0065] 方法说明

[0066] 示意图2：



[0068] 在根据本发明方法的一个实施方案中，在步骤A)中，通式(II)的 α, α -二卤胺类化合物任选地在路易斯酸[L]的存在下首先与通式(III)的化合物反应。

[0069] 通式(II)的优选化合物是1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲基胺(TFEDMA)、1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二乙基胺、1,1,2-三氟-2-(三氟甲基)乙基-N,N-二甲基胺、1,1,2-三氟-2-(三氟甲基)乙基-N,N-二乙基胺(Ishikawa试剂)、1,1,2-三氟-2-氯乙基-N,N-二甲基胺和1,1,2-三氟-2-氯乙基-N,N-二乙基胺(Yarovenko试剂)。

[0070] 通式(II)的化合物被用作氨基烷基化试剂。优选1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲基胺(TFEDMA)和1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二乙基胺，特别优选1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲基胺。 α, α -二卤胺类化合物例如TFEDMA和Ishikawa试剂是市售可得的或可制备的(参见Yarovenko等人, Zh. Obshch. Khim. 1959, 29, 2159, Chem. Abstr. 1960, 54, 9724h或Petrov等人, J. Fluor. Chem. 109 (2011) 25-31)。

[0071] Yagupolskii等人(Zh. Organicheskoi Khim. (1978), 14(12), 2493-6)显示, Yarovenko试剂($FC_1CHCF_2NEt_2$)与通式 RCH_2CN ($R = CN, CO_2Et$)的腈类反应产生率约为

70%的通式(NC)RC=C(NEt₂)CHFC1的衍生物。通式(III)的酮基化合物在此条件下不与通式(II)的 α,α -二卤胺类化合物反应。

[0072] Petrov等人(J. of Fluorine Chem. (2011), 132(12), 1198-1206)显示,TFEDMA (HCF₂CF₂NMe₂)与环状 β -二酮类反应以转移二氟乙酰基基团。

[0073] 在根据本发明方法的一个优选实施方案中,所述 α,α -二卤胺首先与路易斯酸[L](例如BF₃、AlCl₃、SbCl₅、SbF₅、ZnCl₂)反应,然后以物质或溶于适当溶剂中的方式添加通式(III)的化合物和碱的混合物(参见WO 2008/022777)。

[0074] 根据WO 2008/022777的教导, α,α -二卤胺类化合物与路易斯酸反应(通式(V)的亚胺鎓(Imminium)盐的制备)。根据本发明,在-20℃至+40℃的温度下,优选在-20℃至+30℃的温度下,更优选在-10℃至20℃下和在标准压力下实施该反应。由于 α,α -二卤胺类的水解敏感性,反应在无水装置中在惰性气体气氛下进行。

[0075] 反应时间不是关键的,而且可以根据批量大小和温度在几分钟至几小时之间的范围内选择反应时间。

[0076] 根据本发明,1摩尔的路易斯酸[L]与等摩尔量的通式(II)的 α,α -二卤胺反应。

[0077] 氨基烷基化(与通式(II)的化合物反应)优选在碱的存在下进行。优选给出的有机碱类例如三烷基胺类、吡啶类、烷基吡啶类、磷腈类和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯(DBU);碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,碱金属碳酸盐类(Na₂CO₃、K₂CO₃),和醇盐,例如NaOMe、NaOEt、NaOt-Bu、KOt-Bu或KF。

[0078] 对于根据本发明的方法,1至5摩尔,优选1.5至4摩尔,最优选2至3.5摩尔的用于通式(III)的化合物的碱与等摩尔量的通式(II)的 α,α -二卤胺反应。

[0079] 优选选自如下的通式(III)的酮基化合物:4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯、4,4,4-三氟-3-氧代丁酸甲酯、4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯、4-氯-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯、1,1,1-三氟丙酮或4-氯-4,4-二氟-3-氧代丁腈类。

[0080] 适合的溶剂例如是脂族、脂环族或芳族烃类,例如石油醚、正-己烷、正-庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氢萘,和卤化烃类,例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷,醚类,例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔-戊基醚、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚;腈类,例如乙腈、丙腈、正-或异丁腈或苯甲腈;酰胺,例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基甲酰苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺;亚砷类,例如二甲基亚砷,或砷类,例如环丁砷。特别优选例如THF、乙腈类、醚类、甲苯、二甲苯、氯苯、正-己烷、环己烷或甲基环己烷,和非常特别优选例如乙腈、THF、醚或二氯甲烷。

[0081] 所形成的通式(VI)的中间体可以在环化步骤中与腈类化合物使用,而没有事先进行后处理。

[0082] 可选地,中间体可通过适当的后处理步骤和任选的进一步纯化来分离和表征。

[0083] 步骤B)环化

[0084] 在-40℃至+80℃的温度下,优选在-10℃至+60℃的温度下,更优选在-10至50℃下和在标准压力下,在根据本发明的方法中,在步骤B)中通过与化合物(IV)的反应来实施环化。

[0085] 反应时间不是关键的,可以根据批量大小在相对宽的范围内选择反应时间。

[0086] 通常,环化步骤B)在不改变溶剂的情况下实施。

[0087] 根据本发明,每1摩尔的通式(III)的化合物使用1至2摩尔,优选1至1.5摩尔的通式(IV)的胍类化合物。

[0088] 优选地,根据本发明的方法的所有反应步骤在相同的溶剂中进行。在本发明上下文中,使用例如水合胍、甲胍类、乙胍类、苯胍类、叔-丁胍类、甲基-或乙基胍基乙酸酯盐酸盐类或胍基乙腈盐酸盐类。

[0089] 所述通式(IV)的胍类化合物是市售可得的或可以,例如Niedrich等人在Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1962), 17 273-81;Carmi, A., Pollak, Journal of Organic Chemistry (1960), 25 44-46中所描述的那样来制备。

[0090] 适合的溶剂是,例如脂族、脂环族或芳族烃类,例如石油醚、正-己烷、正-庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氢萘,和卤化烃类,例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷;醚类,例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔-戊基醚、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚;醇类,例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇;腈类,例如乙腈、丙腈、正-或异丁腈或苯甲腈;酰胺类,例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺;亚砷类,例如二甲基亚砷,或砷类,例如环丁砷。特别优选例如乙腈、甲苯、二甲苯、氯苯、正-己烷、环己烷或甲基环己烷,和非常优选例如乙腈、THF、甲苯或二甲苯。在反应已经结束之后,例如除去溶剂并通过过滤分离产物,或者产物首先用水清洗和萃取,分离出有机相并在减压下除去溶剂。

