



(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 201336826 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 16 日

---

(21)申請案號：102103944 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 01 日  
(51)Int. Cl. : C07D231/14 (2006.01) A01P3/00 (2006.01)  
(30)優先權：2012/02/01 歐洲專利局 12356001.3  
(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE  
AKTIENGESELLSCHAFT (DE)  
德國  
國家研究科學中心 (法國) NATIONAL CENTER OF SCIENTIFIC RESEARCH (FR)  
法國  
(72)發明人：帕湛諾克 賽吉 PAZENOK, SERGII (UA)；路易 諾伯特 LUI, NORBERT (DE)；  
弗斯 尚皮耶 VORS, JEAN-PIERRE (FR)；雷洛克斯 佛德雷力克 LEROUX,  
FREDERIC R (FR)；喬諾 佛羅倫斯 GIORNAL, FLORENCE (FR)  
(74)代理人：黃慶源；陳彥希  
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 46 頁

---

(54)名稱

製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物及 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法  
PROCESS FOR PREPARING 3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVES AND 3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLES

(57)摘要

本發明係關於新穎 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物及一種製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法。



(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 201336826 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 16 日

---

(21)申請案號：102103944 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 01 日  
(51)Int. Cl. : C07D231/14 (2006.01) A01P3/00 (2006.01)  
(30)優先權：2012/02/01 歐洲專利局 12356001.3  
(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE  
AKTIENGESELLSCHAFT (DE)  
德國  
國家研究科學中心 (法國) NATIONAL CENTER OF SCIENTIFIC RESEARCH (FR)  
法國  
(72)發明人：帕湛諾克 賽吉 PAZENOK, SERGII (UA)；路易 諾伯特 LUI, NORBERT (DE)；  
佛斯 尚皮耶 VORS, JEAN-PIERRE (FR)；雷洛克斯 佛德雷力克 LEROUX,  
FREDERIC R (FR)；喬諾 佛羅倫斯 GIORNAL, FLORENCE (FR)  
(74)代理人：黃慶源；陳彥希  
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 46 頁

---

(54)名稱

製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物及 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法  
PROCESS FOR PREPARING 3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVES AND 3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLES

(57)摘要

本發明係關於新穎 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物及一種製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法。

## 發明摘要

※ 申請案號：102103944

※ 申請日：102.2.1

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)  
A01P 3/00 (2006.01)

### 【發明名稱】(中文/英文)

製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法  
PROCESS FOR PREPARING  
3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVES AND 3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLES

### 【中文】

本發明係關於新穎 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物及一種製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法。

### 【英文】

The present invention relates to novel 3,5-bis(fluoroalkyl)pyrazole-4-carboxylic acid derivatives and to a process for preparing 3,5-bis(fluoroalkyl)pyrazole-4-carboxylic acid derivatives and 3,5-bis(fluoroalkyl)pyrazoles.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：** 無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法

PROCESS FOR PREPARING

3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC  
ACID DERIVATIVES AND

3,5-BIS(FLUOROALKYL)PYRAZOLES

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物及一種製備 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法。

## 【先前技術】

【0002】 多氟烷基吡唑基羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類是活性殺真菌成分之有價值的前驅物(參見 WO 03/070705 和 WO 2008/013925)。

【0003】 吡唑羧酸衍生物通常藉由使具有二個脫離基之丙烯酸衍生物與肼類反應而製備(參見 WO 2009/112157 和 WO 2009/106230)。WO 2005/042468 揭示一種藉由使鹵鹵類與二烷基基丙烯酸酯之反應及其隨後與烷基肼類之環化作用製備 2-二鹵鹵基-3-胺基丙烯酸酯之方法。WO 2008/022777 描述一種藉由使 $\alpha,\alpha$ -二氟胺類在路易斯酸類存在下與丙烯酸衍生物反應及其隨後與烷基肼類之反應製備 3-二鹵甲基吡唑-4-羧酸衍生物之方法。

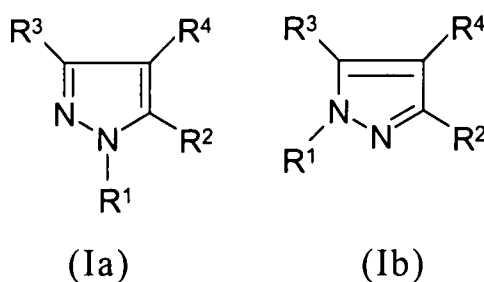
【0004】 3,5-雙(氟烷基)吡唑類係藉由使雙全氟烷基二酮類(例如 1,1,1,5,5,5-六氟乙醯基丙酮)與肼類反應製備(參見

Pashkevich 等人，Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7)，該產率僅為 27 - 40%。多氟烷基二酮類之合成、分離和純化是非常複雜的，因為化合物一般為非常揮發性且高毒性。3,5-雙全氟烷基吡唑-4-羧酸酯為未知的。

### 【發明內容】

【0005】 鑑於在上述先前技術，本發明之目的為提供一種方法，該方法沒有前述缺點且因此產生一種以高產率至 3,5-雙(氟烷基)吡唑-4-羧酸衍生物和 3,5-雙(氟烷基)吡唑類的選擇性路線。

【0006】 上述目的藉由一種製備式(Ia)和(Ib)3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法達成。



其中

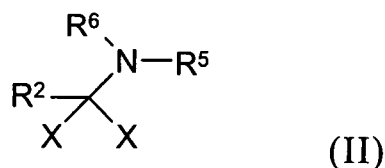
$R^1$  係選自包含下列之群組：H、 $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基或  $C_{7-19}$ -烷基芳基、 $CH_2CN$ 、 $CH_2CX_3$ 、 $CH_2COOH$ 、 $CH_2COO-(C_{1-12})$ -烷基，及

X 獨立為 F、Cl、Br、I；

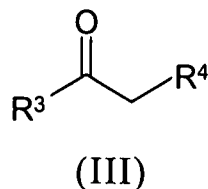
$R^2$  和  $R^3$  係各自獨立地選自  $C_1$ - $C_6$ -鹵烷基；

$R^4$  係選自包含下列之群組：H、Hal、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、CN 和  $(C=O)NR^5R^6$ 、其中  $R^5$  和  $R^6$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基和  $C_{7-19}$ -烷基芳基，或其中  $R^5$  和  $R^6$  與彼等所鍵結之氮原子一起可形成五或六員環；

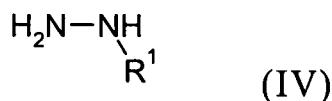
其特徵在於，在步驟 A)中，式(II)之  $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類



其中 X 為 Cl 或 F 係與式(III)之化合物反應



其中該  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  基團各如上述所定義及，在步驟 B)中，該產物係與式(IV)之肼類反應



其中  $\text{R}^1$  如上述所定義。

【0007】 令人驚訝的是，在本發明的條件下可製備具有良好產率和區域選擇性及高純度的式(I)吡唑類，這意味著，根據本發明方法克服了先前在先技術中所述製備方法的缺點。

【0008】 較佳者為根據本發明方法，其中該式(Ia)和(Ib)化合物中之基團係定義如下：

$\text{R}^1$  係選自包含下列之群組： $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-12}$ -烷基、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{COO}-(\text{C}_{1-12})$ -烷基，及

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_2\text{Cl}$ ；

$\text{R}^4$  係選自包含下列之群組： $\text{COOH}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$  和  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ，

其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $\text{C}_{1-12}$ -烷基、 $\text{C}_{3-8}$ -環烷基、 $\text{C}_{6-18}$ -芳基、 $\text{C}_{7-19}$ -芳基烷基和  $\text{C}_{7-19}$ -烷基芳基，或其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  與彼等所鍵結之氮原子一起可形成五或六員環。

【0009】 特佳者為根據本發明方法，其中該式(Ia)和(Ib)化合物中之基團係定義如下：

$\text{R}^1$  係選自包含下列之群組： $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{COO}-(\text{C}_{1-12})$ -烷基，及

$R^2$  和  $R^3$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ ； $R^4$  係選自包含下列之群組： $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 。

#### 一般定義

**【0010】** 在本發明的情況下，除非另有不同地定義，否則術語「鹵素」(Hal)包含該等選自包含氟、氯、溴及碘(較佳氟、氯及溴，更佳氟和氯)之元素。

**【0011】** 鹵烷基：具有 1 至 6 個和較佳 1 至 3 個碳原子之直鏈或支鏈烷基基團(如上述所指明)，其中此等基團中之一些或所有氫原子經如上述所指明之鹵素原子取代，例如(但並不限於)  $C_1$ - $C_3$ -鹵烷基諸如氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基和 1,1,1-三氟丙-2-基。此定義也適用於作為複合取代基(例如鹵烷胺基烷基等等)的部分之鹵烷基，除非在別處另有定義。較佳者為經一或多個鹵素原子取代之烷基基團，例如三氟甲基( $CF_3$ )、二氟甲基( $CHF_2$ )、 $CF_3CH_2$ 、 $CF_2Cl$  或  $CF_3CCl_2$ 。

**【0012】** 烷基基團在本發明的情況下，除非另有不同定義，否則為直鏈、支鏈或環狀飽和烴基基團。定義  $C_1$ - $C_{12}$ -烷基包括此處對烷基所定義之最大範圍。具體地說，此定義包括(例如)甲基、乙基、正-、異丙基、正-、異-、二級-和第三丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一基或正十二基之意義。

