

發明專利說明書

200536832

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94110223

※ 申請日期：94.7.7

※IPC 分類：C07D231/10

一、發明名稱：(中文/英文)

5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法

PROCESS FOR PRODUCING 5-HYDROXY-4-THIOMETHYLPYRAZOLE
COMPOUND

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

庵原化學工業股份有限公司

IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

望月信彥/MOCHIZUKI, NOBUHIKO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都台東區池之端一丁目 4 番 26 號

4-26, IKENOHATA 1-CHOME, TAITO-KU, TOKYO 110-0008, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本/JAPAN

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

內田幸生/UCHIDA, YUKIO

國 籍：(中文/英文)

日本/JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本； 2004.03.31； 特願 2004-102963

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

技術領域

本發明係關於一種5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，且該化合物作為醫藥及農藥之製造中間物非常有用。

【先前技術】

背景技術

依據本發明而得之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物作為醫藥及農藥之製造中間物非常有用。

4-硫甲基吡唑化合物之製法已知有將4-氯甲基吡唑化合物與硫化合物反應之方法(參閱專利文獻1)。

作為此反應原料使用之4-氯甲基吡唑化合物，舉例來說，可藉由對應的 β -酮酯類與聯胺類之環化反應來製得，且一旦合成第4個位置具有甲基之吡唑化合物後，就必須將該甲基氯化成氯甲基；而要獲得4-硫甲基吡唑化合物，則需要再使該氯甲基與有機硫化合物反應(參閱專利文獻1)。然而，藉由此方法來反應需經由多個階段，且因為選擇性地將吡唑第4個位置單鹵化非常困難故產率亦不佳，因此作為4-硫甲基吡唑化合物工業上的製法並無法令人滿意。

前述方法之原料之4-氯甲基吡唑化合物之已知製法係將第4個位置無取代之吡唑化合物直接氯甲基化之方法(參閱非專利文獻1)，但此反應因會伴隨產生致癌性副產物雙(氯甲基)醚，故作為工業上的製法仍有許多問題而難以採用。

又，目前尚無將吡唑化合物直接硫甲基化之方法。

(專利文獻1) 國際公開WO2004/013106號公報

(非專利文獻1) 化學學會期刊(Journal of Chemical Society), 1205-1208頁, (1955年)

5 【發明內容】

發明內容

因此，希望能有可解決前述習知技術中的缺點，且可簡便及產率優良地製造5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之方法。

10 有鑒於前述狀況，本發明人反覆研究關於5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，結果，意外地發現可藉由在鹼及甲醛之存在下，使以後述一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物，與以後述一般式(2)表示之硫化合物反應來製造以後述一般式(3)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物，並基於
15 此發現而完成本發明。

依據具有前述組成的本發明方法，可由以後述一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物，不需使用特殊反應裝置、或高價的催化劑或過渡金屬，以簡便的操作方法且在平穩的條件下，藉由單一製程生成以後述一般式(3)表示之5-羥基
20 -4-硫甲基吡唑化合物。並且，因為於本發明之方法中不會實質上地生成來自催化劑或過渡金屬之有害廢棄物，故對環境是有利的且工業上的利用價值高。

此外，藉由於本發明之方法中使用水作為溶劑之態樣，而使本發明之方法成為更加地對環境有利且工業上利

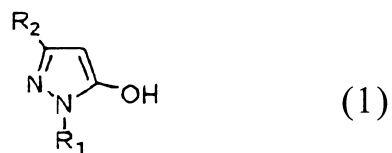
用價值高之方法。

(本發明之態樣)

本發明係，舉例來說，包含有下列[1]~[6]之態樣。

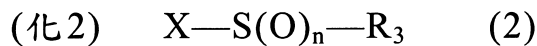
[1]一種5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，係在

5 鹼及甲醛之存在下，使以一般式(1)：



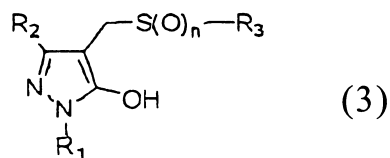
(化1)

(式中，R₁係表示可具有氫原子、烴基、取代基之芳香族烴基，或可具有取代基之雜環基；R₂係表示吸電子基。)表示之吡唑類，與以一般式(2)：



(式中，X係表示氫原子或金屬；R₃係表示可具有烴基、取代基之芳香族烴基，或可具有取代基之雜環基；n係表示0或2。)

表示之硫化合物反應，藉此製造以一般式(3)：



(化3)

(式中，R₁、R₂、R₃、及n係表示與前述相同之意義。)

表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物。

[2]如第[1]項記載之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，其中n為0者。

[3]如第[1]項記載之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製

造方法，其中n為2者。

[4]如第[1]至[3]項記載之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，其中以 R_2 表示之吸電子基為三氟甲基者。

[5]如第[1]至[3]項記載之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，其中以 R_2 表示之吸電子基為氰基者。

[6]如第[1]至[3]項記載之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，其中以 R_2 表示之吸電子基為烷氧羰基，或羧基或其金屬鹽者。

【實施方式】

10 實施發明的最佳形態

以下詳細說明本發明。於以下記載中，表示比例之「份」及「%」，只要不特別聲明皆為質量基準。

(5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法)

本發明係關於一種5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，而該化合物係以一般式(3)表示，且該製造方法之特徵係：在鹼及甲醛之存在下，使以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物，與以一般式(2)表示之硫化合物反應。

(異構體)

於本發明中作為原料使用之以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物及生成物之以一般式(3)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物係，存在有酮-烯醇互變異構體。於本說明書中，原料化合物及生成物之構造雖如一般式(1)或一般式(3)般以烯醇體為代表來表示，但實際上會有依溶解之溶劑而使酮-烯醇互變異構體之組成比不同的情況，而即使於如此

之情況，酮體/烯醇體任一異構體皆包含於本發明之原料化合物及生成物中。

(5-羥基吡唑化合物)

首先，說明於本發明中作為原料使用且以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物。

以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物之製得方法並無特別限制。即，使用以下舉例的方法中任一者皆可，又，亦可使用其他方法。

(合成方法之舉例)

關於此5-羥基吡唑化合物之合成方法，舉例來說，可參閱山中宏等著，”雜環化合物之化學”，第5章(1988年，講談社サイエンティフィク)；J. A. Joule, K. Mills著，“雜環化學手冊第2版(Handbook of Heterocyclic Chemistry 2nd edition)”，Chapter 4.3.2.3(2000年，Pergamon)等。

前述5-羥基吡唑化合物之合成方法可舉例如使對應的 β -酮酯化合物與聯胺類反應之方法，具體來說，於雜環化學期刊(Journal of Heterocyclic Chemistry)，第27卷，243頁中指出若將4,4,4,-三氟乙醯醋酸乙酯與甲基聯胺以水當溶劑加熱迴流2小時，可以49%之產率合成1-甲基-5羥基-3-三
20 氟甲基吡唑。

