



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201410652 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：102116857

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D231/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/05 日本 2012-194959

(71)申請人：捷馬化學工業股份有限公司(日本) TAMA KAGAKU KOGYO CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：延嶋浩文 NOBESHIMA, HIROBUMI (JP)；小山直城 KOYAMA, NAOKI (JP)；原
田昌普 HARADA, MASAHIRO (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：2 共 28 頁

(54)名稱

1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法

(57)摘要

本發明之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法包括如下步驟：歷時 0.5~30 小時將含有醯基乙酸酯衍生物及第 2 有機溶劑之第 2 反應液添加至含有烷基胍及第 1 有機溶劑之第 1 反應液中，於不存在鹼及酸下進行攪拌而使其於-5~80°C 之反應溫度下進行反應，第 1 有機溶劑及第 2 有機溶劑分別為苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中之至少任一者，第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計質量相對於醯基乙酸酯衍生物之質量為 1~60 倍，第 1 有機溶劑於第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 40~95 質量%。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201410652 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：102116857

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D231/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/05 日本 2012-194959

(71)申請人：捷馬化學工業股份有限公司(日本) TAMA KAGAKU KOGYO CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：延嶋浩文 NOBESHIMA, HIROBUMI (JP)；小山直城 KOYAMA, NAOKI (JP)；原
田昌普 HARADA, MASAHIRO (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：2 共 28 頁

(54)名稱

1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法

(57)摘要

本發明之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法包括如下步驟：歷時 0.5~30 小時將含有醯基乙酸酯衍生物及第 2 有機溶劑之第 2 反應液添加至含有烷基肼及第 1 有機溶劑之第 1 反應液中，於不存在鹼及酸下進行攪拌而使其於-5~80°C 之反應溫度下進行反應，第 1 有機溶劑及第 2 有機溶劑分別為苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中之至少任一者，第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計質量相對於醯基乙酸酯衍生物之質量為 1~60 倍，第 1 有機溶劑於第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 40~95 質量%。

發明摘要

※ 申請案號：102116857

※ 申請日：102/05/13

※IPC 分類：C07D>31/4 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法

【中文】

本發明之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法包括如下步驟：歷時 0.5~30 小時將含有醯基乙酸酯衍生物及第 2 有機溶劑之第 2 反應液添加至含有烷基胍及第 1 有機溶劑之第 1 反應液中，於不存在鹼及酸下進行攪拌而使其於-5~80°C 之反應溫度下進行反應，第 1 有機溶劑及第 2 有機溶劑分別為苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中之至少任一者，第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計質量相對於醯基乙酸酯衍生物之質量為 1~60 倍，第 1 有機溶劑於第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 40~95 質量%。

【英文】

【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)

1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種作為醫藥品及農藥之合成中間體等有用之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法。

【先前技術】

【0002】 若使 2-烷氧基亞甲基醯基乙酸酯與取代胍類進行反應，則會於 2-烷氧基亞甲基醯基乙酸酯中存在複數個反應點，因此會生成作為位置異構物之 1,3-二取代吡啶-4-羧酸酯與 1,5-二取代吡啶-4-羧酸酯之兩種吡啶衍生物。因此，為了僅獲得目標之吡啶衍生物，必需進行藉由難以工業性地實施之矽膠管柱層析法等精製步驟。

【0003】 作為相關之習知技術，提出有使 2-乙氧基亞甲基醯基乙酸酯類與烷基胍類於乙酸乙酯等溶劑中進行反應之 1,3-二烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法(專利文獻 1)。然而，根據專利文獻 1 中所記載之製造方法，獲得混合存在有 1,3-二烷基吡啶-4-羧酸酯(約 85%)、1,5-二烷基吡啶-4-羧酸酯類(約 15%)之混合物。因此，為了獲得目標之 1,3-二烷基吡啶-4-羧酸酯，必需藉由蒸餾等進行精製。

【0004】 又，提出有使 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟-3-側氧丁酸乙酯與無水甲基胍於氫氟碳化物等含鹵素系有機溶劑之存在下進行反應之 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之製造方法(專利文獻 2)。然而，即便係專利文獻 2 中所記載之製造方法，亦獲得含有相當量之目標化合物之位置異構物之混合物，因此，對於異構物比率有進一步改善之空

間。進而，由於該製造方法中必需使用特殊之含鹵素系溶劑，因此於通用性之方面亦無法認為一定充分。

【0005】 提出有為了提高異構物比率而事先使單甲基肼與醛或酮進行反應而生成脞，且使該脞與 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟-3-側氧丁酸乙酯進行反應而形成吡啶環之方法(專利文獻 3)。又，提出有於氫氧化鈉或氫氧化鉀等鹼之存在下，於水或水與有機溶劑之混合溶劑中使甲基肼與 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯進行反應之方法(專利文獻 4)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1]日本專利特開 2000-212166 號公報