**【0013】** 烯基基團在本發明的情況下，除非另有不同定義，否則為含有至少一個單一不飽和(雙鍵)之直鏈、支鏈或環狀烴基基團。定義  $C_2$ - $C_{12}$ -烯基包含此處對烯基定義之最大範圍。具體地說，此定義包括(例如)乙烯基；烯丙基(2-丙烯基)、異丙烯基(1-甲基乙烯基)；丁-1-烯基(巴豆基)、丁-2-烯基、丁-3-烯基；己-1-烯基、己



-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基；庚-1-烯基、庚-2-烯基、庚-3-烯基、庚-4-烯基、庚-5-烯基、庚-6-烯基；辛-1-烯基、辛-2-烯基、辛-3-烯基、辛-4-烯基、辛-5-烯基、辛-6-烯基、辛-7-烯基；壬-1-烯基、壬-2-烯基、壬-3-烯基、壬-4-烯基、壬-5-烯基、壬-6-烯基、壬-7-烯基、壬-8-烯基；癸-1-烯基、癸-2-烯基、癸-3-烯基、癸-4-烯基、癸-5-烯基、癸-6-烯基、癸-7-烯基、癸-8-烯基、癸-9-烯基；十一-1-烯基、十一-2-烯基、十一-3-烯基、十一-4-烯基、十一-5-烯基、十一-6-烯基、十一-7-烯基、十一-8-烯基、十一-9-烯基、十一-10-烯基；十二-1-烯基、十二-2-烯基、十二-3-烯基、十二-4-烯基、十二-5-烯基、十二-6-烯基、十二-7-烯基、十二-8-烯基、十二-9-烯基、十二-10-烯基、十二-11-烯基；丁-1,3-二烯基或戊-1,3-二烯基之意義。

**【0014】** 炔基基團在本發明的情況下，除非另有不同定義，否則為含有至少一個不飽和(參鍵)之直鏈、支鏈或環狀烴基基團。具體地說，定義 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基包括此處對炔基定義之最大範圍。具體地說，此定義包括(例如)乙炔基(乙炔基(acetylenyl))；丙-1-炔基和丙-2-炔基之意義。

**【0015】** 環烷基：具有 3 至 8 個且較佳 3 至 6 個碳環員之單環飽和烴基基團，例如(但並不限於)環丙基、環戊基和環己基。此定義也適用於作為複合取代基之部分的環烷基，例如環烷基烷基等等，除非在別處另有定義。

**【0016】** 芳基基團在本發明的情況下，除非另有不同定義，否則為可具有一、二或三個選自 O、N、P 和 S 之雜原子的烴基基團。定義 C<sub>6-18</sub>-芳基包含此處對具有 5 至 18 個骨架原子之芳基基團所定義之最大範圍，其中碳原子可經雜原子交換。具體地說，此定義包括(例如)苯基、環庚三烯基、環辛四烯基、萘基及蔥基；2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基、

5-異噻唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基和 1,3,4-三唑-2-基；1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基；3-嗒吡基、4-嗒吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡吡基、1,3,5-三吡-2-基和 1,2,4-三吡-3-基之意義。

**【0017】** 芳基烷基基團(芳烷基基團)在本發明的情況下，除非另有不同定義，否則為經芳基基團取代之烷基基團，可具有一個 C<sub>1-8</sub>-伸烷基鏈且在芳基骨架中可具有一或多個選自 O、N、P 和 S 之雜原子。定義 C<sub>7-19</sub>-芳烷基基團包含此處對骨架和伸烷基鏈中具有總計 7 至 19 個原子之芳基烷基基團所定義之最大範圍。具體地說，此定義包括(例如)苯甲基和苯基乙基之意義。

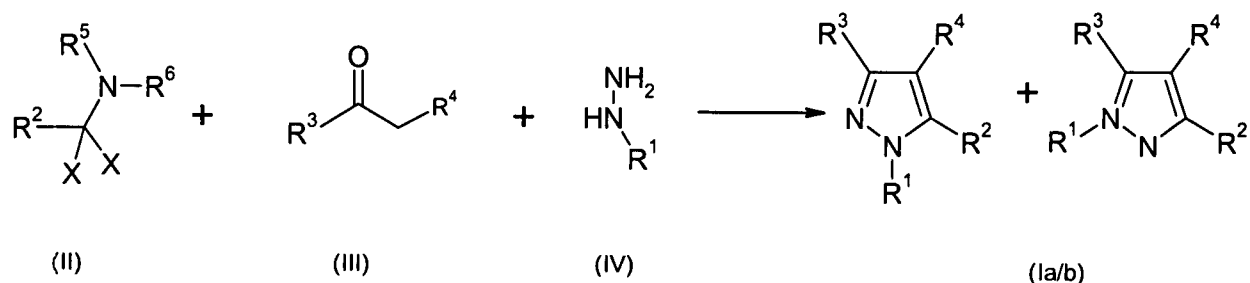
**【0018】** 烷基芳基基團(烷芳基基團)在本發明的情況下，除非另有不同定義，否則為經烷基基團取代之芳基基團，其可具有一個 C<sub>1-8</sub>-伸烷基鏈和且在芳基骨架中可具有一或多個選自 O、N、P 和 S 之雜原子。定義 C<sub>7-19</sub>-烷基芳基基團包含此處對骨架和伸烷基鏈中具有總計 7 至 19 個原子之芳基基團所定義之最大範圍。具體地說，此定義包括(例如)甲苯或 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲基苯基之意義。

**【0019】** 在本發明的情況下所使用之術語中間物描述根據本發明方法中所存在且用於進一步化學處理並消耗或使用於其中以便被轉換成為另一種物質之物質。中間物經常可被分離和中間存儲或使用，而在隨後的反應步驟中不另行分離。術語「中間物」還包括通常是不穩定且短命的中間物，其在多級反應(階段反應)中短暫出現且可指定其反應的能量分佈中局部極小。

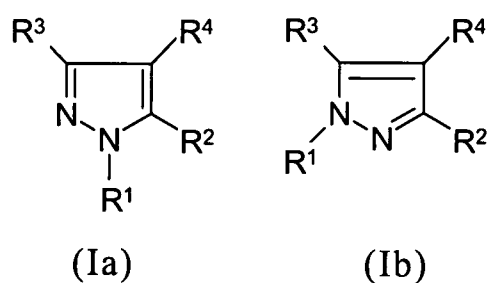
**【0020】** 本發明化合物可呈任何可能的不同異構體形式之混

合物，特別是立體異構體，例如 E 和 Z 異構物、蘇型和赤蘇型異構物、和光學異構物，但如適用也具有互變異構體。E 和 Z 異構物二者皆被揭示和主張，如蘇型和赤蘇型異構物，以及光學異構物，此等異構物之任何混合物，以及可能的互變異構物形式。

【0021】 該方法係說明於流程 1 中：



【0022】 本發明同樣提供式(Ia)或(Ib)之 3,5-雙(氟烷基)吡唑類，



其中

R<sup>1</sup> 係選自 H、C<sub>1-12</sub>-烷基、C<sub>3-8</sub>-環烷基、C<sub>6-18</sub>-芳基、C<sub>7-19</sub>-芳基烷基或 C<sub>7-19</sub>-烷基芳基、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>COO-(C<sub>1-12</sub>)-烷基；

X 獨立為 F、Cl、Br、I；

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 係選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-鹵烷基，

R<sup>4</sup> 係選自 H、F、Cl、Br、COOH、(C=O)OR<sup>5</sup>、CN 和 (C=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 之基團，其中 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 係各自獨立地選自包含下列之群組：C<sub>1-12</sub>-

烷基、C<sub>3-8</sub>-環烷基、C<sub>6-18</sub>-芳基、C<sub>7-19</sub>-芳基烷基和 C<sub>7-19</sub>-烷基芳基，或其中 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 與彼等所鍵結之氮原子一起可形成五或六員環。

【0023】 在本發明一較佳具體實例中，式(Ia)和(Ib)中的基團定義如下：

R<sup>1</sup> 係選自 H、甲基、-CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>；  
X 獨立為 F、Cl；

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 係選自二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基和 1,1,1-三氟丙-2-基；

R<sup>4</sup> 係選自包含下列之群組：H、Br、COOCH<sub>3</sub>、COOEt、COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、CN 和 CONMe<sub>2</sub>、CONEt<sub>2</sub>。

【0024】 在本發明一特佳具體實例中，式(Ia)和(Ib)中的基團定義如下：

R<sup>1</sup> 係選自 H、CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>COOMe、CH<sub>2</sub>CN，

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 係選自由下列所組成之群組：三氟甲基、二氟甲基、二氯氟甲基、五氟乙基；

