(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102015653 B
(45)授权公告日 2013.09.11

(21)申请号 200980115848.6
(22)申请日 2009.04.30
(30)优先权数据
08155611.0 2008.05.02 EP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.11.02
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2009/055285 2009.04.30
(87)PCT申请的公布数据
WO2009/133179 DE 2009.11.05
(73)专利权人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国路德维希港
(72)发明人 T·齐克 V·迈瓦尔德 M·拉克 S·P·斯密特 M·凯尔 B·沃尔夫 C·科拉迪恩
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 刘金辉 林柏楠
(51)Int.Cl.
C07D 231/14(2006.01)
C07D 295/145(2006.01)
(56)对比文件
CN 1604889 A,2005.04.06, 说明书第1-9页.
CN 1871204 A,2006.11.29, 说明书第1-15页.
M. V. Pryadeina, et al..Synthesis and Structure of 2-Ethoxy- and 2-Aminomethylidene-3-fluoroalkyl-3-oxopropionates.《Russian Journal of Organic Chemistry》.2007, 第43卷(第7期), 第945-955页.
审查员 郭晓赟

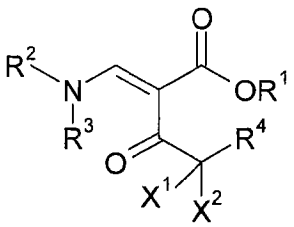
权利要求书3页 说明书16页

(54)发明名称

制备卤素取代的2-(氨基亚甲基)-3-氧代丁酸酯的方法

(57)摘要

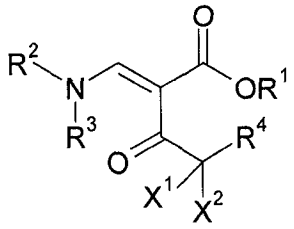
本发明涉及一种制备式(I)的2-(氨基亚甲基)-4,4-二卤代-3-氧代丁酸酯的方法,其中R^1、R^2、R^3为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6链烯基、C_3-C_{10}环烷基或苄基,和/或R^2与R^3和这两个基团所连接的氮原子一起为杂环基,其中使对应的3-氨基丙烯酸酯与卤素取代的乙酰氟在至少一种碱金属或碱土金属氟化物存在下反应。本发明还涉及将式(I)的卤素取代的2-(氨基亚甲基)-3-氧代丁酸酯转化成卤代甲基取代的吡唑-4-基羧酸及其酯的进一步反应。



(I)

CN 102015653 B

1. 一种制备式 (I) 化合物的方法：



(I)

其中

R^1 为 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_2-C_6 链烯基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基，其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基；

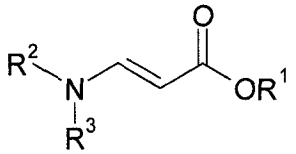
R^2 和 R^3 相互独立地为 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_2-C_6 链烯基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基，其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基；或

R^2 与 R^3 和这两个基团所连接的氮原子一起为 5-10 元杂环基，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员；

R^4 为氢、氟或氯；和

X^1 和 X^2 相互独立地为氟或氯；

其中使式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 的化合物在至少一种碱金属氟化物或碱土金属氟化物存在下反应：



(II)

其中 R^1、R^2 和 R^3 具有上述含义之一。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中使式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4$-C-C(=O)-F 化合物在基于式 (II) 化合物至少等摩尔量的至少一种碱金属氟化物或碱土金属氟化物存在下反应。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中使式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 化合物在氟化钾存在下反应。

4. 根据权利要求 2 的方法，其中使式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 化合物在氟化钾存在下反应。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中使式 (II) 化合物与其中 R^4 为氢或氟的式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 化合物反应。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中使式 (II) 化合物与其中 X^1 和 X^2 均为氟的式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 化合物反应。

7. 根据权利要求 5 的方法，其中使式 (II) 化合物与其中 X^1 和 X^2 均为氟的式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 化合物反应。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中使式 (II) 化合物与二氟乙酰氟反应。

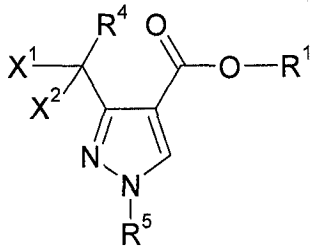
9. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(=O)-F 化合物的反应基本无水地进行。

10. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中式 (I) 和 (II) 化合物中的 R^2 和 R^3 与这两个基团所连接的氮原子一起为 5-10 元杂环基，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员。

11. 根据权利要求 10 的方法，其中 NR^2R^3 为饱和 5 或 6 元杂环基，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员。

12. 根据权利要求 11 的方法，其中 NR^2R^3 为吡咯烷 -1- 基、噁唑烷 -3- 基、3- 甲基咪唑啉 -1- 基、哌啶 -1- 基、吗啉 -4- 基或 4- 甲基哌嗪 -1- 基。

13. 一种制备式 (III) 的卤代甲基取代的吡唑 -4- 基羧酸酯的方法：



(III)

其中

R^1 为 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_2-C_6 链烯基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基，其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基；

R^4 为氢、氟或氯；

R^5 为氢、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_3-C_{10} 环烷基、苯基或苄基，其中后提到的 3 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基；和

X^1 和 X^2 相互独立地为氟或氯；

包括

a) 借助根据权利要求 1-12 中任一项的方法提供式 (I) 化合物，和

b) 使所提供的式 (I) 化合物与式 (IV) 的肼化合物反应：

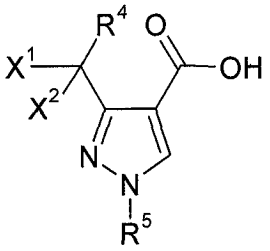
R^5HN-NH_2 (IV)

其中 R^5 具有上述含义之一。

14. 根据权利要求 13 的方法，其中式 (III) 和 (IV) 化合物中的 R^5 为 C_1-C_4 烷基。

15. 根据权利要求 13 或 14 的方法，其中式 (I) 化合物以通过根据权利要求 1-12 中任一项的方法得到的反应混合物形式提供而不预先分离式 (I) 化合物。

16. 一种制备式 (V) 的吡唑 -4- 羧酸的方法：



(V)

其中 R^4、R^5、X^1 和 X^2 具有上述含义之一，包括通过根据权利要求 13-15 中任一项的方法提供式 (III) 化合物并水解所提供的式 (III) 化合物。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中式 (III) 化合物以通过根据权利要求 13-15 中任一项的方法提供的反应混合物形式不预先分离式 (III) 化合物地水解。

18. 根据权利要求 16 或 17 的方法，其中水解在碱金属氢氧化物水溶液或碱土金属氢氧化物水溶液存在下进行。

制备卤素取代的 2-(氨基亚甲基)-3- 氧代丁酸酯的方法

[0001] 本发明涉及一种制备卤素取代的 2-(氨基亚甲基)-3- 氧代丁酸酯以及将其转化成 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸及其酯的方法。本发明还涉及卤素取代的 2-(氨基亚甲基)-3- 氧代丁酸酯。

[0002] WO 92/12970 描述了 (3- 二氟甲基 -1- 甲基吡唑 -4- 基) 羧酰胺及其作为杀真菌剂的用途。该制备由 4,4- 二氟 -3- 氧代丁酸酯开始,其依次与原甲酸三乙酯和甲肼反应,得到 3- 二氟甲基 -1- 甲基吡唑 -4- 羧酸酯。然后将该羧酸酯水解而得到对应的羧酸。将该羧酸转化成对应的酰氯,然后使用合适的胺转化成对应的酰胺。然而,提供作为原料所要求的 4,4- 二氟 -3- 氧代丁酸酯较为昂贵和困难。

