



(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 I688557 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：103140710

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D231/16 (2006.01)

C07C21/18 (2006.01)

C07C243/14 (2006.01)

C07D231/14 (2006.01)

C07D231/12 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/11/27 歐洲專利局

13194561.0

(71)申請人：德商拜耳動物保健有限公司 (德國) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)
德國(72)發明人：帕傑諾克 謝爾吉 PAZENOK, SERGII (UA)；路易 諾伯特 LUI, NORBERT
(DE)；馮克 克里斯蒂安 FUNKE, CHRISTIAN (DE)；尼夫 阿德 NEEFF, ARND
(DE)；堤莫申科 凡汀米哈伊洛維奇 TIMOSHENKO, VADIM MIKHAILOVICH
(UA)；卡明絲卡亞 艾蓮娜伊凡諾娜 KAMINSKAYA, ELENA IVANOVNA
(UA)；謝莫洛維奇 尤里格里戈里耶維奇 SHERMOLOVICH, YURIY
GRIGORIEVICH (UA)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW 201029573A1

M. D. Bargamova et al., "5-Fluoro-substituted pyrazoles", Bulletin
of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical
science, Vol.39, No.11, November 1990, pages 2338~2344.

審查人員：王嘉薇

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 51 頁

(54)名稱

用於製備 5-氟-1 H-吡唑之方法 (一)

(57)摘要

本發明係說明用於製備如本文中所說明之通式(I)5-氟-1H-吡唑之方法，其係由烯烴與肼於水與鹼存在下進行反應而產生。

A new process for the preparation of 5-fluoro-1H-pyrazoles of the general formula (I) as described herein, resulting from the reaction of an olefin with hydrazine in the presence of water and a base.

I688557

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備5-氟-1H-吡唑之方法(一)

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 5-FLUORO-1H-PYRAZOLES

【中文】

本發明係說明用於製備如本文中所說明之通式(I) 5-氟-1H-吡唑之方法，其係由烯烴與肼於水與鹼存在下進行反應而產生。

【英文】

A new process for the preparation of 5-fluoro-1*H*-pyrazoles of the general formula (I) as described herein, resulting from the reaction of an olefin with hydrazine in the presence of water and a base.

【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】：
無

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】(中文/英文)

用於製備5-氟-1H-吡唑之方法(一)

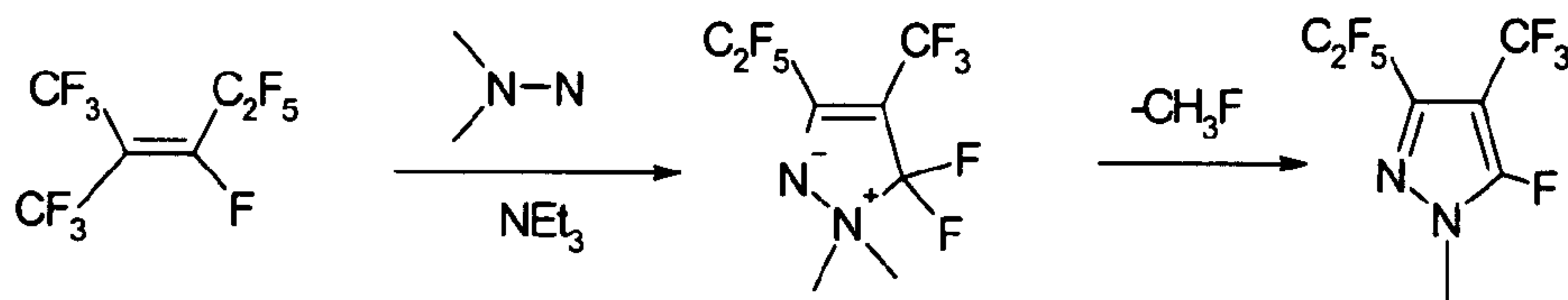
PROCESS FOR THE PREPARATION OF 5-FLUORO-1H-PYRAZOLES

【技術領域】

【0001】 5-氟-1H-吡唑（特別是5-氟-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑）為用於製備作物保護化學品之重要的構成要素，如那些說明於WO 2010051926中者。

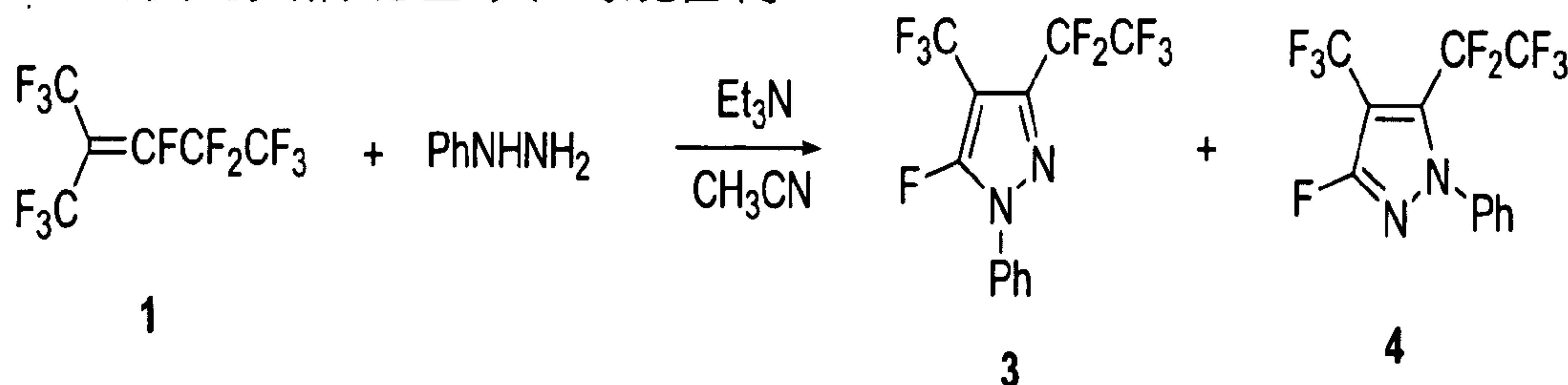
【先前技術】

【0002】 一般皆知5-氟-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑可藉著將六氟丙烯之二聚體與無水N,N-二甲基肼於二乙醚中於-50 °C處理，接著將該中間體於120 °C加熱而製備，I.L.庫努陽等，Izv. Akad. Nauk SSSR，(1990)，2583-2589。



【0003】 然而，這二個步驟轉換，於第一步驟時需要低溫且於第二步驟中於熱消除之過程中導致CH₃F形成，使得這種方法昂貴，對環境不友善，且於工業化時特別困難。

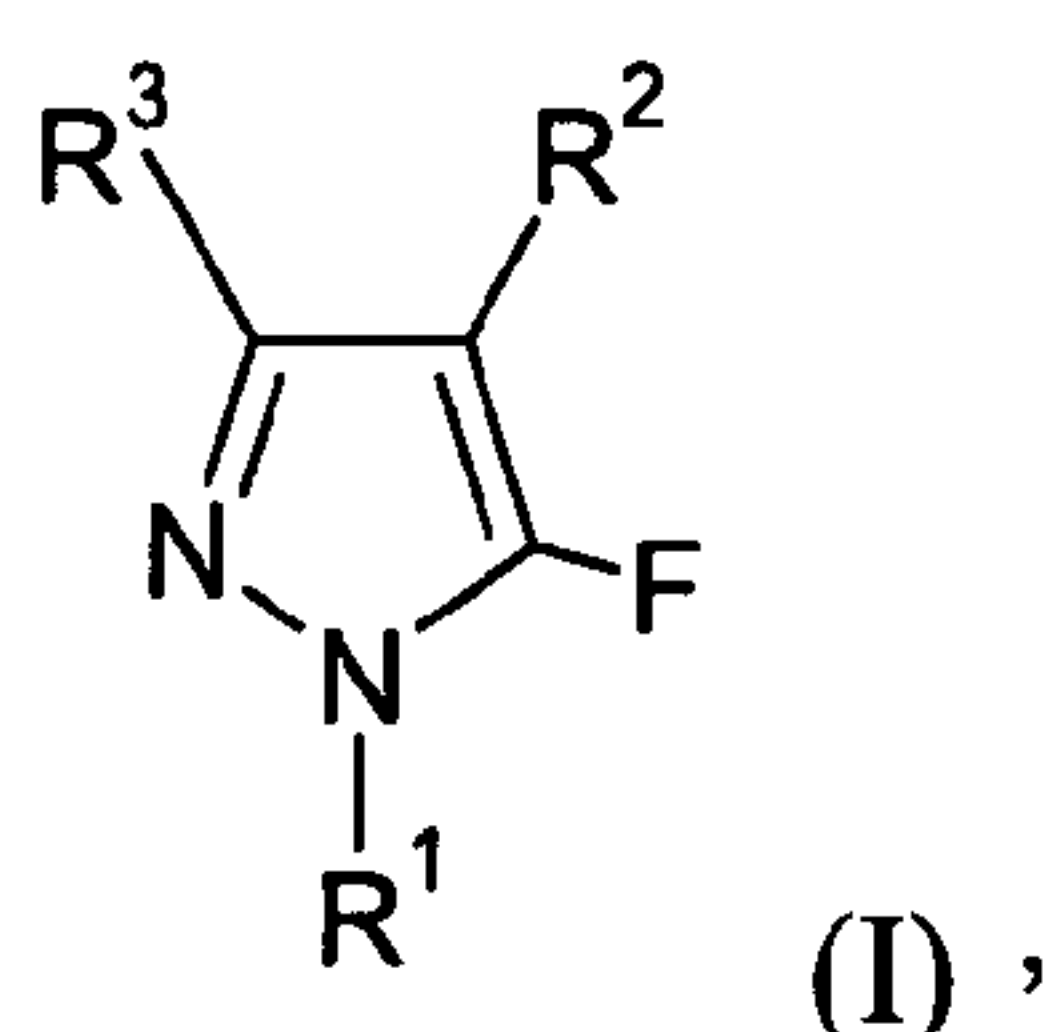
【0004】 業已證明由全氟-2-甲基-2-戊烯及苯肼起始，於三乙胺存在下，於-50 °C可得到90%產率之1-苯基吡唑(SU 1456419)。福林等，J. Fluor. Chem. 98(1999) 29報導該全氟-2-甲基-2-戊烯與苯肼於CH₃CN中之反應產生了4：1比例之異構吡唑3與4的混合物。



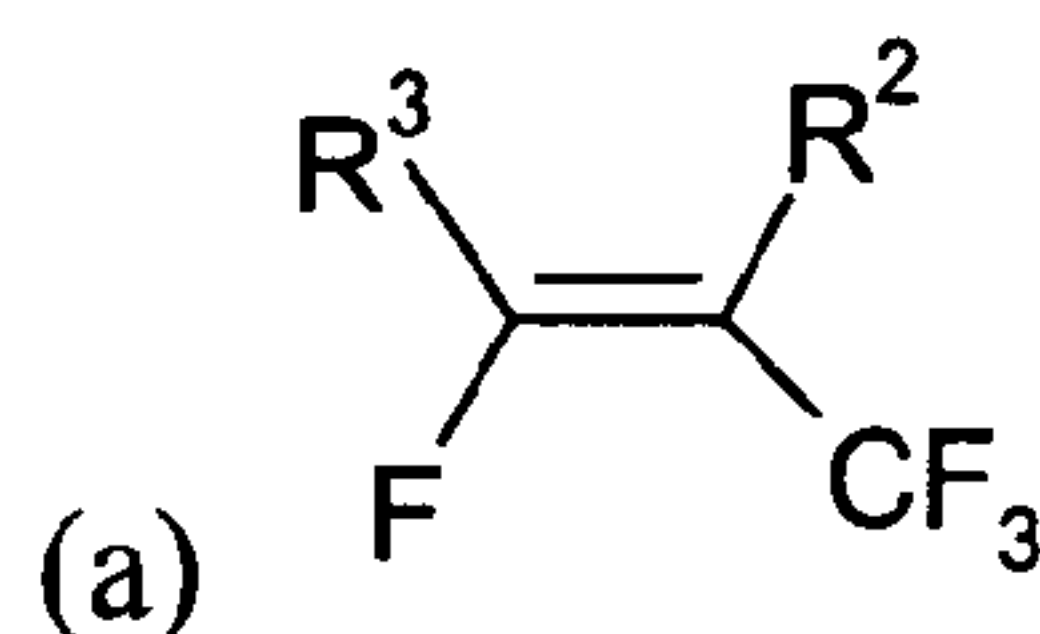
【0005】 雖然可以低成本市售取得(尤其以其等之水溶液形式)，但將一烷基肼使用於該吡唑之部位選擇合成中係先前技術所未知。藉由本發明所要解決之問題是找到由可取得之氟代鏈烯及單取代之肼用於製備5-氟-1H-吡唑之簡單及選擇性的方法，其應為特別適用於工業規模之方法。該方法關於安全性及不欲廢料之產生方面應具有有利的態樣作為附加之優點。

【發明內容】

【0006】 令人驚奇地，可用高純度及短時間及簡單的方法製備通式(I)之5-氟-1H-吡唑，



其係藉著將通式(a)烯烴與水進行反應，接著與式(b)肼進行反應而製備



其中

R^1 係選自於 C_1 - C_6 烷基、環烷基、 C_5 - C_{10} 芳基；

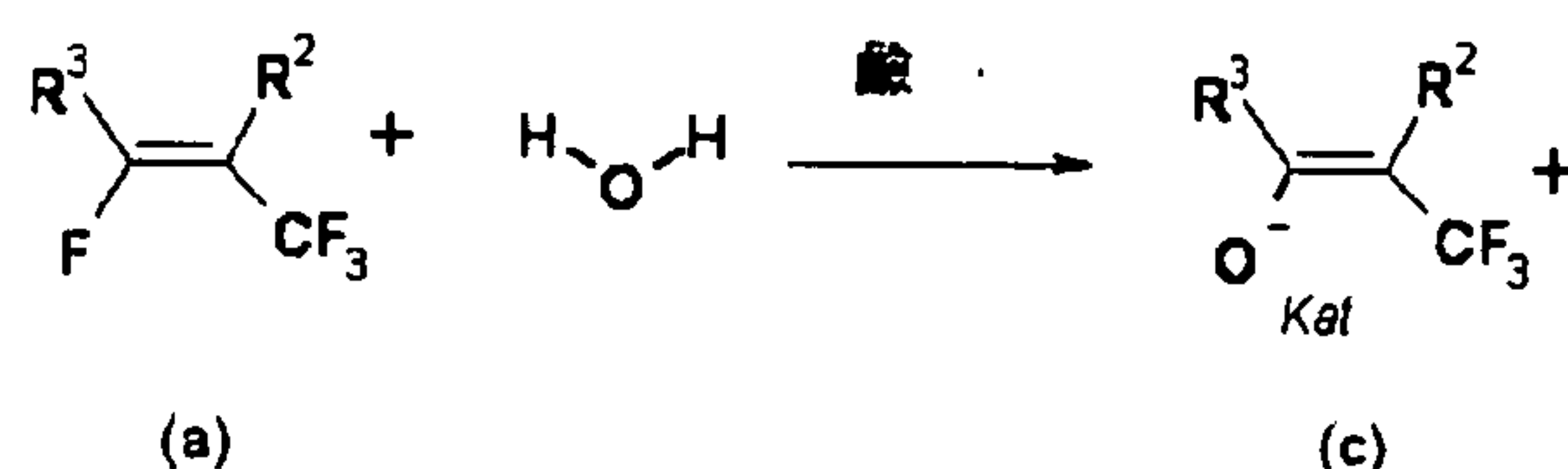
R^2 為具有至少一個氟原子之三鹵甲基部分；且

R^3 係選自於 C_1 - C_5 鹵烷基，如 CF_3 、 CF_2Cl 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 CF_2CF_2Cl 、 $CFCICF_3$ 。

【0007】 令人驚奇地，業已發現式(a)氟代鏈烯於第一步驟中與水及鹼相互作用，接著由所形成之式(c)中間體與式(b)肼進行反應，繼而進行部位選擇形成高產率之只有或幾乎只有一種式(I)之異構吡唑。

【0008】 根據本發明之方法係於下列之二步驟簡圖中闡明：

步驟 1：式(II)化合物與水及鹼之反應



【0009】 典型地，陽離子(Kat)係依選擇於該反應中使用之鹼而定。較佳，Kat係選自於 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 、 $(\text{N烷基})^+$ 、 $(\text{HN烷基})^+$ 。最佳，陽離子為 $(\text{HN烷基})^+$ 。

【0010】 式(c)化合物之製備方法係說明於：V. Snegirev等，Izvestiya Akademii Nauk SSR，Seriya Khimicheskaya，N. 1，106-119頁，1986及T. 馬汀，J. Fluor. Chem.，8，1976，535-540中。

【0011】 該反應可於有機與無機鹼存在下進行。用於進行該反應之較佳有機鹼為：三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、甲基二異丙胺、N-甲基嗎福啉、吡啶、烷基吡啶、三甲基苄基氫氧化銨、四丁基氫氧化銨、休奈鹼(Hünig base)。較佳，鹼為三乙胺。

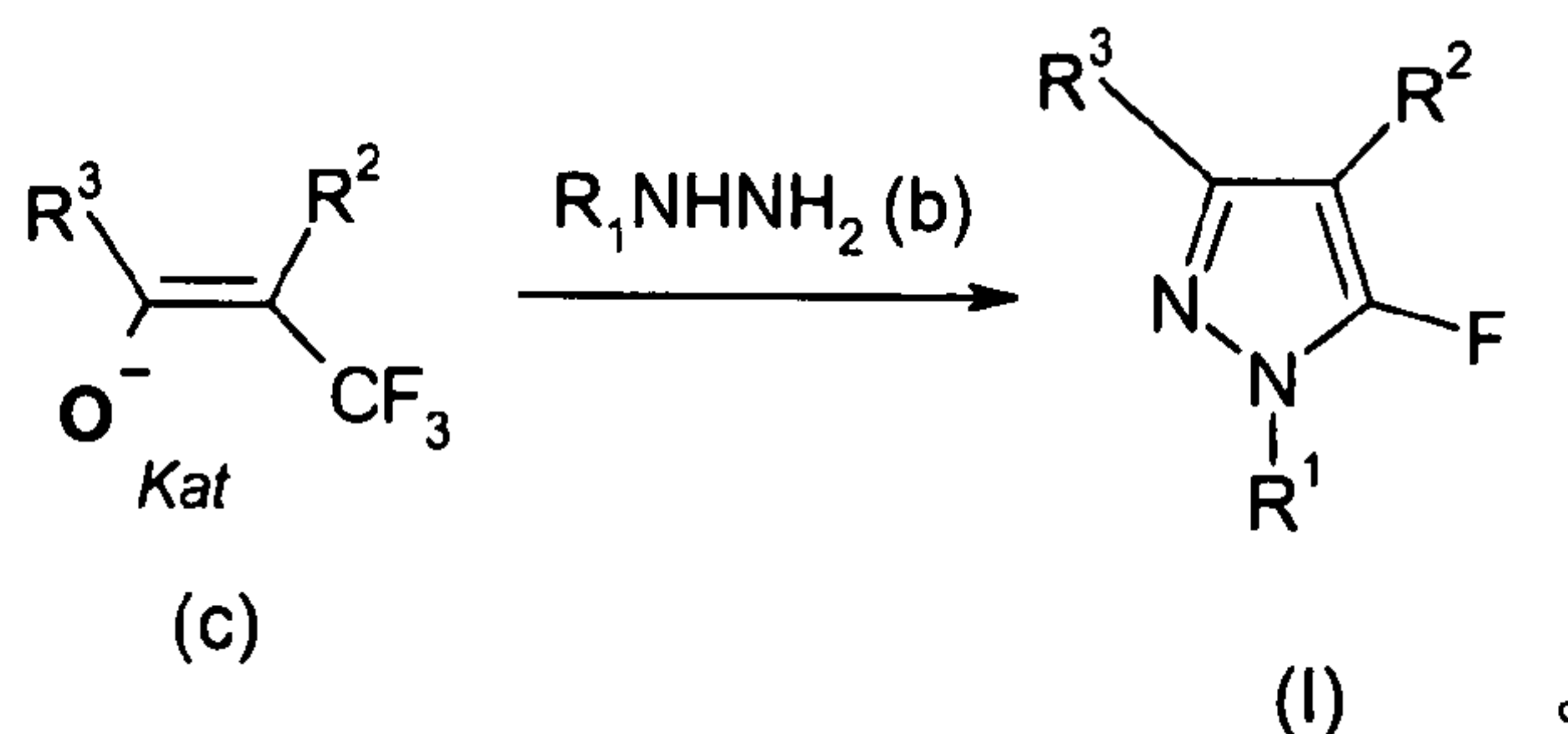
【0012】 用於進行該反應之較佳無機鹼為： NaHCO_3 、 K_2CO_3 、 NaOH 、 NaHCO_3 、 KF 、 LiOH 、 CsOH 、 Cs_2CO_3 。

【0013】 根據本發明之進一步較佳具體例，於該反應中所使用之水的含量，係每一當量式(a)化合物於1至10當量之範圍內，較佳於1.2至7當量之範圍內，更佳於1至5當量之間。

【0014】 鹼之含量，係每一當量式(a)化合物於1至7當量之範圍內，較佳於1.5至5當量之間，更佳於1.5至3.5當量之間。

【0015】 通常，用於執行步驟1之反應時間不是非常重要，且尤其可依反應體積、所使用之鹼的性質，及式(a)鏈烯之反應性而定。較佳係於1至5小時之範圍內，更佳於1至3小時之範圍內。

步驟2：式(c)化合物與式(b)肼之反應



【0016】 於表現本發明時至為重要的是，化合物(c)係於避免其異構化或分解之條件下存在，例如經由如酸化而形成相關之酮。此係典型地藉由控制pH或選擇適當之鹼來穩定式(c)化合物而確保。

【0017】 Kat為陽離子，除質子外。典型地，任何有機或無機陽離子，除質子外，可使用於該反應中。

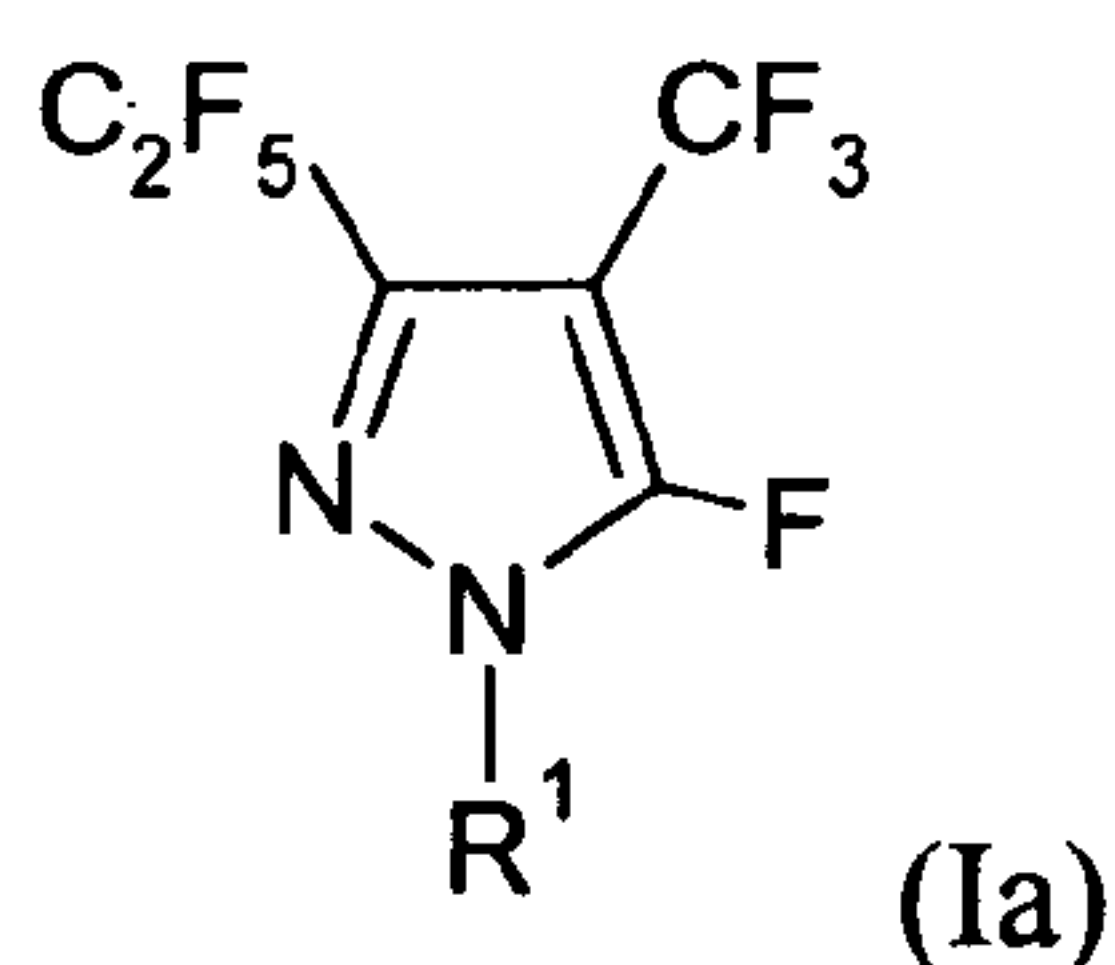
【0018】 較佳， R^1 係選自於烷基，特別佳其為甲基。

【0019】 較佳， R^2 係選自於 CF_3 、 CF_2Cl ，特別佳其為 CF_3 。

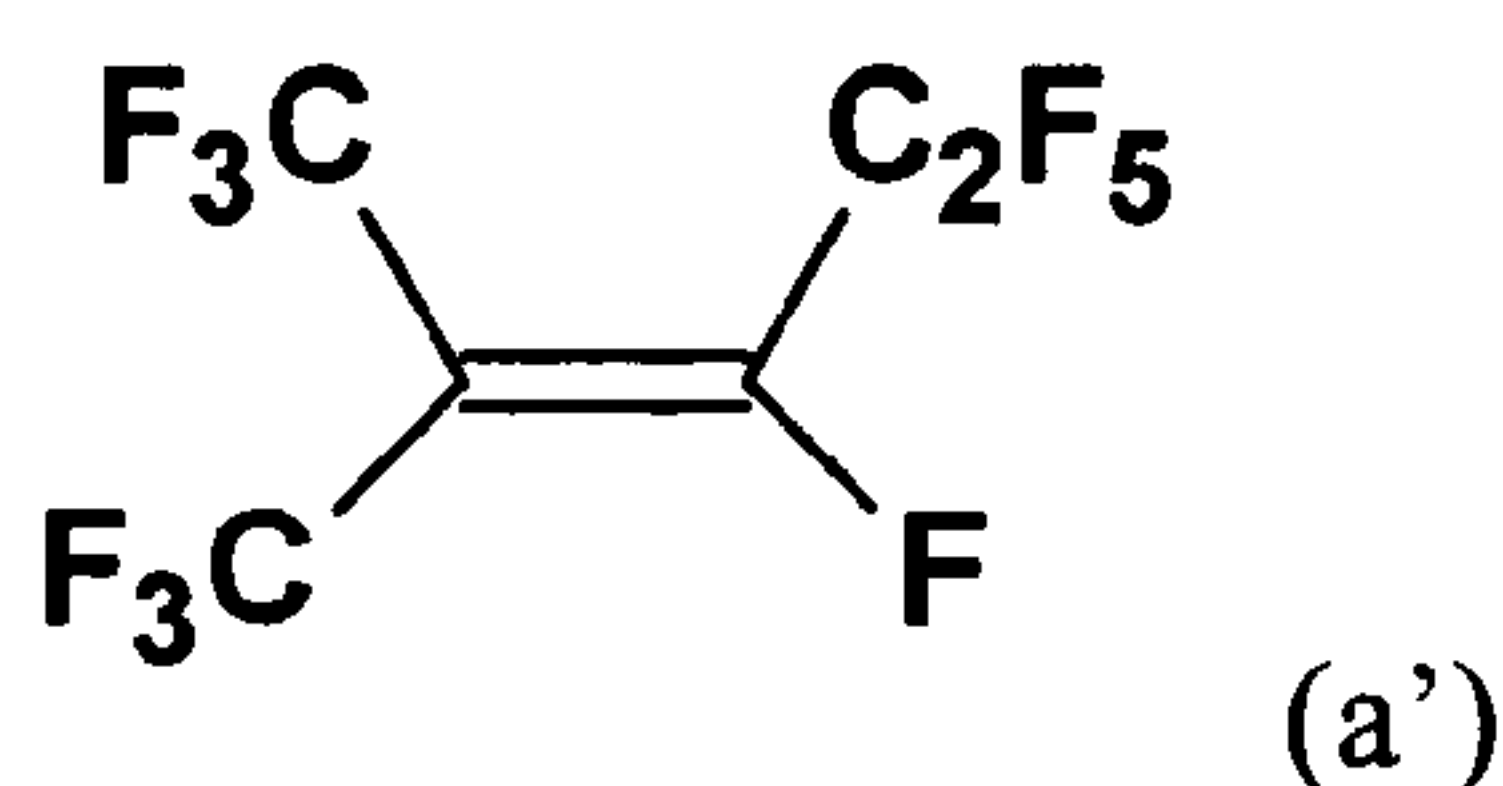
【0020】 較佳， R^3 係選自於 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 CF_2CF_2Cl 、 $CFCF_2CF_3$ ，特別佳其為 C_2F_5 。

【0021】 最佳為 R^1 =甲基、 R^2 = CF_3 、 R^3 = C_2F_5 之組合。

【0022】 本發明之較佳具體例係關於用於製備式(Ia)吡唑之方法，



其中， R^1 係選自於 C_1 - C_6 烷基，且其包括全氟-2-甲基-2-戊烯

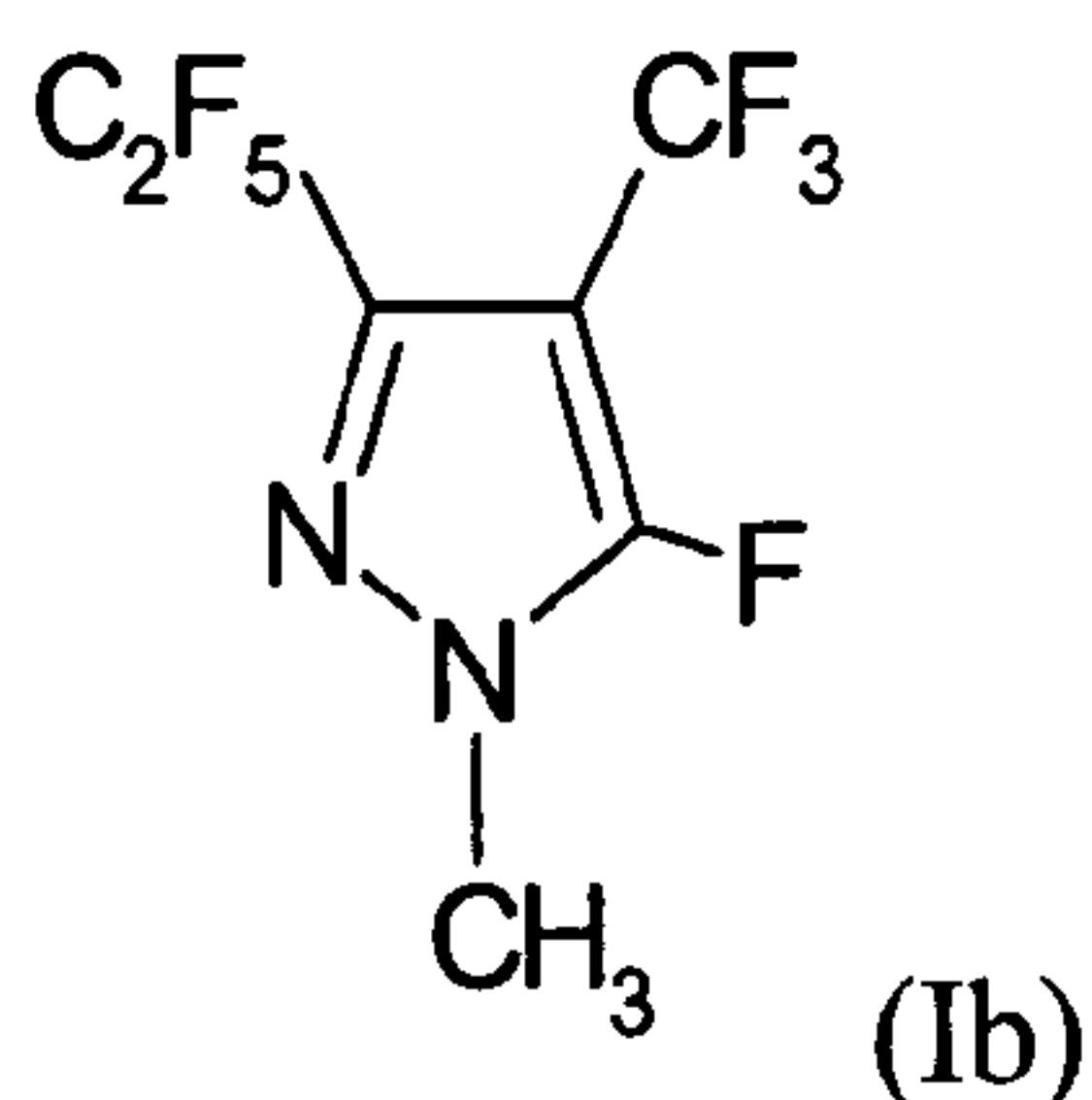


與通式(b)肼進行反應。



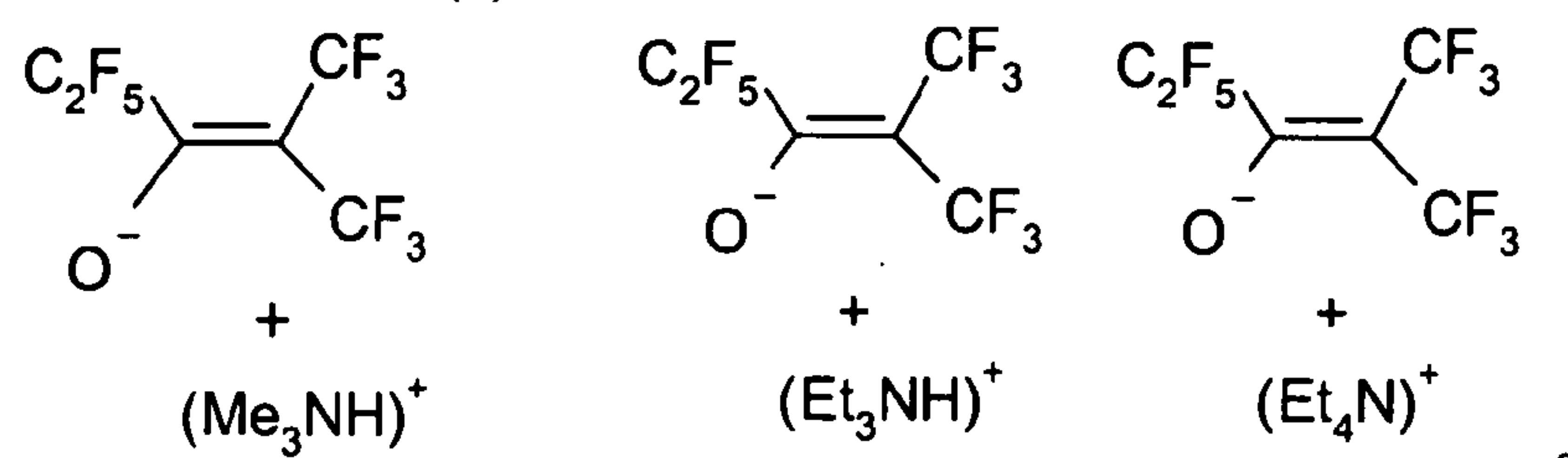
【0023】 一烷基肼與一芳基肼係市售可得。

【0024】 本發明之特別佳具體例係關於由全氟-2-甲基-2-戊烯起始，用於製備式(Ib)吡唑之方法。



【0025】 全氟-2-甲基-2-戊烯係市售可得自於(Fa. Daikin)及P&M Invest (俄羅斯)或可經由六氟丙烯之二聚作用製備，參閱US 5,254,774；R. 哈塞戴納等，化學學會期刊[部門] D：化學通訊(1970)，(21)，1444-1445。