同樣地，於特開平10-287654號公報中有詳細說明關於藉由將草醋酸二酯類與聯胺類反應，以製得3-(烷氧羰基)-5-羥基吡唑化合物之方法；及再將獲得之化合物的烷氧羰基變換成氰基之方法。

又，於特公昭51-33556號中亦有記載藉由 α -氰基琥珀酸類與重氮鹽類之反應以製得3-氰基-5-羥基吡唑化合物之方法。

(取代基 R_1)

5 於表示本發明方法的原料化合物5-羥基吡唑化合物之一般式(1)中，以一般式(1)中的 R_1 表示之取代基可舉例如下：

(1)氫原子；

(2)碳數1~6(以下若提及碳數，例如碳數1~6時，皆將其簡記
10 成「C1~C6」的樣式)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基等；

(3)單環或稠環之芳香族烴基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳，例如苯基、萘基等。而前述芳香族烴基係
15 可具有1個以上之下列(3.1)~(3.21)等取代基。

(3.1)鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；

(3.2)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基等；

20 (3.3)羥基；

(3.4)直鏈或分支的C1~C6烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等；

(3.5)直鏈或分支的C1~C6羥基烷基，例如羥基甲基、1-羥基乙基等；

- (3.6)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)-(C1~C6烷基)基，例如甲氧甲基、1-甲氧乙基、1-乙氧乙基等；
- (3.7)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等；
- 5 (3.8)羧基；
- (3.9)或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；
- (3.10)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等；
- 10 (3.11)芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。例如苄醯基、苯羰基等；
- (3.12)單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰基、呋喃羰基等；
- 15 (3.13)硝基；
- (3.14)胺基；
- (3.15)直鏈或分支的單或二(C1~C6烷基)胺基，例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等；
- 20 (3.16)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基胺基，例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基等；
- (3.17)直鏈或分支的羥基羰基(C1~C6烷基)基，例如羥基羰基甲基、1-羥基羰基乙基等；
- (3.18)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基-(C1~C6烷基)基，

例如甲氧羰基甲基、1-甲氧羰基乙基、1-乙氧羰基乙基等；

(3.19)直鏈或分支的胺基羰基-(C1~C6烷基)基，例如胺基羰基甲基、1-胺基羰基乙基等；

(3.20)直鏈或分支的(C1~C6烷基)胺基羰基-(C1~C6烷基)

5 基，例如甲基胺基羰基甲基、1-甲基胺基羰基乙基、1-乙基胺基羰基乙基等；

(3.21)氰基等。

(4)單環或稠環之芳香族雜環基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、

10 硫原子中至少1種之雜環原子。可以呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、嘧啶基、苯并嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、咪唑基、苯并咪唑基、三唑基、三吡基等作為代表。而前述芳香族雜環基係可具有1

15 個以上之下列(4.1)~(4.19)等取代基。

(4.1)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基等；

(4.2)羥基；

20 (4.3)直鏈或分支的C1~C6烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等；

(4.4)直鏈或分支的C1~C6羥基烷基，例如羥基甲基、羥基乙基等；

(4.5)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)-(C1~C6烷基)基，例如

甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基等；

(4.6)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等；

(4.7)羧基；

5 (4.8)或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；

(4.9)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等；

(4.10)鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；

10 (4.11)硝基；

(4.12)胺基；

(4.13)直鏈或分支的單或二(C1~C6烷基)胺基，例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等；

(4.14)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基胺基，例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基等；

15

(4.15)氰基；

(4.16)甲醯基；

(4.17)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基，例如甲基羰基、乙基羰基等；

20 (4.18)芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。例如苄醯基、苯羰基等；

(4.19)單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰基

基、呋喃羰基等。

(5)單環或稠環之不具芳香族性質之雜環基，且構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子，可以氫呋喃基、吡喃基、四氫噻吩基、噻吡基(thianyl)、吡咯啉基、吲哚啉基、哌啉基、咪唑啉基、哌嗪基等作為代表。而前述不具芳香族性質之雜環基係可具有1個以上之下列(5.1)~(5.19)等取代基。

(5.1)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基等；

(5.2)羥基；

(5.3)直鏈或分支的C1~C6烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等；

(5.4)直鏈或分支的C1~C6羥基烷基，例如羥基甲基、羥基乙基等；

(5.5)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)-(C1~C6烷基)基，例如甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基等；

(5.6)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等；

(5.7)羧基；

(5.8)或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；

(5.9)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、

乙氧羰基等；

(5.10) 鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；

(5.11) 硝基；

(5.12) 胺基；

5 (5.13) 直鏈或分支的單或二(C1~C6烷基)胺基，例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等；

(5.14) 直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基胺基，例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基等；

(5.15) 氰基；

10 (5.16) 甲醯基；

(5.17) 直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基，例如甲基羰基、乙基羰基等；

(5.18) 芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。例如苄醯基、萘羰基等；

15 (5.19) 單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰基、呋喃羰基等。

前述不具芳香族性質之雜環基係可具有1個以上之上

20 列(5.1)~(5.19)等取代基。

(適宜的取代基 R_1)

以獲得容易性之觀點來看，於上述基團中可較適合地使用下列基團作為取代基 R_1 。

宜使用以甲基為代表之C1~C6烷基；以苯基為代表且

構成環之原子數為6~14之芳香族烴基。特別是以甲基、苯基較佳。

(吸電子基 R_2)

以一般式(1)中的 R_2 表示之取代基電子基係指：藉由誘導效應而可從對手處拉引電子之原子團及具有該等原子團之芳香族烴基或具有該等原子團之芳香族雜環基之意。具體來說，此吸電子基 R_2 可舉例如下：

- (1)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如二氟甲基、三氟甲基等；羧基；或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽，鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；
- (2)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等；
- (3)鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；硝基；甲醯基；
- (4)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基，例如甲基羰基(乙醯基)、乙基羰基等；
- (5)芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。例如苄醯基、苯羰基等；
- (6)單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰基、呋喃羰基等；
- (7)直鏈或分支的單或二胺基(C1~C6烷基)胺基羰基，例如胺基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基等；胺基；
- (8)芳香族烴基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為

佳，且具有1個以上之作為取代基的前述藉由誘導效應而可從對手處拉引電子之原子團。可舉例如氯苯基(例如2,4-二氯苯基)、羧基苯基、硝基苯基等；

- (9)單環或稠環之芳香族雜環基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子，且具有1個以上之作為取代基的前述藉由誘導效應而可從對手處拉引電子之原子團。可舉例如氯呋喃基、氯苯并呋喃基、氯吡啶基、氯噻吩基、羥基苯并噻吩基、硝基嘔唑基、氯基苯并嘔唑基、氯噻唑基、氯苯并噻唑基、乙醯異嘔唑基、苄醯噻二唑基、氯吡嗪基、氯嘧啶基、氯吡嗪基、氯喹啉基、胺基羰基吡唑基、甲基胺基羰基咪唑基、三氟甲基苯并咪唑基、甲氧羰基三唑基、氯三吡基等。