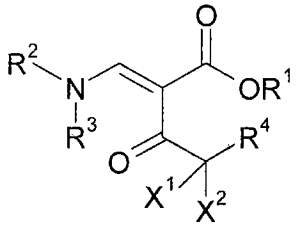
[0003] WO 2005/044804 描述了氟甲基取代的杂环羧酸的烷基酯及其通过使用氟化剂在对应氯甲基取代的杂环羧酸酯上的卤素交换的制备。然而,氟化剂的使用是昂贵的且必须采取的安全措施和所用设备必须满足特殊要求。

[0004] WO 2005/042468 描述了通过使二烷基氨基丙烯酸酯与二卤代乙酰卤在碱存在下反应而制备 2-(二烷基氨基亚甲基)-4,4- 二卤代 -3- 氧代丁酸酯。这里为了防止形成二卤代烯酮,所用碱尤其为碱金属和碱土金属氢氧化物的水溶液。然而,该反应并不能给出令人满意的收率。所得 2-(二烷基氨基亚甲基)-4,4- 二卤代 -3- 氧代丁酸酯用 C_1-C_4 烷基肼转化成对应的 N- 烷基化二卤代甲基取代的吡唑 -4- 基羧酸酯。然而,该反应就 3- 二卤代甲基化合物相对于对应的 5- 二卤代甲基化合物不能提供令人满意的选择性。所形成的两种异构体的随后分离较为复杂。

[0005] 因此,本发明的目的是提供一种提供用于制备 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯及其衍生物的原料的方法,其中原料以低成本和高收率得到。此外,应能由这些原料以高收率制备 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯,相对于通常作为副反应进行的得到 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯的反应选择性应尽可能高。

[0006] 惊人的是已发现该目的由一种制备式 (I) 化合物的方法实现 :

[0007]



(I)

[0008] 其中

[0009] R^1 为 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_2-C_6 链烯基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基,其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基 ;

[0010] R^2 和 R^3 相互独立地为 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_2-C_6 链烯基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基,其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基 ;或

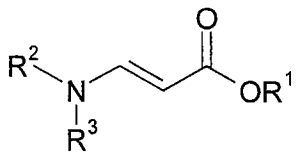
[0011] R^2 与 R^3 和这两个基团所连接的氮原子一起为任选取代的 5-10 员杂环基，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员；

[0012] R^4 为氢、氟或氯；和

[0013] X^1 和 X^2 相互独立地为氟或氯；

[0014] 其中使式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$ 的化合物在至少一种碱金属或碱土金属氟化物存在下反应：

[0015]



(II)

[0016] 其中 R^1、R^2 和 R^3 具有上述含义之一。

[0017] 通过本发明的该方法可以低成本和高收率为制备 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯的方法提供特别合适的原料。

[0018] 这里和下式化合物 I 和 II 中所示 C = C 双键的 E 构型仅为化合物 I 和 II 的一种可能实施方案。本发明既涉及所示 E 异构体又涉及 Z 异构体，并且尤其涉及异构体混合物。

[0019] 在各变量的定义中所用有机基团的术语如术语“卤素”为代表这些有机结构部分组的单个成员的集合性术语。

[0020] 在每种情况下，前缀 C_x-C_y 表示可能碳原子的数目。

[0021] 在每种情况下，术语“卤素”表示氟、溴、氯或碘，尤其是氟、氯或溴。

[0022] 本文以及在 C_1-C_6 烷氧基的烷基结构部分中所用的术语“C_1-C_6 烷基”表示包含 1-6 个碳原子，尤其是 1-4 个碳原子的饱和直链或支化烃基，例如甲基、乙基、丙基、1- 甲基乙基、丁基、1- 甲基丙基、2- 甲基丙基、1,1- 二甲基乙基、戊基、1- 甲基丁基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、2,2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基、己基、1- 甲基戊基、2- 甲基戊基、3- 甲基戊基、4- 甲基戊基、1,1- 二甲基丁基、1,2- 二甲基丁基、1,3- 二甲基丁基、2,2- 二甲基丁基、2,3- 二甲基丁基、3,3- 二甲基丁基、1- 乙基丁基、2- 乙基丁基、1,1,2- 三甲基丙基、1,2,2- 三甲基丙基、1- 乙基 -1- 甲基丙基、1- 乙基 -2- 甲基丙基及其异构体。C_1-C_4 烷基例如包括甲基、乙基、丙基、1- 甲基乙基、丁基、1- 甲基丙基、2- 甲基丙基和 1,1- 二甲基乙基。

[0023] 术语“C_1-C_6 烷氧基”表示包含 1-6 个碳原子的直链或支化饱和烷基，所述基团经由氧原子连接。C_1-C_6 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1- 甲基乙氧基、正丁氧基、1- 甲基丙氧基、2- 甲基丙氧基、1,1- 二甲基乙氧基、正戊氧基、1- 甲基丁氧基、2- 甲基丁氧基、3- 甲基丁氧基、1,1- 二甲基丙氧基、1,2- 二甲基丙氧基、2,2- 二甲基丙氧基、1- 乙基丙氧基、正己氧基、1- 甲基戊氧基、2- 甲基戊氧基、3- 甲基戊氧基、4- 甲基戊氧基、1,1- 二甲基丁氧基、1,2- 二甲基丁氧基、1,3- 二甲基丁氧基、2,2- 二甲基丁氧基、2,3- 二甲基丁氧基、3,3- 二甲基丁氧基、1- 乙基丁氧基、2- 乙基丁氧基、1,1,2- 三甲基丙氧基、1,2,2- 三甲基丙氧基、1- 乙基 -1- 甲基丙氧基和 1- 乙基 -2- 甲基丙氧基。C_1-C_4 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1- 甲基乙氧基、正丁氧基、1- 甲基丙氧基、2- 甲基丙氧基和 1,1- 二甲基乙氧基。

[0024] 本文以及在 C_1-C_6 卤代烷氧基的卤代烷基结构部分中所用的术语“C_1-C_6 卤代烷

基”表示具有 1-6 个碳原子的直链或支化烷基，其中这些基团的部分或所有氢原子被卤原子替换。这些的实例是 C_1-C_4 卤代烷基，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、二氯一氟甲基、一氯二氟甲基、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 -2,2- 二氟乙基、2,2- 二氯 -2- 氟乙基、2,2,2- 三氯乙基和五氟乙基。

[0025] 术语“C_1-C_6 卤代烷氧基”表示包含 1-6 个碳原子的直链或支化饱和卤代烷基，所述基团经由氧原子连接。这些的实例是 C_1-C_4 卤代烷氧基，如氯甲氧基、溴甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯氟甲氧基、二氯一氟甲氧基、一氯二氟甲氧基、1- 氯乙氧基、1- 溴乙氧基、1- 氟乙氧基、2- 氟乙氧基、2,2- 二氟乙氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、2- 氯 -2- 氟乙氧基、2- 氯 -2,2- 二氟乙氧基、2,2- 二氯 -2- 氟乙氧基、2,2,2- 三氯乙氧基和五氟乙氧基。

