



(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 I482764 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099124077

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 22 日

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

(30)優先權：2009/07/23 歐洲專利局 09166238.7

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE
AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：沛森克 索吉 PAZENOK, SERGII (UA)；呂 諾伯特 LUI, NORBERT (DE)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

US 7038057B2

審查人員：蔡雨靜

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

製備經芳基取代吡唑之方法

PROCESS FOR PREPARING ARYL-SUBSTITUTED PYRAZOLES

(57)摘要

本發明係有關用於製備經 1-芳基取代之吡唑之方法，該方法包括使烷氧基烯酮類和烯胺酮類與芳基肼衍生物反應，得到經 1-芳基取代之二氫-1H-吡唑，其經除去水之進一步反應，得到經 1-芳基取代之三鹵甲基吡唑，及其進一步處理。

The present invention relates to a process for preparing 1-aryl-substituted pyrazoles, comprising the reaction of alkoxy enones and enamino ketones with arylhydrazine derivatives to give 1-aryl-substituted dihydro-1H-pyrazoles, the further reaction thereof with elimination of water to give 1-aryl-substituted trihalomethylpyrazoles, and the further processing thereof.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99126077

※申請日：99-07-22

※IPC 分類：

C07D 401/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備經芳基取代吡唑之方法

PROCESS FOR PREPARING ARYL-SUBSTITUTED PYRAZOLES

二、中文發明摘要：

本發明係有關用於製備經 1-芳基取代之吡唑之方法，該方法包括使烷氧基烯酮類和烯胺酮類與芳基肼衍生物反應，得到經 1-芳基取代之二氫-1H-吡唑，其經除去水之進一步反應，得到經 1-芳基取代之三鹵甲基吡唑，及其進一步處理。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for preparing 1-aryl-substituted pyrazoles, comprising the reaction of alkoxy enones and enamino ketones with arylhydrazine derivatives to give 1-aryl-substituted dihydro-1H-pyrazoles, the further reaction thereof with elimination of water to give 1-aryl-substituted trihalomethylpyrazoles, and the further processing thereof.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關用於製備經 1-(芳基)-取代吡唑之方法，該方法包括使烷氧基烯酮類和烯胺酮類與肼衍生物反應，得到經 1-(芳基)-取代之二氫-1H-吡唑，其經除去水之進一步反應，得到經 1-(芳基)-取代之三鹵甲基吡唑，及其進一步處理。

【先前技術】

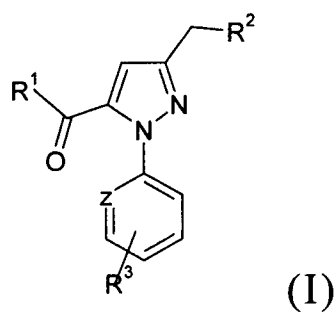
經 1-(芳基)-取代之吡唑與 1H-吡唑係用於製備鄰胺苯甲醯胺類(anthranilamides)(其具有作為殺昆蟲劑之用途)之有價值的中間物。

使 1,3-二羰基類或對應之 1,3-雙-親電子試劑與單烷基-或單芳基肼反應以形成吡唑已見述於文獻(Synthesis 2004, N1. pp 43-52)。然而，據記述，於單烷基-或單芳基肼之情形下，其結果為位向異構性(regioisomeric)吡唑類之混合物(Tetrahedron 59 (2003), 2197-2205; Martins et al., T. L. 45 (2004) 4935)。嘗試獲得專一位向異構物均告失敗(JOC 2007, 72822 8243-8250)。製備三氟甲基吡唑類之方法同樣見述於文獻(WO 2003/016282)；經(雜)芳基取代吡唑之製法同樣見述於文獻(WO 2007/144100)，其中該對應之吡唑類係以 DIBAL 或 LiAlH_4 還原二酯類獲得。然而，需要的溫度很低，且使用 DIBAL 很不經濟。

【發明內容】

因此本發明之目的在於提供新穎、經濟可行之製備經 1-(芳基)-取代之吡唑及經 1-(芳基)-取代之二氫-1H-吡唑之方法，該方法未具上述缺點，且係以甚至就工業規模而言亦可以特別有效且簡易方式進行著稱之方法。

根據本發明，藉由製備通式(I)之經 1-芳基取代吡唑衍生物之方法達成該目的：



其中

R^1 為羥基、烷氧基、芳氧基、鹵素、

R^1 較佳為羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵素，

R^1 更佳為羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基，

R^2 為羥基、烷氧基、芳基烷氧基、烷硫基、鹵素、 $O-C(=O)$ 烷基、 $O-C(=O)O$ -烷基、 $C(=O)$ 鹵烷基、 OSO_2 烷基、 OSO_2 -鹵烷基、 OSO_2 -芳基，

R^2 較佳為羥基、鹵素、 $O-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基，

R^2 更佳為羥基、 $OC(=O)CH_3$ ，

R^3 為 H、鹵素、CN、 NO_2 、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵

基環烷基、烷基、鹵烷基、烷胺基、二烷胺基、
環烷胺基，

R^3 較佳為 H、鹵素、CN、NO₂、(C₁-C₆)-烷基、鹵基(C₁-C₆)-
烷基、(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基，

R^3 更佳為 F、氯、溴、碘、CN、(C₁-C₄)-烷基、鹵基(C₁-C₄)-
烷基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基，

R^3 最佳為氟、氯、溴、碘，

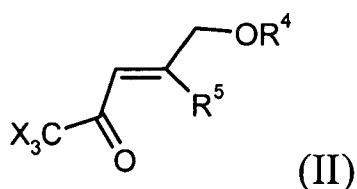
R^3 尤佳為氯，

Z 為 CH、N，

Z 較佳及更佳為 N，

其特徵為

使式(II)之烷氧烯酮類和烯胺酮類



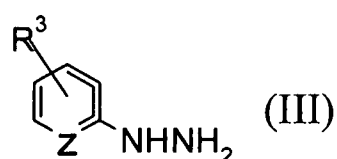
其中

R^4 為 H、烷基、芳烷基、-C(=O)烷基、C(=O)鹵烷基、
-C(=O)O-烷基、SO₂ 烷基、SO₂-鹵烷基、SO₂-芳基，

X 為氟、氯、溴、碘，

R^5 為烷氧基、二烷胺基、環烷胺基、硫烷基，或為可視

情況含有 1-3 個選自 O、N、S 組群之雜原子之環烷基，
與式(III)之芳基肼反應

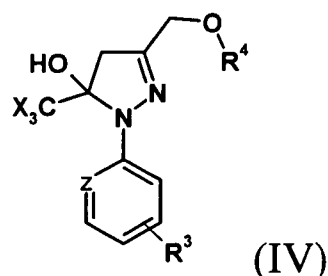


其中

R^3 為 H、鹵素、CN、NO₂、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵基環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基、環烷胺基，

