



(21)申請案號：109127690

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

C07B61/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/19 美國

62/888,667

2019/08/22 美國

62/890,154

(71)申請人：美商富曼西公司 (美國) FMC CORPORATION (US)

美國

新加坡商艾佛艾姆希農業新加坡有限公司 (新加坡) FMC AGRO SINGAPORE PTE.  
LTD. (SG)

新加坡

(72)發明人：毛 潤樺 MAO, JIANHUA (US)；馬景毅 MA, JINGYI (CN)；彭東傑 PENG,  
DONGJIE (CN)；霍春顏 HUO, CHUNYAN (CN)

(74)代理人：陳傳岳；郭雨嵐

(56)參考文獻：

TW 201212820A

CN 1541206A

CN 102399211A

JP 2005-502658A

審查人員：曾俊豪

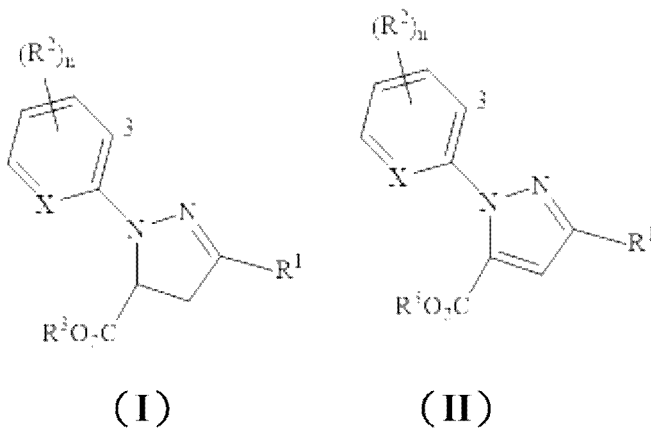
申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 27 頁

(54)名稱

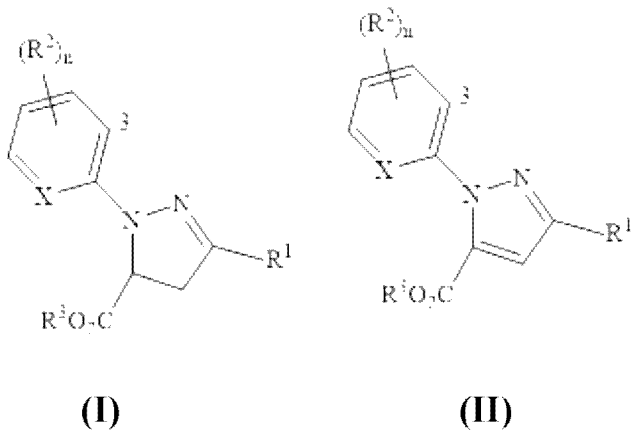
用於製備 3-鹵代-4,5-二氫-1H-吡唑的羧酸衍生物的方法

(57)摘要

本發明係揭示一用於製備式 (I) 與 (II) 化合物之方法

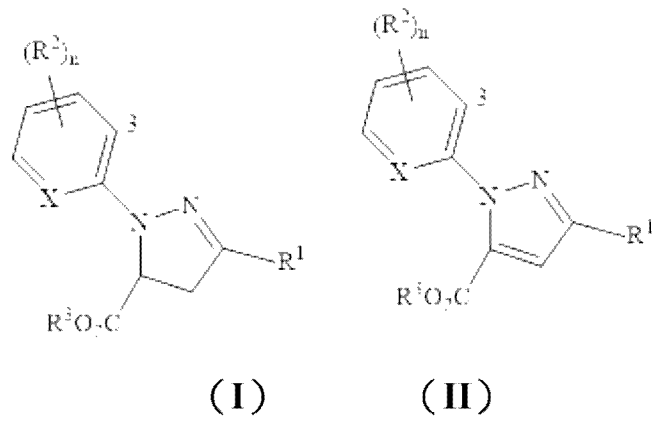
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、及 n 係如本發明之定義。

Disclosed a method for preparing compound of Formula(I)and(II)



wherein R1, R2, R3, X and n are as defined in the disclosure.

特徵化學式：



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、及n係如本發明之定義。



I878337

【發明摘要】

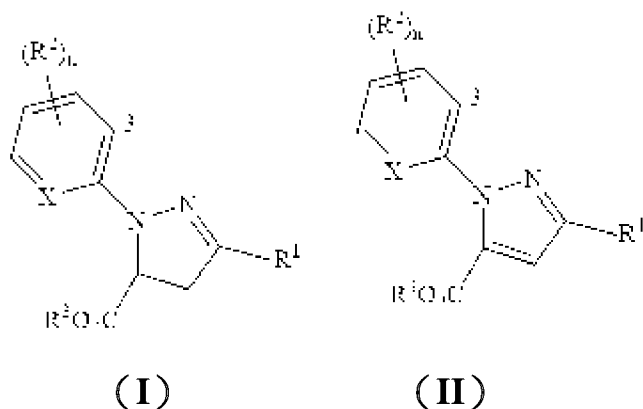
【中文發明名稱】 用於製備3-鹵代-4,5-二氫-1H-吡唑的羧酸衍生物的方法

【英文發明名稱】 A PROCESS FOR THE PREPARATION OF

CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES OF 3-HALO-4,5-DIHYDRO-1H-PYRAZOLES

【中文】

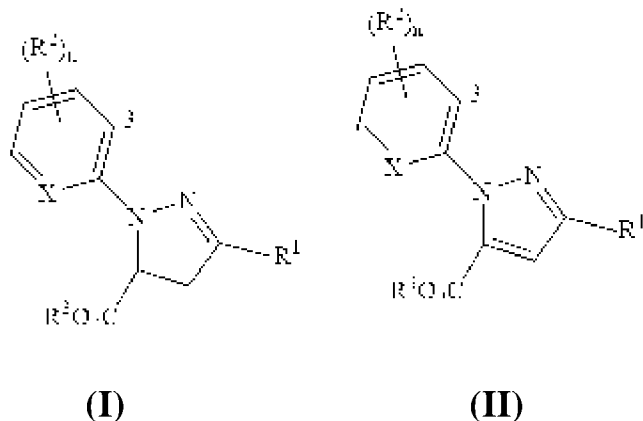
本發明係揭示一用於製備式 (I) 與 (II) 化合物之方法



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、及n係如本發明之定義。

【英文】

Disclosed a method for preparing compound of Formula (I) and (II)