[0026] 术语“C_2-C_6 链烯基”表示包含 2-6 个碳原子和至少一个碳 - 碳双键的直链和支化不饱和烃基，如乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基、1- 甲基乙烯基、1- 丁烯基、2- 丁烯基、3- 丁烯基、1- 甲基 -1- 丙烯基、2- 甲基 -1- 丙烯基、1- 甲基 -2- 丙烯基、2- 甲基 -2- 丙烯基、1- 戊烯基、2- 戊烯基、3- 戊烯基、4- 戊烯基、1- 甲基 -1- 丁烯基、2- 甲基 -1- 丁烯基、3- 甲基 -1- 丁烯基、1- 甲基 -2- 丁烯基、2- 甲基 -2- 丁烯基、3- 甲基 -2- 丁烯基、1- 甲基 -3- 丁烯基、2- 甲基 -3- 丁烯基、3- 甲基 -3- 丁烯基、1,1- 二甲基 -2- 丙烯基、1,2- 二甲基 -1- 丙烯基、1,2- 二甲基 -2- 丙烯基、1- 乙基 -1- 丙烯基、1- 乙基 -2- 丙烯基、1- 己烯基、2- 己烯基、3- 己烯基、4- 己烯基、5- 己烯基、1- 甲基 -1- 戊烯基、2- 甲基 -1- 戊烯基、3- 甲基 -1- 戊烯基、4- 甲基 -1- 戊烯基、1- 甲基 -2- 戊烯基、2- 甲基 -2- 戊烯基、3- 甲基 -2- 戊烯基、4- 甲基 -2- 戊烯基、1- 甲基 -3- 戊烯基、2- 甲基 -3- 戊烯基、3- 甲基 -3- 戊烯基、4- 甲基 -3- 戊烯基、1- 甲基 -4- 戊烯基、2- 甲基 -4- 戊烯基、3- 甲基 -4- 戊烯基、4- 甲基 -4- 戊烯基、1,1- 二甲基 -2- 丁烯基、1,1- 二甲基 -3- 丁烯基、1,2- 二甲基 -1- 丁烯基、1,2- 二甲基 -2- 丁烯基、1,2- 二甲基 -3- 丁烯基、1,3- 二甲基 -1- 丁烯基、1,3- 二甲基 -2- 丁烯基、1,3- 二甲基 -3- 丁烯基、2,2- 二甲基 -3- 丁烯基、2,3- 二甲基 -1- 丁烯基、2,3- 二甲基 -2- 丁烯基、2,3- 二甲基 -3- 丁烯基、3,3- 二甲基 -1- 丁烯基、3,3- 二甲基 -2- 丁烯基、1- 乙基 -1- 丁烯基、1- 乙基 -2- 丁烯基、1- 乙基 -3- 丁烯基、2- 乙基 -1- 丁烯基、2- 乙基 -2- 丁烯基、2- 乙基 -3- 丁烯基、1,1,2- 三甲基 -2- 丙烯基、1- 乙基 -1- 甲基 -2- 丙烯基、1- 乙基 -2- 甲基 -1- 丙烯基和 1- 乙基 -2- 甲基 -2- 丙烯基。

[0027] 本文所用术语“C_3-C_{10} 环烷基”表示包含 3-10 个碳原子，尤其是 3-6 个碳原子的单 -、二 - 或三环烃基。单环基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。双环基团的实例包括双环 [2.2.1] 庚基、双环 [3.1.1] 庚基、双环 [2.2.2] 辛基和双环 [3.2.1] 辛基。三环基团的实例是金刚烷基和高金刚烷基 (homoadamantyl)。

[0028] 就基团 $-NR^2R^3$ 的定义而言，术语“5-10 员杂环基”表示具有 5、6、7、8、9 或 10 个环成员的含氮单环或双环基团，其经由氮原子与式 (I) 或 (II) 化合物的其余部分连接，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员且未被取代或可以具有 1、2 或 3 个取代基。取代基在与该杂环基的碳原子连接的条件下优选选自卤素、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基，而在与该杂环基的其他氮原子连接的条件下优选选自 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基。5-10 员杂环基的实例

是吡咯 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、噁唑烷 -3- 基、噻唑烷 -3- 基、咪唑 -1- 基、咪唑啉 -1- 基、3- 甲基咪唑啉 -1- 基、3- 乙基咪唑啉 -1- 基、3- 丙基咪唑啉 -1- 基、3-(1- 甲基乙基) 咪唑啉 -1- 基、3- 丁基咪唑啉 -1- 基、3-(1,1- 二甲基乙基) 咪唑啉 -1- 基、吡唑 -1- 基、吡唑烷 -1- 基、2- 甲基吡唑烷 -1- 基、2- 乙基吡唑烷 -1- 基、2- 丙基吡唑烷 -1- 基、2-(1- 甲基乙基) 吡唑烷 -1- 基、2- 丁基吡唑烷 -1- 基、2-(1,1- 二甲基乙基) 吡唑烷 -1- 基、哌啶 -1- 基、吗啉 -4- 基、硫吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、4- 乙基哌嗪 -1- 基、4- 丙基哌嗪 -1- 基、4-(1- 甲基乙基) 哌嗪 -1- 基、4- 丁基哌嗪 -1- 基、4-(1,1- 二甲基乙基) 哌嗪 -1- 基、吲哚 -1- 基、二氢吲哚 -1- 基、异氮茚 -1- 基、异二氢异氮茚 -1- 基、吲唑 -1- 基、吲唑啉 (indazolin)-1- 基、2- 甲基吲唑啉 -1- 基、吲唑啉 -2- 基和 1- 甲基吲唑啉 -1- 基，其中上述杂环基未被取代，或者环碳原子中的 1、2 或 3 个带有选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基。

[0029] 式 (I) 和 (II) 化合物中的碳 - 碳双键可以具有 E 或 Z 构型 (或顺式或反式构型，基于基团 NR^2R^3 和基团 $-C(O)OR^1$ 的相对排列)。

[0030] 本文所述反应在常用于该类反应的反应容器中进行，其中该反应可以连续或间歇进行。通常在大气压力下进行所述反应。然而，该反应也可在超级大气压力下进行。

[0031] 在式 (I) 和 (II) 化合物中，R^1 优选为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基，其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个取代基。优选式 (I) 和 (II) 化合物中的 R^1 为 C_1-C_4 烷基、C_3-C_6 环烷基或苄基。非常特别优选式 (I) 和 (II) 化合物中的 R^1 为 C_1-C_4 烷基。

[0032] 在式 (I) 和 (II) 化合物中，R^2 和 R^3 相互独立地优选为 C_1-C_4 烷基，或者 R^2 与 R^3 和这两个基团所连接的氮原子一起为任选取代的 5-10 员杂环基，该杂环基除了氮原子外还可另外包含 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员。

[0033] 特别优选 R^2 和 R^3 与这两个基团所连接的氮原子一起为任选取代的 5-10 员杂环基，该杂环基除了氮原子外还可另外包含 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员，即基团 NR^2R^3 为经由氮连接的 5-10 员杂环基。这些优选情形均适用于式 (I) 和 (II) 化合物本身以及它们在制备 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯的本发明方法中的用途。

[0034] 在式 (I) 和 (II) 化合物中，基团 NR^2R^3 非常特别优选为饱和、任选取代的 5 或 6 员杂环基，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员。基团 NR^2R^3 尤其为吡咯烷 -1- 基、噁唑烷 -3- 基、3- 甲基咪唑啉 -1- 基、哌啶 -1- 基、吗啉 -4- 基或 4- 甲基哌嗪 -1- 基。具体而言，式 (I) 和 (II) 化合物中的基团 NR^2R^3 为哌啶 -1- 基、吗啉 -4- 基或 4- 甲基哌嗪 -1- 基。

[0035] 在式 (I) 和 (II) 化合物中以及因此也在式 $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$ 化合物中，R^4 优选为氢或氟。特别优选 R^4 为氢。

[0036] 在式 (I) 和 (II) 化合物中以及因此也在式 $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$ 化合物中，X^1 和 X^2 优选为氟。

[0037] 合适的式 $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$ 化合物例如为二氟乙酰氟、二氯乙酰氟、三氟乙酰氟、二氟一氯乙酰氟、二氯一氟乙酰氟和三氯乙酰氟。优选的式 $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$ 化合物为二氟乙酰氟、二氯乙酰氟、三氟乙酰氟和二氟一氯乙酰氟。特别优选的式 $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$ 化合物为二氟乙酰氟、二氟一氯乙酰氟和三氟乙酰氟。非常特别优选在本发明方法中使用二氟乙酰氟。

[0038] 在制备式 (I) 化合物的本发明方法中，式 (II) 化合物通常以 0.2-3mol，优选 0.3-1.5mol，尤其是 0.5-1.0mol，特别优选 0.9-1.0mol 的量使用，在每种情况下基于 1mol 式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物。