【0026】 較佳之式(c)化合物為



【0027】 該環化反應(步驟2)係於選自下列不同的溶劑中進行：

- a) 鏈烷類，像己烷類，例如環己烷或甲基環己烷；
- b) 鹵烷類，較佳二氯甲烷、二氯乙烷；
- c) 醇類，較佳甲醇、乙醇，或異丙醇；
- d) 腈類，較佳乙腈，或丁腈；
- e) 醯胺類，較佳二甲基甲醯胺，或二甲基乙醯胺；
- f) 醚類，像二乙醚、甲基第三丁醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚，
- g) 苯、甲苯、二氯苯、氯苯。

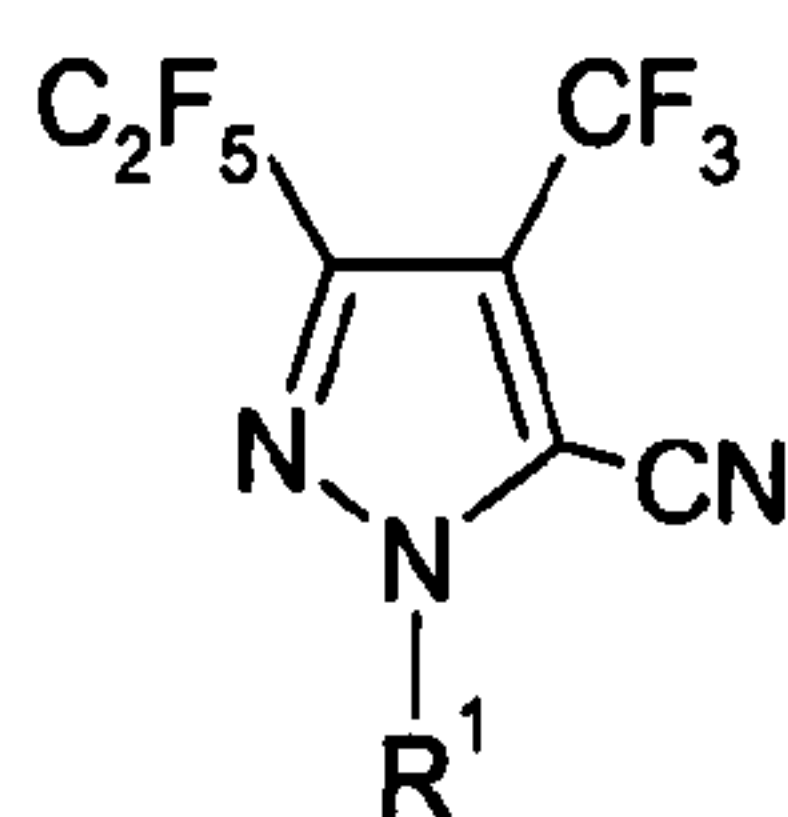
【0028】 用於環化之特佳溶劑為二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈及丁腈，用於該反應之最佳溶劑為二氯甲烷、乙腈及丁腈。根據本發明之進一步具體例，該環化係於溫度由-5°C至50°C之範圍，更佳於溫度由0°C至30°C之範圍，最佳由0°C至室溫進行。

【0029】 通常，該反應時間不是非常重要且可依反應體積而定，較佳其係於3至20小時之範圍內，更佳於1至5小時之範圍內。

【0030】 式(IV)化合物與式(III)化合物之比例可於大的範圍內變化，每一當量式(IV)化合物，較佳於(III)之0.9至3.5當量內，更佳於1至2.5當量之間，甚至更佳於1至1.5當量之間。

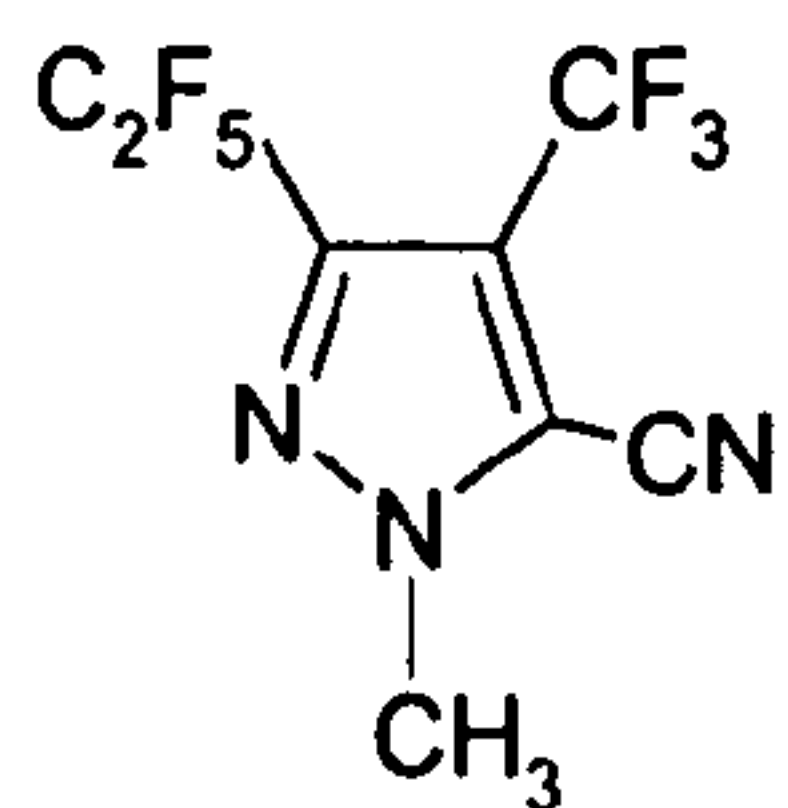
步驟3

【0031】 於步驟3中，式(I)化合物，較佳化合物(Ia)，可藉由化合物(I)，較佳化合物(Ia)，與CN-給予體如鹼性氰化物(例如，NaCN、KCN、CsCN或CuCN)進行反應，分別轉變成式(6)或(6a)其之CN類似物



(6),

其中， R^1 為(C₁-C₄)-烷基，較佳式(6)化合物為式(6a)化合物：



(6a)。

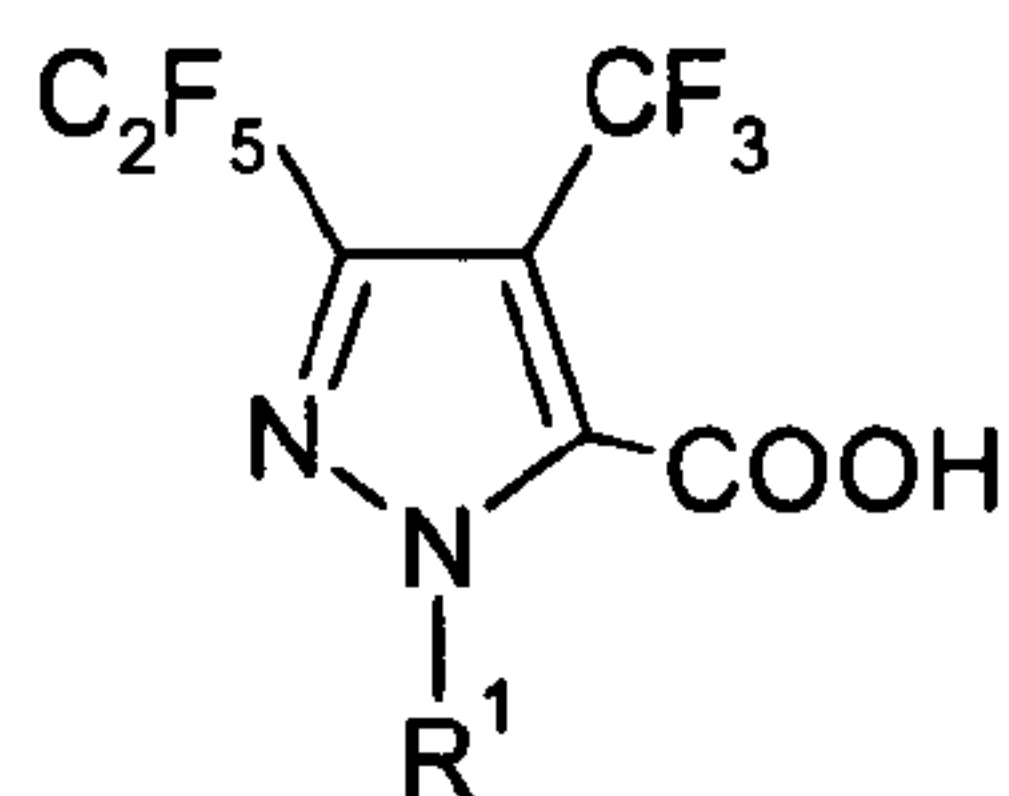
【0032】 典型之溶劑為乙腈、DMF、DMA、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、環丁砜(Sulfolan)、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚。較佳之溶劑為乙腈、DMF或DMA。

【0033】 典型地，用於該反應之溫度係於30°C與120°C之間，較佳於40°C及110°C之間，更佳60°C以上，如介於60°C與120°C之間，或介於60°C與100°C之間。

【0034】 通常，該反應時間不是非常重要且可依反應體積而定。較佳，該反應時間係介於2小時與8小時之間，更佳介於4與8小時之間。

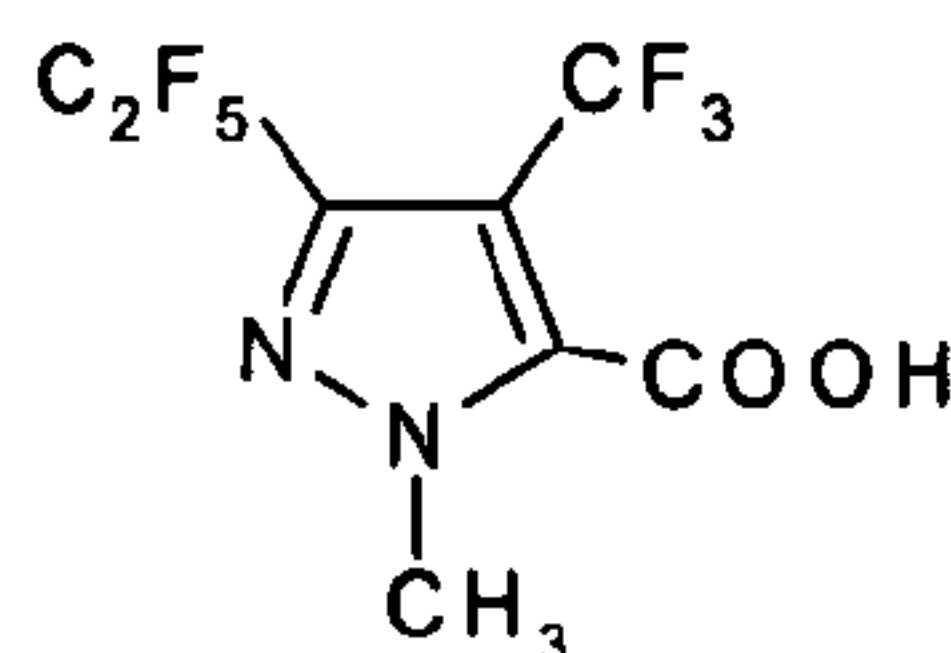
步驟4

【0035】 於步驟4中，式(6)化合物，較佳(6a)，可根據於此方面技藝中已知之水解步驟，分別轉變成式(7)，較佳式(7a)其之羧酸類似物：



(7),

其中， R^1 為 C₁-C₄-烷基，較佳式(7)化合物為式(7a)化合物：



(7a)。

【0036】 氰基(-CN)轉化成羧基(-COOH)通常係於酸性或鹼性條件下進行。

【0037】 於酸性水解時，較佳者為無機酸，例如， H_2SO_4 、 HCl 、 HSO_3Cl 、 HF 、 HBr 、 HI 、 H_3PO_4 或有機酸類，例如， CF_3COOH 、對甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸。該反應可藉添加催化劑，例如， FeCl_3 、 AlCl_3 、 BF_3 、 SbCl_3 、 NaH_2PO_4 而加速。該反應同樣可無需添加酸，僅於水中進行。

【0038】 鹼性水解係於無機鹼，如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼金屬碳酸鹽，例如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 及鹼金屬醋酸鹽，例如 NaOAc 、 KOAc 、 LiOAc 及鹼金屬醇鹽，例如有機鹼之 NaOMe 、 NaOEt 、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu ，如三烷基胺、烷基吡啶、磷氮環化合物(phosphazenes)及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳烯(DBU)存在下進行。較佳之無機鹼，例如， NaOH 、 KOH 、 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 。為了分別生成式(7)或(7a)之質子化酸形式，應遵循下列之酸化步驟。

【0039】 典型地，於鹼性水解完成後，用於進行酸化之適當無機酸為任何酸，其比分別式(7)或(7a)化合物之去質子化形式強者。較佳之無機酸，例如， H_2SO_4 、 HCl 、 HF 、 HBr 、 HI 、 H_3PO_4 或有機酸，例如， CF_3COOH 、對甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸。用於該酸化作用之較佳的酸為 HCl 或 H_2SO_4 。

【0040】 該反應步驟可於物質中或於溶劑中進行。較佳者，該反應係於溶劑中進行。適當之溶劑為，例如，選自於下列之群組包括水、醇類如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇，脂族正芳族烴類，例如正己烷、苯或甲苯，其可被氟及氯原子所取代，如二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯或二氯苯；醚類，例如二乙醚、二苯醚、甲基第三丁醚、異丙基乙醚、二噁烷、二甘醇二甲醚、二甲基乙二醇、二甲氧基乙烷(DME)或THF；腈類，如甲腈、丁腈或苯腈；醯胺類，如(we)二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮或此等溶劑之混合物，特別佳為水、乙腈、二氯甲烷及醇類(乙醇)。較佳，該反應係於水中進行。本發明之反應步驟通常係於標準壓力下進行。然而，亦可替代地於真空下或於上升壓力下操作(例如於含有水性 HCl 之高壓釜中進行)。

【0041】 該反應時間可根據浴器大小及溫度，選擇於1小時及數小時之間的範圍內，如於1小時與30小時之間，較佳於3小時與20小時之間。

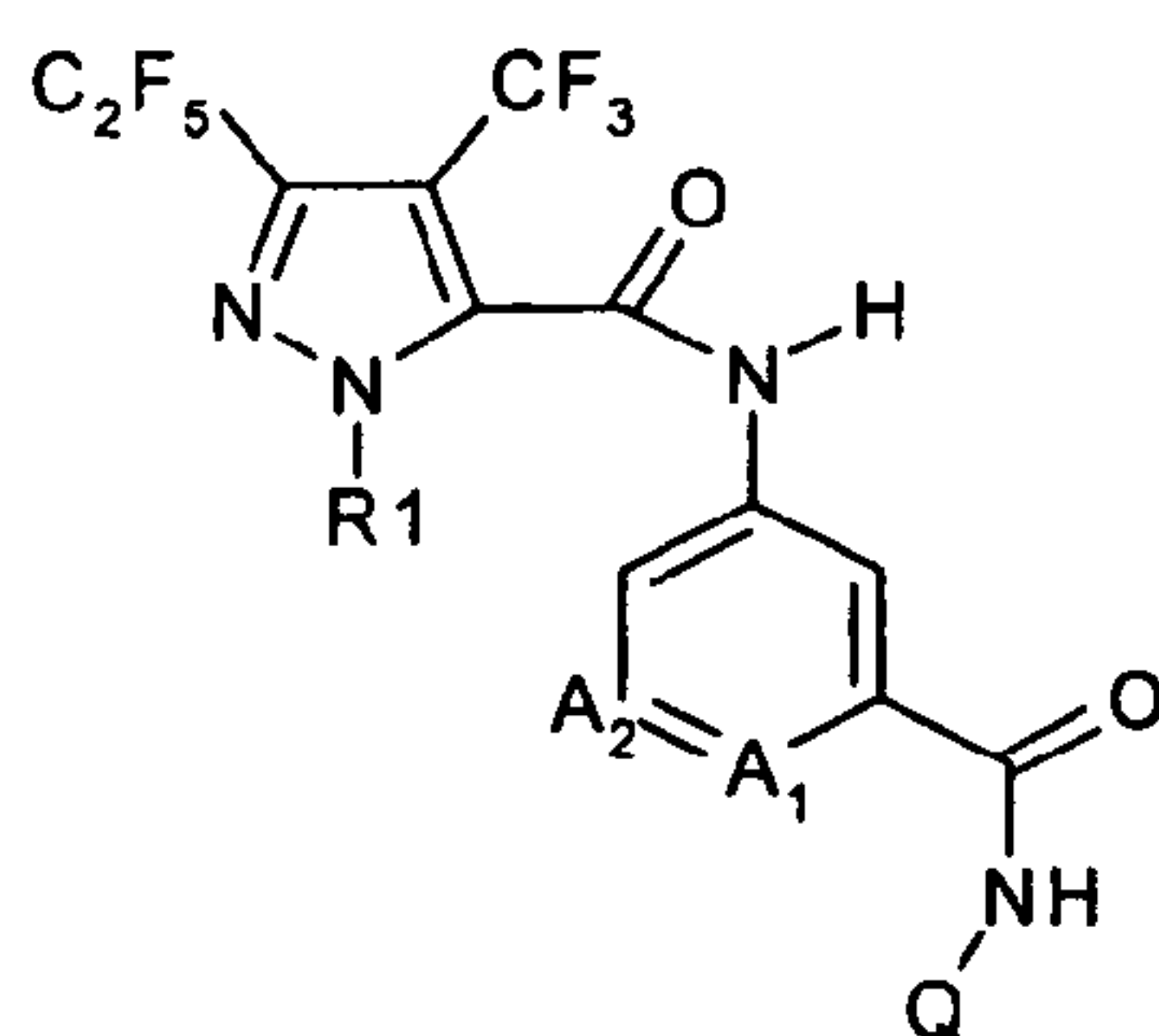
【0042】 較佳者，轉化作用係用鹼性水解接著酸化而進行。

【0043】 本發明之反應步驟係於溫度由20°C至150°C，更佳於溫度30°C至110°C，最佳於30°C至80°C之範圍內進行。

【0044】 通常，該反應時間可根據該浴器大小及溫度，選擇於1小時與數小時之間的範圍內，如於1小時與30小時之間，較佳於3小時及20小時之間。

式(II)化合物

【0045】 本發明亦涉及用於製造殺昆蟲之式(II)化合物，較佳式(II')化合物，更佳式(IIa)化合物之方法，其係以式(I)化合物，更佳式(Ib)化合物之製備為基礎。式(II)化合物係，例如已知於WO 2010/051926



(II)

其中

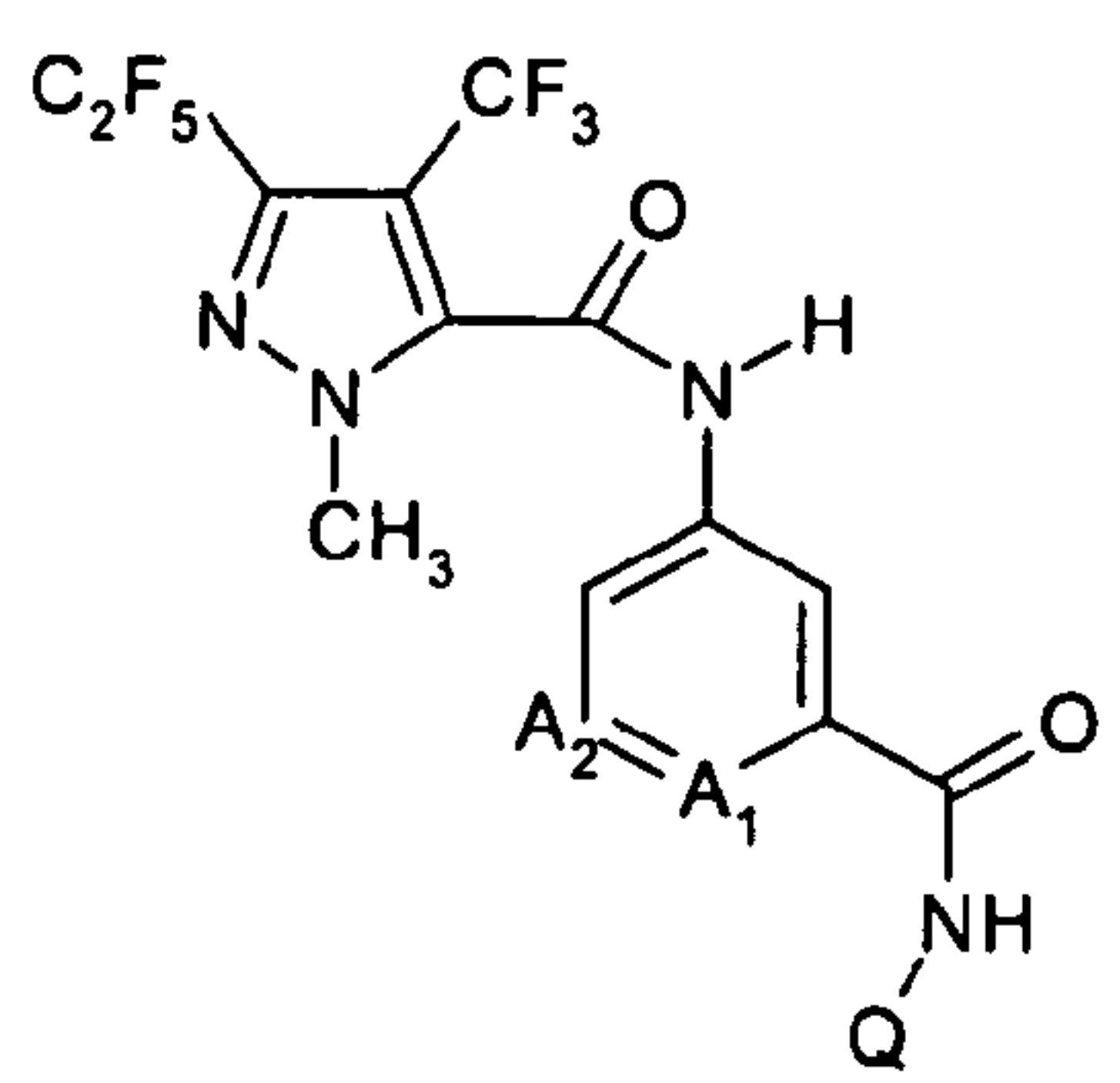
R^1 為 C_1 - C_4 -烷基，較佳為甲基；且

A_1 為 C - R^2 ；且

R^2 為氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、視需要經鹵化之 C_1 - C_6 -烷基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷氧基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基磺醯、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯或 N-環丙基胺基羰基(-C(=O)-NH-環丙基)；較佳氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、氯二氟甲氧基、二氯氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、五氟乙氧基、甲基磺醯、甲基亞磺醯、三氟甲基磺醯、三氟甲基亞磺醯或 N-環丙基胺基羰基，更佳氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基，或五氟乙氧基，較佳氫、氟、氯、溴，最佳氯；且

A₂ 為 C-R³或氮；且
R³ 為氫、甲基、氟或氯，較佳為氫；且
Q 為氫、氰基、羥基、甲醯或一種基團 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、C₃-C₉-環烷基、C₃-C₉-雜環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₄-C₁₅-烷基環烷基、C₄-C₁₅-環烷基烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₆-芳基-C₁-C₃-烷基、C₅-C₆-雜芳基-C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-胺基烷基、胺基羰基-C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個，較佳被 1 或 2 個，更佳被 1 個，獨立選自於基團包括：羥基、硝基、胺基、鹵素、C₁-C₃-烷氧基、氰基、羥基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基甲醯、C₄-C₆-環烷基胺基甲醯之取代基及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於基團包括：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、C₁-C₂-烷基胺基甲醯、C₁-C₂-烷基、鹵代 C₁-C₂-烷基及 C₁-C₂-烷氧基取代之苯基之取代基所取代；較佳 Q 為 C₃-C₆-環烷基，或 C₃-C₆-環烷基，其係被至少一個選自於基團包括：氯、氟、溴、碘、氰基及羥基之取代基所取代，或 C₆-芳基-C₁-C₃-烷基；更佳為環丙基、1-氰基-環丙基或苄基(-CH₂-C₆H₅)；

較佳，式(II)化合物為式(II')化合物：



(II')

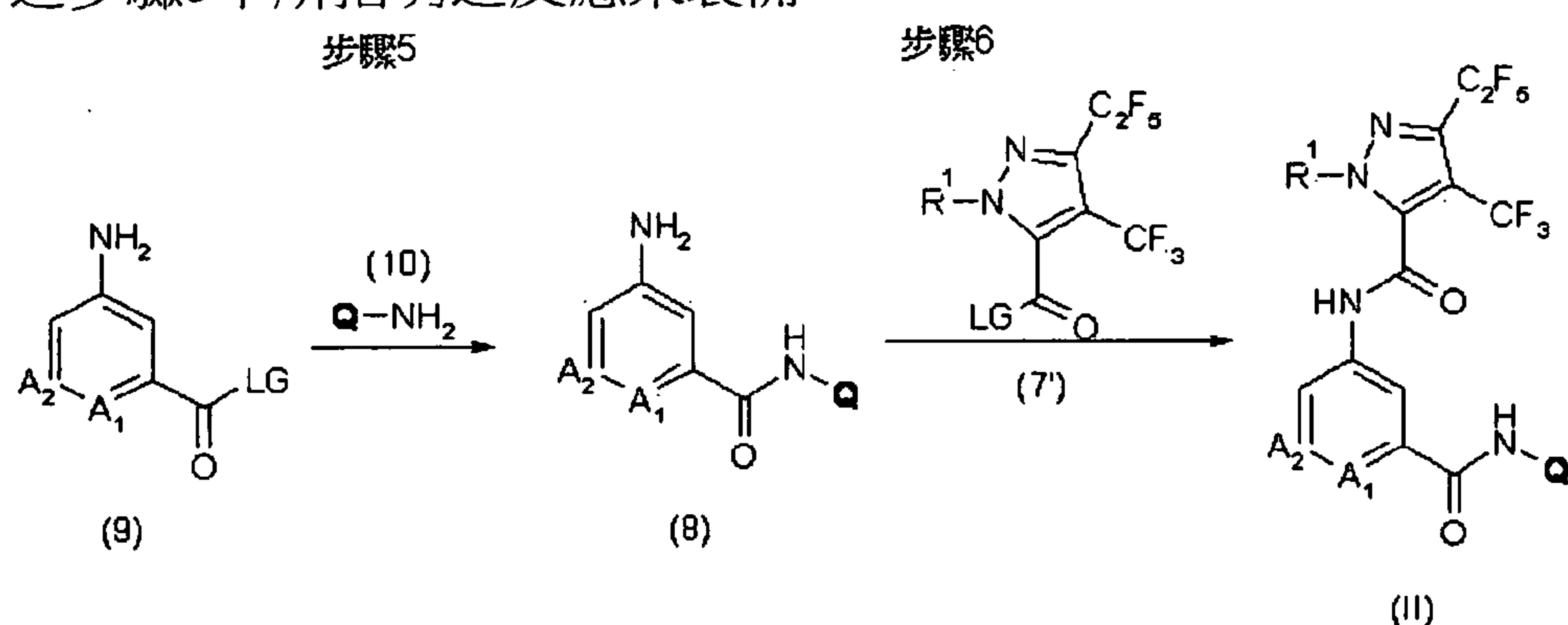
其中，A¹及A²及Q係如如定義於式(II)化合物者，其特徵在於該方法包括步驟1與2，如於第【0006】至第【0030】段中所說明者。

【0046】 於一個較佳之具體例中，該式(II)化合物為由下列取代基所定義之化合物(IIa)：

R ¹	A ₂	A ₁	Q
CH ₃	C-H	C-Cl	苄基

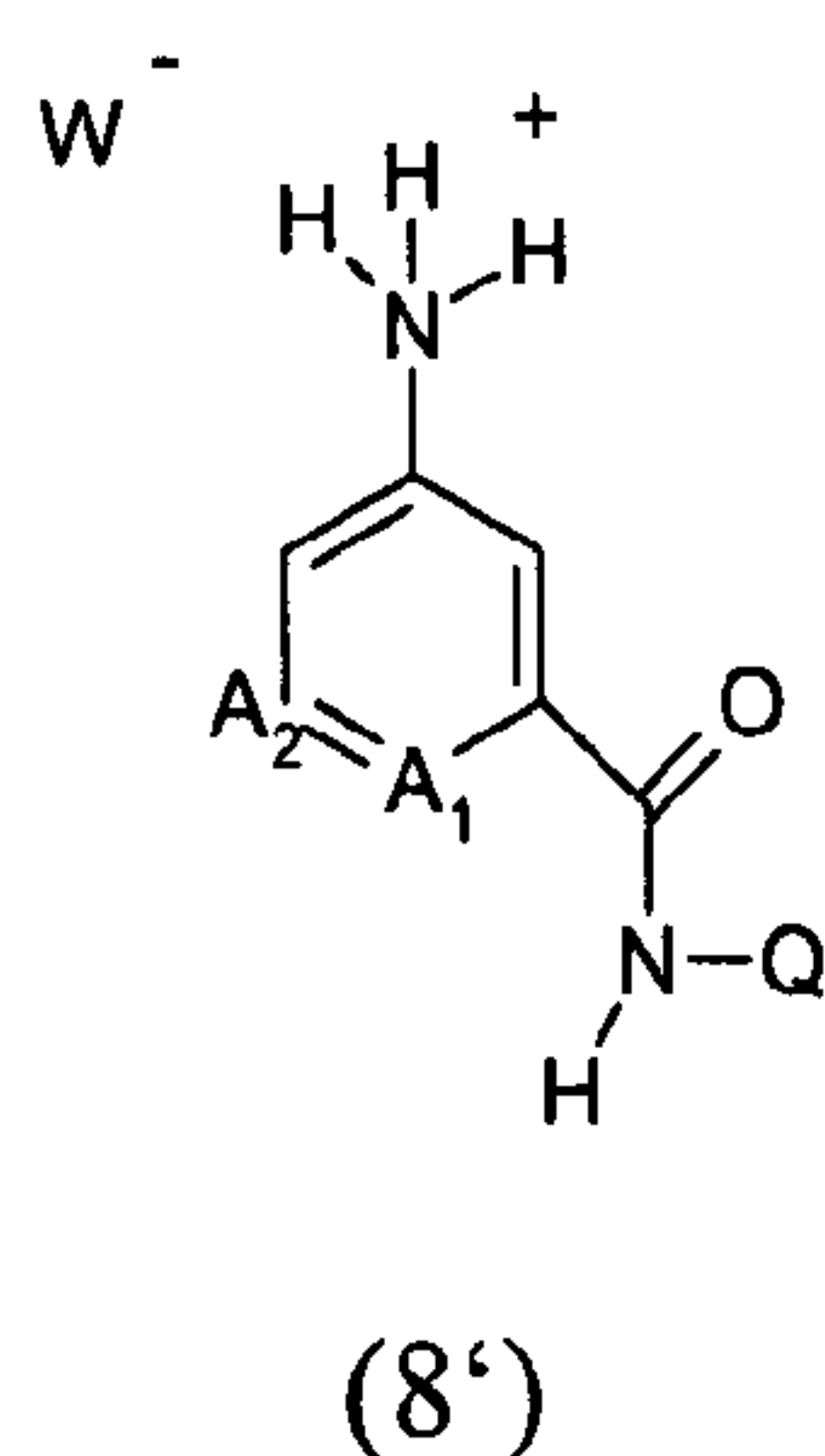
。

【0047】 新穎及本發明之用於製備式(II)化合物，較佳(II')化合物，更佳(IIa)化合物之方法，其特徵在於該方法包括，如於第【0006】至第【0030】段中所說明之步驟1及2。於一個較佳之具體例中，該方法之特徵在於其包含步驟1與2，如於第【0006】至第【0030】段中所說明者。於另一個較佳之具體例中，該方法包括除了步驟1與2，如於第【0006】至第【0030】段中所說明者，任意之步驟3及步驟4，如於第【0031】至【0044】段中所說明者，及任意說明於下隨後之步驟6。於步驟6中，化合物(8)可任意藉說明於下之步驟5中所指明之反應來製備：



其中， R^1 及 A_1 及 A_2 及 Q 具有說明於式(II)化合物之意義。LG為任何需要之釋離基，例如鹵素或無水物。

【0048】 典型地，式(8)之胺衍生物並不僅指胺，而且亦指其之鹽形式 $(8)H^+ W^-$ ，其中， W^- 係選自於 $^-$ 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 HSO_4^- 、 CH_3COO^- 、 BF_4^- 、 $CH_3SO_3^-$ 、甲苯磺酸、 CF_3COO^- 或 $CF_3SO_3^-$ 。

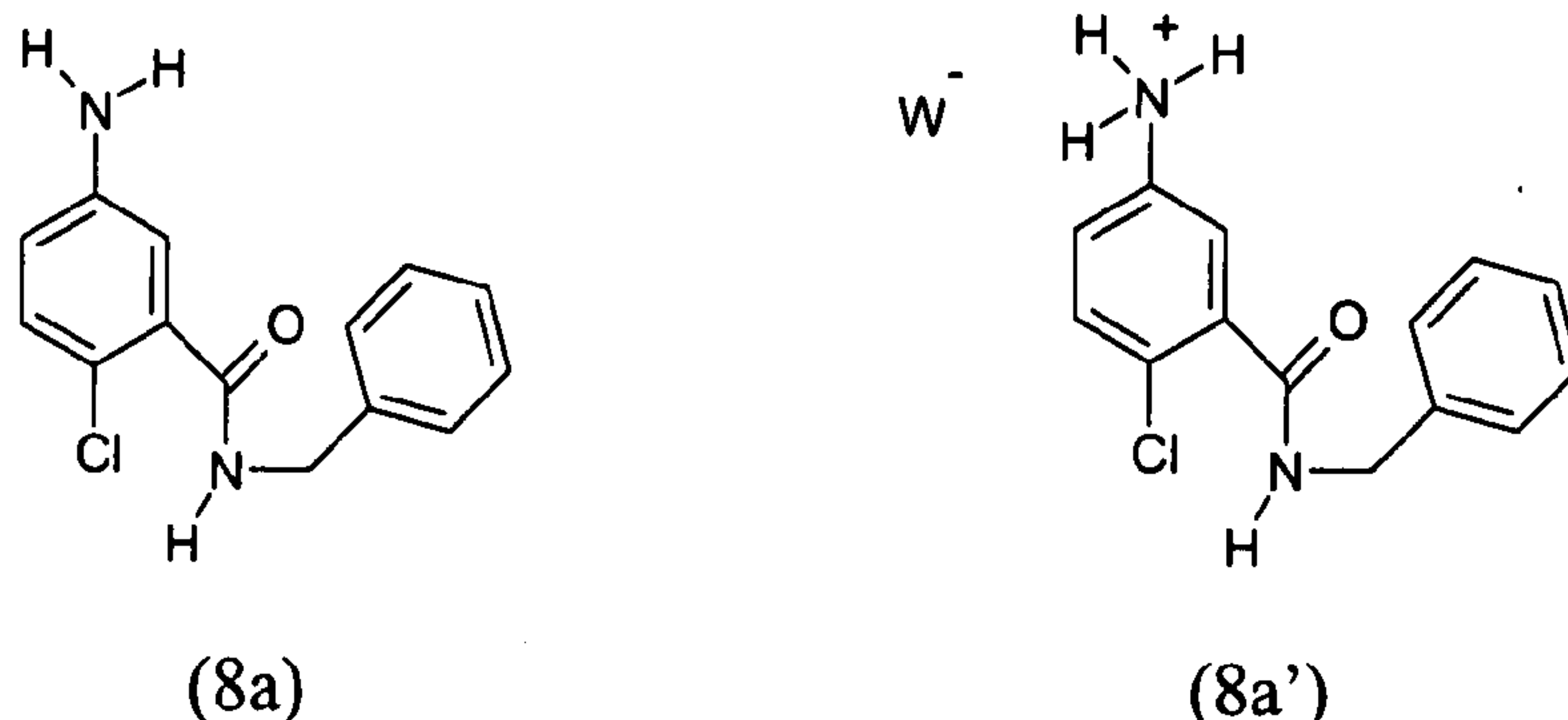


其中， W^- 係選自於 $^-$ 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 HSO_4^- 、 CH_3COO^- 、 BF_4^- 、 $CH_3SO_3^-$ 、甲苯磺酸、 CF_3COO^- 或 $CF_3SO_3^-$ 。

【0049】 因此，一個較佳之具體例係涉及步驟6之反應，其中，式(8)化合物係以其之鹽形式 $(8)H^+ W^-$ 存在，其中， W^- 係選自於 $^-$ 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 HSO_4^- 、

