

發明專利說明書

(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： 9712328)

※ 申請日期 07. 6. 23

※IPC 分類：

C07D²³¹/₁₄

2006.04
709000

一、發明名稱：(中文/英文)

製備吡唑之方法

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PYRAZOLES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 先正達合夥公司 / SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
2. 先正達有限公司 / SYNGENTA LIMITED

代表人：(中文/英文)

1. (1) 喬瑟琳 塞若尼 / CERONI, JOCELYNE
(2) 寇尼里亞 史基勒 / SCHILLER, CORNELIA
2. 喬瑟琳 塞若尼 / CERONI, JOCELYNE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞士，4058 巴賽爾城，黑森林大道 215 號
Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland
2. 英國沙伊郡 GU2 7YH 古得佛沙伊研究園區普利斯特里路
先正達歐洲區中心
European Regional Centre, Priestly Road, Surrey Research Park,
Guildford, Surrey GU2 7YH, Great Britain

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 / Switzerland
2. 英國 / Great Britain

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬汀 查理斯 包登 / BOWDEN, Martin Charles
2. 布萊恩 大衛 格特 / GOTT, Brian David
3. 伊恩克伯 格茲 / GUTSU, Iacob
4. 大衛 安東尼 傑克森 / JACKSON, David Anthony

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 / UK
2. 英國 / UK
3. 摩爾達維亞 / MOLDOVA
4. 英國 / UK

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：

歐洲專利、2007.06.27、07012546.3

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】

本發明係關於製備有用於作為製備殺菌劑之中間產物的 3-二和三鹵甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛及 3-二和三鹵甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的新穎方法，以及有用於作為這類方法中之中間產物的某些新穎化合物。

【先前技術】

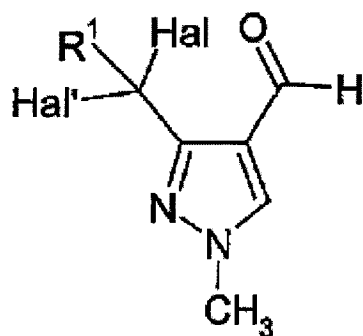
3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸和 3-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸為製備吡唑基羧苯胺殺菌劑之有價值的中間產物，如述於例如 WO 03/070705 和 WO 03/074491 者。

因此，本發明的目的係提供製備在 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸和 3-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸合成中之關鍵中間產物之新穎的方法，其使得能夠以經濟有利且易操作的方式以高位置選擇性(關於吡唑環的兩個氮原子)、以高產率和良好品質製備該酸。

【發明內容】

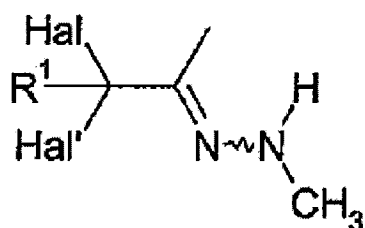
發明摘述

根據第一方面，本發明係關於製備式(I)化合物之方法，



(I)

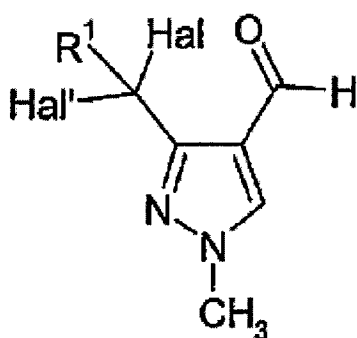
其中 Hal 和 Hal' 獨立地選自 Cl 和 F，而 R¹ 選自 Cl、F 和 H，其包含使式 (II) 化合物與 Vilsmeier 試劑反應，



(II)

其中 Hal、Hal' 和 R¹ 如前文之定義。

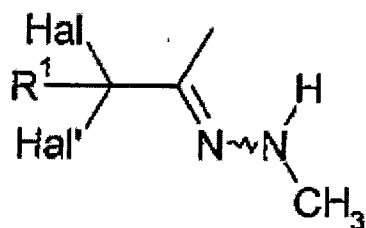
在第二個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，



(I)

其中 Hal、Hal' 和 R¹ 如前文之定義。

在第三個具體實例中，本發明係關於式 (II) 化合物，



(II)

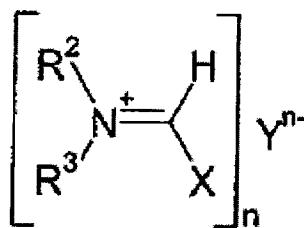
其中 Hal、Hal'和 R¹ 如前文之定義。

【實施方式】

發明詳細說明

Vilsmeier 試劑

當用於本文時，” Vilsmeier 試劑”一詞係指式 (III) 化合物：



(III)

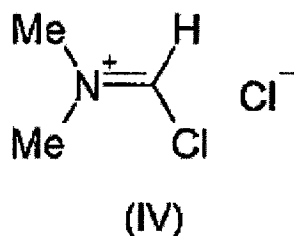
其中 R² 和 R³ 獨立地選自 C1-6 烷基和苯基，X 是鹵素，Yⁿ⁻ 是陰離子，而 n 是 1、2、3 或 4。

較佳地，R² 是甲基。較佳地，R³ 是甲基。更佳地，R² 和 R³ 二者皆是甲基。

較佳地，X 是氯。

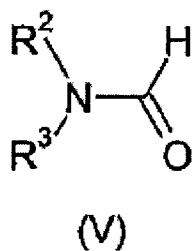
較佳地，Yⁿ⁻ 選自 Cl⁻、F⁻、Br⁻ 和 SO₄²⁻。更佳地，Yⁿ⁻ 是 Cl⁻。

