

(21) 申請案號：099124617

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 27 日

(51) Int. Cl. : **C07D231/10 (2006.01)**

(30) 優先權：2009/07/31 美國 61/230,134
2010/07/06 美國 61/361,570

(71) 申請人：先正達合夥公司 (瑞士) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)
瑞士

(72) 發明人：王霖華 WANG, LINHUA (US) ; 艾柏特 傑佛森 湯瑪士 EBERT, JEFFERSON THOMAS (US)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 39 頁

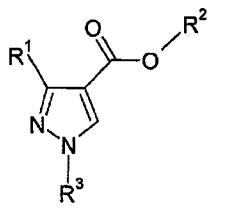
(54) 名稱

吡唑的烷基化方法

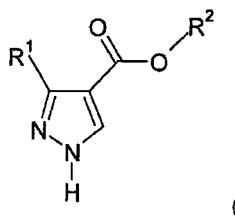
PROCESSES FOR THE ALKYLATION OF PYRAZOLES

(57) 摘要

本發明係提供一種用於製備具有式 I 之化合物的方法：



尤其，其中具有式 II 之化合物：



係和二烷基硫酸酯反應。R¹ 為 C₁-C₄ 鹵烷基；R² 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及 R³ 為甲基或是乙基。

(21)申請案號：099124617

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl. : **C07D231/10 (2006.01)**

(30)優先權：2009/07/31 美國 61/230,134
2010/07/06 美國 61/361,570

(71)申請人：先正達合夥公司 (瑞士) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：王霖華 WANG, LINHUA (US) ; 艾柏特 傑佛森 湯瑪士 EBERT, JEFFERSON THOMAS (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 39 頁

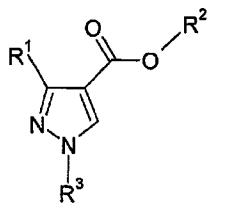
(54)名稱

吡唑的烷基化方法

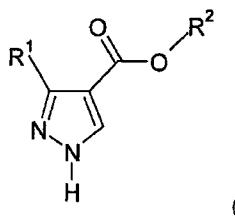
PROCESSES FOR THE ALKYLATION OF PYRAZOLES

(57)摘要

本發明係提供一種用於製備具有式 I 之化合物的方法：



尤其，其中具有式 II 之化合物：



係和二烷基硫酸酯反應。R¹ 為 C₁-C₄ 鹵烷基；R² 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及 R³ 為甲基或是乙基。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代吡唑的位置選擇性 N-烷基化方法並關於烷基磺酸酯用於經取代吡唑之位置選擇性 N-烷基化方法的用途。

【先前技術】

N-烷基化經取代吡唑一舉例來說，3-（二氟甲基）-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（DFPE）一在製備殺真菌劑時是極具價值的中間物，如同，舉例來說，WO 03/074491 中所說明者。

根據 WO 95/25099，N-烷基化經取代吡唑可藉由使對應之經取代吡唑和烷基鹼化物在鹼性條件下反應來製備。然而，在經取代吡唑之 N-烷基化反應中使用烷基鹼化物是有疑慮的，因為烷基鹼化物具有毒性。再者，該等化合物很昂貴且—此外—就吡唑環的兩個氮原子而言，僅展現低度的位置選擇性。因為該等理由，該類方法係尤其不適用於大量製備 N-烷基化經取代吡唑。

根據 JP-2000-044541，N-烷基化經取代吡唑位置選擇性可藉由使對應之經取代吡唑和羧酸二烷基酯反應並同時添加鹼來製備。使用羧酸二烷基酯係非所欲的，因為該等化合物的反應性很低。再者，該類 N-烷基化反應的位置選擇性一般係取決於吡唑環上取代基的化學本質，所以使用羧酸二烷基酯的 N-烷基化反應在某些情況中係展現令人失望的位置選擇性。

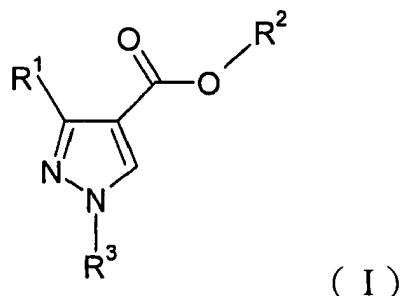


根據 WO 2006/045504，N-烷基化經取代吡唑可藉由使對應之經取代吡唑和三烷基磷酸酯反應而以位置選擇性方式來製備。

對於尋找從簡單可取得的廉價起始材料開始、以商業規模製備 DFPE 的改良方法有著持續的需求。

【發明內容】

本發明係關於一種用於製備具有式 I 之化合物的方法：

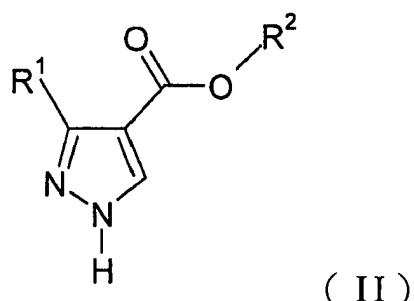


其中 R^1 為 C_1 - C_4 鹵烷基；

R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

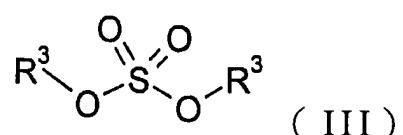
R^3 為甲基或是乙基；

其中具有式 II 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者；

係和具有式 III 之化合物反應：



其中 R^3 係如同具有式 I 之化合物所定義者。

【實施方式】

出現在上述取代基定義的烷基基團可為直鏈或支鏈。舉例來說，烷基基團可為甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、二級丁基、異丁基、或是三級丁基、較佳為甲基或是乙基。鹵素一般為氟、氯、溴、或碘，較佳為氟。 C_1-C_4 鹵烷基基團係衍生自所提及之 C_1-C_4 烷基基團且較佳為二氟甲基或是三氟甲基。

芳基係指芳族烴環系統，其可為單環或是稠合在一起或共價性鍵結之多環。芳基基團的例子有苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基、茚基、蒽基、菲基、以及聯苯。

雜芳基係指包含單-、雙-、或參環系統之芳族烴環系統，其中出現至少一個氧、氮、或硫原子作為環的成員。例子有呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嗒啶基、嘧啶基、吡啶基、三啶基、四啶基、吲哚基、苯并硫基苯基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、酞啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、辛啉基、以及萘啶基。

R^2 可為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基。此意指烷基、芳基、以及雜芳基基團可能帶有或不帶有一或多個相同或不同的取代基。通常同時不出現多於三個取代基。取代基的例子有：



· 鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、鹵烯基、環烯基、炔基、鹵炔基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、烯基伸氧基、鹵烯基伸氧基、炔基伸氧基、鹵烯基伸氧基、烷基硫基、鹵烷基硫基、環烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、烷基羧基、鹵烷基羧基、環烷基羧基、烯基羧基、炔基羧基、烷氧基烷基、氰基、硝基、羥基、疏基、胺基、烷基胺基、以及二烷基胺基。

較佳的選擇性取代基為 C_1-C_8 烷基、鹵- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_5 烷基、 C_2-C_8 烯基、鹵- C_2-C_8 烯基、 C_3-C_8 環- C_2-C_5 烯基、 C_2-C_8 炔基、鹵- C_2-C_8 炔基、 C_1-C_5 烷氧基、鹵- C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_8 環烷氧基、 C_2-C_8 烯基伸氧基、鹵- C_2-C_8 烯基伸氧基、 C_2-C_8 炔基伸氧基、鹵- C_2-C_8 烯基伸氧基、 C_1-C_8 烷基硫基、鹵- C_1-C_8 烷基硫基、 C_3-C_8 環烷基硫基、 C_2-C_8 烯基硫基、 C_2-C_8 炔基硫基、 C_1-C_8 烷基羧基、鹵- C_1-C_8 烷基羧基、 C_3-C_8 環烷基羧基、 C_2-C_8 烯基羧基、 C_2-C_8 炔基羧基、 C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_8 烷基、氰基、硝基、羥基、疏基、胺基、 C_1-C_8 烷基胺基、以及 C_1-C_8 二烷基胺基。

更加較佳的選擇性取代基為 C_1-C_4 烷基、鹵- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_3-C_6 環烷基- C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、鹵- C_2-C_4 烯基、 C_3-C_6 環- C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、鹵- C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基、鹵- C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_6 環烷氧基、 C_2-C_4 烯基伸氧基、鹵- C_2-C_4 烯基伸氧基、 C_2-C_4 炔基伸氧基、鹵- C_2-C_4 烯基伸氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、鹵- C_1-C_4 烷基