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：H、Br、COOH。

【0025】 非常特佳者為通式(I)之化合物，其中

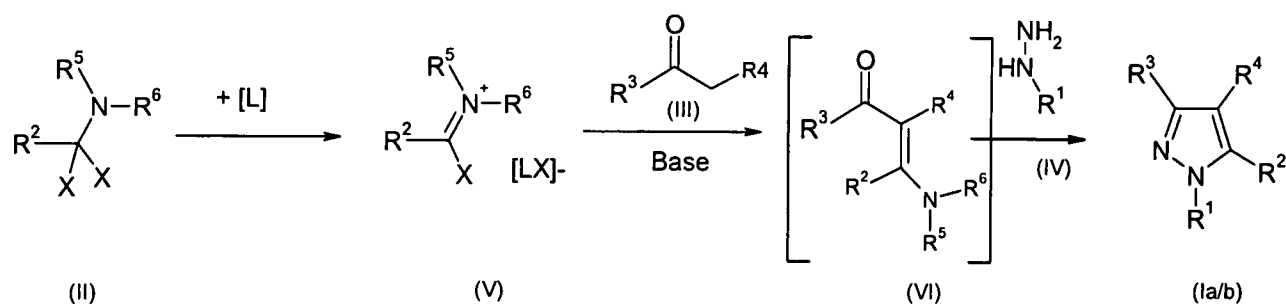
R<sup>1</sup>=H；R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=CF<sub>2</sub>H 和 R<sup>4</sup>=COOEt 或

R<sup>1</sup>=H；R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=CF<sub>2</sub>H 和 R<sup>4</sup>=COOH 或

R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>COOEt；R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=CF<sub>2</sub>H 和 R<sup>4</sup>=COOEt。

方法說明

【0026】 流程 2：



【0027】 在根據本發明方法之一具體實例中，在步驟 A)中，式(II)之  $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類首先與式(III)之化合物視需要地在路易斯酸 [L]存在下反應。

【0028】 通式(II)之較佳化合物為 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲胺 (TFEDMA)、1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二乙胺、1,1,2-三氟-2-(三氟甲基)乙基-N,N-二甲胺、1,1,2-三氟-2-(三氟甲基)乙基-N,N-二乙胺 (Ishikawa 氏試劑)、1,1,2-三氟-2-氯乙基-N,N-二甲胺和 1,1,2-三氟-2-氯乙基-N,N-二乙胺 (Yarovenko 氏試劑)。

【0029】 通式(II)之化合物係用作胺烷基化劑。較佳者為 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲胺(TFEDMA)和 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二乙胺，及特佳者為 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲胺。 $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類諸如 TFEDMA 和 Ishikawa 氏試劑為市售或可製備(參見 Yarovenko 等人，Zh. Obshch. Khim. 1959，29，2159，Chem. Abstr. 1960，54，9724h 或 Petrov 等人，J. Fluor. Chem. 109 (2011) 25-31)。

【0030】 Yagupolskii 等人(Zh. Organicheskoi Khim. (1978)，14(12)，2493-6)顯示 Yarovenko 氏試劑( $\text{FCICHCF}_2\text{N}(\text{Et})_2$ )與式  $\text{RCH}_2\text{CN}$  之腈類( $\text{R} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$ )之反應以約 70%產率提供式  $(\text{NC})\text{RC}=\text{C}(\text{NEt}_2)\text{CHFCl}$  之衍生物。式(III)之酮基化合物在此條件下不與式(II)之  $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類反應。

【0031】 Petrov 等人 (J. of Fluorine Chem. (2011)，132(12)，1198-1206) 顯示 TFEDMA( $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{NMe}_2$ )與環狀  $\beta$ -二酮類反應以轉移二氟乙醯基基團。

【0032】 在根據本發明方法之一較佳具體實例中，該  $\alpha,\alpha$ -二

鹵胺首先係與路易斯酸[L](例如  $\text{BF}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SbCl}_5$ 、 $\text{SbF}_5$ 、 $\text{ZnCl}_2$ )反應，然後以物質或溶於適當溶劑中之方式添加式(III)化合物和鹼之混合物(參見 WO 2008/022777)。

【0033】  $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類係與路易斯酸類反應(式(V)之亞銨(imminium)鹽類的製備係根據 WO 2008/022777 之教示)。根據本發明，反應在 $-20^\circ\text{C}$  至 $+40^\circ\text{C}$  的溫度下，較佳在 $-20^\circ\text{C}$  至 $+30^\circ\text{C}$ ，更佳在 $-10$  至  $20^\circ\text{C}$  的溫度下和在標準壓力下進行。由於 $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類之水解敏感性，反應係在無水的裝置中於惰性氣體氛圍下進行。

【0034】 反應時間不是關鍵且可根據批量大小和溫度在幾分鐘及幾小時之間的範圍內選擇。

【0035】 根據本發明，1 莫耳的路易斯酸[L]係與等莫耳量之式(II)之 $\alpha,\alpha$ -二鹵胺反應。

【0036】 胺烷基化作用(與式(II)化合物之反應)較佳在鹼存在下進行。較佳者為有機鹼類例如三烷胺、吡啶、烷基吡啶、磷腈及 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳烯(DBU)；鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀、鹼金屬碳酸鹽類( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ )和烷氧化物，例如 NaOMe、NaOEt、NaOt-Bu、KOt-Bu 或 KF。

【0037】 關於根據本發明方法，對於式(III)之化合物，1 至 5，較佳 1,5 至 4，最佳 2 至 3,5 莫耳的鹼係與等莫耳量的式(II)之 $\alpha,\alpha$ -二鹵胺反應。

【0038】 較佳者為使用式(III)之酮基化合物，其係選自包含下列之群組：4,4,4-三氟-3-側氧丁酸乙酯、4,4,4-三氟-3-側氧丁酸甲酯、4,4-二氟-3-側氧丁酸乙酯、4-氯-4,4-二氟-3-側氧丁酸乙酯、1,1,1-三氟丙酮或 4-氯-4,4-二氟-3-側氧丁腈。

【0039】 適當溶劑為(例如)脂族、脂環族或芳族烴類，例如 石油醚、正己烷、正庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘、及鹵化烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷、醚類諸如乙醚、異丙醚、甲基

第三丁基醚、甲基三級-戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或大茴香醚；腈類諸如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯甲腈；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯苯胺、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺；亞砜類諸如二甲亞砜或砜類諸如環丁砜。特佳者為例如 THF、乙腈、乙醚、甲苯、二甲苯、氯苯、正己烷、環己烷或甲基環己烷、及非常特佳者為例如乙腈、THF、乙醚或二氯甲烷。

【0040】 所形成之式(VI)中間物可被使用於與胍類之環化步驟中而沒有事先後處理。

【0041】 或者，中間物可藉由適當後處理步驟和視需要進一步純化分離和示性。

【0042】 步驟 B)環化作用

【0043】 在根據本發明方法中，步驟 B)中藉由與化合物(IV)之環化作用係在 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 的溫度下(較佳在 $-10^{\circ}\text{C}$ 至 $+60^{\circ}\text{C}$ 的溫度下，更佳在 $-10$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ 下)和在標準壓力下進行。

【0044】 反應時間不是關鍵且可根據批量大小在較廣範圍內選擇。

【0045】 通常，環化步驟 B)係在不改變溶劑的情況下進行。

【0046】 根據本發明，每 1 mol 的式(III)化合物使用 1 至 2mol (較佳 1 至 1.5)的式(IV)胍類。

【0047】 較佳者為根據本發明方法之所有反應步驟在相同溶劑中進行。在本發明的情況下，使用例如，胍水合物、甲胍、乙胍類、苯胍類、三級-丁胍類、甲基-或乙基胍基乙酸酯鹽酸鹽類或胍基乙腈鹽酸鹽。

【0048】 該式(IV)胍類為市售或可例如如 Niedrich 等人在 *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* (1962), 17 273-81; Carmi, A.; Pollak, *Journal of Organic Chemistry* (1960), 25 44-46 中所述製備。

【0049】 適當溶劑為(例如)脂族、脂環族或芳族烴類，例如石油醚、正己烷、正庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘、及鹵化烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷、醚類諸如乙醚、異丙醚、甲基第三丁基醚、甲基三級-戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或大茴香醚；醇類諸如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇、腈類諸如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苯甲腈；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯苯胺、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺；亞砜類諸如二甲亞砜或砜類諸如環丁砜。特佳者為例如乙腈、甲苯、二甲苯、氯苯、正己烷、環己烷或甲基環己烷、及特佳者為例如乙腈、THF、甲苯或二甲苯。反應已經結束後，例如除去溶劑和藉由過濾分離出產物，或產物首先用水洗滌及萃取，移除有機相和在減壓下除去溶劑。

【0050】 式(I)化合物(其中  $R^4 = COOR^5$ )可轉化成式(I)  $R^4=COOH$  之吡啶酸類。

【0051】 轉化通常在酸性或鹼性條件下進行。

【0052】 關於酸性水解，較佳者為礦酸類，例如  $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $HSO_3Cl$ 、 $HF$ 、 $HBr$ 、 $HI$ 、 $H_3PO_4$  或有機酸類，例如  $CF_3COOH$ 、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸。反應可藉由添加觸媒，例如  $FeCl_3$ 、 $AlCl_3$ 、 $BF_3$ 、 $SbCl_3$ 、 $NaH_2PO_4$  加速。反應同樣可不加酸，僅在水中進行。

【0053】 鹼性水解係在無機鹼類(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀、鹼金屬碳酸鹽，例如  $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$  和鹼金屬乙酸鹽類，例如  $NaOAc$ 、 $KOAc$ 、 $LiOAc$ 、及有機鹼之鹼金屬烷氧化物，例如  $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $NaOt-Bu$ 、 $KOt-Bu$ (諸如三烷基胺類、烷基吡啶類、偶磷氮類(phosphazene)和 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯(DBU))。較佳者為無機鹼類，例如  $NaOH$ 、 $KOH$ 、 $Na_2CO_3$  或  $K_2CO_3$ 。