[0039] 该反应通过优选在反应容器中在合适溶剂中使原料即式 (II) 化合物和式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物相互接触而进行，其中通常首先将式 (II) 化合物和合适的话溶剂加入反应容器中。

[0040] 式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物的反应通常在 -70℃至 +50℃，优选 -30℃至 +20℃，特别优选 -10℃至 0℃的温度下进行。在特殊实施方案中，首先将该温度调节为 -50℃至 -10℃，并且在反应过程中将温度升至 10-40℃，尤其是室温。

[0041] 式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物的反应通常在大气压力下进行。然而，由于式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物的低沸点，取决于所选择的反应温度，可能有利的是在升高的压力下进行该反应。合适的反应压力例如为 0.5-10 巴。合适的耐压反应器也为本领域熟练技术人员已知且例如描述于 Ullmanns **Enzyklopädie** der technischen Chemie[Ullmanns 工业化学大全]，第 1 卷，第 3 版，1951，第 769 页及随后各页中。

[0042] 在制备式 (I) 化合物的本发明方法中，式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物的反应优选基本无水地进行，即在干燥有机溶剂中进行。

[0043] 这里及下文中，干燥溶剂是指溶剂的水含量小于 500ppm，尤其小于 100ppm。

[0044] 合适有机溶剂的实例为非极性非质子溶剂，例如芳族烃类，如苯、甲苯、二甲苯类，或 (环) 脂族烃类，如己烷、环己烷等，以及上述溶剂的混合物。

[0045] 合适有机溶剂的实例同样还有非质子极性溶剂，例如环状和无环醚类，如乙醚、叔丁基甲基醚 (MTBE)、二异丙基醚、环戊基甲基醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷，环状或无环酰胺类，如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮，脲类，如 N，N′ - 二甲基 -N，N′ - 亚乙基脲 (DMEU)、N，N′ - 二甲基 -N，N′ - 亚丙基脲 (DMPU) 或四甲基脲，或脂族腈类，如乙腈或丙腈，以及上述溶剂的混合物。

[0046] 还合适的是上述非极性非质子有机溶剂与极性非质子溶剂的混合物。

[0047] 根据本发明，式 (II) 化合物在至少一种碱金属或碱土金属氟化物存在下反应。式 (II) 化合物通常在基于式 (II) 化合物为至少等摩尔量，即基于 1mol 化合物 (II) 为至少 1mol 的至少一种碱金属或碱土金属氟化物存在下反应。优选式 (II) 化合物在 1.1-5mol，特别优选 1.2-2mol 至少一种碱金属或碱土金属氟化物存在下反应，在每种情况下基于 1mol 式 (II) 化合物。

[0048] 合适的碱金属或碱土金属氟化物例如为氟化锂 (LiF)、氟化钠 (NaF)、氟化钾 (KF)、氟化镁 (MgF_2) 或氟化钙 (CaF_2，氟石) 或其混合物。这些同样可以以结晶形式使用，还可以以无定形形式或以工业制备的形式如以喷雾干燥形式使用。在本发明方法中，优选使用 NaF、KF 或 MgF_2 或其混合物。特别优选在本发明方法中使用 KF。

[0049] 式 (II) 化合物通常与式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物在不加入不同于碱金属或碱土金属氟化物和式 (II) 化合物的其他碱下反应。

[0050] 然而，还可以使式 (II) 化合物与式 $X^1X^2R^4C$-C(= O)-F 化合物在额外碱存在下反应。

[0051] 合适的额外碱是有机碱，例如无环叔胺类，例如三 -C_1-C_6 烷基胺如三甲胺、三

乙胺、二异丙基乙基胺、叔丁基二甲基胺，N-C_3-C_6 环烷基 -N，N- 二 -C_1-C_6 烷基胺或 N，N- 二 -C_3-C_6 环烷基 -N-C_1-C_6 烷基胺如乙基二环己基胺，环状叔胺类，例如 N-C_1-C_6 烷基氮杂环如 N- 甲基吡咯烷、N- 甲基哌啶、N- 甲基吗啉、N，N′ - 二甲基哌嗪，吡啶化合物如吡啶、可力丁、卢剔啶或 4- 二甲氨基吡啶，还有双环胺类，如二氮杂双环十一碳烯 (DBU) 或二氮杂双环壬烯 (DBN)。

[0052] 合适的额外碱同样还有无机化合物，例如碱金属和碱土金属碳酸盐，如碳酸锂或碳酸钙，碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠，碱金属和碱土金属氧化物，如氧化锂、氧化钠、氧化钙或氧化镁，碱金属和碱土金属氢化物，如氢化锂、氢化钠、氢化钾或氢化钙，或碱金属氨化物，如氨基锂、氨基钠或氨基钾。

[0053] 若在本发明方法中加入不同于碱金属或碱土金属氟化物和式 (II) 化合物的其他碱 (辅助碱)，则其可以基于化合物 (II) 以大约等摩尔量使用，例如以约 0.8-1.2mol/mol 化合物 (II) 的量使用，或基于化合物 (II) 以催化量使用，例如以约 0.001-0.2mol/mol 化合物 (II) 的量使用。然而，额外碱还可以基于式 (II) 化合物以大过量使用，例如用作溶剂。在优选实施方案中，该辅助碱若使用的话，用量基于 1mol 化合物 (II) 不超过 0.2mol，特别是不超过 0.1mol，尤其不超过 0.05mol。

[0054] 通常在大约 pH 中性条件下，即在 4-10 的 pH 下分离式 (I) 化合物，或在非水条件下分离式 (I) 化合物，以防止基团 -C(O)OR^1 的过度水解。

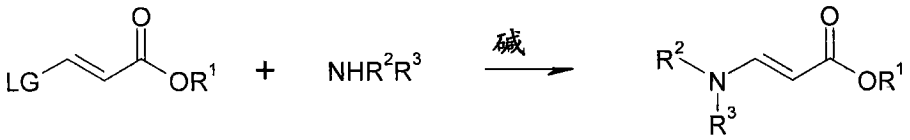
[0055] 然而，对于如下所述向对应吡唑 -4- 基羧酸酯的转化，不必分离式 (I) 化合物。相反，已经发现有利的是不分离式 (I) 化合物并将其作为粗产物或以在本发明方法中所得反应混合物形式转化成对应的吡唑 -4- 基羧酸酯。

[0056] 本发明方法以良好至非常良好的收率，即通常以至少 70％，常常为至少 80％的收率由式 (II) 化合物得到式 (I) 化合物。

[0057] 通式 (II) 的化合物可市购或者可以类似于已知化合物制备，例如如方案 1 或 2 所示。

[0058] 方案 1

[0059]

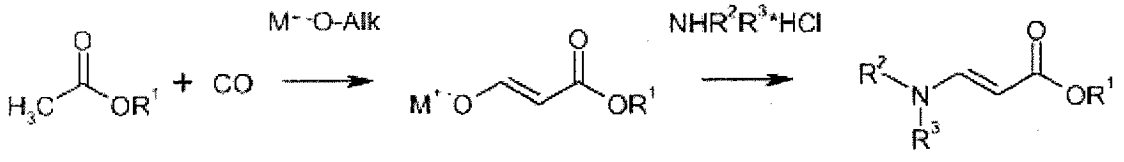


(VI.a) (II)

[0060] 方案 1 说明通过使其中 R^1 具有上述含义之一且 LG 为离去基团，例如烷氧基，如 C_1-C_6 烷氧基的式 (VI.a) 的 α，β- 不饱和酯与其中 R^2 和 R^3 具有上述含义之一的式 NHR^2R^3 的胺在碱如 K_2CO_3 存在下反应而制备式 (II) 化合物。适合进行该反应的方法对本领域熟练技术人员是已知的。

[0061] 方案 2

[0062]



(VI.b) (II)

[0063] 或者，式 (II) 化合物可以类似于 EP 0 388 744 通过使其中 R^1 具有上述含义之一且 M^+ 例如为碱金属阳离子，如 Na^+ 或 K^+ 的式 (VI.b) 的 β - 羟基丙烯酸酯盐与式 NHR^2R^3 * HCl 的氯化铵反应而提供。