(適宜的吸電子基 R_2)

- 15 以有鹼存在的反應條件下之穩定性，及取決於穩定性之產率的觀點來看，於上述基團中可較適合地使用下列基團作為吸電子基 R_2 。

- 宜使用以三氟甲基為代表之 $C1\sim C6$ 鹵代烷基；以2,4-二氯苯基為代表，且構成環之原子數為6~14，並具有1個以上之作為取代基的前述藉由誘導效應而可從對手處拉引電子之原子團之芳香族烴基；及氰基。特別是以三氟甲基、2,4-二氯苯基、及氰基較佳。

(適宜的5-羥基吡唑化合物)

因此，以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物，具體來

說，可舉例如5-羥基-3-三氟甲基吡唑、3-乙氧羰基-5-羥基吡唑、3-乙醯基-5-羥基吡唑、3-苄醯基-5-羥基吡唑、5-羥基-3-(3-吡啶羰基)吡唑、3-氟基-5-羥基吡唑、5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑、3-乙氧羰基-5-羥基-1-甲基吡唑、3-氯

5 -5-羥基-1-甲基吡唑、5-羥基-1-甲基-3-硝基吡唑、5-羥基-1-甲基-3-(2-噁吩羰基)吡唑、5-羥基-1-甲基-3-(3-吡啶羰基)吡唑、3-二甲基胺基羰基-5-羥基-1-甲基吡唑、5-羥基-1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)吡唑、3-(4-乙氧羰基苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑、3-(2,4-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑、3-(3,5-二

10 硝基苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑、3-(4-二甲基胺基羰基)-5-羥基-1-甲基苯基吡唑、5-羥基-1-正丙基-3-三氟甲基吡唑、3-氟基-1-正己基-5-羥基吡唑、1-第三丁基-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-第三丁基-3-(4-羧基苯基)-5-羥基吡唑、3-(4-乙醯苯基)-1-第三丁基-5-羥基吡唑、1-第三丁基-3-(4-氟基苯

15 基)-5-羥基吡唑、5-羥基-1-苯基-3-三氟甲基吡唑、3-氟基-5-羥基-1-苯基吡唑、1-(4-氯苯基)-3-乙氧羰基-5-羥基吡唑、3-乙氧羰基-5-羥基-1-(2-甲基苯基)吡唑、3-乙氧羰基-5-羥基-1-(2-甲氧甲基苯基)吡唑、1-(4-乙醯苯基)-3-乙氧羰基-5-羥基吡唑、3-乙氧羰基-5-羥基-1-(3-硝基苯基)吡唑、5-羥基

20 -1-(2-甲基苯基)-3-三氟甲基吡唑、5-羥基-3-三氟甲基-1-(4-三氟甲基苯基)吡唑、1-(4-乙氧羰基苯基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(4-二甲基胺基苯基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(4-乙醯胺基苯基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(4-甲氧羰基甲基苯基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(4-二甲基胺基羰

- 基甲基苯基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(4-氟基苯基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(2-萘基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、1-(2-苯并噁唑基)-5-羥基-3-三氟甲基吡唑、5-羥基-1-(2-吡啶基)-3-三氟甲基吡唑、5-羥基-1-(2-嘧啶基)-3-三氟甲基吡唑等。

(硫化化合物)

接下來，說明關於以一般式(2)表示之硫化化合物。

以一般式(2)中的 R_3 表示之取代基可舉例如下：

- 直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基等；單環或稠環之芳香族烴基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳，例如苯基、萘基等。(而該芳香族烴基係可具有1個以上舉例如下之取代基：

- (1)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基；

(2)羥基；

(3)直鏈或分支的C1~C6烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等；

- (4)直鏈或分支的C1~C6羥基烷基，例如羥基甲基、羥基乙基等；

(5)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)-(C1~C6烷基)基，例如甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基等；

(6)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、

三氟甲基等；羧基；或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽，鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；

5 (7)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等；

(8)鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；硝基；胺基；

(9)直鏈或分支的單或二(C1~C6烷基)胺基，例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等；

10 (10)直鏈或分支的C1~C6烷基羰基胺基，例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基等；氰基；甲醯基；

(11)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基，例如甲基羰基、乙基羰基等；

(12)芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。例如苄醯基、萘羰基等；

15 (13)單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰基、呋喃羰基等。)；或雜環基，包含有以下具有或不具有芳香族性質者：單環或稠環之芳香族雜環基，其構成環之
20 原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子，且可以呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、呋唑基、苯并呋唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異呋唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、吡啶基、咪唑基、苯

并咪唑基、三唑基、三吡基等作為代表(而該芳香族雜環基係可具有1個以上舉例如下之取代基：

- (1)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己基；
- (2)羥基；
- (3)直鏈或分支的C1~C6烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等；
- (4)直鏈或分支的C1~C6羥基烷基，例如羥基甲基、羥基乙基等；
- (5)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)-(C1~C6烷基)基，例如甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基等；
- (6)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等；
- (7)羧基；或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；
- (8)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等；
- (9)鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；硝基；胺基；
- (10)直鏈或分支的單或二(C1~C6烷基)胺基，例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等；
- (11)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基胺基，例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基等；氰基；甲醯基；
- (12)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基，例如甲基羰基、乙基

羰基等；

(13)芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。

例如苄醯基、苯羰基等；

(14)單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為

5 5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、
 硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰
 基、呋喃羰基等。)；或單環或稠環之不具芳香族性質之雜
 環基，且構成環之原子數為5~14，且以5~10為佳，並具有
 1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原
 10 子，且可以氫呋喃基、吡喃基、四氫噻吩基、噻吡基
 (thianyl)、吡咯啉基、吡啶基、哌啶基、咪唑啉基、哌
 基等作為代表(而該不具芳香族性質之雜環基係可具有1個
 以上舉例如下之取代基：

(1)直鏈或分支的C1~C6烷基，例如甲基、乙基、正丙基、
 15 異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、及正己
 基；羥基；

(2)直鏈或分支的C1~C6烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正
 丙氧基、異丙氧基等；

(3)直鏈或分支的C1~C6羥基烷基，例如羥基甲基、羥基乙
 20 基等；

(4)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)-(C1~C6烷基)基，例如甲氧
 甲基、甲氧乙基、乙氧乙基等；

(5)直鏈或分支的C1~C6鹵代烷基，例如氟甲基、二氟甲基、
 三氟甲基等；羧基；或羧基之金屬鹽，可以羧基之鈉鹽、

鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鋇鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽為代表；

(6)直鏈或分支的(C1~C6烷氧基)羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基等；

5 (7)鹵素原子，例如溴、氯、氟、碘等；硝基；胺基；

(8)直鏈或分支的單或二(C1~C6烷基)胺基，例如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等；

