



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202241859 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：110149348

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 29 日

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

C07D231/16 (2006.01)

C07D213/61 (2006.01)

(30) 優先權：2021/01/29 美國

63/143156

(71) 申請人：美商富曼西公司 (美國) FMC CORPORATION (US)

美國

新加坡商艾佛艾姆希農業新加坡有限公司 (新加坡) FMC AGRO SINGAPORE PTE.
LTD. (SG)

新加坡

(72) 發明人：劉欣 LIU, XIN (CN)；曹豔春 CAO, YANCHUN (CN)；許志健 XU, ZHIJIAN (CN)

(74) 代理人：陳傳岳；郭雨嵐

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 27 頁

(54) 名稱

用於製備 5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸之方法

(57) 摘要

本文描述了由吡唑或吡唑衍生物合成 5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸之新穎方法。

Described herein are novel methods of synthesizing 5-Bromo-2-(3-chloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid from pyrazole or pyrazole derivatives.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於製備5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸之方法

【英文發明名稱】 METHODS FOR THE PREPARATION OF 5-BROMO-2-

(3-CHLORO-PYRIDIN-2-YL)-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID

【中文】

本文描述了由吡唑或吡唑衍生物合成5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸之新穎方法。

【英文】

Described herein are novel methods of synthesizing 5-Bromo-2-(3-chloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid from pyrazole or pyrazole derivatives.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於製備5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸之方法

【英文發明名稱】 METHODS FOR THE PREPARATION OF 5-BROMO-2-

(3-CHLORO-PYRIDIN-2-YL)-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID

相關申請之交叉引用

本申請要求於2021年1月29日提交的美國臨時申請案號63/143,156的權益。

【技術領域】

【0001】 本揭露關於合成5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸之新穎方法。藉由本文所揭露之方法製備的化合物可用於製備某些作為殺蟲劑受關注的鄰胺基苯甲醯胺化合物，例如像殺蟲劑氯蟲苯甲醯胺和氰蟲醯胺。

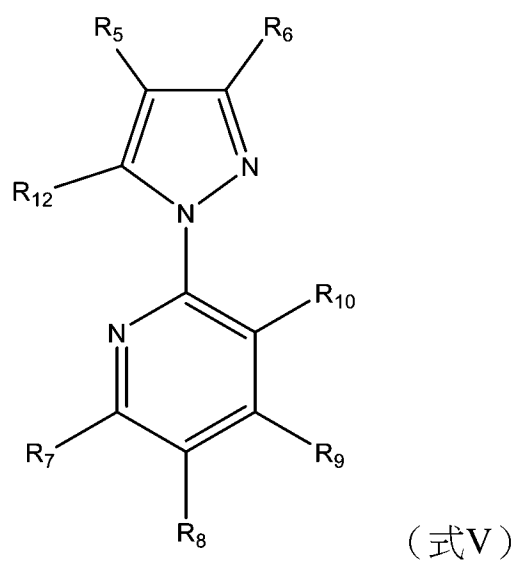
【先前技術】

【0002】 用於生產5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸的常規方法存在若干工業問題，如可加工性、環境危害、高成本、試劑反應性和必要的專用設備。

【0003】 本揭露提供了可用於製備5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸及其衍生物之新穎方法。與先前之方法相比，本揭露之方法益處很多，並包括提高的總產率、降低的成本、消除對混合溶劑分離的需要、減少的廢棄物、簡化的操作複雜性以及減少之方法危害。

【發明內容】

【0004】 在一方面，本文提供了一種製備具有式V之化合物之方法，其中

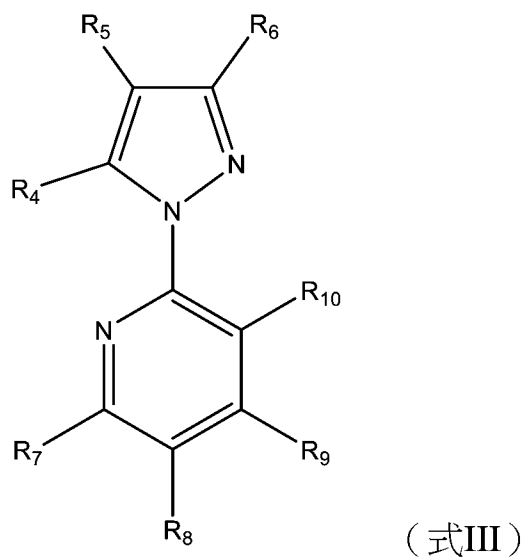


R₅-R₁₀各自獨立地選自氫和鹵素；並且

R₁₂係有機酸，該方法包括：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式III之化合物，其中



R₄係鹵素；並且

R₅-R₁₀各自獨立地選自氫和鹵素；

B) 溶劑；

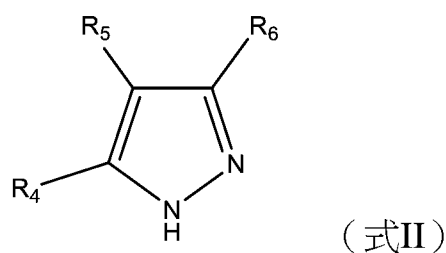
C) 含羰基化合物；

D) 包含金屬的化合物；以及

E) 視需要添加劑；以及

II) 使該混合物反應。

【0005】 在一方面，本文提供了一種製備具有式II之化合物之方法，其中

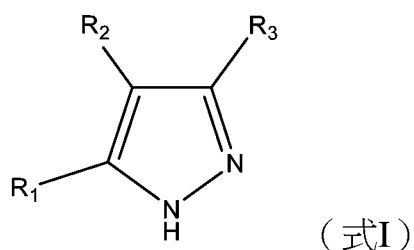


R₄、R₅和R₆各自獨立地選自氫和鹵素；並且

其中R₄、R₅和R₆中的至少一個係氫，該方法包括：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式I之化合物，其中