[0091] 然后可以将其中 $R^4=COOR^5$ 的通式(I)的化合物转化为其中 $R^4=COOH$ 的通式(I)的吡唑酸类。

[0092] 该转化通常在酸性或碱性条件下进行。

[0093] 对于酸性水解,优选无机酸,例如 H_2SO_4 、 HCl 、 HSO_3Cl 、 HF 、 HBr 、 HI 、 H_3PO_4 或有机酸,例如 CF_3COOH 、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸。可以通过添加催化剂来加速反应,所述催化剂例如是 $FeCl_3$ 、 $AlCl_3$ 、 BF_3 、 $SbCl_3$ 、 NaH_2PO_4 。该反应也可以在不添加酸,仅在水中的情况下进行。

[0094] 碱性水解在无机碱的存在下实施,所述无机碱例如是碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,碱金属碳酸盐,例如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 和碱金属乙酸盐,例如 $NaOAc$ 、 $KOAc$ 、 $LiOAc$,和碱金属醇盐,例如 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $NaOt-Bu$ 、 $KOt-Bu$,或在有机碱的存在下实施,所述有机碱例如三烷基胺、烷基吡啶、磷腈和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯(DBU)。优选无机碱,例如 $NaOH$ 、 KOH 、 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 。

[0095] 优选地,通过碱性水解的方式进行转化。

[0096] 本发明的方法步骤优选在 $20^\circ C$ 至 $+150^\circ C$ 的温度范围内,更优选在 $30^\circ C$ 至 $+110^\circ C$ 的温度下,最优在 30 至 $80^\circ C$ 下进行。

[0097] 本发明的方法步骤通常在标准压力下进行。然而,可选地,其也可以在真空下或在升高的压力下(例如在高压釜中与 HCl 水溶液的反应)进行。

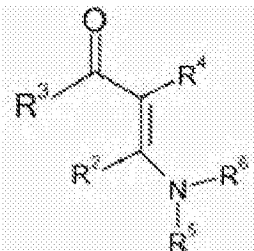
[0098] 反应时间可以根据批量大小和温度在1小时至几小时之间的范围内选择。

[0099] 反应步骤可以在物质中或在溶剂中进行。优选地,反应在溶剂中进行。适合的溶剂例如选自以下物质:水、醇类,例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇,脂族和芳族烃类,例如正-己

烷、苯或甲苯,其可被氟和氯原子取代,诸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯或二氯苯;醚类,例如乙醚、二苯基醚、甲基叔丁基醚、异丙基乙基醚、二噁烷、二甘醇二甲醚、二甲基乙二醇、二甲氧基乙烷(DME)或THF;腈类,例如甲腈、丁腈或苯腈;酰胺类,例如二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)或此类溶剂的混合物,其中特别优选水、乙腈、二氯甲烷和醇类(乙醇)。

[0100] 本发明的化合物(Ia)和(Ib)用于制备活性杀真菌成分。

[0101] 本发明还提供通式(VI)的化合物,



[0102]

[0103] 其中

[0104] R^2 和 R^3 相互独立地选自 CF_3 、 CF_2H 、 CF_2Cl ;

[0105] R^4 选自 $(C=O)OR^5$;

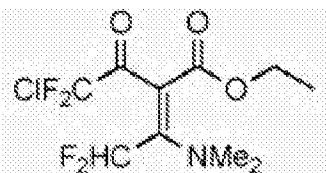
[0106] R^5 和 R^6 相互独立地选自 C_{1-6} -烷基。

[0107] 以下实施例中进一步描述了根据本发明的方法,然而,不应以限制性的方式来解释这些实施例。

[0108] 中间化合物(YI)的表征:

[0109] 2-(2-氯-2,2-二氟乙酰基)-3-(二甲基氨基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯:

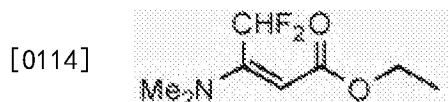
[0110] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.12 ml, 1.0 mmol)加入到TFEDMA (0.12 ml, 1.0 mmol)在干燥二氯甲烷(1 ml)中的溶液中。在室温下搅拌该溶液15分钟之后,在减压下除去二氯甲烷。然后将残余物溶于全氟化的乙腈(1 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4-氯-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(0.20 g, 1.0 mmol)加入到氟化钾(0.18 g, 3.0 mmol)在 CD_3CN (2 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。然后在 $-30^\circ C$ 下,将第一个特氟龙烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中,该反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过 1H 和 ^{13}C NMR光谱分析。中间化合物(2-(2-氯-2,2-二氟乙酰基)-3-(二甲基氨基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯)可以被表征为在3-(二甲基氨基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯的存在下的2:1的混合物(1H NMR)。



[0111]

[0112] 1H NMR (CD_3CN , 300 MHz, $25^\circ C$): δ = 6.36 (t, 1H, CHF_2 , $J_{HF} = 53.2$ Hz), 4.21 (qt, 2H, CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 3.07 (t, 3H, NMe_2 , $J_{NH} = 1.2$ Hz), 2.95 (t, 3H, NMe_2 , $J_{NH} = 1.2$ Hz), 1.26 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz) ppm.

[0113] ^{13}C NMR (CD_3CN , 75 MHz, $25^\circ C$): δ = 185.3 ($F_2C=CO$), 164.9 (CO), 161.7 (t, CF_2-NMe_2 , $J_{CF} = 25.1$ Hz), 119.4 (t, CF_2Cl , $J_{CF} = 304.3$ Hz), 108.1 (t, CHF_2 , $J_{CF} = 244.4$ Hz), 98.1 (t, $C=C$, $J_{CF} = 4.8$ Hz), 61.9 (CH_2), 35.0 ($N-Me_2$), 13.3 (CH_3) ppm.



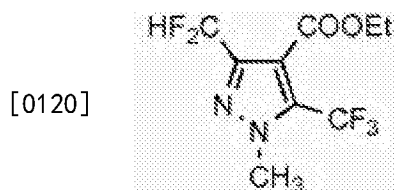
[0115] $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz, 25 °C): δ = 6.65 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 51.9$ Hz), 5.70 (s, 1H, CH), 4.31 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 3.91 (t, 3H, NMe, $J_{\text{HF}} = 0.8$ Hz), 3.22 (t, 3H, NMe, $J_{\text{HF}} = 1.2$ Hz), 1.31 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm.