(9)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基胺基，例如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基等；氰基；甲醯基；

10 (10)直鏈或分支的(C1~C6烷基)羰基，例如甲基羰基、乙基羰基等；

(11)芳基羰基，其構成環之原子數為6~14，且以6~10為佳。例如苄醯基、苯羰基等；

(12)單環或稠環之雜環芳基羰基，其構成環之原子數為
15 5~14，且以5~10為佳，並具有1~4個選自於氮原子、氧原子、硫原子中至少1種之雜環原子。可舉例如吡啶羰基、噻吩羰基、呋喃羰基等。)

(基X)

然後，一般式(2)中之X係表示，例如氫原子；以鈉、
20 鉀、鋰等鹼金屬，或鎂、鈣等鹼土金屬等為代表之金屬原子。

當一般式(2)中之n為0時係表示硫醇類或其鹽，而n為2時則表示亞磺酸類或其鹽。

於該反應使用之硫化物，其一般式(2)中之X可為氫原

- 子，亦可為鈉、鉀、鋰等鹼金屬及鎂、鈣等鹼土金屬等為代表之金屬原子，又，當硫化物為硫醇類(即，一般式(2)中之 n 為0之化合物)時，亦可將藉由適用的鹵化烷基與硫脲之反應可輕易調製、且用以生成以異硫脲鹽等為代表的硫醇類之前驅物，於同一反應容器中水解，藉此於系統內形成適合作為該反應原料之硫醇類來使用。

(硫化合物之具體例)

- 因此，以一般式(2)表示之硫化合物具體來說，可舉例如甲氧硫化鈉、乙氧硫化鈉、2-丁烷硫醇、硫酚、2-乙基硫酚、4-甲氧硫酚、4-氯硫酚、4-硝基硫酚、4-二甲基胺基硫酚、4-氰基硫酚、4-乙醯硫酚、2-巰基吡啶、2-巰基苯并噁唑、2-巰基苯并噻唑；或以正己基硫羧基脒(n-hexylthiocarboxamidine)鹽酸鹽、苄基硫羧基脒鹽酸鹽、[5,5-二甲基(4,5-二氫異噁唑-3-基)]硫羧基脒鹽酸鹽為代表之異硫脲鹽；苯亞磺酸鈉、對甲苯亞磺酸鈉等。

(反應方法)

接下來，說明關於將以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物與以一般式(2)表示之硫化合物反應，而製造以一般式(3)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之方法。

- 20 (甲醛)

前述反應係於甲醛的存在下進行。於該反應使用的甲醛雖然無特別限定形態而使用任何形態皆無妨，但使用以容易獲得之35%福馬林市售品為代表的35~50%甲醛水溶液、三聚甲醛(係甲醛之聚合體，因可藉由水解而於系統內

生成甲醛，故可作為甲醛之等價體使用)，操作簡便而較為適宜。

(使用量)

5 甲醛之使用量雖在以相對於以一般式(1)表示之原料化合物1當量之當量以上即可，但通常以相對於以一般式表示之原料化合物1莫耳使用1.0~5.0當量之範圍為佳，且以1.0~3.0當量之範圍更佳。

以一般式(2)表示之硫化合物雖在以(1)之原料化合物之當量以上即可，但通常以相對於以一般式表示之原料化合物1莫耳使用1.0~2.0當量之範圍為佳，且以1.0~1.2當量之範圍更佳。

(鹼)

於本發明中之反應係於鹼的存在下進行。該反應所使用之鹼可舉以下為例。以：

- 15 (1)鹼化鹼金屬，例如鹼化鈉、鹼化鉀、鹼化鋰等；
(2)鹼金屬，例如金屬鈉、金屬鉀、金屬鋰等；
(3)鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等；
(4)鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鋇、氫氧化鎂、氫氧化鈣等；
20 (5)鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；
(6)鹼土金屬氧化物，例如氧化鋇、氧化鎂、氧化鈣等)
為代表之無機鹼；及以：

(7)金屬烷氧化物，例如甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鉀、第三丁氧鉀等；

(8)烷基金屬，例如丁基鋰等)

為代表之有機鹼。

- 5 前述鹼之中以獲得性的觀點等來看，以鹼金屬氫氧化物或金屬烷氧化物為宜；又，以謀求藉由於水溶劑進行反應以減輕排水後處理等負荷的觀點來看，以鹼金屬氫氧化物為佳，其中特別是以氫氧化鈉更佳。

(鹼之使用量)

- 10 鹼之使用量雖只要是可使反應充分進行的量皆可，但仍可舉例如：以相對於以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物(原料化合物)1莫耳使用1.0~20莫耳之範圍為宜，且以1.5~10莫耳之範圍為佳，尤以1.5~3.0莫耳之範圍更佳。

(溶劑)

- 15 本發明之反應可因應需要於溶劑的存在下進行。於該反應中使用之溶劑只要是不阻礙反應者即可，可舉例如水；甲醇、乙醇等醇類；甲苯、苕、氯苯等芳香烴類；二氯甲烷、三氯甲烷等鹵化脂肪烴類；二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、四甲基脲、六甲基磷醯
- 20 三胺(HMPA)、碳酸丙烯酯等非質子性極性溶劑類；二乙醚、四氫呋喃、二噁喃等醚系溶劑類；戊醇、正己醇等脂肪烴類等。此溶劑可單獨使用，或作成任意混合比例之混合溶劑來使用。以鹼之溶解性、反應性之觀點來看，宜使用水或醇類，且特別是以於水或甲醇中進行反應為佳。

溶劑量雖只要是能使反應系的攪拌充分進行之量即可，但仍可舉例如：通常以相對於以一般式表示之5-羥基吡唑化合物(原料化合物)1莫耳使用0.05~10L(公升)之範圍為宜，且以0.5~2L之範圍為佳。

5 (反應條件)

該反應之反應溫度雖可舉例如0℃~使用溶劑之迴流溫度的範圍，但以於20℃~50℃下反應為佳，且特別是於室溫攪拌既簡單且產率亦佳。

該反應之反應時間雖無特別限制，但反應通常於1小時
10 ~10小時可充分地結束。

藉由該反應，可以簡便的操作方法及穩定的條件下，產率良好地製造以一般式(3)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物。製得之以一般式(3)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物係作為醫農藥等之中間原料非常有用之化合物。

15 (實施例)

接下來，雖舉出實施例以具體說明本發明化合物之製造方法，但本發明並不因該等實施例而受到任何限定。

(參考例1)：5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑之合成

將4,4,4-三氟乙醯醋酸乙酯92.1g(0.5mol)溶解於醋酸
20 60.1g(1.0mol)中。於攪拌下將溶液冷卻至10℃以下後，花費1小時將35%甲基聯胺水溶液65.8g(0.5mol)滴入。滴入後，於室溫攪拌1小時，再繼續於80℃攪拌5小時。反應後，冷卻至室溫，再加入甲苯150mL(毫升)、水600mL及氫氧化鈉48g(1.2mol)。分液後，將35%鹽酸154g(1.5mol)滴入獲得