R₁、R₂和R₃各自獨立地是鹵素；並且

其中該具有式I之化合物係根據包括以下之方法製備的：

i) 形成混合物，該混合物包含：

a) 吡唑或吡唑衍生物；

b) 鹵化試劑；

c) 包含水和視需要有機溶劑的反應溶劑；以及

d) 視需要無機鹼；以及

ii) 使該混合物反應；

B) 視需要脫鹵試劑；

C) 還原劑；以及

D) 溶劑；以及

II) 使該混合物反應。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0006】 如本文所使用的，術語「包含 (comprises)」、「包含 (comprising)」、「包括 (includes)」、「包括 (including)」、「具有 (has)」、「具有 (having)」、「含有 (contains)」、「含有 (containing)」、「特徵為 (characterized by)」或其任何其他變體，旨在涵蓋非排他性包括，受到另外明確指出的任何限制。例如，包括一系列要素的組成物、混合物、過程或方法不必僅限於那些要素，而是可包括未明確列出的或此類組成物、混合物、過程或方法所固有的其他要素。

【0007】 連接詞「由...組成 (consisting of)」排除了未提到的任何要素、步驟或成分。如果在請求項中，將使請求項不包括列舉的那些材料以外的材料，除了通常與之相關的雜質。當連接詞「由...組成」出現在請求項本體的字句中，而非緊接在前言之後時，它僅限制了該字句中列出的要素；其他要素並不整體排除在該請求項之外。

【0008】 連接詞「基本上由...組成 (consisting essentially of)」用於定義組成物或方法，其包括了字面上所揭露的那些之外的材料、步驟、特徵、組分或要

素，前提係該等另外的材料、步驟、特徵、組分或要素不會實質性地影響所要求的發明之基本和新穎特徵。術語「基本上由...組成」居於「包含」與「由...組成」之間的中間地帶。

【0009】 當發明或其一部分由諸如「包含」之類的開放式術語定義時，應易於理解的是（除非另有說明），該描述應被解釋為還使用了術語「基本上由...組成」或「由...組成」來描述這樣的發明。

【0010】 此外，除非明確相反地指出，否則「或」係指包含性的或非排他性的或。例如，條件A或B由以下任一條件滿足：A為真（或存在）且B為假（或不存在）、A為假（或不存在）且B為真（或存在）以及A和B皆為真（或存在）。

【0011】 另外，在本發明之要素或組分之前的不定冠詞「一個/一種（a和an）」旨在關於該要素或組分的實例（即，出現）數量係非限制性的。因此，「一個/一種（a或an）」應被理解為包括一個或至少一個，並且要素或組分的單數單詞形式也包括複數，除非數字顯然意指單數。

【0012】 如本文所使用的，術語「約」意指該值的正負10%。

【0013】 術語「鹵素」，單獨地或在複合詞諸如「鹵代烷基」中，包括氟、氯、溴或碘。此外，當用在複合詞諸如「鹵代烷基」中時，該烷基可被可以是相同或不同的鹵素原子部分取代或完全取代。

【0014】 當基團含有可以是氫的取代基，例如R⁴時，則當將該取代基視為氫時，認為這等同於該基團係未取代的。

【0015】 術語「有機鹼」包括但不限於胺化合物（例如一級胺、二級胺和三級胺）、包括含氮雜環的雜環和氫氧化銨。

【0016】術語「無機鹼」包括但不限於能夠與酸反應或中和酸以形成鹽的無機化合物，該等鹽例如像氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽和磷酸鹽的金屬鹽。

【0017】術語「鹵化試劑」包括但不限於鹵素和無機化合物，例如像溴、NBS和1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。

【0018】術語「相轉移催化劑」包括促進反應物從一個相遷移到發生反應的另一個相的化合物。相轉移催化係指添加相轉移催化劑後反應的加速。

【0019】術語「醚」包括但不限於包含醚鍵（C-O-C）的官能基。

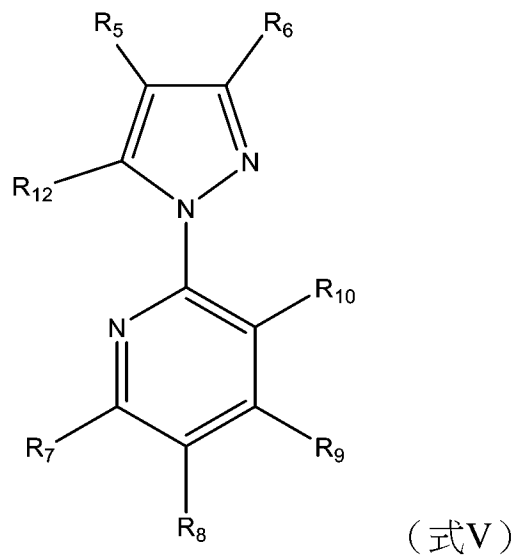
【0020】術語「羧酸」包括但不限於包含甲酸鍵（C(=O)-OH）的官能基。

【0021】術語「有機酸」包括但不限於賦予酸性並由選自碳、氮、氧和氫的原子組成的官能基。

【0022】本發明之某些化合物可以一種或多種立體異構物存在。各種立體異構物包括鏡像異構物、非鏡像異構物、阻轉異構物和幾何異構物。熟悉該項技術者將理解，當相對於一種或多種其他立體異構物富集時或當與一種或多種其他立體異構物分離時，一種立體異構物可更具活性和/或可展現有益的作用。另外，技術人員知道如何分離、富集和/或選擇性地製備該立體異構物。