[專利文獻 2]國際公開第 2012/025469 號

[專利文獻 3]日本專利特表 2011-519889 號公報

[專利文獻 4]日本專利第 4114754 號公報

【發明內容】

(發明所欲解決之問題)

【0007】 然而，專利文獻 3 中所記載之方法中，為了獲得脞而事先所使用之醛或酮成為副生成物，與作為目標物之吡啶衍生物混合存在。因此，必需有將吡啶衍生物與醛或酮分離而精製之步驟，因此無法認定其為於工業化之方面必可滿足要求之方法。又，專利文獻 4 中所記載之方法中，有作為目標物之羧酸酯會進行水解，產率降低之問題。進而，由於係在鹼之存在下進行反應，因此有氟容易脫離，廢液中之氟離子濃度上升，進行反應裝置之腐蝕，或廢液處理變得繁雜之

問題。

【0008】本發明係鑒於此種習知技術所具有之問題點而完成者，其課題在於提供一種 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法，該製造方法可高選擇性地且以高產率合成兩種位置異構物中作為目標者之一種位置異構物，並且通用性較高，且可容易地應用於工業性製程。

(解決問題之技術手段)

【0009】本發明者等人為了達成上述課題而進行努力研究，結果，發現藉由設為以下構成可達成上述課題，從而完成本發明。即，根據本發明，提供以下所示之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法。

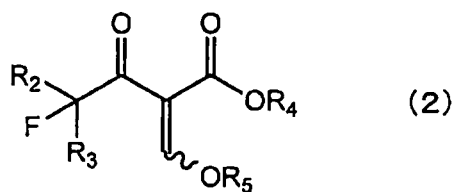
【0010】

[1]一種 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯之製造方法，該 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯係由下述通式(3)所表示，該製造方法包括如下步驟：歷時 0.5~30 小時將含有下述通式(2)所表示之醯基乙酸酯衍生物及第 2 有機溶劑之第 2 反應液添加至含有下述通式(1)所表示之烷基肼及第 1 有機溶劑之第 1 反應液中，於不存在鹼及酸下進行攪拌而使其於-5~80°C之反應溫度下進行反應；上述第 1 有機溶劑及上述第 2 有機溶劑分別為苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中之至少任一者，上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計質量相對於上述醯基乙酸酯衍生物之質量為 1~60 倍，上述第 1 有機溶劑於上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 40~95 質量%。

【0011】 R_1-NHNH_2 (1)

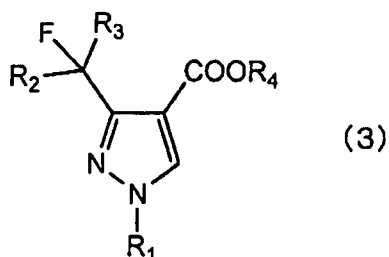
(上述通式(1)中， R_1 表示可經取代之碳數 1~6 之烷基)

【0012】



(上述通式(2)中， R_2 表示氫原子或鹵素原子， R_3 表示氫原子、氟原子、或者可經氯原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基， R_4 及 R_5 分別獨立地表示碳數 1~6 之烷基)

【0013】



(上述通式(3)中， R_1 表示可經取代之碳數 1~6 之烷基， R_2 表示氫原子或鹵素原子， R_3 表示氫原子、氟原子、或者可經氯原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基， R_4 表示碳數 1~6 之烷基)

【0014】

[2]如上述[1]之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 1 有機溶劑於上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 65~92 質量%。

[3]如上述[1]或[2]之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 1 有機溶劑及上述第 2 有機溶劑分別為甲苯、二甲苯、及乙酸乙酯中之至少任一者。

[4]如上述[1]至[3]中任一項之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計質量相

對於上述醯基乙酸酯衍生物之質量為 5~60 倍。

[5]如上述[1]至[4]中任一項之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 2 反應液中所含有之上述醯基乙酸酯衍生物之量相對於上述烷基肼為 0.8~1.2 莫耳當量。

(對照先前技術之功效)

【0015】 根據本發明之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，可高選擇性地且以高產率合成兩種位置異構物中作為目標者之一種位置異構物。又，本發明之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法之通用性較高，可容易地應用於工業性製程。

【圖式簡單說明】

【0016】

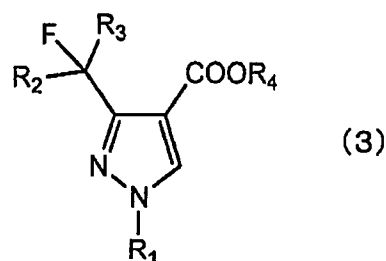
圖 1 係實施例 1 中所獲得之白色結晶之高效液相層析法(HPLC)圖。

圖 2 係比較例 1 中所獲得之黃橙色結晶之高效液相層析法(HPLC)圖。

【實施方式】

【0017】 以下，對本發明之實施形態進行說明，但本發明不限定於以下實施形態。本發明係下述通式(3)所表示之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法(以下，亦簡記為「本發明之製造方法」)。