之水層中，並濾取生成之結晶。將結晶以水50mL洗淨2次，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物71.8g(產率：86.5%)。

LC-MS(EI)：m/z=166(M⁺)；熔點：179-180°C

5 (參考例2)：5-羥基-1-苯基-3-三氟甲基吡唑之合成

將4,4,4-三氟乙醯醋酸乙酯18.4g(0.1mol)溶解於醋酸12.0g(0.2mol)中。於攪拌下將溶液冷卻至10°C以下後，花費0.5小時將苯基聯胺水溶液11.8g(0.11mol)滴入。滴入後，於室溫攪拌1小時，再繼續於80°C攪拌5小時。反應後，冷卻至室溫，再加入水100mL。濾取生成之結晶，以水50mL洗淨2次，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物22.3g(產率：98.0%)。

LC-MS(EI)：m/z=228(M⁺)；熔點：190-192°C

(參考例3)：5-羥基-3-三氟甲基吡唑鹽酸鹽之合成

15 將4,4,4-三氟乙醯醋酸乙酯18.4g(0.1mol)溶解於乙醇20mL中。於攪拌下將溶液冷卻至10°C以下後，花費0.5小時將聯胺水溶液6.0g(0.12mol)滴入。滴入後，於室溫攪拌1小時，再繼續於迴流溫度攪拌5小時。反應後，冷卻至室溫，再加入水100mL及35%鹽酸20.6g(0.2mol)。濾取生成之結晶，以水10mL洗淨2次，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得白色結晶之標題化合物12.8g(產率：68.1%)。

LC-MS(EI)：m/z=152(M⁺)

(參考例4)：3-乙氧羰基-5-羥基-1-甲基吡唑之合成

將草醋酸乙二酯單鈉50.0g(0.24mol)懸浮於乙醇500mL

中，再加入醋酸25mL。在室溫且於攪拌下花費0.5小時將97%甲基聯胺15g(0.33mol)滴入。滴入後，於室溫攪拌2小時，再繼續於迴流溫度攪拌5小時。冷卻後，將乙醇減壓蒸餾去除，再加入醋酸乙酯200mL及水100mL。分液後，將水層以醋酸乙酯50mL再萃取，並將加在一起之醋酸乙酯層以水50mL、飽和食鹽水50mL依序洗淨。將得到之醋酸乙酯層以無水硫酸鈉乾燥，並將溶劑減壓蒸餾去除。加水100mL至析出之結晶中，並濾取結晶，以水10mL洗淨，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物29.2g(產率：71.8%)。

LC-MS(EI)：m/z=170(M⁺)；125(base)；熔點：151°C

(參考例5)：3-氟基-5-羥基-1-苯基吡唑之合成

將水120mL及35%鹽酸15mL加至苯胺5.6g(0.06mol)中並使其溶解。於0~5°C冰冷攪拌下，將溶有亞硝酸鈉4.2g(0.06mol)之水24mL滴入並攪拌1小時，以調製氯化苯重氮鹽。接著，將此重氮鹽水溶液於冰冷攪拌下滴入至α-氟基琥珀酸二乙酯10.2g(0.06mol)之吡啶120mL溶液中。滴入後，於冰冷之狀況下攪拌1小時，再繼續於室溫攪拌1小時。反應後，加入2%氫氧化鈉水溶液240mL，攪拌2小時。接著，將反應液於冰冷之狀況下滴入至35%鹽酸240mL中。濾取析出之結晶，以水10mL洗淨，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得紅褐色結晶之標題化合物粗結晶8.4g。將其經由二乙醚-石油醚再結晶，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物5.7g(產率：51.3%)。

LC-MS(EI) : $m/z=185(M^+)$; 125(base) ; 熔點 : 190°C

(參考例6) : 3-(2,4-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑之合成

將丙二酸乙酯鉀鹽 22.1g(0.13mol) 懸浮於醋酸乙酯 200mL 中，並於冰冷攪拌下依序加入三乙基胺 29.14g (0.29mol)、氯化鎂 13.7g(0.14mol)。將此懸浮液於 40°C 攪拌 6 小時後，再以冰冷卻使反應液保持在 10°C 以下，並花費 1 小時將 2,4-二氯苄醯氯 20.9g(0.1mol) 滴入。滴入後，於室溫持續攪拌 12 小時。將 5% 鹽酸 200mL 滴入反應液中，並分離有機層。將得到之有機層依序以水 50mL 2 次、飽和食鹽水 30mL 洗淨後，於減壓下蒸餾去除溶劑。於藉由濃縮而得到之殘渣中加入乙醇 100mL。於攪拌下將溶液冷卻至 10°C 以下後，花費 1 小時將 35% 甲基聯胺水溶液 13.1g(0.1mol) 滴入。滴入後，於室溫攪拌 1 小時，再繼續於 80°C 攪拌 3 小時。反應後，冷卻至室溫，再加入水 300mL，濾取生成之結晶。將結晶以水 50mL 洗淨 2 次，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得白色結晶之標題化合物 12.3g(產率 : 50.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, CDCl_3) : $\sigma=7.53(\text{d}; J=1.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.2\text{-}7.4(\text{m}, 2\text{H})$, $5.68(\text{s}, 1\text{H})$, $3.54(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$, LC-MS(EI) : $m/z=242[(M-1)^+]$; 熔點 : $221\text{-}223^{\circ}\text{C}$

(參考例7) : 3-(3,5-二硝基苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑之合成

將丙二酸乙酯鉀鹽 11.0g(0.07mol) 懸浮於醋酸乙酯 100mL 中，並於冰冷攪拌下依序加入三乙基胺 14.5g (0.19mol)、氯化鎂 6.9g(0.08mol)。將此懸浮液於 40°C 攪拌 6 小時後，再以冰冷卻使反應液保持在 10°C 以下，並花費 1 小

時將3,5-二硝基苄醯氯11.5g(0.05mol)滴入。滴入後，於室溫持續攪拌12小時。將5%鹽酸200mL滴入反應液中，並分離有機層。將得到之有機層依序以水50mL2次、飽和食鹽水30mL洗淨後，於減壓下蒸餾去除溶劑。於藉由濃縮而得到之殘渣中，加入乙醇100mL。於室溫且在攪拌下將97%甲基聯胺水溶液2.4g(0.05mol)滴入。滴入後，於室溫攪拌1小時，再繼續於80℃攪拌3小時。反應後，冷卻至室溫，再加入水300mL，濾取生成之結晶。將結晶以水50mL洗淨2次。將獲得之結晶經由50%乙醇水再結晶，並以熱風乾燥機乾燥，藉此製得紅色結晶之標題化合物4.2g(產率：30.2%)。¹H-NMR值(300MHz, MeOH-d₄)：σ=8.90(t; J=2.1Hz, 1H), 8.85(d; J=2.1Hz, 2H), 4.60(s, 1H), 3.73(s, 3H), 3.3-3.4(m, 1H)ppm, LC-MS(EI)：m/z=264(M⁺)；熔點：230-231℃