【0054】 較佳者為利用鹼性水解之轉化。

【0055】 本發明之方法步驟較佳從 20°C 至 +150°C 的溫度範圍內，更佳在 30°C 至 +110°C 的溫度下，更佳在 30 至 80°C 的溫度下進行。

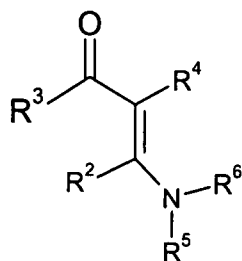
【0056】 本發明的方法步驟通常在標準壓力下進行。然而，或者，其也可能在真空下或在增壓下工作(例如在高壓釜中與 HCl 水溶液的反應)。

【0057】 反應時間可根據批量大小和溫度在 1 小時及幾小時之間的範圍內選擇。

【0058】 反應步驟可以物質或在溶劑中進行。較佳者為在溶劑中進行反應。適當溶劑係選自例如包含下列之群組：水、醇類諸如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇、脂族和芳族烴類，例如正己烷、苯或甲苯，其可經氟和氯原子取代，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯或二氯苯；醚類，例如乙醚、苯醚、甲基第三丁基醚、異丙基乙基醚、二噁烷、二甘二甲醚、二甲基乙二醇、二甲氧基乙烷(DME)或 THF；腈類諸如甲腈、丁腈或苯甲腈；醯胺類為二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基吡咯啉酮(NMP)或該等溶劑之混合物，特佳者為水、乙腈、二氯甲烷和醇類(乙醇)。

【0059】 本發明化合物(Ia)和(Ib)係用於製備活性殺真菌成分。

【0060】 本發明同樣提供式(VI)之化合物



其中

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 係各自獨立地選自包含下列之群組：CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>Cl；  
 R<sup>4</sup> 係選自包含下列之群組：(C=O)OR<sup>5</sup>；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 係各自獨立地選自包含下列之群組：C<sub>1-6</sub>-烷基。

【0061】 根據本發明之方法係進一步描述於下列實例中。然而，該等實例不應被以限制性方式解釋。

### 【圖式簡單說明】

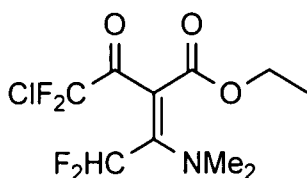
無

### 【實施方式】

【0062】 中間化合物(YI)之示性：

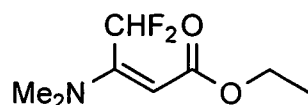
【0063】 2-(2-氯-2,2-二氟乙醯基)-3-(二甲胺基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯：

【0064】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將 BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0.12 ml, 1.0 mmol)加至含 TFEDMA(0.12 ml, 1.0 mmol)之無水二氯甲烷(1 ml)溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於全氘化乙腈(1 ml)中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4-氯-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯(0.20 g, 1.0 mmol)加至含氟化鉀(0.18 g, 3.0 mmol)之 CD<sub>3</sub>CN(2 ml)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在-30°C 下，將第一個鐵氟龍燒瓶中之內含物逐滴加至其中，然後以 <sup>1</sup>H 和 <sup>13</sup>C NMR 光譜分析。將中間化合物(2-(2-氯-2,2-二氟乙醯基)-3-(二甲胺基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯)示性：在 3-(二甲胺基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯存在下呈 2：1 混合物(<sup>1</sup>H NMR)。



<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz, 25°C): δ = 6.36 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.2

Hz), 4.21 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7.2 Hz), 3.07 (t, 3H, NMe, J<sub>H-F</sub> = 1.2 Hz), 2.95 (t, 3H, NMe, J<sub>H-F</sub> = 1.2 Hz), 1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.2 Hz) ppm。  
<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 75 MHz, 25°C) : δ = 185.3 (F<sub>2</sub>ClC-CO), 164.9 (CO), 161.7 (t, C<sub>IV</sub>-NMe<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 25.1 Hz), 119.4 (t, CF<sub>2</sub>Cl, J<sub>C-F</sub> = 304.3 Hz), 108.1 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 244.4 Hz), 98.1 (t, C<sub>IV</sub>, J<sub>C-F</sub> = 4.8 Hz), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (N-Me<sub>2</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>) ppm。



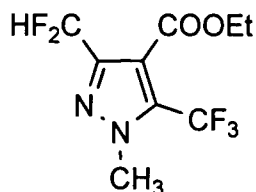
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz, 25°C) : δ = 6.65 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 51.9 Hz), 5.70 (s, 1H, CH), 4.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 3.91 (t, 3H, NMe, J<sub>H-F</sub> = 0.8 Hz), 3.22 (t, 3H, NMe, J<sub>H-F</sub> = 1.2 Hz), 1.31 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Hz) ppm。

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 75 MHz, 25°C) : δ = 171.3 (CO), 163.4 (t, C<sub>IV</sub>-NMe<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 110.5 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 246.7 Hz), 91.1 (t, C<sub>IV</sub>, J<sub>C-F</sub> = 4.4 Hz), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (N-Me<sub>2</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>) ppm。

製備例

實例 1 :

【0065】 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯 :



【0066】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將 BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0.62 ml, 5.0 mmol)加至含 TFEDMA(0.59 ml, 5.0 mmol)之無水二氯甲烷(5 ml)溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈(5 ml)中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯(0.73 ml, 5.0 mmol)加至含氟化鉀

(0.88 g, 15.0 mmol)之無水乙腈(10 ml)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在-30°C下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加甲胛(0.32 ml, 6.0 mmol)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(9 : 1 - 8 : 2)純化殘餘物。獲得呈黃色油之 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(0.99 g, 3.64 mmol, 73%)。

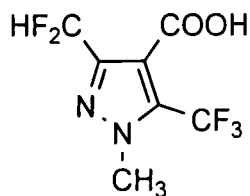
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25°C) :  $\delta$  = 7.00 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54$  Hz), 4.37 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 4.12 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.37 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25°C) :  $\delta$  = 160.2 (CO), 145.7 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 25.6$  Hz), 133.2 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 40.3$  Hz), 119.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 271.2$  Hz), 114.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.0 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.9$  Hz), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 (q, N- $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz, 25°C) :  $\delta$  = -57.6 ( $\text{CF}_3$ ), -116.4 ( $\text{CHF}_2$ ) ppm。

實例 2 :

【0067】 如同實例 1 : 除了使用吡啶代替氟化鉀之外。產率為 63%。

實例 3 :

【0068】 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸 :



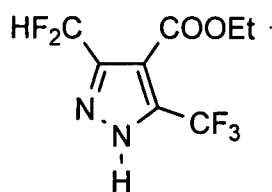
【0069】 將含 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(0.5 g, 1.84 mmol)之乙醇(3 ml)與 8N 氫氧化鈉水溶液(0.7 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘

物溶解在水(10 ml)中並用乙醚(10 ml)萃取。用 1M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈淡黃色固體之 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸(0.44 g, 1.80 mmol, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C) : δ = 7.08 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.5 Hz), 4.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm。

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C) : δ = 165.5 (CO), 146.7 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 18.8 Hz), 134.4 (q, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 30.8 Hz), 118.8 (q, CF<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 202.5 Hz), 112.9 (C<sub>IV</sub> 芳族), 108.7 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 177.0 Hz), 41.1 (q, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 2.3 Hz) ppm。 <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C) : δ = -57.9 (CF<sub>3</sub>), -117.3 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53.5 Hz) ppm。

實例 4 :

【0070】 N-H-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯 :



【0071】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將 BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>(0.31 ml, 2.5 mmol)加至含 TFEDMA(0.30 ml, 2.5 mmol)之無水二氯甲烷(2.5 ml)溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水(2.5 ml)中乙腈。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯(0.37 ml, 2.5 mmol)加至含氟化鉀(0.44 g, 7.5 mmol)之無水乙腈(5 ml)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在-30°C 下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加胼水合物(0.15 ml, 3.0 mmol)並將混合物攪拌 24 小時。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(9 : 1 - 7 : 3)純化殘餘物。獲得呈黃色油之 N-H-3-二氟甲基-5-

三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(0.48 g, 1.88 mmol, 75%), 其當靜置時結晶。

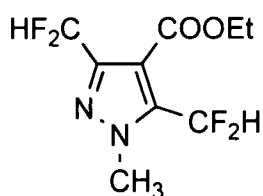
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 11.07 (brs, 1H, NH), 7.22 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.5$  Hz), 4.39 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz), 1.38 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 160.4 (CO), 142.2 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 18.3$  Hz), 142.2 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 32.0$  Hz), 119.7 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 268.1$  Hz), 111.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 107.4 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.5$  Hz), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = -62.5 ( $\text{CF}_3$ ), -117.1 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53.5$  Hz) ppm.