CH_3COO^- 、 BF_4^- 、 CH_3SO_3^- 、甲苯磺酸、 CF_3COO^- 或 CF_3SO_3^- 。

【0050】 於一個更佳之具體例中，式(8)化合物為化合物(8a)及/或其之鹽(8a')：

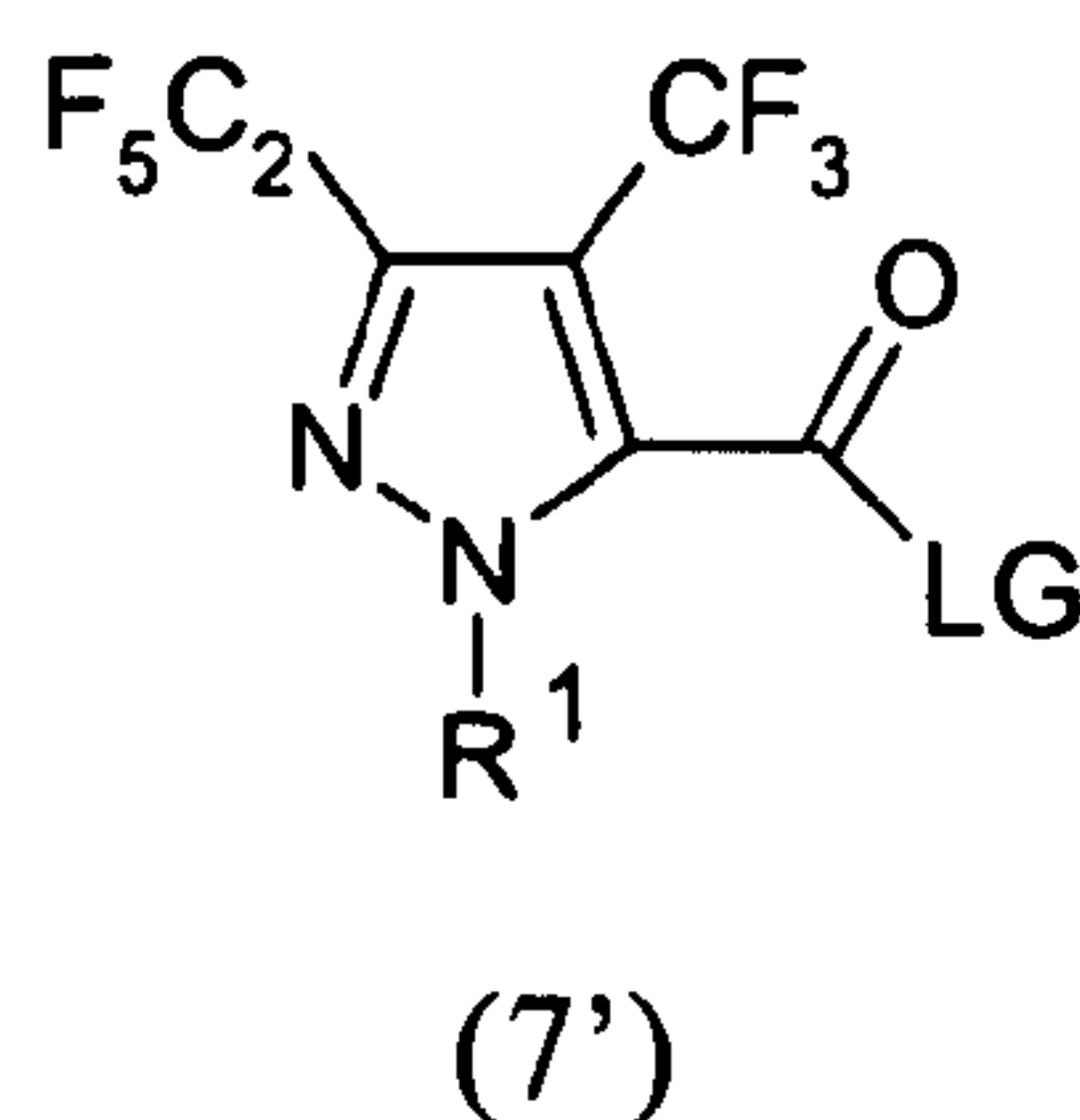


其中

W^- (於化合物(8a')之情況中)係選自於包括 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 HSO_4^- 、 CH_3COO^- 、 BF_4^- 、 CH_3SO_3^- 、甲苯磺酸、 CF_3COO^- 或 CF_3SO_3^- 之基團。

步驟6

【0051】 於步驟6中，根據本發明之型(II)，較佳(II')，更佳(IIa)之化合物，可藉一般結構(8)之胺(或其等之鹽)與中間體(7')，其為式(7)，較佳式(7a)之羧酸衍生物的活化形式，進行反應而合成。該反應可含或不含溶劑而進行。於該步驟中，可同樣使用適當的鹼。



其中， R^1 為氫、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基或視需要經鹵化之環丙基，較佳為甲基。

【0052】 於上面步驟6之反應圖示中指出於 $-\text{C}(=\text{O})\text{LG}$ 基團中具有任何釋離基LG之式7，較佳式(7a)之活化羧酸衍生物形式係包括a) 分別之式(7)或(7a)類似物，其中，該 COOH 基團之 OH 係被適當之釋離基如鹵素所替代；b) 分別之式(7)或(7a)化合物之無水物；或c) 式(7)或(7a)化合物，分別於偶合劑存在下，於本發明之意義上，其之存在係分別活化該式(7)或(7a)化合物，如二環己基碳化二亞胺或1-羥基苯并三唑。精於此方面技藝中之人士應瞭解用於酸/胺反應及製備此等化合物之羧酸無水物之適當釋離基製備或適

當之偶合劑。較佳之釋離基為羧酸鹵化物，如羧酸氯化物或氟化物。

【0053】 環狀羧酸鹵化物，如尤其是以一般結構(7')所代表者，可簡單地藉由化合物(7)之雜環羧酸與鹵化劑，如亞硫醯氯、亞硫醯溴、磷醯氯、草醯氯、三氯化磷等進行反應而製備(胡本-威爾(1952)，第8卷，463及以後各頁)。

【0054】 式(7)之胺衍生物及其等之鹽係已知於此方面之技藝中，市售可得或可用已知的方式製備(參見，例如，WO 2010/051926)。

【0055】 然而，以式(II)，較佳(II')，更佳(IIa)代表之甲醯胺的合成，亦可使用偶合劑如二環己基碳化二亞胺及添加劑如1-羥基苯并三唑進行(König等Chem. Ber. (1970)，788-798)。亦可使用偶合劑，如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺、1,1'-羰基-1H-咪唑及類似化合物。

【0056】 用於進行該合成方法之偶合劑為所有那些適用於製備酯或醯胺鍵者(參見，例如波丹斯基等，肽合成，第2版，威利父子出版社，紐約，1976；葛羅斯，麥恩沃弗，胜肽：分析、合成、生物學(學術出版社，紐約，1979)。

【0057】 此外，混合酐亦可用於合成(II)，較佳(II')，更佳(IIa) (參見，例如，安德森等，J. Am. Chem. Soc (1967)，5012-5017)。於該方法中，可使用各種氯甲酸酯類，例如，氯甲酸異丁酯、氯甲酸異丙酯。二乙基乙醯氯化物、三甲基乙醯氯化物等同樣可用於此目的。

【0058】 通常，步驟6可任意/如果適當，於適當稀釋劑/溶劑存在下，且任意/如果適當，於適當鹼性反應助劑存在下進行。

【0059】 根據本發明之方法可於稀釋劑/溶劑存在下進行。用於此目的之有用的稀釋劑包括所有的惰性有機溶劑，較佳為脂族、脂環族或芳族烴類，例如石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯代甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷；醚類，如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁基醚、甲基第三戊醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；酮類，如丙酮、丁酮、甲基異丁酮或環己酮；腈類，如乙腈、丙腈、正-或異-丁腈或苄腈；醯胺類，如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯替苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷醯胺，更佳使用氯苯

及甲苯。

【0060】 較佳之稀釋劑為脂族、脂環族或芳族烴類，例如石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；及鹵代烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯代甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷；例如，甲苯或氯苯。

【0061】 可使用之溶劑為不會對該反應產生不利影響之任何溶劑，例如，水。適當者為芳族烴類，如苯或甲苯；鹵代烴類，如二氯甲烷、氯仿或四氯代甲烷，開鏈或環醚，如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃或1,2-二甲氧基乙烷；醚類，如醋酸乙酯及醋酸丁酯；酮類，如丙酮、甲基異丁酮及環己酮；醯胺類，如二甲基甲醯胺及二甲基乙醯胺；腈類，如乙腈；及其他惰性溶劑，如1,3-二甲基-2-咪唑烷酮；該溶劑可單獨或以二種或多種合併使用。

【0062】 所使用之鹼(鹼性反應助劑)可為酸受體，如有機鹼，如三乙胺、乙基二異丙胺、三-正-丁胺、吡啶及4-二甲基胺基吡啶；此外，可使用下列之鹼，例如：鹼金屬氫氧化物，例如，氫氧化鈉及氫氧化鉀；碳酸鹽，如碳酸氫鈉及碳酸鉀；磷酸鹽，如磷酸氫二鉀及磷酸二鈉；鹼金屬氫化物，如氫化鈉；鹼金屬醇化物，如甲醇鈉及乙醇鈉。此等鹼可依據(8)及(7')，以由0.01至5.0莫耳當量之比率使用。此外，氰化銀(I)亦可用作鹼及活化劑(參見，例如，有機化學期刊，1992，57，4394-4400；醫藥化學期刊，1992，35，3905-3918；有機化學期刊，2003，68，1843-1851)。

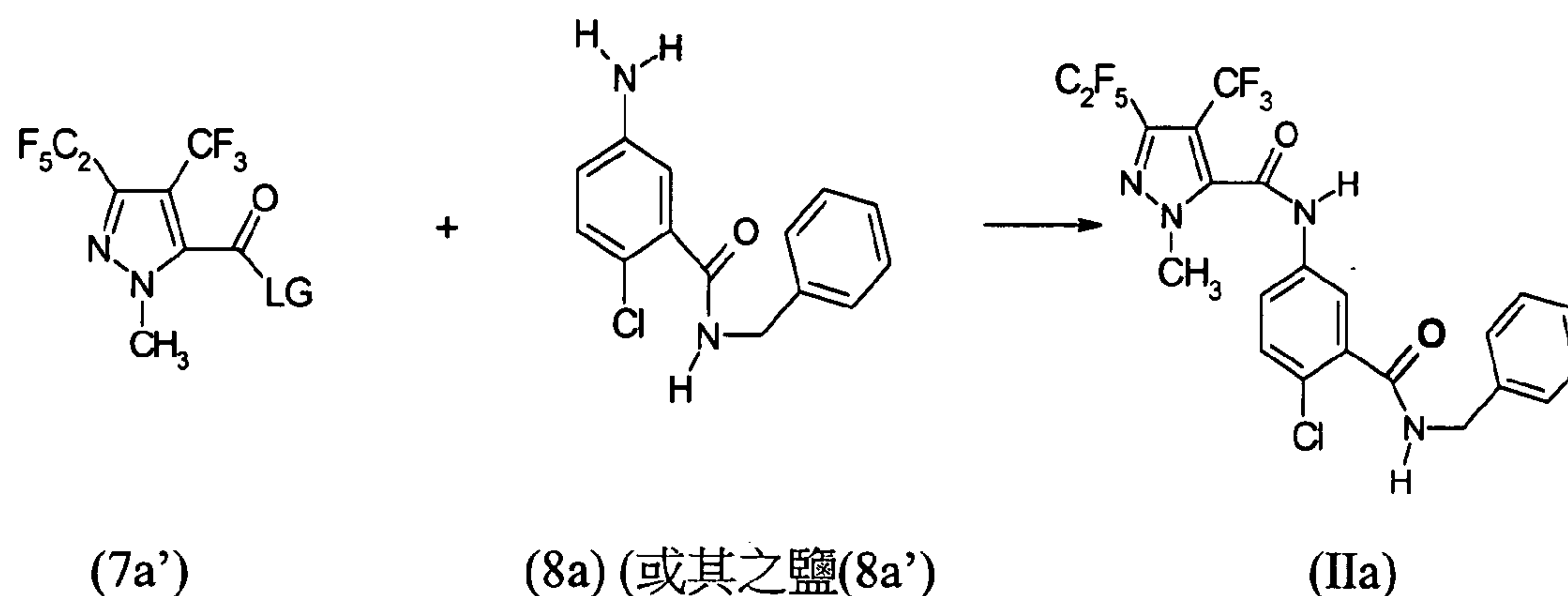
【0063】 然而，於本發明之一個較佳具體例中，步驟6係於沒有酸受體之情況下進行且該釋離基為Cl或F，更佳為Cl。

【0064】 於本發明之內文中，“於沒有酸受體之情況下”意指除了胺反應物(8)外沒有酸受體存在，或者換句話說，“於沒有附加之酸受體存在，其中“附加”意指除了為該反應之一部分的式(8)胺衍生物(或其之鹽(8'))外。“附加之酸受體”於本發明之意義可為鹼，除了根據本發明之胺化合物或化合物可降低所形成之酸的強度如鹽類，例如氰化銀(AgCN)外，其能夠將反應過程中所形成之強酸(釋離基陰離子加上氫陽離子)轉變成不溶性鹽或弱酸(例如，(若該釋離基為氯)HCl與AgCN進行反應形成不溶性AgCl及弱鹼HCN)。

【0065】 令人驚奇地，式(II)甲醯胺可於沒有酸受體存在下製備具有良好的產率，高的純度與選擇性。根據本發明方法之其他有利在於因為不

需要酸受體，該後處理更簡單。這使得更少或沒有廢水產生，純化過程更容易無需藉添加脂族醇於相同之反應容器中事先分離，且該方法可以更高的濃度運行。然後令人驚奇地得到具有純度超過90%或甚至接近100%之最終產品，且試劑與工作量較少，而先前條件於酸受體存在下，通常導致純度接近小於90%。本發明之方法變得更加經濟可行。

【0066】 因此，一個較佳之具體例係涉及用於產生式(IIa)化合物之反應



其中，釋離基 LG 係指 F、Cl、Br 或 I，較佳 F 或 Cl，且於除了化合物(8a)沒有酸受體存在。

【0067】 適當之反應溫度係於由-20°C高至特定溶劑之沸點的範圍內。通常，該反應溫度係於70°C至150°C之間，較佳於80°C至140°C之間，例如100°C或約100°C，如80°C至130°C或80°C至120°C。

【0068】 該反應時間依選擇之體積、反應物、溶劑及反應溫度而定，為介於1分鐘及96小時之間。

【0069】 於步驟6之方法時，通常每莫耳(7')吡啶-甲醯胺衍生物係使用式(8)，較佳(8a)或(8a')之胺衍生物或其鹽之0.8及1.5莫耳之間，較佳0.8至1.4莫耳，0.9至1.4莫耳，等莫耳數或1至1.2莫耳。

【0070】 一個較佳之具體例係涉及化合物(8a)或其之鹽(8a')，分別與化合物(7')其中X為Cl，且其中化合物(8a) (或其之鹽(8a'))與(7')其中X為Cl之比例係於1：1或1：1.3之間，較佳於1：1至1：2之間，如於1：1至1：1或甚至 1：1之間進行反應。

【0071】 該反應時間依選擇之體積、反應物、溶劑及反應溫度而定，可於1分鐘與96小時之間變化。典型地，該反應時間為多至15小時，但於完

全轉化之情況中，該反應亦可甚至更早終止。較佳反應時間為5-10小時。

【0072】 步驟6之反應通常係於標準壓力下進行。然而，亦可於上升或減壓下-通常係於0.1巴與10巴之間操作。較佳於減壓下操作以便由反應體積中去除HCl。

【0073】 步驟6之反應通常可於大氣壓下進行。然而，較佳該過程係於保護氣體如氫或氮下進行。

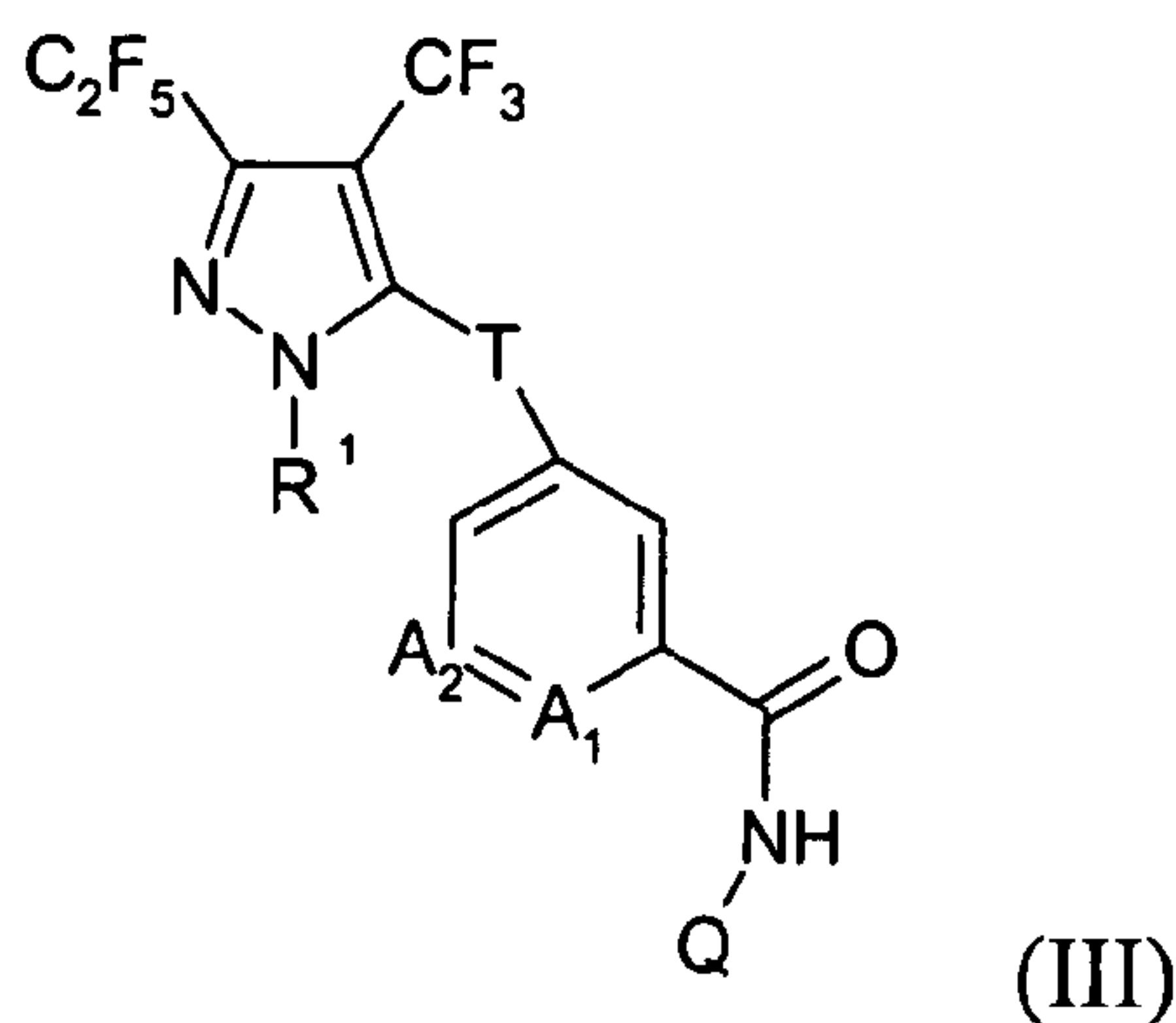
【0074】 此外，精於此方面技藝之人士應理解，亦可將式(7')化合物與式(8*)化合物進行反應，其中，式(8)化合物之-C(=O)-NH-Q部分係被式(8*)化合物中之C(=O)-OH或C(=O)-PG部分所替代，其中，PG代表羧基之任何保護基(例如甲醚(methylester)，亦即PG代表-O-甲基)。所生成之化合物(II*)與化合物(8*)反應之羧基部分之脫保護及/或羧酸部分之活化及/與胺偶合以到達式(II)化合物係熟知於此方面技藝之人士。一般結構(II*)之化合物可藉一般結構(7)之胺與一般結構(8*)之活化羧酸衍生物進行反應而合成。關於這一點，其適用如上述之選擇用於合成(II)之溶劑、反應條件，反應時間及試劑之相同的條件。

步驟5

【0075】 一般結構(8)之化合物可藉由一般結構(10)之胺與一般結構(9)之活化羧酸衍生物進行反應而合成。關於這一點，其適用如上面步驟6中所說明之選擇用於合成(II)，較佳(II')，更佳(IIa)之溶劑、反應條件，反應時間及試劑之相同的條件。

式(III)化合物

【0076】 本發明亦涉及製造殺昆蟲之式(III)或(III')化合物之方法，其係以製備式(I)化合物為基礎。



其中

R^1 為(C₁-C₄)-烷基，較佳甲基；且

A_1 為 C- R^2 ；

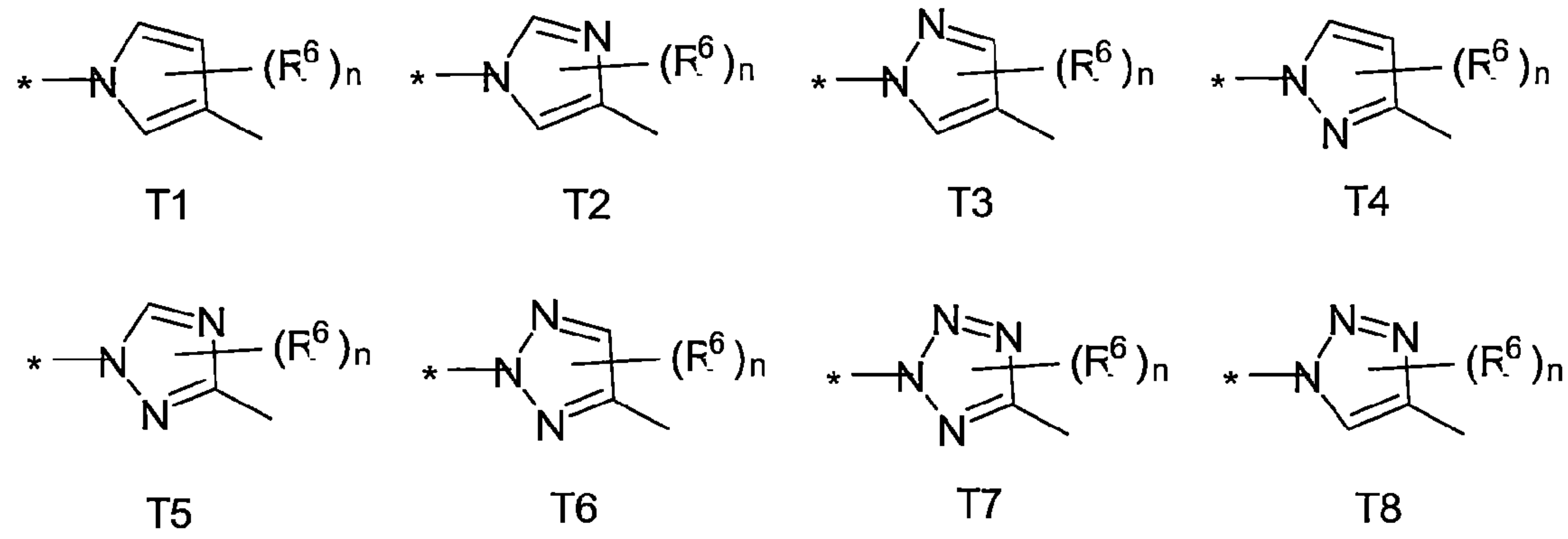
R^2 為氫、氟、氯、溴、CN、NO₂、視需要經鹵化之 C₁-C₆-烷基、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷氧基、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷基磺醯、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷基亞磺醯或 N-環丙基胺基羰基(-C(=O)-NH-環丙基)；較佳氫、氟、氯、溴、CN、NO₂、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、氯二氟甲氧基、二氯氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、五氟乙氧基、甲基磺醯、甲基亞磺醯、三氟甲基磺醯、三氟甲基亞磺醯或 N-環丙基胺基羰基，更佳氫、氟、氯、溴、CN、NO₂、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基，或五氟乙氧基，較佳氫、氟、氯、溴，最佳氯；且

A_2 為 C- R^3 或氮；

R^3 為氫、甲基、氟或氯，較佳氫；且

Q 為氫、氰基、羥基、甲醯或一種基團 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、C₃-C₉-環烷基、C₃-C₉-雜環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₄-C₁₅-烷基環烷基、C₄-C₁₅-環烷基烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₆-芳基-C₁-C₃-烷基、C₅-C₆-雜芳基-C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-胺基烷基、胺基羰基-C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個，較佳被 1 或 2 個，更佳被 1 個，獨立選自於基團包括：羥基、硝基、胺基、鹵素、C₁-C₃-烷氧基、氰基、羥基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基甲醯、C₄-C₆-環烷基胺基甲醯之取代基及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於基團包括：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、C₁-C₂-烷基胺基甲醯、C₁-C₂-烷基、鹵代 C₁-C₂-烷基及 C₁-C₂-烷氧基取代之苯基之取代基所取代；較佳 Q 為 C₃-C₆-環烷基，或 C₃-C₆-環烷基，其係被至少一個選自於基團包括：氯、氟、溴、碘、氰基及羥基之取代基所取代，或 C₆-芳基-C₁-C₃-烷基；更佳為環丙基、1-氰基-環丙基或苺基(-CH₂-C₆H₅)；

T 代表列舉於下之一種 5-員雜芳族 T1-T8，其中於吡啶前部基團之鍵結係用星號*標記，

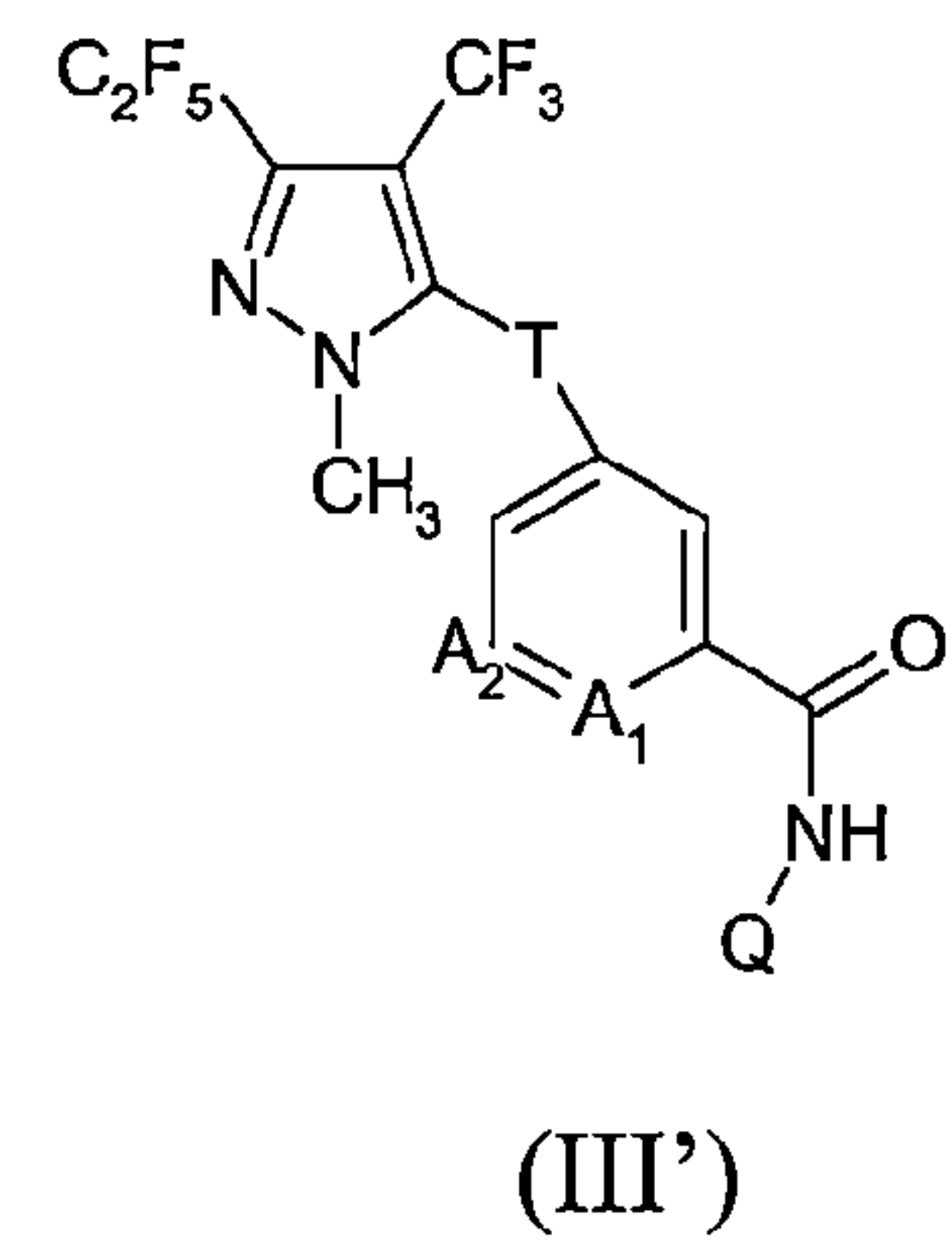


其中

R⁶ 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氧基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷基硫烷基、C₁-C₆-烷基亞磺醯、C₁-C₆-烷基磺醯，且

n 代表數值 0-2，較佳為 0，但是於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0 或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0；

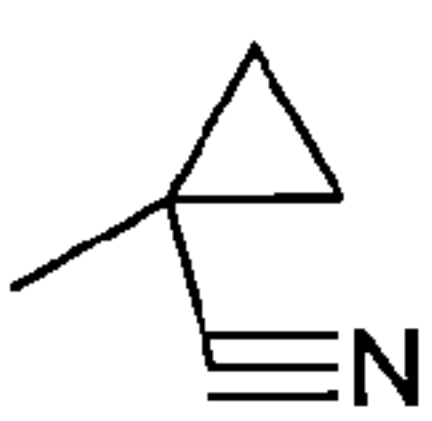
較佳，式(III)化合物為式(III')化合物



其中，A₁及A₂及T及Q具有如上說明於式(III)化合物之意義，其特徵在於該方法包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。

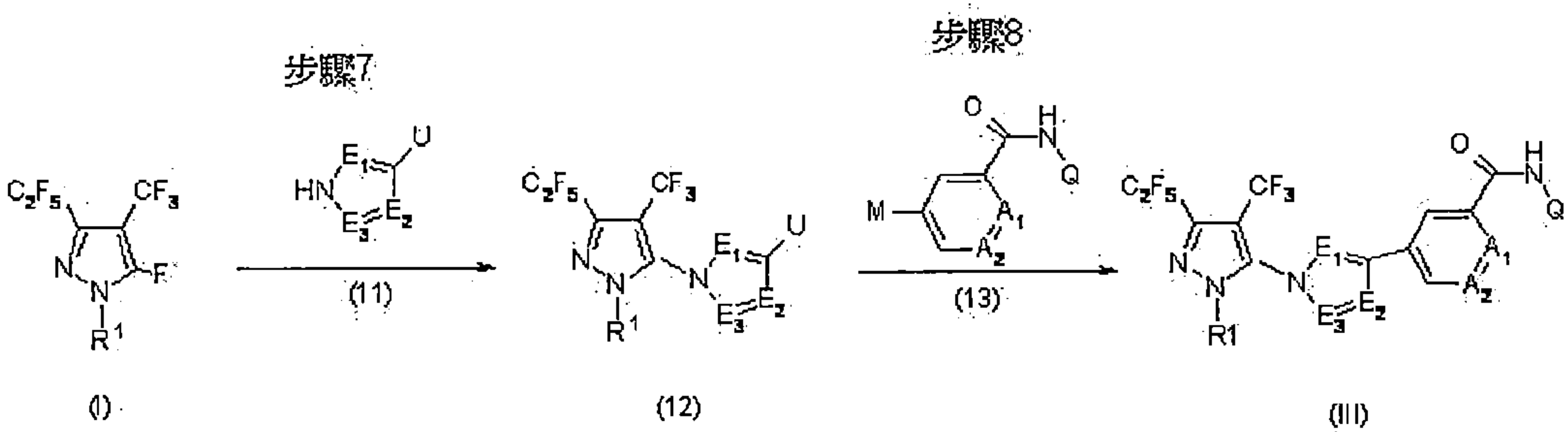
【0077】 為了清楚起見，若n於本文中所說明之任何式中為0 (零)，帶有自由價之碳環原子則被氫所取代。

【0078】 於一個較佳之具體例中，式(III)化合物為由下列取代基所定義之化合物(IIIa)：

R^1	T	N	R^6	A^1	A^2	Q
CH ₃	T3	0	-	C-Cl	C-H	1-氰基環丙基
						

。

【0079】 新穎與本發明之用於製備式(III)化合物，較佳(III')，更佳(IIIa)之方法，其特徵在於該反應步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。於進一步較佳之具體例中，該方法包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者，加上後續之步驟7及步驟8：



。

【0080】 該原子團 A_1 、 A_2 、 R^1 及Q具有於式(III)化合物時所說明之意義。較佳， R^1 為甲基。該 E_1 - E_3 之5-員環，碳與氮代表根據T所定義之5-員雜環。若M代表硼酸（boronic acid）、硼酸酯（boronic ester）或三氟硼酸酯（trifluoroborate），則U代表溴、碘或三氟甲磺酸酯。若M代表溴、碘或三氟甲磺酸酯，則U代表硼酸（boronic acid）、硼酸酯（boronic ester）或三氟硼酸酯（trifluoroborate）。

步驟7

【0081】 一般結構(12)之化合物可由式(I)，較佳(Ia)，更佳(Ib)，及(11)之適當啟動物質，藉已知於文獻之方法，例如，藉由F於芳族環上親核取代而製備(WO2007-107470；沙可亞等，四面體快報，2003，44，7629-7632)。

步驟8

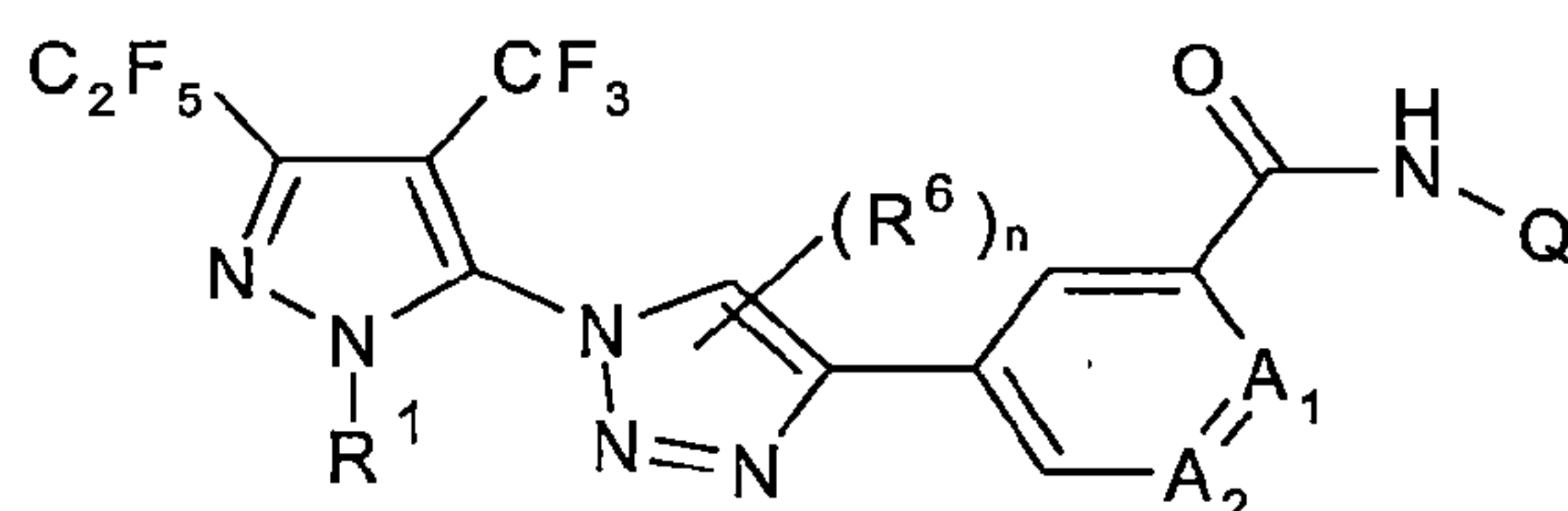
【0082】 式(III)或(III')化合物，較佳化合物(IIIa)，可與反應搭配物(12)及(13)藉使用鈀催化反應而製備(參見，例如，WO 2005/040110或WO 2009/089508)。一般結構(13)之化合物係市售可得或可藉由已知於精於此方面技藝人士之方法製備。