【0018】



(上述通式(3)中， R_1 表示可經取代之碳數 1~6 之烷基， R_2 表示氫

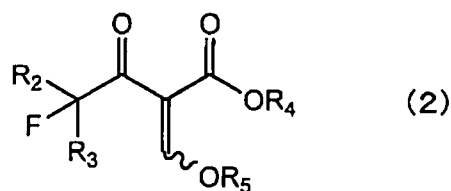
原子或鹵素原子， R_3 表示氫原子、氟原子、或者可經氯原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基， R_4 表示碳數 1~6 之烷基)

【0019】 本發明之製造方法包括如下步驟：將含有下述通式(2)所表示之醯基乙酸酯衍生物及第 2 有機溶劑之第 2 反應液添加至含有下述通式(1)所表示之烷基肼及第 1 有機溶劑之第 1 反應液中，且於不存在鹼及酸下進行攪拌而使其反應(以下，亦簡記為「反應步驟」)。



(上述通式(1)中， R_1 表示可經取代之碳數 1~6 之烷基)

【0021】



(上述通式(2)中， R_2 表示氫原子或鹵素原子， R_3 表示氫原子、氟原子、或者可經氯原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基， R_4 及 R_5 分別獨立地表示碳數 1~6 之烷基)

【0022】 作為通式(1)及(3)中 R_1 所表示之碳數 1~6 之烷基之具體例，可列舉：甲基、乙基、丙基、環丙基甲基、丁基、異丁基、戊基、己基等。該等烷基可經鹵素原子等取代。作為可經取代之碳數 1~6 之烷基之具體例，可列舉：2-氯乙基、2-溴乙基、2-羥乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氯丙基等。

【0023】 通式(1)所表示之烷基肼可直接使用通常可獲取者，亦可使用藉由公知之方法所製造者。又，該等烷基肼可使用無水物、含水物、及水溶液中之任一者。

【0024】 作為通式(2)及(3)中 R_2 所表示之鹵素原子之具體例，可

列舉：氟原子、氯原子、溴原子等。

【0025】 作為通式(2)及(3)中 R_3 所表示之可經氯原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基之具體例，可列舉：三氟甲基、二氟甲基、氯二氟甲基、五氟乙基、全氟丙基、全氟戊基、1,1,2,2,3,3,4,4,5,5-十氟戊基、全氟己基、全氟壬基、全氟癸基、全氟十二烷基等。

【0026】 作為通式(2)中 R_4 及 R_5 所表示之碳數 1~6 之烷基之具體例，分別可列舉：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、己基等。又，作為通式(3)中 R_4 所表示之碳數 1~6 之烷基之具體例，可列舉：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、己基等。

【0027】 通式(2)所表示之醯基乙酸酯衍生物可直接使用市售者，亦可使用按照通常之有機合成之方法所製造者。例如，藉由使將含氟羧酸酯與乙酸酯進行克來森縮合而獲得之 β -酮羧酸酯於乙酸酐之存在下與原甲酸酯進行作用可容易地製造通式(2)所表示之醯基乙酸酯衍生物。

【0028】 於本發明之製造方法之反應步驟中，藉由例如滴加等方法對第 1 反應液添加第 2 反應液，使第 1 反應液中所含有之烷基肼與第 2 反應液中所含有之醯基乙酸酯衍生物進行反應。第 1 反應液中，與通式(1)所表示之烷基肼一併含有第 1 有機溶劑。作為第 1 有機溶劑，例如，可使用芳香族烴系溶劑及酯系溶劑中之至少任一者。作為芳香族烴系溶劑之具體例，可列舉：苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯等。又，作為酯系溶劑之具體例，可列舉：乙酸乙酯、乙酸丁酯、碳酸二甲酯等。該等有機溶劑中較佳為甲苯、二甲苯、及乙酸乙酯。

【0029】 第 2 反應液中，與通式(2)所表示之醯基乙酸酯衍生物一

有機溶劑適度地稀釋之狀態下與烷基胼進行反應，可提高反應選擇性。

【0033】 進而，使第 1 有機溶劑於第 1 有機溶劑與第 2 有機溶劑之合計(有機溶劑之合計)中所占之量為 40~95 質量%，較佳為 65~92 質量%，進而較佳為 67~90 質量%。即，藉由使第 1 反應液中所含有之烷基胼與第 2 反應液中所含有之醯基乙酸酯衍生物於各自適度地稀釋之狀態下相互接觸而進行反應，可提高反應選擇性。如此，藉由適當地控制所使用之有機溶劑之量，即便未於鹼之存在下使烷基胼與醯基乙酸酯衍生物進行反應，亦可高選擇性地生成兩種位置異構物中作為目標之位置異構物之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯。