[0116] $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN , 75 MHz, 25 °C): δ = 171.3 (CO), 163.4 (t, $\text{C}_{\text{O}}\text{-NMe}$, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Hz), 110.5 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 246.7$ Hz), 91.1 (t, C_{N} , $J_{\text{CF}} = 4.4$ Hz), 61.2 (CH_2), 36.4 (N-Me), 13.3 (CH_3) ppm.

[0117] 制备实施例

[0118] 实施例1:

[0119] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



[0121] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.62 ml, 5.0 mmol)加入到TFEDMA (0.59 ml, 5.0 mmol)在干燥二氯甲烷(5 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(5 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(0.73 ml, 5.0 mmol)加入到氟化钾(0.88 g, 15.0 mmol)在干燥乙腈(10 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30°C下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入甲胍(0.32 ml, 6.0 mmol),混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1 - 8:2)纯化残余物。获得呈黄色油状物的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯 (0.99 g, 3.64 mmol, 73%)。

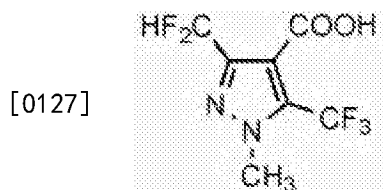
[0122] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.00 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 54$ Hz), 4.37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 4.12 (s, 3H, N- CH_3), 1.37 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.2 (CO), 145.7 (t, C_{O} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.6$ Hz), 133.2 (q, C_{N} 芳族, $J_{\text{CF}} = 40.3$ Hz), 119.0 (q, CF_3 , $J_{\text{CF}} = 271.2$ Hz), 114.4 (C_{N} 芳族), 109.0 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.9$ Hz), 61.9 (CH_2), 40.8 (q, N- CH_3 , $J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz), 13.8 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -57.6 (CF_3), -116.4 (CHF_2) ppm.

[0123] 实施例2:

[0124] 如实施例1:除了使用吡啶代替氟化钾之外。产率为63%。

[0125] 实施例3:

[0126] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸:



[0128] 将在乙醇(3 ml)中的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(0.5 g, 1.84 mmol)与8N 氢氧化钠水溶液(0.7 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸

发除去溶剂;将残余物溶解在水(10 ml)中,并用乙醚(10 ml)萃取。用1M HCl酸化至pH 1之后用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,和通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈黄色固体的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸(0.44 g,1.80 mmol,98%)。

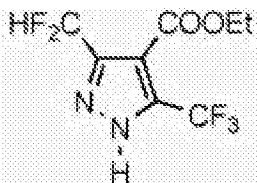
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.08 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz), 4.16 (s, 3H, N- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165.5 (CO), 146.7 (t, $\text{C}_{5\text{-芳族}}$, $J_{\text{CF}} = 18.8$ Hz), 134.4 (q,

[0129] $\text{C}_{5\text{-芳族}}$, $J_{\text{CF}} = 30.8$ Hz), 118.8 (q, CF_3 , $J_{\text{CF}} = 202.5$ Hz), 112.9 ($\text{C}_{5\text{-芳族}}$), 108.7 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 177.0$ Hz), 41.1 (q, N- CH_3 , $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -57.9 (CF_3), -117.3 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz) ppm.

[0130] 实施例4:

[0131] *N*-H-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



[0133] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.31 ml,2.5 mmol)加入到TFEDMA (0.30 ml,2.5 mmol)在干燥二氯甲烷(2.5 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(2.5 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯 (0.37 ml,2.5 mmol)加入到氟化钾(0.44 g,7.5 mmol)在干燥乙腈(5 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30°C下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入水合肼(0.15 ml,3.0 mmol),和将混合物搅拌24小时。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1-7:3)纯化残余物。获得呈黄色油状物的*N*-H-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(0.48 g,1.88 mmol,75%),其在静置时结晶。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11.07 (brs, 1H, NH), 7.22 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz), 4.39 (q, 2H, CH_2 , $J = 6.9$ Hz), 1.38 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.9$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.4

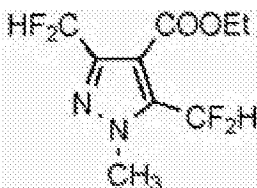
[0134] (CO), 142.2 (t, $\text{C}_{5\text{-芳族}}$, $J_{\text{CF}} = 18.3$ Hz), 142.2 (q, $\text{C}_{5\text{-芳族}}$, $J_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 119.7 (q, CF_3 , $J_{\text{CF}} = 268.1$ Hz), 111.7 ($\text{C}_{5\text{-芳族}}$), 107.4 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.5$ Hz), 62.0 (CH_2), 13.7 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -62.5 (CF_3), -117.1 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz) ppm.

[0135] 实施例5:

[0136] 如实施例3:除了使用吡啶代替氟化钾之外。产率为67%。

[0137] 实施例6:

[0138] *N*-甲基-3,5-双(二氟甲基)-4-吡唑甲酸乙酯:



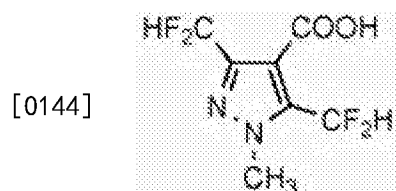
[0140] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.24 ml,10.0 mmol)加入到TFEDMA

(1.20 ml, 10.0 mmol)在干燥二氯甲烷(10 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(10 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(1.03 ml, 10.0 mmol)加入到吡啶(1.6 ml, 20.0 mmol)在干燥乙腈(20 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入甲胍(0.79 ml, 15.0 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(10:0-8:2)纯化残余物。获得呈无色油状物的*N*-甲基-3,5-二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(1.75 g, 6.89 mmol, 69%),其在静置时结晶。

[0141] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.48 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 52.6$ Hz), 7.04 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.8$ Hz), 4.38 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 4.12 (s, 3H, N- CH_3), 1.39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 161.1 (CO), 145.3 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 24.9$ Hz), 138.2 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 112.9 (m, C_{ar} 芳族), 109.1 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.6$ Hz), 107.2 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 236.3$ Hz), 61.5 (CH_2), 39.6 (t, N- CH_3 , $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 13.9 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -117.00 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.8$ Hz), -117.04 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 52.6$ Hz) ppm.