【0083】 此外，精於此方面技藝之人士應瞭解，或可替代地將式(12)化合物與式(13*)化合物進行反應，其中，式(13)化合物之-C(=O)-NH-Q部分係被式(13*)化合物中之C(=O)-OH或C(=O)-PG部分所替代，其中，PG代表羧基之任何保護基(例如，烷酯(alkylester)如甲酯(methylester)，亦即PG代表-O-甲基)。所生成之化合物(III*)與化合物(13*)反應之羧基部分之脫保護及/或羧酸部分之活化及/與胺偶合以到達式(III)化合物係熟知於此方面技藝之人士。

【0084】 總之，一般結構(III)之化合物可藉一般結構(10)之胺與一般結構(III*)之活化羧酸衍生物進行反應而合成。關於這一點，其適用如上面步驟6中所說明之選擇用於合成(II)之溶劑、反應條件，反應時間及試劑之相同的條件。

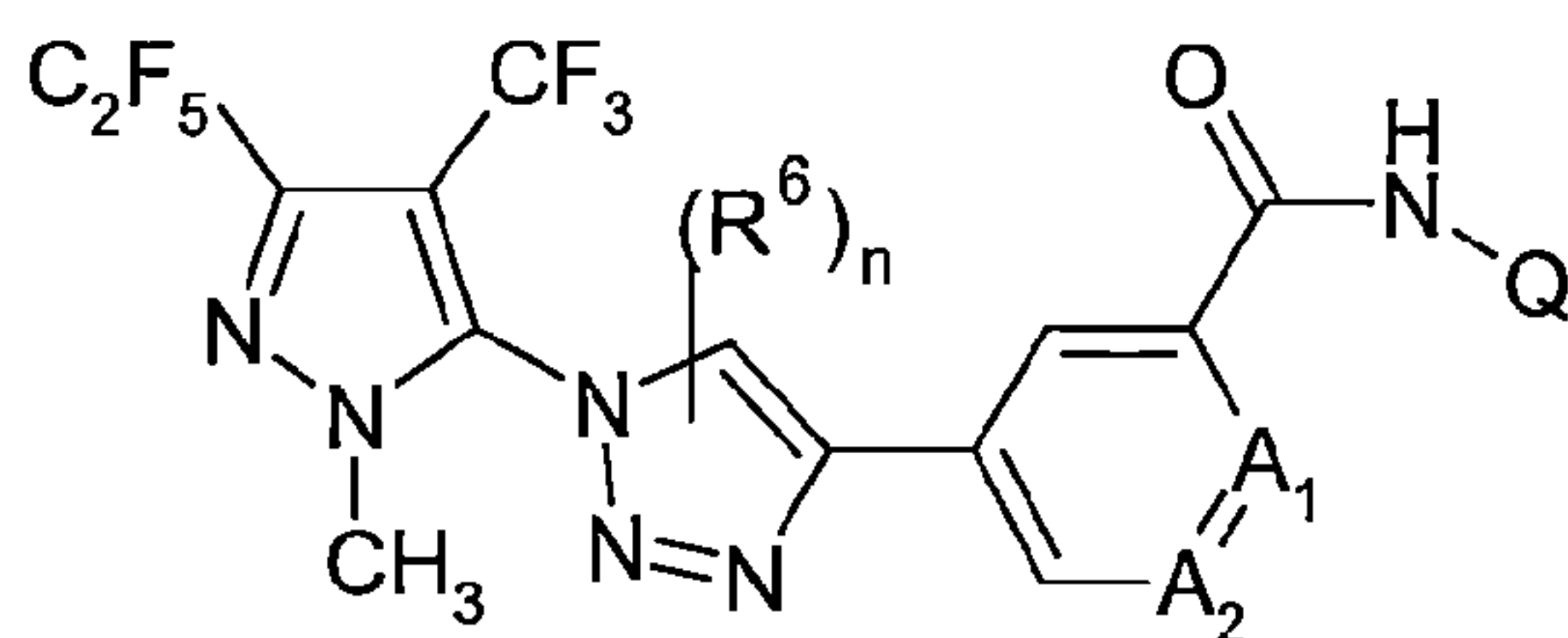
式(III'')化合物

【0085】 於另一個較佳之具體例中，本發明係涉及製備式(III'')化合物，較佳式(III'')化合物之方法，例如已知於WO 2012/107434者：



(III'')

其中， R^1 、 R^6 、 n 、 A_1 、 A_2 及 Q 較佳係如定義於式(III)化合物者；較佳，式(III'')化合物為式(III''')化合物



(III''')

其中， R^6 、 n 、 A_1 、 A_2 及 Q 較佳係如定義於式(III)化合物者，其中 n 為0，其特徵在於該方法包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。

【0086】 於一個較佳之具體例中，式(III''')化合物為由下列取代基所定義之(IIIb)化合物：

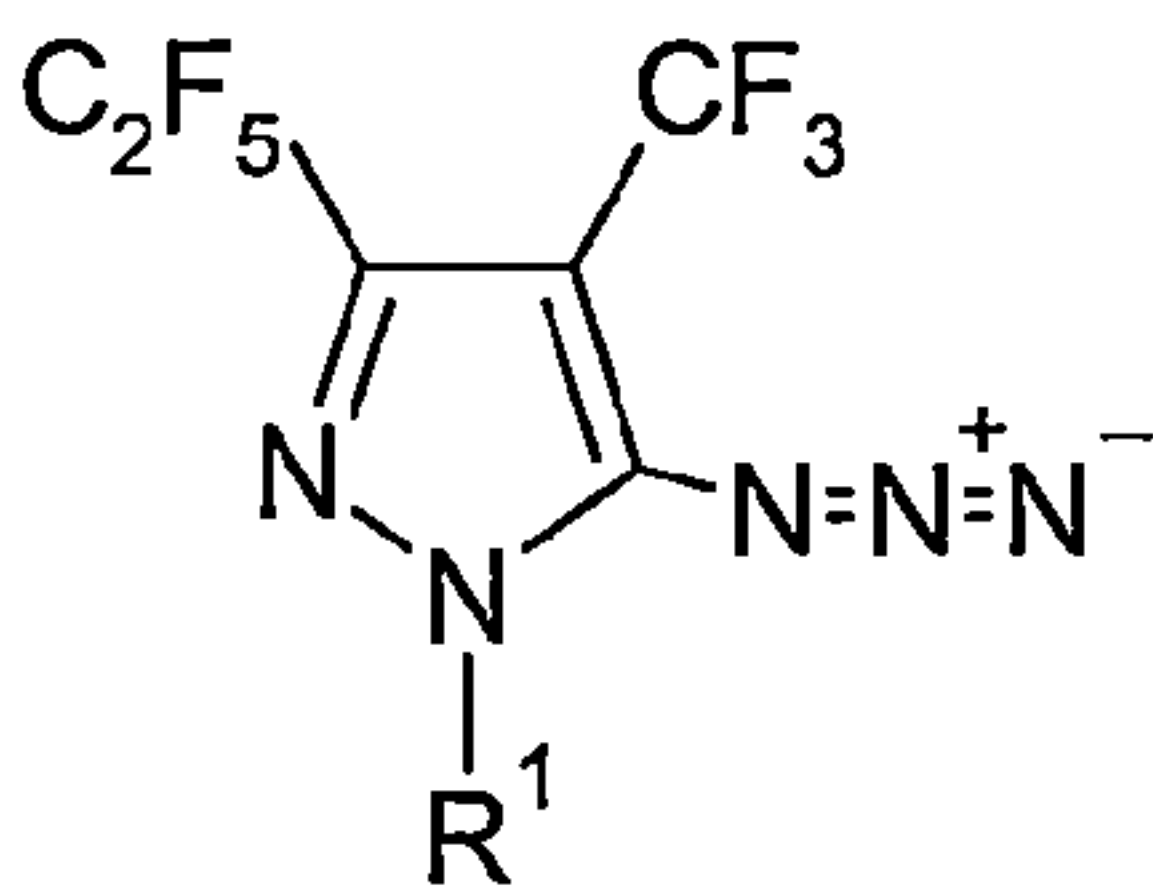
n	R ⁶	A ¹	A ²	Q
0	-	C-Cl	C-H	1-氰基環丙基

。

【0087】 用於製備式(III'')化合物，較佳(III''')，更佳(IIIb)之方法，其特徵在於該方法包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。於進一步較佳之具體例中，該方法包括除了如於第【0006】至【0030】段中所說明之步驟1及2外，任意之步驟3及步驟4，如於第【0031】至【0044】段中所說明者，任意隨後之步驟7及步驟8，如於第【0079】至【0084】段中所說明者或任意隨後之步驟9及步驟10。步驟11及12係已知於此方面技藝中(參見，例如，WO 2012/107434)。

步驟9

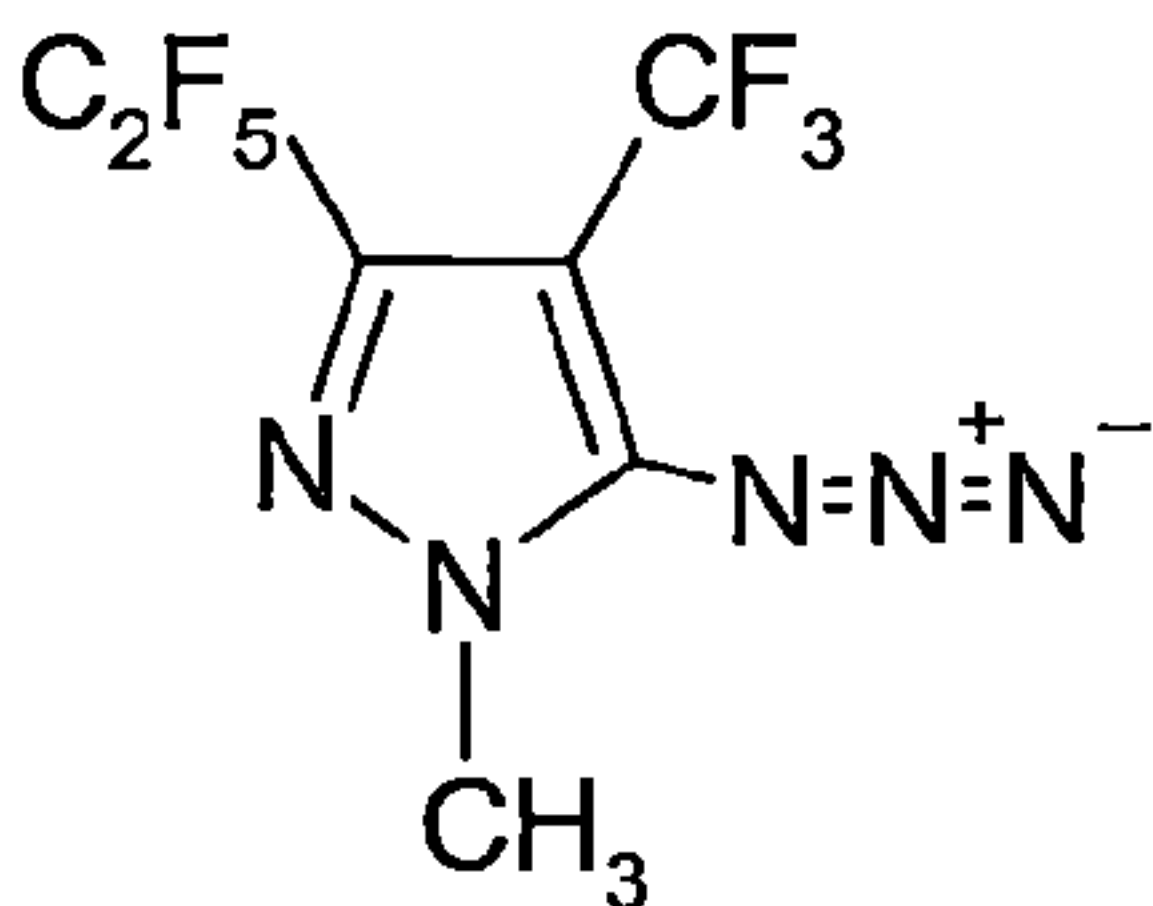
【0088】 於步驟9中，式(I)化合物，較佳式(Ia)化合物，可藉由化合物(I)（較佳化合物(Ia)，更佳化合物(Ib)）與疊氮化物-給予體如鹼金屬疊氮化物(例如，NaN₃)進行反應而分別轉變成式(14)或(14a)之疊氮類似物：



(14)，

其中，R¹ 為氫、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷基或視需要經鹵化之環丙基，較佳甲基，

較佳，式(14)化合物為化合物(14a)



(14a)。

【0089】 較佳，該反應係於極性非質子性溶劑，如四氫呋喃(THF)、

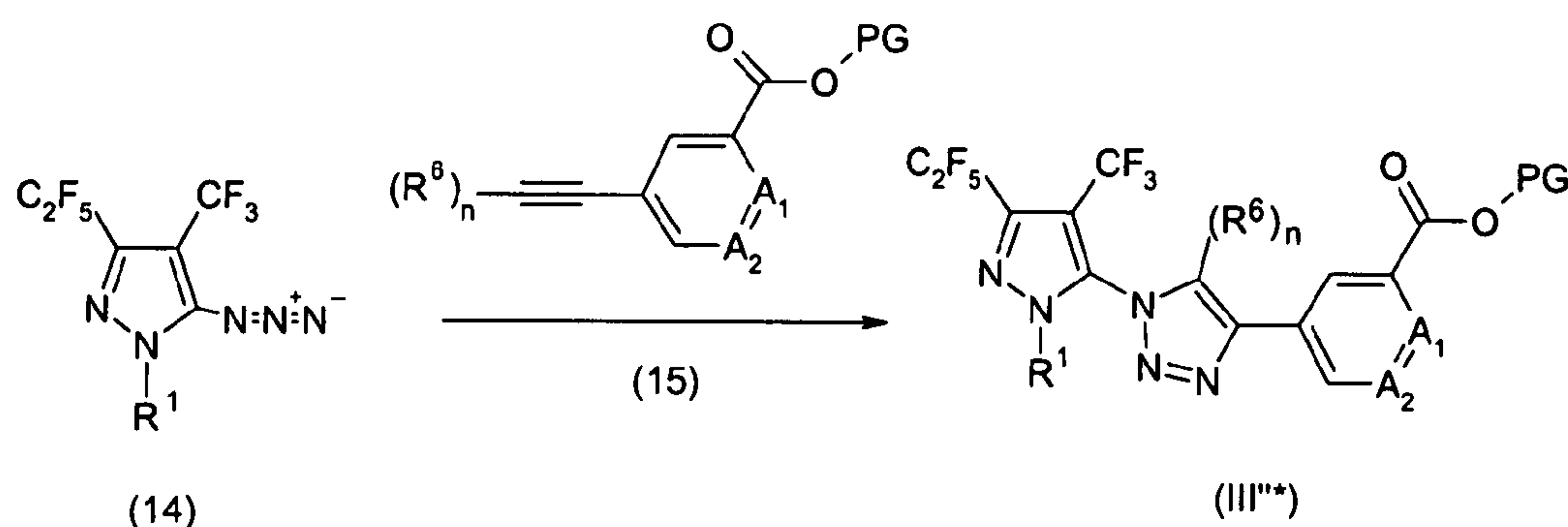
醋酸乙酯(EtOAc)、丙酮、二甲基甲醯胺(DMF)、乙腈(acetonitrile)或二甲亞砜(DMSO)中進行。一種較佳之溶劑為DMSO。

【0090】 典型地，該反應溫度係介於0°C與60 °C之間，較佳於10 °C與30°C之間，更佳於20°C與30°C之間。

【0091】 該反應時間尤其可依反應體積而定，且通常係於0.5小時至30小時之間。

步驟10

【0092】 於步驟10中，式(14)中間體，較佳式(14a)中間體，係與式(15)中間體進行反應而分別得到式(III'')中間體或較佳式(III'')化合物，其中，R¹為甲基：



其中，R¹、R⁶、A₁及A₂係如定義於式(III)化合物者，n為0或1且PG為羧基之任何保護基，如C₁-C₆-烷基(例如，甲基)。較佳，於式(III'')化合物中R¹為甲基(式(III''))化合物)。更佳，於式(III'')中R¹為甲基且於式(III'')中n為0。

【0093】 式(15)化合物係市售可得或可根據於此方面技藝中之已知方法製備。

【0094】 典型地，用於步驟10反應之溶劑為極性質子性溶劑，如水、甲酸、正丁醇、異丙醇、硝基甲烷、乙醇、甲醇、醋酸或其組合物。較佳，該溶劑為正丁醇、異丙醇、乙醇、水或其組合物。

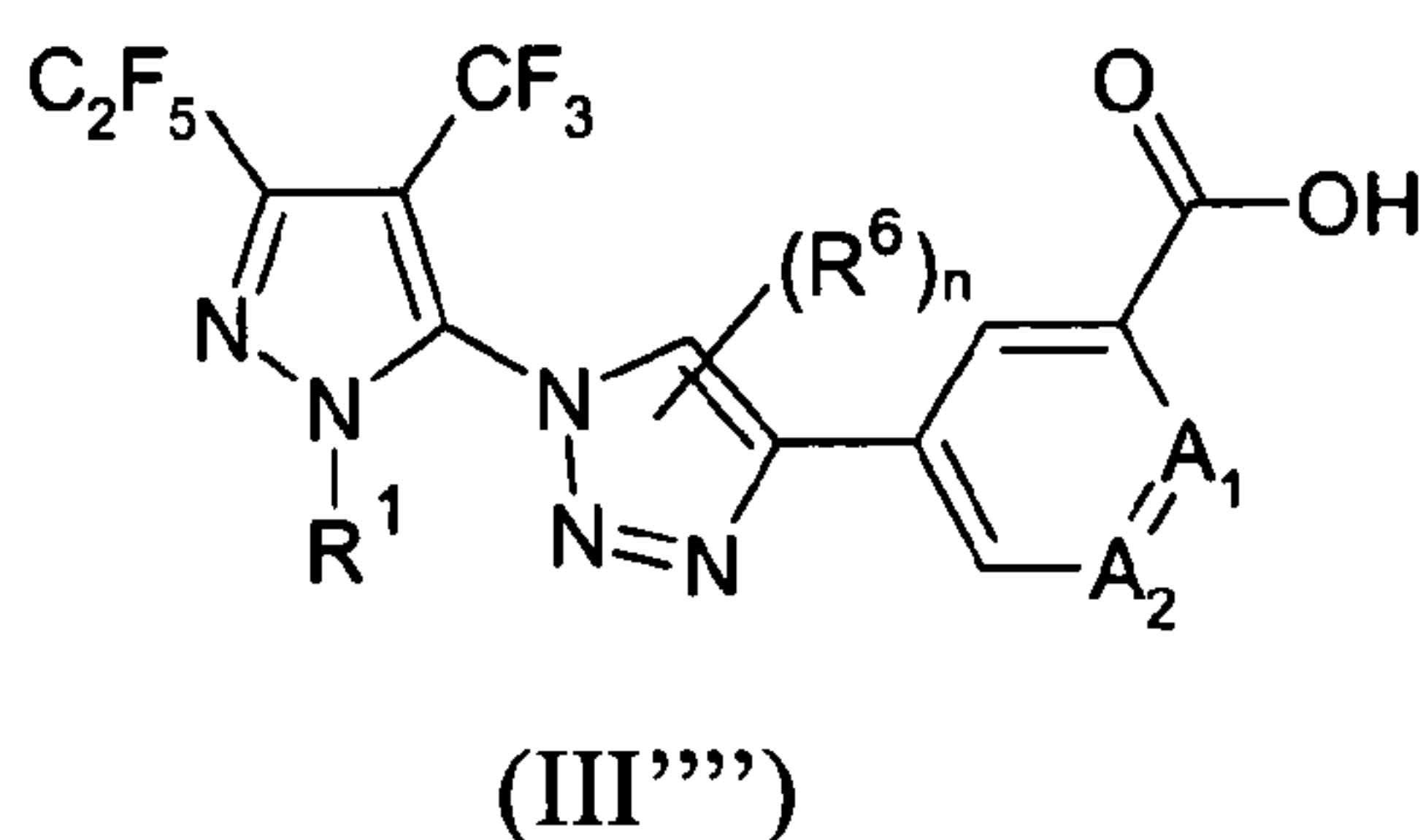
【0095】 該反應係於銅或銅催化劑如硫酸銅或碘化銅(I)存在下，任意於鹼如N-乙基二異丙胺存在下進行。然而，其他有機鹼亦適合。於Cu(II)催化劑之情況中，可使用還原劑，如抗壞血酸鈉。於Cu(0)催化劑之情況中，可使用如胺鹽、氧化劑(參見，例如，德國應用化學(Angewandte Chemie)，國際版(2009)，48(27)，4900-4908及引用之參考文獻，Lutz., Angew. Chem. Int. Ed. 2008，47，2182- 2184及引用之參考文獻，及布克等，Eur. J. Org.

Chem.(2006), 51-68及引用之參考文獻)。

【0096】 由式(III'')化合物起始，可容易地由已知於此方面技藝中之方法製備式(III)、(III')、(III'')、(III''')、(IIIb)、(III''')、(IV)或(IV')之化合物(參見，例如WO 2012/107434)。

步驟11

【0097】 式(III''')化合物可藉由式(III'')化合物，其中，O-PG為C₁-C₆-烷氧基經由水解之反應而製備。例如，於其中-O-PG為甲氧基或乙氧基之情況中，該水解可用水及鹼如氫氧化鉀或氫氧化鋰，於溶劑例如四氫呋喃或甲醇不存在或存在下進行。於其中R為，例如第三丁氧基之情況中，該水解係於酸如三氟醋酸或氫氯酸存在下進行。該反應係於由-120°C至130°C，較佳由-100°C至100°C之溫度進行。

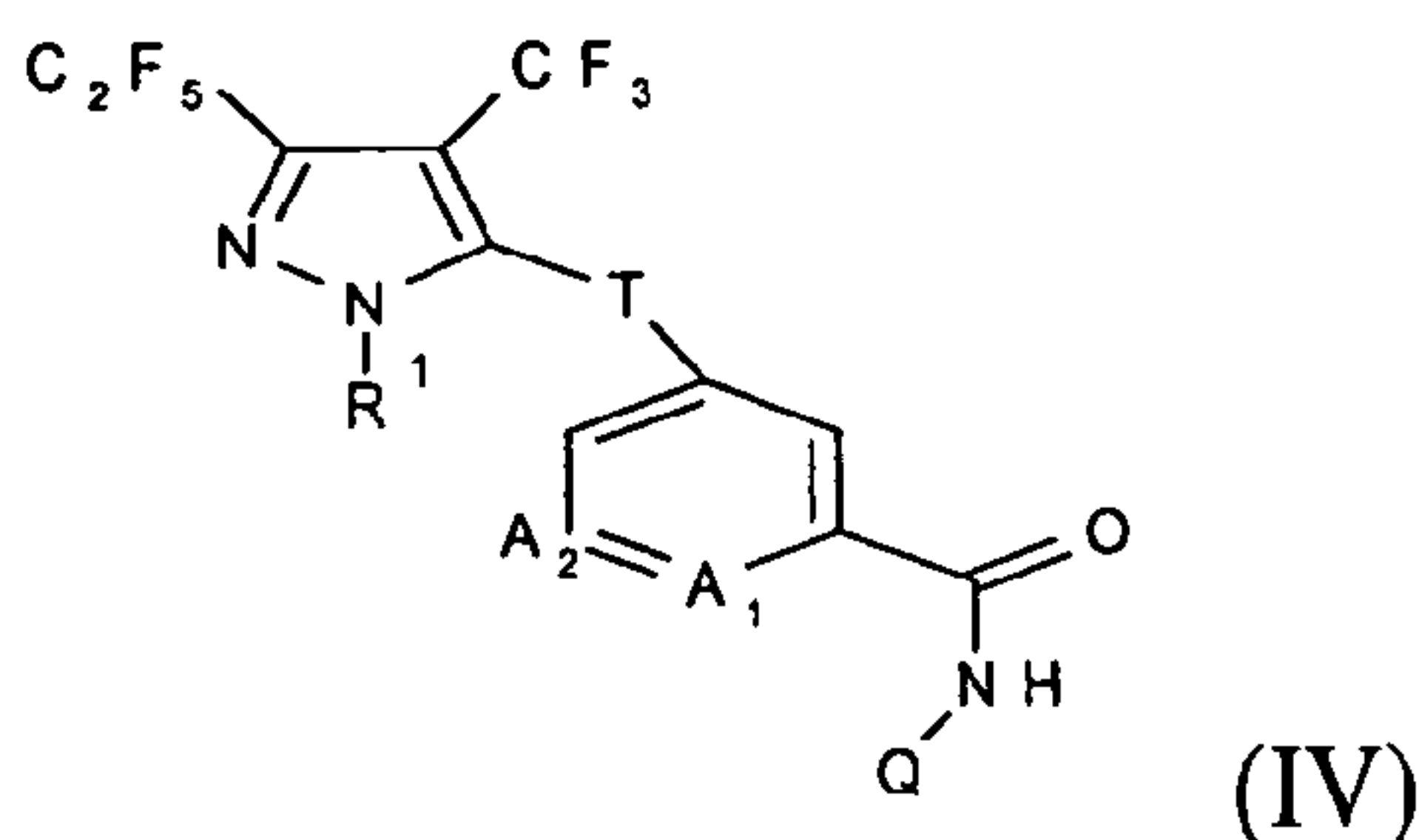


其中，R¹、R⁶、n、A₁及A₂係如定義於式(III)化合物者，較佳，R¹為甲基且n為0。

【0098】 一般結構(III)化合物可藉一般結構(10)之胺與一般結構(III''')之活化羧酸衍生物進行反應而合成。關於這一點，其適用如上面步驟6中所說明之選擇用於合成(II)之溶劑、反應條件，反應時間及試劑之相同的條件。

式(IV)化合物

【0099】 本發明之一方面係涉及用於製備式(IV)化合物，較佳式(IV')化合物之方法：



其中

R^1 為 C_1 - C_4 -烷基，較佳甲基；且

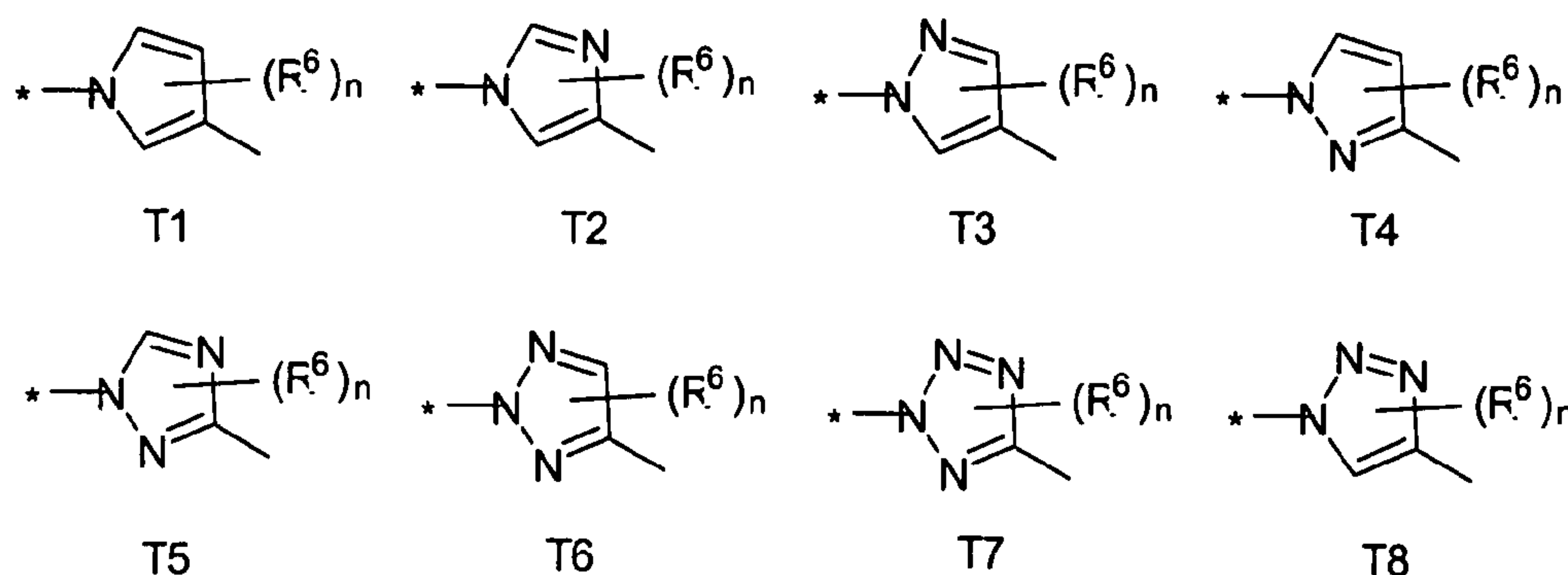
A_1 為 C - R^2 ；且

R^2 為氫、氟、氯、溴、 CN 、 NO_2 、視需要經鹵化之 C_1 - C_6 -烷基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷氧基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基磺醯、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯或 N -環丙基胺基羰基($-C(=O)-NH$ -環丙基)；較佳氫、氟、氯、溴、 CN 、 NO_2 、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、氯二氟甲氧基、二氯氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、五氟乙氧基、甲基磺醯、甲基亞磺醯、三氟甲基磺醯、三氟甲基亞磺醯或 N -環丙基胺基羰基，更佳氫、氟、氯、溴、 CN 、 NO_2 、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基，或五氟乙氧基，較佳氫、氟、氯、溴，最佳氯；且

A_2 為 C - R^3 或氮；且

R^3 為氫、甲基、氟或氯，較佳為氫；且

T 代表列舉於下之一種 5-員雜芳族 $T1$ - $T9$ ，其中於吡唑前部基團之鍵結係用星號*標記。



；或

$*-C(=O)-NH-$

$T9$ ；且

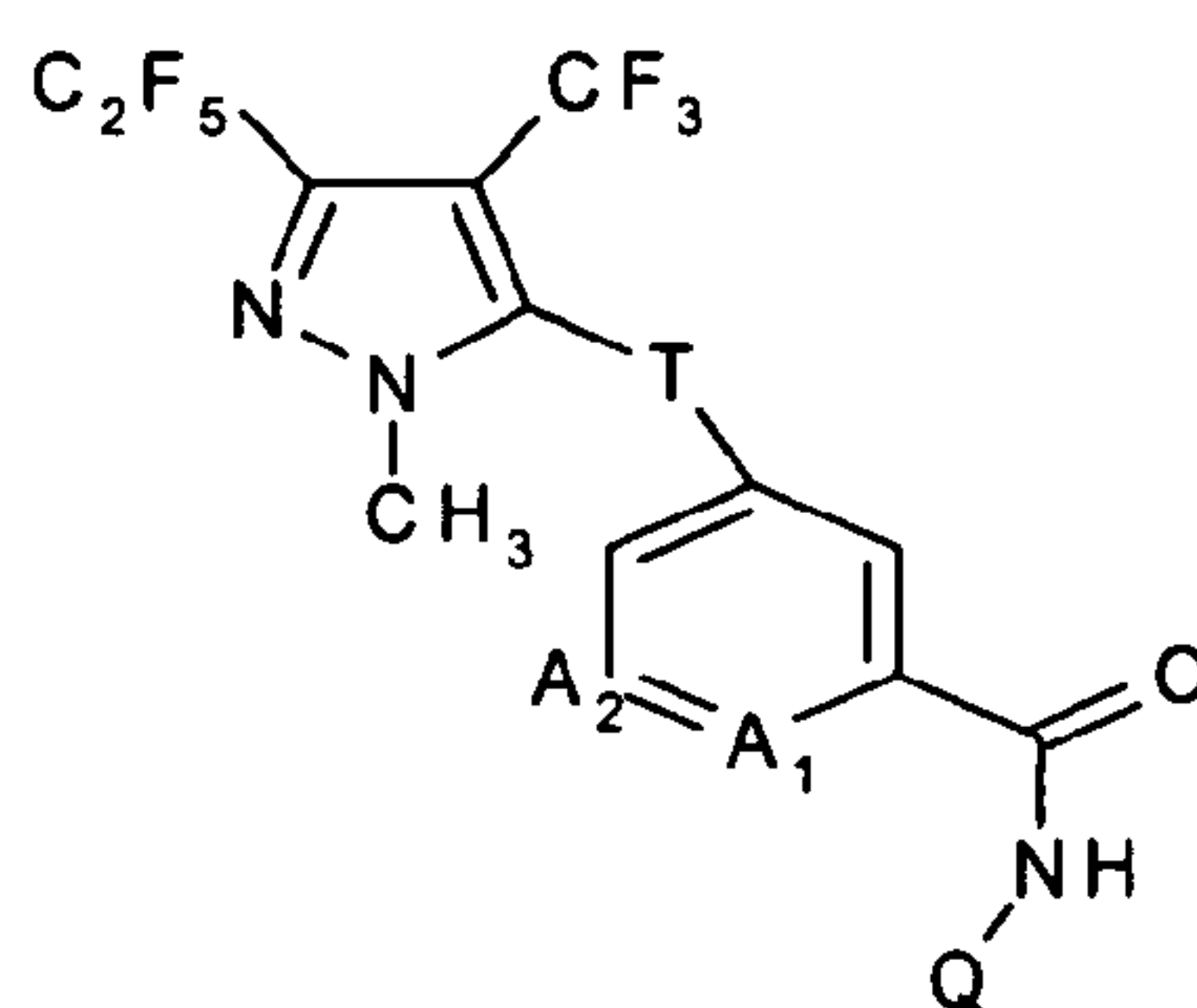
R^6 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷基硫烷基、 C_1 - C_6 -烷基亞磺醯、 C_1 - C_6 -烷基磺醯，且

n 代表數值 0-2，較佳為 0，但是於 $T5$ 、 $T6$ 與 $T8$ 中 n 為 0 或 1 且倘若於

T7 中 n 為 0。

Q 為氫、氰基、羥基、甲醯或一種基團 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -烯基、 C_3 - C_6 -炔基、 C_3 - C_9 -環烷基、 C_3 - C_9 -雜環烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_4 - C_{15} -烷基環烷基、 C_4 - C_{15} -環烷基烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_6 -芳基- C_1 - C_3 -烷基、 C_5 - C_6 -雜芳基- C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -胺基烷基、胺基羰基- C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷基-胺基- C_1 - C_4 -烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個，較佳被 1 或 2 個，更佳被 1 個，獨立選自於基團包括：羥基、硝基、胺基、鹵素、 C_1 - C_3 -烷氧基、氰基、羥基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基甲醯、 C_4 - C_6 -環烷基胺基甲醯之取代基及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於基團包括：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、 C_1 - C_2 -烷基胺基甲醯、 C_1 - C_2 -烷基、鹵代 C_1 - C_2 -烷基及 C_1 - C_2 -烷氧基取代之苯基之取代基所取代；較佳 Q 為 C_3 - C_6 -環烷基，或 C_3 - C_6 -環烷基，其係被至少一個選自於基團包括：氯、氟、溴、碘、氰基及羥基之取代基所取代，或 C_6 -芳基- C_1 - C_3 -烷基；更佳為環丙基、1-氰基-環丙基或苄基(- CH_2 - C_6H_5)；

較佳，式(IV)化合物為式(IV')化合物：



(IV')

其中，T、 A_1 、 A_2 及Q係如定義於式(IV)化合物者，較佳，其中T係選自於T3、T8或T9，其中該方法之特徵在於該方法包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。

【0100】 一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物(IV)之方法，當 R^1 -於本文中所揭示之所有的式中，其中 R^1 存在係代表甲基。

【0101】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物(IV)之方法，當 n -於本文中所揭示之所有的式中，其中 n -存在係代表0。

【0102】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物(IV)之方法，當

A₁-於本文中所揭示之所有的式中，其中A₁-存在係代表C-R²，其中R²代表氫、氟、氯或溴，最佳其中R²代表氯。

【0103】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物(IV)之方法，當A₂-於本文中所揭示之所有的式中，其中A₂-存在係代表C-R³，其中R³代表氫。

【0104】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物(IV)之方法，當T-於式(IV)及本文中所揭示之所有的其他式中，其中T-存在係代表T3、T8或T9。

【0105】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物IV之方法，當Q-於本文中所揭示之所有的式中，其中Q-存在係代表任意被氰基取代之C₃-C₆-環烷基或C₆-芳基-C₁-C₃-烷基，甚至更佳Q代表任意被氰基取代之C₃-環烷基或苄基，甚至更佳Q代表被氰基取代之環丙基(例如，1-氰基-環丙基)或苄基。