硫基、C₃-C₆ 環烷基硫基、C₂-C₄ 烯基硫基、C₂-C₄ 炔基硫基、C₁-C₄ 烷基羰基、鹵-C₁-C₄ 烷基羰基、C₃-C₆ 環烷基羰基、C₂-C₄ 烯基羰基、C₂-C₄ 炔基羰基、C₁-C₄ 烷氧基-C-C 烷基、氰基、硝基、羥基、巯基、氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、以及 C₁-C₄ 二烷基氨基。

甚至較佳的選擇性取代基為 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 烷氧基、鹵-C₁-C₄ 烷氧基、鹵素、羥基、氰基、硝基、以及氨基。

視需要經取代之芳基的代表性例子包括了 2-氟基苯基、3-氟基苯基、4-氟基苯基、2-氯基苯基、3-氯基苯基、4-氯基苯基、2-溴基苯基、3-溴基苯基、4-溴基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氟基苯基、3-氟基苯基、4-氟基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2,3-二氟基苯基、2,4-二氟基苯基、2,5-二氟基苯基、2,6-二氟基苯基、3,4-二氟基苯基、3,5-二氟基苯基、2,3-二溴基苯基、2,4-二溴基苯基、2,5-二溴基苯基、2,6-二溴基苯基、3,4-二溴基苯基、3,5-二溴基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基。



- 氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,3-二氟基苯基、2,4-二氟基苯基、2,5-二氟基苯基、2,6-二氟基苯基、3,4-二氟基苯基、3,5-二氟基苯基、2,3-雙(三氟甲基)苯基、2,4-雙(三氟甲基)苯基、2,5-雙(三氟甲基)苯基、2,6-雙(三氟甲基)苯基、3,4-雙(三氟甲基)苯基、3,5-雙(三氟甲基)苯基、2,3-雙(三氟甲氧基)苯基、2,4-雙(三氟甲氧基)苯基、2,5-雙(三氟甲氧基)苯基、2,6-雙(三氟甲氧基)苯基、3,4-雙(三氟甲氧基)苯基、3,5-雙(三氟甲氧基)苯基、2-氟基-5-氟基苯基、2-氟基-5-甲基苯基、2-氟基-5-甲氧基苯基、5-氟基-2-氟基苯基、2-氟基-5-甲基苯基、2-氟基-5-甲氧基苯基、5-氟基-2-甲基苯基、5-氟基-2-甲基苯基、5-甲氧基-2-甲基苯基、5-氟基-2-甲氧基苯基、5-氟基-2-甲氧基苯基、以及2-甲氧基-5-甲基苯基。

視需要經取代之雜芳基的代表性例子包括了5-甲基-3-三氟甲基吡唑-1-基、3-甲基-5-三氟甲基吡唑-1-基、3,5-雙-三氟甲基吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、5-乙基-3-三氟甲基吡唑-1-基、5-甲基-3-三氟甲氧基吡唑-1-基、2-甲基-4-三氟甲基咪唑-1-基、4-甲基-2-三氟甲基咪唑-1-基、2,4-雙-三氟甲基咪唑-1-基、2,4-二甲基咪唑-1-基、2-乙基-4-三氟甲基咪唑-1-基、2-甲基-4-三氟甲氧基咪唑-1-基、5-甲基-3-三氟甲基[1,2,4]三唑-1-基、3-甲基-5-三氟甲基[1,2,4]三唑-1-基、3,5-雙-三氟甲基[1,2,4]三唑-1-基、以及3,5-二甲基[1,2,4]三唑-1-基、5-乙基-3-三氟甲基[1,2,4]三唑-1-基、5-甲基-3-三氟甲氧基[1,2,4]三唑-1-基。

烷氧基本身或作為另一取代基的一部分係一取決於所提及之碳原子數目一舉例來說，甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、n-丁氧基、2-n-丁氧基、或是2-三級丁氧基。

烯基本身或作為另一取代基的一部分係一取決於所提及之碳原子數目一舉例來說，乙烯基、烯丙基、丙烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、戊烯-1-基、戊烯-3-基、己烯-1-基、或是4-甲基-戊烯-3-基。

炔基本身或作為另一取代基的一部分係一取決於所提及之碳原子數目一舉例來說，乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、1-甲基-2-丁炔基、己炔-1-基、或是1-乙基-2-丁炔基。

較佳的是， R^1 為二氟甲基或是三氟甲基；

較佳的是， R^2 為 C_1-C_8 烷基、苯基、或是苯基- C_1-C_5 烷基，其中烷基、苯基、以及苯基烷基係各自視需要被下列之一或更多者一譬如1至3個一取代： C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_4 烷氧基、鹵- C_1-C_4 烷氧基、鹵素、羥基、氨基、硝基、以及胺基。更加較佳的是， R^2 為 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_8 鹵烷基、苯基或苯甲基，其中苯基與苯甲基係各自視需要被鹵素一譬如1至3個鹵素原子一取代。更加較佳的是， R^2 為 C_1-C_6 烷基。甚至更佳的是， R^2 為 C_1-C_4 烷基。最佳的是， R^2 為甲基或是乙基。

較佳的是， R^3 為甲基。

根據本發明之方法係較佳適用於製備具有式I之化合物，其中 R^1 為 C_1-C_4 鹵烷基； R^2 為 C_1-C_6 烷基；以及 R^3 為



甲基或是乙基。

尤其，根據本發明之方法係較佳適用於製備具有式 I 之化合物，其中 R^1 為二氟甲基或是三氟甲基； R^2 為甲基或是乙基；以及 R^3 為甲基。

根據本發明之方法係尤其適用於製備具有式 I 之化合物，其中 R^1 為二氟甲基。

根據本發明之方法係極為尤其適用於製備具有式 I 之化合物，其中 R^1 為二氟甲基； R^2 為乙基且 R^3 為甲基。

較佳的是，具有式 III 之化合物為硫酸二甲酯。

較佳的是，該反應係於雙相溶劑系統，尤其是液體-液體雙相溶劑系統，譬如包含水與不可和水互混之有機溶劑的系統中進行。「不可和水互混」一詞意指當該有機溶劑在根據本發明方法之條件下與水混合時，會形成兩層分開的液體相。適宜的有機溶劑為視需要經鹵化之芳香烴溶劑、酮溶劑、視需要經鹵化之烴溶劑、或是醚溶劑。在該定義中，鹵素一般為氟、氯、溴及/或碘，較佳為氟、溴及/或氯。較佳的溶劑為芳香基有機溶劑，譬如該等含有苯基基團者；及/或醚類。較佳的實例有甲苯、二甲苯、三甲苯、三級丁基苯、氯苯、1,2-二氯苯、十氫萘、二丁醚、二戊醚、二苯醚、以及苯胺。在某些情況中，可運用不止一種溶劑。甲苯與水或是二甲苯與水的混合物係較佳運用作為溶劑。

當反應係使用單相溶劑系統進行時，該溶劑係較佳為上文所說明的有機溶劑，而甲苯與二甲苯，尤其是甲苯，是較佳的。

較佳的是，該方法係使用相轉移催化劑進行。適宜的相轉移催化劑為四級𬭸鹽，例如，舉例而言，(烷基)₄P⁺Hal⁻、(芳族)₄P⁺Hal⁻、烷基芳族-P⁺Hal⁻等等(Hal表示鹵化物)或是四級銨鹽，例如，舉例而言，四烷基銨鹵化物或氫氧化物、四芳族銨鹵化物或氫氧化物、烷基芳族銨鹵化物或氫氧化物等等，該等係說明於，舉例來說，C. M. Starks, C. L. Liotta, M. C. Halpern, Phase Transfer Catalysis; Chapman & Hall; New York, 1994。

較佳的是，該相轉移催化劑係選自於1,4-二吖雙環[2,2,2]辛烷(DABCO)、四甲基氯化銨(TMAC)、三辛醯基甲基氯化銨(Aliquat 336®)、四丁基氯化銨(TBAC)、四丁基溴化銨(TBAB)、以及三苯基氯化𬭸(TPPC)。

相轉移催化劑在本發明的反應中大致上係以每莫耳具有式I之化合物配0.001至0.1莫耳的份量運用。每莫耳具有式I之化合物配0.01至0.05莫耳的份量是較佳的。

較佳的是，該方法係於鹼的存在下進行。該鹼可為任何適宜的鹼。適宜的鹼為，舉例來說，氫氧化物與碳酸鹽，譬如鹼族氫氧化物與鹼族碳酸鹽。較佳的實例有，舉例而言，碳酸鈉、碳酸鉀等等。較佳運用氫氧化鈉作為鹼。該鹼係較佳以俾使pH為9至13、較佳為9.5至12.5、更加較佳為10.5至12、最佳為10.8至11.5之份量提供。