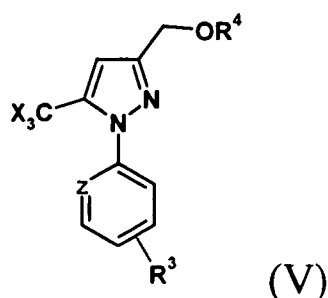
Z 為 CH、N，

以得到式(IV)之經 1-芳基取代之二氫-1H-吡唑



其中 X、 R^3 、 R^4 、Z 各如上文所定義，

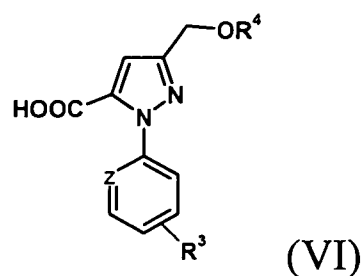
後者不需要先行單離，視情況進一步除去水，轉化成式(V)
之經 1-芳基取代之三氫甲基吡唑



其中 X 、 R^3 、 R^4 、 Z 各如上文所定義，

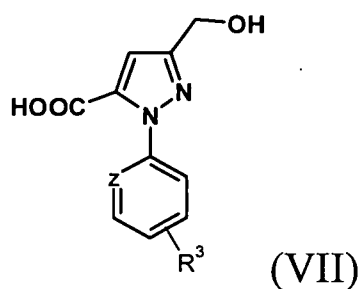
通式(V)之彼等化合物

於添加例如 HCl 、 H_2SO_4 或鹼下，轉化成式(VI)之吡唑羧酸



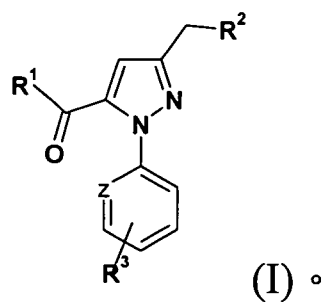
其中 R^3 、 R^4 、 Z 各如上文所定義，

後者於卸除 R^4 基團後，轉化成式(VII)之羥甲基吡唑酸



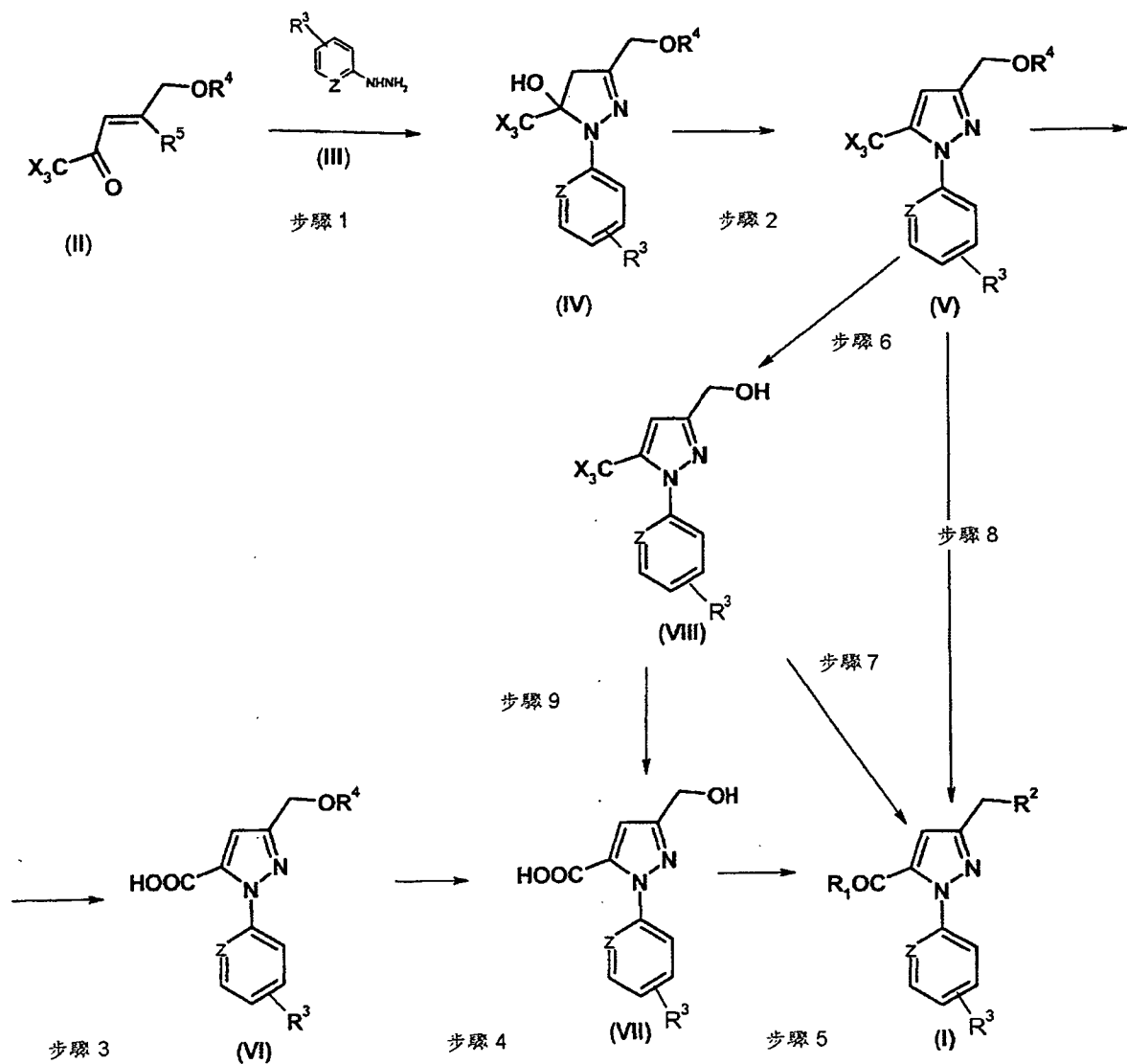
其中 R^3 、 Z 如上文所定義，及

使後者轉化成式(I)化合物



更具體而言，本發明反應係以使用價錢不貴之原料如烷氧烯例如烷氧丙烯、鹽基氯及芳基肼著稱，及以甚至就工業規模而言亦可以特別有效且簡易方式進行之方法著稱。

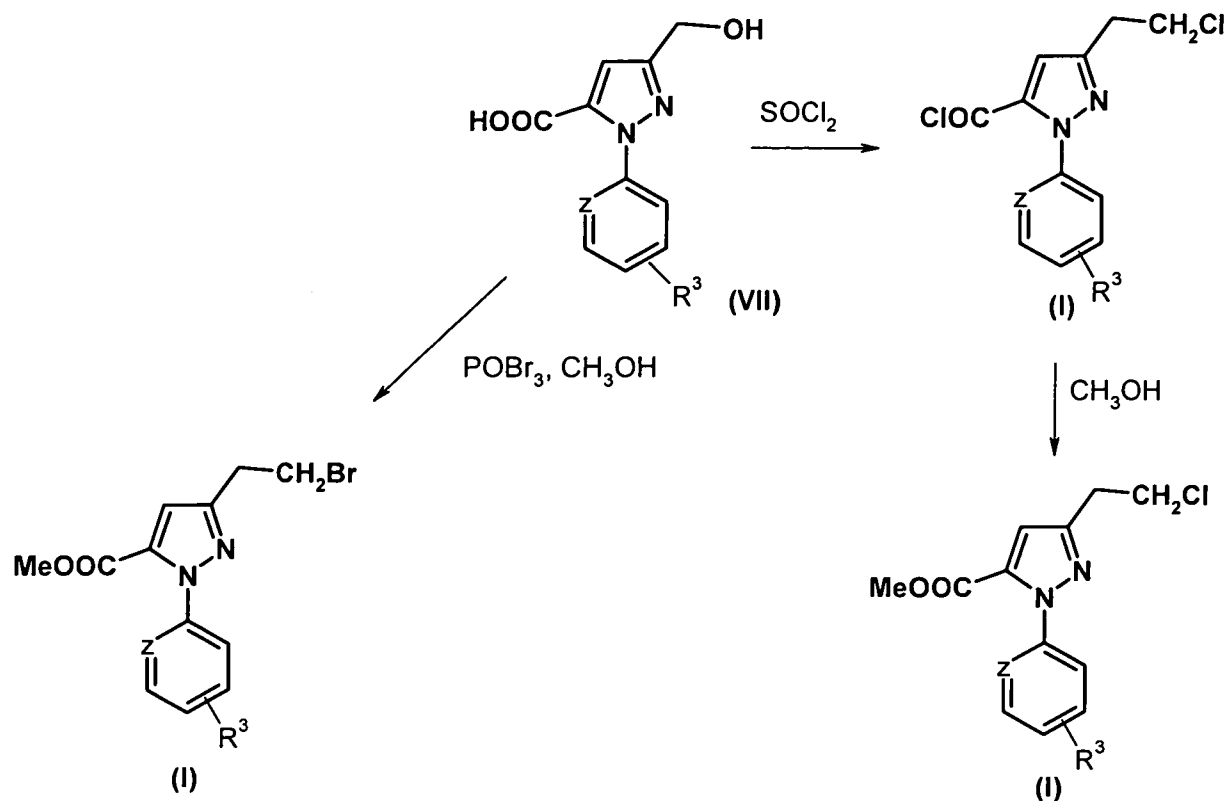
根據本發明之方法可以下述反應圖式(I)說明：



反應圖式(I)

其中 X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Z 各如上文所定義。

式(VII)化合物成為式(I)化合物之轉化反應係利用習知方法進行，茲使用下述反應圖式(II)舉例說明。



其中 R^3 、Z 各如上文所定義。

反應圖式(II)

一般定義

除非另行定義，否則關於本發明之“鹵素”(X)一詞涵蓋選自由氟、氯、溴與碘組成之組群之彼等元素，優先考慮使用氟、氯與溴，特別優先考慮使用氟與氯。經取代之基團可為經單取代或多取代，以及在多取代之情形下，諸取代基可相同或不同。

經一或多個鹵原子(-X)取代之烷基(=鹵烷基)為，例如，選自三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CHF_2)、 CCl_3 、 CFCl_2 、 CF_3CH_2 、 ClCH_2 、 CF_3CCl_2 。

除非另行定義，否則關於本發明之烷基基團為線型或分支之烴基團。

烷基及 C_1 - C_{12} -烷基之定義涵蓋，例如，甲基、乙基、正-、異-丙基、正-、異-、第二-與第三-丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一基、正十二基之意義。

除非另行定義，否則關於本發明之環烷基基團係可視情況含有 1-3 個選自 O、N、S 組群之雜原子之環狀飽和烴基團。

除非另行定義，否則關於本發明之芳基基團係 C_6 - C_{10} 芳族烴基團，及可具有選自 O、N、P 與 S 之一、二或多個雜原子及可視情況經另外基團取代之芳族烴基團。

除非另行定義，否則關於本發明之芳烷基基團及芳基烷氧基基團係經芳基基團取代及可具有伸烷基之烷基或烷氧基基團。具體而言，芳烷基之定義涵蓋，例如，苄基與苯乙基之意義；以及芳基烷氧基之定義涵蓋，例如，苄氧基之意義。

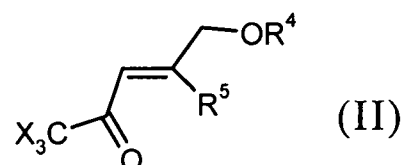