(參考例8)：3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之合成

於乙醇500mL中加入碳酸氫鈉63.0g(0.75mol)，並於室溫攪拌。一邊灌入異丁烯氣體84.2g(1.50mol)0.5小時後，升溫至70℃，並緩緩地將二氯醛肟之40%異丙醚溶液131.3g(0.5mol)滴入反應液中，再於同溫度攪拌8小時。放置冷卻至25℃以下，且藉由過濾去除無機固體後，以62℃/1.1kPa進行減壓蒸餾，而製得無色透明液體之3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑32.3g(產率51%)。

¹H-NMR值(300MHz, MeOH-d₄)：σ=2.88(s, 2H), 1.41(s, 3H)ppm, LC-MS(EI)：m/z=133(M⁺)；118(base)；沸點：50℃/0.7kPa

(參考例9)：[5,5-二甲基(4,5-二氫異噁唑-3-基)]硫羧基脒鹽
酸鹽之合成

於硫脒 16.8g(0.2mol)之乙醇 100mL(0.51/mol)溶液中，
加入 35% 鹽酸 4.17g(0.04mol)，且一邊於室溫攪拌下一邊花
5 費 1 小時將 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑 26.7g(0.2mol)滴
入，再繼續於 30°C 攪拌 3 小時。接著，加入 甲苯 100mL 至反
應液中，於減壓下蒸餾去除溶劑而隨即析出 58.3g 之白色結
晶。將 異丙醇 300mL 加入至獲得之粗結晶中並加熱至結晶
溶解後，緩緩冷卻，而製得白色結晶之標題化合物 38.5g(產
10 率：92.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4)： σ =4.84(s, 3H), 3.08(s,
2H), 1.46(s, 3H)ppm, 熔點：147°C

實施例 1：5-羥基-1-甲基-4-甲基硫甲基-3-三氟甲基吡唑之
合成

15 將以參考例 1 合成之 5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑
1.7g(10mmol)與氫氧化鈉 0.6g(15mmol)溶解於水 10mL 中。
將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將 35% 福馬林溶液
1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌 1 小時。於室溫將 10%
甲氧硫化鈉水溶液 7.1g(10mmol)滴入該反應液中，並攪拌 6
20 小時。反應後，將 35% 鹽酸 5.0g(50mmol)滴入。將析出之結
晶濾取後，以水 5mL 洗淨 2 次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此
製得淡黃色結晶之標題化合物 1.6g(產率 72.7%)。將製得之
結晶經由水-甲醇再結晶，而製得白色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4)： σ =4.86(br, 1H), 3.64(s,

3H) , 3.56(s , 2H) , 2.02(s , 3H)ppm , LC-MS(EI) :
m/z=226(M⁺) ; 179(base) ; 熔點 : 123-124°C

實施例2 : [(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基硫]
苯之合成

- 5 將以參考例1合成之5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑
1.7g(10mmol)與氫氧化鈉0.6g(15mmol)溶解於水10mL中。
將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液
1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將硫
酚11.0g(10mmol)滴入至該反應液中並攪拌7小時。反應後，
10 將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。將析出之結晶濾取後，以水
5mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶
之標題化合物2.2g(產率76.4%)。將製得之結晶經由正己醇
-2-丙醇再結晶，而製得白色結晶。

- ¹H-NMR 值 (300MHz , MeOH-d₄) : σ =7.1-7.3(m , 5H) ,
15 4.86(br , 1H) , 3.99(s , 2H) , 3.61(s , 3H) , LC-MS(EI) :
m/z=288(M⁺) ; 110(base) ; 熔點 : 152°C

實施例3 : 3-[(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基
硫]-4,5-二氫-5,5-二甲基異噁唑之合成

- 將以參考例1合成之5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑
20 1.7g(10mmol)與氫氧化鈉1.6g(40mmol)溶解於水10mL中。
將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液
1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將[5,5-
二甲基(4,5-二氫異噁唑-3-基)]硫羧基脒鹽酸鹽
2.1g(10mmol)之水10mL溶液滴入該反應液中，並於同溫度

攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。將析出之結晶濾取後，以水5mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物2.5g(產率80.1%)。

將製得之結晶經由正己醇-2-丙醇再結晶，而製得白色結晶。

- 5 ^1H -NMR值(300MHz, MeOH- d_4): σ =4.88(br, 1H), 4.08(s, 2H), 3.64(s, 3H), 2.91(s, 2H), 1.39(s, 6H)ppm, LC-MS(EI): m/z =309(M^+); 177(base); 熔點: 115-116°C

實施例4: 3-[(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基硫]-4,5-二氫-5,5-二甲基異噁唑之合成

- 10 將以參考例1合成之5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑1.7g(10mmol)與28%甲氧鈉之甲醇溶液6.0g(30mmol)溶解於甲醇10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將三聚甲醛1.7g倒入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將[5,5-二甲基(4,5-二氫異噁唑-3-基)]硫羧基脒鹽酸鹽2.1g(10mmol)
- 15 入該反應液中，並攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。再加入水10mL，並將析出之結晶濾取後，以水5mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物2.6g(產率84.1%)。而其 ^1H -NMR光譜係與實施例3一致。

- 20 實施例5: 3-[(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基硫]-4,5-二氫-5,5-二甲基異噁唑之合成

於實施例4記載之反應中，除了將鹼變更成碳酸鉀4.2g(30mmol)之外，其他操作同實施例4，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物2.3g(產率74.2%)。而其 ^1H -NMR光譜係與

實施例3一致。

實施例6(吸電子基為三氟甲基之態樣)：4-[(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基磺醯基]甲苯之合成

將以參考例1合成之5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑
5 8.3g(50mmol)與氫氧化鈉3.0g(75mmol)溶解於水50mL中。
將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液
8.5g(100mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將
對甲苯亞磺酸鈉9.0g(50mmol)倒入該反應液中，並攪拌2小
時。反應後，將35%鹽酸25.0g(250mmol)滴入。再加入水
10 100mL並將析出之結晶濾取後，以水20mL洗淨2次。再以熱
風乾燥機乾燥，藉此製得白色結晶之標題化合物14.0g(產率
83.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4)： σ =7.62(d; J=8.4Hz, 2H),
7.39(d; J=8.4Hz, 2H), 4.85(br, 1H), 4.32(s, 2H), 3.63(s,
15 3H), 2.44(s, 3H)ppm, LC-MS(EI)：m/z=334(M^+); 179(base);
熔點：135°C