【0106】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物(IV)之方法，當R¹-於本文中所揭示之所有的式中，其中R¹-存在係代表甲基，且n-於本文中所揭示之所有的式中，其中n-存在係代表0，且A₁-於本文中所揭示之所有的式中，其中A₁-存在係代表C-Cl，且A₂-於本文中所揭示之所有的式中，其中A₂-存在係代表C-H且當T-於式(IV)中及本文中所揭示之所有的其他式中，其中T-存在係代表T3、T8或T9，且Q於本文中所揭示之所有的式中，其中Q存在係代表任意被氰基取代之C₃-C₆-環烷基或C₆-芳基-C₁-C₃-烷基。

【0107】 另一個較佳之具體例係涉及用於製備化合物IV之方法，當R¹-於本文中所揭示之所有的式中，其中R¹-存在係代表甲基，且T-於本文中所揭示之所有的式中，其中T-存在係代表T3、T8或T9，且n-於本文中所揭示之所有的式中，其中n-存在係代表0，且A₁-於本文中所揭示之所有的式中，其中A₁-存在係代表C-Cl，且A₂-於本文中所揭示之所有的式中，其中A₂-存在係代表C-H，且Q-於本文中所揭示之所有的式中，其中Q-存在代表被氰基取代之環丙基(例如 1-氰基-環丙基)或苄基。

【0108】 本發明亦涉及用於製備式(6)化合物，較佳式(6a)化合物之方法，其包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者，任意之步驟3及步驟4，如於第【0031】至【0044】段中所說明者。

【0109】 本發明亦涉及用於製備式(6)化合物，較佳式(6a)化合物之方

法，其包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者，任意之步驟3及步驟4，如於第【0031】至【0044】段中所說明者。或其包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者及步驟3，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。

【0110】 本發明亦涉及用於製備式(7)化合物，較佳式(7a)化合物之方法，其包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者。

【0111】 本發明亦涉及用於製備式(7)化合物，較佳式(7a)化合物之方法，其包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者；或係涉及用於製備式(I)化合物，較佳式(7a)化合物之方法，其包括步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者，及步驟3及步驟4，如於第【0031】至【0044】段中所說明者。

【0112】 於一方面中，本發明亦涉及藉由包括至少步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明者之方法所製備之式(I)化合物，於製備式(II)化合物，較佳式(IIa)化合物之用途。

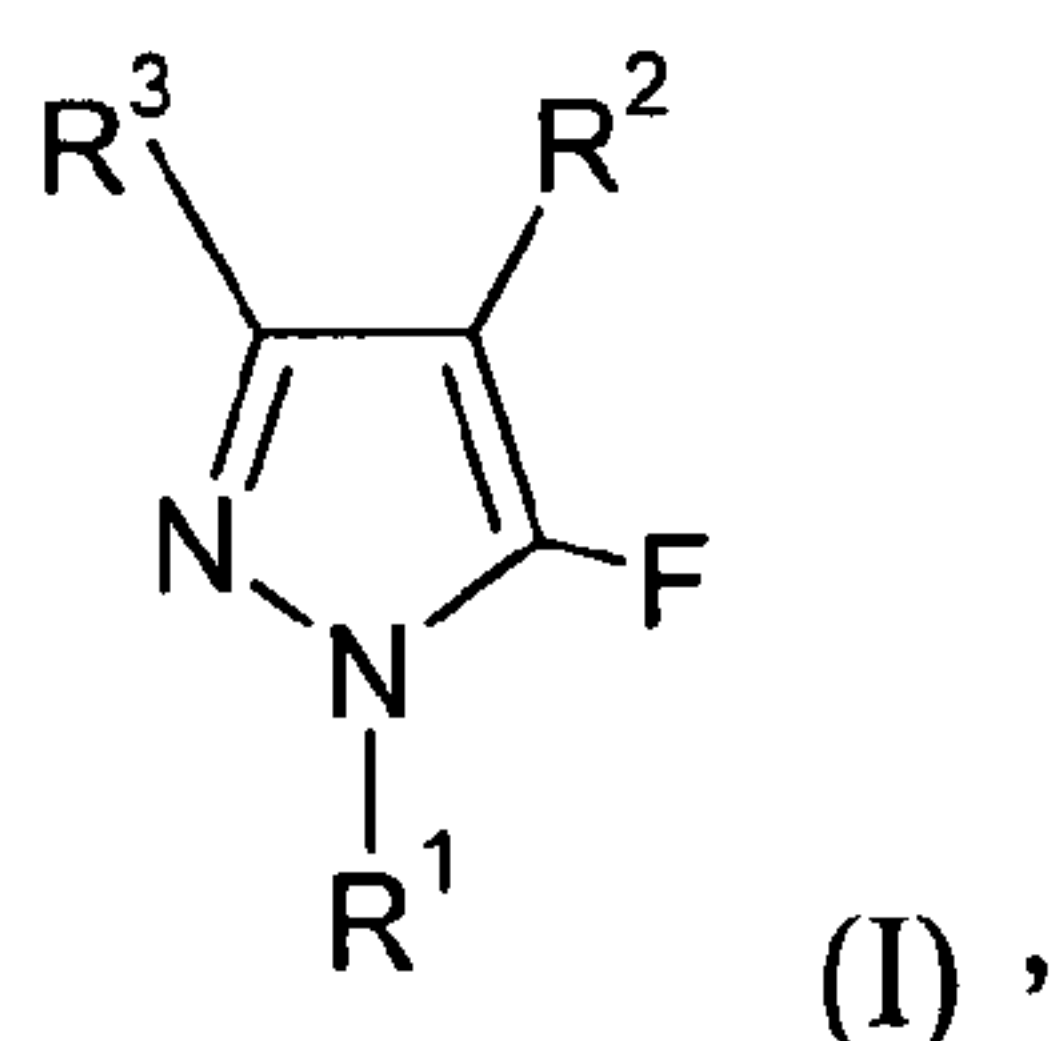
【0113】 此外，本發明亦涉及藉由包括至少步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明之方法所製備之式(1)化合物，於製備式(III)化合物，較佳式(III')化合物，更佳式(IIIa)化合物之用途。

【0114】 此外，本發明亦涉及藉由包括至少步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明之方法所製備之式(1)化合物，於製備式(III'')化合物，較佳式(III''')化合物，更佳式(IIIb)化合物之用途。

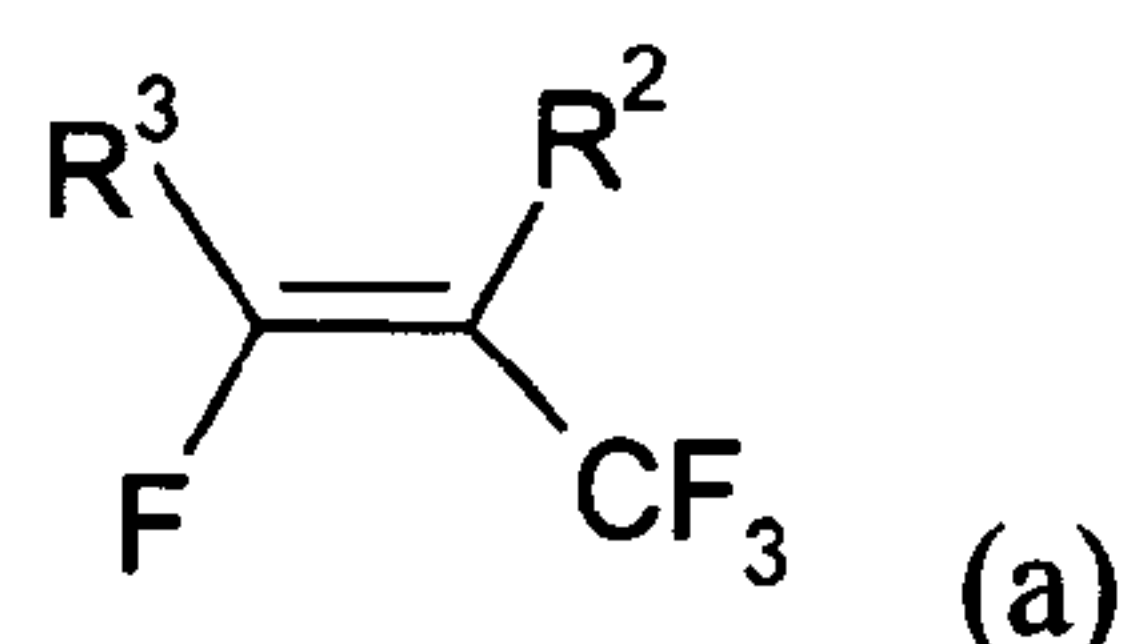
【0115】 此外，本發明亦涉及藉由包括至少步驟1及2，如於第【0006】至【0030】段中所說明之方法所製備之式(1)化合物，於製備式(IV)化合物，較佳式(IV')化合物之用途。

總結

【0116】 本發明之一方面係涉及用於合成通式(I) 5-氟-1H-吡唑之方法



其中，通式(a)烯烴



於第一步驟中

a) 係與水及鹼進行反應，且於第二步驟中

b) 係與式(b)肼進行反應



其中

R^1 係選自於 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基，較佳 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，更佳甲基；

R^2 為具有至少一個氟原子之三鹵甲基部分；且

R^3 係選自於 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 鹵烷基。

【0117】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0116】段之方法，其中

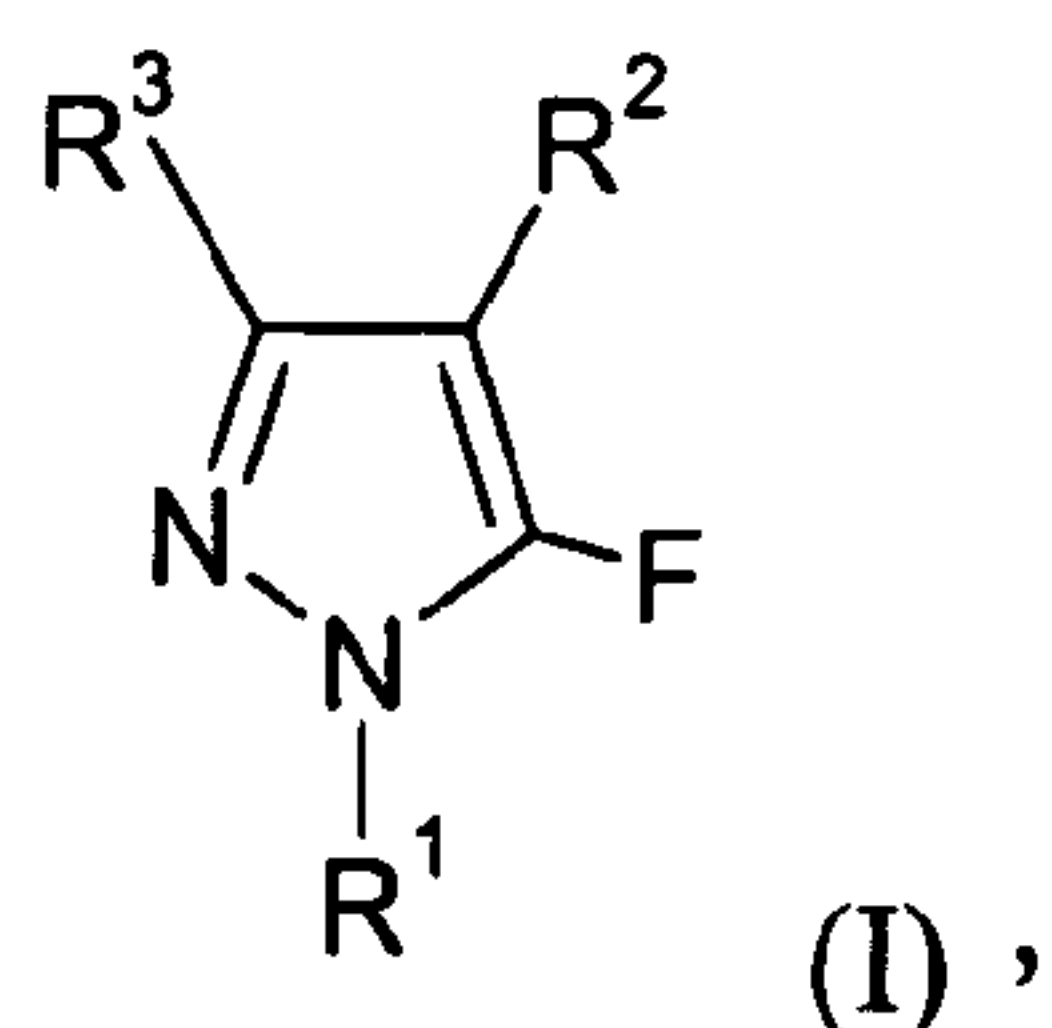
R^1 為甲基

R^2 為 CF_3

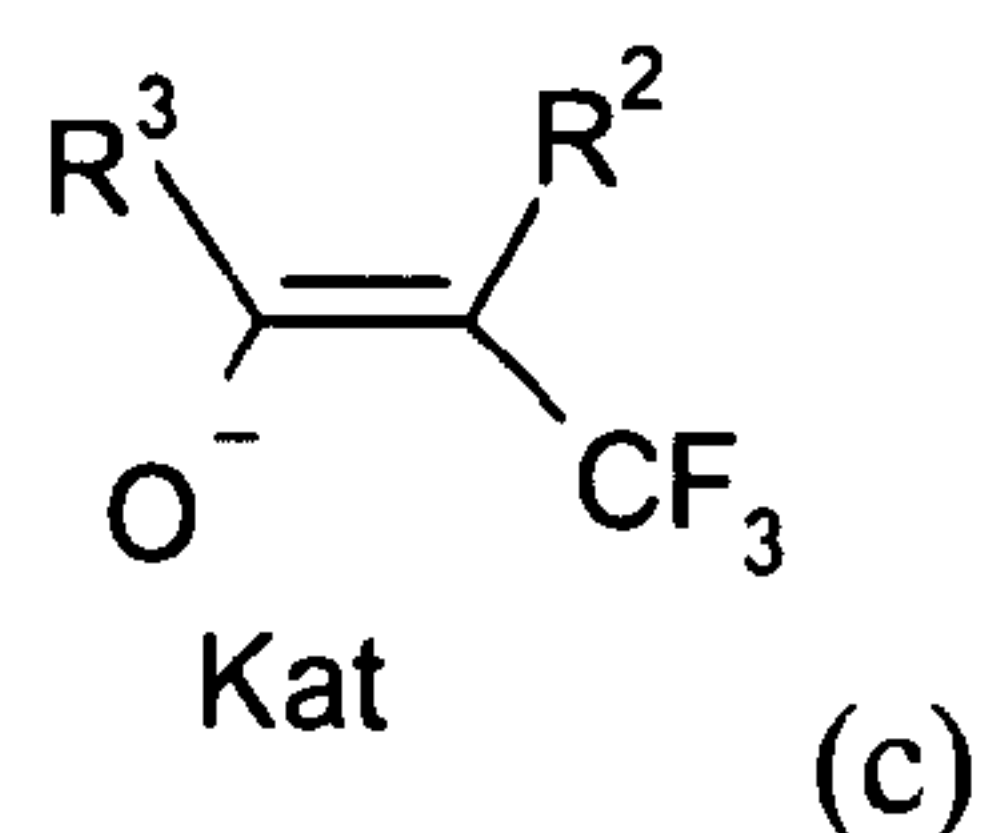
R^3 為 C_2F_5 。

【0118】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0116】或【0117】段之方法，其中，該鹼為三乙胺。

【0119】 另一方面係涉及用於合成通式(I) 5-氟-1H-吡唑之方法，



其中，式(c)化合物



係與式(b)肼進行反應



其中

R^1 係選自於 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_{10} 芳基；

R^2 為具有至少一個氟原子之三鹵甲基部分；且

R^3 係選自於 C_1 - C_5 鹵烷基，

且其中 Kat 為除質子外之任何有機或無機陽離子。

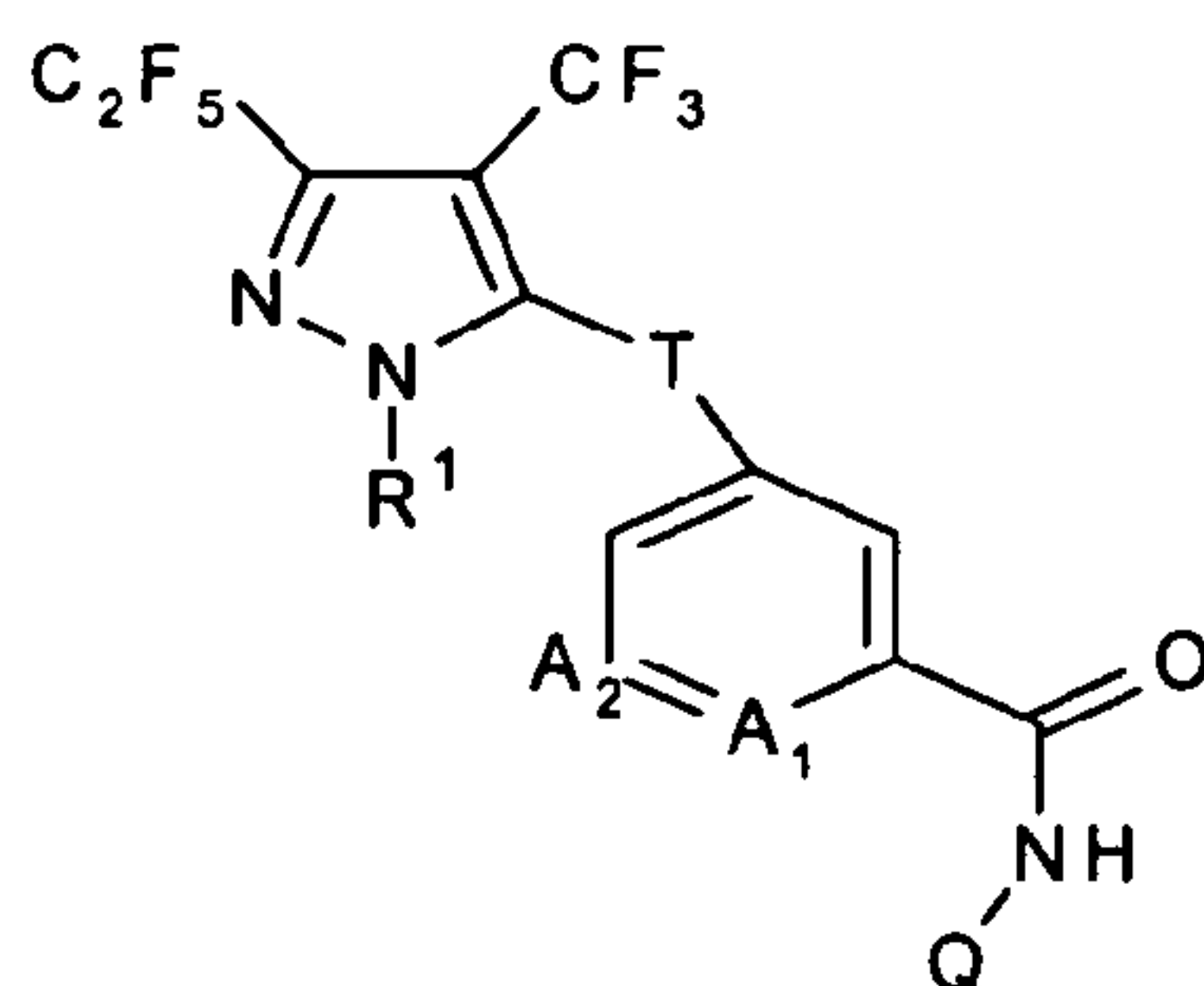
【0120】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0119】段之方法，其中

R^2 為三氟甲基，

R^3 五氟甲基，

且其中 Kat 為 $(HN \text{ 烷基})^+$ 。

【0121】 還有另一方面係涉及用於製備式(IV)化合物之方法



(IV)

其中

R^1 為 C_1 - C_4 -烷基；且

A_1 為 C - R^2 ；且

R^2 為氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、視需要經鹵化之 C_1 - C_6 -烷基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷氧基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基磺醯、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯或 N-環丙基胺基羰基

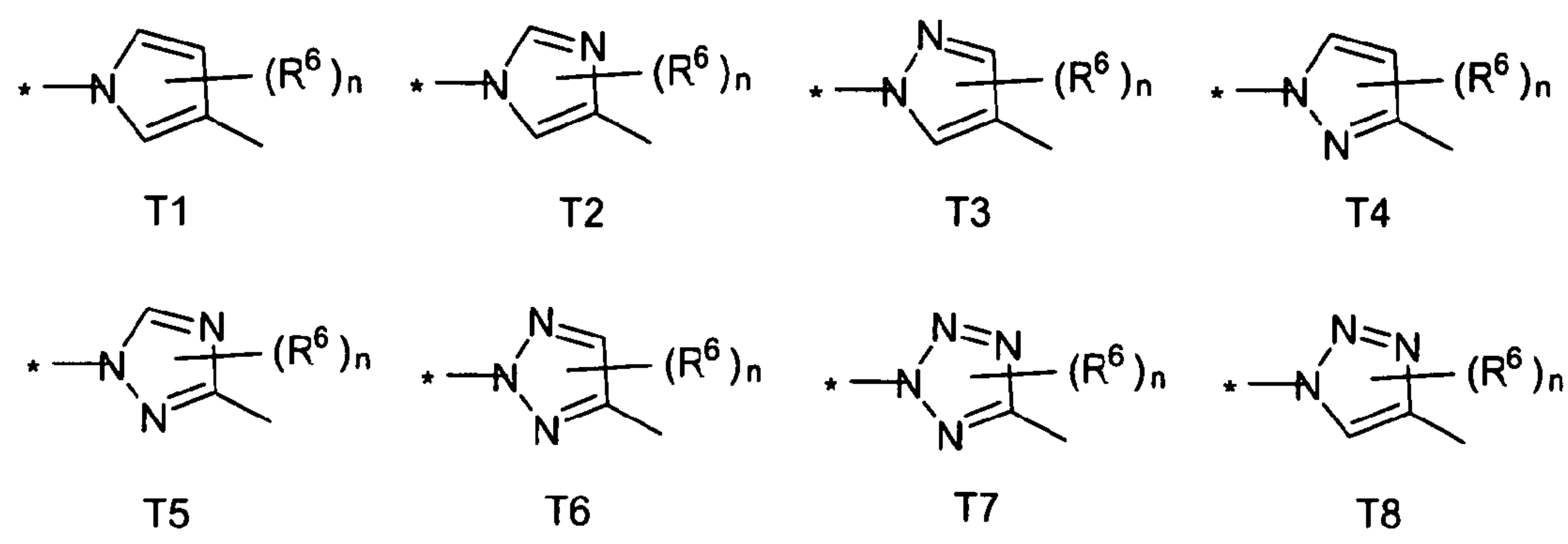
(-C(=O)-NH-環丙基)；較佳氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、氯二氟甲氧基、二氯氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、五氟乙氧基、甲基磺醯、甲基亞磺醯、三氟甲基磺醯、三氟甲基亞磺醯或 N-環丙基胺基羰基，更佳氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟

乙基、甲氧基、乙氧基，或五氟乙氧基，較佳氫、氟、氯、溴，最佳氯；且

A₂ 為 C-R³ 或氮；且

R³ 為氫、甲基、氟或氯，較佳為氫；且

T 代表列舉於下之一種群組 T1-T9，其中於吡唑前部基團之鍵結係用星號*標記。



；或

*-C(=O)-NH-
T9 ；且

R⁶ 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氧基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷基硫烷基、C₁-C₆-烷基亞磺醯、C₁-C₆-烷基磺醯，且

n 代表數值 0-2，較佳為 0，但是於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0 或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0；且

Q 為氫、氰基、羥基、甲醯或一種基團 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、C₃-C₉-環烷基、C₃-C₉-雜環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₄-C₁₅-烷基環烷基、C₄-C₁₅-環烷基烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₆-芳基-C₁-C₃-烷基、C₅-C₆-雜芳基-C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-胺基烷基、胺基羰基-C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個，較佳被 1 或 2 個，更佳被 1 個，獨立選自於基團包括：羥基、硝基、胺基、鹵素、C₁-C₃-烷氧基、氰基、羥基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基甲醯、C₄-C₆-環烷基胺基甲醯之取代基及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於基團包括：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、C₁-C₂-烷基胺基甲醯、C₁-C₂-烷基、鹵代 C₁-C₂-烷基及

C₁-C₂-烷氧基取代之苯基之取代基所取代；較佳 Q 為 C₃-C₆-環烷基，或 C₃-C₆-環烷基，其係被至少一個選自於基團包括：氯、氟、溴、碘、氰基及羥基之取代基所取代，或 C₆-芳基-C₁-C₃-烷基；更佳為環丙基、1-氰基-環丙基或苄基(-CH₂-C₆H₅)；

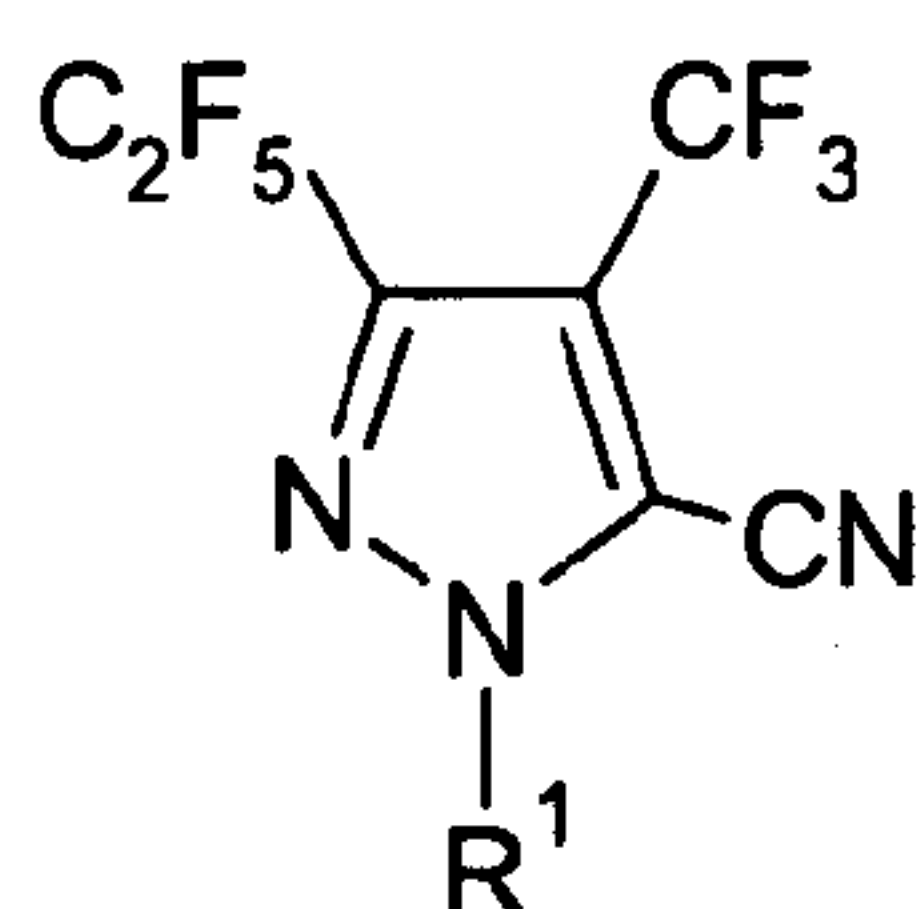
其包括根據第【0116】至第【0120】段中任一段之步驟。

【0122】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0121】段之方法，其中，式(IV)化合物為式(II)化合物，較佳為式(II')化合物。

【0123】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0121】段或第【0123】段之方法，其中，式(IV)化合物為化合物(IIa)。

【0124】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0121】至第【0123】段中任一段之方法，其進一步包括下列之步驟：

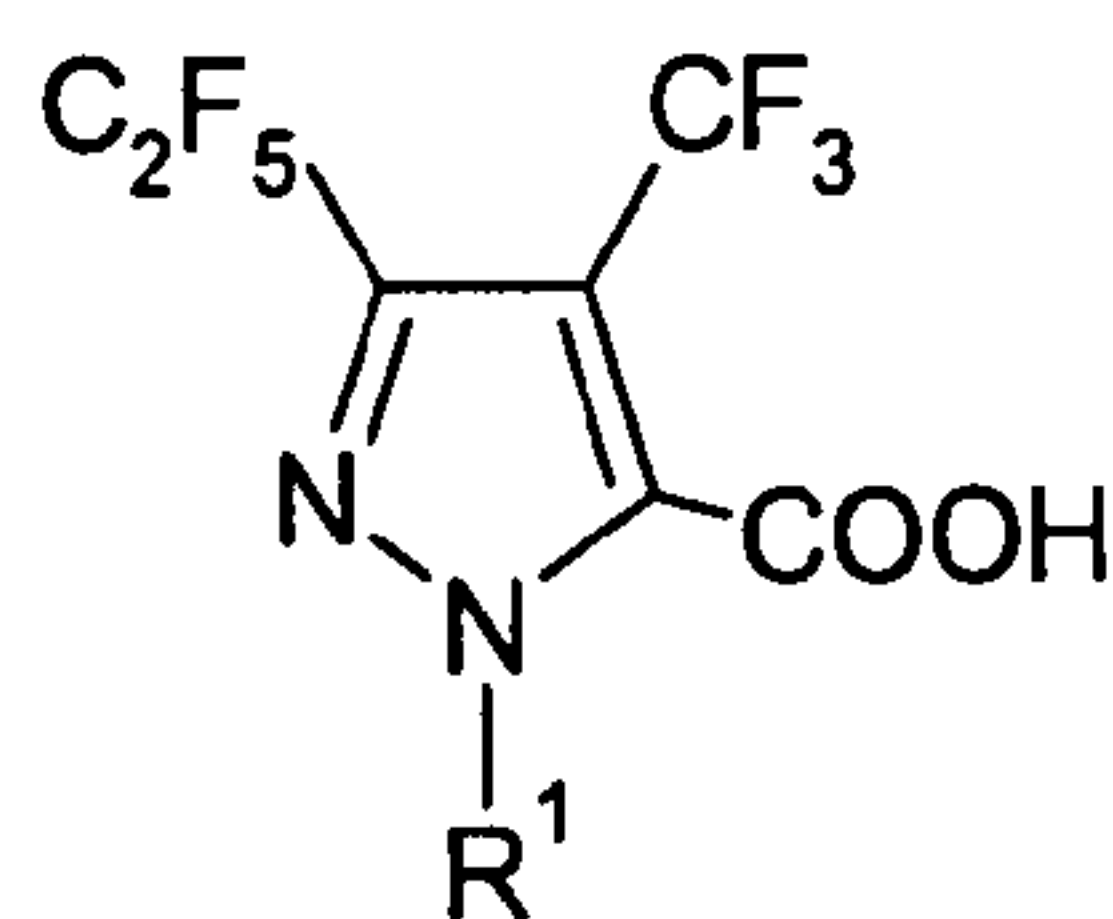
- 將化合物(I)與氰基-給予體進行反應以製備式(6)中間體



(6)，

其中，R¹ 為(C₁-C₄)-烷基；且

- 將化合物(6)與無機強鹼於第一水解步驟中進行反應，接著於第二水解步驟中添加無機酸以製備式(7)中間體

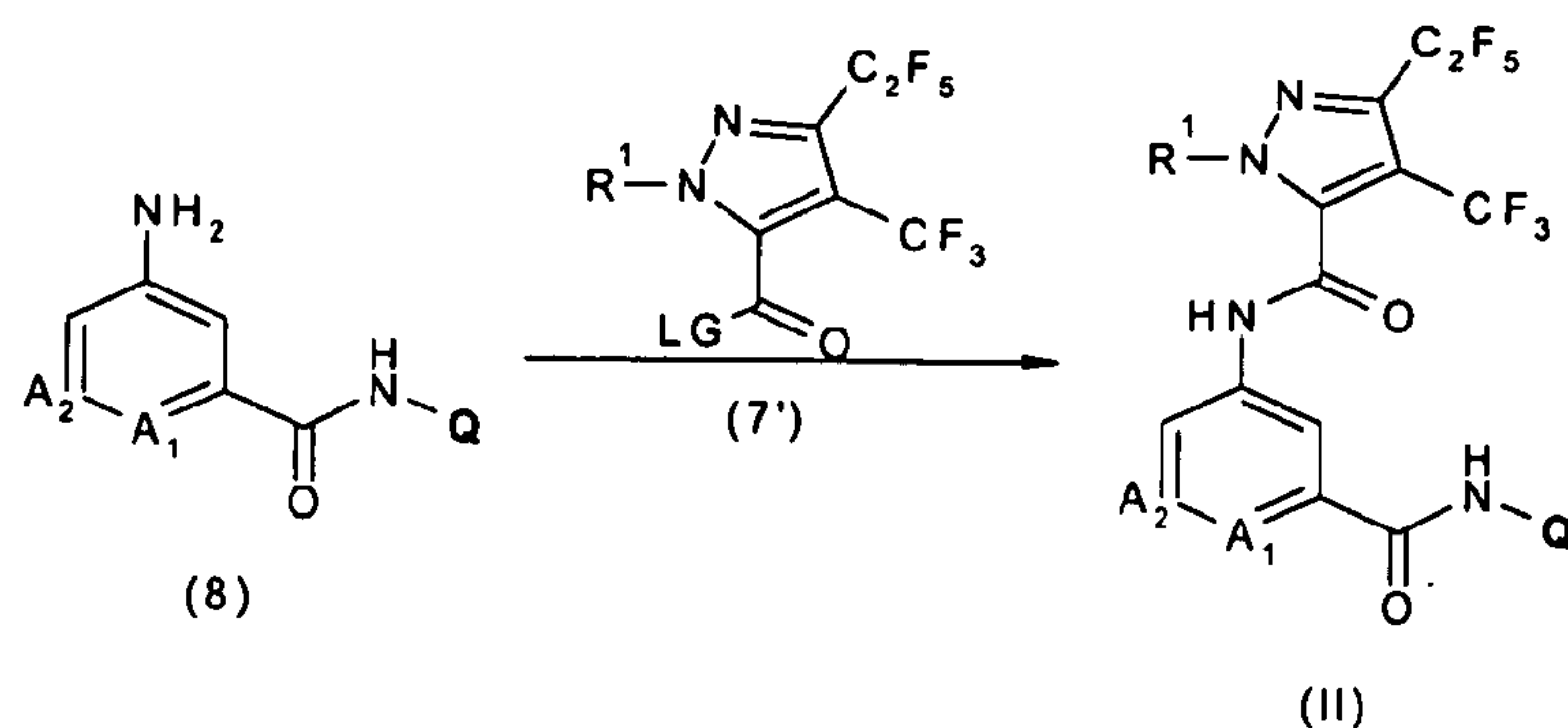


(7)，

其中

R¹ 為(C₁-C₄)-烷基；且

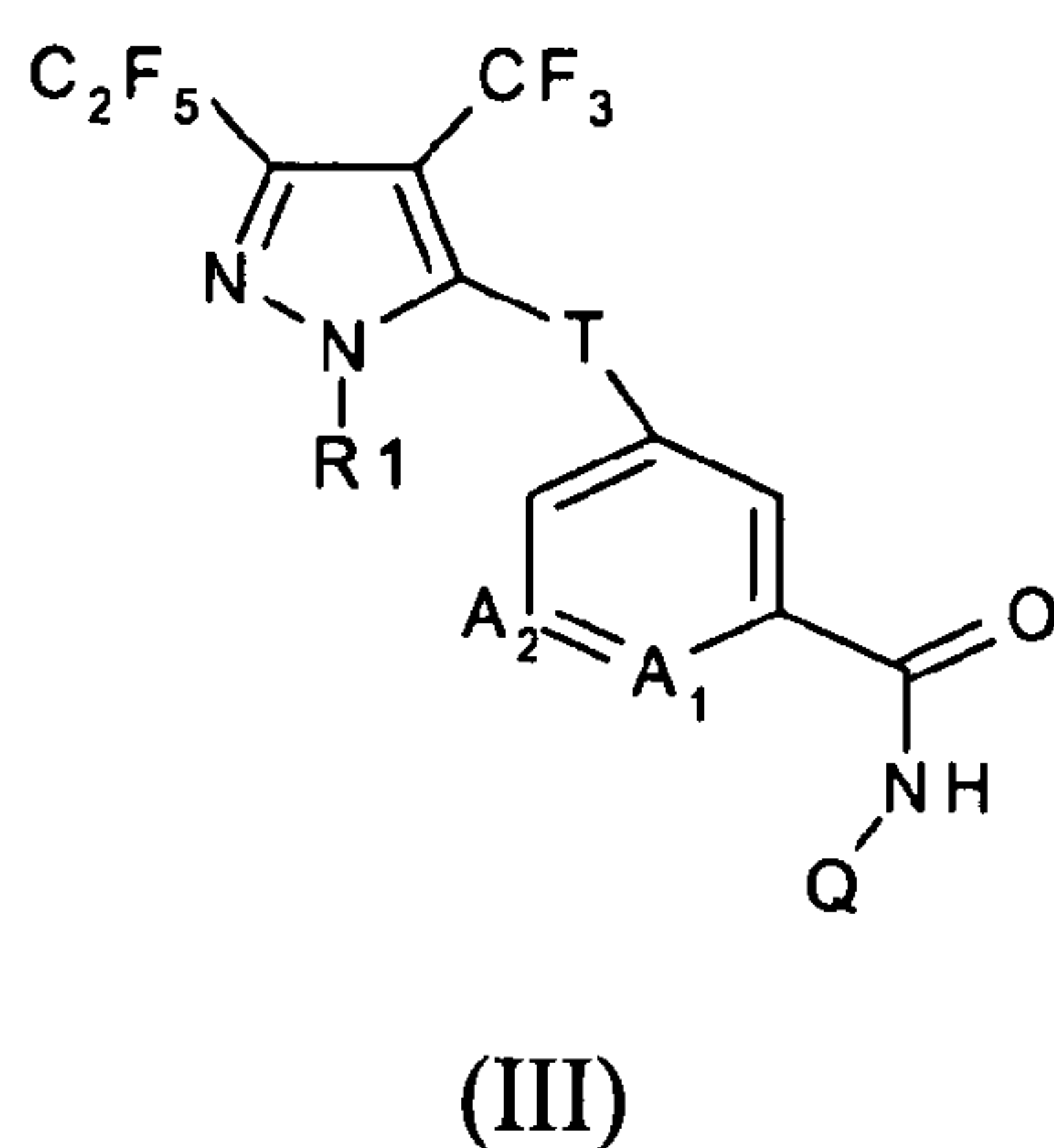
- 將式(8)化合物或其之鹽(8')與化合物(7)之活化形式(7')進行反應



其中 R^1 、 A_1 、 A_2 及 Q 係如申請專利範圍第 5 項中所定義者且
 LG 為任何釋離基，

以製備式(II)化合物。

【0125】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0121】段之方法，其中，
 式(IV)化合物為式(III)化合物