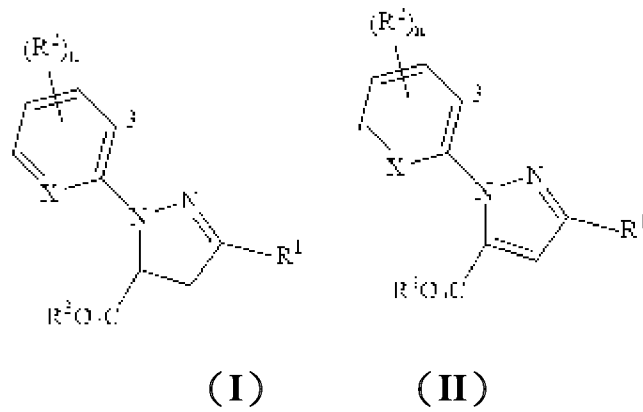


wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X and n are as defined in the disclosure.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、及n係如本發明之定義。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於製備3-鹵代-4,5-二氫-1*H*-吡唑的羧酸衍生物的方法

【英文發明名稱】 A PROCESS FOR THE PREPARATION OF

CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES OF 3-HALO-4,5-DIHYDRO-1*H*-  
PYRAZOLES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係有關利用新穎之一步驟溴化方法製備3-鹵代-4,5-二氫-1*H*-吡唑。由本發明所揭示方法製備之化合物適合製備與殺蟲劑有關之特定鄰胺基苯甲醯胺（anthranilamide）化合物。

### 【先前技術】

【0002】 乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯為製備鄰胺基苯甲醯胺（如，殺蟲劑剋安勃（chlorantraniliprole）與賽安勃（cyantraniliprole））時的中間物。由乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯的兩步驟方法描述於DuPont的美國專利號6,965,032。在第一步驟中，以苯磺醯氯處理乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯，得乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-((苯磺醯基)氧基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯。在第二步驟中，以溴化氫之乙酸溶液處理乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-((苯磺醯基)氧基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯，產生總產率86%的乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸酯。亦有描述由乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-

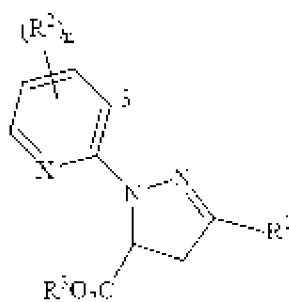
4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯的替代方法，如利用磷醯溴 ( $\text{POBr}_3$ ) 或五溴化磷 ( $\text{PBr}_5$ ) 的一步驟溴化方法。然而， $\text{POBr}_3$  與  $\text{PBr}_5$  在商業上無法取得生產鄰胺基苯甲醯胺化合物所需之規模。儘管  $\text{PBr}_5$  的生產成本可能最低，但其有聚集成硬的固體塊的傾向，使其之運輸與保存變得困難。解決此問題之一方法為原位製備  $\text{PBr}_5$ ，其係藉由反應  $\text{PBr}_3$  與溴 (專利申請號 CN102399211A)。  $\text{PBr}_3$  與溴兩者在商業上可取得足夠規模。在此選項中，以溴處理  $\text{PBr}_3$ ，得到可加入乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯的  $\text{PBr}_5$  漿液。然而，此方法之一缺點為， $\text{PBr}_5$  在形成時傾向於覆蓋在反應器之壁上，這使得將混合物移向另一反應器變得具有挑戰性。

**【0003】** 本發明提供一新穎之方法，其適合以方便且經濟有效之方式製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯及其衍生物。

### 【發明內容】

**【0004】** 本申請案係主張於2019年8月19日提申之美國臨時專利申請號62/888,667及於2019年8月22日提申之美國臨時專利申請號62/890,154之權益，其揭示內容在此併入本案以作為參考資料。

**【0005】** 本發明提供一製備式 (I) 化合物之方法



第 2 頁，共 20 頁(發明說明書)

## (I)

其中 $R^1$ 為鹵素；

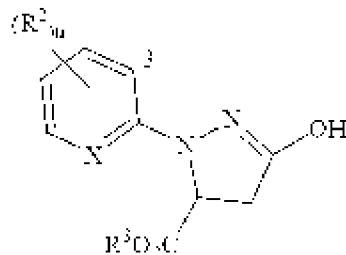
每一 $R^2$ 係獨立地為 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷基、 $C_2$ - $C_4$ 鹵烯基、 $C_2$ - $C_4$ 鹵炔基、 $C_3$ - $C_6$ 鹵環烷基、鹵素、CN、 $NO_2$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基胺基、 $C_2$ - $C_8$ 二烷基胺基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基胺基、 $C_3$ - $C_6$ (烷基)環烷基胺基、 $C_2$ - $C_4$ 烷基羰基、 $C_2$ - $C_6$ 烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_6$ 烷基胺基羰基、 $C_3$ - $C_8$ 二烷基胺基羰基、或 $C_3$ - $C_6$ 三烷基矽基；

$R^3$ 為H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

X為N或 $CR_4$ ；

$R^4$ 為H或 $R^2$ ；及

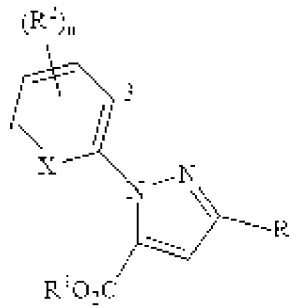
n為0、1、2、或3，前提是當X為CH時，n至少為1，該方法包含：(1)以三溴化磷( $PBr_3$ )處理式(A)化合物