【0034】 再者，本發明之製造方法中，並非一下子對第 1 反應液添加第 2 反應液，而係由滴加等方法而花費適度之時間逐漸地添加。藉此，可更高選擇性地生成目標之 1-取代-3-氟烷基吡啶-4-羧酸酯。具體而言係歷時 0.5~30 小時對第 1 反應液添加含有醯基乙酸酯衍生物之第 2 反應液，較佳為歷時 1~25 小時進行添加。若添加所需之時間未滿 0.5 小時，則反應選擇性會降低。另一方面，雖然添加所需之時間亦可超過 30 小時，但有反應選擇性之提高效果達到極限之傾向。再者，第 2 反應液中所含有之醯基乙酸酯衍生物之量相對於第 1 反應液中之烷基胼通常為 0.8~1.2 莫耳當量，較佳為 0.85~1.15 莫耳當量。

【0035】 反應步驟中之反應溫度較佳為設為-5~80℃，進一步較佳為設為 0~60℃。若反應溫度未滿-5℃，則有反應變得不易進行之傾向。另一方面，若反應溫度超過 80℃，則有反應選擇性降低之傾向。藉由將反應溫度控制於上述範圍內，可進一步提高產率及反應選擇性。

【0036】 根據上述反應步驟，可高選擇性地且以高產率生成上述通式(3)與上述通式(4)所表示之兩種位置異構物中之上述通式(3)所表

示之位置異構物(目標化合物)。因此，只要於反應步驟之後按照通常之有機合成之方法進行萃取操作等，則可獲得高純度之目標化合物。再者，於欲獲得更高純度之目標化合物之情形時，亦可視需要進行再結晶、洗淨、蒸餾等。

[實施例]

【0037】 以下，根據實施例具體地說明本發明，但本發明不限定於該等實施例。再者，實施例、比較例中之「份」及「%」只要未特別說明則為質量基準。

【0038】

(實施例 1)

於具備溫度計及攪拌機之 100 mL 四口燒瓶中加入甲苯 49.55 g、及 13.5%單甲基胍水溶液 15.92 g(0.047 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 16 小時將下述式(2-1)所表示之 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 8.88 g(0.040 mol)與甲苯 9.95 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，於內溫 5°C 下進而攪拌 1 小時。對將水層與甲苯層進行分液而獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 7.98 g(產率 92.8%)。藉由高效液相層析法(HPLC，High Performance Liquid Chromatography)分析所獲得之白色結晶，利用絕對校準曲線法進行定量，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 97.4：2.6(HPLC 面積比)。再者，將 HPLC 圖表示於圖 1 中。又，將 HPLC 之條件示於以下。

- 管柱：商品名「Inertsil ODS-3」(4.6×150 mm，GL Science 公司製造)

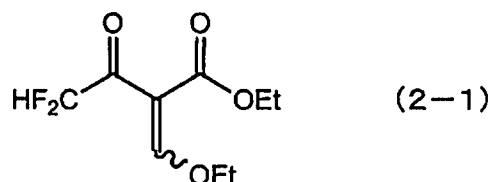
- 溫度：40°C

- 流速：1.0 mL/min
- 流動相：A 液；乙腈，B 液；0.2 體積%乙酸水溶液，A：B = 45：

55

- 檢測器(波長)：220 nm

【0039】



【0040】 將所獲得之白色結晶 7.00 g 添加至 30 mL 之附有側管之茄型燒瓶中，加入庚烷 10 g 及丙酮 1.7 g 之後，一面利用磁攪拌器進行攪拌一面加溫至 70°C 而使白色結晶溶解。停止加溫而緩慢地空氣冷卻至 25°C，結果析出白色結晶。將所析出之白色結晶進行減壓過濾之後，進行減壓乾燥，獲得 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 5.99 g。將所獲得之白色結晶之 ¹H-NMR 之分析結果示於以下。

¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.31 (q, J = 7.2, 2H), 7.11 (t, J = 54, 1H), 7.90 (s, 1H)

【0041】

(實施例 2)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 4.45 g、及 8.8%單甲基胍水溶液 12.0 g(0.022 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 4 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯之 50% 甲苯溶液 8.90 g(0.02 mol)滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結

晶 3.90 g(產率 95.5%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 94.1 : 5.9。

【0042】

(實施例 3)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 8.60 g、及 8.8%單甲基胼水溶液 12.0 g(0.022 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 4 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯之 34% 甲苯溶液 13.1 g(0.02 mol)滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 3.95 g(產率 96.7%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 94.1 : 5.9。

【0043】

(實施例 4)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 18.00 g、及 13.1%單甲基胼水溶液 8.00 g(0.022 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 24 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯之 34% 甲苯溶液 13.10 g(0.02 mol)滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 4.00 g(產率 98.0%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 98.9 : 1.1。

【0044】

(實施例 5)