實例 5 :

【0072】 如同實例 3 : 除了使用吡啶代替氟化鉀之外。產率為 67%。

實例 6 :

【0073】 N-甲基-3,5-雙(二氟甲基)-4-吡唑羧酸乙酯 :



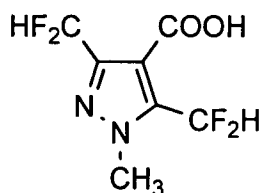
【0074】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.24 ml, 10.0 mmol) 加至含 TFEDMA (1.20 ml, 10.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (10 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (10 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 (1.03 ml, 10.0 mmol) 加至含吡啶 (1.6 ml, 20.0 mmol) 之無水乙腈 (20 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室

溫下逐滴添加甲胛(0.79 ml, 15.0 mmol)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(10 : 0 - 8 : 2)純化殘餘物。(10 : 0 至 8 : 2)。獲得呈無色油之 N-甲基-3,5-二氟甲基-4-吡啶羧酸乙酯(1.75 g, 6.89 mmol, 69%), 其當靜置時結晶。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.48 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 52.6$  Hz), 7.04 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.8$  Hz), 4.38 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.12 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.39 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 161.1 (CO), 145.3 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 24.9$  Hz), 138.2 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 24.1$  Hz), 112.9 (m,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.1 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.6$  Hz), 107.2 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 236.3$  Hz), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 (t, N- $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = -117.00 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53.8$  Hz), -117.04 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 52.6$  Hz) ppm。

實例 7 :

【0075】 N-甲基-3,5-雙(二氟甲基)-4-吡啶羧酸 :



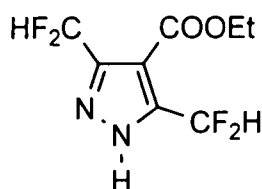
【0076】 將含乙醇(3 ml)之 N-甲基-3,5-二氟甲基-4-吡啶羧酸乙酯(0.5 g, 2.0 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(0.8 ml)逐漸混合, 並在室溫下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑; 將殘餘物溶解在水(10 ml)中並用乙醚(10 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1, 接著用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾, 及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈無色固體之 N-甲基-3,5-二氟甲基-4-吡啶羧酸(0.44 g, 1.95 mmol, 97%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 12.16 (brs, 1H, COOH), 7.48

(t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 52.4 Hz), 7.08 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.6 Hz), 4.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C) : δ = 166.9 (CO), 146.4 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.1 Hz), 139.2 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 24.4 Hz), 111.5 (C<sub>IV</sub> 芳族), 108.8 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 238.1 Hz), 106.9 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 237.0 Hz), 39.9 (t, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz) ppm。 <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C) : δ = -117.1 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 52.6 Hz), -117.3 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53.7 Hz) ppm。

實例 8 :

【0077】 N-H-3,5-雙(二氟甲基)-4-吡唑羧酸乙酯 :



【0078】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將 BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1.85 ml, 15.0 mmol)加至含 TFEDMA(1.76 ml, 15.0 mmol)之無水二氯甲烷 (15 ml)溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈(15 ml)中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4-二氟乙醯乙酸乙酯(1.55 ml, 15 mmol)加至含氟化鉀(2.61 g, 45 mmol)之無水乙腈(30 ml)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在-30°C 下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加胼水合物(1.1 ml, 22.5 mmol)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(9 : 1 - 7 : 3)純化殘餘物。分離呈無色固體之 N-H-3,5-二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(2.02 g, 8.40 mmol, 56%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C) : δ = 7.15 (t, 2H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.6 Hz), 4.39 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 1.39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Hz) ppm。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C) : δ = 161.1 (CO), 143.8 (t, C<sub>IV</sub>



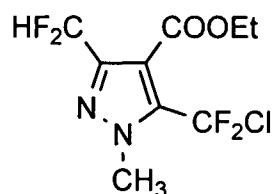
芳族,  $J_{C-F} = 23.1$  Hz), 111.6 ( $C_{IV}$  芳族), 108.2 (t,  $CHF_2$ ,  $J_{C-F} = 238.4$  Hz), 61.7 ( $CH_2$ ), 13.9 ( $CH_3$ ) ppm。  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 282 MHz, 25°C):  $\delta = -117.3$  ( $CHF_2$ ,  $J_{F-H} = 53.6$  Hz) ppm。

實例 9 :

【0079】 如同實例 8 : 除了使用吡啶代替氟化鉀之外。產率為 29%。

實例 10 :

【0080】 N-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯 :

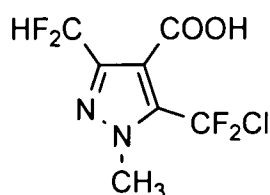


【0081】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $BF_3 \cdot OEt_2$  (1.24 ml, 10.0 mmol) 加至含 TFEDMA (1.20 ml, 10.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (10 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (10 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4-氯-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 (2.0 g, 10.0 mmol) 加至含吡啶 (2.42 ml, 30.0 mmol) 之無水乙腈 (20 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ C$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加甲胛 (0.79 ml, 15.0 mmol) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (10 : 0 - 8 : 2) 純化殘餘物。分離呈無色液體之 N-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯 (2.07 g, 7.18 mmol, 72%)。  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C):  $\delta = 6.97$  (t, 1H,  $CHF_2$ ,  $J_{H-F} = 53.9$  Hz), 4.37 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.10 (t, 3H, N- $CH_3$ ,  $J_{H-F} = 2.2$  Hz), 1.38 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz) ppm。  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz,

25°C) :  $\delta = 160.3$  (CO), 145.3 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.7 Hz), 137.5 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 33.3 Hz), 119.9 (t, CF<sub>2</sub>Cl, J<sub>C-F</sub> = 288.8 Hz), 112.7 (C<sub>IV</sub> 芳族), 109.1 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 237.8 Hz), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (t, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 4.6 Hz), 13.7 (CH<sub>3</sub>) ppm。 <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C) :  $\delta = -47.9$  (CF<sub>2</sub>Cl), -116.7 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53.9 Hz) ppm。

### 實例 11

【0082】 N-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸：

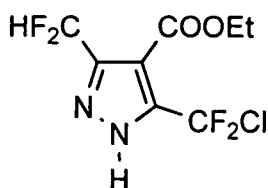


【0083】 將含乙醇(3 ml)之 N-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(0.5 g, 1.73 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(0.7 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(10 ml)中並用乙醚(10 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯萃取(3 x 10 ml)。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈無色固體之 N-甲基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸(0.36 g, 1.38 mmol, 80%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C) :  $\delta = 12.15$  (brs, 1H, COOH), 7.07 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.6 Hz), 4.15 (t, 3H, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>H-F</sub> = 2.1 Hz) ppm。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C) :  $\delta = 165.8$  (CO), 146.4 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.3 Hz), 138.9 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 33.6 Hz), 119.6 (t, CF<sub>2</sub>Cl, J<sub>C-F</sub> = 289.4 Hz), 111.15 (C<sub>IV</sub> 芳族), 108.8 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 238.4 Hz), 41.0 (t, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 4.9 Hz) ppm。 <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C) :  $\delta = -48.1$  (CF<sub>2</sub>Cl), -117.2 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53.6 Hz) ppm。

### 實例 12：

【0084】 N-H-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯：

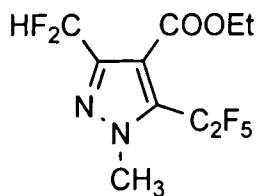


【0085】 在鐵氟龍燒瓶中於氬氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.62 ml, 5.0 mmol) 加至含 TFEDMA (0.59 ml, 5.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (5 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4-氯-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 (1.0 g, 5.0 mmol) 加至含吡啶 (1.19 g, 15 mmol) 之無水乙腈 (10 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加胼水合物 (0.37 ml, 7.5 mmol) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (9 : 1 - 7 : 3) 純化殘餘物。分離呈淡黃色油之 N-H-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯 (0.99 g, 3.61 mmol, 72%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = 11.62 (brs, 1H, NH), 7.25 (t, 2H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.5$  Hz), 4.41 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.41 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = 160.6 (CO), 146.3 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 32.3$  Hz), 142.7 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 29.3$  Hz), 121.3 (t,  $\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 287.3$  Hz), 110.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.1 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 240.2$  Hz), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = -49.6 ( $\text{CF}_2\text{Cl}$ ), -116.8 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53.5$  Hz) ppm。

實例 13：

【0086】 N-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯：



【0087】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.24 ml, 10.0 mmol) 加至含 TFEDMA (1.20 ml, 10.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (10 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (10 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,5,5,5-五氟乙醯乙酸乙酯 (1.75 ml, 10.0 mmol) 加至含吡啶 (2.42 ml, 30.0 mmol) 在無水乙腈 (20 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加甲胛 (0.79 ml, 15.0 mmol) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (10 : 0 - 8 : 2) 純化殘餘物。分離呈無色液體之 N-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶羧酸乙酯 (2.42 g, 7.52 mmol, 75%)。

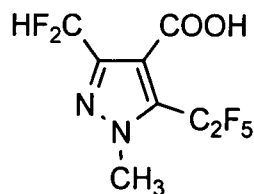
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = 7.00 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.9$  Hz), 4.35 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.10 (t, 3H, N- $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{H-F}} = 2.2$  Hz), 1.35 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Hz) ppm。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = 160.2 (CO), 146.1 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 25.6$  Hz), 131.1 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 29.6$  Hz), 118.6 (qt,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 287.1$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 37.7$  Hz), 116.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.98 (tq,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 192.0$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 41.7$  Hz), 109.1 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 238.1$  Hz), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 (t, N- $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 4.3$  Hz), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = -83.7 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -109.5 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -116.8 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53.9$  Hz) ppm。

實例 14 :

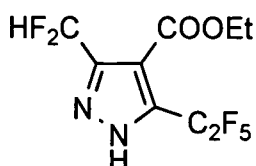
【0088】 N-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶羧酸 :