在一極佳的具體實例中，Vilsmeier 試劑是 N-氯亞甲基-N,N-二甲基氯化銨(IV)：



某些 Vilsmeier 試劑可事先購得或製備，本發明打算使用這些。

在一極佳的具體實例中，Vilsmeier 試劑係當場生成。Vilsmeier 試劑之當場生成適當地藉式(V)的醛與活化劑之反應進行，



其中 R^2 和 R^3 如前文之定義。

當用於本文時，”活化劑”一詞是指任何能夠與式(V)化合物反應而提供相對應之前述式(IV) Vilsmeier 試劑之化合物。

較佳活化劑是氧氯化磷、光氣、亞硫醯氯、五氯化磷和草醯氯。氧氯化磷為最佳者。

在一極佳的具體實例中，Vilsmeier 試劑係當場自二甲基甲醯胺與氧氯化磷之反應生成。

反應條件

較佳地，化合物(II)與 Vilsmeier 試劑之反應在適當溶劑中進行。或者，此反應可以在無溶劑存在下進行。

較佳的溶劑是二甲基甲醯胺、二甲苯、甲苯、三甲苯、第三丁苯、氯苯、1,2-二氯苯和異己烷及它們的組合。極佳地，此溶劑是二甲基甲醯胺。

較佳地，相對於脛(II)，Vilsmeier 試劑以過量存在。更佳地，以莫耳計，Vilsmeier 試劑的存在量是脛(II)的量的至少 2 倍。更佳地，以莫耳計，Vilsmeier 試劑的存在量介於脛(II)的量的 2 和 10 倍之間。更佳地，以莫耳計，Vilsmeier 試劑的存在量介於脛(II)的量的 3 和 5 倍之間。更佳地，以莫耳計，Vilsmeier 試劑的存在量介於脛(II)的量的約 4 倍。

較佳地，脛(II)係加至 Vilsmeier 試劑。脛(II)和 Vilsmeier 試劑以在溶液中為佳。較佳地，添加期間內採用冷卻。較佳地，添加步驟的期間內，將反應混合物維持於 5-10°C。較佳地，此添加為時 1 至 6 小時，約 4 小時更佳。

在將脛(II)添加至 Vilsmeier 試劑之後，讓反應繼續。嫻於此技術者將會明白監測反應過程可為有利者。適當技術示於 *Experimental Organic Chemistry standard and microscale (2nd Edition)*, L. M. Hardwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999，及包括，例如，薄層層析法、氣相層析法和高效液體層析法(HPLC)。

較佳地，使反應持續介於 1 和 48 小時之間，6 至 24 小時更佳，約 12 小時更佳。

較佳地，此反應在惰性環境中進行。更佳地，此反應於氮環境中進行。

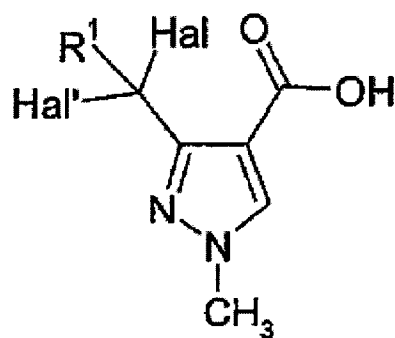
較佳地，反應係經加熱。更佳地，反應維持介於 25 和 150°C 之間。更佳地，反應維持介於 50 和 125°C 之間。更佳地，反應維持介於 75 和 85°C 之間。

嫻於此技術者將會明白，如果欲分離，可能需要或希望反應混合物之處理以分離醛(I)。適當的處理程序述於，例如，*Experimental Organic Chemistry standard and microscale (2nd Edition)*, L. M. Hardwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999。

嫻於此技術者亦將明白適用以純化醛(I)之純化技術。適當的技術包括再結晶、蒸餾和層析法。

羧酸之氧化反應

在一較佳具體實例中，本發明之方法包含將式(I)的醛氧化以得到相對應的羧酸(VI)



(VI)

或其鹽形式的進一步步驟。

有許多適當的反應條件存在用於醛轉化成羧酸之氧化

反應。適當的方法揭示於例如 *Advanced Organic Chemistry*, J. March, John Wiley and Sons, 1992, 701 至 703 頁。

適當的氧化劑包括過錳酸鈉、過錳酸鉀、鉻酸、溴、過氧化物、次氯酸鹽和氧。較佳地，此氧化劑是過氧化物。更佳地，此氧化劑是過氧化氫。

較佳地，相對於醛(I)，氧化劑以過量使用。更佳地，以莫耳計，氧化劑的用量是醛(I)的量的至少 2 倍。更佳地，以莫耳計，氧化劑的用量介於醛(I)的量的 5 和 50 倍之間。更佳地，以莫耳計，氧化劑的用量介於醛(I)的量的 10 和 20 倍之間。

較佳地，反應係於鹼存在下進行。較佳的鹼包括鹼和鹼土金屬過氧化物和碳酸鹽。更佳的鹼是氫氧化鈉和氫氧化鉀。極佳的鹼是氫氧化鈉。

氧化劑和鹼之極佳的組合是過氧化氫和氫氧化鈉。

較佳地，此氧化反應在適當的溶劑中進行。水為較佳溶劑。

同樣地，嫻於此技術者將瞭解監測氧化反應過程以判斷其是否完全之技術。

在本發明的一個具體實例中，醛(I)係在“單鍋(one pot)”程序中未經分離醛(I)即直接氧化成羧酸(VI)。

在某些具體實例中，醛(I)之氧化反應可得到羧酸(VI)的鹽形式，而非自由酸。在這些具體實例中，可以使用以酸處理的步驟而將鹽形式轉變為自由酸。以氫氯酸為佳。

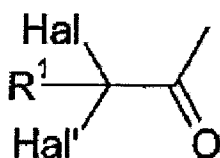
嫻於此技術者將會明白，可能需要或希望反應混合物

之處理以分離羧酸(VI)。適當的處理程序述於例如 *Experimental Organic Chemistry standard and microscale (2nd Edition)*, L. M. Hardwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999。

嫻於此技術者亦將明白適用以純化羧酸(VI)之純化技術。適當的技術包括再結晶、蒸餾和層析法。

脞(II)之製備

脞(II)適當地藉酮(VII)與甲基胼之縮合反應製備



(VII)

此反應以在溶劑中進行為佳。較佳的溶劑是二甲基甲醯胺、二甲苯、甲苯、三甲苯、第三丁苯、氯苯、1,2-二氯苯和異己烷。最佳的溶劑是二甲基甲醯胺。

較佳地，以莫耳計，相對於酮(VII)的量，甲基胼的用量是 0.5 至 10 當量。更佳地，以莫耳計，相對於酮(VII)的量，甲基胼的用量是 0.7 至 5 當量。更佳地，以莫耳計，相對於酮(VII)的量，甲基胼的用量是 0.8 至 2 當量。更佳地，以莫耳計，相對於酮(VII)的量，甲基胼的用量是 0.9 至 1.1 當量。