於具備溫度計及攪拌機之 100 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 24.8 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 7.96 g(0.023 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 0.5 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g(Net4.44 g, 0.020 mol)及甲苯 4.92 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 3.68 g(產率 90.0%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 91.5 : 8.5。

【0045】

(實施例 6)

於具備溫度計及攪拌機之 100 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 24.8 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 7.96 g(0.023 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 50°C 下歷時 22 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g(Net4.44 g, 0.020 mol)及甲苯 4.97 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之黃色油 3.86 g(產率 94.5%)。利用高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之黃色油，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 94.2 : 5.8。

【0046】

(實施例 7)

於具備溫度計及攪拌機之 100 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 24.8 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 7.96 g(0.023 mol)，開始攪拌。使用定量

泵於內溫 5°C 下歷時 1 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g (Net 4.44 g, 0.020 mol) 及甲苯 4.97 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 3.86 g (產率 94.5%)。藉由高效液相層析法 (HPLC) 分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比 (異構物比) 為 97.6 : 2.4。

【0047】

(實施例 8)

於具備溫度計及攪拌機之 200 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 79.92 g、及 13.5% 單甲基胼水溶液 7.96 g (0.023 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 18 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g (Net 4.44 g, 0.020 mol) 及甲苯 8.88 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包括 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 4.00 g (產率 98.0%)。藉由高效液相層析法 (HPLC) 分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比 (異構物比) 為 98.9 : 1.1。

【0048】

(實施例 9)

於具備溫度計及攪拌機之 300 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 155.40 g、及 13.5% 單甲基胼水溶液 7.96 g (0.023 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 23 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g (Net 4.44 g, 0.020 mol) 及甲苯 22.20 g 之混合溶液滴加至其中。滴

加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 4.04 g(產率 99.0%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 99.0 : 1.0。

【0049】

(實施例 10)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入乙酸乙酯 24.78 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 7.96 g(0.023 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 16 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g(Net4.44 g, 0.020 mol)及乙酸乙酯 4.97 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與乙酸乙酯層進行分液。對所獲得之乙酸乙酯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之淡黃色結晶 3.91 g(產率 95.8%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之淡黃色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 94.7 : 5.3。

【0050】

(實施例 11)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入鄰二甲苯 24.8 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 7.96 g(0.023 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 22 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g(Net4.44 g, 0.020 mol)及鄰二甲苯 4.97 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與鄰二甲苯層進行分液。對所獲得之鄰二甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-

甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之橙黃色結晶 3.59 g(產率 87.9%)。利用高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之橙黃色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 94.5 : 5.5。

【0051】

(實施例 12)

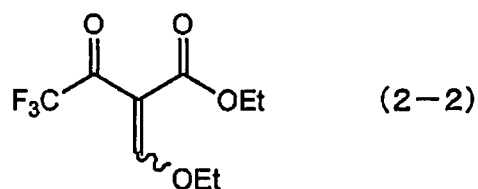
於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 8.60 g、及 35%單乙基胼水溶液 3.78 g(0.022 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 4 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯之 34% 甲苯溶液 13.1 g(0.02 mol)滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-乙基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-乙基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 4.15 g(產率 95.1%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 96.5 : 3.5。

【0052】

(實施例 13)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 8.60 g 及 8.8%單甲基胼水溶液 12.0 g(0.022 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 4 小時將下述式(2-2)所表示之 2-乙氧基亞甲基-4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯之 34%甲苯溶液 14.1 g(0.02 mol)滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-三氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-三氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 4.30 g(產率 96.8%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 96.1 : 3.9。

【0053】



【0054】

(實施例 14)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 8.60 g、及 35%單乙基胼水溶液 3.78 g(0.022 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 4 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯之 34% 甲苯溶液 14.1 g(0.02 mol)滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-乙基-3-三氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-乙基-5-三氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之白色結晶 4.50 g(產率 95.3%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之白色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 96.4 : 3.6。

【0055】

(比較例 1)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 24.8 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 7.96 g(0.023 mol)，開始攪拌。於內溫 5°C 下歷時 5 分鐘將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.92 g(Net 4.44 g, 0.020 mol)及甲苯 4.97 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，將水層與甲苯層進行分液。對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之黃橙色結晶 4.04 g(產率 81.9%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之黃橙色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為

83.7 : 16.3。再者，將 HPLC 圖表示於圖 2 中。

【0056】

(比較例 2)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入 35%單甲基胼水溶液 2.90 g(0.022 mol)，開始攪拌。於內溫 5°C 下歷時 5 分鐘將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.45 g 滴加至其中。滴加結束後，將水層進行分液而去除，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之赤褐色油 3.6 g(產率 45%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之赤褐色油，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 77.8 : 22.2。