【0089】 將含乙醇(3 ml)之 N-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯(0.5 g, 1.55 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(0.6 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(10 ml)中並用乙醚(10 ml)萃取，用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈無色固體之 N-甲基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸(0.44 g, 1.50 mmol, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C) : δ = 11.16 (brs, 1H, COOH), 7.09 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.6 Hz), 4.15 (t, 3H, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>H-F</sub> = 2.4 Hz) ppm。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C) : δ = 165.2 (CO), 147.2 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.2 Hz), 132.5 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 29.8 Hz), 118.5 (qt, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 287.0 Hz, J<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 37.5 Hz), 114.6 (C<sub>IV</sub> 芳族), 109.9 (tq, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 258.0 Hz, J<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 41.7 Hz), 108.8 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 238.6 Hz), 41.4 (t, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 4.8 Hz) ppm。

實例 15 :

【0090】 N-H-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯：



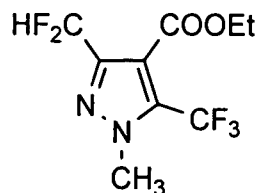
【0091】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將 BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1.24 ml, 10.0 mmol)加至含 TFEDMA(1.20 ml, 10.0 mmol)之無水二氯甲烷(10 ml)溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪

拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈(10 ml)中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,5,5,5-五氟乙醯乙酸乙酯(1.75 ml, 10.0 mmol)加至含吡啶(2.42 ml, 30.0 mmol)之無水乙腈(20 ml)溶液中並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加胼水合物(0.74 ml, 15.0 mmol)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(10 : 0 - 8 : 2)純化殘餘物。分離呈無色油之 N-H-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶羧酸乙酯(2.06 g, 6.70 mmol, 67%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ) :  $\delta$  = 12.69 (brs, 1H, COOH), 7.26 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.5$  Hz), 4.40 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.39 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Hz) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ) :  $\delta$  = 160.6 (CO), 141.8 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 25.9$  Hz), 141.1 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 31.7$  Hz), 118.7 (qt,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 286.6$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 36.3$  Hz), 113.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 110.1 (tq,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 252.9$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 39.5$  Hz), 107.5 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 238.8$  Hz), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。 $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ) :  $\delta$  = -83.2 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -110.1 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -117.2 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53.5$  Hz) ppm。

實例 16：

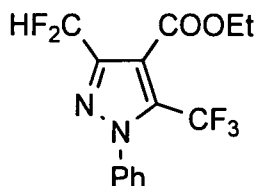
【0092】 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯：



【0093】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將 17%含  $\text{BF}_3$  (0.34 g, 5 mmol)之乙腈(0.76 ml)溶液加至含 TFEDMA(0.59 ml, 5.0 mmol)之  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml)溶液中。將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯(0.73 ml, 5.0 mmol)加至含氟化鉀(0.88 g, 15.0 mmol)之無水乙腈(10 ml)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加甲胛(0.32 ml, 6.0 mmol)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(9 : 1 - 8 : 2)純化殘餘物。分離呈黃色油之 N-甲基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(0.95 g)。

實例 17：

【0094】 N-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯：



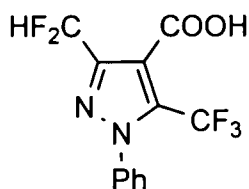
【0095】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2.5 ml, 20.0 mmol)加至含 TFEDMA(2.4 ml, 20.0 mmol)之無水二氯甲烷(20 ml)溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈(20 ml)中。在第二個鐵氟龍燒瓶

中，將 4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯(2.8 ml, 20.0 mmol)加至含吡啶(4.7 g, 60.0 mmol)之無水乙腈(40 ml)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在 -30°C 下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加苯肼(3.0 ml, 30.0 mmol)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(9 : 1)純化殘餘物。分離呈無色固體之 N-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡啶羧酸乙酯(4.47 g, 13.4 mmol, 67%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25°C) :  $\delta$  = 7.55-7.42 (m, 5H, N-Ph), 7.05 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}}$  = 53.7 Hz), 4.42 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7.1 Hz), 1.40 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  = 7.1 Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25°C) :  $\delta$  = 160.3 (CO), 146.7 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}}$  = 26.2 Hz), 138.8 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  苯基), 133.8 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}}$  = 40.1 Hz), 130.4 (CH 苯基), 129.3 (CH 苯基), 125.9 (CH 苯基), 118.6 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}}$  = 271.9 Hz), 115.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.2 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}}$  = 238.4 Hz), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz, 25°C) :  $\delta$  = -56.8 ( $\text{CF}_3$ ), -117.3 ppm。

實例 18 :

【0096】 N-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡啶羧酸 :



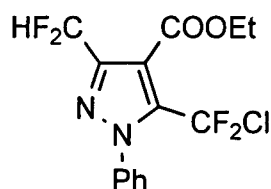
【0097】 將含 N-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡啶羧酸乙酯(3.0 g, 9.0 mmol)之乙醇(15 ml)與 8N 氫氧化鈉水溶液(3.4 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(40 ml)中並用乙醚(20 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉



乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈無色固體之 N-苯基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸(2.58 g, 8.43 mmol, 94%)。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 11.53$  (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ ), 7.58-7.44 (m, 5H, N-苯基), 7.15 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.5$  Hz) ppm。  
 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 165.8$  (CO), 147.6 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 25.8$  Hz), 138.7 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  苯基), 135.1 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 40.4$  Hz), 130.6 (CH 苯基), 129.4 (CH 苯基), 125.9 (CH 苯基), 118.4 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 272.3$  Hz), 114.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 108.9 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 239.0$  Hz) ppm。  
 $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -56.8$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-117.8$  ( $\text{CHF}_2$ ) ppm。

實例 19：

【0098】 N-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯：

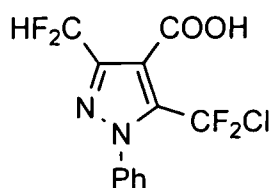


【0099】 在鐵氟龍燒瓶中於氬氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2.5 ml, 20.0 mmol) 加至含 TFEDMA (2.4 ml, 20.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (20 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (20 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4-氯-4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 (4.0 g, 20.0 mmol) 加至含吡啶 (4.7 g, 60.0 mmol) 之無水乙腈 (40 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加苯肼 (3.0 ml, 30.0 mmol) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (9:1) 純化殘餘物。分離呈無色固體之 N-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯 (3.67 g, 10.5 mmol, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.55\text{-}7.45$  (m, 5H, N-Ph), 7.03 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.7$  Hz), 4.42 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.41 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 160.5$  (CO), 146.5 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 26.3$  Hz), 138.9 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  苯基), 138.3 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 32.7$  Hz), 130.3 (CH 苯基), 129.2 (CH 苯基), 126.2 (CH 苯基), 119.5 (t,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 290.0$  Hz), 115.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.3 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 238.4$  Hz), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -46.6$  ( $\text{CF}_2\text{Cl}$ ),  $-117.3$  ( $\text{CHF}_2$ ) ppm.

實例 20 :

【00100】 N-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸 :



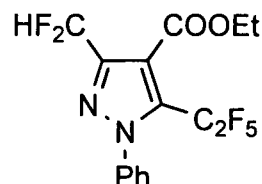
【00101】 將含乙醇(15 ml)之 N-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(3.0 g, 8.56 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(3.2 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(40 ml)中並用乙醚(20 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈無色固體之 N-苯基-3-二氟甲基-5-氯二氟甲基-4-吡唑羧酸(2.74 g, 8.49 mmol, 99%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.57\text{-}7.47$  (m, 5H, N-苯基), 7.12 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.5$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 165.9$  (CO), 147.4 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 25.8$  Hz), 139.8 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz), 138.9 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  苯基), 130.5 (CH 苯基), 129.3 (CH 苯基), 126.2 (CH 苯基), 119.2 (t,  $\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 290.6$

Hz), 112.1 ( $C_{IV}$  芳族), 108.9 (t,  $CHF_2$ ,  $J_{C-F} = 239.0$  Hz) ppm.  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 282 MHz, 25°C):  $\delta = -46.9$  ( $CF_2Cl$ ),  $-117.8$  ( $CHF_2$ ) ppm.

實例 21 :

【00102】 N-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯 :



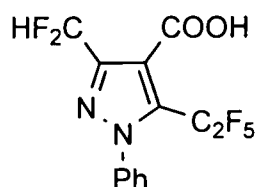
【00103】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $BF_3 \cdot OEt_2$  (2.5 ml, 20.0 mmol) 加至含 TFEDMA (2.4 ml, 20.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (20 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (20 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,5,5,5-五氟乙醯乙酸乙酯 (3.5 ml, 11.4 mmol) 加至含吡啶 (2.7 g, 34.4 mmol) 之無水乙腈 (40 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ C$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加苯肼 (2.0 ml, 20.0 mmol) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (9 : 1) 純化殘餘物。分離呈米色固體之 N-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯 (3.73 g, 9.70 mmol, 85%)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C):  $\delta = 7.58-7.35$  (m, 5H, N-Ph), 7.04 (t, 1H,  $CHF_2$ ,  $J_{H-F} = 53.8$  Hz), 4.40 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.38 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.2$  Hz) ppm.  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz, 25°C):  $\delta = 165.8$  (CO), 147.6 (t,  $C_{IV}$  芳族,  $J_{C-F} = 25.8$  Hz), 138.7 (N- $C_{IV}$  苯基), 135.1 (q,  $C_{IV}$  芳族,  $J_{C-F} = 40.4$  Hz), 130.6 (CH 苯基), 129.4 (CH 苯基), 125.9 (CH 苯基), 118.4 (qt,  $CF_3$ ,  $J^1_{C-F} = 287.5$  Hz,  $J^3_{C-F} = 37.5$  Hz), 116.4 ( $C_{IV}$  芳族), 109.6 (tq,  $CF_2$ ,  $J^1_{C-F} = 255.3$  Hz,  $J^3_{C-F} = 41.6$

Hz), 109.4 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 238.6 Hz), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C): δ = -83.6 (CF<sub>3</sub>), -107.1 (CF<sub>2</sub>), -117.3 (CHF<sub>2</sub>) ppm.