此反應以在酸存在下進行為佳。較佳的酸是有機酸。

更佳的是甲酸、乙酸或丙酸。或者，可以使用無機酸，包括氫氟酸或硫酸。

相對於酮(VII)的量，較佳的酸量是 0.05 至 1 當量，0.1 至 0.5 當量更佳，約 0.2 當量最佳。

較佳地，此反應維持於介於 0 和 150°C 之間。更佳地，此反應維持於介於 10 和 30°C 之間。更佳地，此反應維持於介於 20 和 25°C 之間。

同樣地，嫻於此技術者將瞭解監測氧化反應過程以判斷其是否完全之技術。此處特別有用者為 HPLC。

根據本發明的反應時間以 1 至 48 小時為佳，1 至 18 小時更佳。

嫻於此技術者將會明白，若欲分離，則可能需要或希望反應混合物之處理以分離脛(II)。適當的處理程序述於例如 *Experimental Organic Chemistry standard and microscale (2nd Edition)*, L. M. Hardwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999。

嫻於此技術者亦將明白適用以純化脛(II)之純化技術。適當的技術包括再結晶、蒸餾和層析法。

在一極佳的具體實例中，脛(II)未經分離地直接用於與 Vilsmeier 試劑之後續反應。然而，有需要時，脛(II)可根據此技術中已知的技術分離。

鹵素交換

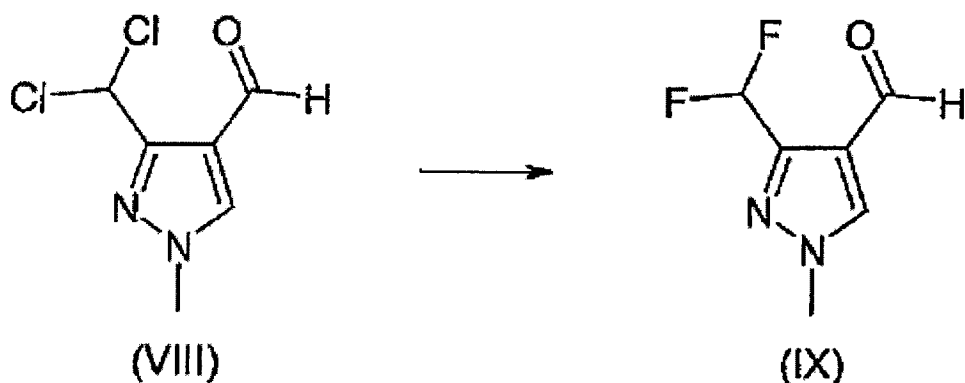
本發明的一個具體實例中，反應序列包括鹵素交換步

驟。

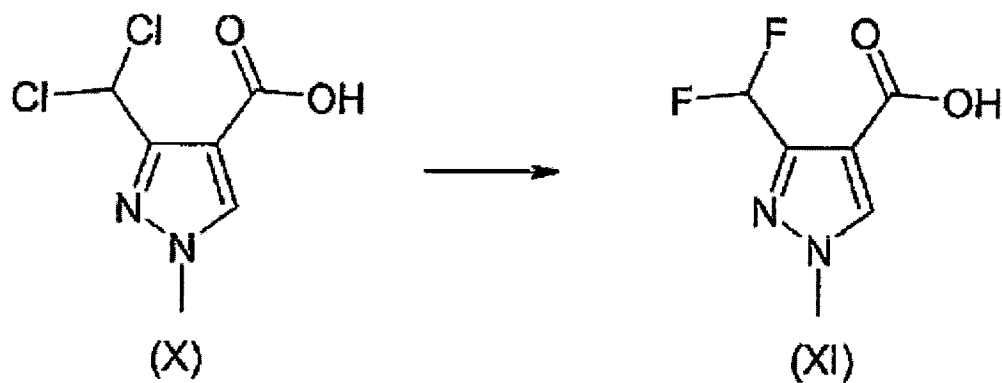
“鹵素交換”一詞，當用於本文時，是指一種元素的鹵素原子被交換成第二種不同元素的鹵素原子。較佳地，氯原子交換成氟原子。

鹵素交換可以在反應序列之任何適當步驟進行。

在一較佳具體實例中，鹵素交換在 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (VII) 上進行，提供 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (IX)。



在另一具體實例中，鹵素交換在 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (X) 或其鹽形式上進行，提供 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (XI)。



鹵素交換可以在眾多條件下進行。較佳地，鹵素交換

於 F^- 離子來源存在下進行。較佳的試劑是 AgF 、 KF 、 HgF_2 、 $Bu_4N^+HF_2^-$ 、 BrF_3 、 $Et_3N \cdot 2HF$ 、 $Et_3N \cdot 3HF$ 和 HF 及 SbF_3 。極佳的試劑是 $Et_3N \cdot 3HF$ 。

鹵素交換反應視情況而定地在溶劑中進行。或者，且較佳地，此反應於沒有溶劑的條件下進行。

較佳地，此反應維持於介於 0 和 $250^\circ C$ 之間。更佳地，此反應維持於介於 50 和 $200^\circ C$ 之間。更佳地，此反應維持於介於 125 和 $175^\circ C$ 之間。最佳地，此反應維持於約 $150^\circ C$ 。

同樣地，嫻於此技術者將瞭解監測鹵素交換反應過程以判斷其是否完全之技術。此處特別有用者為 HPLC。

嫻於此技術者將會明白，若欲分離，則可能需要或希望反應混合物之處理以分離鹵素交換反應之產物。適當的處理程序述於例如 *Experimental Organic Chemistry standard and microscale (2nd Edition)*, L. M. Hardwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999。

嫻於此技術者亦將明白適用以純化反應產物之純化技術。適當的技術包括再結晶、蒸餾和層析法。

較佳的具體實例

在本發明的一個較佳具體實例中， R^1 是氫。

在本發明的一個較佳具體實例中， Hal 和 Hal' 是氟。較佳地， Hal 、 Hal' 是氟而 R^1 是氫。

在此具體實例中，反應序列示於圖 1。1,1-二氟丙酮(XII)與甲基胍反應以得到相對應的脞(XIII)。(XIII)與 Vilsmeier

試劑反應得到 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (IX)。(IX) 之氧化反應得到 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (XI) 或它們的鹽形式。