實施例7：4-[(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基磺
醯基]甲苯之合成

將以參考例1合成之5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑
20 1.7g(10mmol)與氫氧化鈉0.6g(15mmol)溶解於DMF10mL
中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將三聚甲醛1.7g倒入，
並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將對甲苯亞磺酸鈉
1.8g(10mmol)倒入該反應液中，並攪拌2小時。反應後，將
35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。再加入水10mL並將析出之結

晶濾取後，以水5mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得白色結晶之標題化合物3.0g(產率88.2%)。而其¹H-NMR光譜係與實施例6一致。

5 實施例8：4-[(5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基磺醯基]甲苯之合成

將以參考例1合成之5-羥基-1-甲基-3-三氟甲基吡唑1.7g(10mmol)與氫氧化鈉0.6g(15mmol)溶解於甲苯10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將三聚甲醛1.7g倒入，並以相同溫度攪拌24小時。於室溫將對甲苯亞磺酸鈉1.8g(10mmol)倒入該反應液中，並攪拌8小時。反應後，將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。再加入水30mL並將析出之結晶濾取後，以水5mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物3.0g(產率88.2%)。而其¹H-NMR光譜係與實施例6一致。

15 實施例9：3-[(5-羥基-1-苯基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基硫]-4,5-二氫-5,5-二甲基異噁唑之合成

將以參考例2合成之5-羥基-1-苯基-3-三氟甲基吡唑2.3g(10mmol)與氫氧化鈉0.6g(15mmol)溶解於水10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時(反應液1)。另外，於氫氧化鈉1.2g(30mmol)之水10mL溶液中加入[5,5-二甲基(4,5-二氫異噁唑-3-基)]硫羧基脒鹽酸鹽2.1g(10mmol)，攪拌1小時(反應液2)。將反應液2滴入至反應液1中，並攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸6.0g(60mmol)

滴入。以甲苯20mL進行2次萃取操作，並將獲得之甲苯層以水10mL、飽和食鹽水10mL依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除甲苯，而製得黏性物質之標題化合物3.3g(產率89.2%)。將此黏性物質於室溫下放置2天而結晶化。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, MeOH- d_4) : σ =7.3-7.7(m, 4H), 4.90(br, 1H), 4.16(s, 2H), 2.92(s, 2H), 1.37(s, 6H)ppm, 熔點: 89-92°C

實施例10: 4-[(5-羥基-1-苯基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基磺醯基]苯之合成

將以參考例2合成之5-羥基-1-苯基-3-三氟甲基吡唑2.3g(10mmol)與氫氧化鈉0.6g(15mmol)溶解於水10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將苯亞磺酸鈉1.6g(10mmol)倒入反應液中，並攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸6.0g(60mmol)滴入。以甲苯20mL進行2次萃取操作，並將獲得之甲苯層以水10mL、飽和食鹽水10mL依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除甲苯，而製得黏性物質之標題化合物3.4g(產率88.1%)。將此黏性物質於室溫下放置2天而結晶化。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, MeOH- d_4) : σ =7.3-7.9(m, 10H), 4.91(br, 1H), 4.44(s, 2H), 3.63(s, 3H), 2.44(s, 3H)ppm, 熔點: 122-123°C

實施例11: 3-[(5-羥基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基硫]-4,5-

二氫-5,5-二甲基異噁唑之合成

將以參考例3合成之5-羥基-3-三氟甲基吡唑鹽酸鹽1.9g(10mmol)與氫氧化鈉1.2g(30mmol)溶解於水10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時(反應液1)。另外，於氫氧化鈉1.2g(30mmol)之水10mL溶液中加入[5,5-二甲基(4,5-二氫異噁唑-3-基)]硫羧基脒鹽酸鹽2.1g(10mmol)，攪拌1小時(反應液2)。將(反應液2)滴入至(反應液1)中，並攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸6.0g(60mmol)滴入。接著，細心地添加碳酸氫鈉而使反應液之pH值成為7。再以醋酸乙酯20mL進行2次萃取操作，並將獲得之醋酸乙酯層以水10mL、飽和食鹽水10mL依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸餾去除醋酸乙酯，而製得黏性物質之標題化合物2.4g(產率81.3%)。將此黏性物質於室溫下放置2天而結晶化。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4): σ =5.35(s, 1H), 4.86(br, 1H), 4.10(s, 2H), 2.92(s, 2H), 1.39(s, 6H)ppm, LC-MS(EI): m/z =320(M^+); 163(base); 熔點: 131-133°C

實施例12: 3-[(5-羥基-3-三氟甲基吡唑-4-基)-甲基磺醯基]甲苯之合成

將以參考例3合成之5-羥基-3-三氟甲基吡唑鹽酸鹽1.9g(10mmol)與氫氧化鈉1.2g(30mmol)溶解於水10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將對

5 甲苯亞磺酸鈉1.8g(10mmol)倒入該反應液中，並攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。再加入水20mL並將析出之結晶濾取後，以水10mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物2.67g(產率83.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4): σ =7.62(d; J=8.1Hz, 2H), 7.37(d; J=8.1Hz, 2H), 5.34(s, 1H), 4.88(s, 1H), 4.34(s, 2H), 2.43(s, 3H)ppm, LC-MS(EI): m/z=295(M^+); 163(base); 熔點: 130-133°C

10 實施例13: 4-[(3-氰基-5-羥基-1-苯基吡唑-4-基)-甲基磺醯基] 甲苯之合成

將以參考例5合成之3-氰基-5-羥基-1-苯基吡唑1.8g(10mmol)與氫氧化鈉0.6g(15mmol)溶解於水10mL中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將對
15 甲苯亞磺酸鈉1.8g(10mmol)倒入該反應液中，並攪拌2小時。反應後，將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。再加入水20mL，並將析出之結晶濾取後，以水20mL洗淨2次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物
20 3.0g(產率85.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4): σ =7.4-7.7(m, 9H), 4.86(s, 1H), 4.40(s, 2H), 2.46(s, 3H)ppm, LC-MS(EI): m/z=353(M^+); 197(base); 熔點: 214°C

實施例14: 4-[(3-羧基-5-羥基-1-苯基吡唑-4-基)-甲基磺醯基]

甲苯之合成

將以參考例4合成之5-羥基-1-甲基-3-乙氧羰基吡唑
1.7g(10mmol)與氫氧化鈉1.2g(30mmol)溶解於水20mL中。
將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液
5 1.7g(20mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將對
甲苯亞磺酸鈉1.8g(10mmol)倒入該反應液中，並攪拌2小
時。反應後，將35%鹽酸5.0g(50mmol)滴入。再加入水30mL
並將析出之結晶濾取後，以水20mL洗淨2次。再以熱風乾
燥機乾燥，藉此製得白色結晶之標題化合物2.6g(產率
10 82.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值(300MHz, MeOH- d_4): σ =7.52(d; J=8.1Hz, 2H),
7.33(d; J=8.1Hz, 2H), 4.85(s, 2H), 4.61(s, 2H), 3.65(s,
3H), 2.42(s, 3H)ppm, LC-MS(EI): m/z =310(M^+); 155(base);
熔點: 228°C