根據本發明之反應係較佳於0°C至100°C、較佳10°C至50°C、尤其15°C至50°C之溫度範圍內進行。

在根據本發明之反應中，具有式III之化合物係通常以



相較於具有式 II 之化合物的等莫耳份量或過量使用，較佳以過量多達 10 倍莫耳、尤其以過量多達 5 倍莫耳、更尤其以等莫耳至過量 2 倍莫耳、甚至更尤其以等莫耳至過量 1.5 倍莫耳使用。最偏好的是具有式 III 之化合物相較於具有式 II 之化合物係稍微過量莫耳，譬如超過等莫耳至過量 1.4 倍莫耳，譬如過量 1.05 倍至 1.3 倍莫耳。

根據本發明之方法係極為尤其適用於製備具有式 I 之化合物（其中 R^1 為二氟甲基， R^2 為乙基且 R^3 為甲基），其係藉由使具有式 II 之化合物（其中 R^1 為二氟甲基且 R^2 為乙基）和具有式 III 之化合物（其中 R^3 為甲基）在雙相溶劑系統中、在鹼與相轉移催化劑的存在下反應。

尤其，根據本發明之方法係極為尤其適用於製備具有式 I 之化合物（其中 R^1 為二氟甲基， R^2 為乙基且 R^3 為甲基），其係藉由使具有式 II 之化合物（其中 R^1 為二氟甲基且 R^2 為乙基）和具有式 III 之化合物（其中 R^3 為甲基）於 0°C 至 100°C 之溫度範圍內在雙相溶劑系統中、在鹼與相轉移催化劑的存在下反應，具有式 III 之化合物係以相較於具有式 II 之化合物之等莫耳至過量 2 倍使用。

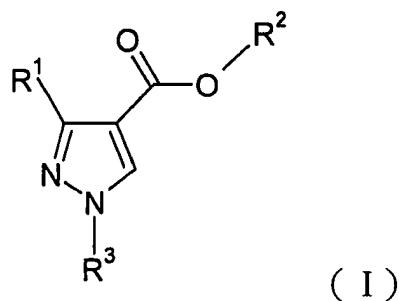
具有式 II 之化合物係為習知或可以類似於文獻中的習知方法製備。舉例來說，該類化合物可由 3-側氧基-甲酸酯製備，其係以藉由和原甲酸三甲酯的反應以及和聯胺的後續反應之兩步驟合成為基礎。該類反應係說明於，舉例來說，JP-2000-044541。用於製備具有式 II 之化合物的另一合成途徑係說明於 JP-2001-322983，其中，舉例來說，3-三氟

甲基吡唑-4-甲酸乙酯係從 3-氯基-4,4,4-三氟基-2-甲酸基-2-丁烯酸乙酯起始，藉由和聯胺反應來製備。具有式 III 之化合物可於市面上購得。

本發明亦關於具有式 III 之化合物用於具有式 II 之化合物的位置選擇性 N-烷基化反應的用途。本發明亦關於具有式 II 之化合物的位置選擇性 N-烷基化方法，其中具有式 III 之化合物係用作為烷基化試劑。

表 1 係展示本發明具有式 I 之化合物的例子。

表 1：具有式 I 之化合物：



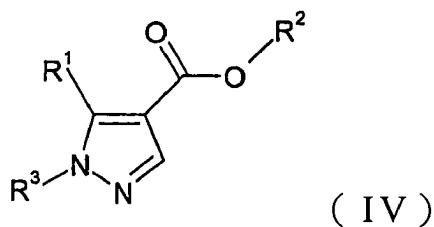
Comp. No.	R ¹	R ²	R ³
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A5	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A6	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A7	CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A8	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

本發明係使得以高產量之經控制方式將經取代吡唑烷基化且具高度位置選擇性及低成本變得可行。



本發明另一優點是可藉由連續真空蒸餾來純化所欲產物 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (DFPE)，首先移除非所欲的 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (同型-DFPE)，然後是 DFPE。亦可藉由結晶純化。

因此，該方法可包括藉由蒸餾從該方法所形成的任何具有式 IV 之化合物分離具有式 I 之化合物的步驟：

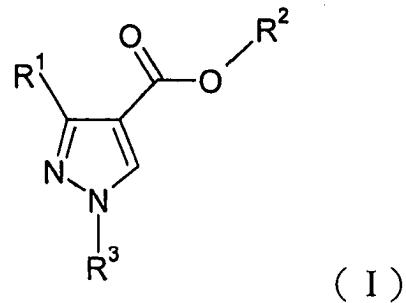


其中 R^1 、 R^2 、及 R^3 係如上文所定義者；

該方法可包含藉由，譬如結晶，純化具有式 I 之化合物。

用於本發明方法的起始材料的特徵係在於現成可取得性及操作便利性並且亦不昂貴。

在又一態樣中，本發明係提供一種用於製備具有式 I 之化合物的方法：



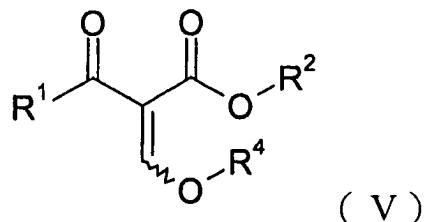
其中 R^1 為 C_1-C_4 齒烷基；

R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

R^3 為甲基或是乙基；

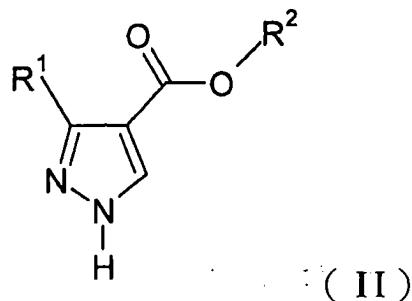
該方法係包含

a) 使具有式 V 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者且 R^4 為氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；

在水與不可和水互混之有機溶劑的存在下和聯胺反應，以形成使具有式 II 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者)；以及

b) 使具有式 II 之化合物和烷基化試劑原地反應，以產生具有式 I 之化合物。

R^1 、 R^2 、 R^3 之較佳定義係和上述所給定者相同。最佳的是， R^1 為二氟甲基， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，譬如乙基， R^4 為氫或是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基且 R^3 為甲基。

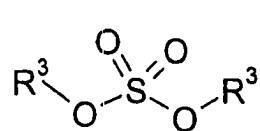
舉例來說，使具有式 II 之化合物和烷基化試劑原地反應意指在和烷基化試劑反應之前並未將具有式 II 之化合物從粗反應混合物中單離。因此，從具有式 II 之化合物製備具有式 I 之化合物的反應可為「一鍋」反應，譬如步驟 b) 可在步驟 a) 之後於同一容器內進行。此簡化了該方法的設



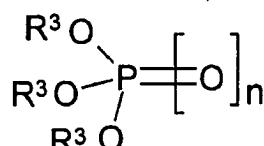
備需求。

在具有式 V 之化合物和聯胺反應之後，有機相將含有具有式 I 之化合物。在具有式 II 之化合物和烷基化試劑反應之前，可先將有機相和水相分開。隨後可將烷基化試劑加至有機相。烷基化反應亦可使用雙相溶劑系統進行。

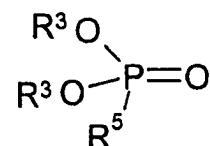
烷基化試劑可選自於習知的烷基化試劑。適宜的烷基化試劑可包括，舉例來說，烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亞磷酸酯、烷基硫酸酯、以及烷基碳酸酯，舉例來說，具有式 III、VI、VII、或 VIII 之化合物：



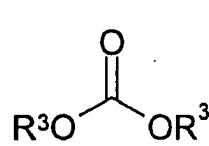
(III)



(VI)



(VII)



(VIII)

其中

R^3 為甲基或是乙基；

R^5 為氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基，較佳為氫或是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，譬如乙基；以及

n 為 0 或是 1。

較佳的烷基化試劑為具有式 III 與 VI 之化合物，尤其是烷基磷酸酯與烷基礦酸酯。硫酸二甲酯與硫酸三甲酯係尤其較佳的。

在步驟 a) 中，聯胺可以相較於具有式 V 之化合物之等莫耳份量、以次-等莫耳份量、或以過量使用，較佳的是，聯胺係以相較於具有式 V 之化合物之稍微過量使用。於是