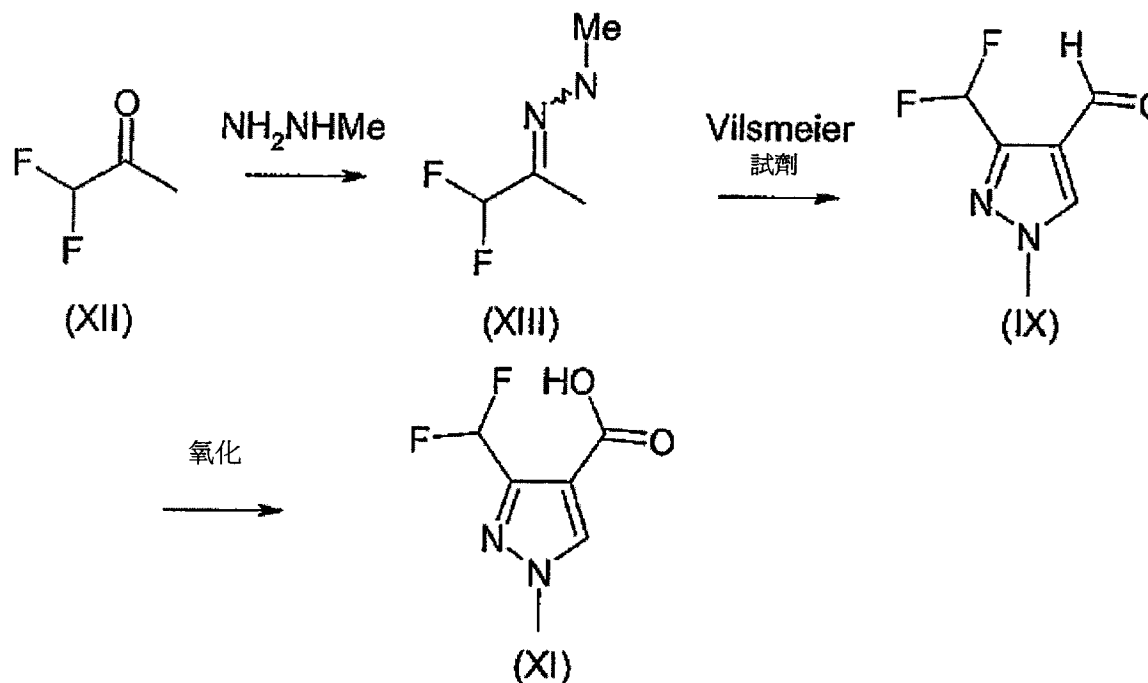


圖 1

在本發明的另一較佳具體實例中，Hal、Hal'和 R^1 是氟。

在此具體實例中，反應序列示於圖 2。1,1,1-三氟丙酮 (XIV) 與甲基肼反應得到相對應的腙 (XV)。(XV) 與 Vilsmeier 試劑反應得到 3-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (XVII)。(XVII) 之氧化反應得到 3-三氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (XVIII) 或它們的鹽形式。

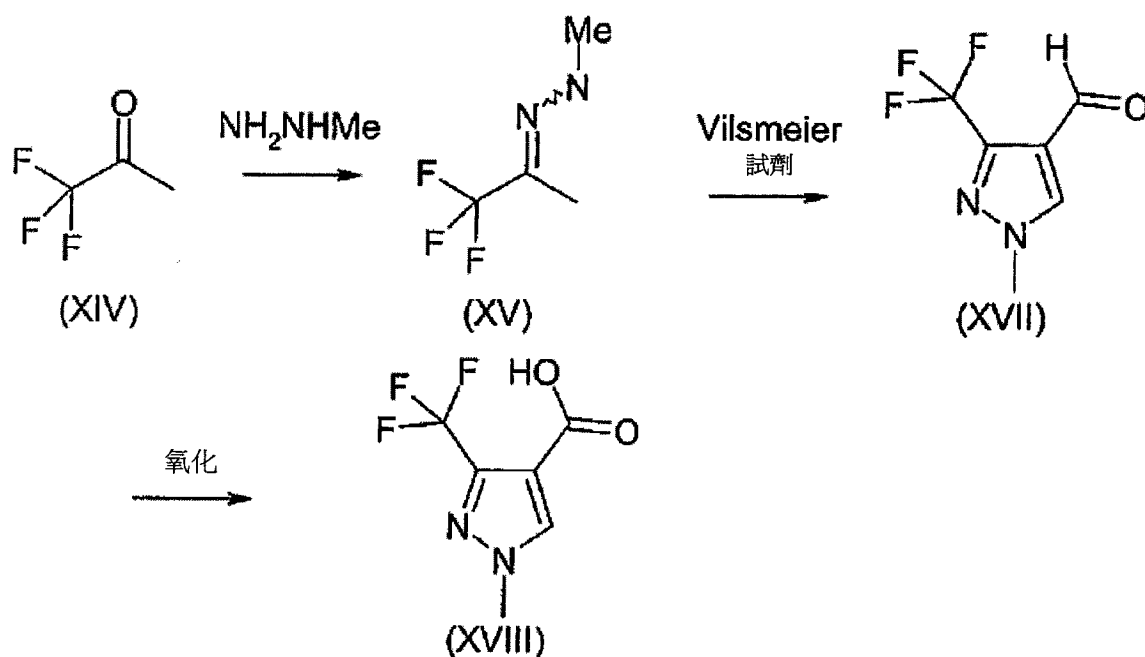


圖 2

在另一較佳具體實例中，Hal、Hal'二者是 Cl 而 R¹ 是 氫。

在此具體實例中，反應序列示於圖 3。此具體實例中，氧化反應和鹵素交換步驟可以任何順序發生，以得到相同的產物。

在圖 3 中，1,1-二氯丙酮(XIX)與甲基肼反應得到相對應的腙(XX)。(XX)與 Vilsmeier 試劑反應得到 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(VIII)。

(VIII)之氧化反應得到 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(X)或其鹽形式。鹵素交換提供 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(XI)。

或者，(VIII)之鹵素交換形成 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(IX)。氧化反應提供 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(XI)。