【0057】

(比較例 3)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 0.89 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 15.92 g(0.046 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C 下歷時 1 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 9.84 g(Net 8.88 g, 0.040 mol)及甲苯 0.89 g 之混合溶液滴加至其中。再者，滴加結束時於反應液中析出有奶油色之結晶。滴加結束後使反應液恢復至室溫，結果結晶溶解而成為乳膠。添加甲苯 10 g 而進行萃取，對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之橙黃色結晶 7.73 g(產率 65.7%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之橙黃色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 89.0 : 11.0。

【0058】

(比較例 4)

於具備溫度計及攪拌機之 50 mL 之四口燒瓶中，加入甲苯 0.89 g、及 13.5%單甲基胼水溶液 15.92 g(0.046 mol)，開始攪拌。使用定量泵於內溫 5°C下歷時 24 小時將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 9.84 g(Net8.88 g, 0.040 mol)及甲苯 0.89 g 之混合溶液滴加至其中。再者，滴加結束時於反應液中析出有奶油色之結晶。滴加結束後使反應液恢復至室溫，結果結晶溶解而成為乳膠。添加甲苯 10 g 而進行萃取，對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之橙黃色結晶 6.98 g(產率 70.4%)。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之橙黃色結晶，結果前者與後者之生成比(異構物比)為 85.0 : 15.0。

【0059】

(比較例 5)

於具備溫度計及攪拌機之 100 mL 之四口燒瓶中，加入水 8.67 g、48%氫氧化鈉水溶液 1.68 g、及 35%單甲基胼水溶液 4.08 g(0.031 mol)，開始攪拌。於內溫 50°C下歷時 5 分鐘將 2-乙氧基亞甲基-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 4.44 g(0.020 mol)及甲苯 38.5 g 之混合溶液滴加至其中。滴加結束後，於內溫 50°C下攪拌 10 分鐘。繼而，將水層與甲苯層進行分液，對所獲得之甲苯層進行減壓乾燥，獲得包含 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯與 1-甲基-5-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之黃白色結晶 2.94 g。藉由高效液相層析法(HPLC)分析所獲得之黃白色結晶，利用絕對校準曲線法進行定量，結果產率為 72.0%，前者與後者之生成比(異構物比)為 99.1 : 0.9。再者，藉由 HPLC 對進行分液而獲得之水層進行分析，結果以產率 23.7%含有作為 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸乙酯之水解生成物之 1-甲基-3-二氟甲基吡啶-4-羧酸。

【0060】 將匯總上述實施例 1~14 及比較例 1~5 之反應條件等、產率、及異構物比者示於表 1 及 2 中。

【0061】 [表 1]

	第 1 反應液				第 2 反應液							第 1 有機溶劑+第 2 有機溶劑(g)
	烷基肼		第 1 有機溶劑		醯基乙酸酯衍生物				第 2 有機溶劑			
	R ₁	量(g)	種類	量(g)	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	量(g)	種類	量(g)	
實施例 1	Me	2.15	甲苯	49.55	F	H	Et	Et	8.88	甲苯	9.95	59.5
實施例 2	Me	1.05	甲苯	4.45	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	4.45	8.9
實施例 3	Me	1.05	甲苯	8.60	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	8.65	17.3
實施例 4	Me	1.05	甲苯	18.00	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	8.65	26.7
實施例 5	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.92	29.7
實施例 6	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.97	29.8
實施例 7	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.97	29.8
實施例 8	Me	1.07	甲苯	79.92	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	8.88	88.8
實施例 9	Me	1.07	甲苯	155.40	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	22.20	177.6
實施例 10	Me	1.07	乙酸乙酯	24.78	F	H	Et	Et	4.44	乙酸乙酯	4.97	29.8
實施例 11	Me	1.07	鄰二甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	鄰二甲苯	4.97	29.8
實施例 12	Et	1.32	甲苯	8.60	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	8.65	17.3
實施例 13	Me	1.05	甲苯	8.60	F	F	Et	Et	4.79	甲苯	9.31	17.9
實施例 14	Et	1.32	甲苯	8.60	F	F	Et	Et	4.79	甲苯	9.31	17.9
比較例 1	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.92	29.7
比較例 2	Me	1.01	-	-	F	H	Et	Et	4.45	-	-	-
比較例 3	Me	2.15	甲苯	0.89	F	H	Et	Et	8.88	甲苯	0.89	1.8
比較例 4	Me	2.15	甲苯	0.89	F	H	Et	Et	8.88	甲苯	0.89	1.8
比較例 5 ^{*1}	Me	1.43	-	-	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	38.50	38.5

*1：於 NaOH 存在下進行反應

【0062】 [表 2]