實例 22 :

【00104】 N-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸 :

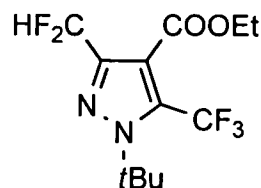


【00105】 將含乙醇(15 ml)之 N-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯(3.0 g, 7.81 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(3.0 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(40 ml)中並用乙醚(20 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈無色固體之 N-苯基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸(2.71 g, 7.61 mmol, 98%)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C): δ = 7.60-7.37 (m, 5H, N-苯基), 7.14 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.6 Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (MeOD, 75 MHz, 25°C): δ = 164.0 (CO), 148.6 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.6 Hz), 141.4 (N-C<sub>IV</sub> 苯基), 133.4 (CH 苯基), 133.1 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 29.1 Hz), 131.7 (CH 苯基), 130.0 (CH 苯基), 120.6 (qt, CF<sub>3</sub>, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 287.6 Hz, J<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 37.9 Hz), 120.1 (C<sub>IV</sub> 芳族), 112.3 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 236.4 Hz), 112.1 (tq, CF<sub>2</sub>, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 262.5 Hz, J<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 40.5 Hz) ppm. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C): δ = -83.5 (CF<sub>3</sub>), -107.1 (CF<sub>2</sub>), -117.9 (CHF<sub>2</sub>) ppm.

實例 23 :

【00106】 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙

酯：

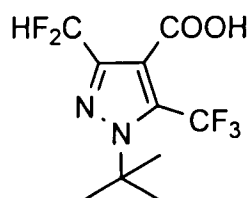


【00107】 在鐵氟龍燒瓶中於氬氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2.7 ml, 22.0 mmol) 加至含 TFEDMA (2.5 ml, 22.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (20 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (20 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯 (2.8 ml, 20.0 mmol) 加至含吡啶 (7.1 g, 90.0 mmol) 之無水乙腈 (40 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。將第三丁基胍鹽酸鹽 (3.74 g, 30.0 mmol) 加至氫氧化鉀 (1.68 g, 30 mmol) 在甲醇 (10 ml) 中的溶液並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後將此混合物加至先前製備之中間物 (2-(2,2,2-三氟乙醯基)-3-(二甲胺基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (9 : 1) 純化殘餘物。分離呈黃色油之 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡啶羧酸乙酯 (3.29 g, 10.5 mmol, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = 6.80 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54.0$  Hz), 4.37 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.70 (s, 9H, tBu), 1.36 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = 161.5 (CO), 141.9 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 27.8$  Hz), 131.5 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 40.6$  Hz), 119.3 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 270.7$  Hz), 116.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.9 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 236.7$  Hz), 66.0 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  tBu), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 (q,  $\text{CH}_3$  tBu,  $J_{\text{C-F}} = 2.4$  Hz), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  = -53.3 ( $\text{CF}_3$ ), -114.4 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54.0$  Hz) ppm。

實例 24：

【00108】 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸：

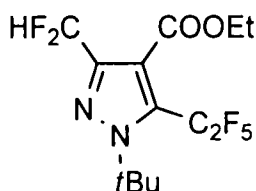


【00109】 將含乙醇(15 ml)之 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸乙酯(2.48 g, 7.9 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(3.0 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(40 ml)中並用乙醚(20 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈黃色固體之 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-三氟甲基-4-吡唑羧酸(2.15 g, 7.52 mmol, 94%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 6.92$  (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.8$  Hz), 1.74 (s, 9H, tBu) ppm。 $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 166.8$  (CO), 142.9 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 26.9$  Hz), 132.9 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 41.1$  Hz), 119.1 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 271.1$  Hz), 115.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 109.5 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.5$  Hz), 66.7 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  tBu), 29.9 (q,  $\text{CH}_3$  tBu,  $J_{\text{C-F}} = 2.5$  Hz) ppm。 $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -54.0$  ( $\text{CF}_3$ ), -116.0 ( $\text{CHF}_2$ ) ppm。

實例 25：

【00110】 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡唑羧酸乙酯：

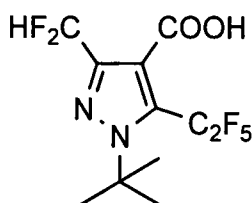


【00111】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2.7 ml, 22.0 mmol) 加至含 TFEDMA (2.5 ml, 22.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (20 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (20 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4,5,5,5-五氟乙醯乙酸乙酯 (4.68 g, 20.0 mmol) 加至含吡啶 (7.1 g, 90.0 mmol) 之無水乙腈 (40 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。在  $-30^\circ\text{C}$  下，將第一個燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。然後在室溫下逐滴添加第三丁基胍鹽酸鹽 (3.74 g, 30.0 mmol) 並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物 (9 : 1) 純化殘餘物。分離呈無色油之 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶羧酸乙酯 (2.41 g, 6.61 mmol, 33%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta = 6.83$  (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54.1$  Hz), 4.35 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.69 (s, 9H, tBu), 1.34 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta = 161.2$  (CO), 142.8 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 27.3$  Hz), 130.0 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 31.0$  Hz), 118.6 (qt,  $\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 287.8$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 38.3$  Hz), 118.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 110.8 (tq,  $\text{CF}_2$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 258.1$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 41.0$  Hz), 110.0 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.2$  Hz), 67.6 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  tBu), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 (t,  $\text{CH}_3$  tBu,  $J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) :  $\delta = -80.7$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-100.8$  ( $\text{CF}_2$ ),  $-115.5$  ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54.1$  Hz) ppm。

實例 26 :

【00112】 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-五氟乙基-4-吡啶羧酸 :



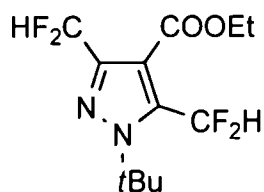
【00113】 將含乙醇 (10 ml) 之 N-第三丁基-3-二氟甲基-5-五氟

乙基-4-吡唑羧酸乙酯(2.0 g, 5.50 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(2.0 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(40 ml)中並用乙醚(20 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH 1，接著用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈黃色固體之 N-第三丁基-3,5-雙(二氟甲基)-4-吡唑羧酸(1.83 g, 5.44 mmol, 99%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 11.4 (brs, 1H, COOH), 7.01 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53.9$  Hz), 1.78 (s, 9H, tBu) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 166.5 (CO), 143.9 (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 26.3$  Hz), 131.5 (q,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 31.0$  Hz), 120.0 (qt,  $\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 288.1$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 38.1$  Hz), 117.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族), 110.6 (tq,  $\text{CF}_2$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 258.7$  Hz,  $J^3_{\text{C-F}} = 41.2$  Hz), 109.5 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.9$  Hz), 68.3 (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  tBu), 30.6 (t,  $\text{CH}_3$  tBu,  $J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = -80.3 ( $\text{CF}_3$ ), -100.4 ( $\text{CF}_2$ ), -116.3 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53.9$  Hz) ppm。

實例 27：

【00114】 N-第三丁基-3,5-雙(二氟甲基)-4-吡唑羧酸乙酯：



【00115】 在鐵氟龍燒瓶中於氫氣下，將  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2.7 ml, 22.0 mmol) 加至含 TFEDMA (2.5 ml, 22.0 mmol) 之無水二氯甲烷 (20 ml) 溶液中。在減壓下除去二氯甲烷之前，將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後將殘留物溶於無水乙腈 (20 ml) 中。在第二個鐵氟龍燒瓶中，將 4,4-二氟乙醯乙酸乙酯 (2.8 ml, 20.0 mmol) 加至含吡啶 (7.1 g, 90.0 mmol) 之無水乙腈 (40 ml) 溶液中，並將混合物在室溫下攪