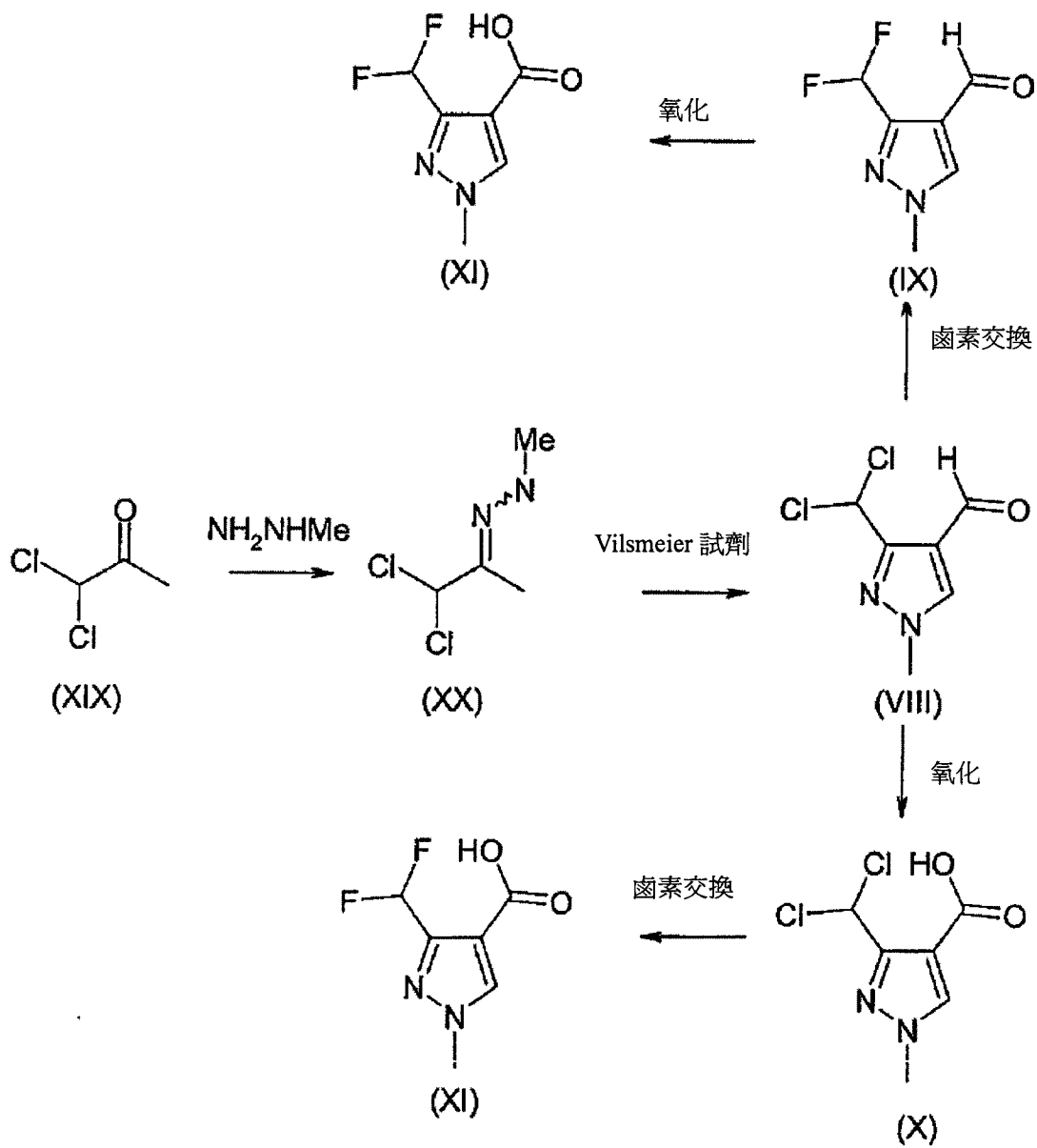
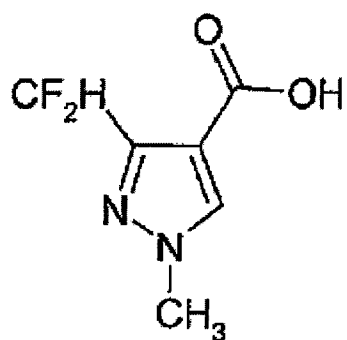


圖 3

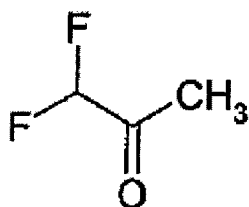
在一較佳具體實例中，本發明據此係關於製備式 XI 化合物之方法，



(XI)

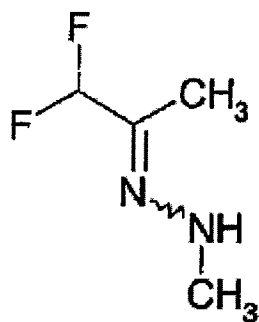
其包含

a1) 使式 XII 化合物 (1,1-二氟丙酮)



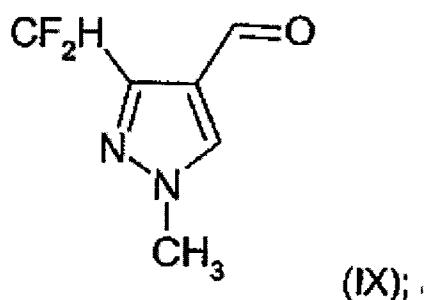
(XII)

與甲基胼反應而形成式 XIII 化合物 (N-[2,2-二氟-1-甲基-亞乙基]-N'-甲基-胼)：



(XIII);

a2) 使式 (XIII) 化合物與二甲基甲醯胺和活化劑反應而形成式 (IX) 化合物 (3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛)



和

a3) 在鹼存在下，使用氧化劑將式 (IX) 化合物氧化成式 (XI) 化合物。

方法步驟 a1) :

前文定義的方法步驟 a1 以在 0°C 至 50°C 的溫度範圍內進行為佳，10°C 至 25°C 更佳。

此反應便利地於惰性溶劑中進行。較佳的惰性溶劑是例如二甲基甲醯胺、二甲苯、甲苯、三甲苯、第三丁苯、氯苯、1,2-二氯苯和異己烷；更佳者是二甲基甲醯胺。

在根據本發明之反應中，甲基胂可以相對於式 IV 化合物之等莫耳量、次等莫耳量或過量使用，較佳地，甲基胂以等莫耳量使用。

此反應以在酸存在下進行為佳。適當的酸是有機酸，如甲酸、乙酸或丙酸，或無機酸，如氫氯酸或硫酸。此酸以有機酸為佳，更佳地，此酸為乙酸。相對於式 XII 化合物，較佳的酸量是 0.05 至 1 當量，0.1 至 0.5 當量更佳。

根據本發明的反應時間以 1 至 48 小時為佳，1 至 18 小時更佳，1 至 5 小時又更佳。

根據本發明之反應可於正常、提高或減低壓力進行。本發明的一具體實例中，此反應於大氣壓進行。較佳地，

式 XIII 化合物未經分離，於原處在方法步驟 a2) 中消耗。

方法步驟 a2) :