[0142] 实施例7:

[0143] *N*-甲基-3,5-双(二氟甲基)-4-吡唑甲酸:

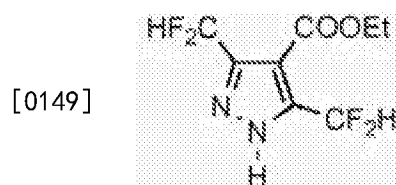


[0145] 将在乙醇(3 ml)中的*N*-甲基-3,5-二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(0.5 g, 2.0 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(0.8 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌2小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(10 ml)中,并用乙醚(10 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈无色固体的*N*-甲基-3,5-二氟甲基-4-吡唑甲酸(0.44 g, 1.95 mmol, 97%)。

[0146] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 12.16 (brs, 1H, COOH), 7.48 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 52.4$ Hz), 7.08 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz), 4.16 (s, 3H, N- CH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 166.9 (CO), 146.4 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.1$ Hz), 139.2 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 24.4$ Hz), 111.5 (C_{ar} 芳族), 108.8 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.1$ Hz), 106.9 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.0$ Hz), 39.9 (t, N- CH_3 , $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -117.1 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 52.8$ Hz), -117.3 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.7$ Hz) ppm.

[0147] 实施例8:

[0148] *N*-H-3,5-双(二氟甲基)-4-吡唑甲酸乙酯:



[0150] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.85 ml, 15.0 mmol)加入到TFEDMA (1.76 ml, 15.0 mmol)在干燥二氯甲烷(15 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(15 ml)中。在第二个特氟龙烧

瓶中,将4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(1.55 ml,15 mmol)加入到氟化钾(2.61 g,45 mmol)在干燥乙腈(30 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入水合肼(1.1 ml,22.5 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1-7:3)纯化残余物。分离呈无色固体*N*-H-3,5-二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(2.02 g,8.40 mmol,56%)。

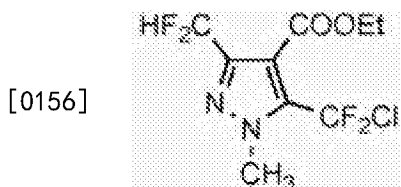
[0151] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.15 (t, 2H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz), 4.39 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 161.1 (CO), 143.8 (t, C_{ip}芳族, $J_{\text{CF}} = 23.1$ Hz), 111.6 (C_{ip}芳族), 108.2 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.4$ Hz), 61.7 (CH_2), 13.9 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -117.3 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz) ppm.

[0152] 实施例9:

[0153] 如实施例8:除了使用吡啶代替氟化钾。产率29%。

[0154] 实施例10:

[0155] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:

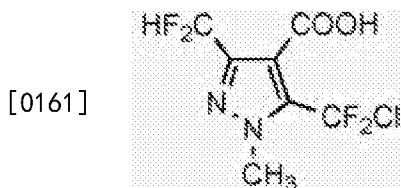


[0157] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.24 ml,10.0 mmol)加入到TFEDMA(1.20 ml,10.0 mmol)在干燥二氯甲烷(10 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(10 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4-氯-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 (2.0 g,10.0 mmol)加入到吡啶(2.42 ml,30.0 mmol)在干燥乙腈(20 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入甲肼(0.79 ml,15.0 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(10:0-8:2)纯化残余物。分离呈无色液体的*N*-H-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(2.07 g,7.18 mmol,72%)。

[0158] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 6.97 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.9$ Hz), 4.37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 4.10 (t, 3H, N-CH_3 , $J_{\text{HF}} = 2.2$ Hz), 1.38 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.3 (CO), 145.3 (t, C_{ip}芳族, $J_{\text{CF}} = 25.7$ Hz), 137.5 (t, C_{ip}芳族, $J_{\text{CF}} = 33.3$ Hz), 119.9 (t, CF_2Cl , $J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz), 112.7 (C_{ip}芳族), 109.1 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.8$ Hz), 61.8 (CH_2), 40.6 (t, N-CH_3 , $J_{\text{CF}} = 4.6$ Hz), 13.7 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -47.9 (CF_2Cl), -116.7 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.9$ Hz) ppm.

[0159] 实施例11:

[0160] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸:



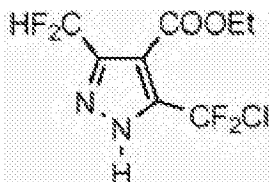
[0162] 将在乙醇(3 ml)中的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(0.5 g, 1.73 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(0.7 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(10 ml)中,并用乙醚(10 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈无色固体的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸(0.36 g, 1.38 mmol, 80%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C): δ = 12.15 (brs, 1H, COOH), 7.97 (t, 1H, CHF₂, J_{HF} = 53.6 Hz), 4.15 (t, 3H, N-CH₃, J_{CF} = 2.1 Hz) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C): δ = 165.8 (CO), 146.4 (t,

[0163] C_{6v}芳族, J_{CF} = 25.3 Hz), 138.9 (t, C_{6v}芳族, J_{CF} = 33.6 Hz), 119.6 (t, CF₂Cl, J_{CF} = 289.4 Hz), 111.15 (C_{6v}芳族), 108.8 (t, CHF₂, J_{CF} = 238.4 Hz), 41.0 (t, N-CH₃, J_{CF} = 4.9 Hz) ppm. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282MHz, 25°C): δ = -48.1 (CF₂Cl), -117.2 (CHF₂, J_{HF} = 53.6 Hz) ppm.

[0164] 实施例12:

[0165] *N*-H-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



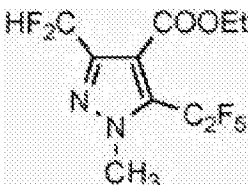
[0167] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将BF₃.OEt₂ (0.62 ml, 5.0 mmol)加入到TFEDMA(0.59 ml, 5.0 mmol)在干燥二氯甲烷(5 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(5 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4-氯-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(1.0 g, 5.0 mmol)加入到吡啶(1.19 g, 15 mmol)在干燥乙腈(10 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30°C下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入水合肼(0.37 ml, 7.5 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1-7:3)纯化残余物。分离呈淡黄色油状物的*N*-H-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(0.99 g, 3.61 mmol, 72%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C): δ = 11.62 (brs, 1H, NH), 7.25 (t, 2H, CHF₂, J_{HF} = 53.5 Hz), 4.41 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 1.41 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C): δ = 160.6

[0168] (CO), 146.3 (t, C_{6v}芳族, J_{CF} = 32.3 Hz), 142.7 (t, CHF₂, J_{CF} = 29.3 Hz), 121.3 (t, CF₂Cl, J_{CF} = 287.3 Hz), 110.8 (C_{6v}芳族), 109.1 (t, CHF₂, J_{CF} = 240.2 Hz), 62.0 (CH₂), 13.6 (CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282MHz, 25°C): δ = -49.6 (CF₂Cl), -116.8 (CHF₂, J_{HF} = 53.5 Hz) ppm.