## (A)

其中X、 $R^2$ 、及n係如前面之式(I)所述，且 $R^3$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基；以及(2)以溴( $Br_2$ )處理所得之產物；且當製備式(I)化合物時，其中 $R^3$ 為H，(3)將(2)中產生之化合物轉換成其中 $R^3$ 為H的化合物。

本發明亦揭示一製備式(II)化合物之方法



(II)

其中 $R^1$ 為鹵素，且 $X$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及 $n$ 係如前面式 (I) 之定義。本方法之特徵在於 (4) 依據上面列舉之步驟處理式 (A) 化合物，以形成式 (I) 化合物；且當式 (I) 化合物，其中 $R^3$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基，係用於製備式 (II) 化合物時，其中 $R^3$ 為 $H$ ，(5) 將 (3) 中形成之化合物轉換成式 (II) 化合物，其中 $R^3$ 為 $H$ 。

#### 【圖式簡單說明】

無

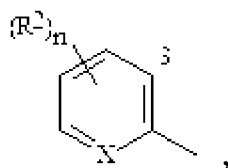
#### 【實施方式】

【0006】 在上面敘述中，「烷基」乙詞可單獨使用或以複合詞諸如「烷基硫基」或「鹵烷基」使用，包括直鏈或支鏈烷基，如甲基、乙基、正丙基、異丙基，或不同的丁基、戊基、或己基異構物。「烯基」可包括直鏈或支鏈烯基，如1-丙烯基、2-丙烯基，以及不同的丁烯基、戊烯基、及己烯基異構物。「炔基」亦包括多烯，如1,2-丙二烯基與2,4-己二烯基。「炔基」包括直鏈或支鏈炔基，如1-丙炔基、2-丙炔基，以及不同的丁炔基、戊炔基、及己炔基異構物。「炔基」亦可包括由多個三鍵組成的部分，如2,5-己二炔基。「烷氧基」包括諸如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙氧基，以及不同的丁氧基、戊氧基、及己氧基異構物。

「烷氧基烷基」代表烷基上的烷氧基取代。「烷氧基烷基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、及 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 。「烷基硫基」包括支鏈或直鏈烷基硫基部分，如甲基硫基、乙基硫基，以及不同的丙基硫基、丁基硫基、戊基硫基、及己基硫基異構物。「環烷基」包括諸如環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。「環烷基烷基」表示以環烷基取代之烷基，包括諸如環丙基甲基、環丁基乙基、環戊基丙基、及環己基甲基。「環烷基胺基」意指胺基氮原子連接至環烷基與氫原子，包括環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、及環己基胺基等基團。「(烷基)環烷基胺基」意指環烷基胺基之氫原子由烷基替代；其實例包括諸如(烷基)環丙基胺基、(烷基)環丁基胺基、(烷基)環戊基胺基、及(烷基)環己基胺基等基團。較佳地，(烷基)環烷基胺基之烷基為 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基，而環烷基胺基與(烷基)環烷基胺基之環烷基為 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 環烷基。

**【0007】** 在本申請案中，「芳基」乙詞意指芳族環或環系統，或雜芳族環或環系統，每一環或環系統可任意地經取代。「芳族環系統」乙詞表示完全不飽和碳環與雜環，其中多環系統之至少一環為芳族。芳香族表示每一環原子基本上在同一平面上，且具有垂直於環平面的 $p$ 軌域，其中 $(4n+2)\pi$ 電子，當 $n$ 為0或正整數時，皆與環相關聯，以遵守休克耳定則(Hückel's rule)。「芳族碳環系統」乙詞包括完全芳族碳環以及多環系統之至少一環為芳族(如，苯基與萘基)的碳環。「雜芳族環或環系統」乙詞包括完全芳族雜環以及多環系統之至少一環為芳族的雜環，其中至少一環原子不為碳，且可含有1至4個獨立地選自於由氮、氧、及硫所組成群組之雜原子，條件為每一雜芳族環含有不超過4個氮，不超過2個氧，及不超過2個硫(其中芳香族表示滿足休克耳定則)。雜環系統可通過任

何可用的碳或氮連接，其係藉由替換該碳或氮上的氫。更特別的是，「芳基」乙詞意指下列部分



其中 $R^2$ 與 $n$ 如前面之定義，且「3」表示該部分上取代基之3號位置。

**【0008】** 「鹵素」乙詞，不論單獨或複合詞（如，鹵烷基），包括氟、氯、溴、或碘。此外，當以複合詞諸如「鹵烷基」使用時，該烷基可以相同或不同的鹵素原子部分或完全取代。「鹵烷基」之實例包括 $F_3C$ 、 $ClCH_2$ 、 $CF_3CH_2$ 、及 $CF_3CCl_2$ 。「鹵烯基」、「鹵炔基」、「鹵烷氧基」等詞之定義與「鹵烷基」乙詞的類似。「鹵烯基」之實例包括 $(Cl)_2C=CHCH_2$ 與 $CF_3CH_2CH=CHCH_2$ 。「鹵炔基」之實例包括 $HC\equiv CCHCl$ 、 $CF_3C\equiv C$ 、 $CCl_3C\equiv C$ 、及 $FCH_2C\equiv CCH_2$ 。「鹵烷氧基」之實例包括 $CF_3O$ 、 $CCl_3CH_2O$ 、 $HCF_2CH_2CH_2O$ 、及 $CF_3CH_2O$ 。

**【0009】** 「烷基羰基」之實例包括 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、及 $C(O)CH(CH_3)_2$ 。「烷氧基羰基」之實例包括 $CH_3OC(=O)$ 、 $CH_3CH_2OC(=O)$ 、 $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$ 、 $(CH_3)_2CHOC(=O)$ ，以及不同的丁氧基或戊氧基羰基異構物。「烷基胺基羰基」與「二烷基胺基羰基」等詞包括諸如 $CH_3NHC(=O)$ 、 $CH_3CH_2NHC(=O)$ 、及 $(CH_3)_2NC(=O)$ 。