聯胺：具有式 V 之化合物的莫耳比例係較佳為 1: 0.8 至 1: 1.2，較佳為 1: 1.1。聯胺可以水溶液形式使用。

步驟 a) 中的較佳有機溶劑係如同上文以具有式 III 之化合物使具有式 II 之化合物烷基化時所說明者。

方法步驟 a) 係較佳於 -20°C 至 50°C、較佳 0°C 至 50°C、尤其 5°C 至 25°C 之溫度範圍內進行。

方法步驟 a) 的反應時間係大致上為從 15 分鐘至 48 小時，較佳為 15 分鐘至 18 小時，更加較佳為 15 分鐘至 5 小時或從 1 至 5 小時。該步驟可以在常壓、高壓或低壓下進行。在一具體實例中，該步驟係於常壓下進行。

步驟 a) 的一個實例是包含下列的方法步驟：製備一種含聯胺或聯胺水合物與一有機溶劑的溶液，製備具有式 V 之化合物溶於該有機溶劑的懸浮液/溶液，並混合該溶液與懸浮液或者兩者溶液。可將包含聯胺的溶液加至具有式 V 之化合物溶於有機溶劑的懸浮液/溶液中或相反。在一具體實例中，可將具有式 V 之化合物溶於有機溶劑的懸浮液/溶液加至包含聯胺的溶液中。

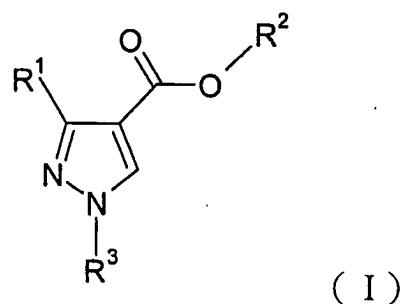
步驟 b) 可在上文在具有式 II 之化合物和具有式 III 之化合物反應時所說明的類似條件下進行。較佳的是，步驟 b) 係使用上文所說明的根據本發明之具有式 III 之化合物進行。

具有式 V 之化合物就被烷氧基基團—O-R₂ 取代的雙鍵而言係存在兩個異構物：E-與 Z-異構物。兩個異構物或其混合物皆可用於根據本發明之方法。



具有式 V 之化合物係說明於，舉例來說，WO 2008/113447。

在又一態樣中，本發明係提供一種用於製備具有式 I 之化合物的方法：

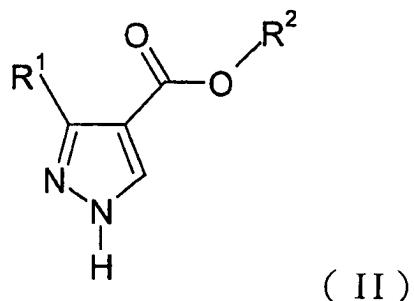


其中 R^1 為 C_1-C_4 齒烷基；

R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

R^3 為甲基或是乙基；

其中具有式 II 之化合物：



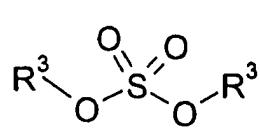
其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者；

係和烷基化試劑在液體-液體雙相溶劑系統中反應。

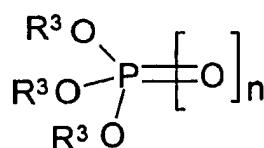
較佳的是，該雙相溶劑系統為水與不可和水互混之有機溶劑，譬如如上文所說明者。

烷基化試劑可選自於習知的烷基化試劑。適宜的烷基化試劑可包括，舉例來說，烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亞磷酸酯、烷基硫酸酯、以及烷基碳酸酯，舉例來說，

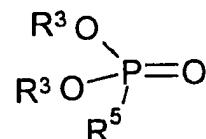
具有式 III、VI、VII、或 VIII 之化合物：



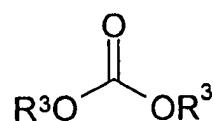
(III)



(VI)



(VII)



(VIII)

其中

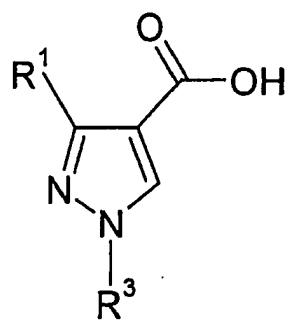
R^3 為甲基或是乙基；

R^5 為氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基，較佳為氫或是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，譬如乙基；以及

n 為 0 或是 1。

較佳的是，該烷基化試劑為具有式 III、VI、或 VII 之化合物，較佳為具有式 III 之化合物。更加較佳的烷基化試劑為具有式 III 與 VI 之化合物，尤其是烷基磷酸酯與烷基磺酸酯。硫酸二甲酯與硫酸三甲酯係尤其較佳的。

在又一態樣中，本發明係提供一種用於製備具有式 IX 之化合物的方法：



(IX)

其中 R^1 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 齒烷基且 R^3 為甲基或是乙基；

該方法係包含

使如上文所說明般製備的具有式 I 之化合物水解。

具有式 I 之化合物的水解作用可藉由進行譬如如於 WO



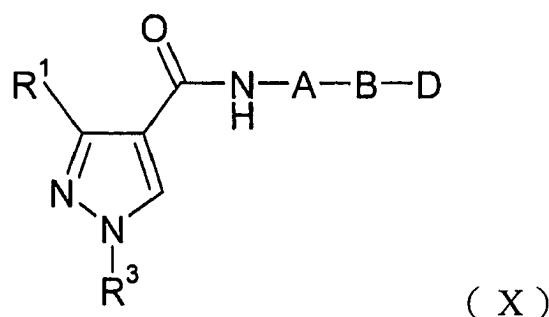
2008/145257 中所說明之下列步驟來達成：

i) 藉由下列使該化合物原地皂化，最終形成具有式 IX 之化合物

ii) 加鹼以形成具有式 IX 之化合物的陰離子；

ii') 加酸以形成具有式 IX 之化合物。

在又一態樣中，本發明係提供一種用於製備具有式 X 之化合物的方法：



其中 R^1 為 C_1-C_4 鹵烷基；

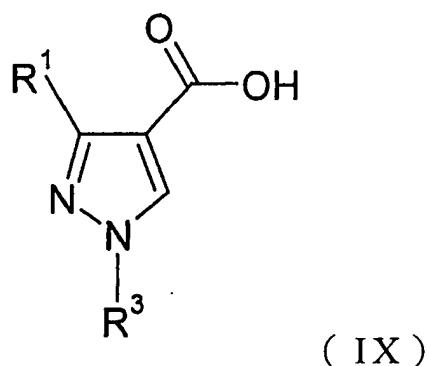
R^3 為甲基或是乙基；

A 為噻吩基、苯基、或伸乙基，該等係各自視需要被獨立選自於鹵素、甲基、及甲氧基之一至三個基團取代；

B 為直接鍵結、伸環丙基、由環組成的雙環[2.2.1]庚烷-或雙環[2.2.1]庚烯環；

D 為氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 亞烷基、 C_1-C_6 鹵亞烷基、苯基、或是視需要被獨立選自於鹵素與三鹵甲基硫基之一至三個取代基取代的苯基；