[0169] 实施例13:

[0170] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯:



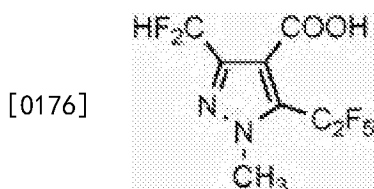
[0172] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将BF₃.OEt₂ (1.24 ml, 10.0 mmol)加入到TFEDMA(1.20 ml, 10.0 mmol)在干燥二氯甲烷(10 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温

下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(10 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,5,5,5-五氟乙酰乙酸乙酯(1.75 ml,10.0 mmol)加入到吡啶(2.42 ml,30.0 mmol)在干燥乙腈(20 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入甲胍(0.79 ml,15.0 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(10:0-8:2)纯化残余物。分离呈无色液体的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶甲酸乙酯(2.42 g,7.52 mmol,75%)。

[0173] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.00 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.9$ Hz), 4.35 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 4.10 (t, 3H, N-CH_3 , $J_{\text{HF}} = 2.2$ Hz), 1.35 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.2 (CO), 146.1 (t, $\text{C}_{\text{sp}}\text{芳族}$, $J_{\text{CF}} = 25.6$ Hz), 131.1 (t, $\text{C}_{\text{sp}}\text{芳族}$, $J_{\text{CF}} = 29.6$ Hz), 118.6 (qt, $\text{CF}_2\text{-CF}_3$, $J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz, $J_{\text{CF}} = 37.7$ Hz), 116.3 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{芳族}$), 109.98 (tq, $\text{CF}_2\text{-CF}_3$, $J_{\text{CF}} = 192.0$ Hz, $J_{\text{CF}} = 41.7$ Hz), 109.1 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.1$ Hz), 61.9 (CH_2), 41.0 (t, N-CH_3 , $J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 13.8 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -83.7 ($\text{CF}_2\text{-CF}_3$), -109.5 ($\text{CF}_2\text{-CF}_3$), -116.8 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.9$ Hz) ppm.

[0174] 实施例14:

[0175] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶甲酸:

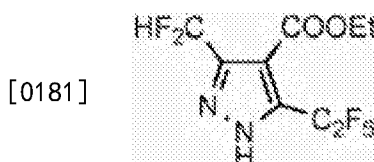


[0177] 将在乙醇(3 ml)中的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶甲酸乙酯(0.5 g, 1.55 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(0.6 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(10 ml)中,并用乙醚(10 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈无色固体的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶甲酸 (0.44 g,1.50 mmol, 97%)。

[0178] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11.16 (brs, 1H, COOH), 7.09 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz), 4.15 (t, 3H, N-CH_3 , $J_{\text{HF}} = 2.4$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165.2 (CO), 147.2 (t, $\text{C}_{\text{sp}}\text{芳族}$, $J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz), 132.5 (t, $\text{C}_{\text{sp}}\text{芳族}$, $J_{\text{CF}} = 29.8$ Hz), 118.5 (qt, $\text{CF}_2\text{-CF}_3$, $J_{\text{CF}} = 287.0$ Hz, $J_{\text{CF}} = 37.5$ Hz), 114.6 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{芳族}$), 109.9 (tq, $\text{CF}_2\text{-CF}_3$, $J_{\text{CF}} = 258.0$ Hz, $J_{\text{CF}} = 41.7$ Hz), 108.8 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.6$ Hz), 41.4 (t, N-CH_3 , $J_{\text{CF}} = 4.8$ Hz) ppm.

[0179] 实施例15:

[0180] *N*-H-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶甲酸乙酯:



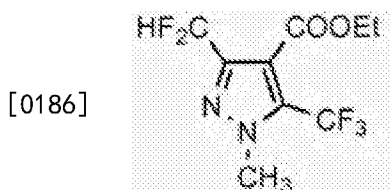
[0182] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.24 ml,10.0 mmol)加入到TFEDMA(1.20 ml,10.0 mmol)在干燥二氯甲烷(10 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(10 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,

将4,4,5,5,5-五氟乙酰乙酸乙酯(1.75 ml, 10.0 mmol)加入到吡啶(2.42 ml, 30.0 mmol)在干燥乙腈(20 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入水合肼(0.74 ml, 15.0 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(10:0-8:2)纯化残余物。分离呈无色油状物的*N*-H-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯(2.06 g, 6.70 mmol, 67%)。

[0183] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 12.69 (brs, 1H, COOH), 7.26 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz), 4.40 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.6 (CO), 141.8 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 141.1 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 31.7$ Hz), 118.7 (qt, CF_2CF_3 , $J_{\text{CF}} = 286.6$ Hz, $J_{\text{CF}} = 36.3$ Hz), 113.2 (C_{ar} 芳族), 110.1 (tq, CF_2CF_3 , $J_{\text{CF}} = 252.9$ Hz, $J_{\text{CF}} = 39.5$ Hz), 107.3 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.8$ Hz), 62.0 (CH_2), 13.6 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -83.2 (CF_2CF_3), -110.1 (CF_2CF_3), -117.2 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz) ppm.

[0184] 实施例16:

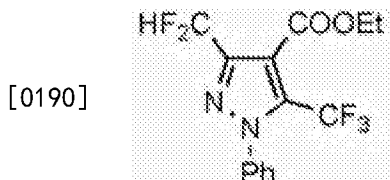
[0185] *N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



[0187] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.34 g, 5 mmol)在乙腈 (0.76 ml)中的17%的溶液加入到TFEDMA(0.59 ml, 5.0 mmol)在 CH_3CN (5 ml)中的溶液中。在室温下搅拌该溶液15分钟。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(0.73 ml, 5.0 mmol)加入到氟化钾(0.88 g, 15.0 mmol)在干燥乙腈(10 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入甲胍(0.32 ml, 6.0 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1-8:2)纯化残余物。获得呈黄色油状物的*N*-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(0.95 g)。

[0188] 实施例17:

[0189] *N*-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



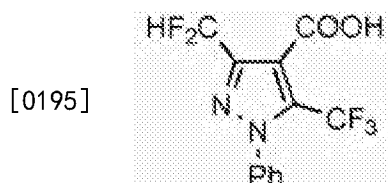
[0191] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5 ml, 20.0 mmol)加入到TFEDMA (2.4 ml, 20.0 mmol)在干燥二氯甲烷(20 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(20 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(2.8 ml, 20.0 mmol)加入到吡啶(4.7 g, 60.0 mmol)在干燥乙腈(40 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30℃下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下

逐滴加入苯肼(3.0 ml, 30.0 mmol), 并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1)纯化残余物。分离呈无色固体的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(4.47 g, 13.4 mmol, 67%)。

[0192] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.55-7.42 (m, 5H, N-Ph), 7.05 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.7$ Hz), 4.42 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.40 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.3 (CO), 146.7 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 26.2$ Hz), 138.8 (N- C_{ar} 苯基), 133.8 (q, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 40.1$ Hz), 130.4 (CH 苯基), 129.3 (CH 苯基), 125.9 (CH 苯基), 118.6 (q, CF_3 , $J_{\text{CF}} = 271.9$ Hz), 115.0 (C_{ar} 芳族), 109.2 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.4$ Hz), 62.0 (CH_2), 13.8 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -56.8 (CF_3), -117.3 ppm.

[0193] 实施例18:

[0194] *N*-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸:

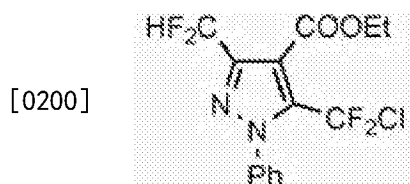


[0196] 将在乙醇(15 ml)中的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(3.0 g, 9.0 mmol)与8*N*氢氧化钠水溶液(3.4 ml)逐渐混合, 并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂; 将残余物溶解在水(40 ml)中, 并用乙醚(20 ml)萃取。用6*M* HCl酸化至pH 1, 接着用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤, 通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈无色固体的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸 (2.58 g, 8.43 mmol, 94%)。

[0197] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11.53 (brs, 1H, -COOH), 7.58-7.44 (m, 5H, N-Phenyl), 7.15 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165.8 (CO), 147.6 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.8$ Hz), 138.7 (N- C_{ar} 苯基), 135.1 (q, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 40.4$ Hz), 130.6 (CH 苯基), 129.4 (CH 苯基), 125.9 (CH 苯基), 118.4 (q, CF_3 , $J_{\text{CF}} = 272.3$ Hz), 114.3 (C_{ar} 芳族), 108.9 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 239.0$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -56.8 (CF_3), -117.8 (CHF_2) ppm.

[0198] 实施例19:

[0199] *N*-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



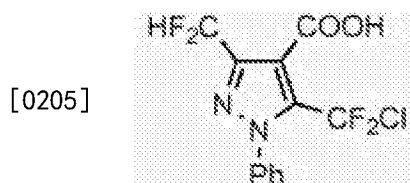
[0201] 在特氟龙烧瓶中在氩气下, 将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5 ml, 20.0 mmol)加入到TFEDMA (2.4 ml, 20.0 mmol)在干燥二氯甲烷(20 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前, 在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(20 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中, 将4-氯-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(4.0 g, 20.0 mmol)加入到吡啶(4.7 g, 60.0 mmol)在干燥乙腈(40 ml)中的溶液中, 并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30 °C下, 将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入苯肼(3.0 ml, 30.0 mmol), 并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快

速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1)纯化残余物。分离呈无色固体的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯 (3.67 g, 10.5 mmol, 53%)。

[0202] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.55-7.45 (m, 5H, N-Ph), 7.03 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.7$ Hz), 4.42 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.41 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160.5 (CO), 146.5 (t, C_{N} 芳族, $J_{\text{CF}} = 26.3$ Hz), 138.9 (N- C_{N} 苯基), 138.3 (t, C_{N} 芳族, $J_{\text{CF}} = 32.7$ Hz), 130.3 (CH 苯基), 129.2 (CH 苯基), 126.2 (CH 苯基), 119.5 (t, CF_2 , $J_{\text{CF}} = 290.0$ Hz), 115.6 (C_{N} 芳族), 109.3 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.4$ Hz), 62.0 (CH_2), 13.9 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -46.6 (CF_2Cl), -117.3 (CHF_2) ppm.

[0203] 实施例20:

[0204] *N*-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸:

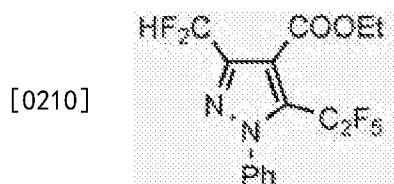


[0206] 将在乙醇(15 ml)中的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(3.0 g, 8.56 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(3.2 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(40 ml)中,并用乙醚(20 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈无色固体的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑甲酸 (2.74 g, 8.49 mmol, 99%)。

[0207] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.57-7.47 (m, 5H, N-Phenyl), 7.12 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165.9 (CO), 147.4 (t, C_{N} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.8$ Hz), 139.8 (t, C_{N} 芳族, $J_{\text{CF}} = 33.0$ Hz), 138.9 (N- C_{N} 苯基), 130.5 (CH 苯基), 129.3 (CH 苯基), 126.2 (CH 苯基), 119.2 (t, CF_2Cl , $J_{\text{CF}} = 290.6$ Hz), 112.1 (C_{N} 芳族), 108.9 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 239.0$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -46.9 (CF_2Cl), -117.8 (CHF_2) ppm.

[0208] 实施例21:

[0209] *N*-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯:



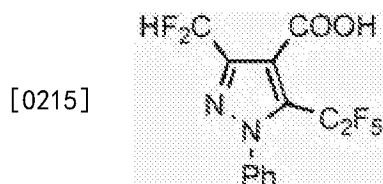
[0211] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5 ml, 20.0 mmol)加入到TFEDMA (2.4 ml, 20.0 mmol)在干燥二氯甲烷(20 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(20 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,5,5,5-五氟乙酰乙酸乙酯(3.5 ml, 11.4 mmol)加入到吡啶(2.7 g, 34.4 mmol)在干燥乙腈(40 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30 °C下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入苯肼(2.0 ml, 20.0 mmol),并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1)纯化残余物。分离呈米黄色固体的*N*-苯基-

3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯 (3.73 g, 9.70 mmol, 85%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.58-7.35 (m, 5H, N-Ph), 7.04 (t, 1H, CHF₂, J_{CF} = 53.8 Hz), 4.48 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 1.38 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C): δ = 165.8 (CO), 147.6 (t, C₅芳族, J_{CF} = 25.8 Hz), 138.7 (N-C₅ 苯基), 135.1 (q, C₅芳族, J_{CF} = 40.4 Hz), 130.6 (CH 苯基), 129.4 (CH 苯基), 125.9 (CH 苯基), 118.4 (qt, CF₂, J_{CF} = 287.5 Hz, J_{CF} = 37.5 Hz), 116.4 (C₅芳族), 109.6 (tq, CF₂, J_{CF} = 255.3 Hz, J_{CF} = 41.6 Hz), 109.4 (t, CHF₂, J_{CF} = 238.6 Hz), 62.1 (CH₂), 13.7 (CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282MHz, 25°C): δ = -83.6 (CF₃), -107.1 (CF₂), -117.3 (CHF₂) ppm.