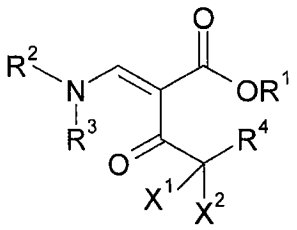
[0064] 式 (VI.b) 化合物例如可以通过使对应的乙酸酯与 CO 和其中 Alk 例如为 C_1-C_4 烷基的式 M^+O-Alk 的醇盐反应而提供。

[0065] 当将式 (I) 化合物转化成卤代甲基取代的吡唑基羧酸酯时，以副产物得到式 NHR^2R^3 的胺，并且在进行反应之后可以有利地将它们回收和合适的话转化成其盐酸盐 NHR^2R^3 * HCl 而再次用于根据方案 1 或 2 提供式 (II) 化合物。

[0066] 由本发明方法制备的其中 R^2 与 R^3 和这两个基团所连接的氮原子一起为杂环基的式 (I) 化合物同样是新的。这些新的式 (I) 化合物可以特别良好的收率提供并且特别适合与 N- 取代的肼化合物反应而得到 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯，尤其就收率和所需异构体相对于作为副产物形成的 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯的选择性而言。

[0067] 因此，本发明的另一主题涉及式 (I) 化合物：

[0068]



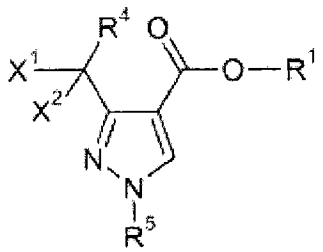
(I)

[0069] 其中 R^1、R^4、X^1 和 X^2 具有上述含义之一且 R^2 与 R^3 和这两个基团所连接的氮原子一起为任选取代的 5-10 员杂环基，该杂环基除了氮原子外还可以另外含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子作为环成员。对于基团 R^1、R^4、X^1 和 X^2 的优选含义，上面就本发明方法所述内容全部引入这里。

[0070] 式 (I) 化合物以尤其有利的方式适合制备卤代甲基取代的吡唑 -4- 基羧酸酯。

[0071] 因此，本发明的另一主题涉及一种制备式 (III) 的卤代甲基取代的吡唑 -4- 基羧酸酯的方法：

[0072]



(III)

[0073] 其中

[0074] R^1 为 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_2-C_6 链烯基、C_3-C_{10} 环烷基或苄基，其中后提到的 2 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基；

[0075] R^4 为氢、氟或氯；

[0076] R^5 为氢、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_3-C_{10} 环烷基、苯基或苄基，其中后提到的 3 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、CN、硝基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基；和

[0077] X^1 和 X^2 相互独立地为氟或氯；

[0078] 包括

[0079] a) 借助上述本发明方法提供式 (I) 化合物，和

[0080] b) 使所提供的式 (I) 化合物与式 (IV) 的肼化合物反应：

[0081] R^5HN-NH_2 (IV)

[0082] 其中 R^5 具有上述含义之一。

[0083] 制备式 (III) 化合物的本发明方法具有许多优点。尤其是若 R^2 和 R^3 与这两个基团所连接的氮原子一起为杂环基。本发明方法以高收率提供式 (III) 化合物。此外，若 R^5 具有不为 H 的含义，则相对于作为副产物形成的 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯以高选择性制备式 (III) 化合物。因此，可以省略或至少减少异构体混合物的复杂分离。此外，本发明方法可以无水地进行且可以在水存在下进行，它们同时对式 (III) 化合物实现令人满意的收率和过量。

[0084] 优选式 (III) 化合物中的基团 R^1 具有上面作为式 (I) 和 (II) 化合物中的基团 R^1 的优选含义提到的含义之一。

[0085] 在本发明方法的特殊实施方案中，式 (III) 和 (IV) 化合物中的基团 R^5 具有不为氢的含义。由本发明方法可以相对于对应的 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯以特别高的选择性制备其中 R^5 具有不为氢的含义的式 (III) 化合物。

[0086] 优选式 (III) 和 (IV) 化合物中的基团 R^5 为 C_1-C_4 烷基、C_3-C_6 环烷基、苯基或苄基，其中后提到的 3 个基团未被取代或具有 1、2 或 3 个相互独立地选自卤素、C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基。特别优选式 (III) 和 (IV) 化合物中的 R^5 为 C_1-C_6 烷基，特别是 C_1-C_4 烷基，尤其是甲基。

[0087] 在制备式 (III) 化合物的本发明方法的特殊实施方案中，式 (I) 化合物以由上述本发明方法制备的反应混合物形式提供，因而不分离式 (I) 化合物，即式 (III) 化合物的制备及其与式 (IV) 的肼化合物的反应在所谓的单釜法中以集中方式进行。

[0088] 步骤 b)

[0089] 优选基于式 (I) 的组分以等摩尔量或过量使用式 (IV) 的肼化合物，通常不要求较大过量，例如大于 20mol％的化合物 (IV)。优选每摩尔化合物 (I) 使用 1.0-1.2mol，尤其是约 1.01-1.15mol 肼化合物 (IV)。

[0090] 式 (IV) 的肼化合物优选为 C_1-C_6 烷基肼，尤其是 C_1-C_4 烷基肼；具体而言，通式 (IV) 的化合物为甲肼。

[0091] 若式 (III) 化合物中的 R^5 为氢，则所用式 (IV) 化合物优选为水合肼。

[0092] 式 (I) 化合物与肼化合物 (IV) 的反应通常以如下方式进行：首先将式 (IV) 的肼

化合物加入合适溶剂中，设定所需反应温度，然后加入式 (I) 化合物，合适的话以溶液和 / 或在提供过程中得到的反应混合物形式加入。

[0093] 优选首先将式 (IV) 的肼化合物作为在有机溶剂或溶剂 / 水混合物中的溶液加入。或者还可以将式 (IV) 的肼化合物 (优选以在有机溶剂或溶剂 / 水混合物中的溶液) 加入式 (I) 化合物 (合适的话呈在有机溶剂或溶剂 / 水混合物中的溶液形式) 中。

[0094] 适合式 (I) 化合物与肼化合物 (IV) 反应的有机溶剂例如为质子性极性溶剂，如优选具有 1-4 个碳原子的脂族醇类，尤其是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇，非极性非质子溶剂，例如芳族烃类，如苯、甲苯、二甲苯类、菜、枯烯、氯苯、硝基苯或叔丁基苯，非质子极性溶剂，例如环状或无环醚类，尤其是乙醚、叔丁基甲基醚 (MTBE)、环戊基甲基醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷，环状或无环酰胺类，尤其是二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮，脲类，如 N,N′ - 二甲基 -N,N′ - 亚乙基脲 (DMEU)、N,N′ - 二甲基 -N,N′ - 亚丙基脲 (DMPU) 或四甲基脲，或脂族腈类，尤其是乙腈或丙腈，或上述溶剂的混合物。

[0095] 式 (I) 化合物与肼化合物 (IV) 的反应合适的话可以在碱存在下进行。

[0096] 适合该目的的碱是有机碱，例如上述无环叔胺类，如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、叔丁基二甲基胺或乙基二环己基胺，上述环状叔胺类，如 N- 甲基吡咯烷、N- 甲基哌啶、N- 甲基吗啉、N,N′ - 二甲基哌嗪、吡啶、可力丁、卢剔啶或 4- 二甲氨基吡啶，或双环胺类，如二氮杂双环十一碳烯 (DBU) 或二氮杂双环壬烯 (DBN)。