**【0010】** 取代基之碳原子總數以「 $C_i-C_j$ 」前置詞表示，其中 $i$ 與 $j$ 為數字1至8。舉例而言， $C_1-C_3$ 烷基磺醯基代表甲基磺醯基至丙基磺醯基。在上面描述中，當式(I)化合物含有雜芳族環時，所有取代基通過任何可利用之碳或氮與該環相連，其係藉由替換該碳或氮上的氫。

【0011】 當基團含有可以是氫的取代基時，如 $R^4$ ，則當該取代基視作氫時，可理解的是，其等同於該基團未經取代。

【0012】 本發明之特定化合物可以一或多個立體異構物之形式存在。各種立體異構物包括鏡像異構物、非鏡像異構物、構型異構物、及幾何異構物。本領域技術人員將理解到，當相對於其他立體異構物而富集化時，或從其他立體異構物分離時，一立體異構物可更具活性及/或可展現有益的作用。此外，本領域技術人員知曉如何分離、富集化、及/或選擇性製備該立體異構物。據此，本發明之具體實施例包括：

【0013】 具體實施例1. 一製備式 (I) 化合物之方法，其中 $n$ 為1、2、或3。

【0014】 具體實施例2. 如具體實施例1之方法，其中 $n$ 為1。

【0015】 具體實施例3. 如具體實施例1或2之方法，其中 $R^1$ 為Cl或Br。

【0016】 具體實施例4. 如具體實施例1至3之方法，其中 $R^1$ 為Br。

【0017】 具體實施例5. 如具體實施例1至4之方法，其中每一 $R^2$ 係獨立地為Cl或Br，且一 $R^2$ 係位於3號位置。

【0018】 具體實施例6. 如具體實施例1至5之方法，其中每一 $R^2$ 為位於3號位置的Cl。

【0019】 具體實施例7. 如具體實施例1至6之方法，其中 $R^3$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

【0020】 具體實施例8. 如具體實施例1至7之方法，其中 $R^3$ 為Et。

【0021】 具體實施例9. 如具體實施例1至8之方法，其中X為N。

【0022】 具體實施例10. 如具體實施例1至10之方法，其中該方法係於溶劑存在下進行。

【0023】 具體實施例11. 如具體實施例10之方法，其中溶劑係選自於乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、氯仿、丙酮、丙腈、氯苯、四氯甲烷、二氯苯、二氯甲烷、及1,2-二氯乙烷。

【0024】 具體實施例12. 如具體實施例11之方法，其中溶劑係選自於乙腈、氯苯、二氯甲烷、及1,2-二氯乙烷。

【0025】 具體實施例13. 如具體實施例11或12之方法，其中溶劑為乙腈。

【0026】 具體實施例14. 如具體實施例1至13中任一者之方法，其進一步包含以鹼處理步驟（2）之後的產物。

【0027】 具體實施例15. 如具體實施例1至14中任一者之方法，其中鹼係選自於固體碳酸氫鈉、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鈉、磷酸三鉀、碳酸銻、三乙基胺、吡啶、N-甲基咪唑、磷酸氫鉀、磷酸氫鈉、氫氧化鈉、及氫氧化鉀。

【0028】 具體實施例16. 如具體實施例14至15中任一者之方法，其中鹼係選自於固體碳酸氫鈉、碳酸鉀、及碳酸鈉。

【0029】 具體實施例17. 如具體實施例14至16中任一者之方法，其中鹼為固體碳酸氫鈉。

【0030】 具體實施例18. 如具體實施例17之方法，其進一步包含在以固體碳酸氫鈉處理所得之產物以後添加水。

【0031】 具體實施例19. 如具體實施例14至16中任一者之方法，其中鹼為飽和碳酸氫鈉溶液。

【0032】 具體實施例20. 如具體實施例19之方法，其進一步包含在以飽和碳酸氫鈉溶液處理所得之產物以後添加固體碳酸氫鈉。

【0033】 具體實施例21. 如具體實施例14至16中任一者之方法，其中鹼為碳酸鈉溶液。

【0034】 具體實施例22. 如具體實施例14至16中任一者之方法，其中鹼為碳酸鉀溶液。

【0035】 具體實施例23. 如具體實施例1至22中任一者之方法，其進一步包含分離式 (I) 化合物。

【0036】 具體實施例24. 如具體實施例1至23中任一者之方法，其中式 (I) 化合物為乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯。

【0037】 具體實施例25. 一製備式 (II) 化合物之方法，其中n為1、2、或3。

【0038】 具體實施例26. 如具體實施例25之方法，其中R<sup>1</sup>為Cl或Br。

【0039】 具體實施例27. 如具體實施例25至26中任一者之方法，其中R<sup>2</sup>係獨立地為Cl或Br。

【0040】 具體實施例28. 如具體實施例27之方法，其中一R<sup>2</sup>係位於3號位置。

【0041】 具體實施例29. 如具體實施例25至28中任一者之方法，其中R<sup>3</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

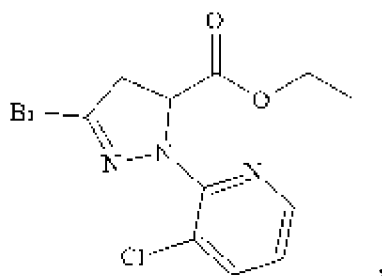
【0042】 具體實施例30. 如具體實施例25至29中任一者之方法，其中X為N。

【0043】 具體實施例31. 如具體實施例25至30中任一者之方法，其進一步包含分離式 (II) 化合物。

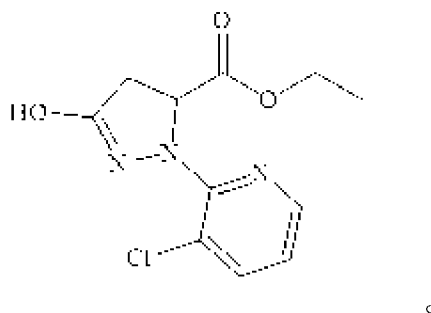
【0044】 具體實施例32. 如具體實施例25至30中任一者之方法，其中式(II) 化合物為乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡啶-5-羧酸酯。