[0213] 实施例22:

[0214] *N*-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸:

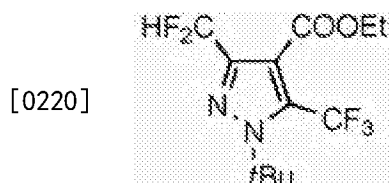


[0216] 将在乙醇(15 ml)中的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯(3.0 g, 7.81 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(3.0 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(40 ml)中,并用乙醚(20 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈无色固体的*N*-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸 (2.71 g, 7.61 mmol, 98%)。

[0217] ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.60-7.37 (m, 5H, N- 苯基), 7.14 (t, 1H, CHF₂, J_{CF} = 53.6 Hz) ppm. ¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, 25 °C): δ = 164.0 (CO), 148.6 (t, C₅芳族, J_{CF} = 25.6 Hz), 141.4 (N-C₅ 苯基), 133.4 (CH 苯基), 133.1 (t, C₅芳族, J_{CF} = 29.1 Hz), 131.7 (CH 苯基), 130.0 (CH 苯基), 120.6 (qt, CF₂, J_{CF} = 287.6 Hz, J_{CF} = 37.9 Hz), 120.1 (C₅芳族), 112.3 (t, CHF₂, J_{CF} = 236.4Hz), 112.1 (tq, CF₂, J_{CF} = 262.5 Hz, J_{CF} = 40.5 Hz) ppm. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282MHz, 25°C): δ = -83.5 (CF₃), -107.1 (CF₂), -117.9 (CHF₂) ppm.

[0218] 实施例23:

[0219] *N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯:



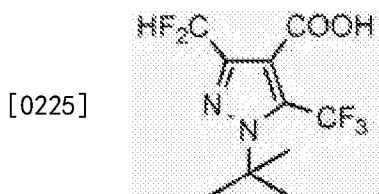
[0221] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将BF₃·OEt₂(2.7 ml, 22.0 mmol)加入到TFEDMA (2.5 ml, 22.0 mmol)在干燥二氯甲烷(20 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(20 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(2.8 ml, 20.0 mmol)加入到吡啶(7.1 g, 90.0 mmol)在干燥乙腈(40 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30°C下,将第一个烧瓶中的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。将叔丁基胍盐酸盐(3.74 g, 30.0 mmol)加入到氢氧化钾(1.68 g, 30 mmol)在甲醇(10 ml)中的溶液中,

并在室温下搅拌该混合物30分钟,然后将此混合物加入至预先制备的中间化合物(2-(2,2,2-三氟乙酰基)-3-(二甲基氨基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯)中,并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1)纯化残余物。分离呈黄色油状物的*N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(3.29 g,10.5 mmol, 53%)。

[0222] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 6.80 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 54.0$ Hz), 4.37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.70 (s, 9H, *t*Bu), 1.36 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 161.5 (CO), 141.9 (t, C_v 芳族, $J_{\text{CF}} = 27.8$ Hz), 131.5 (q, C_v 芳族, $J_{\text{CF}} = 40.6$ Hz), 119.3 (q, CF_2 , $J_{\text{CF}} = 270.7$ Hz), 116.9 (C_v 芳族), 109.9 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 236.7$ Hz), 66.0 (*N*- C_v *t*Bu), 62.0 (CH_2), 29.9 (q, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 13.8 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -53.3 (CF_2), -114.4 (CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 54.0$ Hz) ppm.

[0223] 实施例24:

[0224] *N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸:

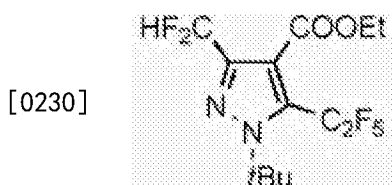


[0226] 将在乙醇(15 ml)中的*N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸乙酯(2.48 g,7.9 mmol)与8*N*氢氧化钠水溶液(3.0 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(40 ml)中,并用乙醚(20 ml)萃取。用6*M* HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈黄色固体的*N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑甲酸(2.15 g,7.52 mmol,94%)。

[0227] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 6.92 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.8$ Hz), 1.74 (s, 9H, *t*Bu) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 166.8 (CO), 142.9 (t, C_v 芳族, $J_{\text{CF}} = 26.9$ Hz), 132.9 (q, C_v 芳族, $J_{\text{CF}} = 41.1$ Hz), 119.1 (q, CF_2 , $J_{\text{CF}} = 271.1$ Hz), 115.1 (C_v 芳族), 109.5 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.5$ Hz), 66.7 (*N*- C_v *t*Bu), 29.9 (q, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -54.0 (CF_2), -116.0 (CHF_2) ppm.