除非另行定義，否則關於本發明之烷基芳基基團(烷芳基基團)及烷基芳氧基基團係經烷基基團取代且可具有 C_{1-8} -伸烷基及於芳基骨架或芳氧基骨架中可具有選自 O、N、P 與 S 之一或多個雜原子之芳基基團或芳氧基基團。

適當時，本發明化合物可呈不同的可能異構物型(尤其

是立體異構物，例如，E 與 Z、疊同(threo)與對映型(erythro)、及光學異構物、以及適當時之互變異構物)之混合物存在。本發明揭示並請求該等 E 與 Z 異構物、疊同與對映型異構物、及光學異構物、彼等異構物之任何期望混合物以及可能之互變異構物型。

式(II)之烷氧烯酮類和烯胺酮類

施行根據本發明方法中作為起始物質用之烯酮類由下式(II)作一般定義



其中 X 為氟、氯、溴、碘，較佳為氟、氯或 Br，更佳為氯，

R^4 為 H、烷基、芳烷基、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})$ 鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 SO_2 烷基、 SO_2 -鹵烷基、 SO_2 -芳基，

R^4 較佳為芳基(C_1 - C_6)-烷基、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_6)-烷基、 $\text{C}(=\text{O})$ 鹵基(C_1 - C_6)-烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -(C_1 - C_6)-烷基、 $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6)-烷基、 SO_2 苯基、 SO_2 -鹵基(C_1 - C_6)-烷基，

R^4 更佳為 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_6)-烷基、 $\text{C}(=\text{O})$ 鹵基(C_1 - C_6)-烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -(C_1 - C_6)-烷基、 $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6)-烷基，

R^4 最佳為 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_6)-烷基、 $\text{C}(=\text{O})$ 鹵基(C_1 - C_6)-烷基，

R^4 尤佳為 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ，

R^5 為烷氧基、二烷基胺基、環烷基胺基、硫烷基，或為可視

情況含有 1-3 個選自 O、N、S 組群之雜原子之環烷基，

R⁵ 較佳為(C₁-C₆)-烷氧基、二(C₁-C₆)-烷胺基、嗎啉基、硫烷基，

R⁵ 更佳為(C₁-C₄)-烷氧基，

R⁵ 最佳為甲氧基。

根據本發明適當之式(II)烷氧烯酮類和烯胺酮類之實例為

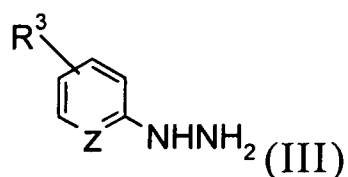
乙酸 5,5,5-三氯-2-甲氧基-4-酮基戊-2-烯-1-基酯、1,1,1-三氯-5-羥基-4-甲氧基戊-3-烯-2-酮、5-(苄氧基)-1,1,1-三氯-4-甲氧基戊-3-烯-2-酮、乙酸 5,5,5-三氯-2-甲氧基-4-酮基戊-2-烯-1-基酯、三氯乙酸(2Z)-5,5,5-三氯-2-甲氧基-4-酮基戊-2-烯-1-基酯。