【0045】 具體實施例33. 如具體實施例1至32中任一者之方法，其中步驟(1)與(2)係獨立地在溫度15°C至50°C時進行。在一具體實施例中，可進行步驟(1)與(2)之適合溫度包括15°C、20°C、25°C、30°C、35°C、40°C、45°C、及50°C。

【0046】 具體實施例34. 如具體實施例1至33中任一者之方法，其中式(I)化合物為乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯，其具有下列結構：



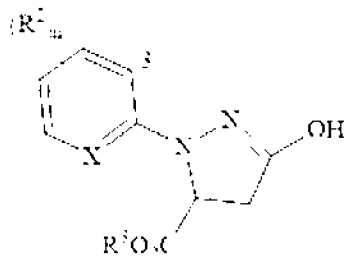
且式(A)化合物為乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯，其具有下列結構：



【0047】 製備式(I)與式(II)化合物之逐步方法描述如下。

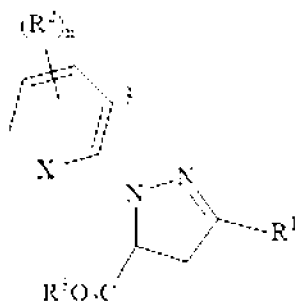
【0048】 用於製備式(A)化合物之方法為本領域中已知，並描述於諸如US 6,965,032 B2。

【0049】 用於製備本發明提供之式(I)與式(II)化合物之方法包含：(1)在溶劑存在下以PBr<sub>3</sub>處理式(A)化合物



(A)

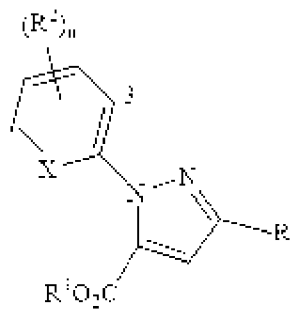
其中X、R<sup>2</sup>、及n係如前面之定義，且R<sup>3</sup>為H；或R<sup>3</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。所得產物係隨後(2)以溴處理，以形成式(I)化合物



(I)

其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及n係如前面之定義，且R<sup>3</sup>為H；或R<sup>3</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

【0050】由於過量的溴，一定量之式(I)化合物係氧化形成式(II)化合物

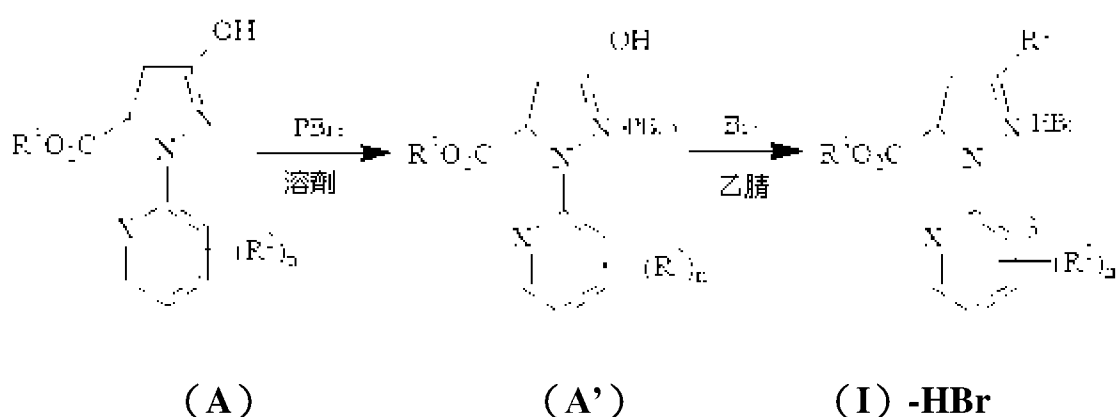


(II)

其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及n係如前面之定義，且R<sup>3</sup>為H；或R<sup>3</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

【0051】 流程圖1更詳盡說明步驟(1)與(2)。式(A)化合物係首先(1)在溶劑存在下以 $PBr_3$ 處理。適用之溶劑包括但不侷限於，乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、氯仿、丙酮、丙腈、氯苯、四氯甲烷、二氯苯、二氯甲烷、或1,2-二氯乙烷。在一具體實施例中，溶劑係選自於乙腈、氯苯、二氯甲烷、及1,2-二氯乙烷。在一具體實施例中，以乙腈作為溶劑。隨後，所得之產物(2)以溴處理，以產生式(I)化合物之氫溴酸鹽漿液。

流程圖1



【0052】 隨後，以無機鹼，包括但不侷限於，碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鈉、磷酸三鉀、碳酸銻、三乙基胺、吡啶、*N*-甲基咪唑、磷酸氫鉀、磷酸氫鈉、氫氧化鈉、或氫氧化鉀，處理反應物料。在一具體實施例中，反應物料係以固體碳酸氫鈉處理，接著添加水以溶解固體。在一具體實施例中，反應物料係以飽和碳酸氫鈉溶液處理，接著為固體碳酸氫鈉，以完成中和反應。

【0053】 在一具體實施例中，藉由添加碳酸鈉溶液或碳酸鉀溶液，將反應物料中和。

【0054】 任意地，所需之產物，即式 (I) 化合物，可利用本領域技術人員已知之方法分離，包括但不侷限於，結晶法、萃取法、及蒸餾法。利用本發明揭示之方法，取得產率約90至95%的式 (I) 化合物。值得注意的是，除了式 (I) 化合物以外，所述方法產生約1%至5%的式 (II) 化合物。應注意的是，此過程繞過PBr<sub>5</sub>的形成。