[0097] 作为碱还合适的是无机化合物，例如碱金属和碱土金属氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙，碱金属和碱土金属氧化物，如氧化锂、氧化钠、氧化钙或氧化镁，碱金属和碱土金属碳酸盐，如碳酸锂或碳酸钙，碱金属碳酸氢盐，如碳酸氢钠，碱金属和碱土金属氢化物，如氢化锂、氢化钠、氢化钾或氢化钙，或碱金属氨化物，如氨基锂、氨基钠或氨基钾。

[0098] 碱可以基于化合物 (I) 以大约等摩尔量使用，例如以约 0.8-1.2mol/mol 化合物 (I) 的量使用，或基于化合物 (I) 以催化量使用，例如以约 0.001-0.2mol/mol 化合物 (I) 的量使用。然而，该碱还可以基于式 (II) 化合物以大过量使用，例如用作溶剂。

[0099] 通过加入碱，合适的话可以基于作为副产物形成的 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯实现较大过量的式 (III) 的 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯。

[0100] 在制备式 (III) 化合物的本发明方法的特殊实施方案中，式 (I) 化合物与式 (IV) 的肼化合物的反应在水存在下进行。此时反应混合物中甚至 1000ppm 的少量水就足够。当表述水含量时，不考虑在反应过程中释放的水。

[0101] 反应混合物的水含量通常不超过 50 体积％，经常不超过 30 体积％，尤其不超过 15 体积％，并且常常为 0.1-50 体积％，优选 0.5-30 体积％，尤其是 1-15 体积％。

[0102] 式 (I) 化合物的反应通常在水存在下在 -80℃至 +100℃的温度下进行。在特殊实施方案中，在反应开始时将温度设定为 -50℃至 +20℃，尤其是 -15℃至 +10℃，并且在反应过程中提高到 +10℃至 +40℃的温度，尤其是提高到室温。

[0103] 若式 (I) 化合物的反应在水和碱存在下进行，则该碱优选选自上述无机化合物，尤其选自上述碱金属或碱土金属碱，特别是选自碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物，如 NaOH 或 KOH。对于用量，上述内容适用。

[0104] 当使式 (I) 化合物在水存在下反应时，本发明方法以良好收率，即通常以至少

60％，常常以至少 70％的收率提供式 (III) 化合物。此外，若 R^5 具有不为 H 的含义，则该方法的该实施方案相对于对应的 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯以高选择性，即通常以至少 2.5 ： 1，常常为至少 5 ： 1 的 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯 /5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯比得到式 (III) 化合物。在合适碱存在下，通常得到至少 10 ： 1 或甚至 20 ： 1 的比例。

[0105] 在制备式 (III) 化合物的本发明方法的另一特殊实施方案中，式 (I) 化合物与式 (IV) 的肼化合物的反应基本无水地进行，即反应混合物的水含量小于 500ppm，尤其小于 100ppm。所述水含量不考虑在反应过程中释放的水。

[0106] 其中式 (I) 化合物的反应基本无水地进行的本发明方法通常在 -80℃至 +100℃的温度下进行。在特殊实施方案中，在反应开始时将温度设定为 -80℃至 -10℃，尤其是 -60℃至 -30℃，并且在反应过程中提高到 +10℃至 +40℃的温度，尤其是提高到室温。

[0107] 若其中式 (I) 化合物的反应基本无水地进行的本发明方法在碱存在下进行，则该碱优选选自上述碱土金属和碱金属碳酸盐以及有机碱，尤其选自有机碱，具体选自上述吡啶类和无环叔胺类，如吡啶或三乙胺。对于用量，上述内容适用。

[0108] 其中式 (I) 化合物的反应基本无水地进行的本发明方法以良好至非常良好的收率，即通常以至少 80％，常常为至少 90％的收率得到式 (III) 化合物。此外，若 R^5 具有不为 H 的含义，则该方法的该实施方案相对于对应的 5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯以非常高的选择性，即通常以至少 10 ： 1，常常为至少 20 ： 1 的 3- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯 /5- 卤代甲基吡唑 -4- 基羧酸酯比得到式 (III) 化合物。

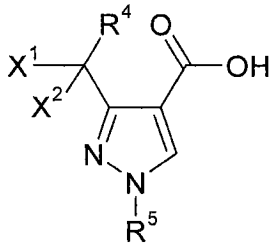
[0109] 所得反应混合物的后处理和式 (III) 化合物的分离以常规方式进行，例如通过除去溶剂，例如在减压下除去溶剂，通过含水萃取后处理或通过这些措施的组合。例如可以通过结晶或层析进行进一步提纯。产物通常已经以使得进一步提纯步骤多余的纯度得到。

[0110] 当将式 (I) 化合物转化成卤代甲基吡唑基羧酸酯时，以副产物得到式 NHR^2R^3 的胺。这些胺可以通过本领域熟练技术人员已知的合适方法分离并且可以用于提供式 (II) 化合物。式 NHR^2R^3 的胺的分离例如可以通过常规分离方法进行，如通过调节 pH 的沉淀或通过萃取。

[0111] 可以将式 (III) 化合物水解而得到对应的二氟甲基取代的吡唑 -4- 基羧酸。

[0112] 因此，本发明的另一主题涉及一种制备式 (V) 的吡唑 -4- 羧酸的方法 ：

[0113]



(V)

[0114] 其中 R^4、R^5、X^1 和 X^2 具有上述含义之一，包括通过本发明方法提供如上所定义的式 (III) 化合物并水解所提供的式 (III) 化合物中的酯官能团，由此得到式 (V) 的吡唑羧酸。

[0115] 在制备式 (V) 化合物的本发明方法的特殊实施方案中，式 (III) 化合物以由本发明方法提供的反应混合物形式制备而不分离式 (III) 化合物，即式 (III) 化合物的制备及其借助水解形成式 (V) 化合物的反应在所谓的单釜法中以集中方式进行。

[0116] 化合物 (III) 中酯官能团的水解可以在酸催化下或在碱性条件下或以另外方式进行。化合物 (III) 可以直接使用，即在分离后使用。然而，还可以使在步骤 b) 中得到的反应混合物合适的话在除去挥发性组分如溶剂之后不分离式 (III) 化合物而反应。

[0117] 在化合物 (III) 的碱性水解中，通常用碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂，优选碱金属氢氧化物水溶液或碱土金属氢氧化物水溶液，尤其是 NaOH 水溶液或 KOH 水溶液处理式 (III) 化合物，直到该酯完全水解，优选进行加热。

[0118] 在碱性水解中，式 (III) 化合物与碱的摩尔比通常为 0.8 ： 1-1 ： 10，尤其是大约等摩尔，例如为 0.8 ： 1-1.2 ： 1 ；然而，还可能有利的是碱较大过量，例如至多 5mol/mol 化合物 (III)。

[0119] 碱性水解通常在稀释剂或溶剂中进行。除了水外，合适的稀释剂或溶剂还有对碱稳定的有机溶剂与水的混合物。对碱稳定的有机溶剂实例尤其是上述 C_1-C_4 醇，以及上述无环和环状醚。

[0120] 还合适的是非极性溶剂，例如芳族烃类如苯、甲苯、二甲苯类或 (环) 脂族烃类如己烷、环己烷等与水的混合物。

[0121] 碱性水解优选在 20-100℃的温度下进行。温度上限通常为所用溶剂的沸点，条件是该反应在大气压力下进行。优选反应温度不超过 100℃，尤其是不超过 90℃。在本文中，反应时间取决于反应温度以及所述酯化合物的浓度和稳定性。反应条件的选择通常应使反应时间为 0.5-12 小时，尤其是 1-6 小时。

[0122] 化合物 (III) 的酯基的酸性水解可以类似于已知的酸性酯水解进行，即在催化或化学计算量的酸和水存在下进行 (例如参见 J.March，AdvancedOrganic Chemistry，第 2 版，334-338，McGraw-Hill，1977 及其中所引用的文献)。该反应如上所述通常在水和非质子有机溶剂如醚类的混合物中进行。合适酸的实例是氢卤酸、硫酸、有机磺酸如对甲苯磺酸或甲磺酸、磷酸以及酸性离子交换树脂等。