除了式(II)中 X 為 Cl、R⁴ 為苯基及 R⁵ 為甲氧基之化合物已見述於文獻(參見 Synthesis 2001, 13, 1959)外，式(II)化合物係新穎化合物。

式(II)化合物，舉例而言，可利用於特定反應條件下，使 5-溴-1,1,1-三鹵基-4-烷氧基戊-3-烯-2-酮與適當 O-親核劑反應而製備。

通式(III)之芳基胼類

根據本發明所用之胼基吡啶類係通式(III)之化合物



其中

R^3 為 H、鹵素、CN、 NO_2 、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵基環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、二胺基、環胺基，

R^3 較佳為 H、鹵素、CN、 NO_2 、 (C_1-C_6) -烷基、鹵基 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基，

R^3 更佳為 F、氯、溴、碘、CN、 (C_1-C_4) -烷基、鹵基 (C_1-C_4) -烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基，

R^3 最佳為氟、氯、溴、碘，

R^3 尤佳為氯，

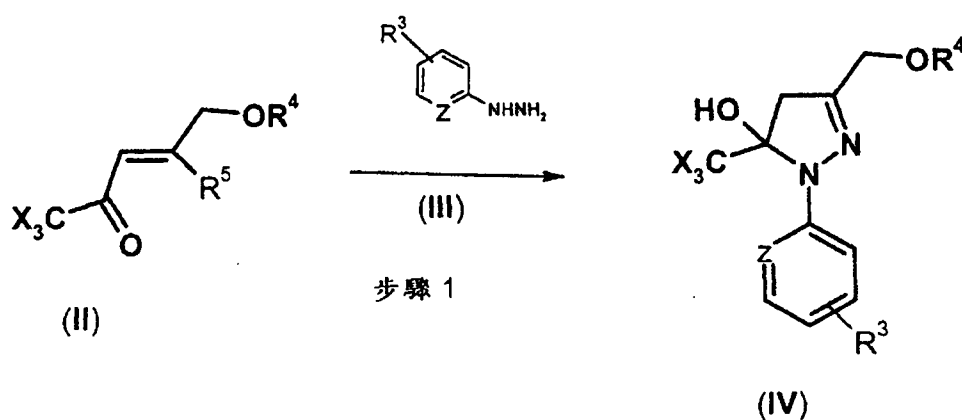
Z 為 CH、N，

Z 較佳及更佳為 N。

根據本發明適當胍基吡啶類之實例為 3-氯-2-胍基吡啶、苯基胍、鄰-及對-氯苯基胍、硝苯基胍、鄰甲苯基胍。

步驟(1)

於本發明方法之第一具體實例中，先使式(II)烷氧烯酮類和烯胺酮類與式(III)芳基胍反應。隨後，使步驟(1)形成之中間物除去水，轉化為式(V)之 5-三鹵甲基吡啶衍生物(步驟 2)。



其中 Z、X、R³、R⁴ 與 R⁵ 各如上文所定義。

令人驚奇地，頃發現式(II)烷氧烯酮類和烯胺酮類與式(III)芳基肼之反應位向選擇性地進行，以得到式(IV)之 1-(芳基)-二氫吡唑醇類(1-(aryl)-dihydropyrazolols)。未觀察到第二個位向異構物。亦已知有機乙酸酯類、磺酸酯類或碳酸酯類與 N-親核劑(例如胺類或肼類)反應，去除該乙酸酯基團、磺酸酯基團或該碳酸酯基團，以得到醯胺類與醯肼類。因此，一般認為令人驚奇地的是，式(II)中 R⁴ 為 C(=O)烷基、C(=O)鹵烷基、-C(=O)O-烷基、SO₂ 烷基、SO₂-鹵烷基、SO₂-芳基之烷氧烯酮類與具強親核性之式(III)芳基肼反應之情形下，僅發生環化反應，且以高產量形成迄今未知之式(IV)之芳基-5-羥基-5-(鹵烷基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基衍生物。

本發明方法步驟(1)較佳為於-20°C 至+100°C 之溫度範圍內，更佳為於-10°C 至+80 °C 之溫度下進行。

本發明方法步驟(1)通常於標準壓力下進行。然而，替代地，亦可能於減壓下操作，俾使除去水和醇。

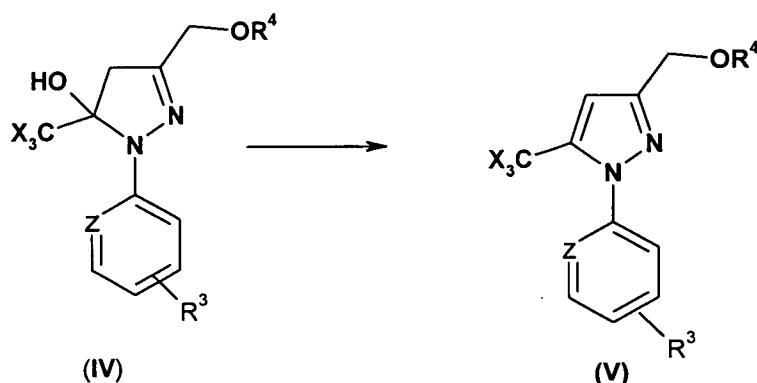
反應時間不具關鍵性，且可根據批次大小及溫度，於數分鐘與數小時間之範圍內選定。

施行本發明方法步驟時，1 莫耳式(II)烯酮係與 0.8 莫耳至 1.5 莫耳，較佳為 0.9 莫耳至 1.2 莫耳，更佳為等莫耳量之式(III)芳基肼反應。

適當溶劑為，舉例而言，脂族、脂環族或芳族烴例如石油醚、正己烷、正庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘；及鹵化烴例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷；醚類例如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁基醚、甲基第三戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷、1,2-二乙氧乙烷或苯甲醚；腈類例如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯甲腈；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺；亞砷類例如二甲亞砷、或砷類例如環丁砷(sulpholane)；醇類例如甲醇、乙醇、異丙醇。特別優先考慮使用甲苯、乙醇、甲基第三丁基醚、THF、乙腈。形成之芳基-5-羥基-5-(鹵烷基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]衍生物不需於隨後除去水之步驟(2)中先行處理即可使用。於若干情形下，水之去除實際上發生於環化反應期間。