舉例而言，適當的活化劑是氧氯化磷、光氣或亞硫醯氯；以氧氯化磷為佳。

根據本發明之反應以在 0°C 至 130°C 的溫度範圍內進行為佳，特別是 75°C 至 100°C。

此反應便利地於惰性溶劑中進行。較佳的惰性溶劑是用於方法步驟 a1) 的溶劑。

在根據本發明之反應中，相對於式 XIII 化合物，活化劑，較佳為氧氯化磷的用量通常以過量使用，以過量 2 倍至 6 倍為佳。

根據本發明之反應的反應時間通常由 1 至 48 小時，以 1 至 24 小時為佳，1 至 18 小時更佳。

根據本發明之反應可於正常壓力、提高壓力或減低壓力下進行。本發明的一個具體實例中，此反應於正常壓力進行。

方法步驟 a3) :

用於方法步驟 a3) 之適當的氧化劑是例如過氧化氫。氧化劑的適當量是例如至少 1 當量；以 10 至 20 當量為佳。

舉例而言，適當的鹼是氫氧化物鹼，如鹼或鹼土金屬氫氧化物，如 NaOH 或 KOH，以 NaOH 為佳。舉例而言，鹼的適當量，相對於式 IX 化合物，為 1 至 10 當量，特別是 2 至 5 當量，約 4 當量特別佳。

此反應便利地於惰性溶劑進行。適當的惰性溶劑是例

如水；醇，如，甲醇、乙醇、丙醇或異丙醇；或非質子溶劑，如四氫呋喃、第三丁基甲基醚、二噁烷或甲苯；和它們的混合物；水為特別佳者。

溫度通常由 0°C 至 120°C，較佳範圍是 0°C 至 100°C，特別佳的範圍是 20°C 至 60°C。在一具體實例中，溫度在 40 至 50°C 的範圍內。

此反應可於大氣壓或提高壓力進行。

此反應的反應時間通常由 1 至 60 小時，以 1 至 6 小時為佳。

本發明的第一個具體實例使得能夠以高產率、高位置選擇性和低成本製備式 I 化合物。

式 II 化合物係製備式 I 化合物之有價值的中間產物且為根據本發明之方法特別開發者。據此，本發明亦係關於那些化合物。

第一個具體實例的其他方面係製備式 I 化合物之方法，其包含

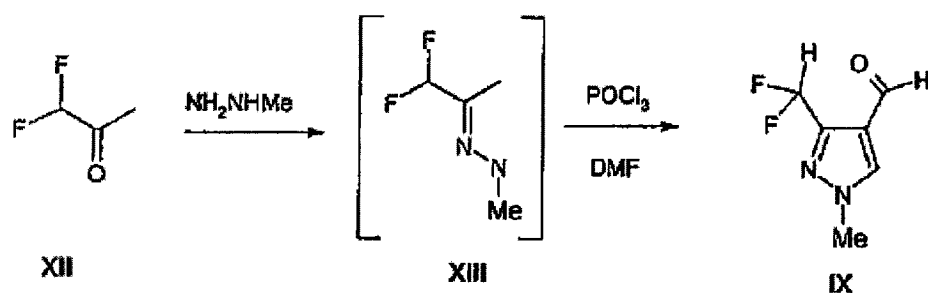
a1)使式 VII 化合物與甲基甲醯胺在惰性溶劑存在下反應而形成式 II 化合物；和

a2)以氧氯化磷和二甲基胍將該化合物轉化為式 I 化合物。

在該方面中，方法步驟 a1)和 a2)以前述方式進行。

下列非限制實施例詳細說明本發明。除非特別聲明，否則所有的下列%值係(重量/重量)值。

實施例 1：3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(IX)之製備



1,1-二氟丙酮

3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

將 3 頸的 500 毫升圓底燒瓶配備磁攪拌器、溫度計和氮氣。將 1,1-二氟丙酮(式 XII 化合物)(10.0 克)、二甲基甲醯胺(227 克)和乙酸(1.35 克)裝填至反應器。將甲基肼(4.83 克)加至經攪拌的溶液且將反應於周圍溫度攪拌隔夜。此得到所欲的脞中間產物(式 XIII 化合物)並消耗 >99% 的起始物。將反應團塊分成兩等份，一半如下列所述方式處理：將第二個 3 頸 500 毫升圓底燒瓶配備磁攪拌器、冷凝器、溫度計和氮氣。將二甲基甲醯胺(114 克)裝填至反應器並加熱至 50°C。氧氯化磷(66.1 克)於 45-50°C 攪拌時以 0.75 小時添加。使反應維持於 50°C 1 小時，之後冷卻至 10°C。將前述製得的脞(式 XIII 化合物)溶液以 4 小時排出，其溫度維持於 5-10°C。將反應於 80°C 攪拌過夜，然後冷卻至周圍溫度。將二氯甲烷(500 毫升)和冰(330 克)裝填至有護套之配備機械攪拌器的 3 升反應器。將反應團塊以 0.5 小時排至攪拌中的冰 / 二氯甲烷混合物中。藉由添加 20% 氫氧化鈉溶液(220 毫升)，將 pH 調整至 9.8，使得一些固體沉澱。裝填另外的二氯甲烷(300 毫升)和水(750 毫升)並過濾此混合物。將二氯甲烷層以水清洗，水相以二氯甲烷萃取。將合併的二氯甲烷層以水清洗，脫水(MgSO₄)及在真空中濃縮[所欲產

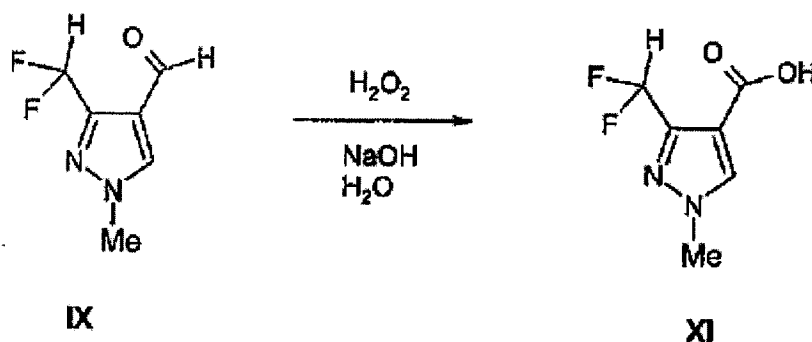
物(式 IX 化合物)產率 65%，定量用 HPLC]。在 Kugelrohr 蒸餾設備中移除 DMF(70°C，3-5 毫巴)，得到所欲產物(式 IX 化合物)，其為暗棕色油[所欲產物產率 53%，定量用 HPLC]。