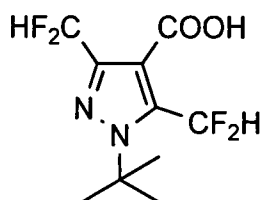


拌 15 分鐘。在  $-30^{\circ}\text{C}$  下，將第一個鐵氟龍燒瓶中之內含物逐滴加至其中。在冷浴中使反應混合物至室溫並攪拌過夜。將第三丁基胼鹽酸鹽(3.74 g, 30.0 mmol)加至氫氧化鉀(1.68 g, 30 mmol)在甲醇(10 ml)中的溶液並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後將此混合物加至先前製備之中間物(2-(2,2-二氟乙醯基)-3-(二甲胺基)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯)並將混合物攪拌過夜。在減壓下除去溶劑及藉由急驟層析法在矽凝膠上用戊烷類/乙醚混合物(9 : 1)純化殘餘物。分離呈橙色油之 N-第三丁基-3,5-二(二氟甲基)-4-吡唑羧酸乙酯(1.77 g, 5.98 mmol, 30%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7.71$  (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 52.9$  Hz),  $6.97$  (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54.0$  Hz),  $4.37$  (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz),  $1.71$  (s, 9H, tBu),  $1.39$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Hz) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 161.9$  (CO),  $143.4$  (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 25.5$  Hz),  $137.9$  (t,  $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族,  $J_{\text{C-F}} = 24.8$  Hz),  $114.5$  ( $\text{C}_{\text{IV}}$  芳族),  $109.9$  (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237.3$  Hz),  $106.8$  (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 238.3$  Hz),  $65.3$  (N- $\text{C}_{\text{IV}}$  tBu),  $61.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.0$  (t,  $\text{CH}_3$  tBu,  $J_{\text{C-F}} = 3.4$  Hz),  $14.0$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm。  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = -111.5$  ( $\text{CHF}_2$ ),  $-116.0$  ( $\text{CHF}_2$ ) ppm。

實例 28 :

【00116】 N-第三丁基-3,5-雙(二氟甲基)-4-吡唑羧酸 :

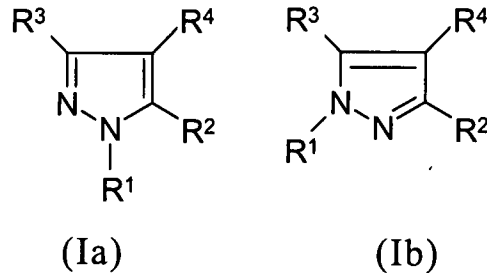


【00117】 將含乙醇(23 ml)之 N-第三丁基-3,5-二(二氟甲基)-4-吡唑羧酸乙酯(3.40 g, 11.5 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(4.3 ml)逐漸混合並在室溫下攪拌 3 小時。藉由旋轉蒸發除去溶劑；將殘餘物溶解在水(40 ml)中並用乙醚(20 ml)萃取。用 6M HCl 酸化至 pH

1，接著用乙酸乙酯萃取(3 x 30 ml)。將合併之有機相經過硫酸鈉乾燥及過濾，及藉由旋轉蒸發除去溶劑。分離呈淡紅色固體之 N-第三丁基-3,5-二(二氟甲基)-4-吡啶羧酸(3.0 g, 11.2 mmol, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C) : δ = 7.72 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 52.7 Hz), 7.06 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53.7 Hz), 1.75 (s, 9H, tBu) ppm。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C) : δ = 167.25 (CO), 144.5 (t, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.3 Hz), 138.8 (q, C<sub>IV</sub> 芳族, J<sub>C-F</sub> = 25.1 Hz), 113.0 (C<sub>IV</sub> 芳族), 109.4 (t, CF<sub>2</sub>H, J<sub>C-F</sub> = 237.7 Hz), 106.5 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 238.8 Hz), 65.9 (N-C<sub>IV</sub> tBu), 30.0 (t, CH<sub>3</sub> tBu, J<sub>C-F</sub> = 3.5 Hz) ppm。 <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C) : δ = -112.5 (CHF<sub>2</sub>), -117.4 (CHF<sub>2</sub>) ppm。

## 申請專利範圍

1. 一種製備式(Ia)和(Ib)之 3,5-雙(氟烷基)吡唑類之方法，



其中

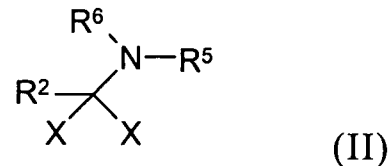
$R^1$  係選自包含下列之群組：H、 $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基或  $C_{7-19}$ -烷基芳基、 $CH_2CN$ 、 $CH_2CX_3$ 、 $CH_2COOH$ 、 $CH_2COO-(C_{1-12})$ -烷基，及

X 獨立為 F、Cl、Br、I；

$R^2$  和  $R^3$  係各自獨立地選自  $C_1-C_6$ -鹵烷基；

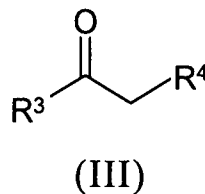
$R^4$  係選自包含下列之群組：H、Hal、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、CN 和  $(C=O)NR^5R^6$ 、其中  $R^5$  和  $R^6$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基和  $C_{7-19}$ -烷基芳基，或其中  $R^5$  和  $R^6$  與彼等所鍵結之氮原子一起可形成五或六員環；

其特徵在於，在步驟 A)中，式(II)之  $\alpha,\alpha$ -二鹵胺類

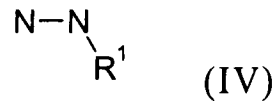


其中 X 為 Cl 或 F，

與式(III)之化合物反應



其中該  $R^2$  和  $R^3$  基團各自如上述所定義，  
在步驟 B) 中，該產物與式(IV)之肼類反應



其中  $R^1$  如上述所定義。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於

$R^1$  係選自包含下列之群組：H、 $C_{1-12}$ -烷基、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{COO}-(C_{1-12})$ -烷基，及

$R^2$  和  $R^3$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_2\text{Cl}$ ；

$R^4$  係選自包含下列之群組： $\text{COOH}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$  和  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ，其中  $R^5$  和  $R^6$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基和  $C_{7-19}$ -烷基芳基，或其中  $R^5$  和  $R^6$  與彼等所鍵結之氮原子一起可形成五或六員環。

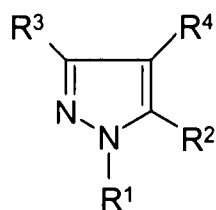
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於

$R^1$  係選自包含下列之群組：H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{COO}-(C_{1-12})$ -烷基，及

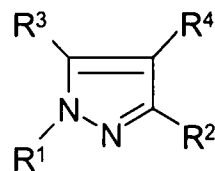
$R^2$  和  $R^3$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_2\text{Cl}$ ；

$R^4$  係選自包含下列之群組： $\text{COOH}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ 。

4. 一種式(Ia)或(Ib)之 3,5-雙(氟烷基)吡唑類，



(Ia)



(Ib)

其中

$R^1$  係選自 H、 $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基或  $C_{7-19}$ -烷基芳基、 $CH_2CN$ 、 $CH_2CX_3$ 、 $CH_2COOH$ 、 $CH_2COO-(C_{1-12})$ -烷基；

X 獨立為 F、Cl、Br、I；

$R^2$  和  $R^3$  係選自  $C_1-C_6$ -鹵烷基，

$R^4$  係選自下列之群組：H、F、Cl、Br、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、 $CN$  和  $(C=O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  和  $R^6$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{6-18}$ -芳基、 $C_{7-19}$ -芳基烷基和  $C_{7-19}$ -烷基芳基，或其中  $R^5$  和  $R^6$  與彼等所鍵結之氮原子一起可形成五或六員環。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之式(Ia)及(Ib)之化合物，其特徵在於

$R^1$  係選自 H、甲基、 $CH_2COOH$ 、 $CH_2COOR^5$ 、 $CH_2CN$ 、 $CH_2CX_3$ ；  
X 獨立為 F、Cl；

$R^2$  和  $R^3$  係選自二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基和 1,1,1-三氟丙-2-基；

$R^4$  係選自包含下列之群組：H、BR、 $COOCH_3$ 、 $COOEt$ 、 $COOC_3H_7$ 、 $CN$  和  $CONMe_2$ 、 $CONEt_2$ 。

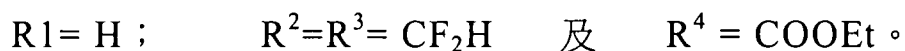
6. 根據申請專利範圍第 4 項之式(Ia)及(Ib)之化合物，其特徵在於

$R^1$  係選自 H、 $CH_2COOH$ 、 $CH_2COOMe$ 、 $CH_2CN$ ，

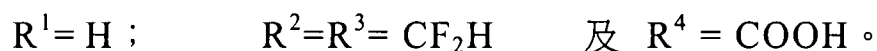
$R^2$  和  $R^3$  係選自由下列所組成之群組：三氟甲基、二氟甲基、二氯氟甲基、五氟乙基；

$R^4$  係選自由下列所組成之群組：H、Br、 $COOH$ 。

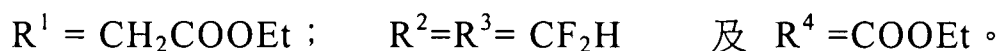
7. 根據申請專利範圍第 4 項之式(Ia)及(Ib)之化合物，其特徵在於



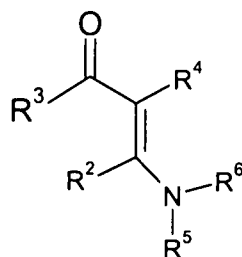
8. 根據申請專利範圍第 4 項之式(Ia)及(Ib)之化合物，其特徵在於



9. 根據申請專利範圍第 4 項之式(Ia)及(Ib)之化合物，其特徵在於



10. 一種式(VI)之化合物，



其中

$R^2$  和  $R^3$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ ；

$R^4$  係選自包含下列之群組： $(C=O)OR^5$ ；

$R^5$  和  $R^6$  係各自獨立地選自包含下列之群組： $C_{1-6}$ -烷基。

11. 一種根據申請專利範圍第 4 項之式(Ia)及(Ib)之化合物供製備活性殺真菌成分之用途。