[0123] 合适的水解催化剂此外还有碱金属碘化物，碘化锂，三甲基碘硅烷或三甲基氯硅烷与碱金属碘化物如碘化锂、碘化钠或碘化钾的混合物。

[0124] 酸 (V) 通过常规分离方法如通过经由调节 pH 的沉淀或通过萃取分离。

[0125] 已经发现使用非极性溶剂与水的混合物作为反应介质时特别有利的是在碱性 pH 条件下以在水相中的溶液分离式 (V) 的酸，然后通过调节酸性 pH 以固体形式从该水溶液中沉淀。若以通过本发明方法提供的反应混合物形式水解式 (III) 化合物而不预先分离式 (III) 化合物，则该程序以在分离的有机相中的溶液提供作为该前体的副产物的式 NHR^2R^3 的胺，并且该胺可以用于提供式 (II) 化合物。

[0126] 式 (III) 和 (V) 化合物适合合成大量作为活性化合物令人感兴趣的化合物，例如用于制备 3- 卤代甲基吡唑 -4- 羧酰胺，尤其是 3- 卤代甲基吡唑 -4- 羧酰苯胺。

[0127] 通过使羧酸或羰基酯与芳族胺反应而制备酰替苯胺的合适方法对本领域熟练技术人员而言是已知的，例如由开头所引用的现有技术已知，还由 J.March，Advanced Organic Chemistry，第 2 版，第 382 页及随后各页，McGraw-Hill，1977 和 Organikum，第 21 版，Wiley-VCH，Weinheim 2001，第 481-484 页及其中所引用的文献已知。

[0128] 可以通过该途径制备的 3- 卤代甲基吡唑 -4- 羧酰胺的实例是 N-(2- 双环丙基 -2- 基苯基)-3- 二氟甲基 -1- 甲基吡唑 -4- 基甲酰胺、N-(3′，4′，5′ - 三

氟联苯-2-基)-3-氟甲基-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-(氯氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-(一氯二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-氟甲基-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-氯氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-3-(一氯二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2′,4′,5′-三氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氯-3-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氯-3-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氟-3-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氟-3-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′-氯-4′-氟-3-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氯-4-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氟-4-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氯-4-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氟-4-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′-氯-4′-氟-4-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氯-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氟-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氯-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,4′-二氟-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′-氯-4′-氟-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-二氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-氟-4-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-氟-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-氯-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-甲基-5-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-氟-6-氟联苯-2-基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-[2-(1,1,2,3,3,3-六氟丙氧基)苯基]-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-[4′-(三氟甲硫基)联苯-2-基]-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-[4′-(三氟甲硫基)-联苯-2-基]-1-甲基-3-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酰胺、3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,2,3,4-四氢-9-(1-甲基乙基)-1,4-亚甲基萘-5-基]-1H-吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′-氯-5-氟联苯-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-氯-5-氟联苯-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-氯联苯-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-溴联苯-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(4′-碘联苯-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(3′,5′-二氟联苯-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2-氯-4-氟苯基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺、N-(2-溴-4-氟

苯基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺和N-(2-碘-4-氟苯基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基甲酰胺。

[0129] 下文通过非限制性实施例更详细说明本发明。

实施例

[0130] 1. 制备式(I)化合物

[0131] 制备实施例I.1:4,4-二氟-3-氧代-2-(哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯首先将3-哌啶-1-基丙烯酸乙酯(99%,8.7g,50mmol)和KF(喷雾干燥)(4.44g,76.3mmol)加入100ml甲苯中并冷却到-30℃。然后在该温度下引入二氟乙酰氟(98%,6.10g,61mmol)。将反应混合物在-30℃下搅拌3小时,然后在1小时内温热至室温。将反应混合物用去离子水(50ml)洗涤。在分离各相之后,将水相用甲苯(100ml)萃取一次。合并甲苯相并用饱和NaCl水溶液(100ml)洗涤,然后减压除去溶剂。这以橙色油得到4,4-二氟-3-氧代-2-(1-哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯(量:13.0g;根据GC的纯度:91.2%;收率:94%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ = 1.3(t,3H),1.75(m,6H),3.3(m,2H),3.6(m,2H),4.25(q,2H),6.6(t,1H),7.85ppm(s,1H)。

[0132] 制备实施例I.2:4,4,4-三氟-3-氧代-2-(哌啶-1-基亚甲基)丁酸甲酯

[0133] 首先将3-哌啶-1-基丙烯酸甲酯(97%,25g,0.14mol)和KF(12.5g,76.3mmol)加入250ml甲苯中并冷却到-30℃。然后在该温度下引入三氟乙酰氟(99.5%,18.3g,0.16mol)。将反应混合物在-30℃下搅拌3小时,然后在1小时内温热至室温。将反应混合物用去离子水(100ml)洗涤。相分离之后将水相用甲苯(100ml)萃取一次。合并甲苯相,用NaCl水溶液(100ml)洗涤,然后减压除去溶剂。以橙色固体得到4,4,4-三氟-3-氧代-2-(哌啶-1-基亚甲基)丁酸甲酯(量:38.0g;根据GC的纯度:98%;收率:98%)。

[0134] ^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ = 1.75(m,6H),3.3(m,2H),3.6(m,2H),3.75(s,3H),7.65ppm(s,1H)。

[0135] 2. 制备式(III)化合物

[0136] 制备实施例III.1:3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(方案1)

[0137] 将甲肼(0.33g,7mmol)溶于甲苯(50ml)中并冷却到-50℃。在该温度下向反应混合物中滴加4,4-二氟-3-氧代-2-(1-哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯(85.5%,2.0g,6.5mmol)在甲苯(50ml)中的溶液。将反应混合物在-50℃下搅拌2小时,然后在1小时内温热至室温。然后在减压下从反应混合物中除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(50ml)中并用去离子水(50ml)洗涤。将有机相在$MgSO_4$上干燥,然后减压除去溶剂。所得残余物为3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(量:1.7g;根据GC的纯度:76.3%(基于3-异构体);收率:97%)。残余物中3-异构体与5-异构体的异构体比例为97 : 3。

[0138] ^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ = 1.35(t,3H),3.95(s,2H),4.3(q,2H),7.12(t,1H),7.9ppm(s,1H)。

[0139] 制备实施例III.2:3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(方案2)

[0140] 将甲肼水溶液(35%,0.95g,7mmol)与甲苯(50ml)混合并冷却到-50℃。在该温度下向反应混合物中滴加4,4-二氟-3-氧代-2-(1-哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯(85.5%,2.0g,6.5mmol)在甲苯(50ml)中的溶液。将反应混合物在-50℃下搅拌2小时,然后在1小

时内温热至室温。然后在减压下从反应混合物中除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(50ml)中并用去离子水(50ml)洗涤。将有机相在$MgSO_4$上干燥,然后减压除去溶剂。所得残余物为3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(量:1.7g;根据GC的纯度:59.3%(基于3-异构体);收率:75.4%)。残余物中3-异构体与5-异构体的异构体比例为76 : 24。

[0141] 制备实施例III.3:3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(方案3)

[0142] 将甲肼水溶液(35%,0.95g,7mmol)与三乙胺(0.66g,6.5mol)和甲苯(50ml)混合并冷却到-50℃。在该温度下滴加4,4-二氟-3-氧代-2-(1-哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯(85.5%,2.0g,6.5mmol)在甲苯(50ml)中的溶液。将反应混合物在-50℃下搅拌2小时,然后在1小时内温热至室温。然后在减压下从反应混合物中除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(50ml)中并用去离子水(50ml)洗涤。将有机相在$MgSO_4$上干燥,然后减压除去溶剂。所得残余物为3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(量:1.8g;根据GC的纯度:64.5%(基于3-异构体);收率:73.4%)。残余物中3-异构体与5-异构体的异构体比例为84 : 16。

[0143] 制备实施例III.4:3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(方案4)