MS: 42, 51, 69, 77, 83, 112, 131, 141, 159, 160 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.00 (s, 3H, NCH_3), 6.88 (t, 1H, CHF_2),

7.75 (s, 1H, ArH), 10.0 (s, 1H, CHO)

實施例 2：3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(XI)之製備



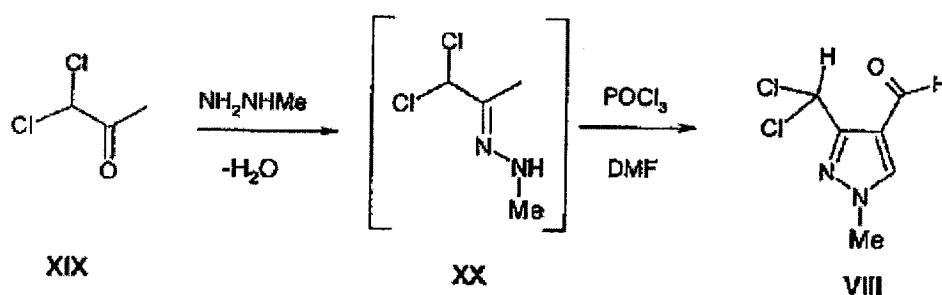
將 3 頸的 250 毫升圓底燒瓶配備磁攪拌器和溫度計。水(130 克)、實施例 1 的產物(式 IX 化合物)(6.50 克)和含水的氫氧化鈉(8.17)裝填至反應器，將所得的溶液加熱至 40-45°C。35%過氧化氫溶液(39 克)以 1 小時添加，之後，將此混合物於 40-45°C 攪拌 0.5 小時[所欲產物(式 XI 化合物)產率 83%，定量用 HPLC]。藉由添加 36%氫氟酸水溶液，將反應團塊的 pH 調整至 2.5。所得的沉澱物藉過濾而分離並以水清洗。乾燥(60°C，10 毫巴)，得到所欲產物(XI)，其為淡黃色、自由流動的粉末[所欲產物產率 69%，定量用

HPLC]。

MS : 42, 51, 69, 80, 88, 100, 108, 128, 137, 159, 176 (M^+)

1H NMR (d6-丙酮) : 3.98 (s, 3H, NCH_3), 7.21 (t, 1H, CHF_2), 8.25 (s, 1H, ArH), 11.2 (br s, 1H, CO_2H)

實施例 3 : 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(VIII)之製備



1,1-二氯丙酮

3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

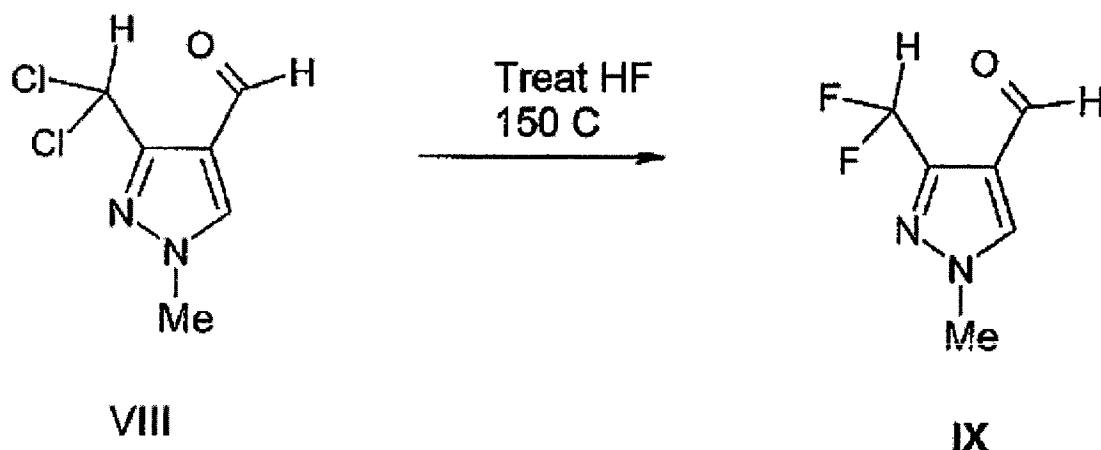
將 50 毫升圓底燒瓶配備磁攪拌器、溫度計和氮氣。將二甲基甲醯胺(30 毫升)和 1,1-二氯丙酮(XIX) (3.05 克) 裝填至反應器。將甲基肼(1.25 克)緩慢地加至經攪拌的溶液，混合物維持於低於 $25^{\circ}C$ 。將反應於周圍溫度攪拌 0.75 小時，得到所欲的脞中間產物(XX)。將 150 毫升圓底燒瓶配備磁攪拌器、冷凝器、溫度計和氮氣。將二甲基甲醯胺(60 毫升)裝填至反應器並加熱至 $50^{\circ}C$ 。氧氯化磷(15.0 克)經由注射幫浦添加。僵反應於 $50^{\circ}C$ 攪拌 1 小時，之後冷卻至 $10^{\circ}C$ 。將前述製得的脞(式 XX 化合物)溶液立即裝填，使溫度維持於 $5-10^{\circ}C$ 。將反應於 $80^{\circ}C$ 攪拌 5 小時，之後冷卻至周圍溫度。將反應團塊分成兩等份。將二氯甲烷(100 毫升)、

水(100 毫升)和 10%碳酸氫鈉水溶液(150 毫升)裝填至玻璃容器。添加第一半的反應團塊並以另外的碳酸氫鈉溶液將 pH 調整至 7-8。以第二半的反應團塊重覆此程序。將合併的有機層以水(2 x 100 毫升)清洗，脫水(MgSO₄)及在真空中濃縮。藉 MS 和 NMR 分析此式 VIII 化合物。

MS : 42, 50, 85, 94, 122, 157, 192 (M⁺)

¹H NMR (D7-DMF) : 3.97 (s, 3H, NCH₃), 7.20 (t, 1H, CHCl₂), 8.05 (s, 1H, ArH), 10.03 (s, 1H, CHO)