替代地，彼等中間物可以適當處理步驟進行單離及視情況進一步純化。然後可於稍後階段除去水。

步驟 2. 除去水



其中 Z、X、R³、R⁴ 各如上文所定義。

欲除去水時，可用下述試劑：H₂SO₄、CF₃COOH、PivCl、POCl₃、多磷酸、SOCl₂、(CH₃CO)₂O、(CF₃CO)₂O、草醯氯、光氣及二光氣。

優先考慮(CF₃CO)₂O、亞硫醯氯、草醯氯及光氣。

本發明方法步驟(A)較佳為於-20°C 至+100°C 之溫度範圍內，更佳為於-10°C 至+70°C 之溫度下進行。

本發明方法步驟(2)通常於標準壓力下進行。然而，替代地，亦可能於減壓或加壓下(例如與光氣之反應)操作。亦可能僅熱處理除去水。

反應時間不具關鍵性，且可取決於批次大小及溫度，於數分鐘與數小時間之範圍內選定。

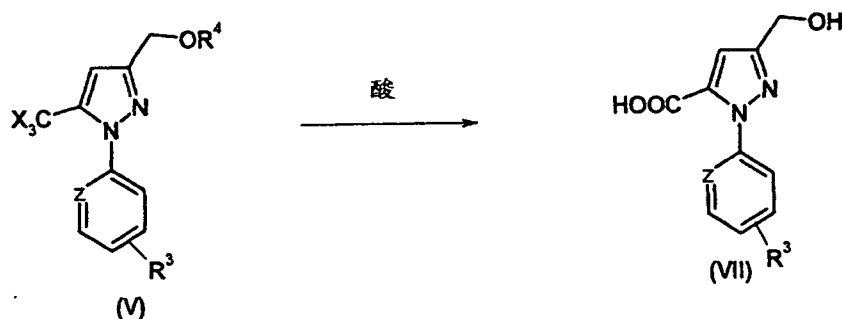
施行本發明方法步驟時，1 莫耳式(IV)之 3-[(烷氧基)甲基]-1-(芳基)-5-(三鹵烷基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-醇係與 0.9 至 2.5 莫耳，較佳為 1 莫耳至 1.8 莫耳，更佳為等莫耳量之脫水劑反應。

適當溶劑為，舉例而言，脂族、脂環族或芳族烴例如

石油醚、正己烷、正庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘；及鹵化烴例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷；醚類例如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁基醚、甲基第三戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷、1,2-二乙氧乙烷或苯甲醚；腈類例如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯甲腈；酮類例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮或環己酮；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺苯、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺；亞砷類例如二甲亞砷、或砷類例如環丁砷。特別優先考慮使用甲基第三丁基醚、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、二氯甲烷、氯苯、環己烷或甲基環己烷，非常特別優先考慮使用甲苯、二甲苯、THF、CH₂Cl₂、二氯乙烷、甲基第三丁基醚。

步驟 3 與 4

於根據本發明方法之較佳具體實例中，係使式(V)之 1-芳基-5-(三鹵甲基)-1H-吡唑直接轉化成式(VII)之 3-(羥甲基)-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸。



其中 Z、X、R³、R⁴ 各如上文所定義。

該反應通常於酸性或鹼性條件下進行。

優先考慮無機酸例如 H_2SO_4 、 HCl 、 HSO_3Cl 、 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。

該反應可利用添加觸媒(例如 FeCl_3 、 AlCl_3 、 BF_3 、 SbCl_3 、 NaH_2PO_4)予以加速。可不添加酸，僅於水中進行反應。

鹼水解係於有機鹼例如三烷胺、烷基吡啶、磷腈類(phosphazines)與 1,8-二吡雙環[5.4.0]十一烯(DBU)；無機鹼例如鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰、鈉或鉀、鹼金屬碳酸鹽(Na_2CO_3 、 K_2CO_3)與乙酸鹽例如 NaOAc 、 KOAc 、 LiOAc 、烷氧化物例如 NaOMe 、 NaOEt 、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu 存在下進行。

本發明之鹵化步驟(A)較佳為於 20°C 至 120°C 之溫度範圍內，更佳為於 30°C 至 110°C 之溫度下進行。

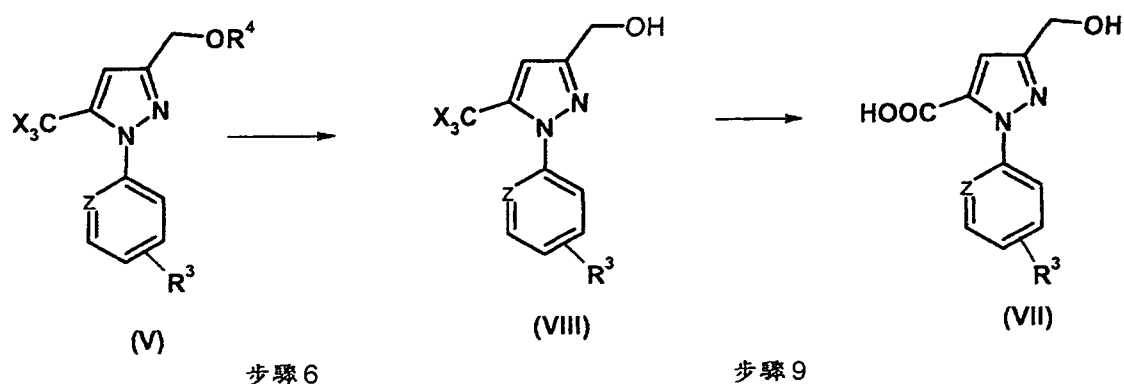
本發明方法步驟(2)通常於標準壓力下進行。然而，替代地，亦可能於減壓或加壓下(例如與 HCl 水溶液於熱壓釜中之反應)操作。

反應時間可，取決於批次大小及溫度，於數分鐘與數小時間之範圍內選定。

步驟 6 與 9

於根據本發明方法之進一步具體實例中，先行卸除 R^4 基團

(步驟 6)；隨後進行三鹵甲基基團之水解(步驟 9)。



其中 Z、X 與 R^3 各如上文所定義。

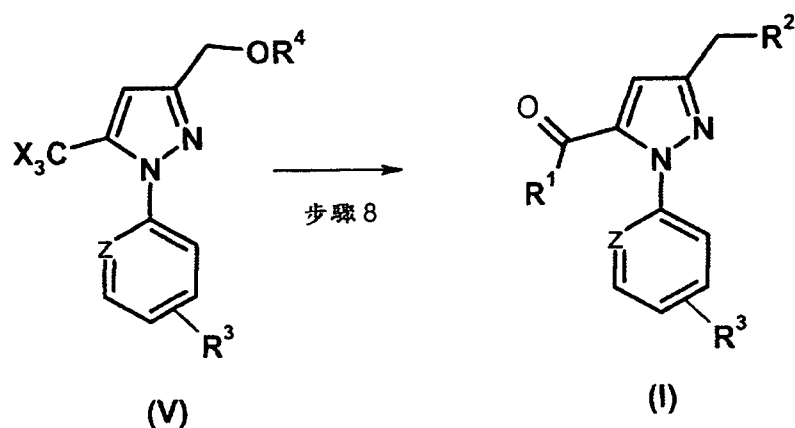
保護基之去除取決於 R^4 基團之定義。若 R^4 為 (C_1-C_6) -烷基或苄基，則去除反應可於 BBr_3 、 HCl 、 HI 、 Me_3SiI 、 $PyHCl$ 、 $FeCl_3$ 、 BF_3 存在下進行；且於苄基之情形下，額外與氫於觸媒存在下進行。乙酸酯、甲磺酸酯或磺酸酯基團通常於酸性或鹼性條件下去除。優先考慮無機酸例如 H_2SO_4 、 HCl 、 HSO_3Cl 、 HF 、 HBr 、 HI 、 H_3PO_4 ，或有機酸例如 CF_3COOH 、對甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸。