【0023】本揭露之實施方式包括：

【0024】實施方式1. 一種製備具有式V之化合物之方法，其中

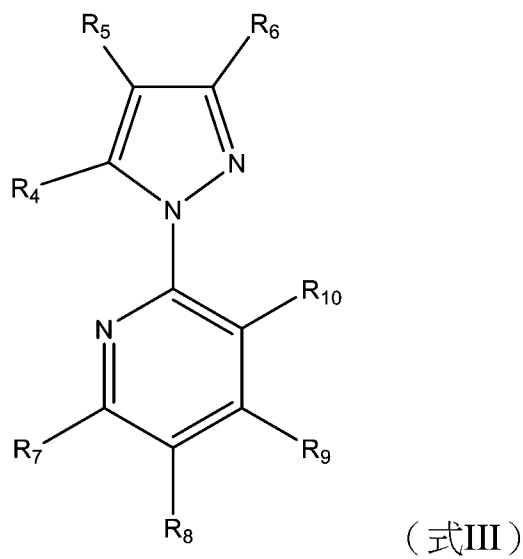


R₅-R₁₀各自獨立地選自氫和鹵素；並且

R₁₂係有機酸，該方法包括：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式III之化合物，其中



R₄係鹵素；並且

R₅-R₁₀各自獨立地選自氫和鹵素；

B) 溶劑；

C) 含羰基化合物；

D) 包含金屬的化合物；以及

E) 視需要添加劑；以及

II) 使該混合物反應。

【0025】 實施方式2. 如實施方式1所述之方法，其中該包含金屬的化合物選自格任亞試劑和含鋰化合物。

【0026】 實施方式3. 如實施方式2所述之方法，其中該格任亞試劑選自 MeMgCl、*i*PrMgCl、*i*PrMgBr、EtMgCl及其組合。

【0027】 實施方式4. 如實施方式3所述之方法，其中該格任亞試劑係 *i*PrMgCl。

【0028】 實施方式5. 如實施方式2所述之方法，其中該含鋰化合物係 nBuLi。

【0029】 實施方式6. 如實施方式1所述之方法，其中該溶劑選自 THF、甲苯、1,4-二噁啉、Me-THF及其組合。

【0030】 實施方式7. 如實施方式6所述之方法，其中該溶劑係 THF。

【0031】 實施方式8. 如實施方式1所述之方法，其中該含羰基化合物選自 碳酸二甲酯、N,N-二甲基乙醯胺、二氧化碳及其組合。

【0032】 實施方式9. 如實施方式8所述之方法，其中該含羰基化合物係 二氧化碳。

【0033】 實施方式10. 如實施方式1所述之方法，其中使該混合物反應之方法步驟II) 在約0°C至約60°C範圍內的反應溫度下發生。

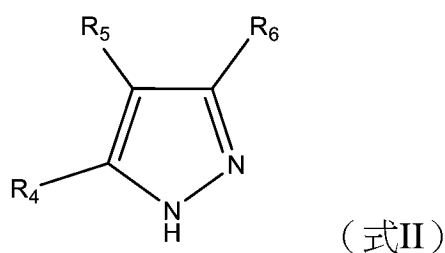
【0034】 實施方式11. 如實施方式10所述之方法，其中使該混合物反應的該方法步驟II) 在約0°C至約30°C範圍內的反應溫度下發生。

【0035】 實施方式12. 如實施方式1所述之方法，其中式III之R₅和R₆各自獨立地是氫。

【0036】 實施方式13. 如實施方式1所述之方法，其中該具有式III之化合物係根據包括以下之方法製備的：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式II之化合物，其中