實施例 4 : 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (IX) 之製備



使用注射器，將 3-二氯甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (1.94 克，式 VIII 化合物) 裝填至 Monel 100 毫升壓力反應器，之後裝填 20.1 克的參(氟化氫)-三乙胺。封閉此系統並於將內容物加熱至 150°C 的同時攪拌。到達目標溫度之後，使反應物再維持於此溫度 2 小時。之後使此反應物靜置過夜冷卻，然後急速冷卻。急速冷卻是藉由將反應器內容物(黑

色液體)沒入水(50 毫升)中進行。之後，將經急速冷卻的反應團塊以甲基-第三丁基醚(2 x 25 毫升)萃取。分離有機相之後，以鹽水清洗且有機層以硫酸鎂脫水，過濾及於真空下濃縮，以得到式 IX 化合物，其為紅 / 棕色油形式(0.38 克)；產率約 40%。此產物藉 GC 和 GCMS 分析。

GCMS : 42, 51, 69, 77, 83, 112, 131, 141, 159, 160 (M^+)

【圖式簡單說明】

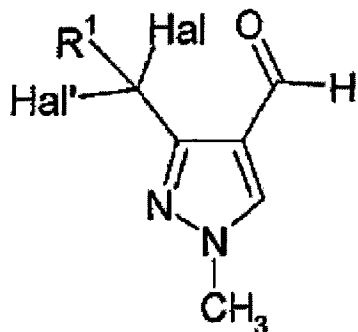
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備下式化合物之新穎的方法

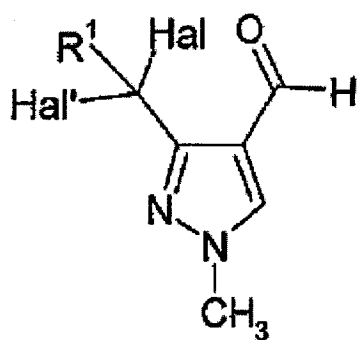


(I)

其中 Hal 和 Hal' 獨立地選自 Cl 和 F，而 R¹ 係選自 Cl、F 和 H。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel processes for the production of formula

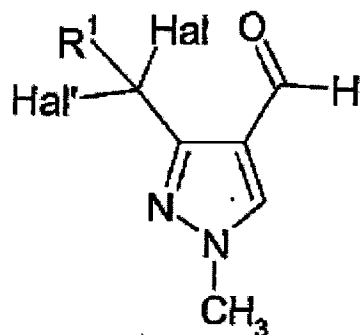


(I)

wherein Hal and Hal' are independently selected from Cl and F, and R¹ is selected from Cl, F and H.

十、申請專利範圍：

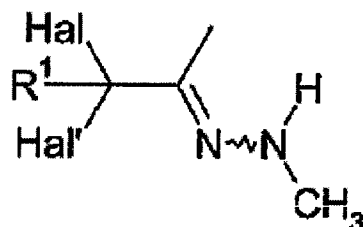
1. 一種製備式(I)化合物之方法，



(I)

其中 Hal 和 Hal' 獨立地選自 Cl 和 F，而 R¹ 係選自 Cl、F 和 H，

其包含使式(II)化合物與 Vilsmeier 試劑反應，



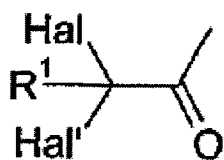
(II)

其中 Hal、Hal' 和 R¹ 如前文之定義。

2. 根據前述申請專利範圍第 1 項之方法，其中 Hal 和 Hal' 是 F。

3. 根據前述申請專利範圍第 1 項之方法，其中 Hal 和 Hal' 是 Cl。

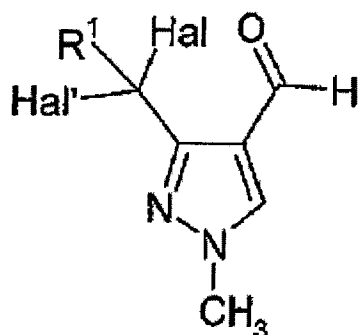
4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中 R¹ 是 H。



(VII)

其中 Hal、Hal'和 R¹ 如申請專利範圍第 1 項中之定義。

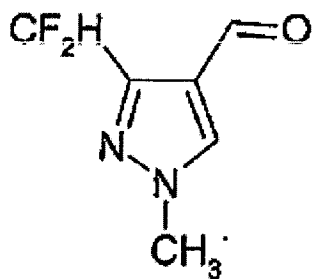
12. 一種式 (I) 化合物，



(I)

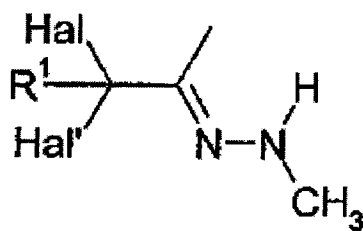
其中 Hal、Hal'和 R¹ 如申請專利範圍第 1 項之定義。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其具有式 IX：



(IX).

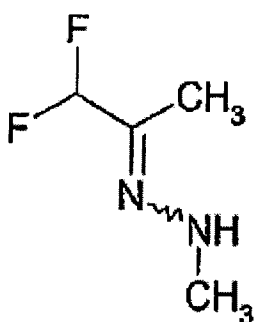
14. 一種式 (II) 化合物，



(II)

其中 Hal、Hal'和 R¹ 如申請專利範圍第 1 項之定義。

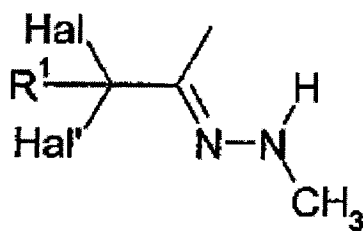
15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其具有式 XIII:



(XIII).

十一、圖式：

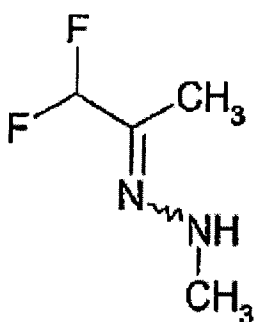
無



(II)

其中 Hal、Hal'和 R¹ 如申請專利範圍第 1 項之定義。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其具有式 XIII:



(XIII).

十一、圖式：

無

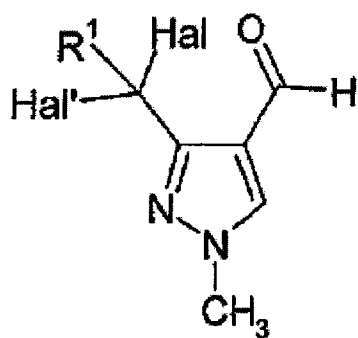
七、指定代表圖：

(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：



(I)