[0144] 将甲肼水溶液(35%,0.95g,7mmol)与分子筛(5.0g)和甲苯(50ml)混合并冷却到-50℃。在该温度下滴加4,4-二氟-3-氧代-2-(1-哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯(85.5%,2.0g,6.5mmol)在甲苯(50ml)中的溶液。将反应混合物在-50℃下搅拌2小时,然后在1小时内温热至室温。然后将反应混合物过滤并减压除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(50ml)中并用去离子水(50ml)洗涤。将有机相在$MgSO_4$上干燥,然后减压除去溶剂。所得残余物为3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(量:1.3g;根据GC的纯度:72.9%(基于3-异构体);收率:71.0%)。残余物中3-异构体与5-异构体的异构体比例为88 : 12。

[0145] 制备实施例III.5:3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(方案5)

[0146] 将甲肼水溶液(35%,1.03g,8mmol)与氢氧化钠水溶液(10%,2.6g,6.5mmol)和乙醇(50ml)混合并冷却到-3℃。在该温度下滴加4,4-二氟-3-氧代-2-(1-哌啶-1-基亚甲基)丁酸乙酯(85.5%,2.0g,6.5mmol)在甲苯(50ml)中的溶液。将反应混合物在-3℃下搅拌2小时,然后在1小时内温热至室温。然后在减压下从反应混合物中除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(50ml)中并用去离子水(50ml)洗涤。将有机相在$MgSO_4$上干燥,然后减压除去溶剂。所得残余物为3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(量:1.0g;根据GC的纯度:80.6%(基于3-异构体);收率:66.3%)。残余物中3-异构体与5-异构体的异构体比例为98 : 2。

[0147] 3.制备式(V)化合物

[0148] 制备实施例V.1:3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸

[0149] 将3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸乙酯(1.4g,52mmol)和氢氧化钠水溶液(10%浓度,3.1g,8mmol)的混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,然后使用浓盐酸将pH调节至1。将反应混合物进一步冷却至0℃,得到固体沉淀。将沉淀的固体滤出,用环己烷洗涤并减压干燥。这以固体得到3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲酸(量:0.8g;收率:87%)。^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ = 3.9(s,2H),7.2(t,1H),8.35ppm(s,1H)。

[0150] 制备实施例 V.2 :3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (单釜反应)

[0151] 在 -30℃下将二氟乙酰氟 (37.3g,0.373mol ;98％) 引入 3- 哌啶 -1- 基丙烯酸甲酯 (99％,58.1g,0.34mol) 和 KF(喷雾干燥)(29.6g,0.51mol) 在甲苯 (500ml) 中的溶液中。将反应混合物在 -30℃下搅拌 3 小时,然后在 1 小时内温热至室温。将反应混合物用去离子水 (400ml) 洗涤。在分离各相之后,将水相用甲苯 (200ml) 萃取一次。合并甲苯相并在减压下浓缩至约 600ml。将以此方式得到的反应溶液在 -50℃下滴加到甲肼 (17.57g,0.373mol) 在甲苯 (150ml) 中的溶液中。将反应混合物在 -50℃下搅拌 2 小时,然后在 1 小时内温热至室温。然后加入氢氧化钠水溶液 (10％,210.7g,0.527mol),并将反应混合物在回流条件下加热 2 小时。在冷却至室温后,分离各相。将甲苯相用氢氧化钠水溶液 (10％浓度,100ml) 萃取。将水相合并,用盐酸 (浓) 调节至 pH 为 1 并冷却到 0℃。将沉淀的固体滤出,用环己烷洗涤并在 60℃下减压干燥。这以 56.3g 的量和 89％的纯度 (根据定量 HPLC) 得到 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (收率 :0.285mol,85％)。通过用乙酸乙酯萃取滤液得到另外 3.5g 固体,其根据定量 HPLC 包含 30％ 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ = 3.85(s,2H),3.95(s,3H),7.12(t,1H),7.9ppm(s,1H)。

[0152] 制备实施例 V.3 :3- 氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (单釜反应)

[0153] 在 -30℃下将二氟乙酰氟 (18.7g,0.187mol ;98％) 引入 3- 哌啶 -1- 基丙烯酸甲酯 (99％,29.0g,0.17mol) 和 KF(工业级)(10.7g,0.25mol) 在甲苯 (250ml) 中的溶液中。将反应混合物在 -30℃下搅拌 3 小时。然后在 1 小时内将该混合物温热至室温。将反应混合物用去离子水 (200ml) 洗涤。在分离各相之后,将水相用甲苯 (100ml) 萃取一次。合并甲苯相并在减压下浓缩至约 300ml。将以此方式得到的反应溶液在 -50℃下滴加到甲肼 (8.79g,0.187mol) 在甲苯 (100ml) 中的溶液中。将反应混合物在 -50℃下搅拌 2 小时,然后在 1 小时内温热至室温。然后向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液 (10％,105.3g,0.263mol),并将该混合物在回流条件下加热 2 小时。在冷却至室温后,分离各相。将甲苯相用氢氧化钠水溶液 (10％浓度,100ml) 萃取。将水相合并,用盐酸 (浓) 调节至 pH 为 1 并冷却到 0℃。将沉淀的固体滤出,用环己烷洗涤并在 60℃下减压干燥。这以 29.1g 的量和 89.4％的纯度 (根据定量 HPLC) 得到 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (收率 :88％)。通过用乙酸乙酯萃取滤液得到另外 1.4g 固体,其根据定量 HPLC 包含 36％ 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸。

[0154] 制备实施例 V.4 :3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (单釜反应 ;NaF,工业级)

[0155] 类似于前一实施例,但在 NaF 作为 HF 清除剂存在下进行试验。

[0156] 以 27.5g 的量和 91.6％的纯度 (根据定量 HPLC) 得到 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (产量 :86％)。用乙酸乙酯萃取滤液得到另外 1.7g 固体,其根据定量 HPLC 包含 40％ 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸。

[0157] 制备实施例 V.5 :3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (单釜反应 ;含水甲肼)

[0158] 类似于实施例 V.3,但在 35％浓度的含水甲肼存在下进行试验。

[0159] 以 24.1g 的量和 70.8％的纯度 (根据定量 HPLC) 得到 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸 (收率 :61％)。用乙酸乙酯萃取滤液得到另外 5.3g 固体,其根据定量 HPLC

包含 21％ 3- 二氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸。

[0160] 制备实施例 V.6 :3- 三氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸（单釜反应）

[0161] 在 -30℃下将三氟乙酰氟 (18.3g,0.16mol ;99.5％）引入 3- 哌啶 -1- 基丙烯酸甲酯 (97％,25g,0.14mol) 和 KF(12.5g,0.51mol) 在甲苯 (250ml) 中的溶液中。将反应混合物在 -30℃下搅拌 3 小时，然后在 1 小时内温热至室温。将反应混合物用去离子水 (400ml) 洗涤。相分离之后将水相用甲苯 (200ml) 萃取一次。合并甲苯相并在减压下浓缩至约 600ml。将以此方式得到的反应溶液在 -50℃下滴加到甲肼 (7.4g,0.16mol) 在甲苯 (150ml) 中的溶液中。将反应混合物在 -50℃下搅拌 2 小时，然后在 1 小时内温热至室温。然后加入氢氧化钠水溶液 (10％浓度，69.4g,0.17mol)，并将反应混合物在回流条件下加热 2 小时。在冷却至室温后，分离各相。将甲苯相用氢氧化钠水溶液 (10％浓度，100ml) 萃取。将水相合并，用盐酸（浓）调节至 pH 为 1 并冷却到 0℃。将沉淀的固体滤出，用环己烷洗涤并在 60℃下减压干燥。以 21.8g 的量和 98％的纯度（根据 ^{1}H-NMR) 得到 3- 三氟甲基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基甲酸（收率 :0.12mol,81％）。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ = 3.95(s,3H),8.45ppm(s,1H)。