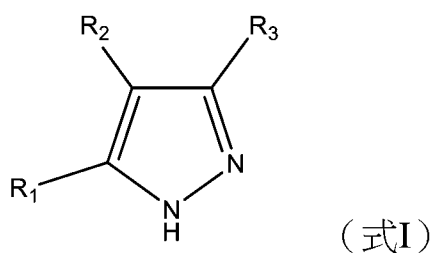
R₄、R₅和R₆各自獨立地選自氫和鹵素；

其中R₄、R₅和R₆中的至少一個係氫；並且

其中該具有式II之化合物係根據包括以下之方法製備的：

i) 形成混合物，該混合物包含：

a) 具有式I之化合物，其中



R₁、R₂和R₃各自獨立地是鹵素；

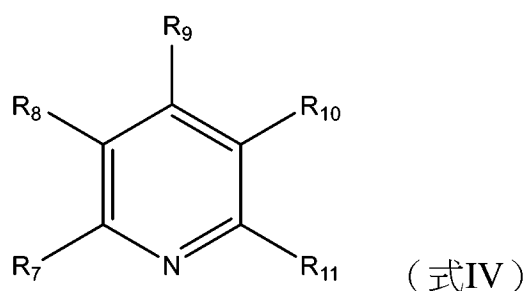
b) 視需要脫鹵試劑；

c) 還原劑；以及

d) 溶劑；以及

ii) 使該混合物反應；

B) 具有式IV的化合物，其中



R₇-R₁₁各自獨立地選自氫和鹵素；

C) 溶劑；

D) 無機鹼；以及

E) 視需要添加劑；以及

II) 使該混合物反應。

【0037】 實施方式14. 如實施方式13所述之方法，其中該無機鹼選自粉末氫氧化鈉、粉末氫氧化鉀、碳酸鉀、磷酸鉀、粉末甲醇鈉、粉末三級丁醇鉀及其組合。

【0038】 實施方式15. 如實施方式13所述之方法，其中該溶劑C) 選自重芳烴溶劑、重芳烴溶劑S150、重芳烴溶劑S200、乙腈 (MeCN)、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、環丁砜及其組合。

【0039】 實施方式16. 如實施方式13所述之方法，其中該添加劑選自碘化鉀、相轉移催化劑及其組合。

【0040】 實施方式17. 如實施方式16所述之方法，其中該相轉移催化劑選自丁基氯化銨、四丁基溴化銨、aliquat-336、18-冠醚-6及其組合。

【0041】 實施方式18. 如實施方式13所述之方法，其中使該混合物反應之方法步驟II) 在約140°C至約200°C範圍內的反應溫度下發生。

【0042】 實施方式19. 如實施方式13所述之方法，其中該溶劑d) 選自乙酸、水、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺及其組合。

【0043】 實施方式20. 如實施方式13所述之方法，其中該還原劑選自亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、連二亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、硫氫化鈉、硫酸鈉及其組合。

【0044】 實施方式21. 如實施方式13所述之方法，其中該脫鹵試劑選自碘化鈉、碘、碘化鉀、四正丁基碘化銨及其組合。

【0045】 實施方式22. 如實施方式13所述之方法，其中使該混合物反應之方法步驟ii) 在約100°C至約180°C範圍內的反應溫度下發生。

【0046】 實施方式23. 如實施方式13所述之方法，其中該具有式I之化合物係根據包括以下之方法製備的：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 吡啶或吡啶衍生物；

B) 鹵化試劑；

C) 包含水和視需要有機溶劑的反應溶劑；以及

D) 視需要無機鹼；以及

II) 使該混合物反應。

【0047】 實施方式24. 如實施方式23所述之方法，其中該鹵化試劑包含：

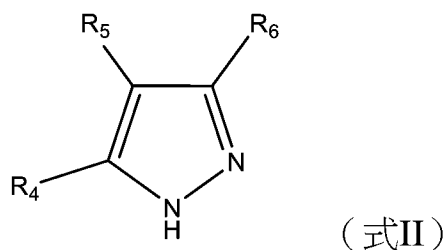
A) 選自溴化氫、溴、N-溴代琥珀醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、溴化鈉、溴化鉀及其組合的試劑；以及

B) 視需要過氧化氫。

【0048】 實施方式25. 如實施方式23所述之方法，其中該無機鹼選自粉末氫氧化鈉、氫氧化鈉溶液、粉末乙酸鈉及其組合。

【0049】 實施方式26. 如實施方式23所述之方法，其中使該混合物反應之方法步驟II) 在約0°C至約70°C範圍內的反應溫度下發生。

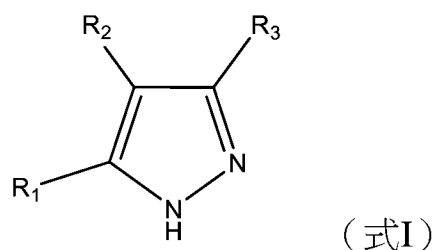
【0050】 實施方式27. 一種製備具有式II之化合物之方法，其中



R₄、R₅和R₆各自獨立地選自氫和鹵素；並且
其中R₄、R₅和R₆中的至少一個係氫，該方法包括：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式I之化合物，其中



R₁、R₂和R₃各自獨立地是鹵素；以及
其中該具有式I之化合物係根據包括以下之方法製備的：

- i) 形成混合物，該混合物包含：
 - a) 吡啶或吡啶衍生物；
 - b) 鹵化試劑；
 - c) 包含水和有機溶劑的反應溶劑；以及
 - d) 視需要無機鹼；以及

ii) 使該混合物反應；

B) 視需要脫鹵試劑；

C) 還原劑；以及

D) 溶劑；以及

II) 使該混合物反應。

【0051】 實施方式28. 如實施方式27所述之方法，其中該溶劑D) 選自乙酸、水、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺及其組合。

【0052】 實施方式29. 如實施方式27所述之方法，其中該還原劑選自亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、連二亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、硫氫化鈉、硫酸鈉及其組合。

【0053】 實施方式30. 如實施方式27所述之方法，其中該脫鹵試劑選自碘化鈉、碘、碘化鉀、四正丁基碘化銨及其組合。

【0054】 實施方式31. 如實施方式27所述之方法，其中使該混合物反應之方法步驟II) 在約100°C至約180°C範圍內的反應溫度下發生。

【0055】 實施方式32. 如實施方式27所述之方法，其中該鹵化試劑包含：

A) 選自溴化氫、溴、N-溴代琥珀醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、溴化鈉、溴化鉀及其組合的試劑；以及