該方法係包含根據上文所說明的方法提供具有式 IX 之化合物：



其中 R^1 為 C_1-C_4 酸烷基且 R^3 為甲基或是乙基；
；以及

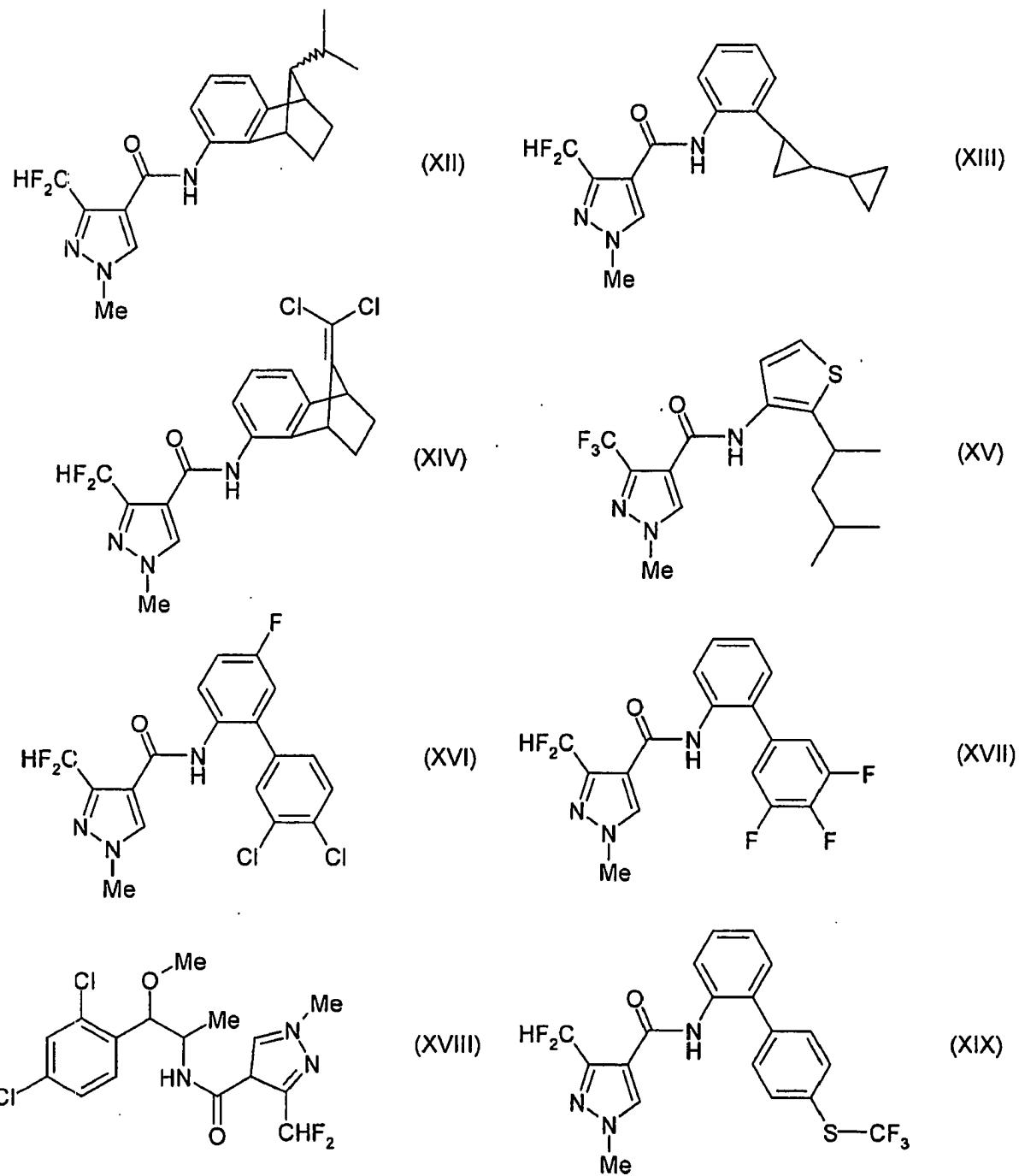
使具有式 IX 之化合物或對應酸性鹵化物和具有式 XI 之化合物反應：



其中 A、B、及 D 係如同具有式 X 之化合物所定義者。

具有式 X 之化合物係較佳為具有式 XII 之化合物〔異吡瑞沙 (Isopyrazam) 〕、具有式 XIII 之化合物〔昔達克珊瑚 (Sedaxane) 〕、具有式 XIV 之化合物、具有式 XV 之化合物〔潘塞吡瑞 (Penthiopyrad) 〕、具有式 XVI 之化合物〔拜克沙芬 (Bixafen) 〕、具有式 XVII 之化合物〔福沙吡羅 (Fluxapyroxad) 〕、具有式 XVIII 之化合物、或是具有式 XIX 之化合物：





具有式 IX 之化合物或對應酸性鹵化物和具有式 XI 之化合物反應的步驟可根據習知方法進行，譬如如 WO 2004/035589 或是 WO 2009/135860 中所說明者。舉例來說，具有式 I 之化合物可以諸如亞硫醯氯、草醯氯、光氣、SF₄、DAST、去氧氟化物 (deoxofluor) 、亞硫醯溴之鹵化劑處理，以提供酸性鹵素，譬如醯氯，其隨後可在適宜鹼一譬如

LiOH 、 KOH 、 NaOH 、 NEt_3 、 NaHCO_3 、 KHCO_3 、 Na_2CO_3 、或 K_2CO_3 一的存在下於諸如甲苯、二甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯或 DMF 之溶劑中、於譬如 -10°C 至 30°C 和具有式 XI 之化合物反應。

異吡瑞沙、昔達克珊瑚、潘塞吡瑞、福沙吡羅、以及拜克沙芬是習知的殺真菌劑。具有式 XIV 之化合物係從譬如 WO 2007/048556 習知，具有式 XVIII 之化合物係從譬如 WO 2010/000612 習知，具有式 XIX 之化合物係從譬如 WO 2008/053044 習知。

實施例

實施例 1：使用雙相溶劑系統製備 3-(二氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (DFPE)

實施例 1a

將 19 g (0.10 mol) 3-二氯甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (60 ml)、水 (70 ml)、與四甲基氯化銨 (0.2 g) 混合。一邊攪拌一邊將 4.6 g 的 25% 氢氧化鈉水溶液 (0.03 mol) 加入。使該混合物冷卻至 15°C 。然後，經過 2 小時後，同步放置 15.1 g 硫酸二甲酯 (0.12 mol) 與 11.2 g 的額外氫氧化鈉 (0.07 mol)，並使 pH 維持於 10.8 至 11.0 且鍋溫維持於 15°C 。使反應混合物在相同溫度下攪拌，同時藉由放置額外氫氧化鈉溶液使 pH 維持於 10.8 至 11.0。將底層水相分離去除。將有機相真空濃縮，得到 20.0 g 粗產物，其為 DFPE 與 5-(二氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (同型-DFPE) 呈 70:30 之混合物。



藉由於 $95^{\circ}\text{C} / 5 \text{ mbar}$ 真空蒸餾以移除非所欲的同型-DFPE，接著於甲醇-水中再結晶來純化所欲的 DFPE 產物。獲得 11.8 g (99.9%，0.06 mol) 的 DFPE。DFPE 亦可藉由於 $110^{\circ}\text{C} / 1 \text{ mbar}$ 真空蒸餾來單離並純化。

實施例 1b

將 19 g (0.10 mol) 的 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (60 ml)、水 (35 ml)、與四丁基溴化銨 (0.2 g) 混合。一邊攪拌一邊將 4.6 g 的 25% 氢氧化鈉水溶液 (0.03 mol) 加入。使該混合物冷卻至 15°C 。然後，經過 2 小時後，同步放置 15.1 g 硫酸二甲酯 (0.12 mol) 與 11.2 g 的額外氫氧化鈉 (0.07 mol)，並使 pH 維持於 10.8 至 11.0 且鍋溫維持於 15°C 。使反應混合物在相同溫度下攪拌，同時藉由放置額外氫氧化鈉溶液使 pH 維持於 10.8 至 11.0。將底層水相分離去除。以 GC 分析有機相顯示其含有 20.0 g 粗產物，該粗產物為 DFPE 與 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (同型-DFPE) 呈 70:30 之混合物。加總產量為 95%。

實施例 1c

將 63.8 g (0.336 mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (260 ml)、與水 (52 ml) 混合。一邊攪拌一邊將 18.0 g 的 25% 氢氧化鈉水溶液 (0.112 mol) 加入。然後，經過 2 小時後，同步放置 49.6 g 硫酸二甲酯 (0.390 mol) 與 45.3 g 的額外氫氧化鈉 (0.283 mol)，並使 pH 維持於 11.3 至 11.6 且鍋溫維持於 25°C 。使反應混合物在相同溫度下攪拌 2 小時，同時藉由放置額外氫氧化鈉溶液使 pH 維持於

11.3-11.6。將底層水相分離去除。以 GC 分析有機相顯示其含有 64.5 g 粗產物，該粗產物為 DFPE 與 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（同型-DFPE）呈 62:38 之混合物。加總產量為 94%。

實施例 2：使用單相溶劑系統製備 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（DFPE）

實施例 2a

將 31.9 g (0.17 mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (110 ml)、34.8 g 碳酸鉀 (0.5 mol)、與四甲基氯化銨 (1.2 g) 混合。然後，經過 2 小時後，放入 26.4 g 硫酸二甲酯 (0.21 mol)，同時使鍋溫維持於 25°C。使反應混合物在相同溫度下再攪拌 2 小時。加水 (200 g) 以溶解固體副產物。將底層水相分離去除。以 GC 分析有機相顯示其含有 32.3 g 粗產物，該粗產物為 DFPE 與 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（同型-DFPE）呈 58:42 之混合物。加總產量為 95%。

實施例 2b

將 31.9 g (0.17 mol) 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、甲苯 (110 ml)、與 34.8 g 碳酸鉀 (0.5 mol) 混合。然後，經過 2 小時後，放入 26.4 g 硫酸二甲酯 (0.21 mol)，同時使鍋溫維持於 25°C。使反應混合物在相同溫度下再攪拌 2 小時。加水 (200 g) 以溶解固體副產物。將底層水相分離去除。以 GC 分析有機相顯示其含有 32.2 g 粗產物，該粗產物為 DFPE 與 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