其中

R^1 為 (C_1-C_4) -烷基；且

A_1 為 $C-R^2$ ；

R^2 為氫、氟、氯、溴、 CN 、 NO_2 、視需要經鹵化之 C_1-C_6 -烷基、
 視需要經鹵化之 C_1-C_4 -烷氧基、視需要經鹵化之 C_1-C_4 -烷基磺
 醯、視需要經鹵化之 C_1-C_4 -烷基亞磺醯或 N -環丙基胺基羰基
 ($-C(=O)-NH$ -環丙基)；較佳氫、氟、氯、溴、 CN 、 NO_2 、甲基、
 乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、
 乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、
 氯二氟甲氧基、二氯氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、
 2-氯-2,2-二氟乙氧基、五氟乙氧基、甲基磺醯、甲基亞磺醯、三
 氟甲基磺醯、三氟甲基亞磺醯或 N -環丙基胺基羰基，更佳氫、

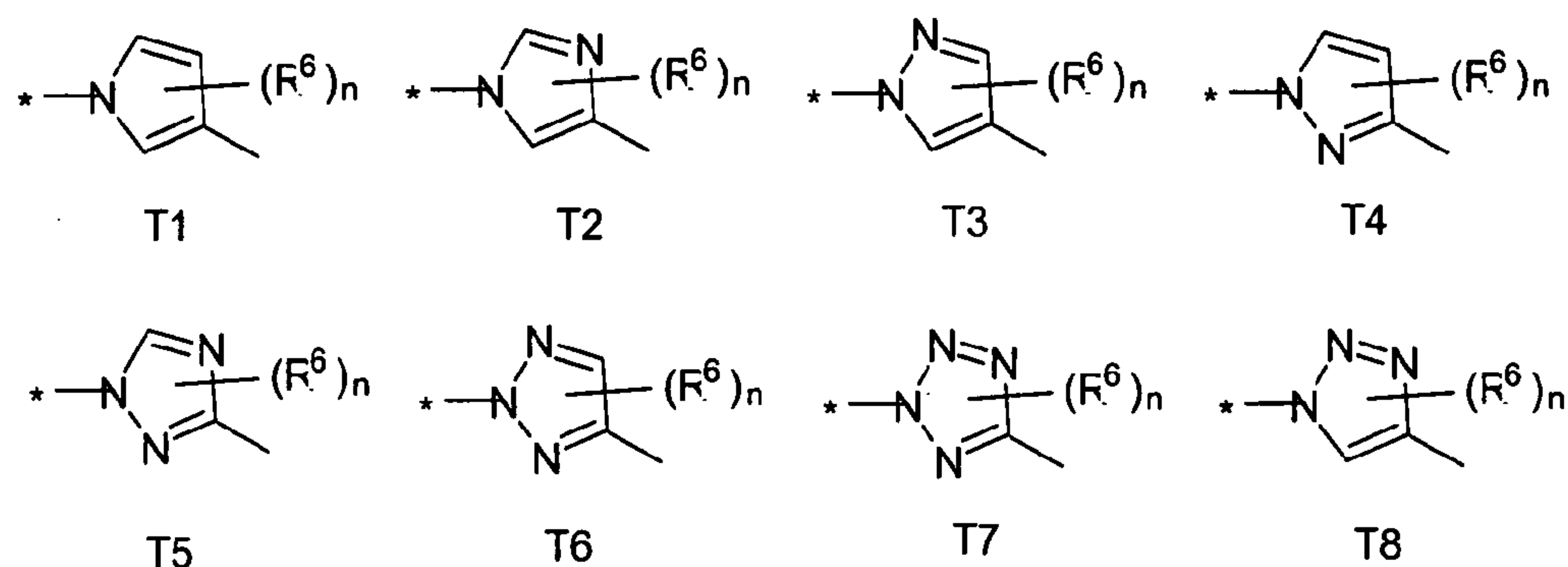
氟、氯、溴、CN、NO₂、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基，或五氟乙氧基，較佳氫、氟、氯、溴，最佳氯；且

A₂ 為 C-R³ 或氮；

R³ 為氫、甲基、氟或氯，較佳為氫；且

Q 為氫、氰基、羥基、甲醯或一種基團 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、C₃-C₉-環烷基、C₃-C₉-雜環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₄-C₁₅-烷基環烷基、C₄-C₁₅-環烷基烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₆-芳基-C₁-C₃-烷基、C₅-C₆-雜芳基-C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-胺基烷基、胺基羰基-C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個，較佳被 1 或 2 個，更佳被 1 個，獨立選自於基團包括：羥基、硝基、胺基、鹵素、C₁-C₃-烷氧基、氰基、羥基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基甲醯、C₄-C₆-環烷基胺基甲醯之取代基及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於基團包括：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、C₁-C₂-烷基胺基甲醯、C₁-C₂-烷基、鹵代 C₁-C₂-烷基及 C₁-C₂-烷氧基取代之苯基之取代基所取代；較佳 Q 為 C₃-C₆-環烷基，或 C₃-C₆-環烷基，其係被至少一個選自於基團包括：氯、氟、溴、碘、氰基及羥基之取代基所取代，或 C₆-芳基-C₁-C₃-烷基；更佳為環丙基、1-氰基-環丙基或苄基(-CH₂-C₆H₅)；

T 代表一種列舉於下之 5-員雜芳族 T1-T8，其中於吡唑前部基團之鍵結係用星號*標記。



其中

R⁶ 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C₁-C₆-

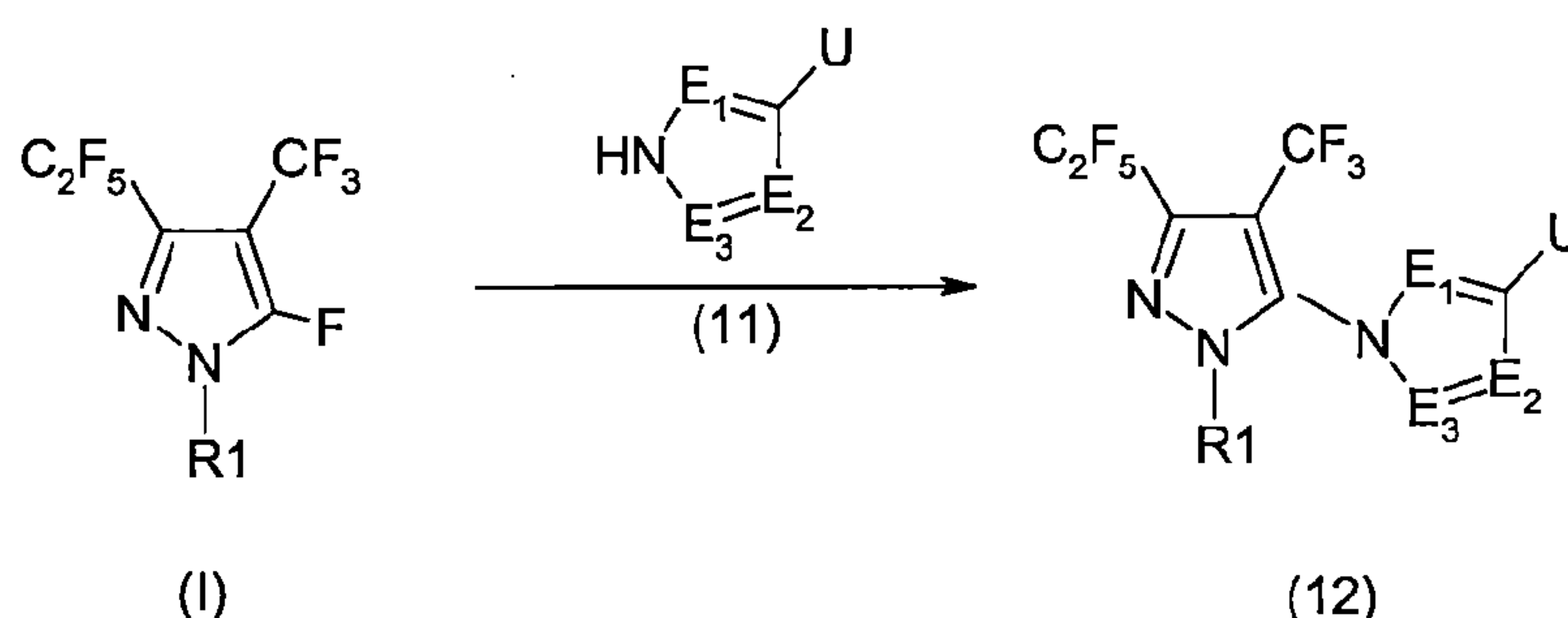
烷基、C₁-C₆-烷基氧基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷基硫烷基、
 C₁-C₆-烷基亞磺醯、C₁-C₆-烷基磺醯，且

n 代表數值0-2，較佳為0，但是於T5、T6與T8中n為0或1且倘若於T7中n為0。

【0126】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0125】段之方法，其中，式(III)化合物為式(III')化合物，更佳為化合物(IIIa)或化合物(IIIb)。

【0127】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0125】或【0126】段中任一段之方法，其進一步包括下列之步驟：

- 將式(I)化合物與式(11)中間體，藉由氟化物之親核取代作用，於式(I)化合物之環位置進行反應(本文中稱為步驟 9)



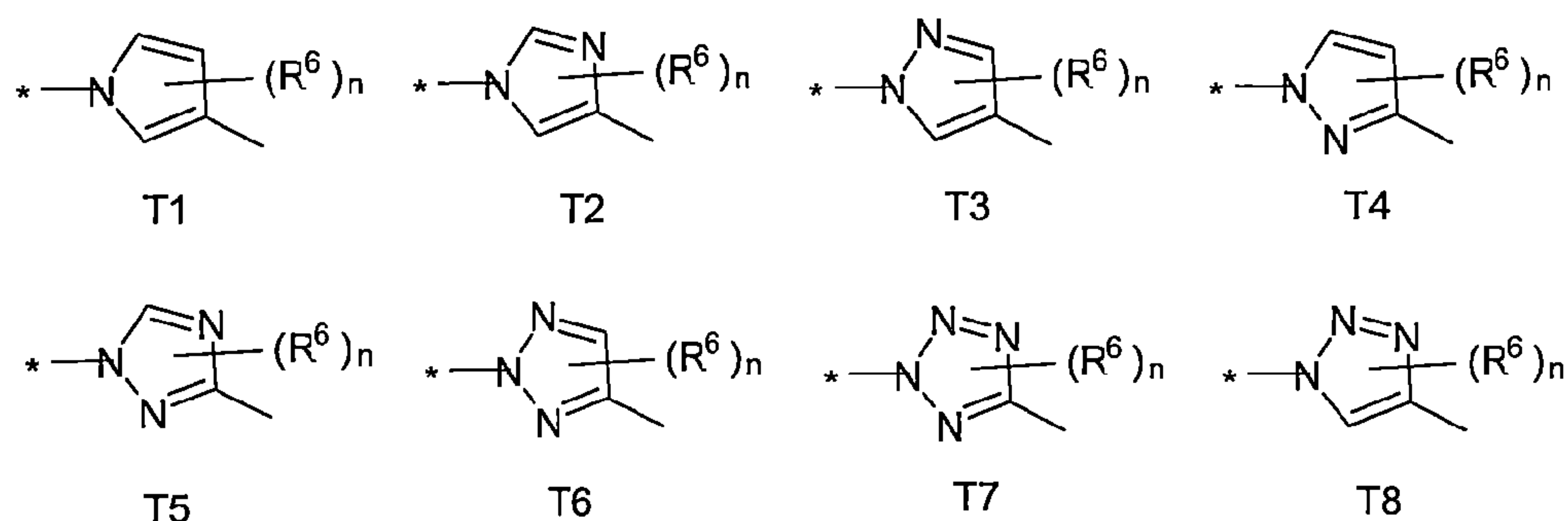
其中

R¹ 為視需要經鹵化之(C₁-C₄)-烷基或視需要經鹵化之環丙基；且

U 代表溴、碘、三氟甲磺酸酯、硼酸、硼酸酯或三氟硼酸酯；

且

該 E₁-E₃ 之 5-員環，碳與氮代表 5-員雜環選自於群組包括：



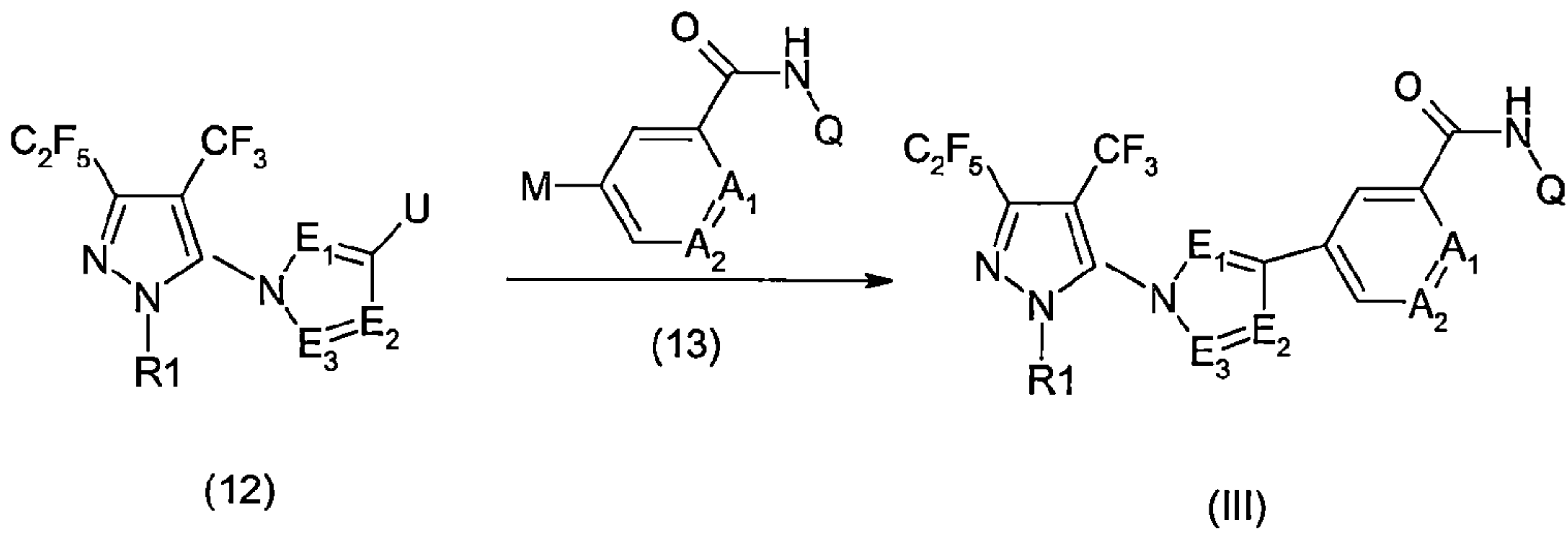
其中

R⁶ 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氧基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-

烷基硫烷基、C₁-C₆-烷基亞磺醯、C₁-C₆-烷基磺醯，且
n 代表數值 0-2，較佳為 0，但是於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0
或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0；

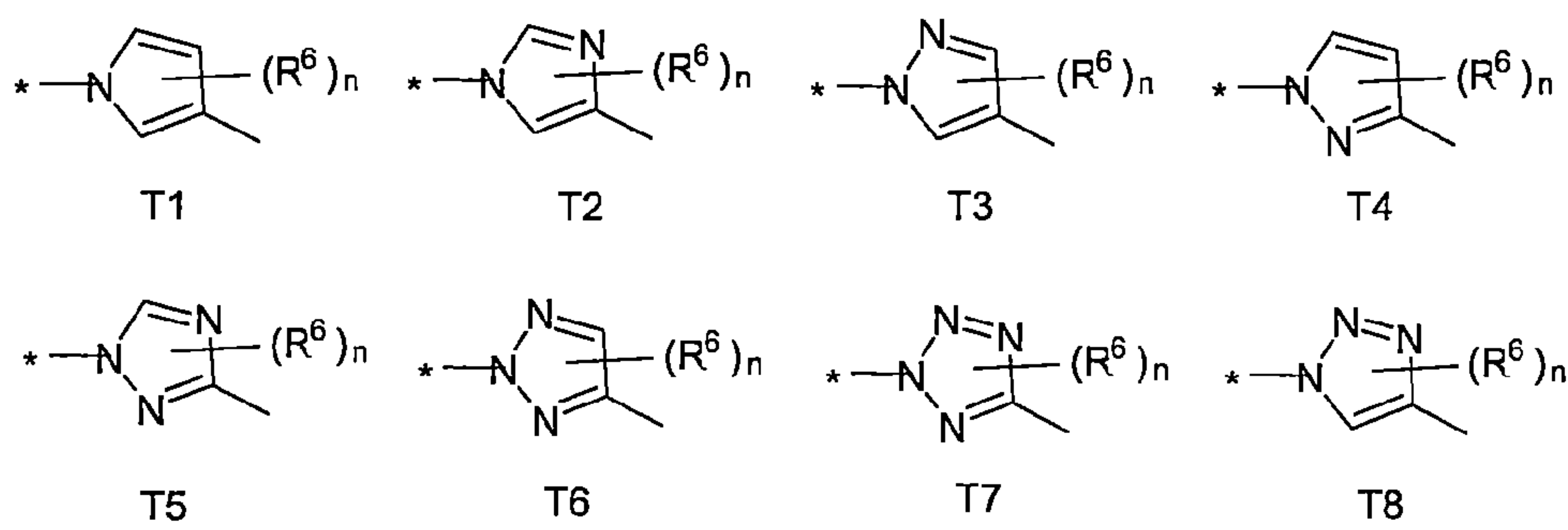
以製備式(12)中間體；且

- 將式(12)化合物與式(13)化合物進行反應(本文中稱為步驟 10)



其中 R¹、A₁、A₂及 Q 係如定義於式(III)化合物者且
U 代表溴、碘、三氟甲磺酸酯、硼酸、硼酸酯或三氟硼酸酯；
且

該 E₁-E₃ 之 5-員環，碳與氮代表 5-員雜環選自於群組包括：



其中

R⁶ 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代
之 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氧基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-
烷基硫烷基、C₁-C₆-烷基亞磺醯、C₁-C₆-烷基磺醯，且
n 代表數值 0-2，較佳為 0，但是於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0
或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0；且

M 代表溴、碘或三氟甲磺酸酯，當 U 代表硼酸、硼酸酯或三
氟硼酸酯時；或

M 代表硼酸、硼酸酯或三氟硼酸酯，當 U 代表溴、碘或三氟

甲磺酸酯時，
以製備式(III)化合物。

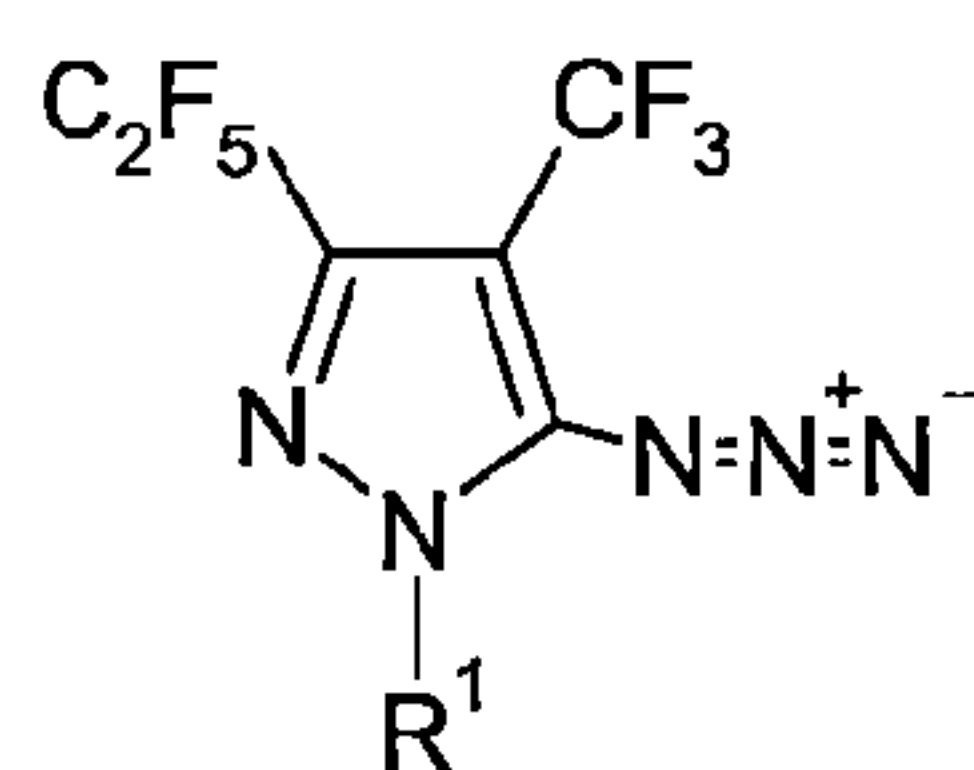
【0128】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0121】段之方法，其中，式(IV)化合物為式(III'')化合物，較佳為式(III''')化合物。

【0129】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0128】段之方法，

a) 其進一步包括如申請專利範圍第 11 項中所說明之步驟；或

b) 其進一步包括下列之步驟

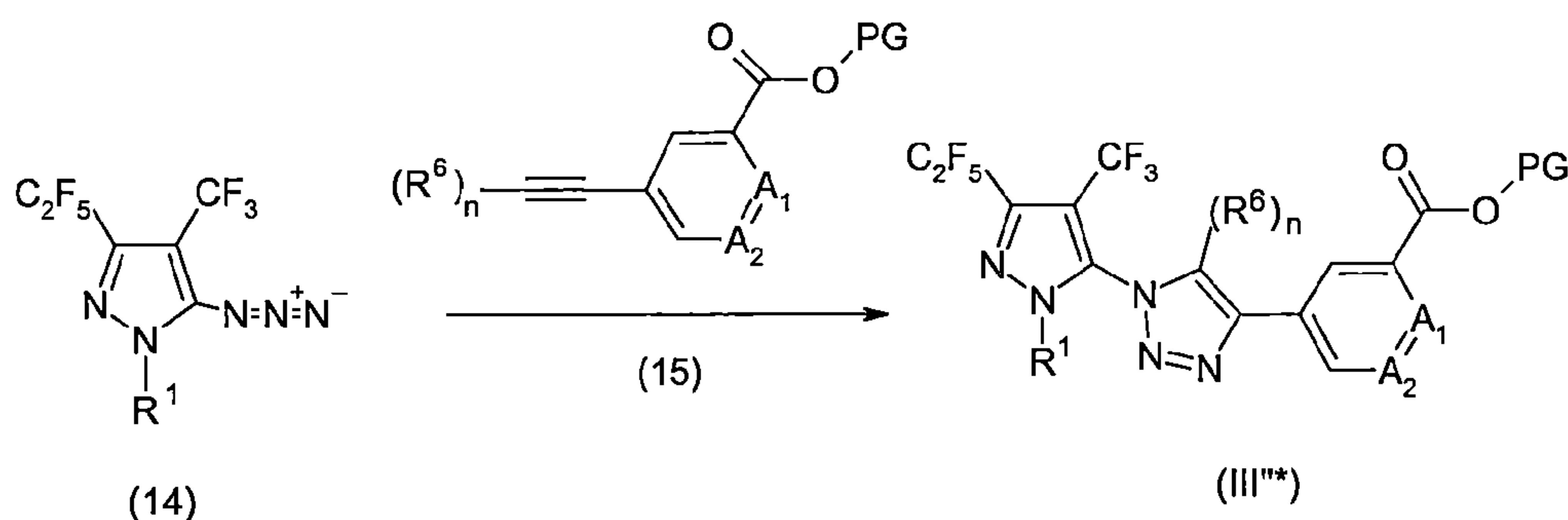
- 將式(I)化合物與疊氮化物-給予體進行反應以製備中間體(14)



(14)

其中， R^1 係如定義於式(III)化合物者；且

- 將中間體(14)與式(15)中間體進行反應而得到中間體(III'') (本文中稱為步驟 12)



其中， R^1 、 R^6 、 A_1 及 A_2 係如定義於式(III)化合物者， n 為0或1且PG為羧基之任何保護基如 C_1 - C_6 -烷基(例如，甲基)。

【0130】 一個較佳之具體例係涉及根據第【0116】至【0129】段中任一段之方法，其中， R^1 為甲基。

【0131】 本發明係藉下面非限制性之實例來闡明。

【實施方式】

實例1 N-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-5-氟-1H-吡唑

【0132】 將130毫升二氯甲烷及全氟-2-甲基-2-戊烯(19,6克, 0.065莫耳)置於一配備冷凝器、溫度計及滴液漏斗之3-頸(kneck)燒瓶中, 且然後添加1.2克水。將該混合物冷卻至0°C且於由0°C至5°C之溫度範圍添加Et₃N (16,4克, 0.16莫耳)。將該混合物於此溫度攪拌15-30分鐘且於0°C緩緩添加40 %含甲胛於水中(8克)之溶液至該混合物。將該反應混合物於5°C攪拌達1小時且最後於20°C達8小時。將該混合物用水清洗(3 x 50毫升), 有機層於Na₂SO₄上乾燥且將該溶劑於大氣壓下蒸發出來。將該粗產物經由真空蒸餾予以純化。N-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-5-氟-1H-吡唑之產量為14,8克(80 %), 於17毫巴時沸點為62-65°C。

¹⁹F NMR δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm。

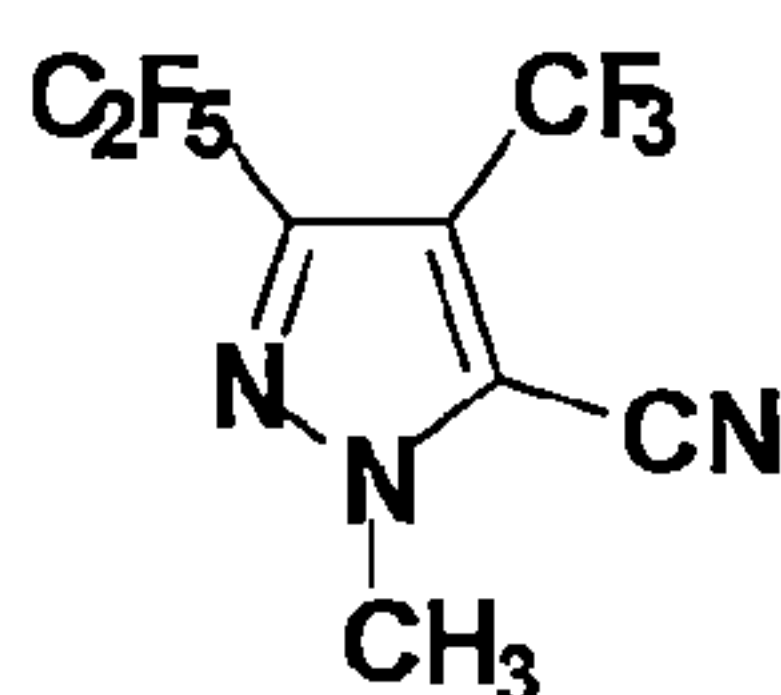
實例2 N-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-5-氟-1H-吡唑

【0133】 於配備冷凝器、溫度計及滴液漏斗之3-頸燒瓶中, 放入100毫升二氯甲烷及(全氟-2-甲基-2-戊烯-)-3-三乙基銨-烯醇化物(enolate)(25,9克, 0.065莫耳), 且然後於0°C緩緩添加40 %含N-甲胛於水中(8克)之溶液至該混合物。將該反應混合物於5°C攪拌達1小時且最後於20°C達2小時。將該混合物用水清洗(3 x 50毫升), 有機層於Na₂SO₄上乾燥且將該溶劑於大氣壓下蒸發出來。將該粗產物經由真空蒸餾予以純化。N-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-5-氟-1H-吡唑之產量為15, 8克(85 %), 於17毫巴時沸點為62-65°C。

¹⁹F NMR δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm。

實例3 (步驟3)

5-氟基-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑 (中間體(6a))之製備



(6a)

【0134】 將28,6克(0.1莫耳) 5-氟-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基吡唑 (化合物(Ia))及9.7克(0.15莫耳)氰化鉀懸浮於150毫升乙腈中且然後於回流下於保護氣體壓力下加熱達5小時。於冷卻後, 將沉澱物(KCN、KF)過濾出來, 且該溶劑於300毫巴真空中去除而得到棕色油(27.8克, 95 %), 其係未經任

何純化而使用於進一步之步驟中。

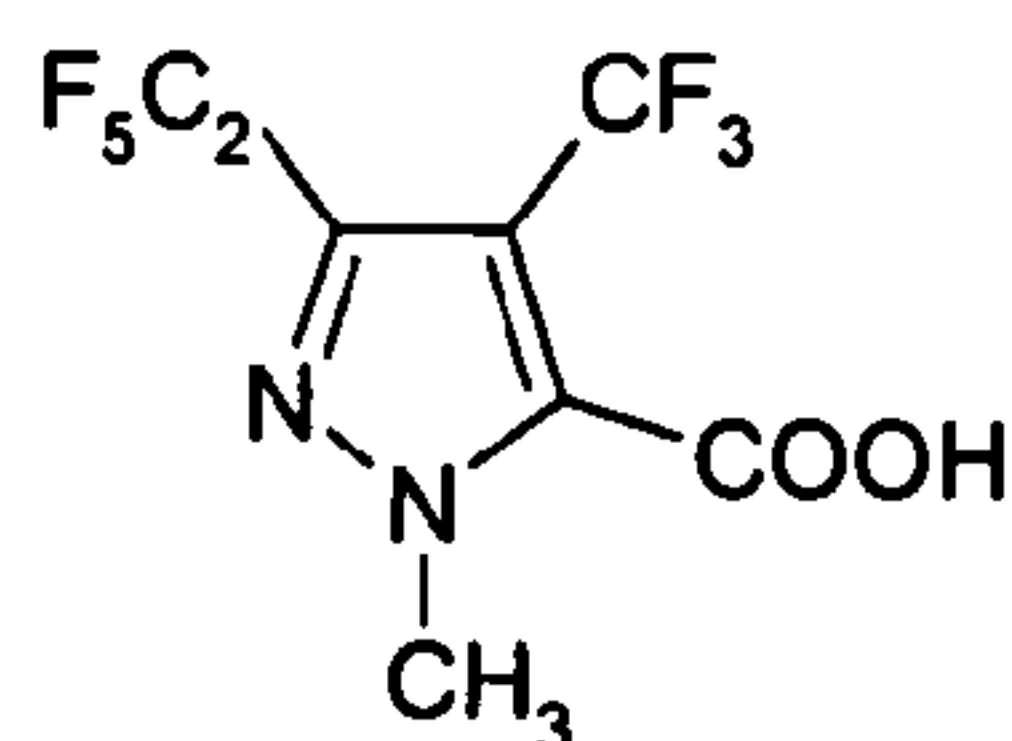
【0135】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -乙腈) : $\delta = 4.11$ (s, 3H, CH_3) ppm。

【0136】 $^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = -56.7$ (3F), -111.4 (3F), -111.6 (2F) ppm。

【0137】 GC-MS : 保留時間2.67分鐘 ; 質量(m/z) : 224 (M) $^+$ 。

實例4 (步驟4)

1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸 (中間體(7a))之製備



(7a)

【0138】 將29.3克(0.1 M) 5-氟基-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基吡唑 (化合物(6a))與110克之10 % NaOH於油浴中於100°C加熱達 6小時直到澄清溶液形成。於冷卻至5°C後，將該反應混合物藉添加37 % HCl緩緩酸化至pH 1而得到白色結晶，將其過濾出來，用40毫升冷水清洗且乾燥，而產生28克具有m.p.120-122°C呈白色固體之(7a) 1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基吡唑-5-羧酸)。

【0139】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -乙腈) $\delta = 4.08$ (s, 3H, CH_3) ppm ;

【0140】 HPLC-MS^{a)} : $\log P = 1.86$; 質量(m/z) : 313.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例5 (步驟7)

4-溴-2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-1,3'-二吡唑 (中間體(12))之製備

【0141】 將2.00克(6.99毫莫耳) 5-氟-1-甲基-3-(五氟乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑(化合物(Ia))、1.03克(6.99毫莫耳) 4-溴-1H-吡唑(式(11)化合物)及1.93克碳酸鉀懸浮於50毫升四氫呋喃p.a中。將該反應混合物於回流下加熱達16小時。將冷卻之反應混合物過濾且將該溶劑於減壓下去除。將該殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化。

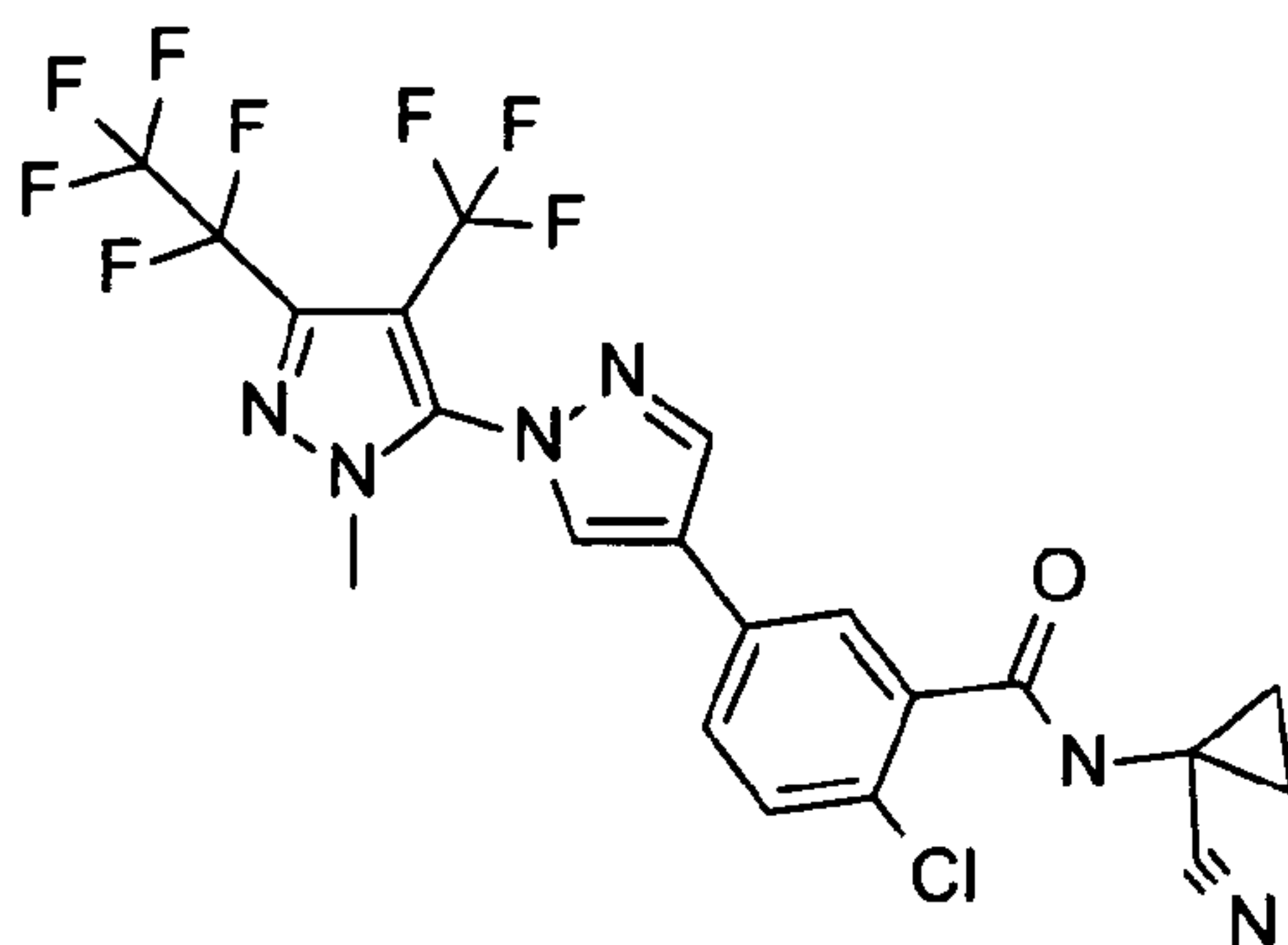
【0142】 此獲得0.69克呈無色固體之4-溴-2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-1,3'-二吡唑。