B) 視需要過氧化氫。

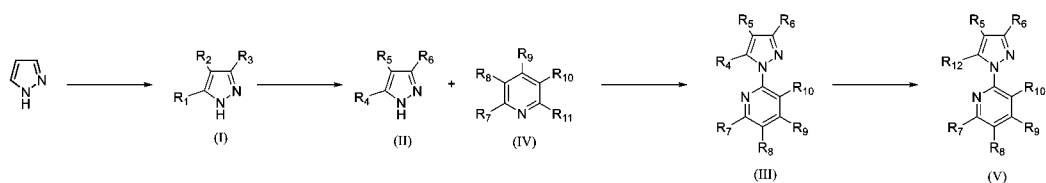
【0056】 實施方式33. 如實施方式27所述之方法，其中該無機鹼選自粉末氫氧化鈉、氫氧化鈉溶液、粉末乙酸鈉及其組合。

【0057】 實施方式34. 如實施方式27所述之方法，其中使該混合物反應之方法步驟ii) 在約0°C至約70°C範圍內的反應溫度下發生。

【0058】 實施方式35. 如實施方式27所述之方法，其中該反應溶劑包含有機溶劑，其選自MBTE、乙醇、DCM、氯仿及其組合。

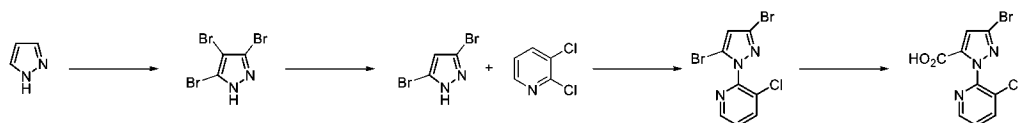
【0059】 在一方面，根據由方案1表示之方法製備具有式V之化合物。R基團如本揭露中的任何地方所定義。

方案1.



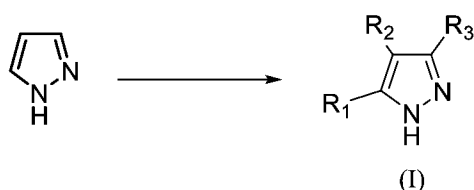
【0060】 在一方面，根據由方案2表示之方法製備5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-甲酸。

方案2.



【0061】 在一方面，根據由方案3表示之方法製備具有式I之化合物。R基團如本揭露中的任何地方所定義。

方案3.

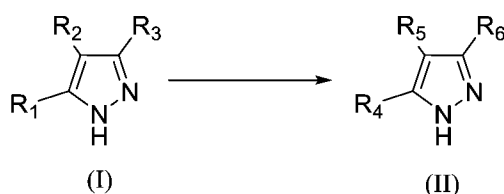


【0062】 該方面包括使吡唑與鹵化試劑在包括水和視需要有機溶劑的反應溶劑中，以及視需要在無機鹼的存在下反應。在一個實施方式中，鹵化試劑選自過氧化氫/HBr、溴氣 (Br₂)、N-溴代琥珀醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、過氧化氫/NaBr、過氧化氫/KBr、過氧化氫/Br₂及其組合。在另一個實施方式

中，鹵化試劑係 Br_2 。在一個實施方式中，無機鹼選自粉末氫氧化鈉、氫氧化鈉溶液、粉末乙酸鈉及其組合。在另一個實施方式中，無機鹼係粉末氫氧化鈉。在一個實施方式中，反應溫度在從約 0°C 至約 70°C 的範圍內。在另一個實施方式中，反應溫度在從約 0°C 至約 30°C 的範圍內。在一個實施方式中，有機溶劑選自甲基三級丁基醚（MTBE）、乙醇、二氯甲烷（DCM）、氯仿及其組合。在另一個實施方式中，有機溶劑係MTBE。

【0063】 在一方面，根據由方案4表示之方法製備具有式II之化合物。R基團如本揭露中的任何地方所定義。

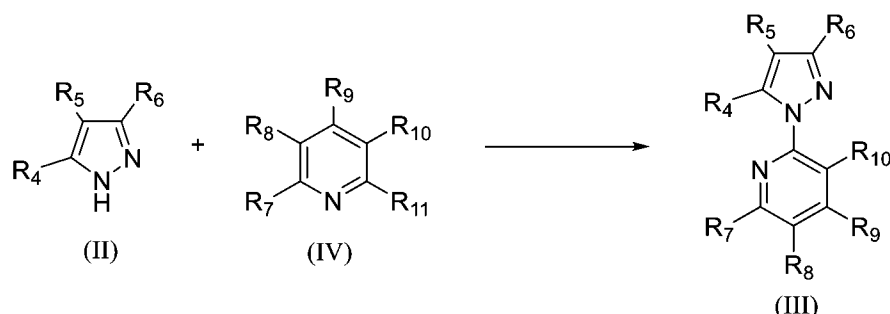
方案4.