· (同型-DFPE) 呈 58:42 之混合物。加總產量為 95%。

實施例 3: 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (DFPE) 的一鍋製備法

使甲苯 (450 ml) 與聯胺單水合物 (48.8 g, 0.98 mol) 的混合物於 15-20°C 攪拌。以歷時 2 小時將 2-[1-乙氧基-亞甲-(Z)-基]-4,4-二氟基-3-側氧基-丁酸乙酯 (175.3 g, 91.5% 強度, 0.72 mol) 經由注射器幫浦置入，同時使溫度維持於 15-20°C。使反應堆維持於 15-20°C 又 30 分鐘，待反應完成。

隨後將反應混合物加溫至 30°C，以溶解固體產物。將底層水相傾注取出。用 2% HCl (50 ml) 沖洗有機相，以移除殘餘的聯胺。將兩水相合併並用甲苯 (50 ml) 萃取。該甲苯萃取物係含有額外 3-4% 產量的 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯並和產物溶液合併。

將粗製 3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯的甲苯溶液攪拌並冷卻至 20°C。依序加入水 (260 ml)、四甲基氯化銨 (10% 水溶液, 15.0 g)、與 25% NaOH 溶液 (36-60 g)。於 20°C 以歷時 2 小時將硫酸二甲酯 (99.5%, 94.5 g, 0.75 mol) 與額外的 25% NaOH 同步加入，並使 pH 維持於 10.5 與 12.0 之間。在 2 小時最終反應之後，將底層水相分離去除。

待溶劑蒸發去除後，對粗反應堆進行真空蒸餾，得到 46.5 g 的 5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (同型-DFPE) 之蒸餾部分。蒸餾殘餘物係含有 86.3 g 的 DFPE 與少於 1.0 g 的同型-DFPE，可直接水解以製造對應酸。

201107296

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無



201107296

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： 991072961

※ 申請日： 99.7.27 ※IPC 分類： C07D 23/10 (2006.01)

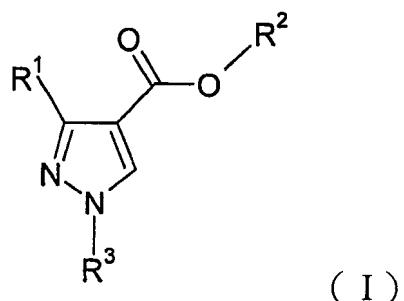
一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑的烷基化方法

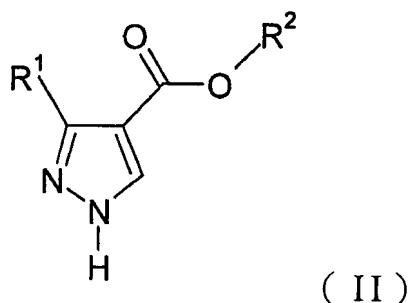
PROCESSES FOR THE ALKYLATION OF PYRAZOLES

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種用於製備具有式 I 之化合物的方法：



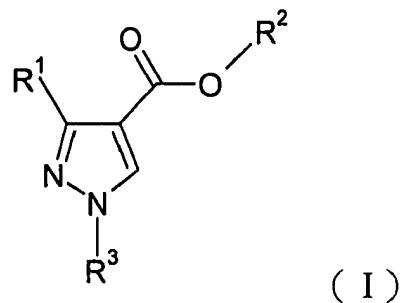
尤其，其中具有式 II 之化合物：



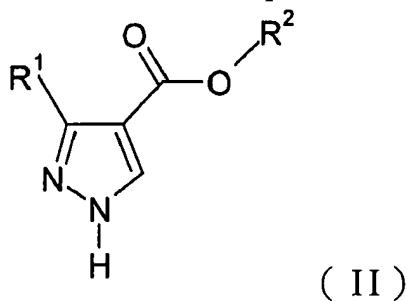
係和二烷基硫酸酯反應。R¹ 為 C₁-C₄ 齒烷基；R² 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及 R³ 為甲基或是乙基。

三、英文發明摘要：

The invention provides a process for the preparation of a compound of formula I:



in particular, wherein a compound of formula II:

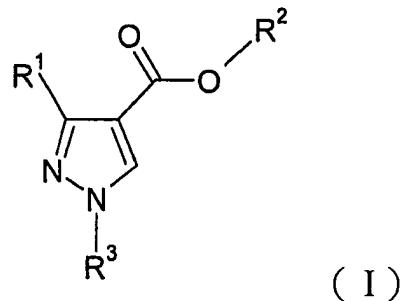


is reacted with a dialkylsulphate. R¹ is C₁-C₄haloalkyl; R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and R³ is methyl or ethyl.



七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備具有式 I 之化合物的方法，

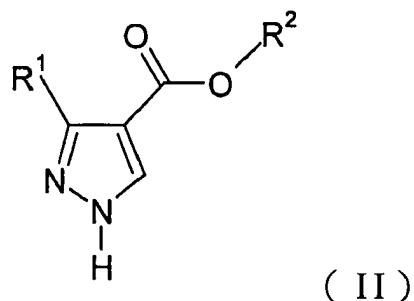


其中 R^1 為 C_1-C_4 齒烷基；

R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

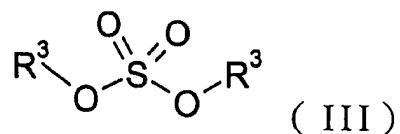
R^3 為甲基或是乙基；

其中具有式 II 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者；

係和具有式 III 之化合物反應：



其中 R^3 係如同具有式 I 之化合物所定義者。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該反應係於液體-液體雙相溶劑系統中進行。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中該雙相溶劑系統係包含水與不可和水互混之有機溶劑。

4. 根據申請專利範圍第 2 或 3 項之方法，其中該反應係於相轉移催化劑的存在下進行。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中該相轉移催化劑為四級𬭸鹽或四級銨鹽。

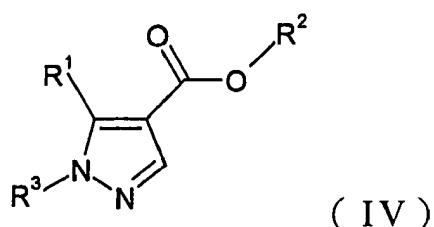
6. 根據申請專利範圍第 4 或 5 項之方法，其中該相轉移催化劑係選自於 1,4-二吖雙環[2,2,2]辛烷 (DABCO)、四甲基氯化銨 (TMAC)、三辛醯基甲基氯化銨 (Aliquat 336®)、四丁基氯化銨 (TBAC)、四丁基溴化銨 (TBAB)、以及三苯基氯化𬭸 (TPPC)。

7. 根據前述申請專利範圍中任一項之方法，其中具有式 III 之化合物係以相較於具有式 II 之化合物之等莫耳至過量 2 倍莫耳的份量存在。

8. 根據前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該反應係於鹼的存在下進行。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之方法，其中該鹼為氫氧化物或碳酸鹽。

10. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之方法，其中該方法係包含藉由蒸餾從根據申請專利範圍第 1 項之方法所形成的具有式 IV 之化合物分離具有式 I 之化合物的步驟：



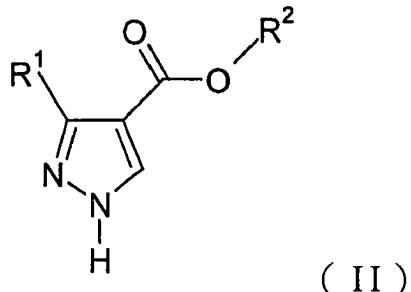
其中 R^1 、 R^2 、及 R^3 係如同申請專利範圍第 1 項中具有式 I



之化合物所定義者。

11. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之方法，其中 R^2 為 C_1 - C_6 烷基。

12. 一種具有式 II 之化合物的位置選擇性烷基化方法，

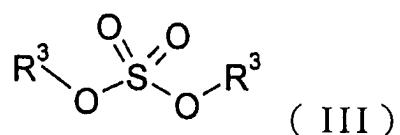


其中

R^1 為 C_1 - C_4 鹵烷基；以及

R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；

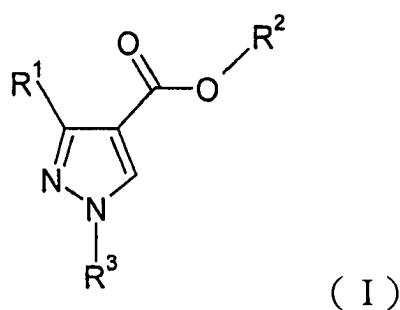
其中具有式 III 之化合物：



(其中 R^3 為甲基或是乙基；)