15 實施例15: 4-{[3-(2,4-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑-4-基]-
甲基磺醯基}甲苯之合成

將以參考例6合成之3-(2,4-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基吡
唑1.3g(5mmol)與氫氧化鈉0.3g(7.5mmol)溶解於乙醇5mL
中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將35%福馬林溶液
20 1.0g(11mmol)滴入，並以相同溫度攪拌1小時。於室溫將對
甲苯亞磺酸鈉0.9g(5mmol)倒入該反應液中，並攪拌2小
時。反應後，將35%鹽酸2.5g(25mmol)滴入。再加入水15mL
並將析出之結晶濾取後，以水10mL洗淨2次。再以熱風乾
燥機乾燥，藉此製得淡黃色結晶之標題化合物2.1g(產率

90.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, CDCl_3): $\sigma=7.0-7.4(\text{m}, 7\text{H}), 4.24(\text{s}, 2\text{H}), 3.69(\text{s}, 3\text{H}), 3.50(\text{br}, 1\text{H}), 2.43(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$, LC-MS(EI): $m/z=410[(\text{M}-1)^+]$; 255(base); 熔點: 209°C

5 實施例 16: 4- $\{[3-(3,5\text{-硝基苯基})-5\text{-羥基}-1\text{-甲基吡唑}-4\text{-基}]\text{-甲基磺醯基}\}$ 甲苯之合成

將以參考例 4 合成之 3-(3,5-硝基苯基)-5-羥基-1-甲基吡唑 0.65g(2.5mmol) 與氫氧化鈉 0.15g(3.8mmol) 溶解於乙醇 5mL 中。將此溶液一邊於室溫攪拌，一邊將 35% 福馬林溶液 10 0.5g(5.5mmol) 滴入，並以相同溫度攪拌 1 小時。於室溫將對甲苯亞磺酸鈉 0.45g(2.5mmol) 倒入該反應液中，並攪拌 2 小時。反應後，將 35% 鹽酸 2.5g(25mmol) 滴入。再加入水 15mL，並將析出之結晶濾取後，以水 10mL 洗淨 2 次。再以熱風乾燥機乾燥，藉此製得褐色結晶之標題化合物 0.9g(產 15 率 89.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, CDCl_3): $\sigma=8.88(\text{t}; J=2.1\text{Hz}, 1\text{H}), 8.52(\text{d}; J=1.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.55(\text{d}; J=8.1\text{Hz}, 2\text{H}), 7.16(\text{d}; J=8.1\text{Hz}, 2\text{H}), 4.43(\text{s}, 2\text{H}), 3.85(\text{br}, 1\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 2.31(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$, LC-MS(EI): $m/z=432(\text{M}^+)$; 276(base); 20 熔點: $192-194^\circ\text{C}$

產業上之可利用性

本發明係提供一種 5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之新工業製造法。依據該方法，可由以一般式(1)表示之 5-羥基吡唑化合物，不需使用特殊反應裝置、或高價的催化劑或過

渡金屬，以簡便的操作方法且在平穩的條件下，藉由單一製程生成5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物。並且，因為於本發明之方法中不會實質上地生成來自催化劑或過渡金屬之有害廢棄物，故對環境是有利的且工業上的利用價值高。

- 5 再者，使用水作為溶劑之態樣，而使本發明之方法成為更加地對環境有利且工業上利用價值高之方法。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

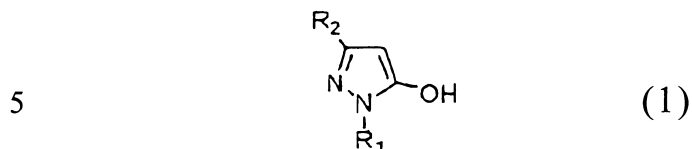
本發明係在鹼及甲醛之存在下，使以一般式(1)表示之5-羥基吡唑化合物，與以一般式(2)表示之硫化合物反應，來製造以一般式(3)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物。依據此方法，可簡便及產率優良地製造5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物。又，本發明可不使用特殊反應裝置、或高價的催化劑或過渡金屬，簡便且平穩地藉由單一製程製造5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物，並且，因為於本發明中不會實質上地生成來自催化劑或過渡金屬之有害廢棄物，故對環境是有利的且工業上的利用價值高。

六、英文發明摘要：

A pyrazole compound represented by general formula (1) is reacted with a sulfur compound represented by general formula (2) in the presence of a base and formaldehyde, to thereby produce a 5-hydroxy-4-thiomethylpyrazole compound represented by general formula (3). The 5-hydroxy-4-thiomethylpyrazole compound may easily be produced in a good yield, by using such a process. Further, this process may easily provide the 5-hydroxy-4-thiomethylpyrazole compound under a mild condition in a single step, without using a special apparatus, an expensive catalyst, or a transition metal, etc. In addition, this process may be conducted substantially without producing a harmful waste which can be derived from a catalyst, etc., and therefore this process is friendly to the environment and industrially valuable.

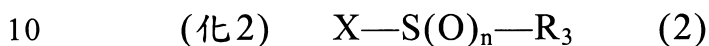
十、申請專利範圍：

1. 一種5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，係在鹼及
甲醛之存在下，使以一般式(1)：

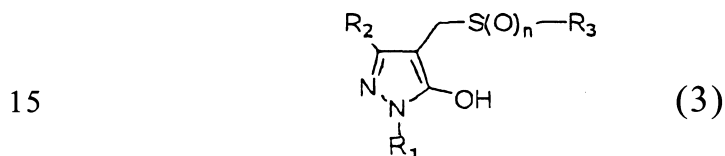


(化1)

(式中， R_1 係表示可具有氫原子、烴基、取代基之芳香族烴基，或可具有取代基之雜環基； R_2 係表示吸電子基)表示之吡唑類與以一般式(2)：



(式中， X 係表示氫原子或金屬； R_3 係表示可具有烴基、取代基之芳香族烴基，或可具有取代基之雜環基； n 係表示0或2)表示之硫化合物反應，藉此製造以一般式(3)：



(化3)

(式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、及 n 係表示與前述相同之意義)表示之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物。

2. 如申請專利範圍第1項之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之
製造方法，其中 n 為0者。
3. 如申請專利範圍第1項之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之
製造方法，其中 n 為2者。
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之5-羥基-4-硫甲基
吡唑化合物之製造方法，其中以 R_2 表示之吸電子基為三

氟甲基者。

5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，其中以 R_2 表示之吸電子基為氰基者。

5 6. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之5-羥基-4-硫甲基吡唑化合物之製造方法，其中以 R_2 表示之吸電子基為烷氧羰基，或羧基或其金屬鹽者。

七、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

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：