【0064】 該方面包括使具有式I之化合物與脫鹵試劑在溶劑中在還原劑的存在下反應。在一個實施方式中，溶劑選自乙酸、水、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺（DMF）、N,N-二甲基乙醯胺（DMAc）、二甘醇二甲醚、環丁砜及其組合。在另一個實施方式中，溶劑係N,N-二甲基乙醯胺（DMAc）。在一個實施方式中，脫鹵試劑選自碘化鈉、碘、碘化鉀、四正丁基碘化銨（TBAI）及其組合。在另一個實施方式中，脫鹵試劑係碘化鉀。在一個實施方式中，還原劑選自亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、連二亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、硫氫化鈉、硫酸鈉及其組合。在另一個實施方式中，還原劑係亞硫酸鈉。在一個實施方式中，反應溫度在從約 100°C 至約 180°C 的範圍內。在另一個實施方式中，反應溫度在從約 130°C 至約 150°C 的範圍內。

【0065】 在一方面，根據由方案5表示之方法製備具有式III之化合物。R基團如本揭露中的任何地方所定義。

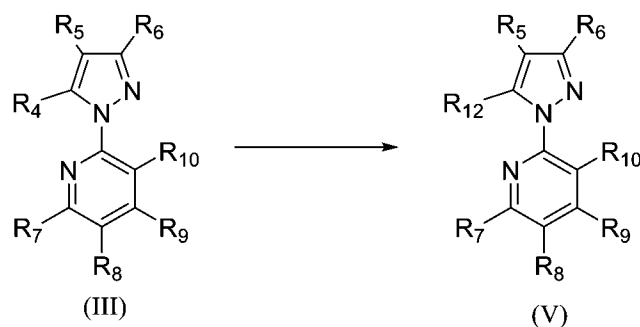
方案5.



【0066】 該方面包括使具有式II之化合物與具有式IV的化合物在溶劑中在無機鹼和視需要添加劑的存在下混合的步驟。在一個實施方式中，無機鹼選自粉末氫氧化鈉、粉末氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、磷酸鉀、粉末甲醇鈉、粉末三級丁醇鉀及其組合。在另一個實施方式中，無機鹼係碳酸鈉。在一個實施方式中，溶劑選自重芳烴溶劑、重芳烴溶劑S150、重芳烴溶劑S200、乙腈 (MeCN)、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、環丁砜及其組合。在另一個實施方式中，溶劑係環丁砜。在一個實施方式中，添加劑係相催化劑，其選自丁基氯化銨 (TBAC)、四丁基溴化銨 (TBAB)、aliquat-336、18-冠醚-6及其組合。在另一個實施方式中，相催化劑係18-冠醚-6。在另一個實施方式中，添加劑係碘化鉀。在一個實施方式中，反應溫度在從約140°C至約200°C的範圍內。在另一個實施方式中，溫度在從約170°C至約180°C的範圍內。

【0067】 在一方面，根據由方案6表示之方法製備具有式V之化合物。R基團如本揭露中的任何地方所定義。

方案6.



【0068】 該方面包括使具有式III之化合物與含羰基化合物在溶劑中在鹼性試劑和視需要添加劑的存在下混合。在一個實施方式中，含羰基化合物選自碳酸二甲酯、N,N-二甲基乙醯胺、二氧化碳（CO₂）及其組合。在另一個實施方式中，含羰基化合物係CO₂。在一個實施方式中，鹼性試劑選自MeMgCl、iPrMgCl、iPrMgBr、EtMgCl、LDA、nBuLi、iPr₂NMgCl、iPr₂NMgBr、Et₂NMgCl、TMPMgCl、iPr₂NMgCl•LiCl、iPr₂NMgBr•LiCl及其組合。在另一個實施方式中，鹼性試劑係iPrMgCl。在一個實施方式中，溶劑選自四氫呋喃（THF）、甲苯、1,4-二噁咁、2-甲基四氫呋喃（Me-THF）及其組合。在另一個實施方式中，溶劑係THF。在一個實施方式中，反應溫度在從約0°C至約60°C的範圍內。在另一個實施方式中，溫度在從約0°C至約30°C的範圍內。

實例

【0069】 無需進一步闡述，據信熟悉該項技術者使用先前描述可以最大程度地利用本發明。因此，以下實例應被解釋為僅是說明性的，並且不以任何方式限制本揭露。以下實例的起始材料可能不一定係藉由特定的製備運行來製備，其程序在其他實施方式中描述。還應理解，本文列舉的任何數值範圍包括從下限值到上限值的所有值。例如，如果將範圍指定為10-50，則預期本說明書中明確地列舉了如12-30、20-40或30-50等值。該等僅是特殊預期的實例，並在所列舉的最

低值與最高值之間（並且包括其最低值和最高值）的數值的所有可能的組合將有待考慮清楚地陳述在本申請中。

【0070】 實例1. 過氧化氫/HBr作為鹵化試劑。

【0071】 將34克吡唑和505.8 g 48%溴化氫溶液裝入反應器中。在2小時內在0°C下滴加170克30%過氧化氫。反應溫度控制在0°C-30°C。反應後，將產物以固體沈澱，並然後用10%亞硫酸鈉淬滅反應混合物。過濾和乾燥後，獲得142 g高純度（95%，LC面積）的3,4,5-三溴-1H-吡唑。

【0072】 實例2. 溴/氫氧化鈉作為鹵化試劑。

【0073】 將34克吡唑溶解在水中，並然後在0°C下添加氫氧化鈉，以獲得相應的吡唑鈉鹽。接下來，在2小時內在0°C下滴加239.7 g溴。反應溫度控制在20°C-40°C。反應後，將產物以固體沈澱，並然後用10%亞硫酸鈉淬滅反應混合物。過濾和乾燥後，獲得147 g高純度（98%，LC面積）的3,4,5-三溴-1H-吡唑。

【0074】 實例3. 碘化鉀/亞硫酸鈉作為脫鹵試劑。

【0075】 將在300 mL DMAc中的100克3,4,5-三溴-1H-吡唑、1.1 g KI和62 g Na₂SO₃在130°C-150°C下反應14小時以完成反應。反應完成後，過濾反應混合物，並然後在真空下蒸餾出DMAc。接下來，將水添加到粗產物中。將反應混合物攪拌10 min。產物3,5-二溴-1H-吡唑以固體沈澱。過濾和乾燥後，獲得68 g高純度（98%，LC面積）的3,5-二溴-1H-吡唑。