係用作為烷基化試劑。

13. 一種用於製備具有式 I 之化合物的方法，



其中 R^1 為 C_1 - C_4 鹵烷基；

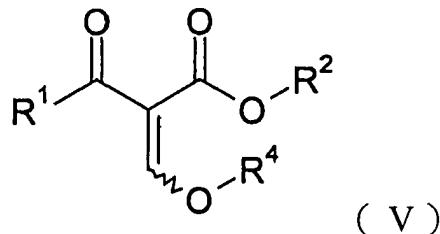
R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視

需要經取代之雜芳基；以及

R^3 為甲基或是乙基；

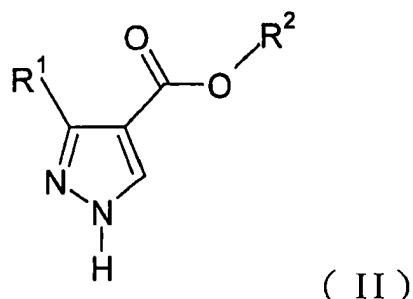
該方法係包含

a) 使具有式 V 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者且 R^4 為氳、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；

在水與不可和水互混之有機溶劑的存在下和聯胺反應，以形成使具有式 II 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者)；以及

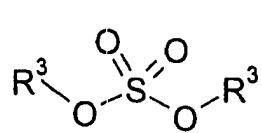
b) 使具有式 II 之化合物和烷基化試劑原地反應，以產生具有式 I 之化合物。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中在步驟 a) 之後，在步驟 b) 中使具有式 II 之化合物和烷基化試劑反應之前，先將有機相從水相分離。

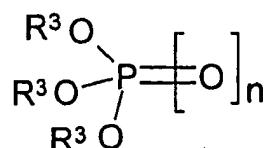
15. 根據申請專利範圍第 13 或 14 項之方法，其中該不可和水互混之有機溶劑為芳香基溶劑及/或醚。

16. 根據申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之方法，其中該烷基化試劑係選自於烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亞磷酸酯、烷基硫酸酯、以及烷基碳酸酯。

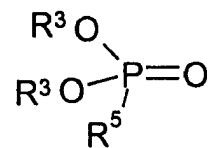
17. 根據申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之方法，其中該烷基化試劑係選自於具有式 III、VI、VII、與 VIII 之化合物：



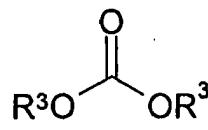
(III)



(VI)



(VII)



(VIII)

其中

R^3 為甲基或是乙基；

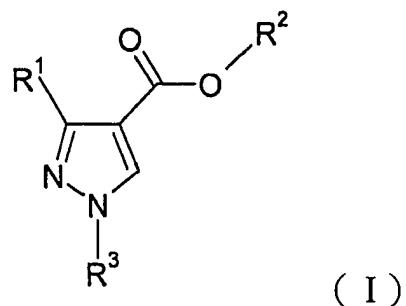
R^5 為氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

n 為 0 或是 1。

18. 根據申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之方法，其中該烷基化試劑係選自於硫酸二甲酯與磷酸三甲酯。

19. 根據申請專利範圍第 13 至 18 項中任一項之方法，其中步驟 b) 係根據第 1 至 12 項中任一項進行。

20. 一種用於製備具有式 I 之化合物的方法，

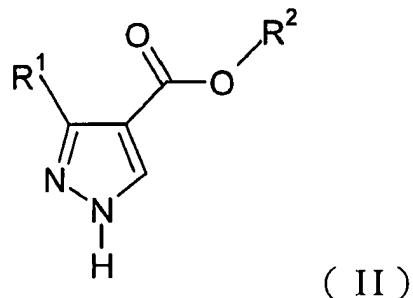


其中 R^1 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；

R^2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

R^3 為甲基或是乙基；

其中具有式 II 之化合物：



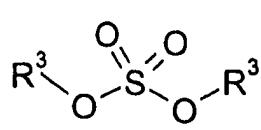
其中 R^1 及 R^2 係如同具有式 I 之化合物所定義者；

係和烷基化試劑於液體-液體雙相溶劑系統中反應。

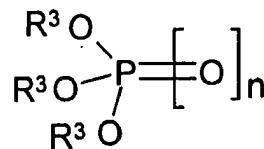
21. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中該雙相溶劑系統係包含水與不可和水互混之有機溶劑。

22. 根據申請專利範圍第 20 或 21 項之方法，其中該烷基化試劑係選自於烷基磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基亞磷酸酯、烷基硫酸酯、以及烷基碳酸酯。

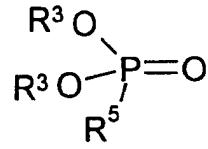
23. 根據申請專利範圍第 20 或 21 項之方法，其中該烷基化試劑係選自於具有式 III、VI、VII、與 VIII 之化合物：



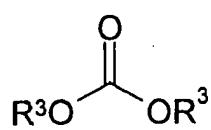
(III)



(VI)



(VII)



(VIII)

其中

R^3 為甲基或是乙基；

R^5 為氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、或是視需要經取代之雜芳基；以及

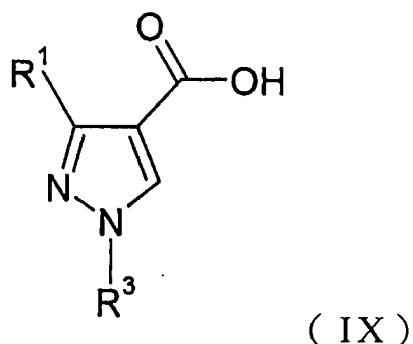


• n 為 0 或是 1。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之方法，其中該烷基化試劑係選自於具有式 III、VI、與 VII 之化合物。

25. 根據申請專利範圍第 20 或 21 項之方法，其中該烷基化試劑係選自於硫酸二甲酯與磷酸三甲酯。

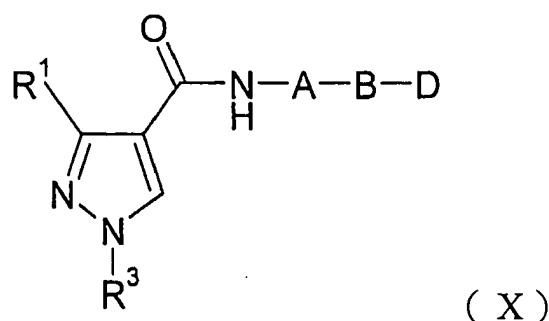
26. 一種用於製備具有式 IX 之化合物的方法，



其中 R^1 為 C_1-C_4 鹵烷基且 R^3 為甲基或是乙基；

該方法係包含使根據申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項所定義之方法製備的具有式 I 之化合物水解。

27. 一種用於製備具有式 X 之化合物的方法，



其中 R^1 為 C_1-C_4 鹵烷基；

R^3 為甲基或是乙基；

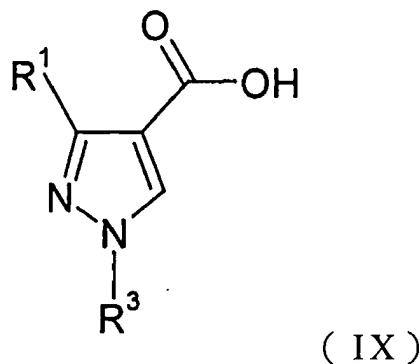
A 為噻吩基、苯基、或伸乙基，該等係各自視需要被獨立選自於鹵素、甲基、及甲氧基之一至三個基團取代；

B 為直接鍵結、伸環丙基、由環組成的雙環[2.2.1]庚烷

- 或 雙 環 [2.2.1]庚 烯 環 ；

D 為 氢 、 鹵 素 、 C_1 - C_6 烷 基 、 C_1 - C_6 鹵 烷 基 、 C_1 - C_6 烷 氧 基 、 C_1 - C_6 鹵 烷 氧 基 、 C_3 - C_6 環 烷 基 、 C_1 - C_6 亞 烷 基 、 C_1 - C_6 鹵 亞 烷 基 、 苯 基 、 或 是 視 需 要 被 獨 立 選 自 於 鹵 素 與 三 鹵 甲 基 硫 基 之 一 至 三 個 取 代 基 取 代 的 苯 基 ；)