【0055】 無需進一步闡述，據信使用前面描述之本領域技術人員可最大程度地使用本發明。因此，以下實施例應理解為僅具說明性，且不得以任何方式侷限本發明。用於下列實施例之起始材料，無須利用特定製備操作進行製備，其程序在其他實施例中有所描述。除了層析溶劑混合物或另有說明以外，百分比皆以重量計。除非另有說明，否則層析溶劑混合物之份數與百分比皆以體積計。亦應理解，本文列舉之任何數值範圍包括下限值至上限值之所有值。舉例而言，若一範圍以10至50表示，則本說明書中明確列舉諸如12至30、20至40、或30至50等值。彼等僅為特定意圖之示例，且在所列舉之最低值與最高值之間及包括所列舉之最低值與最高值的數值之所有可能組合皆應視為在本申請案中明確陳述。

【0056】 <sup>1</sup>H NMR圖譜以四甲基矽烷之ppm低場報導；「s」意指單重態，「d」為二重態，「t」為三重態，「q」為四重態，「m」為多重態，「dd」為雙二重態，「dt」為雙三重態，「brs」為寬單重態。下列實施例中描述之所有試劑皆可由商業管道取得。

### 實施例1

製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯\*與乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸酯\*\*，其係以固體碳酸氫鈉進行中和反應

【0057】 在30至50°C下，150 g之乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯以含有90.3 g三溴化磷 (PBr<sub>3</sub>) 之750 ml乙腈處理0.5小時。隨後，混合物在30至40°C下以53.3 g之溴 (Br<sub>2</sub>) 處理。將反應物料加熱回流 (在約83°C下，其可在約80°C至約83°C下進行) 達1至2小時。在反應完成後，以140 g固體碳酸氫鈉逐份處理所得之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯-HBr漿液。隨後，逐份添加600 g水，稀釋混合物。將兩相混合物之pH值調整至7至8，並分離各相。在減壓下將有機相濃縮，以移除乙腈。將殘餘物與120 g EtOH和150 g水混合。將所得漿液過濾，得173.7g之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯 (98.1重量%)，相當於產率92%。由於存在過量的溴，將一些乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯進一步氧化，使得產生乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸酯，相當於產率約1.0%至5.0%。

【0058】 應注意的是，由於碳酸氫鈉與反應產物的包封作用，具有固體碳酸氫鹽的中和反應常無法完成。通常需要添加相轉移催化劑。令人驚訝的是，在此情況下，中和反應在無相轉移催化劑之情況下完成。因此，可以預期，任何產生乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯-HBr漿液之方法將同樣受益於本發明之固體碳酸氫鹽的添加。

### 實施例2

製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯\*，其係以PBr<sub>5</sub>原位製備

【0059】 在本實施例中，藉由反應PBr<sub>3</sub>與溴，原位製備PBr<sub>5</sub>。隨後，將乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯加入PBr<sub>5</sub>漿液中。特別的

是，在20°C下將81 g之PBr<sub>3</sub>與48 g之Br<sub>2</sub>混合在1490 mL乙腈中2小時。隨後，以68 g之乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯處理所得之PBr<sub>5</sub>漿液，且將混合物加熱至80°C達2小時。在反應完成後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷，並以水清洗溶液。將有機相濃縮，得82.1 g之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯(90重量%)，相當於產率88%。

### 實施例3

製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯\*與乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸酯\*\*，其係以碳酸氫鈉溶液與固體碳酸氫鈉進行中和反應

【0060】 在30至50°C下，135 g之乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯以含有74.4 g三溴化磷(PBr<sub>3</sub>)之675 ml乙腈處理0.5小時。隨後，混合物在30至40°C下以43.9 g溴(Br<sub>2</sub>)處理。將反應物料加熱回流(在約83°C下)達1至2小時。在反應完成後，以720 g之碳酸氫鈉水溶液(50 g固體碳酸氫鈉溶於675 g水中)逐份處理所得之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯-HBr漿液，之後逐份添加另外的65 g固體碳酸氫鈉。將兩相混合物之pH值調整至7至8，並分離各相。在減壓下將有機相濃縮，以移除乙腈。將殘餘物與106 g EtOH和135 g水混合。將所得漿液過濾，得155 g之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯(98.0重量%)，相當於產率91%。由於存在過量的溴，將一些乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯進一步氧化，使得產生乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸酯，相當於產率約1.0%至5.0%。

### 實施例4

第 15 頁，共 20 頁(發明說明書)

製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯\*與乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸酯\*\*，其係以碳酸鈉溶液與固體碳酸鈉進行中和反應

【0061】 在30至50°C下，135 g之乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯以含有74.4 g三溴化磷 (PBr<sub>3</sub>) 之675 ml乙腈處理0.5小時。隨後，混合物在30至40°C下以43.9 g溴 (Br<sub>2</sub>) 處理。將反應物料加熱回流 (在約83°C下) 達1至2小時。在反應完成後，以748 g之碳酸鈉水溶液 (73 g固體碳酸鈉溶於675 g水中) 逐份處理所得之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯-HBr漿液。將兩相混合物之pH值調整至7至8，並分離各相。在減壓下將有機相濃縮，以移除乙腈。將殘餘物與106 g EtOH和135 g水混合。將所得之漿液過濾，得152 g之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯 (98.5 重量%)，相當於產率90%。由於存在過量的溴，將一些乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯進一步氧化，使得產生乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸酯，相當於產率約1.0%至5.0%。

#### 實施例5

製備乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯\*與乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸酯\*\*，其係以碳酸鉀溶液與固體碳酸鉀進行中和反應

【0062】 在30至50°C下，135 g之乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯以含有74.4 g三溴化磷 (PBr<sub>3</sub>) 之675 ml乙腈處理0.5小時。隨後，混合物在30至40°C下以43.9 g溴 (Br<sub>2</sub>) 處理。將反應物料加熱回流 (在約83°C下) 達1至2小時。在反應完成後，以768 g之碳酸鉀水溶液 (93 g固體碳酸鉀溶