【0076】 實例4. 偶合反應。

【0077】 在30°C下，將22.6克3,5-二溴-1H-吡唑和10.6 g碳酸鹽溶解在33.9 g環丁砜中。然後，添加44.4 g的2,3-二氯吡啶并使混合物在170°C-180°C下反應。反應後，將反應物質冷卻至80°C-85°C。藉由蒸汽蒸餾（100°C-105°C）除去過量

的2,3-二氯吡啶。除去過量的2,3-二氯吡啶後，將反應物質進一步冷卻至25°C-30°C，並添加水，並用甲基三級丁基醚（MTBE）萃取兩次。將MTBE層合併並在真空中除去，以產生33 g（95%，LC面積）3-氯-2-(3,5-二溴-1H-吡啶-1-基)吡啶，其可用於後續步驟。

【0078】 實例5. 在格任亞試劑的存在下的反應。

【0079】 將33.7克3-氯-2-(3,5-二溴-1H-吡啶-1-基)吡啶溶解在Me-THF中，然後在0°C下添加*i*PrMgCl，以產生相應的3-氯-2-(3,5-二溴-1H-吡啶-1-基)吡啶鎂鹽。0.5小時後，將乾燥的CO₂氣體鼓泡通過反應混合物。反應溫度控制在20°C-40°C。反應後，將反應混合物用水淬滅，用1 M HCl酸化至pH = 1，並用Me-THF萃取3次。將合併的有機相在真空中濃縮。獲得32 g高純度（90%，LC面積）5-溴-2-(3-氯-吡啶-2-基)-2H-吡啶-3-甲酸。

【0080】 該書面描述使用實例來說明本揭露，包括最佳模式，並且還使本領域的任何技術人員能夠實踐本揭露，包括製造和使用任何裝置或系統以及執行任何合併之方法。本揭露之可專利範圍由請求項限定，並且可以包括熟悉該項技術者想到的其他實例。如果這樣的其他實例具有與請求項的字面語言沒有區別的結構要素，或者如果它們包括與請求項的字面語言沒有實質性區別之等效結構要素，則它們旨在該等請求項之範疇內。

【符號說明】

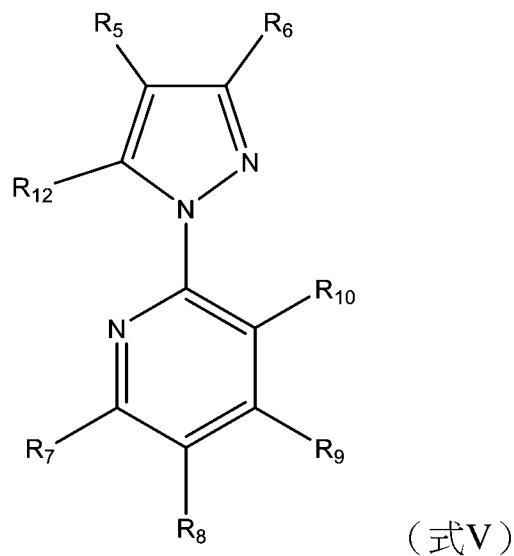
【0081】 無

【生物材料寄存】

【0082】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種製備具有式V之化合物之方法，其中，

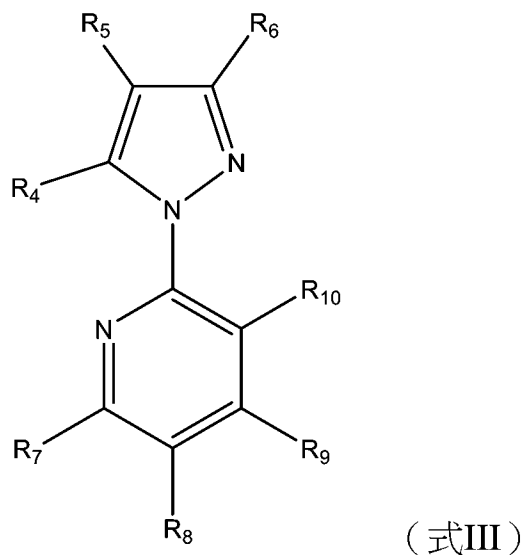


R₅-R₁₀各自獨立地選自氫和鹵素；並且

R₁₂係有機酸，該方法包括：

D) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式III之化合物，其中



R₄係鹵素；並且

R₅-R₁₀各自獨立地選自氫和鹵素；

B) 溶劑；

- C) 含羰基化合物；
- D) 包含金屬的化合物；以及
- E) 視需要添加劑；以及

II) 使該混合物反應。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中，該包含金屬的化合物選自格任亞試劑和含鋰化合物。