該 方 法 係 包 含 以 根 據 申 請 專 利 範 圍 第 26 項 所 定 義 之 方 法 提 供 具 有 式 IX 之 化 合 物 ；



其 中 R^1 為 C_1 - C_4 鹵 烷 基 且 R^3 為 甲 基 或 是 乙 基 ；
； 以 及

使 具 有 式 IX 之 化 合 物 或 對 應 酸 性 鹵 化 物 和 具 有 式 XI 之 化 合 物 反 應 ；

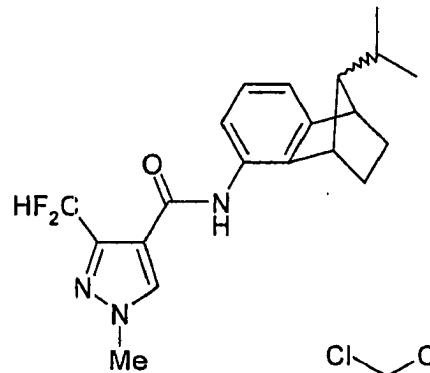


其 中 A 、 B 、 及 D 係 如 同 具 有 式 X 之 化 合 物 所 定 義 者 。

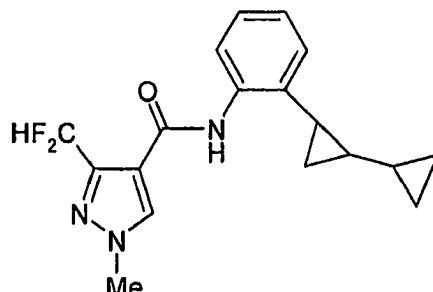
28. 根 據 申 請 專 利 範 圍 第 27 項 之 方 法 ， 其 中 該 具 有 式 X 之 化 合 物 係 為 具 有 式 XII 之 化 合 物 [異 吡 瑞 沙 (Isopyrazam)] 、 具 有 式 XIII 之 化 合 物 [昔 達 克 珊 (Sedaxane)] 、 具 有 式 XIV 之 化 合 物 、 具 有 式 XV 之 化 合 物 [潘 塞 吡 瑞 (Pentiopyrad)] 、 具 有 式 XVI 之 化 合 物 [拜 克 沙 芬 (Bixafen)] 、 具 有 式 XVII 之 化 合 物 [福 沙 吡 羅



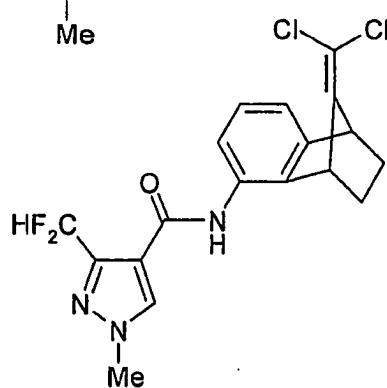
(Fluxapyroxad)] 、具有式 XVIII 之化合物、或是具有式 XIX 之化合物：



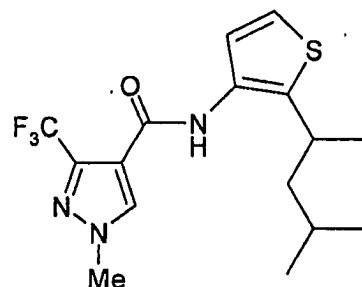
(XII)



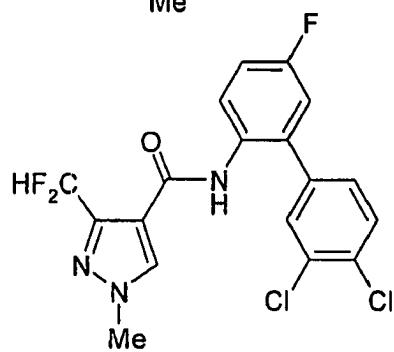
(XIII)



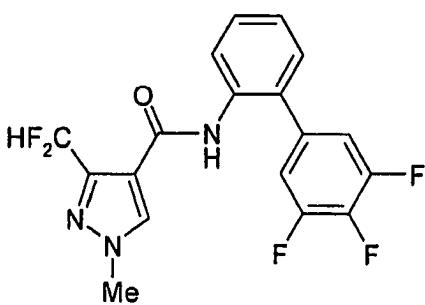
(XIV)



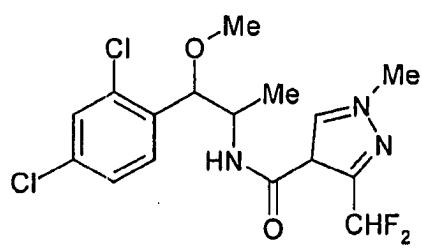
(XV)



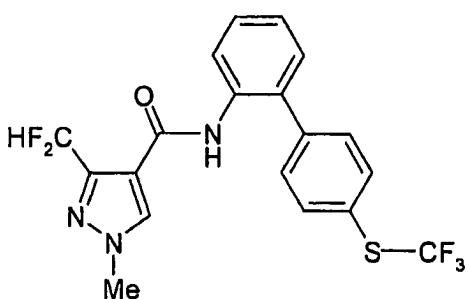
(XVI)



(XVII)



(XVIII)

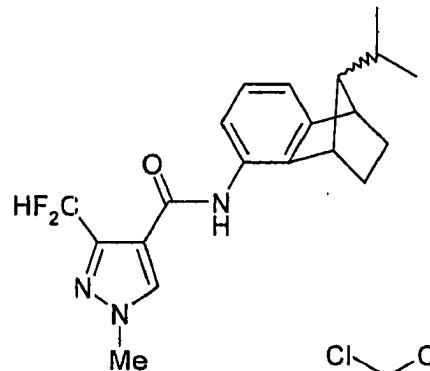


(XIX)

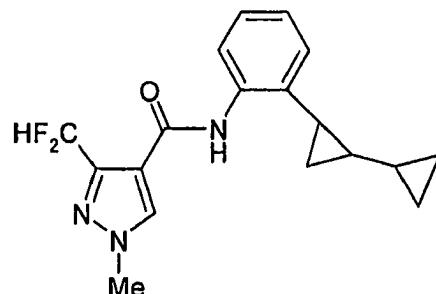
八、圖式：

無

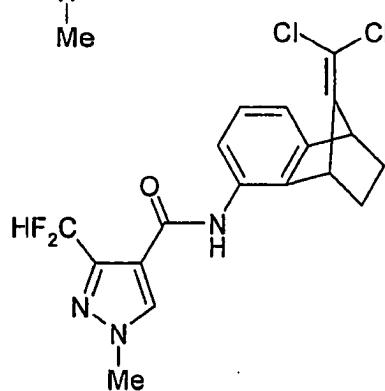
(Fluxapyroxad)] 、具有式 XVIII 之化合物、或是具有式 XIX 之化合物：



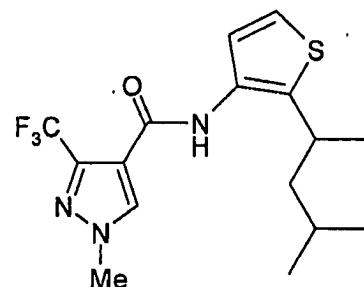
(XII)



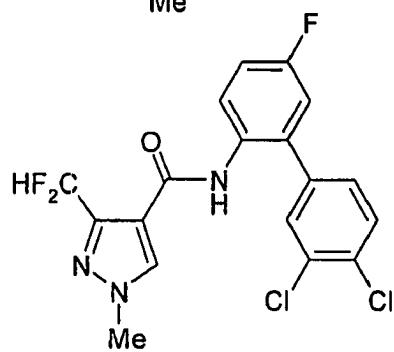
(XIII)



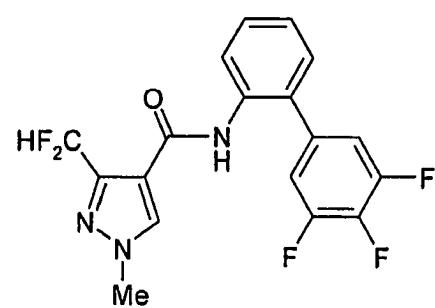
(XIV)



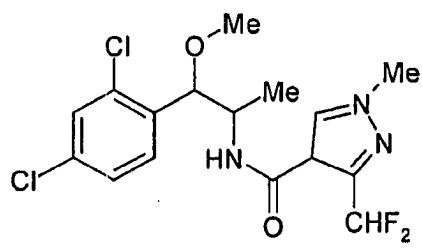
(XV)



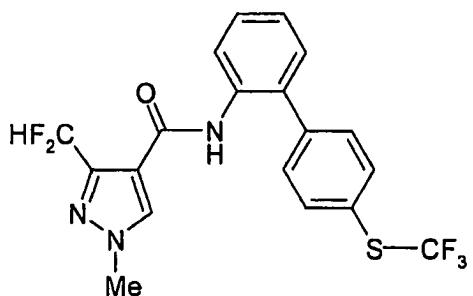
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

八、圖式：

無

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)