該去除反應亦可不需添加酸或鹼而於水中加熱進行。

鹼水解通常以價廉之無機鹼例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、鈉或鉀、鹼金屬碳酸鹽(Na_2CO_3 、 K_2CO_3)、乙酸鹽例如 $NaOAc$ 、 $KOAc$ 、 $LiOAc$ 、烷氧化物例如 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $NaOt-Bu$ 、 $KOt-Bu$ 進行；亦可使用有機鹼例如三烷胺、烷基吡啶、磷腈類與 1,8-二吡雙環[5.4.0]十一烯(DBU)。

步驟 8

若 R^4 為烷基或苄基，則 CX_3 基團可直接轉化為酯基；因而可能使式(V)化合物直接轉化成式(I)化合物(步驟 8)。



其中

X 、 R^3 、 Z 各如上文所定義，

R^1 為 (C_1-C_6) -烷氧基，

R^1 較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基，

R^2 為 (C_1-C_6) -烷氧基、芳基 (C_1-C_6) -烷氧基，

R^2 較佳為芳基 (C_1-C_6) -烷氧基。

欲達彼等目的，係使用例如醇類如甲醇、乙醇、丙醇、或醇/ HCl 、醇/ $FeCl_3$ 、醇/ H_2SO_4 或醇/烷氧化物組合物。

反應步驟 8 可於物質或溶劑中進行；優先考慮於溶劑中進行反應。適當溶劑為，舉例而言，選自由下列組成之群組：水、脂族與芳族烴者，例如正己烷、苯或甲苯，其可被氟與氯原子取代，例如二氯甲烷、二氯乙烷、氟苯、氯苯或二氯苯；醚類例如二乙醚、二苯醚、甲基第三丁基醚、

異丙基乙基醚、二噁烷、二乙二醇二甲醚(diglyme)、二甲基乙二醇、二甲氧乙烷(DME)或 THF；腈類例如甲腈、丁腈或苯腈；醯胺類例如二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基吡咯啉酮(NMP)；或該等溶劑之混合物，特別適當之溶劑為水、乙腈、二氯甲烷。

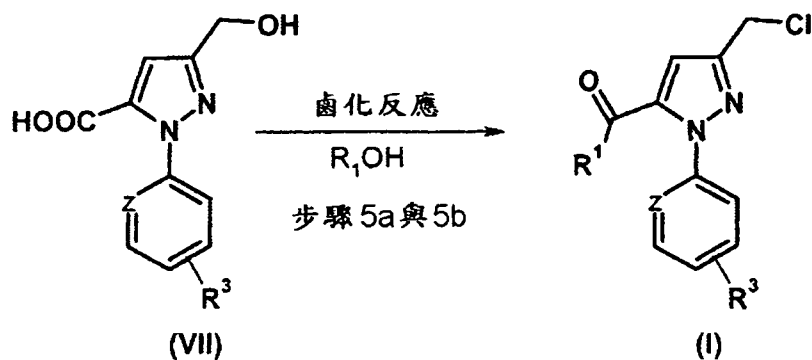
若 OR^4 為 $OC(=O)$ 烷基、 OSO_2 烷基 (式(V)化合物)，則 CX_3 基團可直接轉化為酯基。因此可能使式(V)化合物直接轉化成 $R^2 = OH$ 之式(I)化合物(步驟 8)。

步驟 7

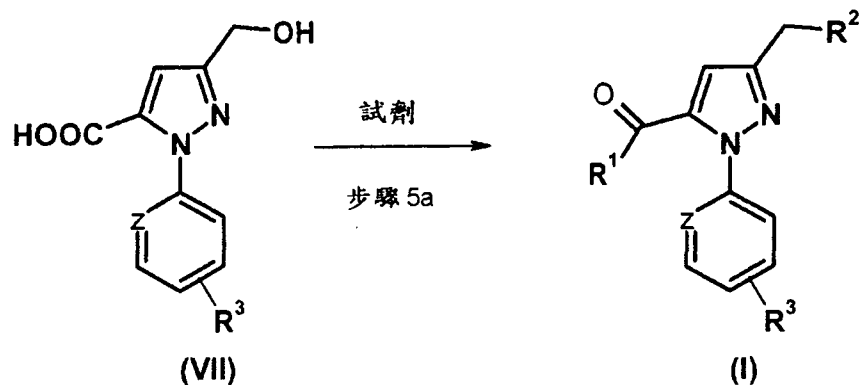
若 OR_4 為 OH (式(VIII)化合物)，則 CX_3 基團可直接轉化為酯基。因而可能使式(VIII)化合物直接轉化成 $R^2 = OH$ 之式(I)化合物(步驟 7)。欲達彼等目的，係使用例如醇類如甲醇、乙醇、丙醇、或醇/ HCl 、醇/ $FeCl_3$ 、醇/ H_2SO_4 或醇/烷氧化物組合物。

步驟 5

施行根據本發明方法所用式(VII)化合物係經二階段方法而轉化成式(I)化合物。



首先，以鹵化劑將式(VII)化合物轉化成對應之醯基鹵。同時，亦發生羥基轉換為鹵素。



其中 R^1 為鹵素及 R^2 為氯、溴、碘。

形成醯基鹵及將羥基轉換為鹵素時，下述試劑較為適當： SOCl_2 、 POCl_3 、草醯氯、光氣、二光氣、 POBr_3 、 PBr_3 、 SF_4 、 $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 PI_3 ；優先考慮 SOCl_2 、草醯氯、 POCl_3 、光氣。

本發明之鹵化步驟(步驟 5a)較佳為於 -20°C 至 $+100^\circ\text{C}$ 之溫度範圍內，更佳為於 -10°C 至 $+70^\circ\text{C}$ 之溫度下進行。

本發明之方法步驟通常於標準壓力下進行。然而，替代地，亦可能於減壓或加壓下操作(例如與光氣之反應)。

反應時間不具關鍵性，且可取決於批次大小及溫度，於數分鐘與數小時間之範圍內選定。

進行本發明方法步驟時，1 莫耳式(VII)之酸係與 1.9 莫耳至 2.5 莫耳，較佳為 1.95 莫耳至 2.2 莫耳，更佳為等莫耳量(2 當量)之鹵化劑反應。

適當溶劑為，舉例而言，脂族、脂環族或芳族烴例如石油醚、正己烷、正庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘；及鹵化烴例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷；腈類例如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯甲腈；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺苯、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺；特別優先考慮使用甲苯、二甲苯、氯苯、正己烷、環己烷或甲基環己烷、二氯甲烷、二氯乙烷；非常特別優先考慮使用甲苯、二甲苯、 CH_2Cl_2 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。

於步驟 5b 中，醯基鹵與醇反應，形成式(I)之酯。

優先考慮例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、環己醇等醇。

本發明之方法步驟較佳為於 -20°C 至 $+100^\circ\text{C}$ 之溫度範圍內，更佳為於 -10°C 至 $+40^\circ\text{C}$ 之溫度下進行。

反應時間不具關鍵性，且可取決於批次大小及溫度，於數分鐘與數小時間之範圍內選定。

進行本發明方法步驟時，1 莫耳式(VII)醯基鹵係與 1 至 3 當量，較佳為 1 當量醇反應。反應可於醇中以醇為溶劑進行。鹵化反應及與醇之反應通常呈一鍋式(one-pot)反應進行。