[0228] 实施例25:

[0229] *N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯:



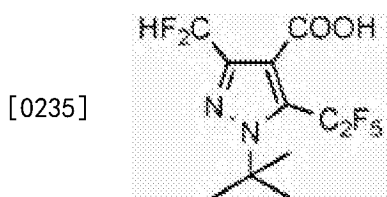
[0231] 在特氟龙烧瓶中在氩气下,将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.7 ml,22.0 mmol)加入到TFEDMA(2.5 ml,22.0 mmol)在干燥二氯甲烷(20 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前,在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(20 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中,将4,4,5,5,5-五氟乙酰乙酸乙酯(4.68 g,20.0 mmol)加入到吡啶(7.1 g,90.0 mmol)在干燥乙腈(40 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30 °C下,将第一个烧瓶中

的内含物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后在室温下逐滴加入叔丁基脒盐酸盐(3.74 g, 30.0 mmol), 并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1)纯化残余物。分离呈无色油状物的*N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯(2.41 g, 6.61 mmol, 33%)。

[0232] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 6.83 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}_2} = 54.1$ Hz), 4.35 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.69 (s, 9H, *t*Bu), 1.34 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 161.2 (CO), 142.8 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 27.3$ Hz), 130.0 (q, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 118.6 (qt, CF_2 , $J_{\text{CF}_2} = 287.8$ Hz, $J_{\text{CF}} = 38.3$ Hz), 118.5 (C_{ar} 芳族), 110.8 (tq, CF_2 , $J_{\text{CF}_2} = 258.1$ Hz, $J_{\text{CF}} = 41.0$ Hz), 110.0 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.2$ Hz), 67.6 (*N*- C_{ar} *t*Bu), 62.0 (CH_2), 30.5 (t, CH_2 *t*Bu, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 13.7 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -80.7 (CF_2), -100.8 (CF_2), -115.5 (CHF_2 , $J_{\text{HF}_2} = 54.1$ Hz) ppm.

[0233] 实施例26:

[0234] *N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸:

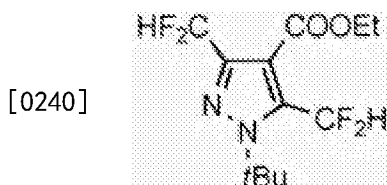


[0236] 将在乙醇(10 ml)中的*N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸乙酯(2.0 g, 5.50 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(2.0 ml)逐渐混合, 并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂; 将残余物溶解在水(40 ml)中, 并用乙醚(20 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1, 接着用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤, 通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈黄色固体的*N*-叔丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑甲酸(1.83 g, 5.44 mmol, 99%)。

[0237] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11.4 (brs, 1H, COOH), 7.01 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}_2} = 53.9$ Hz), 1.78 (s, 9H, *t*Bu) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5 (CO), 143.9 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 26.3$ Hz), 131.5 (q, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 120.0 (qt, CF_2 , $J_{\text{CF}_2} = 288.1$ Hz, $J_{\text{CF}} = 38.1$ Hz), 117.4 (C_{ar} 芳族), 110.6 (tq, CF_2 , $J_{\text{CF}_2} = 258.7$ Hz, $J_{\text{CF}} = 41.2$ Hz), 109.5 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.9$ Hz), 68.3 (*N*- C_{ar} *t*Bu), 30.6 (t, CH_2 *t*Bu, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -80.3 (CF_2), -100.4 (CF_2), -116.3 (CHF_2 , $J_{\text{HF}_2} = 53.9$ Hz) ppm.

[0238] 实施例27:

[0239] *N*-叔丁基-3,5-双(二氟甲基)-4-吡唑甲酸乙酯:



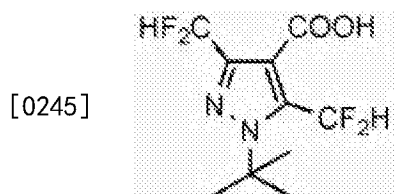
[0241] 在特氟龙烧瓶中在氩气下, 将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.7 ml, 22.0 mmol)加入到TFEDMA (2.5 ml, 22.0 mmol)在干燥二氯甲烷(20 ml)中的溶液中。在减压下除去二氯甲烷之前, 在室温下搅拌该溶液15分钟。然后将残余物溶于干燥的乙腈(20 ml)中。在第二个特氟龙烧瓶中, 将4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(2.8 ml, 20.0 mmol)加入到吡啶(7.1 g, 90.0 mmol)在干燥乙腈(40 ml)中的溶液中, 并在室温下搅拌该混合物15分钟。在-30 °C下, 将第一个烧瓶中的内含

物逐滴加入此混合物中。在冷浴中使该反应混合物升至室温并搅拌过夜。将叔丁基胍盐酸盐(3.74 g, 30.0 mmol)加入到氢氧化钾(1.68 g, 30 mmol)在甲醇(10 ml)中的溶液中,并在室温下搅拌该混合物30分钟,然后将此混合物加入至预先制备的中间化合物(2-(2,2-二氟乙酰基)-3-(二甲基氨基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯)中,并将混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂并通过快速色谱法在硅胶上用戊烷/乙醚混合物(9:1)纯化残余物。分离呈橙色油状物的*N*-叔丁基-3,5-二(二氟甲基)-4-吡唑甲酸乙酯(1.77 g, 5.98 mmol, 30%)。

[0242] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.71 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz), 6.97 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 54.0$ Hz), 4.37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.71 (s, 9H, *t*Bu), 1.39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 161.9 (CO), 143.4 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz), 137.9 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 24.8$ Hz), 114.5 (C_{ar} 芳族), 109.9 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 237.3$ Hz), 106.8 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.3$ Hz), 65.3 (*N*- C_{ar} *t*Bu), 61.5 (CH_2), 30.0 (t, CH_2 *t*Bu, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 14.0 (CH_3) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -111.5 (CHF_2), -116.0 (CHF_2) ppm.

[0243] 实施例28:

[0244] *N*-叔丁基-3,5-双(二氟甲基)-4-吡唑甲酸:



[0246] 将在乙醇(23 ml)中的*N*-叔丁基-3,5-二(二氟甲基)-4-吡唑甲酸乙酯(3.40 g, 11.5 mmol)与8N氢氧化钠水溶液(4.3 ml)逐渐混合,并在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发除去溶剂;将残余物溶解在水(40 ml)中,并用乙醚(20 ml)萃取。用6M HCl酸化至pH 1,接着用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,通过旋转蒸发除去溶剂。分离呈淡红色固体的*N*-叔丁基-3,5-二(二氟甲基)-4-吡唑甲酸(3.0 g, 11.2 mmol, 97%)。

[0247] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7.72 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 52.7$ Hz), 7.06 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{HF}} = 53.7$ Hz), 1.75 (s, 9H, *t*Bu) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 167.25 (CO), 144.5 (t, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.3$ Hz), 138.8 (q, C_{ar} 芳族, $J_{\text{CF}} = 25.1$ Hz), 113.0 (C_{ar} 芳族), 109.4 (t, CF_2H , $J_{\text{CF}} = 237.7$ Hz), 106.5 (t, CHF_2 , $J_{\text{CF}} = 238.8$ Hz), 65.9 (*N*- C_{ar} *t*Bu), 30.0 (t, CH_2 *t*Bu, $J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz, 25°C): δ = -112.5 (CHF_2), -117.4 (CHF_2) ppm.