	(第 1 有機溶劑 + 第 2 有機溶劑)/醯基乙酸酯衍生物 (倍)	第 1 有機溶劑 / (第 1 有機溶劑 + 第 2 有機溶劑) (%)	滴加時間(h)	溫度 (°C)	產率 (%)	異構物比(%)	
						*1	*2
實施例 1	6.7	83.3	16	5	92.8	97.4	2.6
實施例 2	2.0	50.0	4	5	95.5	94.1	5.9
實施例 3	3.9	49.9	4	5	96.7	96.9	3.1
實施例 4	6.0	67.5	24	5	98.0	98.9	1.1
實施例 5	6.7	83.5	0.5	5	90.0	91.5	8.5
實施例 6	6.7	83.2	22	50	94.5	94.2	5.8
實施例 7	6.7	83.2	1	5	94.5	97.6	2.4
實施例 8	20.0	90.0	18	5	98.0	98.9	1.1
實施例 9	40.0	87.5	23	5	99.0	99.0	1.0
實施例 10	6.7	83.4	16	5	95.8	94.7	5.3
實施例 11	6.7	83.5	22	5	87.9	94.5	5.5
實施例 12	3.9	49.9	4	5	95.1	96.5	3.5
實施例 13	3.7	48.0	4	5	96.8	96.1	3.9
實施例 14	3.7	48.0	4	5	95.3	96.4	3.6
比較例 1	6.7	83.5	0.08	5	81.9	83.7	16.3
比較例 2	-	-	0.08	5	45.0	77.8	22.2
比較例 3	0.2	50.0	1	5	65.7	89.0	11.0
比較例 4	0.2	50.0	24	5	70.4	85.0	15.0
比較例 5	8.7	-	0.08	50	72.0	99.1	0.9

*1 : 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯

*2 : 1-取代-5-氟烷基吡唑-4-羧酸酯

(產業上之可利用性)

【0063】 本發明之製造方法可較佳地用作工業性地製造作為醫藥品及農藥之合成中間體等有用之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之方法。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，該 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯係由下述通式(3)所表示，該製造方法包括如下步驟：歷時 0.5~30 小時將含有下述通式(2)所表示之醯基乙酸酯衍生物及第 2 有機溶劑之第 2 反應液添加至含有下述通式(1)所表示之烷基肼及第 1 有機溶劑之第 1 反應液中，於不存在鹼及酸下進行攪拌而使其於-5~80°C 之反應溫度下進行反應；

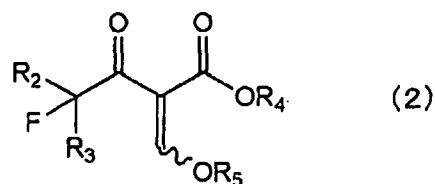
上述第 1 有機溶劑及上述第 2 有機溶劑分別為苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中之至少任一者；

上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計質量相對於上述醯基乙酸酯衍生物之質量為 1~60 倍；

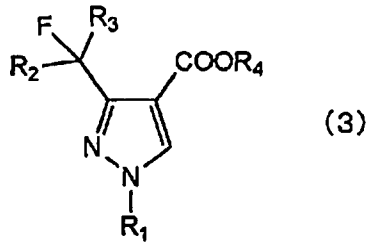
上述第 1 有機溶劑於上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 40~95 質量%；



(上述通式(1)中， R_1 表示可經取代之碳數 1~6 之烷基)



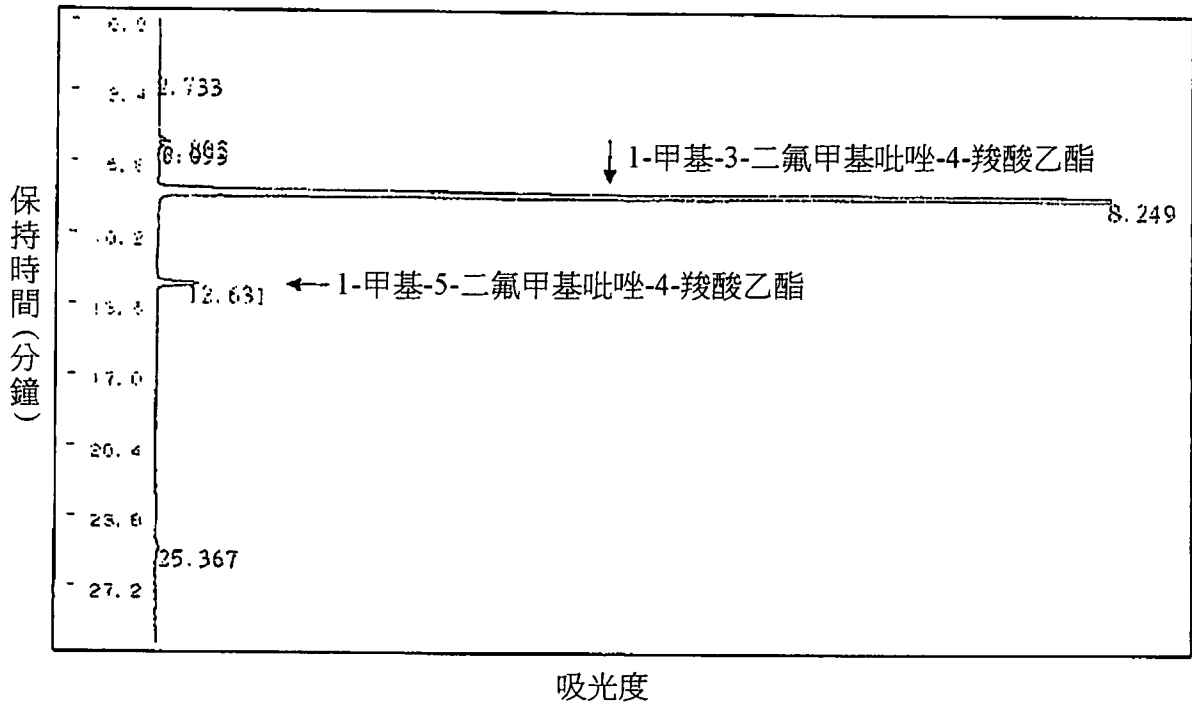
(上述通式(2)中， R_2 表示氫原子或鹵素原子， R_3 表示氫原子、氟原子、或可經氯原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基， R_4 及 R_5 分別獨立地表示碳數 1~6 之烷基)