本發明式(I)化合物係合成鄰胺苯甲醯胺類之有價值的

中間物(WO 2007/112893、WO 2007/144100)。

【實施方式】

製備例：

實例 1

以 Gerus et al., Synthesis 2001, 3, 431-436 之方法製備 5-溴-1,1,1-三氯-4-甲氧基-3-烯-2-酮；產率 90%。

實例 2

乙酸 5,5,5-三氯-2-甲氧基-4-酮基戊-2-烯-1-基酯

40°C 下，於 300 毫升乙腈中，攪拌 29.6 克(0.1 莫耳) 5-溴-1,1,1-三氯-4-甲氧基-3-烯-2-酮、17 克乙酸鉀、5 克溴化四丁銨與 8 克乙酸 16 小時。減壓濃縮此混合物，並於殘留物中加水。以乙酸乙酯萃取產物，以水洗滌有機相，並在減壓下完全去除溶劑。

如此得到 25.4 克(85%)呈淺褐色固體之產物，LC 純度 97%，熔點 53-55°C。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 2.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 6.1 (s, 1H) ppm。GC/MS m/z 275。

實例 3

乙酸[1-(3-氯吡啶-2-基)-5-羥基-5-(三氯甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-3-基]甲酯

先將 27.5 克(0.1 莫耳) 乙酸 5,5,5-三氯-2-甲氧基-4-酮基戊-2-烯-1-基酯與 14.4 克(0.1 莫耳) 3-氯-2-胍基吡啶裝填於 200 毫升乙醇中，並於 25°C 攪拌此混合物 3 小時。過濾分離沉澱物，並以環己烷洗滌。

如此得到 34 克(產率 90%)呈白色固體之產物，熔點 105-106°C。

^1H NMR(DMSO d_6) δ : 2.07 (s, 3H), 3.30 (dt, 1H), 3.78 (dt, 1H), 4.79 (dt, 1H), 4.84 (dt, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.46 (br.s, 1H) ppm。

實例 4

乙酸 1-(3-氯吡啶-2-基)-5-(三氯甲基)-1H-吡啶-3-基] 甲酯

使 38.7 克乙酸[1-(3-氯吡啶-2-基)-5-羥基-5-(三氯甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-3-基]甲酯溶於 200 毫升甲基第三丁基醚中，並於 2 小時內逐滴添加 12.6 克草醯氯(氣體劇烈逸出)。

於 25°C 進一步攪拌混合物 5 小時，並在減壓下使其完全濃縮。

如此得到 36 克呈黏稠油之產物，於室溫大約 10 小時後，予以結晶化；熔點 40°C。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 2.0 (s, 3H), 5.1 (dd, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H) ppm。

實例 5

[1-(3-氯吡啶-2-基)-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-3-基] 甲醇

使 36.9 克乙酸 1-(3-氯吡啶-2-基)-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-3-基]甲酯溶於 100 毫升乙醇中，並添加 20 克 NaOH (呈 40% 之水溶液)。1 小時後，以 300 毫升水稀釋此混合物，過濾分離產物，以水洗滌，和乾燥。

如此得到 30 克(95%)呈白色固體之產物。

熔點 109-111°C。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 4.55 (2H); 6.95 (1H); 7.55 (dd, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.5 (dd, 1H) ppm。

實例 6

1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸之鹽酸鹽

於 80°C，攪拌 38.7 克(0.1 莫耳) [1-(3-氯吡啶-2-基)-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-3-基]甲醇與 10 克 H_2SO_4 (呈 10% 之水溶液) 3 小時。

冷卻混合物至 0°C，過濾分離沉澱物，以乙腈洗滌，和乾燥。

產率 90%；熔點 173-175°C。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 3.5 (b.s, 1H) 4.50, (2H); 5.2 (b.s), 6.95 (1H); 7.55 (dd, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.5 (dd, 1H), 13 (b.s) ppm。

實例 7

2-[5-羧基-3-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氯吡啶鎂鹽酸鹽

程序如實例 6，惟係使用

乙酸 1-(3-氯吡啶-2-基)-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-3-基] 甲酯。

產率 95%；熔點 173-175°C。

實例 8

3-[(苄氧基)甲基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸

於 100°C，加熱 4.4 克 2-{3-[(苄氧基)甲基]-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-1-基}-3-氯吡啶與 30 毫升 20% H₂SO₄ 24 小時。

過濾分離沉澱物，並以水洗滌。產率為 92%。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.61 (2H, s); 4.63 (m, 2H), 6.97 (1H, s); 7.2-7.4 (5H, m); 7.42 (1H, m); 7.96 [(1H, d, 2 Hz.)]; 8.5 [(1H, d, 2 Hz)] ppm。

實例 9

1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸鹽酸鹽

於 100°C，加熱 3.43 克 3-[(苄氧基)甲基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸與 20 毫升 HCl (37.5%) 2 小時，接著於 10 毫巴減壓下，使反應混合物完全濃縮。如此得到呈鹽酸鹽之 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸。以 NaHCO₃ 中和，得到呈白色固體之游離酸。產率為 94%。

實例 10

3-(氯甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

先裝填 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸鹽酸鹽 29 克(0.1 莫耳)於 100 毫升甲苯中。於 60°C，分數次添加 24 克 SOCl₂。此混合物於 70°C 加熱 3 小時，其間沉澱物完全溶入溶液中。緩緩逐滴添加甲醇(30 毫升)至混合物中，並將此溶液於 30°C 再攪拌一小時。隨後，減壓濃縮該溶液。如此得到 95%產物，其純度為 96%。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.7 (3H, s); 4.7 (2H, s); 7.1 (1H, s); 7.5 (1H, m); 8.05 [(1H, m)]; 8.5 [(1H, m)] ppm。

實例 11

1-(2-甲基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

90°C 下，於熱壓釜中加熱 30.5 克[1-(2-甲基)-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-3-基]甲醇與 300 毫升甲醇 3 小時。減壓去除甲醇，並利用層析法純化產物；產率 80%。

分析特徵鑑定

¹H NMR (CD₃CN) δ: 7.4-7.2 (4H, m); 6.95 (1H, s), 4.55 (2H, s); 3.75 (3H, s); 11.95 (3H, s) ppm。

實例 12

1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

90°C 下，於熱壓釜中加熱 32.6 克[1-(3-氯吡啶-2-

基)-5-(三氯甲基)-1H-吡唑-3-基]甲醇與 300 毫升甲醇 3 小時。減壓去除甲醇，並以水洗滌沉澱物。產率 25 克，94%；熔點 104°C。

實例 13

3-(氯甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

使 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(羥甲基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 (26.7 克，0.1 莫耳)溶於 150 毫升 CH_2Cl_2 中，並冷卻此溶液至 5°C。於此溫度下，緩緩逐滴添加 SOCl_2 (0.12 莫耳)之 30 毫升 CH_2Cl_2 溶液。此混合物於 40°C 再攪拌 4 小時，並予以減壓濃縮。產物不需純化即可進一步使用。