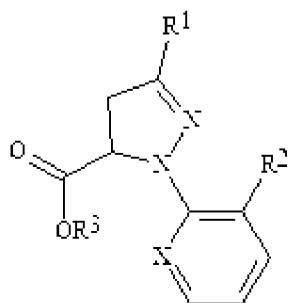
於675 g水中) 逐份處理所得之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯-HBr漿液。將兩相混合物之pH值調整至7至8，並分離各相。在減壓下將有機相濃縮，以移除乙腈。將殘餘物與106 g EtOH和135 g水混合。將所得漿液過濾，得155 g之乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯(98.3重量%)，相當於產率92%。由於存在過量的溴，將一些乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-羧酸酯進一步氧化，使得產生乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡啶-5-羧酸酯，相當於產率約1.0%至5.0%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  = 1.12 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) , 3.24-3.31 (m, 1H) , 3.54-3.61 (m, 1H) , 4.08 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H) , 5.14-5.19 (m, 1H) , 6.98 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) , 7.83 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) , 8.10 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H) 。

<sup>1</sup>H NMR ( (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  = 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) , 4.23 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H) , 6.94 (s, 1H) , 7.44 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, 1H) , 7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H) , 8.51 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H) 。

【0063】 藉由本文所述之方法及本領域已知之方法，可製備下列表1至3之化合物。各表中使用以下縮寫：*t*為三級，*s*為二級，*n*為正，*i*為異，Me為甲基，Et為乙基，Pr為丙基，*i*-Pr為異丙基，以及*t*-Bu為三級丁基。

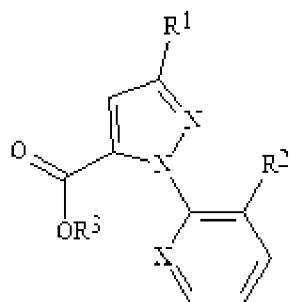
表1



<u>R<sup>1</sup> 為 Cl</u>															
<u>X 為 N</u>				<u>X 為 CH</u>				<u>X 為 CCl</u>				<u>X 為 CBr</u>			
<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

<u>R<sup>1</sup> 為 Br</u>															
<u>X 為 N</u>				<u>X 為 CH</u>				<u>X 為 CCl</u>				<u>X 為 CBr</u>			
<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

表2

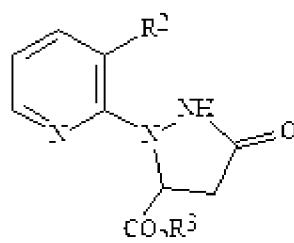


<u>R<sup>1</sup> 為 Cl</u>															
<u>X 為 N</u>				<u>X 為 CH</u>				<u>X 為 CCl</u>				<u>X 為 CBr</u>			
<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me

<u>R<sup>1</sup> 為 Cl</u>															
<u>X 為 N</u>				<u>X 為 CH</u>				<u>X 為 CCl</u>				<u>X 為 CBr</u>			
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

<u>R<sup>1</sup> 為 Br</u>															
<u>X 為 N</u>				<u>X 為 CH</u>				<u>X 為 CCl</u>				<u>X 為 CBr</u>			
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

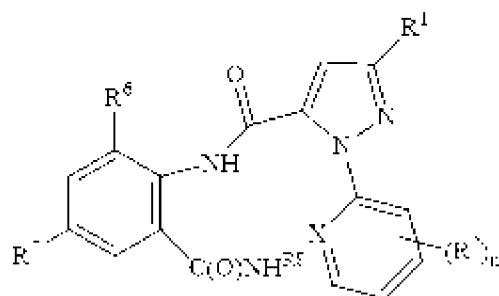
表3



<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	Et	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Et	Br	<i>n</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

用途

【0064】 式 (I)、(II)、及 (A) 化合物適合作為製備式 (III) 化合物時的合成中間物



(III)

其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及n係如前面之定義；R<sup>6</sup>為CH<sub>3</sub>、Cl、或Br；R<sup>7</sup>為CN、F、Cl、Br、I、或CF<sub>3</sub>；且R<sup>8</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

【0065】 式 (III) 化合物適合作為殺蟲劑。

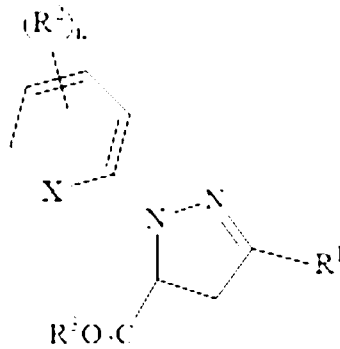
【0066】 式 (III) 化合物可由式 (II) 化合物製備，反之利用先前於US 6,965,032 B2揭示之方法由式 (A) 與 (I) 化合物製備。

### 【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種製備式 (I) 化合物之方法



(I)

其中 $R^1$ 為Br；

每一 $R^2$ 係獨立地為 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷基、 $C_2$ - $C_4$ 鹵烯基、 $C_2$ - $C_4$ 鹵炔基、 $C_3$ - $C_6$ 鹵環烷基、鹵素、CN、 $NO_2$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基胺基、 $C_2$ - $C_8$ 二烷基胺基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基胺基、 $C_3$ - $C_6$ （烷基）環烷基胺基、 $C_2$ - $C_4$ 烷基羰基、 $C_2$ - $C_6$ 烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_6$ 烷基胺基羰基、 $C_3$ - $C_8$ 二烷基胺基羰基、或 $C_3$ - $C_6$ 三烷基矽基；

式 (I) 中的 $R^3$ 為H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

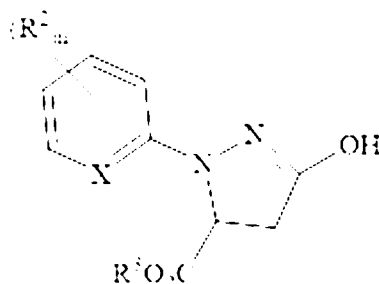
X為N或 $CR_4$ ；

$R^4$ 為H或 $R^2$ ；且

n為0、1、2、或3，前提是當X為CH時，n至少為1，

該方法包含：

(a) 以三溴化磷處理式 (A) 化合物



(A)