【0143】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -乙腈) : $\delta = 8.00$ (s, 1H) , 7.91 (s, 1H) , 3.71 (s, 3H) 。

【0144】 $\text{HPLC-MS}^{\text{a}}$: $\log P = 4.14$, 質量(m/z) = 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例6 (步驟8)

2-氯-N-1-氰基-環丙基-5-[2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-1,3'-二吡唑-4-基]苯甲醯胺 (化合物(IIIa))之製備



(IIIa)

【0145】 將150毫克(0.36毫莫耳) 4-溴-2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-1,3'-二吡唑、126毫克(0.36毫莫耳) 2-氯-N-(1-氰基環丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-溴苄基硼酸頻哪醇酯(dioxaborolane)-2-基)苯甲醯胺、21毫克(0.01毫莫耳)四(三苯基膦)鈰及1.1毫升之1M水性碳酸氫鈉與10.5毫升異丙醇混合，且於回流下加熱達3小時。將該溶劑於減壓下去除且將該殘質溶解於醋酸乙酯中。將有機相用水清洗二次，於 Na_2SO_4 上乾燥且過濾。將該溶劑於減壓下去除。將該殘質經由管柱色層分離法用矽膠予以純化，而產生98毫克呈無色固體之2-氯-N-(1-氰基環丙基)-5-[2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-1,3'-二吡唑-4-基]苯甲醯胺。

【0146】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -乙腈) : $\delta = ^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -乙腈) : $\delta = 8.27$ (s, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 7.75 (d, 1H) , 7.70 (dd, 1H) , 7.62 (s, 1H) , 7.51 (d, 1H) , 3.75 (s, 3H) , 1.56-1.60 (m, 2H) , 1.33-1.36 (m, 2H) 。

【0147】 $\text{HPLC-MS}^{\text{a}}$: $\log P = 3.72$, 質量(m/z) = 553.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例7 (步驟9)

5-疊氮基-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑 (中間體(14), $\text{R}^1 = \text{甲基}$)之製備

【0148】 將5-氟-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑(根據步驟1

至4製備；7毫莫耳)加至二甲亞砜(DMSO) (10毫升)之混合物中。然後將疊氮化鈉(0.5克；7.7毫莫耳)加入該混合物中，將其保持於室溫中。將該混合物於室溫攪拌過夜。於反應完成後，添加水(100毫升)與二乙醚(100毫升)之混合物。將各相分離且將含水相用二乙醚萃取二次。該化合物係無需額外的純化而使用。

實例8 (步驟10)

2-氯-5-[1-(2-甲基-5-五氟乙基-4-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲酸甲酯(參見，中間體(III''))之製備

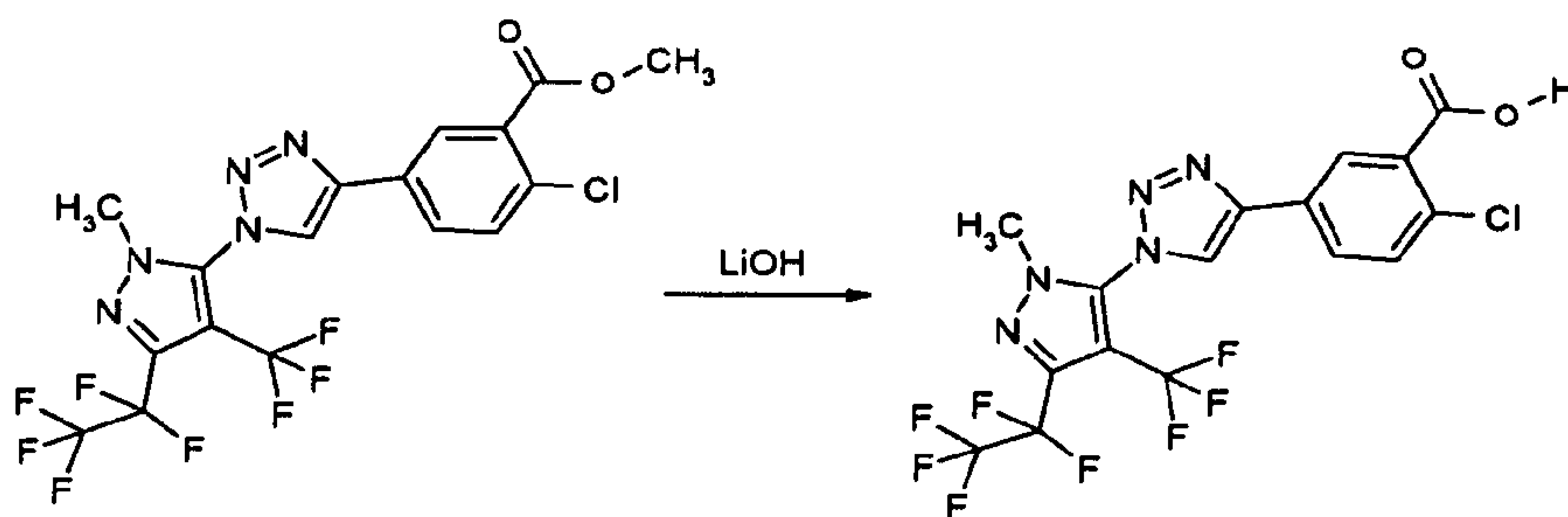
【0149】 將2-氯-5-乙炔基-苯甲酸甲酯(1.13克，5.8毫莫耳)及5-疊氮基-1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基-1H-吡唑(1.80克，5.8毫莫耳)懸浮於水與 t-BuOH (30毫升)之混合物中。將抗壞血酸鈉(0.600毫升，1 M溶液於水中，新鮮配製)加至該混合物，接著加入硫酸銅(II)五水合物(0.015克)。將所產生之多相混合物劇烈攪拌達96小時。將該反應混合物用水稀釋且將該產物用醋酸乙酯萃取。將該有機相用鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥且蒸發。將該殘質進行矽膠管柱色層分離(c-HEX/EtOAc=3：1)而得到所需之產物 2-氯-5-[1-(2-甲基-5-五氟乙基-4-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲酸甲酯(產率53%)。

【0150】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8.47(s, 1H) , 8.12 (ls, 1H) , 8.0 (d, 1H) , 7.62 (d, 1H) , 3.98 (s, 3H) , 3.87 (s, 3H) ppm。

【0151】 LC-MS RT 2.12, 504 ($\text{M}+\text{H}^+$) , 545 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+$)

實例9 (步驟11)

2-氯-5-[1-(2-甲基-5-五氟乙基-4-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲酸(參見，式(III'''))化合物)之製備



(參見，中間體(III''))

(參見，式(III'''))化合物

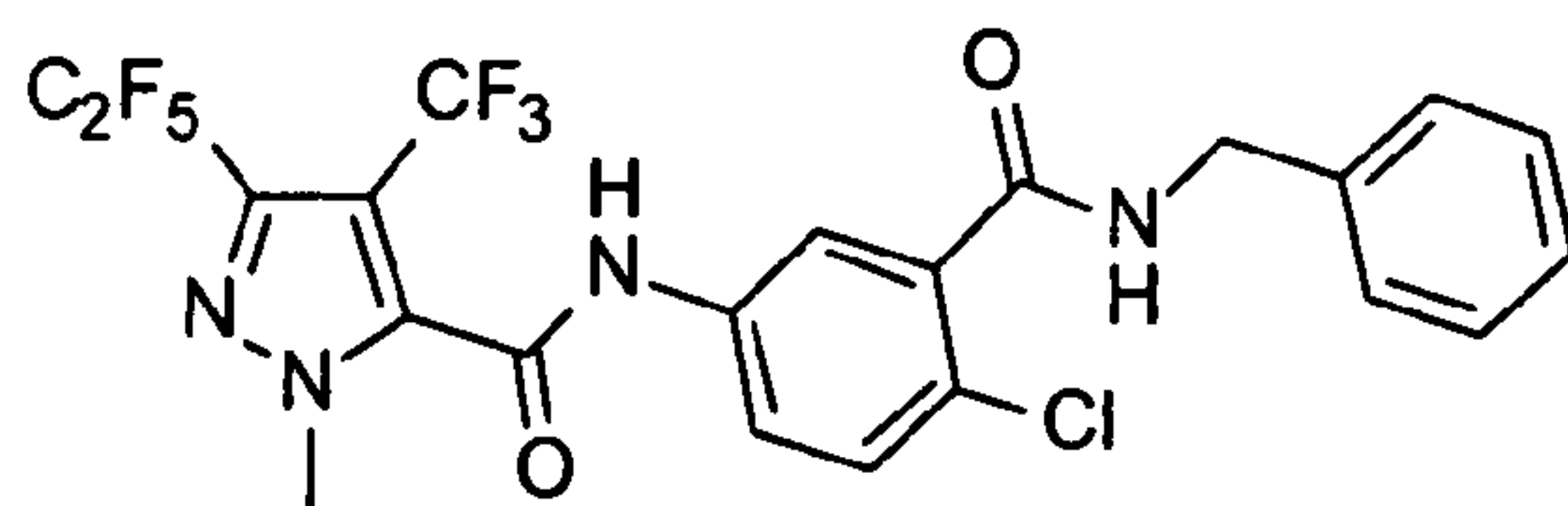
【0152】 將2-氯-5-[1-(2-甲基-5-五氟乙基-4-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲酸甲酯(1.53克，3.0毫莫耳)懸浮於水與四氫呋喃(1：3.50毫升)之混合物中，且添加氫氧化鋰(0.22克，9.1毫莫耳)。將產生之混合物於60°C劇烈攪拌達5小時。將該反應混合物用水稀釋，且用氯化氫(2N)予以酸化。將含水相用AcOEt萃取二次，於MgSO₄上乾燥且於真空下濃縮而得到所需之產物 2-氯-5-[1-(2-甲基-5-五氟乙基-4-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲酸。該化合物係無需額外的純化而使用。

【0153】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.52(s, 1H), 8.18 (ls, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm。

【0154】 LC-MS RT 2.08, 488 (M+H⁺)。

實例10 (步驟6)

N-[4-氯-3-(苄基胺基甲醯)苯基]-1-甲基-3-(五氟乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺 (化合物(IIa))之製備



(IIa)

【0155】 將560毫克(1.79毫莫耳) 1-甲基-3-五氟乙基-4-三氟甲基吡唑-5-羧酸懸浮於10毫升二氯甲烷中。將該懸浮液冷卻至0°C且然後隨即與0.02毫升N,N-二甲基甲醯胺及188微升(2.15毫莫耳；1,2當量)草醯氯摻合。將該反應混合物首先於0°C攪拌達0.5小時且然後於室溫達3小時。將該溶劑於減壓下於旋轉蒸發器上去除。將所產生之1-甲基-3-(五氟乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-碳醯氯化物無需進一步處理而使用於隨後之合成步驟中。

【0156】 將88.7毫克(0.34毫莫耳) 5-胺基-N-苄基-2-氯苯甲醯胺、2.77毫克(0.02毫莫耳) N,N-二甲基吡啶-4-胺(DMPA)溶解於2.5毫升醋酸乙酯中。將該溶液使用冰浴冷卻至0°C，且用119微升(0.68毫莫耳) N-乙基二異丙胺摻合。將75.0毫克(0.22毫莫耳) 1-甲基-3-(五氟乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-碳醯氯化物懸浮於2.5毫升醋酸乙酯中且然後加至冷卻之反應溶液中。將該反應混合物於50°C加熱達4小時且然後於室溫攪拌達16小時。將該反應溶

液用10.0毫升醋酸乙酯稀釋。將有機相用1M氫氯酸清洗三次，用1M氫氧化鈉溶液二次且用飽和氯化鈉溶液一次。將有機相於硫酸鈉上乾燥且過濾且將溶劑於減壓下於旋轉蒸發器上去除。此得到140毫克(0.17毫莫耳)呈白色固體之N-[4-氯-3-(苄基胺基甲醯)苯基]-1-甲基-3-(五氟乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(97%)。

【0157】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -乙腈) : $\delta = 9.29$ (bs, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.21-7.52 (m, 6H), 4.54 (d, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm。

【0158】 HPLC-MS^{a)} : $\log P = 3.90$, 質量(m/z) = 555.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

¹ 所說明之質量為具有最高強度之 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 離子同位素模型的峰值。

^{a)} 特別提到關於 $\log P$ 值與質量檢測之測定：所給定之 $\log P$ 值係根據EEC Directive 79/831 Annex V.A8，藉由HPLC (高效液體色層分析法)於逆相管柱(C18)上測定。Agilent 1100 LC系統；50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 微米；洗提液A：乙腈(0.1%甲酸)；洗提液B：水(0.09%甲酸)；線性梯度於4.25分鐘內由10%乙腈至95%乙腈，然後95%乙腈於另外的1.25分鐘；烘箱溫度55°C；流速：2.0毫升/分鐘。該質量檢測係經由Agilend MSD系統執行。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

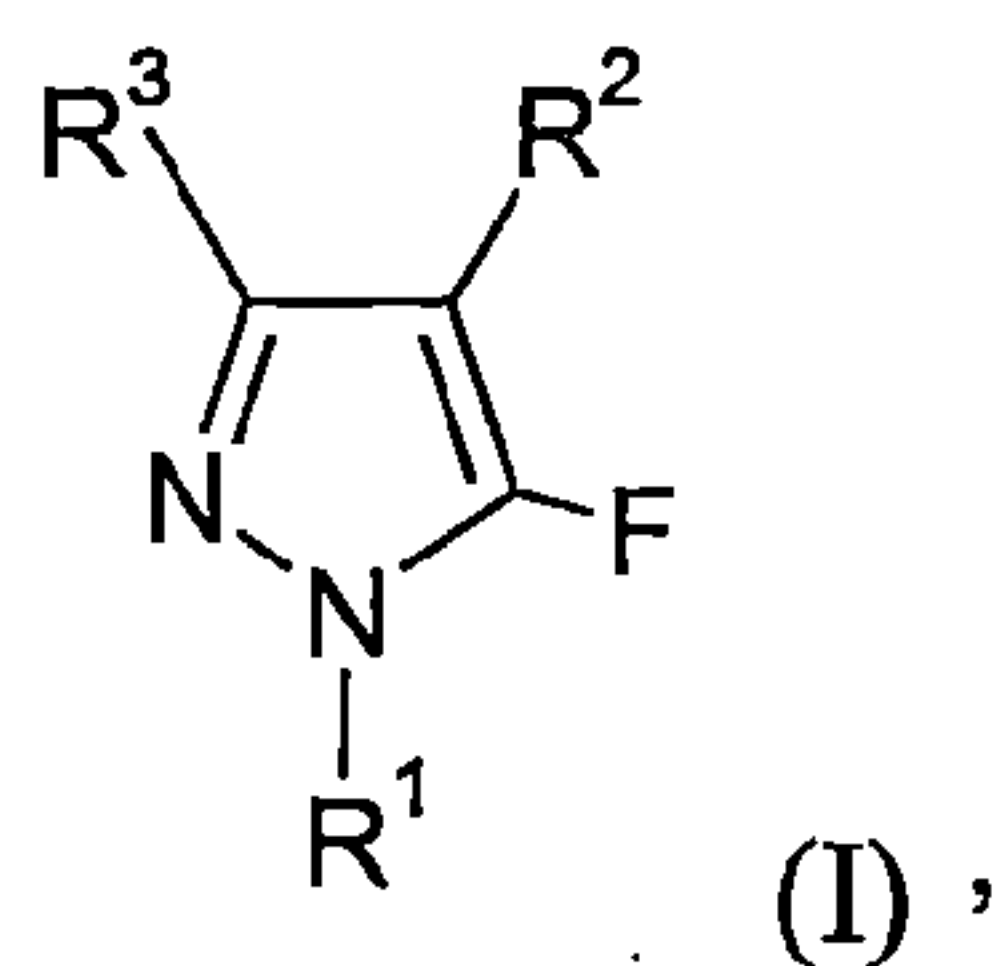
無

【序列表】

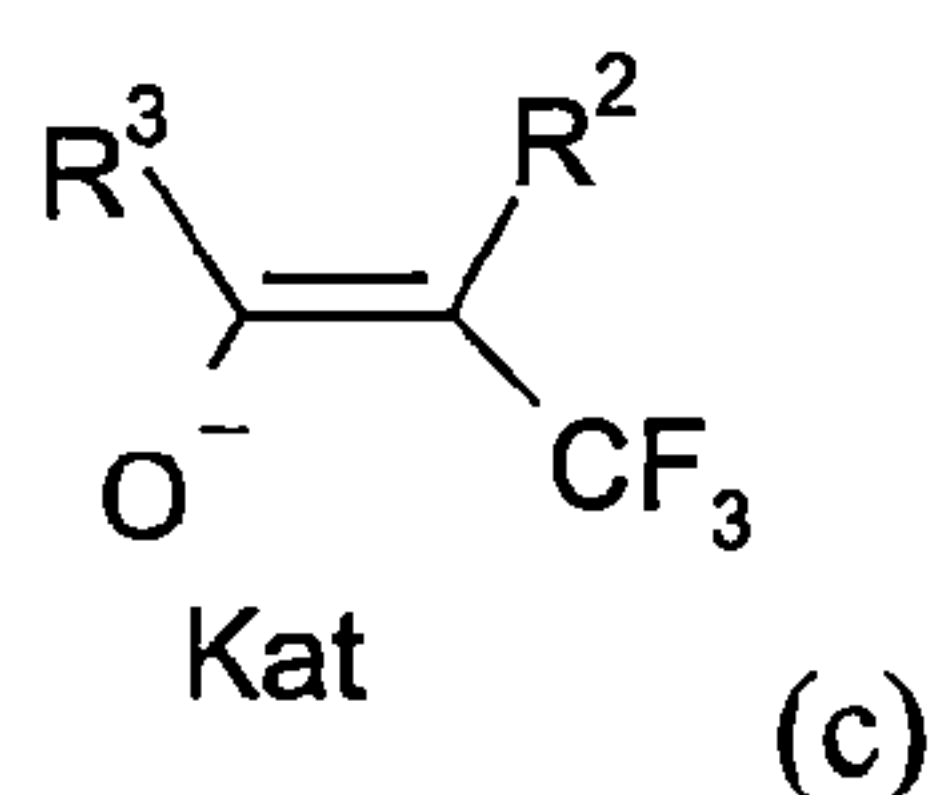
無

申請專利範圍

1. 一種用於合成通式(I) 5-氟-1H-吡唑之方法，



其中，式(c)化合物



係與式(b)肼進行反應



其中

R^1 係選自於 C_1 - C_6 烷基；

R^2 為具有至少一個氟原子之三鹵甲基部分；且

R^3 係選自於 C_1 - C_5 鹵烷基，

且其中 Kat 為除質子外之任何有機或無機陽離子。

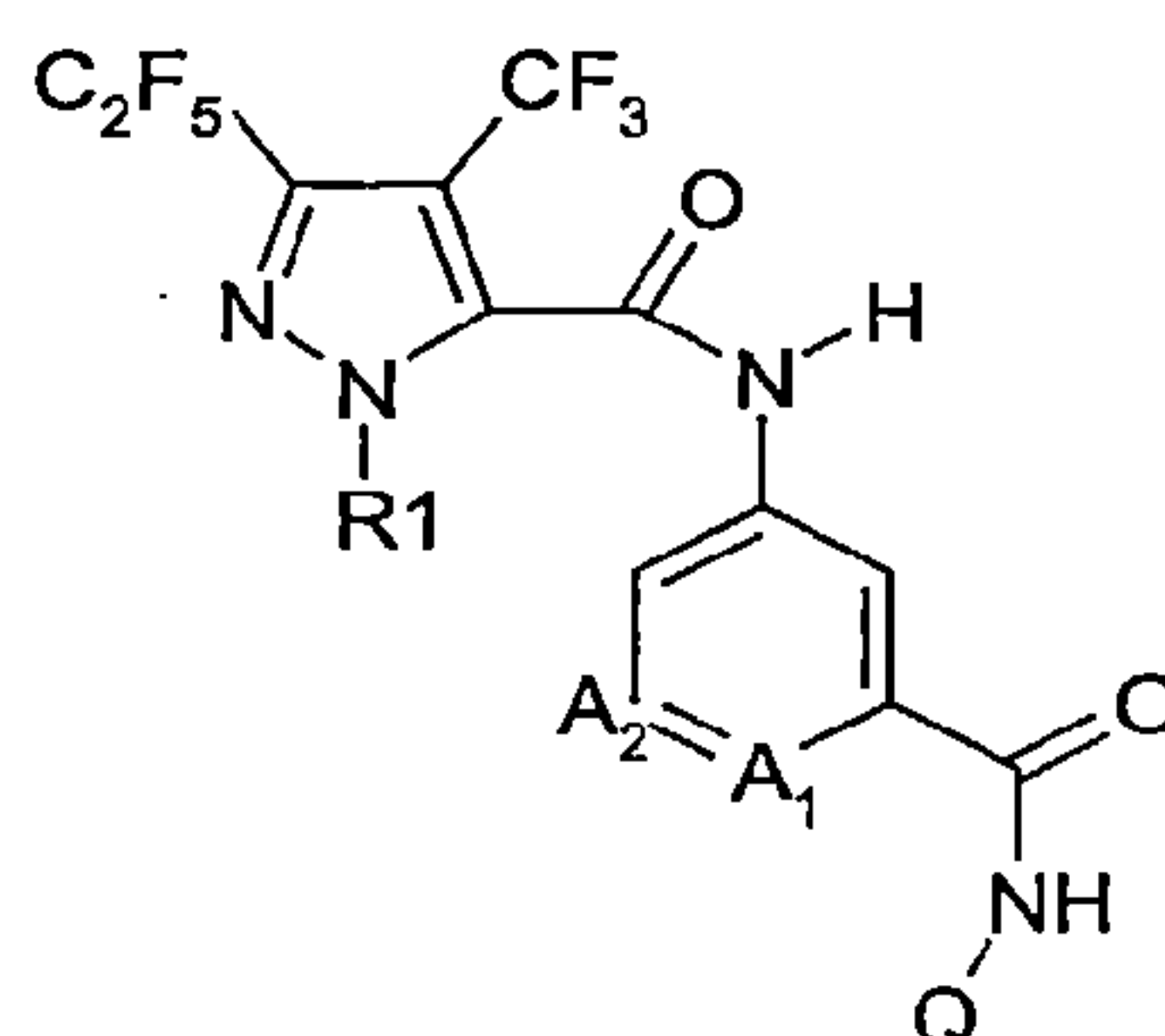
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中

R^2 為三氟甲基，

R^3 為五氟乙基，

且其中 Kat 為 $(HN \text{ 烷基})_3^+$ 。

3. 一種用於製備式(II)化合物之方法，



(II)

其中

R^1 為 C_1 - C_4 -烷基；且

A_1 為 C - R^2 ；且

R^2 為氫、氟、氯、溴、CN、 NO_2 、視需要經鹵化之 C_1 - C_6 -烷基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷氧基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、視需要經鹵化之 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯基或 N-環丙基胺基羰基 ($-C(=O)$ -NH-環丙基)；且

A_2 為 C - R^3 或氮；且

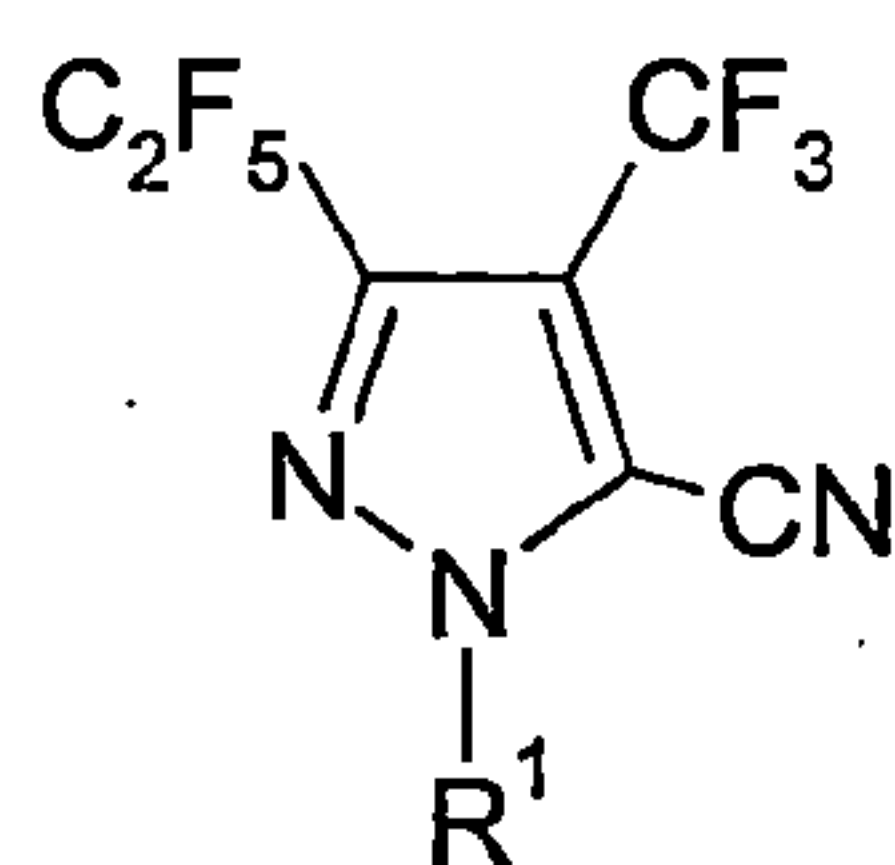
R^3 為氫、甲基、氟或氯；且

Q 為氫、氰基、羥基、甲醯基或下列基團之一： C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -烯基、 C_3 - C_6 -炔基、 C_3 - C_9 -環烷基、 C_3 - C_9 -雜環烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_4 - C_{15} -烷基環烷基、 C_4 - C_{15} -環烷基烷基、 C_1 - C_6 -羥基烷基、 C_6 -芳基- C_1 - C_3 -烷基、 C_5 - C_6 -雜芳基- C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -胺基烷基、胺基羰基- C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷基-胺基- C_1 - C_4 -烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個獨立選自於由下列基團所構成之群組之取代基所取代：羥基、硝基、胺基、鹵素、 C_1 - C_3 -烷氧基、氰基、羥基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基甲醯基、 C_4 - C_6 -環烷基胺基甲醯基，及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於由下列基團所構成之群組之取代基所取代：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、 C_1 - C_2 -烷基胺基甲醯基、 C_1 - C_2 -烷基、鹵代 C_1 - C_2 -烷基及 C_1 - C_2 -烷氧基取代之苯基；

其包括如申請專利範圍第 1 或 2 項之步驟，及

進一步包括下列之步驟：

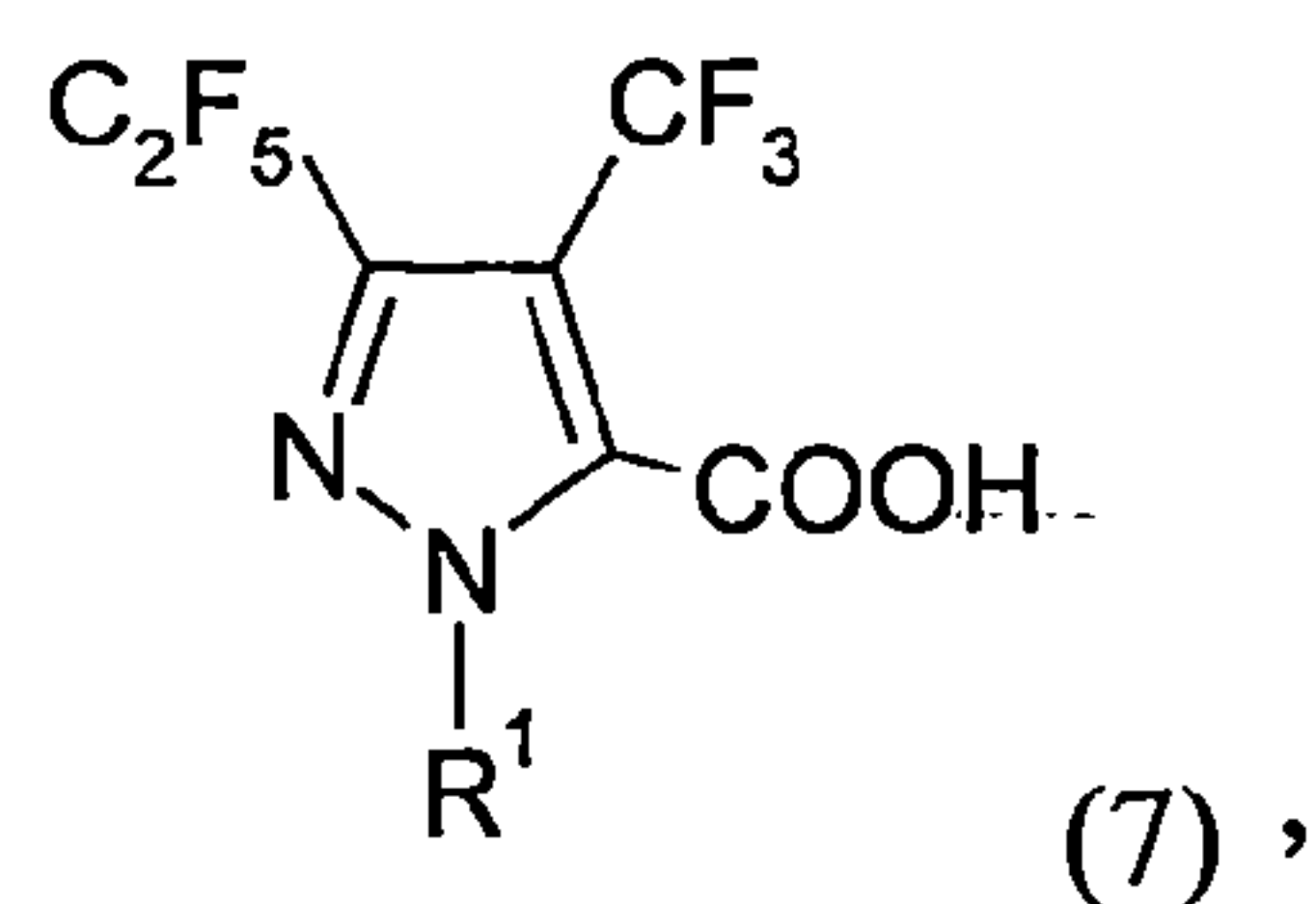
- 將化合物(I)與氰基-給予體進行反應以製備式(6)中間體



(6)，

其中， R^1 為(C₁-C₄)-烷基；且

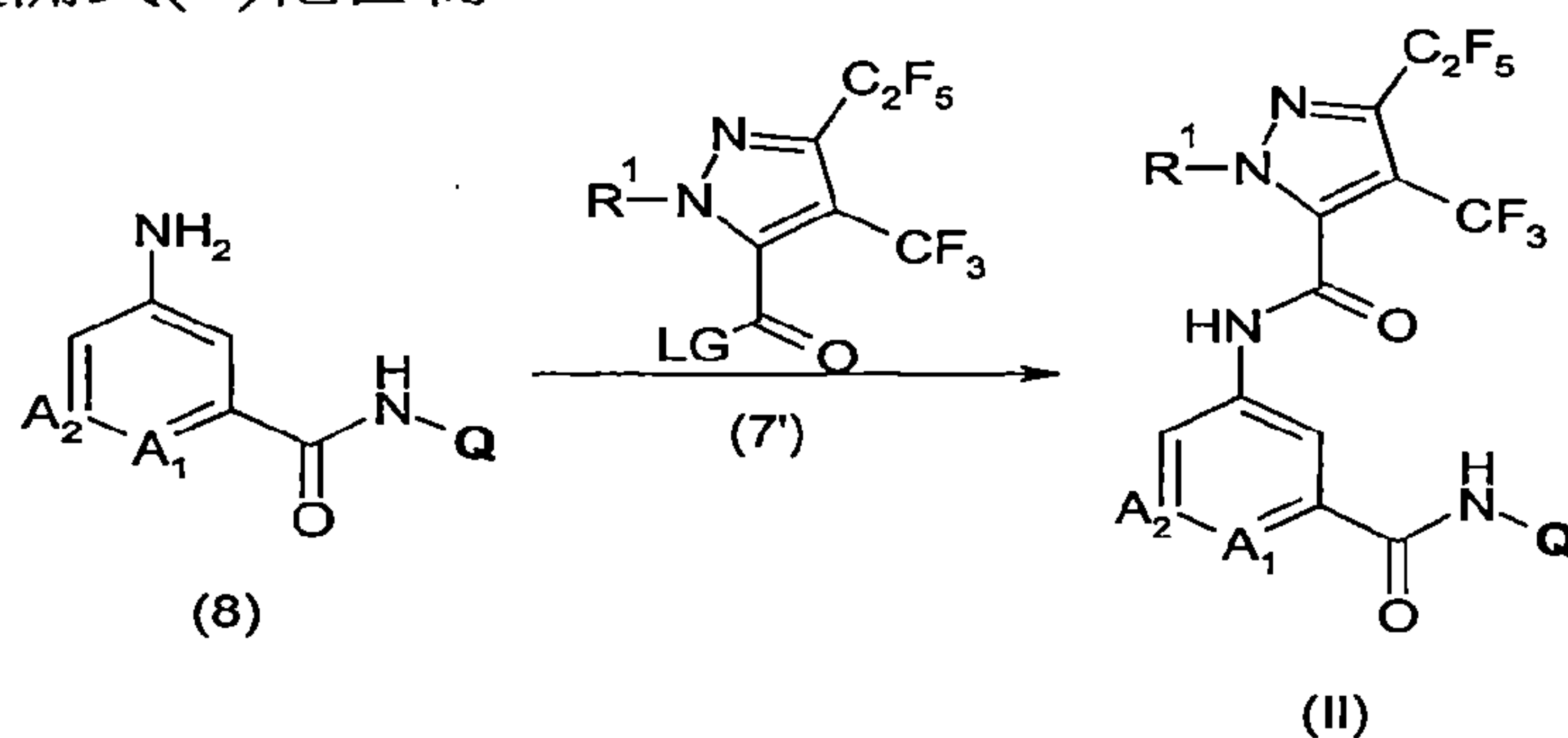
- 將化合物(6)與無機強鹼於第一水解步驟中進行反應，接著於第二水解步驟中添加無機酸以製備式(7)中間體