分析特徵鑑定

^1H NMR (CD_3CN) δ : 8.52 (1H,d); 8.06 (1H,d), 7.55 (1H, dd); 7.10 (1H, s); 4.75 (2H,s); 3.75 (3H,s) ppm。

【圖式簡單說明】

無

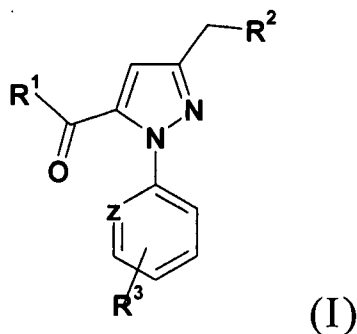
【主要元件符號說明】

無



七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備通式(I)之經芳基取代之吡唑衍生物之方法



其中

R^1 為羥基、烷氧基、芳氧基或鹵素，

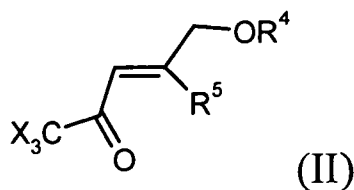
R^2 為羥基、烷氧基、芳基烷氧基、烷硫基、鹵素、 $O-C(=O)$ 烷基、 $O-C(=O)O$ -烷基、 $C(=O)$ 鹵烷基、 OSO_2 烷基、 OSO_2 -鹵烷基或 OSO_2 -芳基，

R^3 為鹵素、 CN 、 NO_2 、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵基環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基或環烷胺基，

Z 為 CH 或 N ，

其特徵為

(A)使式(II)之烷氧烯酮類和烯胺酮類



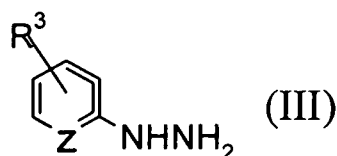
其中

R^4 為 H、烷基、芳烷基、 $-C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 鹵烷基、 $-C(=O)O$ -烷基、 SO_2 烷基、 SO_2 -鹵烷基或 SO_2 -芳基，

X 為氟、氯、溴或碘，

R^5 為烷氧基、二烷胺基、環烷胺基或硫烷基，或為可視情況含有 1-3 個選自 O、N、S 組群之雜原子之環烷基，

與式(III)之芳基肼反應

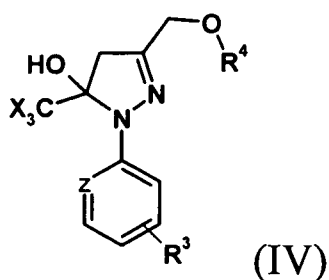


其中

R^3 為鹵素、CN、 NO_2 、烷基、環烷基、鹵烷基、鹵基環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基或環烷胺基，

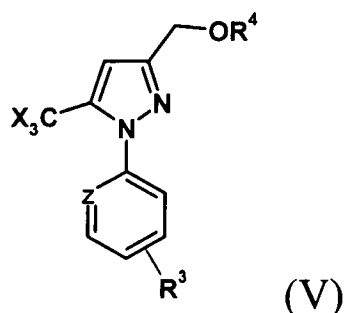
Z 為 CH 或 N，

以得到式(IV)之經 1-芳基取代之二氫-1H-吡唑



其中 X、 R^3 、 R^4 、Z 各如上文所定義，

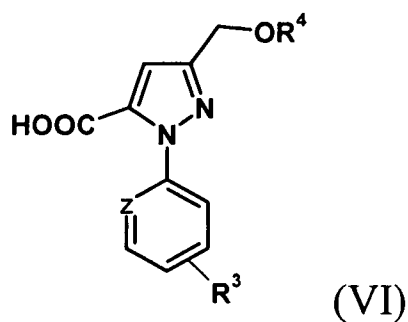
(B)式(IV)化合物不需要先行單離，進一步除去水，轉化成式(V)之經 1-芳基取代之三鹵甲基吡唑



其中 X、R³、R⁴、Z 各如上文所定義，

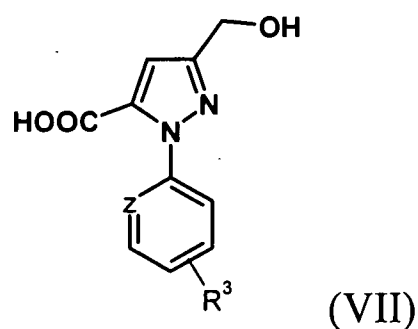
(C)通式(V)之彼等化合物

於添加 HCl、H₂SO₄ 或鹼下，轉化成式(VI)之吡唑羧酸



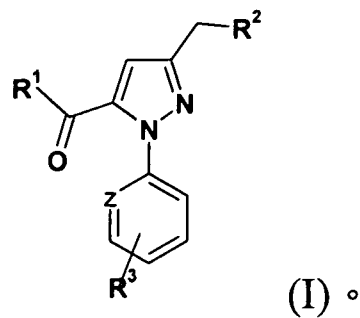
其中 R³、R⁴、Z 各如上文所定義，

(D)式(VI)化合物於卸除 R⁴ 基團後，轉化成式(VII)之羥甲基吡唑酸



其中 R³、Z 各如上文所定義，及

(E)使式(VII)化合物轉化成式(I)化合物



2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵為

R^1 為羥基、 (C_1-C_6) -烷氧基或鹵素，

R^2 為羥基、鹵素或 $O-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基，

R^3 為鹵素、CN、 NO_2 、 (C_1-C_6) -烷基、鹵基 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基或鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基，

X 為氟、氯或溴，

Z 為 N，

R^4 為芳基 (C_1-C_6) -烷基、 $C(=O)(C_1-C_6)$ -烷基、 $C(=O)$ 鹵基 (C_1-C_6) -烷基、 $-C(=O)O-(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、 SO_2 苯基或 SO_2 -鹵基 (C_1-C_6) -烷基，

R^5 為 (C_1-C_6) -烷氧基、二 (C_1-C_6) -烷胺基、嗎啉基或硫烷基。

3. 根據申請專利範圍第 1 及 2 項中任一項之方法，其特徵為

R^1 為 (C_1-C_6) -烷氧基或羥基，

R^2 為羥基或 $C(=O)CH_3$ ，

R^3 為氯，

R^4 為 $C(=O)CH_3$,

R^5 為甲氧基 ,

X 為氯 ,

Z 為 N。

4. 一種通式(IV)之化合物，其係如申請專利範圍第 1 項所定義，其中

X、 R^3 、Z 各如上文所定義，

R^4 為 $C(=O)(C_1-C_6)$ -烷基或 $C(=O)$ 鹵基 (C_1-C_6) -烷基。

5. 一種通式(V)之化合物，其係如申請專利範圍第 1 項所定義，其中

X、 R^3 、Z 各如上文所定義，

R^4 為 $C(=O)(C_1-C_6)$ -烷基或 $C(=O)$ 鹵基 (C_1-C_6) -烷基。

6. 根據申請專利範圍第 4 項之通式(IV)之化合物，其特徵為

R^4 為 $C(=O)CH_3$ 及 X 為氯。

7. 根據申請專利範圍第 5 項之通式(V)之化合物，其特徵為

R^4 為 $C(=O)CH_3$ 及 X 為氯。