其中式 (A) 中的 $R^3$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基， $X$ 、 $R^2$ 及 $n$ 係如前述式 (I) 之定義；

(b) 以溴處理步驟 (a) 所得產物；

且當製備式 (I) 化合物時，其中 $R^3$ 為 $H$ ，將 (a) 中產生之化合物轉換成其中 $R^3$ 為 $H$ 的化合物。

【請求項2】 如請求項1之方法，其中 $n$ 為1、2、或3。

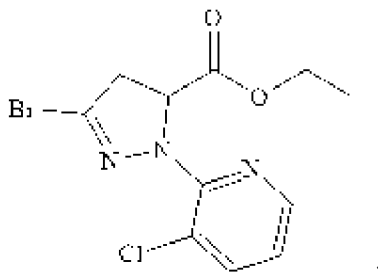
【請求項3】 如請求項1或2之方法，其中 $R^2$ 係獨立地為 $Cl$ 或 $Br$ 。

【請求項4】 如請求項3之方法，其中一 $R^2$ 係位於3號位置。

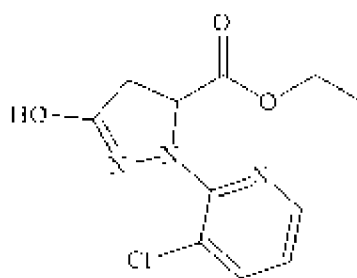
【請求項5】 如請求項1或2之方法，其中式 (I) 中之 $R^3$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

【請求項6】 如請求項1或2之方法，其中 $X$ 為 $N$ 。

【請求項7】 如請求項1或2之方法，其中式 (I) 化合物為乙基 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯，其具有下列結構：



且式 (A) 化合物為乙基 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-羥基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸酯，其具有下列結構：



【請求項8】 如請求項1或2之方法，其中步驟（a）與（b）係獨立地在溫度15°C至50°C時進行。

【請求項9】 如請求項1或2之方法，其中該方法係於溶劑存在下進行。

【請求項10】 如請求項9之方法，其中該溶劑係選自於乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、氯仿、丙酮、丙腈、氯苯、四氫甲烷、二氯苯、二氯甲烷、及1,2-二氯乙烷。

【請求項11】 如請求項10之方法，其中該溶劑係選自於乙腈、氯苯、二氯甲烷、及1,2-二氯乙烷。

【請求項12】 如請求項11之方法，其中該溶劑為乙腈。

【請求項13】 如請求項1或2之方法，其更包含：

（c）以鹼處理步驟（b）所得之產物。

【請求項14】 如請求項13之方法，其中該鹼係選自於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鈉、磷酸三鉀、碳酸銻、三乙基胺、吡啶、N-甲基咪唑、磷酸氫鉀、磷酸氫鈉、氫氧化鈉、及氫氧化鉀。

【請求項15】 如請求項14之方法，其中該鹼係選自於固體碳酸氫鈉、飽和碳酸氫鈉、碳酸鈉、及碳酸鉀。

【請求項16】 如請求項15之方法，其中該鹼為固體碳酸氫鈉。

【請求項17】 如請求項16之方法，其更包含在以固體碳酸氫鈉處理步驟 (b) 所得之產物以後添加水。

【請求項18】 如請求項13之方法，其中該鹼為飽和碳酸氫鈉溶液。

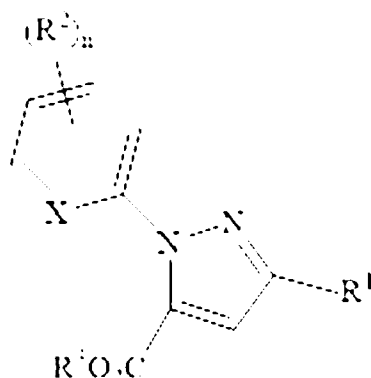
【請求項19】 如請求項18之方法，其更包含在以飽和碳酸氫鈉溶液處理步驟 (b) 所得之產物以後添加固體碳酸氫鈉。

【請求項20】 如請求項13之方法，其中該鹼為碳酸鈉溶液。

【請求項21】 如請求項13之方法，其中該鹼為碳酸鉀溶液。

【請求項22】 如請求項1或2之方法，其任意地更包含分離式 (I) 化合物。

【請求項23】 一種製備式 (II) 化合物之方法



(II)

其中式 (II) 中的R<sup>1</sup>為Br；

每一R<sup>2</sup>係獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>鹵烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>鹵炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、鹵素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (烷基) 環烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>二烷基胺基羰基、或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>三烷基矽基；

式 (II) 中的 $R^3$ 為H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

X為N或 $CR_4$ ；

$R^4$ 為H或 $R^2$ ；且n為0、1、2、或3，前提是當X為CH時，n至少為1；

其中該方法包括根據請求項1-22中任一項的方法製備式 (I) 化合物；以及於步驟 (b) 中加入過量的溴，使該些過量的溴氧化式 (I) 化合物形成式 (II) 化合物。

【請求項24】 如請求項23之方法，其中n為1、2、或3。

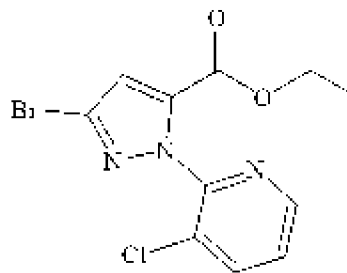
【請求項25】 如請求項23之方法，其中 $R^2$ 係獨立地為Cl或Br。

【請求項26】 如請求項25之方法，其中一 $R^2$ 係位於3號位置。

【請求項27】 如請求項23之方法，其中式 (II) 中的 $R^3$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

【請求項28】 如請求項23之方法，其中X為N。

【請求項29】 如請求項23之方法，其中式 (II) 化合物為乙基 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸酯，其具有下列結構：



【請求項30】 如請求項23之方法，其更包含分離式 (II) 化合物。