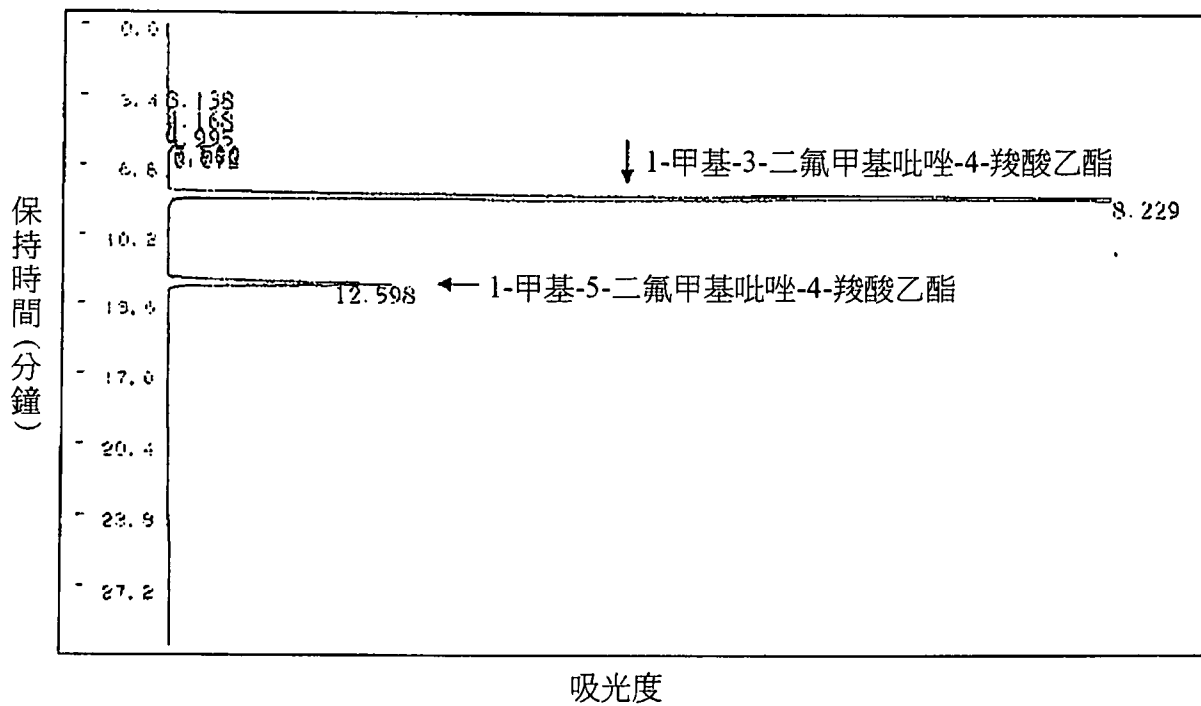
(上述通式(3)中， R_1 表示可經取代之碳數 1~6 之烷基， R_2 表示氫原子或鹵素原子， R_3 表示氫原子、氟原子、或可經氫原子或氟原子取代之碳數 1~12 之烷基， R_4 表示碳數 1~6 之烷基)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 1 有機溶劑於上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計中所占之量為 65~92 質量%。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 1 有機溶劑及上述第 2 有機溶劑分別為甲苯、二甲苯、及乙酸乙酯中之至少任一者。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 1 有機溶劑與上述第 2 有機溶劑之合計質量相對於上述醯基乙酸酯衍生物之質量為 5~60 倍。
5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯之製造方法，其中，上述第 2 反應液中所含有之上述醯基乙酸酯衍生物之量相對於上述烷基肼為 0.8~1.2 莫耳當量。

圖式



吸光度
圖1



吸光度
圖2