【請求項3】 如請求項2所述之方法，其中，該格任亞試劑選自MeMgCl、*i*PrMgCl、*i*PrMgBr、EtMgCl及其組合。

【請求項4】 如請求項3所述之方法，其中，該格任亞試劑係*i*PrMgCl。

【請求項5】 如請求項2所述之方法，其中，該含鋰化合物係nBuLi。

【請求項6】 如請求項1所述之方法，其中，該溶劑選自THF、甲苯、1,4-二噁吡、Me-THF及其組合。

【請求項7】 如請求項6所述之方法，其中，該溶劑係THF。

【請求項8】 如請求項1所述之方法，其中，該含羰基化合物選自碳酸二甲酯、N,N-二甲基乙醯胺、二氧化碳及其組合。

【請求項9】 如請求項8所述之方法，其中，該含羰基化合物係二氧化碳。

【請求項10】 如請求項1所述之方法，其中，使該混合物反應之方法步驟II) 在約0°C至約60°C範圍內的反應溫度下發生。

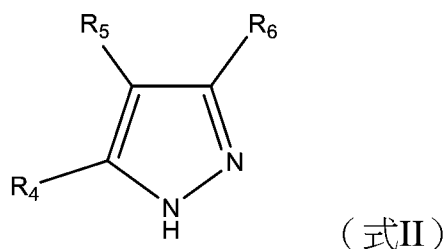
【請求項11】 如請求項10所述之方法，其中，使該混合物反應的該方法步驟II) 在約0°C至約30°C範圍內的反應溫度下發生。

【請求項12】 如請求項1所述之方法，其中，式III之R₅和R₆各自獨立地是氫。

【請求項13】 如請求項1所述之方法，其中，該具有式III之化合物係根據包括以下之方法製備的：

D) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式II之化合物，其中



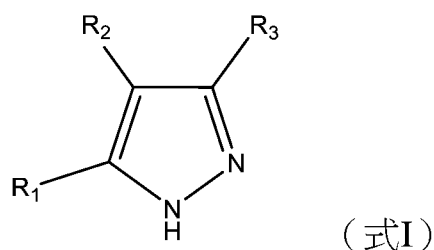
R₄、R₅和R₆各自獨立地選自氫和鹵素；

其中R₄、R₅和R₆中的至少一個係氫；並且

其中該具有式II之化合物係根據包括以下之方法製備的：

i) 形成混合物，該混合物包含：

a) 具有式I之化合物，其中



R₁、R₂和R₃各自獨立地是鹵素；

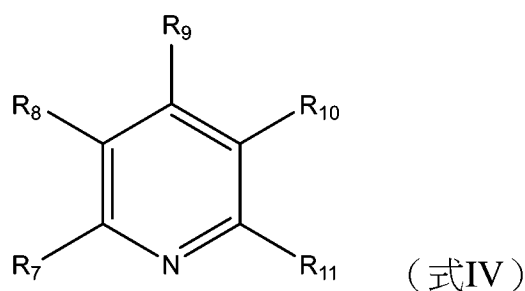
b) 視需要脫鹵試劑；

c) 還原劑；以及

d) 溶劑；以及

ii) 使該混合物反應；

B) 具有式IV的化合物，其中



R₇-R₁₁各自獨立地選自氫和鹵素；

C) 溶劑；

D) 無機鹼；以及

E) 視需要添加劑；以及

II) 使該混合物反應。

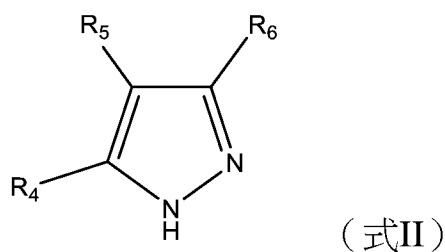
【請求項14】 如請求項13所述之方法，其中，該無機鹼選自粉末氫氧化鈉、粉末氫氧化鉀、碳酸鉀、磷酸鉀、粉末甲醇鈉、粉末三級丁醇鉀及其組合。

【請求項15】 如請求項13所述之方法，其中，該溶劑C) 選自重芳烴溶劑、重芳烴溶劑S150、重芳烴溶劑S200、乙腈 (MeCN)、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、環丁砜及其組合。

【請求項16】 如請求項13所述之方法，其中，該添加劑選自碘化鉀、相轉移催化劑及其組合。

【請求項17】 如請求項16所述之方法，其中，該相轉移催化劑選自丁基氯化銨、四丁基溴化銨、aliquat-336、18-冠醚-6及其組合。

【請求項18】 一種製備具有式II之化合物之方法，其中，

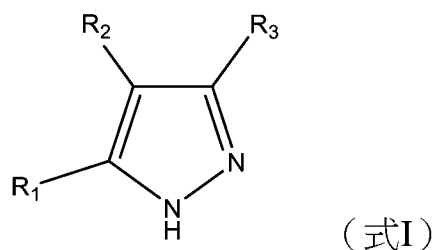


R₄、R₅和R₆各自獨立地選自氫和鹵素；並且

其中R₄、R₅和R₆中的至少一個係氫，該方法包括：

I) 形成混合物，該混合物包含：

A) 具有式I之化合物，其中



R₁、R₂和R₃各自獨立地是鹵素；並且

其中該具有式I之化合物係根據包括以下之方法製備的：

i) 形成混合物，該混合物包含：

- a) 吡啶或吡啶衍生物；
- b) 鹵化試劑；
- c) 包含水和有機溶劑的反應溶劑；以及
- d) 視需要無機鹼；以及

ii) 使該混合物反應；

B) 視需要脫鹵試劑；

C) 還原劑；以及

D) 溶劑；以及

II) 使該混合物反應。

【請求項19】 如請求項18所述之方法，其中，該溶劑D) 選自乙酸、水、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺及其組合。

【請求項20】 如請求項18所述之方法，其中，該還原劑選自亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、連二亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、硫氫化鈉、硫酸鈉及其組合。