其中

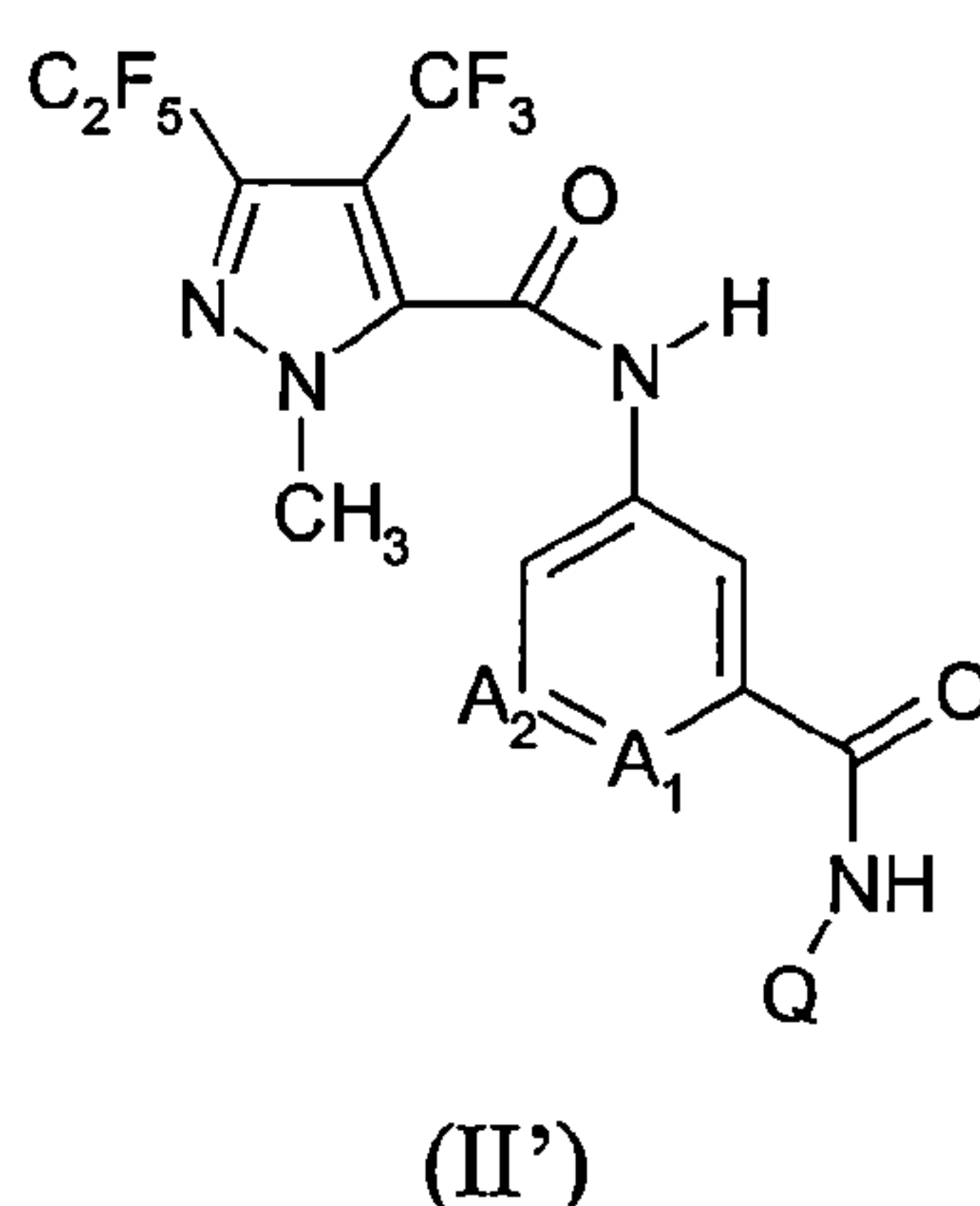
R^1 為(C₁-C₄)-烷基；且

- 將式(8)化合物或其鹽(8')與化合物(7)之活性形式(7') 進行反應以製備式(II)化合物



其中， R^1 、 A_1 、 A_2 及 Q 係如前述所定義者且 LG 為任何釋離基。

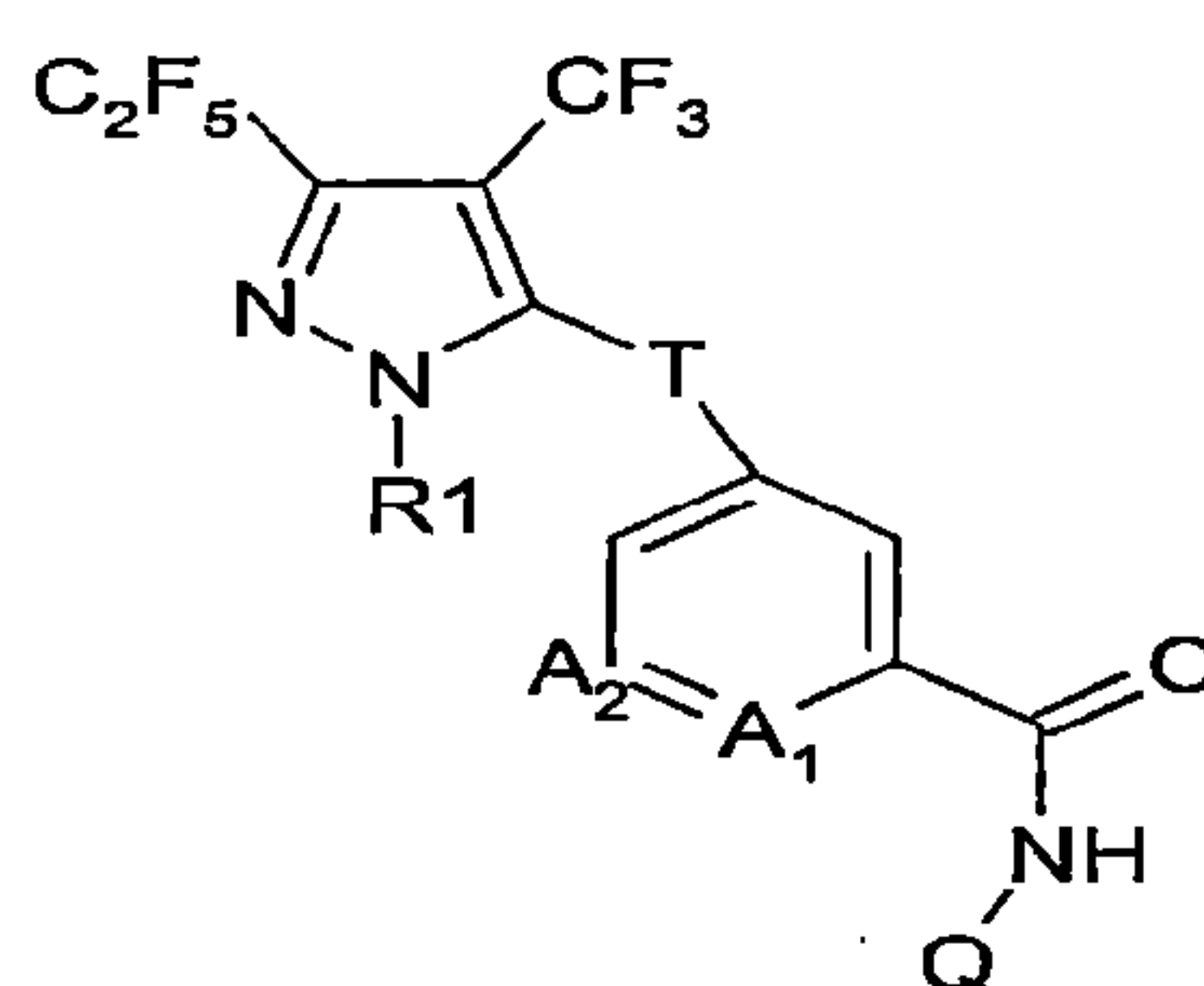
4. 如申請專利範圍第 3 項所請求之方法，其中式(II)化合物為式(II')化合物，



其中， A_1 、 A_2 及 Q 係如申請專利範圍第 3 項中對式(II)化合物所定義。

5. 如申請專利範圍第 3 或 4 項之方法，其中 R^1 為 CH_3 ， A_2 為 C-H， A_1 為 C-Cl，及 Q 為苄基。

6. 一種用於製備式(III)化合物之方法，



(III)

其中

R^1 為(C₁-C₄)-烷基；且

A_1 為 C- R^2 ；

R^2 為氫、氟、氯、溴、CN、NO₂、視需要經鹵化之 C₁-C₆-烷基、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷氧基、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷基磺醯基、視需要經鹵化之 C₁-C₄-烷基亞磺醯基或 N-環丙基胺基羰基 (-C(=O)-NH-環丙基)；且

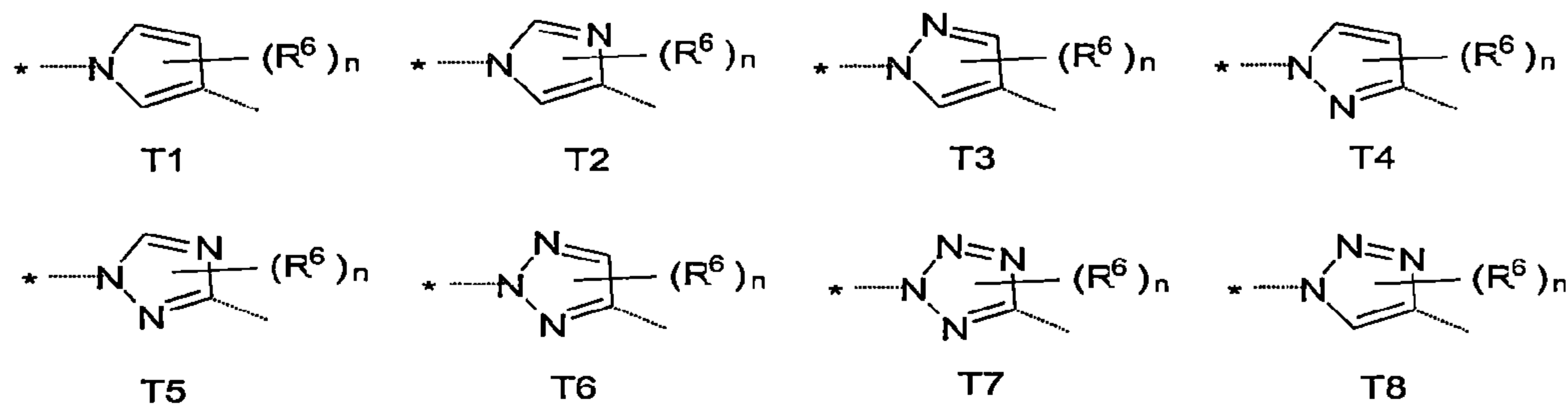
A_2 為 C- R^3 或氮；

R^3 為氫、甲基、氟或氯；且

Q 為氫、氰基、羥基、甲醯基或下列基團之一：C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-烯基、C₃-C₆-炔基、C₃-C₉-環烷基、C₃-C₉-雜環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₄-C₁₅-烷基環烷基、C₄-C₁₅-環烷基烷基、C₁-C₆-羥基烷基、C₆-芳基-C₁-C₃-烷基、C₅-C₆-雜芳基-C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-胺基烷基、胺基羰基-C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基，其等係任意被 1、2、3、4 或 5 個獨立選自於由下列基團所構成之群組之取代基所取代：羥基、硝基、胺基、鹵素、C₁-C₃-烷氧基、氰基、羥基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基甲醯基、C₄-C₆-環烷基胺基甲醯基，及任意獨立地被 1、2 或 3 個選自於由下列基團所構成之群組之取代基所取代：鹵素、氰基、硝基、羥基羰基、C₁-C₂-烷基胺基甲醯基、C₁-C₂-烷基、鹵代 C₁-C₂-烷基及 C₁-C₂-烷氧基取代之苯基；

T 代表列舉於下之一種 5-員雜芳族 T1-T8，其中於吡啶前部基團

之鍵結係用星號*標記。



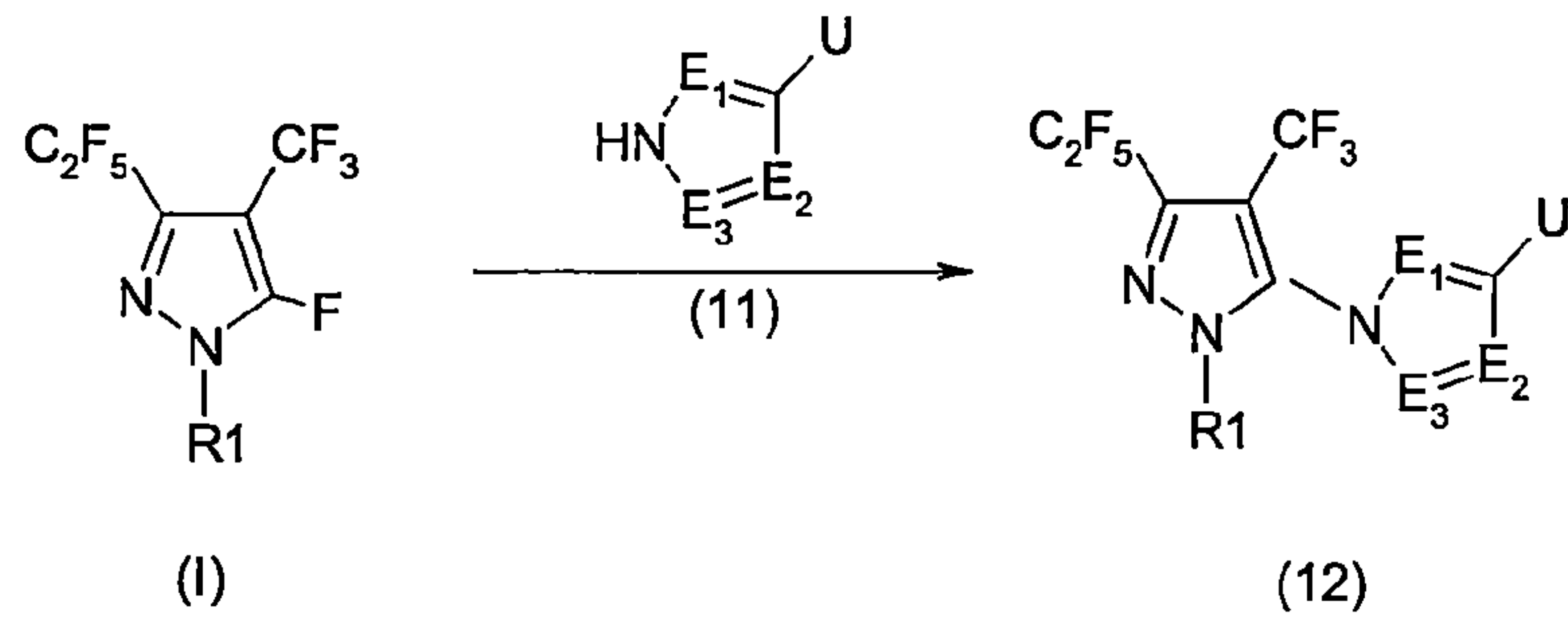
其中

R^6 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氧基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷基硫烷基、 C_1 - C_6 -烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基，且

n 代表數值 0-2，但是於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0 或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0，

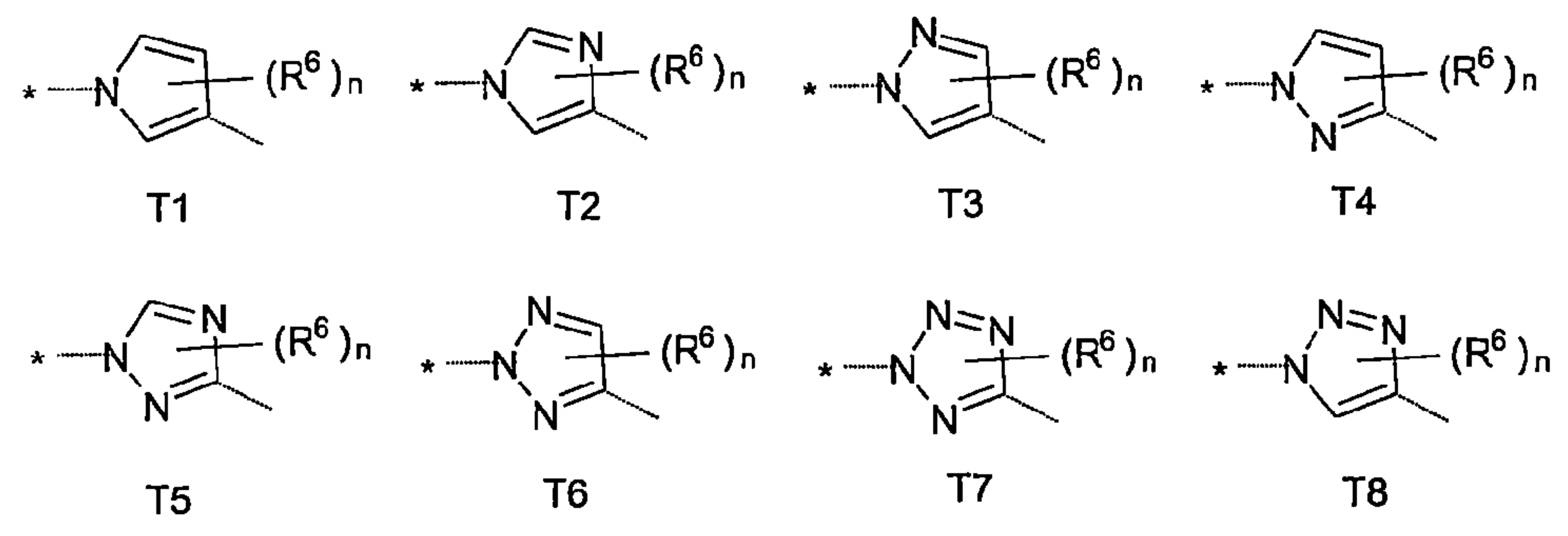
其包括如申請專利範圍第 1 或 2 項之步驟，及
進一步包括下列之步驟：

- 將式(I)化合物與式(11)中間體藉由氟化物之親核取代於式(I)化合物之環位置進行反應以製備式(12)中間體



其中

R^1 為視需要經鹵化之(C_1 - C_4)-烷基或視需要經鹵化之環丙基；且
 U 代表溴、碘、三氟甲磺酸酯、硼酸 (boronic acid)、硼酸酯 (boronic ester) 或三氟硼酸酯 (trifluoroboronate)；且
該 E_1 - E_3 之 5-員環，碳與氮代表 5-員雜環選自於群組包括：

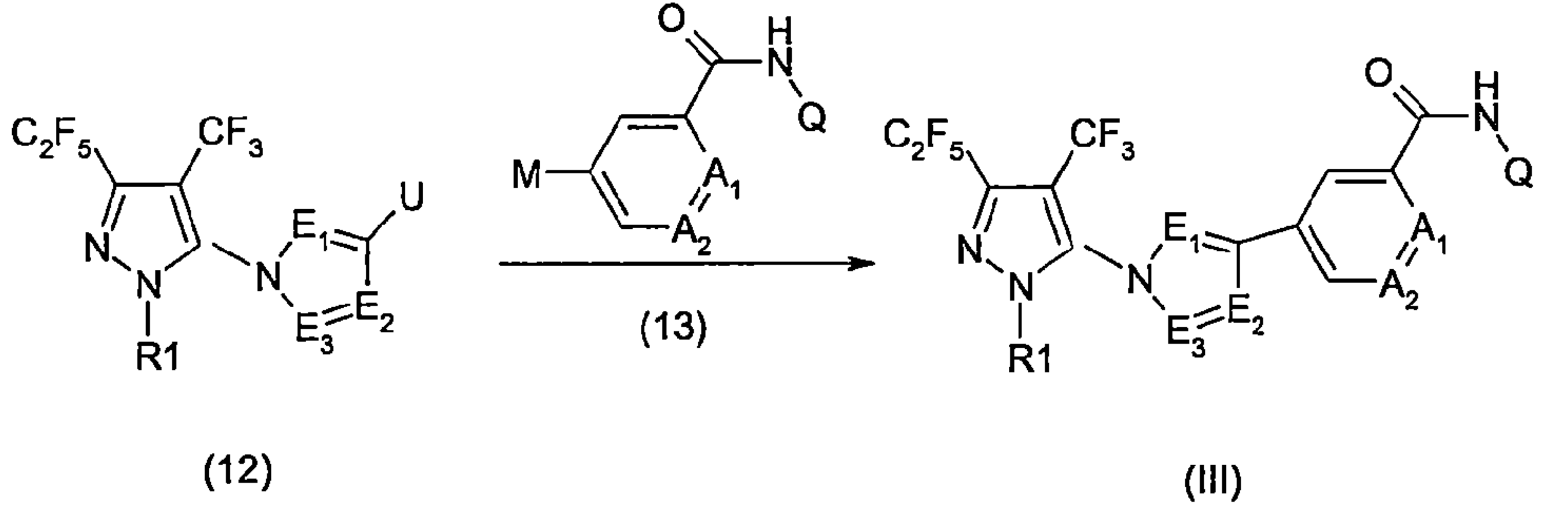


其中

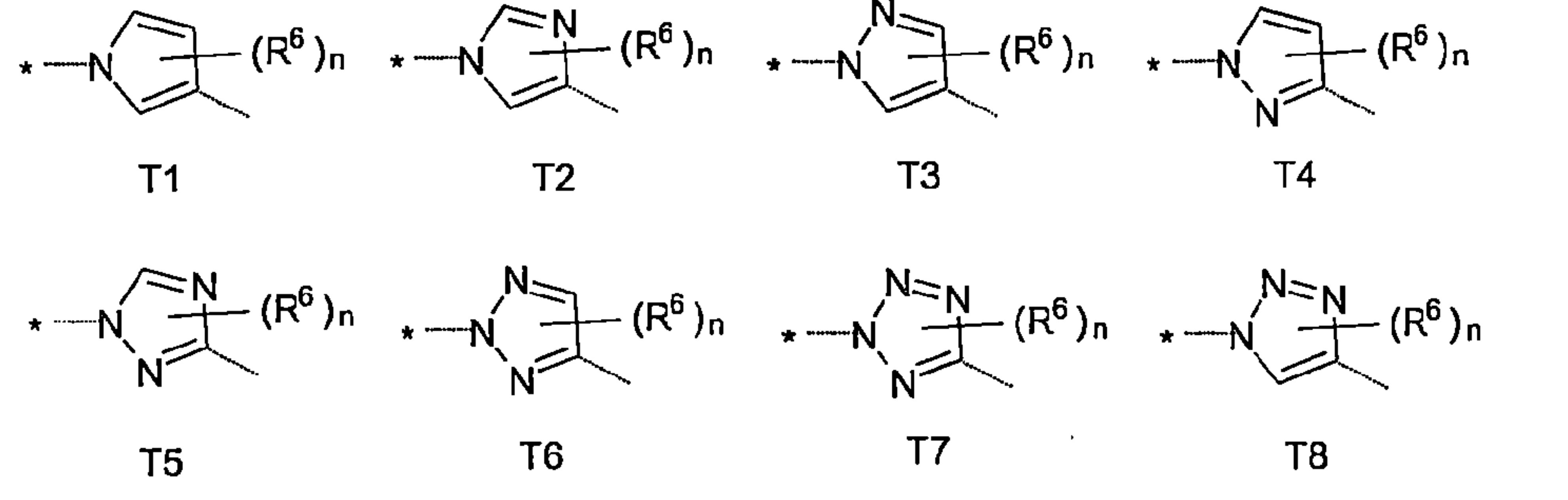
R^6 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氧基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷基硫烷基、 C_1 - C_6 -烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基，且
 n 代表數值 0-2，只要於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0 或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0；

且

- 將式(12)化合物及式(13)化合物進行反應，以製備式(III)化合物



其中， R^1 、 A_1 、 A_2 及 Q 係如定義於式(III)化合物者，且
 U 代表溴、碘、三氟甲磺酸酯、硼酸、硼酸酯或三氟硼酸酯；
且
該 E_1 - E_3 之 5-員環，碳與氮代表 5-員雜環選自於群組包括：



其中

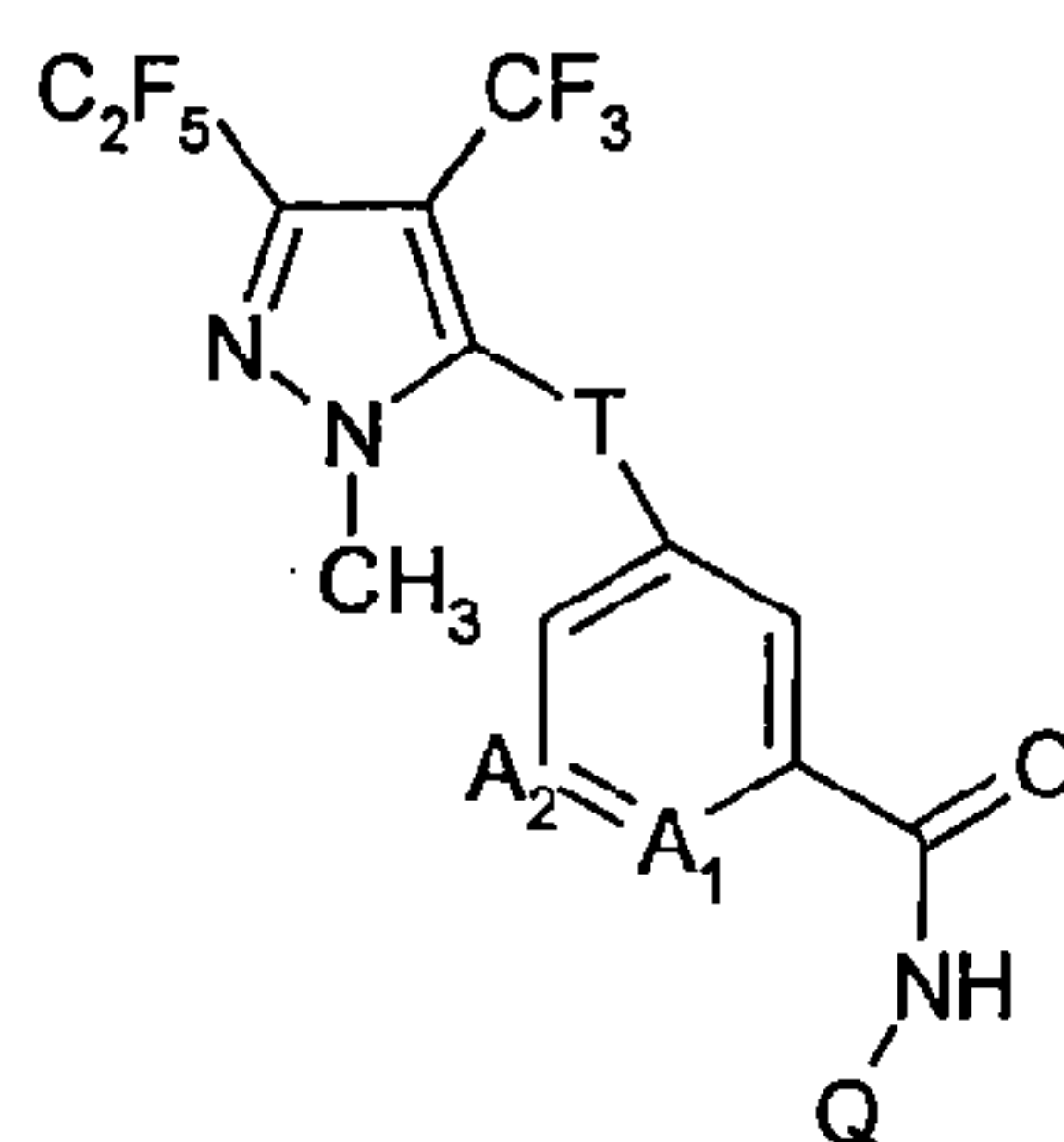
R^6 彼此獨立地代表鹵素、氰基、硝基、胺基或視需要經取代之 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基硫烷基、 C_1-C_6 -烷基亞磺基、 C_1-C_6 -烷基磺基，且

n 代表數值 0-2，但是於 T5、T6 與 T8 中 n 為 0 或 1 且倘若於 T7 中 n 為 0；且

M 係代表溴、碘或三氟甲磺酸酯，當 U 代表硼酸、硼酸酯或三氟硼酸酯時；或

M 係代表硼酸、硼酸酯或三氟硼酸酯，當 U 代表溴、碘或三氟甲磺酸酯時。

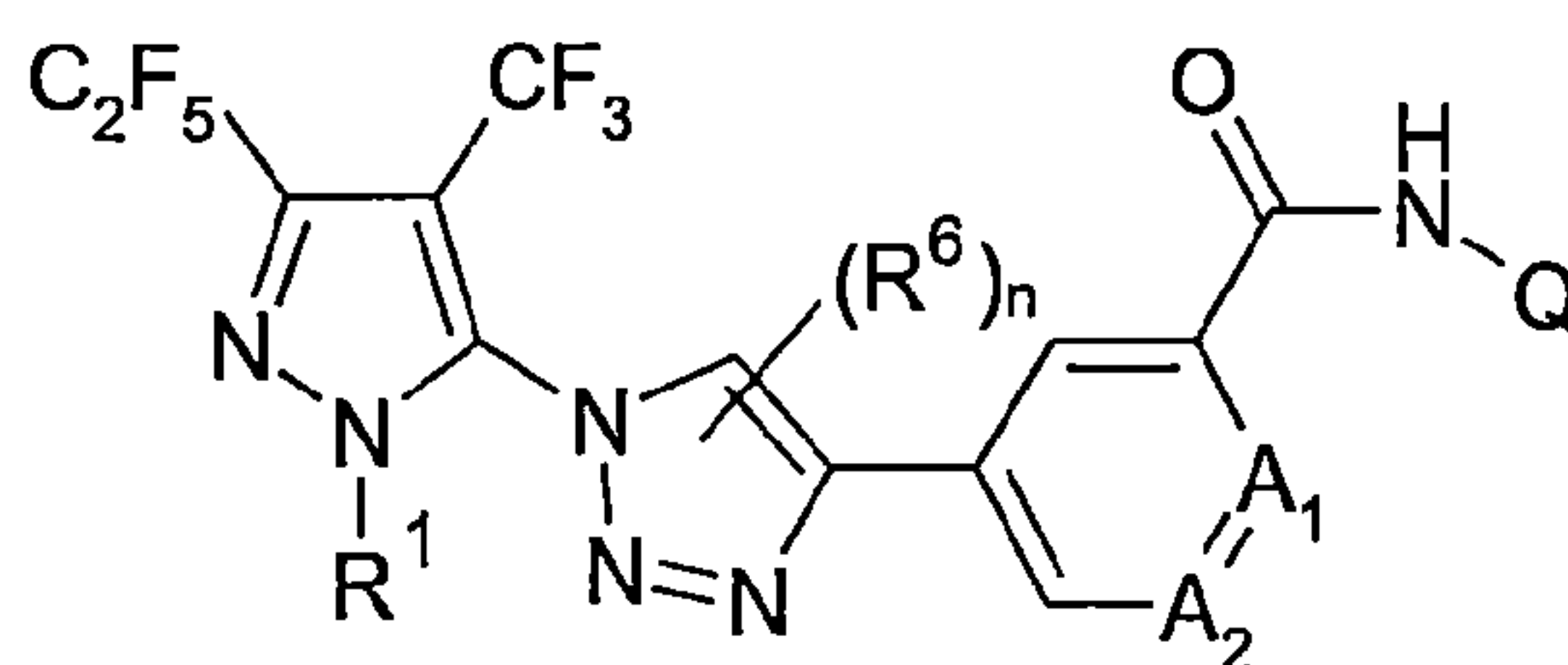
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中，式(III)化合物為式(III')化合物，



(III')

其中， A_1 及 A_2 及 T 及 Q 係如申請專利範圍第 6 項中對式(III)化合物所定義。

8. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中式(III)化合物為式(III'')化合物，



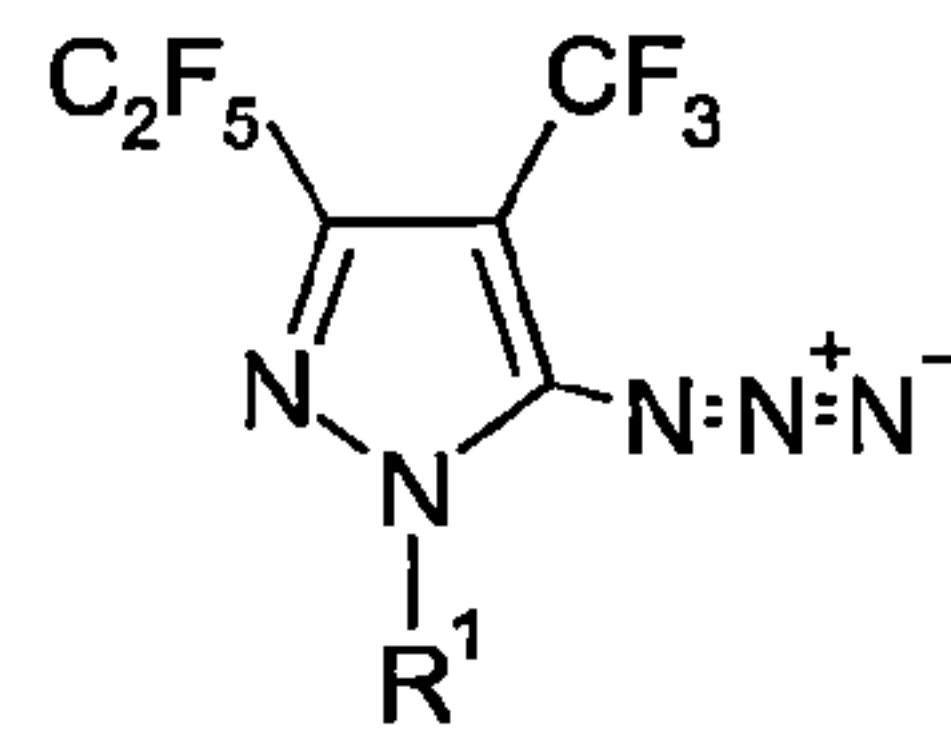
(III'')

其中， R^1 、 R^6 、 n 、 A_1 及 A_2 係如申請專利範圍第 6 項中對式(III)化合物所定義。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，

其進一步包括下列之步驟

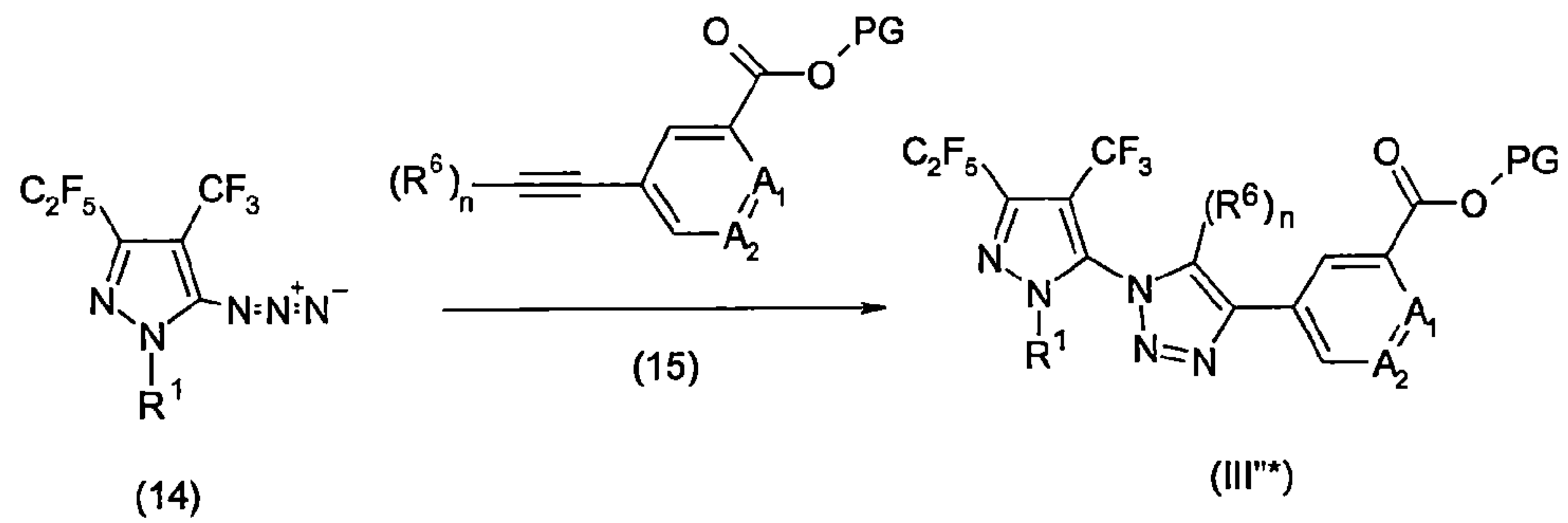
- 將式(I)化合物與疊氮化物-給予體進行反應以製備中間體(14)



(14)

其中， R^1 係如定義於式(III)化合物者；且

- 將中間體(14)與式(15)中間體進行反應而得到中間體(III'')



其中， R^1 、 R^6 、 A_1 及 A_2 係如定義於式(III)化合物者， n 為 0 或 1
且 PG 為羧基基團之任何保護基。

10. 如申請專利範圍第 1 至 4 及 6 至 9 項中任一項之方法，其中 R^1 為甲基。